

전립선비대증

전립선비대증의 약물요법의 원리

저자 송영천
소속 삼육대학교 약학대학 교수
약학정보원 학술자문위원

개요

양성전립선비대증(BPH : Benign prostatic hyperplasia)은 전립선의 크기가 증가하고 방광에서 소변의 저장과 배출기능의 손상에 따른 하부요로 배뇨증상을 통칭하는 하부요로증상이다. 이 질환은 50세 이상의 남성에서 빈발하는 질병으로 전립선의 요도 주위 영역에 큰 결절을 형성하여 이것이 확대 되면서 방광하부의 요도를 압박하여 요도폐색을 일으키게 된다. 증상은 요도폐색에 따라 소변이 감소하고 각종 방광자극 증상으로 빈뇨감, 잔뇨감, 절박뇨(소변을 참을 수 없는 증상) 등이 있다. 치료는 약물요법, 비침습적 시술, 침습적 수술, 대체요법제제 등이 있다.

키워드

전립선비대증(BPH), 5- α -reductase inhibitor, α -adrenergic antagonist, testosterone, PSA, dihydrotestosterone(DHT)



1. 개요

(1) 서론

① 전립선의 구조와 기능

전립선은 호두 크기와 모양을 하고 있으며 약 1온스(28g)의 무게를 가지고 있다. 직장의 앞쪽, 방광아래에서 요도를 둘러싸는 형태를 취하고 있다. 전립선의 주된 기능은 정액을 생산하여 요도로 배출시키는 것을 주로 하는 남성의 생식기관이다. 정액의 60%는 정낭에서 생성되고, 30%는 전립선에서, 5%정도는 요도에서 생성되는 분비물로 구성된다.

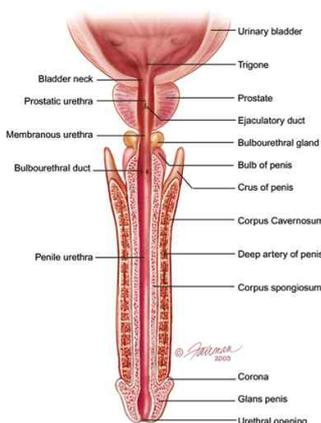


그림 전립선 및 남성 생식기 1)

② 전립선비대증이란?

전립선비대증은 남성의 연령증가와 함께 호르몬 교란에 의해 전립선이 양성 원인이 아닌 과형성에 의해 야기 되는 비뇨기 질환이다. 전립선의 증식으로 인해 요도를 압박할 수 있고 일반적으로 BPH라고 말하는 하부요로기 증상(LUTS : lower urinary tract symptoms)인 전립선비대증 증상이 나타나게 된다.

③ 전립선비대증의 역학

역학적으로 미국에서는 40세 이상의 남성의 25%가 전립선비대증관련 배뇨 증상을 가지고 있으며 80대 연령의 모든 남성의 20~30% 정도는 전립선비대증으로 인한 심각한 배뇨장애로 전립선 절제술이 필요한 것으로 평가 되었다.²⁾ 또한 50대까지는 남성의 50%, 80대는 75%가 전립선비대증의 조직학적인 근거를 보이고 있으며 이 사람들 중 40~50%가 유의미한 임상증상을 나타내게 된다.³⁾ 40세 이전 성인의 전립선은 대략 15~20g정도의 크기이나 40대 이후 연령의 증가와 함께 전립선의 크기가 커지고 이로 인해 전립선비대증 증상을 나타내게 된다.

(2) 전립선비대증의 위험요인과 병태생리

① 전립선비대증의 위험요인

전립선비대증의 위험요인으로 알려진 것은 다음과 같다.

- 비만
- 신체활동 부족
- 사정기능장애
- 노화
- BPH 가족력

② 병태생리

고환과 부신은 각각 순환 testosterone의 90%와 10%를 생산해낸다. Testosterone은 전립선 세포내로 들어가고 거기서 대부분 type II 5-alpha-reductase에 의해 dihydrotestosterone으로 활성화 되고 이것이 세포질 수용체와 결합하게 된다. 이 복합체는 핵으로 들어가서 전립선 선조직의 성장을 촉진하는 단백질 합성의 변화를 유도한다. 그러므로 finasteride나 dutasteride와 같은 5-alpha-reductase inhibitor와 같은 약물은 양성전립선비대증의 주요 병인을 차단하게 되는 것이다.

전립선은 두개의 조직으로 구성된다. 한 가지는 PSA(prostatic specific antigen)을 포함하는 전립선 분비물을 생산하는 선조직(glandular tissue) 또는 상피조직(epithelial tissue)이고 다른 하나는 근육 또는 기질 조직이다. Androgen은 선조직의 성장을 촉진하는 반면 기질조직에 직접적으로 영향을 주지는 않는다. 기질조직의 성장은 estrogen에 의해 촉진된다고 추정 된다. Testosterone은 남성의 말초조직에서 estrogen으로 전환되기 때문에 testosterone이 간접적으로 기질 조직의 과형성과 관련이 있다.

기질조직에는 α 1A-receptor 신경이 분포한다. 이 신경이 자극 될 때 전립 기질은 요도 주위를 수축하고 요도는 좁아지며 폐쇄성 배뇨 증상이 나타나게 된다.

(3) 전립선비대증의 증상

전립선비대증(BPH)의 증상은 폐쇄성 증상과 자극성 증상으로 구분된다. 폐쇄성 증상은 방광이 충만했을 때 소변을 비우는 배설 기능 상실로 나타난다. 환자는 소변줄기의 힘이 감소, 소변주저(시작이 어려움), 소변 방울 흘림, 배뇨긴장 등을 호소한다. 자극성 증상은 방광이 소변을 저장하는 방광 기능의 손상을 말한다. 이 기능이 손상되면 빈뇨, 급박뇨, 야간뇨를 호소한다.⁴⁾

2. 예방 및 치료

야간뇨를 피하기 위해 취침 전 음료 섭취를 줄이고 술과 과량의 카페인 함유 제품의 섭취를 피해야 한다. 그리고 정기적인 배뇨 스케줄을 따라야 한다. 환자들은 또한 항히스타민과 이뇨제, 충혈제거제, 아편계 약물, 삼환계 항우울제와 같이 전립선비대증을 악화시키는 약물은 주의해야 한다.⁵⁾

(1) 약물요법

가장 대표적인 전립선비대증 약제는 α -adrenergic antagonist 와 5α -reductase inhibitors이다.⁶⁾

① α -adrenergic antagonist

α -adrenergic antagonist는 전립선비대증의 중등~중증 배뇨증상을 치료하는 1차 선택약제이다. 여기에는 doxazosin, terazosin, alfuzosin, tamsulosin, silodosin 등이 있다. 이 5가지 약제 모두 거의 유사한 효과를 지니고 있으나 각기 다른 부작용 profile을 가지고 있다. 또한 더 오래된 약인 prazosin은 혈중 반감기가 짧기 때문에 투여 횟수에 번거로움이 있어 대부분의 환자들에게 잘 추천되지 않는다.

α -adrenergic antagonist는 전립선의 기질조직과 방광경부의 평활근을 이완시키고 뇨 흐름의 차단을 감소시킨다. 이 약제들의 일반적인 부작용은 기립성 저혈압, 사정장애, 두통 등이 나타날 수 있다. 특히 항고혈압제, 이뇨제, phosphodiesterase-5-inhibitors(예 PDE5 inhibitor : sildenafil)와 병용하는 경우 부가적인 혈압강하작용이 있을 수 있다. 이러한 부작용들은 terazosin이나 doxazosin 일반형제제에서 더 흔하게 나타나며 서방형 doxazosin이나 alfuzosin에서 덜 나타나고 비노기선택성인 α -adrenergic antagonist에서 가장 적게 나타난다.

Phenoxybenzamine과 같은 1세대 α -adrenergic antagonist는 비노기의 postsynaptic α receptor 뿐만 아니라 presynaptic α -receptor도 차단하여 catecholamine 분비와 관련된 부작용을 나타내고 2세대 α -adrenergic antagonist에는 terazosin, doxazosin, alfuzosin 이 있으며 비노기계의 α 1A receptor, 관상동맥의 α 1D receptor, 말초혈관의 α 1B receptor를 포함한 α receptor를 비선택적으로 억제한다. 일반적으로 나타나는 혈압저하 부작용은 용량 의존적으로 나타나며 doxazosin의 서방형 제제와 alfuzosin의 방출조정 약제는 최고 혈중 농도가 낮아져서 상대적으로 저혈압이 덜 발생한다. 3세대 약제인 tamsulosin이나 silodosin은 전립선에 우세하게 분포하는 α 1A receptor를 선택적으로 억제하므로 저혈압이 일반적으로 나타나지는 않는다. 특히 tamsulosin은 저혈압을 일으킬 가능성이 가장 낮다.

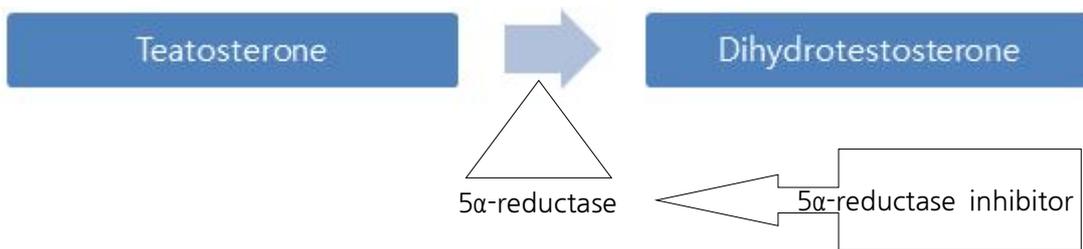
표 α -adrenergic antagonist의 부작용 비교

	Terazosin	Doxazosin	Alfuzosin	Tamsulosin	Silodosin
Formation	IR	IR/ExR	ExR	MR	IR
Orthostatic hypotension	++	++	+	0 to +	0 to +
Ejaculatory dysfunction	+	+	+	++	++
Nasal congestion	+	+	+	+	+

IR : Immediate-release, ExR : Extended release, MR : Modified release

② 5α -Reductase inhibitors

이 계열의 약제는 확장된 전립선의 크기를 대략 20~25%까지 축소시킬 수 있다. 이 약제들은 전립선내에서 testosterone이 전립선 조직의 성장을 촉진시키는 활성 androgen인 dihydrotestosterone으로 전환 되도록 하는 효소인 5α -Reductase를 억제하는 기능을 통하여 작용한다.



전립선에는 2가지 종류의 5α-reductase 아형이 존재하며 대부분 II형 isoenzyme으로 일부가 I형 isoenzyme으로 존재한다. 5α-reductase inhibitor의 작용 개시 시간은 느린 편이며 전립선의 최고 축소에 이르기까지 6개월 정도 걸린다.⁷⁾ α-antagonist와 달리 5α-reductase inhibitor들은 전립선비대증 관련 합병증과 질병의 진행을 예방하는데 사용된다. Finasteride는 유의하게 전립선 크기가 유의하게 확대(40g 이상)되고 PSA 수치가 적어도 1.5ng/ml인 전립선비대 환자의 급성 뇨저류의 발생율을 감소시키며 수술 필요성도 감소시킨다.

전립선비대증 증상을 치료와 관련해서는 5α-reductase inhibitor가 환자의 30%~70%에서 전립선비대증 증상이 완화되고 1~2ml/s까지 요속이 증가 할 수 있으나 α-antagonist만큼 개선효과가 좋지는 못하다. 그리고 치료 효과의 평가를 위해서는 최소한 6개월이 요구된다. 약이 효과가 있는지 여부를 결정하는데 시간이 오래 걸리는 것은 중증의 환자에게는 단점으로 작용한다.

이 약제의 부작용은 libido의 감소, 사정 장애 등이 있으며 일반적으로 지속적인 빈도가 감소하며 여성형 유방이 발생 할 수 있다. 치료되는 환자의 경우 혈중 testosterone수치가 10~20%까지 증가한다. 그러나 이것의 임상적 의의는 명확하지는 않다. 약물상호작용은 알려져 있지 않으며 이 약물들은 혈청 PSA수치를 평균 50%감소 시킨다. 그러므로 진단과 모니터링 도구로서 이 수치의 유용성으로 인해 치료자는 치료 시작 전 기저 PSA를 측정하고 치료하는 동안 적어도 연 1회는 모니터링 하도록 권고하고 있다. 치료 환자의 PSA 수치가 유의하게 상승하는 경우 처방된 5α-reductase inhibitor에 반응하지 않거나 전립선암의 추가적인 진단을 위한 지표로 추정 할 수 있다.

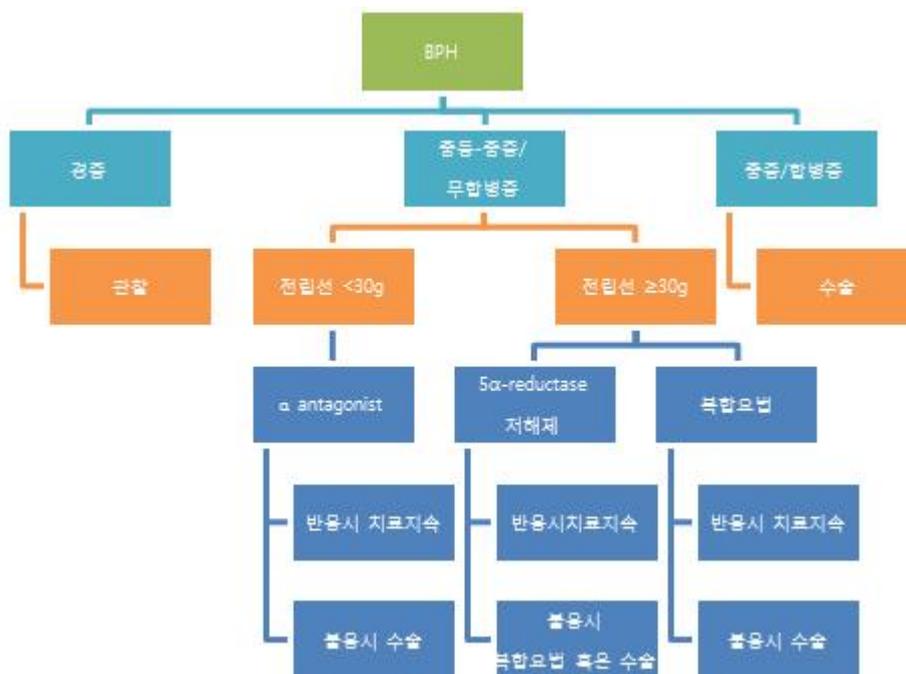
이 제제는 남성태아의 여성화를 야기할 수 있기 때문에 임신부는 금기이다. 임신여성은 장갑을 끼지 않고 이약을 만져서는 안된다.

5α-reductase 저해제에는 finasteride와 dutasteride가 있으며 finasteride는 2형 5α-reductase를 선택적으로 저해하는 반면 dutasteride는 I형과 II형 5α-reductase에 비선택적으로 작용한다. Finasteride에 비교 했을 때 dutasteride는 전립선 세포에서 5α-reductase를 더 빠르고 완전하게 저해시킨다. 그러나 두 제제간 임상적 효과와 부작용은 차이는 없다.

5α-reductase inhibitor 비교

	Finasteride	Dutasteride
상품명	Proscar	Avodart
저해하는 5α-reductase 효소 아형	Type II	Type I, II
혈중 dihydrotestosterone 저해율	70~76	90~95
혈중 dihydrotestosterone의 감소를 보이는 환자비율	49	>85
혈중 dihydrotestosterone의 감소를 보이는 최고 개시시간	6개월	1개월
전립선내 dihydrotestosterone 저해비율	85~90	>95
반감기	6.2hr	3~5hr
상용량(mg)	5	0.5
신기능에 따른 용량조절	불필요	불필요

증상의 중증도 및 합병증 존재에 따른 전립선비대증 algorithm



반응시 : 치료에 대해 효과를 나타낼 때

불응시 : 효과에 대해 효과를 보이지 않을 때

복합요법 : 5 α -reductase inhibitor와 α -adrenergic antagonist의 복합요법

복약정보 주의사항

- ① 만일 환자가 α -adrenergic antagonist을 치료용량으로 수주간, 5 α -reductase 저해제를 6개월 이상 사용했음에도 불구하고 개선을 보이지 않는다면 수술요법을 고려해야 한다.
- ② 만일 환자가 5 α -reductase 저해제만을 사용한 환자라면 α -adrenergic antagonist를 추가하는 복합요법이 합리적이다.
- ③ 만일 환자가 α -adrenergic antagonist로 치료를 시작했다면 저혈압, 실신, 현기증이 있는지 관찰해야 한다. 만일 증상이 있다면 증상 정도에 따라 감량을 하던지 비노기선택적인 약제로 교체해야 하며 필요시 약을 끊어야 한다.
- ④ 만일 환자가 5 α -reductase 저해제로 치료를 시작했다면 libido의 감소, 사정기능 이상이 있을 수 있고 심할 경우 약을 중단해야 한다.

약사 Point

최근의 전립선비대증치료는 그 증상의 경감에 초점을 두고 주된 접근을 하고 있다. 그러나 또한 치료는 질병의 진행을 늦추고 합병증을 감소시켜야 한다. 경증의 환자의 경우 특별한 증상만 없다면 관찰하는 것이 합리적이다. 정기적으로 모니터링을 하다 증상이 나빠지거나 증상이 중등~중증의 증상을 나타내는 경우 약물을 사용하되 전립선의 크기에 따라 < 30g인 경우 α -antagonist를 사용한다. α -antagonist에 반응을 보이지 않는 경우 수술을 고려 할 수 있다. 전립선의 크기가 30g을 넘는 경우 5 α -reductase 저해제나 5 α -reductase inhibitor와 α -antagonist 복합요법을 고려한다.

이 제제는 남성태아의 여성화를 야기할 수 있기 때문에 임신부는 금기이다. 임신여성은 장갑을 끼지 않고 이약을 만져서는 안 된다.

■ 참고문헌 ■

- 1) <http://www.urologyhealth.org/urology/index.cfm?article=144ppoktates> Verlag GmbH 20150108
- 2) Arnord EP et al. Epidemiology and Natural history of urinary incontinence (UI). In:Abrams P, Khoury S, Wein AJ, eds. Incontinence. Plymouth, UK : Plymbridge Distributors; 1999:199-226
- 3) Guess, HA; Arrighi, HM; Metter, EJ; Fozard, JL (1990). "Cumulative prevalence of prostatism matches the autopsy prevalence of benign prostatic hyperplasia.". The Prostate 17 (3): 241-6
- 4) Wilt TJ et al Benign prostatic hyperplasia. Part 1-diagnosis. BMJ 2008;336:146-149
- 5) "Benign prostatic hyperplasia". University of Maryland Medical Center.
- 6) Silva, J; Silva, CM; Cruz, F (January 2014). "Current medical treatment of lower urinary tract symptoms/BPH: do we have a standard?". Current opinion in urology 24 (1): 21-8
- 7) AUA Practice Guidelines Committee. AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia(2010)
- 8) Marie A. et al Pharmacotherapy Principles and Practice 3rd ed 927-940
- 9) American Urological Association Urology Care Foundation 20100108