



전립선질환(Prostate Diseases) (1)

저자 **최병철**

약학정보원 학술자문위원

요약

전립선질환은 크게 양성전립선비대증(전립선비대증)과 전립선암으로 구분할 수 있다. 전립선비대증은 배뇨의 속도를 감소시키는 질환으로 40대 이후에 주로 발생하며 나이의 증가에 따라 비례하는 질환이다. 이 중 65세 이후의 남성에서 50% 이상이 증상이 동반된 전립선비대증을 가지고 있다. 전립선비대증에 의한 하부요로증상의 발생은 삶의 질을 떨어뜨린다. 특히 잦은 야간 배뇨는 숙면을 취하기 어렵게 하며, 긴장을 초래하기도 하고, 운동을 제한시키며, 행복감을 심각하게 감소시킨다.

전립선암은 주로 전립선의 가장자리 말초부위에 발생하며 요도에 직접 영향을 주기까지는 비교적 시간이 걸리며 암의 초기에는 별다른 증상을 느끼지 않는 경우가 많다. 하지만 암조직이 요도를 압박하면 소변이 잘 나오지 않고, 잔뇨감, 요절박, 빈뇨, 요실금까지 다양한 배뇨 증상이 나타날 수 있고 정액에 피가 섞여 나오는 혈정액증이나 혈뇨 등이 나타날 수 있다. 더 진행하여 방광과 요관에 영향을 주면 요관 폐색에 의해 수신증(hydronephrosis)과 신부전을 유발하기도 한다.

이들 질환의 병인에는 남성호르몬의 역할이 가장 중요하다. 즉 디히드로테스토스테론(dehydrotestosterone)은 전립선 조직의 성장에 관여하는 주된 남성호르몬으로서 전립선 내에서 테스토스테론의 약 90%가 디히드로테스토스테론으로 전환된다. 테스토스테론은 부신에서도 분비되지만 약 90%가 고환의 Leydig 세포에서 합성되고 분비되는 일차 남성호르몬이며, 전립선에서는 호르몬의 전구물질로서 5-알파환원효소(5- α reductase)에 의해 비가역적으로 디히드로테스토스테론으로 전환된다.

테스토스테론에서 디히드로테스토스테론으로 전환시키는 5-알파환원효소에는 제1형과 제2형 두가지 아형(isoform)이 존재한다. 제1형 및 제2형 5-알파환원효소 mRNA 발현은 정상 전립선, 전립선비대증 및 전립선암 조직에서 발현된다. 제1형 5-알파환원효소는 주로 상피세포(epithelial cell)에서 발현된다. 제2형 5-알파환원효소는 주로 기질세포(stromal cell)에서 발현되고 일부 기저상피세포(basal epithelial cell)에서 발현되지만 다른 상피세포에서는 발현되지 않는다. 따라서 전립선의 상피세포에는 제1형 5-알파환원효소만, 기질세포에

서는 제1형 및 제2형 5-알파환원효소 둘 다 존재한다고 볼 수 있다.

이러한 이유로 5-알파환원효소억제제는 이들 질환에 사용할 수 있다고 예상할 수 있다. 전립선비대증에 사용하는 5-알파환원효소억제제에는 finasteride와 dutasteride가 있다. 이 중 finasteride는 제2형 5-알파환원효소만을 억제하고 dutasteride는 제1형 및 제2형 5-알파환원효소를 모두 억제한다. 이 약제들은 유사한 4-azasteroid 핵의 유도체로서 테스토스테론을 디하이드로테스토스테론으로 변환시키는 NADPH 의존적효소인 5-알파환원효소의 활성을 가역적으로 억제하여 전립선 상피세포의 세포자멸사(apoptosis)을 촉진하여 전립선의 과성장을 억제하고 전립선 용적을 감소시킨다. 이러한 효과는 위약군 대비 임상적으로 6~12개월의 치료기간이 소요된다.

하지만 전립선암의 경우 5-알파환원효소억제제는 여러 연구에 따르면 장기 복용하였을 때 전립선암의 전체 발생률은 감소시키지만, 이러한 감소는 주로 글리슨 점수 6점 이하의 저등급 분화도의 전립선암에서 관찰되었으며, 글리슨 점수 8점 이상의 고등급 분화도의 전립선암의 발생률은 유의하게 증가하였다. 따라서 건강한 남성에서 전립선암 예방을 위한 5-알파환원효소억제제 사용은 권고되지 않고 있다.

이에 따라 전립선암 치료에는 세포독성항암제와 호르몬제가 사용되는데, 호르몬제 치료로서 남성호르몬박탈 치료(androgen deprivation therapy, ADT)를 사용한다. 이 치료에는 LHRH 작용제(goserelin, leuprolide, triptorelin 등) 또는 LHRH 길항제(bicalutamide, flutamide, cyproterone 등)의 항안드로겐제가 단독 혹은 병용요법으로 사용되고 있다. 최근에 개발된 안드로겐합성억제제(abiraterone)와 안드로겐수용체길항제(enzalutamide)는 경구용 이차 호르몬제 치료로서 과거에 비해 훨씬 좋은 치료 결과를 보이고 있다.

최근 Erleada®(엘리다 정, 성분명: 아팔루타마이드, apalutamide)가 차세대 경구용 안드로겐수용체억제제(androgen receptor inhibitor, ARI)로서 2018년 미 FDA에서 ‘비전이성 거세저항성 전립선암 치료(treatment of patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer)’에 승인됨에 따라 전립선암의 치료 옵션이 넓어지게 될 것이라 예상된다.

전립선(Prostate gland)

■ 생리(Physiology)

■ 발생 및 성장

전립선은 관(duct)과 세엽(acinus)으로 구성된 선조직(gland)으로 태생기에 성장하기 시작하여 성적 성숙기에 완성된다. 전립선의 발생은 태생 10주에 내배엽(endoderm)에서 유래된 요생식동(urogenital sinus)에

전립선 싹(buds of prostatic gland)이 발생하면서 시작된다. 요생식동은 구요도선(bulbourethral gland) 및 전립선 요도(urethra)와 함께 요도막(membranous urethra) 부위를 형성한다.

이러한 전립선이 정상으로 발생하고 성장하기 위해서는 여러 유전자와 디하이드로테스토스테론(dehydrotestosterone, DHT)과 같은 호르몬의 관여가 필수적이다. 또한 전립선과 외생식기가 분화하기 전에 요생식동과 외생식기 원기(anlage)에서 5-알파환원효소(5- α reductase, 5-AR)의 활성이 나타난다고 보고되었다. 하지만 부고환, 정관, 정낭이 분화하는 시점에서 5-알파환원효소의 활성이 볼프관(Wolffian duct)에서는 나타나지 않는다.

그러므로 테스토스테론과 DHT은 발생 과정 동안 남성의 성 분화에서 선택적으로 작용하며, 이들 호르몬은 각각 볼프관 및 남성의 외생식기와 전립선의 분화에 관여한다. 제2형 5-알파환원효소결핍증후군 환자에서는 5-알파환원효소의 활성이 감소되어 혈중 및 전립선의 DHT 농도가 감소되어 있다.

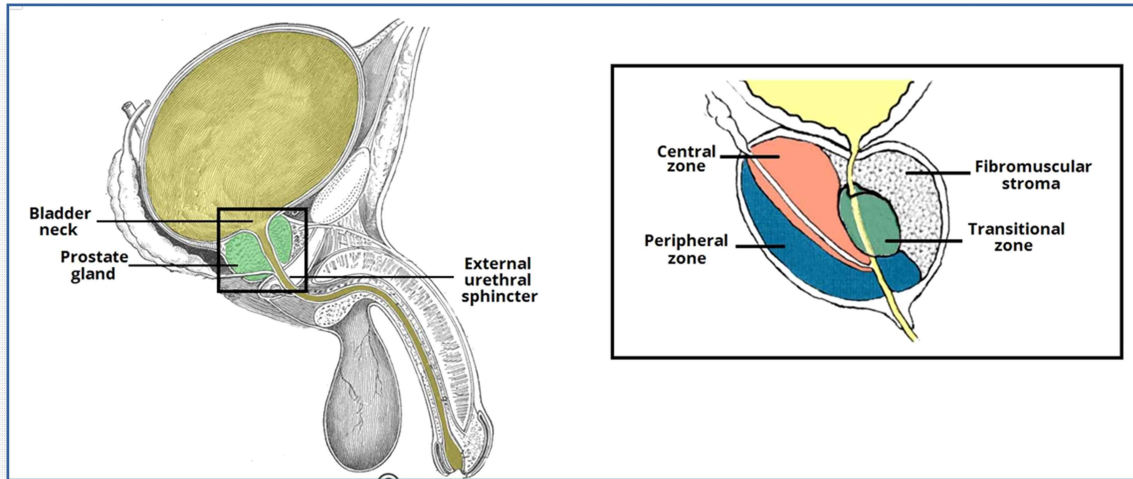
■ 구조

전립선(전립샘)은 방광과 비뇨생식격막 사이에 위치하며, 전방에는 치골전립선 인대(puboprostatic ligament)에 의해 치골 후면에 단단히 고정되어 있으며, 후방에는 직장 앞의 얇은 막인 데논빌리에 근막(Denonvillier's fascia)을 경계로 붙어있다.

또한 전립선 요도는 전립선 내부에 위치하며 이 부위로 사정관(ejaculatory duct)이 열리는 정구(verumon-tanum)가 위치한다. 전립선 후면에는 정낭(seminal vesicle)이 붙어있으며, 이 정낭에서 70% 정도를 구성하는 정낭액이 만들어진다.

전립선의 크기는 약 $4 \times 3 \times 3 \text{cm}^3$ 이며 부피는 약 20ml로 2차 성장기부터 20대 후반까지 매년 1.6g씩 급속 성장하여 성인 크기에 도달하며 30대 이후부터는 매년 0.4g씩 커진다. 이와 더불어 60대에는 전립선 조직의 결절성 과증식 및 비대가 동반되어 하부요로폐쇄 증상을 유발하게 된다.

전립선 자체는 전방섬유근간질(anterior fibromuscular stroma), 말초대(peripheral zone), 중심대(central zone), 이행대(transition zone), 전전립선 조직(preprostatic sphincter zone)의 다섯 영역으로 이루어져 있다.



Position and Zones of the Prostate(출처: <http://teachmeanatomy.info/>)

이 중 전방섬유근간질은 방광배뇨근에서 유래된 평활근(smooth muscle)으로 구성되어 있고 전립선 요도의 원위부위는 줄무늬근(striated muscle)으로 되어 있어 괄약근과 연계되어 있다. 또한 전립선 요도의 근위부위는 평활근으로 둘러싸여 있으며 전전립선괄약근(preprostatic sphincter)은 사정 시 수축을 일으켜 정액의 역행을 막는다.

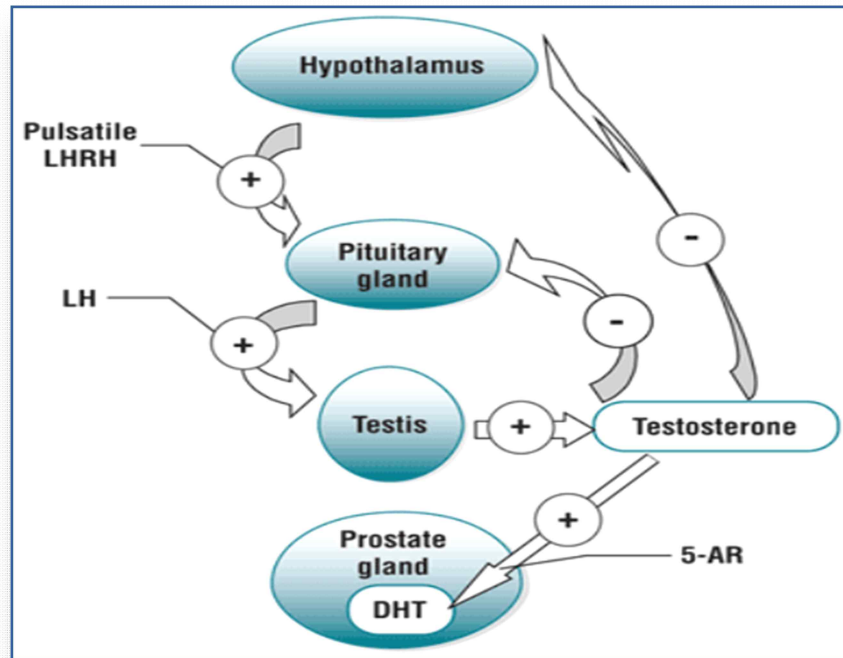
또한 말초대에는 분비세포들이 많이 분포하여 전립선 선암의 70% 정도가 이 곳에서 발생하므로 임상적으로 중요하다. 이행대는 전립선 비대증이 발생하는 곳으로 내시경 수술시 주로 절제되는 부분이 이에 해당된다. 전립선에 공급되는 동맥은 전립선동맥이며 정맥은 전립선 정맥총을 이루어 음경심배부정맥과 연결되어 순환한다.

전립선 양쪽 측면에는 발기를 유발하는 신경이 지나가며, 입 부분이 전립선암으로 인한 수술시 손상되면 발기부전이 유발될 수 있다. 전립선 자체에는 교감신경과 부교감 신경이 모두 분포하며 방광경부를 이루는 전립선 부위에 알파교감신경수용체가 풍부하므로 전립선비대증으로 인한 하부요로증상의 치료시 알파-1 차단제가 사용되는 근거가 된다.

■ 남성호르몬(Androgen)

남성에서의 전립선은 난소나 유방 등과 마찬가지로 남성호르몬이 필수적으로 관여하는 호르몬 의존성 장기이다. 전립선의 성장과 관련된 남성호르몬 생산경로 중 시상하부-뇌하수체-성선축(hypothalamic-pituitary

-gonadal axis)은 1955년 Harris가 제안한 후 현재까지 정설로 받아들이고 있다.



Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis(출처: www.uspharmacist.com)

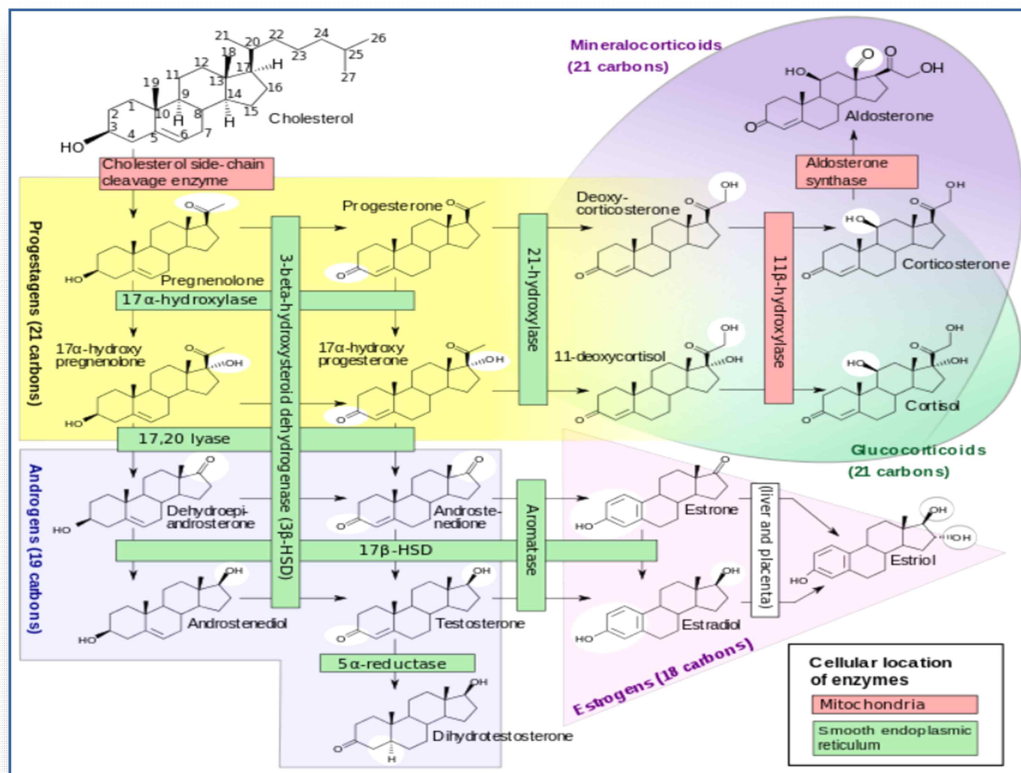
이 축에서 가장 중요한 역할을 하는 호르몬인 황체형성호르몬분비호르몬(luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH)은 시상하부에서 박동성으로 분비되어 뇌하수체전엽의 LHRH 수용체와 결합하여 성선자극 호르몬인 난포자극호르몬(follicle-stimulating hormone, FSH)과 황체형성호르몬(luteinizing hormone, LH)을 주기적으로 분비하게하고, 이 호르몬들은 성선에 작용하여 남성호르몬과 에스트로겐을 분비하게 한다. 특히 황체호르몬은 고환에 있는 Leydig 세포의 수용체와 결합하여 테스토스테론의 생합성과 분비를 유도한다.

분비된 전립선세포 내에서의 테스토스테론은 5-알파환원효소(5- α reductase, 5-AR)에 의해 기존의 테스토스테론보다 10배 더 강한 디히드로테스토스테론(dehydrotestosterone, DHT)으로 전환된다. DHT는 테스토스테론에 비해 안드로겐수용체(androgen receptor, AR)에 대한 친화력이 4~7배 높으며, 이는 전립선 세포질 내 AR를 활성화 시킨다. 활성화된 AR는 이합체(dimer)로 세포핵 내로 이동하여 전사인자로 작용하여 전립선의 발달, 성장, 분화 및 기능에 중요한 역할을 담당하며 또한, 전립선 암세포의 성장, 분열 및 진행에 관여하는 다양한 유전자를 전사하며 유전자 단백을 발현시킨다.

■ 테스토스테론(Testosterone)

혈액 중 테스토스테론의 90~95%는 고환에서 생산되며 5~10%는 부신에서 생산된다. 테스토스테론은 시상하부와 뇌하수체에서 음성피먹이기 작용을 통해 LHRH 및 LH 분비를 억제한다. 만약 LHRH가 박동성으로 분비되지 않고 고용량으로 지속적으로 투여되면, 초기에는 LH, FSH가 증가하지만 점차 뇌하수체 전엽의 LHRH 수용체 감소를 야기하여, 결국 LH, FSH 생산이 감소하고 1~3주 내 혈중 테스토스테론치는 거세 수준으로 낮아지게 된다.

혈중 테스토스테론의 대부분은 성호르몬결합글로불린(sex hormone binding globulin)이나 알부민 등과 결합되어 있고, 총 혈중 테스토스테론의 2% 미만만 유리형 테스토스테론으로 존재하며, 이러한 유리형 테스토스테론이 전립선에 수동적 확산으로 유입되어 5-알파환원효소에 의해 DHT로 전환되거나 간과 장에 유입되어 17-ketosteroids를 형성한다.



Steroidogenesis(출처: www.wikipedia.org)

남성 표현형의 발달은 수정 시기에 염색체의 성(gender)이 형성되면서 시작하며, 생식선의 성은 Y 염색체를 조절하는 유전자인 고환결정인자 유전자(testis-determining factor)의 발현에 의해 결정된다. 이 유전자

는 두 가지 성의 가능성을 지닌 생식선을 성 발달에 필요한 테스토스테론과 같은 호르몬을 합성할 수 있는 고환으로 전환시켜 남성 표현형을 형성한다.

이 단계에서 테스토스테론은 AR를 통해 부고환, 정낭, 정관 등과 같은 내생식기(internal genitalia)를 형성한다. 태생기의 비뇨생식기에서 테스토스테론은 DHT으로 전환되고, DHT은 AR와 결합하여 음경, 음낭 등과 같은 외생식기(external genitalia)와 전립선의 분화를 일으킨다.

따라서 XY 염색체를 가진 사람에서 AR의 활성을 억제하는 변이가 발생하면 고환에서 테스토스테론과 DHT의 합성은 이루어지지만 남성의 내생식기 및 외생식기는 발달하지 않는다. 이에 반해 5-알파환원효소가 결핍된 경우에는 DHT이 합성되지 않기 때문에 내생식기 발달 과정은 영향을 받지 않지만 외생식기 및 전립선의 발달 장애가 발생한다.

■ 디하이드로테스토스테론(Dehydrotestosterone, DHT)

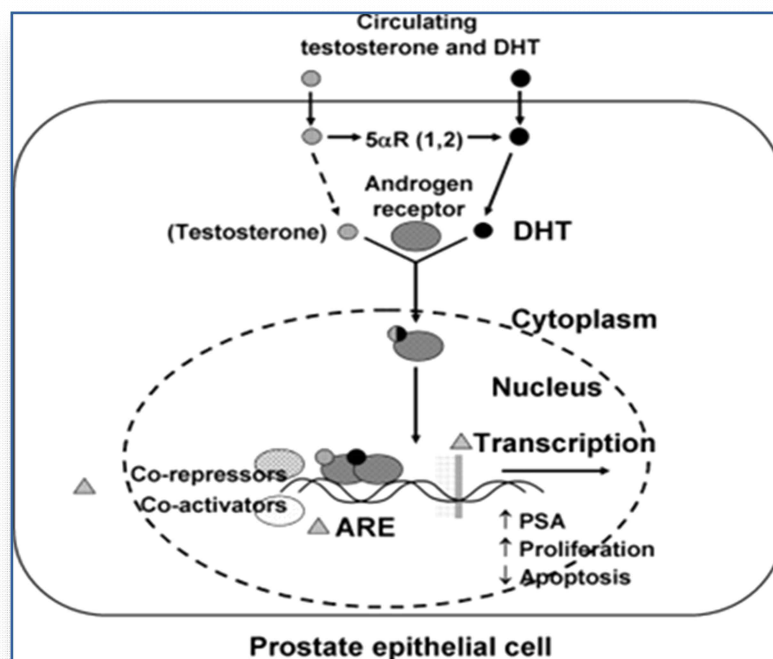
디하이드로테스토스테론(DHT)은 전립선 조직의 성장에 관여하는 주된 남성호르몬으로서 전립선 내에서 테스토스테론의 약 90%가 DHT으로 전환된다. 테스토스테론은 부신에서도 분비되지만 약 90%가 고환의 Leydig 세포에서 합성되고 분비되는 일차 남성호르몬이며, 전립선에서는 호르몬의 전구물질로서 5-알파환원효소에 의해 비가역적으로 DHT으로 전환된다. DHT은 가역적인 대사 반응으로 3α - 혹은 3β -hydroxysteroid oxidoreductase에 의해 각각 5α -androstane- 3α , 17β -diol 및 5α -androstane- 3β , 17β -diol로 전환된다.

DHT은 기질세포(stromal cell) 내에서 자가분비(autocrine) 효과를 통해, 분비성 상피세포(epithelial cell)와 접해있는 DHT 수용체에 대해서는 주변분비(paracrine) 효과를 통해 상피세포의 형태형성(morphogenesis)을 자극한다.

전립선 내의 DHT 농도는 테스토스테론 농도의 5배인 조직 무게 g당 5ng으로 일정하게 유지되며 전립선 비대증이라고해서 더 높지는 않다. 이는 전립선비대증이 없는 남성에서 수술로서 얻어진 정상전립선 조직과 전립선비대증 환자의 전립선조직에서의 DHT 농도는 차이가 없다고 밝혀진 바 있다.

혈중 테스토스테론과 DHT 모두 전립선 내에서 DHT의 전구물질로 작용할 수 있다. 그러나 DHT은 테스토스테론에 비해 생물학적 활성이 1.5~2.5배 높은 남성호르몬이지만, 혈중농도가 낮고 결합단백질과 친화도가 높기 때문에 혈중 남성호르몬 및 전립선 내의 DHT에 대한 전구물질로서의 역할은 크지 않아 혈중 DHT은 전립선과 정낭의 성장에 별다른 영향을 미치지 못한다.

테스토스테론은 뇌, 골격근, 정세관(seminiferous tubule) 등에서는 직접 남성호르몬의존적인 생물학적 반응을 자극하지만, 전립선에서는 DHT이 성장, 분화, 기능과 관련있는 세포 활성을 조절하는데 더 중요한 역할을 담당한다. 이는 혈중 DHT 농도가 기저치에 근접할 정도로 감소되어 있는 제2형 5-알파환원효소 결핍 증후군을 가진 환자에서 전립선 크기가 평생 작다는 사실을 미루어 볼 때 알 수 있다. 이들 환자에게 DHT를 투여하면 전립선이 커지고 혈청 PSA가 증가하는데, 이는 전립선의 분화와 성장뿐만 아니라 혈청 PSA 농도가 주로 DHT에 의해 결정된다는 것을 의미한다.



5-α Reductase(5αR) and Dihydrotestosterone(DHT) in Prostate Growth

■ 안드로겐 수용체(Androgen receptor, AR)

안드로겐 수용체(AR)는 스테로이드 및 핵 수용체 super-family의 구성원이다. 이러한 큰 단백질 family에는 AR를 비롯하여 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, 글루코코르티코이드 수용체 및 미네랄로코르티코이드(mineralocorticosteroid) 수용체가 있다.

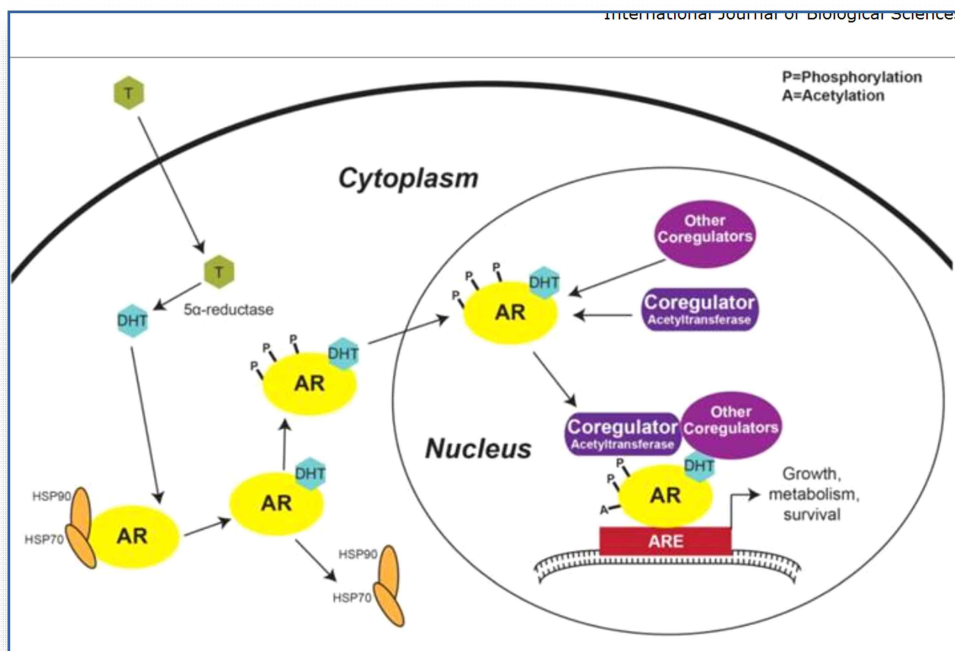
AR는 세포 내 전사 인자로서 작용하는 가용성 단백질로서 AR 작용은 안드로겐의 결합에 의해서 조절되는데, 이는 수용체-단백질 상호작용 및 AR-DNA 상호작용에 영향을 미치는 수용체의 순차적인 입체구조(sequential conformational) 변화를 개시한다.

AR은 안드로겐 표적 조직 즉 전립선, 골격근, 간 및 중추 신경계에서 주로 발현되며, 전립선, 부신 및 부고환에서 가장 높은 발현 수준이 존재한다. AR은 테스토스테론 및 5α -다이하이드로테스토스테론(5α -DHT)을 포함하는 내인성 안드로겐의 결합에 의해서 활성화될 수 있다.

AR은 안드로겐에 의한 활성화 시 전립선 상피세포의 성장 및 분화를 조절하는 표적 유전자의 전사를 증대하는 110kD의 핵 수용체이다. 다른 스테로이드 수용체와 유사하게 비결합 AR은 주로 세포질 내에 위치하며 리간드 결합 도메인과의 상호작용을 통해서 열 충격 단백질(heat shock protein, HSP)의 복합체와 결합된다.

AR은 AR 작용제 결합 시 일련의 입체구조가 변화하는데, HSP이 AR로부터 해리되면 형질전환된 AR은 이량체화되어 인산화되고 핵으로의 전위가 일어난다. 이는 핵 국소화 신호(nuclear localization signal)에 의해서 매개된다. 이어 전위된 수용체는 3개의 랜덤 뉴클레오티드에 의해 떨어져 있는 6-뉴클레오티드 하프-사이트 공통 서열 5' -TGTTCT-3' 을 특징으로 하고, AR 유전자 표적의 프로모터(promotor) 또는 인핸서(enhancer) 영역에 위치하는 안드로겐 반응 요소(ARE)에 결합한다.

다른 전사 공조절 인자(보조활성인자(co-activator) 및 보조억제인자 포함) 및 전사 기구(transcriptional machinery)의 동원(recruitment)은 AR 조절 유전자 발현의 트랜스활성화(transactivation)를 더욱 보장한다. 이러한 과정 모두가 리간드 결합 도메인의 리간드 유도 입체구조 변화에 의해서 개시된다.



Activation of Androgen Receptor(출처: www.ijbs.com)

AR 신호전달은 전립선을 비롯한 남성 생식 기관의 발달 및 유지에 중요한데, 기능 상실 AR 돌연변이를 포함하는 유전자적 음성 및 AR 결함을 갖도록 유전자 조작된 마우스에서는 전립선 또는 전립선암을 성장시키지 않기 때문이다. AR 신호전달에 대한 전립선 세포의 이러한 의존성은 종양성 형질전환(neoplastic transformation) 시에도 계속된다.

따라서 전립선암 세포의 증식 및 생존은 AR에 의해 좌우되므로, 전립선암 치료시 테스토스테론의 생성을 차단하는 약제(LHRH 작용제 등)를 단독 또는 AR 상의 테스토스테론의 작용에 길항하는 항안드로겐과의 병용요법이 필요하다.

한편 전이성전립선암의 경우에는 AR과 신경내분비세포(neuroendocrine, NE)가 없는 표현형이 출현한다는 것이 발견되었다. 이는 안드로겐비의존성(androgen independent)으로 FGF와 MAPK 경로 활성이 증가되어 있는데, 이를 통해 AR에 의존하지 않고 우회할 수 있다. 이론적으로 MAPK/FGFR 억제제는 생체 외와 생체 내 모두에서 이중 결손 전이성전립선암의 성장을 억제할 수 있다.

■ 효소(Enzyme)

■ 5-알파환원효소(5- α reductase)

5-알파환원효소는 미세소체(microsome)의 NADPH(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) 의존성 단백질인 3-oxo-5 α -steroid 4-dehydrogenase로서 테스토스테론과 같은 이중 결합 스테로이드를 환원시키는 작용을 한다.

5-알파환원효소에는 제1형과 제2형 두가지 아형(isoform)이 존재한다. 제1형 5-알파환원효소의 유전자는 5번 염색체의 단완에 위치하고, 피부와 간조직 등의 여러 장기에서 발현된다. 제2형 5-알파환원효소의 유전자는 2번 염색체의 단완에 위치하고, 주로 간과 전립선을 포함한 요로기계에 존재하며 피부에도 존재한다.

제1형 및 제2형 5-알파환원효소 mRNA 발현은 정상 전립선, 전립선비대증 및 전립선암 조직에서 발현된다. 제1형 5-알파환원효소는 주로 상피세포에서 발현된다. 제2형 5-알파환원효소는 주로 기질세포(stromal cell)에서 발현되고 일부 기저상피세포(basal epithelial cell)에서 발현되지만 다른 상피세포(epithelial cell)에서는 발현되지 않는다. 따라서 전립선의 상피세포에는 제1형 5-알파환원효소만, 기질세포에서는 제1형 및 제2형 5-알파환원효소 둘 다 존재한다고 보고되었다.

Comparison of the two Human 5 α -Reductase Isoenzyme

Table 1. Comparison of the two human 5 α -reductase isoenzymes

	Type 1 5 α -reductase	Type 2 5 α -reductase
Gene structure	5 exons, 4 introns	5 exons, 4 introns
Gene chromosome location	SRD5A1, 5p15	SRD5A2, 2p23
Size	259 amino acids	254 amino acids
Molecular weight (kilodaltons)	29,462 (or 29,000)	28,398 (or 28,000)
Homology	49%	49%
pH optima	Neutral to basic (6~8.5)	Acidic to neutral (5.0~5.5)
Testosterone affinity	K _m =1~5 (or 1.5) μ M	K _m =0.004~1 (or 0.1~1.0) μ M*
Half life	20~30 hours	20~30 hours
Tissue distribution	Livers, sebaceous gland, nongenital skin, prostate, scalp, brain	Prostate, genital skin, seminal vesicles, epididymis, liver, hair follicles, uterus, breasts, brain, placenta
Prostate level	Low	High
Prostate cell		
Epithelial	+	—
Basal	—	+
Stromal	+	+
Prostate		
Normal	+	+
BPH	+	+
Prostate cancer	+	+
Activity in 5 α R deficiency	Normal	Mutated
Inhibitor	Dutasteride	Finasteride, dutasteride
Finasteride inhibition	K _i \geq 300 nM	K _i \geq 3~5 nM

5p15: chromosome 5 band 15, 2p23: chromosome 2 band 23, BPH: benign prostatic hyperplasia, 5 α R: 5 α reductase.

*The K_m of 5 α -reductase-2 for testosterone is dependent on the assay condition.

여러 연구에서 5-알파환원효소의 발현은 정상보다 전립선비대증에서 증가하기 때문에 5-알파환원효소의 발현 증가와 전립선의 비후(hypertrophy) 과정은 서로 관련되어있고, 전립선암 조직에서 제1형 5-알파환원효소 mRNA 발현이 증가하기 때문에 제1형 5-알파환원효소는 조직의 악성전환과 관련되어있을 것으로 추정하고 있다.

또 다른 연구에서는 정상 대조군과 전립선비대증 및 전립선암 환자의 전립선 모든 구역, 즉 주변대(peripheral zone), 이행대(transition zone), 중심대(central zone) 조직에서 제1형 및 제2형 5-알파환원효소 mRNA가 발현되었고, 정상 전립선에 비해 전립선비대증 조직에서 제1형 및 제2형 5-알파환원효소 mRNA의 발현 증가와 함께 정상 전립선에 비해 전립선암 조직에서 제1형 5-알파환원효소 mRNA의 발현 증가가 보고되었다.

이러한 연구결과들은 전립선 기질세포가 남성호르몬의존적인 전립선의 성장에서 중심 역할을 담당하며, 기질세포내의 제2형 5-알파환원효소가 남성호르몬을 증가시키는데 중요한 역할을 담당함을 시사한다.

1. 제1형 5-알파환원효소

제1형은 주로 피부와 간 및 뇌의 일부에서 발견되며 평생 지속되며 남성형 탈모, 여드름, 간에서의 남성 호르몬 대사 등과 같은 과정에 중요한 역할을 담당한다. 일부 논란이 있지만 제1형 5-알파환원효소가 전립선과 포피에도 존재한다는 보고가 있으며 전립선의 경우 상피 특히 관강내분비세포(luminal secretary cell)의 핵에 많이 존재하고 전립선비대증에 비하여 전립선암의 전구 병변인 전립선상피내종양(prostate intraepithelial neoplasia, PIN)에서 더 많이 발현이 되며 원발성 및 재발성 전이성전립선암 등으로의 진행과정에서 그 발현이 점차적으로 증가하는 것으로 알려져 있다.

2. 제2형 5-알파환원효소

제2형 5-알파환원효소는 전립선상피세포와 외성기 조직에서 주로 발견이 되며 피부와 두피에서도 출생 직전부터 생후 2~3세때까지 일시적인 발현을 보인다. 제2형 5-알파환원효소는 전립선 및 남성외성기 발생에 필수적인 인자로서 선천성 5-알파환원효소의 결핍이 있을 경우 전립선상피세포의 발생이 결여된 상태로 간질만이 발생하게 되며 결과적으로 전립선암의 발생 위험이 사라지게 된다.

3. 제3형 5-알파환원효소

혈중 테스토스테론이 남성호르몬 박탈요법(ADT)을 시행 후 5~10% 미만까지 급격히 감소하지만 호르몬 불응성전립선암(hormone-refractory prostate cancer)의 전립선 내 DHT의 농도는 40%까지 유지되는데, 이는 이 암세포가 부신 혹은 다른 기관에서 유래된 테스토스테론 혹은 프로게스테론, 안드로스텐디온(androstenedione)과 같은 기타 스테로이드로부터 제1형 혹은 제2형 5-알파환원효소를 통해 DHT를 생성할 가능성이 제시되었다.

혈중 남성호르몬이 고갈된 경우에는 다른 형태의 스테로이드가 호르몬불응성전립선암의 생존에 중요한 역할을 담당한다. 호르몬불응성전립선암세포는 흔히 AR 변이, 다른 스테로이드 수용체 등의 과다 발현을 통해 생존 및 성장을 위한 신호전달체계를 유지한다.

최근 제3형 5-알파환원효소가 호르몬불응성전립선암세포에서 과다 발현되고 호르몬불응성전립선암의 성장과 진행에서 중요한 역할을 담당한다고 보고되었다. 제3형 5-알파환원효소가 활성화되면 테스토스테론으로부터 DHT이 생성되고 전립선암 세포에서 small interfering RNA(siRNA)를 이용하여 제3형 5-알파환원효소 유전자인 SRD5A3를 차단하면 DHT의 생성이 유의하게 감소하면서 세포의 생존력이 급격히 감소하는 것으로 미루어 보아, 제3형 5-알파환원효소는 호르몬불응성전립선암세포에서 DHT의 생성 및 남성호르몬-AR 경로

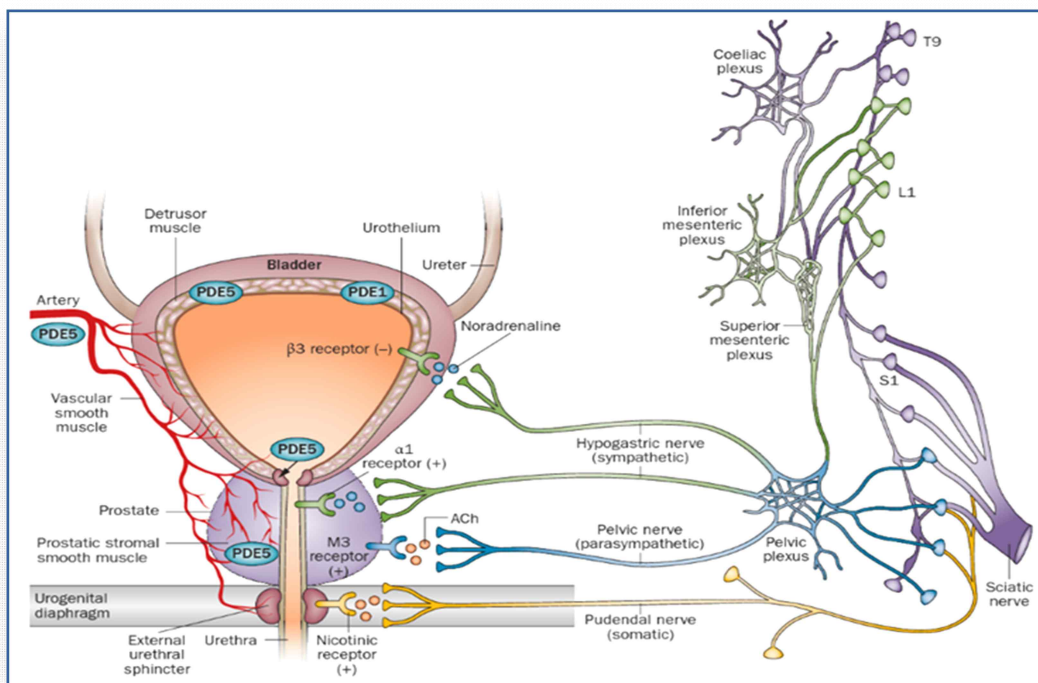
의 유지와 관련 있으며, 이를 통해 전립선암세포의 성장에 중요한 역할을 담당할 가능성이 있다.

이러한 결과는 제3형 5-알파환원효소가 정상 성인의 조직에서는 그 발현이 없이 전립선암의 발생 및 호르몬 불응성 전립선암으로의 진행과 관련되어 있기 때문에 전립선암의 치료 전략에서 유망한 표적이 될 수 있음을 시사한다.

■ PDE-5(Phosphodiesterase-5)

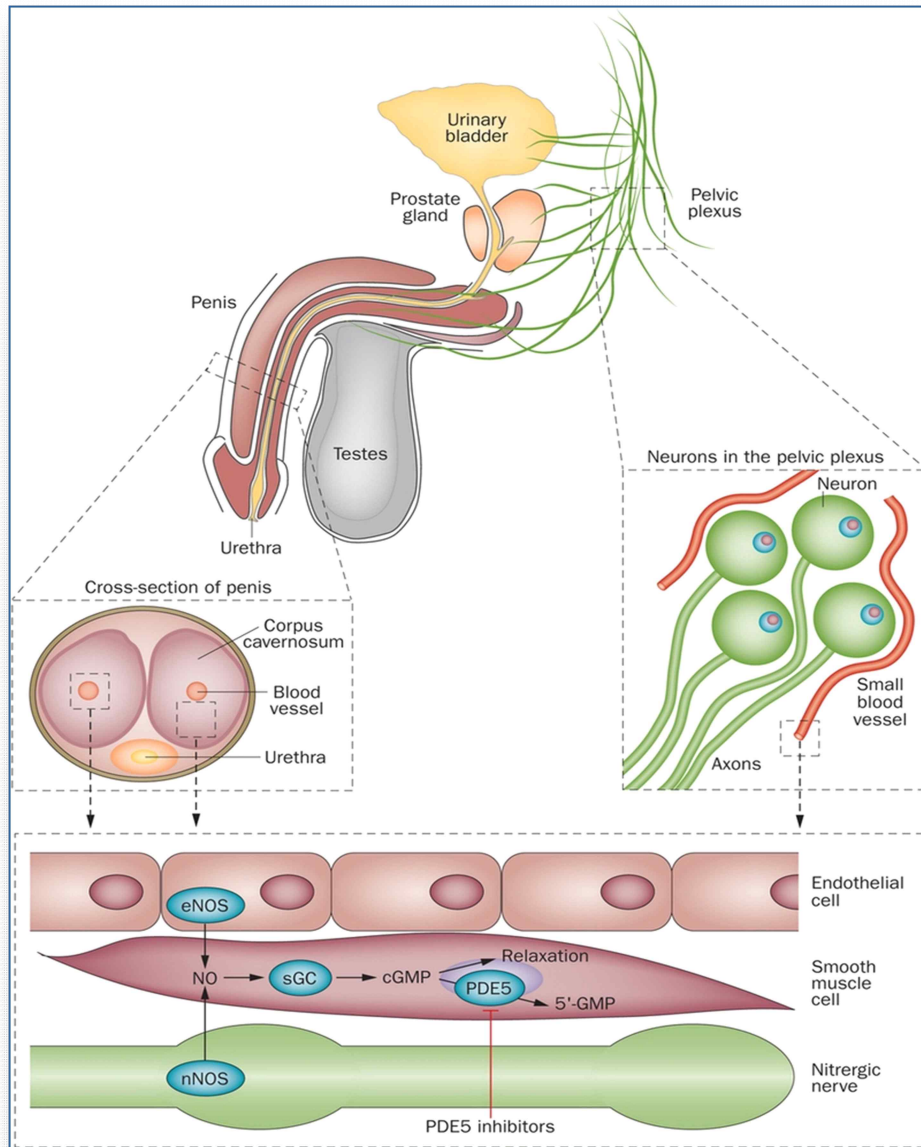
PDE(Phosphodiesterase)는 지금까지 11개가 알려져 있으며, 이 효소들은 역동학적 성질, cyclic guanosine monophosphate(cGMP), cyclic adenosine monophosphate(cAMP)에 대한 특이성이 서로 다르며 조직과 세포 형태에 따라 다르다. 이 효소들은 평활근 세포 내에서 cyclic nucleotide를 가수분해하여 cyclic nucleotide 농도를 조절함으로써 평활근의 장력을 조절하는데 매우 중요한 역할을 한다.

이 중 PDE-5는 주로 인체 전립선의 이행대, 방광 및 요도에 분포하고 있다. 전립선 또는 방광의 평활근에서 GC(guanylate cyclase)는 GTP(guanosine triphosphate)를 cGMP로 전환하고, PDE-5는 cGMP를 5'GMP로 전환시킨다. cGMP의 고갈은 NO(nitric oxide)를 감소시켜 평활근을 수축시킨다.



PDE-5 and Inervation in the Male Lower Urinary Tract(www.semanticscholar.org)

또한 발기과정에 가장 핵심적인 역할을 하는 endothelial nitric oxide synthase(eNOS) 혹은 NO는 음경에 존재하는 평활근의 sGC(soluble guanylate cyclase)를 활성화시킴으로써 세포 내의 cGMP를 증가시키고, 증가된 세포 내 cGMP가 평활근을 이완시켜 음경발기를 유발하게 된다. 또한 NO는 척수 내 반사경로를 억제함으로써 배뇨주기에 관여하고, 요도, 전립선 또는 방광 내 신경전달에도 관여한다. 이때 PDE-5는 cGMP를 5'GMP로 전환하여 평활근을 수축시킨다.



PDE-5(출처: <https://canadianhealthncaremall.com>)

■ 전립선특이항원(Prostate-specific antigen, PSA)

전립선특이항원(PSA)은 gammaseminoprotein 또는 kallikrein-3로 알려진 당단백이며, 이는 kallikrein 연관 소화효소의 일종으로 전립선의 상피세포에서 유래된다. PSA는 사정액으로 분비되며, 정액을 액화시켜 정자가 응집되는 억제하여 정자가 충분히 이동할 수 있도록 도우는 역할을 한다. PSA는 전립선의 관 내피(ductal epithelium)에서 분비되며 전립선관(prostatic duct)의 내피 기저막(epithelial basement membrane)은 정상적인 상태에서 분비된 PSA가 전신 순환으로 들어가는 것을 방지하는 방어막 역할을 한다.

PSA는 건강한 전립선을 가진 남성의 혈청에는 극소량으로 존재하며, 전립선 질환 존재 시 때때로 상승한다. PSA 수치가 상승될 수 있는 원인들은 여러 가지가 있으나 실제로 일반 인구군에서 PSA 수치 상승이 나타나는 경우는 드물다.

현재 세계적으로 가장 널리 이용되는 PSA 검사의 참고치는 4ng/ml이다. 미국의 전립선암 선별 연구에 따르면 90% 이상의 중장년 남성은 4ng/ml 미만의 PSA 수치를 나타내었으며, 40대, 50대, 60대, 70대의 PSA 수치의 중위값은 각각 0.7, 0.9, 1.3, 1.7ng/ml로 보고되었다.

■ 자율신경계

■ 전립선

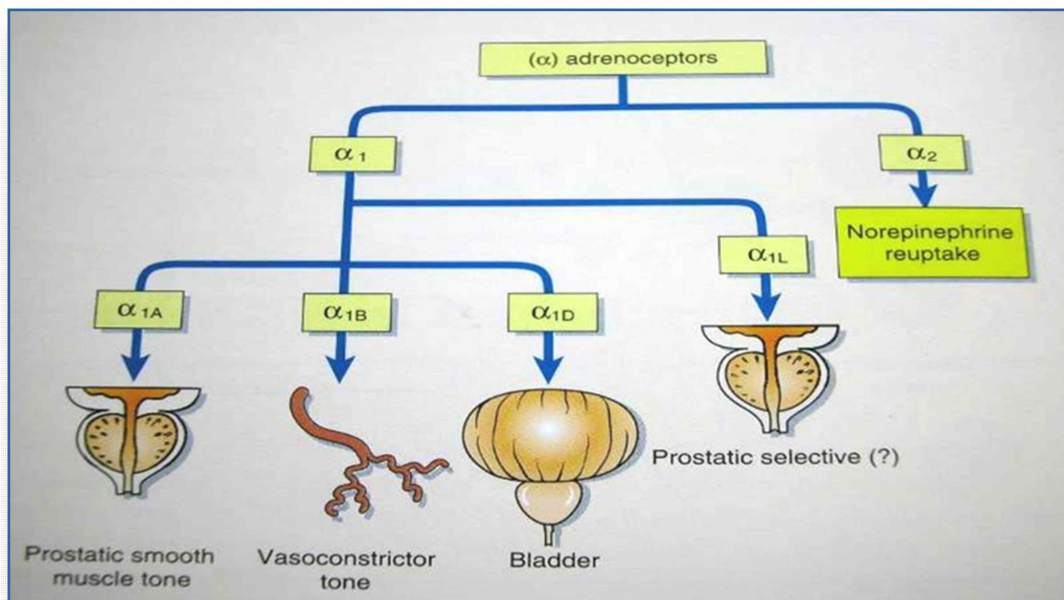
전립선에서의 자율신경은 비교적 고르게 분포되어 있는데 신경의 축색돌기(axon)는 전립선피막(prostatic capsule)을 관통하여 전립선의 실질 내에 분포한다. 1970년대에 방광경부, 전립선피막, 전립선 선종의 평활근 내에 알파-교감신경계(α -adrenoreceptor)가 존재한다는 것이 밝혀졌으며 전립선비대증 발생 시 정상 전립선에 비하여 기질(stroma) 내의 평활근이 차지하는 비율(전립선비대증 60% 대 정상 45%)이 높기 때문에 요폐가 나타난다.

또한 전자현미경적 연구에서 보면 정상 전립선보다는 전립선비대증의 평활근세포의 세포 내 구조물(endoplasmic reticulum mitochondria, Golgi 체)이 3배 이상 증가되어 있고 이렇게 증가된 세포 내 구조물로 인하여 전립선비대증일 때 평활근의 활성도가 높아진다.

전립선은 교감신경과 부교감신경의 지배를 받고 있으며 전립선과 방광경부에 교감신경이 광범위하게 분포되어 있어 신경자극에 의하여 이 교감신경의 신경말단부위에서 noradrenaline이 분비되어 전립선 요도압력의 40%를 담당한다.

교감신경수용체에는 α 와 β -수용체가 있으며, α -수용체는 $\alpha-1$, $\alpha-2$ 아형으로 구분하고 β -수용체는

$\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$ 아형으로 구분한다. 이 중 α -1 수용체는 약리학적 친화성과 민감도에 따라 α -1A, α -1B, α -1D로 구분하는데, α -1A 수용체는 전립선 평활근에 풍부하여 요자제에 주요 역할을 하며, α -1B 수용체도 전립선에 분포하지만 혈관에 주로 분포하여 혈관수축을 조절한다. α -1D 수용체는 전립선비대증으로 변화된 방광평활근에서 증가하게 되는데, 증가된 알파 1D 수용체를 차단하면 하부요로 증상을 개선시킨다. 또한 α -2 수용체는 전립선과 방광경부에 풍부하게 분포하고 있으나 방광체부에는 드물게 분포하며 α -수용체의 98%가 전립선의 간질조직에 분포한다.



α -1A, α -1B, and α -1D(출처: www.swankpharm.wordpress.com)

따라서 전립선의 교감신경의 지배는 α -1 수용체에 의해서 조절되며 주로 간질 내의 평활근의 긴장도를 유지하는데 작용한다. 이는 전립선 내의 catecholamine 농도를 측정할 결과 norepinephrine치가 매우 높게 나타나므로서 전립선 내에 교감신경이 풍부함을 제시한다.

■ 방광

방광에서의 교감신경섬유는 척수의 T11~L2에서 시작하여 하부장간막신경절(inferior mesenteric ganglia)와 하복신경(HGN) 혹은 척추측사슬(paravertebral chain)를 통과하여 방광과 요도의 기저부에 있는 골반신경(PEL)으로 들어간다.

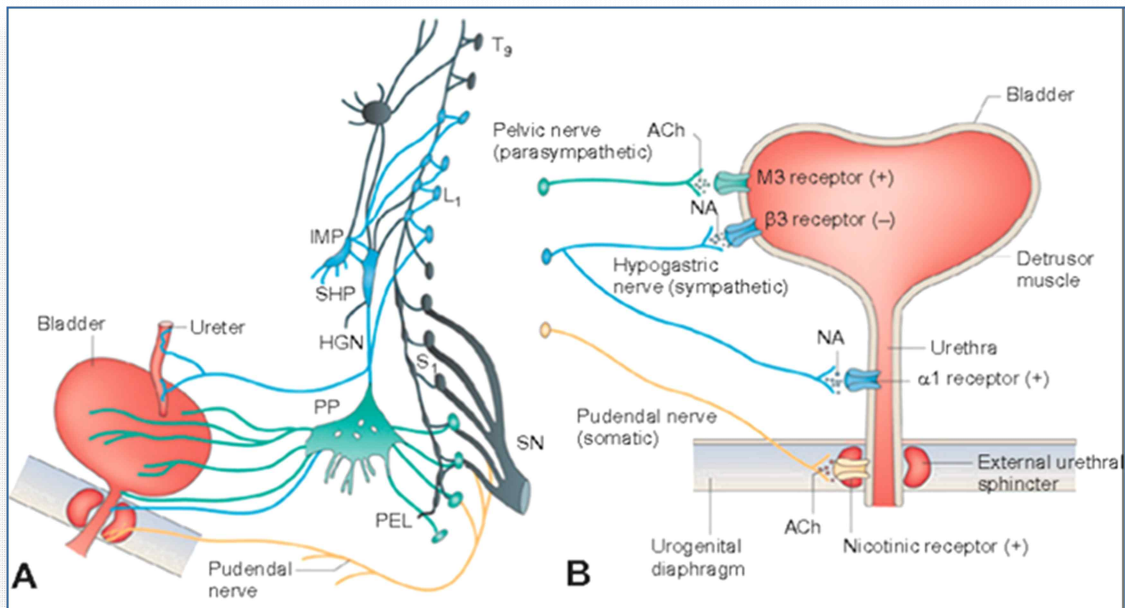
부교감 절전신경절섬유는 S2-S4 척수에서 시작하여 천수근(sacral root)과 골반신경을 경유하여 골반신경총(PP)과 방광벽에 있는 신경절로 이동한다. 체성운동신경은 S2-S4 운동뉴런에서 시작하여 외부 요도

괄약근(external urethral sphincter)로 공급하고 음부신경(prudendal nerve)을 통해 나간다.

골반신경에 있는 부교감신경성 절후신경절 측은 아세틸콜린(ACh)을 방출하고 이는 방광 평활근에 있는 M3 무스카린 수용체의 자극에 의해 방광 수축을 일으킨다.

교감신경성 절후신경절 뉴런은 노르아드레날린(NA)을 방출하고 이는 방광 평활근을 이완시키기 위해 $\beta 3$ -교감신경 수용체를 활성화시키고, 요로 평활근을 수축하기 위해 $\alpha 1$ 교감신경수용체를 활성화시킨다.

음부신경에 있는 체성신경 축도 ACh를 방출하고 이는 니코틴성 콜린성 수용체를 활성화에 의해 외부 괄약근 줄무늬근의 수축을 일으킨다. 부교감신경성 절후신경절 신경은 또한 ATP를 방출하고 이는 방광 평활근을 자극시킨다. 그리고 nitric oxide는 요로 평활근을 이완시킨다.



L1, first lumbar root; S1, first sacral root; IMP, inferior mesenteric plexus; HGN, hypogastric nerve; PEL, pelvic nerves; PP, pelvic plexus; SHP, superior hypogastric plexus; SN, sciatic nerve; T9, ninth thoracic root.

Innervation of the Lower Urinary Tract(출처: www.semanticscholar.org)

특히 무스카린 수용체(muscarinic receptor)는 방광을 비롯하여 뇌, 평활근, 분비샘 등 체내에 널리 분포되어 있으며, 현재까지 분자생물학적으로 무스카린수용체에 대한 5개의 유전자가 발견되었고, 각각의 유전자와 관련하여 M1~M5 수용체가 알려져 있다.

무스카린 수용체는 G-단백질과 결합되어 있는데, M1, M3, M5 수용체는 phosphoinositide를 가수분해

하여 세포 내 칼슘 이동을 촉진하며, M2, M4 수용체는 adenylyl cyclase 활성을 억제한다. 사람의 방광에서는 M2, M3 수용체에 대한 mRNA가 발견되었으나, M1 수용체에 대한 mRNA는 발견되지 않았다. 방광에서 M3 수용체는 phosphoinositide를 가수분해하여 평활근수축을 유발하는 것으로 알려져 있다.

참고자료

참고자료

국내 식약처 허가사항

미 FDA 허가사항

2018 NCCN guideline

2015년 전립선비대증 진료권고안

대한내과학회지: 제 90 권 제 3 호 2016

J Korean Med Assoc 2015 January; 58(1): 30-41

Korean J Urologit Tract Infect Inflamm 2015;10(1):7-11

대한남성과학회지: 제 30 권 제 1 호 2012

J Korean Med Assoc 2010; 53(2): 98 - 106

J Korean Med Assoc 2007; 50(7): 626 - 636

대한비뇨기과학회지 제 48 권 제 3 호 2007

기타 인터넷 자료