



전립선질환(Prostate Diseases) (3)

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.

치료약제

■ 전립선비대증

국내 전립선비대증 치료제 허가 현황

분류	성분명	제품명	적응증	용법용량
5-알파환원효소 억제제	Finasteride	프로스카 정 Proscar® 5mg	양성전립선비대증: 양성전립선비대증 증상의 개선, 비후된 전립선의 퇴행 및 요류 개선, 급성 요폐의 발생 빈도 감소, 전립샘 경요도절제술 및 전립샘 절제술 등 수술의 필요성 감소	1일 1회 5mg
	Dutasteride	아보다트 연질캡슐 Avodat® 0.5mg	1. 양성전립선비대증: 양성전립선비대증 증상의 개선, 급성 요저류 위험성 감소, 양성전립선비대증과 관련된 수술의 필요성 감소 2. 성인 남성(18-50세)의 남성형 탈모의 치료	1일 1회 .0.5mg
알파 1-차단제	Terazosin	일양하이트린 정 Hytrin® 1, 2, 5mg	양성전립선비대에 의한 배뇨장애, 고혈압	양성전립선비대에 의한 배뇨장애: 초회 취침전 1mg
	Doxazosin	카두라 엑스엘 정 Cadura® XL 4mg	고혈압, 양성전립선비대에 의한 뇨 폐색 및 배뇨장애	양성전립선비대에 의한 sy 폐색 및 배뇨장애: 1일 1회 4mg
	Alfuzosin	자트랄 엑스엘 정 Xatral® XL 10mg	양성전립선비대증에 의한 기능적 증상 치료, 양성전립선비대증과 관련된 급성 요폐에서 카테타에 의한 보조요법	1일 1회 10mg 저녁식사이후 즉후
	Tamsulosin	하루날 장, 디정 Harnal D® 0.2mg	양성전립선비대에 따른 배뇨장애	1일 1회 0.2mg
	Silodosin	트루패스 구강 봉해정 Thupass ODT 8mg	양성전립선비대에 수반한 배뇨장애	1일 1회 8mg
	Naftopidil	플리바스 정 Flivas 50, 75mg	양성전립선비대증에 수반한 배뇨장애	1일 1회 25mg으로 시작
PDE-5 억제제	Tadalafil	시알리스 정 Cialis 5mg	발기부전, 양성전립선비대증, 발기부전 및 양성전립선비대증,	1일 1회 1정
복합제제	Tamsulosin 0.5mg+Tadalafil 5mg	구구탐스 정	양성전립선비대증과 발기부전	1일 1회

1. 5-알파환원효소억제제(5 α -reductase inhibitor)

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 DHT로 변환시키는 NADPH 의존적효소인 5-알파환원효소의 활성을 가역적으로 억제하여 전립선상피세포의 세포자멸사(apoptosis)을 촉진하여 전립선의 과성장을 억제하고 전립선 용적을 감소시킨다.

이러한 효과는 위약군 대비 임상적으로 6~12개월의 치료기간이 소요된다. 이 약제들 복용 후 전립선 비대에 의한 하부요로증상은 2~4년이 지나면 국제전립선증상점수가 약 15~30% 감소하고 전립선 크기도 약 18~28% 감소하며 최대요속은 약 1.5~2.0mL/s 증가하는 것으로 나타났다.

특히 이 약제들은 혈중 DHT 수치를 거세 정도로 낮출 수는 없는데, 이는 피부와 간에 존재하는 제1형 5-알파환원효소가 혈중의 테스토스테론을 DHT로 전환시키기 때문이다. 반면, 제1형과 제2형을 모두 억제하는 dutasteride는 선택적 제2형 억제제인 finasteride보다 혈중 DHT 수치를 낮게 유지할 수 있다.

또한 급성 요폐 및 수술 필요성에 대한 장기간(1년 이상)의 위험을 감소시켜주는 것으로 보고되었다. Finasteride에 의한 증상 호전은 치료 전 전립선 크기에 따라 다른데, 전립선이 40 mL보다 작은 경우나 PSA 1.4ng/ml 이하인 경우 위약군에 비해 별로 효과적이지 않을 것으로 여겨진다. 한편 dutasteride는 치료 전 전립선 크기가 30~40mL인 경우에도 최대 요속을 상승시키는 것으로 나타났다. 두 약제는 하부요로증상의 치료에 거의 동등한 효능을 가지고 있다.

이 약제들의 성기능 관련 부작용으로는 성욕감소, 발기부전, 역행성 사정과 같은 사정 장애, 사정 실패, 정액량 감소가 있으며, 여성형 유방도 환자의 1~2%에서 보고되었다.

1) Finasteride(피나스테라이드, 제품명: 프로스카 정, Proscar®)

Finasteride는 제2형 5-알파환원효소의 경쟁적 억제제로서 혈중과 전립선 내의 DHT 수치를 낮춘다. 이 약제는 주로 위장관을 통해 흡수되고, 2시간 내에 혈장 내 최고 농도에 도달하게 되며, 복용된 다른 음식물이 흡수, 약물의 혈장 내 농도, 약물 효과에 영향을 주지 않는다.

이 약제는 말초혈장에서 단백질과 친화성이 높고(90%), 뇌척수액이나 정낭액에서도 발견된다. 주로 간에 의해 대사되며 담즙을 통해 배출되는데, 소변으로도 소량이 배설된다. 반감기는 약물 용량에 상관없이 4.7~7.1시간이며, 단 1회의 복용으로도 혈중 DHT 억제 효과가 나타나지만 임상적으로 높은 효과를 얻기 위해서는 약 48~72시간이 필요하다.

2) Dutasteride

Dutasteride는 finasteride에 비해 반감기가 길고, 제1형 효소에 대하여 45배, 제2형에 대하여는 2.5배 더 강력한 결합력을 갖는다. 대부분 간에서 대사가 이루어져 간부전 환자에서는 사용을 제한해야 한다. 이 약제의 유효성과 안전성에 대한 연구 결과를 보면 24개월간 투여시 혈청 DHT 수치가 94% 감소하였으며, 투여 1개월 후부터 전립선 용적이 유의한 감소를 보여 24개월까지 지속되었고 24개월 후에는 26% 감소하였다.

IPSS 증상 점수는 투약군에서 4.5점 감소하여 위약군에서 2.3점 보다 유의한 증상호전을 보였고 최대 요속은 위약군보다 투약군에서 1.6ml/s만큼 더 증가하였다. 혈중 PSA는 52% 감소하였으며 2년 후 급성요폐의 위험은 57% 감소했고, 수술의 위험성은 48% 감소하였다.

2. 알파 1-차단제($\alpha 1$ -blocker)

알파 1-차단제에는 terazosin, doxazosin, alfuzosin, tamsulosin, silodosin, naftopidil 등이 있다. 이 약제들은 전립선 비대증의 1차 치료제로서 전립선 평활근에 있는 $\alpha 1$ -수용체를 차단하여 전립선 평활근에 존재하는 압력을 감소시켜 전립선비대증에 의해 발생한 하부요로 증상을 개선시킨다. 즉 전립선과 방광경부에 팽부하며 소변이 새지 않도록 긴장도를 유지시키는 수용체를 차단하여 방광출구를 이완시키는 작용을 한다. 이 약제들 중 tamsulosin은 다른 약제에 비해 $\alpha 1A$ 수용체에 좀 더 선택적이며, 전립선비대증으로 인해 증가된 알파 1D 수용체도 차단을 하여 하부요로증상을 개선시키는 작용을 한다.

이 약제들은 약제 간 적절한 용량에서 비슷한 효능을 나타낸다. 여러 무작위 위약-대조군 연구에 따르면, 보통 IPSS 점수를 약 35~40% 감소시켜주고 최대 요속을 약 20~25% 증가시켜준다. 또한 장기간 관찰 연구에서 전립선 크기를 감소시켜주지 않으며 급성 요폐를 막지 못하는 것으로 나타났다.

이 약제들은 심혈관계에 있는 $\alpha 1B$, D 수용체의 차단작용 때문에 다양한 부작용이 나타날 수 있다. 혈관확장 효과는 doxazosin, terazosin이 크며, alfuzosin, tamsulosin에서는 훨씬 적다. 따라서 doxazosin, terazosin은 치료를 시작할 때 용량 적정(dose titration)이 필요하다.

따라서 이 약제들의 가장 흔한 부작용에는 기립성 저혈압, 두통, 무기력, 어지러움증 등이 있고 사정장애, 코막힘 등도 나타날 수 있다. 이 중 기립성저혈압으로 인한 어지러움증은 다른 중증 질환을 가진 고령이나 노약자의 경우 낙상으로 이차적인 부상이 있을 수 있어 주의하여야 한다.

1) Terazosin

Terazosin은 본래 혈압강하제로 개발된 비선택적 $\alpha 1$ 수용체 차단제로서 전립선비대증과 연관된 증상의 개선이나 최고 요속의 증가 등의 효과가 입증되었다. 적절한 약용량에 대해서는 개인 간의 차이가 있으나 최대 효과를 볼 수 있는 양이 5~10mg/day인 경우가 60%를 차지한다.

이 약제는 보통 2mg으로 시작하여 4mg을 사용하며 개인에 따라 효과와 부작용을 고려하여 적절한 용량을 맞추어야 한다. 증상 호전은 3개월에 증상점수가 4.0~5.4점까지 감소하고 대개 6개월 이내 최고조를 이루며 42개월까지 유지된다. 지속적으로 복용할 경우 최대 요속이 30% 이상 증가한다.

2) Doxazosin

Doxazosin GITS(gastrointestinal therapeutic system)는 투여 2~3시간 내에 혈장 내 최고 농도에 도달하며 상대적으로 작용이 빠르고 혈장 내 반감기가 22시간으로 길기 때문에 1일 1회 복용으로 충분하다. 하지만 다른 알파 1-차단제와 마찬가지로 처음에 저용량으로 투약을 시작하여 점진적으로 용량을 늘려야 한다는 단점이 있다. 즉 효과적인 용량인 4mg 또는 8mg에 도달하려면 2주마다 필요한 만큼 용량을 2배로 늘려 4번 정도 용량을 조절해야 한다.

서방형 doxazosin은 혈장 최고-최저농도의 비율이 좀 더 향상된 약제로 처음부터 4mg을 치료 용량으로 사용할 수 있게 되었다. 구조적으로 prazosin과 매우 유사하나 약물 작용점이 좀 더 점진적이며 반감기가 22시간이기 때문에 1일 1회 복용으로 충분하며 서방형제제(4mg)는 약물농도를 지속적으로 일정하게 유지할 수 있다. 이 약은 음식물에 영향을 받지 않아 식사와 관계없이 투여할 수 있다.

3) Tamsulosin

Tamsulosin은 $\alpha-1A$ 와 $\alpha-1D$ 수용체 아형에 선택적으로 차단하며 대동맥의 평활근에 분포하는 $\alpha 1$ 수용체에 비해 전립선 평활근의 $\alpha 1$ 수용체에 12배 이상 선택적으로 작용한다. 특히 하부요로폐색이 있는 방광은 방광벽의 두께가 증가되어 $\alpha-1D$ 수용체 아형 mRNA와 단백질의 발현이 증가된다는 연구에 따라 방광에도 작용하여 증상을 계속 호전시킬 수 있다는 것으로 장기적인 치료효과가 있다는 결과가 보고된 바 있다.

이 약제는 기립성 저혈압으로 인한 어지러움증이 적은 것이 특징이다. 권장 용량은 하루 0.2mg 1회 투여로 음식물과 함께 복용하면 흡수율이 약 70%로 높고 일정한 혈중 농도를 유지할 수 있다.

이 약제는 대부분의 환자에서 투여상의 어려움이 없고 특히 심혈관계 부작용이 적다. 한 연구에서 위약군에 비교하여 tamsulosin 0.4mg 또는 0.8mg 투여군에서 유일하게 발생률이 크게 증가한 부작용은 사정 장애, 현기증 그리고 코막힘이었다. 다른 연구에서 tamsulosin이 혈압에 미치는 연구에서 고혈압 치료제를 복용 중인 환자에게 tamsulosin이고 혈압 치료제의 작용에 아무런 영향을 미치지 않았으며, 의미있게 기립성저혈압을 유발하지도 않았다.

또한 성기능에 미치는 영향에 대한 연구들에 따르면, tamsulosin 투여군에서 비정상적 사정 (역행성 사정, 무사정 등)의 빈도가 위약 투여군에 비해 유의하게 높으며, 이는 투여 용량과도 연관성이 있는 것으로 알려져 있다.

4) Alfuzosin

Alfuzosin은 quinazoline의 경구용 활성유도체이며 α -1A 수용체에 대한 선택적 차단기능은 없으나 혈액보다 전립선 내에 우세하게 분포하는 특징이 있다. 이 약제는 음식물과 함께 섭취할 경우 흡수가 더 좋아 식후 복용이 권장된다. 이 약제는 blood-brain barrier를 잘 통과하지 못하여 어지러움증이나 졸음 등 중추신경계 부작용이 적지만 대부분 간에서 대사되어 간기능이 좋지 않은 환자들에서는 복용을 삼가는 것이 좋다.

이 약제는 즉시 방출(immediate release) 형태로 2.5mg을 1일 3회 투여하는 일반형 alfuzosin, 지속 방출(sustained release) 형태로 5mg을 1일 2회 투여하는 중간형 alfuzosin이 있으며, 최근 환자들의 불편함을 개선하고자 geomatrix라는 약물 전달 기전을 이용하여, 장시간 방출(prolonged-release) 형태로 10mg을 1일 1회 투여하는 서방형 alfuzosin이 개발되어 임상에서 사용되고 있다.

3. PDE-5 억제제(Phosphodiesterase-5 inhibitor)

PDE-5 억제제에는 tadalafil(Proscar[®]) 5mg 등이 있다. 이 약제들은 세포 내 cGMP의 농도를 증가시키고 이의 활동을 연장시킴으로써 배뇨근, 전립선 및 요도의 평활근 긴장도를 줄여 주는 효과가 있다. 골반강 내 NO 체계의 변화로 발기부전이 발생하고 전립선비대증의 이행대는 평활근이 감소한 상태이므로 조직 내

NO가 감소하여 하부요로증상이 생긴다고 보았을 때 임상적으로 배뇨증상이 개선될 수 있다.

최초 개발되었던 sildenafil의 경우 발기부전 환자에서 PDE-5 억제제가 IPSS 설문지에 의해 측정된 하부요로증상을 유의하게 감소시키고 방광증상 관련 삶의 질을 향상시킴을 보여 주었다. 이후 다양한 PDE-5 억제제의 효능에 대한 무작위, 위약 대조 임상 시험 결과들이 발표되었고 증상의 변화(IPSS), 최대 요속(Qmax) 및 배뇨 후 잔뇨량을 조사해 보았을 때 거의 모든 PDE-5 억제제는 IPSS를 유의하게 감소시켰다. 방광 저장 및 배뇨 증상 모두 PDE-5 억제제로 치료하는 동안 동일하게 감소하였으나 배뇨 후 잔뇨량은 대부분의 임상시험에서 변화가 없었다.

PDE-5 억제제는 일반적으로 두통, 홍조, 현기증, 소화 불량, 비출혈, 근육통, 저혈압, 실신, 이명, 결막염 또는 시각 이상 등을 초래할 수 있다. 그러나 부작용의 빈도는 개개의 PDE-5 억제제에 따라 다르며 지속 발기증 또는 급성 요폐의 발생 가능성은 아주 적은 것으로 알려져 있다.

4. 항콜린제(Anticholinergic agent) 또는 항무스카린제(antimuscarinic agent)

항콜린제에는 tolterodine, trospium, solifenacin, fesoterodine, propiverine, oxybutynin imidafenacin 등 있다. 이 약제들은 불수의적 방광수축을 보이는 환자에서 방광수축이 일어날 때 최초 방광 용적을 증가시키고 수축력을 감소시키며 최대 방광용량을 증가시킨다. 그러므로 요절박(urgency), 절박성요실금 등의 증상을 보이는 과민성방광(overactive bladder, OAB)의 치료에 주로 사용되고 있다.

이 약제들은 과민성방광을 동반한 전립선비대증의 경우 알파 1-차단제만으로는 치료효과를 충분히 얻기 어려우므로 과민성방광으로 인한 자극증상을 치료하기 위하여 사용한다. 전립선비대증으로 인한 양성전립선 폐색(benign prostatic obstruction, BPO)이 있는 경우 과민성방광이 많이 동반되며, 폐색을 치료한 후에도 과민성방광이 지속되기 때문이다.

1) 항콜린제

(1) Tolterodine(제품명: 디트루시톨 에스알)

Tolterodine은 3가 아민으로 비선택성 항무스카린제이지만, 침샘보다 방광에 대해 조직선택성이 우수하므로 구갈 등의 부작용이 경미하다. 또한 비교적 지용성이 낮아 뇌혈관관문(blood brain barrier, BBB)의 통과가 힘들고, 따라서 인지 기능에의 영향이 적다.

(2) Solifenacin(제품명: 베시케어)

Solifenacin은 3가 아민으로 경쟁적 항무스카린제이며 비교적 M3 수용체에 선택적으로 작용한다. 이 약제는 oxybutynin이나 tolterodine에 비해 구갈 등의 부작용이 적다. 한 연구결과에 따르면 서방형 tolterodine에 비해 solifenacin이 요실금 횟수를 감소시키는데 효과적이라고 한다.

(3) Trospium(제품명: 스파스몰리트 등)

Trospium은 다른 비선택적 항무스카린제와 비슷한 효과를 가지며 친수성 4가 아민으로 BBB를 통과하지 못하므로 중추신경 부작용이 적고 다른 약물과 상호작용이 적다. 그러나 경구 생체이용률은 10% 정도로 낮아 식사와 같이 복용 시 생체 이용률이 유의하게 저하될 수 있으므로 식전에 복용해야 한다.

(4) Fesoterodine(제품명: 토피애즈)

Fesoterodine은 tolterodine의 경구복용에 따른 부작용을 극복하기 위해 활성물질의 전구물질(prodrug) 형태로 개발된 항무스카린제이다.

2) 복합작용제(Drugs with mixed action)

항근육성이완제(Musculotropic relaxant)라고도 하며 papaverine 기전과 유사하게 칼슘통로 차단작용으로 직접 평활근을 이완시켜 항진경작용(spasmolytic action)을 한다. 또한 항콜린 및 국소마취 작용을 같이 갖고 있다.

(1) Oxybutynin(제품명: 디트로판 등)

Oxybutynin은 3가 아민으로서 비교적 강력한 항콜린작용을 나타내는 전통적인 약제이며 항무스카린작용에 의한 평활근 이완작용과 국소마취 작용도 가지고 있다. 아울러 BBB를 통과하여 중추 신경계 부작용(인지 장애, 기억력 감퇴, 수면 장애 등)을 일으킬 수 있으므로 주의하여야 하며, 특히 고령자, 뇌신경질환 환자에 서의 사용에는 주의를 요한다.

현재 속방형과 서방형이 있는데, 대부분 서방형 제제로 대체되고 있다. 서방형의 작용은 속방형과 유사하지만 서방형은 복약 순응도를 개선시키고 부작용을 줄일 수 있다.

(2) Propiverine(제품명: 비유피-4 등)

Propiverine은 3가 아민으로 칼슘차단작용과 항무스카린작용을 동시에 가지고 있는 약제이며 oxybutinine과 마찬가지로 과민성 방광 및 배뇨근과 활동성에 대한 효과는 주로 항무스카린작용에 의한다.

(3) Flavoxate(제품명: 스파게린 등)

Flavoxate는 방광 평활근에 대한 작용 기전에 대해서는 명확하게 알려져 있지 않지만, 항무스카린작용은 미미하게 있고 중등도의 칼슘차단작용이 있으며 phosphodiesterase의 저해 작용이나 국소 평활근 마비 작용도 가지고 있다.

5. Mirabegron(미라베그론, 제품명: 베타미가 서방정, Betamiga®)

Mirabegron은 선택적 베타 3-수용체 작용제로서 97%가 분포된 방광의 $\beta 3$ -수용체를 활성화시켜 배뇨근을 이완시킨다. 이로 인해 방광의 용적이 확장되고 배뇨 간격이 연장되며, 항무스카린제와는 달리 부교감 신경 작용에 영향을 주지 않기 때문에 배뇨 단계에서 급성 요정체의 발생 위험을 감소시킨다.

정상적으로 방광이 이완되면서 발생하는 기계적 자극은 주로 A δ 구심신경섬유(afferent nerve fiber)를 통해 척수로 전달되고 척수에서 뻗어 나온 원심신경섬유(efferent nerve fiber)가 방광을 다시 수축시키게 된다. 이에 이 약제는 A δ 신경섬유를 억제시켜 방광의 미세수축(microcontraction)을 방지함으로써 과민성방광의 개선이 가능하다.

6. Desmopressin

Desmopressin은 합성 vasopressin으로서 전립선비대증과 동반된 야간다뇨에 사용한다. 이 약제는 1일 1회 취침 전 0.2mg 복용하고 0.4mg까지 증량할 수 있다. 이 약제는 55세 이상에서 사용하는 경우 수독성(water

toxicity)로 인하여 저나트륨혈증(hyponatremia)을 유발할 수 있어서 취침 전 과도한 수분 섭취를 제한하여야 한다.

7. 생약제제(Phytotherapeutic agent)

생약제제에는 톱야자 추출물(Saw palmetto), 아프리카 서양자두나무(African plum), 하이포시스 루페리(Hypoxis rooperi), 호밀(Secale cereale), 콩류, 아연 등이 있다. 이 약제들은 전립선비대증 치료에 다른 가능성을 보여주는 것은 하지만 현재까지 위약 대조군과 비교한 장기간의 임상결과가 축적되어 있지 않다.

8. 병용요법

1) 알파 1-차단제와 5-알파환원효소억제제의 병용요법

두 약제의 병용요법은 방광경부와 전립선요도의 평활근을 이완하는 알파 1-차단제의 효과와 전립선비대의 성장을 억제하는 5-알파환원효소억제제의 효과를 동시에 볼 수 있다. 하지만 알파 1-차단제는 수시간에서 수일 내에 하부요로증상 완화 효과를 나타내고, 5-알파환원효소억제제는 의미 있는 임상효과를 나타내는 데 수개월이 필요하다.

두 약제의 병용요법에 대한 장기 추적연구에서는 병용요법이 알파 1-차단제 단독요법 혹은 5-알파환원효소억제제 단독요법보다 전립선비대증의 진행을 효과적으로 예방하고 증상 감소 및 최고 요속 개선에 있어서 효과적이었으며, 급성 요폐 및 수술의 필요성 감소에서도 이들 약제들의 단독요법보다 우월하였다.

2) 알파 1-차단제와 항콜린제의 병용요법

두 약제의 병용요법은 주로 알파 1-차단제를 사용한 환자에서 지속적으로 남아있는 자극증상의 호전을 위해 선택적으로 사용되는 경우가 많다. 이러한 병용요법은 알파1-차단제 또는 위약 단독요법과 비교하여 절박뇨뿐만 아니라 절박성요실금 에피소드를 유의하게 감소시키며, 삶의 질을 증가시킨다.

과민성방광을 동반한 전립선비대증의 경우 알파 1-차단제만으로는 증상 개선에 한계가 있으며 이러한 과민성방광으로 인한 자극증상을 치료하기 위하여 항콜린제를 사용할 수 있다.

여러 연구 결과에 따라 두 약제의 병용요법은 임상적으로 알파 1-차단제 단독요법에 비하여 증상 개선 측면에서 유의한 우위를 보여주었다. 즉 임상적으로 중등도 이상에서, 특히 자극증상을 주로 호소하는 환자의 경우 병용요법의 유효성과 안정성이 증명되었다. 다만 남성에서 방광출구폐색이 있는 경우에는 항콜린제로 인한 요폐색의 합병증을 증가시킬 수 있으므로 주의가 필요하다.

3) 알파 1-차단제와 PDE-5 억제제의 병용요법

두 약제의 병용요법은 저용량의 PDE-5 억제제에서 배뇨증상과 성기능에 긍정적인 효과를 나타낼 수 있을 것으로 예상할 수 있다. 하지만 문헌고찰과 메타분석 결과에 따라 두 약제의 병용요법은 임상적으로 알파-1 차단제 단독요법에 비하여 성기능 개선 효과는 명확하나 증상 개선이나 요역동학적 인자들에 관련된 여러 임상지표에서 결정적 우위를 보이지는 못했다.

혈관 확장 효과를 가지는 알파 1- 차단제와 PDE-5 억제제의 병용 투여는 일부 환자에서 증상을 동반하는 기립성저혈압을 유발할 수 있기 때문에 주의해야 하는데, doxazosin(매일 4, 8mg)과 tadalafil(매일 5mg 또는 간헐적 20mg)의 병용 투여는 혈압을 더욱 많이 낮추며, 이들의 병용 투여는 일부 환자에서 위험할 수도 있기 때문에 피하는 것이 좋다.

Vardenafil은 tamsulosin과는 언제든지 병용 투여해도 되지만 vardenafil과 terazosin을 동시에 투여 받는 남성은 저혈압이 더 자주 발생함을 보고하고 있다. 이런 저혈압 효과는 vardenafil과 terazosin을 6시간 이상의 간격으로 분할 투여함으로써 최소화된다.

■ 전립선암

국내 전립선암 치료제 허가 현황

분류	성분명	제품명	적응증	용법용량
세포독성 항암제	Estramustine	에스트라씨트 캡슐 Estracyt®	진행성전립선암	1일 2회 경구투여
	Carbazitaxel	제브타나 주 Jevtana®	프레드니솔론과 병용하여, 이전에 도세탁셀을 포함한 화학요법치료를 받은 적이 있는 저농성거세저항성전립선암	매 3주마다 1시간 씩 정맥주사, 프레드니솔론은 1일 10mg 씩 지속적으로 경구투여
	Docetaxel	탁솔 주 Taxol®	프레드니솔론과 병용하여 안드로겐 비의존성(호르몬 불응성) 전이성전립선암	매 3주마다 1시간 씩 정맥주사, 프레드니솔론은 1일 2회 지속적으로 경구투여

LHRH 작용제				
	Goserelin	졸라텍스 데포 주 Zoladex Depo [®]	호르몬요법이 적합한 전립선암	고세렐린으로서 3.6mg을 28일 간격으로 전방복벽에 피하주사
		졸라텍스 엘에이 데포 주 Zoladex LA Depo [®]		고세렐린으로서 10.8mg을 12주 간격으로 전방복벽에 피하주사
	Leuprorelin	루크린 데포 주 Lucrin Depo [®]	전립선암	성인 4주 1회 루프로렐린 아세테이트로서 3.75mg 피하주사
		루크린 피디에스 주 Lucrin Depo PDS [®]	진행성 전립선암	성인 12주 1회 루프로렐린 아세테이트로서 11.25mg 피하주사
	Triptorelin	데카렐틸 주 Decapeptyl [®]	혈청 중 성스테로이드치 저하를 필요로 하는 호르몬의존성전립선암	1일 1회 데카렐틸 아세이트로서 0.1mg 피하주사
		데카렐틸 데포 주 Decapeptyl Depo [®]	혈청 중 성스테로이드치 저하를 필요로 하는 호르몬의존성전립선암	28-30일 마다트립토텐린으로서 3.75mg 근육주사
		데카렐틸 피알 주 Decapeptyl PR [®]	혈청 중 성스테로이드치 저하를 필요로 하는 호르몬의존성전립선암	초산트립토텐린으로서 0.1mg을 1일 7일간 피하주사한 후 8일째에 트립토텐린으로서 3.75mg을 1회 근육주사하고 이를 매 4주 반복투여
LHRH 길항제				
	Degarelix	퍼마곤 주 Firmagon [®]	호르몬의존성 진행성전립선암	처음 앞쪽 복벽에 피하주사 후 매 4주마다 피하주사
항안드로겐제				
안드로겐 합성 억제제	Cyproterone	안드로쿨 정 Androcur [®]	수술이 불가능한 전립선암	1일 2-3회 1회 2정
	Abiraterone	자이티가 정 Zytiga [®]	1. 무증상 또는 경미한 증상의 전이성 거세저항성 전립선암 2. 이전에 도세탁셀을 포함한 화학요법을 받았던 전이성거세저항성전립선암 3. 호르몬 반응성 고위험 전이성 전립선암으로 새롭게 진단된 환자의 치료에 안드로겐 차단요법(ADT)과 병용 이 약은 프레드니솔론과 병용하여야 한다.	1일 2회 1000mg 경구투여
안드로겐 수용체 억제제	Bicalutamide	카소텍스 정 Casodex [®]	1. 황체형성분비호르몬(LHRH) 유사약물과 병용 혹은 거세수술과 병용하여 진행성전립선암 치료 2. 질병 진행 위험성이 높은 국소진행성, 비전이성전립선암 환자에서 단독투여, 또는 전립선 근치절제술이나 방사선요법 보조요법	1일 1회 50-150mg 경구투여
	Enzalutamide	엑스탠디 캡슐 Xtandi [®]	1. 무증상 또는 경미한 증상의 전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료 2. 이전에 도세탁셀로 치료받았던 전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료	1일 1회 160mg (40mg 4캡슐)

■ 세포독성항암제(Cytotoxic agent)

암세포는 비정상적인 세포 분열을 특징으로 하며, 이는 정상 세포는 세포 분열이 일정 신호에 의해서 멈추는 반면, 암세포는 세포 분열이 멈추는 이러한 조절 능력을 상실하여 균형이 깨어져 있는 특징을 갖는다. 세포독성항암제는 이러한 세포 분열을 멈추게 하는 작용을 나타낸다.

일반적으로는 세포 분열에 필요한 RNA나 DNA 등을 손상시켜 세포 분열을 더 이상 못하게 하여 암세포를 사멸시킨다. 세포독성항암제는 세포 분열시에만 작용을 나타내는 세포 주기 선택적과 세포가 휴식시에 작용을 나타내는 항암제를 세포 주기 비선택적으로 분류한다.

항암제의 투여 계획은 암세포의 유형, 분열하는 속도, 효과가 있을 것 같은 투여 시기 등을 근거로 하여 이루어지며, '주기' 단위로 항암제를 투여한다.

■ 타센계(Taxanes)

타센계에는 docetaxel(Taxol®), carbazitaxel(Jevtana®) 등이 있다. 이 약제들은 주목나무 Taxus baccata L. 잎으로부터 추출한 식물성 알칼로이드(plant alkaloids)이다. 이 약제들은 미세관 억제제(microtubule inhibitor)로서 세포주기의 중기와 말기 사이(M phase)에서 세포 분열 시 중요한 구조물인 미세관(microtubule)에 부착하면서 중합(polymerization)과 탈중합(depolymerization) 과정을 방해하여 세포 분열(mitosis)을 억제시키고 궁극적으로 세포자멸사(apoptosis)를 유도한다.

1. Docetaxel(도세탁셀 주, 제품명: 탁솔 주, Taxol®)

Docetaxel은 주목나무의 잎에서 추출한 반합성유도체로 paclitaxel에 비해 체내 흡수율이 우수하고 세포 외 유출이 느려서 우수한 것으로 알려져 있다, Docetaxel의 전신화학요법은 CRPC의 표준치료이지만 많은 환자들에서 부작용과 독성을 경험하고 있다.

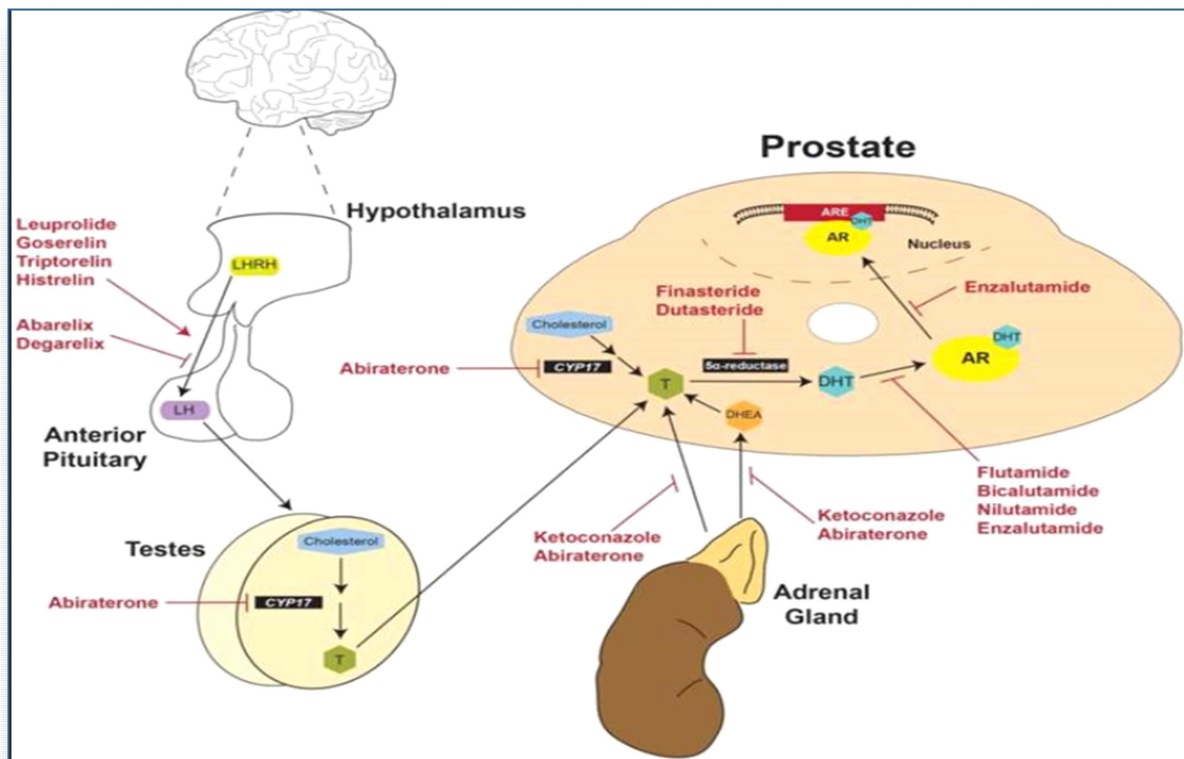
이 약제는 혈액학적 또는 비혈액학적 독성을 가지고 있다. 혈액학적 독성으로 호중구 감소증, 빈혈 및 혈소판 감소증 등이 있으며 그 중 가장 흔한 것은 일시적인 호중구 감소증이다. 비혈액학적 독성으로는 탈모, 말초신경염, 체액정체, 과민성반응, 간기능이상, 조갑변형, 설사 및 구토 등이 있으며 탈모가 가장 흔하게 보고되고 있고 체액정체 또한 드물지 않게 보고 되는 비혈액학적 독성이다.

2. Carbazitaxel(카바지탁셀, 제품명: 제브타나 주, Jevtana®)

Cabazitaxel은 docetaxel과 유사한 미세포관 중합(microtubule polymerization)을 억제하는 약제로 docetaxel의 내성 기전으로 알려진 다약제내성(multidrug resistance protein-P, MDR-P) 당단백에 의해 세포 외로 방출되지 않는 장점이 있다. 이 약제는 docetaxel로 치료받았던 환자를 대상으로 한 대규모 3상 연구가 진행 되었고, 이 연구가 진행된 후 11주만에 미 FDA에서 승인되었다.

Docetaxel 치료 병력이 있는 CRPC에서 prednisolone과의 병용요법은 prednisolone 단독요법에 비해 통계적으로 임상적으로 유의한 생존기간, 무진행 생존기간의 향상을 가져오며 PSA 감소 및 육안적 종양의 위축을 가져왔다. 하지만 다수의 환자에서 중증 백혈구 감소증 및 백혈구 감소성 발열이 발생하므로 감염의 위험이 높은 고위험군인 65세 이상 환자, 이전 방사선 치료의 병력 환자 및 불량한 활동능 환자 등에서는 예방적 골수촉진인자(granulocyte-colony stimulating factor) 투여가 반드시 병행되어야 한다.

■ 호르몬요법(Hormonal therapy)



Hormonal Therapy(www.ijbs.com)

■ LHRH(Luteinizing Hormone-Releasing Hormone, 황체형성호르몬분비호르몬) 작용제

LHRH 작용제에는 goserelin(Zoladex Depo[®]), leuprolide(Lucrin Depo[®]), triptorelin(Decapeptyl Depo[®]) 등이 있다. 이 약제들은 지속성제제(depo)로서 1970년대 LHRH의 구조가 밝혀지면서 진행성 전립선암 환자에게 사용되어온 가역적인 남성호르몬박탈치료제이다. 이 약제들은 투여 초기에는 성선 스테로이드를 일시적으로 상승시키지만 지속투여 시 음성 되먹임 작용(feed-back mechanism)에 의해 LH와 FSH의 분비가 억제되어 결국에는 남성호르몬인 테스토스테론이 감소되고 전립선의 성장과 기능에 영향을 주게 된다.

이 약제들은 주기적인 주사를 통해서 혈중 테스토스테론을 거세 수준으로 유지할 수 있는데, 이를 내과적 거세술이라고 한다. 특히 초기 개발 시 자주 투여해야 했지만 피하 및 근육 주사 후 체내에서 천천히 방출되는 형태의 제형들이 개발됨으로써 현재 전립선암의 남성호르몬박탈치료의 주된 방법으로 자리 잡았다.

이 약제들은 주사 후 3~4주 이내에 혈중 테스토스테론의 농도를 거세 수준인 90%(<0.5 ng/ml)까지 감소시키지만, 치료 시작 초기 2~3주 동안에는 LH와 테스토스테론의 일시적인 분비 증가로 인해 많은 환자에서 전립선암과 관련된 배뇨 증상이나 골 통증, 척수압박으로 인한 증상, 요폐색으로 인한 요독증 등이 더 심해지거나 PSA의 증가도 동반되는 발작 현상(flare phenomenon)이 나타난다. 이러한 현상을 경감시키기 위해 이 약제들 주사하기 1주일 전부터 또는 동시에 항안드로겐제를 시작하여 약 3~4주간 투여한다.

■ LHRH(Luteinizing hormone-releasing hormone, 황체형성호르몬분비호르몬) 길항제

LHRH 길항제에는 degarelix(Firmagon[®])가 있다. 이 약제는 뇌하수체에서 경쟁적으로 LHRH 수용체와 결합하여 LH, FSH, 테스토스테론 수준을 급격하게 줄이는 작용을 하며 ‘호르몬 의존성 진행성 전립선암 치료’에 승인되었다. 따라서 이 약제는 LHRH 작용제와 달리 초기 혈중 황체호르몬 및 테스토스테론의 상승 없이 즉시 테스토스테론을 감소시켜 주사 후 수일 이내 거세 수준에 이르게 한다.

■ 항안드로겐제(Antiandrogens)

혈중 테스토스테론 수치가 거세 수준으로 유지되더라도 CRPC의 종양 내의 남성호르몬 및 그 유도체는 정상 남성의 전립선 조직에서 측정되는 수준으로 유지된다는 사실이 밝혀졌다. 또한 이는 전립선암이 자체적으로 남성호르몬을 생산할 수 있기 때문이며 거세-불응성 상태에서는 이러한 자체 생성기전의 활성화가 일어나기 때문이라고 알려졌다. 이를 근거로 고환, 부신뿐만 아니라 종양 자체의 남성호르몬 생성을 억제하는 치료제가 개발되었다.

1. 안드로겐합성억제제(Androgen synthesis inhibitor)

안드로겐합성억제제에는 cyproterone(Androcur®), abiraterone(Zytiga®) 등이 있다. 이 약제들은 스테로이드성 항안드로겐제(steroidal antiandrogens)로서 부신 또는 전립선암 자체에서 생성되는 남성호르몬을 억제하기 위해, 스테로이드 합성 경로인 CYP(cytochrome)14DM과 CYP17 경로에 관여한다. 이 약제들은 프로게스테론과 유사한 작용을 나타내며 뇌하수체의 분비기능을 저하시켜 LH의 분비를 감소시킴으로써 안드로겐의 생합성과 활성화를 거세 수준까지 감소시키며 또한 말초에서도 AR를 세포 수준에서 차단시키는 이중 차단 효과를 가진다.

따라서 비스테로이드성 항안드로겐과는 달리 혈중 테스토스테론, DHT, 에스트라디올, LH을 감소시킨다. 부작용으로는 성욕 소실과 발기부전이 가장 흔하고 드물게는 심혈관계 부작용, 간독성 등이 나타나며 홍조, 기면, 집중력 저하 등의 부작용은 없다.

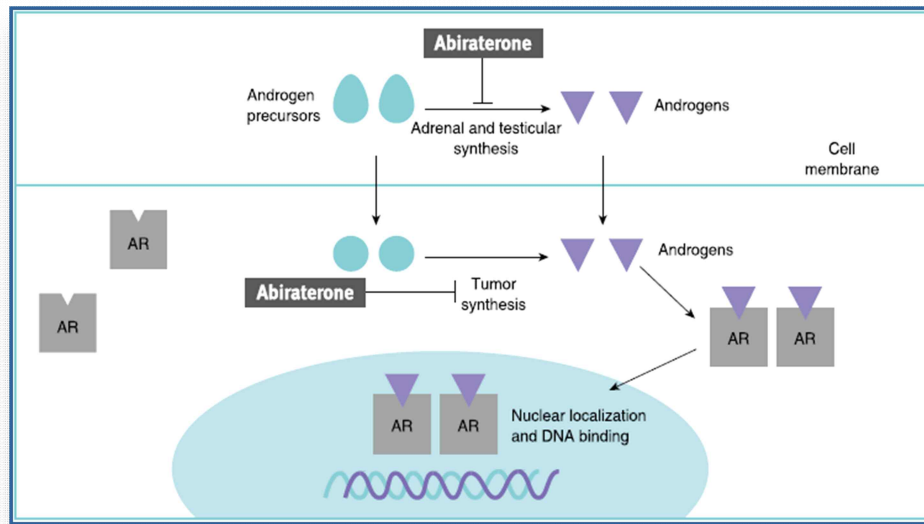
1) Cyproterone(싸이프로테론, 제품명: 안드로쿨 정, Androcur®)

Cyproterone은 hydroxyprogesterone 유도체로 비스테로이드성 항안드로겐과 달리 LH 분비도 억제하는 효과가 있어 혈중 테스토스테론 분비도 감소시켜 거세 치료와 같은 수준으로 성기능 장애를 일으킨다. 또한 이 약제는 간독성, 심혈관계 독성 등으로 인해 전이성 전립선암에 일차 치료제로 사용되지 않고 CRPC의 이차 호르몬치료에 한해 사용하고 있다.

2) Abiraterone(아비라테론, 제품명: 자이티가, Zytiga®)

Abiraterone은 선택적 스테로이드 생합성 억제제(selective steroid biosynthesis inhibitor)로서 2011년에서 2015년에 걸쳐 미 FDA와 국내에서 ‘무증상 또는 경미한 증상의 전이성 거세 저항성 전립선암 치료제’로 ‘이전에 도세탁셀로 치료받았던 전이성 거세 저항성 전립선암 치료제’로 승인되었다. 이 약제는 prednisolone과 병용하여야 하고 간기능, 혈압, 혈청 칼륨과 체액 정체를 매달 확인해야 한다.

이 약제는 스테로이드 호르몬 생성 경로의 중간체인 pregnenolone 유도체로 테스토스테론 생합성에 필수적인 CY17A1을 길항하여 고환 및 부신에서의 테스토스테론 수치를 거세 수준까지 억제한다.



Mechanism of Abiraterone

Abiraterone과 prednisolone의 병용요법은 docetaxel 항암치료를 시행한 환자를 대상으로 한 임상연구에서 prednisolone 단독요법에 비해 환자의 무진행 생존기간 및 생존기간은 유의하게 연장되었다. Docetaxel 항암 치료 후의 abiraterone 효과가 확인된 후 docetaxel 치료 경험이 없는 무증상 또는 경미한 증상을 가진 CRPC 환자를 대상으로 한 비교연구에서도 항암치료까지의 기간, 무진행 생존 기간, PSA 반응률, 삶의 질, 그리고 생존기간에 있어 prednisolone 단독요법에 비해 우수한 효과가 있는 것으로 확인되었다.

2. 안드로겐수용체억제제(Androgen receptor signaling inhibitor)

안드로겐수용체억제제에는 flutamide(Eulexin[®], 유통/생산중단), bicalutamide(Casodex[®]), enzalutamide(Xtandi[®]) 등이 있다. 이 약제들은 비스테로이드성 항안드로젠제(non-steroidal antiandrogens)로서 테스토스테론 및 DHT와 경쟁적으로 전립선세포의 핵에 있는 안드로겐수용체와 결합하여 전립선암의 성장을 억제하거나 세포 자멸사(apoptosis)을 촉진시키는 작용을 한다. 이 약제는 안드로겐의 억제에도 불구하고 성욕과 성기능이 유지될 수 있다는 장점이 있다.

이 약제들은 스테로이드성 항안드로젠제의 경우와 달리 혈중 테스토스테론이 증가되는데, 이는 LHRH의 분비와 혈중 테스토스테론의 되먹임 기전에 중요한 역할을 하는 간뇌에 있는 AR에도 억제함으로써 결과적으로 LH의 분비를 촉진하기 때문으로 추정하고 있다.

1) Bicalutamide(비칼루타마이드, 제품명: 카소텍스 정, Casodex®)

Bicalutamide는 혈중 테스토스테론 수치를 증가시키거나 정상 수준을 유지시켜 수술적 및 내과적 거세 및 cyproterone와 달리 성욕감퇴나 발기불능을 초래하지 않는다. 이 약제는 진행성 전립선암으로 인해 남성 호르몬박탈치료가 필요할 경우 단독으로 사용하면 내-외과적 거세에 비해 생존율이 통계적으로 유의하게 불량하므로 추천되지는 않는다. 하지만 특수한 경우 예를 들어 전이를 동반하지 않은 국소 진행성 전립선암 환자 중 거세 치료에 의한 부작용을 감내할 수 없는 경우 충분한 상의 후 거세 치료의 대안으로 고려할 수 있다.

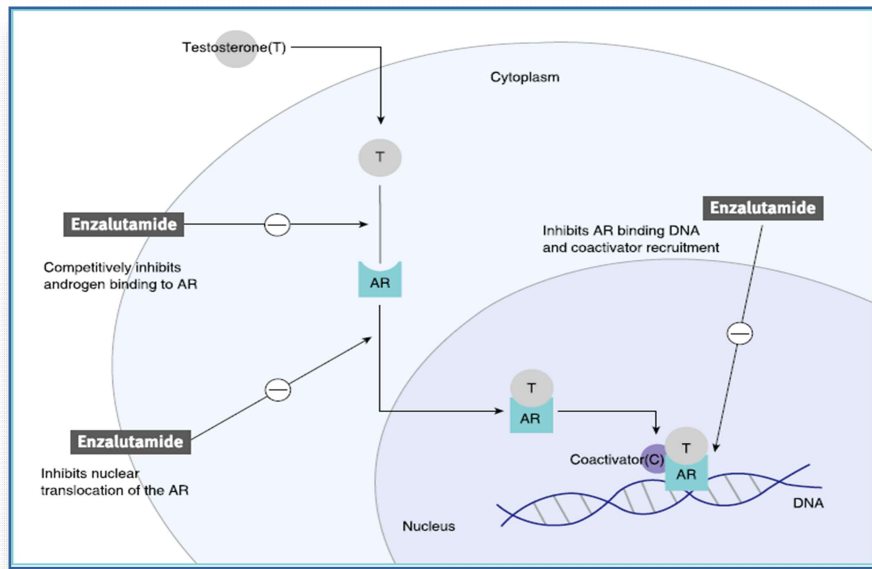
2) Enzalutamide(엔자루타마이드, 제품명: 엑스탄디 연질캡슐, Xtandi®)

Enzalutamide는 2012년 미 FDA와 2013년 2013년 국내에서 ‘무증상 또는 경미한 증상의 전이성 거세 저항성 전립선암 치료제’와 ‘이전에 도세탁셀로 치료받았던 전이성 거세 저항성 전립선암 치료제’로 승인되었다. 이 약제는 안드로겐이 AR와 결합하는 것을 차단하여 암세포 증식을 차단한다.

또한 이 약제는 bicalutamide보다 AR에 대한 친화도가 높으며 bicalutamide와 달리 AR 작용제로서의 효과도 없다. 또한 남성호르몬과 AR 결합 이성체의 세포질에서 핵으로의 이동도 억제하며 DNA의 ARE(androgen responsive element)와의 상호작용도 억제한다.

이 약제는 docetaxel 치료 병력이 있는 환자를 대상으로 한 3상 임상 연구에서 위약에 비해 생존율 및 무진행 생존율에 있어 우수한 효과를 보여주었고 그 후 시행된 docetaxel 항암치료전의 무증상이나 경미한 증상을 가진 환자에서도 위약에 비해 무진행 생존기간, 전체 생존기간, 항암치료까지의 기간 등 다양한 효과 측면에서 위약에 비해 우수한 효과를 보여주었다.

이 약제는 1일 1회 복용하며 비교적 복용법이 간편하고 prednisone과 함께 병용할 필요없는 장점이 있어 좀 더 초기병변에 투여 시 긍정적인 투여 효과를 기대할 수 있다.



Mechanism of Enzalutamide

■ 식물성 에스트로겐

식물성 에스트로겐인 genistein은 제2형 5-알파환원효소의 활성화와 tyrosine kinase의 활성을 억제하여 전립선암의 예방 및 치료에 효과를 나타낼 수 있으며, 지방으로 인한 전립선 내 제2형 5-알파환원효소 유전자 발현과 혈중 DHT 농도의 증가를 억제하고, 에스트로겐 수용체를 통해 DHT의 작용을 억제한다는 연구 결과가 보고된 바 있다.

■ 5-알파환원효소억제제

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-알파환원효소 억제제 복용은 권고되지 않고 있다.

신약

■ Erleada®(엘리다 정, 성분명: 아팔루타마이드, apalutamide, J & J)

엘리다는 차세대 경구용 안드로겐수용체억제제(androgen receptor inhibitor, ARI)로서 2018년 2월 미 FDA에서 ‘비전이성 거세저항성 전립선암 치료(treatment of patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer)’에 승인되었고 국내에는 아직 승인되지 않았다.

이 약제는 1일 1회 240mg(60mg 4정)를 동시에 GnRH(gonadotropin releasing hormone) 유사체와 같이 복용하든지 양측고환절제술(bilateral orchiectomy)를 시행환자에서 복용하든지 하여야 한다.

이 약제는 안드로겐수용체의 리간드-결합 부위(ligand-binding domain)에 직접 결합한다. 따라서 안드로겐 수용체의 핵내 전이(nuclear translocation)를 억제하고 DNA 결합을 억제함으로써 안드로겐수용체-매개 전사(AR-mediated transcription)를 방해하여 암세포의 증식을 감소시키고 세포자멸사(apoptosis)를 감소시킨다.

■ Erleada®의 허가임상(SPARTAN)

허가임상은 비전이성거세저항전립선암(Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, NM-CRPC) 1207명의 환자를 대상으로 다기관, 이중 눈가림, 무작위(2:1), 위약군 대비 ERLEADA 240mg 투여군과 비교하였다. NMCRPC는 뼈 스캔 및 컴퓨터 단층촬영(CT) 또는 자기공명영상(MRI) 스캔을 사용하여 평가되었다.

임상에 참가한 모든 환자군은 GnRH 작동제를 병용하거나 양측 고환 적출술(bilateral orchiectomy)을 시행한 경우이었다. 환자군은 전립선특이항원 배가시간(prostate specific antigen doubling time, PSADT), 골보존제(bone sparing agents), 그리고 국소구역 질환(locregional disease)에 따라 계층화하였다.

환자군은 10개월이내 PSADT와 맹검된 독립적 중앙 검토위원회(blinded independent central review(BICR))에 의해 NM-CRPC의 확인이 요구되었다. PSA 결과는 무시하였고 치료 중단에 적용하지 않았다. 환자군은 BICR에 의해 확인된 방사선적 질병 진행, 국소구역만(locregional-only) 진행, 새로운 치료의 개시, 수용할 수 없는 독작용 혹은 탈퇴에 따라 무작위 배정하였다.

환자군의 연령은 중간치 74세(48-97세)이었으며 80세 이상이 26%이었다. 대다수 환자(78%)는 Gleason score 7 혹은 그 이상이었다. 환자의 15%는 임상 시작 시점에서 2cm 이하의 골반림프절을 가지고 있었다. 환자의 73%는 이전에 항안드로겐제 치료를 받았다. 모든 환자는 연구 시작시 ECOGPS(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) 점수 0 혹은 1 받았다.

본 연구의 주요 유효성 결과 측정은 무전이 생존율(metastasis-free survival, MFS; 정해진 기간 동안 암 전이 또는 사망이 없이 생존한 비율)이었다. 이는 무작위 배정된 시간에서 BICR-확인된 원격 전이(distant metastasis)의 처음 발견된 증거가 있는 시간까지로 정의하고, 원격 전이는 새로운 뼈 혹은 연조직 부위, 혹은 장골 분기(iliac bifurcation) 이상의 비대된 림프절, 혹은 어느 원인에 의한 사망으로 정의하였다.

부가적 유효성 평가항목에는 전이까지 걸린 시간(time to metastasis, TTM), 국소구역으로의 진행(locregional progression)과 증상 진행까지 걸린 시간(time to symptomatic progression)이 포함된 무진행 생존율(progression-free survival, PFS), 그리고 전체 생존율(overall survival(OS)이 있다.

MFS에서의 통계적으로 유의한 개선은 위약 대비 ERLEADA 투여군에서 확인되었다.

일관된 결과는 PSADT(\leq 6개월 혹은 $>$ 6개월), 이전에 골보존제 사용 여부, 그리고 국소구역의 질병 상태(N0 or N1)를 포함한 환자군 간에서 일관된 결과가 관찰되었다.

주요 유효성 결과는 TTM, PFS, 그리고 증상 진행 시점에서 통계적으로 현저한 개선이 관찰되었다. 전체 생존율(OS) 자료는 마지막 MFS 분석에서의 시점에서 완성되지 않았다. 본 연구(SPART)에서의 MFS, TTM 그리고 PFS의 유효성 결과는 table 1과 Table 3에 요약되어 있다.

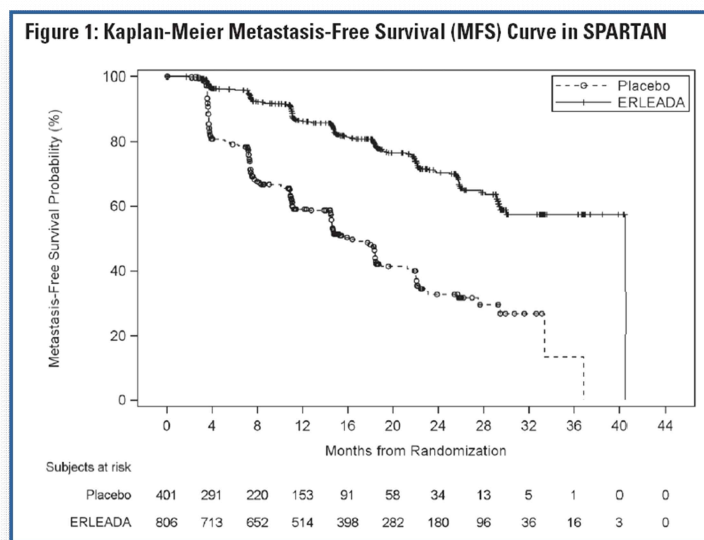


Table 3: BICR-assessed Efficacy Results (SPARTAN)

Endpoint	Number of Events (%)		Median [Months (95% CI)]		HR (95% CI) p-value (log-rank test) ¹
	ERLEADA (N=806)	Placebo (N=401)	ERLEADA	Placebo	
Metastasis Free Survival	184 (23%)	194 (48%)	40.51 (NE, NE)	16.20 (14.59, 18.40)	0.28 (0.23, 0.35) <0.0001
Time to Metastasis	175 (22%)	191 (48%)	40.51 (NE, NE)	16.59 (14.59, 18.46)	0.27 (0.22, 0.34) <0.0001
Progression-Free Survival	200 (25%)	204 (51%)	40.51 (NE, NE)	14.72 (14.49, 18.37)	0.29 (0.24, 0.36) <0.0001

¹ All analyses stratified by PSA doubling time, bone-sparing agent use, and locoregional disease status.
NE=Not Estimable

결론

현재 전립선비대증에 사용하는 근본적인 내과적 치료에는 5-알파환원효소 억제제 외에 다른 약제가 없다. 또한 아직까지도 전립선비대증에 대한 내과적 치료가 합리적인 방법인지에 대해서는 논란이 있다. 게다가 내과적 치료로서의 5-알파환원효소 억제제는 장기적인 투약이 필요하고 내과적 치료를 받은 많은 환자들이 결국 외과적 치료로 전환하여야 하는 점이 치료의 어려움이다.

따라서 현재 전립선비대증에 대한 신약이 없는 현 상황에서, 여러 기전이 다른 약제간의 병용요법은 임상적으로 가장 합리적인 치료법이라 생각된다.

전립선비대증에 하부요로증상(lower urinary tract symptoms, LUTS)을 동반한 환자에서의 약물요법은 경요도전립선절제술(transurethral resection of the prostate, TURP)의 효과보다 우수하지는 않지만 덜 침습적이고 낮은 합병증을 원하는 경향으로 볼 때 중요한 치료법이라 할 수 없다. 이에 알파 1-차단제와 5-알파환원효소억제제 병용요법은 증상 개선과 전립선비대증 진행 예방에 효과가 있다.

또한 전립선비대증에 과민성방광증상(overactive bladder, OAB)이 있는 하부요로증상을 동반환자의 경우에 알파 1-차단제와 항콜린제의 병용요법은 잔뇨가 유의하게 있거나 전립선이 커져 있는 경우를 제외하여 사용하면 효과적인 약물요법이 될 수 있을 것이다.

전립선암의 경우 지난 수 년 간 CRPC 치료에 획기적인 변화가 일어나고 있다. 하지만 전립선암에 대한 분자학적, 유전자학적 이해가 늘어가면서 다양한 기전의 치료가 시도 되고 있지만 성공적이 못하였다.

예를 들어 면역항암제인 Sipuleucel-T(Provenge®)는 최초로 승인된 치료용 수지상세포 암백신으로서 2010년 미 FDA에서 ‘호르몬 저항성 진행성 전립선암의 치료’에 승인되었다. 이 약제는 전립선암 환자의 95%에 존재하는 종양항원인 전립선산성인산분해효소(prostate acid phosphatase)와 GM-CSF(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)와의 융합단백질이다.

이 약제는 전립선암에 대한 면역기능을 유도함으로써 항암효과를 보인다. 하지만 백혈구 분반술(leukapheresis)로 채취한 단핵구를 거점 연구실로 즉시 전달해야 하는 문제, 거점 연구실의 처리 능력의 한계, 고가의 비용 등의 문제뿐만 아니라 생존율 증가 이외에는 객관적 질병의 호전 징후를 볼 수 없어 현재 미국을 제외하고는 시행되지 않고 있다.

또한 대식세포의 B7 리간드와 T 세포의 CTLA-4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) 수용체 결합을 통한 T 세포 반응이 약화되는 것을 차단하는 단클론 항체인 ipilimumab의 3상 연구가 시행되었다. 하지만 방사선 치료를 통해 종양 항원의 체내 노출을 증가시킨 후 ipilimumab과 위약을 비교한 결과 유의하게 PSA 반응 및 무진행 생존기간의 개선을 보여주었음에도 불구하고 생존율의 개선을 보여주는데 실패하였다.

최근 5-알파환원효소에는 제1형과 제2형 두 동종효소 외에 제3형 5-알파환원효소가 발견되어 향후 전립선암에서 이들 동종효소의 기능이 명확히 밝혀지면 전립선암 치료에서 유망한 약제의 개발을 기대할 수 있을 것으로 본다.

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 Urogenit 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