



전립선비대증 약물치료가 성기능에 미치는 영향

양희조*

순천향대학교 의과대학 비뇨의학과

Medication for benign prostatic hyperplasia and sexual function

Hee Jo Yang*

Department of Urology, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan, Korea

ABSTRACT

Benign prostatic hyperplasia (BPH) and sexual dysfunction are prevalent in men as aging. Moreover, medical treatment for BPH may be associated with sexual dysfunction, and some men, after medical treatment with alpha-blocker or 5-alpha reductase inhibitor, experience sexual problems. Therefore, this article summarized the influence of BPH medication on male sexual function.

Keywords: Benign prostatic hyperplasia, Therapeutics, Sexual dysfunction

서론

전립선 비대증(BPH)은 하부 요로 증상(LUTS)의 발생으로 삶의 질에 크게 영향을 주는데 노화에서 가장 흔한 장애 중 하나이다. LUTS와 성기능 장애는 고령 남성에게 많이 발생하며, 많은 역학 연구에서 LUTS의 증증도가 여러 인자(연령 및 심혈관 동반 질환)와 무관하게 성기능 장애의 중요한 위험 요소라는 증거가 있다 (1). BPH의 치료는 증상 완화 및 질병 진행을 억제하는 일차 치료 목표 이외에도 치료에 의한 부작용, 삶의 질 및 정생활 간의 균형을 맞추는 것을 목표로 한다.

약물치료는 LUTS 환자 치료에 중요한 역할을 한다. 현재의 약물치료는 α -아드레날린성 수용체 차단제($\alpha 1$ -차단제, $\alpha 1$ -blocker), 5α 환원효소 억제제(5α -reductase inhibitor,

5ARI), 항무스카린제, phosphodiesterase type 5 inhibitor (PDE5I), $\beta 3$ -agonist 및 많은 식물 추출물을 포함한다. 1990년대까지 BPH 관련 LUTS 환자의 치료로는 수술적 치료가 주류였으나 이후 약물을 이용한 치료가 크게 증가했다 (2). 환자가 수술보다 약물 치료를 선호한다는 것은 여러 연구에서 확인되었고, 비뇨의학과 의사의 LUTS 환자 치료 선택을 평가한 연구에서도 약물 치료가 선호되었다 (3, 4). 약물 치료는 수술이 꼭 필요한 경우, 즉 급성 요폐, 재발성 요로감염, 신부전, 방광결석, 재발성 육안적 혈뇨가 없는 LUTS 환자의 1차 치료 방법이다. 여기에서는 LUTS 환자의 치료에 중심이 되는 $\alpha 1$ -차단제와 5ARI의 성기능에 미치는 영향을 Campbell-Walsh-Wein Urology. 12th의 내용을 바탕으로 정리하였다.

Manuscript received December 3, 2021; Accepted December 9, 2021.

*Corresponding author: Hee Jo Yang. Department of Urology, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, 31 Suncheonhyang 6-gil, Dongnam-gu, Cheonan 31151, Korea.
Tel: +82-41-570-2275, E-mail: c78154@schmc.ac.kr

© Copyright 2021 Korean Association for Sexology

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

본론

1. α 1-Blocker

1) α 1-Adrenergic receptor(AR)

인간 조직에서 α 1-adrenergic receptor(AR)의 분포는 다양하다. α 1a-AR은 주로 간에서 발현되고, 그 다음으로 심장 및 중추 신경계에서 발현된다. 반대로 α 1b-AR은 주로 혈관, 비장, 신장에서 발현되고, α 1d-AR은 대뇌피질과 대동맥에서 높게 발현된다. 전립선과 요도에서 평활근의 수축은 α 1-AR에 의해 크게 매개된다. α 1-AR 중 α 1a 아형은 전립선 내 AR의 70%를 차지한다. α 1a-AR는 방광 목과 전립선 요도를 포함한 요도 조직에서도 높게 발견되었다 (5). 방광 경부, 근위부 요도 및 전립선에서 α 1-AR (주로 α 1a)과의 결합을 통한 평활근의 노르아드레날린 매개 수축은 BPH 환자에서 방광 출구 폐색(Bladder outlet obstruction, BOO)의 동적 구성(dynamic component)을 담당하며 α 1-ARs의 차단은 평활근 조직의 이완을 유도하여 근긴장의 감소와 결과적으로 LUTS의 완화를 유도한다. 더욱이, α 1-차단제는 BOO의 정적 구성요소(static component)에도 영향을 미칠 수 있다.

2) α 1-차단제의 종류

초기 개발된 α 1-Blockers는 α 1 및 α 2 수용체 아형을 모두 차단하여 심각한 심혈관계 부작용이 관찰되었으며, 이제는 더 이상 LUTS 치료에 사용되지 않는다(예: phenoxybenzamine). 효능을 유지하고 부작용의 발생을 줄이기 위해 전립선 및 요도 조직에 선택적인 α 1-blocker가 개발되었다 (6). Tamsulosin, alfuzosin, silodosin 및 naftopidil은 비뇨기계에서 선택적인 약물로 α 1b 아형보다 α 1a 및 α 1d 수용체 아형에 대한 친화도가 더 높다.

3) α 1-차단제와 성기능

발기 기능에 대한 α 1-차단제의 긍정적인 효과는 다양하게 관찰되며 LUTS 완화 및 삶의 질(QoL) 개선 측면에서 기인한다 (7). 게다가, 음경의 발기를 담당하는 음경해면체 조직 내에서 α 1-차단제가 음경해면체 평활근의 이완을 유도

하고 결과적으로 발기의 향상을 가져올 수 있다는 증거가 있다 (8). 미국비뇨의학회(American Urological Association, AUA)가 수행한 대규모 메타 분석에서 α 1-차단제 치료와 관련된 발기 부전의 발생률은 3-5%였다(AUA Practice Guidelines Committee, 2003). 유사한 연구에서 α 1-차단제는 성욕에는 의미 있는 영향을 주지 않았다 (9).

그러나 α 1-차단제는 사정 장애와 관련이 있다 (10). 방광경에서의 평활근 억제는 역행 사정의 주요 원인으로 생각되었고, 사정을 유도하는 정낭에 대한 α 1-차단제의 직접적인 효과도 있을 것으로 제안되었다 (11). 또한, tamsulosin에 대한 연구에서 뇌 내의 세로토닌 1A(5-HT1A) 수용체에 대한 결합에 의한 사정 조절에 대한 중심 효과(central effect)도 사정장애가 발생하는 기전으로 제시되었다 (12). 비뇨기 장기에 비선택적인 doxazosin과 terazosin은 무작위 배정 임상시험(RCT)에서 역행 사정에 영향을 미치지 않았다.

Silodosin은 다기관 시험에서 tamsulosin에 비해 사정 장애 발생률이 훨씬 더 높은 것으로 나타났다(14% vs 2%) (13). 이는 10건의 무작위 시험 데이터를 포함하는 메타 분석에도 확인되었으며, 사정 장애를 보고할 확률이 silodosin (odds ratio, 32.5; $p < 0.001$)에서 tamsulosin(odds ratio, 8.57; $p = 0.006$)보다 높았다 (10). 또한, 실제 임상에서 Capogrosso 등은 환자의 70%가 silodosin 치료 후 무사정 또는 정액감소를 보고했으며, 환자의 17%가 동반된 오르가즘 기능 장애를 보고했다. 특히 젊은 환자에서 사정 및 오르가즘 기능의 동시 손상 비율이 더 높았다 (14).

2. 5 α -전환효소 억제제 (5ARI)

1) 남성호르몬 치료의 근거

BPH에 대한 호르몬 요법은 1970년대부터 연구되어 왔으며, 전립선 크기 증가가 있는 LUTS 환자의 치료에서 여전히 중요한 역할을 한다. 전립선 조직은 남성호르몬 의존적이며 testosterone과 dihydrotestosterone(DHT)은 모두 BPH의 발달에 중요한 역할을 한다. 강력한 남성 성 호르몬인 DHT는 testosterone의 대사 산물이며 1형 및 2형 5 α -전환효소에 의해 합성된다. 이 중 type 2 isoenzyme은 주로 전

립선과 생식기 조직 수준에서 발현되고, type 1 isoenzyme 은 간 및 피부와 같은 전립선 이외의 여러 기관에 존재한다.

안드로젠 수용체와의 결합을 통해 testosterone과 DHT는 모두 전립선 성장 및 세포 기능에 대한 화학적 전달자 역할을 한다. 두 호르몬이 안드로젠 수용체에 결합할 수 있지만, DHT는 더 느리게 해리되는 경향이 있어 전립선에서 testosterone보다 더 강력하게 작용한다 (15). 거세, testosterone과 DHT 합성 또는 작용을 억제하는 약물은 BPH가 있는 남성의 전립선의 크기를 감소시킬 수 있다 (16).

2) 5 α -전환효소 억제제와 성기능

Finasteride와 dutasteride 모두 발기 부전, 성욕 감소 및 사정 장애를 포함한 성적 부작용의 위험과 관련이 있다. 이러한 발생의 기전은 아직 명확하지 않다. 혈청 DHT의 감소는 음경 해면체에서 음경발기에 중요한 역할을 하는 산화질소 (NO) 및 산화질소 합성효소 (NOS)의 감소와 관련이 있다 (17). 2년간 시행한 RCT에서 finasteride로 치료받은 환자에서의 발기부전 발생율은 15.8%였으며 위약을 투약 받은 환자에서는 6.3%였다 (18). 대규모 연구인 PLESS 데이터에서 치료 1년 후 위약 그룹과 비교하여 finasteride 그룹에서 성욕 감소 및 사정량 감소를 보고한 환자의 비율이 더 높았다 (19). 비슷하게, 위약 대조 시험에서 dutasteride 치료 후 발기 부전의 발생률이 7.3%인 것으로 나타났으며, 4.2%에서 성욕 감소가, 2.2%에서 사정 장애가 발생하였다 (20).

최근에 발표된 메타 분석에서 5ARI 치료 후 성기능의 부작용을 평가하였다. 저자들은 위약과 비교했을 때 5ARI로 치료받은 환자의 발기 부전에 대한 상대 위험도가 1.55 (95% CI, 1.48-4.42), 성욕 감소에 대한 상대 위험도는 1.69(95% CI, 1.03-2.79)라고 보고했다. Finasteride 또는 dutasteride 간에 차이는 보이지 않았다 (21). 위약을 투약했을 때보다 5ARI 치료 후 사정 장애의 위험이 유의하게 더 높다는 것도 확인되었다 (10).

5ARI 요법과 관련된 성기능 장애의 발병 시간 및 기간에 대해서는 아직 논란의 여지가 있다. Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT)의 장기간의 연구 데이터에 따르면 finasteride의 성기능 부작용은 시간이 지남에 따라 감소했다 (22). 유사하게, PLESS에서 보고된 성적 부작용의 비율은 치료 2년

에서 4년 후에 위약군과 비교했을 때 더이상 차이를 보이지 않았다 (23). 그러나 다른 메타 분석연구에서 1년 미만 동안 5ARI를 치료받은 환자에 비해 1년 이상 치료받은 환자에서 성기능 장애의 위험이 더 높은 것으로 나타났으며 (21), dutasteride 치료 중단 후 발기 기능 회복이 불완전한 것도 보고되었다 (24).

따라서 환자는 5ARI 치료 전 발기 부전, 성욕 감소 또는 사정 장애를 경험할 가능성에 대해 적절하게 상담해야 한다.

결론

LUTS에 대한 현재 사용가능한 약물치료들의 발기부전과 사정장애 미치는 영향이 다양하다. 5ARI는 성기능장애, 사정장애의 성욕을 감소시킬 수 있다. α 1-차단제는 성기능 장애를 일으킬 가능성이 낮지만, 일부 약제는 사정장애와 관련이 있다. LUTS의 중증도와 성기능 장애는 밀접하게 연관되어 있고, BPH 치료를 위한 옵션이 성기능에 미치는 영향이 다르기 때문에 LUTS 환자의 초기 평가 및 치료 선택 시 성기능에 대한 고려가 필요하다.

ORCID

Hee Jo Yang

<https://orcid.org/0000-0002-7195-806X>

References

1. McVary K. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology. *BJU Int* 2006;97(Suppl 2):23-8.
2. Sarma AV, Jacobson DJ, McGree ME, Roberts RO, Lieber MM, Jacobsen SJ, et al. A population based study of incidence and treatment of benign prostatic hyperplasia among residents of Olmsted County, Minnesota: 1987 to 1997. *J Urol* 2005;173:2048-53.
3. Emberton M. Medical treatment of benign prostatic hyperplasia: physician and patient preferences and satisfaction. *Int J Clin Pract* 2010;64:1425-35.

4. Emberton M, Marberger M, de la Rosette J. Understanding patient and physician perceptions of benign prostatic hyperplasia in Europe: the prostate research on behaviour and education (PROBE) survey. *Int J Clin Pract* 2008;62:18-26.
5. Andersson KE. Alpha-adrenoceptors and benign prostatic hyperplasia: basic principles for treatment with alpha-adrenoceptor antagonists. *World J Urol* 2002;19:390-6.
6. Andersson KE. The concept of uroselectivity. *Eur Urol* 1998;33(Suppl 2):7-11.
7. Gacci M, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Kaplan SA, Maggi M, et al. Critical analysis of the relationship between sexual dysfunctions and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2011;60:809-25.
8. Goldstein I. Oral phentolamine: an alpha-1, alpha-2 adrenergic antagonist for the treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2000;12(Suppl 1):S75-S80.
9. van Dijk MM, de la Rosette JJ, Michel MC. Effects of alpha(1)- adrenoceptor antagonists on male sexual function. *Drugs* 2006;66:287-301.
10. Gacci M, Ficarra V, Sebastianelli A, Corona G, Serni S, Shariat SF, et al. Impact of medical treatments for male lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia on ejaculatory function: a systematic review and meta- analysis. *J Sex Med* 2014;11:1554-66.
11. Andersson KE, Gratzke C. Pharmacology of alpha1-adrenoceptor antagonists in the lower urinary tract and central nervous system. *Nat Clin Pract Urol* 2007;4:368-78.
12. Giuliano F. Impact of medical treatments for benign prostatic hyperplasia on sexual function. *BJU Int* 2006;97(Suppl 2):34-8.
13. Chapple CR, Montorsi F, Tammela TL, Wirth M, Koldewijn E, Fernández Fernández E; European Silodosin Study Group. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe. *Eur Urol* 2011;59:342-52.
14. Capogrosso P, Serino A, Ventimiglia E. Effects of silodosin on sexual function—realistic picture from the everyday clinical practice. *Andrology* 2015;3:1076-81.
15. Andriole G, Bruchofsky N, Chung LW, Matsumoto AM, Rittmaster R, Roehrborn C, et al. Dihydro-testosterone and the prostate: the scientific rationale for 5alpha-reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004;172(4 Pt 1):1399-403.
16. McConnell JD. Medical management of benign prostatic hyperplasia with androgen suppression. *Prostate Suppl* 1990;17(Suppl 3):49-59.
17. Pinsky MR, Gur S, Tracey AJ, Harbin A, Hellstrom WJ. The effects of chronic 5- alpha-reductase inhibitor (dutasteride) treatment on rat erectile function. *J Sex Med* 2011; 8:3066-74.
18. Nickel JC, Fradet Y, Boake RC, Pommerville PJ, Perreault JP, Afridi SK, et al. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). *PROscar safety plus efficacy canadian two year study.* *CMAJ* 1996;155: 1251-9.
19. McConnell JD, Bruskevitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL, et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride long-term efficacy and safety study group. *N Engl J Med* 1998;338:557-6.
20. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G; ARIA3001 ARIA3002 and ARIA3003 Study Investigators. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2

- (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002;60:434-41.
21. Liu L, Zhao S, Li F, Li E, Kang R, Luo L, et al. Effect of 5 α -reductase inhibitors on sexual function: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *J Sex Med* 2016;13:1297-310.
 22. Moinpour CM, Darke AK, Donaldson GW, Thompson IM Jr, Langley C, Ankerst DP, et al. Longitudinal analysis of sexual function reported by men in the prostate cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1025-35.
 23. Wessells H, Roy J, Bannow J, Grayhack J, Matsumoto AM, Tenover L, et al. Incidence and severity of sexual adverse experiences in finasteride and placebo-treated men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003;61:579-84.
 24. Oztekin CV, Gur S, Abdulkadir NA, Lokman U, Akdemir AÖ, Cetinkaya M, et al. Incomplete recovery of erectile function in rat after discontinuation of dual 5-alpha reductase inhibitor therapy. *J Sex Med* 2012;9:1773-81.