특집: 생리활성물질의 최근 연구동향(V)

전립선 비대증(Benign Prostatic Hyperplasia) 치료현황 및 연구개발동향

이철훈 · 박종구 · 민선식 · 이윤경 · 조희재
제일제당 종합연구소 발효연구실

인간이 노화됨에 따라 발생되는 여러 노화현상들을, 우리가 당연히 겪어야하는 자연의 순리로 여기던 것은 이미 먼 옛날 이야기이다. 생활이 점차 윤택해지고, 생활의 질은 높이고자 하는 욕구가 강해지면서, 자연적으로 발생된 큰 변화중의 하나가 '노화'를 '질병'으로 간주하는 것이다. 그 대표적인 예로 치매와 골다공증을 들 수 있으며, 그와 더불어 중년이상의 남성에 상당한 고통을 주는 전립선 비대증(BPH)도 중요한 노화성 질병으로 분류되고 있다.

BPH는 남성의 요도를 둘러싸고 있는 전립선이 내분비계의 장애에 의해 비대해지면서, 요도를 압박하게 되어 심각한 배뇨장애를 유발하게 되는 질병이다. 최근의 통계에 의하면 40대에 접어들면서부터 이 BPH가 등장하게 되고, 50대 이상의 남성의 50% 이상이 그리고 70대 이상의 남성의 80% 이상이 이 질병으로 고통받고 있다고 알려져 있다.

우리는 이 논문을 통하여 BPH가 발병하게되는 원인, BPH의 치료법 및 현재 BPH치료제의 개발동향 및 향후 전망 등을 정리하여, 이 분야에 흥미를 갖고 있는 동료연구자들에게 조금이나마 도움이 되길 바라는 마음으로 이 글을 쓴다.

전립선의 구조

인간의 전립선은 그림 1에서 보듯이 5개의 구역으로 구분된다. 이 5 구역은 발생학적 관점에서 볼 때, embryo로부터 전립선이 생성되는 과정에서 서로 독립적으로 분화되어 만들어지기 때문에, 전립선을 단순히 하나의 기관으로 여기는 것은 잘못이다. 즉 전립선의 크기가 아무리 비대해졌다 하더라도, transition zone이 비대되지 않으면 BPH는 발병되지 않는다. 따라서 BPH는 바로 이 transition zone의 비대로 야기됨을 알 수 있다. 또 다른 대표적인 전립선 질병인 전립선암은 거의 대부분의 경우 peripheral zone에서만 발생된다. 요도가 관통하고 있는 periurethral zone은 smooth muscle로 되어 있는 다양한 조직들로 구성되어 있으며, 이 조직들의 smooth muscle의 상태에 따라, 즉 심한 contraction에 의해 매우 경화되어 있으면, 역시 BPH가 발병하게 된다.

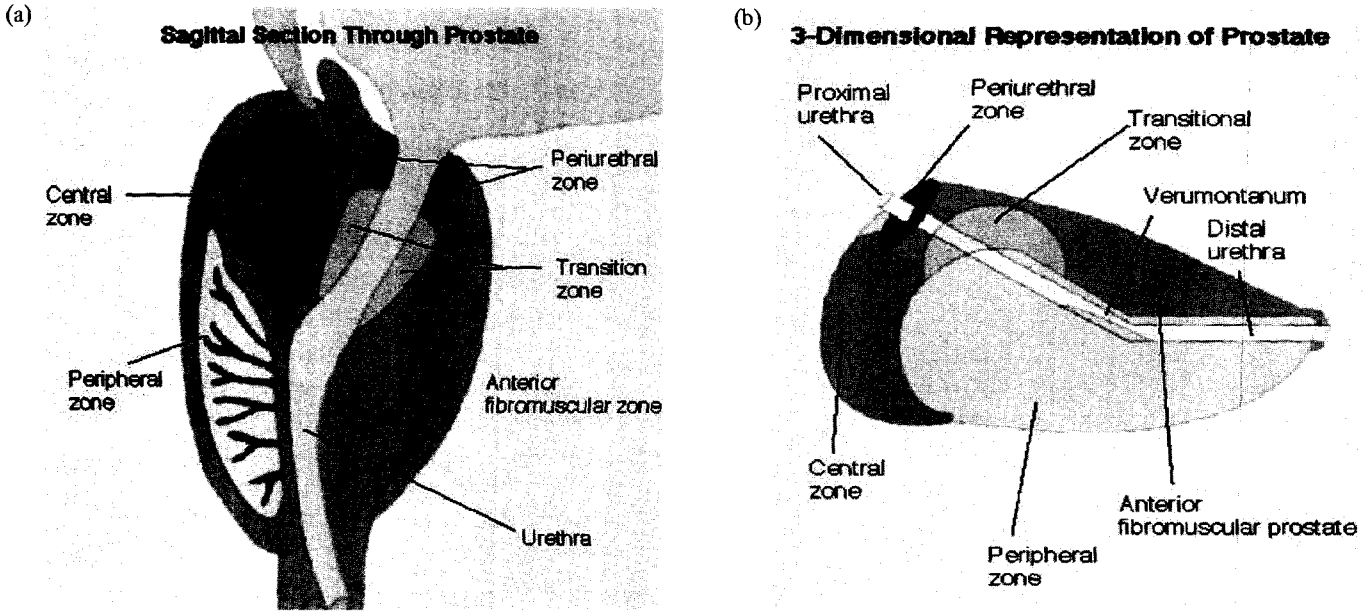


그림 1. (a) 전립선의 구조(단면도), (b) 전립선의 구조(3차 구조)

BPH의 발병원인 : 5α-reductase와 DHT

BPH의 정확한 총체적인 발병기전은 아직 완전히 밝혀져 있지는 않다. 그러나 앞서 언급하였듯이 크게 2가지의 발병요인을 들 수 있다. 하나는 periurethral zone의 smooth muscle의 경직에 의해, 요도가 압박을 받아 배뇨장애를 일으키는 것을 들 수 있고(dynamic components), 또 다른 원인으로는, 좀 더 원천적인 BPH의 발병기전으로서, 전립선의 transition zone의 급격한 비대를 들 수 있다(mechanical components). 정상인의 경우 전립선의 평균무게는 약 15-20 g 전후인데, BPH환자의 경우엔 약 100-200 g까지 비대해지는 경우를 흔히 볼 수 있다. 그렇다면 이러한 전립선의 비대를 어떠한 pathogenesis로 설명할 수 있을까?

BPH의 pathogenesis를 설명하려고 지금까지 많은 가설들이 등장하였으나, 그 중 가장 보편적으로 받아들여지고 있는 발병factor로는 'Dihydrotestosterone(DHT)의 존재'를 들 수 있다. 일반적으로 전립선이 정상적으로 성장하고 분화되기 위해서는 항상 적정량의 testosterone level이 유지되어야 한다. 따라서 과량의 serum testosterone은 전립선 내에서 5α-reductase에 의해 DHT로 대사되는데, 바로 이 DHT가 전립선 세포의 과성장을 촉진시키는 강력한 androgen인 것이다. 또한 남성이 나이가 들면서, 여러 가지 내분비계 균형을 유지하기 위해, 전립선 세포에 androgen수용체가 서서히 증가하기 시작하며, 이 수용체에 DHT가 binding하면 전립선의 transition zone 구성세포들의 과도성장으로 인해 population이 증가하게되어, 전체적인 비대현상이 야기되는 것이다[1-3].

이상과 같이 서로 복합적이고 복잡한 발병원인 중에 가장 핵심역할을 하고 있는 것이 바로 5α-reductase이며, 치료제 개발을 위한 target으로 이 효소를 선택하게 되는 것은 당연한 일이다(그림 2).

5α-reductase

5α-reductase는 type 1과 type 2의 두 가지 sub-type으로 존재한다. 일반적으로 5α-reductase type 1은 간이나 피부 등에 많이 분포되어 있으며, 이 효소에 의해 생성된 DHT에 의해서 주로 일어나는 대표적인 현상은 여드름과 대머리 등의 남성탈모증이다. 여드름의 경우엔 발병원인이 매우 복잡하여 단정지을 수는 없으나, 확실히 5α-reductase type 1에 의해 호르몬, 피지분비 등의 기전으로 여드름을 유발시키는 것은 사실이다. 대머리 치료의 경우에는, 최근 큰 히트를 기록하고 있는 '프로페시아'라는 경구용 대머리 치료제가, 사실은 92년 5α-reductase inhibitor로 출시된 '프로스카'라는 전립선 비대증치료제와 동일한 제품이라는 점에서, 남성 탈모증의 중요한 요인 중의 하나가 5α-reductase type 1임을 알 수 있다.

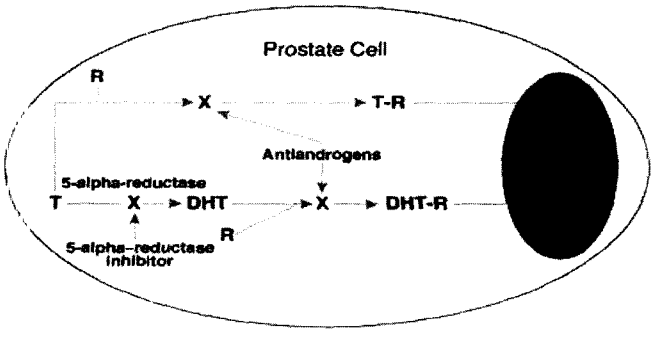


그림 2. 5α-Reductase에 의한 BPH 발병기작.

반면 5α-reductase type 2 효소는 주로 전립선에 존재하며, 전립선 비대증의 핵심 발병원인이란 것은 위에서 언급한 바와 같다.

지금까지 알려진 5α-reductase inhibitor들 중에는 type 1이나 type 2에 대해 어느 정도 선택적 저해활성을 갖는 물질들도 있으나, 최근의 개발 동향은 앞서 잠시 언급한 프로스카의 경우와 같이 두 type 모두를 억제하는 dual action을 선호하는 추세이다.

BPH의 치료 현황

BPH의 치료는 크게 수술요법과 약물요법으로 구분할 수 있다. 특히 수술요법의 경우, 중증의 BPH환자의 신속한 치료에 사용되고 있으며, 일반적으로 노화와 관련한 질병 중에서 유일하게 수술에 의한 치료가 가능한 것이 BPH이다. 그러나 수술에 의한 치료는 우선 약물요법에 비해 3-5배의 치료비가 소요되고, 아직은 재발의 가능성이 높으며, 대다수의 환자들이 고령인 관계로 심한 수술후유증을 감수해야 한다는 단점이 있다. 그러나 다행히 최근 들어서는 새로운 수술기법의 등장으로 부작용이 적고 치료비도 저렴해지고 있어, 수술요법을 선호하는 환자들이 늘고 있는 실정이다.

그러나 대다수의 BPH의 환자들은 위와 같은 수술을 해야 할 정도의 중증은 아니지만, 일상생활에서 배뇨시 많은 고통을 겪고 있음을 볼 때, 효과적인 치료법은 역시 약물요법이라고 할 수 있다.

BPH의 발병요인을 크게 smooth muscle의 경직과 DHT에 의한 전립선의 비대 두 가지로 보았듯이, 약물요법의 경우도 첫째, α_1 receptor blocker를 이용한 smooth muscle의 연화, 둘째 5α-reductase inhibitor에 의한 전립선 내의 DHT농도의 저하유도 및 전립선 축소유도 등의 두 가지 치료법으로 구분할 수 있다.

α_1 receptor blocker

전립선의 periurethral zone을 구성하는 다양한 조직의 smooth muscle tone의 증가로 인해 periurethral zone의 경직이 유발되

며, 이로 인해 요로의 협착과 배뇨장애가 발생한다. 이 경우엔 α_1 adrenergic blocker를 사용할 경우 smooth muscle의 contraction을 조절하여 조직의 연화를 유도하게 되며, 따라서 협착된 요도에 유동성이 부여되어 배뇨장애가 개선된다.

α_1 receptor blocker들은 애당초 고혈압 치료제로 사용되어 오던 약물들인데, 최근에 BPH치료용으로 널리 쓰이고 있다. 대표적인 약물들은 Prazosin, Doxazosin, Terazosin 등을 들 수 있으며, 가장 큰 장점들은 복용 후 2-4주 후부터 배뇨장애의 개선을 느낄 수 있으며, 가격 면에서도 5α-reductase inhibitor인 Proscar보다 저렴하다. 대표적인 부작용은 위에서 언급하였듯이 α_1 receptor blocker는 혈압강하 효과가 있기 때문에, 정상혈압의 BPH환자들에겐 순간적인 기립성 저혈압 현상이 유발된다. 이 부작용에 대한 대책으로 많은 임상의들이 취침전 복용을 권장하고 있다. 대표적인 세계시장은 5α-reductase inhibitor에 비해 3배 정도인 15억불로 추산된다.

이 약물들의 치명적인 단점은 '대증요법'제이므로, 신속한 배뇨장애 개선효과를 보이기는 하나, 비대해진 전립선의 축소에는 아무런 효과가 없으므로 BPH의 진전을 막을 수는 없다는 사실이다.

5α-reductase inhibitor

1970년 미국의 MSD사의 Dr. Liang 등이 5α-reductase의 substrate인 testosterone의 유사구조 화합물들을 이용하여, 5α 효소의 저해제를 스크리닝하던 중 1980년 '4MA'라는 물질을 발굴하였다. 그들은 이 4MA의 구조를 기본으로 수많은 유도체를 합성하여, 좀 더 우수한 활성물질의 탐색을 시도하였고, 드디어 1984년 Rassmouson이 MK-906(finasteride)을 발견하였다. 이 finasteride는 1992년 Proscar라는 상품명으로, 또 아직까지도 유일한 BPH의 원인치료제인 5α-reductase 저해제로, 출시되었다.

이 약물은 전립선의 비대를 유발하는 DHT를 생성하는 효소를 직접 억제하여, 복용후 실제로 BPH환자의 전립선 축소를 야기하며, 배뇨장애를 개선한다. 그러나 결정적인 단점은 매우 느린 onset time이다. 즉 최소 4-6개월을 복용해야만 비로소 배뇨장애가 개선된다는 것을 환자가 느낀다는 것이며, 따라서 신속한 증상개선을 요구하는 대부분의 환자들에게 의사들이 쉽게 처방할 수 없다는 단점이 있다. 그러한 이유로 이 약물의 세계시장은 출시한 92년 이래도 4억불에서 정체되고 있는 현실이다. 또 다른 문제점은 이 약물이 비록 BPH의 원인인 전립선의 비대를 억제하여 치료하는 원인요법제이기는 하나, 이 약물의 복용을 중단하면 즉시 재발된다는 사실이다.

최근 들어 이 약물과 α_1 receptor blocker인 Terazosin을 병행투여하여 각자의 장점을 이용하자는 시도가 많이 되고 있으나, 임상시험 결과 결국엔 Terazosin 단독투여 시와 별 차이가 없다는 결론에 도달하여 큰 주목을 받지 못했다[4].

표 1. 5α-Reductase 저해제 : 합성유도체의 개발 현황

물질명	개발사	연구 현황	구조
Proscar	MSD	92년 출시	4-Azasteroid
Epristeride	SKB	임상3(91~)	Carboxysteroid
GI-198745	GlaxoW.	임상2(98 P?)	4-Azasteroid (혈중 DHT최고 낮음)
MK-386	MSD	임상1(94~)	4-Azasteroid
Turosteride	Pharmacia	임상중단	4-Azasteroid
UP3	Schering	임상중단	4-Azasteroid
MK-0963	MSD	임상중단	4-Azasteroid
Ono-3805	Ono	임상중단	Butanoic acid
FK-143	Fujisawa	임상중단	Butanoic acid
KF-18678	KyowaHak	전임상	Butylic acid
PJ-3769	Sankyo	전임상	Carboxysteroid
PJ-4914	E.Lilly	전임상	4-Azasteroid
PJ-4243	Hoechst	전임상	4-Azasteroid
Zeria comp.	Zeria	발굴단계 (Dual action)	Uradipil(MSD) + FK-143(Fujis)

그러나 이 5α-receptor inhibitor는 뛰어난 신속한 치료효과는 없더라도, 예방측면에서의 효과는 매우 우수할 것으로 생각된다. 그러나 과연 BPH의 병증을 느끼지 못하는 40대 초반의 남성들에게 예방약으로 Proscar의 복용이 어느 정도 먹혀들어 갈 것인지는 미지수이다.

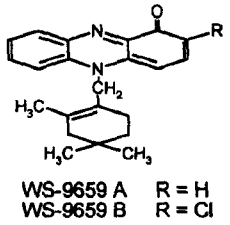
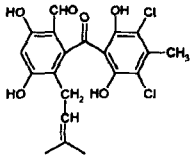
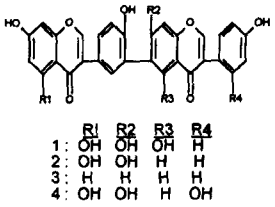
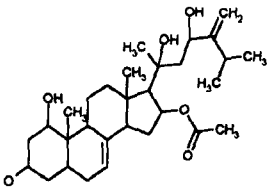
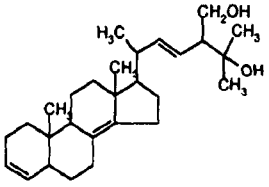
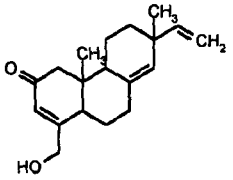
5α-reductase 저해제 연구개발동향

현재 시판 중에 있는 Proscar를 능가할 수 있는 새로운 약물들을 개발하기 위하여, 많은 제약회사들이 전력을 다하고 있다. 새로운 seed를 발굴하기 위한 전략은 크게 두 가지로 나눌 수 있으며, 그것은 chemical library 스크리닝에 의한 합성화학물질 접근법이 한 방법이고, 또 다른 접근법은 천연으로부터 저해제를 발굴하는 것이다. 현재의 상황으로는 Proscar와 같은 4-azasteroid유도체 탐색의 합성물질 부문이(표 1), 몇몇 일본회사에 위해 명맥을 유지하고 있는 천연물 부문(표 2)을 압도하고 있는 실정이다. 특히 합성물질들의 경우엔 임상 및 전임상 단계에 진입된 물질들이 많이 보고되고 있는 반면, 천연물질 부문의 경우엔 대부분이 특허등록 수준에 머물러 있으며 전임상 진입물질은 하나도 보고되고 있지 않다.

제일제당 연구현황

4-Azasteroid 유도체들에 의한 5α-reductase inhibitor 발굴분야는 이미 많은 선진 연구기관이 거대한 연구규모로 추진 중에 있다는 사실에서, 우리는 비록 성공할 승산은 상대적으로 적으나 경쟁이 덜한 천연물 스크리닝에 의한 저해제 발굴 전략을 수립하였다. 그 중에서도 토양미생물 스크리닝에 의한

표 2. 5-α-Reductase 저해제 : 천연유래물질들의 개발현황

개발사	화합물	구조(M.W.)	생산균주	활성(IC_{50})	비고
Fujisawa	WS-9659 A and B  WS-9659 A R = H WS-9659 B R = Cl	WS-9659 A : $C_{22}H_{24}N_2O$=332 WS-9659 B : $C_{22}H_{23}N_2OCl$=366	*Streptomycets* sp. No. 9659	WS-9659 A : 0.5 μM WS-9659 B : 10 μM	J. Antibiotics **42** 1221-1240(1989) *Phenazine der.
Shiseido	Benzophenone 유도체 SB 87-Cl 		*Chrysosporium* sp. No. 87G2 (Fungi)	10 μM	JP 7-61950 (1995) *benzophenone der.
Sankyo	A-758491~4  1: OH OH OH H 2: OH OH H H 3: H H H H 4: OH OH H OH	A-758491 : $C_{30}H_{18}O_{10}$=538 A-758492 : $C_{30}H_{18}O_9$=522 A-758493 : $C_{30}H_{18}O_8$=506 A-758494 : $C_{30}H_{18}O_{10}$=538	*Microbispora* sp. SANK 60695 (Streptomycets)	A-758491 : 67 μM(rat) 37 μM(human) A-758492 : 4 μM(rat) A-758492 : 6 μM(rat) A-758491 : 3 μM(rat)	JP 9-67362 (1997) *Bisisoflavone der.
Sankyo	Dicephalosporol 	$C_{30}H_{48}O_{10}$=504	*Dicephalosproru-focornea*(Berkeley & Broome)*Spooner* SANK 10695 (Fungi)	12 μM(rat)	JP 9-67393 (1997) *Stereoid der.
Sankyo	d 1067331 	$C_{28}H_{48}O_6$=424	*Aspergillus terreus* Thom SANK 22295 (Fungi)	14mM(rat)	JP 9-202797 (1997) *Sterol der.
Sankyo	k 4610422 	$C_{19}H_{40}O_2$=286	*Streptosporangium* sp. SANK 62195 (Streptomycets)	27 μM(rat)	JP 9-221448 (1997) *Phenanthrene der.
Sankyo	k 4610178	$C_{29}H_{30}O_{10}$=538	*Thielavia subthemophila* Mouchacca SANK 31281 (Fungi)	6.4 μM(rat)	JP 9-221493 (1997)

방법보다는 전통적인 약용식물 탐색을 택하였으며, 시중에서 구입할 수 있는 200여종의 약재 외에도 500여종의 약용식물을 직접 채집하여 총 700여종의 시료를 스크리닝하였다.

저해활성을 보고자 하는 target enzyme으로 사용하기 위해, rat의 간으로부터 5α-reductase type 1을 또 rat의 전립선으로부터 5α-reductase type 2를 분리하였다. 그러나 많은 논문들에 의하면 rat유래 효소와 인체유래효소간에는 활성측면에서 많은 차이가 있음이 보고되고 있어, 인체유래 5α-reductase type 2형 효소를 얻기 위해 많은 노력을 기울였다. 가장 좋은 방법은 중증 BPH 환자 중 외과수술을 받은 환자의 전립선 절편으로부터 얻는 방법이었으나. 수술도중 절제된 전립선에 많은 손상이 가해지기 때문에, 그로부터 intact한 type 2 효소를 얻는 것은 매우 어려운 작업이었다.

700여 종의 약용식물 추출액을 스크리닝 한 결과, 수 종의 생약성분들이 5α-reductase inhibitor로서의 약효 측면에서 경쟁력이 있는 것으로 확인되었다. 그러나 스크리닝 과정 중에서 가장 결정적으로 어려웠던 점은 *in vivo* 동물시험이었다. 즉, *in vitro*에서의 약효가 *in vivo* 동물시험에서의 약효로 잘 재현되지 않는다는 어려움이 있으며, 따라서 현재 진행중인 BPH치료제 스크리닝 동물시험법을 좀 더 독창적인 방법으로 개선해야만 가능성이 있는 연구가 될 것으로 판단된다.

현재의 동물시험은 시료를 적당량 시험동물에게 투약(경구)한 후, 일정시간 뒤에 전립선을 적출, 그 전립선내의 DHT의 농도의 변화를 추적하는 방법이다. 그러나 이 경우 시험동물의 전립선에 존재하는 DHT 양이 pg이하의 극소량이므로, 시험결과에 대한 통계학적 유의성 확보가 너무나 어렵다.

즉, 전립선 내의 DHT 량이 1 g에서 0.5 g으로 줄었다면, 시료가 5α-reductase를 50% inhibition한 것이므로 매우 기대할 만하다고 평가할 수 있으나, 1 pg의 DHT가 0.5 pg으로 줄었을 경우는 효소저해율이 50%이기는 마찬가지지만, 실험오차 범위에 들기 때문에 판단하기 쉽지 않다. 이와 같은 간접적 동물시험을 믿기 어려울 경우엔, 직접적인 방법, 즉 1-2주간 시험동물에게 시료를 계속 투약한 후, 전립선을 적출 하여 대조군에 비해 실제로 전립선의 무게가 얼마나 줄었는가를 측정하는 방법을 사용할 수 있겠으나, 이 경우엔 너무나 많은 시료가 필요하게 되어 스크리닝 단계에서의 추진은 거의 불가능했다. 따라서 이 부문에 독창적이고 확신을 가질 수 있는 동물시험법을 개발하지 않고서는 Proscar를 능가하는 새로운 seed발굴은 역시 불가능하지 않을까 생각한다.

향후 전망

5α-reductase inhibitor인 Proscar는 BPH의 유일한 원인치료제임에도 불구하고, MSD와 같은 거대제약기업이 이러한 only-one제품의 마케팅전략을 최근에 경구용 대머리치료제인 Propecia로 선회한 것은 매우 많은 의미를 내포하고 있다. 1992년 출시된 Proscar는 1996년 최고 4억불의 매출을 기록한 이후, 침체상태에 빠져있는 반면, α_1 receptor blocker인 Terazosin은 5.4억불, Doxazosin은 5.3억불 등 성장일로에 있으며, 금명간에 Tamsulosin이 FDA의 승인을 받고 출시되면 5α-reductase inhibitor의 시장상황은 더욱 악화될 것이다.

따라서 대머리 유발 원인효소인 5α-reductase type 1에도 우수한 효과를 보이는 Proscar를 새로운 개념의 대머리치료제인 Propecia로 전향시킨 것이다. 이와 같이 5α-reductase의 inhibitor가 BPH치료제로서 영역을 구축하지 못하고 있는 이유는 무엇일까? 첫째, 대다수의 BPH환자는 노년층이므로 합병증이 많고, 또 완치보다는 신속한 증상개선에 대한 욕구가 높다. 따라서, 복용 후 6개월 뒤에나 효과를 나타내는 이 약물에 대한 불만족지수가 높아 의사들이 처방을 꺼리고 있기 때문이다. 둘째는 오랜 복용 뒤에 나타나는 치료율/개선율이 50% 미만이며, 약의 복용을 중단하면 즉시 재발된다는 효과에 대한 불만이 있기 때문이다.

더욱이 최근에는 수술요법도 많이 발전하고 있어, 부작용 적고 저렴한 기법이 개발되면서 많은 환자가 약물요법보다 이 방법을 선호할 가능성이 있다. 그러나 우수한 약물이 개발될 경우엔 환자들이 수술을 기피할 가능성도 항상 잠재되어 있다.

일본의 한 제약회사에서 2년여 전에, α_1 receptor blocker의 한 작용기에 5α-reductase를 저해하는 활성기를 삽입하여, 두 약물의 장점을 모두 갖춘 dual action을 갖는 약물을 개발했다고 한다. 과연 이 물질이 BPH치료제의 미래를 가늠할 수 있을지 매우 기대된다.

참고문헌

1. Cooper, J. W. and R. W. Piepho. 1995. Cost-effective management of Benign Prostatic Hyperplasia. *Drug Benefit Trends.* **7**(8): 10−22.
2. Keetch, D. W. 1997. Medical theraphy for Benign Prostatic Hyperplasia. *Infect. Urol.* **10**(2): 54−60.
3. Nixon, P. 1997. New clinical trial of medical therapy for Benign Prostatic Hyperplasia. *Drug Benefit Trends.* **9**(3): 44−45.
4. Lepor, H. et al. 1996. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in BPH. *N Engl J Med.* **335**(8): 533−538.