

## 5알파환원효소

<sup>1</sup>박비뇨기과의원, <sup>2</sup>동국대학교 의과대학 비뇨기과학교실, <sup>3</sup>서울대학교 의과대학 비뇨기과학교실

박정세<sup>1</sup> · 조민철<sup>2</sup> · 백재승<sup>3</sup>

### 5 $\alpha$ -Reductase

Jung-Se Park<sup>1</sup>, Min Chul Cho<sup>2</sup>, Jae-Seung Paick<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Park's Urologic Clinic, Changwon, <sup>2</sup>Department of Urology, Dongguk University College of Medicine,  
<sup>3</sup>Department of Urology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

#### = Abstract =

Androgen acts via the androgen receptor and can play a critical role in the development and growth of the prostate and the pathophysiology of prostatic diseases. Testosterone is the most abundant circulating androgen and is converted to dihydrotestosterone (DHT), a more potent androgen, by steroid 5 $\alpha$ -reductase. There are two 5 $\alpha$ -reductase isoenzymes, type 1 and type 2, in humans and animals. Type 2 5 $\alpha$ -reductase predominates in the prostate. While deficiency of type 2 5 $\alpha$ -reductase causes male pseudohermaphroditism, increased DHT has been implicated in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. The aim of this article is to highlight the significance of 5 $\alpha$ -reductase in the development and growth of the prostate and pathogenesis of prostatic diseases.

**Key Words:** 5alpha-reductase, Sexual development, Prostate, Prostatic hyperplasia, Prostate neoplasms

## 서 론

전립선 조직의 성장에 관여하는 주된 남성호르몬 (androgen)은 디하이드로테스토스테론 (dihydrotestosterone)이며, 전립선 내에서는 테스토스테론 (testosterone)의 약 90%가 디하이드로테스토스테론으로 전환된다.<sup>1</sup> 테스토스테론은 부신에서도 분비되지만, 약 90%가 고환의 Leydig 세포에서 합성되고 분비되는 일차 남성호르몬이며, 전립선에서는 호르몬의 전구물질로서 5알파환원효소 (5 $\alpha$ -reductase)에 의해 비가역적으로 디하이드로테스토스테론으로

전환된다.<sup>1,2</sup> 디하이드로테스토스테론은 가역적인 대사 반응으로 3 $\alpha$ - 혹은 3 $\beta$ -hydroxysteroid oxidoreductase에 의해 각각 5 $\alpha$ -androstane-3 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol 및 5 $\alpha$ -androstane-3 $\beta$ , 17 $\beta$ -diol로 전환된다. 디하이드로테스토스테론의 대사에 관여하는 효소는 보조인자로서 nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH)를 이용하는 5알파환원효소와는 달리 nicotinamide adenine dinucleotide (NAD)도 함께 이용한다.<sup>2</sup> 전립선 내의 디하이드로테스토스테론 농도는 테스토스테론 농도의 5배인 조직 무게 g당 5 ng으로 일정하게 유지되며 전립선비대증이라고 해서 더 높지는 않다. 1983년 Walsh 등의 연구에 의하면 전립선비대증이 없는 남성에서 수술로써 얻어진 정상전립선 조직과 전립선비대증 환자의 선조직에서의 디하이드로테스토스테론 농도는 차이가 없다고 밝혀진 바 있다.<sup>2,3</sup>

최근, 테스토스테론이 주된 혈중 남성호르몬이라

접수일자: 2012년 4월 3일, 수정일자: 2012년 4월 16일,  
게재일자: 2012년 4월 19일  
교신저자: 백재승, 서울대학교 의과대학 비뇨기과학교실  
서울시 종로구 연건동 28 ☎ 110-744  
Tel: 02-2072-2422, Fax: 02-742-4665,  
E-mail: jsaick@snu.ac.kr

는 주장이 있는데, 이는 테스토스테론이 남녀에서 정상적인 뼈 성장에 중요한 에스트로겐 (estrogen) 이나 남성호르몬으로서 높은 생물학적 활성을 나타내는 디하이드로테스토스테론의 전구물질로 작용하기 때문이다. 혈중 테스토스테론 농도 ( $611 \pm 186$  ng/dl)는 혈중 디하이드로테스토스테론 농도 ( $56 \pm 20$  ng/dl)보다 약 11배 정도 더 높다고 알려져 있다.<sup>2</sup> 혈중 테스토스테론의 대부분이 성호르몬 결합글로불린 (sex hormone binding globulin)이나 알부민 (albumin) 등과 결합되어 있고, 총 혈중 테스토스테론의 2% (1 nM 혹은 15 ng/dl) 미만이 유리형 테스토스테론으로 존재하며, 이러한 유리형 테스토스테론이 전립선에 수동적 확산으로 유입되어 5 $\alpha$ 환원효소에 의해 디하이드로테스토스테론으로 전환되거나 간과 장에 유입되어 17-ketosteroids를 형성한다.<sup>2</sup> 혈중 테스토스테론과 디하이드로테스토스테론 모두 전립선 내에서 디하이드로테스토스테론의 전구물질로서 작용할 수 있다. 그러나, 디하이드로테스토스테론은 테스토스테론에 비해 생물학적 활성이 1.5~2.5 배 높은 남성호르몬이지만, 혈중 농도가 낮고 결합단백질과 친화도가 높기 때문에 혈중 남성호르몬 및 전립선 내의 디하이드로테스토스테론에 대한 전구물질로서의 역할은 크지 않아 혈중 디하이드로테스토스테론은 전립선과 정낭의 성장에 별다른 영향을 미치지 못한다. 뇌, 골격근, 정세관 (seminiferous tubule) 등에서는 테스토스테론이 직접 남성호르몬 의존적인 생물학적 반응을 자극하나, 전립선에서는 디하이드로테스토스테론이 성장, 분화, 기능과 관련 있는 세포 활성을 조절하는 데 더 중요한 역할을 담당한다.<sup>2</sup> 이는 혈중 디하이드로테스토스테론 농도가 기저치에 근접할 정도로 감소되어 있는 제2형 5 $\alpha$ 환원효소 결핍 증후군을 가진 환자에서 전립선 크기가 평생 작다는 사실을 미루어 볼 때 알 수 있다.<sup>4</sup> 이렇게 남성호르몬이 전립선 세포의 분화, 증식 및 세포고사의 억제 과정에서 최소한 어느 정도의 역할을 한다는 데는 의심의 여지가 없다.<sup>3</sup> 본 논문에서는 전립선의 성장, 발달 과정 및 전립선비대증과 전립선암 등의 전립선 질환에서 5 $\alpha$ 환원효소의 역할에 대해 문헌 고찰을 통해 알아보려고 하였다.

### 5 $\alpha$ 환원효소 (5 $\alpha$ -Reductase)의 동종효소 (isoenzyme)

테스토스테론을 디하이드로테스토스테론으로 전환

시키는 5 $\alpha$ 환원효소는 미체소체 (microsome)의 NADPH 의존성 단백질 3-oxo-5 $\alpha$ -steroid 4-dehydrogenase로서 테스토스테론과 같은 이중 결합 스테로이드를 환원시킨다.<sup>5</sup> 1951년 Schneider와 Horstmann이 쥐의 간에서 테옥시코티코스테론 (deoxycorticosterone)을 환원시키는 5 $\alpha$ 환원효소에 대해 처음 보고한 바 있으며, 1960년 McGuire와 Tomkins가 다수의 5 $\alpha$ 환원효소가 존재한다는 가설을 세운 뒤, 1975년 Moore 등이 생식기 피부와 비생식기 피부에서 서로 다른 최적 pH에 활성을 나타내는 두 가지 유형의 5 $\alpha$ 환원효소를 발견했는데, 이는 분자 클로닝 (molecular cloning)을 이용하여 각각 다른 유전자에 의해 부호화 (encoding)되는 두 동종효소 (isoenzyme)를 발견한 Russell과 Wilson에 의해 최종 확인되었다.<sup>6,7</sup> 사람, 쥐, 원숭이에게서 발견되는 두 종류의 5 $\alpha$ 환원효소, 즉 제1형 및 제2형 5 $\alpha$ 환원효소 유전자는 공통적으로 5개의 exon과 4개의 intron으로 구성되어 있고, 아미노산 배열의 상동성이 약 50%에 불과하지만 매우 유사한 소수성 (hydrophobic)의 단백을 생성한다. 이러한 단백질은 높은 지방친화성을 가지며 세포 내막에 위치하면서 계면활성제에 의해서만 용해된다.<sup>5</sup> 이들 두 효소의 특성은 Table 1에 요약되어 있다.<sup>2,7</sup>

제2형 5 $\alpha$ 환원효소 유전자의 변이로 발생하는 남성 가성반음양증 (male pseudohermaphroditism)에서는 제2형 5 $\alpha$ 환원효소가 결핍되어 있지만, 제1형 5 $\alpha$ 환원효소는 정상적으로 존재한다.<sup>3</sup> 제2형 5 $\alpha$ 환원효소와는 달리 제1형 5 $\alpha$ 환원효소의 유전적 결핍 환자가 확인된 적이 없기 때문에 인체에서 제1형 5 $\alpha$ 환원효소의 기능은 규명된 바 없다. 다만, 피지선에 풍부한 것으로 미루어 볼 때 여드름의 형성에 일정 부분 역할을 할 것으로 추정된다. 또한, 제1형 5 $\alpha$ 환원효소가 제거 (knockout)된 암컷 생쥐는 지연 분만을 일으킨 것 외에는 정상이었는데, 이는 제1형 5 $\alpha$ 환원효소가 생쥐의 정상 분만에 중요한 역할을 담당함을 시사한다.<sup>8</sup> 그러나 이러한 결과가 사람에게도 해당되는지는 불분명하다. 생쥐를 이용한 동물실험에 의하면 두 동종효소가 남성호르몬과 기타 스테로이드의 이화작용 (catabolism) 및 동화작용 (anabolism)에 관여하며, 제1형 5 $\alpha$ 환원효소는 이화작용에, 제2형 5 $\alpha$ 환원효소는 동화작용에 중요한 역할을 담당한다고 알려져 있다.<sup>9</sup>

1994년 Silver 등은 면역조직화학염색을 이용하여 제2형 5 $\alpha$ 환원효소가 주로 기질세포 (stromal cell)에 분포한다고 보고한 바 있으며, 제2형 5 $\alpha$ 환

**Table 1.** Comparison of the two human 5 $\alpha$ -reductase isoenzymes

	Type 1 5 $\alpha$ -reductase	Type 2 5 $\alpha$ -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	Km=1~5 (or 1.5) $\mu$ M	Km=0.004~1 (or 0.1~1.0) $\mu$ 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 $\alpha$ R deficiency	Normal	Mutated
Inhibitor	Dutasteride	Finasteride, dutasteride
Finasteride inhibition	Ki $\geq$ 300 nM	Ki $\geq$ 3~5 nM

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

\*The Km of 5 $\alpha$ -reductase-2 for testosterone is dependent on the assay condition.

환원효소가 일부 기저상피세포 (basal epithelial cell)에서 발현되었지만 그 이외의 경우 상피세포 (epithelial cell)에서는 발현되지 않았다.<sup>7</sup> 1996년 Bruchovsky 등은 Northern blot 및 역전사중합효소연쇄반응검사 (reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)를 이용한 연구에서 전립선의 상피에는 제1형 5 $\alpha$ 과환원효소만, 기질에서는 제1형 및 제2형 5 $\alpha$ 과환원효소 둘 다 존재한다고 보고한 바 있다.<sup>2</sup>

제1형 5 $\alpha$ 과환원효소 단백질은 전립선비대증 및 전립선암 조직에서 초기 항체로는 발견되지 않았지만, 2004년 Shirakawa 등은 정상 전립선, 전립선비대증 및 전립선암 조직에서 미량의 제1형 5 $\alpha$ 과환원효소 messenger RNA (mRNA)를 발견하였다. 2003년 Thomas 등은 제1형 5 $\alpha$ 과환원효소에 대한 항체가 전립선비대증 환자에서 발현되는 경우는 7%에 불과하며 제1형 5 $\alpha$ 과환원효소의 활성은 29개의 전립선비대증 조직들 중 2개에서만 관찰된다고 보고하였다.<sup>3</sup> Western blot에서는 정상 전립선 조직과 전립선비대증 조직에서 제2형 5 $\alpha$ 과환원효소만 발현되었으나, Northern blot에서는 제1형 및 제2

형 5 $\alpha$ 과환원효소 둘 다 확인되었다.<sup>3,6</sup> 또한, 역전사중합효소연쇄반응검사와 in situ hybridization를 통해 정상 전립선, 전립선비대증 및 전립선암 조직에서 제1형 및 제2형 5 $\alpha$ 과환원효소 mRNA 발현이 확인되었으며, 제1형 5 $\alpha$ 과환원효소 mRNA는 상피세포에서, 제2형 5 $\alpha$ 과환원효소 mRNA는 기질세포에서 발현되나, 제2형 5 $\alpha$ 과환원효소 mRNA는 상피세포 중 특히 기저세포에서도 발현되었고, 전립선비대증 혹은 암 조직의 일부에서는 5 $\alpha$ 과환원효소의 두 동종효소 모두가 발현되지 않았다. 이러한 결과를 토대로 5 $\alpha$ 과환원효소의 발현이 정상보다 전립선비대증에서 증가하기 때문에 5 $\alpha$ 과환원효소의 발현 증가와 전립선의 비후 (hypertrophy) 과정은 관련되어 있고, 전립선암 조직에서 제1형 5 $\alpha$ 과환원효소 mRNA 발현이 증가했기 때문에 제1형 5 $\alpha$ 과환원효소는 조직의 악성 전환과 관련되어 있을 것으로 추정되었다.<sup>10</sup> 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

5알파환원효소 mRNA가 발현되었고, 정상 전립선에 비해 전립선비대증 조직에서 제1형 및 제2형 5알파환원효소 mRNA의 발현 증가와 함께 정상 전립선에 비해 전립선암 조직에서 제1형 5알파환원효소 mRNA의 발현 증가가 보고된 바 있다.<sup>11</sup> 한편, Habib 등<sup>12</sup>은 전이성 전립선암 조직에서 5알파환원효소 mRNA 발현 소실을 보고하였다. 이러한 연구 결과들은 전립선 기질세포가 남성호르몬 의존적인 전립선의 성장에서 중심 역할을 담당하며, 기질세포 내의 제2형 5알파환원효소가 남성호르몬을 증가시키는데 중요한 역할을 담당함을 시사한다. 따라서, 디하이드로테스토스테론은 기질세포 내에서는 자가분비 (autocrine) 효과를 통해, 분비성 상피세포와 접해 있는 디하이드로테스토스테론 수용체에 대해서는 주변분비 (paracrine) 효과를 통해 상피세포의 형태 형성 (morphogenesis)을 자극한다.<sup>2,3</sup>

#### 제2형 5알파환원효소 결핍 증후군 (5 $\alpha$ -reductase-2 deficiency syndrome)

포유동물에서 남성 표현형의 발달은 수정 시기에 염색체의 성 (gender)이 형성되면서 시작하며, 생식선의 성은 Y 염색체를 조절하는 유전자인 고환결정인자 유전자 (testisdetermining factor 또는 SRY)의 발현에 의해 결정된다. 이 유전자는 두 가지 성의 가능성을 지닌 생식선을 성 발달에 필요한 테스토스테론과 같은 호르몬을 합성할 수 있는 고환으로 전환시켜 남성 표현형을 형성한다. 이 단계에서 테스토스테론은 남성호르몬 수용체 (androgen receptor)를 통해 부고환, 정낭, 정관 등과 같은 내생식기 (internal genitalia)를 형성한다. 태생기의 비노생식기에서 테스토스테론은 디하이드로테스토스테론으로 전환되고, 디하이드로테스토스테론은 남성호르몬 수용체와 결합하여 음경, 음낭 등과 같은 외생식기 (external genitalia)와 전립선의 분화를 일으킨다. 따라서 XY 염색체를 가진 사람에서 남성호르몬 수용체의 활성을 억제하는 변이가 발생하면 고환에서 테스토스테론과 디하이드로테스토스테론의 합성은 이루어지나, 남성의 내생식기 및 외생식기는 발달하지 않는다. 이에 반해 5알파환원효소가 결핍된 경우에는 디하이드로테스토스테론이 합성되지 않기 때문에 내생식기 발달 과정은 영향을 받지 않지만 외생식기 및 전립선의 발달 장애가 발생한다.<sup>6</sup>

제2형 5알파환원효소의 결핍으로 인한 임상 증

후군은 1974년 처음 기술되었는데, 제2형 5알파환원효소가 결핍된 46XY 환자에서 클리토리스 님은 음경, 두 개로 갈라진 이분음낭 (bifid scrotum), 질성 회음음낭부 요도하열 (pseudovaginal perineoscrotal hypospadias) 등과 같은 모호한 외생식기가 발견되며 전립선이 축소되지 않는다.<sup>1,7</sup> 더 남성화된 환자들도 보고된 바 있는데, 질 입구가 분리되지 않고 요도 내로 개구된 blind vaginal pouch, 음경부 요도하열 (penile hypospadias) 등이 관찰될 수 있다. 이들 환자에서는 Wolffian duct의 분화로 정낭, 정관, 부고환, 사정관은 정상이지만 Mullerian duct의 구조물은 존재하지 않는다. 흔히 잠복고환이 관찰되며, 고환은 흔히 서혜관 혹은 음낭에 위치해 있지만, 일부의 경우 복강 내에서 발견되는 경우도 있다.<sup>7</sup> 제2형 5알파환원효소가 결핍된 남성은 사춘기가 되면서 근육량이 증가하고 음성이 굵어진다. 음낭에 주름이 형성되고 과다색소침착이 일어나면서 음경과 생식기가 커진다. 서혜부 고환의 일부는 사춘기에 음낭으로 내려온다. 환자의 성욕은 온전하며 발기도 가능하다. 대부분의 환자에서 잠복고환 때문에 감정자증 (oligospermia) 혹은 무정자증 (azoospermia)이 관찰되나, 고환이 음낭 내로 하강한 경우에는 정상적인 정자 수가 관찰될 수 있다. 이러한 결과들은 성기능과 정자형성을 포함하는 남성 사춘기의 일련의 과정은 일차적으로 테스토스테론에 의해 매개된다는 것을 시사한다. 다른 가능성은 제1형 5알파환원효소에 의해 생긴 디하이드로테스토스테론만으로 정자형성에 충분할 수 있다는 것이다. 전형적으로 안면부 및 신체 모발은 감소하지만, 남성형 탈모는 관찰되지 않는다.<sup>4</sup> 피지 생산은 남성호르몬 의존적인 과정이긴 하지만, 제2형 5알파환원효소 결핍 환자에서는 정상적으로 이루어진다. 따라서, 제1형 5알파환원효소가 남성형 탈모, 여드름, 간에서의 남성호르몬 대사 등과 같은 과정에 중요한 역할을 담당함을 시사한다.<sup>5</sup> 제2형 5알파환원효소의 결핍 증후군의 검사실 소견은 수년간에 걸쳐 잘 규명되어 왔으며, 다음과 같다.<sup>7</sup> 첫째, 혈중 테스토스테론은 높은 정상치 혹은 증가, 둘째, 혈중 디하이드로테스토스테론은 낮은 정상치 혹은 감소, 셋째, 디하이드로테스토스테론에 대한 테스토스테론의 비율은 기저치 상승 혹은 사람융모성 성선자극호르몬 (human chorionic gonadotropin, hCG) 자극 후 증가, 넷째, 생체 내 검사 (in vivo test) 시 테스토스테론에서 디하이드로테스토스테론으로 전환 감소,

다섯째, 테스토스테론과 디하이드로테스토스테론의 대사성 청소율 (metabolic clearance)은 정상, 여섯째, 5 $\alpha$ 과환원효소로 환원된 요중 남성호르몬 대사물질은 감소하고 5 $\beta$ /5 $\alpha$  대사물질의 비율은 증가, 일곱째, 혈중 및 소변 내에 디하이드로테스토스테론의 주된 대사 산물인 3 $\alpha$ -androstenediol glucuronide의 감소, 여덟째, 5 $\alpha$ 과환원효소에 의한 환원이 감소되어 소변 내에 테스토스테론보다 C21 스테로이드와 C19 스테로이드 (예: 11 $\beta$ -hydroxyandrostenedione, androstenedione, corticosterone, cortisol)의 환원된 대사물질이 감소, 아홉째, 혈중 황체화호르몬 (luteinizing hormone, LH)은 증가하며, LH 박동 (pulse)의 빈도는 정상이고 진폭은 증가 및 혈중 난포자극호르몬 (follicle stimulating hormone, FSH)의 증가 등이다.

### 전립선의 발생과 성장에서 5 $\alpha$ 과환원효소의 역할

관 (duct)과 세엽 (acinus)으로 구성된 선조직 (gland)인 전립선의 발생과 성장은 태생기에 시작하여 성적 성숙기에 완성된다. 전립선의 발생은 태생 10주에 내배엽에서 유래된 요생식동 (urogenital sinus)에서 전립선 싹 (buds of prostatic gland)이 발생하면서 시작된다. 요생식동은 구요도선 (bulbourethral gland) 및 전립선 요도와 함께 막부위를 형성한다. 전립선이 정상으로 발생하고 성장하기 위해서는 여러 유전자와 디하이드로테스토스테론과 같은 호르몬의 관여가 필수적이다. 인체의 태아에 대한 연구에 따르면 전립선과 외생식기가 분화하기 전에 요생식동과 외생식기 원기 (anlage)에서 5 $\alpha$ 과환원효소의 활성이 나타난다고 보고된 바 있다. 부고환, 정관, 정낭이 분화하는 시점에서 5 $\alpha$ 과환원효소의 활성이 Wolffian duct에는 나타나지 않는다. 그러므로, 제2형 5 $\alpha$ 과환원효소결핍증후군에 관한 연구에서 확인된 바와 같이 테스토스테론과 디하이드로테스토스테론은 발생 과정 동안 남성의 성 분화에서 선택적으로 작용하여 테스토스테론 및 디하이드로테스토스테론은 각각 Wolffian duct 및 남성의 외생식기와 전립선의 분화에 관여한다.<sup>4,7</sup> 제2형 5 $\alpha$ 과환원효소결핍증후군 환자에서는 5 $\alpha$ 과환원효소의 활성이 감소되어 혈중 및 전립선의 디하이드로테스토스테론 농도가 감소되어 있다. 성인 남성 환자에서 전립선은 직장수지검사로는 촉진되지 않고 경직장

초음파촬영 및 자기공명영상에서는 흔적 정도로 발견된다. 전립선의 용적은 동일 연령의 정상인에 비해 1/10 정도에 불과하다. 조직학적 검사에서는 섬유성 결합조직과 평활근이 보이고 상피조직은 발견되지 않는데, 이는 상피조직의 위축 혹은 상피세포 분화의 결여 때문인 것으로 추정된다. 이들 환자에서는 혈청 전립선특이항원 (prostate specific antigen, PSA)이 낮거나 확인되지 않으며, 디하이드로테스토스테론을 투여하면 전립선이 커지고 혈청 PSA가 증가한다. 이러한 소견은 전립선의 분화와 성장뿐만 아니라 혈청 PSA 농도가 주로 디하이드로테스토스테론에 의해 결정된다는 것을 시사한다. 그러나 이들 환자에서 전립선이 흔적이거나 존재한다는 사실을 미루어 볼 때, 전립선의 형성 과정에 다른 성장인자도 관여할 가능성이 있다.<sup>7</sup> 이러한 현상들은 제2형 5 $\alpha$ 과환원효소 억제제 혹은 5 $\alpha$ 과환원효소 유전자 제거 기법을 이용한 동물 실험들을 통해 보다 더 뒷받침된 바 있다.<sup>7,13,14</sup>

### 전립선비대증에 대한 5 $\alpha$ 과환원효소의 영향

테스토스테론과 디하이드로테스토스테론은 다른 호르몬과 마찬가지로 전립선 같은 기관의 기능을 조절하는 화학물질 전달자로서의 역할을 담당한다. 그들의 생물학적 반응은 상이하지만 동일한 남성호르몬 수용체와 결합한다. 남성호르몬수용체 복합체는 남성호르몬 반응소 (androgen response elements)라 불리는 핵 DNA 염기서열과 결합한 후 남성호르몬 의존성 유전자의 전사 (transcription)를 증가시켜 호르몬 의존성 세포 효과, 즉 단백질 합성을 유발한다.<sup>7,15</sup> 예를 들면, 전립선에서 디하이드로테스토스테론수용체 복합체가 특이 남성호르몬 반응소와 결합하면, 세포의 기능과 성장을 조절하는 조절단백 및 PSA 등이 생성된다.<sup>15</sup> 한편, 남성호르몬에 민감한 조직에서 남성호르몬 유입이 중단되면 단백질 합성이 감소되고 조직의 퇴화가 일어난다. 남성호르몬 박탈은 PSA와 같은 남성호르몬 의존성 유전자의 불활성화와 함께 세포고사와 관련 있는 특이 유전자의 활성을 유도한다.<sup>3</sup> 테스토스테론과 디하이드로테스토스테론은 수용체와의 결합 및 DNA와의 상호작용에서 차이를 나타내지만, 그 분자적 기전은 불분명하다.<sup>2</sup> 테스토스테론과 디하이드로테스토스테론은 전립선에서 유사한 비율로 동일한 남성호르몬 수용체와 결

합하지만, 디하이드로테스토스테론-남성호르몬 수용체 복합체가 테스토스테론-남성호르몬 수용체 복합체보다 더 안정적이기 때문에 해리되는 비율이 낮아 전립선 내의 대부분 남성호르몬 수용체는 테스토스테론보다 디하이드로테스토스테론과 결합한 상태로 존재한다. 연령이 증가하여 혈중 테스토스테론 농도가 낮아지더라도 전립선에서는 남성호르몬 수용체가 높은 농도를 유지하고 디하이드로테스토스테론이 축적되어 정상 농도를 나타내기 때문에 남성호르몬 의존성 세포 성장은 지속된다.<sup>16</sup> 따라서, 5 $\alpha$ -환원효소의 주된 역할은 테스토스테론을 남성호르몬 수용체와 친화도가 더 높은 디하이드로테스토스테론으로 전환시켜 남성호르몬의 효과를 증대시키는 것이다.<sup>15</sup>

전립선의 정상적 발달 및 생리적 관점에서 남성호르몬이 중요하지만, 테스토스테론과 디하이드로테스토스테론 중 어떤 것이 고령 남성의 전립선에 대해 유사분열촉진제 (mitogen)로 작용하는지 불분명하다. 1984년 McKeehan 등의 실험에서 둘 중 어떤 것도 배양된 전립선의 상피세포에 대해 유사분열촉진제로서 작용하지 않았고, 1997년 쥐의 전립선을 대상으로 한 Wang 등의 연구에서도 둘 다 유사분열촉진경로를 직접 활성화시키지 못했다.<sup>3</sup> 그러나 많은 성장인자와 수용체는 남성호르몬에 의해 조절되기 때문에 전립선에서 테스토스테론과 디하이드로테스토스테론의 작용은 자가분비 및 주변분비 경로를 통해 간접적으로 매개된다고 할 수 있다.

전립선비대증 (benign prostatic hyperplasia)의 치료에서 호르몬요법 적용의 근거는 첫째 사춘기 이전에 거세한 남성에서는 전립선비대증이 발생하지 않고, 둘째 남성호르몬의 생성 혹은 작용 이전에 이상이 있는 유전성 질환을 가진 환자에서는 전립선이 성장하지 않으며, 셋째 남성호르몬의 생성과 작용을 차단하면 비대해진 전립선이 어느 정도 위축된다는 점이다. 1895년 White는 방광출구폐색을 가진 111명의 남성을 거세한 후 약 87%에서 전립선이 급속히 위축되었고 약 58%에서 증상이 개선되었다고 보고했으며, 1979년 Moore 등은 거세된 개에게 테스토스테론이나 디하이드로테스토스테론을 투여하였을 때 전립선 내의 디하이드로테스토스테론 증가 및 전립선비대증의 발생을 보고한 바 있다.<sup>7</sup> 테스토스테론과 5 $\alpha$ -환원효소 억제제를 병용하면 디하이드로테스토스테론이 감소하고 전립선비대증의 발생이 억제된다. 제2형 5 $\alpha$ -환원효소 억제

제인 finasteride를 투여하면 혈중 및 전립선 내 디하이드로테스토스테론이 감소하여 세포고사를 통해 전립선 크기가 유의하게 감소함으로써 전립선비대증 증상이 개선되는데, 전립선 선조직의 위축은 원위부 세엽관 (acinar duct)으로부터 근위부 세엽관으로 진행하며, 형태학적인 용적의 감소는 전립선의 이행대와 주변대에서 비슷한 정도로 이루어진다. 이에 반해, 1996년 Montironi 등은 전립선의 용적 감소가 주로 이행대에서 발생한다고 보고하였다.<sup>17</sup> 통상적으로 전립선비대증은 이행대에서, 전립선암은 주변대에서 주로 발생한다고 알려져 있다. 또한, finasteride는 쥐 전립선의 전엽과 후엽에 혈류를 감소시켜 전립선의 성장에 간접적으로 영향을 미치는 데, 이는 전립선의 기질 내에서 혈관내피성장인자 (vascular-derived endothelial growth factor, VEGF)의 유전자 발현이 감소되기 때문인 것으로 추정된다.<sup>18</sup> 거세된 쥐의 전립선에는 산화질소 합성효소 (nitric oxide synthase, NOS) 활성의 감소와 보조인자인 cGMP의 감소로 인해 혈관의 강한 수축이 유발된다는 연구 결과와 같이 남성호르몬을 중단하면 부분적으로 혈관 수축을 통해 전립선의 성장이 영향을 받게 된다.<sup>19</sup> 이런 효과는 VEGF에 의해서만 매개되는 것이 아니라 다른 혈관조절인자도 관여할 것으로 추정된다. 당뇨병과 같은 다른 질환에 의해 전립선의 혈관계에 이상이 생기면 전립선비대증의 발생 위험도가 증가된다는 간접적인 증거가 있다.<sup>3</sup>

제2형 5 $\alpha$ -환원효소 유전자인 SRD5A2에서 다형성 (polymorphism)이 보고되었으나 전립선비대증과의 관련성은 불분명하다. 2번 염색체 (2p23)에 존재하는 SRD5A2 유전자는 흔히 A49T 및 V89L의 치환 (substitution)과 TA dinucleotide repeat polymorphism을 유발한다. 89L 대립유전자 (allelic gene)는 효소 활성의 감소와, 49T 대립유전자는 효소 활성의 증가와 관련되어 있다. TA repeat가 긴 경우 mRNA가 불안정하여 효소의 활성이 감소된다. 2005년 Salam 등의 연구에 의하면 L 대립유전자의 수는 전립선비대증과 유의한 관련이 있지만 테스토스테론 대립유전자나 TA repeat와는 연관성이 없다고 보고되었다.<sup>3</sup> Olmsted County의 모집단을 대상으로 한 연구에서 SRD5A2 유전자형과 전립선비대증은 관련이 없었고 V89L 다형성과 전립선 용적 사이에는 약한 연관성이 보고된 바 있다.<sup>3</sup>

제2형 5 $\alpha$ -환원효소 억제제로 전립선비대증을 치료하는 전략은 제2형 5 $\alpha$ -환원효소 결핍 증후

군 환자에서 디하이드로테스토스테론의 생성 부족으로 남성이성반응양증이 발생하여 전립선이 혼적 정도로만 남아 있다는 점에 근거를 둔다. 현재 이용되고 있는 제2형 5 $\alpha$ 과환원효소 억제제인 finasteride와 제1형 및 제2형 5 $\alpha$ 과환원효소 동시 억제제인 dutasteride는 전립선비대증으로 인한 하부요로증상을 개선하고 장기간 복용 시 요폐와 전립선비대증 수술의 빈도를 감소시키는데, 특히 전립선 용적이 큰 경우 개선 효과가 더욱 증가한다.<sup>3</sup> Finasteride를 이용하여 4년간 장기간 관찰한 Proscar Long-term Efficacy and Safety Study (PLESS) 연구 결과에 의하면 finasteride는 전립선 용적을 18% 감소시켰다.<sup>20</sup> Finasteride 투여 군에서 국제전립선증상점수 (International Prostate Symptom Score, IPSS) 총점은 3.3점 감소하여 위약 (placebo)의 1.3점보다 유의하게 호전되었고, 최대 요속의 경우 위약군의 0.2 ml/s 증가에 비해 finasteride 투여군에서 1.9 ml/s 향상되었다.<sup>20</sup> 또한, finasteride 단독투여군에서 급성 요폐 및 전립선 수술의 위험성이 각각 57%와 55% 감소되었다.<sup>20</sup> 또 다른 대규모 연구인 Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) 연구에 의하면 전립선 용적이 위약군에서 증가한 반면 finasteride 단독치료군의 경우 전립선 용적을 19% 감소되었으며 IPSS 총점과 최대 요속이 유의하게 호전되었다.<sup>21</sup> 또한, finasteride 단독 및 알파차단제와의 병용투여군에서 전립선비대증의 임상적 진행의 위험성이 34% 감소되었으며, 위약군에 비해 finasteride 투여군에서 급성 요폐 및 전립선비대증 수술 위험성이 유의하게 감소되었다.<sup>21</sup> Dutasteride의 경우 2년간 무작위, 위약 대조 연구를 시행한 결과 전립선 용적은 26% 감소하였다, 또한, IPSS 점수가 위약군의 경우 2.2점 감소한 반면 dutasteride 치료군의 경우 4.5점 감소하였고, 최대 요속은 위약군의 0.6 ml/s 증가에 비해 dutasteride 투여군에서 2.2 ml/s 증가하여 dutasteride 투여 시 IPSS 점수 및 최대 요속 모두 유의하게 호전되었다.<sup>22</sup> Finasteride와 마찬가지로 dutasteride 투여 시에도 급성 요폐와 전립선비대증 수술 위험성을 낮추는 것으로 보고되었는데, 2년간 무작위, 위약 대조 연구에서 dutasteride 투여 시 급성 요폐 및 전립선 수술의 위험성이 각각 57%와 48% 감소되었고, open label로 4년간 지속된 Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) 연구에서도 이러한 위험성 감소는 지속되었다.<sup>22,23</sup> 최근, 1,630명을 대상으로 finasteride와 dutasteride를 무작위 비교한 연

구 결과 치료 후 1년째 전립선 용적의 감소는 26.7%와 26.3%로 두 군 간 유의한 차이는 관찰되지 않았고, IPSS 점수 및 최대요속의 개선은 dutasteride 투여군에서 다소 높게 나타났으나 통계학적인 차이는 없었다.<sup>24</sup> 이러한 결과들을 종합해 보았을 때 두 종류의 5 $\alpha$ 과환원효소 억제제 모두 거세한 경우와 비슷한 정도로 전립선 용적을 감소시키며, 그 감소 정도가 서로 비슷하기 때문에 제1형 5 $\alpha$ 과환원효소로 생성된 디하이드로테스토스테론은 전립선의 증식성 성장에 별다른 역할은 담당하지 않는 것 같다. 게다가, 전립선의 성장에 제1형 5 $\alpha$ 과환원효소의 역할은 아직 불분명하다.<sup>3,5</sup>

### 전립선암에 대한 5 $\alpha$ 과환원효소의 영향

전립선암은 현재 미국 남성에서 가장 흔한 악성 종양이며, 암 사망률로는 폐암에 이어 두 번째로 높다.<sup>25</sup> 한국 중앙암등록본부에서 발행한 국가암등록사업 연례보고서에 따르면 2008년 국내에서 전립선암 발생률은 10만 명당 23.0명으로, 남성 악성종양 중 5위를 차지하였으며, 매년 증가율이 13.5%로 갑상선암 다음으로 빠른 증가세를 보이고 있어 그 중요성이 점점 증가하고 있다.<sup>26</sup> 남성호르몬, 특히 디하이드로테스토스테론은 전립선암의 발생에 필수 요소로 작용한다. 전립선의 발생과 성장에서 디하이드로테스토스테론의 중요성 및 전립선암의 남성호르몬 의존성을 미루어 볼 때, 전립선암의 시작, 유지, 진행에 디하이드로테스토스테론에 의한 직접 혹은 간접적인 영향을 추정해 볼 수 있다. 역학 조사에 의하면, 부검 시 비침윤성 전립선암의 유병률은 여러 인종에서 비슷하게 나타나지만, 전립선암의 유병률은 아시아 남성에 비해 미국 흑인에서 5배 더 높다. 인종별로 5 $\alpha$ 과환원효소의 활성을 조사해 보면, 아시아 남성보다 아프리카계 미국인과 미국 백인에서 더 높고, 아시아에 거주하는 아시아인보다 미국에 거주하는 아시아인에서 더 높다. 또한, 아시아에서 미국으로 이민간 아시아인 중 1세대 이민자보다 2세대 아시아계 이민자에서 전립선암 빈도가 더 높다는 연구 결과로 미루어 볼 때, 5 $\alpha$ 과환원효소 활성의 증가와 전립선암의 발병 사이에는 관련이 있다고 추정해 볼 수 있다.<sup>7</sup> 인종별 전립선암 환자에 대한 연구에 따르면 제2형 5 $\alpha$ 과환원효소 유전자의 대립유전자 변형이 전립선암 발생 및 진행에 관여한다고 보고되었다. 효소의 아미



노산 위치 89에서 valine이 leucine으로 치환된 과오 다형성 (missense polymorphism) V89L은 5알파환원효소 활성의 감소와 관련되어 있고, 아프리카계 미국인, 아시아인, 라틴계 남성에서 이런 변형의 유병률은 이들 인종에서의 전립선암 유병률과 유사하다. 또한 5알파환원효소 활성 증가를 동반한 제2형 5알파환원효소의 유전자 다형성 A49T (아미노산 위치 49에서 alanine이 threonine 잔기로 변형)는 아프리카계 미국인과 라틴계 남성의 진행된 전립선암에서 가장 흔하게 발견되며, 아프리카계 미국인과 라틴계 남성에서의 전립선암 발생 위험도와 관련되어 있다.<sup>27</sup> A49T 변이는 전립선피막 외 침범, 높은 병기의 종양, 림프절 전이, 불량한 예후 등과 관련되어 있는 반면, V89L 유전자형은 이러한 것들과 관계 없다.<sup>28</sup> 그러나 제2형 5알파환원효소 유전자 다형성과 전립선암의 연관성은 다른 연구에서는 입증되지 않았지만 제2형 5알파환원효소 유전자 변이로 디하이드로테스토스테론이 결핍되는 남성 가성반음양증의 유병률이 가장 높은 도미니카 친족 가계에 대한 연구 결과가 이를 뒷받침한다. 전술한 바와 같이, 이들 환자에서는 전립선이 발달하지 않고 혈청 PSA 농도는 측정되지 않으며 수 년간을 추적관찰해도 전립선비대증이나 전립선암이 관찰되지 않는다.<sup>3,7</sup>

5알파환원효소 억제제를 이용한 동물 실험에서도 5알파환원효소 활성의 증가와 전립선암의 연관성을 제시하고 있는데, 쥐에게 5알파환원효소 억제제 투여 시 전립선암의 발생이 억제되었다.<sup>29</sup> 대규모의 무작위 배정, 위약 대조, 화학예방요법 연구인 Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) 연구에 따르면, 50세 이상 남성이 전립선암을 예방할 목적으로 finasteride를 7년 동안 복용한 경우 위약군에 비해 전립선암의 발생 빈도가 24.8% 감소했다.<sup>30</sup> 그러나 Gleason 점수 7~10의 고등급 분화도의 전립선암 발생률이 위약군의 5.1%에 비해 치료군에서 6.4%로 높아 전립선암의 예방 목적으로 이 약물을 사용하는 데 있어 논란이 지속되고 있다. 고등급 분화도의 전립선암 발생률 증가에 대해 제시되고 있는 가설들은 다음과 같다: 첫째, finasteride로 전립선의 용적이 25~30% 감소되면, 조직검사 때 위축된 선 조직 사이에 산재해 있는 고등급 암세포가 보다 쉽게 관찰되어 암의 등급이 높아지게 된다.<sup>31</sup> 즉, finasteride가 고등급 암으로 전환시키거나 유발하지 않고 전립선 용적 감소에 의한 detection bias로 인해

치료군에서 고등급 분화도의 암이 더 많이 발견된다는 것이다. 둘째, 위약군에 비해 치료군에서 PSA와 직장수지검사의 민감도가 증가되어 치료군에서 전립선암을 의심하거나 발견되는 비율이 증가할 수 있고, 이는 궁극적으로 전립선 조직검사의 민감도를 높인다고 보고하였다 (ascertainment bias).<sup>32</sup> PCPT 연구에서 전립선암을 진단받고 근치적 전립선절제술을 시행받은 환자들의 검체로부터 얻어진 암등급 결과로 보정하였을 때 고등급 전립선암 발생 위험도는 위약군이 8.2%, 치료군이 6.0%로 오히려 고등급 암의 빈도가 27% 더 낮았고, 생검에서 고등급 암의 빈도가 위약군에 비해 치료군에서 증가되었지만 근치적 전립선절제술 시 병리학적 병기, 임파선 침범, 절제면 상태 등에서 두 군 사이에 유의한 차이가 없다는 결과는 이러한 가설을 뒷받침할 수 있다.<sup>32,33</sup> 셋째, 5알파환원효소 억제제로 남성호르몬 환경에 변화가 일어나면 더 고등급 분화도의 암 증식이 촉진된다.<sup>31</sup> 전립선암은 남성호르몬 박탈에 잘 반응하는 부위와 반응 않는 부위로 구분될 수 있는데, finasteride로 인해 디하이드로테스토스테론이 지속적으로 낮은 농도를 유지하면 호르몬요법에 불응하는 고등급 분화도의 종양이 성장하기 좋은 환경이 조성된다.<sup>31</sup> 또한 지속적으로 증가된 테스토스테론이 aromatase에 의해 에스트라디올 (estradiol)로 전환되어 전립선암의 에스트로겐 수용체를 지속적으로 자극하거나 남성호르몬 수용체의 변이를 유도하여 고등급 분화도의 암이 발생할 수 있다.<sup>31</sup> 넷째, finasteride는 저등급 분화도의 암에 대해서는 억제 혹은 제거 효과가 있으나 고등급 분화도의 암에 대해서는 예방 효과가 없으며, 종양의 암세포를 탈분화시킬 가능성이 있다.<sup>34</sup>

제1형 및 제2형 5알파환원효소가 전립선암세포 내에서 발현되고, 5알파환원효소 억제제 단독 혹은 남성호르몬 길항제와의 병용 투여 시 배양액에서 전립선암세포의 성장이 억제되었다는 보고가 있으며,<sup>35</sup> 46명의 T1 혹은 T2 병기 전립선암 환자를 대상으로 시행한 연구에서 dutasteride를 6~10주간 투여 시 전립선 내의 디하이드로테스토스테론이 97% 감소하였고, 45일 이상 투여한 군에서는 세포고사가 유의하게 증가하였다.<sup>17</sup> Dutasteride와 finasteride의 효과를 사람의 전립선암 세포 주 (LNCaP)에서 비교한 생체 외 연구 (in vitro study)에서 dutasteride가 명확하진 않지만 5알파환원효소 억제 기전을 통해 어느 정도 LNCaP를 억제하였으며, 비교적 낮은



농도에서는 남성호르몬 길항효과를, 높은 농도에서는 세포고사를 촉진하는 효과를 나타냈다.<sup>36</sup> Dutasteride가 finasteride보다 남성호르몬 길항효과가 더 크고, 제1형 5 $\alpha$ 환원효소의 활성은 양성 (benign) 조직에 비해 악성 조직에서 3~4배 더 높은 반면, 제2형 5 $\alpha$ 환원효소의 활성은 두 조직에서 비슷하여 두 동종효소를 함께 억제하는 dutasteride가 더 효과적으로 전립선암을 예방하고 억제할 가능성이 제시되었다. 이러한 가설 하에 시행된 dutasteride를 이용한 Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE) 연구에서 4년간의 추적관찰 시 위약 대조군에 비해 dutasteride 투여군에서 전립선암의 발생률이 22.8% 감소하였고, 혈청 PSA의 진단적 정확성이 향상되었다.<sup>37</sup> 하지만, Gleason 점수 7점 및 8점 이상의 전립선암의 발생률은 dutasteride 투여군 및 대조군에 각각 6.7% vs. 6.8%와 0.9% vs. 0.6%로 두 군 간 유의한 차이가 없었다.<sup>37</sup> 오히려, 추적관찰 3~4년째 시행된 전립선 조직검사에서 전립선암이 발견된 환자들만을 대상으로 분석하였을 때 Gleason 점수 8점 이상의 전립선암의 발생률은 dutasteride 투여군에서 0.5%로 대조군의 0.1% 미만에 비해 유의하게 증가하였다.<sup>37</sup> PCPT 연구와 REDUCE 연구에서 5 $\alpha$ 환원효소 억제제 복용 시 전립선암의 전체적인 발생률이 각각 24.8%와 22.8% 감소하여 발생률 감소는 비슷하였지만, Gleason 점수 7점 이상의 고등급 분화도의 전립선암 발생률에서는 상이한 결과가 관찰되었는데, PCPT 연구에서는 Gleason 점수 7점 이상의 고등급 분화도의 전립선암 발생률이 finasteride 복용군에서 유의하게 증가하였지만, REDUCE 연구에서는 대조군에 비해 통계적인 차이가 관찰되지 않았다.<sup>30,37</sup> 최근 PCPT 연구와 REDUCE 연구 결과에 대해서 논란이 지속되고 있는데, 우선 5 $\alpha$ 환원효소 억제제 투여가 실제로 전립선암 발생률을 낮출 수 있는지 여부이다. 이러한 논란의 원인으로 제시된 근거는 다음과 같다. 첫째, 연구의 등록 시점에서 전립선 조직검사를 통해 전립선암 존재 여부를 평가하지 않았고, 추적관찰 기간 동안 혈청 PSA 상승 또는 직장수지검사 이상으로 조직검사를 시행한 것이 아니라 대부분의 경우 예정된 시점에서 시행했기 때문에 연구 결과를 일반화하기 힘들다는 점이다.<sup>38</sup> 둘째, 조직검사를 시행 받은 환자의 비율이 5 $\alpha$ 환원효소 억제제 투여 군에서 대조군에 비해 유의하게 낮았다는 점이다.<sup>30,37</sup> PCPT 연구와 REDUCE 연구 결과에서 가장 논란이 되

고 있는 것은 5 $\alpha$ 환원효소 억제제 복용이 고등급 분화도의 전립선암 발생률 증가와 관련되어 있는지 여부이다. 이에 따라, 최근 미국 식품의약국 (Food and Drug Administration, FDA)은 Oncologic Drugs Advisory Committee에서 개정된 Gleason 점수 기준을 이용하여 두 연구 결과를 재평가하였다.<sup>39,40</sup> 몇 가지 detection bias가 있지만, 재분석 결과 5 $\alpha$ 환원효소 억제제를 장기 복용하였을 때 전립선암의 전체 발생률은 약 25% 정도 감소하였으나, 이러한 감소는 주로 Gleason 점수 6점 이하의 저등급 분화도의 전립선암에서 관찰되었으며, Gleason 점수 8점 이상의 고등급 분화도의 전립선암의 발생률은 유의하게 증가하였다.<sup>39,40</sup> 따라서, 건강한 남성에서 전립선암 예방을 위한 5 $\alpha$ 환원효소 억제제 복용은 권고되지 않고 있다.<sup>39,40</sup>

고지방식이 전립선암의 위험인자로 알려져 있지만, 음식 내의 지방이 전립선의 성장과 전립선암의 발달에 어떤 기전으로 영향을 주는지는 불분명하다. 쥐를 대상으로 최근 연구에서 고지방식이 전립선과 간의 제1형 5 $\alpha$ 환원효소 유전자 발현과 혈중 테스토스테론 농도는 변화시키지 않으면서 전립선의 제2형 5 $\alpha$ 환원효소 유전자 발현과 혈중 디하이드로테스토스테론 농도를 증가시키는데, 이러한 5 $\alpha$ 환원효소 활성의 변화가 전립선의 성장과 전립선 질환 발생을 유발하는 기전으로 제시된 바 있다.<sup>41</sup> 식물성 에스트로젠인 genistein이 제2형 5 $\alpha$ 환원효소의 활성과 tyrosine kinase의 활성을 억제하여 전립선암의 예방 및 치료에 효과를 나타낼 수 있으며, 지방으로 인한 전립선 내 제2형 5 $\alpha$ 환원효소 유전자 발현과 혈중 디하이드로테스토스테론 농도의 증가를 억제하고, 에스트로젠 수용체를 통해 디하이드로테스토스테론의 작용을 억제한다는 연구 결과가 있어 이를 뒷받침하고 있다.<sup>7,42</sup>

### 제3형 5 $\alpha$ 환원효소

남성호르몬 박탈요법 (androgen deprivation therapy)을 시행하면 혈중 테스토스테론이 5~10% 미만까지 급격히 감소하지만, 호르몬 불응성 전립선암 (hormone-refractory prostate cancer)의 전립선 내에는 디하이드로테스토스테론의 농도가 40%까지 유지되는데, 이는 호르몬 불응성 전립선암 세포가 부신 혹은 다른 기관에서 유래된 테스토스테론 혹은 프로게스테론 (progesterone), 안드로스텐디온

(androstenedione)과 같은 기타 스테로이드로부터 제 1형 혹은 제2형 5알파환원효소를 통해 디하이드로테스토스테론을 생성할 가능성이 제시된 바 있다. 혈중 남성호르몬이 고갈된 경우에는 다른 형태의 스테로이드가 호르몬 불응성 전립선암의 생존에 중요한 역할을 담당한다. 호르몬 불응성 전립선암 세포는 흔히 남성호르몬 수용체 변이, 다른 스테로이드 수용체 등의 과다 발현을 통해 생존 및 성장을 위한 신호전달체계를 유지한다. 최근 연구에 의하면 제3형 5알파환원효소가 호르몬 불응성 전립선암 세포에서 과다 발현되고 호르몬 불응성 전립선암의 성장과 진행에서 중요한 역할을 담당한다고 보고되었다.<sup>43</sup>

제3형 5알파환원효소가 활성화되면 테스토스테론으로부터 디하이드로테스토스테론이 생성되고 전립선암 세포에서 small interfering RNA (siRNA)를 이용하여 제3형 5알파환원효소 유전자인 SRD5A3를 차단하면 디하이드로테스토스테론의 생성이 유의하게 감소하면서 세포의 생존력이 급격히 감소하는 것으로 미루어 보아, 제3형 5알파환원효소는 호르몬 불응성 전립선암 세포에서 디하이드로테스토스테론의 생성 및 남성호르몬 수용체 경로의 유지와 관련 있으며, 이를 통해 전립선암 세포의 성장에 중요한 역할을 담당할 가능성이 있다.<sup>43</sup> 이러한 결과는 제3형 5알파환원효소가 전립선암의 발생 및 호르몬 불응성 전립선암으로의 진행과 관련되어 있기 때문에 전립선암의 치료 전략에서 유망한 표적이 될 수 있음을 시사한다.

## 결 론

성 분화와 남성호르몬 생리에서 중심 역할을 담당하는 5알파환원효소는 테스토스테론을 강력한 남성호르몬인 디하이드로테스토스테론으로 전환시키고, 태아 발달 과정에서 남성의 외생식기의 분화 및 전립선비대증, 남성형 탈모, 여드름, 다모증 등을 포함한 여러 내분비계 질환에 관여한다. 최근, 5알파환원효소에는 1형과 2형 두 동종효소 외에 제3형 5알파환원효소가 발견되어, 향후 전립선암에서 이들 동종효소의 기능이 명확히 밝혀지면 전립선암 치료에서 유망한 약제의 개발이 기대된다. 5알파환원효소는 그 산물인 디하이드로테스토스테론을 통해 전립선비대증 발생 및 진행에 중요한 역할을 담당한다. 5알파환원효소에 의해 생성된 디하이드

드로테스토스테론은 전립선암의 발생에 필수적인 요소이지만, 현재까지 보고된 문헌들을 종합해 보았을 때 건강한 남성에서 5알파환원효소 억제제 복용은 권고되지 않고 있다. 하지만, 전립선비대증 및 탈모 환자에서의 5알파환원효소 억제제의 효능 및 안전성은 주지의 사실이다. 때문에 비뇨기와 영역에서의 5알파환원효소 억제제의 가치는 유효하다. 그러나 고등급 분화도의 전립선암 발생 위험도가 증가한다는 것은 전립선비대증으로 5알파환원효소 억제제의 복용이 필요한 환자들에 대한 전문적 관리가 필요하다는 뜻이기도 하다. 이는 비뇨기와 전문의의 중요한 소임이다. 향후 전립선암의 화학예방요법에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것이다.

## REFERENCES

- 1) Zhu YS, Katz MD, Imperato-McGinley J. Natural potent androgens: lessons from human genetic models. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998;12:83-113
- 2) Veltri R, Rodriguez R. Molecular biology, endocrinology, and physiology of the prostate and seminal vesicles. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell Walsh urology*. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2006;2677-726
- 3) Roehrborn CG, McConnell JD. Benign prostatic hyperplasia: etiology, pathophysiology, epidemiology, and natural history. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell Walsh urology*. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2006; 2727-65
- 4) Imperato-McGinley J, Gautier T, Zirinsky K, Hom T, Palomo O, Stein E, et al. Prostate visualization studies in males homozygous and heterozygous for 5 alpha-reductase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1022-6
- 5) Bartsch G, Rittmaster RS, Klocker H. Dihydrotestosterone and the concept of 5alpha-reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2000;37:367-80
- 6) Russell DW, Wilson JD. Steroid 5 alpha-reductase: two genes/two enzymes. *Annu Rev Biochem* 1994; 63:25-61
- 7) Zhu YS, Sun GH. 5 $\alpha$ -reductase isozymes in the prostate. *J Med Sci* 2005;25:1-12
- 8) Mahendroo MS, Cala KM, Russell DW. 5 alpha-reduced androgens play a key role in murine parturition.

- Mol Endocrinol 1996;10:380-92
- 9) Wilson JD. The role of 5 $\alpha$ -reduction in steroid hormone physiology. *Reprod Fertil Dev* 2001;13:673-8
  - 10) Iehlé C, Radvanyi F, Gil Diez de Medina S, Ouafik LH, Gérard H, Chopin D, et al. Differences in steroid 5 $\alpha$ -reductase iso-enzymes expression between normal and pathological human prostate tissue. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999;68:189-95
  - 11) Thomas LN, Douglas RC, Vessey JP, Gupta R, Fontaine D, Norman RW, et al. 5 $\alpha$ -reductase type 1 immunostaining is enhanced in some prostate cancers compared with benign prostatic hyperplasia epithelium. *J Urol* 2003;170:2019-25
  - 12) Habib FK, Ross M, Bayne CW, Bollina P, Grigor K, Chapman K. The loss of 5 $\alpha$ -reductase type I and type II mRNA expression in metastatic prostate cancer to bone and lymph node metastasis. *Clin Cancer Res* 2003;9:1815-9
  - 13) Spencer JR, Torrado T, Sanchez RS, Vaughan ED Jr, Imperato-McGinley J. Effects of flutamide and finasteride on rat testicular descent. *Endocrinology* 1991;129:741-8
  - 14) Prahalada S, Tarantal AF, Harris GS, Ellsworth KP, Clarke AP, Skiles GL, et al. Effects of finasteride, a type 2 5- $\alpha$  reductase inhibitor, on fetal development in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Teratology* 1997;55:119-31
  - 15) Andriole G, Bruchovsky N, Chung LW, Matsumoto AM, Rittmaster R, Roehrborn C, et al. Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5 $\alpha$ -reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004;172:1399-403
  - 16) Wright AS, Douglas RC, Thomas LN, Lazier CB, Rittmaster RS. Androgen-induced regrowth in the castrated rat ventral prostate: role of 5 $\alpha$ -reductase. *Endocrinology* 1999;140:4509-15
  - 17) Park JS, Paick JS. Prostate disease and erectile dysfunction. In: Park JS, ed. *Male sexual dysfunction*. 2nd ed. Seoul: Koonja, 2008:581-670
  - 18) Levine AC, Liu XH, Greenberg PD, Eliashvili M, Schiff JD, Aaronson SA, et al. Androgens induce the expression of vascular endothelial growth factor in human fetal prostatic fibroblasts. *Endocrinology* 1998;139:4672-8
  - 19) Hayek OR, Shabsigh A, Kaplan SA, Kiss AJ, Chen MW, Burchardt T, et al. Castration induces acute vasoconstriction of blood vessels in the rat prostate concomitant with a reduction of prostatic nitric oxide synthase activity. *J Urol* 1999;162:1527-31
  - 20) McConnell JD, Bruskewitz 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;338:557-63
  - 21) McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, et al; Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349:2387-98
  - 22) 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
  - 23) Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I, et al; CombAT study group. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol* 2010;57:123-31
  - 24) Nickel JC, Gilling P, Tammela TL, Morrill B, Wilson TH, Rittmaster RS. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). *BJU Int* 2011;108:388-94
  - 25) Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300
  - 26) National Cancer Center. Cancer registry system in Korea [Internet]. Goyang: National Cancer Center [cited 2012 January]. Available from: <http://www.ncc.re.kr>.
  - 27) Makridakis NM, Ross RK, Pike MC, Crocitto LE, Kolonel LN, Pearce CL, et al. Association of mis-sense substitution in SRD5A2 gene with prostate cancer in African-American and Hispanic men in Los Angeles, USA. *Lancet* 1999;354:975-8
  - 28) Jaffe JM, Malkowicz SB, Walker AH, MacBride S, Peschel R, Tomaszewski J, et al. Association of SRD5A2 genotype and pathological characteristics

- of prostate tumors. *Cancer Res* 2000;60:1626-30
- 29) Homma Y, Kaneko M, Kondo Y, Kawabe K, Kakizoe T. Inhibition of rat prostate carcinogenesis by a 5 $\alpha$ -reductase inhibitor, FK143. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:803-7
- 30) Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:215-24
- 31) Thompson IM, Klein EA, Lippman SM, Coltman CA, Djavan B. Prevention of prostate cancer with finasteride: US/European perspective. *Eur Urol* 2003;44:650-5
- 32) Thompson IM, Chi C, Ankerst DP, Goodman PJ, Tangen CM, Lippman SM, et al. Effect of finasteride on the sensitivity of PSA for detecting prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1128-33
- 33) Redman MW, Tangen CM, Goodman PJ, Lucia MS, Coltman CA Jr, Thompson IM. Finasteride does not increase the risk of high-grade prostate cancer: a bias-adjusted modeling approach. *Cancer Prev Res (Phila)* 2008;1:174-81
- 34) Walsh PC. Urological oncology: prostate cancer. *J Urol* 2004;171:506-17
- 35) Zaccheo T, Giudici D, Panzeri A, di Salle E. Effect of the 5  $\alpha$ -reductase inhibitor PNU 156765, alone or in combination with flutamide, in the Dunning R3327 prostatic carcinoma model in rats. *Chemotherapy* 1998;44:284-92
- 36) Lazier CB, Thomas LN, Douglas RC, Vessey JP, Rittmaster RS. Dutasteride, the dual 5 $\alpha$ -reductase inhibitor, inhibits androgen action and promotes cell death in the LNCaP prostate cancer cell line. *Prostate* 2004;58:130-44
- 37) Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al; REDUCE study group. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N. Engl J Med* 2002;362:1192-202
- 38) Hamilton RJ, Freedland SJ. 5- $\alpha$  reductase inhibitors and prostate cancer prevention: where do we turn now? *BMC Med* 2011;9:105
- 39) Theoret MR, Ning YM, Zhang JJ, Justice R, Keegan P, Pazdur R. The risks and benefits of 5  $\alpha$ -reductase inhibitors for prostate-cancer prevention. *N Engl J Med* 2011;365:97-9
- 40) US Food and Drug Administration: December 1, 2010 Meeting of the Oncologic Drugs Advisory Committee. FDA core presentation: NDA020180/s034: Proscar (finasteride 5mg tablet) [cited 2012 March 27]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Advisory-Committees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM236786.pdf>
- 41) Cai LQ, Imperato-McGinley J, Zhu YS. Regulation of prostate 5 $\alpha$ -reductase-2 gene expression and prostate weight by dietary fat and caloric intake in the rat. *Prostate* 2006;66:738-48
- 42) Cai LQ, Cai J, Wu W, Zhu YS. 17  $\alpha$ -Estradiol and genistein inhibit high fat diet induced prostate gene expression and prostate growth in the rat. *J Urol* 2011;186:1489-96
- 43) Uemura M, Tamura K, Chung S, Honma S, Okuyama A, Nakamura Y, et al. Novel 5  $\alpha$ -steroid reductase (SRD5A3, type-3) is overexpressed in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Sci* 2008;99:81-6