



남성 성기능장애의 약물요법

Pharmacological Management of Male Sexual Dysfunction

정 우 식 | 이화여자대학교 의학전문대학원 비뇨기과 | Woo Sik Chung, MD

Department of Urology, Ewha Womans University College of Medicine

E-mail : woochung@ewha.ac.kr

J Korean Med Assoc 2008; 51(8): 770 - 778

Abstract

The erectile dysfunction (ED) and premature ejaculation (PE) are common medical conditions of male sexual dysfunction that affects the sexual lives of millions of men. While many drugs are now available for treating ED and PE, oral pharmacotherapy represents the first-line option for most patients. Phosphodiesterase type-5 (PDE5) inhibitors are currently the most widely prescribed oral agent and have a very satisfactory efficacy-safety profile in all ED patients' categories. Continuous treatments using PDE5 inhibitors and new agents including fast acting PDE5 inhibitors or other intracellular modulators are now under investigation. ED patients who do not respond to oral pharmacotherapy or who cannot use it are good candidates for intracavernosal injection therapy of which efficacy is high but the attrition rate remains significant. Since the pathophysiology of PE is still unclear and there is no approved treatment, it remains to be under-diagnosed and under-treated. The first-line pharmacotherapy for most PE patients is selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) because central 5-hydroxy tryptamine has been implicated as a key mediator of ejaculatory control. Topical anesthetics have also shown varying degrees of efficacy and tolerability. New agents being considered for the on-demand treatment of PE include tramadol and dapoxetine. Therapies for ED or PE will continue to develop as the understanding of those conditions expands. The purpose of this review is to describe the major recent novel advances in the field of medical therapy for the treatment of ED and PE.

Keywords: Erectile dysfunction; Premature ejaculation; Pharmacotherapy

핵심용어: 발기기능장애; 조루증; 약물치료

서론

남성 성기능장애라 함은 성욕감퇴나 음경굵음증 등을 포함하여 성생활과 관련된 모든 장애를 일컫지만, 가장 흔하게 접하는 대표적인 질환으로서 발기기능장애와 조루증이 있다. 발기기능장애(erectile dysfunction, ED)란

‘만족스러운 성생활을 누리는 데 충분한 발기를 얻지 못하거나, 언더라도 유지하지 못하는 상태’로 정의한다. 이런 증상이 자주, 3개월 이상 지속된다면 진료를 받아보아야 할 것이다. 최근에 국내에서 이루어진 대규모 역학연구의 결과, 40세 이상 성인 남성의 약 40%에서 발기기능장애를 호소하는 것으로 나타나, 현재 약 200만명 이상의 발기 기능

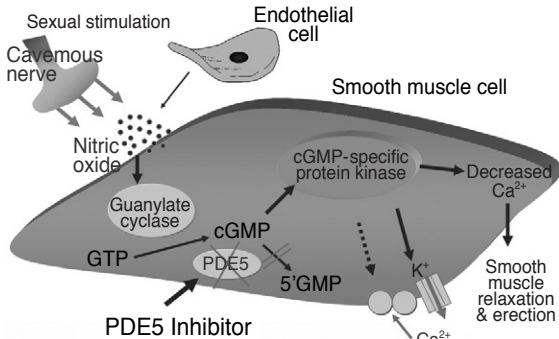


Figure 1. Action mechanism of PDE5 inhibitor.

장애 환자가 있을 것으로 추정된다. 여러 역학조사에서 발견된 발기기능장애와 관련이 깊은 동반질환으로는 당뇨병, 고혈압, 심장 질환, 고지혈증 등이며 정신 질환인 우울증과, 전립선비대증 등의 하부요로증상과도 관계가 깊다. 최근에는 대사증후군, 비만과의 관련성도 제기되고 있다. 조루증(premature ejaculation)은 '환자의 연령, 성행위시의 상황, 빈도 등을 고려할 때 미미한 성자극에도 불구하고 지속적이거나 반복적으로 삽입 직전이나 직후, 혹은 동시에 성행위자가 바라는 때보다 먼저 사정을 하게 되며 그로 인하여 심리적 불안이나 인간관계에 장애가 일어나는 경우'로 정의하고, 최근 국제성의학회에서 보다 객관적인 기준으로 '사정까지의 지연시간이 1분 이내'를 진단의 기준에 추가하는 것을 제안하였다. 조루증은 남성의 성기능장애 중에 가장 흔한 것으로서 많게는 네 명 중에 세 명의 남성은 살아가는 동안 언젠가는 한번 이상 경험하게 되며 최근의 보고에 의하면 1~12%의 남성이 조루증으로 치료를 받고 있는 것으로 나타났다.

상기한 두 질환의 공통점은 아직까지 완치할 수 있는 근본적 치료법이 없이 필요시에만 쓰이는 대증요법이 주종을 이룬다는 사실과, 그렇기 때문에 다양한 치료법들이 난무하고 있는 실정이며, 따라서 어느 한 가지 치료제가 모든 환자에 특효를 보이는 것이 아니라 환자 개개인에 따라 증세의 정도, 치료제에 대한 선호도 등을 고려하여 선별적으로 치료제를 선택해야 된다는 사실이다. 그러므로 본 약물요법에서는 대표적인 두 가지 남성 성기능장애에 대한 약물치료요법에 대해 현재 쓰이고 있는 약제를 중심으로 약물작용, 약

물 개개의 특성, 투여방법, 치료와 관계된 부작용 등을 기술하여 약물을 이용한 치료방침의 결정에 실질적인 도움이 되어 보고자 한다.

발기기능장애의 약물치료

발기기능장애의 약물치료는 불과 20년 전만 하더라도 노화의 한 현상으로 받아들이며 치료에 대한 요구가 없이 살아왔지만 의학의 발전으로 80년대 이후에 들어서 음경보형물 삽입술이나 해면체내 주사요법으로 침습적이긴 하나 비로소 효과적인 치료가 가능하게 되었고 약 1998년부터는 효과적인 복용약 sildenafil이 성공적으로 개발되면서 이 분야의 약물치료에 일대 혁신을 몰고 왔다.

1. PDE5 (phosphodiesterase type 5) 억제제

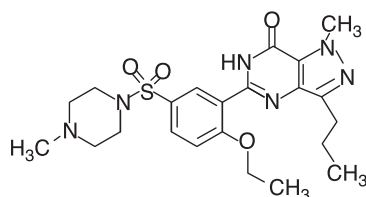
간편한 복용방법 때문에 많은 약제에 대한 연구가 이루어져 과거에는 대부분 경험적 투여에 의해 위약효과 이상의 효과를 기대하기 힘들었으나 1998년 sildenafil citrate가 개발되면서 획기적인 전기를 이루었고 이후 유사 약리작용을 갖는 약제들이 속속 개발되면서 현재 외국에서 개발된 3종류의 약제와 국내에서 개발된 2종류의 약제가 현재 사용되고 있다. 초기 단독 주사였던 sildenafil citrate (Viagra®, Pfizer Inc, NY)와 함께 2003년에 vardenafil (Levitra®, Bayer Healthcare Pharmaceuticals; Yaila® 중금당 수입), tadalafil (Cialis®, Lilly ICOS LOC)이 연이어 수입되었고, 최근에는 국내 제약회사에 개발한 udenafil (Zydena®, 동아제약)과 mirodenafil (Mvics®, SK Chemical)이 각각 2005년과 2007년에 국내시장에 합류하였다. 앞으로도 같은 종류의 몇 가지 약물이 추가로 개발되어 나올 예정이다.

(1) 작용기전 및 효과와 부작용

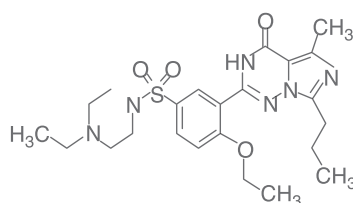
음경이 발기되기 위해 부교감신경계의 말단과 혈관이나 해면체의 내피세포에서 분비되는 강력한 혈관확장물질인 일산화질소(NO)가 필요하며 이는 세포질 내에 cGMP라는 물질의 합성을 도와 평활근을 이완시킴으로 발기가 유발되고 유지된다. 이 때에 cGMP는 PDE5라는 효소에 의해 대사되어 없어지는데, 바로 이 효소를 억제하는 물질이 PDE5

Table 1. Comparison of various PDE5 inhibitors for pharmaceutical characteristics

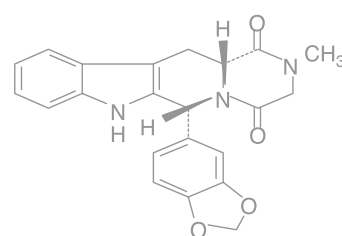
	Sildenafil	Vardenafil	Tadalafil	Udenafil	Mirodenafil
Tmax (hr)	1.0	0.7	2	1.17	1.35
Half life (hr)	3.99	4	17.5	10~13.6	2.5
Dose (mg)	50, 100	10, 20	10, 20	100, 200	100



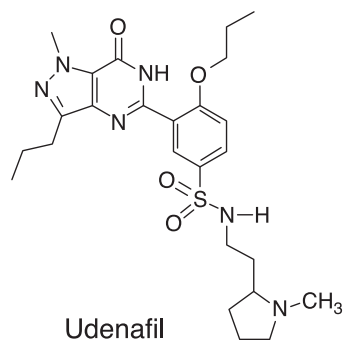
Sildenafil



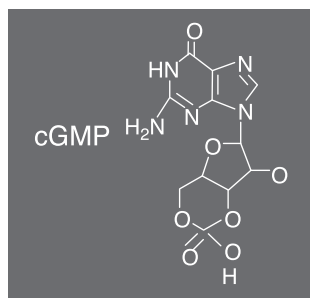
Vardenafil



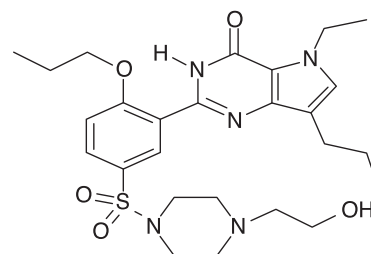
Tadalafil



Udenafil



cGMP



Mirodenafil

Figure 2. Chemical structures of various PDE5 inhibitors. Note similarity to cGMP in structure.

억제제이며(Figure 1), 이는 화학구조식이 cGMP와 유사하므로(Figure 2) PDE5 효소를 소진하게 만들어 세포질 내에 cGMP가 계속 대사되지 않고 남아있도록 도와주어 발기를 돕게 된다.

구조식의 차이에 따라 약물의 효과와 작용시간이 조금씩 차이가 나게 되는 바, 타달라필과 우데나필은 반감기가 뚜렷하게 길다는 특징을 갖고 있어 약효가 나타나는 시간이 타 약제에 비해 길다는 특성이 있다. 즉, 다른 기타 약제는 복용 후 약 4시간 안에 관계를 갖도록 지도하지만 타달라필은 24시간, 우데나필은 12시간 내외까지 작용시간을 늘려가질 수 있다(Table 1).

약제의 용량은 환자 개개인의 증상의 정도에 따라 조절이

필요하다. 초기에 적은 용량으로 시작하여 효과가 나타날 때까지 늘리는 것이 원칙이며 적어도 동일 용량으로 4회 이상 투여해보고 효과 여부를 판정하는 것이 원칙이다. 그러나 중증이 의심될 때에는 처음부터 최대 용량을 투여하는 것이 약효를 일찍 판정할 수 있어 처방에 용이하다.

이들 약제에 대한 임상시험연구는 전 세계적으로 진행되어 약제간에 다소간의 차이를 보이지만 대부분 70~80% 전후의 효과율을 보고하고 있다. 같은 발기기능장애 환자라고 하여도 대상환자군의 증세 정도에 따라, 평가방법의 차이에 따라 차이가 있을 뿐 효과는 모두 비슷한 것으로 보여진다. 그러나 일반적으로 발기기능장애의 정도가 심한 당뇨병 환자들에서는 50% 내외에서, 근치적 전립선적출술을 받은

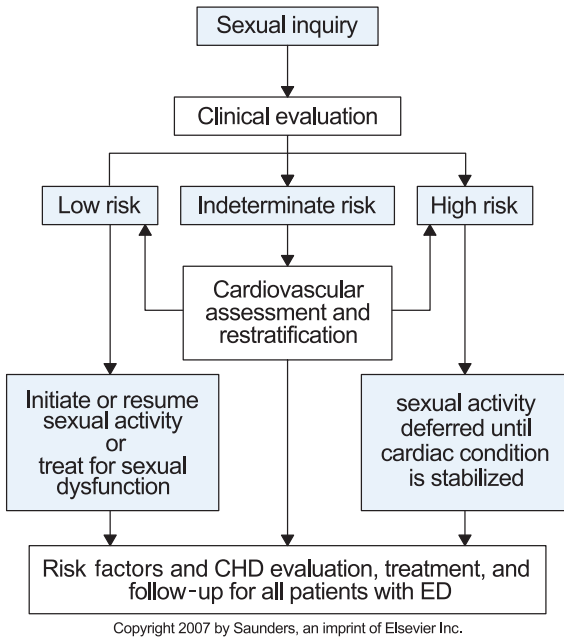


Figure 3. A simplified algorithm for sexual activity and cardiac risk in patients with erectile dysfunction.

환자에서는 40% 내외로 그 효과율은 떨어진다.

가장 흔한 부작용은 15% 전후에서 나타나는 두통이며 이는 뇌로 가는 혈관이 확장되어 발생한다. 마찬가지로 혈관 확장 증세로 인한 안면홍조, 코막힘, 현기증 등도 2~10% 이내에서 나타나는 것으로 보고되며 sildenafil은 망막에 존재하는 PDE 제6형에 대한 동반억제로 청색시야증이나 기타 시각장애가 드물게 나타날 수 있고 tadalafil의 경우에는 PDE 11에 대한 억제작용으로 인한 요통 등도 매우 드물게 보고되고 있으나 그 연관성에 대해서는 확인된 바 없다. 또한 비동맥성 전부 허혈시각신경병증(nonarteriogenic anterior ischemic optic neuropathy, NAION)이 sildenafil, vardenafil, tadalafil 등의 복용자에서 극히 일부지만 보고되었으므로(2005년 6월까지 복용자 3천만명중 각각 38, 1, 4명에서 발생) 정확한 원인규명과 함께 주의를 요한다.

(2) 처방시 주의 깊게 고려해야 할 사항

① 심장질환 환자에서의 안전성

이들 약제들은 발매 초기에 몇몇 환자들에게 일어난 심장 마비 등의 사고가 보고되면서 약의 안전성에 의문이 제기되

었고, 이 약제의 주 관련학회인 비뇨기과학회, 남성과학회 등에서 약제의 안전한 처방을 위한 가이드라인을 제시하기에 이르렀다. 이제는 벌써 발매된지 오래되어 그동안의 임상연구 및 경험을 통하여 위의 사고들이 약제 자체에 의한 영향이 아니라 성행위가 불가능했던 환자들이 급작스럽게 발기가 가능해지자, 미처 알지 못하고 지내왔던 약한 심장이 성행위 운동을 감당할 수 없어 생긴 일이었음을 알게 되었다. 미국 심장학회에서는 두 차례의 논의를 거쳐 심장병이 있는 경우 이들 약제의 처방을 위해 대처하는 방법을 정하여 고시하였다. 즉, 조절이 잘되는 고혈압, 수술 등으로 완치된 심혈관질환 환자, 합병증 없이 치료된 심근경색증 등 저위험군으로 판정되면 바로 처방을 할 수 있으나 그렇지 못한 중등도 혹은 고위험군에서는 치료를 연기하거나 운동부하검사 등의 정밀검사를 통해 평가하여 치료 여부를 결정해야 한다(Figure 3). 여기서의 핵심은 무엇보다도 중요한 것이 병력채취시 환자가 성행위의 운동량을 감당할만한 심장을 지니고 있는가에 대한 판정이라 할 수 있겠다.

② 주의를 요하는 병용약제

현재는 협심증이나 심근경색증으로 질산염을 포함하는 약제를 복용하고 있는 경우는 절대 금기로 되어 있으며 그렇지 않은 한 비교적 안심하고 처방할 수 있다. 그러나 아직도 주의를 요하는 경우가 몇 있는데, 노인에게 흔히 병발하는 전립선 비대증치료제인 교감신경차단제와는 적어도 4시간을 두고 복용해야 하며 일부 약제는 부정맥치료제와도 병용을 주의해야 한다. 항고혈압제와도 시간을 띄워 복용하는 것을 권장하고 있다. 또한 이들 약제와 체내의 같은 효소로 대사되는 약제들, cimetidine, ketoconazole, erythromycin 등의 약제를 병용하면 대사가 지연되어 약물작용시간이 길어질 수 있다.

③ 약제에 반응이 없는 경우 점검할 사항

약효에 있어서는 발기기능장애가 심하지만 앓다면 대개의 경우 만족할만한 효과를 보인다. 처음 복용시 효과가 없을 때에는 바로 치료를 포기하지 말고 몇 가지를 점검해 보아야 한다. 이 약제는 성적 자극이 먼저 이루어져서 음경에 발기를 일으키는 특정 물질이 분비되어야 약효가 나타나게 되어 있다. 그렇기에 다른 약과는 달리 성관계가 필요할 때

에만 복용해야 한다. 약을 복용했더라도 성적인 자극 없이 만평을 하다가 발기가 되면 시작해야지 하고 기다린다면, 전혀 약효를 기대할 수 없을 것이다. 또 초기에 개발된 일부 약제는 음식과도 관계가 있어 지방식이나 술과 함께 복용하면 약효가 떨어진다. 따라서 공복시에 복용하는 것을 권장하고 복용한 후 1~2시간 동안 혈중 농도가 증가할 때까지 기다려야하며 그 다음에 충분한 성적 자극을 받아야 비로소 최대의 약효를 기대할 수 있다. 보통 복용 후 4~6시간까지 약효를 보이고 일부는 복용 후 12~24시간까지도 지속된다. 여기서 약효를 보인다는 말은 발기가 그 시간까지 오래 지속된다는 의미가 아니라 그 시간 안에 관계를 가질 경우 발기를 얻거나 유지하는 데에 약의 도움을 받을 수 있다는 말이다. 또한 한 두 번만의 복용으로는 정확한 효과 유무를 알기 어려우며 적어도 4번 이상 복용해 본 후에 효과를 판정하는 것이 적당하다. 일부에서는 남성호르몬이 저하되어 있는 경우, 약제에 대한 반응이 미약할 수 있으므로 처방 전에 남성호르몬의 저하가 의심되면 반드시 혈중 남성호르몬의 농도를 확인해보고 부족할 경우에는 남성호르몬과 함께 처방함으로써 치료성공률을 높일 수 있다.

(3) 문제점 및 새롭게 개발되는 약제들

현재 시판되는 복용 약제들의 전반적인 치료반응률이 60~80%를 넘지 못하고 노인들이 흔히 복용하게 되는 질산염이나 알파차단제와 병용시 부작용으로 인해 사용에 제한이 있다는 점에서, 그리고 작용시간에 대한 기호나 치료목적에 따라 작용시간을 특성화한 새로운 PDE5억제제의 개발 필요성이 제기되고 있다. Avanafil(TA-1790, Vivus Inc., Mountain View, CA)은 짧은 작용시간으로 복용 후 바로 관계가 가능하도록 개발된 약제로 발기유발효과는 기존 약제와 동일하면서 부작용의 지속시간이 짧은 장점이 있다. 또한 하루에 두 번의 사용도 가능하며 질산염제제와 병용시에도 전신혈압에 미치는 영향이 크지 않다는 장점을 갖는다. SLx-2101, 2081 (Surface Logix, Inc. Brighton, MA) 등은 약물효과는 빨리 나타나면서 작용시간은 48시간까지 연장되는 장점이 있어 필요시 복용하는 것은 물론, 정기적인 투여로 근본적인 발기능 개선을 위한 약제로서의 가능성도 타진하고 있다. 이 외에도 여러 약제들이 현재 개발

중으로 각 약제에 따른 특성을 잘 고려하면 환자의 요구에 따라 선택의 폭이 더욱 넓어지리라 기대된다.

2. 기타 복용약

효과가 입증되지 않았지만 경험적으로 도움이 되어 일부 쓰이고 있거나 효과가 입증이 되었지만 미약한 효과로 널리 쓰이지 않고 있는 약제들과 현재 PDE5 억제제 이외의 개발 중인 복용약을 소개해보면 다음과 같다. 기존의 알려진 약제는 주로 심인성 발기부전이 의심되는 경우 유용하게 쓰일 수 있겠다.

(1) Yohimbine

Yohimbin (Yocon[®], Palisades Pharma Inc., USA)은 Pansynstasia yohimbe라는 나무껍질에서 추출한 indol alkaloid로서 중추 및 말초적으로 α_2 아드레날린성 수용체 길항작용을 가진 것으로 알려져 있다. 하루 15~30mg을 3회 분복하며 1~3개월간 이상 복용시킨다. 위약효과 이상의 효과는 없는 것으로 평가된 바 있다. 부작용으로는 오심, 구토, 불안증, 심박동수 증가, 미세경련 등이 있으나 대단치 않다.

(2) Traszodone

Trazodone (Tritico[®]: 국제약품) 항울제로 중추신경의 세로토닌의 재흡수를 선택적으로 억제하며 말초적 α -차단효과가 있다. 경험적으로 많이 쓰여졌으나 역시 위약효과 이상은 기대하기 힘든 것으로 평가되고 있고 자기전 50~200mg을 하루 1회 복용하여 1~3개월간 투여해 본다. 요힘빈과 함께 복용시 상승효과를 기대해 보기도 한다. 부작용으로 오심, 구토, 현기증, 저혈압 및 음경지속발기증 등이 있다.

(3) Phentolamine

α 아드레날린성 수용체 길항작용을 주 기전으로 하여 serotonin 수용체도 함께 차단한다. 40 및 80mg 단위의 경구복용제(Vasomax[®], Zonagen Inc., USA)로 개발되어 위약에 비해 약간 우수한 효과를 보고하고 있다. 부작용으로 두통, 안면홍조, 코막힘 등이 10% 이내의 환자에서 호소한다.

(4) Apomorphine

Apomorphine (Uprima[®], Abbott Korea 수입) 중추신경

계의 D-1 및 D-2 도파민 수용체 작용제로서 중추신경계에 작용하여 발기를 돕는다. 설하제인 2 및 3mg의 용량으로 개발되어 작용시간이 20분 내로 빠르다는 장점과 함께 60% 내외의 반응을 보고하였으나 PDE5 억제제에 비해 못 미치는 효과를 보인다. 오심, 구토, 어지러움증 등의 부작용도 심한 편이어서 2002년에 국내에 수입 판매되다가 현재 중단된 상태이다.

(5) 멜라노코틴 수용체 작용제

(Melanocortin-receptor agonist)

Melanocortin-4 수용체(MC4R)는 음식섭취와 에너지 소모를 조절하는 것은 물론, 발기증과 성행동에도 영향을 주는 것으로 알려져 있다. 일부 연구자들에 의해 피하주사 혹은 비강내 투여방법으로 melanocortin 유사체인 melanotan II 혹은 PT-141을 이용하여 현재 개발중에 있고, 발기 기능장애환자를 대상으로 임상실험한 결과 발기반응에 효과를 보이는 것으로 보고하고 있다. 안면홍조와 오심이 주 부작용으로 관찰된다.

3. 국소 외용제

국소 외용제는 가장 간편한 투여방법이라는 장점 때문에 활발히 연구가 진행되고 있으나 아직까지 발기 기능장애에 뚜렷한 효과를 보이는 상품화된 약제는 개발되어 있지 못한 실정이다. 국소 외용제는 약제에 의한 전신적인 부작용을 피할 수 있다는 장점이 있으므로 복용제에 부작용이 심한 경우와 복용제에 효과가 미약한 경우 병용제로 함께 쓰면 유용할 수 있다.

(1) 남성호르몬 도포제

경 피부 testosterone 도포제(Testogel®, Laboratories Basins International, 한미약품 수입; Tostrex®, Strakan, 제일제당 수입)는 성선기능부전증에 기인하는 발기 기능장애에 쓰여지고 있다. 이 제제는 노화와 관련하여 남성의 갱년기 증상의 개선을 위해 널리 이용되고 있으며 등이나 어깨부위 등 아무 곳이나 편하게 바를 수 있도록 고안되었다. 성선기능부전증 환자를 대상으로 쓴 결과 야간 음경 발기능과 전반적인 생기능이 증강된 것으로 보고하였다. 주의할 점은 성선 기능이 정상인 경우 효과를 기대하기 어려우며

남용할 경우 생기는 부작용 등을 고려하여 제한적으로 이용되어야 하겠다.

(2) 요도 좌제

발기유발 주사제로 쓰이는 알프로스타딜(Alprostadil: prostaglandin E1)제제 (Medicated Urethral System for Erection, MUSE®)로 요도 내로 주입하여 쓰도록 직경 1.4mm, 길이 3~6mm의 pellet으로 만들어져 있다. 해면체 내로 주사하는 대신 요도 내로 투여하는 방법의 용이함 때문에 1996년 11월 미국 FDA 공인을 획득한 후, 125, 250, 500 및 1000 μ g의 4가지 용량으로 발기 기능장애증의 정도에 따라 선택하여 쓴다. 한 때 국내에서도 수입하여 사용되었으나 효과가 미약하여 현재는 수입이 중단된 상태이다. 처음 시험 투여 때에는 250~500 μ g을 투여하며 대부분 500~1000 μ g의 용량에서 효과를 보인다. 요도 내로 주입하면 요도와 음경 해면체와의 교통 혈관을 통해 주입량의 약 20%가 해면체 내로 흡수되며 나머지 80%는 전신적으로 흡수된다. 많게는 약 65%의 환자에서 효과를 보였다고 하며 부작용으로 음경 동통, 요도 출혈 등의 손상, 일시적 저혈압, 지속발기증 등이 보고되고 있다.

4. 음경해면체 내 자가 주사요법

음경발기에 이용되는 혈관확장제들은 해면체 평활근 이완 물질들의 분비를 촉진하거나 직접 해면체내 평활근을 이완시키게 되고 혹은 교감신경계를 억제하는 작용을 갖게 되며 이를 이용하여 생리적인 음경발기를 유도하게 된다. 많이 쓰이는 약제로는 papaverine, phentolamine, PGE1 등이 주로 단독 혹은 병합하여(phentolamine은 단독으로 쓰이지 않음) 이용되고 있으며 이 외에도 atropine, calcitonin gene-related peptide (CGRP), Linsidomine (NO donor), vasoactive intestinal peptide (VIP), forskolin, phenoxybenzamine, thymoxamine 등이 실험적으로 투여되고 있다.

PGE1은 cAMP pathway를 통한 강력한 평활근 이완작용과 함께 noradrenalin이나 prostaglandin F2 α 에 의한 수축을 억제하는 작용도 함께 가지므로 이들 두 가지 작용에 의한 상승효과로 인하여 타약제보다 더욱 강력한 효과를 보

인다. 발기유발제의 용도로서 가장 일찍 미국 FDA의 공인을 받은 약제(Caverject®, Pharmacia Korea)로 현재 진단과 치료에 널리 쓰이고 있다. 용량의존적인 발기반응을 보이나 경험에 의하면 효과를 보이는 전체 환자의 약 80%에서는 20 μ g 이내의 용량으로 충분한 발기가 가능하였고 그 이상으로 용량을 올리는 것은 효과적인 측면에서 뿐만 아니라 주사시 음경 동통의 부작용 발생률과 경제적인 면도 함께 고려할 때에 무의미하다. 혈액내 반감기가 1시간 이내로 짧고 한번 폐를 통과하면 약 80%가 대사되며 음경 해면체 내로 주사시 해면체 조직내에 존재하는 15-hydroxy-PGE1 dehydrogenase에 의해 그 안에서 모두 대사되버리므로 타 약제에 비해 지속발기증의 발생률이 월등히 낮음을 알 수 있다. 대표적인 부작용으로 해면체내 주사시 음경 동통을 들 수 있는데 이는 보고자들마다 11.5%에서 80% 차이가 있으나 최근에 광범위한 연구에서 약 16.8%로 보고되고 있다. 심근부전증 환자나 심한 부정맥 환자들에서는 전신적 부작용을 고려하여 20 μ g 이상의 고용량의 사용은 피하는 것이 좋겠다. 사용할 때의 불편한 점은 상온에서의 약물의 불안정성 때문에 냉장보관을 요하고 따라서 장거리 여행시 냉장도구가 필요한 점 등이다.

PGE1 단독 주사로 효과를 보지 못하는 경우에 phentolamine과 papaverine을 추가한 삼중복합제를 사용하여 왔는데 국내에서도 스탠드로(Standro®, 신평제약)라는 주사제로 개발되어 해면체내 주사요법에 이용되고 있다. PGE1에 비해 강한 효과와 함께 음경동통이 적다는 장점을 갖고 있다. 반면에 지속발기증 등의 합병증발생률이 상대적으로 높으며 따라서 과다용량이 주사되지 않도록 주의를 요한다.

5. 유전자 치료

상기한 약물치료의 한계라고 한다면 근본적 치료보다는 대증요법의 일환이며, 효과 또한 일시적이라 필요할 때마다 사용해야 한다는 유한성을 갖고 있으므로 보다 근본적 치료를 지향하며 효과도 오래 지속될 수 있는 차별화된 치료법의 개발이 요구되면서 유전자 치료법을 개발하게 되었다. 음경조직은 밖에 돌출된 기관이므로 쉽게 주사가 가능하며 발기부전의 병인론적으로 다른 분야에 비해 유전자치료를

유리한 장점을 많이 갖는다. 해면체평활근 조직 내의 NOS (nitric oxide synthase)를 조절하는 유전자와 포타슘통로를 조절하는 유전자 치료로 대별되어 여러 연구와 개발이 이루어지고 있는 바, 이들 중 유일하게 현재 1상 임상시험 중인 단계에 있는 것은 포타슘채널인 hMaxi-K 유전자(미국 Ion Channel Innovations사)로 발기기능장애 환자의 음경 해면체 내로 주입하여 6개월간 발기효과가 유지됨을 최근 보고하였다. 실제로 시장에 나온다면 1년에 두 번 주사함으로써 자연적인 발기능의 회복을 기대할 수 있으며 심한 중증의 경우라도 기존의 복용약제와도 병용하면 상승효과를 기대할 수 있다.

조루증의 약물치료

조루증은 아직 병인이 확실하게 밝혀지지 않았으며 정확한 기준에 의한 진단도 어려운데다가 뚜렷하고 효과적인 치료법이 없는 관계로 환자나 의사나 치료에 적극적이지 못한 것이 현실이다. 그러나 최근에 병인에 대한 활발한 연구가 진행되면서 중추신경계의 serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT)이 사정 조절에 중요한 역할을 하며 5-HT 수용체들의 민감도에 있어서 불균형이 조루증을 초래할 것으로 추정하고 있다. 따라서 중추신경계 내에 5-HT를 증가시키는 약물이 주된 치료약물로 쓰이거나 개발되고 있고 이외에 경험적으로 쓰이는 몇 가지 약제를 소개해 본다.

1. 삼환계 항우울제

삼환계 항우울제제인 clomipramine의 부작용 중 사정기능이 연장됨을 관찰하면서 쓰기 시작하였고 위약대조 이중맹검 임상시험을 통해 용량 의존적 사정시간 지연효과 분명히 나타남을 증명하였다. 다른 약제들도 그렇듯이 투약 중단 시에는 원래의 상태로 돌아가는 문제가 있다. 25mg을 매일 투여한 경우 사정까지의 잠복시간을 2~8분 지연시키나 정상적인 사정을 가진 남성에게는 효과가 없다. 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)보다 상대적으로 졸리움, 하품, 구강건조, 변비 등의 부작용이 동반되기 쉽다.

2. 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)

SSRI는 1항우울제의 1차 치료제로서 과다용량에서도 비교적 안전하고 신속한 작용을 나타내며 삼환계 항우울제에 비해 심혈관계에 미치는 영향이 작다는 장점을 갖는다. 최근 이들 약제의 조루증에 대한 임상효과에 대한 문헌이 급격하게 증가하면서 동류의 약제들에 대한 비교임상시험들이 많이 이루어지고 있는데, 대표적인 약물인 fluoxetine, paroxetine, sertraline 등이 사정 지연시간을 증가시키는 효과가 좋은 것으로 보고되고 있다.

복용방법에는 지속적으로 꾸준히 복용하는 방법과 필요시에만 복용하는 방법이 있다. 매일 꾸준히 복용하는 방법은 효과적이긴 하나 부작용을 더욱 잘 일으키며 성관계의 횟수가 잦지 않다면 약물남용의 가능성 있다. 필요시에만 복용할 경우에는 일반적으로 복용 후 4~6시간에 최대혈중 농도를 보이므로 이 시간에 맞추어 미리 복용해야 한다. 따라서 복용시간을 통상 오후 5시로 정하게 되는 이유가 최고의 혈중농도를 고려하면 그날의 성생활 여부를 예측하기 적절한 시간이기 때문이다. 하지만 실제로 성교 여부를 5시간 앞서서 결정하는 일은 쉽지 않으므로 이들 약물사용에 있어 큰 단점이라 할 수 있다. 부작용으로 오심, 구토, 어지러움, 불면증, 불안감 등이 이 있고 드물게는 발기기능장애나 성욕의 감퇴와 무사정증을 유발하기도 한다. 모노아민산화효소 억제제(monoamineoxidase inhibitors)와의 병용은 절대 금기되며 병용시 세로토닌 위기(serotonin crisis)에 이르게 된다. 간질발작의 과거력, 불안증세의 과거력, 최근의 심근경색증 환자에서도 사용을 피해야 한다.

최근에는 작용시간까지 4~5시간을 기다려야 하는 번거로움을 피하기 위해 반감기가 상대적으로 짧아 필요시 복용한 후 1시간이면 성관계가 가능한 dapoxetine이 임상연구 중에 있다. 그 결과에 따르면 30 및 60mg을 복용시 사정 지연시간을 3배 이상 증가시킨다. 그러나 부작용도 용량의존적으로 심해져서 오심, 설사, 두통, 어지러움 등을 5~20%의 환자가 호소하여 문제점으로 남아 있다.

3. 기타 복용제

PDE5 억제제 단독 혹은 SSRI 항우울제와 병용하여 쓰인다.

약물작용에 의하면 이론적으로 조루증에 효과를 보일 수 있는 근거를 찾기 어려우며 일부 보고에서도 단독으로는 효과가 없음을 보여주고 있으나 조루증의 원인이 원발성이 아닌 속발성일 때, 즉 경미한 발기기능장애가 있어서 발기를 강화 혹은 지속시킬 목적으로 흥분상태를 더욱 가속시키면서 생기는 조루증인 경우에는 발기 기능의 강화로 인해 효과를 볼 수 있다.

진통제인 tramadol은 대사물질이 noradrenaline과 serotonin의 억제하는 효과가 있으며 dapoxetine처럼 빨리 흡수하고 배설되는 특성 때문에 필요시 복용약제로 쓰일 수 있다. 최근의 연구결과에 의하면 50mg을 필요시 복용하여 사정 지연시간이 의미있게 증가하였다. 진통제이므로 약물남용이나 의존성의 부작용을 주의해야 한다.

4. 국소 도포 치료제

음경의 감각신경을 둔화시켜 사정을 지연시키는 방법으로 lidocaine, prilocaine 등 여러 국소마취제를 이용한 도포제들이 시중에 나와있다. 이러한 국소치료의 문제점은 말초감각신경의 둔화만으로 효과가 있는지에 대한 의문이 남아있고, 질 내 삽입 전에 도포한 약물이 제거되지 않으면 음핵이나 질이 마취되어 여성의 성적 감각을 억제할 가능성이 있다. 에스에스크림(ss-cream)은 인삼, 당귀, 육종용, 사상자, 산초, 계피, 세신, 정향, 섬수 등 9가지 생약제를 선택하여 각각의 유효성분을 추출하여 제조된 국소도포제로 용량별 안전성 및 유효성 평가를 위한 임상시험을 통하여 국내에서 개발되었다. 주 성분인 섬수의 강력한 국소마취효과로 인해 사정잠복기 연장에 따른 유효성과 환자의 배우자를 통한 만족도의 유효성을 입증하였다. 독특한 냄새와 성 상대자의 감각둔화를 피하기 위해 도포한 후 성행위 전 물로 세척해내도록 권장하고 있다.

결 론

최근 발기부전의 병태생리에서의 활발한 연구로 인한 복용약제의 개발로 진단과 치료에 있어 큰 발전을 이루었으며 일반인의 발기부전 질환에 대한 관심이 높아진 것도 사실이

다. 또한 의료시장에서 발기부전치료제의 규모도 매우 증가하였다. 이들 약제의 개발로 발기부전증의 진단과 치료간결 쉽고 간편해진 것은 사실이나 여전히 전문가의 도움이 필요한 이유는 이 질환이 단순히 음경만의 질환이 아니라는 사실이다. 그 뒤에 숨어 있는 만성 질환들, 심혈관질환, 당뇨, 고혈압, 대사증후군 등의 초기 증상일 수 있기 때문이다. 더불어 장기간 성생활에 노출되지 않은 노인들의 심장 상태에 대한 고려도 필수적이다. 따라서 무턱대고 약을 처방하기 이전에 반드시 이에 대한 세밀한 문진과 평가가 필요하며 전문가의 도움을 망서려서는 안되겠다. 현재 발기기능장애 환자를 위한 치료법으로 가장 많이 쓰이고 있는 PDE5 억제제는 전체 환자의 80%까지 효과를 보인다. 또한 필요시 복용이 아닌 매일 지속적인 복용으로 근본적인 발기기능의 개선을 기대해본다. 그러나 당뇨, 고혈압 등의 성인질환과 동반된 중증의 경우나 골반강 내 수술 등의 합병증인 경우에는 반 수 이하에서 효과를 보이는 한계를 갖는다. 앞으로 해면체 평활근의 이완과 음경발기의 세포화학적 기전을 다른 방향에서 조절하는 새로운 약제들의 개발이 필요한 시점이다.

조루증은 모호한 진단기준 등으로 정확한 유병률은 알 수 없지만 남성성기능장애 중 가장 흔한 질환임에 틀림없으며 전통적으로 행동치료에 의존하여 오다가, 항우울제가 조루증에 효과가 있다는 것이 증명된 후 조루증의 치료는 이제 약물치료가 근간을 이루고 있다. 더구나 경험적 치료에서 실험적 연구의 근거에 기초한 치료로 방향의 전환이 이루어

지고 있다. 그럼에도 불구하고 환자나 의사의 진료적 접근이 소극적인 이유는 특효의 치료방법이 없기 때문이다. SSRI는 쉽게 투여할 수 있고 부작용이 적어 효과적인 약제이며 이전에 실시되어온 행동치료요법을 대체할 수 있다고 생각한다. 그러나 약물 부작용을 감소시키고 동시에 약물작용시간을 맞추기 위해 기다리는 시간을 피하기 위해서는 비교적 반감기가 짧고 배설이 빠른 SSRI 약제에 대한 추가적인 연구가 필요하다. 아직까지 모호한 조루증의 병태생리가 더욱 확실히 밝혀진다면 그에 따른 새로운 약제의 출현도 기대해본다.

참고문헌

1. Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, Dorey FJ, Ignarro LJ. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. N Engl J Med 1992; 326: 90-94.
2. Montorsi F, Salonia A, Deho F, Cestari A, Guazzoni G, Rigatti P, Stief C. Pharmacologic management of erectile dysfunction. BJU Int 2003; 91: 446-454.
3. Broderick GA. Oral pharmacotherapy and the contemporary evaluation and management of erectile dysfunction. Rev Urol 2003; 5(S) 7: S9-S20.
4. Uckert S, Mayer ME, Stief CG, Jonas U. The future of the oral pharmacotherapy of male erectile dysfunction: things to come. Expert Opin Emerg Drugs 2007; 12: 219-228.
5. Mulhall JP. Current and future pharmacotherapeutic strategies in treatment of premature ejaculation. Urology 2006; 67: 9-16.



Peer Reviewers Commentary

성기능 장애의 대부분을 차지하는 발기부전과 조루증에 대하여 여러가지 약물치료의 종류와 사용시의 주의점들에 대해 자세히 기술하고 있다. 필자가 밝힌 대로 '비아그라(PDE5 inhibitor)'의 발견이 성기능 치료의 일대 전기가 되었고, 그 이후로 발기 장애와 조루증에 대한 약물치료에 꾸준한 발전이 있었다. 이 논문은 발기부전과 조루에 대한 여러가지 약제의 약물작용, 특성, 투여방법, 부작용 등을 조리있게 소개하고 있으며, 이 약제들의 사용으로 독자들이 경험하게 될 발기부전과 조루 환자의 치료 방침의 결정에 실질적인 도움이 될 것으로 사료된다. 앞으로 이 약제들보다 더 효과적이고 좋은 약제들의 발견과 개발을 기대해 본다.

[정리: 편집위원회]