

Finasteride와 Dutasteride 장기복용의 위험성에 관하여

양원재*

순천향의대 / 순천향대학교 부속 서울병원 비뇨의학과

*Corresponding author: wonjya@schmc.ac.kr

1. 서론

안드로젠 표적세포에서 testosterone (T)은 5α -reductases (5α -Rs)에 의해 환원되어 dihydrotestosterone (DHT)으로 변환되는데 T와 DHT는 모두 androgen receptor (AR)와 상호 반응하지만 DHT의 친화력이 T보다 약 10배 가량 높다. 5α -Rs는 인체 여러 조직과 장기에 분포하므로 체내를 순환하는 안드로젠의 주된 형태는 T이지만 조직과 세포내 대사와 기능을 조절하는 가장 중요한 안드로젠은 결국 DHT이다. Finasteride나 dutasteride를 복용하면 혈장 내 총 T 수치가 복용 전보다 1.5배 정도 증가하는데 이는 이들 약제에 의해 DHT 생성이 억제되면 시상하부에서는 체내 안드로젠이 결핍되었다는 신호로 받아들여 GnRH 분비를 증가시키기 때문이다. 이처럼 총 T 수치가 정상이더라도 DHT가 감소되면 인체는 안드로젠 결핍에 빠지게 되는데 이러한 새로운 형태의 안드로젠 결핍은 이전에 구분된 적이 없었고 지금까지는 단지 총 T 수치가 정상범위면 안드로젠 결핍은 없을 것으로 간주되었다 [1].

현재로서 DHT는 비단 생식기계에 국한된 호르몬이 아니고 여러 기관에 존재하며, 따라서 단지 “남성호르몬”이 아닌 다양한 장기에서 다양한 역할을 수행하는 신경조절물질로 이해되고 있다. 전립샘에서의 DHT 기능이 가장 잘 알려져 있지만 간이나 췌장의 β -cell, 콩팥과 시각기관 등에서도 작용을 함이 새로이 밝혀지고 있다. 따라서 DHT의 생성이 억제되면 여러 조직 내 안드로젠이 결핍되고 이에 의해 아직은 완전히 규명되지 않은 여러가지 병태생리를 유발한다 [2-4].

본 장에서는 Finasteride나 dutasteride 복용시 잘 알려져 있는 생식기계 부작용을 제외한 인슐린 저항성이나 Type2 DM (T2DM)과의 연관성, 간, 콩팥과 시각계 등에 미치는 영향에 대해 논의하고자 한다.

2. 본론

남성에서 안드로젠 결핍은 대사증후군과 T2DM의 중요한 위험인자로 작용한다. 전립샘암 환자에게 남성호르몬박탈치료를 시행한 군에서 시행하지 않은 군보다 T2DM이 의미 있게 높게 발생한다. 안드로젠은 남성에서 β -cell에 직접적으로 작용함으로써 포도당에 대한 인슐린 분비를 생리적인 범주 내에서 강화시킨다. Dutasteride를 장기간 복용하면 골격근이나 지방조직 같은 말초기관에서의 인슐린 민감성이 손상되어 인슐린 저항성이 발생하는데, 후향적 등록 연구에서



The Association of Korean Urologist
2(2):63-65, 2021
URL: www.urodigest.com

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.

Copyright © 2021 by The Association of Korean Urologist. All Rights Reserved.

BPH/LUTS로 dutasteride를 복용하고 있는 중장년 남성을 3년간 추적한 결과 dutasteride는 혈당과 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤 수치를 증가시킨다 [5]. 장기간의 dutasteride 치료는 대사기능의 불균형을 초래한다. 2019년 타이완에서의 연구에 의하면 장기간 finasteride와 dutasteride를 복용한 남성에서 T2DM의 발생률이 tamsulosin만을 복용한 남성보다 높게 나타났다 [4].

5 α -Rs knockout mouse 혹은 finasteride를 복용시킨 mouse의 경우 대조군에 비해 비알콜성 지방간, 고지질증, 간내 증성지방과 콜레스테롤의 침착, 고혈당, 고인슐린혈증 등이 많이 발생한다는 점이 밝혀졌다 [6]. 이러한 것을 봤을 때 DHT가 간내 지방대사에서 중요한 역할을 한다는 것을 알 수 있다. 5 α -Rs type 1과 2는 공히 인체의 간에서도 많이 발현되고 finasteride와 dutasteride에 의해 간내 DHT 생성이 억제되면 인슐린 저항성이 발생하는 것과 더불어 간내 부에 지방이 축적된다 [2,7].

콩팥의 nephron에는 대부분 AR이 존재한다. 따라서 인체 내 여하간의 안드로젠 대사의 변화는 콩팥의 생리기능에 영향을 미친다. Finasteride는 콩팥 피질에서의 AR 발현을 감소시켜 콩팥 피질 내 세포고사, 단핵세포의 침착, glomerulosclerosis, tubulointerstitial fibrosis, dysplastic glomeruli 등을 유발한다. Finasteride는 또한 androgen/estrogen homeostasis를 깨뜨려 nephron의 apoptotic/proliferation ratio를 증가시키며 convoluted tubule로의 림프구 침윤을 일으킨다 [8]. 안드로젠 수치가 낮은 경우 정상군에 비해 만성콩팥질환이 발생할 위험이 1.26배 가량 증가한다 [9].

Finasteride와 dutasteride 치료는 Meibomian 샘의 이상을 초래하여 눈물막의 안정성을 저해한다. Meibomian과 부눈물샘은 안구 표면의 물기 증발을 막기 위한 윤활유 역할을 하는 지방을 분비하는데 DHT는 인체 meibomian 샘 상피세포에 있는 거의 3,000여개의 유전자의 발현을 조절하므로 DHT가 부족하게 되면 meibomian 샘에서의 지방분비를 감소시키기 때문이다 [10]. 따라서 DHT의 결핍은 눈물의 생성을 억제하고 눈물의 증발을 촉진하여 안구건조증을 유발한다. 동물실험에서 finasteride를 복용시킨 군은 대조군에 비해 눈물샘 주위에 심한 염증반응이 발생한다는 것이 보고되었다 [11]. 이는 DHT 결핍이 발생한 경우 눈물샘으로 림프구의 침착이 증가하게 됨을 시사한다. 또한 Finasteride는 눈물샘에서 interleukin을 포함한 다양한 염증유발물질의 발현을 촉진시킨다.

Finasteride는 특히 5 α -Rs type 1보다 type 2에 선택적으로 결합하지만 BPH/LUTS 환자에서 5mg를 투여하거나 혹은 남성형 탈모 환자에서 1mg를 투여해도 장기간 복용하면 type 2 뿐만 아니라 type 1 5 α -Rs 도 억제할 수 있게 된다. Dutasteride는 주지하다시피 두개의 type 모두에 결합한다. Finasteride와 dutasteride 모두 5 α -R 효소의 active site에 한번 결합하면 결합력이 매우 강하여 비가역적으로 효소를 비활성화시킨다 [1].

3. 결론

Finasteride와 dutasteride는 5 α -Rs 억제제로서 복용시 인체 내 여러 조직과 장기에서 안드로젠 결핍을 일으키며 이에 의해 대사 이상증, 인슐린 저항성, T2DM, 비알콜성 지방간, 콩팥 기능부전, 안구건조증 등이 발생할 위험성을 증가시킬 수 있는 가능성이 제기되고 있으므로, 지속적인 관심을 기울여야 하며 추후 이와 관련된 연구가 필요하다. Finasteride와 dutasteride는 BPH/LUTS 혹은 남성형 탈모 환자에서 처방되는데 특히 대사증후군이 흔한 노령의 환자들에게 장기간 투여된다는 점에서 의사는 이 약제들의 새롭게 나타난 잠재적 부작용을 인식하고 처방에 보다 더 주의를 기울여야 한다.

References

1. Traish A. Health risks associated with long-term finasteride and dutasteride use: it's time to sound the alarm, *World J Mens Health*, 2020
2. Upreti R et al., 5α -reductase type 1 modulates insulin sensitivity in men, *J Clin Endocrinol Metab*, 2014
3. Mak TCS et al., Role of hepatic glucocorticoid receptor in metabolism in models of 5α R1 deficiency in male mice, *Endocrinology*, 2019
4. Wei L et al., Incidence of type 2 diabetes mellitus in men receiving steroid 5α -reductase inhibitors: population based cohort study, *BMJ*, 2019
5. Traish A et al., A. Long-term dutasteride therapy in men with benign prostatic hyperplasia alters glucose and lipid profiles and increases severity of erectile dysfunction, *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2017
6. Livingstone DE et al., 5α -Reductase type 1 deficiency or inhibition predisposes to insulin resistance, hepatic steatosis, and liver fibrosis in rodents, *Diabetes*, 2015
7. Hazlehurst JM et al., Dual- 5α -reductase inhibition promotes hepatic lipid accumulation in man, *J Clin Endocrinol Metab*, 2016
8. Baig MS et al., Finasteride-induced inhibition of 5α -reductase type 2 could lead to kidney damage-animal, experimental study, *Int J Environ Res Public Health*, 2019
9. Albaaj F et al., Prevalence of hypogonadism in male patients with renal failure, *Postgrad Med J*, 2006
10. Sullivan DA et al., TFOS DEWS II sex, gender, and hormones report, *Ocul Surf*, 2017
11. Zhang C et al., The effect of the aqueous extract of *Bidens pilosa* L. on androgen deficiency dry eye in rats, *Cell Physiol Biochem*, 2016