

# Finasteride 복용과 남성 생식에 관하여

김대근\*

차의과학대학교 / 차병원 여성의학연구소 서울역센터 비뇨의학과

\*Corresponding author: kdg070723@gmail.com

## 1. 서론

Finasteride는 testosterone (T)이 보다 강력한 형태인 dihydrotestosterone (DHT)으로 전환되는 것을 차단하는 2형 5 $\alpha$  reductase 억제제이다. DHT는 부고환에서 정자의 성숙 및 운동성 증가에 작용하는 중요한 호르몬이다 [1]. 따라서 Finasteride의 복용이 남성생식에 영향을 미치는지에 대한 논쟁이 있었다 [그림 1].

Finasteride 5 mg (Proscar)는 1992년 미국 FDA (Food and Drug Administration: 미국식품의약국)로부터 전립선비대증 치료제로 승인받았다. 그 이후 Finasteride 1 mg (Propecia)는 1997년 미국 FDA로부터 최초의 경구 탈모 치료제로 승인받았다. 남성형 탈모증은 DHT에 의해 매개되며 Propecia는 DHT를 감소시켜 탈모진행을 막을 수 있다 [2]. 최근 젊은 남성들이 남성형 탈모 치료 또는 예방 목적으로 Propecia를 복용하는 사례가 증가하고 있으며 임신을 시도하는 남성들도 Propecia를 장기적으로 복용하는 사례가 실제 임상에서 많이 발견되고 있다.

Finasteride가 남성 생식력에 미치는 영향에 대한 연구는 많지 않으며, 주로 소규모 연구와 사례 보고서들이 있다. 미국 FDA는 남성 생식력에 대한 Finasteride의 부작용을 보고하지 않았다. Finasteride 5 mg은 정액 검사 결과에 가역적인 부정적인 영향을 주는 것으로 나타났다. Propecia 승인 후 초기 연구에서 정자 형성이 정상인 건강한 남성에서 저용량 (1 mg) Finasteride는 정액 검사 결과에 부정적 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 그러나 몇몇 증례 보고에서는 저용량 Finasteride 복용환자에서도 정자 형성 장애가 있었고, 약물 치료 중지 후에는 회복되었다.

본 장에서는 남성 안드로겐성 탈모증에 대해 저용량 Finasteride 1 mg를 투여한 경우와 전립선 비대증치료에 대해 Finasteride 5 mg을 투여한 경우 남성 생식력 변화를 review하여 Finasteride의 용량에 따른 남성 난임과의 연관성에 대해 논의하고자 한다.

## 2. 본론

남성형 탈모 치료 목적 Finasteride 1 mg (Propecia)의 승인 이후 젊은 남성에게 대해 남성형 탈모 치료 또는 예방 목적으로 Propecia를 복용하는 사례가 증가하고 있다. Propecia는 testosterone의 DHT로의 전환시키는 5 $\alpha$  reductase를 억제하여 DHT의 생성을 감소시켜 모발이 가늘어지면서 남성형 탈모가 일어나는 것을 감소시키는 기전으로 작용한다. 반면, 남성생식과 관련하여 고환, 부고환의 DHT 감소로 인해 정자생성 및 정자성숙에 악영향을 줄 수 있으며 남성 생식 기능을 감소시킬 수 있다.

 OPEN ACCESS



The Association of Korean Urologist  
4(2):57-61, 2023  
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 © 2023 by The Association of Korean Urologist. All Rights Reserved.

## 2.1. Finasteride 1 mg (Propecia)과 남성 생식

Propecia의 FDA 승인 후 미국에서 이루어진 초기 연구에서 randomized, double-blind, placebo controlled multicenter 연구가 시행되었다 [3]. 19-41세의 정상 생식력의 남성 181명에게 무작위로 1 mg의 Finasteride 또는 위약을 48주 동안 투여한 후에 60주간의 휴지 기간을 두었다. 1 mg의 Finasteride는 정자 농도, 총 정자 수, 정자 운동성 또는 정상 모양 정자 비율에 Finasteride group과 Placebo group간에 유의한 차이가 없었다.

48주 동안 daily 1 mg의 Finasteride 용법은 젊은 남성의 정자 형성이나 정액 생산에 악영향을 주지 않았다. 전립선 비대증이 없는 젊은 남성에게 daily 1 mg의 Finasteride가 전립선 부피와 혈청 PSA에 미치는 유의한 차이가 없었으며 약물 중단 시 가역적으로 회복되었다. 저자들은 젊은 남성에서 Propecia의 장기 투여가 spermatogenesis에 영향을 주지 않는다고 결론을 내렸으나 이 연구 대상자는 정액검사에 이상이 있거나 정계정맥류, 잠복고환등의 남성 난임 과거력이 있는 환자는 모두 배제 한 정상 생식력의 남성만을 대상으로 시행하였기 때문에 제한점이 있다.

이후 Propecia와 male fertility와의 연관성에 대한 case reports 와 소규모 그룹의 후향적 연구가 보고되었다. 2008년도 미국 생식의학회지에 보고된 case report에 따르면 2명의 남성 난임환자(희소정자증, 심한 감소정자증)에 대해 부고환 폐쇄성 무정자증에 준하여 수술적 치료를 계획한 환자에 대해 수술 시행 전 2~3년간 복용중이던 Propecia를 3개월 중지한 결과 정자 수, 운동성이 증가하는 것을 관찰할 수 있었으며 계획하였던 고환정자채취 수술을 시행하지 않았다 [4]. 따라서 심한 감소정자증 등 심각한 남성 난임 상태에 있는 환자에서 Propecia는 남성 생식에 부정적 영향을 주는 것을 고려할 수 있으며 이런 경우 약물 투여를 3~6 개월간 중지하는 것이 올바른 치료법으로 생각할 수 있다.

2011년도에 미국 생식의학회지에 추가로 case report가 보고되었으며 42세의 감소정자증 남성이 남성형 탈모치료 목적으로 Propecia를 1년간 복용한 후 무정자증으로 진단되었다 [5]. 환자의 신체검진, 호르몬 결과는 정상 범위 이내였으며 염색체도 정상이었다. 투약 중단 후 6주후까지 무정자증이 지속되었으나 그 이후 정자수가 증가하기 시작하여 4개월 후에는 정자농도가 1천만/1cc까지 증가하였다. 따라서 상기 case report 결과에 따르면 기존에 정자 수, 운동성이 감소되어 있는 남성에서는 남성형 탈모에 대한 Propecia 투약은 신중하게 결정해야 한다.

2013년 발표된 후향적 연구에서는 Propecia를 복용한 남성들이 복용하지 않은 남성들에 비해 정자의 수와 운동성이 저하되는 것으로 나타났다 [6]. Finasteride를 복용하는 군과 약을 중단한 후에 정액검사를 한 14명을 대상으로 하였다. 이 환자들은 모두 난임 환자였으며, 평균 나이 37세, 평균 Propecia 복용기간은 57.4개월이었다. 그 중에 절반인 7명이 finasteride 복용 중 정자농도가 5 million/mL 이하인 심한 감소정자증을 보였다. finasteride 1 mg 복용 중 검사한 정액검사와 약을 중단하고 2-3개월 후에 시행한 정액검사를 비교한 결과 정액량은 차이가 없었으나(2.88 mL vs. 2.87 mL), 정자 농도는 복용 중 13.2 million/mL에서 중단 후 42.25 million/mL로 유의하게 상승하였다. 정자운동성 (motility)이나 정자형태(morphology)는 유의한 차이가 없었다.

임신을 준비하는 남성에서 정액검사에 이상이 없으면서 Propecia 복용을 고려하는 남성형 탈모 환자는 sperm DNA fragmentation test를 시행할 필요성이 있다. 11개의 연구에 대한 메타분석에서 정자 DNA 손상의 측정치인 sperm DNA fragmentation index (DFI)는 체외수정 및 미세주입술 시행 후 자연유산 증가와 유의하게 관련이 있었다 [7]. DFI는 27%-30%의 cutoff point에서 체외수정에 의한 임신 성공율의 감소와 유의한 관계를 보였다. 이것은 비정상 배아 생성 및 반복적 배아 착상 실패가 동물실험에 의해 입증되었다. Finasteride 1 mg을 수년간 복용하면서 높은 DFI (>25%)가 진단된 환자의 경우 체외수정 후 반복적인 임신 실패 가능성이 있으며, 이때 3개월 이상 Finasteride를 중지했을 때 임상적으로 유의한 DFI의 감소를 관찰할 수 있다. 따라서 Finasteride가 sperm DFI를 악화시킬 수 있으므로 Propecia를 중지하는 것이 정자의 질적 향상과 임신을 향상에 도움을 줄 수 있을 것이다. Finasteride 1 mg을 복용

하는 남성이 임신을 적극적으로 시도하는 기간에는 사전에 sperm DNA fragmentation test를 시행하여 이상 여부를 확인하는 것이 필요하다. 특히 기본 정액검사는 정상이며 정상 생식력을 가진 젊은 부부에서 1 mg Finasteride를 복용하는 경우 sperm DNA fragmentation test를 시행하여 DFI>25% 일 경우 즉각적으로 중단하는 것이 남성 생식력 향상 및 임신을 향상에 도움을 줄 것이다.

가장 최근 연구 결과로서 2020년도 Endocrine에서 55명의 남성형 탈모 환자에 대해 Propecia를 6개월간 투여 그리고 6개월 중단 후 12개월 시점에서 정액검사와 호르몬 검사 성기능 검사 결과를 후향적으로 분석하였다 [8]. Propecia 투약 6개월 후 정자 수, 정자 형태가 유의하게 저하되었고 호르몬 검사에서 T level이 유의하게 증가하였다. 반면 IIEF 성기능 설문지는 유의한 차이가 없었다. Propecia중단 후 12개월 시점에 정자 형태 감소 이외에 모든 결과가 정상화되어 reversibility가 확인되었다. 그러나 정자 형태 저하(기형정자증)은 지속되었다. Propecia는 정상 생식력의 남성에서도 장기간 투여결과 정자의 양적, 질적 저하를 일으켰으나 성기능 저하는 없었다.

투약 중지 후에 기형정자증은 지속되었으나 이에 대한 결과는 추가적 대규모 전향적 연구가 필요하다. Propecia는 복용에 의해 남성 생식에 미치는 영향이 시간이 지남에 따라 누적될 수 있다. Propecia는 효과를 유지하기 위해 지속적으로 복용해야 하는 약물로, 단기간 복용보다 장기간 복용이 남성 생식력에 더 큰 영향을 미칠 가능성이 있다. 또한, Propecia가 남성 난임에 간접적으로 영향을 미칠 수 있는 성 기능 장애, 우울증, 불안을 포함한 다양한 부작용과 연관되어 있다는 것도 주목할 필요가 있다. 성기능 장애는 성적 활동의 감소로 이어질 수 있고, 따라서 임신 가능성을 줄일 수 있다.

## 2.2. Finasteride 5 mg (Proscar) 과 남성 생식

Finasteride 5 mg은 주로 전립선비대증 환자에서 전립선의 용적을 감소시키기 위한 목적으로 개발되었으며 중장년층 이상의 환자가 대부분 투약한다. 따라서 Finasteride 5 mg 와 성기능 장애 또는 post-finasteride syndrome과 관련된 연구는 많으나 남성 생식과 관련된 연구는 매우 드물다. 2007년도 미국에서 보고한바에 따르면 99명의 정상 생식력을 가진 18~55세의 남성을 대상으로 randomized, double-blind, placebo-controlled trial을 시행하였다 [9]. 전체 환자군은 무작위로 dutasteride (0.5 mg), finasteride (5 mg, “고용량”), 또는 placebo 군으로 구분하여 1년 동안 매일 투약하였다. 호르몬 연구 결과 T to DHT ratio가 유의하게 증가하였다. Finasteride는 혈청 DHT를 정상치의 70.3%로 낮췄다. 약물투여 중단 후, 혈청 DHT는 정상 수치로 돌아왔다. Finasteride 5 mg daily 요법 시행 후 정액량은 21.1% 감소, 총 정자 수는 34.3% 감소, 정자수 농도는 21.5% 감소, 그리고 정자 운동성은 10.5%가 감소하였다. 투약 중단 후 이 남성들의 정액검사 결과는 가역적으로 회복되었다.

남성 난임을 일으키는 finasteride의 mechanism중 주요 원인은 부고환 기능 부전이다. 부고환 세포의 핵에서 발견되는 DHT는 부고환 미세 환경을 유지하는 역할과 부고환 정자 성숙에 필수적인 영향을 준다. Finasteride는 5 $\alpha$  reductase inhibitor로서 DHT level이 감소함으로써 정자의 운동성 및 정상적인 형태의 정자가 감소하게 된다.

## 2.3. Finasteride induced male infertility의 치료

임신을 적극적으로 시도하는 젊은 남성에서 남성형 탈모 치료 또는 예방 목적으로 Propecia를 복용하는 경우 우선 정액검사와 sperm DNA fragmentation test를 시행하여 남성의 정자 상태를 파악한다. 정자의 수, 운동성, 모양의 감소가 있거나 sperm DNA fragmentation test에서 DFI>25%로 측정될 경우 Propecia를 최소 3개월이상 일시 중지하여 reversibility를 확인한다. 정자의 회복 속도를 증가시키거나 Propecia를 지속적으로 복용하는 환자는 clomiphene

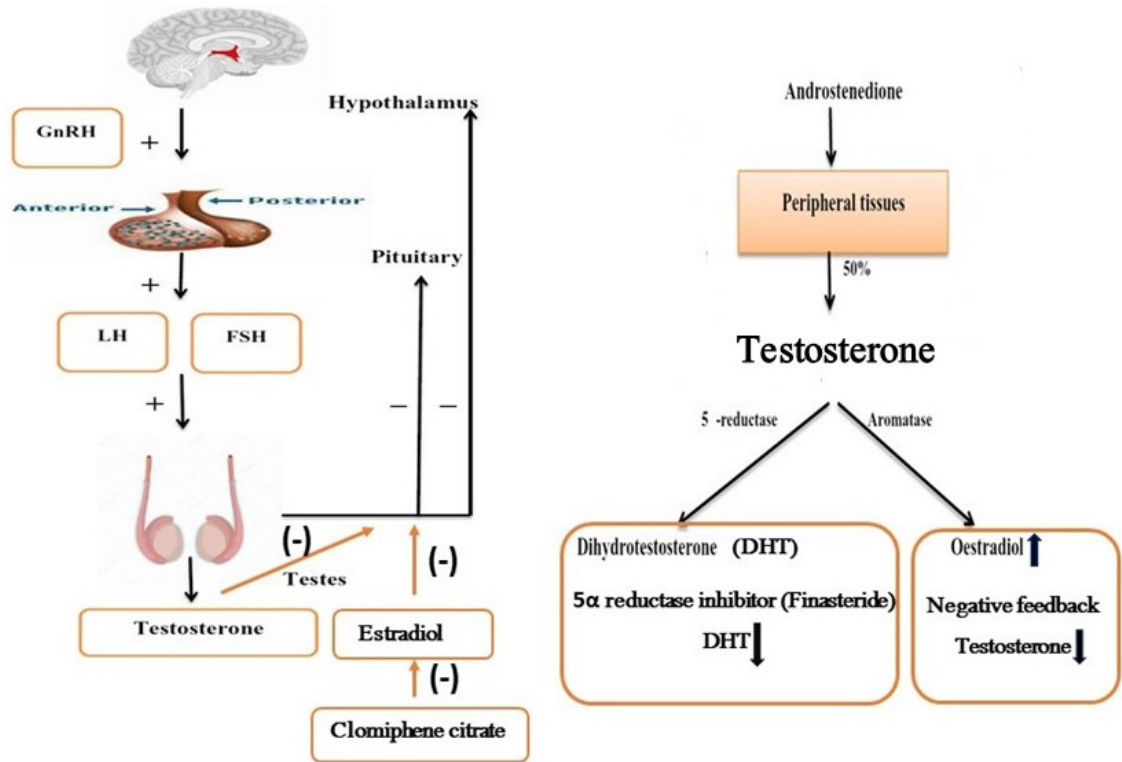


그림 1. The physiology of hypothalamus-pituitary-gonad axis and the mechanism of testosterone and dihydrotestosterone

citrate 25 mg을 투약한다. Clomiphene citrate의 치료 기전은 에스트로젠 수용체의 차단 그리고 에스트로젠의 negative feedback inhibition을 통해 FSH, LH 수치가 증가하여 혈중 T level 과 고환내 T level을 증가시키는 것이다 [10], [그림 1].

### 3. 결론

Finasteride 5 mg은 정자의 질을 가역적으로 악화시킬 수 있으나 중단할 경우 정자의 질을 회복할 수 있다. 반면 Finasteride 1 mg (Propecia)는 특히 남성 난임 환자인 감소정자증, 무력정자증 환자 또는 DFI>25 인 환자에게 투여할 경우 남성 생식력을 악화시킬 수 있으므로 일시 중지하도록 환자에게 설명하고 Finasteride 처방에 주의를 해야 한다. 또한 Finasteride 투약을 지속하는 환자에게는 clomiphene citrate를 병용 투여하는 것이 남성 생식력 보존에 기여할 수 있을 것이다.

### References

1. Partion AW et al., Campbell-Walsh-Wein UROLOGY, 12<sup>th</sup> edition, Volume II, Male reproductive physiology, 2021
2. Shin YS et al., Finasteride and Erectile Dysfunction in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia or Male Androgenetic Alopecia, World J Mens Health, 2019
3. Overstreet JW et al., Chronic treatment with finasteride daily does not affect spermatogenesis or semen production in young men, J Urol, 1999

4. Liu KE et al., Propecia-induced spermatogenic failure: a report of two cases, *Fertil Steril*, 2008
5. Chiba K et al., Finasteride-associated male infertility, *Fertil Steril*, 2011
6. Samplaski MK et al., Finasteride use in the male infertility population: effects on semen and hormone parameters, *Fertil Steril*, 2013
7. Tu HY et al., Finasteride-induced secondary infertility associated with sperm DNA damage, *Fertil Steril*, 2011
8. Pallotti F et al., Androgenetic alopecia: effects of oral finasteride on hormone profile, reproduction and sexual function, *Endocrine*, 2020
9. Amory JK et al., The effect of 5alpha-reductase inhibition with dutasteride and finasteride on semen parameters and serum hormones in healthy men, *J Clin Endocrinol Metab*, 2007
10. Wu C et al., Clomiphene citrate rescue of spermatogenesis in men with infertility while remaining on finasteride: A case report, *Can Urol Assoc J*, 2017