Current & Future Treatment for ED

10

성균관의대

이 성 원

발기부전은 40세 이상의 남성의 약 50%에서 정도의 차이는 있지만 발생하는 것으로 알려졌다. 성생활이 삶의 질에 미치는 영향이 매우 커서 개인의 행복감, 가족의 안정 및 나아가 사회 및 국가의 건실성과 연관된다는 점에서 발기부전이라는 질환은 사회적으로 큰 관심을 가져야 할 주요한 질병이다.

지난 20년간 발기부전에 대한 치료 방법은 다른 어떠한 의료분야의 치료방법에 비해 큰 발전이 있어 더 효과적이며 덜 침습적인 방법이 개발되어 왔다. 현재도 발기부전 치료제의 개발이 계속되고 있으며 발기부전의 높은 발생율과 이 질환에 대한 의료 수요의 증가를 감안하면 지난 20년에 비해 더 빠른 속도로 발전할 것으로 예상된다.

그러나 현재 사용하는 치료 방법은 발기부전의 원인 별 치료가 이루어지지 않으며 사용상의 불편함과 부작용으로 적용하는데 있어 한계가 있다. 따라서 발기부전에 대한 근본적이고 효과적이며 병인에 따른 차별화 된 치료 방법의 개발이 필요한 상태이다.

1. 치료 효과가 낮은 환자군에 대한 치료법

전립선암에 대한 신경보존 전립선적출술 이후 실데나필의 반응율은 약 43%로 다른 원인에 의한 발기부전에 비하여 매우 떨어지며 당뇨병이 있는 환자 역시 다른 원인에 비해 상대적으로 낮은 반응율을 보인다. 이와 같은 낮은 반응율을 보이는 환자군에 대하여는 복합 처방법이 시도되고 있다. Mydlo 등은 실데나필이나 뮤즈에 반응하지 않는 환자군에서 두 약제를 복합 처방하여 65명의 환자 중 60명

에서 만족스러운 결과를 보고하였다. 복합 처방법은 반응율을 높이고 부작용을 줄이기 위해 향후 활발하게 시도될 것으로 예상되며 개발 중인 다양한 약제가 사용 가능해 지면 고혈압 치료에서 복합 처방이 일반화 된 것과 같이 발기부전의 치료에서도 발기부전의 정도에 따라 다양한 복합 처방이 일반화 될 것으로 판단된다.

치료하기 어려운 군으로는 성욕저하증을 보이는 환자로 Rosen에 의하면 발기부전 환자의 약 30% 이상에서 성욕저하증을 보이는 것으로 보고하였다. 성욕저하증의 일부 환자에서 낮은 남성호르몬이 원인이 되어 남성호르몬의 보충으로 반응을 보이지만 대부분의 경우 치료 가능하지 않다. Reiter등은 성욕저하증 환자에게 dehydroepiandrosterone (DHEA)을 투여한 결과 의미있는 호전을 보였다고 보고하였으나 성욕저하증에 대한 일반화된 치료 방법이 개발되지 않아 향후 이에 대한 치료제 개발이 필요한 상태이다.

2. 기존치료법을 이용한 개발

PDEs는 cAMP 및 cGMP의 대사에 관여하며 이는 음경해면체 평활근 세포의 세포 생리를 조절하기 때문에 PDEs를 조절하는 약제 개발은 발전할 소지가 많다. 특히 PDEs는 종이나 조직에 따라 다양한 아형이 있다. 인체 평활근에서도 14 종류 이상의 다른 아형이 확인되었다. 이중 인체에서 확인된 PDE-5 아형 중에 PDE-5A1, PDE-5A2 와 PDE-5A3가 있는데 PDE-5A3는 새로 발견된 아형으로 음경해면체 및 심근 평활근에서만 발견되어 향후 약제 개발의 목표가 될 수 있으리라 판단된다. 또한 현재 cAMP를 조절하는 PDEs를 대상으로하는 발기부전 치료제의 개발이 전무하나 향후 이에 대한 개발 역시 예상할 수 있다. 현재 개발되어 사용 중인 apomorphine은 임상적으로 그 효과가 제한적이라서 새로운 도파민 수용체 agonist에 대한 개발의 여지가 많다.

기존의 치료법을 혼합 사용하여 그 치료 효과를 높이는 방법도 시도되고 있다. 특히 중추신경계에 작용하는 약제와 말초 부위에 작용하는 약제의 혼합 사용은 이론적으로는 이상적으로 생각된다. 그러나 이러한 혼합 사용이 임상적으로 사용되기 위해서는 무작위 맹검 임상연구를 통한 효과 및 안전성에 대한 검증이 필요하다.

3. 중추신경계에서 새로운 표적 연구

중추신경계에서 발기를 포함한 일련의 성반응에 관여하는 수용체를 연구하여 이의 촉진제나 억제제

를 이용한 치료제 개발은 향후 가능하리라 판단된다. 특히 효과적인 중추신경계 표적 개발은 혼합 사용의 선택의 폭을 넓힐 수 있어 더욱 중요하다. 현재 연구 중인 표적 수용체로는 Melanocortin receptors, Oxytocin and oxytocin receptors, Growth hormone-releasing peptide receptors, 5-Hydroxytryptamine receptors 등이 있다.

4. 음경 발기조직체 내의 새로운 표적 연구

음경 해면체 평활근 및 신경계에 존재하는 여러가지 신경전달 물질이 새로운 약제 개발을 위한 표적이 될 수 있다. 여러가지 물질 중에 Guanylyl cyclases와 Rho-kinase가 가능성이 높은 물질이다.

5. 발기부전의 유전자치료

유전자치료는 유전자를 대상 세포에 주입하여 대상 세포에서 치료 효과를 얻기 위하여 유전자의 발현을 변화시키는 일련의 방법이다. 음경평활근의 이완은 음경발기 현상의 가장 중요한 단계로 많은 세포 내외의 신경전달 물질 및 기관이 음경평활근의 이완에 관여하며 모든 물질이 원인 질환에 따라 유전자치료의 표적이 될 수 있다. 유전자치료의 전략은 크게 두가지 방법으로 구분할 수 있는데 음경평활근을 이완시키는 전달물질의 생성을 촉진시켜 세포에 작용하는 전달 물질의 양을 증가시켜 세포를 쉽게 이완시키는 방법과 이완전달 물질에 대하여 세포의 민감도를 증가시켜 세포가 쉽게 이완하게 하는 방법으로 나누어진다. 전자의 대표적 방법으로는 산화질소합성효소(NOS)를 조절하는 유전자 치료법이며 후자의 경우 포타슘통로를 조절하는 유전자 치료가 대표적이며 동물 단계의 연구가 진행 중이다.

유전성 질환과 악성종양 질환에 대한 유전자치료에 비해 발기부전에 대한 유전자 치료는 몇 가지 면에서 임상에 적용하기에 유리한 점이 있다. 첫째로 음경은 신체 내 어느 기관보다 접근하기가 용이하며 간단한 방법으로 전신의 혈액 순환과 격리 할 수 있다. 이는 유전자가 작용이 비선택적 작용할 경우에도 전신적 부작용 없이 사용 가능하며 목표 조직에서의 작용시간을 길게 할 수 있기 때문이다. 또한 유전자 치료 효과가 장기간 지속되지 않아도 쉽게 반복 할 수 있는 장점으로 작용한다. 둘째로 음경해면체 평활근에는 간극결합(gap junction)이라는 통로가 존재하는데 이를 통하여 세포내의 각종 2차 전령 물질이 자유롭게 이동 할 수 있어 세포 사이의 교신이 이루어진다. 따라서 일부 세포에서 유전자전달이 이루어지고 발현되어 유전자 치료 효과가 일부 세포에서만 이루어져도 전체 세포에서 그 효과를 발생할 수 있는 가능성이 높아 유전자 전달율이 비교적 낮아도 그 치료효과를 기대할 수 있다.

따라서 유전자전달을 높이기 위하여 사용하는 바이러스 벡타 등을 사용하지 않고 그 효과를 기대할 수 있어 벡타를 사용에 따른 세포의 돌연변이 유발이나 불필요한 면역반응을 피할 수 있다.

(1) NOS 조절하는 유전자 치료

NOS는 3가지의 다른 형태가 존재하며 이 각각은 다른 유전자에 의하여 형성된다. Neuronal NOS(nNOS)와 endothelial NOS(eNOS)는 세포내에 항상 존재하는데 nNOS 신경조직에서 발견되며 음경에 존재하는 주된 NOS이다. eNOS는 혈관과 육주조직의 내피세포에 존재하며 보조적인 산화질소의 공급원이다. Inducible NOS(iNOS)의 역할에 대하여는 알려진 것은 적지만 최근에 백서에서 동맥 및 평활근의 내피세포에서 iNOS가 발견되어 3 종류의 NOS가 음경발기에 관여하는 것으로 알려졌다.

산화질소는 발기현상에서 가장 중요한 신경전달 물질로 고령, 당뇨병을 포함한 많은 발기부전 원인의 질환에서 NOS의 발현이 줄어드는 것이 확인되어 NOS를 음경조직 내에 많이 발현되도록 하는 유전자치료 방법은 발기부전 치료의 전략이 될 수 있다. Garban등은 인체 및 백서의 음경에서 iNOS 표적으로 백서에서 유전자 치료 동물실험을 보고하였다. 이들에 의하면 iNOS의 naked DNA를 음경해면체 주사 10일 후 연령이 20 개월인 노령 백서에서 대조군에 비해 최대 음경해면체 내압(maximal intracavernosal pressure)이 의미 있게 증가(46%)하였고 치료를 받지 않은 5 개월된 젊은 백서에서 얻은 최대 음경해면체 내압보다 높았다고 보고하였다. 또한 iNOS로 치료 받은 백서의 음경해면체 조직에서 iNOS가 과발현 되는 것을 확인하였다. 그러나 이러한 치료 효과가 3주 후의 실험에서는 유지 되지 않아서 이의 임상적용까지는 더 많은 연구가 필요하다. Bivalacqua등은 아데노바이러스를 벡타로 사용하여 eNOS의 유전자치료법을 발표하였다. 저자들은 AdRSVeNOS로 핵산전달 시킨 백서의 음경에서 eNOS의 과발현이 관찰되었으며 주입 후 5일째에 eNOS의 단백질과 mRNA 그리고 cGMP가 증가하는 것을 관찰하였다. 또한 AdRSVeNOS로 핵산전달 시킨 노령백서에서 AdRSVgal을 핵산전달 시킨 백서에 비해 전기자극 후 음경해면체 내압의 증가가 의미있게 증가하여 젊은 백서의 수치와 유사하였다고 보고하여 향후 NOS 유전자에 대한 유전자 치료의 임상적용 가능성을 제시하였다.

(2) 포타슘통로를 조절하는 유전자 치료

혈관성 평활근을 포함한 많은 인체의 평활근에서 비아드레날린성 비콜린성 물질들은 세포내 2차 전달물질 통하여 포타슘 통로와 칼슘 통로의 개폐를 조절하여 세포내 칼슘 이온 농도를 변화시켜 세포의 긴장도를 조절하는 것으로 알려졌다. 포타슘 통로의 세포 생리학적 기능으로는 통로가 활성화 되면 세포막 안정 전압을 유지하게 하여 칼슘 통로가 닫히게 되어 세포내 칼슘 이온 농도를 낮춤으로써 세

포의 이완현상을 초래한다. 이와 같이 포타슘 통로와 칼슘 통로는 서로 길항 작용을 통해 평활근의 긴장도를 유지한다. 포타슘 통로의 이상은 정상적 세포막 안정 전압을 유지할 수 없어 세포가 쉽게 역치 전압에 도달하여 평활근의 수축을 초래하고, 수축된 세포에서 이완을 위한 재분극 현상이 늦어져 수축이 오래 지속됨으로써 평활근 조직의 긴장도가 증가되게 된다. 음경 해면체 평활근에 존재하는 포타슘 통로의 이상은 상술한 기전에 의해 음경 발기장애의 직접적인 원인이 된다. 인체 음경해면체의 평활근 세포에는 4종류 이상의 다른 종류의 포타슘 통로가 발견되었고 이중에서 칼슘이온 의존성 포타슘 통로(KCa 통로, maxi-K+ 통로)와 ATP 의존성 포타슘 통로(KATP 통로)가 세포의 긴장도 조절에 생리학적으로 중요한 것으로 알려졌다. 따라서 포타슘통로는 발기장애에 대한 유전자 치료의 좋은 표적이다. 포타슘통로의 유전자를 음경해면체에 전달시켜 유전자의 과발현을 통하여 평활근 세포에서 활성화 되는 포타슘통로의 수를 증가시킴으로써 세포의 긴장도를 낮추는 효과를 기대할 수 있다.

Christ등은 포타슘통로의 아형 중에 생리학적으로 중요한 KCa 통로를 대상으로 이 통로의 hSlo cDNA를 이용한 유전자 치료를 보고하였다. 20 개월 이상의 노령 백서에서 hSlo cDNA를 음경해면체에 주사하면 대조군에 비해 음경해면체 내압이 의미있게 증가하며 이 효과가 최소한 2 개월 이상 지속되며 일부 백서에서는 그 효과가 4 개월까지 지속되어 KCa 통로에 대한 hSlo cDNA 유전자 치료법은 나이에 따른 발기력 감퇴 치료에 효과적이었다고 보고하였다. 또한 당뇨성 발기부전에 대한 치료 효과에 대한 실험에서 streptozotocin에 의해 유발된 당뇨 백서에서 hSlo cDNA를 음경해면체에 주사한 후 1 내지 2 개월 이후 얻은 음경해면체 내압이 대조군에 비해 30 - 80 %의 증가가 관찰되어 KCa 통로에 대한 hSlo cDNA 유전자 치료법이 당뇨성 발기부전을 회복 시킬 수 있는 것으로 보고하였다.

(3) 그 밖의 유전자 치료

발기부전의 가장 흔한 원인이 혈관성 장애에서 온다는 사실을 기초로 혈관 형성 물질로 발기부전을 치료하려는 시도로 vascular endothelial growth factor (VEGF)를 이용한 유전자 치료에 대한 연구가 있다. VEGF는 매우 강력한 혈관 형성 물질로 Burchardt 등은 백서와 인체의 해면체 조직에서 4종류의 VEGF mRNA(VEGF 120,144,164,188)를 확인하였고 이중 VEGF 164가 가장 많이 존재하는 것을 밝혔다. 백서 해면체 조직에서 수종류의 VEGF cDNA를 복제하여 이를 이용한 발기부전의 유전자 치료 가능성을 제시하였다.

내피세포는 산화질소를 포함한 다양한 혈관 조절물질를 분비하는 곳으로 이 기능의 이상은 발기부전의 원인으로 직결된다. 따라서 유전적으로 변화시킨 내피세포를 음경해면체에 이식하여 발기부전을

치료하려는 연구가 있다. 이는 이식된 세포의 생존 기간이 짧고 기능적 평가가 어려운 점등 해결할 문제가 많지만 유전자 치료의 한 방법이 될 가능성이 있다.

6. 발기부전 분야의 조직 공학 응용

동종 세포를 이용하여 정상 발기조직체를 재구성하는 것은 발기부전 환자의 치료의 한가지 방법으로 발전될 수 있는 가능성은 높다. 음경해면체를 조직 공학적으로 구성하기 위해서는 평활근 세포와 상피세포를 대량 배양하여 두 세포를 조직 공학적으로 조절하는 것이 필요하다. Atala 등은 음경해면체의 평활근세포와 상피세포를 조직 공학적으로 처리하면 in vivo 실험에서 모세 혈관을 있는 음경해면체 평활근 조직이 형성되는 것을 관찰하여 상피세포가 원래의 혈관계와 상호작용 하는 것을 확인하였다. 이상의 결과를 기초로 음경해면체의 평활근세포와 상피세포를 이용하여 조직 공학적으로 동종의 음경해면체의 형성이 가능하고 이를 발기부전 환자의 치료에 사용할 수 있는 가능성을 제시하였다.

기존의 음경보형물은 실리콘 물질로 만들어지며 이는 생체 반응에 있어 문제점의 가능성이 있다. 동종세포를 이용한 음경보형물은 기존의 실리콘 물질보다 확실한 장점을 기대할 수 있다. 현재 연골조직을 이용하여 조직 공학적 처리로 동종 음경해면체에 대한 연구가 진행 중으로 향후 조직 공학적 기술이 적용된 음경해면체의 임상적용을 기대할 수 있다.

참고문헌

1. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. Physiol Rev 1995; 75:191-236.
2. Andersson KE at al. The effect of sildenafil on apomorphine evoked increases in intracavernous pressure in the awake rat. J Urol 1999; 161: 1707-1712.
3. Andersson KE. Pharmacology of erectile function and dysfunction. Urol Clin North Am 2001; 28: 233-247.
4. Andersson KE, hedlund P. New directions for erectile dysfunction therapies. Int J Impot Res 2002; 14: S82-S92.
5. Argiolas A, Melis MR, Murgia S, Schioth HB. ACTH- and alpha-MSH-induced grooming,

stretching, yawning and penile erection in male rats: site of action in the brain and role of melanocortin receptors. Brain Res Bull 2000; 51: 425-431.

6. Argiolas A, Melis MR, Stancampiano R, Gessa CL. Oxytocin-induced penile erection and yawning: role of calcium and prostaglandins. Pharmacol Biochem Bahav 1990; 35: 601-605.
7. Bivalacqua TJ, Champion HC, Mehta YS, Abdel-Mageed AB, Sikka SC, Ignarro LJ, et al. Adenoviral gene transfer of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) to the penis improves age-related erectile dysfunction in the rat. Int J Impot Res 2000; 12 Suppl 3:S8-17.
8. Burchardt M, Burchardt T, Chen M-W, Shabsigh A, de la Taille A, Buttyan R et al. Expression of messenger ribonucleic acid splice variants for vascular endothelial growth factor in the penis of adult rats and humans. Biol Reprod 1999; 60:398-404.
9. Burnett AL. Nitric oxide in the penis: physiology and pathology. J Urol 1997; 157:320-324.
10. Christ GJ, Rehman J, Day N, Salkoff, L, Valcic M, Melman A et al. Intracorporal injection of hSlo cDNA in rats produces physiologically relevant alterations in penile function. Am J Physiol 1998; 275:H600-8.
11. Fan SF, Brink PR, Melman A, Christ GJ. An analysis of the Maxi-K+(KCa) channel in cultured human corporal smooth muscle cells. J Urol 1995; 153: 818-25.
12. Förstermann, U., Boissel, J., Kleinert, H. Expressional control of the 'constitutive' isoforms of nitric oxide synthase (NOS I and NOS III). FASEB J 1998, 12: 773-90.
13. Garban H, Marquez D, Magee T, Moody J. Rajavashisth T. Rodriguez JA et al. Cloning of rat and human inducible penile nitric oxide synthase. Application for gene therapy of erectile dysfunction. Biol Reprod 1997; 56: 954-63.
14. Griffith OW, Stuehr DJ. Nitric oxide synthases: Properties and catalytic mechanism. Annu Rev Physiol 1995; 57:707-36.

    Heaton JP. Apomorphine: an update of clinical trial results. Int J lmpot Res 2000; 12: S67-S73.
15. Lee SW, Wang H-Z, Christ GJ. Characterization of ATP-sensitive potassium channels in human corporal smooth muscle cells. Int J Impot Res 1999; 11(4):179-88.
16. Lee SW. Physiological roles and properties of potassium channels in corporal smooth muscle. Drugs of today 2000; 36(2-3):147-54.

17. Lee SW, Kang TM. Effects of nitric oxide on the Ca2+-activated potassium channels in smooth muscle cells of the human corpus cavernosum. Urol Res 2001; 29:359-65.
18. Lue TF, Dahiya R. Molecular biology of erectile function and dysfunction. Mol Urol 1997; 1:55-64.
19. Mulsch A at al. Effect of YC-1, an NO-independent, super-oxide-sensitive stimulator of soluble guanylyl cyclase, on smooth muscle responsiveness to nitrovasodilators. Br J Pharmacol 1997; 120: 681-689.
20. Mydlo JH, Volpe MA, MacChia RJ. Results from different patient populations using combined therapy with alprostadil and sildenafil: predictors of satisfaction. BJU Int 2000; 86:469-73.
21. Noma A. ATP-regulated K+ channels in cardiac muscle. Nature Lond 1983; 305:147-8.
22. Park HJ, Yoo JJ, Kershen RT, Moreland R, Atala A. Reconstruction of human corporal smooth muscle and endothelial cells in vivo. J Urol 1999; 162: 1106-1109.
23. Reiter WJ, Pycha A. Schatzl G. Klingler HC. Mark I. Auterith A et al. Serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations in men with erectile dysfunction. Urology 2000; 55: 755-758.
24. Rosen RG. Psychogenic erectile dysfunction: classification and management. Urol Clin North Am 2001; 28: 269-278.

    Somlyo AP, Somlyo AV. Signal transduction by C-proteins, rho-kinase and protein phosphatase to smooth muscle and non-muscle myosin II. J Physiol 2000; 522: 177-185.
25. Yoo J, Park H, Lee I, Atala A. Autologous engineered cartilage rods for penile reconstruction. J Urol 1999; 162: 1119-1121.
26. Wessels H, Williams SK. Transplantation of microvessel endothelial cells into the corpus cavernosum: Applications for gene therapy. Int J Impot Res 1998; 10: S7.