

경요도전립선절제술을 시행한 전립선비대증 환자에서 동반된 전립선내 염증소견과 농뇨와의 관계⁺

계명대학교 의과대학 비뇨기과학교실, 병리학교실¹

하지용·김병훈·박철희·김천일·권선영¹

Relation Between Pyuria and Intraprostatic Inflammation in Benign Prostatic Hyperplasia[†]

Ji Yong Ha, M.D., Byung Hoon Kim, M.D., Choal Hee Park, M.D.,
Chun Il Kim, M.D., Sun Young Kwon¹, M.D.

*Department of Urology, Pathology¹, Keimyung University School of Medicine,
Daegu, Korea*

Abstract

Prostatic inflammation was determined to varying extents in the pathological specimens of patients who underwent transurethral resection of the prostate (TURP) for benign prostatic hyperplasia (BPH). However we did not know who had prostatic inflammation before we got pathological specimens. We therefore whether there is a relationship between degree of pyuria and prostatic inflammation. Between January 1997 and December 2006, a total of 221 patients underwent TURP due to BPH. The histopathologic results, including inflammatory patterns, the mean value of age, serum prostate specific antigen (PSA) level, prior α 1-blocker and 5 alpha reductase inhibitor (5ARI) medication, prostate volume of patients were reviewed and compared with pyuria. The pathologic pattern of inflammation were divided as acute or chronic by predominant inflammatory cell type; especially, the chronic inflammation was graded according to the extent and severity. Chronic inflammation was determined 102 (46.2%) of 221 in the pathological specimens. Mean value of PSA was 8.3 ng/ml. Mean prostate volume was 64.1 ml 164 (74.2%) patients had prior α 1-blocker and 5ARI medication. There was no statistical difference between prostate volume and pyuria. However pyuria was

⁺ 이 논문은 2007년도 2학기 계명대학교 대학원 학생 학술연구 장학금에 의해 연구되었음.

교신저자: 박철희, 700-712 대구광역시 중구 달성로 56, 계명대학교 의과대학 비뇨기과학교실

Choal Hee Park, M.D., Department of Urology, Keimyung University School of Medicine

56 Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea

Tel : +82-53-250-7642 E-mail : chp@dsmc.or.kr

higher relation with prostate size, chronic inflammation and prior medication. Pathologic prostatic inflammation was highly noted in BPH patients when they had white blood cell in urine over 5-7/HPF. Pyuria and prostatic inflammation had highly relationship. Prostatic inflammation must be treated in patients with 5-7/HPF, white blood cell in urine

Key Words : Benign prostatic hyperplasia, Prostatitis, Urinary white blood cell count

서론

전립선비대증은 중년 이후의 남성에서 발생하는 가장 흔한 질환 중의 하나이며, 전립선비대증에 의한 약뇨, 빈뇨, 야간뇨 요급, 배뇨지연 등의 배뇨장애는 노인 연령층에서 삶의 질을 저해하는 중요한 건강문제로 대두된다. 하지만 아직도 그 발생과 성장기전에 관해서는 잘 알려져 있지 않다.

전립선비대증은 주로 남성호르몬의 영향을 받아 발생한다고 하지만 병리학적으로 만성 염증세포의 침윤을 흔히 동반하고 있고[1], 침윤된 염증세포들은 섬유근의 성장을 유발하여 전립선비대증을 진행시킨다[2].

미국 국립보건원(NIH)의 조사에서 전립선비대증으로 수술한 전립선 생검 조직의 43-98%에서 NIH category IV 전립선염이 관찰된다고 보고하였다[3].

하지만 이제까지 전립선비대증 환자에서 전립선염의 특징적 증상이 없으면 전립선염에 대한 검사를 일상적으로 시행하지 않으며 전립선염의 동반 유무와 상관없이 전립선비대증만을 치료하고 있다. 또 전립선염의 증상이 없는 일반 전립선비대증 환자에서 전립선액 도말 검사(EPS)나 4배분요법을 시행하기에는 무리가 있다. 전립선비대증 환자에서 일반 소변검사를 통해 전립선내 염증을 평가한 연구는 이제까지 없었다. 농뇨의 정도로 전립선염을 진단 할 수는 없으나 전립선염을 시사하는 소견으로 전립선비대증에 동반된 전립선염의 유무를 찾고자 하는 노력으로 큰 의미가 있다고 생각한다.

전립선내의 만성 염증은 술 후 전립선 생검조직에서

흔히 발견되고 있다. 따라서 전립선내 염증의 임상적 중요성에 대한 평가와 간단한 일반 소변검사를 통해 어느 정도의 소변 백혈구가 보일 때 동반되는 전립선내 염증을 고려해야 되는지를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1997년 1월부터 2006년 12월까지 본원에서 급성 요폐 또는 하부요로증상을 주소로 경요도전립선절제술을 시행하였던 221례를 대상으로 후향적으로 분석하였다. 전립선염, 전립선암 또는 신경인성방광으로 진단받고 치료받았던 환자들은 대상에서 제외되었다.

대상 환자들은 전립선 병리소견의 만성 염증 유무, 연령, 혈중 PSA, 수술 전 알파차단제, 5알파환원효소억제제 요법 유무, 전립선 크기를 구하였다.

일반 소변검사는 요를 원침하여 염색하지 않은 상태에서 현미경으로 관찰하여 고배율($\times 400$)로 10시야를 보고 세포수의 평균치를 구하였다. 세포수는 본원 검사실 보고 방법에 따라 0-1, 2-4, 5-7, 8-10, 11-15, 16-20, 21-25, 26-30, > 30 개/HPF로 분류하였다.

전립선 병리소견은 만성 염증만을 관찰하였고 만성 염증은 대식세포, 림프구 또는 형질세포가 보이는 경우로 하였다. Irani 등[4]의 방법으로 만성 염증을 침윤 범위와 침습도에 따라 0-3등급까지 분류하였고 침윤 범위와 침습도가 2등급 이상인 경우 유의한 염증으로 분류하였다(Fig. 1,2).

먼저 염증세포의 침윤 범위에 따라 분류를 보면,

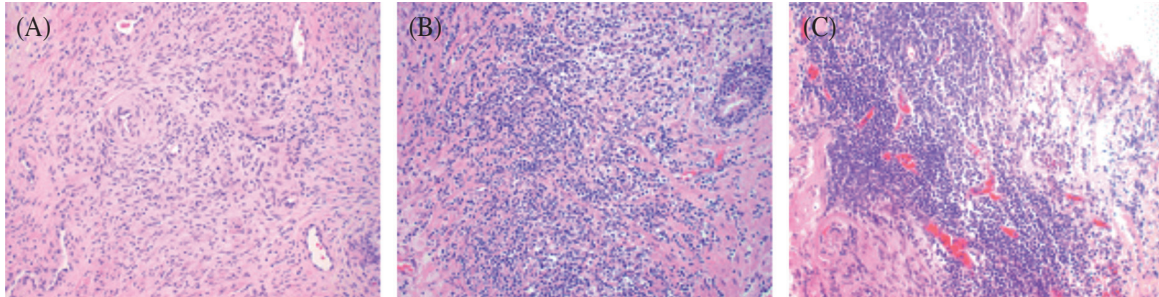


Fig. 1. Extent of chronic inflammation was graded on 4-point scale. (A) grade 1 - scattered inflammatory cell infiltrate within the stroma without lymphoid nodules (H&E, $\times 200$). (B) grade 2 - nonconfluent lymphoid nodules (H&E, $\times 200$). (C) grade 3 - large inflammatory areas with confluence of infiltrate (H&E, $\times 200$).

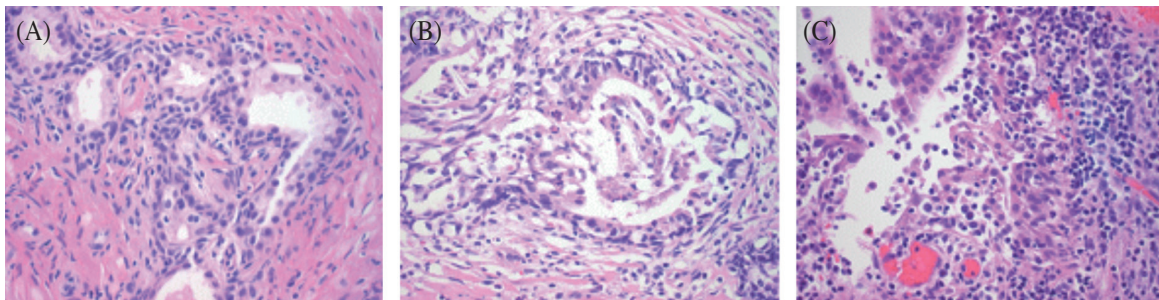


Fig. 2. Aggressiveness of chronic inflammation was graded on 4-point scale. (A) grade 1 - contact between inflammatory cell infiltrate and glandular epithelium (however, minimal epithelium dissociation can be observed without disruption) (H&E, $\times 400$). (B) grade 2 - interstitial inflammatory infiltrate associated with a clear but limited (less than 25% of the examined material) glandular epithelium disruption (H&E, $\times 400$). (C) grade 3 - glandular epithelium disruption on more than 25% of the examined material (H&E, $\times 400$).

0등급은 염증세포의 침윤이 없는 경우, 1등급은 기질 내에 염증세포가 산재해 있는 경우, 2등급은 중등도의 염증세포 침윤을 보이지만 림프 여포의 형성이 없는 경우, 3등급은 광범위한 염증세포의 침윤을 보이면서 융합성의 림프 여포를 형성하는 경우로 구분하였다. 다음은 염증세포의 침습도에 따라 분류하였는데, 0등급은 염증세포와 샘상피세포 사이에 접촉이 없는 경우, 1등급은 염증세포와 샘상피세포 사이에 접촉은 있으나 샘상피세포의 파괴가 없는 경우, 2등급은 염증세포의 침윤으로 인해 전체 샘상피세포의 25% 미만에서 샘상피세포의 파괴가 있는 경우, 3등급은 전체 샘상피세포의 25% 이상에서 샘상피세포의 파괴가 있는 경우로 구분하였다.

전립선 병리소견의 만성 염증 유무, 연령, 혈중 PSA, 수술 전 알파차단제, 5 α 환원효소억제제 요법 유무, 전립선 크기 등과 농뇨 사이의 관계를 비교하였다. 통계학적인 검증은 Student's t-test와 Pearson's chi-square test를 사용하였으며, p-value가 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

전체 대상 221례 중 102례(46.2%)의 전립선 조직에서 유의한 염증조건을 보였다. 환자들의 평균

나이는 69.0(55-85)세, 평균 PSA 수치는 8.3 ng/ml, 평균 전립선 크기는 64.1 ml였고, 164례(74.2%)에서 수술 전 약물요법을 시행하였다(Table 1).

전립선 크기의 증가와 농뇨 사이에는 상관관계가 없었으나($p=0.961$), 전립선내 염증소견, 혈중 PSA 증가, 술 전의 약물치료 여부는 농뇨와 관계가 있었다($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.018$, respectively) (Table 2).

전립선내 염증소견과 농뇨와의 비교에서는 소변 백혈구가 0-1개/HPF에서 35.4%, 2-4개/HPF에서 33.8%, 5-7개/HPF에서 52.6%, 8-10개/HPF에서 55.6%, 11-15개/HPF에서 75.0%, 16-20개 /HPF에서 77.8%, 21-25개/HPF에서 75.0%, 26-30개/HPF에서 87.5%, 30개/HPF 이상에서 90.9%가 전립선내 염증소견이 관찰되었고, 일반 소변검사서 백혈구가

5-7개/HPF 이상 보이는 경우 전립선 병리소견에서 염증의 검출빈도가 통계적으로 유의하게 증가하는 것을 알 수 있었다(Table 3).

고 찰

전립선염은 가장 원론적으로 현미경하에서 전립선 조직 안에 백혈구나 임파구의 침윤이 있을 때에 사용하는 용어이다. 하지만 임상적으로는 전립선악도말 검사에서 백혈구가 비정상적으로 관찰되는 경우에 사용하며, 백혈구의 증가소견 없이도 회음부 동통과 같은 전립선통을 호소하는 경우에도 사용하고 있다. 이처럼 전립선염의 정의와 분류가 모호하여 1999년 미국 국립보건원(NIH)은 급성 또는 만성세균성전립선염, 염증성만성골반통증후군, 비염증성만성골반통증후군, 무증상전립선염으로 분류하고 의견의 일치를 보았다[5].

전립선염에 관한 NIH 분류에 의하면 무증상의 전립선염에 대해 category IV로 분류하고 있는데, 전립선비대증으로 수술한 전립선 생검조직의 43.98%에서 NIH category IV 전립선염이 관찰된다고 보고하였으며[3], 무증상전립선염의 임상적 중요성에 대한 관심이 증가하고 있다.

병리학적 전립선비대증이 임상적 전립선비대증으로 발전하는 단계에서 전립선염은 하나의 위험인자가 될 수 있고[6], 최근 많은 연구에서 전립선염이 전립선비대증 및 전립선암의 유의한 위험인자의 하나로서 보고되고 있다[7,8]. 특히 전립선의 만성 염증이 전립선암을 유발하는데 관여할 수 있다는 주장이 있다[9]. 하지만 많은 의사들이 전립선염의 동반 유무와 상관없이 전립선비대증만을 치료하고 있는데[10,11], 이는 여전히 전립선내 염증의 임상적 중요성에 대해 간과하고 있거나 또는 적절한 진단법의 부재 때문으로 볼 수 있다. 따라서 객관적인 진단방법으로 쉽고 간단하게 전립선내 염증의 동반유무를 구분할 수 있는 검사법이 필요하리라 생각한다.

전립선염은 1930년 전립선조직 내 박테리아에 의해 발병된다는 것이 밝혀졌으나 정확한 진단과 치료에 대한 괄목할 만한 연구결과가 없는 실정이나, 비뇨기계 질환 중

Table 1. Characteristics of the patients

Pts. Characteristics	Mean	Range
No. Pts* (n=221)		
Age (years)	69.0	55-85
Prostate vol. (ml)	64.1	25-131
PSA (ng/ml)	8.3	0.2-42.1
Pre-medication No. Pts (α -blocker $\pm$ 5ARI)	164 (74.2%)	
Intraprostatic inflammation	102 (46.2%)	

PSA: prostate specific antigen.

*Pts: patients.

Table 2. Relation between pyuria and characteristics of patients

Factor	Urine WBC count (/HPF)
	p-value
PSA	<0.001
Prostate volume	0.961
Pre-medication (α -blocker $\pm$ 5ARI)	0.018
Histologic inflammation	<0.001

WBC: white blood cell; HPF: high power field; PSA: prostate specific antigen.

Table 3. Histologic inflammation rates according to urine white blood cell count

Urine WBC count (/HPF)	No. Pts*	Histologic inflammation rate (%)	p-value
0-1	79	28 (35.4%)	
2-4	74	25 (33.8%)	
5-7	19	10 (52.6%)	< 0.001
8-10	9	5 (55.6%)	< 0.001
11-15	4	3 (75.0%)	< 0.001
16-20	9	7 (77.8%)	< 0.001
21-25	8	6 (75.0%)	< 0.001
26-30	8	7 (87.5%)	< 0.001
> 30	11	10 (90.9%)	
Total	221	102 (46.2%)	

*Pts: patients.

가장 흔하며 외국문헌에 따르면 성인 남성에서 5-9%의 유병률을 보이는 것으로 보고되고 있다 [12,13].

비뇨기과 의사들은 전립선염이라는 질환에 대해 한계성을 느끼고 있고 더욱이 증상을 호소하는 환자들은 전립선염으로 인해 우울증까지 겪고 있는 것이 전립선염의 현주소이다.

증상을 호소하는 환자에서 전립선염의 진단은 전립선액 도말 검사(EPS)나 4배분뇨법이 있는데 고배율시야당 10개 이상의 백혈구가 관찰되는지 여부에 따라 염증성과 비염증성으로 구분하고 배양검사 결과에 따라 세균성과 비 세균성으로 구분할 수 있다[14]. 하지만 이들 검사들은 검사 자체가 까다롭고 통계적으로 배양검사서 균이 동정될 확률은 5-10% 정도로 낮기 때문에 전립선염의 유무를 명확하게 밝힐 수 없다는 단점이 있다[15].

Kang 등[16]은 하부요로증상을 호소하는 전립선비대증 환자들을 대상으로 전립선마사지를 통해 전립선염을 평가한 연구에서 전립선비대증 환자의 절반 이상에서 전립선염이 동반된다고 하였으나 연구에 참여한 134명의 환자 중 39명 (29.1%)이 전립선마사지를 시행했을 때 통증이 너무 심하여 검사를 더 이상 진행할 수 없거나 2회 이상 시행하여

분비물을 채취할 수 없었다고 보고하였다.

이처럼 전립선염 진단의 보편적인 검사인 전립선액 도말 검사는 검사의 불편함과 결과 해석의 모호함 때문에 특히나 대상 환자가 전립선염이 의심되지 않는 일반 전립선비대증 환자에서 시행하기에는 무리가 있다.

전립선비대증 환자에서의 재발성 요로감염은 주로 방광출구 폐쇄와 증가된 잔뇨에 의해 발생하지만 만성 전립선염이 하나의 원인이 될 수 있다. 일반 소변 검사를 통해 소변 백혈구의 정도와 전립선내 염증 유무의 상관관계 확인은 이제까지 없었던 연구로 농뇨의 정도로 전립선염을 진단할 수는 없으나 전립선염을 시사하는 소견으로 전립선비대증에 동반된 전립선염의 유무를 찾고자 하는 노력으로 큰 의미가 있다고 생각한다.

Kato 등[17]의 소변 백혈구의 임상적 중요성에 대한 보고에 의하면 농뇨가 있는 환자에서 농뇨가 없는 환자보다 유의하게 혈중 PSA가 높고 전립선 크기가 컸으며, 전립선 조직검사서 전립선암의 진단율은 낮으며, 전립선내 염증소견은 유의하게 많이 관찰되었다고 보고하였다. 저자들의 연구에서는 전립선 크기의 증가와 농뇨 사이에는 상관관계가

없었으나($p=0.961$), 전립선내 염증소견과 혈중 PSA는 소변 백혈구의 정도에 따라 통계적으로 유의하게 증가하는 것으로 관찰되었다($p<0.001$).

농뇨와 전립선내 염증소견과의 비교에서 2-4개/HPF의 백혈구가 보일 때에는 전립선내 염증소견이 33.8% 정도로 관찰되었고, 5-7개/HPF의 백혈구가 보일 때에는 전립선내 염증소견이 52.6%에서 관찰되어 5-7개/HPF 미만 군과 비교하여 유의하게 검출빈도가 증가하였다. 또 농뇨의 정도가 심해질수록 전립선내 염증의 검출빈도도 증가하여 일반 소변검사에서 30개/HPF 이상의 백혈구가 보일 때에는 전립선내 염증소견이 90% 이상에서 관찰되었다.

일반 소변검사에서 관찰되는 백혈구가 단순한 요로감염을 나타낼 수도 있으나 이상의 결과로 본다면 전립선내 염증과 상관관계가 있다고 생각할 수 있다. 따라서 전립선염의 증상이 없는 전립선비대증 환자에서 일반 소변검사를 통해 백혈구가 5-7개/HPF 이상 보이면 동반된 전립선내 염증을 의심해 볼 수 있다고 생각한다.

이제까지 전립선비대증 환자에서 전립선염의 특징적 증상이 없으면 전립선염에 대한 검사를 일상적으로 시행하지 않았다. 앞으로 일반 소변검사를 통해 무증상전립선염을 고려한다면 환자의 상태를 보다 정확히 파악할 수 있을 것으로 생각한다.

또한 무증상전립선염의 임상적 중요성에 대한 연구를 통해 특별하게 치료를 하지 않았던 전립선염에 대해서 적극적인 치료가 필요할 것으로 생각한다.

결론

전립선비대증 환자의 거의 절반에서 전립선내 염증소견을 보였고, 전립선내 염증소견은 농뇨와 유의한 상관관계가 있는 것으로 관찰되었다. 일반 소변검사에서 백혈구가 5-7개/HPF 이상 보이면 전립선 병리소견에서 만성 염증의 검출빈도가 명백히 증가하였다. 따라서 소변 백혈구가 5-7개/HPF 이상 보이면 동반된 전립선내 염증에 대한 치료도 고려해야 할 것으로 생각한다. 또한 전립선내 염증소견이 가지는

의미에 대한 추가적인 연구가 필요하리라 생각한다.

참고문헌

- Steiner G, Gessl A, Kramer G, Schollhammer A, Forster O, Marberger M. Phenotype and function of peripheral and prostatic lymphocytes in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1994;**151**:480-4.
- Kramer G, Steiner GE, Handisurya A, Stix U, Haitel A, Knerer B, *et al.* Increased expression of lymphocyte-derived cytokines in benign hyperplastic prostate tissue, identification of the producing cell types, and effect of differentially expressed cytokines on stromal cell proliferation. *Prostate* 2002;**52**:43-58.
- Di Silverio F, Gentile V, De Matteis A, Mariotti G, Giuseppe V, Luigi PA, *et al.* Distribution of inflammation, pre-malignant lesions, incidental carcinoma in histologically confirmed benign prostatic hyperplasia: a retrospective analysis. *Eur Urol* 2003;**43**:164-75.
- Irani J, Levillain P, Goujon JM, Bon D, Dore B, Aubert J. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: correlation with prostate specific antigen value. *J Urol* 1997;**157**:1301-3.
- Krieger JN, Nyberg L, Jr., Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA* 1999;**282**:236-7.
- Isaacs JT, Coffey DS. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Suppl* 1989;**2**:33-50.
- Collins MM, Meigs JB, Barry MJ, Walker Corkery E, Giovannucci E, Kawachi I. Prevalence and correlates of prostatitis in the health professionals follow-up study cohort. *J Urol* 2002;**167**:1363-6.
- Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology* 2002;**60**:78-83.
- Platz EA, De Marzo AM. Epidemiology of inflammation and prostate cancer. *J Urol* 2004;**171**:S36-40.

10. Holtgrewe HL. Current trends in management of men with lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1998;**51**:1-7.
11. McNicholas TA. Lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction: what are the current practice patterns? *Eur Urol* 2001;**39** Suppl 3:26-30.
12. Collins MM, Stafford RS, O'Leary MP, Barry MJ. How common is prostatitis? A national survey of physician visits. *J Urol* 1998;**159**:1224-8.
13. Roberts RO, Lieber MM, Rhodes T, Girman CJ, Bostwick DG, Jacobsen SJ. Prevalence of a physician-assigned diagnosis of prostatitis: the Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status Among Men. *Urology* 1998;**51**:578-84.
14. Meares EM, Jr. Prostatitis. *Med Clin North Am* 1991;**75**:405-24.
15. Doble A. Chronic prostatitis. *Br J Urol* 1994;**74**:537-41.
16. Kang TW, Oh BR, Kim KW, Min KD, Kwon DD, Ryu SB. Clinical Significance of Prostatitis in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia. *Korean J Urol* 2003;**44**:278-82.
17. Kato T, Suzuki H, Komiya A, Imamoto T, Naya Y, Tobe T, *et al.* Clinical significance of urinary white blood cell count and serum C-reactive protein level for detection of non-palpable prostate cancer. *Int J Urol* 2006;**13**:915-9.