

전립선비대증으로 인한 하부요로증상을 호소하는 환자에서 전립선 조직 내 염증의 의미

Significance of Intraprostatic Inflammation in Patients with Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia

Wonho Jung, Mi Sun Choi¹, Hyuk Soo Chang, Choal Hee Park, Chun Il Kim

From the Departments of Urology and ¹Pathology, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: Histological evidence of intraprostatic inflammation is a common finding of transrectal ultrasonography (TRUS)-guided needle biopsy of the prostate in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH). The aim of this study was to evaluate the relationship between intraprostatic inflammation and lower urinary tract symptoms depending on the severity of intraprostatic inflammation. **Materials and Methods:** Between January 2002 and December 2006, 141 BPH patients with prostate-specific antigen (PSA) of 4.0-10.0 ng/ml underwent TRUS-guided biopsy of the prostate. The extent and aggressiveness of intraprostatic inflammation were classified into 4 grades. The relationship between the grades of extent and aggressiveness of inflammation and the International Prostate Symptom Score (IPSS) was evaluated. The IPSS was evaluated according to voiding and storage symptom scores.

Results: Mean storage symptom scores were increased by grade of the extent of intraprostatic inflammation (grade 0, 6.3; grade 1, 10.1; grade 2, 11.0; and grade 3, 11.3) ($p < 0.001$). The aggressiveness of intraprostatic inflammation also showed increasing storage symptom scores with grade (grade 0, 6.3; grade 1, 10.2; grade 2, 10.9; and grade 3, 11.6) ($p < 0.001$). Voiding symptom scores had no relationship with extent or aggressiveness of intraprostatic inflammation ($p = 0.942$ and $p = 0.449$, respectively).

Conclusions: BPH patients with intraprostatic inflammation complained of more severe storage symptoms than did patients without inflammation. Therefore, if storage symptoms are severe, we might consider medical treatment for intraprostatic inflammation in BPH patients. (Korean J Urol 2009;50:791-796)

Key Words: Prostatic hyperplasia, Pathology, Inflammation, Biopsy

Korean Journal of Urology
Vol. 50 No. 8: 791-796, August 2009

DOI: 10.4111/kju.2009.50.8.791

계명대학교 의과대학
비뇨기과학교실, ¹병리학교실

정원호 · 최미선¹ · 장혁수
박철희 · 김천일

Received : May 15, 2009
Accepted : July 24, 2009

Correspondence to: Chun Il Kim
Department of Urology, Dongsan
Medical Center, Keimyung
University School of Medicine,
194, Dongsan-dong, Jung-gu,
Daegu 700-712, Korea
TEL: 053-250-7646
FAX: 053-250-7643
E-mail: cikum@dsmc.or.kr

© The Korean Urological Association, 2009

서론

전립선비대증은 나이가 들수록 유병률이 증가하는 질환으로 50대 이상 남성의 49.5%에서 중등도 이상의 하부요로 증상을 호소하고 있다.¹⁻³ 전립선염은 5-9%의 유병률을 가지며,^{4,5} 우리나라 비뇨기과 개원가 방문 환자의 약 15-25%가 전립선염 증후군 환자로 추정될 정도로 흔한 질환이다.⁶

그리고 만성전립선염이 50대 이후 남성의 50% 이상에서 진단되었다는 보고도 있다.⁷

National Institute of Health 분류 category IV인 무증상 전립선염이 전립선비대증과 흔히 동반되는 것으로 알려져 있고^{8,9} 이들의 연관성에 대한 연구 결과들이 보고되고 있다.^{10,11} 그러나 전립선비대증으로 인한 하부요로증상과 전립선 조직 내 염증 사이의 관계에 대해서 아직 잘 알려져 있지 않다. 이에 저자들은 전립선비대증 환자의 하부요로

증상에 전립선 조직 내 염증이 미치는 영향에 대해 알아보았다.

대상 및 방법

2002년 1월부터 2006년 12월까지 하부요로증상으로 내원하였던 환자 중 전립선특이항원이 4.0-10.0 ng/ml로 증가되어 있어 경직장 전립선 생검을 시행하였던 141명의 의무기록지를 후향적으로 분석하였다. 요로감염, 전립선암, 방광암, 요도 협착, 신경인성 방광 환자 등은 연구대상에서 제외하였다.

전립선 조직 내 만성 염증의 침윤 범위와 침습도는 Irani 등¹²⁾이 제안한 4-point scale을 근거로 0-3등급으로 분류하였다 (Fig. 1, 2). 염증 유무와 염증 침윤 범위, 침습도 등급별로

나이, 국제전립선증상점수, 전립선특이항원, 전립선용적을 각각 비교하였다.

염증세포의 침윤 범위는 0등급- 염증세포의 침윤이 없는 경우, 1등급- 기질 내에 염증세포가 산재해 있는 경우, 2등급- 중등도의 염증세포 침윤을 보이지만 림프 여포의 형성이 없는 경우, 3등급- 광범위한 염증세포의 침윤을 보이면서 융합성의 림프 여포를 형성하는 경우로 구분하였다. 염증세포의 침습도는 0등급- 염증세포와 샘상피세포 사이에 접촉이 없는 경우, 1등급- 염증세포와 샘상피세포 사이에 접촉은 있으나 샘상피세포의 파괴가 없는 경우, 2등급- 염증세포의 침윤으로 인해 전체 샘상피세포의 25% 미만에서 샘상피세포의 파괴가 있는 경우, 3등급- 전체 샘상피세포의 25% 이상에서 샘상피세포의 파괴가 있는 경우로 구분하였다. 전립선 병리 소견은 1명의 병리과 전문의가 전담하여

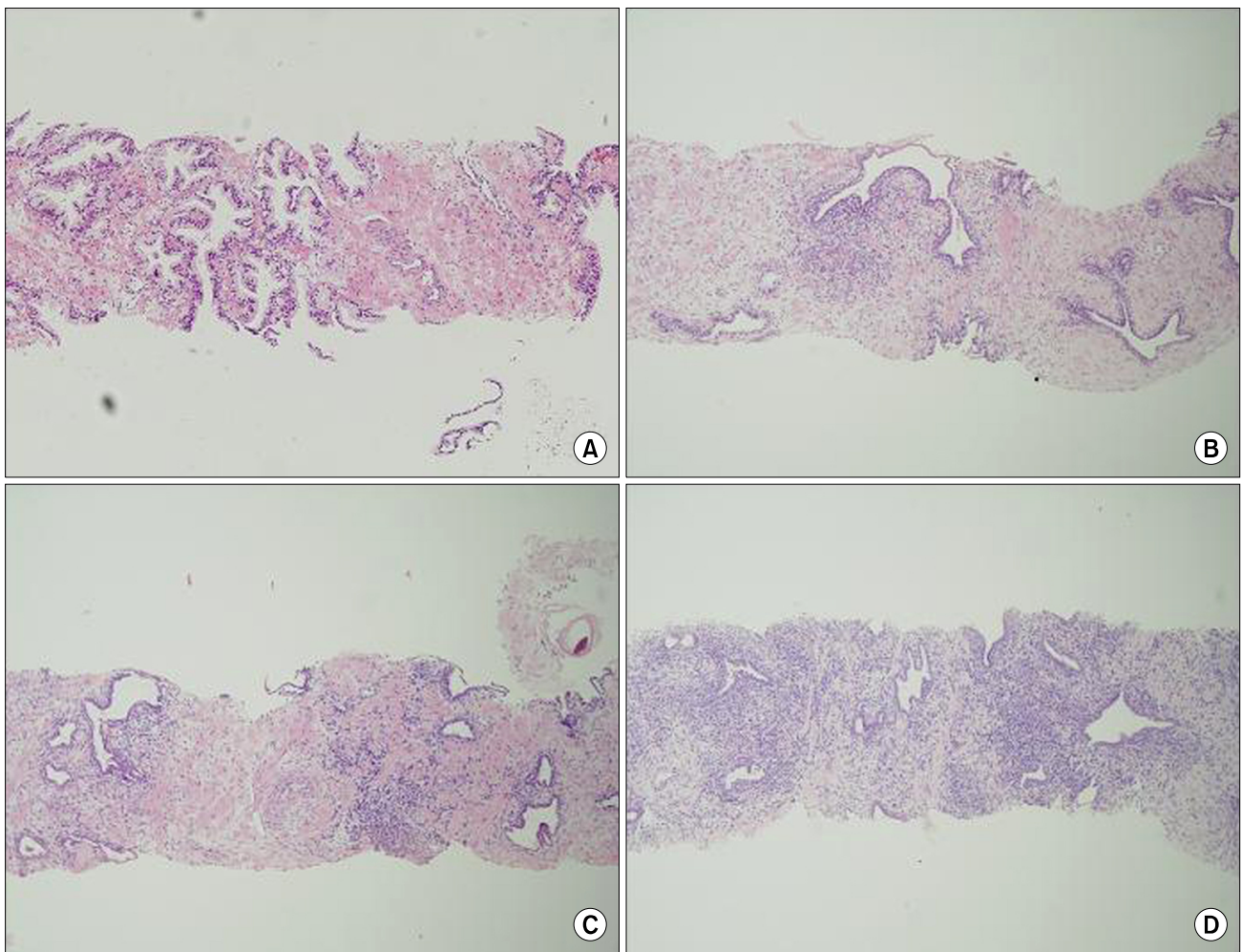


Fig. 1. Extent of chronic inflammation was graded on a 4-point scale. (A) Grade 0 - no inflammation (H&E, x100). (B) Grade 1 - scattered inflammatory cell infiltrate within the stroma without lymphoid nodules (H&E, x100). (C) Grade 2 - nonconfluent lymphoid nodules (H&E, x100). (D) Grade 3 - large inflammatory areas with confluence of infiltrate (H&E, x100).

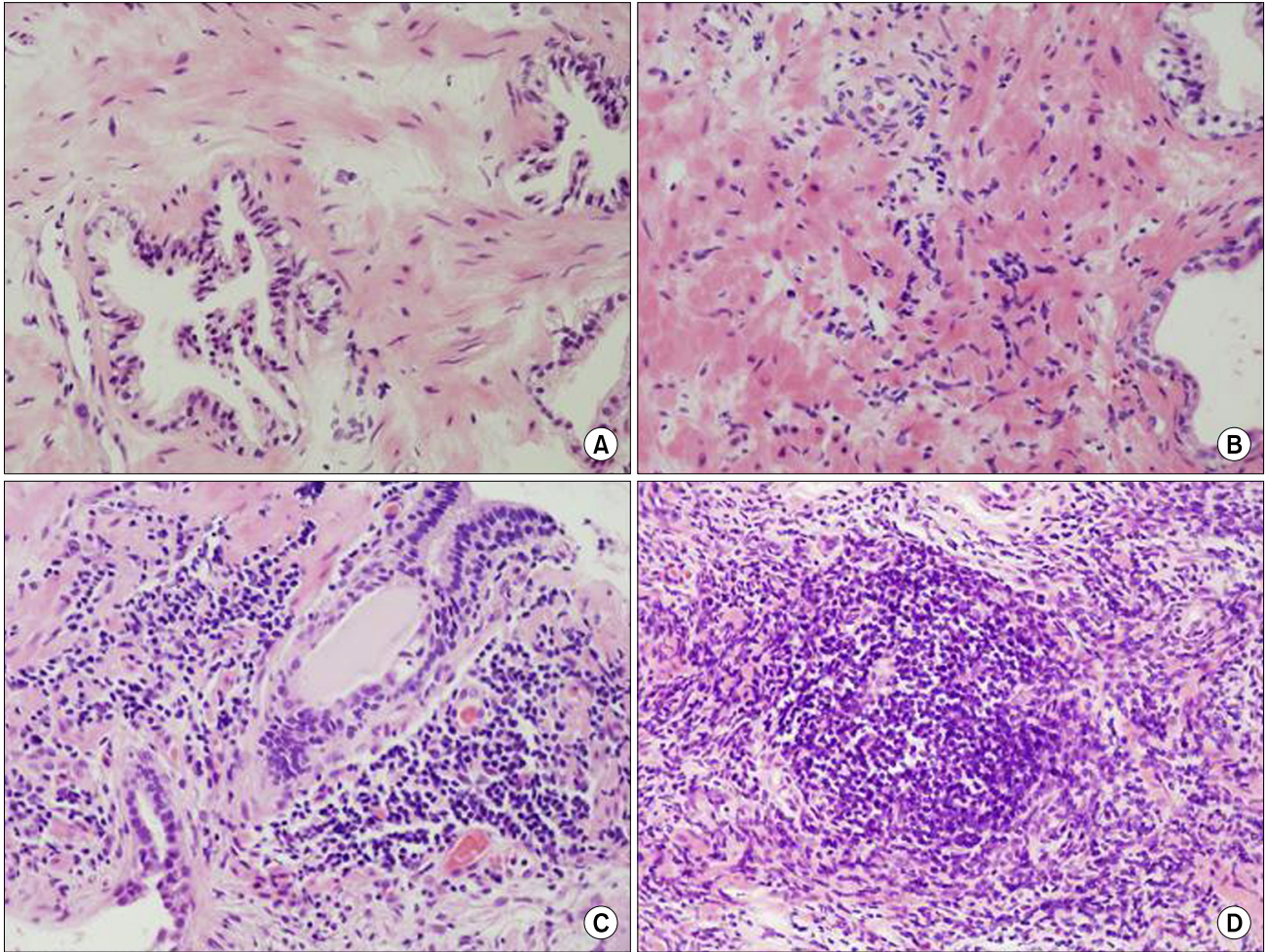


Fig. 2. Aggressiveness of chronic inflammation was graded on a 4-point scale. (A) Grade 0 - no inflammation (H&E, x400). (B) Grade 1 - contact between inflammatory cell infiltrate and glandular epithelium (however, minimal epithelium dissociation can be observed without disruption) (H&E, x400). (C) Grade 2 - interstitial inflammatory infiltrate associated with a clear but limited (less than 25% of the examined material) glandular epithelium disruption (H&E, x400). (D) Grade 3 - glandular epithelium disruption on more than 25% of the examined material (H&E, x400).

분석하였다.

염증 유무와 염증 침윤 범위, 침습도 등급에 따른 분석에 Student's t-test, ANOVA test를 이용하였고 국제전립선증상 점수와 염증 정도와의 상관관계를 알아보기 위해 Pearson 상관분석을 이용하였다. p값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였으며 통계프로그램은 SPSS 12.0K for Windows를 이용하였다.

결 과

염증 침윤 범위는 0등급 18명, 1등급 58명, 2등급 59명, 3등급 6명이었고, 염증 침습도는 0등급 18명, 1등급 75명, 2등급 24명, 3등급 24명이었다.

Table 1. Baseline characteristics of the patients with or without prostatic inflammation

Patients characteristics	Inflammation n=123 (87.2%)	Non-inflammation n=18 (12.8%)	p-value
Age (years)	65.5±6.8	63.5±7.3	0.265
IPSS	19.4±3.8	15.1±3.4	<0.001
Voiding symptom	8.8±2.0	8.8±2.8	0.996
Storage symptom	10.6±2.6	6.3±2.3	<0.001
PSA (ng/ml)	6.0±1.6	5.7±1.8	0.484
Prostate volume (ml)	54.9±18.3	51.9±14.6	0.503

IPSS: International Prostate Symptom Score, PSA: prostate-specific antigen

Table 2. Age, IPSS, PSA, and prostate volume by grade of inflammation

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	p-value
Extent of chronic inflammation					
Age (years)	63.5±7.3	64.5±6.3	66.5±7.1	64.3±8.9	0.289
IPSS	15.1±3.4	19.0±3.9	19.7±3.8	20.5±3.4	<0.001
Voiding symptom	8.8±2.8	8.9±2.1	8.7±1.9	9.2±2.3	0.942
Storage symptom	6.3±2.3	10.1±2.6	11.0±2.6	11.3±2.0	<0.001
PSA (ng/ml)	5.7±1.8	5.9±1.6	6.1±1.6	6.3±2.6	0.811
Prostate volume (ml)	51.9±14.6	53.1±18.2	56.1±18.4	60.9±19.9	0.581
Aggressiveness of chronic inflammation					
Age (years)	63.5±7.3	66.1±7.1	63.2±5.8	65.8±6.9	0.208
IPSS	15.1±3.4	19.1±3.9	19.7±4.4	19.8±2.8	<0.001
Voiding symptom	8.8±2.8	8.9±2.1	8.8±2.2	8.2±1.3	0.449
Storage symptom	6.3±2.3	10.2±2.6	10.9±2.8	11.6±2.1	<0.001
PSA (ng/ml)	5.7±1.8	5.9±1.6	6.1±1.8	6.2±1.6	0.754
Prostate volume (ml)	51.9±14.6	53.7±15.8	54.7±20.9	59.1±22.7	0.549

IPSS: International Prostate Symptom Score, PSA: prostate-specific antigen

Table 3. Pearson's correlation coefficient (r values), extent and aggressiveness of inflammation, IPSS, and voiding and storage symptoms

	Extent of CI	Aggressiveness of CI
IPSS	0.319 ^a	0.258 ^b
Voiding symptom	-0.006	-0.108
Storage symptom	0.445 ^a	0.434 ^a

IPSS: International Prostate Symptom Score, CI: chronic inflammation, ^a: p<0.001, ^b: p=0.002

나이, 전립선특이항원, 전립선용적은 염증 유무에 따른 차이가 없었으나 (p>0.05), 국제전립선증상점수는 염증이 있는 환자들에서 평균 19.4점, 염증이 없는 환자들에서 평균 15.1점으로 통계적으로 유의한 차이가 있었다 (p<0.001) (Table 1). 국제전립선증상점수 중 저장증상점수는 염증이 있는 군과 없는 군에서 각각 10.6점, 6.3점으로 통계적으로 유의한 차이가 있었으나 (p<0.001) 배뇨증상점수는 차이가 없었다 (p>0.05) (Table 1).

염증 침윤 범위와 침습도 등급별로 구분하였을 때 저장증상점수는 염증 범위 등급 0, 1, 2, 3에서 각각 6.3점, 10.1점, 11.0점, 11.3점으로 범위가 넓을수록 증가하였고 (p<0.001), 침습도 등급에서도 각각 6.3점, 10.2점, 10.9점, 11.6점으로 침습도가 심할수록 증가하였다 (p<0.001) (Table 2). Pearson 상관분석에서 저장증상점수는 염증 침윤 범위 (r=0.445), 침습도 (r=0.434)와 통계적으로 유의한 상관관계가 있었다 (p<0.001) (Table 3).

그러나 나이, 배뇨증상점수, 전립선특이항원, 전립선용적

은 염증 침윤 범위, 침습도 등급과 관계가 없었다 (p>0.05) (Table 2).

고 찰

전립선 조직 내 염증은 전립선비대증 조직에서 흔히 관찰되는 병리소견으로^{9,13-15} 부검이나 흡입 생검에서 45%,^{16,17} 전립선비대증 환자에서 수술로 절제한 전립선 조직의 98%에서 관찰된다는 보고가 있다. 국내에서도 Lee와 Park¹⁸은 전립선비대증으로 수술 받은 환자의 96.8%에서 비특이적 염증이 동반되어 있었다고 하였으며, 저자들도 전체 141명 중 123명 (83%)에서 전립선 조직 내 만성 염증 소견이 관찰되었다.

이처럼 흔히 관찰되는 전립선 조직 내 염증이 전립선비대증으로 인한 하부요로증상의 병태생리에 중요한 역할을 할 것이라는 보고는 예전부터 있었으며,¹⁴ 최근에도 이와 관련된 연구결과들이 보고되고 있다. Medical Therapy of Prostatic Symptoms 연구에서 Roehrbom 등¹⁰은 급, 만성 염증이 있는 경우 전립선용적이 더 크고, 전립선특이항원도 높았다고 하였으며, 전립선 생검 조직에서 관찰되는 염증 소견은 전립선비대증 진행의 예전인자가 된다고 하였다. 그리고 Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events 연구 자료를 바탕으로 Nickel 등¹⁹은 전립선 조직 내 만성 염증과 하부요로증상 사이에 약한 상관관계가 있다고 하였다. 저자들도 염증이 있는 군에서 통계적으로 유의하게 국제전립선증상점수가 높았으며, 염증 침윤 범위와 침습도가 심할수록 저장증상점수가 증가하는 양상을 보였다. 이는 전립

선 조직 내 염증이 하부요로증상 중에서 배뇨증상보다 저장증상에 더 영향을 주었기 때문일 것으로 생각한다.

본 연구에서 전립선특이항원은 염증이 있는 환자들에서 더 높게 나타났으나 통계적인 유의성은 없었다. 비록 이전에 전립선 조직 내 염증과 전립선특이항원 사이에 상관관계가 있다는 보고들이 있으나 이는 전립선 조직 내 급성 염증이 있는 환자들을 대상으로 하였거나¹⁰ 급, 만성 염증 모두를 포함한 연구²⁰ 결과이다. 본 연구는 만성 염증을 가진 환자들만을 대상으로 하였기 때문에 염증 유무에 따른 전립선특이항원의 차이가 크지 않았던 것으로 생각하며, Nickle 등⁹도 전립선 조직 내 염증과 전립선특이항원과 연관성이 없다고 보고하여 전립선 조직 내 염증과 전립선특이항원의 관계에 대해서는 앞으로 더 많은 연구가 이루어져야 할 것이다.

Kramer와 Marberger²¹는 전립선비대증 환자에서 전립선 염증이 동반된 경우 전립선용적이 더 크다고 보고하였으며 통계적 유의성은 없었으나 염증이 있는 군의 전립선용적이 염증이 없는 군보다 더 큰 것을 저자들도 확인할 수 있었다.

전립선비대증에서 알파차단제나 5알파 환원효소억제제로 치료함에도 불구하고 전립선비대증이 진행하거나, 전립선 크기와 증상의 정도 사이에 비례관계가 일치하지 않으며, 병합치료에도 증상이 호전되지 않는 경우가 있다.²²⁻²⁴ 이런 경우에서 Nickel 등⁹은 하부요로증상과 연관된 전립선비대증에서 전립선 조직 내 염증이 제3의 인자로 작용한다고 하였고, 하부요로증상과 전립선 조직 내 염증이 실제로 연관이 있다면 소염제가 전립선비대증 치료에 새로운 방법이 될 수 있을 것이라고 주장하였다. 실제로 하부요로증상에 소염제를 사용하여 치료 효과를 비교한 연구로 Di Silverio 등²⁵이 전립선비대증 환자에서 finasteride 단독요법과 rofecoxib을 같이 사용한 병합요법의 효과를 비교하여 4주 동안의 짧은 기간에서 병합요법이 finasteride 단독요법보다 국제전립선증상점수와 최대요속에서 유의한 호전이 있었음을 보고하였다.

앞서 언급한 하부요로증상과 전립선 조직 내 염증과의 관계에 대한 연구, 하부요로증상에서 소염제의 효과에 대한 연구결과들을 종합해 보면 전립선 조직 내 염증이 하부요로증상의 병태생리에 중요한 역할을 할 것이라는 것은 더욱 분명해진다. 그러나 전립선비대증 환자의 대부분은 고령의 노인들로 전립선 조직 내 염증 치료로 소염제를 사용할 때 약물 부작용을 고려해야 하며, 하부요로증상이 있는 환자에서 염증을 찾기 위해 전립선 생검을 시행하는 것은 현실적으로 한계가 있다. 따라서 산화 스트레스의 표지자인 혈중 malondialdehyde, 염증의 비특이인자인 C-reactive protein, 염증성 사이토카인인 IL-8 등과 같이 전립선 조직

내 염증과 연관된 잠재력 있는 표지자를²⁶⁻²⁸ 이용하여 전립선 조직 내 염증을 찾는 방법을 생각해 볼 수 있다. 그러나 이런 표지자들도 전립선 조직 내 염증 이외의 다른 동반질환에 영향을 받을 수 있어 앞으로 연구가 더 필요한 상황이다.

전립선비대증의 하부요로증상 병태생리에 전립선 조직 내 염증의 역할이 많은 연구를 통해 밝혀지고 있으며 지금까지의 결과들로 미루어 전립선 조직 내 염증이 하부요로증상에 중요한 역할을 할 것으로 생각한다.

결론

전립선비대증 환자에서 전립선 조직 내 염증이 동반된 경우 배뇨증상점수는 염증 등급과 관계가 없었으나 저장증상점수는 염증 침윤 범위와 침습도가 심할수록 높았다. 이는 하부요로증상과 전립선 조직 내 염증의 관련성을 보여 주는 것이다. 따라서 전립선비대증 환자에서 저장증상이 심한 경우 전립선 조직 내 염증에 대한 치료를 고려해야 할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Verhamme KM, Dieleman JP, Bleumink GS, Van der Lei J, Sturkenboom MC, Artibani W, et al. Incidence and prevalence of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in primary care-the Triumph project. *Eur Urol* 2002;42:323-8
2. Verhamme KM, Dieleman JP, Bleumink GS, Bosch JL, Stricker BH, Sturkenboom MC. Treatment strategies, patterns of drug use and treatment discontinuation in men with LUTS suggestive of benign prostatic hyperplasia: the Triumph project. *Eur Urol* 2003;44:539-45
3. Chung TG, Chung J, Lee MS, Ahn H. Prevalence of benign prostatic hyperplasia in Jeong-Eup area: community-based study. *Korean J Urol* 1999;40:52-8
4. 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
5. 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
6. Woo YN. Prostatitis. *Korean J Urol* 1994;35:575-85
7. Roberts RO, Jacobson DJ, Girman CJ, Rhodes T, Lieber MM, Jacobsen SJ. Prevalence of prostatitis-like symptoms in a community based cohort of older men. *J Urol* 2002;168:2467-71
8. Krieger JN, Nyberg L Jr, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA* 1999;282:236-7

9. Nickel JC, Downey J, Young I, Boag S. Asymptomatic inflammation and/or infection in benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 1999;84:976-81
10. Roehrborn CG, Kaplan SA, Noble WD, Lucia MS, Slawin KM, McVary KT, et al. The impact of acute or chronic inflammation in baseline biopsy on the risk of clinical progression of BPH: results from the MTOPS study. *J Urol* 2005; 173(Suppl):346, abstract 1277
11. Mishra VC, Allen DJ, Nicolaou C, Sharif H, Hudd C, Karim OM, et al. Does intraprostatic inflammation have a role in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia? *BJU Int* 2007;100:327-31
12. 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
13. Kohnen PW, Drach GW. Patterns of inflammation in prostatic hyperplasia: a histologic and bacteriologic study. *J Urol* 1979; 121:755-60
14. Nickel JC. Prostatic inflammation in benign prostatic hyperplasia-the third component? *Can J Urol* 1994;1:1-4
15. Odunjo EO, Elebute EA. Chronic prostatitis in benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol* 1971;43:333-7
16. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol* 1968;49:347-57
17. Maksem JA, Jochenning PW, Galang CF. Prostatitis and aspiration biopsy cytology of prostate. *Urology* 1988;32:263-8
18. Lee SY, Park YY. Clinical characteristics of the associated histopathological findings in benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol* 1991;32:915-20
19. Nickel JC, Roehrborn CG, O'Leary MP, Bostwick DG, Somerville MC, Rittmaster RS. The relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: examination of baseline data from the REDUCE trial. *J Urol* 2007;177(Suppl):34, abstract 98
20. Okada K, Kojima M, Naya Y, Kamoi K, Yokoyama K, Takamatsu T, et al. Correlation of histological inflammation in needle biopsy specimens with serum prostate-specific antigen levels in men with negative biopsy for prostate cancer. *Urology* 2000;55:892-8
21. Kramer G, Marberger M. Could inflammation be a key component in the progression of benign prostatic hyperplasia? *Curr Opin Urol* 2006;16:25-9
22. Emberton M, Elhilali M, Matzkin H, Harving N, van Moorselaar J, Hartung R, et al. Symptom deterioration during treatment and history of AUR are the strongest predictors for AUR and BPH-related surgery in men with LUTS treated with alfuzosin 10 mg once daily. *Urology* 2005;66:316-22
23. Kaplan SA, Te AE, Pressler LB, Olsson CA. Transition zone index as a method of assessing benign prostatic hyperplasia: correlation with symptoms, urine flow and detrusor pressure. *J Urol* 1995;154:1764-9
24. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349:2387-98
25. Di Silverio F, Bosman C, Salvatori M, Albanesi L, Proietti Pannunzi L, Ciccariello M, et al. Combination therapy with rofecoxib and finasteride in the treatment of men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol* 2005;47:72-8
26. Merendino RA, Salvo F, Saija A, Di Pasquale G, Tomaino A, Minciullo PL, et al. Malondialdehyde in benign prostate hypertrophy: a useful marker? *Mediators Inflamm* 2003;12: 127-8
27. Rohrmann S, De Marzo AM, Smit E, Giovannucci E, Platz EA. Serum C-reactive protein concentration and lower urinary tract symptoms in older men in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Prostate* 2005; 62:27-33
28. Castro P, Xia C, Gomez L, Lamb DJ, Ittmann M. Interleukin-8 expression is increased in senescent prostatic epithelial cells and promotes the development of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2004;60:153-9