

전립선비대증에서 나타나는 조직학적 염증소견의 의미

Effects of Subclinical Prostatitis on Benign Prostatic Hyperplasia

Hyun Woo Kim, Sang Hoon Kim, Sae Woong Kim, Kyu In Jung¹,
Ki Ouk Min², Su Yeon Cho

From the Departments of Urology, ¹Neuropsychiatry and ²Hospital Pathology,
The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Subclinical prostatitis is a very frequent histologic finding in pathological examinations of prostate surgery specimens. We evaluated the correlation between the symptoms of benign prostatic hyperplasia (BPH) and the grades of inflammation in surgical specimens of patients who had undergone operation for BPH without any evidence of clinical prostatitis.

Materials and Methods: Seventy five patients with BPH, who had gone through transurethral resection of the prostate (TURP) at our department from March 2004 to May 2007, were retrospectively studied. Of the 75 patients, 57 patients were pathologically diagnosed as having a BPH with prostatitis and 18 patients had the only BPH (group G0). Chronic inflammation was graded as I (group G1: scattered inflammatory cell infiltrate within the stroma without lymphoid nodules), II (group G2: nonconfluent lymphoid nodules) or III (group G3: large inflammatory areas with confluence of infiltrate). The serum prostate-specific antigen (PSA) level, PSA density (PSAD), International Prostate Symptom Score (IPSS) and maximum urinary flow rate were compared among the grades of inflammation.

Results: In the patients had undergone TURP, prostatic inflammation was found in 76% (57/75). The storage symptoms of IPSS and PSAD were significantly correlated to the extent of inflammation in each groups ($p<0.05$). No significant correlations were observed between PSA, size of prostate, voiding symptoms, quality of life (QoL) of IPSS, and maximum urinary flow rate.

Conclusions: The extent of chronic inflammation had considerably more relationship with storage symptoms than voiding symptoms and with the increased PSAD. These findings suggest that the subclinical prostatitis may be one of the factors of storage symptoms of BPH patients and post-operative maintained lower urinary tract symptoms. (*Korean J Urol* 2009;50:154-158)

Key Words: Prostatitis, Benign prostatic hyperplasia, Symptoms

Korean Journal of Urology
Vol. 50, No. 2: 154-158, February
2009

DOI: 10.4111/kju.2009.50.2.154

가톨릭대학교 의과대학
비뇨기과학교실, ¹신경정신과학교실,
²병원병리학교실

김현우 · 김상훈 · 김세웅
정규인¹ · 민기욱² · 조수연

Received : September 19, 2008
Accepted : December 15, 2008

Correspondence to: Su Yeon Cho
Department of Urology, St. Paul's
Hospital, The Catholic University
of Korea College of Medicine,
620-56, Jeonnon-dong,
Dongdaemoon-gu, Seoul 130-709,
Korea
TEL: 02-958-2155
FAX: 02-960-2746
E-mail: urocsy@catholic.ac.kr

© The Korean Urological Association, 2009

서 론

전립선비대증은 남성의 대표적인 노인성 질환으로 나이에 따라 증가하며, 국내 50대 이상 남성에서의 유병률이 44.7%로 보고 될 만큼 매우 흔한 남성 질환이다.¹ 만성전립

선염 또한 국내 비뇨기과 개원가 환자 중 약 15-25%가 전립선염 증후군 환자로 추정될 만큼 흔한 질환으로,² 전통적으로 젊은 연령에서 발생하는 질환으로 생각되어 왔으나 실제로는 고령에서도 흔하게 발생하며, Nickel 등³의 역학조사에 의하면 50세 이후와 50세 이전의 전립선염 발생비율은 비슷하다고 하였다.

전립선비대증과 만성전립선염은 많은 경우 함께 발견되고, 전립선비대증에서 나타나는 염증은 남성호르몬과 연관된 정적인 전립선 비대와 동적인 알파수용체 매개의 근육긴장과 더불어 전립선비대증의 하부요로증상에 관여하는 3대 구성 요소 중의 하나로 여겨지며,⁴ 전립선비대증과 관련되어 나타나는 하부요로증상을 가진 환자의 20%에서 전립선염과 유사한 증상을 동반하고 있다.⁵ 또한 전립선염 증상이 없는 전립선비대증 환자에서 수술로 전립선 조직을 제거했을 때, 43-98%에서 무증상의 전립선염 (National Institute of Health, NIH 분류 category IV) 소견이 관찰된다.⁶ 이와 같이 두 질환은 서로 많은 연관성을 가지고 있으나 아직까지 두 질환 사이의 연관성에 대한 연구는 거의 이루어진 바가 없다.

이에 저자들은 임상적으로 전립선염 증상이 없는 환자에서 시행한 경요도전립선절제술 후 조직소견에서 관찰되는 무증상 전립선염 정도가 전립선비대증의 증상, 진행 및 PSA 등에 미치는 영향에 대해 알아보하고자 하였다.

대상 및 방법

2004년 3월부터 2007년 5월까지 전립선비대증으로 경요도전립선절제술을 시행 받은 102명의 의무기록을 분석하여, 전립선염으로 치료받은 과거력이 있거나 회음부 동통과 같은 전립선염의 증상을 보인 환자를 제외한 75명을 후향적으로 분석하였다. 경요도전립선절제술 후 얻은 조직의 병리소견은 1명의 병리학자가 관찰하였으며, 술 후 조직에서 전립선염 소견을 보인 무증상 전립선염 (NIH 분류 category IV) 57명을 선별하여 만성 염증 소견을 분석하였다. 18명에서는 염증이 관찰되지 않았다.

경요도전립선절제술 후 얻은 전립선조직은 만성 염증의 정도에 따라 Irani 등⁷이 제안한 four-point scale에 근거하여 grade 0 (염증세포의 침윤이 없는 경우, n=18), grade I (기질 내에 군데군데 소수의 림프구 침윤만 보일 경우, n=19), grade II (중등도의 염증세포 침윤을 보이지만 림프 여포의

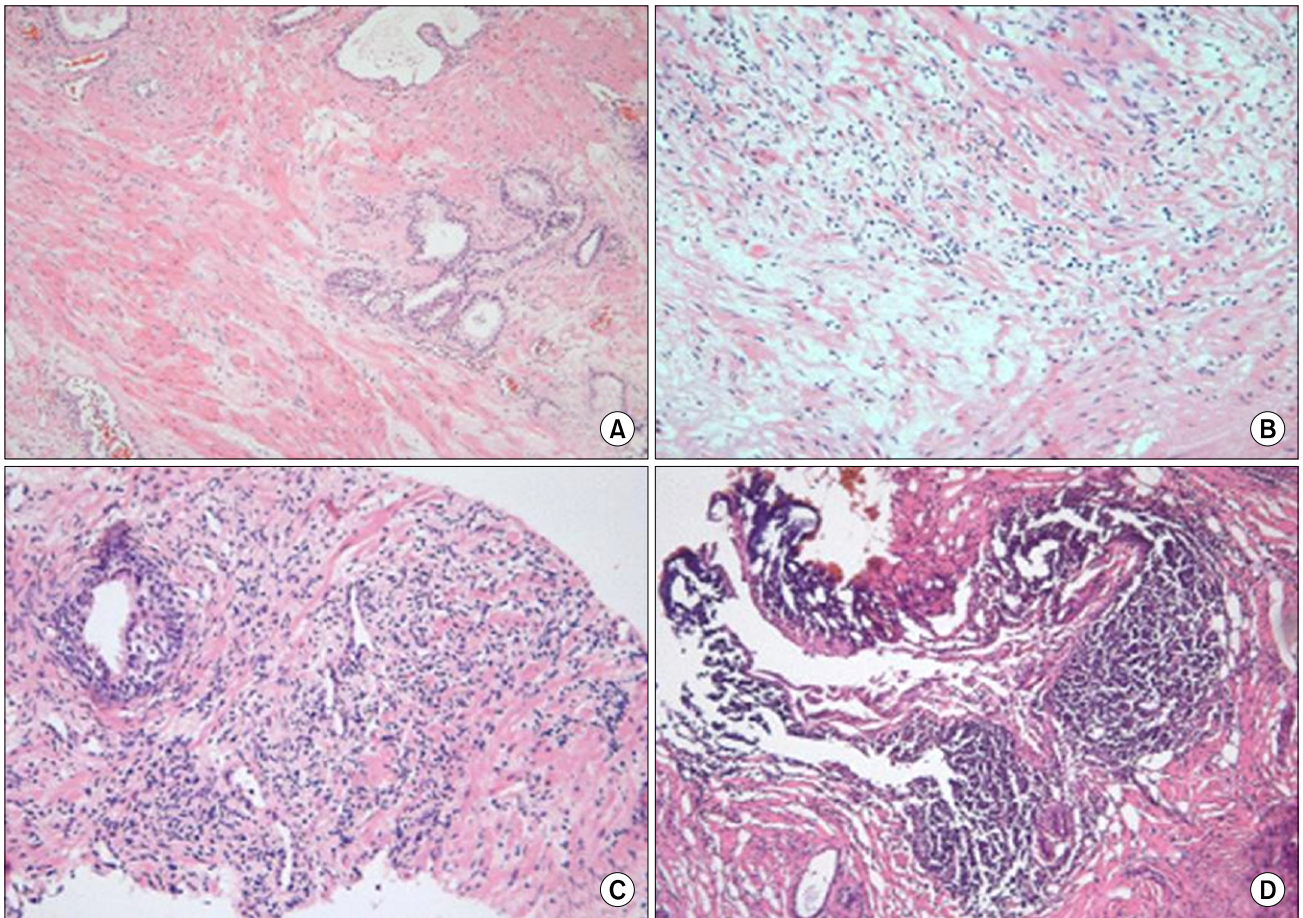


Fig. 1. Extent of chronic inflammation in transurethral resection of the prostate (TURP) specimens (H&E, x100). (A) Grade 0, (B) Grade I, (C) Grade II, (D) Grade III.

형성이 없는 경우, n=24), grade III (광범위한 염증세포의 침윤을 보이면서 융합되어 림프 여포를 형성하는 경우, n=14)의 4단계로 구분하였다 (Fig. 1).

대상 환자의 평균 나이는 G0군, G1군, G2군, G3군 간에 차이는 없었고 이들 각각의 군에서 전립선특이항원 (prostate-specific antigen; PSA), 전립선특이항원을 전립선 용적의 비 (ng/ml/cm³)로 산출한 PSA density (PSAD), 국제전립선증상점수 (International Prostate Symptom Score; IPSS)를 저장증상과 배뇨증상 각각으로 분류한 점수, 경직장초음파검사를 이용한 전립선 크기, 최대요속 등을 비교하였다.

통계학적 유의성은 군 간 나이를 비교하기 위하여 ANOVA를 이용하였고, 그 외의 변인들을 비교하기 위하여 ANCOVA를 사용하였으며, p값이 0.05 미만인 경우를 유의하다고 판정하였다. 통계 프로그램은 SPSS 14.0 for Windows를 사용하였다.

결 과

경요도전립선절제술을 시행한 75명의 환자 중, 57명에서 전립선 염증이 관찰되어 전립선비대증 환자의 76%에서 전립선염이 동반되었다. 각 군 내에서 IPSS 저장증상과 배뇨증상 항목 중, 저장증상 항목이 G0군 (6.89±3.43)에 비해 G1군 (8.84±3.52)이 유의하게 높았고 (p<0.05), G1군에 비해 G2군 (10.21±4.24)이 유의하게 높았으며 (p<0.05), G2군에 비해 G3군 (9.64±4.24)은 낮았으나 유의하지는 않았다. PSAD는 염증이 심할수록 증가하였다 (p<0.05)(Table 1). PSA는 염증의 정도가 심할수록 증가하는 소견을 보였고, 전립선의 크기도 염증이 심할수록 증가하였으나 통계학적으로 유의하지는 않았다. 그 외에 IPSS의 증상 중 배뇨증상과 삶의 질 항목, 최대요속 변인과 염증의 정도 간에 유의한 상관관계는 없었다 (Table 1).

고 찰

전립선비대증과 만성전립선염은 전립선에 발생하는 대표적인 양성 질환으로 일생에 걸쳐 대다수의 남성들에게 발병하고, 빈번하게 동시에 발견되며 서로 유사한 증상을 나타내지만, 두 질환의 연관성에 대한 관심은 적다.⁸ 전립선비대증 환자에서 나타나는 배뇨증상은 비대된 전립선에 의한 물리적 요소와 전립선실질의 평활근 긴장도에 의한 역동적 요소에 의해 발생하고, 저장증상은 방광출구폐색에 의한 방광기능장애로 발생하는 것으로 알려져 있으나,⁹ 이러한 요소들의 직접적인 연관성은 아직 확실하지 않다.¹⁰ 전립선비대증 환자의 증상과 방광출구폐색은 몇 가지 요소로 구성되는데, McConnell¹¹은 정적인 요인으로 전립선 선종의 증가를 언급하였고, Lepor¹²는 동적인 요소로 전립선과 방광 경부 평활근의 활성도가 높아지는 것이라고 하였다. 그러나 이론적으로 동적 요소의 치료인 알파 차단제의 복용과 정적 요소에 대한 치료로 시행하는 남성 호르몬 차단에도 불구하고 전립선비대증 증상의 호전이 없는 경우가 있고^{13,14} 전립선비대증의 증상이 전립선 크기와 비례하지 않는 것을 볼 때,¹⁵ 전립선비대증과 연관된 다른 요인들도 전립선비대증에 의해 나타나는 증상에 중요한 영향을 미칠 것으로 생각한다.

최근 이러한 요인 중의 하나로 전립선의 염증이 대두되고 있고, 전립선비대증에서 보이는 염증 소견이 환자의 증상이나 전립선비대증의 진행, PSA의 상승 등과 연관이 있다고 추정되고 있다.^{16,17} 전립선비대증 수술 후 대부분의 조직에서 염증 소견이 관찰되며 Kohonen과 Drach¹⁸는 술 후 전립선 조직에서 의미 있는 염증 반응이 관찰되는 경우가 98%에 이른다고 보고하였고, 최근 REDUCE (REduction by

Table 1. Baseline patient characteristics and international prostatic symptom score (IPSS) by chronic inflammation grade

	Grade				p-value
	0 (n=18)	1 (n=19)	2 (n=24)	3 (n=14)	
Age (years)	63.1±7.5	65.6±6.1	67.7±7.4	65.3±6.1	0.208
IPSS	19.44±6.90	24.05±5.65	24.96±6.00	23.07±7.16	0.068
Storage ^a	6.89±3.43	8.84±3.52	10.21±4.24	9.64±4.24	0.045
Voiding	12.56±5.14	15.21±4.31	14.75±4.71	13.43±4.36	0.285
PSA (ng/ml)	1.07±0.71	3.25±2.53	5.09±7.51	6.35±10.51	0.103
PSAD ^a	0.021±0.019	0.072±0.054	0.098±0.118	0.109±0.123	0.028
Prostate volume (ml)	33.06±8.32	45.79±13.93	51.58±39.01	52.50±28.13	0.191
Qmax (ml/s)	10.34±6.88	7.84±6.37	6.89±4.62	8.01±5.39	0.486

IPSS: International Prostate Symptom Score, PSA: prostate-specific antigen, PSAD: prostate-specific antigen density, Qmax: maximal urinary flow rate, ^a: p<0.05

DUtasteride of prostate Cancer Events) 연구를 기초로 하여 조사한 Nickel 등¹⁹의 보고에 의하면 77.6%에서 만성염증이 관찰된다고 하였다. 국내보고에 따르면 Lee와 Park²⁰은 전립선비대증으로 수술을 받은 283례 중 병리조직학적 관찰을 통해 비특이적 염증이 관찰된 경우가 274례 (96.8%)였고, 이 중 259례 (91.5%)는 경도 또는 중등도, 15례 (5.3%)에서는 고도의 염증소견을 보였다고 하였다. 저자들의 경우 75명 중, 57명에서 병리조직학적으로 전립선의 염증이 관찰되어 76%의 전립선비대증 환자에서 전립선염이 동반된 것이 확인되었고, 따라서 많은 환자에서 염증소견을 관찰할 수 있어 전립선비대증과 전립선염의 연관관계를 다시 한번 확인할 수 있었다.

전립선조직에서 발견되는 무증상 염증의 의미에 대해서는 다양한 의견이 있다. Nickel 등²¹은 경요도전립선절제술을 시행 받은 환자 80명의 조직을 분석한 결과 모든 조직에서 염증 소견을 보였고 염증의 정도와 양상, 술 전 도뇨관 삽입 여부, 세균 존재의 여부, PSA 등에서 의미 있는 연관성을 발견하지 못하였다고 하였으나 Kramer와 Marberger²²는 전립선비대증 환자에서 전립선 염증이 동반되었을 경우 전립선의 크기가 더 커지고, PSA가 더 높아지며 급성 요폐의 확률이 높아진다고 보고하였다. Nickel 등¹⁹은 전립선조직검사에서 염증이 심해짐에 따라 통계학적으로 의미 있는 IPSS의 상승을 관찰하여 염증이 하부요로증상을 일으키는 하나의 원인이 될 수 있음을 보고 하였고 St Sauver 등²³은 역학 연구에서 항염증제를 매일 규칙적으로 복용하는 것이 중등도 이상의 배뇨증상의 발현, 낮은 최대요속, 전립선 크기 증가와 PSA 상승 등과 역비례 관계가 있다는 것을 보고하고 있다. 저자들의 연구에서도 전립선의 염증 정도에 따라 분류 하였을 때, 염증이 심해질수록 IPSS 중 저장증상 항목의 점수가 염증의 정도와 비례하여 통계학적으로 의미 있게 상승하는 것을 관찰할 수 있었다. 비록 G3군이 G2군에 비해 점수가 낮았으나 이는 통계학적으로 의미가 없었다. 이러한 결과는 전립선비대증이 단독으로 있는 경우보다 전립선 염증이 동반되었을 때, 염증에 의하여 하부요로 증상, 특히 저장증상을 더욱 악화시키기 때문일 것으로 생각한다.

전립선 염증은 전립선비대증의 진행과도 연관이 있다. 전립선비대증 결절에는 만성 염증세포인 활성화된 T-세포와 대식 세포의 침윤이 나타나며,²⁴ 이들 염증세포에서 생성된 cytokine (IL-2, INF- γ)에 의해 전립선의 섬유근육성 성장과 T-세포에 의해 만들어지는 염증 전 cytokine인 IL-6, IL-8, IL-15이 관찰된다.²⁵ 임상적으로 볼 때 MTOPS (Medical Therapies of Prostate Symptoms) 연구 결과를 기초로 한 Roehrborn 등²⁶의 보고에 의하면 조직학적으로 염증을 보인

군과 없는 군은 각각에서 증상 진행 21% 대 13.2%, 급성요폐 7.3% 대 0%, 전립선과 연관된 수술 5.6% 대 3.9%로, 염증이 있는 군에서 각 지표들이 높게 나타난다고 하였다. 저자들의 조사에서도 통계학적 차이는 없었지만 염증을 4단계로 분류하였을 때, 전립선크기가 33 g, 42 g, 52 g, 53 g으로 염증이 심해짐에 따라 증가하는 것을 발견할 수 있었다.

전립선비대증에서 보이는 염증과 PSA와의 관계에 대해서는 이견이 있다. 몇몇 보고는 조직학적으로 관찰되는 전립선 염증이 PSA 상승과 관계있으며, 이는 염증세포에 의한 전립선샘상피세포의 파괴와 관련이 있다고 하였고,²⁷ 이와는 대조적으로 전립선 염증 단독으로는 PSA 상승을 설명할 수 없기 때문에 실제로 PSA 상승과 큰 연관이 없다는 보고도 있다.²⁸ Irani 등⁷과 Ozden 등²⁹은 염증 정도와 염증 침습도를 PSA와 비교한 결과 염증 정도보다는 침습도가 PSA 상승과 연관 있다고 하였다. Lee 등¹⁶은 염증 정도와 PSA는 서로 연관이 없다고 하였다.

저자들의 경우 염증 정도에 따른 PSA의 차이는 없었으나 PSAD는 염증 정도가 심할수록 통계학적으로 의미 있는 증가소견을 보였다. 이는 염증 정도가 심할수록 염증세포의 침습도가 높아 전립선 크기당샘상피세포의 많은 파괴로 PSA가 좀 더 노출되었기 때문이라고 추측할 수 있다.

결 론

전립선비대증으로 수술 받은 환자 75명 중 57명 (76%)에서 전립선조직의 염증이 발견되었다. 무증상의 전립선염 환자에서 나타나는 만성 염증은 IPSS 증상 중 배뇨증상보다는 저장증상과 밀접한 관계가 있었으며 염증 정도와 PSAD도 비례하였다. 이상에서 전립선비대증에서 보이는 조직학적 염증소견은 하부요로증상을 야기하는 하나의 원인이 될 것으로 생각하며 전립선비대증의 치료 혹은 수술 후 지속되는 하부요로증상의 한 인자가 될 수 있을 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Chung TG, Chung J, Lee MS, Ahn H. Prevalence of benign prostatic hyperplasia in Jeong-up area: community-based study. Korean J Urol 1999;40:52-8
2. Woo YN. Prostatitis. Korean J Urol 1994;35:575-85
3. Nickel JC, Downey J, Hunter D, Clark J. Prevalence of prostatitis-like symptoms in a population based study using the National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index. J Urol 2001;165:842-5
4. Nickel JC. Prostatic inflammation in benign prostatic hyperplasia-

- the third component? *Can J Urol* 1994;1:1-4
5. Nickel JC. The overlapping lower urinary tract symptoms of benign prostatic hyperplasia and prostatitis. *Curr Opin Urol* 2006;16:5-10
6. Kohnen PW, Drach GW. Patterns of inflammation in prostatic hyperplasia: a histologic and bacteriologic study. *J Urol* 1979;121:755-60
7. Irani J, Levillain P, Goujon JM, Bon D, Dore B, Aubert J. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: correlation with prostatic specific antigen value. *J Urol* 1997;157:1301-3
8. Chute CG, Panser LA, Girman CJ, Oesterling JE, Guess HA, Jacobsen SJ, et al. The prevalence of prostatism: a population-based survey of urinary symptoms. *J Urol* 1993;150:85-9
9. Caine M. The present role of alpha-adrenergic blockers in the treatment of benign prostatic hypertrophy. *J Urol* 1986;136:1-4
10. Shapiro E, Lepor H. Pathophysiology of clinical benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 1995;22:285-90
11. McConnell JD. Benign prostatic hyperplasia. Hormonal treatment. *Urol Clin North Am* 1995;22:387-400
12. Lepor H. Alpha blockade for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 1995;22:375-86
13. 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 10mg once daily. *Urology* 2005;66:316-22
14. Stoner E. The clinical development of a 5 α -reductase inhibitor, finasteride. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1990;37:375-8
15. 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
16. Lee SO, Cho IR, Lee KC, Kim HS. Elevation of serum prostate specific antigen in subclinical prostatitis: the role of pathology of inflammation. *Korean J Urol* 2006;47:31-6
17. 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
18. Kohnen PW, Drach GW. Patterns of inflammation in prostatic hyperplasia: a histologic and bacteriologic study. *J Urol* 1979;121:755-60
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. *Eur Urol* 2008;54:1379-84
20. Lee SY, Park YY. Clinical characteristics of the associated histopathological findings in benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol* 1991;32:915-20
21. Nickel JC, Downey J, Young I, Boag S. Asymptomatic inflammation and/or infection in benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 1999;84:976-81
22. Kramer G, Marberger M. Could inflammation be a key component in the progression of benign prostatic hyperplasia? *Curr Opin Urol* 2006;16:25-9
23. St Sauver JL, Jacobson DJ, McGree ME, Lieber MM, Jacobsen SJ. Protective association between nonsteroidal antiinflammatory drug use and measures of benign prostatic hyperplasia. *Am J Epidemiol* 2006;164:760-8
24. 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
25. Handisurya A, Steiner GE, Stix U, Ecker RC, Pfaffeneder-Mantai S, Langer D, et al. Differential expression of interleukin-15, a pro-inflammatory cytokine and T-cell growth factor, and its receptor in human prostate. *Prostate* 2001;49:251-62
26. Roehrborn CG, Kaplan SA, Noble WD, Slawin KM, McVary KT, Kusek JW. 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): abstract 1277
27. 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
28. Moser PL, Brunner A, Hominger W, Bartsch G, Mikuz G. Correlation between inflammatory cells (T and B lymphocytes, macrophages) in prostate biopsies and elevated PSA levels in a PSA screening population. *Urology* 2002;59:68-72
29. Ozden C, Ozdal OL, Guzel O, Han O, Seckin S, Memis A. The correlation between serum prostate specific antigen levels and asymptomatic inflammatory prostatitis. *Int Urol Nephrol* 2007;39:859-63