

Dutasteride의 단기 복용이 전립선비대에서 미세혈관밀도에 미치는 영향

The Effect of Short Term Dutasteride Therapy on Microvessel Density in Benign Prostatic Hyperplasia

Je Hyeong Woo, Jeong Yoon Kang, Eun Kyung Kim¹, Tag Keun Yoo

From the Departments of Urology and ¹Pathology, Eulji University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Several studies have shown that finasteride limits hematuria in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH). However, there are few reports addressing dutasteride therapy. We evaluated the effect of dutasteride on intraoperative blood loss and on microvessel density (MVD) in patients with BPH.

Materials and Methods: We studied 39 patients with BPH who underwent transurethral resection of the prostate (TURP). Group I included 22 patients who received dutasteride 0.5mg daily for 2 weeks preoperatively, and group II included 17 patients who did not. Blood loss was evaluated by comparing preoperative and postoperative hemoglobin. Sections from the prostatic suburothelium and hyperplastic prostate were individually stained for CD 34. MVD was calculated by counting the number of positively stained blood vessels in 5 random high power fields. There were no significant differences between the groups in terms of age, total prostatic volume, resected prostatic weight, or prostate-specific antigen (PSA).

Results: The mean MVD in the suburethral portion in dutasteride-treated patients was significantly lower than that seen in untreated patients (14.47 versus 22.19 vessels per high power field, $p=0.026$). In nodular hyperplasia, there was no significant difference in MVD between the two group (14.72 versus 15.24 vessels per high power field, $p=0.801$).

Conclusions: Short term pretreatment with dutasteride decreases suburethral prostatic MVD in patients with BPH and may help reduce blood loss during TURP, particularly in huge BPH, which sometimes bleeds excessively during operation. (**Korean J Urol** 2008;49:515-519)

Key Words: Microvessel density, Dutasteride, Benign prostatic hyperplasia

대한비뇨기과학회지
제 49 권 제 6 호 2008

을지대학교 의과대학 을지병원
비뇨기과학교실, ¹병리학교실

우제형 · 김정윤 · 김은경¹ · 유탁근

접수일자 : 2007년 12월 18일
채택일자 : 2008년 4월 16일

교신저자: 유탁근
을지대학교 의과대학
을지병원 비뇨기과
서울시 노원구 하계 1동 280-1
☎ 139-711
TEL: 02-970-8305
FAX: 02-970-8305
E-mail: ytk5202@
eulji.ac.kr

서 론

하부요로증상을 일으키는 양성 전립선비대증은 50세 이상 남성의 50-85%에서 나타날 정도로 흔하며 남성대표질환 중 하나이다.^{1,2} 경요도전립선절제술은 이런 양성 전립선비대증 환자에서 방광출구폐색을 해결하는 표준치료이지만 이로 인한 과도한 출혈, 수술 후 급성요축적 같은 합병증은 환자로 하여금 입원치료를 필요로 하게 한다.^{3,4} 또한 양성 전립선비대증만으로도 약 2.5%의 양성 전립선비대 환자에

서 혈뇨가 나타날 수 있는데⁵ 이에 대한 치료로 5-알파환원 효소억제제인 finasteride가 널리 사용되고 있다. 그 기전은 5-알파환원효소억제제가 테스토스테론이 dihydrotestosterone (DHT)으로 전환되는 것을 막고, 혈관생성을 자극하는 vascular endothelial growth factor (VEGF)의 발현을 억제하여 전립선요도하 조직의 미세혈관밀도를 감소시키는 것으로 알려져 있다.^{6,7} 이런 기전을 이용해서 경요도전립선절제술로 인한 출혈을 줄여보고자 하는 연구들이 있었고, 최근의 보고에 의하면 finasteride를 경요도전립선절제술 전 2주간 복용하였을 때 복용하지 않은 군에 비해 경요도전립선절제

술 시 출혈량이 의미 있게 적었다.⁸

Finasteride가 II형 5-알파환원효소만을 억제하는 반면 dutasteride는 I형과 II형 5-알파환원효소를 모두 억제한다. Finasteride와 dutasteride의 효과를 비교한 실험에서 finasteride 5mg으로 치료 받은 환자는 치료 4주째부터 70% 정도의 DHT의 감소를 보였지만, dutasteride 0.5mg으로 치료 받은 환자는 치료 4주째부터 DHT가 94%까지 감소한다고 보고 하였다.⁹

저자들은 경요도전립선절제술 전 finasteride보다 5-알파환원효소 억제력이 크다고 알려진 dutasteride의 단기간 복용이 전립선요도조직의 평균 미세혈관밀도에 미치는 영향을 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

2005년 1월부터 2007년 4월까지 본원에서 전립선비대증으로 경요도전립선절제술을 시행한 사람 중에 dutasteride 0.5mg (Avodart, GlaxoSmithKline)을 경요도전립선절제술 전 2주간 투여한 22명과 투여하지 않은 17명을 후향적으로 비교하였다. 직장수지검사서 이상 소견이 있거나 PSA가 4ng/ml 이상인 경우는 전립선조직검사를 먼저 시행하여 전립선암 여부를 확인하였다. 전립선비대증 외에 전립선염이나 전립선암과 같은 다른 전립선 질환이 있거나, 이전에 전립선 수술을 했던 경우, 수술 전 12개월 이내에 5-알파환원효소억제제 치료를 받은 경우, aspirin 같은 항응고성 약물을 복용하고 있는 경우, 심각한 간질환이나 출혈을 유발할 수 있는 다른 질환이 있는 경우는 제외되었다.

마취방법은 38명 (97%)이 척추마취를 하였고 1명 (3%)은 전신마취를 시행하였다. 경요도전립선절제술은 39명 모두 25.6Fr bipolar resectoscope (Vista CTR™, ACMI)을 이용하여 한 명의 술자에 의해 시행되었다.

술 후 모든 환자에서 22Fr 3way 도뇨관을 30cc ballooning 하여 거의 장력 없이 한쪽 다리에 고정하였다.

경요도전립선절제술을 통해 얻은 전립선 조직은 10% 중성 완충 포르말린에 고정하였고, 전립선요도하 조직 (prostatic suburethral tissue)과 결절과다증식 조직 (nodular hyperplasia tissue)을 구분하여 CD34 면역조직화학 염색을 하였다.

MVD는 이렇게 염색된 조직의 슬라이드를 광학현미경 200배 고배율시야에서 한 명의 병리학자가 사전 정보 없이 관찰하고, 무작위로 5군데의 혈관수를 측정하여 평가하였다.

각 군 간의 비교는 SPSS 프로그램 (ver 11.5)을 이용하였다. 분석 방법은 비모수검정 (Mann-Whitney U test)을 이용하였고, p값이 0.05 미만인 경우에 통계적으로 유의한 것으

로 판정하였다.

결 과

Dutasteride의 평균 복용기간은 15.0 ± 0.9 일 (14-16일)이었으며, 복용하지 않은 군과 복용한 군에서 환자의 평균 나이는 73.11 ± 8.10 세, 68.84 ± 8.47 세, 전립선 용적은 60.25 ± 25.54 ml, 63.76 ± 26.10 ml, 절제된 전립선 조직의 무게는 31.88 ± 8.81 g, 33.19 ± 9.42 g, dutasteride 복용 전 PSA 수치는 3.4 ± 1.9 ng/ml, 3.1 ± 1.2 ng/ml로 양 군 간에 차이가 없었다 (Table 1).

수술 후 입원기간 동안 수혈을 받아야 했던 경우는 dutasteride를 복용하지 않은 군과 복용한 군이 각각 1명 (6%), 1명 (5%)으로 모두 2pint씩 수혈을 받았고, 응고된 혈액으로 인한 급성요축적이 발생한 경우는 각각 3명 (18%), 2명 (9%)이었으며, 요로감염으로 인해 발열 등의 염증 소견을 보인 경우는 각각 1명 (6%), 1명 (5%)으로 모두 양 군 간에 차이가 없었다.

경요도전립선절제술 후 얻은 전립선요도하 조직의 평균 MVD는 dutasteride를 복용하지 않은 군에서 22.19, 복용한 군에서 14.47로 dutasteride를 복용한 군에서 통계적으로 유의하게 낮았고 ($p=0.026$), 결절과다증식 조직의 평균 MVD는 dutasteride를 복용하지 않은 군에서 15.24, 복용한 군에서 14.72로 양 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다 ($p=0.801$) (Table 2) (Fig. 1, 2).

Table 1. Patients characteristics

	Control	Dutasteride	p-value
No. of patients	17	22	
Mean age (years)	73.11 ± 8.10	68.84 ± 8.47	0.09
Mean PSA (ng/ml)	3.4 ± 1.9	3.1 ± 1.2	0.70
Mean prostate vol. (ml)	60.25 ± 25.54	63.76 ± 26.10	0.60
Mean resected weight (g)	31.88 ± 8.81	33.19 ± 9.42	0.38

Values are expressed as mean \pm SD. PSA: prostate-specific antigen

Table 2. Summary of results

	Control	Dutasteride	p-value
Blood transfusions (n) (%)	1 (6)	1 (5)	
Clot retention (n) (%)	3 (18)	2 (9)	
UTI (n) (%)	1 (6)	1 (5)	
MVD (suburethral portion)	22.19	14.47	0.026
MVD (hyperplastic portion)	15.24	14.72	0.801

UTI: urinary tract infection, MVD: microvessel density, MVD: analyzed by Mann-Whitney-U test

고 찰

5-알파환원효소억제제는 테스토스테론이 전립선 조직 내에서 DHT로 변환되는 것을 억제하고 세포고사억제 유전자인 survivin과 bcl-2의 발현을 감소시켜 전립선 상피세포의 고사를 통해 전립선의 크기를 줄일 수 있으며,¹⁰ 알파차단제와의 병용요법으로 급성요폐와 전립선 수술의 위험을 감소시킬 수 있는 전립선비대증의 대표적 약물치료제이다.¹¹ 또한 임상에서 전립선비대증 환자 중 육안적 혈뇨가 있을 때, 결석이나 암 등의 특별한 원인 질환이 없는 경우에 혈뇨를 치료하는데도 5-알파환원효소억제제가 유용하게 사용된다.^{12,13} 이런 5-알파환원효소억제제는 남성호르몬 제거 효과

와 유사하게 전립선의 혈관수를 감소시키고 전립선을 위축시켜 경요도전립선절제술 중 출혈량을 감소시킬 수 있다.^{14,15}

Hochberg 등¹⁶의 연구에서 경요도전립선절제술 전 finasteride 5mg을 최소 6주간 복용한 군이 복용하지 않은 군에 비해 전립선요도하조직의 미세혈관밀도가 유의하게 감소된다고 하였고 이로 인해 finasteride의 복용은 전립선비대증과 연관된 출혈을 감소시킬 수 있을 것이라고 하였다. 또한 Donohue 등¹⁷은 경요도전립선절제술 전 finasteride 5mg을 2주간 복용한 군과 복용하지 않은 군을 비교한 결과, VEGF의 발현 정도와 평균 미세혈관밀도가 finasteride를 2주간 복용한 군에서 모두 유의하게 낮은 것을 확인하였다. 이 같은 결과는 finasteride가 경요도전립선절제술 중 출혈량을 줄일 수 있는 실험적 근거라고 할 수 있다.

경요도전립선절제술 중 finasteride 복용군이 비복용군보다 실제 수술에서 출혈량이 적음을 보여준 연구도 있다. Donohue 등⁸은 전립선비대증 환자 중 경요도전립선절제술을 계획한 70명의 환자를 대상으로 수술 전 2주 동안 finasteride 5mg을 투여한 군과 placebo를 투여한 군에서 수술 중 사용된 관류액의 헤모글로빈 농도를 비교했을 때, finasteride를 투약한 군이 43.6g으로 placebo를 투약한 군의 69.3g보다 의미있게 낮은 것을 보고하였다. 또한 절제된 전립선 조직 1g당 출혈량 역시 finasteride 복용군이 더 낮았다. Sandfeldt 등¹⁸은 경요도전립선절제술 전 3개월 동안 finasteride 5mg을 복용한 군과 placebo를 복용 군에서 수술 중 출혈량을 비교해 보았을 때 18.6g 이상 전립선을 절제한 경우에는 finasteride를 복용한 군이 출혈량이 유의하게 적었다고 하였다. 이처럼 finasteride를 이용한 연구는 많지만 I형과

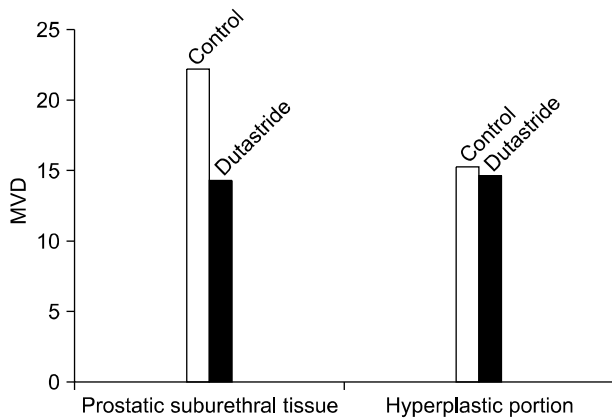


Fig. 1. Microvessel density (MVD) in control and in dutasteride-treated prostates.

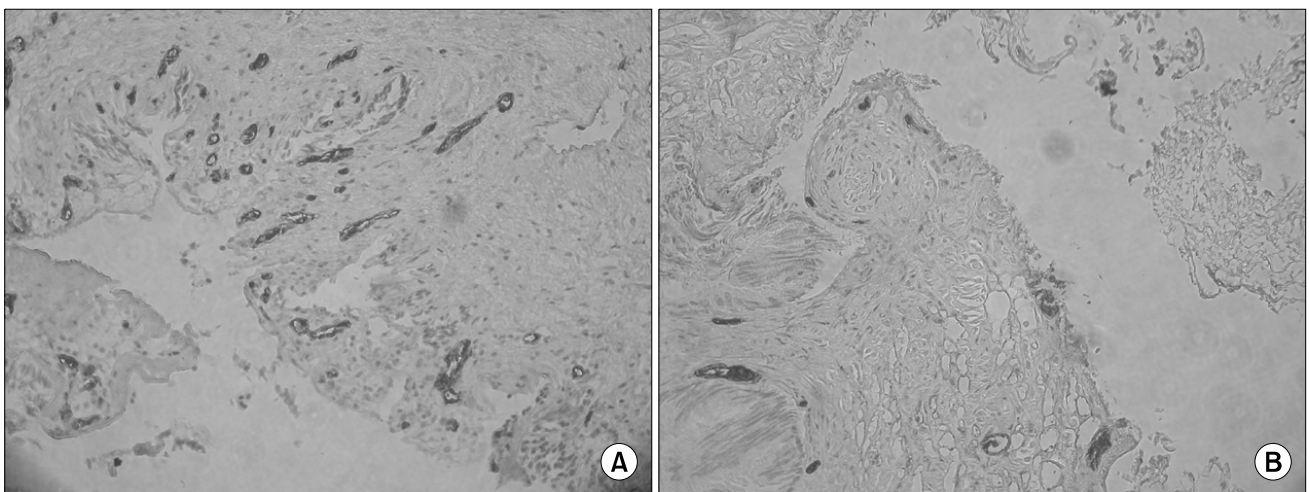


Fig. 2. Immunohistochemistry of CD34-stained sections demonstrates suburethral prostatic microvessel density in control (A) and in dutasteride-treated (B) prostates. Reduced from x200.

II형 5-알파환원효소를 모두 억제하는 dutasteride를 복용하였을 때의 변화를 관찰한 연구는 거의 없기에, 저자들은 dutasteride를 수술 전 2주간 복용한 환자와 복용하지 않은 환자에서 경요도전립선절제술을 통해 얻은 전립선 조직의 평균 미세혈관밀도를 비교해 보았다.

Dutasteride는 finasteride에 비해 I형 5-알파환원효소에 대해서 약 45배, II형에 2.5배, 정도 강하게 작용한다고 알려져 있는데, I형 5-알파환원효소는 전립선의 상피에 많이 존재하고, II형 5-알파환원효소는 전립선의 기질부위에 많다고 한다.¹⁹ 본 연구 결과에서는 결절과다증식 부위의 평균 미세혈관밀도는 차이가 없었지만 전립선요도하조직의 평균 미세혈관밀도는 dutasteride 복용군이 비복용군보다 유의하게 적었다. 전립선요도하조직에서만 차이가 나는 이유는, 중앙 성장에서 병적인 혈관생성시 과도하게 표현되는 VEGF는 특히 요도하 상피세포들의 샘파리(acini)에서 기질세포에서보다 더 많이 증가하기 때문에 혈관생성의 억제효과도 더 크게 나타날 것으로 추정된다.⁷ 이는 finasteride를 가지고 연구했던 실험들¹⁵에서와 마찬가지로 dutasteride도 유사한 결과를 보여준다고 할 수 있다.

본 연구에서는 경요도전립선절제술 중 사용된 관류액의 헤모글로빈 농도를 계산하여 수술 중 출혈량을 직접 비교해보진 않았다. 이는 수술 중 출혈량이 단순히 dutasteride의 복용여부에만 영향을 받는 것이 아니라 술자의 술기나 전립선의 용적, 전립선의 모양, 과거 전립선염의 병력 등 다른 많은 인자들이 영향을 줄 수 있기 때문이다.

연구 결과 dutasteride는 전립선비대증 환자의 전립선요도하조직의 미세혈관밀도를 의미 있게 감소시켰고, 이는 전립선비대증으로 인한 혈뇨를 줄일 수 있을 뿐 아니라 경요도전립선절제술 중 출혈의 양도 어느 정도 줄일 수 있을 것이다. 하지만 경요도전립선절제술 시 출혈량의 감소를 목적으로 하는 dutasteride의 적절한 사용기간 등에 대하여는 추후 더 많은 연구가 필요하다고 생각한다.

결 론

경요도전립선절제술 전 2주 동안 dutasteride 0.5mg를 복용하였을 때 복용하지 않은 경우보다 전립선요도하 조직의 MVD를 의미있게 감소시켰다. 그러므로 술 중 많은 출혈이 예상되는 큰 전립선에서의 경요도전립선절제술에서 dutasteride의 단기복용은 출혈량을 감소시키는 데 도움을 줄 수 있을 것으로 생각한다. 이에 대하여서는 향후 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Guess HA, Arrighi HM, Metter EJ, Fozard JL. Cumulative prevalence of prostatism matches the autopsy prevalence of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1990;17:241-6
2. Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett AT, Peters PC. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. *J Urol* 1989;141:243-7
3. Uchida T, Otori M, Soh S, Sato T, Iwamura M, Ao T, et al. Factors influencing morbidity in patients undergoing transurethral resection of the prostate. *Urology* 1999;53:98-105
4. Madersbacher S, Marberger M. Is transurethral resection of the prostate still justified? *BJU Int* 1999;83:227-37
5. Hunter DJ, Berra-Unamuno A, Martin-Gordo A. Prevalence of urinary symptoms and other urological conditions in Spanish men 50 years old or older. *J Urol* 1996;155:1965-70
6. Levine AC, Liu XH, Greenberg PD, Eliashvili M, Schiff JD, Aaronson SA, et al. Androgens induce the expression of vascular endothelial growth factor in human fetal prostatic fibroblasts. *Endocrinology* 1998;139:4672-8
7. Pareek G, Shevchuk M, Armenakas NA, Vasjovic L, Hochberg DA, Basillote JB, et al. The effect of finasteride on the expression of vascular endothelial growth factor and microvessel density: a possible mechanism for decreased prostatic bleeding in treated patients. *J Urol* 2003;169:20-3
8. Donohue JF, Sharma H, Abraham R, Natalwala S, Thomas DR, Foster MC. Transurethral prostate resection and bleeding: a randomized, placebo controlled trial of role of finasteride for decreasing operative blood loss. *J Urol* 2002;168:2024-6
9. Clark RV, Hermann DJ, Cunningham GR, Wilson TH, Morrill BB, Hobbs S. Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5alpha-reductase inhibitor. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2179-84
10. Cha WH, Jang TJ, Lee KS. Expression of survivin and Bcl-2 in benign prostatic hyperplasia treated with 5alpha-reductase inhibitor. *Korean J Urol* 2008;49:242-7
11. Chang HS, Park CH, Kim CI. Comparison of the long term effect of alpha-blocker only and 5-alpha reductase inhibitor combination treatment on acute urinary retention and prostatic surgery for patients with benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol* 2006;47:7-12
12. Miller MI, Puchner PJ. Effects of finasteride on hematuria associated with benign prostatic hyperplasia: long-term follow-up. *Urology* 1998;51:237-40
13. Kashif KM, Foley SJ, Basketter V, Holmes SA. Haematuria associated with BPH-Natural history and a new treatment option. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1998;1:154-6
14. Marshall S, Narayan P. Treatment of prostatic bleeding: sup-

- pression of angiogenesis by androgen deprivation. J Urol 1993;149:1553-4
15. Lekas E, Bergh A, Damber JE. Effects of finasteride and bicalutamide on prostatic blood flow in the rat. BJU Int 2000; 85:962-5
 16. Hochberg DA, Basillote JB, Armenakas NA, Vasovic L, Shevchuk M, Pareek G, et al. Decreased suburethral prostatic microvessel density in finasteride treated prostates: a possible mechanism for reduced bleeding in benign prostatic hyperplasia. J Urol 2002;167:1731-3
 17. Donohue JF, Hayne D, Karnik U, Thomas DR, Foster MC. Randomized, placebo-controlled trial showing that finasteride reduces prostatic vascularity rapidly within 2 weeks. BJU Int 2005;96:1319-22
 18. Sandfeldt L, Bailey DM, Hahn RG. Blood loss during transurethral resection of the prostate after 3 months of treatment with finasteride. Urology 2001;58:972-6
 19. Bartsch G, Rittmaster RS, Klocker H. Dihydrotestosterone and the concept of 5alpha-reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 2000;37:367-80
-