

전립선비대증에서 5알파환원효소억제제 (Finasteride)가 미세혈관밀도, 혈관내피세포성장인자 및 5알파환원효소의 발현에 미치는 영향

The Effect of Finasteride on Microvessel Density and Expression of Vascular Endothelial Growth Factor and 5 α -Reductase in Prostatic Hyperplasia

Jae-Ho Hyun, Kun-Hyun Cho, Dong-Seok Han, Jin-Bum Kim, Young-seop Chang

From the Department of Urology, College of Medicine, Konyang University, Daejeon, Korea

Purpose: Vascular endothelial growth factor (VEGF), a potent stimulator of angiogenesis and microvessel density (MVD), which is an important indicator of neoangiogenesis, were independently evaluated to elucidate the mechanism of decreased bleeding observed in patients treated with finasteride, an inhibitor of 5 α -reductase (5AR). We evaluated MVD and the expression of VEGF and 5AR type II in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) treated with finasteride.

Materials and Methods: The study included 61 patients undergoing transurethral prostatectomy (TURP) for BPH. Among these patients, 29 had well-preserved paraffin blocks, 13 of whom were given finasteride for a minimum of 3 weeks before surgery; the remaining 16 patients served as controls. MVD was calculated by counting the number of positively stained blood vessels on 5 random, high-power fields within the prostatic section. Expressions of VEGF and 5AR type II were analyzed with a confocal laser scanning microscope and an image analyzer.

Results: Prostatic MVD was significantly lower in the finasteride-treated group ($p < 0.05$). The expression of VEGF and 5AR type II at the level of the prostatic glandular epithelium and stroma was not significantly different between the 2 groups. VEGF and 5AR type II were more strongly expressed in the epithelium of both groups than in stromal smooth cells ($p < 0.05$).

Conclusions: Finasteride treatment had no clear effect on the expression of VEGF or 5AR type II. It is possible, however, that finasteride improves blood loss after TURP and BPH-induced hematuria by reducing MVD. Further study on the mechanism of MVD reduction is needed. (**Korean J Urol 2009;50:947-954**)

Key Words: Vascular endothelial growth factor A, Steroid-5alpha-reductase type 2, Prostatic hyperplasia, Finasteride

Korean Journal of Urology
Vol. 50 No. 10: 947-954, October
2009

DOI: 10.4111/kju.2009.50.10.947

건양대학교 의과대학 비뇨기과학교실

현재호 · 조근현 · 한동석
김진범 · 장영섭

Received : June 2, 2009
Accepted : September 8, 2009

Correspondence to: Young-seop Chang
Department of Urology, College of Medicine, Konyang University,
685, Gasuwon-dong, Seo-gu,
Daejeon 302-718, Korea
TEL: 042-600-9225
FAX: 042-542-3790
E-mail: ovalboy@hanmail.net

This work was supported by the research grant of the Myung-Gok Konyang university in 2005.

© The Korean Urological Association, 2009

서 론

전립선비대증은 노인에서 흔한 질환이며, 이로 인해 여러 가지 하부요로증상과 요폐, 요로감염, 혈뇨, 신장 기능의

악화 등이 다양하게 나타난다 [1]. 다양한 증상 중에서 전립선비대증과 관련된 혈뇨는 만약 치료하지 않고 방치한다면, 1년 내에 60% 이상에서 재발성 혈뇨가 발생할 수 있으며, 가장 중요한 것은 30% 정도는 수술적 치료가 필요하다는 것이다 [2]. 전립선출혈의 발병 기전은 알려져 있지 않지

만, 남성호르몬 차단 치료가 전립선 혈류 및 혈관 형성을 감소시키는 것이 밝혀지면서 이러한 출혈의 치료 방법 중의 하나로 제안되고 있다 [3,4].

남성호르몬 차단 치료의 대표적인 약제인 finasteride는 5 α -알파환원효소억제제의 길항저해제로 testosterone을 좀 더 강력한 형태인 dihydrotestosterone (DHT)으로 변환되는 것을 막으며 세포고사억제 유전자인 survivin과 bcl-2의 발현을 감소시킨다 [5]. 감소된 DHT는 insulin-like growth factor (IGF)와 상호작용하여 전립선상피의 증식을 억제하며 [6], 전립선상피세포의 고사를 통해 전립선의 크기를 줄일 수 있다 [5]. 이로 인해 요류가 개선되고 전립선비대증으로 인한 증상이 경감하게 된다 [7]. MTOPS study에서 finasteride의 사용은 요폐를 줄이고 비대된 전립선으로 인한 수술적 치료의 필요성 또한 감소시킨다고 보고되고 있다 [8].

Miller와 Puchner의 보고에서 finasteride를 복용한 환자들에서 평균 31개월간의 장기추적결과 전립선비대증으로 인한 혈뇨가 16명 중에서 14명이 개선되었으며 [9], Puchner와 Miller는 finasteride를 복용한 군이 비복용군에 비하여 전립선비대증에 의한 출혈의 재발이 의미 있게 감소되는 것을 확인하였다 [4]. Foley 등은 finasteride를 복용한 군과 복용하지 않은 군으로 나누어 복용한 군에서 육안적인 혈뇨가 적었다는 결과를 제시하면서 [2], 이전의 Miller와 Puchner [9]와 Puchner와 Miller [4]의 “전립선비대증에 의한 혈뇨의 예방에 finasteride가 효과가 있다”라는 연구결과를 통한 가설을 확인하게 되는 계기가 되었다.

Finasteride가 혈뇨의 치료에 사용되는 기전으로 전립선 요도하 미세혈관밀도 (microvessel density; MVD) 및 혈관 형성을 자극하는 혈관내피성장인자 (vascular endothelial growth factor; VEGF)의 발현을 감소시킨다는 것이 일부에서 기술되었다 [10,11]. 그러나, Pareek 등에 의하면 전립선 요도하 MVD 및 VEGF는 감소시키지만, 전립선비대부위에서 finasteride는 아무런 영향이 미치지 않는다고 밝혀진 바 있다 [11]. 또한, Canda 등도 쥐의 전립선에서 finasteride가 MVD와 VEGF의 발현을 감소시키지 않았다는 실험결과를 도출하면서 finasteride의 전립선출혈에 대한 치료에 대한 여러 가지 이견이 제시되고 있다 [12]. 또한, finasteride가 전립선 내 5 α -알파환원효소의 발현을 실제로 감소시키는지는 명확히 밝혀진 바가 없다 [13]. 이와 같이 finasteride의 전립선출혈에 대한 치료 효과에 대해 여러 가지 논란의 있어 저자들은 전립선비대증에서 finasteride를 사용하였을 경우 MVD 및 VEGF의 발현에 어떤 영향을 미치는지, 더불어 5 α -알파환원효소 (5 α -reductase; 5AR)의 전립선 내 발현이 실제로 감소되는지를 확인해보고자 한다.

대상 및 방법

2004년 1월부터 2008년 4월까지 본원에서 전립선비대증으로 인한 심한 하부요로증상, 급성요폐 및 약물 치료에 효과가 없었던 경우에 대하여 경요도전립선절제술을 시행하였고 이 중 수술 후 조직병리 검사결과 전립선비대증으로 진단되었던 61명의 환자를 비교하였다. 이 중 파라핀 블록으로 고정된 조직절편이 비교적 잘 보관되어 있는 29명의 대상 환자의 대한 전립선조직에 대한 MVD, VEGF, 5AR의 발현 정도를 검사하였다. 29명의 환자는 수술 전 finasteride 5 mg/day를 복용한 군 13명, 대조군 16명으로 구분하였다. Finasteride의 복용 여부 및 기간에 관계없이 일괄적으로 모든 환자에 대해서 문진 및 직장수지검사, 요검사 및 요배양 검사, 혈액검사로써는 전혈구 감별 계산 검사, 프로트롬빈 시간, 활성화 부분 트롬보플라틴 시간, 혈액 요소 질소, 크레아티닌, 전해질 등을 기본적인 검사실 검사로 시행하였다. 또한, 전립선비대증에 대하여 국제 전립선 증상 점수 (International Prostate Symptom Score; IPSS), 요류검사 및 잔뇨량검사, 전립선특이항원 (prostate-specific antigen total/free; PSA), 경직장초음파검사 (8 MHz, Logiq9, GE)를 시행하였다. 과거력에서 당뇨 및 고혈압, 폐결핵 및 간염 등이 있는 환자에 대하여 내과적 협의 진료 후에 수술 후 합병증에 대한 위험이 없을 경우 수술을 시행하였다.

CD34 면역조직화학염색 및 MVD 측정은 경요도전립선절제술을 통해 얻어진 전립선 조직을 10% 중성 포르말린에 하루 동안 고정시키고 흐르는 물에 수세하여 고정제를 제거하고 탈수하였다. 투명화 과정 후에 파라핀에 포매하였으며 조직블록을 4 μ m 두께로 절편을 제작하여 코팅 슬라이드에 부착시켰다. 탈파라핀화 및 함유화를 위해 58°C 오븐에 1시간동안 방치한 후 xylene으로 파라핀을 제거하고, 100% 에탄올에 2분씩 3번, 95% 에탄올에 2분씩 2번 반응시킨 후에 증류수로 세척하였다. 0.01 M Sodium citrate buffer (ph 6.0) 용액에 넣어 극초단파오븐으로 20분간 전처리하고 슬라이드를 식힌 후에 증류수로 세척하고, 이후 Tris buffer (DAKO)로 5-10분간 처리하였다. 3% H₂O₂를 첨가한 메탄올에 10분간 실온에서 처리하고 다시 Tris buffer로 5-10분간 세척하였다. 일차항체인 CD34 (1:100, Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, USA)로 1시간 반응시킨 후에 Tris buffer 용액에 5-10분 세척하였다. Dako EnVision[®]+system-HRP (Dako Corporation, Carpinteria, USA)에 60분간 반응시켰다. Tris buffer로 5-10분간 세척 후 0.05% diaminobenzidine (DAB)에 약 1-2분간 반응시킨 후에 증류수로 충분히 세척하였다. Mayer's hematoxylin (Muto)으로 30초 정도 대조

염색한 후 증류수로 5분 이상 세척하고 슬라이드 봉입기로 봉입하였다. MVD의 측정법은 Bigler 등의 보고 [14]를 참조하여 먼저 차례대로 40배와 100배 시야에서 관찰하여 미세혈관이 가장 풍부한 부위 (microvascular hot spot) 5개를 선택하였다. 이후 이들 5부위를 200배 시야에서 관찰하여 DAB에 의해 뚜렷하게 염색되는 미세혈관의 수를 측정하였으며, 이를 mm² 면적당 수치로 환산하였다. 각 표본별로 가장 미세혈관 분포가 많은 5부위의 mm² 면적당 혈관의 평균수치를 미세혈관밀도로 정의하였다. 혈관의 크기나 내강의 존재 및 내강내 적혈구의 존재 여부에 상관없이 다른 혈관과 구별되어 혈관내피세포가 관찰될 때는 하나의 독립된 미세혈관으로 평가하였다.

VEGF 및 5AR의 면역형광염색 및 영상 분석은 절제된 전립선 조직을 10% 중성포르말린에 하루 동안 고정시키고 흐르는 물에 수세하여 고정제를 제거하고 탈수하였다. 투명화 과정 후에 paraffin에 포매하였으며 조직블록은 slide glass에 4 μm 두께로 절편을 제작하여 부착시켰다. 탈파라핀화 및 함수화를 위해 xylene I, II에 각 10분씩, 100%, 95%, 90%, 80%, 70% 알코올에 순차적으로 각각 5분씩 반응시켰다. 증류수로 5분간 세척한 후 0.01 M (pH 7.4) PBS로 10분씩 3번 세척 후 항원을 노출시키기 위하여 1x sodium citrate buffer 용액에 담가 4분간 극초단파오븐으로 전처리하고, 0.01 M (pH 7.4) PBS로 10분씩 3번 세척하였다. 비특이적인 반응을 없애고자 10% normal donkey serum으로 1시간 동안 37°C에서 항온처리하였다. 그리고 1차 항체인 mouse VEGF monoclonal antibody (1:100, Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, USA)와 rabbit 5α-reductase type II polyclonal antibody (1:100, Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, USA)로 4°C에서 16시간 반응시킨 뒤, 0.01 M (pH 7.4) PBS로 10분씩 3번 세척하였다. 2차 항체로 37°C의 암실에서 1시간 동안 항온 처리하였고, 2차 항체로는 VEGF는 Donkey antimouse FITC (1:100, Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, USA), 5α-reductase type II는 Rabbit texas red (1:100, Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, USA)를 사용하였다. 0.1% Triton X-100 (Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, USA)가 함유된 0.01 M PBT로 30분씩 2회 세척한 후 PBS로 20분씩 15회 세척하였다. 염색이 끝난 슬라이드는 mounting media (Dako, Carpinteria, USA)를 이용하여 봉입하였다.

영상 분석은 전립선비대증 조직에서 VEGF 및 5AR의 면역염색 강도의 평가는 한 장의 슬라이드에서 최소한 3군데 이상 전립선상피세포와 간질의 VEGF 및 5AR의 면역염색 강도를 측정하였으며 그 평균값을 구하여 환자의 VEGF 및 5AR의 면역염색강도로 하였고 공초점 레이저 주사현미경 (Zeiss LSM, Jena, Germany)과 영상분석장치를 이용하여 측

정하였다.

모든 실험 결과는 평균±표준편차 (최소값-최대값)로 표시하였으며, finasteride 복용군과 대조군의 기본적인 특성과 MVD의 비교, 각 슬라이드에서 측정된 VEGF와 5AR의 발현 강도는 Mann-Whitney test를 사용하여 분석·비교하였다. 통계분석은 SPSS version 13.0을 이용하였고 p값이 0.05 미만일 경우 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

Finasteride 복용군의 평균 복용 기간은 5.92±6.29개월이었으며 복용 기간은 최소 3주부터 28개월까지 분포하였다. Finasteride 복용군과 대조군 사이에 수술 당시 평균 연령은 69.11±6.38세, 71.17±7.57세, 국제 전립선 증상 점수는 25.68±6.51, 22.26±9.04, 삶의 질 점수 5.00±1.20, 5.00±1.15로 양 군 간에 차이가 없었다. 두 군의 과거력의 분포에 대한 차이도 없었다. 전립선 용적은 finasteride 복용군이 66.08±36.16 g, 대조군이 61.33±28.68 g, 수술 전 PSA수치는 total PSA 3.14±2.90 ng/ml, 4.66±3.97 ng/ml, free PSA 0.95±0.93 ng/ml, 1.45±1.89 ng/ml로 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 또한, 수술 전 요류검사에서 배뇨량에 있어서만 유의한 차이를 보였으며 최대요흐름속도와 잔뇨량 및 수술 시 절제된 전립선의 용적도 finasteride 복용군과 대조군 사이에 차이가 나타나지 않았다 (Table 1).

Finasteride 복용군의 MVD는 16.02±4.43, 대조군의 MVD는 25.76±4.76으로 finasteride를 복용한 군에서 유의하게 낮게 나타났다 (p<0.05) (Table 2, Fig. 1, 2). VEGF의 발현 강도는 전립선상피세포에서 비교했을 때 finasteride 복용군은 124.31±9.69, 대조군은 126.26±8.41로 대조군에서 더 높게 나타났지만 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았으며 (p=0.06), 간질의 평활근에서는 114.56±7.01, 115.57±7.06으로 발현의 강도가 비슷하게 관찰되었다 (p=0.17) (Table 2, Fig. 3). 그러나, VEGF 발현 강도를 전립선상피세포와 간질 평활근에서 서로 비교하면, finasteride 복용군이나, 대조군 모두에서 전립선상피세포에서의 VEGF 발현이 간질 평활근에 비해 유의하게 높았다 (p<0.05). 5AR의 발현강도는 전립선상피세포에서는 finasteride 복용군에서 130.10±18.04, 대조군에서 131.06±14.65로 두 군 간에 차이가 없었으며 (p=0.11), 간질의 평활근에서도 117.41±10.89, 118.04±9.03으로 발현 강도의 차이가 없었다 (p=0.22). 그러나, 5AR의 발현 강도를 전립선상피세포와 간질 평활근에서 서로 비교하면 finasteride 복용군이나 대조군 모두에서 전립선상피세포에서의 발현이 간질 평활근에서의 발현보다 높았다 (p<0.05) (Fig. 4).

Table 1. Comparison of the characteristics of the patients according to finasteride medication

Characteristics	Finasteride (n=19)	Control (n=42)	p-value
Age (years)	69.11±6.38 (60-86)	71.17±7.57 (56-87)	0.26
Past history			0.99
Hypertension	7	13	
Diabetes mellitus	1	3	
Hypertension with diabetes mellitus	1	1	
Old pulmonary tuberculosis	0	1	
Hepatitis	0	1	
Acute urinary retention history (n)	1	6	0.07
International prostate symptom score			
Symptom score	25.68±6.51 (13-35)	22.26±9.04 (4-34)	0.22
Quality of life score	5.00±1.20 (3-6)	5.00±1.15 (2-6)	0.90
Prostate volume (g)	66.08±36.16 (22.5-138)	61.33±28.68 (12-140)	0.81
Duration of finasteride medication (months)	5.92±6.29 (0.75-28)	0	
Prostate-specific antigen			
Total (ng/ml)	3.14±2.90 (0.21-9.8)	4.66±3.97 (0.21-16.33)	0.11
Free (ng/ml)	0.95±0.93 (0.04-2.9)	1.45±1.89 (0.08-10)	0.24
Preoperative uroflowmetry			
Maximal flow rate (ml/s)	9.18±1.89 (6-13)	9.00±5.57 (1-23.2)	0.50
Average flow rate (ml/s)	4.59±1.60 (0-6.9)	3.95±1.69 (1-10)	0.11
Voided volume (ml)	221.44±106.46 (50-402)	161.54±126.86 (4-523)	0.03
Postvoid residual urine (ml)	112.72±108.12 (0-347)	130.94±152.80 (0-769)	0.70
Resected volume (g)	11.37±9.42 (1-25)	12.00±8.90 (1-36)	0.50

Table 2. MVD and expression of VEGF and 5AR in both groups

	Finasteride (n=13)		Control (n=16)		p-value	
MVD	16.02±4.43 (10.8-29.2)		25.76±4.76 (14.8-34.2)		<0.05	
	E	S	E	S	E	S
VEGF	124.31±9.69 (105-144)	114.56±7.01 (102-131)	126.26±8.41 (113-154)	115.57±7.06 (105-148)	0.20	0.29
					<0.05	
5AR	130.10±18.04 (102-193)	117.41±10.89 (102-153)	131.06±14.65 (109-179)	118.04±9.03 (103-142)	0.51	0.45
					<0.05	

MVD: microvessel density, VEGF: vascular endothelial growth factor, 5AR: 5- α reductase, E: luminal epithelium, S: stroma

고 찰

전립선비대증으로 인한 혈뇨의 유병률은 잘 알려져 있지 않지만, 환자에게는 매우 심각한 문제로 여겨지는 수가 많다. 이러한 혈뇨는 때로는 응급처치가 필요할 때도 있으며, 경요도전립선절제술의 적응증이 되기도 한다 [15]. Foley 등은 전립선비대증으로 인한 혈뇨에 대하여 finasteride로 치료 받은 환자들에서 수술의 필요성이 매우 감소하였다고 하였다 [2]. 이들의 연구에서 57명의 만성 간헐성 혈뇨 환자를 finasteride 치료를 받는 군과 대조군으로 나누어 12개월 동안 관찰하였고, 대조군의 17명 (63%)이 혈뇨가 재발하였고 그

중에서 7명 (26%)에서 수술이 필요할 정도로 심했으며, finasteride 치료군은 4명 (14%)에서 재발하였고 수술적 치료가 필요한 환자는 없었다. 이 연구에서는 finasteride 치료를 시작하고 4주 이내에 혈뇨가 호전되었다. Carlin 등은 전립선비대증으로 인한 육안적 혈뇨를 보이는 환자 12명에 대하여 전향적으로 finasteride 치료를 시행하였고, 2주 이내에 혈뇨가 개선되는 것을 보고하였다 [16]. 또한, 혈뇨 치료에 대한 finasteride의 효능은 전립선의 크기와 반비례한다고 하였다. Kearney 등은 급성 또는 재발성 출혈에 대해 finasteride 치료 받은 환자들을 후향적으로 분석하였으며, 급성 출혈이 있는 군에서 출혈이 멈추는 시간이 평균 12일이었고, 전립선 크기가 40 g 미만일 경우 최소 2.7일에서 150 g 이상일 경우 45일

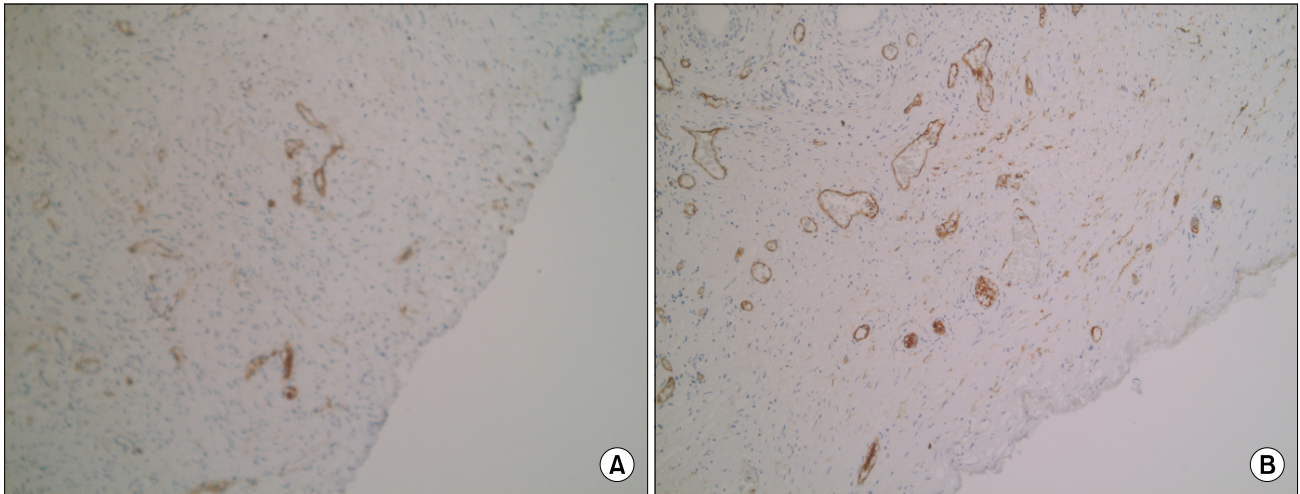


Fig. 1. Immunohistochemistry of CD34-stained sections showing microvessel density in the finasteride-treated (A) and control (B) groups. CD34-stained microvessels were less in the finasteride-treated group than in the control group. Reduced from x200.

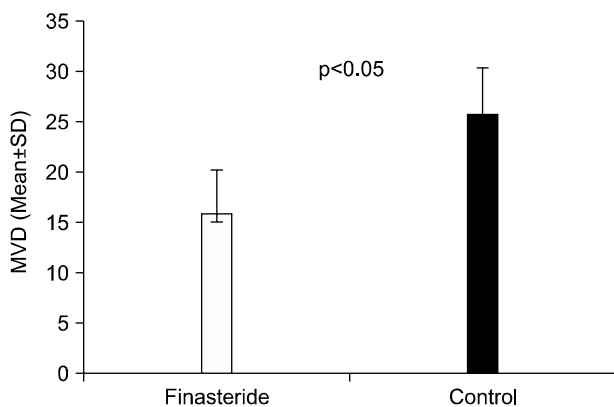


Fig. 2. Microvessel density in the finasteride-treated and control groups. Microvessel density was lower in the finasteride-treated group than in the control group ($p < 0.05$). Bars are Mean±SD. MVD: microvessel density.

이상까지 길어진다고 하였다 [17]. 전립선비대증으로 인한 혈뇨의 치료에 이러한 finasteride가 효과가 있다는 것이 증명되었지만, 정확한 기전은 아직 명확히 밝혀지지 않은 상태이다. 이전의 여러 연구에서 수술 전 finasteride 복용기간은 다양했는데, 본 연구에서도 최소 3주, 최장 28개월 등 다양한 복용 기간에 관계없이 finasteride 투여군에서 대조군에 비해 MVD가 낮게 나타났다. 이러한 결과를 토대로 finasteride 투여군은 경요도전립선절제술 후 또는 전립선비대증 관련 출혈 경향이 어느 정도 낮아진다는 것을 다시 한 번 확인할 수 있다.

전립선비대증에서 나타나는 혈뇨는 전립선의 혈관 분포의 증가와 연관되어있을 가능성이 높다 [3,4]. 이러한 혈관 형성은 finasteride로 치료받은 개의 전립선에서 전립선 내

혈류가 의미 있게 감소하였던 결과를 토대로 하고 있으며 남성호르몬 차단에 의해 혈관 형성이 억제될 수 있다고 가정하고 있다 [18]. Pareek 등은 경요도전립선절제술 시행 전 최소 6주 이상 finasteride를 복용한 군과 대조군의 MVD를 비교하였으며 전립선요도하 MVD는 실험군에서 의미 있게 감소하였으나, 전립선비대증의 MVD는 차이가 없었다는 결과를 보고하였다 [11]. 그러나, Sandfeldt 등은 경요도전립선절제술 전 finasteride를 하루 5 mg씩 3개월 동안 복용한 군 25명과 대조군 29명에 대한 전립선요도하 MVD를 비교하였고, finasteride를 복용한 군은 24, 대조군은 22로 양 군간에 전립선요도하 MVD에 별다른 차이가 없었다고 보고하여 [19], Pareek 등의 실험 결과 [11]에 반하는 결론을 내렸다. Puchner와 Miller가 제안한 기전은 좀 더 구체적으로 finasteride가 testosterone이 DHT로 변환되는 것을 막아서 혈관 형성을 관장하는 남성호르몬에 의해 조절되는 성장 인자의 활성이 감소하고, 이로 인해 전립선 출혈이 감소하게 된다는 것이다 [4]. 다른 의견으로, Hagerty 등은 finasteride에 의한 전립선 크기 감소 효과로 전립선의 대사요구량이 감소하여 이차적으로 혈류량이 감소하게 된다고 하였다 [20]. 또한, Canda 등은 쥐의 전립선을 사용한 실험을 통하여 finasteride가 전립선비대증에서 출혈을 감소시키는 효과는 전립선의 증식부위가 위축되면서 전립선의 전체적인 혈관분포도를 감소시키기보다는 혈관벽의 안정성을 증진시키기 때문이라고 하였다 [12]. 이렇듯 finasteride가 전립선비대증에서 출혈을 감소시키는 효과를 일으키는 기전에 대해 여러 가지 견해가 있다. 저자의 실험에서 전립선 전체의 MVD에 대한 조사 결과 finasteride 복용군에서 대조군에 비해 MVD가 감소되어 있었으며 이러한 결과는 이전의 보고

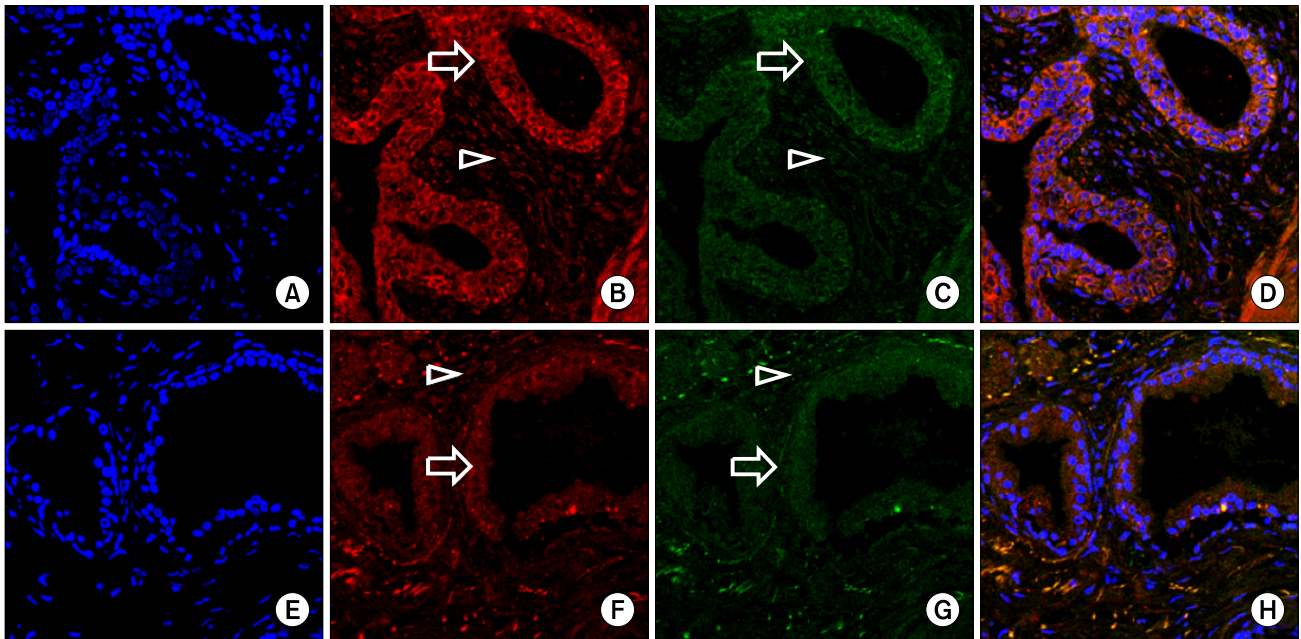


Fig. 3. Immunofluorescent staining of VEGF and 5AR in the finasteride-treated and control groups. (A, E): DAPI staining of the nucleus in BPH specimens. (B, C, F, G): There were no differences in expression of 5AR and VEGF between the finasteride-treated and control groups. Luminal epithelium (arrow) shows stronger 5AR and VEGF immunoreactivity than does the stroma (arrowhead) in both groups. (D, H): Merged image of 5AR and VEGF (A-D: finasteride-treated group; E-H: control group). Reduced from x400. VEGF: vascular endothelial growth factor, 5AR: 5- α reductase.

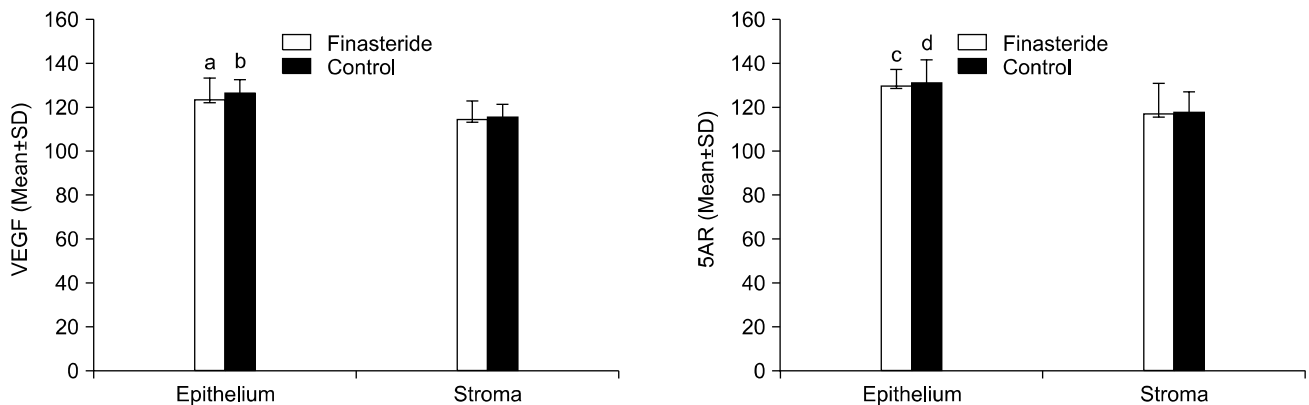


Fig. 4. Expression of VEGF and 5AR in the finasteride-treated and control groups. No difference in expression is shown between the finasteride-treated and control groups according to regional distribution. However, the luminal epithelium shows stronger expression than the stroma in both the finasteride-treated and control groups ($p < 0.05$). Bars are Mean±SD. VEGF: vascular endothelial growth factor, 5AR: 5- α reductase. ^{a,b}: $p < 0.05$ compared with stromal VEGF, ^{c,d}: $p < 0.05$ compared with stromal 5AR.

에서 제시했던 요도하부위에 국한되어 MVD가 감소했다는 의견과 차이를 보였다 [11,21,22]. 이러한 결과가 나타난 이유는 finasteride가 전립선상피세포와 간질 평활근 모두에서 테스토스테론이 DHT로 전환되는 것을 억제하며, finasteride의 효과가 요도하부위에만 국한되서 작용하기보다는 전립선에 전체적으로 작용했고, 비대된 전립선 전체 용적의 위축으로 혈관도 같이 감소되기 때문이다 [23].

VEGF는 생리적, 병적 혈관 형성의 가장 기본적인 조절 인자이다 [24]. 배아기 발달과 출생 후 성장 동안에 VEGF의 정상 혈관 형성에 대한 역할은 이미 증명되었다 [25]. VEGF의 병적 혈관 형성은 종양이 증식하면서 VEGF mRNA가 과발현되면서 발생하며, 이미 사람에서 발생하는 많은 종류의 암에서 밝혀졌다 [26,28]. VEGF에 대하여 전립선에서는 상반되는 의견이 존재하지만, 최근의 자료에서 전립선비대

증과 전립선암 모두에서 VEGF의 발현이 증가된다는 것이 밝혀졌다 [25]. 특히하게, 전립선상피세포에서 간질의 평활근과 비교하여 VEGF 발현이 더 높게 나타났다. Pareek 등의 연구결과에서는 finasteride를 최소 6주 이상 복용한 군에서 대조군에 비해 요도하부위의 VEGF와 MVD의 발현을 유의하게 낮추었으나, 전립선비대부위에서는 이러한 영향이 없었다고 하였다 [11]. 또한, Lekas 등은 최소 7.1주 이상 finasteride를 복용했던 군에서 대조군에 비하여 요도하부위의 VEGF 발현 및 MVD가 낮게 나타났으며 이러한 경향이 경요도전립선절제술 후 출혈을 감소시키는데 영향을 주었다는 결과를 제시하였다 [27]. 그러나, Weisser와 Krieg는 finasteride를 3개월 복용했을 경우 VEGF의 발현을 Western blot으로 측정하였으며, 대조군에 비해 VEGF의 발현은 감소하였으나, MVD는 차이가 없었다고 보고하였다 [28]. 이러한 여러 가지 자료를 근거로 볼 때 VEGF와 MVD는 finasteride에 의해 변화되는 경향이 꼭 비슷하게 나타나지는 않았다. 본 연구결과에서도 MVD와 VEGF의 발현이 finasteride 복용 유무에 따라 같은 경향을 보이지 않았다. 특히 VEGF의 발현은 본 연구에서 같은 군에서 전립선상피세포와 간질의 평활근에서 Ravindranath 등이 제시한 바 [25]와 같은 경향을 보였으며, 이러한 경향은 finasteride의 복용 여부와 관계없었다. 그러나, 저자들의 결과에서는 전립선상피세포 및 간질의 평활근을 각각 finasteride의 복용 여부에 따라 VEGF의 발현을 비교했을 때 실험군이 비교적 낮은 발현 강도를 보였지만 통계학적 유의성은 없었다. 이러한 이유는 실험군과 대조군의 집단의 수가 적고, finasteride의 복용 기간이 3주에서부터 28개월까지 분포하였으며 표준 편차가 6.29개월로 차이가 많았기 때문일 것으로 생각한다.

Finasteride는 5AR의 아형 중에서 주로 II형에 작용한다. 앞에서 기술한 것처럼, finasteride는 간질 평활근보다 주로 전립선상피세포에서 DHT를 감소시키지만, 실제로 5AR type II가 전립선상피세포와 간질 평활근에서 어떻게 발현의 차이가 나는지 명확히 밝혀진 바는 없다. Weisser와 Krieg는 finasteride가 간질 평활근보다 전립선상피세포에서 5AR의 활성도를 더 많이 억제하며, 전립선상피세포와 기질에서 finasteride는 용량 의존성이며 경쟁적으로 5AR 활성도를 억제한다는 결과를 제시했다 [28]. Vaarala 등은 finasteride를 지속적으로 사용하면서 3, 6, 12개월 동안 5AR type II mRNA의 발현을 in situ hybridization을 통하여 비교한 결과, 5AR type II는 주로 전립선상피세포에 국한되어 있었고, finasteride가 전립선상피세포 및 간질의 평활근에 존재하는 5AR type II의 발현에 아무런 영향을 주지 못했다고 결론지었다 [13]. 본 실험에서는 Vaarala 등의 결과 [13]와 유사하게 finasteride 복용 여부에 따라 전립선상피세포 및 간질 평활근

에서 5AR type II의 발현 강도에 차이가 없었으며, 같은 군에서는 5AR type II가 전립선상피세포에서 간질의 평활근보다 발현 강도가 높게 나타났다. 즉, finasteride가 전립선에 작용하는 기전이 5AR type II를 억제하여 테스토스테론이 DHT로 전환되는 것을 억제하지만, 직접적으로 5AR type II의 발현까지 감소시키는 것은 확실치 않다고 할 수 있다.

5알파환원효소억제제인 finasteride는 전립선비대증에서 사용했을 경우 전립선요도하부위에 국한되서 MVD를 감소시키는 것이 아니라 전체적인 MVD 감소 효과를 나타냈다. 이러한 전체적인 MVD 감소 효과는 경요도전립선절제술을 시행할 경우 출혈을 감소시키는 결과를 예측할 수 있으며, 또한 전립선비대증과 관련된 혈뇨를 치료하는 한 가지 방법으로 사용할 수 있을 것이다. MVD 감소 효과의 기전으로 알려져 있던 finasteride의 VEGF 억제 효과는 본 연구에서 통계학적 유의성을 찾을 수 없었지만, 실험군에서 대조군에 비해 VEGF의 발현이 더 감소되어 있었다. 또한, VEGF의 발현이 전립선상피세포에서 더 높게 나타났다. 이러한 결과는 finasteride가 전립선상피세포에서 DHT의 감소 효과가 더 크다는 것을 고려할 때, 전립선상피세포의 VEGF 발현을 감소시켜 이에 따라 MVD를 감소시킬 수 있다고 생각할 수 있다. Finasteride는 5AR type II의 길항적 억제제로 작용하지만 전립선에서 5AR type II의 발현자체를 직접 억제하는 효과를 나타내지는 않았다. VEGF와 마찬가지로 5AR type II의 발현은 전립선상피세포에서 간질 평활근세포에 비해 높게 나타났다. 본 연구에서 관찰된 소견을 종합해 보면, finasteride가 혈뇨를 치료하는 기전은 요도하부위의 VEGF를 직접적으로 억제하여 요도하부위의 MVD를 줄이는 것보다는 전체적인 전립선의 크기를 감소시켜 혈관성을 낮추는 것이며, 이러한 효과가 요도하부위에 국한되지 않고 전립선 전체에 걸쳐서 나타난다는 것을 알 수 있다. 또한, finasteride가 VEGF를 억제하는 것은 MVD를 감소시키는 원인 중의 하나일 뿐이며, 더 복잡하고 다양한 기전으로 MVD를 전체적으로 감소시킨다고 생각할 수 있다. 그러므로, 아직까지 finasteride가 혈뇨의 치료 및 경요도전립선절제술 후 출혈을 감소시키는 기전이 어떤 것인지 명확히 밝혀지지 않았기 때문에 여러 가지 다양한 연구가 필요할 것으로 생각한다.

결론

Finasteride는 전립선비대증에서 전체적인 MVD를 감소시키며, VEGF와 5AR의 발현에는 아무런 영향을 주지 못했다. 그러나, 전립선의 전반적인 MVD 감소가 경요도전립선절제술 후 출혈 및 전립선비대증과 관련된 혈뇨를 어느 정도 낮출 수 있을 것이라고 생각할 수 있다. 향후, finasteride

가 경요도전립선절제술 후 출혈 및 전립선비대증과 관련된 혈뇨의 치료에 작용하는 기전을 밝히기 위한 더 많은 연구가 필요할 것이다.

REFERENCES

- Madsen FA, Bruskewitz RC. Benign prostatic hyperplasia: pathophysiology and pharmacological treatment. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995;4:455-9.
- Foley SJ, Soloman LZ, Wedderburn AW, Kashif KM, Summerton D, Basketter V, et al. A prospective study of the natural history of hematuria associated with benign prostatic hyperplasia and the effect of finasteride. *J Urol* 2000;163:496-8.
- Marshall S, Narayan P. Treatment of prostatic bleeding: suppression of angiogenesis by androgen deprivation. *J Urol* 1993;149:1553-4.
- Puchner PJ, Miller MI. The effects of finasteride on hematuria associated with benign prostatic hyperplasia: a preliminary report. *J Urol* 1995;154:1779-82.
- Cha WH, Jang TJ, Lee KS. Expression of survivin and Bcl-2 in benign prostatic hyperplasia treated with a 5-alpha-reductase inhibitor. *Korean J Urol* 2008;49:242-7.
- Huynh H, Seyam RM, Brock GB. Reduction of ventral prostate weight by finasteride is associated with suppression of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and IGF-1 receptor genes and with an increase in IGF binding protein 3. *Cancer Res* 1998;58:215-8.
- Schäfer W, Tammela TL, Barrett DM, Abrams P, Hedlund H, Rollemma HJ, et al. Continued improvement in pressure-flow parameters in men receiving finasteride for 2 years. Finasteride Urodynamics Study Group. *Urology* 1999;54:278-83.
- Sandhu JS, Te AE. The role of 5-alpha-reductase inhibition as monotherapy in view of the MTOPS data. *Curr Urol Rep* 2004;5:274-9.
- Miller MI, Puchner PJ. Effects of finasteride on hematuria associated with benign prostatic hyperplasia: long-term follow-up. *Urology* 1998;51:237-40.
- 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.
- 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.
- Canda AE, Mungan MU, Yilmaz O, Yorukoglu K, Tuzel E, Kirkali Z. Effects of finasteride on the vascular surface density, number of microvessels and vascular endothelial growth factor expression of the rat prostate. *Int Urol Nephrol* 2006;38:275-80.
- Vaarala MH, Lukkarinen O, Marttila T, Kyllönen AP, Porvari KS, Vihko PT. Prostatic expression of human 5alpha-reductase type 2 during finasteride therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *World J Urol* 2000;18:406-10.
- Bigler SA, Deering RE, Brawer MK. Comparison of microscopic vascularity in benign and malignant prostate tissue. *Hum Pathol* 1993;24:220-6.
- 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.
- Carlin BI, Bodner DR, Spirnak JP, Resnick MI. Role of finasteride in the treatment of recurrent hematuria secondary to benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1997;31:180-2.
- Kearney MC, Bingham JB, Bergland R, Meade-D'Alisera P, Puchner PJ. Clinical predictors in the use of finasteride for control of gross hematuria due to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2002;167:2489-91.
- Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, Imperato-McGinley J, Walsh PC, McConnell JD, et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *N Engl J Med* 1992;327:1185-91.
- 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.
- Hagerty JA, Ginsberg PC, Harmon JD, Harkaway RC. Pretreatment with finasteride decreases perioperative bleeding associated with transurethral resection of the prostate. *Urology* 2000;55:684-9.
- 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.
- Woo JH, Kang JY, Kim EK, Yoo TK. The effect of short term dutasteride therapy on microvessel density in benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol* 2008;49:515-9.
- Weisser H, Krieg M. Kinetic analysis of androstenedione 5 alpha-reductase in epithelium and stroma of human prostate. *Steroids* 1997;62:589-94.
- Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis. *Kidney Int* 1999;56:794-814.
- Ravindranath N, Wion D, Brachet P, Djakiew D. Epidermal growth factor modulates the expression of vascular endothelial growth factor in the human prostate. *J Androl* 2001;22:432-43.
- Folkman J. Angiogenesis and breast cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:441-3.
- Lekas AG, Lazaris AC, Chrisofos M, Papatouris AG, Lappas D, Patsouris E, et al. Finasteride effects on hypoxia and angiogenic markers in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2006;68:436-41.
- Weisser H, Krieg M. In vitro inhibition of androstenedione 5alpha-reduction by finasteride in epithelium and stroma of human benign prostatic hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1998;67:49-55.