

만성전립선염의 유발 및 악화 인자

정 홍

건국대학교 의학전문대학원 비뇨기과

Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: What Are the Starting and Worsening Factors?

Hong Chung

Department of Urology, School of Medicine, Konkuk University, Chungju, Korea

Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS) in the absence of any identifiable pathology such as cancer, curable infection, or anatomic abnormalities is defined as "urologic pain or discomfort in the pelvic region, associated with urinary symptoms and/or sexual dysfunction, lasting for at least 3 of the previous 6 months". However, etiologic factors of CP/CPPS remain unknown. The traditional marker of inflammation, namely white blood cells in prostatic fluids, does not correlate with the predominant symptom of pelvic pain. The role of normal bacterial flora in prostate in inciting the inflammatory response has also been reconsidered. Nanobacterial infection might be an important etiologic factor of type III prostatitis. An imbalance toward increased proinflammatory and decreased anti-inflammatory cytokines has been implicated, and its correlation with pelvic pain has also been observed to some extent. Pelvic pain also correlates with the neurotrophin (nerve growth factor) implicated in neurogenic inflammation and central sensitization. Finally, psychological stress may produce measurable biochemical changes and affect other processes. Here, the author reviewed the existing literature on etiology involved in the mechanisms of CP/CPPS.

Keywords: Etiology; Prostatitis; Recurrence

Received: 2 March, 2013

Revised: 26 March, 2013

Accepted: 6 April, 2013

Correspondence to: Hong Chung

Department of Urology, Konkuk University
Chungju Hospital, School of Medicine, Konkuk
University, 82, Gugwon-daero, Chungju 380-704,
Korea

Tel: +82-43-840-8270, Fax: +82-43-848-4722

E-mail: chunghong@kku.ac.kr

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Copyright © 2013, Korean Association of Urogenital Tract Infection and Inflammation. All rights reserved.
© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서 론

만성전립선염/만성골반통증후군(chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome, CP/CPPS)에 대한 관심이 고조되고 있으나 병인이 명확히 밝혀져 있지 않고 치료가 다양하다. 특히 초기 약물 치료 후 증상 호전을 보이는 경우가 많으나, 증상 재발이 흔하여 완치를 기대하기는 어려운 질환이다.

또한 재발 방지를 위하여 증상 호전 후에도 환자 스스로 관리가 중요하게 여겨지고 있다. 이는 증상 발생 및 재발하는 CP/CPPS에 대한 명확한 원인 및 그 치료 방법에 대해서 현재까지 알려져 있지 않기 때문이다.¹ CP/CPPS는 50세 이하의 남성에서 가장 흔한 전립선 질환으로 개원 비뇨기과 환자의 25-30% 정도가 CP/CPPS로 추정될 만큼 높은 유병률을 가지고 있는 질환이다.^{2,3}

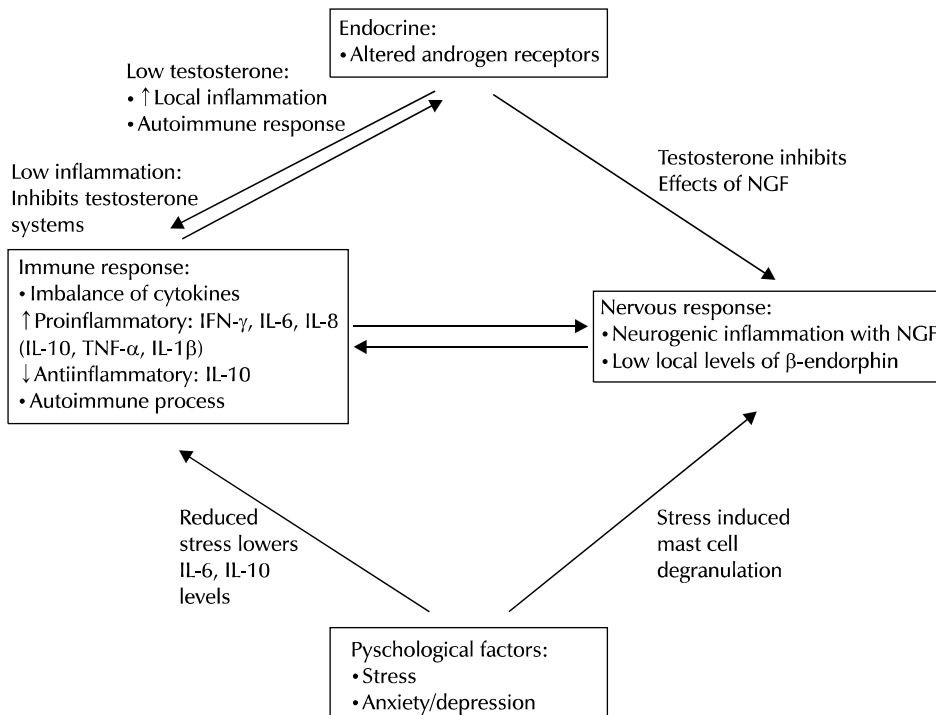


Fig. 1. Interplay of immunological, endocrine, neurological and psychological factors in development of CP/CPPS and proposed mechanisms. CP/CPPS: chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome, NGF: nerve growth factor, IFN- γ : interferon- γ , IL: interleukin, TNF- α : tumor necrosis factor (adapted from Pontari and Ruggieri. J Urol 2008;179(5 Suppl):S61-7, with permission of Elsevier).⁶

임상적으로 전립선염은 전립선에 의하여 유발되는 증상을 일으키는 복합적인 질환을 지칭하며, 전립선염의 범위는 급성 세균성 전립선염부터 만성 세균성 전립선염, 전립선 염증을 포함하지 않는 만성 비세균성 전립선염, 혹은 증상을 호소하지 않는 무증상 전립선염까지 그 형태가 다양하다. 과거에는 전립선염의 원인으로 반복되는 회음부의 손상이나 과도한 성생활 등으로 생각하기도 하였으며, 이후 각각 분류하였던 비세균성 전립선염과 전립선통은 구별이 명확하지 않은 한계 점이 있었다. 실제 세균성 전립선염의 경우 전체 전립선염 환자의 10% 이하로 보고되고 있어,⁴ 전립선의 감염을 증명할 수 있는 경우는 비교적 드물다. 이러한 이유로 근래에 비세균성 만성전립선염을 CP/CPPS로 통합하여 type III로 분류하고 있고, 이는 전체 전립선염의 90% 이상을 차지하고 있다. CP/CPPS는 전립선마사지 후 분비액(expressed prostatic secretion, EPS), 전립선 마사지 후 소변(voided bladder 3, VB3) 또는 정액의 백혈구 유무에 따라 염증성 만성골반통증후군(type IIIA)과 비염증성 만성골반통증후군(type IIIB)으로 나누고 있다.⁵ 현재까지 CP/CPPS의 병인으로 감염, 자가면역 질환, 신경질환 및 정신질환 등 여러 원인이 거론되고 있으며, 재발에 대한 원인은 명확하지 않다. 많은 CP/CPPS 환자에서 항생제 투여가 효과를 보인다는 점과 통상적인 배양검사에서 확인이 어려운 세균이나 바이러스 감염이 있을 수 있다는 점 등에서 미생물에 의한 감염이 중요한 역할을 할 것으로 추정되고 있다. 또한 cytokines, urinary nerve growth factor (NGF) 등의 변화, 배뇨 장애 등도 전립선염의 발생 및 재발에

관여할 것으로 생각된다(Fig. 1).⁶ 이에 보고된 문헌 고찰을 통하여 CP/CPPS의 발생 및 악화에 관여하는 요인에 대하여 살펴보고자 한다.

본 론

1. 세균(Bacteria)

많은 CP/CPPS 환자에서 항생제 투여 후 증상의 호전을 보인다는 점과 통상적인 배양 검사에서 확인이 어려운 세균이나 바이러스 감염이 있을 수 있다는 점 등에서 미생물에 의한 감염이 중요한 요인 중 하나일 것으로 추정된다.⁷⁻¹⁰ 최근의 연구에서 *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum* 등의 잠복 미생물이 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)을 통해 CP/CPPS의 환자에서 확인된 바 있다.^{11,12} 그러나 모든 CP/CPPS 환자에서 검출되는 것은 아니며, 연관성이 없다는 보고도 있어 논란이 있다.¹³ Shen 등¹⁴은 100-500 nm 크기의 nanobacteria가 CP/CPPS 원인일 가능성을 제시하였으며, 배서를 이용한 전립선염 모델에서 대조군에 비하여 nanobacteria를 투여한 군에서 병리학적 변화와 함께 시간에 따른 tumor necrosis factor (TNF)- α 와 interleukin (IL)-1 β 의 증가를 보여 임상에서 검출이 어려운 nanobacteria가 type III 만성 전립선염의 원인이 될 수 있다고 하였다. 근래에 Shoskes 등¹⁵은 과거 치료에 반응하지 않는 16명의 환자를 대상으로

하여 tetracycline 3개월 투여 시 12명(80%)에서 National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index 증상 점수가 25% 이상 호전을 보였으며, 이 중 8명에서는 50% 이상의 호전을 보였다. 또한 Zhou 등¹⁶은 48명을 대상으로 위약 대조군 연구에서 tetracycline의 투여 시 3개월 투여군의 증상 호전과 함께 EPS 및 VB3의 nanobacteria가 초기 62.5%에서 16.7%로 감소함을 확인하였다. 이들의 연구에서 tetracycline의 투여는 통상적인 치료에도 재발하거나 혹은 반응하지 않는 type III 만성전립선염 환자에서 nanobacteria가 주요 원인이 될 수 있으며, tetracycline의 투여로 재발을 줄일 수 있을 것으로 기대된다. 그러나 근래까지도 nanobacteria에 대한 검사로 indirect immunofluorescence staining, confocal laser scanning microscopy, transmission electron microscopy 등을 사용함에 있어 임상적으로 적용하는 데에 어려움이 있었다. 최근 Kim 등¹⁷은 CP/CPPS 환자의 EPS에서 비교적 간단하며, 저렴한 비용으로 측정이 가능한 reverse transcription (RT)-PCR로 nanobacteria의 측정을 보고하여, 만성전립선염에서 임상적 적용 가능성을 제시하였다. 특히 국내에서는 신종플루 등에 대한 확진 검사 장비로 RT-PCR이 보편적으로 적용되고 있는 바, 보다 쉽게 임상 적용이 가능할 것으로 생각된다. 그러나, nanobacteria가 CP/CPPS의 발생 및 재발에 관여하는지에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것이다.

2. 염증유발 시토카인과 염증억제 시토카인, 감각 및 신경인성 통증의 불균형(Imbalance of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines, Central Sensitization and Neurogenic Pain)

시토카인(cytokine)은 수용성 신호전달 물질로 백혈구는 물론 혈관내피세포, 상피세포 등 여러 세포에서 생성되며, 국소적으로 면역 및 염증 반응의 유발 또는 조절인자로서 역할을 한다. IL-1 β 는 백혈구에 작용해서 다른 시토카인들의 생산을 촉진하고 TNF- α 는 숙주의 방어기전을 담당한다. IL-6는 T 세포의 활성화, 성장, 분화에 관여하며, T 세포에서 IL-2 수용체의 표현을 유도한다. IL-8은 염증부위에서 호중구를 끌어 모으는 화학 주성체로서의 역할을 하는데, 전립선액의 백혈구와 관련이 있다. 염증유발 시토카인인 IL-6는 CP/CPPS 환자의 정액에서 치료 전에는 증가된 소견을 보이며, 치료 후에는 감소되는 소견을 보인다.¹⁸ 다른 염증유발 시토카인인 IL-8 역시 전립선의 염증 동반 시에 증가되는 소견을 보이며, 정액 내 염증세포 증가, 사정액 감소 등과 관련이 있다.^{19,20} TNF- α 는 염증억제 시토카인인 IL-10의 생산을 유도한다. TNF- α 는 정상군에 비하여 CP/CPPS 환자에서 EPS 내 증가하고 type IIIA 환자에서 IIIB보다 높게 나타난다. 47명의 만성전립선염(type IIIA, IIIB) 환자의 EPS내 IL-10, TNF- α 의 농도는 12명의 대조군에 비하여 증가하였으나, IL-2는 감소한 결과를

Table 1. Cytokines levels in \rightarrow chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome type IIIB vs. asymptomatic controls

Fluid	IIIB vs. controls significant increased (p < 0.05)	References
IL-1 β		
Semen	Yes	Orhan et al. ²²
EPS	No	John et al. ²⁵
IL-2		
EPS	No	He et al. ²¹
IL-6		
Semen	No	Orhan et al. ²²
IL-8		
Semen	Yes	Orhan et al. ²²
EPS	No	Miller et al. ²³
IL-10		
EPS	Yes	He et al. ²¹
TNF- α		
Semen	Yes	Orhan et al. ²²
EPS	Yes	He et al. ²¹
EPS	No	John et al. ²⁵

IL: interleukin, EPS: expressed prostatic secretion, TNF- α : tumor necrosis factor (TNF)- α .

보였다.²¹ Orhan 등²²은 대조군에 비하여 type III 환자의 정액에서 IL-1 β , IL-8, TNF- α 는 의미 있는 증가를 보인 반면, IL-6는 차이를 보이지 않았다. Miller 등^{23,24}의 결과에서도 EPS 내에 IL-2, IL-10 등이 type III 환자군에서 높게 관찰되었다. 반면 John 등²⁵은 EPS에서 IL-1 β 와 TNF- α 는 대조군에 비하여 type III에서 차이를 보이지 않았다고 하였다(Table 1). 이들 시토카인은 CP/CPPS 증상이 있는 환자의 EPS 혹은 정액 내에서 증가를 보인다는 결과가 주로 보고되고 있으나, 일부에서는 변화가 없다는 결과도 있다. 시토카인은 치료 후 변화되는 양상을 보이는 경우, CP/CPPS의 발생 및 재발, 악화와 연관성 외에도 치료에 대한 표지자로서 유용성이 있을 것으로 생각된다. 다만 증상 호전 후 재발하는 경우 시토카인의 추적 관찰에 대한 연구는 추가적으로 더 필요할 것이며, 현재까지의 연구 결과로는 재발과의 관련성을 판단하기에는 어려움이 있다.

간질성 방광염(interstitial cystitis)과 CP/CPPS의 임상 양상의 유사점이 많다. 두 질환 모두 신경인성 염증(neurogenic inflammation), 대식세포(mast cell) 활성화, 자가면역 등이 발생과 관련이 있고, type IIIA의 환자에서 pentosan polysulfate의 투여 시 증상호전을 보인다는 보고도 있다.²⁶ NGF는 과민성방광, 방광출구폐쇄, 배뇨근 과활동성 등의 질환 상태와 연관이 있는 것으로 알려져 있다. 간질성방광염이나 방광통증후군(bladder pain syndrome) 환자에서 방광이 비어있거나 혹은 통증이 없을 때 보다 방광의 최대 팽창 시 통증과 함께 소변 내 NGF 증가가 보고되고 있다.²⁷ 2002년 Miller 등²⁴은 EPS 내의 NGF 농도는 대조군과 CPPS군에서 차이를 보이지 않으나 환자의 항문주위, 하복부 통증과 NGF와의 연관성이 있음을 보고하였다. NGF가 염증 반응과 통증신호전달과정의

변화에 관여하는 주요 물질로 여겨지고 있고, 요로생식기계에서 요로상피, 평활근, 대식세포 등에서 분비되는 점을 생각하였을 때 NGF와 CP/CPPS에서 통증 발생과의 연관성이 있을 것을 생각된다. 최근 Watanabe 등²⁸의 결과에서도 CP/CPPS 환자의 통증과 EPS 내 NGF의 증가는 의미 있는 상관 관계를 보여 CP/CPPS 환자에서 EPS 내 NGF의 증가가 의미가 있음을 보고하였다. 그러나 통증의 위치에 대한 언급이 없다는 점과 치료 전후에 NGF의 변화가 없다는 점 등의 문제가 있어 CP/CPPS와 NGF와의 연관성을 이해하기에는 한계가 있다. 또한 EPS 내 NGF의 증가가 전립선의 염증에 따른 이차적 변화인지 혹은 골반의 일반적인 통증에 의하여 발생한 이차적 증가인지 여부에 대한 명확한 판단을 내리기는 어렵다. 그러므로 현재까지 보고되는 EPS 혹은 정액 내 NGF 농도 측정으로 CP/CPPS의 발생, 치료 판정 및 재발을 예측 평가하는 데 어려움이 있다. CP/CPPS와 NGF의 연관성에 대한 연구는 부족하나 NGF가 CP/CPPS 환자에서 통증의 발생과 관련이 있을 것으로 생각된다.

3. 배뇨 시 비정상적인 압력 증가(Dysfunctional High-Pressure Voiding)

CP/CPPS의 주요 증상 중 하나는 비뇨생식기계를 포함하는 통증과 하부요로증상이다. 통증과 하부요로증상은 하부요로의 폐쇄를 유발하는 방광경부 협착, 요도 협착, 배뇨근 괄약근 부조화 및 다른 배뇨장애에서 나타날 수 있는 증상으로 CP/CPPS만의 특이 증상은 아니다.²⁹⁻³¹ 하부요로의 폐쇄를 동반하는 경우 요역동학검사에서 배뇨 중 압력의 증가 시 요속 감소와 함께 최대 요도 폐쇄압 증가를 보이는데, 이는 여러 연구를 통해서 CP/CPPS 환자에서도 보고되고 있다. 이러한 증가된 배뇨압은 배뇨 시 전립선 내 역류를 유발하여 CP/CPPS의 발생 혹은 악화 요인이 된다.^{32,33} 소변의 전립선으로의 역류는 전립선의 부종과 함께 만성적인 염증을 유발하고 이는 다시 배뇨증상을 유발하여 전립선의 염증을 악화시키는 요인이 된다. CP/CPPS 환자에서 소변의 전립선 내 역류가 발생할 것이라는 증거로는 전립선 내 결석의 성상이 요로결석의 성상과 유사하며, EPS 내 크레아티닌과 요산이 높은 농도를 유지한다는 보고로 추정해 볼 수 있다.^{34,35} 이들 배뇨 중 압력 증가와 이에 따른 전립선내로의 소변 역류는 CP/CPPS의 발생 및 악화 요인이 되며, 치료에 있어 알파차단제를 투여하는 근거가 된다.³²

4. 심리적인 요인(Psychological Factors)

비뇨기계 질환 및 그 외의 다른 질환에 대해서도 심리적인 요인이 환자가 느끼는 증상 발생과 악화를 보일 수 있다는 연구 결과들이 있으며,^{36,37} 심리적인 요인은 CP/CPPS 환자의 발생이나 악화의 주요한 요인으로 생각하여야 할 것이다.

De la Rosette 등³⁸은 CP/CPPS 환자 50명과 정관수술 시행한 환자 50명의 성격 및 특성을 비교하였을 때 CP/CPPS 환자에서 성격특성판별점수가 더 높게 나타난 바 있다. 이들의 결과는 환자의 증상 발생에 있어 정관수술과 같은 수술적인 요인보다 심리적인 요인이 더 크게 작용할 수 있음을 보여주었다. 특히 만성적인 허리통증을 호소하는 환자들이 우울증상이나 불안감을 보이는 반면, CP/CPPS 환자들은 증상이 심할수록 주요 우울증의 증상을 보인다.³⁹ 우울증이나 남자로서의 자존심 등이 CP/CPPS 환자의 초기 발생에 관여하고 있고, 대규모 환자-대조군 연구에서도 우울증이나 공황장애가 CP/CPPS의 환자에게 더 발생한다는 점으로 보아 심리적인 요인은 CP/CPPS의 초기 발생 혹은 악화의 주요한 요인이 될 것이다.^{40,41} 또한 우울증이나 참기 어려운 고통 등의 심리적인 요인 외에도 과도한 스트레스 등도 요인이 될 수 있다.^{42,43}

5. 환경적 요인(Environmental Factors)

Lan 등⁴⁴의 연구에서 고도가 높은 지역에 사는 경우 고도가 낮은 지역보다 type IIIA와 IIIB 모두 증상이 더 심하며, IIIA는 TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10, IIIB는 IL-8이 높게 나타났다. 이들 결과는 CP/CPPS의 발생에 있어 체질량 지수(body mass index), 직업 외에도 고도에 따른 산화 스트레스(oxidative stress)가 CP/CPPS의 발생에 영향을 미칠 수 있음을 보여주었다. Hedelin과 Jonsson⁴⁵과 Hedelin 등⁴⁶은 CP/CPPS 환자의 통증 및 증상 악화가 온도 변화와 관련성이 있으며, 추운 날씨에 증상이 더 악화된다고 하였다. 추운 날씨에 통증 및 증상이 악화되는 점은 골반근육 경련과 관련이 있을 것으로 생각된다.

결 론

CP/CPPS는 비뇨기과 외래 환자의 많은 부분을 차지하고 있으며, 질환의 발생 및 재발에 대한 원인으로는 세균 및 nanobacteria, 시토키인의 변화, 배뇨 이상에 의한 전립선 내로의 역류와 외적인 요인 등이 관여할 것으로 생각된다. CP/CPPS의 환자에서 초기 발생시 약물에 의하여 증상 호전을 보이더라도 재발을 방지하기 위하여 알려진 악화 요인에 대한 환자 스스로의 관리가 중요하다. 또한 만성 질환으로 생각되고 있는 CP/CPPS의 발생 및 재발 인자에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

REFERENCES

1. Cho IR. Evaluation and treatment of patients with prostatitis. Korean J Androl 2005;23:1-11.
2. 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.
3. Woo YN. Prostatitis. *Korean J Urol* 1994;35:575-85.
 4. Krieger JN, Egan KJ, Ross SO, Jacobs R, Berger RE. Chronic pelvic pains represent the most prominent urogenital symptoms of "chronic prostatitis". *Urology* 1996;48:715-21.
 5. Krieger JN, Nyberg L Jr, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA* 1999;282:236-7.
 6. Pontari MA, Ruggieri MR. Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2008;179(5 Suppl):S61-7.
 7. Berger RE, Krieger JN, Rothman I, Muller CH, Hillier SL. Bacteria in the prostate tissue of men with idiopathic prostatic inflammation. *J Urol* 1997;157:863-5.
 8. Mehik A, Hellstrom P, Sarpola A, Lukkarinen O, Jarvelin MR. Fears, sexual disturbances and personality features in men with prostatitis: a population-based cross-sectional study in Finland. *BJU Int* 2001;88:35-8.
 9. Ponniah S, Arah I, Alexander RB. PSA is a candidate self-antigen in autoimmune chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Prostate* 2000;44:49-54.
 10. Zermann DH, Ishigooka M, Doggweiler R, Schmidt RA. Neurourological insights into the etiology of genitourinary pain in men. *J Urol* 1999;161:903-8.
 11. Ha JS, Kim SW, Cho YH. Detection of cryptic microorganisms by polymerase chain reaction assay in chronic pelvic pain syndrome. *Korean J Urol* 2002;43:396-401.
 12. Jung SG, Lee SD. Correlation between genitourinary Mycoplasmas and Chlamydia infection and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Korean J Urol* 2011;6:67-72.
 13. Berger RE, Krieger JN, Kessler D, Ireton RC, Close C, Holmes KK, et al. Case-control study of men with suspected chronic idiopathic prostatitis. *J Urol* 1989;141:328-31.
 14. Shen X, Ming A, Li X, Zhou Z, Song B. Nanobacteria: a possible etiology for type III prostatitis. *J Urol* 2010;184:364-9.
 15. Shoskes DA, Thomas KD, Gomez E. Anti-nanobacterial therapy for men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and prostatic stones: preliminary experience. *J Urol* 2005;173:474-7.
 16. Zhou Z, Hong L, Shen X, Rao X, Jin X, Lu G, et al. Detection of nanobacteria infection in type III prostatitis. *Urology* 2008;71:1091-5.
 17. Kim TH, Kim HR, Myung SC. Detection of nanobacteria in patients with chronic prostatitis and vaginitis by reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Korean J Urol* 2011;52:194-9.
 18. Stancik I, Plas E, Juza J, Pfluger H. Effect of antibiotic therapy on interleukin-6 in fresh semen and postmasturbation urine samples of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2008;72:336-9.
 19. Liu L, Li Q, Han P, Li X, Zeng H, Zhu Y, et al. Evaluation of interleukin-8 in expressed prostatic secretion as a reliable biomarker of inflammation in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2009;74:340-4.
 20. Lotti F, Corona G, Mancini M, Filimberti E, Degli Innocenti S, Colpi GM, et al. Ultrasonographic and clinical correlates of seminal plasma interleukin-8 levels in patients attending an andrology clinic for infertility. *Int J Androl* 2011;34:600-13.
 21. He L, Wang Y, Long Z, Jiang C. Clinical significance of IL-2, IL-10, and TNF-alpha in prostatic secretion of patients with chronic prostatitis. *Urology* 2010;75:654-7.
 22. Orhan I, Onur R, Ilhan N, Ardicoglu A. Seminal plasma cytokine levels in the diagnosis of chronic pelvic pain syndrome. *Int J Urol* 2001;8:495-9.
 23. Miller LJ, Fischer KA, Goralnick SJ, Litt M, Burleson JA, Albertsen P, et al. Interleukin-10 levels in seminal plasma: implications for chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2002;167:753-6.
 24. Miller LJ, Fischer KA, Goralnick SJ, Litt M, Burleson JA, Albertsen P, et al. Nerve growth factor and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2002;59:603-8.
 25. John H, Barghorn A, Funke G, Sulser T, Hailemariam S, Hauri D, et al. Noninflammatory chronic pelvic pain syndrome: immunological study in blood, ejaculate and prostate tissue. *Eur Urol* 2001;39:72-8.
 26. Eisenberg ER, Moldwin RM. Etiology: where does prostatitis stop and interstitial cystitis begin? *World J Urol* 2003;21:64-9.
 27. Liu HT, Tyagi P, Chancellor MB, Kuo HC. Urinary nerve growth factor level is increased in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome and decreased in responders to treatment. *BJU Int* 2009;104:1476-81.
 28. Watanabe T, Inoue M, Sasaki K, Araki M, Uehara S, Monden K, et al. Nerve growth factor level in the prostatic fluid of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome is correlated with symptom severity and response to treatment. *BJU Int* 2011;108:248-51.
 29. Hellstrom WJ, Schmidt RA, Lue TF, Tanagho EA. Neuromuscular dysfunction in nonbacterial prostatitis. *Urology* 1987;30:183-8.
 30. Kaplan SA, Santarosa RP, D'Alisera PM, Fay BJ, Ikeguchi EF, Hendricks J, et al. Pseudodyssynergia (contraction of the external sphincter during voiding) misdiagnosed as chronic nonbacterial prostatitis and the role of biofeedback as a therapeutic option. *J Urol* 1997;157:2234-7.
 31. Kaplan SA, Te AE, Jacobs BZ. Urodynamic evidence of vesical neck obstruction in men with misdiagnosed chronic nonbacterial prostatitis and the therapeutic role of endoscopic incision of the bladder neck. *J Urol* 1994;152:2063-5.
 32. Barbalias GA. Prostatodynia or painful male urethral syndrome? *Urology* 1990;36:146-53.
 33. Barbalias GA, Nikiforidis G, Liatsikos EN. Alpha-blockers for the treatment of chronic prostatitis in combination with antibiotics. *J Urol* 1998;159:883-7.
 34. Kirby RS, Lowe D, Bultitude MI, Shuttleworth KE. Intra-prostatic urinary reflux: an aetiological factor in abacterial prosta-

- titis. *Br J Urol* 1982;54:729-31.
35. Persson BE, Ronquist G. Evidence for a mechanistic association between nonbacterial prostatitis and levels of urate and creatinine in expressed prostatic secretion. *J Urol* 1996;155: 958-60.
36. Ku JH, Kim SW, Paick JS. Quality of life and psychological factors in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2005;66:693-701.
37. Rodriguez MA, Afari N, Buchwald DS; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Working Group on Urological Chronic Pelvic Pain. Evidence for overlap between urological and nonurological unexplained clinical conditions. *J Urol* 2009;182:2123-31.
38. de la Rosette JJ, Ruijgrok MC, Jeuken JM, Karthaus HF, Debruyne FM. Personality variables involved in chronic prostatitis. *Urology* 1993;42:654-62.
39. Egan KJ, Krieger JN. Psychological problems in chronic prostatitis patients with pain. *Clin J Pain* 1994;10:218-26.
40. Ku JH, Jeon YS, Kim ME, Lee NK, Park YH. Psychological problems in young men with chronic prostatitis-like symptoms. *Scand J Urol Nephrol* 2002;36:296-301.
41. Clemens JQ, Brown SO, Calhoun EA. Mental health diagnoses in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a case/control study. *J Urol* 2008;180:1378-82.
42. Nickel JC, Tripp DA, Chuai S, Litwin MS, McNaughton-Collins M, Landis JR, et al; NIH-CPCRN Study Group. Psychosocial variables affect the quality of life of men diagnosed with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *BJU Int* 2008;101: 59-64.
43. Tripp DA, Nickel JC, Wang Y, Litwin MS, McNaughton-Collins M, Landis JR, et al; National Institutes of Health-Chronic Prostatitis Collaborative Research Network (NIH-CPCRN) Study Group. Catastrophizing and pain-contingent rest predict patient adjustment in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Pain* 2006;7:697-708.
44. Lan T, Wang Y, Chen Y, Qin W, Zhang J, Wang Z, et al. Influence of environmental factors on prevalence, symptoms, and pathologic process of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in northwest China. *Urology* 2011;78:1142-9.
45. Hedelin H, Jonsson K. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: symptoms are aggravated by cold and become less distressing with age and time. *Scand J Urol Nephrol* 2007;41: 516-20.
46. Hedelin H, Jonsson K, Lundh D. Pain associated with the chronic pelvic pain syndrome is strongly related to the ambient temperature. *Scand J Urol Nephrol* 2012;46:279-83.