

Chlormadinone Acetate가 전립선비대증 환자의 혈청 전립선특이항원치에 미치는 영향

The Influence of Chlormadinone Acetate on the Total and Free Serum Prostate Specific Antigen Levels in Men with Benign Prostatic Hyperplasia

Jin Seon Cho, Kyung Seop Lee¹, Bup Wan Kim², Sae Woong Kim³, Choung Soo Kim⁴, Choong Hee Noh⁵, Hyun Yul Rhew⁶, Kwangsung Park⁷, Dong Soo Park⁸, Jae Shin Park⁹, Jong Kwan Park¹⁰, Ill Young Seo¹¹, Tae Hee Oh¹², Sang Eun Lee¹³, Byung Ha Chung¹⁴, Se Il Jung¹⁵, Jae Il Chung⁵, Hee Chang Jung¹⁶, In Rae Cho⁵, Chun Il Kim¹⁷

From the Department of Urology, College of Medicine, Hallym University, Chuncheon, ¹Dongguk University, Gyeongju, ²Kyungpook National University, Daegu, ³The Catholic University of Korea, Seoul, ⁴Asan Medical Center, Seoul, ⁵Inje University, Busan, ⁶Kosin University, Busan, ⁷Chonnam National University, Gwangju, ⁸Pochon CHA University, Seongnam, ⁹Daegu Catholic University, Daegu, ¹⁰Chonbuk National University, Jeonju, ¹¹Wonkwang University, Iksan, ¹²Sungkyunkwan University, Masan, ¹³Seoul National University, Seoul, ¹⁴Yonsei University, Seoul, ¹⁵Dong-A University, Busan, ¹⁶Yeungnam University, Daegu, ¹⁷Keimyung University, Daegu, Korea

Purpose: Chlormadinone acetate (CMA) therapy for benign prostatic hyperplasia (BPH) may lower the serum prostate specific antigen (PSA) level. However, little is known about the effect of CMA on the total or free serum PSA levels of PSA. Such information would be important since PSA testing is useful for prostate cancer screening. Thus, we prospectively studied the effect of CMA therapy on the total and free serum PSA levels. **Materials and Methods:** The patients with lower urinary tract symptoms (LUTS) and BPH who were aged over 50 years were treated with 50mg CMA for 6 months. Men with a PSA level greater than 10ng/ml were excluded to reduce the likelihood of including cases of occult prostate cancer. Those with suspicious findings on the digital rectal examination and serum PSA testing were biopsied to rule out prostate cancer. α -blocking agents were permitted to treat the men with LUTS. Serum levels of the total and free PSA were measured at the study baseline and after approximately 3 and 6 months. The prostate volume (PV) was assessed by transrectal ultrasonography.

Results: The analysis included 170 patients with a mean age of 67.9 years, a baseline PV of 47.3ml and a baseline total PSA of 4.1ng/ml. The total PSA levels declined from 4.1ng/ml at baseline to 2.0ng/ml after 6 months of treatment (50.7% decrease, $p < 0.01$). The mean percent free PSA (21% to 22% at baseline) was not significantly altered by CMA treatment. The PSA levels and PV at baseline did not affect the rate of decline of PSA. **Conclusions:** The total PSA serum levels decreased by an average of 50% during CMA therapy, but the percent free PSA did not change significantly. This information is potentially useful in the interpretation of the PSA data that's used for early detection of prostate cancer in the men receiving CMA. (Korean J Urol 2006;47:368-371)

Key Words: Chlormadinone acetate, Prostate-specific antigen, Benign prostatic hyperplasia

대한비뇨기과학회지
제 47 권 제 4 호 2006

한림대학교, ¹동국대학교,
²경북대학교, ³가톨릭대학교,
⁴울산대학교, ⁵인제대학교,
⁶고신대학교, ⁷전남대학교,
⁸포천중문대학교, ⁹대구가톨릭대학교,
¹⁰전북대학교, ¹¹원광대학교,
¹²성균관대학교, ¹³서울대학교,
¹⁴연세대학교, ¹⁵동아대학교,
¹⁶영남대학교, ¹⁷계명대학교 의과대학
비뇨기과학교실

조진선 · 이경섭¹ · 김법원² · 김세웅³
김청수⁴ · 노충희⁵ · 류현열⁶ · 박광성⁷
박동수⁸ · 박재신⁹ · 박종관¹⁰
서일영¹¹ · 오태희¹² · 이상은¹³
정병하¹⁴ · 정세일¹⁵ · 정재일¹⁵
정희창¹⁶ · 조인래⁵ · 김천일¹⁷

접수일자 : 2005년 9월 23일
채택일자 : 2006년 2월 3일

교신저자: 김천일
계명대학교 의과대학
비뇨기과학교실
대구시 중구 동산동 194
☎ 700-712
TEL: 053-250-7114
FAX: 053-250-7795
E-mail: cikim@dsmc.or.kr

서론

5알파 환원효소억제제는 세포 내 테스토스테론이 디하드로테스토스테론으로 전환되는 것을 억제하여 전립선 용적을 감소시킨다.¹ 5알파 환원효소억제제인 finasteride의 임상적 효과와 안정성에 대해서는 잘 알려져 있다. Finasteride는 전립선비대증 환자에서 투약 1년 후 전립선용적을 22% 감소시켜 배뇨증상 개선 및 전립선비대증 관련 수술을 감소시키는 효과가 있다.^{1,2} Finasteride는 전립선특이항원치에도 영향을 미쳐 finasteride를 6개월 이상 투여하면 전립선특이항원치를 50% 정도 감소시킨다.^{3,4}

유리형 전립선특이항원 비율은 전립선 양성질환과 전립선암을 감별하는 한 방법이다.⁵ Finsteride는 전립선비대증 환자에서 전체 전립선특이항원치와 유리 전립선특이항원치를 같은 정도로 감소시켜 유리형 전립선특이항원 비율에는 변화가 없다. 따라서 finasteride를 복용하고 있는 환자에서 유리형 전립선특이항원 비율은 전립선암을 감별하는 데 영향을 미치지 않는다.^{3,6}

Finasteride는 전립선특이항원치에 영향을 미치므로 finasteride로 6개월 이상 치료받고 있는 전립선비대증 환자에서 측정된 전립선특이항원치를 2배로 계산하는 방법은 전립선암 선별검사에 중요한 역할을 한다. 다른 5알파 환원효소억제제인 dutasteride도 finasteride와 마찬가지로 전립선비대증 환자에서 6개월 이상 투약하면 전립선특이항원치를 50% 정도 감소시킨다.⁷ 이와 같이 테스토스테론의 대사에 영향을 미쳐 전립선용적을 감소시키는 약제는 전립선특이항원치에도 영향을 미치는 것으로 생각된다.

스테로이드성 항남성호르몬인 chlormadinone acetate (CMA)는 5알파 환원효소억제제와 마찬가지로 전립선용적을 감소시키는 효과가 있어 전립선비대증 치료에 사용되고 있다.⁸ 이에 저자들은 일반적으로 전립선비대증 치료에 쓰이는 용량에서 CMA가 전립선특이항원치에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

2004년 3월부터 12월까지 17개 병원에서 50세 이상의 하부요로증상을 동반한 전립선비대증 환자 170명을 대상으로 하였다. 국제전립선증상 점수가 12점 이상이고, 요류검사에서 최고요속이 15ml/s 이하를 하부요로증상이 있는 환자로 정의하였다. 전립선특이항원치는 1.5ng/ml 이상, 10ng/ml 미만을 대상으로 하였으며, 전립선특이항원치가 4ng/ml 이상이거나 직장수지검사서 전립선암이 의심되는 소견이 있

는 환자는 경직장초음파하 전립선생검을 실시하여 전립선암으로 진단된 환자는 제외하였다. 이외 5알파 환원효소억제제 혹은 항남성호르몬을 복용한 과거력이 있는 환자도 제외하였다. 하부요로증상 치료를 위한 알파차단제 투여는 허용하였다.

CMA 50mg을 투여한 후 3개월과 6개월에 전립선특이항원치를 측정하였고, 유리 전립선특이항원치는 선택적으로 측정하였다. 경직장초음파검사는 CMA 투여 전에 88명의 환자에서 시행되었다. 전립선특이항원은 chemiluminescence 혹은 enzyme immunoassay 방법으로 측정하였다. 통계적 분석은 student's t-test (paired)와 비율검정을 이용하였으며, p 값이 0.05 미만을 통계적 의미 있는 것으로 판정하였다.

결과

환자의 평균 나이는 67.9±7.6세였다. CMA 투약하기 전 평균 전립선특이항원치는 4.1±2.4ng/ml였다. 유리형 전립선특이항원치는 16명의 환자에서 시행되었으며 CMA 투약하기 전 평균 유리형 전립선특이항원치는 0.91±0.53ng/ml였다. 경직장초음파검사를 시행하였던 88명의 평균 전립선용적은 47.3±21.8ml였다 (Table 1). CMA 투여 3개월과 6개월째 전립선특이항원치는 4.1ng/ml에서 2.3ng/ml (44.6%)과 2.0ng/ml (50.7%)로 감소하였다 (p<0.05). CMA 투여 전 전립선특이항원치를 1.5-3.9ng/ml과 4.0-9.9ng/ml로 나누어 분석하여도 CMA 투여 후 전립선특이항원치는 비슷한 감소율을 보였다 (Table 2). 유리형 전립선특이항원치는 CMA 투여 3개월과 6개월째 41.5%와 55.5% 감소하였으나, 유리형 전립선특이항원 비율은 CMA 투여 3개월과 6개월째 0.24와 0.22로 CMA 투여 전 비율 0.21과 차이가 없었다 (Table 3).

전립선용적 40ml를 기준으로 전립선특이항원치의 변동은 40ml 미만에서 CMA 투여 3개월과 6개월째 51.5%와 47.2% 감소하였으며, 40ml 이상에서는 36.8%와 49.9%로 감소하였다 (p<0.05). 전립선용적 40ml 이상에서는 3개월째 감소율이 40ml 미만인 군에 비해 낮은 경향을 보였으나 통

Table 1. Baseline characteristics of the patients

Study	No. of patients	Baseline
t-PSA (ng/ml)	170	4.1±2.4
f-PSA (ng/ml)	16	0.9±0.5
TRUS (ml)	88	47.3±21.8

TRUS: transrectal ultrasonography, Mean±standard deviation

Table 2. Influence of chlormadinone acetate on prostate-specific antigen in men with benign prostatic hyperplasia

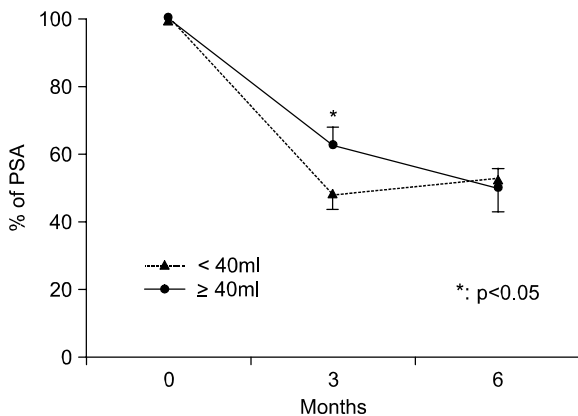
Range of PSA (ng/ml)	Baseline (95% CI)	3 months (95% CI)	6 months (95% CI)
1.5-3.9	2.39±0.08 (2.23-2.55)	1.36±0.12 (1.12-1.60)	1.18±0.10 (1.00-1.37)
4.0-9.9	6.45±0.28 (5.91-6.99)	3.54±0.30 (2.92-4.14)	3.23±0.22 (2.80-3.66)
Total (range)	4.09±0.23 (3.63-4.56)	2.28±0.18 (1.92-2.63)	1.98±0.14 (1.71-2.94)

CI: confidence interval, Mean±standard error

Table 3. Influence of chlormadinone acetate on the free PSA and the % free PSA in the men with benign prostatic hyperplasia

	Baseline (95% CI)	3 months (95% CI)	6 months (95% CI)
f-PSA (ng/ml)	0.91±0.14 (0.63-1.18)	0.53±0.14 (0.25-0.80)	0.40±0.09 (0.23-0.57)
% free PSA	0.21±0.02 (0.18-0.25)	0.24±0.02 (0.21-0.27)	0.22±0.02 (0.19-0.25)

CI: confidence interval, Mean±standard error

**Fig. 1.** Influence of chlormadinone acetate on prostate-specific antigen according to the prostate volume in the men with benign prostatic hyperplasia.

계적 의미는 없었다 (Fig. 1).

고 찰

CMA는 일본에서 개발된 스테로이드성 항남성호르몬으로 전립선치료제로 사용되고 있다. CMA는 cyproterone acetate와 비슷하게 남성호르몬을 억제한다. CMA는 테스토스테론의 세포 내 흡수와 수용체와의 결합을 억제하고 남성호르몬 수용체를 감소시킨다.⁹ 동물실험에서 CMA는 테스토스테론과 디하드로테스토스테론 모두를 억제하여 전립선용적을 감소시킨다. 전립선용적을 감소시키는 기전은 전립선 세포의 세포고사를 유도하여 전립선용적이 감소하

는 것으로 생각되는데 세포고사는 전립선 상피세포와 간질 세포 중 전립선상피세포에서 주로 발생한다.^{9,10} CMA 투여 후 전립선에 나타나는 조직학적 변화는 분비 상피세포가 위축되고 일부 기저세포가 뚜렷해지는 것이다. 그러나 간질세포의 변화는 크게 일어나지 않고 일부에서 부종이 발생한다.¹¹

전립선특이항원은 전립선 상피세포에서 생산되며 세포 내 디하드로테스토스테론에 직접적인 영향을 받는다.¹² CMA는 테스토스테론과 디하드로테스토스테론 모두를 감소시켜 전립선 상피세포에서 전립선특이항원의 생산을 감소시키고 결과적으로 혈청 내 전립선특이항원치가 감소한다. 전립선특이항원치는 전립선암 선별검사에서 중요한 역할을 하는데 CMA를 복용한 환자에서 CMA가 전립선특이항원치에 미치는 영향에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.

저자들의 연구결과 전립선특이항원치는 CMA 투여 3개월과 6개월에 44.6%와 50.7% 감소하였고 유리형 전립선특이항원치도 비슷한 비율로 감소하여 유리형 전립선특이항원 비율에는 변화가 없었다. CMA는 finasteride와 dutasteride와 비슷한 정도로 전립선특이항원치를 감소시킨다. 그러나 finasteride와 dutasteride가 전립선특이항원치를 50% 정도 감소시키는 기간이 약제 투여 후 6개월째에 나타나는데 비해^{3,4,7} 저자들의 연구 결과 CMA는 3개월째부터 나타나기 시작하였다. 저자들의 연구는 6개월까지 진행되어 6개월 이상 CMA를 투여하였을 경우에도 전립선특이항원치가 50% 감소된 상태에서 유지되는지는 확인되지 않았다. CMA 6개월 이상 투여 시 전립선특이항원에 미치는 영향에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다. 일반적으로 finasteride

를 장기간 투여한 환자의 실제 전립선특이항원치를 추정하기 위해서는 측정된 전립선특이항원치를 2배 하여야 하는 것으로 알려져 있으나 생체간 혹은 분석의 변이로 인하여 finasteride 투여에 의하여 전립선특이항원치가 반드시 반으로 감소하는 것은 아니다. Brawer 등¹³이 finasteride를 12개월 투여한 후 전립선특이항원치의 변동을 연구한 결과 29% 환자에서 전립선특이항원치가 60% 이상 감소하였고, 단지 34% 환자만이 전립선특이항원치가 40-60% 정도 감소하였다. 즉, finasteride 투여로 전립선특이항원치의 변동에 변이가 있으며 34% 정도의 환자만이 전립선특이항원치가 50% 정도 감소한다. 따라서 CMA 투여에 따른 전립선특이항원치의 변동의 변이에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

유리형 전립선특이항원은 정상 전립선 관강 내에서 전립선특이항원이 불활성화된 형태가 혈청 내로 확산되어 나타난다.¹⁴ 정상 전립선조직에서는 전립선특이항원이 감소하면 비슷한 비율로 유리형 전립선특이항원도 감소하게 된다. Finasteride가 유리형 전립선특이항원에 미치는 영향이 전립선특이항원과 비슷한 정도로 나타나는 것으로 볼 때^{4,6} CMA 투여로 인한 유리형 전립선특이항원의 감소율은 전립선특이항원의 감소율과 비슷할 것으로 생각된다. 저자들의 연구에서도 유리형 전립선특이항원치를 측정한 환자 수는 적지만 유리형 전립선특이항원과 전립선특이항원의 감소율이 비슷하게 나타나 유리형 전립선특이항원 비율은 CMA 투여와 관계없이 일정하였다.

전립선용적에 따른 전립선특이항원치의 감소율은 용적이 클수록 낮았으나 통계적 의미는 없었으며, CMA 투여 전 전립선특이항원치도 전립선특이항원 감소율에도 차이가 없었다.

결론

CMA 투여 후 전립선특이항원치는 3개월째부터 약 50% 감소하며 유리형 전립선특이항원 비율은 변화가 없었다. 전립선비대증 환자에서 CMA를 3개월 이상 투여한 환자에서는 전립선특이항원치의 감소율을 고려하여 전립선암 선별검사를 위한 전립선특이항원치를 해석하여야 할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Lowe FC, McConnell JD, Hudson PB, Romas NA, Boake R, Lieber M, et al. Long-term 6-year experience with finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003; 61:791-6
2. Roehrborn CG, Bruskewitz R, Nickel JC, McConnell JD, Saltzman B, Gittelman MC, et al. Sustained decrease in incidence of acute urinary retention and surgery with finasteride for 6 years in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004;171:1194-8
3. Pannek J, Marks LS, Pearson JD, Rittenhouse HG, Chan DW, Shery ED, et al. Influence of finasteride on free and total serum prostate specific antigen levels in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1998;159:449-53
4. Guess HA, Gormley GJ, Stoner E, Oesterling JE. The effect of finasteride on prostate specific antigen: review of available data. *J Urol* 1996;155:3-9
5. Lee SE. Diagnosis of prostate cancer. *Korean J Urol* 2004; 45:197-208
6. Matzkin H, Barak M, Braf Z. Effect of finasteride on free and total serum prostate-specific antigen in men with benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol* 1996;78:405-8
7. Debruyne F, Barkin J, van Erps P, Reis M, Tammela TL, Roehrborn C. Efficacy and safety of long-term treatment with the dual 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2004;46: 488-94
8. Okada H, Kawaida N, Ogawa T, Arakawa S, Matsumoto O, Kamidono S. Tamsulosin and chlormadinone for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Scand J Urol Nephrol* 1996; 30:379-85
9. Shibata Y, Fukabori Y, Ito K, Suzuki K, Yamanaka H. Comparison of histological compositions and apoptosis in canine spontaneous benign prostatic hyperplasia treated with androgen suppressive agents chlormadinone acetate and finasteride. *J Urol* 2001;165:289-93
10. Murakoshi M, Ikeda R, Fukui N, Nakayama T. Relationship between prostatic atrophy and apoptosis in the canine spontaneous benign prostatic hyperplasia (BPH) following chlormadinone acetate (CMA). *Tokai J Exp Clin Med* 2001;26:71-5
11. Harada M, Kinoshita M, Moriyama M, Kondo I, Nakahashi M, Kumagai H, et al. Histological evaluation of benign prostatic hyperplasia treated by long-term administration of chlormadinone acetate (CMA). *Prostate* 1994;25:147-55
12. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, Imperato-McGinley PC, Walsh PC, McConnell JD, et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1992; 327:1185-91
13. Brawer MK, Lin DW, Williford WO, Jones K, Lepor H. Effect of finasteride and/or terazosin on serum PSA: results of VA Cooperative Study #359. *Prostate* 1999;39:234-9
14. Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol* 2003;21:383-91

1. Lowe FC, McConnell JD, Hudson PB, Romas NA, Boake R, Lieber M, et al. Long-term 6-year experience with finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003;