

근치적 전립선적출술 후 발생한 발기부전에 대한 실데나필의 초기 임상경험

Early Experience on the Effects of Sildenafil Citrate for Treating Erectile Dysfunction after Radical Retropubic Prostatectomy

Yong Soo Kim, Jae Seok Lee, Byung Ha Chung

From the Department of Urology, Urological Science Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: We assess the efficacy of using sildenafil for treating erectile dysfunction (ED) in Korean men after they had undergone radical retropubic prostatectomy for localized prostate cancer.

Materials and Methods: Between January 2002 and November 2004, 61 patients underwent RRP and post-operative sildenafil treatment for ED, and 50 patients were finally enrolled in this study. The subjects were divided into three groups according to the nerve sparing status (non-nerve sparing, unilateral nerve sparing and bilateral nerve sparing). Medication was initiated at 50mg, and if this was ineffective, then we added 50mg to the initial dosage. The patients were asked to fill out the self-administered International Index of Erectile Function-5 (IIEF-5) for determining their response to sildenafil.

Results: Of the 14 patients who underwent bilateral nerve sparing (NS) procedures, 4 (28%) had improved ability for intercourse. Of the 8 patients who underwent unilateral NS procedures, 2 (25%) had improved ability for intercourse. 1 of 28 patients who underwent non-NS procedures had a positive response. PDE5Is significantly improved the IIEF-5 (2.44 ± 1.89 vs 8.81 ± 8.24 , respectively, $p < 0.001$). Two factors, i.e., age and preoperative sexual activity, correlated with the return of sexual function. No patient discontinued the drug because of side effects.

Conclusions: For Korean men who have undergone bilateral and unilateral NS procedures, Sildenafil is effective for treating erectile dysfunction, and it may aid the recovery of erectile function after radical retropubic prostatectomy. However, non-NS procedure patients had less of a response to sildenafil. This study suggested that sildenafil is well tolerated and could be initially used for treating Korean men with erectile dysfunction after radical retropubic prostatectomy. (**Korean J Urol 2006;47:392-396**)

Key Words: Prostatectomy, Erectile dysfunction, Sildenafil, Questionnaires

대한비뇨기과학회지
제 47 권 제 4 호 2006

연세대학교 의과대학 비뇨기과학교실,
비뇨의과학연구소

김용수 · 이재석 · 정병하

접수일자 : 2005년 9월 28일
채택일자 : 2006년 2월 10일

교신저자: 정병하
영동세브란스병원 비뇨기과
서울시 강남구 도곡동 146-92
☎ 135-720
TEL: 02-2019-3470
FAX: 02-3462-8887
E-mail: chung646@yumc.
yonsei.ac.kr

서론

과거 암의 치료효과에 대한 평가는 주로 생존율이나 생존기간 등에 근거하였으나 최근에는 암 생존자들의 삶의 질에 대한 관심의 초점이 되면서 이에 대한 평가 또한 중요시되고 있다. 특히 전립선암으로 진단 받는 환자의 빈도가

증가하면서 다양한 치료법의 소개와 함께 각각의 치료 효과 및 합병증 등에 대한 많은 임상 연구결과들이 보고되었다. 또한 최근에는 이러한 치료법을 시행한 환자들의 삶의 질에 미치는 영향에 대해 다양한 연구들이 진행되고 있다.

종양이 전립선 내에 국한된 전립선암의 경우에는 근치적 전립선적출술이 가장 효과적인 치료법으로 알려져 있으나 술 후 발기부전 등의 합병증으로 삶의 질이 감소할 수 있

다.¹² 그러나 Walsh 등³에 의해 방광 경부 및 전립선 주위의 골반강 내 혈관 및 신경을 포함한 해부학적 구조가 밝혀지고 그에 따른 신경절 보존술의 발달로 술 후 발기부전의 빈도를 줄일 수 있게 되었다.

근치적 전립선적출술과 신경절 보존술을 시행한 경우에 발기력의 회복률은 13.3-86%로 다양하게 보고되고 있다.⁴⁻⁸ Gontero 등⁹은 이러한 차이가 수술자의 술기, 환자 선택, 결과 측정방법 및 추적관찰기간 등에 의한 것으로 설명하였다. 비록 신경절 보존술로 인해 발기부전 빈도는 이전에 비해 감소했지만 술 후 발기력이 완벽하게 보존되지는 못했다. 그러나 실데나필과 같은 약물이 소개되고, 특히 근치적 전립선적출술 환자에게 사용하여 효용성과 안정성을 입증하는 여러 연구들이 발표되면서 술 후 발생한 발기부전 치료는 새로운 국면에 접어들게 되었다.¹⁰⁻¹²

임상적으로 발기부전 환자에 대한 실데나필의 치료효과가 널리 알려져 있지만 근치적 전립선적출술 후에 합병증으로 발생하는 발기부전에 대한 실데나필의 효과에 대하여 국내에서는 거의 보고된 바 없다. 이에 저자들은 근치적 전립선적출술 후 발생한 발기부전에서 실데나필 투여의 효용성에 대한 초기 임상경험을 보고하고, 실데나필 투여 전의 다양한 인자들에 대하여 투여 후 발기력 회복을 예측할 수 있는지에 대해 알아보하고자 하였다.

대상 및 방법

2002년 1월부터 2004년 11월까지 영동세브란스병원에서

단일 시술 (BHC)에 의해 전체 61명의 국소전립선암 환자가 근치적 전립선적출술을 시행받았다. 연구대상은 전체 환자 중 술 전 5-item International Index of Erectile Function (IIEF-5)이 22 이상인 환자로 하였다. 근치적 전립선적출술을 시행받은 환자 중 술 전 시행한 IIEF-5에서 21점 이하였던 5명, 수술 4주 후 별다른 치료 없이 발기력이 회복되었던 3명, 수술 전후 호르몬요법이나 방사선 치료를 받았던 2명과 1명은 대상에서 제외하였다. 50명의 대상 환자 중에서 근치적 전립선적출술 시 양측 신경절 보존술 (bilateral nerve sparing; BNS) 및 편측 신경절 보존술 (unilateral nerve sparing; UNS)은 각각 14명과 8명에서 시행하였고, 28명에서는 신경절 보존술을 시행하지 않았다 (non-nerve sparing; NNS).

수술 후 실데나필 투여까지의 기간은 평균 15.2주 (2-66)였다. 실데나필의 투약은 주 2회씩 규칙적으로 6개월간 복용하도록 하였다. 실데나필은 투여 전에 최근 6개월 이내의 심근경색, 뇌졸중의 과거력, 질산염 제제를 투여 중이거나 중증 간부전, 심혈관계 질환 등의 병력을 조사한 후 처음에는 50mg, 효과가 없다고 판단될 시에 100mg으로 증량하였다.

치료효과의 판정은 실데나필 투여 6개월 후에 자가기입식 설문지인 IIEF-5를 사용하여 판단하였다. 발기력의 회복 여부 및 IIEF-5의 변화 여부는 신경보존 여부에 따라 3군 (NNS, UNS, BNS)으로 분류하여 비교분석하였다. 발기력의 회복은 IIEF-5 외에 “질 삽입이 성교가 가능할 정도로 만족스러운가”라고 묻는 1문항의 질문을 추가하여 “예”라고 답한 경우로 정의하였다. 투약 후 이상반응은 외래 내원 시

Table 1. Patients' characteristics

	NNS	UNS	BNS	p-value
Number	28	8	14	
Age	63.5±5.0	61.0±6.3	60.1±5.4	0.320*
S-PSA	12.9±6.9	10.4±4.6	9.5±5.6	0.437*
Prostate volume	39.0±24.5	33.3±15.3	30.15±8.6	0.683*
Baseline IIEF-5	22.8±1.1	23.1±1.3	23.6±1.2	0.140*
Surgical margin (+)	9	2	3	0.835 [†]
Gleason grade	7.0±1.0	6.5±0.6	6.9±0.7	0.273 [‡]
Pathologic T				
2a	7	2	5	
2b	4	2	3	
2c	9	3	4	
3a	7	1	2	
3b	1			

NNS: non-nerve sparing, UNS: unilateral nerve sparing, BNS: bilateral nerve sparing, *^{*} and [‡] analyzed by ANOVA, cross table analysis and Mann-Whitney U test, respectively

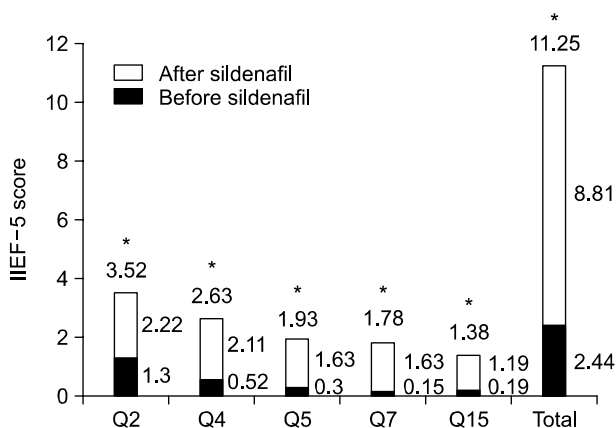


Fig. 1. Changes of the International Index of Erectile Function (IIEF)-5 questionnaires at baseline and after sildenafil treatment in 50 patients (*: $p < 0.001$).

문진을 통해 확인하였다.

세 군 간 여러 변수들 간의 동질성 및 차이검증을 위해 ANOVA, cross table analysis 및 Mann-Whitney U test를 사용하였고, 수술 전 및 실테나필 투약 전후 IIEF-5의 차이에 대한 통계학적 유의성은 Student's t-test (paired)를 사용하였다. 투약 후 IIEF-5 점수의 변화에 영향을 주는 인자에 대해 알아보기 위해서 환자의 나이, 수술 전 전립선특이항원치, 수술 전 IIEF, 병리학적 병기 및 Gleason score 등을 상관분석, 카이제곱검정 및 로지스틱 회귀분석을 통해 분석하였다. 유의성의 판단은 p 값이 0.05 미만일 때 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

NNS군, UNS군 및 BNS군의 수술 전 평균나이는 각각 63.5, 61.0, 60.1세였다 ($p > 0.05$). 수술 전에 시행한 IIEF-5는 세 군에서 각각 22.8, 23.1, 23.6점이었다 ($p > 0.05$). 또한 세 군 간의 수술 전 전립선특이항원치, 전립선 크기, 병리학적 병기, surgical margin status 및 병리조직학적 분화도에서 통계학적으로 유의한 차이는 없었다 (Table 1).

실테나필 투약 전후의 IIEF-5는 각각 2.44와 11.25로 실테나필 투약 후에 통계적으로 유의하게 증가하였다 ($p < 0.001$) (Fig. 1). 수술 후 발기력의 회복은 BNS군에서 28% (4/14), UNS군에서 25% (2/8) 및 NNS에서 3.6% (1/28)로 NS군과 NNS군 간에 유의한 차이가 있었다 ($p < 0.01$) (Fig. 2).

수술 전 인자들 중 나이와 수술 전 성기능이 실테나필 투약 후 IIEF-5의 증가에 관련성이 있었다. 그러나 수술 전 전립선특이항원치, 병리학적 병기, 병리조직학적 분화도, surgical margin status 및 술 후 투약까지의 기간 등은 실테나필

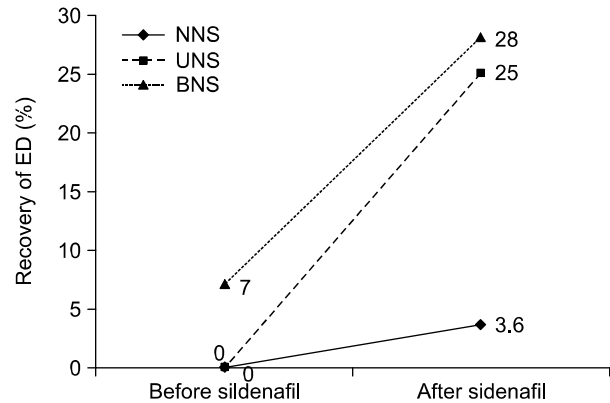


Fig. 2. Effects of sildenafil citrate on sexual function after radical prostatectomy (UNS vs NNS, $p < 0.01$; BNS vs NNS, $p < 0.01$; UNS vs BNS, $p > 0.05$). NNS: non-nerve sparing, UNS: unilateral nerve sparing, BNS: bilateral nerve sparing.

Table 2. Factors associated with the successful outcome of sildenafil citrate therapy after radical prostatectomy

Variables	p-value
Age	<0.001*
Preoperative IIEF-5 score	0.004*
Preoperative s-PSA level	0.511*
Interval from radical prostatectomy	0.474*
Pathological stage	0.863 [†]
Gleason score	0.672 [†]
Surgical margin status	0.903 [‡]

*:† and ‡ analyzed by Pearson correlation, chi-square test and logistic regression, respectively

투약 후 IIEF-5의 증가에 관련성은 없었다 (Table 2).

투약 후 이상반응은 안면홍조 6례 (12%), 두통 2례 (4%), 소화장애 1례 (2%) 등으로 총 9례 (18%)에서 나타났으나 부작용으로 투약 중단을 고려한 경우는 없었다.

고 찰

근치적 전립선적출술 시 신경절 보존술을 시행한 후에도 발기부전이 발생하는 기전으로 생리적 신경차단 (neuropria)이 가장 보편적으로 받아들여지고 있다. Moreland 등¹³에 따르면 술 중 전립선을 절개하는 과정에서 피할 수 없이 음경해면체 신경에 손상이 발생하여 생리적 신경차단이 유발된다고 보고하였다. 이 때문에 술 후 음경발기가 되지 않아 음경해면체 내 산소공급이 부족해져 음경해면체 섬유화가 발생하여 결국 정맥차단성 발기부전이 유발될 수 있다고 제안하였다. 또한 만성 저산소증과 신경차단이 세포고

사 (apoptosis)를 유도하여 결합조직 (connective tissue)의 증가를 통해 발기부전이 발생할 수 있다.¹⁴⁻¹⁶

발기부전은 환자가 스스로 보고하는 신체적 질환으로서, 의사가 이러한 상태를 확인할 수 있는 객관적인 진단 검사가 없어 정확한 진단을 하기에 어려움이 있다. IIEF은 발기능력을 측정하고, 발기부전의 치료효과를 평가하기 위하여 개발되었다.¹⁷ 설문지는 자기기입식으로 조사되며, 성기능과 관련된 5개의 독립적인 영역을 평가하는 15개 설문문항으로 구성되어 있다. 그러나 IIEF는 특히 임상시험에서 치료효과를 평가하기 위하여 고안되었기 때문에, 일반적인 진료환경에서 발기부전의 선별도구로 사용하기에는 적합하지 않아 임상진료에서 쉽게 사용할 수 있는 IIEF-5가 소개되었다.¹⁸ IIEF-5는 자기기입식으로 조사되고, 발기력과 성교만족도에 대한 5개 문항으로 구성되며, Ahn 등¹⁹이 한국어판 IIEF-5의 타당도에 대한 연구를 통해 한국인에서 발기부전을 진단하고 그 중증도를 평가하는 데 타당도가 높다고 보고한 바 있다. 저자들은 환자들의 상태를 확인하기 위하여 IIEF-5와 질 삽입이 성교가 가능할 정도로 만족스러운지를 묻는 하나의 질문을 추가하여 본 연구에 사용하였다. 저자들의 연구에서 실테나필 투약 전후의 총 IIEF-5점수는 각각 2.44와 11.25로 실테나필 투약 후에 통계적으로 유의하게 증가하였다 ($p < 0.001$). 또한 IIEF-5의 5개 문항에서 모두 실테나필 투약 전후에 유의한 증가가 관찰되었다.

1982년에 골반충부터 음경해면체까지 자율신경계의 해부학적 구조가 밝혀진 이후 Quinlan 등²¹에 따르면 신경절 보존술 후 18개월의 추적기간 동안 환자의 68%에서 발기력이 회복되었다고 한다. 또한 Walsh 등²²은 수술 후 발기력이 회복되는 시점에 대하여 수술 3개월 후에 38%, 6개월 후에 54%, 12개월 후에 73% 그리고 18개월 후에 86%에서 발기력이 회복되었다고 보고하였다.

본 연구에서 BNS군과 UNS군에서 실테나필 투여 6개월 후에 각각 28%와 25%에서 질 삽입이 성교가 가능할 정도로 발기가 회복되었다. 이러한 결과는 Zagaja 등²³의 연구와 유사하나 Walsh 등²²이 보고한 86%에는 미치지 못한다. 또한 Quinlan 등²¹이 보고한 68%와도 차이가 있다. 이러한 차이는 술자의 술기, 대상환자의 연령분포 및 추적관찰기간 등에 의한 것이라고 생각한다. 특히 Walsh 등²²의 연구에서 18개월 동안 추적관찰 시에 86%이지만 수술 후 3개월에는 단지 38%에 불과하여 본 연구의 대상 환자들의 경우에서도 장기추적관찰 시에 발기력의 회복률이 높아지리라 생각한다.

또한 다른 연구들에서 신경절 보존술을 시행하지 않은 환자들에게 실테나필을 투여 시 0-15%의 발기력 회복이 보고되었다.^{20,24,25} 저자들의 결과에서도 NNS군에서 실테나필 100mg을 투여 후에 단지 1명 (3.6%)만이 발기력이 회복되

어 이전의 연구와 유사한 결과를 보였다. 따라서 신경절 보존술이 술 후 발기력 회복의 예측인자로 고려될 수 있으며, 신경절을 보존하기 위해 수술 중에 신경절을 확인할 수 있는 정확하고 간편한 방법이 고안될 필요가 있다.^{26,27}

저자들의 연구에서는 신경절 보존술식에 따른 발기력의 차이는 없었다. 그러나 근치적 전립선적출술 시 신경절 보존술식에 따른 술 후 발기력의 회복에 대해서는 아직 논란의 여지가 많다. Zippe 등²⁸은 근치적 전립선적출술 후 발기부전의 치료로 최초로 실테나필을 사용하였고, 발기부전의 회복률이 BNS군에서 80% (12/15), UNS군에서 0% (0/3)로 보고하였다. 그러나 다른 연구에서는 BNS군과 UNS군에 실테나필을 투여한 경우에 각각 76%와 53.5%에서 발기력이 회복되어,²⁹ 실테나필의 성공적인 결과는 신경절의 보존에 따른다고 보고하였다.²³ 또한 근치적 전립선적출술 후 발기부전이 발생한 53명의 환자를 대상으로 실테나필을 투여했던 연구들에서 BNS군과 UNS군은 발기부전의 회복률에 유의한 차이가 없었다.^{20,30}

Quinlan 등²¹은 신경절 보존술 후에 발기력의 회복에 영향을 미치는 인자로 환자의 나이, 임상병리학적 병기 및 술자의 술기를 제시하였다. 그러나 저자들의 연구에서는 환자의 나이와 술 전 IIEF-5점수가 발기력의 회복에 영향을 미쳤다.

저자들의 연구에서 실테나필을 50-100mg을 투여 후 18%에서 이상반응이 나타났지만 대부분 경미하여 투약중단이 필요한 환자는 없었다. 비록 연구대상의 수가 다소 적지만 근치적 전립선적출술을 시행한 후 실테나필의 투여는 안전성 및 효용성 측면에서 만족할 만한 치료법이라 생각한다.

결론

본 연구에서 실테나필은 BNS군과 UNS군에서 술 후 발기부전의 치료에 유용하였으나 NNS군에서는 도움이 되지 못하였다. 저자들은 본 연구를 통해 술 전 나이가 적고, 발기력이 정상이며, 신경절 보존술을 시행한 환자에서 술 후 실테나필의 투여가 발기력의 회복에 유용하리라 생각한다.

REFERENCES

1. Bacon CG, Giovannucci E, Testa M, Glass TA, Kawachi I. The association of treatment-related symptoms with quality-of-life outcomes for localized prostate carcinoma patients. *Cancer* 2002;94:862-71
2. Arai Y, Okubo K, Aoki Y, Maekawa S, Okada T, Maeda H, et al. Patient-reported quality of life after radical prostatectomy for prostate cancer. *Int J Urol* 1999;6:78-86

3. Walsh PC. Sexual function and bother after radical prostatectomy or radiation for prostate cancer: multivariate quality-of-life analysis from CaPSURE. *J Urol* 2000;163:370
4. Rabbani F, Stapleton AM, Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Factors predicting recovery of erections after radical prostatectomy. *J Urol* 2000;164:1929-34
5. Kao TC, Cruess DF, Garner D, Foley J, Seay T, Friedrichs P, et al. Multicenter patient self-reporting questionnaire on impotence, incontinence and stricture after radical prostatectomy. *J Urol* 2000;163:858-64
6. Geary ES, Dendinger TE, Freiha FS, Stamey TA. Nerve sparing radical prostatectomy: a different view. *J Urol* 1995;154:145-9
7. Gralnek D, Wessells H, Cui H, Dalkin BL. Differences in sexual function and quality of life after nerve sparing and nonnerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2000;163:1166-9
8. Walsh PC, Marschke P, Ricker D, Burnett AL. Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. *Urology* 2000;55:58-61
9. Gontero P, Kirby R. Early rehabilitation of erectile function after nerve-sparing radical prostatectomy: What is the evidence? *BJU Int* 2004;93:916-8
10. Moreland RB, Goldstein I, Traish A. Sildenafil, a novel inhibitor of phosphodiesterase type 5 in human corpus cavernosum smooth muscle cells. *Life Sci* 1998;62:PL309-18
11. Sadowsky R, Miller T, Moskowitz M, Hackett G. Three-year update of sildenafil citrate (Viagra) efficacy and safety. *Int J Clin Pract* 2001;55:115-28
12. Steers WD. Viagra--after one year. *Urology* 1999;54:12-7
13. Moreland RB. Is there a role of hypoxemia in penile fibrosis: a viewpoint presented to the Society for the Study of Impotence. *Int J Impot Res* 1998;10:113-20
14. Yamanaka M, Shirai M, Shiina H, Shirai M, Tanaka Y, Fujime M, et al. Loss of anti-apoptotic genes in aging rat crura. *J Urol* 2002;168:2296-300
15. Yao KS, Clayton M, O'Dwyer PJ. Apoptosis in human adenocarcinoma HT29 cells induced by exposure to hypoxia. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:117-22
16. Klein LT, Miller MI, Buttyan R, Raffo AJ, Burchard M, Devris G, et al. Apoptosis in the rat penis after penile denervation. *J Urol* 1997;158:626-30
17. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The International Index of Erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49:822-30
18. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Pena BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1999;11:319-26
19. Ahn TY, Lee DS, Kang WC, Hong JH, Kin YS. Validation of an abridged Korean version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Korean J Urol* 2001;42:535-40
20. Lowentritt BH, Scardino PT, Miles BJ, Orejuela FJ, Schatte EC, Slawin KM, et al. Sildenafil citrate after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1999;162:1614-7
21. Quinlan DM, Epstein JI, Carter BS, Walsh PC. Sexual function following radical prostatectomy: influence of preservation of neurovascular bundles. *J Urol* 1991;145:998-1002
22. Walsh PC, Marschke P, Ricker D, Burnett AL. Use of intraoperative video documentation to improve sexual function after radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2000;55:62-7
23. Zagaja GP, Mhoon DA, Aikens JE, Brendler CB. Sildenafil in the treatment of erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Urology* 2000;56:631-4
24. Zippe CD, Jhaveri FM, Klein EA, Kedia S, Pasqualotto FF, Kedia A, et al. Role of Viagra after radical prostatectomy. *Urology* 2000;55:241-5
25. Ogura K, Ichioka K, Terada N, Yoshimura K, Terai A, Arai Y. Role of sildenafil citrate in treatment of erectile dysfunction after radical retropubic prostatectomy. *Int J Urol* 2004;11:159-63
26. Kurokawa K, Suzuki T, Suzuki K, Ito K, Shimizu N, Fukabori Y, et al. A simple and reliable monitoring system to confirm the preservation of the cavernous nerves. *Int J Urol* 2001;8:231-6
27. Klotz L, Herschorn S. Early experience with intraoperative cavernous nerve stimulation with penile tumescence monitoring to improve nerve sparing during radical prostatectomy. *Urology* 1998;52:537-42
28. Zippe CD, Kedia AW, Kedia K, Nelson DR, Agarwal A. Treatment of erectile dysfunction after radical prostatectomy with sildenafil citrate (Viagra). *Urology* 1998;52:963-6
29. Raina R, Lakin MM, Agarwal A, Mascha E, Montague DK, Klein E, et al. Efficacy and factors associated with successful outcome of sildenafil citrate use for erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Urology* 2004;63:960-6
30. Feng MI, Huang S, Kaptein J, Kaswick J, Aboseif S. Effect of sildenafil citrate on post-radical prostatectomy erectile dysfunction. *J Urol* 2000;164:1935-8