

Dutasteride를 투여받은 전립선비대증 환자에서 전립선특이항원 및 전립선특이항원 밀도의 변화

The Change of Prostate-specific Antigen and Prostate-specific Antigen Density in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia after Dutasteride Treatment

Byeong Seok Kim, Young Eun Yoon, Sang Bong Lee, Sung Yul Park, Young Woo Son, Yong Tae Kim, Hong Yong Choi, Hong Sang Moon

From the Department of Urology, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

Purpose: Dihydrotestosterone (DHT) is key to the initiation and maintenance of abnormal prostatic growth in benign prostatic hyperplasia (BPH). Five α -reductase inhibitor reduces prostatic growth and serum prostate-specific antigen (PSA) by blocking the conversion of testosterone to DHT. Dutasteride is a dual (type 1 and 2) 5 α -reductase inhibitor. We evaluated the effects of dutasteride on prostate volume, PSA, and PSA density in men with BPH.

Materials and Methods: A total of 83 men with a clinical diagnosis of BPH were treated with dutasteride and an alpha-blocker. We investigated the change in prostate volume, PSA, and PSA density 6 and 12 months after initiation of dutasteride therapy.

Results: After 6 months of dutasteride therapy, the total prostate volume was reduced from baseline by a mean of 15.46%, the PSA was reduced by a mean of 48.24%, and the PSA density was reduced by a mean of 37.97% ($p < 0.001$). After 12 months of dutasteride therapy, the total prostate volume was reduced from baseline by a mean of 23.3%, the PSA was reduced by a mean of 52.57%, and the PSA density was reduced by a mean of 36.2% ($p < 0.001$). There were no differences in the regression rate of PSA and PSA density, in contrast to prostate volume, between 6 and 12 months of dutasteride therapy by repeated measures ANOVA.

Conclusions: The findings in this study demonstrate that the actual PSA in men receiving dutasteride would be multiplied by 2 considering the PSA regression rate after 12 months. (**Korean J Urol 2008;49:893-898**)

Key Words: 5 α -reductase inhibitor, Dutasteride, Prostate-specific antigen

대한비뇨기과학회지
제 49 권 제 10 호 2008

한양대학교 의과대학 비뇨기과학교실

김병석 · 윤영은 · 이상봉 · 박성열
손영우 · 김용대 · 최홍용 · 문홍상

접수일자 : 2008년 5월 29일
채택일자 : 2008년 8월 29일

교신저자: 문홍상
한양대학교 구리병원 비뇨기과
경기도 구리시 교문동 249-1
☎ 471-701
TEL: 031-560-2374
FAX: 031-560-2372
E-mail: moonuro@hanyang.ac.kr

서 론

전립선비대증은 하부요로증상을 동반하면서 전립선의 증식이 일어나는 진행성 질환이다. 전립선비대증의 유병률은 전체 남성의 약 25%로 연령에 따라 증가하여 60대는 50%, 80대는 약 90%가 전립선비대증이 발생한다.¹ 전립선비대증은 방광출구폐쇄에 의한 증상을 유발하기 때문에 약물 치료가 필요하게 되고 대표적으로 알파차단제와 5 α 과

환원효소억제제가 사용되고 있다.

전립선암은 남자에서 전 세계적으로 폐암, 위암에 이어 3번째로 발생률이 많은 암으로 해마다 약 50만 명의 환자가 새롭게 발생하고 남자에서 발생하는 암의 약 10%를 차지하며 75%가 65세 이상에서 발생한다.² Prostate-specific antigen (PSA) 검사는 1980년대 중반 전립선암 재발에 대한 생화학적 지표로 임상적으로 이용되면서 전립선암의 진단과 추적 관찰에 표준 진단법 중의 하나로 사용되어 왔다. PSA 검진을 통해 전립선암의 70-80%는 전립선에 국한된 암으로 진

단이 가능해졌고 수술적 치료나 방사선 치료를 통해 완치를 위한 노력이 시행되고 있다.³

Dihydrotestosterone (DHT)은 1형과 2형 5알파 환원동종효소에 의해 testosterone에서 변환되는 androgen으로 전립선비대증과 전립선암 환자에서 비정상적 전립선 증식의 발생과 유지에 중요한 역할을 한다.⁴ 5알파 환원효소억제제는 testosterone이 DHT로 전환되는 것을 억제함으로써 전립선의 합성기능을 감소시키고 PSA 생성을 감소시킨다. 2형 5알파 환원효소 선택적 단일 억제제인 finasteride를 투여받은 남성에서 PSA는 1년 후 약 50% 감소하는 것으로 알려져 있다.⁵ Cho와 Lee⁶는 finasteride와 tamsulosin 병합요법 1년 후 전립선용적은 9.8% 감소하고 PSA는 54.9% 감소하였음을 보고하였고, Soh 등⁷은 알파차단제와 finasteride 병용요법 후 PSA 변화에 대한 추적 관찰에서 PSA는 1년 후 약 35% 감소하였다고 보고하였다.

Dutasteride는 1형과 2형 5알파 환원동종효소 이중 억제제로 2가지 동종효소를 모두 억제하기 때문에 finasteride와 비교하여 DHT 억제가 더 강하고 지속적이며 전립선용적 감소율과 PSA 감소율이 큰 것으로 보고되었다.⁸ 저자들은 약물반응의 인종 간 차이를 고려하여 dutasteride를 투여받은 국내 환자를 대상으로 전립선용적, PSA, PSA 밀도의 변화를 평가하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

2005년 4월부터 2007년 12월까지 배뇨장애로 본원 비뇨기과에 내원하여 전립선비대증으로 진단받고 dutasteride를 투여받은 환자 83명을 대상으로 하였으며 평균 나이는 68±7세였다. 모든 환자에서 알파차단제를 병용하였으며 dutasteride 투여 전 PSA를 측정하고 1명의 방사선과 전문의에 의해 경직장전립선초음파를 이용하여 전립선용적을 측정하였다. PSA의 측정은 enzyme immunoassay를 이용하였고 전립선용적은 타원체 공식 높이x폭x길이x0.52에 대입하여 계산하였으며 각각의 알파차단제에 따른 연구 결과에의 영향은 동일한 것으로 간주하였다. 내원한 환자에서 부작용과 순응도 여부를 조사하고 6개월 간격으로 환자의 PSA와 전립선용적 변화에 대해 추적 관찰하였다.

내원 당시 PSA가 4ng/ml 이상인 환자군은 경직장 전립선 조직 검사를 시행하여 전립선비대증으로 진단된 경우만 대상군에 포함시켰고, 연구 시작 전 다른 종류의 5알파 환원효소억제 (finasteride)를 복용하였거나 전립선염, 요로감염이 있던 환자, 전립선암 환자, 신경인성 방광, 추적 관찰 중 경요도전립선절제술을 받은 환자는 연구에서 제외하였다.

6개월과 12개월 후 전립선용적, PSA, PSA 밀도의 감소율

Table 1. Summary of baseline characteristics of patients

	A group	B group	Total
No. of patients	58	25	83
Age	66.33±7.24	71.44±5.34	68.9±7.1
Prostate volume (cm ³)	33.96±12.57	53.03±19.67	39.97±17.44
PSA (ng/ml)	1.42±0.95	6.9±2.83	3.07±3.06
PSA density (ng/ml/cm ³)	0.04±0.02	0.13±0.04	0.07±0.05

PSA: prostate-specific antigen

에 대해 알아보고 연구 시작 시 PSA가 4ng/ml 미만인 군을 A군, 4ng/ml 이상인 군을 B군으로 분류하여 각 군 간에 전립선용적, PSA, PSA 밀도 감소율의 차이가 있는지를 알아보았다. 각 군의 전립선용적 및 PSA는 Table 1과 같다.

투여 기간에 따른 전립선용적, PSA, PSA 밀도 변화에 대해서는 paired t-test를 적용하였고 시간 경과에 따른 전립선용적, PSA, PSA 밀도의 변화는 일반선형모형에 기초한 반복측정 분산분석법으로 분석하였고 그 결과가 유의할 경우 Tukey 보정법을 이용하여 사후검정을 실시하였다. 본 연구의 추적관찰에서 소실된 데이터의 경우 결측치로 처리하여 반복측정 분산분석을 실시하였다. 또한 두 환자군 간 전립선용적, PSA, PSA 밀도의 감소율 차이는 independent t-test를 이용하여 분석하였다. 모든 데이터는 평균±표준편차로 표시하였으며 통계 처리는 SPSS 프로그램 (ver 12)을 이용하였으며, p값이 0.05 미만인 경우를 유의한 차이가 있는 것으로 정의하였다.

결 과

6개월 후 추적 관찰된 환자 55명에서 평균 전립선용적은 투여 전 39.79±15.7cm³에서 6개월 후 33.24±14.8cm³로 15.46± 13.4%의 감소율을 보였으며, PSA는 3.48±3.53ng/ml에서 1.83± 2.09ng/ml로 48.24±23.07%의 감소율을 보였고, PSA 밀도는 0.05±0.05ng/ml/cm³에서 0.03±0.03ng/ml/cm³로 37.97±28.84%의 감소율을 보였다. 6개월 후 전립선용적, PSA, PSA 밀도는 paired t-test 결과 투여 전과 비교하여 모두 유의한 차이를 나타냈다 (p<0.001).

12개월 후 추적 관찰된 환자 37명에서 평균 전립선용적은 투여 전 40.56±16.65cm³에서 12개월 후 31.03±13.46cm³로 23.3±11.18%의 감소율을 보였으며, PSA는 3.78±3.49ng/ml에서 1.73±1.57ng/ml로 52.57±12.89%의 감소율을 보였고, PSA 밀도는 0.07±0.06ng/ml/cm³에서 0.04±0.04ng/ml/cm³로 36.2±12.99%의 감소율을 보였다. 12개월 후 전립선용적, PSA, PSA 밀도는 paired t-test 결과 투여 전과 비교하여 모두 유의한 차이를 나타냈다 (p<0.001). 6개월과 12개월 후

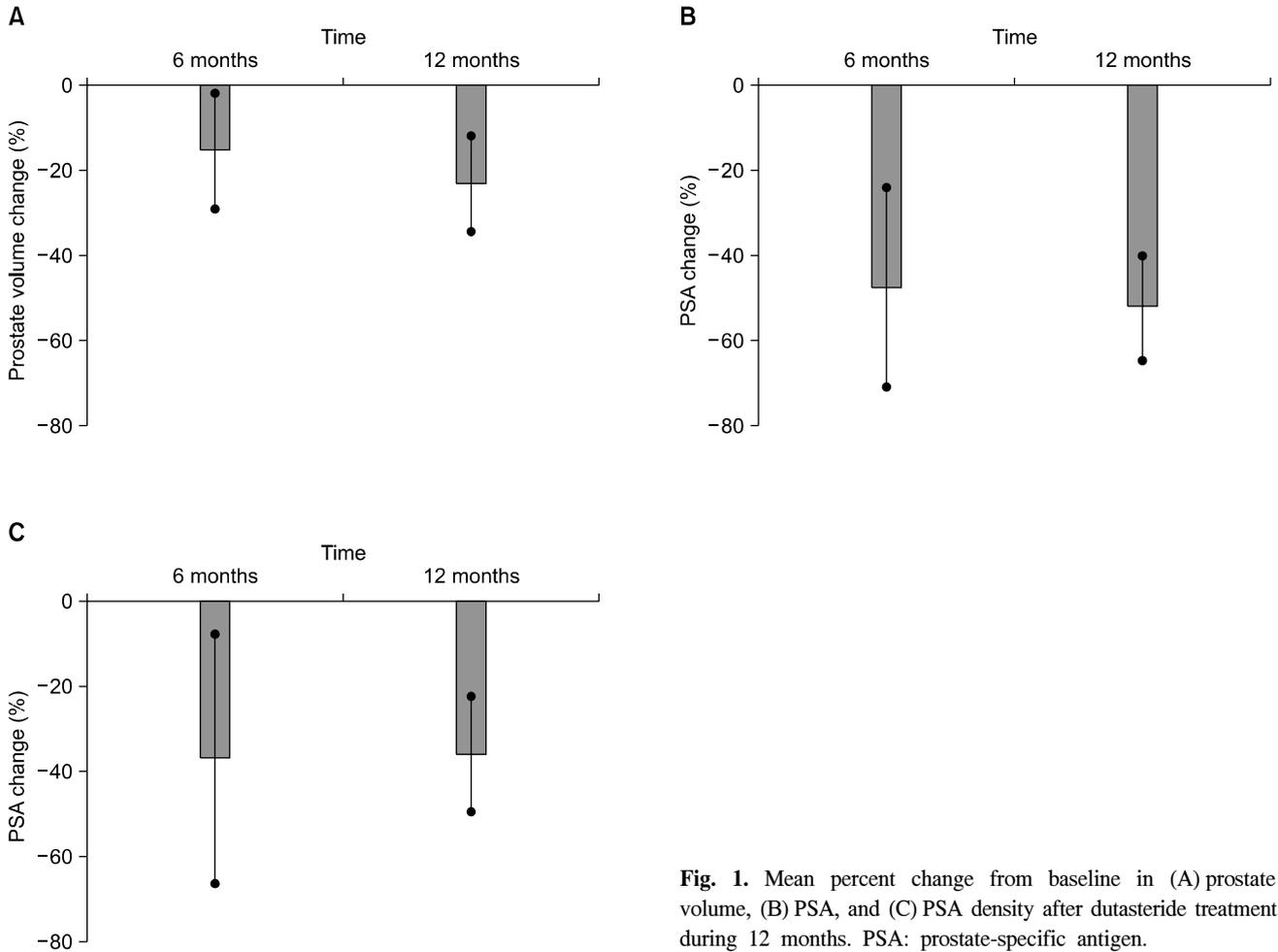


Fig. 1. Mean percent change from baseline in (A) prostate volume, (B) PSA, and (C) PSA density after dutasteride treatment during 12 months. PSA: prostate-specific antigen.

전립선용적, PSA, PSA 밀도의 감소율은 Fig. 1과 같다.

시간 경과에 따라 전립선용적, PSA, PSA 밀도를 분석한 결과, 전립선용적은 시간에 따라 유의하게 감소하였고 ($p < 0.001$ by RM-ANOVA), 사후검정을 실시한 결과 12개월까지 지속적으로 감소하였다 (baseline vs. 6 months, $p < 0.01$; 6 months vs. 12 months, $p = 0.03$). PSA는 시간에 따라 유의한 차이를 보였고 ($p < 0.001$ by RM-ANOVA), 사후검정을 실시한 결과 첫 6개월까지만 통계적으로 유의하게 감소하였다 (baseline vs. 6 months, $p < 0.01$; 6 months vs. 12 months, $p = 0.6$). PSA 밀도도 시간에 따라 유의한 차이를 보였고 ($p < 0.001$ by RM-ANOVA), 사후검정을 실시한 결과 첫 6개월까지만 통계적인 유의성을 보였다 (baseline vs. 6 months, $p < 0.01$; 6 months vs. 12 months, $p = 0.9$). 시간 경과에 따른 전립선용적, PSA, PSA 밀도의 변화는 Fig. 2와 같다.

치료 전 PSA가 4ng/ml 미만인 A군에서 6개월 후 전립선용적 감소율은 34명에서 $14.65 \pm 12.95\%$, 12개월 후 23명에서 $25.33 \pm 11.15\%$ 였고 PSA가 4ng/ml 이상인 B군에서 6개월 후

전립선용적 감소율은 21명에서 $19.51 \pm 16.99\%$, 12개월 후 14명에서 $19.28 \pm 11.64\%$ 였다. Independent t-test 결과 6개월과 12개월 후 두 군에서 전립선용적 감소율의 유의한 차이는 보이지 않았다 ($p = 0.52$, $p = 0.4$). PSA 감소율은 A군에서 6개월 후 $50.24 \pm 24.31\%$, 12개월 후 $50.61 \pm 14.35\%$ 였으며 B군에서 6개월 후 $45.01 \pm 21.07\%$, 12개월 후 $55.77 \pm 9.7\%$ 로 6개월과 12개월 후 두 군에서 PSA 감소율의 유의한 차이는 보이지 않았다 ($p = 0.42$, $p = 0.24$). PSA 밀도 감소율은 A군에서 6개월 후 $36.4 \pm 29.75\%$, 12개월 후 $35.92 \pm 9.94\%$ 였으며 B군에서 6개월 후 $45.8 \pm 25.94\%$, 12개월 후 $36.68 \pm 19.09\%$ 로 6개월과 12개월 후 두 군에서 PSA 밀도 감소율의 유의한 차이는 보이지 않았다 ($p = 0.56$, $p = 0.93$). 두 군 간에 전립선용적, PSA, PSA 밀도의 감소율은 Table 2와 같다.

고 찰

5알파 환원효소억제제는 1형과 2형이 있으며 1형은 전립

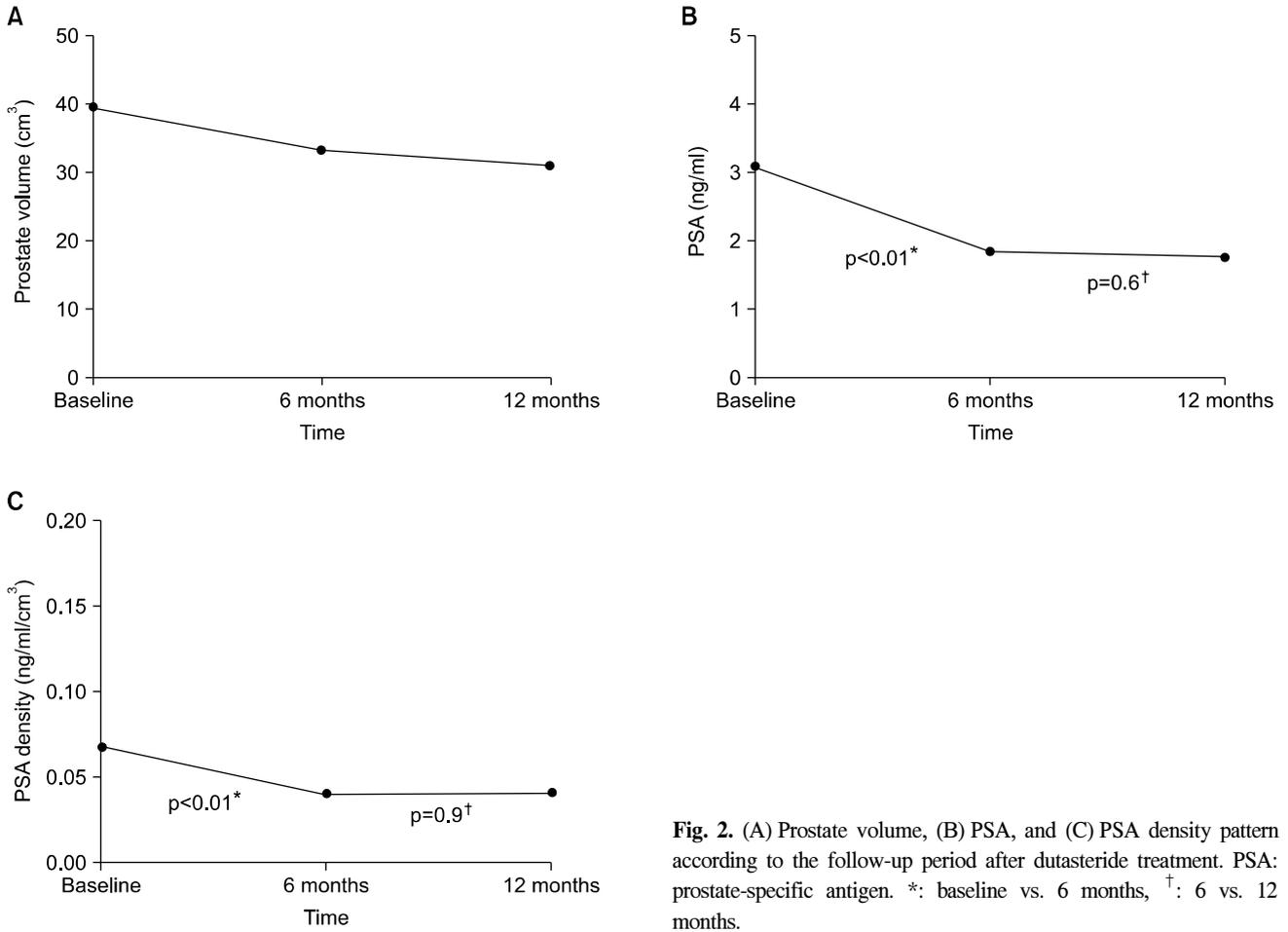


Fig. 2. (A) Prostate volume, (B) PSA, and (C) PSA density pattern according to the follow-up period after dutasteride treatment. PSA: prostate-specific antigen. *: baseline vs. 6 months, †: 6 vs. 12 months.

Table 2. Regression rate (%) in each group after dutasteride treatment

Regression rate	A Group	B Group	p-value*
Prostate volume (cm ³)			
6 months	14.65±12.95	19.51±16.99	0.52
12 months	25.33±11.15	19.28±11.64	0.4
PSA (ng/ml)			
6 months	50.24±24.31	45.01±21.07	0.42
12 months	50.61±14.35	55.77±9.7	0.24
PSA density (ng/ml/cm ³)			
6 months	36.4±29.75	45.8±25.94	0.56
12 months	35.92±9.94	36.68±19.09	0.93

PSA: prostate-specific antigen. *: statistical significance was evaluated by independent t-test

선을 포함한 많은 기관에 분포하고 있고 2형은 남성생식기관과 전립선에 더 특이적이다.⁹ 5알파 환원효소억제제의 장기 투여는 전립선용적을 감소시키며 배뇨증상을 호전시키고 급성 요폐의 발생과 전립선비대증과 관련된 수술의 필

요성을 감소시킨다.^{10,11} Debruyne 등¹¹은 dutasteride에 대해 2년간 이중맹검시험 후 2년간 개방표지시험을 실시한 결과 dutasteride를 4년 투여한 환자군과 위약 2년 투여 후 dutasteride를 2년 투여한 환자군에 대해 국제전립선증상점수의 감소 정도를 비교하였을 때 각각 6.5, 5.6으로 dutasteride 4년 투여 환자군에서 유의하게 높은 결과를 보였다고 하였다. 또한 환자군의 나이, 전립선용적, 증상 정도에 관계없이 자극 증상 및 저장 증상 모두를 유의하게 감소시킨다고 하였다.

5알파 환원효소억제제 투여 시 전립선용적 변화에 대한 연구에서 finasteride 투여군은 4년 동안 약 18%의 감소를 보이는 반면 위약 투여군은 14%의 증가를 보인다고 보고된 바 있다.¹² 또 dutasteride 투여에 대한 연구에서 위약 투여군은 2년 동안 1.4%의 증가를 보인 반면 dutasteride 투여군은 6개월 후 19.9%, 1년 동안 23.6%, 2년 동안 26.0%, 4년 동안 27.3%의 감소를 가져온다고 하였다.¹¹ 저자들의 연구에서는 dutasteride 투여 1년 후 전립선용적은 평균 23.3% 감소를 보여 이전의 결과와 비슷하였으며 1년간 지속적으로 유의하

게 감소하였다. 이러한 전립선용적의 감소는 전립선암 진단에 있어 직장수지검사 시 전립선의 결절이 더 잘 촉지되게 하며 전립선 조직 검사 시 적절한 전립선조직을 얻을 수 있어 전립선암 진단율에 대한 민감도와 특이도를 증가시킬 수 있다.¹³ 또한 5알파 환원효소억제제 투여는 DHT를 억제함으로써 전립선암 발생 자체를 줄이는 효과가 있다. Prostate Cancer Prevention Trial에서 finasteride 투여 7년 후 위약 투여군에 비해 전립선암의 유병률이 24.8% 감소한다고 보고한 바 있으며,¹⁴ dutasteride의 전립선암에 대한 효과도 Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE) study에서 연구 중에 있는데 REDUCE는 2004년부터 8,000명의 환자를 대상으로 dutasteride 0.5mg을 매일 복용한 군과 위약 투여군 간에 투여 2년과 4년째 경직장 전립선 조직 검사를 시행하여 전립선암 발생률의 차이에 대해 알아보는 전향적 다기관 연구이다.¹⁵

그런데 이러한 5알파 환원효소억제제의 사용은 전립선암 진단을 위한 PSA도 감소시키기 때문에 전립선암 진단에 혼란을 주기도 한다. Guess 등⁵은 finasteride의 투여에 따른 PSA 변화에 대한 연구를 통해 finasteride 사용 1년 후 PSA의 평균값이 연령이나 투여 전 PSA와 관계없이 50% 감소하며 전립선암으로 진단된 군에서 PSA는 36%의 감소를 보이고 전립선암이 진단되지 않은 군에서는 50%의 감소를 보였다고 하였다. Andriole 등¹⁶은 finasteride 투여 환자에서 PSA 감소는 투여 후 첫 1년간 많고 그 이후 줄어들게 되어 4년 후에 PSA 감소율은 전립선암 환자군에서 42%였고 전립선암이 진단되지 않은 군에서 57%였다고 하였다. 또한 finasteride보다 더 강력한 DHT suppression을 일으키는 dutasteride 투여에 대한 연구에서 전립선암이 없던 환자군에서 위약 투여군은 2년째 PSA가 8.3% 증가한 반면 dutasteride 투여군은 2년째 PSA가 59.5%, 4년째 66.1% 감소하였음을 보고하였다.¹⁷ 반면 전립선암 환자군은 위약 투여군에서 23.8%의 증가를 보였고 dutasteride 투여군은 37.2%의 감소를 보여, dutasteride를 투여받은 환자에서 전립선암 유무와 관계 없이 PSA는 감소하게 되지만 1년 이후 전립선암 환자군에서는 PSA가 증가하고 전립선암이 없는 군에서는 계속 감소한다고 하였다. 저자들의 연구에서 dutasteride 투여 1년 후 PSA 감소율은 52.57%로 다른 연구 결과와 비슷한 결과를 보였으며 첫 6개월간 대부분 감소하는 것으로 나타났다.

이러한 PSA 감소로 인하여 5알파 환원효소억제제 투약 환자에서 추적 관찰 중에 전립선암 진단을 위한 PSA의 해석 기준이 필요하게 된다. Proscar Long-term Efficacy and Safety Study (PLESS)는 finasteride 투여 4년 후에 위약 투여군은 실제 PSA를 사용하고 finasteride 군은 double PSA를

적용하여, PSA 4ng/ml를 기준으로 전립선암 진단율을 비교한 결과 각 군은 비슷한 민감도 (66% vs. 70%)와 특이도 (82% vs. 74%)를 나타냈다고 하였다.¹⁶ Andriole 등¹⁷은 dutasteride 투여에 대한 연구에서 PSA 감소율을 고려하였을 때 finasteride와 마찬가지로 double PSA를 적용하는 것이 전립선암 진단에 대한 민감도와 특이도를 고려할 때 효과적이라고 하였다. 또한 전립선암이 발견된 환자 31명에서 투여 중 PSA 기저치보다 0.9ng/ml 상승하였고 전립선암이 없는 환자 1,366명은 0.1ng/ml의 상승을 나타내어 PSA 기저치에서의 상승 정도가 중요하다고 하였다. 전립선암이 발견된 환자의 77%에서 기저치 도달 후 PSA 상승을 보였는데, 전립선암 진단을 위한 PSA 상승폭의 기준이 클수록 전립선암 진단에 대한 특이도는 높아지지만 민감도는 낮아지게 되는 문제가 있어 주기적인 PSA 측정과 함께 기저치에서의 상승 정도를 고려할 것을 권유하였다. 본 연구에서 PSA 감소율은 1년 후 약 52%로 dutasteride 투여 후 환자의 PSA를 해석하는 데 있어 2배를 곱한 값을 적용할 수 있을 것으로 생각하며 이에 대해서 앞으로 좀 더 연구가 필요하다.

한편 전립선암 진단 시 유용하게 이용되는 도구 중 하나로 PSA 밀도를 이용하게 되는데 특히 PSA가 4-10ng/ml인 환자에서 0.15ng/ml/cm³ 이상인 경우를 전립선생검 기준으로 하게 된다.¹⁸ Dutasteride 투여 후 PSA 밀도의 변화에 대한 연구는 없으나 finasteride 투여 1년 후 PSA 밀도는 30.5%의 감소를 보이고 전체 대상군의 96.8%가 0.11ng/ml/cm³ 이하라고 국내에서 보고된 바 있다.¹⁹ 본 연구에서 PSA 밀도는 6개월 후 37.97%의 감소를 보이고 1년 후 36.2%의 감소율을 보여 6개월까지 감소하다가 1년째 약간 증가하는 경향을 보였으나 6개월과 12개월간 통계적인 유의성은 없었다.

본 연구에서 투여 6개월과 12개월 후 전립선용적이 증가한 경우는 없었고 투여 6개월 후 PSA가 증가한 경우가 2례 있었고 PSA 밀도가 증가한 경우가 3례 있었으나 12개월 후 모두 감소하였다. 6개월 후 증가한 경우는 모두 PSA가 1미만이었던 경우로 PSA의 개인 내 다양성을 고려할 때 큰 의미는 없는 것으로 생각한다.

본 연구는 여러 가지 제한점을 가지고 있는데 첫째, 대상군의 수가 적고 추적 관찰 중 사정 장애 및 발기 부전 등의 부작용과 순응도 저하로 인해 연구 도중 제외된 환자군의 비율이 높으며 둘째, 각각의 환자에서 사용한 알파카단제의 영향을 동일하게 가정하고 데이터를 분석했고 셋째, 추적 관찰 중 경직장 전립선 조직 검사를 시행하지 않아 전립선암 발생 여부를 알지 못하는 점 등이 있다.

Dutasteride 투여와 관련하여 가장 흔한 부작용으로 발기 부전, 성욕 감소, 사정 장애와 여성형 유방이 보고된 바 있으며, 성기능부전은 대개 투여 6개월 내에 발생하고 이후

치료 기간이 길어질수록 감소하는 경향을 보인 반면 여성형 유방은 치료기간에 관계없이 일정한 빈도를 보인다고 하였다.¹¹

결 론

본 연구 결과 전립선비대증 환자에서 dutasteride 투여 6개월 후 환자의 전립선용적, PSA, PSA 밀도는 각각 15.46%, 48.24%, 37.97% 감소하였고 1년 후 각각 23.3%, 52.57%, 36.2% 감소하였다. PSA 감소는 첫 6개월간 주로 일어나며 6개월과 12개월간 PSA 감소율은 유의한 차이가 없었다. 이러한 PSA 감소율을 고려할 때 dutasteride 투여 1년 후 환자의 PSA를 해석하는 데 있어 2배를 곱한 값을 적용할 수 있을 것으로 생각한다. 본 연구는 단일 병원 추적 관찰 결과로 앞으로 좀 더 대단위의 장기 추적 연구가 필요하다.

REFERENCES

1. AUA Practice Guidelines Committee. AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: diagnosis and treatment recommendations. *J Urol* 2003;170: 530-47
2. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001;37(Suppl 8): S4-66
3. Lieberman R. Evidence-based medical perspectives: the evolving role of PSA for early detection, monitoring of treatment response, and as a surrogate end point of efficacy for interventions in men with different clinical risk states for the prevention and progression of prostate cancer. *Am J Ther* 2004;11:501-6
4. Bruchofsky N, Rennie PS, Batzold FH, Goldenberg SL, Fletcher T, McLoughlin MG. Kinetic parameters of 5 alpha-reductase activity in stroma and epithelium of normal, hyperplastic, and carcinomatous human prostates. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:806-16
5. 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
6. Cho SH, Lee SK. The experience with combination of finasteride and tamsulosin on benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol* 2003;44:1110-5
7. Soh BH, Lee JS, Chung BH. The changing pattern of serum prostate specific antigen in patients with benign prostatic hyperplasia after combined treatment with finasteride and α -blockers: the 3 year follow-up data. *Korean J Urol* 2006;47: 372-6
8. Marihart S, Harik M, Djavan B. Dutasteride: a review of current data on a novel dual inhibitor of 5alpha reductase. *Rev Urol* 2005;7:203-10
9. Sawaya ME, Price VH. Different levels of 5alpha-reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol* 1997;109:296-300
10. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349:2387-98
11. Debruyne F, Barkin J, van Erps P, Reis M, Tammela TL, Roehrborn C, et al. 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
12. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL, et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:557-63
13. Basillote JB, Armenakas NA, Hochberg DA, Fracchia JA. Influence of prostate volume in the detection of prostate cancer. *Urology* 2003;61:167-71
14. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:215-24
15. Andriole GL, Roehrborn C, Schulman C, Slawin KM, Somerville M, Rittmaster RS. Effect of dutasteride on the detection of prostate cancer in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004;64:537-41
16. Andriole GL, Guess HA, Epstein JI, Wise H, Kadmon D, Crawford ED, et al. Treatment with finasteride preserves usefulness of prostate-specific antigen in the detection of prostate cancer: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. PLESS Study Group. Proscar Long-term Efficacy and Safety Study. *Urology* 1998;52:195-201
17. Andriole GL, Marberger M, Roehrborn CG. Clinical usefulness of serum prostate specific antigen for the detection of prostate cancer is preserved in men receiving the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride. *J Urol* 2006;175:1657-62
18. Bazinet M, Meshref AW, Trudel C, Aronson S, Peloquin F, Nachabe M, et al. Prospective evaluation of prostate-specific antigen density and systematic biopsies for early detection of prostate carcinoma. *Urology* 1994;43:44-51
19. Yoon SW, Kim JI, Park SS. Change of PSA density after finasteride therapy in patients with benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol* 2002;43:19-22