전립선비대증 환자에서 Dutasteride 치료 후 혈 중 Prostate-specific antigen 치의 변화

단국대학교 의과대학 비뇨기과학교실

이길호 · 홍주형 · 김형지

The Effect of Dutasteride on Serum Prostate-specific Antigen (PSA) in Patients with Benign Prostate Hypertrophy

Gil Ho Lee, Joo-Hyung Hong, Hyung-Jee Kim

From the Department of Urology, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

Purpose: 5 α reductase, dutasteride, has widely used to treat enlarged prostate (BPH). By suppressing the conversion of testosterone to dihydrotestosterone it decreases serum prostate-specific antigen (PSA) which is very important screening marker for prostate cancer. We evaluate the early serum PSA changes after dutasteride treatment to Korean BPH patients.

Materials and Methods: A total 159 men with a clinical diagnosis of BPH and no evidence of prostate cancer were enrolled. They were treated with dutasteride 0.5mg daily for 12 months. Serum PSA was evaluated at 2, 6, and 12 months after the medication.

Result: Dutasteride statistically significantly reduced serum PSA to 0.70 ± 0.52 , 0.64 ± 0.35 , and 0.59 ± 0.49 from baseline level at 2, 6, and 12 months after the medication, respectively. However, there was no statistical significance among the three groups in serum PSA changes after dutasteride. There were statistically significant correlations between a high pre-treatment serum PSA level and a large reduction of follow-up PSA levels at 2, 6, and 12 months after dutasteride treatment.

Conclusions: The reduction of serum PSA is variable in patients to patients at 2, 6, and 12 months after dutasteride treatment. The patient with high initial serum PSA revealed a large reduction of serum PSA level after treatment. The traditional concept that follow-up serum PSA level should be doubled for prostate cancer screening may overestimate real serum PSA level within 12 months in Korean men receiving 5 α reductase inhibitors. (J Korean Continence Soc 2008;12:42-47)

Key Words: Prostate-specific antigen, Prostate, Dutasteride

접수일자: 2008년 4월 3일, 수정일자: 1차-2008년 4월 15일, 2차-2008년 5월 1일, 채택일자: 2008년 5월 15일
교신저자: 이길호, 단국대학교 의과대학 비뇨기과학교실, 충남 천안시 안서동 산 29 단국대학교 병원 비뇨기과 ☎ 330-715
Tel: 041-550-6630, Fax: 041-556-0524, E-mail: prostatitis@hanmail.net

본 연구는 2006년 단국대학교 대학연구비 지원으로 연구되었음

서 론

나이가 들에 따라 전립선이 비대해지고 이 전립선비대증으로 많은 노인들이 배뇨곤란 등을 호소하여 비뇨기과에서 다양한 약물로 치료 받고 있다. 현재 비대된 전립선에 임상적으로 많이 사용되고 있는 약물은 finasteride와 dutasteride 등이 있다. Finasteride는 전립선이나 표피에 많이 분포되어 있는 2형 5 α -환원효소 (α -reductase)를 선택적으로 억제하고, dutasteride는 전립선에 특이적으로 분포해 있는 1형, 2형-5 α 환원효소 둘 다를 억제하여 전립선 비대증을 치료한다 (1,2).

Finasteride나 dutasteride가 직접적으로 반응하는 1형, 2형 5 α -환원효소와 그 반응으로 이차적으로 영향을 받는 전립선 특이항원 (prostate-specific antigen: PSA)의 조절인자인 ARE (androgen response element)의 염기서열은 민족과 인종에 따라 차이가 있어 치료 약물 반응은 민족과 인종에 따라 혹은 개인에 따라 다양하게 표현될 것으로 추정된다 (3,4).

연령특이 PSA 참고치는 인종에 따라 차이가 있으며 우리와 같은 아시아 국가인 일본이나 중국의 참고치는 또한 서양의 참고치보다 낮다 (5-7).

Marks 등 (8)의 보고에 따르면 finasteride 치료 후 혈 중 PSA의 변화는 평균 50% 정도 감소하지만 일부 환자의 경우 10-80%까지 그 반응 정도가 다양하게 관찰되었다. 또한 Andriole 등 (9)의 보고에 따르면 dutasteride 치료 후 혈 중 PSA치의 변화는 치료 1개월부터 감소하기 시작하여 24개월까지 지속적으로 감소하는데 그 감소폭은 사람에 따라 다양하게 관찰되었다.

PSA가 임상적으로 중요한 의미를 가지는 것은 전립선암이나 전립선비대증 등 전립선 질병의 진단이나 치료 반응 판정에 매우 중요하기 때문이다. 최근 전 세계적으로 전립선비대증 치료로 5 α -환원효소가 광범위하게 사용된다는 점을 고려할 때 치료 약물에 의한 다양한 PSA의 반응은 환자 예후를 추정하거나 실제 혈 중 PSA치는 약물 치료 후 감소된 PSA치의 2배라는 소위 “multiply by 2” 법칙에 의한 전립선조직 검사를 결정하는데 많은 혼란을 줄 수가 있다. 상기 기술한 것처럼 5 α -환원효소 억제제 투여 후 같은 유럽 인종에서도 다양한 PSA 결과가 관찰되는데 인종이 다른 동양인 혹은 한국인에서도 일률적인 “multiply by 2” 법칙을 적용하여 실제 PSA치를 판단하는 것은 문제가 있을 것

으로 생각되며 이를 위해서는 우리나라 환자를 대상으로 한 약물 치료에 따른 PSA의 변화 기전 연구가 있어야 할 것으로 생각한다.

국내에서는 finasteride 치료 후 혈 중 PSA의 변화를 관찰한 논문은 발표되고 있지만 이 또한 장기간 관찰에 의한 결과로 재 조직검사를 결정할 단기 변화 즉 2개월, 6개월의 PSA 치의 변화를 관찰하지는 않았다 (10).

또한 최근에 많이 사용하는 dutasteride 치료 후 PSA의 변화는 아직까지 국내에 발표된 적이 없고, 향후 변화하는 혈 중 PSA치로 전립선암 진단을 위한 조직검사를 결정할 때나 전립선비대증의 약물의 치료 효과를 판단하는데 혹은 PSA의 약물역동학적 관찰의 기초 연구가 되기 위해 본 연구를 시행하였다.

실험 방법

1. 검사법에 따른 PSA 변이 확인

본원 PSA 측정법의 오차를 판단하기 실험군과 같은 PSA 측정법 (PSA-RIACT, CIS bio international, France)으로 검사하고, 2-3개월 내 다시 PSA를 검사한 105명을 대상으로 하여 회귀분석을 시행하였다.

2. 실험군

2005년 2월부터 2007년 8월까지 전립선비대증으로 진단되어 dutasteride 0.5mg과 알파고감신경차단제 (tamsulosin 0.2mg/일 혹은 alfuzosin 10mg/일)를 병행 투여 받은 159명을 대상으로 후향적으로 분석하였다. 환자의 평균나이는 70.5 $\pm$ 6.4세 (53-97)였으며, 혈 중 PSA 평균치는 6.38 $\pm$ 8.31ng/ml (0.03-74.71)였다 (Table 1). 혈 중 PSA치가 10ng/ml 이상인 모든 환자에게 1회 이상 경직장전립선 생검을 시행하였으며, 10 미

Table 1. The characteristics of the patients

Variables	Patients
Age (years)	70.48 $\pm$ 6.37
Baseline prostate volume (cc)	54.63 $\pm$ 26.98
Baseline PSA (ng/ml)	6.38 $\pm$ 8.31

PSA: prostate-specific antigen

만의 환자에서도 전립선초음파에서나 직장 수지검사에서도 이상 소견이 보이면 조직검사를 시행하여 전립선비대증으로 진단된 환자만 본 연구에 포함 시켰다. 약물 치료 후 2개월째 121명에서, 6개월에는 44명, 12개월 후에는 67명이 혈중 PSA검사를 시행하였다. PSA 변화 정도는 2, 6, 12개월 후 “변한 PSA÷치료 전 PSA”로 계산하였다.

3. 통계처리

컴퓨터를 이용한 SPSS 통계분석 (12판, Chicago, USA)을 사용하여 산술통계, student t-test 및 회귀분석 등을 시행하였으며, p값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 의미가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 검사법에 따른 PSA치의 변이

동일 환자에서 처음 혈 중 PSA치와 2-3개월 후 다시 시행한 PSA치의 상관계수가 0.80로 통계적으로 매우 밀접하였다.

2. Dutasteride 치료 후 혈 중 PSA치의 변화

약물 치료 후 2개월이 지나면 혈 중 PSA치는 기준치와 비교하면 평균 약 30% (0.70 ± 0.52), 6개월째 36% (0.64 ± 0.35), 12개월이 지나면 41% (0.59 ± 0.49)로 기준치와 비교하여 통계적으로 유의하게 감소하였다 ($p=0.000$). 약물을 오래 치료하면 할수록 PSA치는 감소하는 경향을 보였지만 그 통계학적인 의미는 없었다. 5번째와 95번째 환자 (5th, 95th percentiles)

의 변동폭은 치료 후 2, 6, 12개월에 각각 125%, 120%, 118%로 매우 큰 변동폭을 보이고 있다 (Table 2). 치료 후 2개월, 6

Figure 1. Changes in prostate-specific antigen (PSA) at 2 month after dutasteride treatment. The patients with a high initial PSA level showed a large reduction of serum PSA at 2 month ($r=0.271$, $p=0.0026$).

Figure 2. Changes in prostate-specific antigen (PSA) at 6 month after dutasteride treatment. The patients with a high initial PSA level showed a large reduction of serum PSA at 6 month ($r=0.34$, $p=0.021$).

Table 2. Serum PSA changes at 2, 6, and 12 months after dutasteride treatment

Duration	Patients (No)	Changes* (Mean±SD)	Mean reduction ratio (%)	5th, 95th percentiles*
2 months	121	$0.70 \pm 0.52^{#,\$}$	30%	0.18 1.43
6 months	44	$0.64 \pm 0.35^{#,\$}$	36%	0.14 1.34
12 months	67	$0.59 \pm 0.49^{#,\$}$	41%	0.10 1.28

PSA: prostate-specific antigen.

*Change: (Serum PSA level at 2, 6, 12 months) ÷ (baseline serum PSA level)

[#] $p=0.000$. Each groups are compared with baseline serum PSA level.

^{\$} $p>0.05$. The values are not significantly different among three groups.

Figure 3. Changes in prostate-specific antigen (PSA) at 12 month after dutasteride treatment. The patients with a high initial PSA level showed a large reduction of serum PSA at 12 month ($r=0.30$, $p=0.01$).

개월 12개월 혈 중 PSA치의 변화는 치료 전 혈 중 PSA치가 높을수록 더 많이 감소하였다 (Figure 1-3). Dutasteride 치료 후 환자의 나이 및 전립선 크기에 따른 혈 중 PSA치의 2, 6, 12개월 변화는 통계학적으로 상관관계가 없었다.

고 찰

혈 중 PSA치는 검사 방법에 따라 혹은 생물학적인 변이 등의 이유로 다양한 결과를 보여 줄 수 있다 (11). 하지만 김 등 (12)의 결과와 같이 단일 기관에서 시행한 검사법은 비교적 잘 일치하고, 저자의 경우에도 본문의 결과와 같이 상관계수 0.808로 혈 중 PSA치의 검사 신뢰도는 높아 저자의 결과에 대한 논란 즉 측정방법에 따른 PSA치의 변화의 가능성은 낮다고 추정된다.

PSA는 전립선 상피세포에서 만들어지는 물질로 전립선암 선별검사 및 전립선암 치료에 따른 결과 및 예후 판정에 매우 유용하게 사용되고 있다. 하지만 PSA 및 mRNA는 전립선암보다 전립선비대증에서 더욱 많이 발현되며 전립선비대증 크기가 클수록 혈 중 PSA치 또한 증가하고, 전립선비대증 또한 높은 PSA치를 보이고 있어 비대증과 전립선암과의 감별이 매우 어렵다 (13).

5 α -환원효소 억제제를 쓰게 되면 전립선의 DHT 감소로 단기적으로는 PSA 전사물질의 생성 억제와 이어지는 단백질 감소 및 장기적으로는 전립선 상피세포의 고사가 일어나 혈 중 PSA치가 감소한다. 일반적으로 약물치료 후 그 감소폭이 평균 50% 정도 되어 “multiply by 2” 법칙으로 실제

혈 중 PSA치 계산을 임상적으로 많이 사용되고 있다. 하지만 Guess 등 (14)에 의하면 finasteride 투여 후 12개월이 지나면 혈 중 PSA치는 평균 50% 감소하지만 그 감소폭을 보면 5% 및 95% 구간의 환자는 81%까지 감소하지만 경우에 따라서는 20% 정도 증가하는 사람도 있어 그 변화는 다양하였다. 또한, Marks 등 (8,15)의 보고에 따르면 dutasteride 치료 후 혈 중 PSA치 감소는 처음 PSA치에 비해 치료 2년 후 59.5% 감소하고, 4년 후에는 66.1% 감소하여 시간이 지나감에 따라 감소폭이 커짐을 알 수가 있다. 하지만 finasteride의 경우와 같이 그 감소폭은 사람에 따라 다양하게 나타나서 치료 후 2년이 되면 5% 및 95% 구간의 환자는 그 감소폭은 10%에서 87.7%를 보여 주었으며, 4년 후에는 9.3%에서 87%의 감소폭으로 매우 다양하였다. 또한 Andriole 등 (16)의 보고에 따르면 전립선비대증 환자에서 dutasteride 치료 후 1개월이 지나면 PSA치는 약 19% 감소하고 3개월에 41.2%, 6개월에 47.1%, 12개월에 52.9%의 감소가 관찰되었다. 24개월을 치료한 시점에서의 감소폭은 5% 및 95% 구간의 환자는 81.7% 감소에서 10% 감소로 다양하였으며, 48개월이 지난 시점에서는 87% 감소에서 9.3% 감소로 다양하게 관찰되었다 (16). 저자의 경우 비록 dutasteride 치료 후 초기 혈 중 PSA 변화를 관찰한 결과이지만 약물 치료 후 2개월이 지나면 혈 중 PSA치의 변화는 0.70 ± 0.52 로 6개월째 0.64 ± 0.35 , 12개월이 지나면 0.59 ± 0.49 로 약물을 오래 치료하면 할수록 PSA치는 감소함을 알 수가 있다. 하지만 치료 후 2개월이 지나면 혈 중 PSA치는 5% 및 95% 구간에서 82% 감소와 43% 증가가 관찰되었으며, 6개월이 지나면 86% 감소와 34% 증가, 12개월이 지나면 90% 감소와 28% 증가가 관찰되어 각 개인에 따라 그 PSA치 변화는 매우 다양하게 관찰됨을 알 수가 있다. 또한 저자의 결과는 상기 Andriole 등 (16)의 결과와 매우 유사함을 알 수가 있다.

Andriole 등 (16)의 결과에 따르면 PSA 감소 정도는 환자의 나이나 전립선 크기 혹은 처음 혈 중 PSA치와는 상관관계가 없다고 하였다. 저자의 경우에도 환자의 나이 및 전립선 크기와 PSA치의 감소 정도는 통계학적 의의가 없었다. 하지만 저자의 경우 추적관찰 동안 치료 전 혈 중 PSA가 높았던 환자들은 치료 후 2개월, 6개월, 12개월에 통계적으로 유의하게 혈 중 PSA치는 더 많이 감소하였다. 이런 관찰에 대해 여러 가지 설명을 할 수 있을 것으로 생각된다. 첫째로 검사법에 의한 PSA치 자체의 변동성을 생각할 수가 있다. 하지만 저자의 결과를 고려한다면 그 가능

성은 낮을 것으로 판단된다. 둘째로 전립선염증이나 우리가 잘 모르는 원인에 의해 PSA치가 상승하고, dutasteride가 이와 같은 질병에 대한 치료 효과를 생각해 볼 수가 있다. 하지만 이를 증명하기 위해서는 향후 많은 환자수를 대상으로 한 전향적인 연구 결과가 필요할 것으로 생각된다.

Dutasteride 치료 후 6-9개월에서는 다시 측정한 PSA치를 “multiply by 2” 법칙으로 환원하면 실제 PSA 치 보다 과다하게 평가할 수가 있으며, 12개월 이상의 경우 실제 보다 과소하게 평가할 가능성 또한 있다 (16). 저자의 경우에도 dutasteride를 12개월을 치료하여도 혈 중 PSA치는 0.59 ± 0.49 로 dutasteride 치료 후 12개월 내에 PSA치를 측정하여 단순히 “multiply by 2” 법칙으로 환원하면 실제 PSA치 보다 과다하게 평가할 수가 있음을 알 수 있다.

처음에 전립선비대증으로 진단되어 dutasteride를 투여 받다가 나중에 전립선암으로 진단된 환자는 dutasteride 치료 12개월 까지는 비대증 환자와 같이 꾸준하게 PSA치가 감소하지만 그 후 지속적으로 감소하는 비대증과는 다르게 암 환자의 경우 PSA치는 다시 상승하였으며 그 상승 폭 또한 비대증에 비해 가파르게 증가한다 (16). 상기 결과로 dutasteride 치료 받은 환자의 경우 치료 도중 주기적인 PSA 측정이 중요하며 “multiply by 2” 법칙에 의한 PSA치 뿐만 아니라 기저점에서 증가하고 있는가? 혹은 얼마나 증가하는가? 등이 매우 중요하고 이런 것을 고려하여 조직검사 등을 고려하여야 할 것이다.

본 연구는 아래와 같은 한계점이 있을 수가 있다. 먼저 후향적인 연구이며, 대상 환자수가 적고, 마지막으로 함께 쓰인 알파고감신경차단제가 혈 중 PSA 치를 낮출 수 있는가 하는 문제다. 논란의 여지는 있겠지만 Brawer 등 (17)의 발표와 같이 terazosin 치료군과 위약군 간의 혈중 PSA 차이는 없고, 저자들이 사용한 tamsulosin 및 alfuzosin 또한 혈 중 PSA의 영향을 미치지 않는다는 의견에 동의한다 (18-21).

결론

한국인에 있어서 dutasteride 투여 후 단기간 관찰한 혈 중 PSA치는 시간이 지나감에 따라 감소하지만 그 감소폭은 각 개인에 따라 매우 다양하여 치료 후 2-3개월에 혈 중 PSA치를 검사하면 PSA치의 심한 변동성으로 인한 혼란이 가중될 것으로 생각한다.

Dutasteride를 12개월 동안 치료하면 혈 중 PSA치는 치

료전 농도의 59%로 감소함으로, 통상적으로 사용되고 있는 “multiply by 2”로 PSA를 유추하면 실제 PSA 보다 높게 나올 가능성이 많을 것으로 생각된다.

References

- 1) Carson C 3rd, Rittmaster R. The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003;61 (4 Suppl 1):2-7
- 2) Marberger M. Drug Insight: 5 α -reductase inhibitors for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Nat Clin Pract Urol* 2006;3:495-503
- 3) Makridakis NM, di Salle E, Reichardt JK. Biochemical and pharmacogenetic dissection of human steroid 5 α -reductase type II. *Pharmacogenetics* 2000;10:407-13
- 4) Cramer SD, Chang BL, Rao A, Hawkins GA, Zheng SL, Wade WN, et al. Association between genetic polymorphisms in the prostate-specific antigen gene promoter and serum prostate-specific antigen levels. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1044-53
- 5) Lee SE, Kwak C, Park MS, Lee CH, Kang W, Oh SJ. Ethnic differences in the age-related distribution of serum prostate-specific antigen values: a study in a healthy Korean male population. *Urology* 2000;56:1007-10
- 6) He D, Wang M, Chen X, Gao Z, He H, Zhau HE, et al. Ethnic differences in distribution of serum prostate-specific antigen: a study in a healthy Chinese male population. *Urology* 2004;63:722-6
- 7) Oesterling JE, Kumamoto Y, Tsukamoto T, Girman CJ, Guess HA, Masumori N, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy Japanese men: lower values than for similarly aged white men. *Br J Urol* 1995;75:347-53
- 8) Marks LS, Andriole GL, Fitzpatrick JM, Schulman CC, Roehrborn CG. The interpretation of serum prostate specific antigen in men receiving 5 α -reductase inhibitors: a review and clinical recommendations. *J Urol* 2006;176 :868-74
- 9) Andriole G, Bostwick D, Civantos F, Epstein J, Lucia MS, McConnell J, et al. The effects of 5 α -reductase inhibitors on the natural history, detection and grading of prostate cancer: current state of knowledge. *J Urol* 2005; 174:2098-104
- 10) 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
- 11) Keetch DW, McMurtry JM, Smith DS, Andriole GL, Catalona WJ. Prostate specific antigen density versus prostate specific antigen slope as predictors of prostate cancer in men with initially negative prostatic biopsies. J Urol 1996;156:428-31
 - 12) Kim JY, Cho JS, Kwon MS, Jang WS, Park SY, Chung BS, et al. Biological variation of serum prostate specific antigen levels in men aged 50 or older without prostate cancer. Korean J Urol 2006;47:1284-8
 - 13) Qiu SD, Young CY, Bilhartz DL, Prescott JL, Farrow GM, He WW, et al. In situ hybridization of prostate-specific antigen mRNA in human prostate. J Urol 1990; 144:1550-6
 - 14) 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
 - 15) Morgentaler A. Re: The interpretation of serum prostate specific antigen in men receiving 5 α -reductase inhibitors: a review and clinical recommendations. J Urol 2007;177:1954
 - 16) Andriole G, Bostwick D, Civantos F, Epstein J, Lucia MS, McConnell J, et al. The effects of 5 α -reductase inhibitors on the natural history, detection and grading of prostate cancer: current state of knowledge. J Urol 2005;174:2098-104
 - 17) 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
 - 18) Roehrborn CG, Oesterling JE, Olson PJ, Padley RJ. Serial prostate-specific antigen measurements in men with clinically benign prostatic hyperplasia during a 12-month placebo-controlled study with terazosin. HYCAT Investigator Group. Hytrin Community Assessment Trial. Urology 1997; 50:556-61
 - 19) Başar MM, Atan A, Ozergin O, Yildiz M. The efficacy of alfuzosin treatment in patients with prostatism. Int Urol Nephrol 2001;33:493-7
 - 20) Debruyne F, Koch G, Boyle P, Da Silva FC, Gillenwater JG, Hamdy FC, et al. Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an alpha-blocker (Tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a 1-year randomized international study. Eur Urol 2002;41:497-506
 - 21) Mochtar CA, Kiemeny LA, Laguna MP, Debruyne FM, de la Rosette JJ. PSA velocity in conservatively managed BPH: can it predict the need for BPH-related invasive therapy? Prostate 2006;66:1407-12