

양성 전립선 비대증 환자에서  
독사조신의 내피세포 기능에 대한 효과

연세대학교 대학원  
의 학 과  
조 정 래

양성 전립선 비대증 환자에서  
독사조신의 내피세포 기능에 대한 효과

지도교수 정 남 식

이 논문을 석사학위 논문으로 제출함

2006년 12월

연세대학교 대학원

의 학 과

조 정 래

# 조정래의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 \_\_\_\_\_인

심사위원 \_\_\_\_\_인

심사위원 \_\_\_\_\_인

연세대학교 대학원

2006년 12월

## 감사의 글

이 논문이 완성되기까지 항상 깊은 관심을 가지고 지도해주신 정남식 선생님께 진심으로 감사드리며, 본 연구를 위하여 세심한 조언을 아끼지 않으신 최영득 선생님과 조남훈 선생님께도 깊은 감사를 드립니다. 또한 연구 계획단계에서 많은 도움을 주신 박성하 선생님 및 저의 동료들께도, 그리고 옆에서 저를 잘 보살펴준 아내와 아들 현우, 부모님께도 고마운 마음을 전합니다.

저 자 씀

# 차 례

국문요약 .....	1
I 서론 .....	3
II. 대상 및 방법 .....	6
1. 대상 .....	6
2. 방법 .....	6
3. 자료 분석 및 통계 .....	7
III. 결과 .....	8
1. 대상 환자의 특성 .....	8
2. 독사조신 투여 전후 혈압, 지질수치, 혈당, 인슐린 및 내피세포가능 표지자 (ICAM-1, VCAM-1)의 변화 .....	9
3. 독사조신 투여전후 PAT-index의 변화 .....	11
IV. 고찰 .....	12
V. 결론 .....	16
참고문헌 .....	17
영문요약 .....	20

## 그림 차례

그림 1. 투여 전후의 내피세포 기능 표시자(ICAM-1, VCAM-1)의 변화 .....	9
그림 2. 독사조신 투여 전후의 PAT-index의 변화 .....	11

## 표 차례

표 1. 대상 환자의 특성 .....	8
표 2. 독사조신 투여 전후의 혈압변화 .....	10
표 3. 독사조신 투여 전후의 지질수치, 혈당, 인슐린 및 내피세포 표지자 (ICAM-1, VCAM-1)의 변화 .....	10

## 국문요약

# 양성 전립선 비대증 환자에서 독사조신의 내피세포 기능에 대한 효과

**연구 배경:** 항 고혈압 약제중 알파1-차단제 계열에 속하는 독사조신은 혈압강하효과 뿐만 아니라 지질대사 개선효과, 내피세포 기능 호전 그리고 양성 전립선 비대증의 배뇨증상완화에서도 효과를 발휘하는 것으로 알려져 있다. 하지만 최근 한 연구에 의하면 고위험군의 고혈압 환자에서는 이뇨제와 비교할 때 울혈성 심부전증의 발생빈도를 증가시키는 것으로 보고된 바 있다.

**연구 목적:** 본 연구에서는 고위험군이 아닌 양성 전립선 비대증 환자에서 독사조신 투여 전후의 미세혈류의 측정을 이용한 내피세포기능의 개선유무와 내피세포기능에 관련된 생체표지자의 변화를 함께 측정하고자 하였다.

**대상 및 방법:** 본원 비뇨기과 외래를 내원하여 최초로 양성 전립선 비대증을 진단받은 25명의 환자를 대상으로 하였다. 환자는 최초 등록 당시 문진, 진찰, 심전도, 심초음파등을 시행하여 허혈성 심질환, 판막질환, 심부전증 (LVEF < 50%) 및 기타 심질환등은 제외하였다. 독사조신 (Doxazosin mesylate, Cardura-XL, Pfizer Inc, Cambridge, USA)은 모든 환자에게 일일 4 mg을 투여하였으며 이 약제의 전후에 Endo-PAT 2000을 이용하여 인지에서 미세혈류의 변화를 측정하였고 모든 환자에서 혈액을 채취하여 혈중지질 그리고 내피세포기능에 관련된 생체표지자를 분석하였다.

**결과:** 대상환자의 평균 연령은  $58.96 \pm 5.44$ 세 였으며, 독사조신 치료 전후 간격은  $4.7 \pm 2.1$ 개월 이었다. 동반 위험인자 또는 질환은 흡연 15명(60%), 고혈압 10명(40%), 당뇨병4명(16%) 이었고, 복부비만이 12명(48%), 대사증후군 (NCEP/ATP III, National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III, 가이드라인에 따른)이 12명(28%) 이었다. 독사조신 투여 전후에 혈압의 변화는 없었다 (mmHg, 수축기  $130 \pm 17$  vs.  $128 \pm 19$ , 이완기  $80 \pm 12$  vs.  $76 \pm 12$ ). 혈중 지질수치 검사상 독사조신 투여 후 HDL-콜레스테롤은 의의있게 증가하였으며 (mg/dl,  $44.2 \pm 6.3$  vs.  $46.9$



$\pm 6.2$ ,  $p=0.045$ ), 기타 지질 수치는 통계적인 의미는 없지만 감소하는 경향을 나타내었다. 혈당, 인슐린 및 인슐린 저항성 지표(HOMA-IR, homeostasis model assessment-insulin resistance) 등은 개선되는 경향을 나타내었다. hsCRP (high-sensitivity C-reactive protein)도 통계적으로 의미는 없지만 투여 후 감소되는 경향을 나타내었다 (mg/L,  $4.87\pm 6.76$  vs.  $1.51\pm 1.59$ ,  $p=0.075$ ). 내피세포 기능 표시자인 ICAM-1 (Intercellular adhesion molecule-1)은 독사조신 투여 전에 비해 투여 후 감소하는 경향을 보였고 (ng/mL,  $248.18\pm 60.58$  vs.  $227.91\pm 50.17$ ,  $p=0.070$ ), VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule-1)은 독사조신 투여 후, 투여 전에 비해 통계적으로 유의있게 감소하였다 (ng/mL,  $734.58\pm 147.20$  vs.  $623.35\pm 117.87$ ,  $p=0.001$ ). 미세혈류측정을 이용한 내피세포 기능검사 (Endo-PAT 2000)에서 PAT-index (Peripheral Artery Tonometer-index)는 독사조신 투여 전에 비해 투여 후 유의있게 증가되는 소견을 나타내었고 ( $1.59\pm 0.19$  vs.  $1.89\pm 0.522$ ,  $p=0.048$ )다.

**결론:** 양성 전립선 비대증 환자에 있어서 알파1-차단제인 독사조신의 투여는 전립선 증상 완화뿐 아니라 미세혈류의 개선을 기대할 수 있으며 내피세포의 기능개선과 함께 지질대사의 개선에도 기여할 것으로 생각된다.

---

**핵심 되는 말:** 독사조신, 미세혈류, 내피세포 기능, 양성 전립선 비대증, Endo-PAT 2000

# 양성 전립선 비대증 환자에서 독사조신의 내피세포 기능에 대한 효과

<지도교수 정 남 식>

연세대학교 대학원 의학과

## 조 정 래

### I 서 론

내피세포는 혈관 긴장도 (vascular tone), 혈액 응고 (coagulation), 염증 (inflammation), 증식 (proliferation), 산화 (oxidation), 혈관생성 (angiogenesis) 등을 조절하는 다양한 기능을 하는 것으로 알려져 있다. 내피세포의 기능부전 (endothelial dysfunction)이 생기는 경우 전체 혈관계를 침범하여 혈관 긴장도의 정상적인 조절에 장애가 생기고 정상 내피세포의 죽종예방적 (athero-protective) 특성을 잃어버리게 되는 것으로 알려져 있다<sup>1,2</sup>. 산화질소 (nitric oxide, 이하 NO)의 유용성이 감소하는 것은 동맥경화에서 나타나는 초기소견으로 기능장애가 있는 내피세포에서의 중요한 특징이다<sup>3</sup>.

최근 식생활의 서구화로 인해 우리나라에서는 중성지방이 높고 HDL 콜레스테롤이 낮으며 복부비만이 동반된 대사증후군의 유병률이 증가하고 있으며, 최근

들어 대사증후군은 당뇨병으로의 진행률도 높을 뿐만 아니라 허혈성 심질환의 발생률을 높이고 예후 또한 불량한 것으로 보고하고 있다.

인슐린 저항성의 증가는 다양한 병태생리기전에 의해 혈관염증의 증가를 초래하고 내피세포기능부전을 야기시켜 동맥경화와 함께 허혈성심질환을 발생시키는데 내피세포기능부전으로 인한 관상동맥 미세혈관 장애는 또 이완기 장애(diastolic dysfunction)와 관련이 있다는 보고가 있다<sup>48</sup>. 고혈압에서는 산화 스트레스(oxidative stress)에 의한 reactive oxygen species의 생성이 혈관경직성(arterial stiffness)의 증가와 내피세포 기능부전에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.

따라서 고혈압 치료에 있어서도 내피세포의 개선기능과 인슐린 저항성 및 지질 대사에 대한 효과에 대한 관심이 고조되었고 이에 관심을 끌게 된 약제 중의 하나가 알파-1 차단제이다<sup>9-11</sup>.

독사조신은 전립선 질환의 증상 완화제이면서 본태성고혈압의 치료에 있어서 효과적으로 이용되고 있다<sup>12</sup>. 본태성고혈압 환자들을 대상으로 독사조신 연구 결과들에서 이 약제의 인슐린 작용에 대한 유익한 결과들이 제시되고 있으나 전반적으로 이중맹검 위약을 이용한 통제된 연구가 되지 못하였고, 말초혈관 및 간에서의 인슐린 작용을 측정하는데 그쳤다<sup>13-15</sup>. 현재까지 인간에서 독사조신의 내피세포 기능에 대한 효과를 직접적으로 연구한 보고는 없었다.

독사조신의 혈압 강하 이외의 여러 장점이 있어 고혈압 약제로서 널리 이용되고 있다. 2000년 고혈압 환자를 대상으로 시행된 대규모 다기관 연구인 ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) 연구<sup>16</sup>에 따르면 고위험 고혈압 환자에서(고혈압 이외의 다른 위험인자를 1개 이상 가지고 있는 경우) thiazid계열의 이뇨제인 클로르탈리돈(chlorthalidone) 투여군에 비해 독사조신 투여 군에서 4년 추적 관찰 결과 의의있게 울혈성심부전이 더 발생하여 독사조신 투여를 조기에 종료한 바가 있었다. 이후 고혈압 환자에서 독사조신의 투여에는 매우 주의를 요하게 되었으나, 고 위험군이 아닌 경우에는 아직 독사조신의 투여 논란에 결론이 없는 상태이다. 특히 노령 환자에서 고혈압과 동반된 증상이 있양성 전립선 비대증이 있는 경우 ALLHAT 연구의 결론을 바탕으로 무조건 독사조신 투여를 중단해야 하는지에 대해서는 논란의 여지가 있다.

독사조신은 전립선에 분포된 알파1-신경계를 차단하여 전립선의 평활근을 이완시켜 배뇨 증상을 개선시키는 것으로 알려져 있다. 하지만 최근 독사조신의 전립선비대증상에 대한 장기적인 증상 개선 효과는 독사조신이 TGF-beta 1의 활성화를 동반하는 전립선 세포의 고사 (apoptosis)를 유도하기 때문이라는 보고가 나오고 있다<sup>20</sup>. 따라서 전립선 비대질환자의 경우 알파1-차단제는 반드시 고려해야 할 약제로 염두에 두어야 할 것으로 생각된다. 몇몇 연구자에 따르면 비만 및 대사증후군 인슐린 저항성 등이 전립선 질환의 위험인자로 보고하고 있는데 이를 토대로 전립선 질환과 내피세포 기능부전 사이의 어떠한 상관관계를 시사할 수 있을 것으로 생각된다.

내피세포 기능을 평가하는 검증된 방법으로, reactive hyperemia 기간 중 상완동맥의 직경을 초음파를 이용하여 측정하는 flow-mediated dilation (이하 FMD)이 과거부터 이용되어 왔다. 이 방법은 특별한 훈련을 요구하며 조작자에 의존적이고 주요 변수들을 측정하는데 광범위한 적용성이 제한된다는 것이 단점으로 제시되어 왔다.

몇몇 연구자들은 동맥경화 환자의 말초 혈관에서 pulse wave amplitude (이하 PWA)의 이상을 서술하였는데 최근 이 PWA가 미래의 심장 사건 (future cardiac event)의 독립적인 조기 예후 인자로서의 가능성이 대두되고 있다<sup>17-19</sup>. 말초 혈관내 내피세포를 평가하는 지표로서 PWA의 이용은 완전히 검증된 것은 아니지만, 비침습적인 검사 지표의 하나로 널리 이용될 것으로 보고 있다. 이러한 PWA를 측정하는 방법으로서 finger plethysmography인 PAT (Peripheral Artery Tonometry)가 최근 고안되었는데 reactive hyperemia 시기에 측정한 PWA 값은 상완동맥에서 측정한 FMD 값과 잘 연관되는 것으로 되어있다.

본 연구에서는 최초 진단 받은 양성전립선비대증 환자를 대상으로 알파-1차단제인 독사조신 투여 전후 미세혈류의 측정을 이용한 내피세포기능의 개선유무와 내피세포기능에 관련된 생체표지자의 변화를 함께 측정하고자 하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 대 상

연세대학교 의과대학 부속 연세의료원 세브란스병원 비뇨기과 외래를 방문하여 최초로 양성 전립선 비대증을 진단받고 다음의 제외기준에 부합되지 않으면서 독사조신을 투여 받은 환자를 대상으로 하였다.

제외기준은 1) 중증의 조절되지 않는 고혈압 환자 (>180/110 mmHg), 2) 암 및 기타 악성질환이 동반되어 기대 생존기간이 1년 미만인 환자, 3) 중증의 대동맥 판막협착증, 비후성 심근병증 환자, 4) 심초음파에서 심실 수축기 기능장애 (LVEF<50%) 또는 국소 벽운동 장애 (regional wall motion abnormality)가 있는 환자, 5) 관상동맥 질환의 과거력이 있는 환자, 6) 만성 신기능 장애 (serum creatinine > 2.0 mg/dl) 이었다.

환자는 총 25명의 남성 (평균 연령 58.96±5.44세)을 대상으로 각각 독사조신 치료 전 및 치료후의 혈압, 지질 수치, 유리지방산 (free fatty acid), hsCRP 및 내피세포 기능 표지자 (ICAM-1, VCAM-1)의 변화와 아울러 미세혈류의 측정을 통한 내피기능의 개선 여부를 Endo-PAT 상의 PAT-index를 이용하여 알아보았다.

### 2. 방 법

본 연구는 연구 시작 전 연세대학교 세브란스병원 기관윤리의원회 (Institutional Review Board of Yonsei University Severance Hospital)의 승인을 받았으며 모든 검사 및 시술은 기관 권고안 (institutional guideline)에 따라 이루어졌다. 환자들은 연구 시작 전 동의 (informed consent)를 받은 뒤 연구에 등록되었다. 본 연구는 전향적 (prospective) 연구로 상기 환자 군을 대상으로 한 동일 환자 비교 연구 (within-patient comparison)로서 독사조신 투여 전-후에 따른 지질대사의 변동 및 내피세포의 기능 변화를 비교하였다.

환자는 기본 검사로 문진, 진찰, 흉부 X선 검사, 12-유도 심전도 검사 및 경흉부 심초음파 (transthoracic echocardiography)를 시행하여 대상환자가 제외기준에 부합되는지 평가하였고 만약 부합되면 제외하였다. 환자는 연구기간 내내 일정한

식습관 및 운동습관 흡연습관을 유지하도록 하였다. 연구 대상에 포함된 환자는 신체계측, 혈압측정, 혈액검사 및 Endo-PAT 검사를 아래와 같이 시행하였다.

신체계측은 최초 내원 시, 키(cm), 몸무게(kg), 허리둘레(cm), 엉덩이둘레(cm)를 측정하였다. 허리둘레는 가장 아래쪽 늑골과 장골능선 (iliac crest)의 상부결절(upper tuberosity)의 중간지점을 지나는 직경으로 측정하였고, 엉덩이 둘레는 엉덩이를 포함하는 가장 긴 직경을 측정하였다.

혈압측정은 수축기 혈압 및 이완기 혈압은 적절한 커프(cuff)를 사용하여 혈액 검사 전 아침에 수은 혈압계를 이용하여 앉은 자세에서 최소 3회 이상 측정 후 평균한 값을 기록하였다. 혈압측정은 최초 내원 및 투약 후 각각 1회 측정하였다.

혈액검사는 최초 내원 시와 투약 후에 공복 혈당, 공복 인슐린, 지질 수치(총콜레스테롤, 중성지방, LDL콜레스테롤, HDL콜레스테롤), 유리지방산(free fatty acid), hsCRP, soluble ICAM-1 (Intercellular adhesion molecule-1), VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule-1)을 측정하였다. ICAM-1 및 VCAM-1은 혈청분리 후 섭씨 20도 이하의 냉동고에 보관 후 Human soluble ICAM-1 Immunoassay (R&D Systems, Minneapolis, USA) 및 Human sVCAM-1 Immunoassay (R&D Systems, Minneapolis, USA)을 이용하여 정량 분석하였다.

내피세포 기능 검사는 Reactive Hyperemia - Peripheral Artery Tonometry 측정 장비인 Endo-PAT 2000 (Itamar Medical, Caesarea, Israel)을 이용하여 PWA측정치와 비(ratio)인 PAT-index를 최초 내원 시 1회 투약 후 추적관찰 시 1회 각각 측정하였다. 검사 시 전날 밤부터 금식을 하도록 하고 술, 담배, 커피등 교감신경을 항진시킬 수 있는 물질의 투여를 금하였으며 검사실 내부의 온도를 가급적 일정히 유지시키고 소음이 없도록 하였고, 1명의 검사자 (K.J.H)가 검사를 진행하도록 하였다.

### 3. 자료 분석 및 통계

본 연구에서 모든 기술적 측정 결과는 평균±표준편차로 표시하였으며 자료의 통계처리는 SPSS (Windows release Ver 13.0) package를 이용하였고 p값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 의미가 있는 경우로 해석하였다. 독사조신 치료 전-후의 비교는 non-parametric Wilcoxon signed rank test를 이용하였다.

### III. 결 과

#### 1. 대상 환자의 특성

대상 환자 군은 평균 연령이 58.96±5.44세 이었으며 평균 추적관찰기간은 4.7±2.1개월이었다. 모든 환자는 본원 비뇨기과 외래에 내원 후 독사조신 일일 4 mg 을 처방 받고 추적 관찰기간 내 지속적으로 약을 복용하였다. 추적 관찰 기간 내 환자에서 독사조신의 용량은 불변하였다. 동반되는 상태 및 질환으로서는 흡연이 15명(60%), 고혈압이 10명(40%), 당뇨병이 4명(16%) 이었다. NCEP/ATP III 가이드 라인에 의한 대사증후군에 해당되는 환자는 7명(28%) 이었다(표 1).

표 1. 대상 환자의 특성

Variable	Mean±SD
Total number of patients	25
Age (year old)	58.96±5.44
Comorbid condition	
Smoking	17(68.0%)
Hypertension	10(40.0%)
Diabetes	4(16.0%)
Metabolic syndrome (defined by NCEP/ATP III Guideline)	7(28.0%)
Body measurement	
Height (cm)	165.89±3.84
Weight (kg)	67.44±7.39
Waist circumference (cm)	89.07±6.45
Hip circumference (cm)	97.75±4.59
Waist/Hip Ratio	0.91±0.04
SBP (mmHg)	128.6±17.0
DBP (mmHg)	79.5±11.1

NCEP/ATP III Guideline; National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel Guideline, SBP; Systolic blood pressure, DBP; Diastolic blood pressure

## 2. 독사조신 투여 전후 혈압, 지질수치, 혈당, 인슐린 및 내피세포기능 표지자 (ICAM-1, VCAM-1)의 변화

환자들은 독사조신 투여 전 투여 후 각각 혈압, 지질 수치, 혈당, 인슐린 수치, HOMA-IR 및 hsCRP를 각각 비교하였다. 독사조신 투여 전후에 혈압의 유의있는 변화는 없었다(mmHg, 수축기 130±17 vs. 128±19, 이완기 80±12 vs. 76±12). (표 2) 혈중 지질수치 검사상 독사조신 투여 후 HDL-콜레스테롤은 유의있게 증가하였으며(44.2±6.3 vs. 46.9±6.2, p=0.045), 기타 지질 수치도 통계적인 의미는 없으나 감소하는 경향을 나타내었다. 혈당, 인슐린 및 HOMA-IR 등도 감소하는 경향을 나타내었다(표 3). hsCRP도 투여 후 감소되는 경향을 나타내었다(4.87±6.76 vs. 1.51±1.59, p=0.075)(표 3). Soluble ICAM-1은 독사조신 투여 전후에 감소되는 경향을 나타내었고(ng/mL, 248.18±60.58 vs. 227.91±50.17, p=0.070), VCAM-1은 독사조신 투여 후 투여 전에 비해 통계적으로 유의있게 감소하였다(ng/mL, 734.58±147.20 vs. 623.35±117.87, p=0.001)(그림 1).

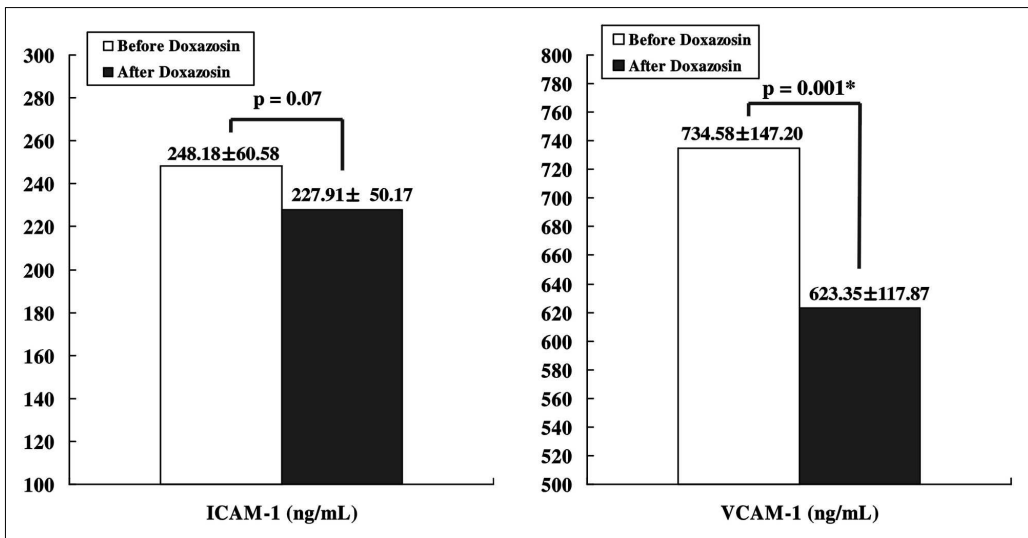


그림 1. 독사조신 투여 전후의 내피세포 기능 표지자 (ICAM-1, VCAM-1)의 변화



표 2. 독사조신 투여 전후의 혈압 변화

	Before Doxazosin	After Doxazosin	P value
Systolic BP (mmHg)	130.54±17.96	127.80±18.98	0.557
Diastolic BP (mmHg)	80.39±12.29	76.07±11.65	0.198
Heart rate (beats/min)	67.11±1.58	64.78±5.52	0.419

표 3. 독사조신 투여 전후의 지질수치, 혈당, 인슐린 및 내피세포 표지자 (ICAM-1, VCAM-1) 의 변화

	Before Doxazosin	After Doxazosin	P value
Total cholesterol (mg/dL)	183.17±40.15	190.00±38.14	0.357
Triglyceride (mg/dL)	194.00±89.95	161.22±74.44	0.269
HDL-cholesterol (mg/dL)	44.17±6.34	46.94±6.24	0.045*
LDL-cholesterol (mg/dL)	143.72±114.29	129.39±40.41	0.574
Insulin (uIU/mL)	13.49±9.96	11.66±16.49	0.700
Glucose (mg/dL)	118.78±66.61	106.72±21.49	0.374
HOMA-IR	3.57±4.21	2.63±5.27	0.497
FFA (uEq/L)	311.12±190.19	443.53±185.14	0.036*
hsCRP (mg/L)	4.87±6.76	1.51±1.59	0.075
ICAM-1 (ng/mL)	248.18±60.58	227.91±50.17	0.070
VCAM-1 (ng/mL)	734.58±147.20	623.35±117.87	0.001*

HDL-cholesterol; High-density lipoprotein-cholesterol, LDL-cholesterol; Low-density cholesterol, HOMA-IR; Homeostasis model assessment-insulin resistance (insulin\* glucose\*0.055/22.5), FFA; free-fatty acid, hsCRP; high-sensitivity C-reactive protein, ICAM-1; Intercellular adhesion molecule-1, VCAM-1; Vascular cell adhesion molecule-1, \*: p<0.05

### 3. 독사조신 투여 전후 PAT-index의 변화

PAT-index는 독사조신 투여 전에 비해 투여 후 유의있게 증가하는 소견을 보여 ( $1.59 \pm 0.19$  vs.  $1.89 \pm 0.522$ ,  $p=0.048$ ) 내피세포 기능의 회복을 의미하였다 (그림 2).

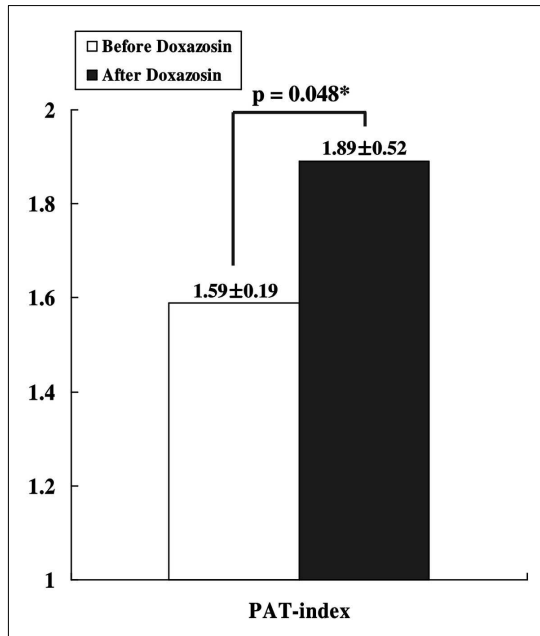


그림 2. 독사조신 투여 전후의 PAT-index의 변화

## IV. 고 찰

2000년 JAMA (Journal of American Medical Association)에 발표된 ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) 연구 결과에 따르면 고위험도 (high-risk)의 고혈압 환자에 있어서 알파1-차단제인 독사조신을 투여한 군이 이노제인 클로탈리돈 (chlorthalidone)을 투여한 군에 비해서 울혈성 심부전의 위험도가 2배 이상 증가되는 것으로 보고되었고 이 중간 결과를 토대로 독사조신 투여 군이 조기 종료된 바가 있었다<sup>16</sup>. 이후 이 결과를 바탕으로 혈압 강하목적으로 1차적으로 알파1-차단제의 투여가 권장되고 있지 않으며 병합요법에서도 주의를 요하는 것으로 되어있다. 하지만 고 위험군이 아닌 경우에 대해서는 아직 통일된 의견이 없는 실정이다.

본 연구는 중년 이후의 남성에서 흔히 발병하는 양성 전립선 비대증 환자의 치료에 있어서 증상완화 목적으로 거의 대부분 투여해야 되는 알파1-차단제로 대표적인 독사조신을 투여하여 전립선 비대증의 증상완화는 물론이고 알파1-차단제가 지닌 장점중의 하나인 지질대사 개선효과와 아울러서 내피세포 기능의 개선여부를 최근에 이용되고 있는 미세혈류측정용을 이용한 Endo-PAT 장비를 이용하여 측정하고자 하였다.

알파1-차단제의 투여가 치료에 있어서 중요한 부분을 차지하는 양성 전립선 비대증 (BPH) 환자들을 대상으로 본 연구를 계획하였으며 대상 환자 군의 특징을 보면 총 25명의 환자 중 17명(68%)가 흡연자였으며, 동반질환으로서 고혈압이 10명(40%) 당뇨병이 4명(16%)을 차지하였고 흥미로운 것은 약 반수의 환자에서 (12명, 48%) 복부비만이 관찰되었고 NCEP/ATP III 가이드라인에 따르는 대사증후군 (metabolic syndrome) 환자가 7명(28%)에 달하였다.

양성전립선비대증의 위험인자로서 대사증후군이 이전부터 대두되어 왔는데, 당뇨병을 지닌 비만 환자의 경직장 초음파 (trans-rectal ultrasound) 소견에서도 흔히 전립선 부피가 증가되는 경우를 많이 관찰하게 된다. Bourke JB 등에 의하면 전립선 절제술을 받은 군이 그렇지 않은 군에 비해서 당뇨의 유병율이 증가했는데 이 들은 당뇨병 자체를 양성전립선비대증의 위험인자로서의 가능성에 대해 언급하였고<sup>21</sup>, J Hammarsten 등은 158명의 하부 요로계 증상 (lower urinary tract symptoms) 을 가진 환자를 대상으로 각각 당뇨병뿐 아니라 치료중인 고혈압, 비만, 저 HDL

혈중, 고인슐린 혈증을 동반한 환자들과 그렇지 않은 환자를 비교했는데 각각에서 전자가 유의있게 전립선 부피가 크게 나타났음을 보고하였다<sup>22</sup>. 따라서 양성전립선비대증도 그 자체뿐 아니라 대사증후군과 연관된 하나의 요소로 봐야 된다는 의견이 제시되고 있는 실정이다. 또한 대사성 증후군이 있는 환자의 진료 시 요로계 증상이 있는 경우 양성전립선비대증가능성에 대해서 염두에 두어야 할 것으로 생각된다. 본 환자 군에서는 당뇨 및 대사증후군의 비율은 상대적으로 낮지만 많은 수의 환자를 등록한다면 좀 더 정확한 유병율을 알 수 있을 것으로 생각된다.

흡연은 급성으로 또는 만성적으로 내피세포 기능부전을 유발하는 것으로 알려져 있는데, 대상환자 중 현 흡연자 (current smoker)의 비율이 60%(15명)로서, 비교적 많은 수에서 내피세포 기능 악화의 유발요인이 잔존해 있음에도 불구하고, 독사조신에 의하여 내피세포 기능 호전을 증명할 수 있었음은 흥미로운 결과라고 할 수 있겠다.

독사조신의 혈압강화 효과는 이미 잘 알려져 있는데 본 연구에서는 모든 환자에서 독사조신 4 mg을 투여 했으며 비뇨기계 증상의 개선이 충분히 나타났지만 혈압강화 효과는 통계적인 의미가 없이 미미하게 나타났다 (mmHg, 수축기 130±17 vs. 128±19, 이완기 80±12 vs. 76±12). 이는 독사조신 투약 전 40%의 고혈압 환자가 이미 한가지 이상의 혈압약제로 혈압이 정상 수준으로 잘 조절되고 있는 상태이므로 강하효과가 미미하게 나타났을 것으로 생각된다. 그리고 flow-mediated dilation (FMD) 등의 통상적인 내피세포 기능검사의 경우 혈압의 고저에 따라 측정치의 변동이 있을 수 있으나 본 연구에 이용된 Endo-PAT 기기의 경우 반대쪽 팔의 측정치로 보정 (adjust)하기 때문에 전신적인 혈압의 변동에 영향을 받지 않는다는 장점이 있다.

통계적으로 유의하지는 않으나 hsCRP도 독사조신 투여 전에 비해 투여 후 감소되는 경향을 나타내었다 (4.87±6.76 vs. 1.51±1.59, p=0.075). Kinoshita M 등에 의하면 독사조신 투여 2개월 후 혈청 내 산화-LDL (oxidized LDL, 이하 oxLDL) 수치가 유의있게 감소되는 결과를 보여주었다 (12.9±6.1 vs. 9.4±6.4, p<0.05)<sup>24</sup>. Komai M 등은 저용량의 독사조신 (1mg/일) 투여 후 대동맥 경직성 (aortic stiffness)과 내피세포 기능의 호전을 관찰할 수 있었다고 하였다<sup>25</sup>. 따라서 독사조신이 항-동맥경화 (anti-atherogenic) 기능을 가지고 있을 것으로 생각되나 이에 대한 정확한 기전은

아직 밝혀져 있지 않다. 본 연구결과에서 나타난 독사조신 투여 후의 hsCRP의 감소 경향은 항-동맥경화 기능에 의할 것이라고 조심스럽게 생각해 볼 수는 있으나 좀더 많은 환자 군을 대상으로 검증해 보아야 할 것으로 생각된다.

Endo-PAT 검사는 pneumatic probe를 이용하여 수지동맥의 pulse wave amplitude (이하 PWA)를 플레티스모그래피 (plethysmography)기법을 이용하여 기록하는 비침습적 진단장비의 하나이다. PWA 수치는 PAT-index의 형태로 표시되는데 반대편 수지의 값을 보정하므로 FMD 검사에 비해 비교적 객관적인 수치를 제시해 주는 것이 장점이다. PAT-index는 일반적으로 남성, 고혈압, 고지혈증, 흡연, 위험인자가 없는 환자에서 가족력상 관상동맥질환이 있는 경우 저하되는 것으로 알려져 있다<sup>26</sup>. 본 환자 군에서도 최초 PAT-index가  $1.59 \pm 0.19$ 로 다소 낮은 소견을 보였는데 위에 언급한 바와 같이 남성, 고혈압, 흡연 등에 의한 것으로 생각된다. 그리고 독사조신 투여 전 및 투여 후 각각 PAT-index 를 측정하여 투여 전에 비해 투여 후 통계적으로 유의하게 수치의 증가가 있었음 확인하였고 ( $1.59 \pm 0.19$  vs.  $1.89 \pm 0.52$ ,  $p=0.048$ ) 또 내피세포의 기능을 나타내는 내피세포기능 표지자의 개선과 함께 미루어 볼 때 이는 내피세포 기능 호전의 증거로 받아들일 수 있겠다.

양성전립선비대증환자의 경우 독사조신을 비교적 장기간 복용하게 되는 경우가 많으므로 지속적인 알파1-차단효과가 지속적인 내피세포 기능호전의 유지(maintenance)를 가져오는 지 여부에 대하여 장기간의 추적 관찰 연구를 진행한다면 의의있는 결과를 얻을 수 있을 것이며 독사조신의 심혈관계 예방적 효과도 기대할 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점으로는,

첫째, 수지와 같은 피부 미세 혈관계의 혈류변화는 교감신경 또는 자율신경계의 영향을 많이 받게 된다. 따라서 검사 시간(오전 또는 오후), 검사실 내의 온도와 정신적인 스트레스 또는 기타 혈관 긴장도에 영향을 미칠 수 있는 요인들이 검사결과에 영향을 미쳤을 수 있으며,

둘째, 허혈성 심질환의 경우는 제외기준에 해당되었는데 문진 및 진찰소견과 심초음파 여부만으로 관상동맥질환을 100% 배제할 수 없으므로 심각한 관상동맥질환 환자가 포함되었을 가능성도 배제할 수 없을 것이며,

셋째, 대상 환자수가 적어 PAT-index에 독립적으로 영향을 미치는 인자를 분석

하지 못하였고,

넷째, 대부분의 환자에서 비뇨기과 내원 이전 투약력이 없었으나 일부 환자에서 기존에 이미 고혈압치료제 또는 경구용 혈당강하제 및 지질강하제(statin) 등의 내피세포기능에 영향을 줄 수 있는 약제를 복용 중이었다. 따라서 이를 극복하기 위해서 대상환자수를 늘려 군간 비교를 해야 될 것으로 생각된다.

## V. 결 론

양성 전립선 비대증 환자에 있어서 알파1-차단제인 독사조신의 투여는 전립선 증상 완화뿐 아니라 미세혈류의 개선을 기대할 수 있으며 내피세포의 기능개선과 함께 지질대사의 개선에도 기여할 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

1. Celermajer D. Endothelial function: does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol* 1997;30:325-333.
2. Vane J, Anggard E, Botting R. Regulatory function of the vascular endothelium. *N Eng J Med* 1990;323:27-36.
3. Quyyumi AA, Darak N, Andrews NP, Husain S, Aurora S, Gilligan DM et al. Nitric oxide activity in the human coronary circulation: impact of risk factors for coronary atherosclerosis. *J Clin Invest* 1995;95:1747-1755.
4. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes and inflammation. *Circulation* 2005;111:1448-1454.
5. de Jongh RT, Serne EH, Ijzerman RG, de Vries G, Stehouwer CD. Impaired microvascular function in obesity: Implications for obesity-associated microangiopathy, hypertension and insulin resistance. *Circulation* 2004;109:2529-2535.
6. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment. *Circulation* 2002;105:1503-1508.
7. Hayashi T, Sohmiya K, Ukimura A, Endoh S, Mori T, Shimomura H et al. Angiotensin II receptor blockade prevents microangiopathy and preserves diastolic function in the diabetic rat heart. *Heart* 2003;89:1236-1242.
8. Sowers JR. Insulin resistance and hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286:H1597-1602.
9. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-194.
10. Cooke L, Tsao P. Is nitric oxide an endogenous antiatherogenic molecule? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1994;14:653-655.
11. Weinberger MH. Antihypertensive therapy and lipids. Evidence, mechanism and implications. *Arch Intern Med* 1985;145:1103-1105.
12. Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, Stamler J, Grandits GA, Elmer PJ et al. Treatment of mild hypertension study. Final results. *JAMA* 1993;270:713-724.



13. Giorda C, Appendino M, Mason MG, Imperiale E, Pagano G. Effects of doxazosin, a selective alpha 1- inhibitor, on plasma insulin and blood glucose response to a glucose tolerance test in essential hypertension. *Metabolism* 1993;42:1440-1442.
14. Anderson PE, Johansson J, Berne C, Lithell H. Effect of selective alpha-1 and beta-1-adreno-receptor blockade on lipoprotein and carbohydrate metabolism in hypertensive subjects, with special emphasis on insulin sensitivity. *J Hum Hypertens* 1994;8:219-226.
15. Kageyama S, Yamamoto J, Mimura A, Sakurai T, Ishibashi K, Aihara K et al., Doxazosin improves insulin sensitivity in hypertensive patients. *Clin Ther* 1993;15:829-837.
16. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT Colaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin and chlorthalidone. *JAMA* 2000;283:1967-1975.
17. Carter SA. Indirect systolic pressures and pulse waves in arterial occlusive diseases in the lower extremities. *Circulation* 1968;37:624-638.
18. Hedblad B, Ogren M, Janzon L, Isacson SO, Lindell SE. Low pulse wave amplitude during reactive leg hyperemia: an independent early marker for ischaemic heart disease and death: results from the 21-year follow-up of the prospective cohort study "Men born in 1941", Malmo, Sweden. *J Int Med* 1994;236:161-168.
19. Ogren M, Hedblad B, Isacson SO, Janzon L, Jungquist G, Lindell SE et al., Plethysmographic pulse wave amplitude and future leg arteriosclerosis. *Atherosclerosis* 1995; 113:55-62.
20. Kyprianou N. Doxazosin and terazosin suppress prostate growth by inducing apoptosis: clinical significance. *J Urol* 2003;169:1520-1525.
21. Bourke JB, Griffin JP. Hypertension, diabetes mellitus, and blood groups in benign prostatic hypertrophy. *Br J Urol* 1966;38:18-23.
22. J Hammarsten, B Hogstedt, N Holthuis, D Melstrom. Components of the metabolic syndrome risk factors for the development of benign prostatic hyperplasia. *Prost Ca & Prost Dis* 1998;1:157-162.
23. Kupeli B, Soygur T, Aydos K, Ozdiler E, Kupeli S. The role of cigarette smoking in prostatic enlargement. *Br J Urol.* 1997;80:201-204.
24. Kinoshita M, Shimazu M, Fujita M, Fujimaki Y, Kojima K, Mikuni Y et al., Doxazosin, an alpha1-adrenergic antihypertensive agent, decreases serum oxidized

- LDL. *Am J Hypertens.* 2001;14:267-270.
25. Komai M, Ohishi M, Moriguchi A, Yanagitani Y, Jinno T, Matsumoto K et al., Low-Dose Doxazosin Improved Aortic Stiffness and Endothelial Dysfunction as Measured by Noninvasive Evaluation. *Hypertens Res.* 2002;25:5-10.
26. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Sheffy J, Schnall RP et al., Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am Heart J.* 2003;146:168-174.

## **Abstract**

### **Effects of Doxazosin treatment on Endothelial Function in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia**

**Jung Rae Cho**

*Department of Medicine*

*The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor **Namsik Chung**)

**Background:** It is well-known that Doxazosin, an anti- hypertensive agent belonging to alpha1-blockade family, has ability to lower blood pressure, to improve lipid metabolism and endothelial function, as well as to relieve urinary symptoms of benign prostatic hyperplasia. However, in selected high-risk patients, Doxazosin is reported to increase the rate of congestive heart failure compared to other drugs (e.g., diuretics). In this study, we set out to evaluate the improvement of endothelial function by measuring microcirculation with Endo-PAT 2000 equipment before and after Doxazosin treatment (the cornerstone therapy in relieving urinary symptoms of benign prostatic hyperplasia (BPH)) in patients diagnosed as BPH at the time of enrollment where frequency of high-risk subjects is relatively low.

**Subjects & Methods:** A total of 25 patients (pts) who visited urology clinic and diagnosed as BPH at the time of enrollment were studied. Patients underwent history taking, physical examination, electrocardiogram (ECG), echocardiography to rule out

ischemic heart disease, valvular heart disease, heart failure (LVEF<50%) and other heart disease. The mean age of the patients was 58.96±5.44 years and follow-up duration was 4.7±2.1 months. The dose of Doxazosin was 4mg/daily in every patient. Smoking (60%, 15 pts), hypertension (40%, 10 pts), diabetes mellitus (16%, 4 pts), central obesity (48%, 12 pts), metabolic syndrome (28%, 12 pts, according to definition of NCEP/ATP III Guideline) were noted as comorbid condition or diseases. The blood pressure difference was not significant during the study period (before and after Doxazosin treatment, mmHg, systolic 130±17 vs. 128±19, diastolic 80±12 vs. 76±12). HDL-cholesterol was significantly increased after Doxazosin treatment (mg/dl, 44.2±6.3 vs. 46.9±6.2, p=0.045) and other cholesterol levels had trends toward decrease. Serum glucose, insulin and HOMA-IR also had a trend toward decrease after Doxazosin treatment. Soluble ICAM-1 had a trend toward decrease after Doxazosin treatment (ng/mL, 248.18±60.58 vs. 227.91±50.17, p=0.070). VCAM-1 decreased significantly after Doxazosin treatment (ng/mL, 734.58±147.20 vs. 623.35±117.87, p=0.001). PAT-index, a surrogate marker of endothelial function increased significantly after Doxazosin treatment (1.59±0.19 vs. 1.89±0.522, p=0.048) implicating the improvement of endothelial function. hsCRP had a trend toward decrease after Doxazosin treatment (mg/L, 4.87±6.76 vs. 1.51±1.59, p=0.075).

**Conclusion:** The administration of alpha1-blocker Doxazosin can improve endothelial function and lipid metabolism as well as relieve symptoms of BPH. Endo-PAT 2000 equipment has clinical utility in the evaluation of endothelial function in this group of patients.

---

**Key Words:** Doxazosin, endothelial function, benign prostatic hyperplasia, Endo-PAT 2000