

## 개에서 발생한 양성 전립선 비대증의 약물 치료 1례

임영환 · 용환율\* · 손정민 · 송근호 · 최호정 · 박성준 · 정성목 · 이영원 · 신상태 · 조종기<sup>1</sup>

충남대학교 수의과대학 · 동물위과학연구소, \*서울대학교 치과대학 치학연구소 BK21 치의학생명과학사업단

(계재승인: 2007년 3월 15일)

### Medication for Benign Prostatic Hyperplasia in a Dog

Young-Hwan Lim, Hwan-Yul Yong\*, Jung-Min Son, Kun-Ho Song, Ho-Jung Choi, Seong-Jun Park, Seong-Mok Jeong, Young-Won Lee, Sang-Tae Shin and Jong-Ki Cho<sup>1</sup>

College of Veterinary Medicine · Research Institute of Veterinary Medicine, Chungnam National University, Daejeon, 305-764, Korea \*Craniomaxillofacial Life Science BK 21, Dental Research Institute, School of Dentistry, Seoul National University, Seoul, 110-749, Korea

**Abstract :** An 8-year-old, male Shih-tzu dog with clinical signs of hemorrhage from penile orifice and pain on lifting hindlimb was brought to the Veterinary Medicine Teaching Hospital, Chungnam National University. The patient was shown polyuria/polydipsia (PU/PD), more than 10 times per day, and gastrointestinal signs such as intermittent vomiting and melena. On laboratory examination, BUN, creatinine and amylase level were all highly increased. Radiographic and ultrasonographic findings included that both kidneys were abnormal, and both prostates were hyperplastic bilaterally and cysts were presented in parenchyma. Additionally, hyperechoic pancreas and intact urinary bladder were observed from ultrasonographic examination. The dog was diagnosed as pancreatitis, acute renal failure and benign prostatic hyperplasia (BPH). After the appropriate treatment for pancreatitis and acute renal failure, the dog was treated with administration of azasteroid for BPH. On day 71 after azasteroid treatment, good response to the treatment was defined by ultrasonography and clinical signs cured completely.

**Key words :** azasteroid, BPH, dog, hemorrhage, ultrasonography.

### 서 론

양성 전립선 비대증(Benign prostatic hyperplasia; BPH)은 나이든 수컷에서 비교적 호발하는 질병으로, 남성호르몬(androgen) 특히, dihydrotestosterone(DHT)의 영향 하에서 유지되거나 진행되는 특징을 보인다(16,17). 초기에는 선상피의 증생이 나타나며, cyst가 생성되는 형태로 병변이 진행된다. 발생 원인은 testosterone이 DHT로 전환되어 핵 내로 유입되면서 세포의 분화를 자극하기 때문이다. 나이에 따라 나타나는 호르몬의 변화도 BPH를 발생시키는 원인으로 추정된다(3). 종에 따른 특이성은 보고되지 않았으며, 5년령의 절반에서 BPH의 조직변화가 관찰되었다(2,14). 보통 임상증상이 없이 발견되며, 간혹 이급후증이나 배뇨 곤란, 혈뇨와 같은 증상들을 수반하기도 한다(15). 감별진단 목록에는 만성 신염, 전립선 낭종, 방광염이 있다. 진단은 병력 청취와 함께 신체검사, 방사선 검사, 초음파 검사 및 세포 조직 검사를 통해 실시한다(14,16).

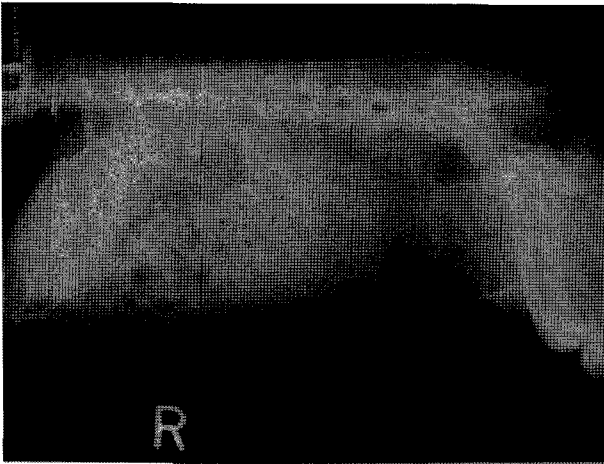
치료는 대개 임상증상이 있는 경우에 한해서만 실시되며, 주로 거세술, 호르몬제 치료, azasteroid제 치료로 접근한다(1,12). 수의 임상에서는 대부분의 경우 거세술의 적용을 선호하지만, 간이나 신장 기능 부전과 같이 수술이 어려운 상황에서는 약물요법으로 접근하여야 한다. 호르몬제는 효과는 좋으나 그에 따른 부작용이 크기 때문에 최근 그 적용이 기피되고 있으며, azasteroid제의 적용이 권장되고 있다(12,16). Azasteroid제는 testosterone이 DHT로 전환되는 과정을 차단함으로써 좋은 치료 효과를 나타내며, 부작용도 보고된 바 없으며 적용 시 예후는 양호하다고 보고되고 있다(8).

본 증례는 BPH가 발생한 개에서 거세술이 아닌 azasteroid제를 적용하여 양호한 치료 효과를 얻었으므로 이를 보고하고자 한다.

### 증 례

체중 5.45 kg, 8년령 수컷 시츄 견이 구토 및 식욕 부진, 요도를 통한 출혈 소견으로 충남대학교 부속동물병원에 내원하였다. 환축은 내원 2개월 전부터 음경 요도 말단에서 출혈

<sup>1</sup>Corresponding author.  
E-mail : cjki@cnu.ac.kr



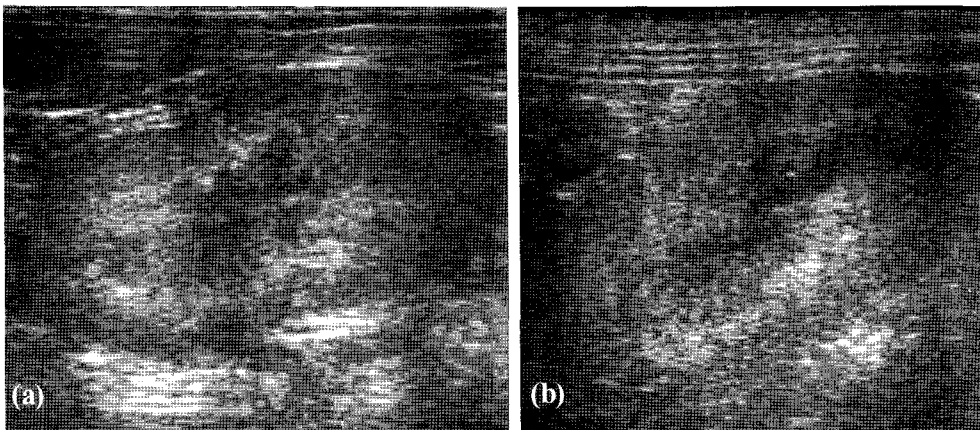
**Fig 1.** Abdominal radiography lateral view. There is a mass of soft tissue-density, caudal to urinary bladder. Thus, cranial displacement of urinary bladder was observed.

소견이 있었으며, 내원 하루 전에는 식욕 소실이 있었다. 하루에 음수, 배뇨를 10회 이상 하였으며, 간헐적인 구토와 흑색변의 증상을 보였다. 후지를 들어 올릴 때, 동통을 호소하

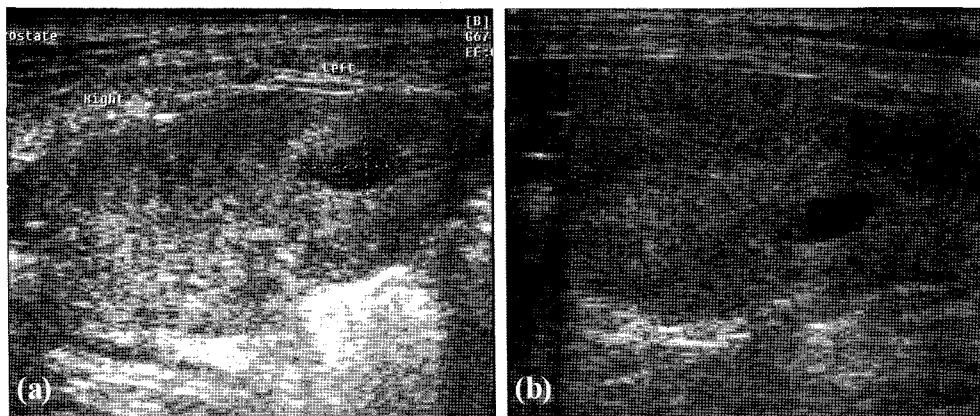
였다. 요도를 통한 출혈 소견이 관찰되었으며 내원 당시 polyuria/polydipsia(PU/PD) 및 식욕 부진의 증상을 보였다.

혈액학적 검사는 특이사항이 관찰되지 않았으며, 혈액화학 검사에서는 creatinine(2.2 mg/dl), amylase(2344U/L)로 현저히 높았다. 방사선 사진에서는 복부 외측상에서 방광의 꼬리쪽에 연부 조직 밀도의 mass 음영이 관찰되었으며, 이것에 의한 방광의 두부쪽 변위가 관찰되었다(Fig. 1). 복부 초음파상에서 신장은 형태가 불규칙하고, 피질과 수질의 경계부가 불명확하였으며(Fig. 2) 췌장의 echogenicity가 증가하였다. 전립선은 양측성 비대와 함께 실질의 echogenicity의 증가, cyst의 생성이 확인되었으며(Fig. 3a), 방광은 특이사항이 관찰되지 않았다. 환축의 병력과 신체검사상의 결과를 토대로 구토와 식욕 부진, 요도부의 출혈을 유발하는 질병으로 의심하였고, 감별해야 하는 질병으로 간 질환, 췌장 질환, 신부전, 방광염과 같은 비뇨 생식기계 질환을 고려하였다. 검사 결과들을 종합하여 췌장염, 급성신부전 및 BPH으로 판정하였다.

BPH 치료 전에 신부전과 췌장염을 치료하기 위하여 내원 당일에 입원 조치하였고, 생리 식염수 50 mg/kg/day의 속도로 수액 처치하였으며, 이뇨제로 furosemide(라식스®, 2 mg/kg, IV, bid, 한독약품)를, 항생제로 ceftazole(세프테졸나트륨®,



**Fig 2.** Abdominal ultrasonography. Left kidney (a) and Right kidney (b). The shape of kidneys was abnormal and the edge between cortex and medulla was vague on Day 1.



**Fig 3.** Ultrasonography of prostates on Day 1(a) and Day 14 (b). (a) The prostates were slightly hyperplastic bilaterally and hyperechoic on Day 1. There were cysts in the parenchyma. (b) The echogenicity in prostatic parenchyma was decreased on Day 14. There were still cysts in the parenchyma.

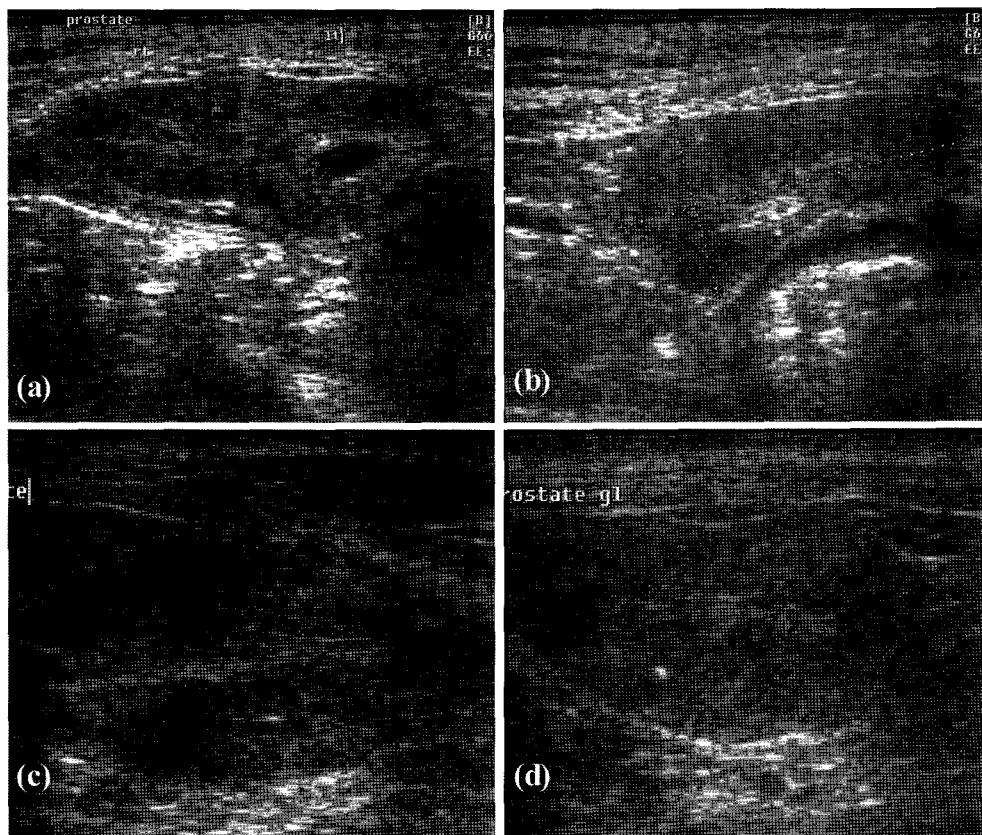
30 mg/kg, IV, bid, 명문제약), 간 기능 보조제로 ursodesoxycholic acid(우루사®, 10 mg/kg, PO, bid, 대웅제약)와 glutathion(타치온®, 1 mg/kg, PO, bid, 동화제약)을 투여하였다. 초음파를 통해 방광에 오줌이 저류된 것을 확인하여, 배뇨를 유도하기 위해 산책을 하거나 요도 카테터를 장착하였으나 배뇨를 하지 않았다. 이급후중과 식욕부진의 증상을 보였으며, 구토 등의 증상에 대하여 almagate(알드린®, 1 ml/kg, PO, sid, 일양약품)를 처방하였다. 식욕이 회복된 이후에 처방식(Royal Canin® Renal)을 급여하였으며, 증상 완화를 위해 prednisone(프레드니솔론®, 1 mg/kg, PO, bid, 한국 파마)을 투여하였다. 내원 3일부터 식욕을 되찾았으며, 내원 8일에는 배뇨, 배변 및 활력 모두 정상으로 회복되었고, 혈액화학검사 수치도 BUN(35.4 U/L), creatinine(0.8 mg/dl), amylase(873U/L)으로 감소하여 퇴원 조치하였다.

본 환측은 신장 기능 부전으로 수술이 어려운 상황이었기 때문에 거세술 대신, 8일부터 전립선 비대증 치료제인 finasteride(Proscar®, 0.3 mg/kg, PO, sid, MSD)를 투여하였으며, 다른 약들은 종전 그대로 투여하였다. 내원 14일에 초음파 검사를 통하여 전립선 실질의 echogenicity가 감소한 것을 확인하였으며(Fig. 3b), 이어 내원 30일에는 cyst의 크기가 감소한 것을(Fig. 4a), 36일에는 cyst가 소실된 것을 확인하였다(Fig. 4b). 내원 51일과 79일에 이르기까지 finasteride 투여를 지

속하였으며, 초음파검사를 통하여 echogenicity가 꾸준히 감소한 것을 확인하였다(Fig. 4c and 4d). 내원 79일에는 그간 관찰되었던 임상증상들이 거의 소실되었고, 부작용 또한 관찰된 바 없었으므로 치료를 중단하였다.

## 고 찰

BPH는 주로 6년령 이상의 수캐에서 100%의 발생률을 보이는 질병으로 그 이전부터 전립선에서 조직상의 변화가 나타나며 그 변화는 2년령의 수캐의 16%에서 이미 발견되며 4.1~5년령 수캐의 50%에서 나타난다고 보고되고 있다(2, 17). 주 발병 원인은 남성 호르몬(androgen)이며 특히 DHT의 작용에 의해서 발병한다. 그 발병 기전으로는 testosterone이 세포막을 통해 세포질로 유입되면 5 $\alpha$ -reductase와 결합하여 DHT로 전환되고, 핵 막에 있는 DHT 수용체를 통해 핵 내로 유입되면서 세포 분화를 활성화시킨다. 이러한 작용은 외부 생식기에서 이뤄지는데, azasteroid와 같은 5 $\alpha$ -reductase inhibitor의 작용으로 DHT가 결핍되면 전립선을 비롯한 외부 생식기의 발생은 지연되는 반면, 부고환이나 수출세정맥 등의 내부 생식기의 발생은 무리없이 진행된다. 이것은 testosterone dependency의 차이에 기인한다고 추정되며 각 발생 기관의 조직은 저마다의 고유한 DHT 역치가 존재하여 이것의 차이



**Fig 4.** Ultrasonography of prostates on Day 30(a), Day 36(b), Day 51(c) and Day 79(d). (a) The size of cyst in parenchyma is decreased on day 30. (b) The cyst in parenchyma has been disappeared on day 36. Compared with it on day 51(c), the echogenicity in prostatic parenchyma has been gradually decreased on day 79(d).

도 작용하는 것으로 추정된다(11). 나이가 들면서 나타나는 생체 내 호르몬의 변화로 혈중 androgen의 농도는 감소하는 반면, estrogen의 농도는 일정하게 유지되면서 상대적인 androgen감소 상태가 된다. 이 상태에서도 전립선의 조직이 비대되는 현상은 여러 연구를 통하여 제시되고 있다. Trachtenberg 등(21)은 실험적으로 estrogen만 투여하여 전상피에서 증생과 함께 편평 상피로의 화생(squamous metaplasia)이 발생하면서 분비 기능의 감소가 나타나고, 전립선 세포내의 estrogen 수용체의 수가 증가한다고 보고하였다. 한편, Merk 등(18)은 androgen만 투여하여 경미한 전상피의 증생이 발생한다고 보고하였다. Winter 등(22)에 의해 estrogen과 androgen을 둘 다 투여할 경우 BPH 발생이 더 빠르게 이뤄지는데, estrogen의 free radical activity가 전립선의 상피 조직을 손상시키고, androgen의 세포분화자극이 가해지면서 전립선 조직의 비정상적인 증생이 발생하게 된다는 보고가 있으며, Ewing 등(5)은 estrogen에 의한 변화가 전립선 내의 DHT 농도가 상승할 수 있게 만든다고 보고한 바 있다.

BPH는 보통 임상 증상의 발현이 없지만, 간혹 이급후중, ribbon stool, 요도 discharge, 혈뇨 및 배뇨 곤란과 같은 증상을 수반하기도 한다(3,12,14,15). 비뇨기계 증상은 요도 분비물(71.5%), 혈뇨, 배뇨곤란(27%)이 있으며, 소화기계 증상은 이급후중, 복통, ribbon stool(9%) 등이 있다(15,19). 사람에서는 전립선 비대에 의한 요도부의 압박 때문에 배뇨 빈삭(pollakiuria)이 주 증상으로 나타난다(4).

BPH의 진단은 병력 청취, 신체검사, 방사선 검사, 초음파 검사, 전립선 액 검사 및 생검을 통해 이루어 진다(14). 병력 청취를 통해 임상 증상의 여부를 확인할 수 있으며, 신체 검사를 통해 양쪽의 전립선이 대칭으로 비대되어 있음을 촉진할 수 있다(12). 혈액검사 및 혈액화학검사로는 특이사항이 관찰되지 않으며, 요나 정액 배양시 음성의 결과가 나온다(19). 방사선 검사를 통하여 결장의 등쪽 변위나 방광의 머리쪽 변위가 관찰될 수 있지만, 비대된 전립선의 음영은 보이지 않는 경우가 많다. 초음파 검사를 통하여 미만성으로 echogenicity가 증가한 것을 확인할 수 있으며, 전립선 실질의 크기의 증가와 함께 실질 내 cyst 형성을 확인할 수 있다(12). Cyst들은 대체로 작으며, 미만성으로 실질 전체에 다수 형성되어 있는데, 이로 인해 실질의 echogenicity가 전체적으로 고르게 증가하는 것이다. 추가적으로 요도 부위에 시상(sagittal) 영상을 실시하면, 방광 내 요가 저류되어 있음과 동시에 echogenicity가 증가한 전립선 실질에 의한 요도 부위의 압박이 관찰될 수 있다. 초음파 검사는 비침습적이고 전립선의 질환여부 및 상태를 확인하는 면에서 중심적인 역할을 할 수 있다고 생각된다. 전립선 액은 요도부 자극술(urethral brush technique)로 채취하는데, 대부분 정상이거나 혈액 세포들이 관찰될 수 있다. 생검은 BPH의 유일한 진단법으로서 직장이나 복강을 통해서 시행되지만, 임상 증례에서는 다른 진단법들에 의해 BPH 이외의 질병들이 배제되고 초음파 검사로도 전립선의 상태를 파악할 수 있기 때문에 굳이 전립선 액 검사, 생검과 같은 침습적인 방법을 적용할 필

요는 없다(14).

치료는 임상 증상이 발현되는 경우에만 적용되는데, 거세술이 가장 일반적이다(14). 그러나 종건이거나 신장 기능 부전과 같이 수술이 불가능한 상황이라면 약물적인 처치로써 호르몬제나 azasteroid제 적용을 고려해야 한다. 호르몬제는 치료 효과는 양호하나 호르몬 농도를 조절하기가 어려워 다양한 부작용이 나타날 수 있다(12). 항 androgen제는 성욕 감퇴 및 정자 생산의 감소를 유발하며, estrogen제는 골수 억압에 의한 빈혈, 혈소판 감소증과 같은 부작용과 수컷의 자성화가 보고되어 있다. 항 estrogen제인 tamoxifen은 전상피 증생은 막을 수 있으나, 기질의 증생은 막을 수 없는 제한적인 효과만 보고되어 있다. 합성 progesterone제는 식욕 증가나 외인성 steroid제 투여에 의한 내분비 질환을 유발할 수 있다.

Testosterone의 DHT로의 대사에 작용하는 5 $\alpha$ -reductase를 억제함으로써 혈중 DHT의 농도를 저하시키는 azasteroid는 사람에서 흔히 탈모나 BPH에 적용되며 전립선의 크기를 감소시키는 효과가 있다(8, 20). Finasteride와 같은 제제가 포함되며, 적용 8주 내지 12주에는 48~70%의 감소율을 보이는데, 조직병리학적으로 전상피와 기질의 위축이 보고되었다(8,20). 부작용은 보고된 바 없으며 치료 기간은 길지만, 효과는 양호하기 때문에 Johnston 등(13)과 Iguer-Ouada 등(10)의 finasteride의 우수한 치료 반응 보고 등과 같이 실험적인 적용이 많이 이뤄지고 있다(14).

본 증례는 8년령의 수컷으로 요도를 통한 혈뇨 증상과 배뇨 곤란이 확인되었으며, 이것은 전립선의 요도부에 대한 압박으로 인해 나타나는 증상으로 사료된다. 임상 증상과 더불어 방사선 사진 상에서의 방광 뒤 연부 조직 밀도의 종과 및 방광의 변위, 그리고 초음파 검사를 통한 크기 증가와 실질 내 cyst 형성 및 echogenicity 증가가 관찰되어 BPH라 진단하였다. 본 환측은 신부전의 기초 질환이 있었고 이로 인해 수술이 불가능하였기 때문에 거세술이 아닌 azasteroid제의 하나로 finasteride제의 적용을 실시하였으며, 초음파를 통한 주기적인 전립선 재검사로 실질 내 cyst의 소실여부와 echogenicity의 감소여부 등을 확인하였다. 약 70일간 지속적으로 적용하였으며, 중간에 실시한 초음파 검사를 통해 전립선 크기의 감소와 실질 내 cyst들의 소실 및 echogenicity의 현저한 감소 등을 확인하였다. 부작용의 발생이 없었고, 임상 증상들의 개선이 확인됨에 따라 BPH에 대한 치료법으로써의 azasteroid제 적용은 매우 우수한 효과를 보인다고 사료된다. 증생화 수술이 목적이 아니라면 azasteroid제 적용이 권장될 수 있으며 그에 준하는 치료 효과를 기대할 수 있다. 본 증례는 국내에서 처음 보고되는 임상 증례로의 azasteroid제를 통한 좋은 치료 효과를 보고함에 의의가 있다.

## 결론

본 병원에 내원한, 구토와 복통, 식욕부진 및 혈뇨를 주 증상으로 보이는 8년령의 수컷 시츄 견에서 병력 청취, 신체

검사, 혈액 및 혈액화학검사, 방사선 검사 및 초음파 검사를 통하여 췌장염, 신부전 그리고 양성 전립선 비대증으로 진단하였다. 췌장염과 신부전에 대하여 수액처치와 이노제, 항생제, 위장관 보호제를 투여함으로써, 식욕, 구토, 배뇨, 배변 및 전신 상태가 회복되었으며, 이후에 양성 전립선 비대증에 대하여 수술적 요법이 아닌, 5 $\alpha$ -reductase inhibitor제제인 finasteride의 투여를 통해 치료하였다. 치료 과정 중 여러 차례에 걸친 복부 초음파를 통해 전립선의 크기와 echogenicity를 확인하였으며, 혈뇨의 증상이 사라지는 등 좋은 치료 효과를 나타내었다.

### 참 고 문 헌

1. Barsanti JA, Finco DRL. Canine prostatic diseases. In Morrow DA(ed): Current Therapy in Theriogenology. Philadelphia: WB Saunders company, 1986: 553-560.
2. Berry SJ, Strandberg JD, Saunders WJ, Coffey DS. Development of canine benign prostatic hyperplasia with age. Prostate 1986; 9: 363-373.
3. Brendler CB, Berry SJ, Ewing LL, McCullough AR, Cochran RC, Strandberg JD, Zirkin BR, Coffey DS, Wheaton LG, Hiler ML, Bordy MJ, Niswender GD, Scott WW, Walsh PC. Spontaneous benign prostatic hyperplasia in the beagle: Age-associated changes in serum hormone levels, and the morphology and secretory function of the canine prostate. J Clin Invest 1983; 71: 1114-1123.
4. Bruengger A, Bartsch G, Hollinger BE, Holly B, Rohr HP. Smooth muscle cell of the canine prostate in spontaneous benign hyperplasia, steroid induced hyperplasia and estrogen or tamoxifen treated dogs. J Urol 1983; 130: 1208-1210.
5. Ewing LL, Berry SJ, Higginbottom EG. Dihydrotestosterone concentration of beagle prostatic tissue: effect of age and hyperplasia. Endocrinology 1983; 113: 2004-2009.
6. Feeney DA, Johnston GR, Klausner JS, Perman V, Leininger JR, Tomlinson MJ. Canine prostatic disease--comparison of radiographic appearance with morphologic and microbiologic findings: 30 cases (1981-1985). J Am Vet Med Assoc 1987; 190: 1018-1026.
7. Funke PJ, Tunn UW, Senge T, Neumann F. Effects of the antioestrogen tamoxifen on steroid induced morphological and biochemical changes in the castrated dog prostate. Acta Endocrinol 1982; 100: 462-472.
8. Glassman DT, Chon JK, Borkowski A, Jacobs SC, Kyprianou N. Combined effect of terazosin and finasteride on apoptosis, cell proliferation, and transforming growth factor- $\beta$  expression in benign prostatic hyperplasia. The Prostate 2001; 46: 45-51.
9. Hedlund PO. Side effects of endocrine treatment and their mechanisms: Castration, antiandrogens, and estrogens. The prostate supplement 2000; 10: 32-37.
10. Iguer-Ouada M, Verstegen JP. Effect of finasteride (Proscar MSD) on seminal composition, prostate function and fertility in male dogs. J Reprod Fertil Suppl 1997; 51: 139-149.
11. Imperato-McGinley J, Binienda Z, Arthur A, Mininberg DT, Vaughan ED Jr, Quimby FW. The development of a male pseudohermaphroditic rat using an inhibitor of the enzyme 5 alpha-reductase. Endocrinology 1985; 116: 807-812.
12. Johnson CA. Disorders of the prostate gland. In Nelson RW, Couto CG (ed): Small animal internal medicine, 3rd ed. St. Louis: Mosby, 2003: 927-933.
13. Johnston SD, Kamolpatana K, Root-Kustritz MV, Johnston GR. Prostatic disorders in the dog. Anim Reprod Sci 2000; 60: 405-415.
14. Johnston SD, Kustritz MVR, Olson PNS. Disorders of the canine prostate. In: Canine and feline theriogenology, 1st ed. Philadelphia: WB Saunders company, 2001: 337-355.
15. Krawiec DR, Heflin D. Study of prostatic disease in dogs: 177 cases (1981-1986). J Am Vet Med Assoc 1992; 200: 1119-1122.
16. Kutzler MA, Yeager A. Prostatic disease. In Ettinger SJ, Feldman EC (ed): Textbook of veterinary internal medicine, 6th ed. St. Louis: WB Saunders company, 2005: 1809-1819.
17. Leav I, Schelling KH, Adams JY, Merk FB, Alroy J. Role of canine basal cells in postnatal prostatic development, induction of hyperplasia, and sex hormone-stimulated growth, and the ductal origin of carcinoma. Prostate 2001; 48: 210-224.
18. Merk FB, Warhol MJ, Kwan PW, Leav I, Alroy J, Ofner P, Pinkus GS. Multiple phenotypes of prostatic glandular cells in castrated dogs after individual or combined treatment with androgen and estrogen. Morphometric, ultrastructural, and cytochemical distinctions. Lab Invest 1986; 54: 442-456.
19. Read RA, Bryden S. Urethral bleeding as a presenting sign of benign prostatic hyperplasia in the dog: a retrospective study (1979-1993). J Am Anim Hosp Assoc 1995; 31: 261-267.
20. Suzuki K, Okazaki H, Ono Y, Kurokawa K, Suzuki T, Onuma E, Takanashi H, Mamiya Y, Yamanaka H. Effect of dual inhibition of 5-alpha-reductase and aromase on spontaneously developed canine prostatic hypertrophy. The prostate 1998; 37: 70-76.
21. Trachtenberg J, Hicks LL, Walsh PC. Androgen- and estrogen-receptor content in spontaneous and experimentally induced canine prostatic hyperplasia. J Clin Invest 1980; 65: 1051-1059.
22. Winter ML, Liehr JG. Possible mechanism of induction of benign prostatic hyperplasia by estradiol and dihydrotestosterone in dogs. Toxicol Appl Pharmacol 1996; 136: 211-219.