운동과 전립선 비대증/하부요로증상의 연관성

이유현¹, 김동희², 윤진환³, 주정선⁴

¹수원대학교 식품영양학과, ²전남대학교 체육교육과, ³한남대학교 스포츠과학과, ⁴수원대학교 스포츠과학부

Association of Exercise with Benign Prostatic Hyperplasia and Lower Urinary Tract Symptoms

Yoo-Hyun Lee¹, Dong-Hee Lee², Jin-Hwan Yoon³, Jeong-Sun Ju⁴

¹Department of Food and Nutrition, The University of Suwon, Hwaseong; ²Department of Physical Education, Chonnam National University, Gwangju; ³Department of Sports Science, Hannam University, Daejeon; ⁴Department of Sports Science, The University of Suwon, Hwaseong, Korea

PURPOSE: Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a very common urological disease in older men, and it typically leads to lower urinary tract symptoms (LUTS). The exact cause of BPH is not known. Physical activity is increasingly recognized as an important modifiable lifestyle factor and several studies have demonstrated an inverse relationship of exercise with development of BPH/LUTS. In this review paper, the evidence for the impact of exercise on the occurrence and development of BPH/LUTS in the context of the other known risk factors for BPH will be discussed.

METHODS: A systematic search on PubMed and RISS was performed to obtain previous studies examining the relationship between exercise and BPH/LUTS.

RESULTS: Studies have demonstrated that physical activity/exercise ranging from light housework to sports are inversely associated with the development of BPH/LUTS. Several mechanisms for this association have been proposed, including sympathetic tone, hormonal changes, inflammation, and autophagy. There are some points to be implemented regarding the inverse relationship between exercise and development of BPH: Prevention is likely to be more effective than treatment of BPH/LUTS through exercise, and it is more effective to exercise at a young age than at an old age. The effects of exercise on preventing BPH/LUTS are dosage-dependent, such as exercise intensity and volume.

CONCLUSIONS: It is concluded that there is a protective role for exercise in reducing the risk of developing BPH/LUTS. However, it is still necessary to obtain the precise mechanisms for the relationship between exercise and BPH/LUTS in the future.

Key words: Benign prostatic hyperplasia, Lower urinary tract symptoms, Exercise, Physical activity, Lifestyle

서론

현재 우리나라는 평균 수명의 증가로 인한 고령화 사회로 접어들고 있다. 인구 고령화와 함께 만성성인병의 유병률이 증가하고 있으며 생식비뇨계 질환의 증가 또한 뚜렷하다. 폐경기 이후의 여자는 난소의 기

능이 대부분 정지하여 여성호르몬이 현저히 감소하는 것과는 달리 남자는 고환의 성능이 아주 천천히 감소한다[1]. 노년층의 증가로 남성의 비뇨기와 질병 중 발기부전(erectile dysfunction), 양성 전립선 비대증(benign prostatic hyperplasia, BPH), 전립선암(prostate cancer) 등의 발병률이 꾸준히 증가하고 있으며, 가장 흔한 남성 성인병 중의 하나인

Corresponding author: Jeong-Sun Ju Tel +82-31-230-2368 Fax +82-31-230-2563 E-mail jju625@hotmail.com

*이 논문은 2016년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 연구되었음(2016S1A5A8018229).

Keywords 전립선 비대증, 하부요로증상, 운동, 신체활동, 생활양식

Received 26 Dec 2018 **Revised** 14 Jan 2019 **Accepted** 15 Jan 2019

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

전립선 비대증(여기서부터 BPH로 부름)은 30대부터 증상과 관련된 변화들이 나타나기 시작하고, 50대 후반부터는 삶의 질을 저하시킬 정도의 증상이 생긴다[2]. 현재 BPH를 발병시키는 몇 가지 위험 요인들이 확인되고 있으며 이들 요인들은 나이와 인종과 같은 수정할 수 없는 위험 요소들과 식단과 같은 수정 가능한 위험 요소들을 포함한다[3]. 신체활동은 점점 더 중요한 예방적 요소로 인식되고 있으며, 몇몇 연구는 운동과 BPH/하부요로증상(lower urinary track symptoms, LUTS)의 진전의 역관계를 입증하였다. 꾸준한 운동은 BPH와 하부요로증상(여기서부터 LUTS로 부름)에 대해 복잡하고 다른 위험 요인들과 상호작용을 하기 때문에, 운동이 BPH/LUTS의 발병에 미치는 효과를 따로 독립시켜 논의하기는 어렵다. 이 논문은 BPH에 대해 알려진 위험 인자들을 가지고 운동이 BPH/LUTS의 임상적 발병과 진전과정에 미치는 영향에 대한 증거들을 검토할 것이다.

본 론

1. BPH의 병리학

전립선(prostate)은 남성 생식기관의 하나로 방광 바로 밑에 위치하며, 전립선 가운데에 나 있는 구멍으로 사정관(ejaculatory duct)과 요도(urethra)가 통과한다[4]. BPH는 오줌이 배출되는 통로인 요도가 전립선의 가운데를 통과하기 때문에, 요도 후부의 점막 아래에 있는 내선, 요도 주위선이 과증식(hyperplasia)하면 전립선 요도가 좁아지거나 아주 폐쇄되어 배뇨 장애를 발생시키는 질병을 의미한다[5]. 노령인구의 50% 이상에서 BPH로 인해 LUTS의 증상이 나타나며, BPH로 인한 LUTS 중 가장 대표적인 증상이 자주 소변을 보게 되는 빈뇨(frequent urination) 현상인데 이로 인해 여행하기 전이나 취침 전에 물을 마시지 못하고, 장시간 차를 타거나 운전할 때, 혹은 자다가 소변이 마려워 중간에 깨는 등 일상생활에서 한 가지 이상의 생활에 불편함을 야기한다[6]. BPH의 증상은 소변 줄기가 약해지고(weak stream), 소변을 참기가 힘들고(urgency), 자는 중간에 소변을 보게 되고(야간뇨, nocturia), 소변이 마려운데 바로 배출되지 않고(hesitancy), 힘을 주어야 소변이 나오고(intermittency), 소변이 남아있는 느낌이 드는 증상(residual urine sense, incomplete emptying)이 나타나며, 증상이 심해지면 과민성 방광이나 소변을 야에 보지 못하는 급성 요폐(urinary retention)를 동반할 수 있다[7]. 이러한 증상들은 통증으로 인한 고통, 생리적 불편함 외에도 불안이나 우울증과 같은 심리적 스트레스를 야기할 수 있다[8].

병리학적으로 BPH는 상피(epithelial)와 간질(stromal) 부분의 세포 증식성(hyperplastic) 성장으로 인하여 전립선에서 수많은 결절(nodules)이 생기는 것이 특징이다[9]. BPH에 대한 병리학은 완전히 이해되지 않았고 방광의 외부로 나가는 통로의 방해뿐만 아니라 방광 자체의

변화로도 기인한다. 따라서, 1) 조직학적으로 BPH를 가진 모든 남성이 비뇨기 증상을 가진 것은 아니며, 2) 뚜렷한 전립선 비대가 없이도 BPH가 발생할 수 있으며, 3) BPH/전립선의 크기 정도는 LUTS의 심각도를 예측하지 못하며, 그 반대도 마찬가지이다[10]. 표준화되고 검증된 미국 비뇨기 학회 증상 지수(American Urological Association Symptom Index, AUASI)를 사용하여 BPH 증상이 존재하는지, 심각도가 어느 정도인지, 환자의 충격이 어떠한지에 대한 영향을 평가하기 위한 가장 신뢰할 수 있는 임상 결과 측정으로 여겨진다[10]. 전립선 크기에 관한 연구에 의하면, 전립선 크기는 연령에 비례하며, 정상적인 전립선 크기는 평균 20 g인데 반해 BPH 환자의 전립선 크기는 평균 33 g이다[11]. 국내연구에서는 연령에 따른 전립선 크기는 65세 이하에서 22.5 g, 66-70세는 22.8 g, 71-75세는 26 g, 76-80세는 27.7 g으로 연령에 따라 증가하는 양상을 보인다[12].

2. BPH 발병 원인

BPH의 진전은 여러 위험 요인들과 연관되어 있지만, 그 발병 원인은 현재 명확하게 정의되어 있지 않다. 안드로겐, 에스트로젠 등의 성호르몬의 불균형(hormonal imbalance), 전립선의 간질과 상피세포의 성장인자, 예를 들어, 상피성장인자들(epithelial growth factors)의 과잉발현과 이러한 성장인자 수용체(steroid hormone receptor) 등이 원인으로 알려져 있다[13]. 남성호르몬인 다이하이드로테스토스테론(dihydrotestosterone, DHT)은 전립선 세포의 증식(cell proliferation)과 세포 사멸(apoptosis)의 비정상적 불균형을 일으키거나[14], 나이, 가족력, 인종, 당뇨, 관상동맥질환, 고혈압 등과 같은 만성질환 등이 연관되어 있고[15], 식생활 습관과 영양 요소 등의 다양한 기전을 통하여 BPH에 영향을 끼치며[16], 신체활동, 레저, 운동, 흡연, 음주 등과 같은 생활양식(lifestyle)이 BPH 유발을 일으키는데 중요한 역할을 하는 것으로 여겨지고 있다[3]. 규칙적인 유산소 운동이 건강에 여러 이점을 준다는 것은 여러 연구에서 보고되어 왔다. 최근에 다이어트와 운동, 그리고 식단과 운동의 외적으로 나타나는 특징들 중의 하나인 신체 체형(body habitus) 또한 BPH와 연관된다고 한다[3]. BPH의 임상적인 치료로는 α -blockers와 5 α -reductase inhibitors (eg., finasteride, dutasteride), 수술 또는 이 방법들의 복합적 처방이 있고[17], 비약물성 물질로는 아연, 셀레늄(selenium), 비타민 E, 아미노산 등이 알려져 있다[18].

운동부족은 관상동맥 질환, 뇌졸중, 제2형 당뇨, 골다공증, 몇 가지 압과 같은 만성질환의 발병률을 상대적으로 증가시키는 반면 규칙적인 운동은 대사 증후군(metabolic syndrome)과 같은 만성질환을 예방하고 질환을 완화시키고 진전을 늦출 수 있다[19]. 이러한 질환들과 유사하게, 다양한 레저활동에서 규칙적인 운동을 포함한 생활양식이 BPH의 위험성을 감소시키고 LUTS를 완화시킨다는 것으로 보고되었다[10]. 규칙적인 신체활동은 노인들의 BPH를 예방하는 데 있어 약물

처방이나 수술 등과 같은 방법보다 비용적인 면과 사회경제적 측면에서도 훨씬 효과적인 위험 감소 전략이 될 수 있을 것 같다[10]. 본 논문에서 저자는 현재까지 연구된 신체활동이나 운동이 BPH의 위험성을 감소시켜주고 LUTS를 완화시켜주는 효과에 관한 연구들을 분석하여 이들 연구에서 제시된 신체활동에 의한 BPH와 LUTS의 완화 기전들을 논의하고자 한다.

3. 운동과 BPH

신체활동은 수많은 건강 이점이 있으며, BPH와 LUTS 발달 및 진전에 대한 보호 기능의 역할로도 확장될 수 있을 것 같다. 신체활동은 전립선 크기 감소, 교감신경계 활성 감소[20,21], 전신 염증 수준 감소[22,23] 등과 같은 몇 가지 메커니즘을 통해 BPH와 LUTS 발달 및 진전에 대한 보호 기능의 역할을 하는 것으로 보고되었다. 몇몇 연구에서 신체활동이 BPH/LUTS 증상을 낮춰주는 것을 보여 주었지만[23], 대부분의 연구가 신체활동을 설문지로 조사할 때, 이미 오래전에 BPH 또는 LUTS로 진단받았던 환자를 포함시켜 사용하였기 때문에 회상 편견(즉, 기억을 토대로 설문지 작성으로 인한 오류)의 영향이나 역 인과관계(즉, LUTS로 인해 고통이나 불편함으로 인한 신체활동 감소)에 의해서 연구 오류가 발생할 수 있다. 회상 편견과 역 인과관계 없이 신체활동과 BPH 발병 사이의 가능한 관계를 조사한 연구는 그리 많지 않고, 이러한 몇 가지 발병 분석의 결과는 모호한 것이 사실이며, 운동과 BPH 발병과의 관계를 보여주지 못하는 경우도 있었다[24-26].

운동과 BPH/LUTS 유발과 관련성을 조사한 연구들은 Table 1에 요약되어 있다. 이 연구들은 BPH만 또는 LUTS만 또는 2가지 증상을 다 포함한 환자를 대상으로 각 연구마다 이들 용어의 사용이 다르며 BPH 환자도 다르게 정의되어 있다. 이들 연구의 설계는 7개가 코호트 연구(cohort study), 5개가 환자-대조군(case-control) 연구, 1개는 종단

적(cross-sectional) 연구였다. 코호트 연구는 특정 요인에 노출된 집단과 노출되지 않은 집단을 추적하고 연구 대상 질병의 발생률을 비교하여 요인과 질병 발생관계를 조사하는 연구 방법으로 요인 대조 연구(factor-control study)라고 불린다[27]. 환자-대조군 연구는 질병이 있는 환자군과 질병이 없는 환자 대조군을 선정한 후 질병의 원인 또는 위험 요인으로 의심되는 요인이 과거에 노출된 분을 구하여 비교함으로써 질병 유무와 연구하고자 하는 요인의 상관관계를 교차비(odds ratio, OR)로 제시하는 연구이다. 교차비는 1을 기준으로 해석하며, OR=1인 경우: 위험요인과 질병 발생에 유의미한 영향을 준다고 볼 수 없다; OR>1인 경우: 위험요인과 질병 간의 정 관계이며, OR<1인 경우: 위험요인과 질병 발생이 역관계로 해석된다[28]. 예를 들어, 운동과 BPH와의 관계가 역관계라고 한다면 OR<1일 것이다.

Platz et al. [20]에 의해 수행된 연구는 운동 효과가 BPH의 위험을 감소시켜주는 것을 보여주는 가장 대표적인 전향적 코호트(prospective cohort) 연구였다. 전향적 코호트 연구는 질환이 걸리지 않은 집단을 대상으로 이들이 특정 위험 요인에 노출되었는가 여부에 따라 현재의 원인에 의해 앞으로 어떤 결과가 나올지 규명하는 연구이다[29]. 이 연구는 1986년에 시작하여 40-75세의 30,634명의 남성들을 2년마다 평가하였다. BPH 환자는 수술을 받았거나, 증상이 있거나, 디지털 직장(rectal) 검사로 판별하여 정의하였다. BPH 증상은 수정된 AUASI를 기반으로 한 심각도에 따라 분류하였고, 운동량은 환자들이 보고한 신체활동의 유형과 지속시간에 기초하여 매주 수행한 metabolic equivalent of task (MET) (MET·hr/wk)를 계산하여 간접적으로 측정하였다. 교란 요인들(confounding factors)은 나이, 인종, 흡연, 알코올, 체질량지수(BMI), 허리 둘레가 포함되었고, 최대 그리고 최저 5분위수(quintiles)는 ≥ 33.8 MET·hr/wk와 0.1-3 MET·hr/wk로 각각 정의되었다. 운동의 가장 높은 5분위수에서 가장 낮은 5분위수와 BPH에 대한 수술이

Table 1. Summary of the literature investigating the relationship between exercise and BPH/LUTS

Study	Study type	# of Subjects	Symptoms	Results
Platz et al. [20]	Prospective cohort	30,634	BPH/LUTS	OR ↓ 0.75 extreme quintiles
Meigs et al. [30]	Cohort study	1,019	BPH	OR ↓ 0.5 top vs. bottom quartile
Williams [31]	Cohort study	1,899	BPH	OR ↓ 0.68 fastest vs. slowest
Prezioso [32]	Cohort study	1,033	LUTS	↓ Risk of incomplete emptying, intermittence, urgency, and repeat voiding
Rohrmann et al. [33]	Case control	2,797	LUTS	OR ↓ 0.48 active vs. sedentary
Lagious et al. [34]	Case control	430	BPH	OR ↓ 0.59 high vs. low activity
Dal Maso et al. [25]	Case control	2,820	BPH	OR ↓ 0.6-0.7 occupational, 0.5-0.7 recreational
Wolin et al. [35]	Cohort study	4,710	LUTS	OR ↓ 0.87 nocturia, OR ↓ 0.66 severe nocturia
Lee et al. [36]	Cohort study	582	BPH	OR ↓ 0.93 lower sedentary time, 0.17 high sedentary time
Hong et al. [37]	Cross-sectional	641	BPH/LUTS	No difference between exercise and no exercise. Moderate exercise decreased OR.
Lacey et al. [26]	Case control	677	BPH	No association
Joseph et al. [38]	Case control	708	LUTS	No association after adjustment for other factors
Kristal et al. [24]	Cohort study	5,667	LUTS	No association with level of physical activity

필요할 확률이 비교되어, 교차비(OR)가 0.75로, 가장 높은 신체활동 그룹과 관련이 있었다. 즉, 운동량이 많은 사람들(≥ 33.8 MET·hr/wk)은 운동량이 적은 사람들(0.1-3 MET·hr/wk)에 비해 BPH 때문에 수술을 할 가능성이 낮아진다는 것을 의미한다.

2001년에 Meigs et al. [30]의 코호트 연구는 1,019명의 남성들을 평균 9년 동안 추적 관찰하였다. 7일의 운동빈도 기록으로 구성된 환자 설문지를 사용하여 운동을 평가했으며, 에너지 소비에 기초하여 환자들을 중간, 힘든, 격렬한 운동그룹으로 분류했다. 후속 치료 9년 동안, 비신체적 활동과 비교하여 높은 수준의 신체활동이 BPH를 유발하는 교차비로 0.5를 보여주었다. 보정된 변인으로는 연령, 혼인 여부, 허리-엉덩이 비율, 알코올 섭취, 심장질환, 전립선 특이 항원(prostate-specific antigen, PSA) 수준, β -차단제 사용, 고혈압이 포함되었다. 2008년에 수행된 Williams의 코호트 연구[31]는 1991년과 2002년 사이에 28,612명의 남성들을 조사하였다. 환자들은 설문지에 따라 매주 달리기 거리와 10-km 경주 기록에 의해 분류되었으며, BPH 발병은 초기 설문조사 이후 의사의 진단 결과에 따라 정의되었다. 진단을 수행한 구체적인 기준은 설명되지 않았고, 흡연, 엄격한 채식주의자, 당뇨병과 같은 교란 요인들은 배제되었다. 운동량/강도와 관찰된 BPH의 위험 감소 사이에 선량-의존적(dosage-dependent) 효과가 확인되고, 이 선량-의존적 효과는 미국 스포츠의학회, 미국 심장협회, 질병예방센터가 추천하는 운동량/강도보다 높은 수준에서 유의하게 나타나는 것으로 결론이 났다.

Prezioso et al. [32]은 1998년과 1999년 사이에 배뇨장애를 갖고 있는 1,033명의 이탈리아 환자들을 대상으로 증상을 International Prostate Symptom Score (IPSS), International Continence Society (ICS-BPH), short form-36 (SF-36) 설문지를 통해 평가하였다. 좌식자에 비해 규칙적으로 운동 참가자는 전립선 크기가 작고 IPSS가 낮은 것으로 밝혀졌다. 전반적으로, 활동적인 환자들은 incomplete emptying, double voiding, intermittency, urinary frequency와 같은 4가지의 LUTS 증상의 확률이 낮게 나타났다. Rohrmann et al. [33]은 nocturia, hesitancy, weak stream, incomplete emptying의 4가지 증상 중 적어도 3가지 증상을 가진 2,797명의 남성을 조사하였다. 환자-대조군 방법을 사용하여, LUTS를 가진 피험자는 주간 운동 빈도와 소비된 METs에 따라 분류된 증상이 없는 피험자와 비교했을 때, 여가 신체 활동이 더 많은 사람들이 LUTS의 위험성이 낮았고, 중간 그리고 활발한 신체활동을 하는 남성들 또한 신체적 여가 활동이 없는 남자에 비해 위험도가 낮게 나타났다(OR=0.48). 그러나 신체활동이 더 많다고 해서 위험을 더 감소시키는 것을 확인해 주지 못했기 때문에 이 연구에서 운동량에 따른 반응을 찾지 못하였다.

Dal Maso et al. [25]은 1991년과 2002년 사이 이탈리아에서 1,369명의 가장 높은 그리고 가장 낮은 직무/레크리에이션 운동 수준을 비교하여, 운동을 더 많이 하는 사람에게서 BPH의 OR이 더 낮다는 것을

보여주었다. 힘든/격렬한 신체 활동 수준의 BPH에 대한 OR은 15-19세에 0.6, 30-39세에 0.6, 50-59세에 0.7이었다. 2 hr/wk 미만의 레크리에이션 신체 활동과 비교하여, 가장 높은 수준의 신체활동에 대한 BPH의 OR은 15-19세의 경우 0.5, 30-39세의 경우 0.6, 50-59세의 경우 0.7이었다. 15-19세 사이의 연령대에서 운동은 직무/레크리에이션 활동 수준과 그에 따른 BPH 질병이 시작되는 것을 예방하는 역할을 하는 것으로 나타났다. Lagiou et al. [34]은 그리스 아테네에서 184명의 남성의 직업에 따라 직무 신체활동을 평가했다. 이 연구에서는 BPH를 BPH와 관련된 수술을 받은 환자들로 정의하였고, 신체활동은 직무 관련 신체 활동 수준에 기초하여 낮은, 중간, 높은 수준으로 분류하였다. 낮은 신체활동 수준과 비교하였을 때, 높은 신체활동 수준에서 BPH 위험의 감소가 관찰되었다(OR 0.59).

보다 최근의 연구에서 Wolin et al. [35]은 신체활동이 많은 남성들이 가장 흔하고 성가신 증상인 야간뇨의 위험이 낮다고 보고하였다. 이 연구는 4,710명의 BPH 환자를 대상으로 실시한 설문지 조사를 통해 1주일에 1시간 이상 신체 활동하는 남성은 야간뇨를 보고하는 확률이 13% 낮았고(OR 0.87), 심각한 야간뇨를 보고할 가능성이 34% 낮았다(OR 0.66)는 것을 보여주었다. 최근 국내 한 연구에서 Lee et al. [36]은 BPH 증상을 갖고 있는 40세 이상, 582명의 남성을 대상으로 신체 활동과 생활 양식의 설문지 조사를 실시하였다. 이 연구에서 규칙적 운동, 운동 빈도, 좌식 시간, 레저 활동 시간은 전립선 크기와 관련이 없었지만 좌식 시간만이 BPH 위험도를 낮추어 주었다. 즉, 좌식 시간이 높은 환자들(>7 hr/day)보다(OR 1.72), 좌식 시간이 낮은 환자들(4.5-7.0 hr/day)은 BPH의 위험이 유의하게 낮게 나타났다(OR 0.93). 좌식 시간의 감소가 보호적 효과를 보여 주었고 BPH 유발을 감소시켰다고 결론지었다.

운동과 BPH 간의 연관성을 명확하게 입증하지 못한 4개의 연구는 상반된 결과를 보여주었다. Hong et al. [37]은 BPH 진단을 위해 IPSS 점수가 8 이상, 초음파로 전립선 크기가 25 mL 이상, 소변 유속이 15 mL/sec 이하를 BPH로 정의하였다. 이 연구에서 활동적인 그룹과 비활동적인 그룹 간의 차이가 없었지만 운동빈도(주당)로 분류했을 때 적당한 운동빈도로 운동하는 그룹이 BPH의 위험을 오히려 증가시켰다. Lacey et al. [26]은 중국 상하이에서 BPH 환자 206명의 남성을 대상으로, 직업 관련 신체활동과 조직학적으로 정의된 BPH의 가능성 사이의 연관성을 찾지 못했다. 하지만 연구자들은 에너지 소비의 증가가 단일 연령 그룹(20-29세 연령)에서만 BPH의 위험 감소에 대해 통계적으로 미미한 경향만을 발견하였다. Joseph et al. [38]은 아프리카계 미국인에서 운동과 LUTS의 심각성 사이에 역관계가 있다는 것을 발견했지만 사회 인구학적, 생활방식, 의료 위험요인에 대한 보정 후에 그 연관성이 사라졌다고 하였다. 이 연구에서 대상자들은 운동강도에 의해 분류되지 않았고, 운동에 대해 정확하게 정의되지 않았다. 또 다른 부정적 연구

Fig. 1. A proposed model for the relationship between physical activity and the development of BPH/LUTS. Oxi. Damage, Oxidative Damage.

는 Kristal et al. [24]에 의해 보고된 예상 코호트 연구이다. AUASI 점수 증가, 의료 개입 또는 수술 개입을 포함한 BPH 발병의 정의를 사용하여, 7년 연구 기간 동안 5,667명의 환자를 확인했다. 이 연구에서 연구자들은 의사에 의해 진단한 증상이 없는 환자는 제외시켰으며 신체활동 평가 방법은 설명되지 않았다. BPH와의 가벼운, 중간, 높은 신체활동 간에 유의한 상관 관계가 발견되지 않았다. 가벼운, 중간, 높은 신체활동에서 상대적 위험 비율은 각각 0.92, 0.93, 0.96으로 나타났다.

4. BPH에 대한 운동 효과와 기전

BPH 발병에 대한 운동의 보호 효과에 대한 기전은 다음을 포함한다: 1) 안정 시 전립선의 교감신경 활성도의 감소, 2) 호르몬 환경의 변화(안드로겐 수준, 인슐린/인슐린 관련 인자 축, 대사 증후군), 3) 전립선의 염증과 산화적 스트레스 억제, 4) 자가포식 활성화 증가(Fig. 1).

1) 교감신경 활성도

BPH는 상당히 역동적으로 변화하고 이러한 특성은 교감신경계의 활성화로 인한 전립선 평활근 긴장도 증가에 의해 영향을 받는다 [39]. 교감신경계의 활성화가 총 요도 압력의 약 50%의 영향을 미치며, 알파-차단제로 전립선 평활근 긴장도를 감소시킬 수 있다 [40]. 교감성 자율신경 활동의 증가는 AUASI, BPH impact index (BPH 영향 지수), bother score (성가심 점수)를 포함하여 LUTS의 일반적으로 사용되는 측정값을 증가시킨다 [41]. 에너지 섭취, 혈당 상태, 비만은 교감신경계 활성도에 영향을 미치며, 비만이 아닌 정상 체중을 갖는 사람들은 안정 시 교감신경계 활성도가 낮다 [42]. 몇몇 역학 연구에서 고인슐린혈증과 좌식 생활 습관이 BPH 성장, LUTS 및 발기부전과 연관이 있음을 보여주었다 [30, 43]. 운동 훈련은 고혈압과 증가된 교감신경계의 활성을 감소시켜주는 것 [44]으로 알려져 있기 때문에, 지속적인 신체활동은 비대된 전립선의 평활근의 긴장도를 감소시켜 직접적으로 BPH와 LUTS의 증상들을 완화시켜줄 수 있을 것으로 짐작되지만, 현재까

지 지속적인 신체활동이 전립선의 교감신경계를 직접적 또는 간접적 (예, 체중 감소, 혈당 개선 등) 경로를 통해 BPH/LUTS의 증상을 완화시켜준다고 제시해 준 연구는 없다.

2) 호르몬 인자

대사 증후군은 고혈압, 당뇨, 비만, 자율신경계성 과잉 행동 장애, 그리고 이상지질혈증으로 구성되어 있는데, 그중에서도 고인슐린혈증이 주요 대사 이상(metabolic abnormality)에 해당된다 [45]. 대사 증후군을 갖고 있는 환자들은 초기 전립선 크기와 연간 성장률(1.019 g/yr vs. 0.6999 g/yr)과 정적으로 연관되어 있고, BPH와 21개 대사 증후군과 관련된 요인들 중 19개가 연관성을 갖고 있음을 보여주었다 [46, 47]. 이 결과는 고인슐린혈증을 가지고 있는 환자과 그렇지 않은 환자에서 각각 전립선 성장률이 1.25 mL/yr와 0.64 mL/yr를 보여준 다른 연구에서 확인되었으며 [48], 이 기전은 세포 증식에 영향을 미치는 인슐린의 작용과 IGF-1에 의해 매개되는 인슐린의 세포사멸을 억제시키는(anti-apoptotic) 효과에 의한 것이라고 하였다 [48, 49].

BPH와 전립선 암에 영향을 미치는 안드로겐이 BPH/LUTS의 발병 원인으로 보고되었다. 테스토스테론(testosterone)과 다이하이드로테스토스테론(DHT)은 BPH의 진전에 필수적이며 전립선암에 중요한 역할을 한다고 알려져 있다 [50]. 5- α -reductase 억제제는 BPH 치료에 사용되며 이 약물은 테스토스테론을 DHT로 변환하는 데 필요한 효소(5- α -reductase) 작용을 억제시킨다 [50]. 이 약물은 전립선 크기의 감소는 약 26% 감소시키고, LUTS의 배뇨 증상의 감소와 요폐(urinary retention)의 위험을 감소시켰다 [51]. 운동은 또한 안드로겐 수치에 영향을 미치는 것으로 보인다. 규칙적으로 유산소 운동을 하는 남성들의 테스토스테론 수치가 통제 그룹에 비해 20-30% 낮은 범위에 있는 것을 보여주었다 [52, 53]. 이 남성들은 생식선기능저하증(hypogonadism)에 대해 어떤 임상적 문제도 갖고 있지 않고, 감소 원인은 아직 밝혀지지 않았지만 시상하부-뇌하수체-고환 축(hypothalamic-pituitary-gonadal axis)의 메커니즘과 관련된다 하였다 [52].

3) 염증/산화적 스트레스

BPH 환자의 전립선을 조직학적으로 살펴보았을 때 염증반응이 크게 증가되어 있는 것과 BPH 조직에서 염증성 사이토카인의 과발현과 같은 증거로 보아 염증은 BPH 발병과 진행에 크게 관련되어 있는 것으로 보인다 [54, 55]. 염증은 전립선암 발생의 주된 자극으로 인식되어 왔으며, BPH는 산화적 스트레스나 IGF-1에 의해 촉진된 비정상적 전립선 성장과 관련된 것으로 여겨져 왔다. 그렇다면, 염증 경로를 억제시키면 잠재적으로 BPH 위험을 약화시킬 수 있다고 가정하는 것이 타당할 것이다. 매일 비스테로이드성 항염증 약물(NSAID) 또는 콜레스테롤 감소 약물인 스타틴(statins)을 복용하는 남성 환자들은 낮은 소변

유속과 전립선 비대 위험을 유의하게 줄일 수 있었다[21,55]. 그러나 다른 대규모의 코호트 연구에서, NSAID의 사용은 임상적 BPH의 위험을 감소시키지 못하였다[56,57]. Choi et al. [58]은 LUTS가 약하거나 없는 남성보다 보통 또는 심각한 LUTS를 가진 남성에게서 훨씬 더 높은 hsCRP (high-sensitivity C-reactive protein) 수치를 발견했다. 그러나, 비뇨기 클리닉에 온 남자 환자들을 대상으로 한 연구에서, Chang et al. [59]은 hsCRP와 LUTS 사이의 관계를 발견하지 못하였다. 만성적인 전립선 염증과 그에 따른 산화적 손상은 BPH의 발병과 관련이 있는 것으로 점차 인식되고 있으며, 항산화제는 BPH에 대한 보호 효과가 있는 것으로 보인다[60].

4) 자가포식

최근에 자가포식(autophagy)이 BPH 치료를 위한 새로운 전략으로 제안되었다. 자가포식은 세포 내 단백질이나 세포소기관 등을 분해 시키며 물질들을 재활용시키는 이화작용 시스템이며, 자가세포성 세포 사멸(autophagic cell death)을 유도하여 조직 내 세포 항상성에 관여한다[61]. 몇몇 연구는 BPH 조직에서 자가포식의 활성이 감소되어 자가포식성 세포사멸이 감소됨에 따라 전립선 조직의 세포증식이 증가되는 현상을 BPH 발병의 원인으로 보고있다[62,63]. 따라서 BPH 조직에서 감소된 자가포식을 활성화시켜 조직 내 적절한 수준의 세포를 유지시키는 것이 BPH 치료에 도움이 될 수 있을 것으로 보인다. 금식이나 약물 외에 자가포식을 증가시킬 수 있는 방법 중에 운동이 포함된다[64]. 운동은 골격근 외에 여러 조직에서 자가포식을 활성화시키는 것으로 알려져 있지만 현재 운동을 통해 전립선의 자가포식을 직접 활성화시켜 BPH/LUTS를 치료하고 완화시킬 수 있다는 명확한 증거는 없다. 하지만 운동이 아닌 자가포식을 활성화시키는 약물의 경우에서 그 가능성을 보여주었다. 예를 들어, BPH 환자들에게 약물(finasteride)을 투여시켜 자가포식을 증가시켰으며 이렇게 증가된 자가포식은 전립선을 조직학적으로 관찰하였을 때 긍정적 영향을 미쳤다[62]. 또한 BPH 동물 모델을 사용하여 자가포식 활성화 약물(rapamycin 유사제)을 투여하였을 때, BPH 증상이 완화되었다[63]. 하지만 현재 자가포식의 활성화를 통해 BPH를 완화시킬 수 있는 정확한 기전은 알려져 있지 않다.

결론

종합적으로 신체활동과 운동은 BPH/LUTS의 위험을 줄이는 보호적 역할을 하며, 운동과 BPH는 역관계를 이룬다. 이 역관계의 효과는 운동량에 따라 달라지며, 젊은 나이에 운동을 시작하는 것이 효과적이며, 이 효과는 BPH/LUTS의 치료보다는 예방과 관련이 있는 것 같다. 현재 BPH 발병 후에도 운동 증상을 완화시킬 수 있는가에 대한 임

상적 연구는 아직 없는 상태이다.

CONFLICT OF INTEREST

이 논문 작성에 있어서 어떠한 조직으로부터 재정을 포함한 일체의 지원을 받지 않았으며, 논문에 영향을 미칠 수 있는 어떠한 관계도 없음을 밝힌다.

REFERENCES

- Hills W. Menopause and andropause. *Total Health*. 2000;11:33-4.
- Rosen RC, Giuliano F, Carson CC. Sexual dysfunction and lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH). *European Urology*. 2005;47:824-37.
- Raheem OA, Parsons JK. Associations of obesity, physical activity and diet with benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. *Curr Opin Urol*. 2014;24(1):10-4.
- Shier D, Bultler J, Lewis R. *Anatomy and physiology*. Life Science. 2015.
- Willis D. Taming the overgrown prostate. *Am J Nurs*. 1992;92(2):34-40.
- Kim JS, Moon VN. Factors influencing health-related quality of life in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Korean Acad Nurs*. 2010;40(2):287-97.
- Kim MS. Affecting factors to the quality of life in patients with benign prostatic hyperplasia [thesis]. Seoul: Yonsei University 2008.
- Kim MY, Kim YH, Lee JZ, Son HM. Symptom bother, physical and mental stress, and health-related quality of life in women with overactive bladder syndrome. *Korean J Women Health Nurs*. 2013;19(4):295-305.
- Ho CK, Habib FK. Estrone and androgen signaling in the pathogenesis of BPH. *Urology*. 2011;8(1):29-41.
- Sea J, Poon K, McVary KT. Review of exercise and the risk of benign prostatic hyperplasia. *Phys Sportsmed*. 2009;37(4):75-83.
- Paick JS, Cho MC, Song SH, Kim SW, Ku JH. Impacts of the quinazolinone-based alpha1-antagonist, terazosin, and of the sulfonamide derivative, tamsulosin, on serum prostate-specific antigen and prostate volume. *J Korean Med Sci*. 2008;23:509-13.
- Johnson TM 2nd, Jones K, Williford WO, Kutner MH, Issa MM, et al. Changes in nocturia from medical treatment of benign prostatic hyperplasia: secondary analysis of the department of veterans affairs cooperative study trial. *J Urol*. 2003;170:145-8.
- Peng CC, Liu JH, Chang CH, Chung JY, Chen KC, et al. Action mechanism of Ginkgo biloba leaf extract intervened by exercise thera-

- py in treatment of benign prostate hyperplasia. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:408734.
14. Carson C 3rd, Rittmaster R. The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2003;61(4 Suppl 1):2-7.
15. Ziada A, Rosenblum M, Crawford ED. Benign prostatic hyperplasia: an overview. *Urology.* 1999;53(Sup 3A):1-6.
16. Caine M. The present role of α -adrenergic blockers in the treatment of benign prostatic hypertrophy. *J. urol.* 1986;136(1):1-4.
17. Roehrborn CG, Barkin J, Siami P, Tubaro A, Wilson TH, et al. Clinical outcomes after combined therapy with dutasteride plus tamsulosin or either monotherapy in men with benign prostatic hyperplasia (BPH) by baseline characteristics: 4-year results from the randomized, double-blind Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) trial. *BJU Int.* 2011;107(6):946-54.
18. Thomas JA. Diet, micronutrients, and the prostate gland. *Nutr Rev.* 1999;57(4):95-103.
19. Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ.* 2006;174:801-9.
20. Platz EA, Kawachi I, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Physical activity and benign prostatic hyperplasia. *Arch Intern Med.* 1998;158(21):2349-56.
21. St. Sauver JL, Jacobson DJ, McGree ME, Lieber MM, Jacobsen SJ. Protective association between nonsteroidal antiinflammatory drug use and measures of benign prostatic hyperplasia. *Am J Epidemiol.* 2006;164(8):760-8.
22. Abramson JL, Vaccarino V. Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged and older US adults. *Arch Intern Med.* 2002;162(11):1286-92.
23. Vesely S, Knutson T, Damber JE, Dicuio M, Dahlstrand C. Relationship between age, prostate volume, prostate-specific antigen, symptom score and uroflowmetry in men with lower urinary tract symptoms. *Scand J Urol Nephrol.* 2003;37(4):322-8.
24. Kristal AR, Arnold KB, Schenk JM, Neuhaus ML, Weiss N, et al. Race/ethnicity, obesity, health related behaviors and the risk of symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial. *J Urol.* 2007;177(4):1395-400.
25. Dal Maso L, Zucchetto A, Tavani A, Montella M, Ramazzotti V, et al. Lifetime occupational and recreational physical activity and risk of benign prostatic hyperplasia. *Int J Cancer.* 2006;118(10):2632-5.
26. Lacey JV, Deng J, Dosemeci M, Gao YT, Mostofi FK, et al. Prostate cancer, benign prostatic hyperplasia and physical activity in Shanghai, China. *Int J Epidemiol.* 2001;30(2):341-9.
27. Wikipedia. Control study. 2018 Dec 1; Retrieved from https://en.wikipedia.org/wiki/Case%E2%80%93control_study
28. Wikipedia. Odds ratio. 2018 Dec 1; Retrieved from https://en.wikipedia.org/wiki/Odds_ratio
29. Wikipedia. Prospective cohort study. 2018 Dec 1; Retrieved from https://en.wikipedia.org/wiki/Prospective_cohort_study
30. Meigs JB, Mohr B, Barry MJ, Collins MM, McKinlay JB. Risk factors for clinical benign prostatic hyperplasia in a community-based population of healthy aging men. *J Clin Epidemiol.* 2001;54:935-44.
31. Williams PT. Effects of running distance and performance on incident benign prostatic hyperplasia. *Med Sci Sports Exerc.* 2008;40(1):1733-9.
32. Prezioso D, Catuogno C, Galassi P, D'Andrea G, Castello G, et al. Life-style in patients with LUTS suggestive of BPH. *Eur Urol.* 2001;40(supple 1):9-12.
33. Rohrmann S, Crespo CJ, Weber JR, Smit E, Giovannucci E, et al. Association of cigarette smoking, alcohol consumption and physical activity with lower urinary tract symptoms in older American men: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *BJU Int.* 2005;96:77-82.
34. Lagiou A, Samoli E, Georgila C, Minaki P, Barbouni A, et al. Occupational physical activity in relation with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Eur J Cancer Prev.* 2008;17(4):336-9.
35. Wolin KY, Grubb RL 3rd, Pakpahan R, Ragard L, Mabie J, et al. Physical activity and benign prostatic hyperplasia-related outcomes and nocturia. *Med Sci Sports Exerc.* 2014;47(3):581-92.
36. Lee HW, Kim SA, Nam JW, Kim MK, Choi BY, et al. The study about physical activity for subjects with prevention of benign prostatic hyperplasia. *Int Neuronal J.* 2014;18:155-62.
37. Hong J, Kwon S, Yoon H, Lee H, Lee B, et al. Risk factors for benign prostatic hyperplasia in South Korean men. *Urol Int.* 2006;76(1):11-9.
38. Joseph MA, Harlow SD, Wei JT, Sarma AV, Dunn RL, et al. Risk factors for lower urinary tract symptoms in a population-based sample of African-American men. *Am J Epidemiol.* 2003;157(10):906-14.
39. De Nunzio C, Aronson W, Freedland SJ, Giovannucci E, Parsons JK. The correlation between metabolic syndrome and prostatic diseases. *Eur Urol.* 2012;61:560-70.
40. Furuya S, Kumamoto Y, Yokoyama E, Tsukamoto T, Izumi T, et al. Alpha-adrenergic activity and urethral pressure in prostatic zone in benign prostatic hypertrophy. *J Urol.* 1982;128(4):836-9.
41. McVary KT, Rademaker A, Lloyd GL, Gann P. Autonomic nervous

- system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2005;174(4 pt 1):1327-433.
42. Troisi RJ, Weiss ST, Parker DR, Sparrow D, Young JB, et al. Relation of obesity and diet to sympathetic nervous system activity. *Hypertension*. 1991;17(5):669-77.
 43. Eikelis N, Schlaich M, Aggarwal A, Kaye D, Esler M. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. *Hypertension*. 2003;41(5):1072-9.
 44. Mueller PJ. Exercise training and sympathetic nervous system activity: evidence for physical activity dependent neural plasticity. *Eclin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34(4):377-84.
 45. Giovannucci E, Rimm EB, Chute CG, Kawachi I, Colditz GA, et al. Obesity and benign prostatic hyperplasia. *Am J Epidemiol*. 1994;140(11):989-1002.
 46. Hammarsten J, Hogstedt B, Holthuis N, Mellstrom D. Components of the metabolic syndrome-risk factors for the development of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 1998;1(3):157-62.
 47. Hammarsten J, Damber JE, Karlsson M, Knutson T, Ljunggren O, et al. Insulin and free oestradiol are independent risk factors for benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2009;12(2):160-5.
 48. Ozden C, Ozdal OL, Urgencioglu G, Koyuncu H, Gokaya S, et al. The correlation between metabolic syndrome and prostatic growth in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2007;51(1):199-203.
 49. Neuhaus ML, Schenk J, Song YJ, Tangen CM, Goodman PJ, et al. Insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor binding protein-3 and risk of benign prostate hyperplasia in the prostate cancer prevention trial. *Prostate*. 2008;68(13):1477-86.
 50. Andriole G, Bruchovsky N, Chung LW, Matsumoto AM, Rittmaster R, et al. Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5alpha-reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2004;172(4 Pt 1):1399-403.
 51. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2002;60(3):434-41.
 52. Hackney AC, Moore AW, Brownlee KK. Testosterone and endurance exercise: development of the "exercise-hypogonadal male condition". *Acta Physiol Hung*. 2005;92(2):121-37.
 53. Hackney AC, Szczepanowska E, viru AM. Basal testicular testosterone production in endurance-trained men is suppressed. *Eur J Appl Physiol*. 2003;89(2):198-201.
 54. Schenk JM, Kristal AR, Neuhouse ML, Tangen CM, White E, et al. Biomarkers of systemic inflammation and risk of incident, symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial. *Am J Epidemiol*. 2010;171:571-82.
 55. St. Sauver JL, Jacobsen SJ, Jacobson DJ, McGree ME, Gimman CJ, et al. Statin use and decreased risk of benign prostatic enlargement and lower urinary tract symptoms. *BJU Int*. 2011;107:443-50.
 56. Schenk JM, Calip GS, Tangen CM, Goodman P, Parsons JK, et al. Indications for and use of nonsteroidal anti inflammatory drugs and the risk of incident, symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial. *Am J Epidemiol*. 2012;176:156-63.
 57. Sutcliffe S, Grubb RL, Platz EA, Ragard LR, Riley TL, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and the risk of benign prostatic hyperplasia-related outcomes and nocturia in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *BJU Int*. 2012;110:1050-9.
 58. Choi WS, Lee WK, Lee SH, Lee SK, Cho ST, et al. Is high-sensitivity C-reactive protein associated with lower urinary tract symptoms in aging men? Results from the hallym aging study. *Korean J Urol*. 2012;53:335-41.
 59. Chang IH, Oh SY, Kim SC. A possible relationship between testosterone and lower urinary tract symptoms in men. *J Urol*. 2009;182:215-20.
 60. Nickel JC, Roehrborn CG, O'Leary MP, Bostwick DG, Somerville MC, et al. The relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: examination of baseline data from the REDUCE trial. *Eur Urol*. 2008;54(6):1379-84.
 61. Cheng Y, Ren X, Hait WN, Yang JM. Therapeutic targeting of autophagy in disease: Biology and pharmacology. *Pharmacol Rev*. 2013;65:1162-97.
 62. Liu C, Xu D, Chen X, Fan Y, Xu M, et al. Roles of autophagy-related genes Beclin-1 and LC3 in the development and progression of prostatic cancer and benign prostatic hyperplasia. *Biomed Rep*. 2013;1:855-60.
 63. Lesovaya EA, Kirsanov KI, Antoshina LS, Trukhanova TG, Gorkova EV, et al. Rapatar, a nanoformulation of rapamycin, decreases chemically-induced benign prostatic hyperplasia in rats. *Oncotarget*. 2015;6:9718-27.
 64. Ju JS, Jeon SI, Park JY, Lee JY, Lee SC, et al. Autophagy plays a role in skeletal muscle mitochondrial biogenesis in an endurance exercise-trained condition. *J Physiol Sci*. 2016;66:417-30.