

前列腺慢性發炎—前列腺結石及C反應蛋白會是可能的生物標記嗎？

鍾旭東

亞東紀念醫院 泌尿外科

本文將對以下四點做深入的文獻回顧和探討，(1)慢性發炎與良性前列腺肥大，(2)慢性發炎與慢性前列腺炎及慢性骨盆腔疼痛症候群，(3)前列腺結石及C反應蛋白是否可做為慢性前列腺炎發炎的生物標記，(4)未來展望。

慢性發炎與良性前列腺肥大

良性前列腺肥大與慢性前列腺炎(chronic prostatitis)間是否有因果的關係，過去曾有許多的研究及討論。而慢性前列腺炎發炎是否會助長前列腺肥大、腺體的增加以及下尿路症狀的惡化，仍然未有定論。在2008年一篇刊載於歐洲泌尿學雜誌的重要論文指出，在進行良性前列腺肥大是否可以使用5 α 還原酶(5 α -reductase inhibitor, 5ARI)治療，同時減少前列腺癌發生的機率的的研究中，經由組織學分析 8,224 男性病人[1]，每位病人均接受前列腺9處的切片檢查。在研究開始時，前列腺切片顯示其中15.4%病人具有急性前列腺炎發炎，77.6%具有慢性前列腺炎發炎，21.6%則沒有前列腺炎發炎。不過在急性前列腺炎發炎的組織中顯示，97.9%為輕微發炎，1.9%為中度發炎，只有0.2%具有嚴重的發炎。而在慢性前列腺炎發炎的組織中也發現，89%為輕微發炎，10.7%為中度發炎，0.3%為嚴重發炎。這個研究顯示，具有血清前列腺特殊抗原上升的良性前列腺肥大中，其實急性及慢性前列腺炎發炎很常扮演重要的角色，但是否是因為這些發炎，而使得病人的血清前列腺特殊抗原上升，則無法證明其因果關係。

當我們更進一步的去分析急性發炎的積分，或是慢性前列腺炎發炎的積分，與病人下尿路症狀(國際前列腺炎積分

International Prostate Symptom Score, IPSS)的各種積分變數，包括IPSS 總積分、IPSS 膀胱儲存次積分、阻塞次積分和夜尿次積分。進行迴歸分析之後可以發現，急性前列腺炎發炎的積分與下尿路症狀各變數之間並無顯著的相關。但是，慢性前列腺炎發炎的積分則與下尿路症狀IPSS的各項變數之間，具有相當有意義的相關性(表1)。

如果我們使用最大發炎的積分來進行與下尿路症狀IPSS變數間的迴歸研究，則顯示急性發炎的最大積分與下尿路症狀的變數間，仍然沒有關係。但是慢性急性前列腺炎發炎的最大積分，則與這些下尿路症狀IPSS各變數之間，仍然有顯著的相關性。使用迴歸分析病人的年齡、身體質量指數(body mass index, BMI)，以及平均急性及慢性前列腺炎發炎指數，發現病人具有較大的年齡以及平均慢性前列腺炎發炎積分，與較高的下尿路症狀IPSS積分間具有顯著的相關性。從這研究我們可以得到一個結論，具有良性前列腺炎肥大的病人，其下尿路症狀的程度與慢性前列腺炎發炎的程度上關係？

至於慢性前列腺炎發炎，如何與良性前列腺肥大腺體的增加扯上關係？根據Kramer的一項研究顯示，在前列腺炎慢性發炎的過程中，細胞激素(cytokines)及生長因子(growth factors)免疫的調節中會增加，使得良性前列腺炎肥大的腺體中產生慢性發炎[2]。而這些慢性發炎會吸引一些相關的白血球進入前列腺，同時也促進了前列腺細胞的生長。其實會造成前列腺炎慢性發炎的因素很多，除了細菌的感染可能造成急性轉成慢性的發炎之外，一些具有發炎性質的病毒或其它蛋白質體，也有可能使前列腺產生發炎。此外賀爾蒙的改變、飲食習慣，例如經常吃烤肉的病人，甚至是尿液

表 1. 急性前列腺炎發炎的積分與下尿路症狀各變數之間並無顯著的相關。但是，慢性前列腺炎發炎的積分則與下尿路症狀IPSS的各項變數之間，具有相當有意義的相關性[1]

	Average acute inflammation			Average chronic inflammation		
	N	Correlation coefficient	P-value	N	Correlation coefficient	P-value
Total IPSS score	8151	-0.001	0.91	8151	0.057	< 0.0001
Grouped IPSS score	8151	-0.002	0.84	8151	0.053	< 0.0001
Irritative subscore	8037	0.002	0.84	8037	0.056	< 0.0001
Obstructive subscore	8014	-0.009	0.42	8014	0.046	< 0.0001
Nocturia subscore	8109	-0.002	0.87	8109	0.040	0.0003

IPSS=International Prostate Symptom Score

抽印本索取及聯絡地址：新北市板橋區南雅南路二段21號 亞東紀念醫院泌尿外科 鍾旭東醫師 E-mail: chungshiodong@gmail.com

Review

逆流以及物理性的傷害都可能使前列腺產生各種不同的發炎，而逐漸形成慢性前列腺發炎[3]。

在 Kramer 的研究當中指出，前列腺可能因為微生物的侵入而產生一些自體抗原，激發了免疫反應而造成發炎作用的進行，間接也促使了前列腺腺體細胞的增生(圖1)。其中被活化的T細胞促成前列腺內生長因子的製造，以及前列腺的增生。T細胞會經由釋放 IL-17、IFN-g、IL-2、IL-4、IL-13、FGF-2，間接的使得前列腺內產生大量的 IL-6、IL-8 及 IL-15。這些充滿細胞激素的內含物，導致前列腺環境的改變，進而促進腺體的生長。因此他的結論是良性前列腺肥大，可能是一個與免疫相關的發炎性疾病[2]。

慢性發炎與慢性前列腺發炎及慢性骨盆疼痛症候群

在一項有關前列腺慢性發炎及慢性骨盆疼痛症候群(chronic pelvic pain syndrome, CPPS)的研究指出，在前列腺基質裡初步的發炎反應，會導致前列腺內的纖維肌肉組織生長。而IL-8會促進纖維細胞生長因子(fibroblast growth factor 2, FGF-2)在前列腺基質的增加。而由於病人可能是基因因素，導致具有較低的全身性IL-10濃度，無法有效抑制發炎作用的進行，使得前列腺腺體內的細胞激素持續產生發炎前反應，因此造成組織的傷害，甚至產生前列腺疼痛的症狀(圖2)[4]。

在一項前列腺慢性疼痛症候群的致病細菌之研究顯示，會致病的大腸桿菌仍然是會造成慢性骨盆疼痛重要的細菌。研究顯示，感染仍然是慢性骨盆疼痛症候群的可能原因。經由微生物的感染使得病人的前列腺內產生一連串的發炎反應，而導致骨盆疼痛。至於嚴重的程度則與入侵細菌種類的強度，以及病人基因體質的強弱息息相關[5]。

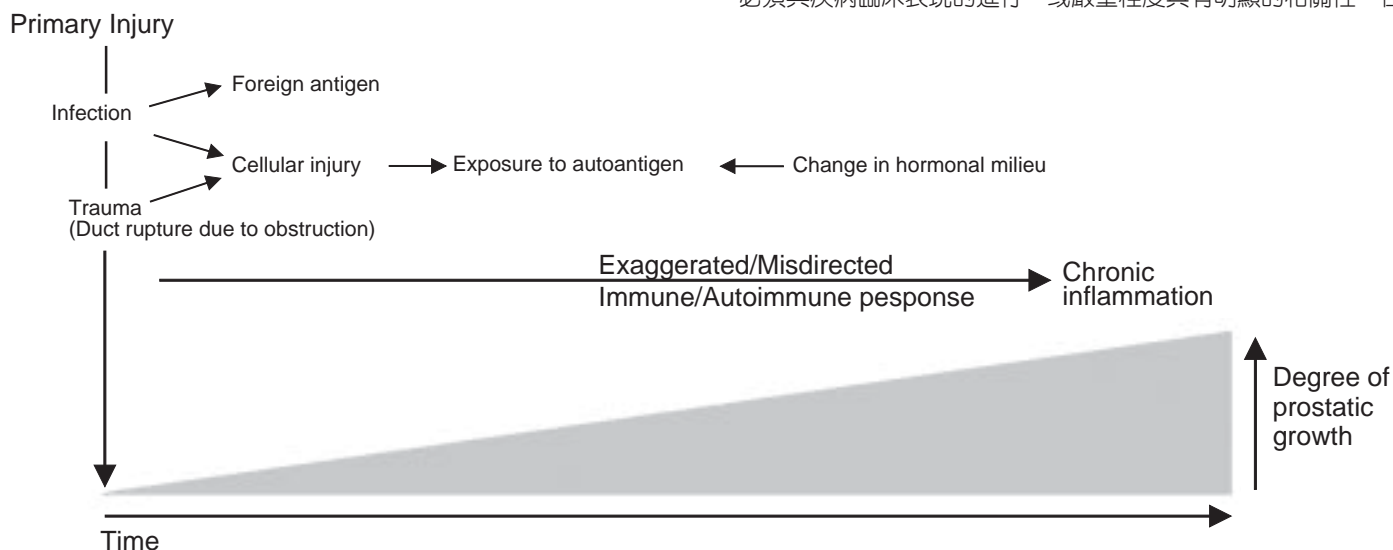


圖1. 前列腺可能因為微生物的侵入而產生一些自體抗原，激發了免疫反應而造成發炎作用的進行，間接也促使了前列腺腺體細胞的增生[2]。

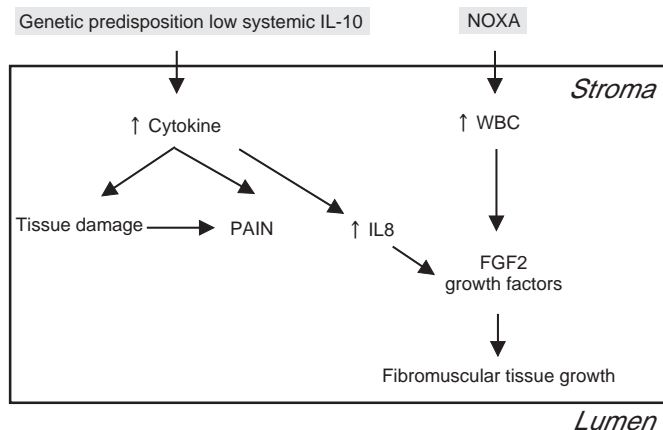


圖2. 前列腺慢性發炎及慢性骨盆疼痛症候群(chronic pelvic pain syndrome, CPPS)的研究，在前列腺基質裡初步的發炎反應，會導致前列腺內的纖維肌肉組織生長。而IL-8會促進纖維細胞生長因子(fibroblast growth factor 2, FGF-2)在前列腺基質的增加[4]。

美國泌尿科醫學會所提出有關慢性前列腺發炎及慢性骨盆疼痛症候群診療指引的報告中指出，一些內分泌的因素會使得病人產生一些細胞激素的不平衡，而產生免疫反應造成前列腺內IFN- γ 、IL-6、IL-8的增加，同時也使得抗發炎反應的IL-10減少。或是經由神經性的發炎，造成前列腺局部的發炎反應，而病人心理上的壓力、焦慮和憂慮也會促成這些發炎反應的惡化，因而造成一個惡性循環，終於產生慢性骨盆疼痛症候群(圖3)[6]。

前列腺結石及C反應蛋白是否可做為慢性前列腺發炎的生物標記

一個良好的生物標記必須要非常具有很好的敏感度及特異性，以做為疾病鑑別診斷的區分。同時，這個生物標記的高低也必須與疾病臨床表現的進行，或嚴重程度具有明顯的相關性。在

Mechanisms in Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome

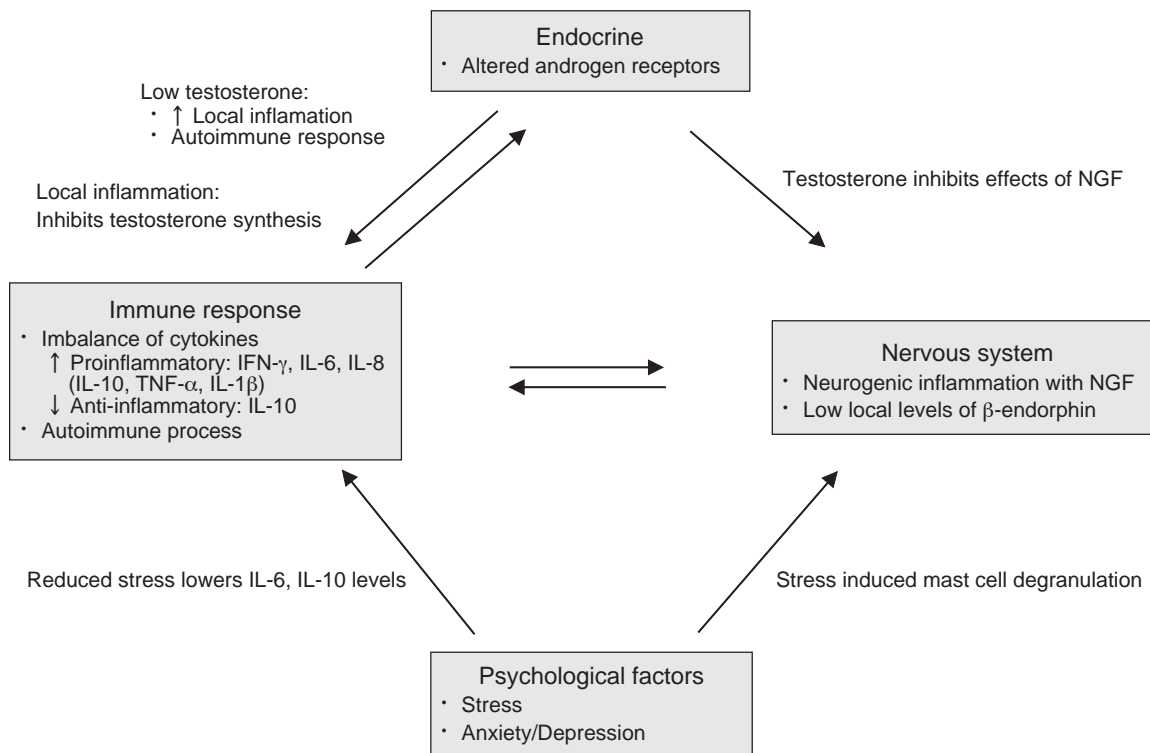


圖 3. 美國泌尿科醫學會所提出有關慢性前列腺炎及慢性骨盆腔疼痛症候群診療指引報告，一些內分泌的因素會使得病人產生一些細胞激素的不平衡，而產生免疫反應造成前列腺內 IFN- γ 、IL-6、IL-8 的增加，同時也使得抗發炎反應的 IL-10 減少[6]。

一項大型的流行病學調查 NHANES III，發現血清 C 反應蛋白 (C-reactive protein, CRP) 濃度與老年男性的下尿路症狀之間，具有統計上有意義的相關性[7]。在這項研究調查中發現，使用年齡調整之後病人的平均血清 C 反應蛋白濃度，在沒有下尿路症狀也沒接受過手術的病人為 0.32 mg/dL，而在具有 3 或 4 種下尿路症狀的男性病人則為 0.35 mg/dL ($p=0.06$)。如果病人只是具有一種或二種下尿路症狀，則其血清 C 反應蛋白濃度為 0.36 mg/dL ($p=0.06$)。

另外在一個前列腺癌預防性治療的研究結果也指出，病人如果具有膀胱儲存的下尿路症狀快速增加，以及最大尿流速的快速降低，可能是由於前列腺內發炎反應所造成[8]。而在國內的另外一項研究，分析一群男性病人具有良性前列腺肥大，在經過藥物治療之後，仍然具有尿意急迫感的下尿路症狀，病人的血清 C 反應蛋白濃度與年齡、習慣、使用藥物，以及各項前列腺變數和尿流速的變數之間的關係[9]。研究結果顯示，經過多變項分析之後，發現這些病人的血清 C 反應蛋白濃度與病人的尿意急迫感之症狀，具有顯著的相關。而且病人也有較多使用抗膽鹼藥物的治療，顯示慢性前列腺炎可能在病人經過藥物治療之後，仍然具有尿意急迫感的下尿路症狀，扮演重要的角色。

有趣的是，中國的另外一項有關良性前列腺肥大病人前列腺液中 Interleukin-8 的研究也顯示，在具有良性前列腺肥大及慢性前列腺炎的病人，前列腺液中 IL-8 濃度顯著的上升[10]。因此 IL-8 可以當作單純前列腺肥大，及前列腺肥大合併有慢性前列腺炎

發炎的可靠生物標記。而在另外一個研究，則是利用儲精囊內的液體，分析其中 IL-8 濃度與慢性骨盆腔疼痛症候群之間的相關性[11]。研究結果顯示，儲精囊的液體 IL-8 濃度明顯的上升，因此 IL-8 似乎可以用來作為診斷前列腺炎慢性發炎，或是慢性骨盆腔疼痛症候群，及良性前列腺肥大之間鑑別診斷，可信任的預測生物標記。

有鑑於以上的一些研究顯示，慢性前列腺炎在良性前列腺肥大以及下尿路症狀之間扮演一個重要角色。因此有人便想到，如果我們使用抗發炎藥物來治療良性前列腺肥大，病人的下尿路症狀是否會有較好的療效。Silverio 等人使用 Refecoxib (COX-2 抑制劑抗發炎藥物)，合併 5 α 原還酶 Finasteride 來治療具有下尿路症狀及良性前列腺肥大的男性病人[12]。結果發現合併 COX-2 抑制劑與 Finasteride，比起單獨使用 Finasteride，在治療後 4 星期的評估，顯示有較好的療效。合併 COX-2 抑制劑及 Finasteride 可以使得病人的臨床症狀較快改善，一直到單獨使用 Finasteride 的效果變為明顯，兩者之間差距才會逐漸縮小。

在另外一項研究，則是使用 COX-2 抑制劑合併甲型交感神經抑制劑 (Doxazosin) 來治療病人的下尿路症狀[13]。在該項研究當中也發現合併使用 COX-2 抑制劑及甲型交感神經抑制劑，比起單獨使用甲型交感神經抑制劑，在病人的膀胱過動症積分 (overactive bladder symptom score, OABSS)、IPSS 總積分、IPSS 尿液儲存積分，以及病人生活品質指數，在治療後都有較為顯著的差異性。

在一項研究良性前列腺肥大病人使用非類固醇抗發炎藥物，以及病人的下尿路症狀和前列腺容積、尿流速、血清前列腺特殊抗原之間的相關性[14]。流行病學調查也顯示，每天使用低劑量或是高劑量的抗發炎藥物(NSAID)的病人，比起沒有使用NSAID的病人，具有中度至嚴重程度的下尿路症狀、較低的最大尿流速、前列腺最大容積 > 30 mL，以及血清前列腺特殊抗原 > 1.4 ng/mL的發生機會，有顯著減少的趨勢。可見抗發炎藥物的使用很可能會經由抑制前列腺內的慢性發炎，而使得病人下尿路症狀得到改善、前列腺不容易長大、病人有較好的排尿，以及較低的血清前列腺特殊抗原。

前列腺結石是良性前列腺肥大症病人在進行前列腺超音波掃描，或是經尿道前列腺刮除術時經常看見的一些變化。長久以來具有前列腺結石的病人常被認為具有慢性前列腺發炎，但究竟前列腺結石的成因為何？以及是否具有臨床的意義或是診療的價值？尚未有明確的結論。在一項韓國的研究顯示，具有較大的前列腺內結石的病人，與病人具有中度的下尿路症狀間，具有顯著的相關性[15]。但是如果病人只有很小的前列腺鈣化，與沒有前列腺鈣化兩組間，則在其下尿路症狀的分析中並沒有統計上的差別。在具有較大前列腺結石的病人，平均年齡較大，其前列腺症狀積分的增加，也只是些微的差距而已。這些相當少比例的差距，是否意味病人真的有明顯的臨床意義，仍然有待進一步的查證。

過去我們也曾針對亞東醫院泌尿外科，具有良性前列腺肥大及前列腺結石的病人進行藥物治療，同時探討具有前列腺結石的病人，是否具有較差或是較好的治療效果。我們由2010年3月至12月，收集了年齡40歲以上沒有身心障礙或是神經性疾病，病人具有下尿路症狀而在經直腸前列腺超音波下，可見到有前列腺結石的病患。所以的病患都接受了尿流速檢查，包括最大尿流速、排尿量，以及使用膀胱掃描測排尿後餘尿(post-void residual, PVR)，和血清前列腺特殊抗原。所有的病人接受Doxazosin 4 mg及Tolterodine 4 mg治療12星期。在21位沒有結石的病患以及102

位有結石的病人中發現，具有前列腺結石的病人，在治療前血清前列腺特殊抗原較高，而在治療後有顯著的降低。下尿路症狀方面，不論有結石或沒有結石的病人，在治療後血清前列腺特殊抗原都有顯著的下降。不過在排尿量方面，只有無結石的病人，在治療後可見排尿量顯著的增加，而有前列腺結石的病患則在最大尿流速方面，治療後有顯著的上升。

在經過年齡的校正之後，我們選擇21位具有前列腺結石的病患，與無結石的病患做進一步的統計分析。結果顯示沒有結石的病患在治療後的下尿路症狀改善較為明顯，治療後排尿量也較多(表2)。研究結果顯示，具有前列腺結石的病人治療前，血清前列腺特殊抗原較高，可能是來自於慢性前列腺發炎。而在經過治療後，血清前列腺特殊抗原降低，可能是來自於前列腺發炎得到改善的結果。而沒有結石病人在治療後排尿量增加，可能是由於具有前列腺結石的病人會因為結石及發炎的因素，使得尿道周圍缺乏彈性，因此在排尿時無法有效的得到放鬆膀胱出口的機會。至於最大尿流速的改善，其實在兩組之間相差並不多。具有前列腺結石的病患，尿流速可以得到改善，是否真的具有臨床意義，仍然需要較高的病人群來做進一步的分析才能得到結論。

這個研究結果告訴我們，不論病人是否具有前列腺結石在經過甲型交感神經抑制劑及抗膽鹼藥物治療後，都可以得到下尿路症狀的改善及尿流速的提升。而沒有前列腺結石的病人，則在治療後可以得到較好的排尿量增加。慢性前列腺發炎以前列腺結石，以及下尿路症狀之間的真實關係，仍然有待以後更進一步的研究才能得知。如果良性前列腺肥大真的與前列腺內的慢性發炎具有密切的關係，使用藥物來治療前列腺內的慢性肥大，應該可以有有效的減少病人的下尿路症狀，改善排尿的情況，而使得病人免於接受前列腺切除手術的痛苦。

未來展望

良性前列腺肥大是男性相當擔心的一個疾病，年紀的老化使

表 2. 沒有結石的病患在治療後的下尿路症狀改善較為明顯，治療後排尿量也較多

	Non-calculi (N=21)			Calculi (N=102)			PAIR (N=21)	
	Mean (±SD)		P-value	Mean (±SD)		P-value	P-value	
	Before	After		Before	After		Before	After
IPSS	16.8±8.23	5.1±6.34	0.000	18.4±7.8	7.4±8.6	0.000	0.940	0.002
TPV	32.8±14.1	35.2±20.4	0.592	40.1±22.4	37.4±21.9	0.053	0.941	0.677
PSA	2.1±1.9	2.7±2.9	0.183	6.2±2.5	2.1±2.3	0.020	0.417	0.551
Volume	286.2±183.9	367.3±191.4	0.023	225.3±144.8	253.3±167.7	0.085	0.613	0.019
Qmax	12.4±5.1	14.6±3.2	0.065	12.6±7.5	14.6±7.4	0.022	0.381	0.837
PVR	41.6±28.6	91.0±72.7	0.570	80.2±104.8	64.2±99.4	0.180	0.255	0.028

IPSS= International Prostate Symptom Score; TPV= total prostatic volume; PSA= prostatic specific antigen; Qmax= maximum flow rate; PVR= post-void residual

得前列腺逐漸增大，而下尿路症狀也隨之變為嚴重，影響到生活品質。過去在良性前列腺肥大與慢性發炎的研究當中，已經有了相當好的成果。顯示良性前列腺肥大組織中，慢性前列腺炎存在確實與前列腺容積的增加，以及下尿路症狀的嚴重程度，具有密切的相關性。未來我們應該在一些生物標記，例如：血清C反應蛋白與膀胱存儲症狀，及尿意急迫感的症狀改善之間進一步的研究。或許我們可以針對病人在治療接受經尿道前列腺切除手術前後的血清C反應蛋白改變，來探討血清C反應蛋白的角色，和造成血清C反應蛋白上升的真正病理機轉。

我們也可以經由單獨使用甲型交感神經抑制劑、單獨使用5 α 原還酶，或是合併兩種藥的治療良性前列腺肥大及下尿路症狀，並且比較血清C反應蛋白在治療前後的改善，來探討血清C反應蛋白的減少與症狀改善之間的關係，以及藥物治療種類是否可以影響血清C反應蛋白的濃度。對於良性前列腺肥大下尿路症狀病人，治療效果良好與治療效果不好的病人，其血清C反應蛋白濃度的高低是否具有預測的價值，或許也是我們可以進行研究的一個重點。

參考文獻

- Nickel JC, Roehrborn CG, O'Leary MP, Bostwick DG, Somerville MC, Rittmaster RS: The relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: Examination of baseline data from the REDUCE trial. *Eur Urol* 2008; **54**:1379-1384.
- Kramer G, Mitteregger D, Marberger M: Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease? *Eur Urol* 2007; **51**:1202-1216.
- De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, et al: Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007; **7**:256-269.
- Dellabella M, Milanese G, Sigala S, et al: The role of the prostatic stroma in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Inflamm Res* 2009; **58**:829-836.
- Rudick CN, Berry RE, Johnson JR, et al: Uropathogenic *Escherichia coli* induces chronic pelvic pain. *Infect Immun* 2011; **79**:628-635.
- Pontari MA, Ruggieri MR: Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2008; **179**(5 Suppl):S61-S67.
- Rohrmann S, De Marzo AM, Smit E, Giovannucci E, Platz EA: Serum C-reactive protein concentration and lower urinary tract symptoms in older men in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Prostate* 2005; **62**:27-33.
- St Sauver JL, Sarma AV, Jacobson DJ, et al: Associations between C-reactive protein and benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptom outcomes in a population-based cohort. *Am J Epidemiol* 2009; **169**:1281-1290.
- Liao CH, Chung SD, Kuo HC: Serum C-reactive protein levels are associated with residual urgency symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia after medical treatment. *Urology* 2011; **78**:1373-1378.
- Liu L, Li Q, Han P, et al: Evaluation of interleukin-8 in expressed prostatic secretion as a reliable biomarker of inflammation in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2009; **74**:340-344.
- Penna G, Mondaini N, Amuchastegui S, et al: Seminal plasma cytokines and chemokines in prostate inflammation: Interleukin 8 as a predictive biomarker in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2007; **51**:524-533.
- Di Silverio F, Bosman C, Salvatori M, et al: Combination therapy with rofecoxib and finasteride in the treatment of men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol* 2005; **47**:72-79.
- Ozdemir I, Bozkurt O, Demir O, Aslan G, Esen AA: Combination therapy with doxazosin and tenoxicam for the management of lower urinary tract symptoms. *Urology* 2009; **74**:431-435.
- 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**:760-768.
- Kim WB, Doo SW, Yang WJ, Song YS: Influence of prostatic calculi on lower urinary tract symptoms in middle-aged men. *Urology* 2011; **78**:447-449.