

페이로니 병의 병태생리와 자연사 (Pathophysiology and Natural History of Peyronie's Disease)

박민구*

인제대 서울백병원 비뇨의학과

*Corresponding author: uromgpark@gmail.com

1. 서론

페이로니 병은 음경 해면체의 백막에 후천적으로 발생하는 섬유화 질환으로 음경의 굴곡, 함입(indentation), 결절(plaque)의 촉진, 모래시계형의 기늘어짐, 음경 길이의 단축 등이 단독 혹은 복합적으로 나타날 수 있다. 음경의 변형과 통증이 동반될 수 있으며, 성교 시 음경 삽입이 어려워지고 발기력 저하가 동반될 수 있다 [1]. 환자와 파트너 모두 성생활의 어려움으로 인해 우울증과 자존감의 하락, 관계 형성의 어려움 등이 발생하게 되어 삶의 질 저하를 가져올 수 있다 [2].

대략적으로 남성의 1-9%에서 발생하는 것으로 알려져 있으나 [2], 병 자체를 드러내고 싶지 않아 하는 경향과 일반적인 건강 검진 시 잘 체크되지 않는 점, 그리고 증상이 있더라도 이를 나이에 따른 자연스런 변화로 받아들이는 경우들이 있어 실제 유병률은 이보다 높을 가능성이 있다 [1].

환자의 2/3는 40-60세 사이(평균 53세)이고, 나이가 들면서 유병률이 증가하나 18세와 같이 어린 나이의 환자 사례도 보고된 바 있다 [3]. 40세 이하에서 발생할 경우에 보다 많은 음경 결절이 관찰되고 복합적인 굴곡을 보이는 경우가 많으며, 급작스럽게 병이 진행되는 양상을 띠는 것으로 알려져 있다 [4].

페이로니병의 병태 생리에 대해서 그간 여러 연구들이 진행되어 왔지만, 아직도 충분히 그 기전이 규명된 것은 아니다. 여러 병태생리의 최종 단계가 결국 scarring이라고 하는 섬유화 조직의 형성인데, 이 결절들은 과도한 콜라겐을 함유하고 elastic 조직의 감소 혹은 분절의 특성을 보이며 석회화 및 골화 등이 동반되어 나타나기도 한다. 이러한 변화들은 유전학적 취약성, 손상, 그리고 동반된 염증반응들 사이의 상호작용으로 인해 발생하는 것으로 추정되고 있다 [1].

여기서는 이와 관련된 페이로니 병의 병태 생리 및 자연사에 대한 내용을 소개하고자 한다.

2. 본론

2.1. 병태생리

Buckling trauma와 같이 성교 시 발기된 음경에 반복적인 미세 손상이 가해지는 것이 하나의 원인이 될 수 있다. 이러한 미세 손상은 국소 조직에 혈액의 혈관 외 누출(extravascular leakage)을 일으키고, 이로 인한 혈전의 형성은 fibronectin과 fibrin의 축적으로 이어지게 된다. 이는 염증



The Association of Korean Urologist
2(3):92-97, 2021
URL: www.urodigest.com

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.

Copyright © 2021 by The Association of Korean Urologist. All Rights Reserved.

관련 사이토카인 및 성장 인자들의 upregulation으로 matrix protein의 과발현으로 이어질 수 있으며, TGF-beta-1의 upregulation과 antifibrotic factor들의 downregulation 및 reactive oxygen species (ROS)의 생성으로 비정상적인 상처 회복 프로세스로 이어지게 되어 음경 결절 형성으로 이어진다는 가설이다 [5].

페이로니 병의 음경 결절의 석회화는 fibroblast와 myofibroblast의 osteogenic 분화로 인해 나타나며, TGF-beta-1, 만성 염증, 산화 스트레스(oxidative stress)와 다른 profibrotic factor들에 의해 유발되는 것으로 추정된다. 페이로니 병 발병 초기에는 free radical의 형태로 산화 스트레스의 증가가 일어나고, 섬유화 사이토카인의 과발현 및 collagen 생성과 전사 증가 등이 유도된다. 추가적으로 TGF-beta-1은 collagenase를 직접적으로 방해하고 콜라겐 생성을 촉진 하며, ROS level을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 또한, ROS와 TGF-beta-1은 콜라겐 이외의 다른 extracellular matrix proteins의 과잉 생성의 중개자 역할을 한다. NF-kB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) 역시 음경 결절 내의 콜라겐 과잉 생성에 기여 하는 것으로 알려져 있다 [6].

페이로니 병에서 과도한 NO의 생성(iNOS mediated)도 음경 해면체 조직에 좋지 않은 영향을 끼칠 수 있다. Free radical chain reaction은 다른 만성적인 염증 반응에서처럼 oxidative 및 nitrosative stress와 관련이 있는데, 염증반응으로 인해 NO의 농도가 증가하게 되면, reactive nitrogen species (RNS)가 세포 및 기관의 기능 부전을 일으키는 lipid peroxidation, DNA fragmentation, 단백질 손상 및 질소화 등의 과정을 통해 음경 해면체 근육에 세포독성(cytotoxic) 효과를 유발하게 된다 [6].

(1) 위험요인

페이로니 병은 Dupuytren 구축과 강한 연관성이 있는 것으로 알려져 있다. 약 20%의 페이로니 병 환자들이 상염색체 우성의 섬유화증을 나타낸다는 보고가 있다 [7]. 페이로니 병의 가족력은 환자들의 2%에서 나타난다고 하나 실제 페이로니 병에 대해 가족들에게 이야기하는 경우가 드물기 때문에 실제 가족력은 더 높을 가능성이 있다. Paget 병을 가지고 있는 경우 일반적인 인구보다 페이로니 병 유병률이 높다는 보고도 있다. 발바닥 근막 구축과 고실경화증(Tympanosclerosis), 통풍, 베타 차단제의 사용도 페이로니 병과 관련이 있는 것으로 보고되고 있으며, 근치적 전립선 절제술, 요도에 대한 기구 조작 등도 페이로니 병 유발과 관련되어 있다고 알려져 있다. 페이로니 병 환자의 20% 이상 이 당뇨가 있으며, 동맥 질환의 위험인자를 가지고 있다. 페이로니 병과 흡연, 페이로니 병과 고혈압 간에도 관련성이 있는 것으로 보고되고 있다 [8].

(2) 유전(Inheritance)

주로 증례보거나 쌍둥이에 대한 연구로 유전학적 가족 연구가 1979년부터 시작되어 주로 80년대에 발표되었다. 대상자 수도 적게는 한 가정에서 많게는 51명의 환자를 대상으로 진행되었고, 대부분 HLA-B27 항원에 대한 연구를 시행하였다 [9]. 명확한 관련성이 있어 보이는 연구 결과부터 관련성을 발견하지 못한 연구까지 다양한 결과들이 도출되었다. 가족 연구를 진행할 때 페이로니 병 환자들은 본인의 질환을 가족들에게 이야기를 하는 경우가 드물기 때문에 실제 보다 가족력과 관련된 부분들이 과소평가되었을 가능성도 존재한다 [1].

(3) 염색체 불안정성 및 유전 관련 연구들(Chromosomal Instability and Genetic Association Studies)

주로 페이로니 병 환자의 음경 결절에서 시행한 세포 배양을 통해 염색체 이상에 대한 연구가 진행되었다. 7,8번 염색체증이나 y 염색체 결손 [10], 염색체 불안정성 등 몇몇 염색체 이상에 대한 보고가 있었으며 rs1800471 [11], 7번 염색체의 WNT2 유전자 등의 변이[12]를 case control study를 통해 보고한 바 있다.

(4) 후생유전학적 측면

후생유전학(epigenetics)은 유전자의 염기서열이 바뀌지 않아도 염색질 구조의 변화를 일으켜 다음 세대로 전달될 수 있는 유전이 가능한 형질이나 표현형에 대해 설명할 때 사용되는 개념이다. 또 발생과정 중 한 세포에서 분비된 신호가 이웃 세포의 특정 유전자 발현을 개시하게 하여 이 세포가 특정 운명을 가지도록 유도하는데, 이러한 유도 신호가 사라진 뒤에도 세포가 복제를 반복하는 동안 염기서열의 변화나 신호 개시 없이 유전자의 발현 양상을 유전하게 만드는 현상을 후생유전적 조절(epigenetic regulation)이라고 한다. 페이로니 병 환자의 결절에서 추출된 fibroblast내에는 histone deacetylase (HDAC) 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10과 11의 발현이 정상 조직보다 높게 나타났으며, HDAC 7을 knockdown 시키는 것은 TGF-beta 1에 의해 fibroblast가 myofibroblast로 변형되는 것을 억제하며 또한 TGF-beta 1에 의해 extracellular matrix 단백질이 생성되는 것도 방해하는 것으로 나타났다. 그 밖에도 2000년대 초반부터 현재까지 페이로니 병과 관련하여 MMP, MCP1, EGR, Ubiquitin, collagenase IV, ATF4, SMAD7과 같은 여러 유전자에서 differential gene expression 연구 결과들이 보고된 바 있다 [13].

(5) 전임상 실험 모델

In vitro 세포 배양 실험에서 페이로니 병 환자와 그렇지 않은 사람들의 음경 해면체 백막의 결절과 정상 조직 등에서 채취한 fibroblast를 TGF-beta 1에 노출시켜 myofibroblast로의 전환 등을 살펴본 연구가 있었으며 [14], 쥐의 음경에 TGF-beta 1을 주사하여 거기서 생긴 결절이 페이로니 병 환자의 결절과 조직학적으로나 생화학적으로 유사함을 밝혀낸 in vivo 실험도 있었다 [15]. 쥐의 음경에 손상을 가하기 위해 수술적 절개를 가한 후 변화를 살펴봤을 때 페이로니 병 급성기와 유사한 조직학적 변화를 관찰할 수 있었다고 하며 [16], chlorhexidine gluconate와 15% 에탄올을 함께 여러 번 음경에 주사를 시행하였을 때 smooth muscle alpha-actin과 TGF-beta 1이 증가되는 것을 관찰할 수 있었다 [17].

2.2. 페이로니병의 자연사

(1) 급성기

발기가 없는 상태에서도 음경의 통증이 있으며 음경 변형과 관련된 활발한 변화가 나타날 수 있어 이 시기에 수술적 치료를 하는 것은 권장되지 않는다. 대개는 음경의 통증은 페이로니 병이 시작되고 12-18개월 정도 경과하면 자연히 사라진다 [4].

(2) 만성기

통증은 없어지고 음경의 변형은 안정화 된다. 페이로니 병이 어떤 식으로 진행되는지는 개인마다 차이가 있고 일부 연구에서 50% 정도가 자연스럽게 병이 소실된다 라고 보고한 바도 있지만 페이로니 병의 자연사에 대해서는 명확하게 알려져 있는 것이 없다. 연구가 많이 진행되어 있지 않고 관련된 몇몇 연구 결과들은 아래와 같다 [4].

(3) 페이로니 병 자연사 관련 임상 연구들

1990년대 미국 UCLA대학병원에서 페이로니 병 환자 97명을 대상으로 조사한 결과 질병의 유병 기간은 3개월에서 8년 사이였고, 음경의 변형 상태는 의사가 직접 진찰하지 않고 환자들이 작성한 자가설문에 의존하였는데, 그 결과 47%는 증상의 변화가 없었고 13%는 질병이 호전되었으며, 40%는 증상이 악화되었다고 보고하였다 [18].

2000년대 초반 307명의 페이로니 병 환자들에 대해 시행한 후향적 연구는 페이로니 병에 대한 치료를 받지 않기로 결정한 63명의 환자 데이터를 분석하였는데, 여기서 음경의 변형 정도는 음경해면체 내 발기 유발 약제 주사를 통해 발기를 유발하여 평가하거나, 이에 반응이 없을 시 진공흡입기를 통해 발기를 유발하여 측정하였으며, 67%의 환자는 추적 기간 동안 음경 변형에 아무런 변화가 없었고, 30%는 악화를 3%는 완전한 증상의 소실이 있었다고 보고하였다. 질병이 진행되는 환자들의 특성은 대체로 젊고(47.5세 vs 62.7), 성기능이 좋은 경우였고, 음경해면체 주사나 손의 자극에 반응을 잘하거나 혈관 위험 인자들을 가지고 있는 경우가 더 많은 것으로 나타났다 [19].

페이로니 병이 발병한지 6개월 이내의 환자 246명을 1년간 추적 관찰한 Mulhall 등의 연구에서는 음경 변형을 Trimix 주사 후 발기를 유발한 상태에서 평가를 하였고, 추후 검사에서 5도 이상 만곡의 각도 변화가 발생한 경우를 음경 변형에 변화가 발생한 것으로 정의하였다. 추적 시작 시점에서 32%의 환자들이 어느 정도 이상의 발기부전을 호소하고 있었고, 1년 후 추적 검사에서 무발기 상태에서 음경을 당겨서 늘려 측정한 길이는 12.2 cm에서 11.4 cm로 유의하게 짧아졌고, 12% 환자만 증상의 호전을 보였고, 40-48%의 남성은 음경 만곡이 더 심해졌으며, 나머지 환자는 큰 변화가 없었다. 페이로니 병이 좋아졌다고 보고한 사람들의 음경 만곡 호전 정도는 평균 15도 내외였다 [4].

페이로니 병 진단 당시 음경 초음파 소견을 가지고 hyperechoic lesion이 acoustic shadow 동반 없는 경우를 그룹 A, 산란된 석회화 부분이 hyperechoic lesion과 같이 있으면서 acoustic shadow가 동반되는 경우를 그룹 B, 명확한 석회화가 동반된 hyperechoic 한 결절이 acoustic shadow와 동반된 경우를 그룹 C로 구분하였을 때, 심혈관 질환의 위험 인자는 3그룹 간에 차이가 없었고, 추적 시점에서 음경 결절의 크기는 그룹 A에서 C로 갈수록 컸으며 음경 만곡도 그룹 A부터 C로 갈수록 심한 것으로 나타났다. 12개월째 추적 검사했을 때에도 결절 크기와 만곡도가 그룹 C로 갈수록 심한 것으로 나타났다. 음경 혈관 이상 존재 여부는 추적 시작 시점에서 그룹 C로 갈수록 그 비율이 높았고, 12개월째 추적 검사 시에도 3그룹 모두 처음보다 그 비율이 높아졌다. 이 연구의 저자들은 자연스러운 증상의 호전은 명확한 결절 및 석회화가 나타나기 전의 급성기에서만 관찰되며 급성기 환자는 보존적 치료로 증상 호전에 도움을 받을 수 있지만 안정기에 접어든 이후에는 수술적 치료를 시행 받는 것이 증상 호전의 유일한 방법이라 설명하고 있다 [20].

페이로니 병 치료를 하지 않았을 때 음경 변형이 안정화되거나 호전되는 사람들의 특성에 관한 예측 인자 연구에서는 176명의 페이로니 병 환자를 대상으로 치료 없이 12개월 째 추적 검사를 해서 처음과 12개월 째 음경 변형 여부를 10도 기준으로 판단하였는데, 병원 내원 당시가 증상 발현으로부터 얼마나 경과하였는지 여부에 따라 6개월 미만, 7-12개월, 13-18개월의 세 그룹으로 구분하였고 그룹 간 비교를 진행하였다. 첫 내원 시 평균 음경 만곡도는 42도였고, 67%의 환자는 12개월 후 음경 변형 정도에 있어 변화가 보이지 않았다. 12%의 환자만 증상 호전이 있었는데, 27도 정도 개선이 되었고, 21%는 오히려 증상이 악화되었는데, 평균 22도 정도 악화를 나타냈다. 증상 발현부터 병원 내원에 이르기까지의 기간으로 분류한 3그룹 간의 비교에서는 A에서 C그룹으로 갈수록(증상 발현으로부터 병원 내원까지 기간이 길수록) 12개월 째 추적 검사에서 음경 변형의 변화가 없는 비율이 컸고, 기간이 짧을수록 호전과 악화의 가능성이 높아지는 것으로 나타났다. 증상이 안정화 되는데 기여하는 인자는 증상 발현으로부터 내원까지의 기간이 6개월 이상으로 긴 경우 그리고, 나이가 10살 증가할수록 안정화 되는 경향을 보였고, 증상 향상과 관련된 인자는 6개월 이내에 내원한 경우 그리고, 나이가 10살 감소할수록 그러한 경향을 보이는 것으로 나타났다. 그 외에 만곡의 방향, 음경 통증의 유무 그리고 음경 도플러 초음파 검사 상 결절 내의 석회화 유무는 증상의 안정화 및 변화와 상관 관계가 없는 것으로 나타났다 [21].

3. 결론

페이로니 병의 병태생리는 아직도 확실히 밝혀진 것은 아니다. 음경 해면체의 미세손상으로 인한 혈전의 생성은 fibronectin과 fibrin의 축적을 도모하게 되고 이로 인한 염증 세포들의 집합은 ROS의 생성을 일으키며 iNOS에 의한 과도한 NO의 생성과 RNS (nitrosative stress) 등은 음경 해면체 조직의 fibroblast 및 myofibroblast의 증가와 백막 사이의 콜라겐 축적을 통해 페이로니 병의 진행을 불러일으킨다. 유전, 염색체 불안정성, 후생유전학적 측면, 차별적인 유전자 발현 등도 페이로니 병의 병태 생리에 관여 하는 것으로 보이며 과거로부터 잘 알려져 있는 Dupuytren's 구축, 당뇨병이나 다른 동맥 질환 관련 위험 인자들, 그리고 고혈압과 흡연이 페이로니 병과 또한 깊은 연관성이 있는 것으로 알려지고 있다.

이러한 페이로니 병의 자연사와 관련해서는 음경의 길이는 결국 처음보다 다소 짧아지게 되며, 매우 일부의 환자들만이 증상의 호전을 보이게 된다. 또한 초음파 검사 상 음경 결절의 echogenicity 정도와 acoustic shadow 존재 여부가 질병의 안정화를 예측하는데 도움이 될 수 있으며 특히, 공고한 석회화를 동반한 결절이 생성되기 이전의 급성기에 서만 자연적인 질병의 해소를 기대해볼 수가 있다. 또한, 환자의 나이와 증상 발현으로부터 병원 내원하기 까지의 기간 등도 페이로니 병의 안정화 및 증상 향상과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 향후에도 페이로니 병의 병태생리 및 자연사와 관련해서는 많은 연구들이 진행되어야 할 것으로 생각된다.

References

1. Sharma KL et al., The Etiology of Peyronie's Disease: Pathogenesis and Genetic Contributions, *Sex Med Rev*, 2020
2. Dibenedetti DB et al., A population based study of Peyronie's disease: Prevalence and treatment patterns in the United States, *Adv Urol*, 2011
3. Rhoden EL et al., A cross-sectional study for the analysis of clinical, sexual and laboratory conditions associated to Peyronie's disease, *J Sex Med*, 2010
4. Mulhall JP et al., An analysis of the natural history of Peyronie's disease. *J Urol*, 2006
5. Paulis G et al., Inflammatory mechanisms and oxidative stress in Peyronie's disease: therapeutic "rationale" and related emerging treatment strategies, *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2012
6. Gonzalez-Cadavid NF et al., Gene expression in Peyronie's disease, *Int. J. Impot. Res*, 2002
7. Carrieri MP et al., A case-control study on risk factors for Peyronie's disease, *J Clin Epidemiol*, 1998
8. La Pera G et al., Peyronie's disease: Prevalence and association with cigarette smoking. A multicenter population-based study in men aged 50-69 years, *Eur Urol*, 2001
9. Willscher MK et al., The association of histocompatibility antigens of the B7 cross-reacting group with Peyronie's disease, *J Urol*, 1979
10. Somers KD et al., Chromosome abnormalities in Peyronie's disease, *J Urol*, 1987
11. Hauck EW et al., Prospective analysis of single nucleotide polymorphisms of the transforming growth factor beta-1 gene in Peyronie's disease, *J Urol*, 2003
12. Dolmans GH et al., WNT2 locus is involved in genetic susceptibility of Peyronie's disease, *J Sex Med*, 2012
13. Kang DH et al., Silencing histone deacetylase 7 alleviates transforming growth factor-beta1-induced profibrotic responses in fibroblasts derived from Peyronie's plaque, *World J Mens Health*, 2018
14. Mateus M et al., Understanding the role of adenosine receptors in the myofibroblast transformation in Peyronie's disease, *J Sex Med*, 2018

15. Chung E et al., Rat as an animal model for Peyronie's disease research: A review of current methods and the peer-reviewed literature, *Int J Impot Res*, 2011
16. El-Sakka AI et al., The effect of surgical trauma on rat tunica albuginea, *J Urol*, 1998
17. Jiang H et al., Repeated micro-trauma of the penile tunica albuginea: A new animal model of Peyronie's disease, *Urol Int*, 2018
18. Gelbard MK et al., The natural history of Peyronie's disease, *J Urol*, 1990
19. Kadioglu A et al., A retrospective review of 307 men with Peyronie's disease, *J Urol*, 2002
20. Athanasios Bekos et al., The natural history of Peyronie's disease: an ultrasonography-based study, *Eur Urol*, 2008
21. Berookhim BM et al., Deformity stabilization and improvement in men with untreated Peyronie's disease, *BJU Int*, 2014