남성 하부요로증상 환자에서 전립선 크기가 Tamsulosin의 효과에 미치는 영향

고려대학교 의과대학 비뇨기과학교실, *울지대학교 의과대학 비뇨기과학교실

배재현 · 김대경* · 이정구

Influence of Prostate Volume in the Medical Treatment of Male Lower Urinary Tract Symptoms with Tamsulosin

Jae Hyun Bae, Dae Kyung Kim* and Jeong Gu Lee

From the Department of Urology, College of Medicine, Korea University, Seoul,

*Eulji University, Daejeon, Korea

Purpose: To evaluate the influence of prostate volume on the changes of International Prostate Symptoms Score (IPSS) and other clinical parameters in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) undergoing tamsulosin treatment.

Materials and Methods: Patients were evaluated initially by IPSS/QoL questionnaire, digital rectal examination (DRE), transrectal ultrasonography (TRUS), urinalysis, serum prostate-specific antigen (PSA), maximal urine flow rate (Qmax) and post-void residual urine (PVR). Patients were grouped according to baseline prostate volume (PV): $PV < 20$ ml (group A), $20 \text{ ml} \leq PV < 30$ ml (group B), $30 \text{ ml} \leq PV < 40$ ml (group C), $PV \geq 40$ ml (group D). All the patients were given tamsulosin 0.2 mg per day. After 8 weeks of tamsulosin treatment, clinical efficacy was determined by changes of IPSS/QoL scores, Qmax and PVR volumes.

Results: Overall 672 patients were enrolled initially and 580 patients have finished the protocol. After treatment, total IPSS score was decreased by 6.2 point (31.7%) and Qmax was increased by 1.8ml/sec (29.7%). When clinical outcomes were compared according to the different PV groups, there were no statistically significant differences among groups except significant Qmax changes between group B and D.

Conclusion: Clinical efficacy of short term tamsulosin medication is not affected by the prostate volume. It may be necessary that the results of this study should be confirmed in further long term follow-ups. (J. Korean Continence Society 2007;11:54-58)

Key Words: Prostate volume, Efficacy, Tamsulosin, Lower urinary tract symptoms

서 론

교신저자 : 이정구, 고려대학교 안암병원 비뇨기과
서울시 성북구 안암동 5가 126-1 ☎ 136-705
Tel: 02-920-5367, Fax: 02-928-9876
E-mail: jeongkl@kumc.or.kr
접수일: 2007년 4월 17일, 채택일: 2007년 6월 4일

전립선비대증은 40세 이후 흔하게 발견되며, 임상적으로 하부요로증상을 유발한다. 전립선의 크기가 증가하고, 전립선 및 방광경부의 평활근의 긴장도가 증가함에 따라 소변

배출의 정체를 유발하여 하부요로증상이 발생한다고 알려져 있지만 그 외에도 여러가지 가설들이 제시되고 있다. Abrams (1)는 하부요로증상의 발생기전으로 전립선에 의한 요도폐쇄 외에도 방광의 수축력 저하, 방광의 불안정성 등의 원인을 제시하였으며, 이 경우 폐색의 치료 후에도 하부요로증상이 지속되는 빈도가 적지 않다고 하였다. 즉 전립선의 크기는 남성 하부요로증상을 유발하는 유일 인자가 아니며, 하부요로증상의 치료에 있어서도 전립선의 크기의 감소는 일차적인 치료목표가 될 수 없다. 실제로 남성에서 신경학적 원인을 배제한 하부요로증상은 흔히 방광출구폐색에 기인한다고 알려져 있음에도 불구하고 실제로는 폐색이 없는 경우가 있다. 그러므로 하부요로증상의 치료효과에 있어 전립선의 크기는 크게 영향이 없을 것으로 생각된다.

전립선비대증으로 인한 하부요로증상의 일차적인 치료로 일반적으로 약물치료가 권장되고 있으며, 전립선 및 방광경부의 평활근의 긴장도를 완화시키는 $\alpha 1$ -아드레날린 억제제와 전립선의 크기를 감소시키기 위한 목적으로 사용되는 5 α -환원효소억제제가 단독 또는 복합요법으로 널리 사용되고 있다 (1,2). 단독요법으로 5 α -환원효소억제제의 효과는 전립선 크기와 밀접한 관계가 있으며, finasteride의 경우 환자의 전립선 크기가 30 ml 이상인 경우에 더 높은 효과를 기대할 수 있다 (3,4). 알파 아드레날린수용체 중 선택적으로 $\alpha 1A$ 수용체를 억제하는 것으로 알려져 있는 tamsulosin은 전립선비대증으로 인한 하부요로증상의 치료에 널리 공인되어 사용되고 있다 (5). 그러나 하부요로증상 환자에서 전립선 크기가 tamsulosin의 효과에 미치는 영향에 대한 자료는 많지 않은 실정이다. 이에 저자들은 다기관 공동연구를 통해서 전립선 크기가 tamsulosin의 효과에 미치는 영향에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

2004년 5월부터 7월까지 13개 종합병원에서 본 다기관 공동 임상연구를 시행했다. 피험자 선정기준은 최근 6개월 이상 하부요로증상이 있는 남성 환자 중 나이 40세 이상, IPSS 증상점수가 8점 이상, 최근 3개월 동안 전립선비대증으로 인해 약물을 복용한 적이 없고, 서면동의서에 자의로 서명한 환자를 대상으로 하였다. 제외기준으로는 알파억제제에 과민성이 의심되는 환자, 요로결석, 요로협착, 요로감염, 일차적 신장질환, 신경인성 방광 등 전립선비대증 이외의 하부요로증상을 유발할 수 있는 질환의 소인이 있는 환자였다. 또한 심한 심혈관질환, 간기증 저하 (ALT/AST >

100 IU), 신기능저하 (serum creatinine > 3.0 mg/dl), 전립선암, 방광암 등 진행성 기저질환을 가진 환자, 기립성 저혈압, 치매, 우울증의 소인이 있는 환자도 제외되었다.

내원한 환자가 선정기준에 적합한 예비환자로 판단되면 서면동의서를 받은 후 환자의 기초정보, 병력과 활력징후, 신체검사, IPSS/QoL 설문지, 직장수지검사, 경직장초음파, 소변검사, 전립선특이항원, 최대요속 및 초음파를 이용한 잔뇨량 측정을 시행하였다. 경직장초음파를 통해 측정된 전립선 크기 (prostate volume, PV)에 따라 환자를 4개의 군으로 분류하였다 (group A; PV < 20 ml, group B; 20 ml ≤ PV < 30 ml, group C; 30 ml ≤ PV < 40 ml, group D; PV ≥ 40 ml). 대상군으로 선정된 환자에게 tamsulosin 0.2 mg을 8주간 처방하였고, 임상적 평가를 위해 IPSS/QoL, 최대요속, 잔뇨량을 측정하였다. 치료 전후의 IPSS/QoL, 최대요속, 잔뇨량을 비교하여 임상효과를 평가하였으며, 일차적 평가지표는 치료 전후의 IPSS/QoL의 차이로, 이차적 평가지표는 치료 전후 최대요속 및 잔뇨량의 차이로 평가하였다. 전립선 크기에 따라 4개의 군으로 분류하여 각 군에서 효과 및 각 군간의 차이를 비교분석하였다. 본 연구에서 얻어진 연구결과들을 분석하기 위해 SPSS 12.0 통계 프로그램을 이용하였고, 각 시점 간 및 군간의 차이에 대해서 요인분석 (two-way mixed model) 및 general linear model 중 repeated measures ANOVA를 시행하였으며 의미 있는 차이를 보이는 지표에 대해서 추가적으로 선별하여 paired t-test 및 one-sample t-test를 시행하였다. p value가 0.05 미만인 경우를 통계학적 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결 과

모두 672명의 대상군이 선정되었으며, 이 중 최종적으로 임상시험을 마친 자는 580명이었다. 중도탈락 92명의 사유의 대부분은 추적관찰의 실패로 모두 65명 (71%)이었고 그 외 병용금지 약제의 복용, 치료 중 연구를 계속할 수 없는 질환의 발생, 환자의 임상시험 거부 등의 이유가 있었다. 총 대상군의 나이는 평균 63.5 ± 8.0 이었고, 초음파로 측정된 전립선의 크기 31.6 ± 13.3 ml였다. 총 대상군에서 투약 전의 IPSS 점수는 19.1 ± 6.8 이었으며 8주간의 투약 후 12.4 ± 6.7 로 의미 있는 호전을 나타냈고 ($p < 0.01$), QoL 역시 투약 전 4.0 ± 1.0 에서 투약 후 2.7 ± 1.1 로 의미 있게 향상되었다 ($p < 0.01$). 투약 전후 최대요속은 12.0 ± 5.9 에서 14.1 ± 6.1 로, 잔뇨량은 39.8 ± 60.8 에서 26.1 ± 40.2 으로 호전되었다 (각 $p < 0.01$).

전립선의 크기로 분류한 4개의 군에서 나이는 서로 통계적인 차이가 없었으며, 투약 전에 시행한 IPSS/QoL 및 최대요속도 역시 서로 통계적인 차이는 없었다. 그러나 전립선 특이항원은 D군이 A군 및 B군보다 높았으며, 투약 전 측정된 잔뇨량은 D군이 다른 세 군에 비해 많았다 (Table 1).

투약 후의 임상효과를 4개의 군으로 분류하여 투약 전과 비교한 결과, IPSS/QoL, 최대요속 및 잔뇨량은 모든 군에서 투약 전에 비해 호전되었다 (Table 2). 각 지표의 호전된 정도를 4개의 군 간에 서로 비교했을 때, IPSS, QoL 및 잔뇨량은 각 군 간에 차이가 없었으나, 최대요속의 경우 D군이 B

Table 1. Baseline characteristics of patients

Mean (SD) variable	Group A (n=95)	Group B (n=241)	Group C (n=191)	Group D (n=145)
Age	62.5 (8.2)	62.4 (8.2)	63.6 (7.9)	65.9 (7.6)
Prostate volume (ml)	17.9 (1.7)	26.6 (3.7)	35.8 (4.2)	47 (9.1)
PSA (ng/ml)*	1.1 (1.0)	1.4 (1.3)	1.8 (1.5)	2.8 (1.7)
IPSS	20.17 (6.8)	18.7 (7.3)	18.7 (6.3)	19.7 (7.2)
QoL	4.2 (1.0)	4.0 (1.0)	3.9 (1.0)	4.0 (1.1)
Qmax (ml/sec)	11.8 (5.9)	12.8 (6.5)	12.3 (5.7)	11.3 (5.3)
PVR (ml) [†]	41.4 (62.5)	26.1 (30.6)	39.8 (70.0)	69.7 (47.3)

PSA: prostate-specific antigen, IPSS: international prostate symptoms score, QoL: quality of life, Qmax: maximal urine flow rate, PVR: post-void residual urine. *Significant different between group A&D, B&D, A&C (all $p < 0.05$), [†]Significant different between group A&D, B&D, C&D (all $p < 0.05$).

Table 2. Clinical outcomes classified by prostate volumes

Mean (SD) variable	Group A	Group B	Group C	Group D
IPSS				
Baseline	20.17 (6.8)	18.7 (7.3)	18.7 (6.3)	19.7 (7.2)
Endpoint	13.5 (7.5)	12.6 (7.3)	12.9 (6.7)	13.1 (6.7)
% Change*	-32.9	-32.5	-31.3	-33.5
p vs baseline	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
QoL				
Baseline	4.2 (1.0)	4.0 (1.0)	3.9 (1.0)	4.0 (1.1)
Endpoint	3.0 (1.3)	2.8 (1.25)	2.9 (1.1)	2.7 (1.1)
% Change*	-29.1	-29.5	-26.8	-31.4
p vs baseline	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Qmax (ml/sec)				
Baseline	11.8 (5.9)	12.8 (6.5)	12.3 (5.7)	11.3 (5.3)
Endpoint	13.5 (6.9)	13.9 (6.5)	14.3 (5.6)	13.9 (5.7)
% Change [†]	14.8	9.1	16.7	23.7
p vs baseline	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
PVR				
Baseline	44.9 (65.2)	25.3 (30.0)	40.2 (73.1)	57.7 (70.3)
Endpoint	35.8 (73.2)	17.5 (19.0)	23.2 (29.3)	36.7 (45.7)
% Change*	-9.1%	-7.8%	-17.1%	-21.1%
p vs baseline	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

IPSS: international prostate symptoms score, QoL: quality of life, Qmax: maximal urine flow rate, PVR: post-void residual urine. *Not significantly different among groups ($p > 0.05$), [†]Significant different between group B&D ($p < 0.05$).

에 비해 의미있는 차이를 보였다 ($p < 0.05$).

고 찰

전립선비대증은 중년 이후 남성에서 생기는 가장 흔한 질환 중 하나로 60세 이상 남성의 경우 50% 이상에서 발생되는 것으로 알려져 있다. 전립선비대증의 치료방법으로 약물, 수술 등 여러가지 치료방법들이 소개되고 있으며 최근 들어서는 레이저 등을 이용한 비침습적인 치료방법들도 많이 소개되고 있다. 전립선비대증의 일차적인 치료방법으로 약물치료가 권장되고 있지만, 실제 임상에서는 전립선의 크기가 큰 경우 수술을 고려하는 경우가 많은 실정이다 (6). 그러나 특별한 합병증이 없는 한 전립선비대증의 일차적 치료는 알파억제제 등의 약물치료가 반드시 선행되어야 한다 (7,8).

선택적 알파억제제인 tamsulosin은 전립선비대증의 치료제로 널리 사용되고 있으며, 효과 및 안정성은 많은 문헌들에 의해 보고되고 있다 (8,9). 그러나 전립선의 크기에 따른 효과에 대한 문헌은 미미한 실정이므로 본 연구는 tamsulosin을 투약했을 때 전립선의 크기가 주관적, 객관적 증상의 호전에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

다른 알파차단제의 경우 전립선의 크기에 따른 임상효과에 차이가 대해 보고된 바 있다. 비 선택적 알파억제제인 terazocin의 경우 최대요속 및 잔뇨량이 호전되었는데, 최대요속의 호전 정도는 전립선의 크기와 관계없었으나, 전립선의 크기가 클수록 잔뇨량이 의미 있게 감소했으므로, terazocin은 전립선 크기에 상관없이 최대요속을 호전시킨다고 보고하였다 (10).

최근 대규모 무작위 위약대조 연구에서도 terazosin은 전립선 크기와 상관없이 대상군의 주관적 증상 점수 및 최대요속을 호전시켰다 (11). 이러한 결과에 따라 몇몇 학자들은 전립선비대증의 일차적 치료로 약물치료를 시행하기 앞서 전립선 크기는 의미가 없으므로 크기를 측정할 필요가 없다고 주장하고 있다. 다른 알파억제제의 경우에도 대규모 임상연구를 통해 terazosin과 유사하게 전립선 크기에 관계없이 임상효과를 나타낸다고 보고하고 있다 (12,13). 본 연구는 다기관 연구로 경직장 초음파 결과에 의거하여 크기 측정을 하였으므로 검사자 간의 결과의 차이가 존재할 수 있다는 한계가 있다. Tamsulosin의 경우 다른 알파억제제와 달리 알파 수용체의 선택적 차단 기전을 가지고 있지만, 상기했던 다른 알파차단제의 임상실험과 유사하게 전립선 크기에 상관없이 최대요속을 호전시킴을 확인할 수 있었다.

전립선의 섬유근육성 기질 (stroma), 전립선 피막과 방광경부에는 평활근을 존재하는데, 이들 평활근은 알파수용체가 자극됨으로서 수축한다. 그러므로 알파억제제로 이들 수용체를 차단하면 전립선 요도부와 방광경부의 평활근의 수축을 억제할 수 있으므로 상대적인 이완작용을 통해서 요류를 호전시킨다. 이러한 기전을 고려했을 때 알파억제제는 효과는 전립선 크기보다는 전립선 및 방광경부에 존재하는 평활근의 밀도에 의해 좌우된다 (14,15). 최근 알파억제제는 방광체부 자체에도 작용하여 방광 내부 압력을 저하시킬 수 있으며 이를 통해 방광자극 증상을 호전시킬 수 있다고 보고되고 있다 (16-18). 이러한 자료들은 알파차단제의 효과가 전립선 크기에 비의존적일 수 있음을 제시하고 있으며 본 연구결과에서도 임상적으로 확인할 수 있었다. 전립선비대증의 치료방향을 결정함에 있어 전립선의 크기는 중요한 요소임이 분명하지만, 일차적 치료로 tamsulosin을 포함한 알파억제제를 사용하는 것은 전립선 크기에 상관없이 하부요로증상을 호전시킬 수 있으며, 전립선의 크기는 수술적 치료 또는 약물치료의 결정인자가 될 수 없을 것으로 생각된다.

결 론

남성 하부요로증상을 호소하는 환자들에게 선택적 알파억제제 tamsulosin을 8주간 투여한 결과 전립선 크기에 관계없이 IPSS/QoL, 최대요속이 호전되었다. 이상과 같은 결과로부터 tamsulosin은 전립선 크기에 관계없이 하부요로증상을 호전시킬 수 있을 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

- 1) Abrams P. In support of pressure-flow studies for evaluating men with lower urinary tract symptoms. *Urology* 1994;44: 153-5
- 2) Marks LS. Use of 5alpha-reductase inhibitors to prevent benign prostatic hyperplasia disease. *Curr Urol Rep* 2006;7:293-303
- 3) Tammela TL, Kontturi MJ. Urodynamic effects of finasteride in the treatment of bladder outlet obstruction due to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1993;149:342-4
- 4) Kaplan SA, McConnell JD, Roehrborn CG, Meehan AG, Lee MW, Noble WR, et al. Combination therapy with doxazosin and finasteride for benign prostatic hyperplasia in patients with lower urinary tract symptoms and a baseline total prostate volume of 25 ml or greater. *J Urol* 2006;175:217-20
- 5) Pool JL, Kirby RS. Clinical significance of alpha1-adrenocep-

- tor selectivity in the management of benign prostatic hyperplasia. *Int Urol Nephrol* 2001;33:407-12
- 6) Stoevelaar HJ, Van de Beek C, Casparie AF, McDonnell J, Nijs HG. Treatment choice for benign prostatic hyperplasia: a matter of urologist preference? *J Urol* 1999;161:133-8
- 7) Smith MS, Schambra UB, Wilson KH, Page SO, Schwinn DA. Alpha1-adrenergic receptors in human spinal cord: specific localized expression of mRNA encoding alpha 1-adrenergic receptor subtypes at four distinct levels. *Brain Res Mol Brain Res* 1999;63:254-61
- 8) Wilt TJ, MacDonald R, Nelson D. Tamsulosin for treating lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic obstruction: a systematic review of efficacy and adverse effects. *J Urol* 2002;167:177-83
- 9) Lyseng-Williamson KA, Jarvis B, Wagstaff AJ. Tamsulosin: an update of its role in the management of lower urinary tract symptoms. *Drugs* 2002;62:135-67
- 10) Becopoulos T, Mitropoulos D, Christofis I. Influence of prostate size on terazosin efficacy. *Int J Urol* 1997;4:358-61
- 11) Boyle P, Robertson C, Manski R, Padley RJ, Roehrborn CG. Meta-analysis of randomized trials of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001;58:717-22
- 12) Oelke M, Hofner K, Berges RR, Jonas U. Drug therapy of benign prostatic hyperplasia syndrome with alpha 1-receptor blockers. Basic principles and clinical results. *Urologe A* 2002;41:425-41
- 13) Mudiya R, Ahmed A. Effect of terazosin on clinical benign prostatic hyperplasia in older adults. *Am Geriatr Soc* 2003;51:424-6
- 14) Shapiro E, Hartanto V, Lepor H. The response to alpha blockade in benign prostatic hyperplasia is related to the percent area density of prostate smooth muscle. *Prostate* 1992;21:297-307
- 15) Mimata H, Nomura Y, Kasagi Y, Satoh F, Emoto A, Li W, et al. Prediction of alpha-blocker response in men with benign prostatic hyperplasia by magnetic resonance imaging. *Urology* 1999;54:829-33
- 16) Durant PA, Lucas PC, Yaksh TL. Micturition in the unanesthetized rat: spinal vs. peripheral pharmacology of the adrenergic system. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;245:426-35
- 17) Yoon DH, Lee JG. The role of peripheral and spinal alpha1-adrenoceptor in bladder overactivity induced by partial bladder outlet obstruction in rat. *Korean J Urol* 2000;41:959-67
- 18) Kim YD, Lee JG. In vitro responses of alpha-adrenergic antagonist of rat detrusor muscle after partial bladder outlet obstruction. *Korean J Urol* 1999;40:458-63