하부요로증상 환자에서 요로선택적 알파수용체 차단제가 방광자극증상에 미치는 영향

계명대학교 의과대학 비뇨기과학교실

장 혁 수 · 박 철 희

Effect of Uroselective α -adrenoceptor Antagonist on Irritative Voiding Symptom in Patients with Lower Urinary Tract Symptom

Hyuk Soo Chang and Choal Hee Park

From the Department of Urology, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: We evaluated the efficacy of the selective α_{1a} and α_{1d} antagonist (tamsulosin 0.2 mg) once daily in the treatment of patient with lower urinary tract symptom (LUTS), especially irritative symptom.

Materials and Methods: A total of 170 men with LUTS were treated for 12 weeks with tamsulosin 0.2 mg/day. The primary efficacy parameters are improvements in total, irritative and obstructive International Prostate Symptom Scores (IPSS), quality of life index (QOL index) and peak urinary flow rate (Qmax). Secondary efficacy parameters include percentage of patients with improvement in total, irritative and obstructive IPSS of at least 25%, Qmax of at least 30% and 3 ml/s increase in Qmax.

Results: Statistically significant improvements in all efficacy parameters were observed. Tamsulosin produced improvements in Qmax (21.7%), decrease in total, irritative, obstructive symptom score (25%, 19.1%, 29.2%) and QOL index (0.7 points). Seventy two patients (42.4%) had a $\geq 25\%$ decrease in total symptom score, 71 patients (41.8%) in irritative and 90 patients (52.9%) in obstructive symptom score after 12 weeks ($P < 0.05$). Sixty patients (35.3%) had a $\geq 30\%$ increase and 67 patients (39.4%) had ≥ 3 ml/s increase in Qmax.

Conclusions: This study showed beneficial short term results for the efficacy of selective α_{1a} and α_{1d} blocker (tamsulosin) in treating patients with LUTS, especially irritative symptom. (J. Korean Continence Society 2003;7:25-29)

Key Words: Tamsulosin, LUTS, Irritative symptom

서 론

전립선비대증으로 인해 발생하는 하부요로증상은 크게

폐색증상과 방광자극증상으로 구분된다. 폐색증상은 전립선의 크기 증가로 인한 기계적 폐색 (mechanical obstruction) 과 함께 전립선 평활근 수축으로 인한 역동학적 폐색 (dynamic obstruction)으로 인해 발생되며, 하부요로증상 중 방광출구폐색과 관련이 있는 약뇨·요주저 등이 포함된다. 방광자극증상으로는 야간뇨, 빈뇨, 요급박 등이 있으며 방광충전기의 방광불안정과 관련이 있어 저장증상이라고 할 수 있다 (1,2).

교신저자 : 박철희, 계명대학교 동산의료원 비뇨기과
대구시 중구 동산동 194번지 ☎ 700-712
Tel: 053-250-7642, Fax: 053-250-7643
E-mail: chp@dsmc.or.kr

현재까지 전립선비대증의 치료에는 경요도전립선절제술이 가장 효과적인 표준치료법으로 여겨져 왔지만 증상이 심하지 않거나 환자가 수술을 원하지 않는 경우, 수술적응증이 되지 않는 경우에는 약물요법이 선호되고 있다. 약물요법으로는 호르몬제제와 α_1 -아드레날린성수용체 차단제가 주로 사용되고 있으며, 요로선택적 α_1 -아드레날린성수용체 차단제도 부작용을 감소시킬 수 있는 약제로 선호되고 있다. Schwin (3)은 하부요로증상에 관계되는 전립선과 방광 배뇨근, 척수 등에서 α_1 -수용체 아형의 발현이 다르다는 것을 연구하여 전립선에는 α_{1a} -수용체가 많이 분포하지만 방광 배뇨근에는 α_{1d} -수용체가 많이 분포하며, α_{1b} -수용체는 전립선이나 방광 배뇨근에 없거나 적게 발현된다고 보고하였다. 이 결과에 따르면 하부요로증상 환자에서 세뇨와 지연뇨 등의 폐색증상은 α_{1a} -수용체와 관련이 있고, 빈뇨나 야간뇨 등의 방광자극증상 같은 방광저장의 이상은 α_{1d} -수용체와 관련되어 있다고 할 수 있다.

최근 tamsulosin이 α_{1a} -수용체와 함께 α_{1d} -수용체에도 작용함으로써 폐색증상에 대한 효과와 함께 방광자극증상에 대해서도 효과가 있다는 주장이 제기되고 있다. 본 연구에서는 하부요로증상을 나타내는 전립선비대증 환자에서 tamsulosin을 투여한 후 요류속도검사소견과 International Prostate Symptom Score (IPSS)의 폐색증상점수와 자극증상점수를 비교·관찰하여 α_{1d} -수용체 차단제와 관련이 있는 방광자극증상의 호전 여부를 알아보려고 한다.

대상 및 방법

2001년 7월부터 2002년 1월까지 본원 비뇨기과 외래를 방문하여 전립선비대증으로 진단 받은 환자 중 약물치료를 원한 환자를 대상으로 투약을 시작하였다. 40세 미만인 경우나 당뇨, 신경계 이상, 심부전, 신부전, 이전에 전립선이나 방광경부 또는 골반 내 수술을 받은 과거력이 있는 환자, 급성요폐가 있는 환자, 반복성 요로감염이 있는 환자, 요도협착이 있는 환자, 신경인성방광 환자, 기립성 저혈압이 있는 환자, 전립선비대증 이외의 질환으로 배뇨장애가 의심되는 환자, 항남성호르몬이나 α_1 -차단제를 지속적으로 사용하는 환자, 혈중 전립선특이항원치가 10 ng/ml 이상인 환자, 전립선암이 확진된 환자 등은 연구대상에서 제외하였다. 3개월 동안 추적관찰이 가능하였던 170명을 대상으로 연구가 완료되었다. 대상군의 평균 나이는 66.7세였다.

첫 방문 시 모든 환자들은 자세한 병력과 증상의 청취, 혈압, 맥박, 직장수지검사, 일반 요검사, 일반 혈액검사 등

의 기초적 검사와 혈중 전립선특이항원, 요속검사, 경직장전립선초음파검사를 시행하였다. Tamsulosin 0.2 mg/day를 투여하였으며 효과판정은 투여 전과 투여 후 12주째의 maximal flow rate (Qmax), IPSS, quality of life (QOL) index의 변화정도를 paired t-test로 분석하였고, Qmax가 30% 이상 증가 또는 3 ml/second 이상 증가한 경우, IPSS의 전체점수, 폐색증상 점수, 자극증상 점수가 25% 이상 감소한 경우를 임상적으로 현저한 반응을 나타내었다고 가정하여 그 비율을 계산하였다. 요류속도검사 시 1회 배뇨량이 150 ml 미만인 경우에는 재시도하였고, 재시도 후에도 150 ml 이하인 경우에는 교정요류속도치 (교정최고요류속도=(최고요류속도/배뇨량)+잔뇨량 1/2)를 환산하여 계산하였다.

결 과

연구대상 170명의 기초자료는 Table 1과 같다. 평균 Qmax의 변화는 투약 전 평균 12.0 ml/s에서 12주간 투약을 종료한 시점에 평균 14.6 ml/s로 평균 2.6 ml/s (투약 전의 21.7%)가 증가하였다. 전체 IPSS의 변화는 평균 20.3점에서 평균 15.3점으로 평균 5점 (투약 전의 25%) 감소하였으며, 자극증상점수는 평균 8.4점에서 평균 6.8점으로 평균 1.6점 (투약 전의 19.1%) 감소하였고, 폐색증상점수는 12.0점에서 8.5점으로 평균 3.5점 (투약 전의 29.2%) 감소하였다. QOL index는 투약 전의 평균 4.0점에서 투약 후 평균 3.3점으로

Table 1. Baseline characteristics

Total number	170
Age (years)	66.7±8.1
Mean PSA (ng/mL)	2.2 (0.1~8.93)
Mean prostate volume (mL)	34.2 (20.0~92.0)

Table 2. Changes total, irritative, obstructive symptom scores and QOL index from baseline to endpoint

	Baseline	Endpoint	P value
Irritative symptom score	8.4±3.5	6.8±3.6	<0.05
Obstructive symptom score	12.0±4.6	8.5±4.4	<0.05
Total symptom score	20.3±6.7	15.3±6.9	<0.05
QOL index	4.0±0.9	3.3±0.8	<0.05
Qmax	12.0±5.2	14.6±6.1	<0.05

QOL index: quality of life index, Qmax: maximal flow rate.

Table 3. Number and percentages of patients who were Qmax responders and total symptom score responders at endpoint

	n (%)
Qmax responders	
≥30% increase from baseline	60 (35.3%)
≥3 mL/s increase from baseline	67 (39.4%)
Irritative symptom score responders	
≥25% decrease from baseline	71 (41.8%)
Obstructive symptom score responders	
≥25% decrease from baseline	90 (52.9%)
Total symptom score responders	
≥25% decrease from baseline	72 (42.4%)

Qmax: maximal flow rate.

평균 0.7점이 감소하였다 (Table 2).

전체 IPSS가 투여 전보다 25% 이상 감소한 경우는 170례 중 72례 (42.4%)였으며, 자극증상점수와 폐색증상점수가 25% 이상 감소한 경우는 각각 71례, 90례 (41.8%, 52.9%)였다. Qmax가 30% 이상 증가한 경우는 60례 (35.3%), 3 mL/s 이상 증가한 경우는 67례 (39.4%)였다 (Table 3). 전체 IPSS에서 자극증상점수가 차지하는 비율은 투여 후 4.7% 감소하였다 ($p < 0.05$).

고 찰

전립선비대증의 치료에는 수술요법과 비침습적 요법, 내과적 요법 등의 여러 가지 방법이 사용되고 있으나 현재까지 가장 효과적인 방법은 경요도전립선절제술로 여겨져 왔다. 하지만 Kaplan 등(4)의 보고에 의하면 환자들은 전립선비대증의 정도와는 상관없이 대기요법이나 수술보다는 약물요법을 선호한다고 하였고, 이외에 환자들의 증상이 심하지 않거나 수술을 원하지 않는 경우, 또는 고령화로 인해 수술 위험성이 증가된 경우에는 보다 덜 침습적인 치료방법, 특히 약물치료가 선호되고 있다.

약물요법 중 전립선비대증이 발생하는 데 필요한 남성호르몬 차단제인 GnRH 차단제나 항남성호르몬제들이 있다. 이런 약제들은 3~6개월 사용 후에 전립선의 크기를 20~40% 감소시킨다는 보고가 있으나 (5) 발기부전과 성욕감퇴 등과 같은 부작용 때문에 사용에 제한점이 있다 (6). 5 α -환원효소 억제제가 보편적으로 사용되고 있지만 다른 항남성호르몬 약제들보다는 부작용이 적은 반면 6개월 이상 복용

하여야 효과가 나타나며 약 5%에서 성기능장애를 초래할 수 있는 것이 문제점이다.

전립선비대증으로 인한 하부요로증상의 치료에서 다른 약물치료법으로 가능한 것은 방광경부와 전립선 평활근의 이완을 유도하여 전립선요도와 방광경부의 압력을 감소시킴으로써 방광출구폐색의 역동학적 인자를 해소하고 요류를 촉진시키는 것이다. 역동학적 폐색은 α_1 -수용체에 의해 매개되는 전립선의 교감성 긴장에 의해 발생하는데, 이 수용체들은 방광경부와 전립선 피막, 전립선 기질에 풍부하고 방광체부에는 적게 발현된다. α_1 -수용체는 전립선 평활근의 수축을 우선적으로 일으키고 방광 출구저항 조절에는 중요한 반면 방광체부에서는 거의 작용을 하지 않기 때문에 (7) 이 α_1 -수용체를 억제하면 방광근 수축력에는 영향을 미치지 않고 전립선 평활근을 이완시켜 방광출구폐색에서 역동학적인 부분을 완화시킬 수 있게 된다.

α_1 -수용체의 아형은 현재 α_{1a} , α_{1b} , α_{1d} 로 분류되어 있으며 (8), 하부요로에서 α_{1a} 는 전립선과 요도, 방광삼각부에, α_{1d} 는 방광에 많이 분포하지만, α_{1b} 아드레날린수용체는 전립선이나 방광 배뇨근에 없거나 적게 발현된다 (3).

비선택적 α_1/α_2 -수용체 차단제인 phenoxybenzamine을 사용하였던 초기 연구에서는 약물사용 후 요속과 증상에서는 호전이 나타났지만 부작용이 많이 발생하여 더 이상 사용되지 않게 되었다 (9). 이후 장시간 동안 하부요로에 선택적으로 작용하는 α_1 -수용체 길항제로서 terazosin, doxazosin 등이 개발되어 전립선비대증 환자에서 통계학적 또는 임상적으로 의미 있는 증상의 호전을 가져오게 되었으나, 이 약제들도 기립성저혈압, 현기증, 두통 등의 말초혈관과 관련된 부작용이 발생하였고 심혈관계약물들과 위험한 상호작용이 있기 때문에 약물투여에 있어서 용량의 조절이 필요하였다. α_1 -수용체 차단제의 이러한 제한점을 극복하기 위해 초선택적 α_{1a} -수용체 차단제가 개발되었으며, 이 초선택적 α_{1a} -수용체 차단제가 전립선 평활근을 이완시켜서 방광출구폐색과 요류를 호전시킨다는 임상효과에 대해서 많은 보고가 있었다 (10,11). 그러나 하부요로증상 중 방광자극증상을 호전시키는 것에 대해서는 일정한 효과가 나타나지 않았다는 보고가 있었으며 이는 방광자극 증상과 불안정방광증상에 다른 병태생리학적 기전이 관여한다는 것을 나타낸다 (12). 요로에 비선택적인 α_1 -수용체 차단제가 하부요로증상을 호전시키는 데 더 효과적이라는 연구가 있는데 이는 α_{1a} 가 아닌 다른 α_1 -수용체가 하부요로증상의 자극증상에 관여한다는 것을 나타낸다 (13,14). 따라서 α_{1a} -수용체에 초선택적으로 길항작용을 하는 약제는 전립선 평활근을

이완시켜 양성전립선폐색은 호전시키지만 방광자극증상 즉, 방광저장이상과 관련된 증상치료에는 효용성이 불충분하다고 할 수 있다.

최근 연구에서는 α_{1d} -수용체가 방광과 천골 척수에 많이 분포한다는 것이 밝혀졌으며 (15) 이는 α_{1d} -수용체가 방광 저장과 관련된 증상을 호전시키는 데 중요한 목표가 된다는 것을 의미한다. de Mey (18)는 alfuzosin, doxazosin, terazosin 등의 α_{1} -수용체 차단제가 약리학적으로 α_{1a} 와 α_{1d} -수용체에 초선택적이지 못하며 이들 수용체에 대한 결합력이 α_{1a} 와 α_{1d} -수용체에 초선택적으로 작용할 수 있는 tamsulosin에 비해 떨어진다고 보고하였다.

α_{1a} 와 α_{1d} -수용체 차단제가 혼합된 tamsulosin을 투여한 경우 폐색증상과 함께 자극증상도 호전시킬 수 있다는 연구로는, Abrams 등 (17)이 198명의 환자에서 12주간 tamsulosin 0.4 mg을 투여하여 Qmax는 1.4 ml/s 증가하였고, 전체 Boyarsky 증상점수는 3.4점, 자극증상점수는 1.1점, 폐색증상점수는 2.3점 감소하여 모두 통계적으로 유의한 호전이 있음을 보고하였으며, Chapple 등 (18)은 382명의 환자에서 tamsulosin 0.4 mg을 12주간 투여하여 Qmax는 1.6 ml/s 증가하였고, 전체 Boyarsky 증상점수는 3.3점, 자극증상점수는 1.1점, 폐색증상점수는 2.2점 감소하여 대조군에 비해 통계적으로 유의한 Qmax의 증가와 증상점수의 감소를 보고하였다. Lepor (15)는 tamsulosin 0.4 mg (n=246)과 0.8 mg (n= 237)을 12주간 투여한 군에서 Qmax는 각각 1.75 ml/s, 1.78 ml/s 증가하였고, 전체 국제전립선증상점수는 각각 8.3점, 9.6점 감소하였으며, 자극증상점수는 3.3점, 3.6점, 폐색증상점수는 4.9점, 6.0점 감소하였다고 보고하였다.

이상의 여러 연구들의 결과로 보아 전립선비대증환자에게 α_{1a} -수용체와 α_{1d} -수용체 모두에 초선택적으로 작용할 수 있는 약제를 투여할 경우 증상호전에 더 효과적일 것이라고 생각하여 tamsulosin 0.2 mg/d를 투여하여 결과를 관찰하였다. 12주간 투여 후 Qmax는 평균 2.6 ml/s 증가하였고, 전체 증상점수는 5점, 자극증상점수는 1.6점, 폐색증상점수는 3.5점 감소하였으며 QOL index는 평균 0.7점 감소하였다 (p < 0.05). 연구 전후의 개선도는 Qmax와 IPSS 전체점수, 자극증상점수, 폐색증상점수가 각각 21.7%, 25%, 19.1%, 29.2%로 통계학적으로 유의하게 호전을 나타내었다.

결 론

본 연구에서는 α_{1a} 와 α_{1d} -수용체에 선택적으로 작용할 수 있는 tamsulosin을 투여하여 빈뇨와 야간뇨로 대표되는

방광자극증상의 호전 여부를 알아보고자 하였다.

Tamsulosin은 하부요로의 폐색증상뿐만 아니라 기존의 α_{1} -수용체 차단제에서는 관찰할 수 없었던 방광자극증상의 개선에도 유효한 것으로 나타나 기존의 α_{1} -수용체 차단제로 치료한 후에도 지속되는 빈뇨나 야간뇨를 해결할 수 있을 것으로 기대된다. α_{1} -수용체에 작용하는 alfuzosin, doxazosin, terazosin 등이 tamsulosin에 비해 α_{1a} 와 α_{1d} -수용체에 선택적이지 못하다는 것이 약리학적으로 밝혀져 있으나 실제 임상에서의 비교연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Caine M. Alpha-adrenergic blockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am 1990;17:641-9
- 2) Abrams P. New words for old: lower urinary tract symptoms for 'prostatism'. Avoids spurious suggestion of diagnostic accuracy. Br Med J 1994;308:929-30
- 3) Schwin DA. The role of α_{1} -adrenergic receptor subtypes in lower urinary tract symptoms. BJU Int 2001;88(Suppl 2):27-34
- 4) Kaplan SA, Goluboff ET, Olsson CA, Deverka PA, Chmiel JJ. Effect of demographic factors, urinary peak flow rates, and Boyarsky symptom scores on patient treatment choice in benign prostatic hyperplasia. Urology 1995;45:398-405
- 5) McConnell J. Medical management of benign prostatic hyperplasia with androgen suppression. Prostate 1990;Suppl 3:49-59
- 6) Jonler M, Riehmman M, Bruskewitz RC. Benign prostatic hyperplasia. Current pharmacological treatment. Drugs 1994;47: 66-81
- 7) Kunisawa Y, Kawabe K, Niiijima T, Honda K, Takenaka T. A pharmacological study of alpha adrenergic receptor subtypes in smooth muscle of human urinary bladder and prostatic urethra. J Urol 1985;134:396-8
- 8) Hieble JP, Bylund DB, Clarke DE, Eikenburg DC, Langer SZ, Lefkowitz RJ, et al. International Union of Pharmacology. X. Recommendation for nomenclature of alpha 1-adrenoceptors: consensus update. Pharmacol Rev 1995;47(2):267-70
- 9) Abrams PH, Shah PJ, Stone R, Choa RG. Bladder outflow obstruction treated with phenoxybenzamine. Br J Urol 1982; 54(5):527-30
- 10) Schulman CC, Cortvriend J, Jonas U, Lock TM, Vaage S, Speakman MJ. Tamsulosin, the first prostate-selective alpha 1A-adrenoceptor antagonist. analysis of a multinational, multi-meter, open-label study assessing the long-term efficacy and safety in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). Eur Urol 1996;29(2):145-54
- 11) 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 ef-

- fects. J Urol 2002;167(1):177-83
- 12) Michel M. Tamsulosin: real life clinical experience in 19,365 patients. Eur Urol 1998;34(Suppl. 2):37-45
- 13) Schwinn DA. Novel role for α_1 -adrenergic receptor subtypes in lower urinary tract symptoms. BJU Int 2000;86(suppl. 2): 11-22
- 14) Malloy BJ, Price DT, Price RR, Bienstock AM, Dole MK, Funk BL, et al. Alpha1-adrenergic receptor subtypes in human detrusor. J Urol 1998;160:937-43
- 15) Lepor H. Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Urology 1998;51(6): 892-900
- 16) de Mey C. Alpha 1-blockers for BPH: are there differences? Eur Urol 1999;36(Suppl 3):52-63
- 17) Abrams P, Schulman CC, Vaage S. Tamsulosin, a selective alpha 1c-adrenoceptor antagonist: a randomized, controlled trial in patients with benign prostatic 'obstruction' (symptomatic BPH). Br J Urol 1995;76(3):325-36
- 18) Chapple CR, Wyndaele JJ, Nordling J, Boeminghaus F, Ypma AF, Abrams P. Tamsulosin, the first prostate-selective alpha 1A-adrenoceptor antagonist. A meta-analysis of two randomized, placebo-controlled, multicenter studies in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). Eur Urol 1996;29(2):155-67
-