

충격파쇄석술 후 상부요관결석의 배출에 미치는 Tamsulosin의 역할

Additive Expulsion Effect of Tamsulosin after Shock Wave Lithotripsy for Upper Ureteral Stones

Min Cheol Han, Woo Sik Jeong, Bong Suk Shim

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

Purpose: We evaluate if the administration of tamsulosin increases the efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) in the patients with upper ureteral stones and if this decreased the use of analgesic drugs after the procedure.

Materials and Methods: A total of 45 patients with stones 6-12mm in size that were located in the upper ureter were enrolled in the study. The patients were randomly divided into two groups. Group 1 (n=23) received 3 times a day oral treatment of 20mg caroverine (a spasmolytic drug). Group 2 (n=22) received one time a day oral therapy of 0.2mg tamsulosin. All the patients received oral treatment for 14 days. Both groups of patients were allowed to use 30mg ketorolac trimethamine intramuscular injections on demand. The endpoint of the study was the stone expulsion rate, the use of analgesics and the drug adverse effects during treatment.

Results: The average stone size was 7.9 ± 2.79 mm for group 1 and 8.2 ± 3.14 mm for group 2. No statistical difference between the two groups was found for the stone size, age and gender distribution. The expulsion rate was significantly higher in group 2 (90.9%) compared with group 1 (65.2%) ($p=0.038$). The average number of pain control injections was 0.78 for group 1 and 0.23 for group 2, and there was a statistically significant difference between the two groups ($p=0.042$).

Conclusions: The use of tamsulosin proved to be effective and safe, as demonstrated by the increased stone expulsion rate and the lesser need for pain control than that when using just a spasmolytic drug for ESWL of upper ureter stones. (Korean J Urol 2006;47:813-817)

Key Words: Urinary calculi, Extracorporeal shockwave lithotripsy, Tamsulosin

대한비뇨기과학회지
제 47 권 제 8 호 2006

이화여자대학교 의과대학
비뇨기과학교실

한민철 · 정우식 · 심봉석

접수일자 : 2006년 5월 3일
채택일자 : 2006년 6월 13일

교신저자: 심봉석
이화여자대학교 의과대학
동대문병원 비뇨기과
서울시 종로구 종로 6가 70
☎ 110-783
TEL: 02-760-5136
FAX: 02-3672-0953
E-mail: bonstone@ewha.ac.kr

서론

가장 많은 빈도를 차지하는 요관결석은 충격파쇄석술 및 내비뇨기술기가 표준적인 치료법이 되고 있다. 특히 상부 요관결석에서 요관내시경적 수술이 쇄석술에 비해 침습적이고, 때로 요관경 진입이 실패할 수도 있어 크기가 크거나 매몰된 경우를 제외하고 쇄석술이 일차적 치료로 시도되고 있지만, 결석 크기, 위치, 개수, 성분 그리고 술자의 경험 등과 같은 여러 요소에 의해 성공률에 차이가 있을 수 있다.^{1,3}

최근 충격파쇄석기의 발달로 결석 위치 확인 과정이 정해지고 파쇄력은 높아졌으나, 파쇄된 결석 조각의 배출을 용이하게 하기 위하여 요관 부목이나 충분한 수분 섭취 권장 등 여러 보조적인 방법이 시도되지만 아직까지 효과적인 배출 증진 방법은 확립되지 못하고 있다. 요관 내 결석의 이동에 영향을 미치는 요소에는 요관 평활근의 경련, 요관 점막하 부종 그리고 결석에 의한 통증이 있는데, 이러한 요소는 결석의 크기, 형태, 개수 그리고 위치에 따라 다르다. 또한 요관에 존재하는 아드레날린 수용체의 활동성도 중요한 인자가 된다고 보고되고 있다.⁴ 아드레날린 수용체

를 차단하는 길항체는 요관 평활근의 기저 긴장도 및 연동 운동과 수축을 감소시키는데, 요관에는 α_1 -아드레날린 수용체, 특히 α_{1D} 수용체가 가장 많이 분포되어 있어, 이 영향을 많이 받는다고 한다.⁵⁻⁸ 저자들은 상부요관결석의 충격파쇄석술 후 선택적 $\alpha_{1A, 1D}$ 아드레날린 수용체 길항제인 tamsulosin (Harnal[®])이 결석의 배출에 미치는 영향에 대해 무작위, 전향적 방법으로 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

2005년 3월 1일부터 2005년 5월 31일까지 3개월 동안 6mm 이상 12mm 이하의 상부요관결석으로 진단받은 환자 중에서 요로감염이나 고등급의 수신증, 임신, 방사선 투과성 결석, 혈중 크레아티닌이 2mg/dl 이상인 경우, 칼슘차단제를 복용 중인 경우, 저혈압, 다발성 결석, 심한 비만, 무기능 신장 그리고 기존 충격파 실패하거나 요관 수술력이 있는 경우를 제외한 총 45명의 환자를 대상으로 하였다.⁹

결석의 진단 및 위치 확인은 배설성요조영술로 하였고, 결석의 크기는 단순복부촬영에서 길이의 최장경을 기준으로 한 연구자에 의해서만 측정하였다. 충격파쇄석기는 Piezolith-3000 (Richard Wolf, Knittlingen, Germany)를 이용하여 한 술자에 의해서 일정하게 시행하였고, 충격파는 1회당 충분히 파쇄되었다고 판단될 때까지 또는 최대 3,000회를 투여했으며 충격파의 강도는 1에서 20까지 범위에서 15 (1.05mJ/mm²)를 기준으로 환자마다 1회씩 실시하였다. 시술 전 통증 조절을 위해 ketorolac tromethamine (Tarasyn[®]) 30mg 근육주사를 모든 환자에게 투여하였다.

환자는 순차적, 무작위로 두 군으로 나누어 1군 (23명)은 진경제인 caroverine (Spamon[®]) 20mg을 하루 세 번, 2군 (22명)은 tamsulosin (Harnal[®]) 0.2mg을 하루 한 번 충격파 실시 전일부터 경구로 복용토록 하였는데 2주간 투여하였다. 심한 통증 발생 시 비뇨기과 외래나 응급실을 방문케하여 ketorolac tromethamine (Tarasyn[®]) 30mg 근육주사 하였다. 모든 환자에게 하루 2l 이상의 충분한 수분을 섭취하도록 하

였으며, 결석을 확인하기 위한 배뇨 시 선별검사를 실시 하였다. 또한 통증 조절횟수 및 약물 복용 시 발생한 부작용에 대해서도 기록하도록 하였다. 추적은 1회 쇄석술 시행 후 2주에 단순복부촬영을 시행하여 배출 유무를 확인하였다. 결석의 배출 성공은 단순촬영에서 보이지 않거나, 무증상적인 3mm 이하의 결석이 남아있는 경우로 판단하였고, 2주 후 결석이 배출되지 않은 경우 추가적인 충격파쇄석술을 시행하였다.

두 군 간에 있어 결석의 크기, 배출 성공률 그리고 진통제 투여 횟수 및 약제투여에 따른 부작용 등에 대하여 비교하였고, 통계는 Student's t-test, mann-whitney test, chi-square test를 이용하였으며, p값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의 있다고 하였다. 분석은 SPSS software, Window 10.0 version (SPSS, Chicago, USA)을 사용하였다.

결 과

진경제 투여군인 1군은 23명으로 남자 16명, 여자 7명이었고, 평균연령은 41.4±10.97세 (22-71)였으며, tamsulosin 투여군인 2군은 22명으로 남자 17명, 여자 5명이었고, 평균 연령은 41.2±11.08세 (23-69)였으며, 두 군 간의 통계학적 차이는 없었다 (p=0.971). 결석의 평균 크기는 1군 7.9±2.79mm (6-12), 2군 8.2±3.14mm (6-12)로 통계학적 차이는 없었다 (p=0.763) (Table 1).

쇄석술 시행 2주 후 결석 배출률은 1군 65.2% (15/23), 2군 90.9% (20/22)로 tamsulosin 투여군에서 배출률이 높았다 (p=0.038) (Table 2). 두 군 모두에서 성별에 따른 배출률은 큰 차이를 보이지 않았다. 또한 결석이 배출된 환자와 잔류된 환자 간의 결석 크기를 비교해 보면, 1군에서 배출군 7.9±3.02mm, 잔류군 8.0±2.51mm로 차이를 보이지 않았고 (p=0.916), 2군에서도 배출군 8.3±3.29mm, 잔류군 7.5±0.71mm로 크기 차이는 없었다 (p=0.756) (Fig. 1).

쇄석술 시행 후 발생한 급성통증에 대한 진통제 평균 투여 횟수에서는 1군 0.78±1.13회에 비해, 2군은 0.23±0.53

Table 1. Patient characteristics at baseline

	Group 1	Group 2	p-value
Mean age±SD* (years old)	41.4±10.97	41.2±11.08	0.971
Men/women (number)	16/7	17/5	0.559
Mean stone size±SD* (mm)	7.9±2.79	8.2±3.14	0.763

*SD: standard deviation

Table 2. Stone-free rate at 2 weeks after extracorporeal shock wave lithotripsy

	Group 1	Group 2	p-value
Stone expulsion rate, % (expulsion cases/total)	53.1 (17/32)	82.8 (29/35)	0.038
Mean analgesic requirement±SD*	0.78±1.13	0.23±0.53	0.042

*SD: standard deviation

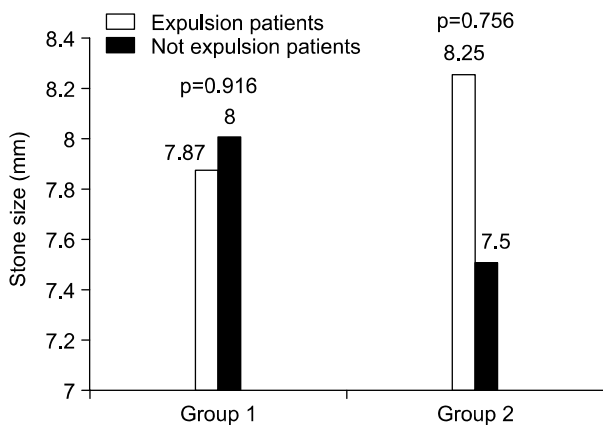


Fig. 1. Comparison of stone size between the expulsion patients and no-expulsion patients in both groups. No statistically significant difference is found for the stone size (p-values are from chi-square tests).

회로 적었다 ($p=0.042$) (Table 2).

충격파쇄석술 후 육안적 혈뇨가 57.8% (23/45)에서 나타났으며, 이는 3일 내에 대부분 소실하였고 특별한 치료를 요하지 않았다. 발열이 2례에서 동반했으나 경구 항생제 투여 후 역시 소실되었다. 두 군 모두에서 약제투여와 관련된 부작용은 나타나지 않았다.

고 찰

1980년 Chaussy 등¹⁰이 Dornier 쇄석기를 이용하여 독일에 서 시작된 충격파쇄석술은 기술의 발전으로 요로결석의 일차적 치료법으로 자리잡고 있다. 현재 충격파 발생 방법에 따라 전기수압식, 전자기식 그리고 압전기배열방식 등으로 나뉘며 수많은 종류의 쇄석기가 결석 치료에 이용되고 있는데 특히 상부요관결석의 경우 충격파쇄석술이 표준 치료법으로 선택되고 있다.¹¹ 쇄석기 종류에 따른 치료 성공률을 보면, Kang 등¹²은 압전기형인 Therasonic LTS 기종으로 평균 3.1회에 성공률을 92.6%로 보고하였고, 전기 수압식인 MFL 5000 기종으로 Martin 등¹³은 1회 실시 1달 후 77%의 성공률을 보였고 Kim과 Kim¹⁴은 MPL 9200X로 평균 1.3회에 97.7%의 성공률을 나타냈으며, Lee 등¹⁵은 전자기 방식인 Dornier Compact Delta로 평균 1.9회에 성공률 92.5%를 나타냈다고 보고하였다. Ng 등¹⁶은 본 연구에 사용된 압전기형인 Piezolith 3000은 Wolf 2300과 비교하여 성공률에 큰 차이가 없다고 언급하였고, 국내에서도 Oh 등¹⁷이 Piezolith 2300과 Piezolith 3000이 각각 평균 3.1회, 2.8회에 86.4%, 88.1%의 성공률을 보여 비슷한 결과를 발표하였다. 이렇게 각각의 논문마다 차이가 있긴 하지만 비슷하게 높은 성공

률을 보이고 있어 분쇄성공률은 크게 차이가 나지 않은 것으로 생각되며, 따라서 분쇄 후 배출이 문제가 되고, 이로 인해 배출 동안의 여러 합병증이 발생할 수 있다.

요관결석 배출에 다양한 인자가 영향을 줄 수 있는데, 이중 감염, 평활근 경련 그리고 요관 부종 등은 결석배출을 막는 주된 요소이므로, 약물 치료의 목표는 결석 정체의 원인을 예방하고, 결석 배출될 때까지 통증 등의 증상을 완화하는데 있다.^{18,19}

요관의 수축은 α -아드레날린 수용체에 의해 조절되며, 요관 연동운동 빈도 증가와 요관 근육 수축 증가를 나타낸다. 따라서 α -아드레날린 길항제는 요관 연동운동 빈도 억제와 함께 요관 내 압력의 감소를 일으켜 결과적으로 요량의 이동 능력을 증가시켜 결과적으로 α -아드레날린 길항제를 이용하면 결석의 배출을 촉진시킬 수 있다는 이론이 성립될 수 있다.²⁰ 이 중에서 α_1 -아드레날린 수용체 분포가 많음이 canine 요관에서 밝혀졌고, 이후 human 요관에는 α_{1D} -아드레날린 수용체가 널리 분포함이 밝혀졌다.^{21,22}

$\alpha_{1A,1D}$ -아드레날린 수용체 차단제인 tamsulosin의 하부요관결석 자연배출에 대한 효과가 여러 논문에서 밝혀져 있다. Cervenakov 등⁴은 정기적으로 non-steroid antiedematic, antirheumatic 그리고 진통제를 사용한 대조군과 이에 tamsulosin을 추가한 실험군 사이의 결석 배출률이 각각 62.8%, 80.4%로 통계학적으로 유의있게 차이가 났다고 보고하였다. Dellabella 등²³은 두 군 모두 정기적인 corticosteroid와 항생제를 사용하고, 진경제제와 tamsulosin을 각각 복용케 하여 비교하였을 때, 배출률 및 배출 기간 모두 tamsulosin 사용군에서 더 효과적이었다고 보고하였다. Resim 등²⁴은 소염진통제만 사용한 대조군과 tamsulosin을 추가한 실험군 사이에 배출률이 73%, 86.6%로 약간 배출이 잘 되었으나 통계학적인 차이는 보이지 않았다고 하였다. 하지만 급성 통증 횟수와 visual analog scale을 이용한 통증 정도는 유의있게 효과가 입증되었다. Kupeli 등²⁵은 충격파쇄석술 후 tamsulosin의 효과에 대해서 6-15mm 크기의 하부요관결석에 쇄석술 1회 시행과 tamsulosin 투여 시 2주 후 배출 성공률이 70.8%로 대조군 33.3%에 비해 유의있게 증가하였다고 하였다.

또한 Gravina 등⁹은 신장결석 치료시 쇄석술 1회 시행 및 tamsulosin을 투여하였는데 12주 후 배출률은 대조군 60%, tamsulosin 투여군 78.5%로 역시 성공률이 높았다고 언급하였다. 본 연구에서는 오직 진경제제만 사용한 군과 tamsulosin만 복용한 군으로 나누어 2주 동안 관찰하였는데, 배출률은 각각 65.2%, 90.9%로 tamsulosin을 투여한 군에서 배출이 잘 되었고 평균 진통제 투여 횟수 역시 유의있게 감소하였다. 자연배출과 달리 충격파쇄석술 후 결석이 분쇄되

어 환자 본인이 배출 유무를 잘 인지하지 못하기 때문에 배출까지의 기간은 연구에서 제외하였다. 또한 신장결석은 분쇄된 결석이 신장에 남아 있는 경우가 있으므로 tamsulosin의 요관에서 효과를 알 수 없으므로 역시 대상에서 배제하였다.

충격파쇄석술 후 합병증은 육안적 혈뇨, 측복부통증, 요관폐색, 발열, 오심, 구토, 신주위혈종, 패혈증, 석로현상 등이 있는데, 이 중 육안적 혈뇨가 가장 흔하고 60%에서 85%까지 보고되고 있다.²⁶ 저자들의 경우에서는 57.8% (26례)에서 혈뇨가 발생하였으나, 대부분 3일 이내에 소실되었다. 또한 발열이 2례에서 동반하였으나 경구항생제 사용 후 소실되었다. Tamsulosin의 부작용은 어지럼증 (14.9%), 비염 (13.1%) 그리고 설사 (6.2%) 등이 보고되고 있으나 이는 전립선비대증 치료를 목적으로 13주 이상 복용 시 나타날 수 있고,²⁷ 본 연구에서는 2주 동안만 복용하였는데 약제 투여에 관한 부작용은 일어나지 않았다.

본 연구의 제한점은 대규모의 환자를 대상으로 실시하지 못하고, 장기간의 관찰기간을 통한 tamsulosin의 효능을 알 수 없었고 그리고 상부요관결석에만 제한을 두었던 점을 들 수 있다. 이는 추후 장기간에 대규모의 충격파쇄석술 후 결석 배출에 tamsulosin의 역할 등의 연구가 필요할 것이라 생각한다.

결 론

상부요관결석의 충격파쇄석술 시행 시 tamsulosin의 투여는 파쇄된 결석의 이동을 촉진시켜 배출 성공률을 높이고, 추가적인 진통제 투여 횟수도 줄이는 효과를 나타냈으며 약제 투여에 따른 부작용도 없었다. 이는 침습적인 추가적인 치료를 줄일 수 있고, 추후 대규모의 장기간의 전향적인 연구가 필요할 거라 생각한다.

REFERENCES

1. Peschel R, Janetschek G, Bartsch G. Extracorporeal shock wave lithotripsy versus ureteroscopy for distal ureteral calculi: a prospective randomized study. *J Urol* 1999;162:1909-12
2. Lingeman JE. Extracorporeal shock wave lithotripsy. Development, instrumentation, and current status. *Urol Clin North Am* 1997;24:185-211
3. Ehreth JT, Drach GW, Arnett ML, Barnett RB, Govan D, Lingeman J, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy: multicenter study of kidney and upper ureter versus middle and lower ureter treatments. *J Urol* 1994;152:1379-85
4. Cervenakov I, Fillo J, Mardiak J, Kopecny M, Smirala J, Lepies P. Speedy elimination of ureterolithiasis in lower part of ureters with the alpha1-blocker tamsulosin. *Int Urol Nephrol* 2002;34:25-9
5. Danuser H, Weiss R, Abel D, Walter B, Scholtysik G, Mettler D, et al. Systemic and topical drug administration in the pig ureter: effect of phosphodiesterase inhibitors alpha1, beta and beta2-adrenergic receptor agonists and antagonists on the frequency and amplitude of ureteral contractions. *J Urol* 2001;166:714-20
6. Peters HJ, Parekh N, Popa G. Effect of adrenergic and cholinergic agents on ureteral functions in dogs. *Urol Int* 1979;34:137-46
7. Hancock AA. α_1 -Adrenoceptor subtypes: a synopsis of their pharmacology and molecular biology. *Drug Dev Res* 1996;39:54-107
8. Zhong H, Minneman KP. α_1 -adrenoceptor subtypes. *Eur J Pharmacol* 1999;375:261-76
9. Gravina GL, Costa AM, Ronchi P, Galatioto GP, Angelucci A, Castellani D, et al. Tamsulosin treatment increases clinical success rate of single extracorporeal shock wave lithotripsy of renal stones. *Urology* 2005;66:24-8
10. Chaussy C, Schmiedt E, Jocham D, Brendel W, Forssmann B, Walther V. First clinical experience with extracorporeally induced destruction of kidney stone by shock waves. *J Urol* 1982;127:417-20
11. Segura JW, Preminger GM, Assimos DG, Dretler SP, Kahn RI, Lingeman JE, et al. Ureteral stones clinical guidelines panel summary report on the management of ureteral calculi. The American Urological Association. *J Urol* 1997;158:1915-21
12. Kang SC, Ryu JK, Yoon SM. Clinical outcome of Therasonic LTS and SDS-5000 for the treatment of urinary stones. *Korean J Urol* 2005;46:275-80
13. Matin SF, Yost A, Strem SB. Extracorporeal shock-wave lithotripsy: a comparative study of electrohydraulic and electromagnetic units. *J Urol* 2001;166:2053-6
14. Kim HS, Kim YG. Clinical experience of extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) using Dornier MPL 9200X lithotripter. *Korean J Urol* 2003;44:430-5
15. Lee GB, Rho J, Jang DS. Clinical experience of extracorporeal shock wave lithotripsy with the Dornier Compact Delta. *Korean J Urol* 2003;44:139-44
16. Ng CF, McLornan L, Thompson TJ, Tolley DA. Comparison of 2 generations of piezoelectric lithotriptors using matched pair analysis. *J Urol* 2004;172:1887-91
17. Oh BS, Hwang EC, Chae MJ, Oh KJ, Kang TW, Kwon DD, et al. Efficacy of the 3rd generation extracorporeal shock wave lithotripter (Piezolite 3000[®]) for treating patients with urinary tract calculi. *Korean J Urol* 2005;46:1278-83
18. Porpiglia F, Destefanis P, Fiori C, Fontana D. Effectiveness of nifedipine and deflazacort in the management of distal ureteral stones. *Urology* 2000;56:579-82
19. Cooper JT, Stack GM, Cooper TP. Intensive medical manage-

- ment of ureteral calculi. *Urology* 2000;56:575-8
 20. Morita T, Wada I, Saeki H, Tsuchida S, Weiss RM. Ureteral urine transport: changes in bolus volume, peristaltic frequency, intraluminal pressure and volume of flow resulting from autonomic drugs. *J Urol* 1987;137:132-5
 21. Morita T, Ando M, Kihara K, Oshima H. Function and distribution of autonomic receptors in canine ureteral smooth muscle. *Neurourol Urodyn* 1994;13:315-21
 22. Obara K, Takeda M, Shimura H, Kanai T, Tsutsui T, Komeyama T, et al. Alpha-1 adrenoreceptor subtypes in the human ureter: characterization by RT-PCR and in situ hybridization. *J Urol* 1996;155(Suppl):472A, abstract 646
 23. Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G. Efficacy of tamsulosin in the medical management of juxtavesical ureteral stones. *J Urol* 2003;170:2202-5
 24. Resim S, Ekerbicer H, Ciftci A. Effect of tamsulosin on the number and intensity of ureteral colic in patients with lower ureteral calculus. *Int J Urol* 2005;12:615-20
 25. Kupeli B, Irkilata L, Gurocak S, Tunc L, Kirac M, Karaoglan U, et al. Does tamsulosin enhance lower ureteral stone clearance with or without shock wave lithotripsy? *Urology* 2004;64:1111-5
 26. Ahn DW, Oh MM. Experience of extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) with EDAP-LT01: a report of 660 cases. *Korean J Urol* 2001;42:483-8
 27. O'Leary MP. Tamsulosin: current clinical experience. *Urology* 2001;58(Suppl 6A):42-8
-