

하부요관결석의 자연배출을 위한 이뇨제, 알파차단제, 부신피질 호르몬제 삼중요법의 효과

The Efficacy of Furosemide-based Medical Expulsive Therapy with Tamsulosin and Deflazacort for Symptomatic Distal Ureter Stones

Woong Ki Jang, Young Kwon Hong

From the Department of Urology, College of Medicine, Pochon CHA University, Seongnam, Korea

Purpose: We prospectively evaluated the efficacy of administering tamsulosin with or without deflazacort, combined with furosemide, for treating distal ureteral stones.

Materials and Methods: A total of 241 patients with symptomatic distal ureteral stones were enrolled in this study between January 2004 and September 2007. They were divided into three treatment groups: group A (n=42) who received furosemide (40mg/day), group B (n=66) who received furosemide and tamsulosin (0.4mg/day) and group C (n=72) who received furosemide and tamsulosin plus deflazacort (24mg/day) for a maximum of 2 weeks. Follow-up visits were made at the 1st and the 2nd week after all the medication had been administered. The efficacy was evaluated in terms of the success rate and the time for achieving expulsion after administering the medication, according to the stone size.

Results: The three groups were comparable in terms of age, gender and stone size. The stone diameter was 4.90 ± 0.47 mm for group A, 5.08 ± 0.30 mm for group B and 5.04 ± 0.36 mm for group C. The overall success rate was 64.3%, 80.3% and 91.7%, respectively, and the differences were statistically significant ($p=0.001$). The mean expulsion time for the smaller stones (<5 mm) was 9.13 days, 6.25 days and 5.43 days for each group, respectively, while that for the larger stones (≥ 5 mm) was 10.25 days, 8.93 days and 7.32 days, respectively, and the values for both sized stones showed statistically significant differences ($p=0.027$ for the smaller stones, 0.018 for the larger stones). There was no serious adverse event associated with the medication.

Conclusions: Medical expulsive therapy with tamsulosin and deflazacort combined with furosemide is a time saving, safe and effective method for treating distal ureter stone. (Korean J Urol 2008;49:1013-1017)

Key Words: Ureteral calculi, Ureter, Tamsulosin, Corticosteroid, Diuretics

대한비뇨기과학회지
제 49 권 제 11 호 2008

포천중문대학교 분당차병원
비뇨기과학교실

장웅기 · 홍영권

접수일자 : 2008년 6월 17일
채택일자 : 2008년 9월 8일

교신저자: 홍영권
분당차병원 비뇨기과
경기도 성남시 분당구 아탑동
351
☎ 463-712
TEL: 031-780-5353
FAX: 031-780-5323
E-mail: urohong@
yahoo.co.kr

서 론

요로결석은 비뇨기질환 중 가장 흔한 질환 중 하나이다. 유럽과 미국의 유병률 연구 등에 따르면 일생동안 요로결석의 유병률은 약 5-10%를 차지하고,^{1,3} 이로써 야기되는 치료 비용은 해를 더해감에 따라 증가하는 양상을 띠고 있다.

최근 미국에서 발행된 건강보험 지출 보고에 따르면, 1994년에 비해 2000년에는 그 지출이 약 50%가 증가했다고 하는데,⁴ 이러한 실정은 우리나라에서도 마찬가지이다. 건강보험지출을 줄이면서 효율적으로 요관결석을 치료하는 방법의 하나로 약물요법에 대한 연구가 진행되어 왔으며 일부에서는 긍정적인 결과가 보고되었다.

요관결석의 자연배출에 큰 영향을 미치는 인자로 결석의

크기와 결석의 위치를 들 수 있다. 대부분의 요관결석 환자는 5mm 이내 크기의 하부요관결석을 가지고 있어 자연배출되는 경우가 많다.^{5,6} 만약 결석의 크기가 5mm 이상 10mm 이내라면 자연배출의 빈도는 낮아져 약 25-53%의 확률을 보인다.⁷ 결석의 자연배출을 촉진시키는 약물로는 칼슘 길항제와 알파차단제가 가장 많이 사용되는데, 이는 요관의 연동운동기에 수축력을 감소시키는 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 또한 부신피질 호르몬과 같은 항부종 약제와 병용하면, 결석으로 야기된 주위 조직의 염증 및 부종을 호전시켜 자연배출이 촉진된다는 연구 결과도 있다.⁸ 그러나 이러한 약제들의 사용이 항상 좋은 결과를 보이는 것은 아니어서, 효과적인 약물치료에 대한 논의는 여전히 진행 중이다.

현재까지 진행된 연구들은 주로 알파차단제, 칼슘길항제, 부신피질 호르몬제를 단독 혹은 병용하였는데, 저자들은 이뇨제를 기본으로 알파차단제와 부신피질 호르몬제를 선택적으로 사용하여 배출 성공률과 배출까지의 시간에 미치는 영향에 대해 연구하였다.

대상 및 방법

2004년 1월부터 2007년 9월까지 증상을 동반한 10mm 이내의 하부요관결석으로 진단받은 241명의 환자를 대상으로 하였다. 241명의 환자 중 요로감염, 임신, 2개 이상의 결석, 중증의 수뇨증, 저혈압, 그리고 과거에 요관수술을 받은 61명의 환자들은 제외되었다. 모든 환자는 기본적인 혈액 검사와 함께 요검사 및 방사선 검사를 시행 받았다. 방사선 검사는 기본적으로 KUB를 촬영하였고, 정확한 위치를 판단하기 위해 정맥성 요조영술 혹은 필요한 경우 복부전산화단층촬영을 시행했다. 첫 방문 시에 각각의 환자들에게 수액치료와 함께 진통제 (tramadol 50mg)를 투여하였고, 환자들이 필요로 할 시에 하루 최대 200mg까지의 반복적인 진통제 복용을 권유하였다. 각각의 환자들은 방문 시기에 따라 순차적으로 세 가지 다른 방법의 자연배출 약물요법을 시행 받았는데, 가장 초기 (2004년 1월-2005년 6월)의 A군 (n=42)은 매일 40mg의 이뇨제 (furosemide)를 처방받았고, 2005년 7월부터 2006년 11월까지 방문했던 B군 (n=66)은 이뇨제에 알파차단제 (tamsulosin 0.4mg/day)를 추가로 처방받았다. 2006년 12월부터 2007년 9월까지 방문한 C군 (n=72)은 이뇨제, 알파차단제에 부신피질 호르몬제 (deflazacort 24mg/day)를 추가로 처방받아 최대 2주간 외래에서 치료받았다. 나이, 성별, 결석의 위치에 있어서 세 군 간의 차이는 보이지 않았고 (Table 1), 모든 환자들은 1달간의 추적기간 동안 1주일에 한 번씩 병원에 방문하여 자연배출

Table 1. Comparison of the patients' characteristics (expressed as mean values and ranges for age)

	Group A	Group B	Group C
Sample (n)	42	66	72
Age (years)	48.3 (23-64)	49.3 (22-70)	47.9 (17-72)
Location (left/right)	18/24	27/39	30/42
Gender (male/female)	25/17	40/26	41/31

Group A: furosemide only, Group B: furosemide and tamsulosin, Group C: furosemide, tamsulosin and deflazacort. The mean age of each group showed no significant difference ($p>0.05$)

여부 및 부작용에 대해 확인받았다. 만약 1달 후에도 자연배출이 되지 않은 경우에는 요관경하 배석술을 통해 치료 받았다. 1차적인 종료시점에 배출 성공률과 배출까지의 시간을 기록하였고 성공률의 비교에는 교차분석을, 배출까지의 시간의 비교에는 분산분석을 이용하여 결과를 도출하였다. 또한 각 군 간 결석 크기 및 연령의 비교 역시 분산분석을 이용하였고, 모든 통계 분석은 SAS version 9을 이용하였다.

결 과

결석의 크기는 평균적으로 A군 4.90 ± 0.47 mm, B군 5.08 ± 0.30 mm, 그리고 C군은 5.04 ± 0.36 mm로 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 모든 크기에서의 자연배출 성공률은 각 군에서 각각 64.3%, 80.3%, 그리고 91.7%였고 통계학적으로 유의한 차이를 나타냈다 ($p=0.001$). 결석의 크기를 5mm 기준으로 두 구간으로 나누었을 때, 5mm 미만의 결석은 각 군에서 각각 83.3%, 96%, 100%의 비율로 자연 배출되어 유의한 차이를 나타내지 않았으나 ($p=0.052$), 5mm 이상의 결석은 50%, 70.7%, 86.4%의 비율로 사용된 약물의 수에 비례하여 배출되었다 ($p=0.006$). 배출되기까지의 시간에 있어서 5mm 미만의 결석은 평균적으로 A군 9.13일, B군 6.25일, 그리고 C군 5.43일 후에 배출되었고 ($p=0.027$), 5mm 이상의 결석은 각각 10.25일, 8.93일, 그리고 7.32일 후에 배출되어 모두 배출시간에 있어 유의한 차이를 나타냈다 ($p=0.018$) (Table 2). 세분화된 크기에 따른 결석의 자연배출 성공률은 Table 3에 제시하였다.

고 찰

1970년대부터 시작된 서구화로 인해 우리나라에서도 요로결석의 빈도가 증가하였고, 이로 인해 관혈적 절석술이

Table 2. Stone size and the stone free rate for each group

	Group A		Group B		Group C		p-value	
	<5mm	≥5mm	<5mm	≥5mm	<5mm	≥5mm	<5mm	≥5mm
Sample (n)	42		66		72			
	18	24	25	41	28	44		
Size (mm)	4.90±0.47		5.08±0.30		5.04±0.36		>0.05	
Overall SR	64.3% (27/42)		80.3% (53/66)		91.7% (66/72)		0.01	
SR	83.3% (15/18)	50% (12/24)	96% (24/25)	70.7% (29/41)	100% (28/28)	86.4% (38/44)	0.052	0.006
ET (day)	9.13	10.25	6.25	8.93	5.43	7.32	0.027	0.018

Group A: furosemide only, Group B: furosemide and tamsulosin, Group C: furosemide, tamsulosin and deflazacort, SR: success rate (stone free rate), ET: stone expulsion time

Table 3. Success rate for each group with each diameter of stone

Stone diameter (mm)	Success rate (%)		
	Group A	Group B	Group C
1 ≤ <2 (%)	100.0	—	—
2 ≤ <3 (%)	85.7	100.0	100.0
3 ≤ <4 (%)	80.0	95.7	100.0
4 ≤ <5 (%)	58.3	85.7	94.7
5 ≤ <6 (%)	50.0	66.7	90.0
6 ≤ <7 (%)	33.3	40.0	80.0
7 ≤ <8 (%)	33.3	33.3	60.0

Group A: furosemide only, Group B: furosemide and tamsulosin, Group C: furosemide, tamsulosin and deflazacort

많이 시행되었다. 그 후 기술의 발전으로 내시경과 체외충격파쇄석술이 요로결석의 치료에 적용되었고 이는 곧 관혈적 수술을 대체하게 되어 2000년 통계에 따르면 약 3.2%에서만 시행되기에 이르렀다.⁹ 체외충격파쇄석술은 개발되어 임상에서 적용된 이래로 요로결석에 대한 일차적인 치료법으로 인정되고 있는데, 이는 비침습적인 특징으로 인해 마취나 입원을 필요로 하지 않기 때문이다. 그러나 충격파가 결석과 주위 조직에 작용하는 기전이 명확하지 않기 때문에, 단독으로 처방될 시 낮은 성공률이 자체적인 장애물이 되고 있다.¹⁰ 반면에 내시경적 절석술은 기술의 발전에 따른 내시경 구경의 감소와 Ho:YAG laser와 같은 높은 에너지의 쇄석 기술의 소개로 점점 각광받고 있다. 최근의 연구에 따르면 Ho:YAG laser를 이용한 요관경하 절석술은 거의 100%에 이르는 성공률을 나타내고 있어 체외충격파쇄석술 대신 내시경이 선호되기도 한다.¹¹ 그러나, 이들 치료 방법보다 침습적이지 않은 방법인 약물치료에 대한 연구는 상대적으로 적다.

요관결석에 대한 약물치료의 이론적인 근거로는 spasmolysis, hyperdiuresis, 그리고 anti-edema effect가 있다. 앞선 두 가지 근거는 요관 협착을 인위적으로 만든 동물 모델에서 찾을 수 있다.¹² 즉, 완전 혹은 불완전 요관 협착이 인위적으로 만들어졌을 때, 요관 평활근의 수축 강도가 증가되거나 수축의 빈도는 감소되고, 결국 낮은 요관 기저압을 야기하며, spasmolysis는 이러한 수축 강도를 낮추고, hyperdiuresis를 통해 기저압을 상승시켜 요관 결석의 배출을 돕는다고 가정할 수 있다.

요관의 경련을 줄이는 약물로는 칼슘길항제와 알파1-차단제, 그리고 베타 아드레날린 작용제가 알려져 있다. 이 중 알파1-차단제는 요관 평활근에 가장 많이 분포하는 $\alpha 1$ adrenergic receptor를 차단하여 basal tone, 연동 운동, 그리고 요관의 수축을 줄이는 효과가 있다는 최근의 연구 결과를 통해 많은 각광을 받고 있다.¹³ 최근의 meta-analysis는 하부요관결석의 자연배출에 대한 알파 차단제의 효과가 대조군에 비해 약 62% (32-97) 높다고 분석하였다. 반면 Gravas 등¹⁴은 6mm가 넘는 하부요관결석에 대해서는 임상적으로 의미 없다고 밝혀 (대조군 58.06% vs. 알파차단제 66.66%, $p>0.05$) 아직 그 효과에 대해 논란의 여지를 남겼다. 자연배출률 뿐 아니라 자연배출까지의 시간에 대한 분석 역시 많은 저자에 의해 보고되었는데, 이에 대한 최근의 systematic review에 따르면, 1개월의 추적관찰 시 tamsulosin으로 대표되는 알파차단제의 경우 2-6일의 단축효과가 있다고 분석하였다.¹³ 본 연구결과에서는 알파차단제를 이뇨제와 병용할 경우 이뇨제만을 사용하는 단일 요법에 비해 약 25%의 자연배출률 증가가 있음을 알 수 있었고, 특히 5mm가 넘는 비교적 큰 결석에 대해서도 40% 정도의 자연배출률 증가 효과가 있어 통계학적으로 유의한 차이점이 있음을 알 수 있었다. 그러나 Gravas 연구의 자연배출률과 직접적으로 비교

하기에는 기준점이 되는 결석의 크기가 다르고, 명확한 대조군이 없는 점이 장애물이 될 수 있다. 또한 자연배출까지의 시간은 5mm를 기준으로 나눈 두 구간 모두에서 평균적으로 약 2-3일 단축되었고, 통계학적으로도 유의한 차이를 나타냈다. 그러나 이러한 배출시간의 단순 비교는 결석의 크기와 배출시간 사이에서 양의 상관관계를 배제할 수 없어 큰 의미를 부여할 수는 없다.

저용량의 스테로이드는 보통 요관 결석으로 야기되는 주위 조직의 부종을 줄여 자연배출을 촉진시킬 수 있다고 알려져 있다. 그러나 Dellabella 등¹⁵이 tamsulosin 단독 투여군과 tamsulosin+부신피질 호르몬 병용투여군 간에는 자연배출률의 차이가 없다고 밝혀 (90% vs. 96.7%, $p=0.612$) 부신피질 호르몬의 병용투여에 대해 부정적인 관점을 보인 반면, Porpiglia 등⁸은 tamsulosin (0.4mg/day)과 부신피질 호르몬 (deflazacort 30mg/day)의 병용투여가 tamsulosin 단독투여에 비해 약 41%의 자연배출 성공률의 상승을 야기함을 보고하여 긍정적인 관점을 보였다. 또한 Salehi 등¹⁶은 알파 차단제를 배제한 채 부신피질 호르몬제와 진통제, 그리고 이노제만을 병용할 경우 진통제, 이노제를 병용한 대조군에 비해 약 98%의 자연배출률 상승을 보고하여 부신피질 호르몬제가 효과적인 치료법이라고 보고하였다 (44.4% vs. 88%). 본 연구에서의 결과 역시 앞서 제시된 긍정적인 측면의 연구들과 크게 다르지 않았다. 전체적인 자연배출률에 있어서 이노제와 알파차단제를 병용한 군 (B군)에 비해 부신피질 호르몬 (deflazacort 24mg/day)까지 병용한 삼중요법이 약 14%의 자연배출률 증가를 야기하여 통계학적으로 유의한 차이를 나타냈고 ($p=0.01$), 특히 5mm 이상의 크기를 보이는 요관결석에서는 22%의 자연배출률 증가를 나타내 (70.7% vs. 86.4%, $p=0.006$), 결석의 크기가 크더라도 삼중요법을 사용하면 효과적인 자연배출을 기대할 수 있음을 알 수 있었다.

구강을 통한 수분섭취와 furosemide와 같은 이노 촉진제는 단순히 요류를 증가시켜 하부요로결석의 자연배출을 도울 수 있다는 가정하에 사용되고 있다. 기전 자체는 간단함에도, 이에 대해 객관적인 결과를 도출한 연구 논문은 많지 않다. Azm과 Higazy¹⁷는 체외충격파쇄석술과 병용하여 이노제를 사용할 경우 체외충격파쇄석술만을 사용한 경우에 비해 높은 요관결석 배출을 촉진할 수 있다고 보고하였는데, 본 연구에서는 명확한 대조군이 없어 이노제의 배출에 대한 직접적인 결과를 알 수 없으나, furosemide만을 사용한 A군에서 64.3%라는 성공률을 얻을 수 있었다. 그러나 연구 디자인에 있어 본 연구와 가장 비슷한 Propiglia 등⁸의 연구와 성공률을 단순 비교할 경우, tamsulosin을 사용한 군과 tamsulosin과 deflazacort를 병용한 군 모두에 furosemide를

추가할 경우 보다 높은 성공률을 보였다는 점 (tamsulosin 60% vs. 80.3%, tamsulosin & deflazacort 84.5% vs. 91.7%)에서 이노제의 자연배출 촉진에 대한 효과를 긍정적으로 평가할 수 있을 것이다.

이제까지 발표된 논문 중에서는 이노제, 알파차단제, 부신피질 호르몬제 세 가지 모두를 병용한 연구는 찾아볼 수 없었다. 또한 이전에 발표된 논문들은 알파차단제, 부신피질 호르몬제 각각의 병용을 통한 성공률의 증가에만 초점을 두어, 요관 결석의 크기에 따라 어떤 약제를 사용해야 하는가에 대해서는 언급하지 않았다. 본 연구에서는 10mm 이내의 하부요관결석에 있어 그 크기를 1mm 단위로 나누었을 경우의 자연배출률을 분석하였는데 (Table 3), 이에 따르면 4mm 미만의 하부요관결석의 경우에는 이노제와 함께 충분한 수분섭취만으로도 높은 자연배출률을 얻을 수 있는 반면에, 4mm 이상 7mm 미만의 결석일 경우 tamsulosin과 같은 알파차단제를 추가하고, 그 크기가 7mm 이상일 경우에는 부신피질 호르몬제를 추가할 경우 높은 자연배출률을 유지할 수 있음을 알 수 있었다. 결론적으로 10mm 미만의 하부요관결석으로 진단받은 환자에 있어서 특별한 제약이 없다면 이노제, 알파차단제, 그리고 부신피질 호르몬제를 삼중 병용할 경우 가장 좋은 결과를 얻을 수 있다. 그러나 연구 표본의 수가 많지 않고, 명확한 대조군이 없다는 점이 본 연구의 한계로 지적될 수 있다. 그러므로 추후 보다 많은 환자군에 대해 무작위 대조군 연구를 진행한다면 보다 의미 있는 결과를 얻을 수 있을 것이다.

결 론

10mm 이하의 하부요관결석 치료 시 환자의 상태를 고려하여 약물치료를 일차적으로 시행하여야 하며, 이때, 이노제, 알파차단제, 부신피질호르몬의 선택적 병용 요법이 결석 치료에 유용하다.

REFERENCES

1. Tiselius HG. Epidemiology and medical management of stone disease. BJU Int 2003;91:758-67
2. Tiselius HG. Stone incidence and prevention. Braz J Urol 2000;26:452-62
3. Leusmann DB, Blaschke R, Schmandt W. Results of 5,035 stone analyses: a contribution to epidemiology of urinary stone disease. Scand J Urol Nephrol 1990;24:205-10
4. Pearle MS, Calhoun EA, Curhan GC. Urologic diseases in America project: urolithiasis. J Urol 2005;173:848-57
5. Miller OF, Kane CJ. Time to stone passage for observed ureteral calculi: a guide for patient education. J Urol 1999;162:

688-91

6. Morse RM, Resnick MI. Ureteral calculi: natural history and treatment in an era of advanced technology. *J Urol* 1991; 145:263-5
7. Segura JW, Preminger G, Assimos DG, Dretler SP, Kahn RI, Lingeman JE, et al. Ureteral stones clinical guidelines panel summary report on the management of ureteral calculi. *J Urol* 1997;158:1915-21
8. Porpiglia F, Vaccino D, Billia M, Renard J, Cracco C, Ghignone G, et al. Corticosteroids and tamsulosin in the medical expulsive therapy for symptomatic distal ureter stones: single drug or association? *Eur Urol* 2006;50:339-44
9. Lee HN, Yoon HN, Shim BS. The trend change of incidence and treatment of urolithiasis between the 1980s and 2000s. *Korean J Urol* 2007;48:40-4
10. Lingeman JE, Kim SC, Kuo RL, McAteer JA, Evan AP. Shockwave lithotripsy: anecdotes and insights. *J Endourol* 2003;17:687-93
11. 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
12. Laird JM, Roza C, Cervero F. Effects of artificial calculosis on rat ureter motility: peripheral contribution to the pain of ureteric colic. *Am J Physiol* 1997;272:R1409-16
13. Singh A, Alter HJ, Littlepage A. A systematic review of medical therapy to facilitate passage of ureteral calculi. *Ann Emerg Med* 2007;50:552-63
14. Gravas S, Tzortzis V, Karatzas A, Oeconomou A, Melekos MD. The use of tamsulosin as adjunctive treatment after ESWL in patients with distal ureteral stone: do we really need it? Results from a randomised study. *Urol Res* 2007;35:231-5
15. Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G. Medical-expulsive therapy for distal ureterolithiasis: randomized prospective study on role of corticosteroids used in combination with tamsulosin-simplified treatment regimen and health-related quality of life. *Urology* 2005;66:712-5
16. Salehi M, Fouladi MM, Shier H. Does methylprednisolone acetate increase the success rate of medical therapy for patients with distal ureteral stones. *Eur Urol* 2005;4(Suppl 3):25
17. Azm TA, Higazy H. Effect of diuresis on extracorporeal shockwave lithotripsy treatment of ureteric calculi. *Scand J Urol Nephrol* 2002;36:209-12