

# 야간뇨를 호소하는 전립선비대증 환자에서 Amitriptyline의 효과

## The Clinical Effects of Amitriptyline on the Nocturia of Patients with Benign Prostatic Hyperplasia

Seung Hyun You, Hee Jong Jeong

From the Department of Urology, Wonkwang University School of Medicine, Iksan, Korea

**Purpose:** We evaluated the effects of amitriptyline, as one of the first-line therapies, on the nocturia of patients with benign prostatic hyperplasia (BPH).

**Materials and Methods:** Between June 2005 and December 2006, 50 patients completed this study (Group I=20, Group II=14, Group III=16). Group I was treated with doxazocin 4mg, group II was treated with doxazocin 4mg and tolterodine 4mg and the third group was treated with doxazocin 4mg and amitriptyline 10mg. We measured the treatment efficacy, the clinical parameters and we examined three days of the voiding diaries at baseline and after 4 weeks of treatment, respectively.

**Results:** After 4 weeks of treatment, all the patients had significant improvement for the International Prostate Symptom Score (IPSS) and the quality of life (QoL) score among the clinical parameters and they also showed improvement of their frequency of micturition per 24 hours, per night (nocturnal frequency) among the voiding diary parameters ( $p < 0.05$ ). For the post-treatment comparison of the nocturnal frequency, there was a significant difference between group I and group II as well as between group I and group III ( $p < 0.05$ ), and there was no difference between group II and group III ( $p > 0.05$ ). Although there was 1 case of mild dry-mouth in group II and 1 case of mild dry-mouth and drowsiness in group III, none of the patient dropped out due to side effects.

**Conclusions:** We found significant improvement in the IPSS, the QoL score and the nocturnal frequency after treatment with amitriptyline 10mg. Therefore, amitriptyline 10mg would be helpful as a first-line therapy for BPH patients with nocturia. (Korean J Urol 2008;49:343-349)

**Key Words:** Amitriptyline, Nocturia, Prostatic hyperplasia

대한비뇨기과학회지  
제 49 권 제 4 호 2008

원광대학교 의과대학 비뇨기과학교실

유승현 · 정희종

접수일자 : 2007년 11월 12일  
채택일자 : 2008년 2월 13일

교신저자: 정희종  
원광대학병원 비뇨기과  
전북 익산시 신용동 344-2  
☎ 570-711  
TEL: 063-859-1332  
FAX: 063-842-1455  
E-mail: uro94c@wmc.  
wonkwang.ac.kr

본 연구는 2007년도 원광대학교의 교비  
지원에 의해서 연구되었음.

### 서 론

야간뇨는 노령의 남성에서 흔히 볼 수 있는 하부요로증상의 하나로 노인의 72% 이상이 원인과 무관하게 한 번 이상 배뇨를 위해 취침 중 일어난 경험이 있고 24%에서 3번 이상의 야간뇨가 있다고 한다.<sup>1,2</sup> 이러한 야간뇨는 노인에게 수면부족을 야기하며 심각한 신체 질환이나 우울증 등과 같은 기분장애와 연관이 있고 낮 동안의 일상적인 활동에 영향을 줄 수 있다.<sup>3,4</sup>

야간뇨의 원인은 다양하고 각각의 원인에 따라 각기 다

른 치료법이 필요하다.<sup>5</sup> 성인 남성에서 하부요로증상의 주요 원인인 전립선비대증은 방광출구폐색을 유발하거나 방광과민에 의한 기능적 방광용적의 저하를 유도하여 야간뇨와 같은 방광충만기의 증상을 유발하는 것으로 알려져 있다.<sup>6</sup> Joung 등<sup>7</sup>은 야간뇨가 동반된 전립선비대증 환자에서는 우선 일차적으로 알파 1 아드레날린수용체차단제를 투여하고 지속적으로 나타나는 야간뇨는 그 원인에 따라서 항콜린제, 항이노호르몬제 등의 추가 투여를 고려할 수 있다고 하였다.

항콜린제는 방광의 무스카린성 수용체에 작용하여 방광과민이나 방광용적 저하에 따른 야간뇨에 효과적이다. 그

리나 구갈이나 안전, 변비 등의 부작용으로 인해 용량이 제한적이고 때론 낮은 순응도를 보이며,<sup>8,9</sup> 환자의 측면에서 부담이 될 수 있는 1정에 1,000원 이상의 가격을 형성하고 있다. 반면, amitriptyline은 삼환계 항우울제 (tricyclic antidepressants) 중의 하나로 부교감신경을 통한 방광의 콜린성 수용체 및 방광의 베타 교감신경 수용체를 차단하는 효과가 있어 주로 간질성 방광염 환자에서 빈뇨와 야간빈뇨 및 통증감소를 위해 널리 사용되는 약제로서, 항콜린 효과와 진통 및 진정작용뿐만 아니라 가격이 매우 저렴한 장점이 있다.<sup>10</sup> 저자들은 기존에 알려진 야간뇨의 치료법을 대신하여 저용량으로 amitriptyline을 사용함으로써 야간뇨를 호소하는 전립선비대증 환자에서 새로운 치료의 대안을 모색하고자 하였다.

### 대상 및 방법

2005년 6월 1일부터 2006년 12월 31일까지 본원 외래에 하부요로증상을 주소로 내원한 신환을 대상으로 하였다. 이 중 나이 50세 이상, 1회 이상의 야간뇨를 보이는 환자를 대상으로 기본 병력청취와 혈압측정 후 직장수지검사, 국제전립선증상점수 (International Prostate Symptom Score; IPSS), 삶의 질 점수 (quality of life score; QoL score), 혈청 전립선 특이항원검사 (prostate-specific antigen; PSA), 요속검사, 잔뇨검사, 경직장전립선초음파 (transrectal ultrasonography; TRUS), 배뇨일지 (frequency-volume chart)를 시행하였다. 요속검사는 환자에게 가능한 배뇨를 참게 한 후, 자연배뇨를 통해 측정하여 최소 150ml 이상 배뇨한 상태에서 배뇨량 (ml)과 최대요속 (Qmax, ml/s)을 측정하였다. 배뇨 직후 초음파 (SA9900, Medison, 한국)를 이용하여 잔뇨량을 측정하였다. 또한, 경직장초음파를 시행하여 종경x횡경x전후경x ( $\pi/6$ )의 방법으로 전립선 크기를 계산하였다. 배뇨일지의 기록은 요량 측정을 위해 요량계를 환자에게 나누어 주고 3일간의 배뇨시간과 배뇨량, 기상시간, 취침시간을 직접 또는 보호자에 의해 작성하도록 하였으며, 아침에 잠에서 깬 후 1시간 이내에 배뇨한 것은 야간배뇨량에 포함시켰으나 야간배뇨횟수에는 포함시키지 않았다. 주간배뇨량은 첫 소변을 제외하고 취침 전까지 배뇨한 양으로 정의하였고, 배뇨량과 배뇨횟수는 3일간의 평균을 구하였으며, 배뇨횟수가 소수점으로 나올 때는 소수점 이하는 버리고 다음의 정수로 계산하였다.

일주일 후 두 번째 방문에는 배뇨일지 작성 여부를 확인하였고, 초진 시의 검사결과를 확인하였다. 이 중 IPSS가 7점 이상이며, 전립선 크기가 20ml 이상, 요속검사에서 최대요속이 15ml/s 이하, 잔뇨량 200ml 미만인 환자를 대상 환자

로 선택하였다. 비뇨기계의 암으로 치료 중인 환자, 신경인성방광의 병력을 가졌거나 의심되는 환자, 요도협착이나 요로감염 등과 같이 하부요로증상이 전립선비대증 이외의 다른 원인에 의해 발생한 경우도 대상에서 제외하였다. 이 중 혈중 PSA 수치가 4ng/ml 이상인 환자에서는 경직장초음파유도하에 10부위 전립선생검을 시행하여 전립선비대증으로 확진된 환자들만을 연구에 포함하였다. 이 환자들을 무작위로 세 군으로 나누어 연구를 시작하였다. 제1군은 doxazocin 4mg을 1일 1회 취침 전 4주간 복용한 군, 제2군은 doxazocin 4mg과 tolterodine 4mg을 1일 1회 취침 전 4주간 복용한 군, 제3군은 doxazocin 4mg과 amitriptyline 10mg을 1일 1회 취침 전 4주간 복용한 군으로 설정하였다. 모든 환자는 4주간의 약물투여 후에 외래추적관찰하였으며, 복용여부와 부작용 발생여부를 확인하였고, 요속검사, 잔뇨검사, IPSS, 삶의 질 점수, 그리고 배뇨일지를 분석하여 약물투여 전후의 임상적인 변화를 확인하였다.

통계분석은 SPSS for Windows (version 13.0)를 이용하였다. 약물투여 전후의 IPSS와 삶의 질 점수, 최대요속, 잔뇨량, 그리고 배뇨일지에서의 24시간배뇨횟수와 야간배뇨횟수, 그리고 주간과 야간배뇨량을 각 군별로 Wilcoxon signed rank 검정법을 사용하여 분석하였으며 세 군 사이의 비교는 Kruskal-Wallis 검정법을 사용하였다. 또한 치료 후 야간배뇨횟수에 대한 두 군 사이의 비교는 Mann Whitney U 검정법을 이용하였으며, p값은 0.05 미만을 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 정의하였다.

### 결 과

총 75명의 대상 환자 중, 4주 후에 외래 추적관찰이 되었고 배뇨일지를 작성해 온 총 50명 (67%)의 환자를 대상으로 분석하였다. 중간 탈락의 원인으로는 환자 측의 개인 사정으로 외래 추적관찰이 되지 않은 경우가 13명 (17%), 4주 후 추적관찰 시 배뇨일지를 작성해오지 않은 환자가 10명 (13%), 증상개선으로 환자 스스로 복약을 중단한 경우가 2명 (3%)이었으며, 약물의 부작용으로 복약을 중단한 경우는 없었다. 이 중 1군은 20명, 2군은 14명, 3군은 16명이었다.

대상 환자의 평균나이는 64.2세 (50-87)이었고, 평균 전립선 크기는 31.0ml, 평균 PSA는 1.5ng/ml, 평균 IPSS는 21.6점, 평균 삶의 질 점수는 4.1점이었으며, 평균 최대요속은 9.5ml/s, 평균 잔뇨량은 10.5ml로 관찰되었다. 이들 모두는 세 군 사이의 비교에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한 대상 환자의 배뇨일지에서 치료 전의 평균 24시간배뇨횟수, 야간배뇨횟수, 주간배뇨량, 야간배뇨량은 각각 11.0회, 3.0회, 1,042.6ml, 594.0ml로 세 군 사이의 비교

시 이들 모두는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 1).

각 군에서 치료 전후의 IPSS, 삶의 질 점수, 최대요속, 잔뇨량을 비교하였을 때 세 군 모두에서 치료 후의 IPSS와 삶의

**Table 1.** The baseline characteristics of the patients in each groups

	Group I (n=20)	Group II (n=14)	Group III (n=16)
Age (years)	66.6±8.8	63.4±8.6	61.3±9.0
PSA (ng/ml)	1.6±1.4	1.0±0.7	1.8±1.5
Prostate volume (ml)	35.2±12.8	29.1±8.1	31.4±8.3
IPSS	22.1±6.9	20.4±9.1	21.8±7.3
QoL score	4.1±1.0	4.0±1.2	4.3±0.9
Qmax (ml/s)	9.5±2.7	9.6±3.9	9.1±2.5
PVR (ml)	8.3±12.1	13.1±11.9	11.0±15.3
Voiding diary			
Micturitions per 24hours	10.9±3.2	11.6±4.2	10.5±3.7
Micturitions per night	3.2±1.3	2.7±1.2	3.1±1.4
Daytime urine volume (ml)	1,058.3±549.1	1,192.8±512.3	891.6±387.3
Nocturnal urine volume (ml)	604.7±267.6	511.4±190.6	652.9±339.9

p>0.05, by Kruskal-Wallis test, PSA: prostate-specific antigen, IPSS: International Prostate Symptom Score, QoL: quality of life, Qmax: maximal flow rate, PVR: postvoid residual urine

**Table 2.** Comparison of the clinical parameters between the pre- and post-treatment in each group

	Baseline	4 weeks	p-value*
Group I			
IPSS	22.1±6.9	12.9±4.4	<0.001
QoL score	4.1±1.0	3.4±0.8	0.015
Qmax (ml/s)	9.5±2.7	14.8±7.1	0.001
PVR (ml)	8.3±12.1	10.1±12.3	0.255
Group II			
IPSS	20.4±9.1	14.4±5.9	0.016
QoL score	4.0±1.2	3.2±0.9	0.031
Qmax (ml/s)	9.6±3.9	10.3±2.3	0.851
PVR (ml)	13.1±11.9	27.6±35.0	0.146
Group III			
IPSS	21.8±7.3	14.6±10.1	0.006
QoL score	4.3±0.9	3.3±1.2	0.027
Qmax (ml/s)	9.1±2.5	9.0±3.4	0.436
PVR (ml)	11.0±15.3	40.3±25.0	0.001

\*: by Wilcoxon signed rank test, IPSS: International Prostate Symptoms Score, QoL: quality of life, Qmax: maximal flow rate, PVR: postvoid residual urine

의 질 점수가 치료 전에 비해 유의하게 감소하였다. 또한 최대요속의 비교에서 2, 3군의 치료 전후의 최대요속은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나, 1군의 최대요속은 치료 전 9.5±2.7ml/s에서 치료 후 14.8±7.1ml/s로서 치료 후에 유의한 증가를 보였다. 그리고, 잔뇨량의 비교에서는 1군과 2군의 치료 전후의 잔뇨량은 통계적으로 의미있는 변화를 보이지 않았으나, 3군에서는 치료 전 11.0±15.3ml에서 치료 후 40.3±25.0ml로서 치료 후 잔뇨량이 치료 전에 비해 의미있게 증가하였다 (Table 2).

각 군에서 치료 전후의 배뇨일지상의 배뇨횟수와 요량을 비교하였을 때, 치료 전후의 배뇨량에는 유의한 차이가 없었으나, 24시간배뇨횟수는 1군에서 치료 전 10.9±3.2회에서 치료 후 9.6±2.8회로, 2군에서 치료 전 11.6±4.2회에서 치료 후 9.4±2.2회로, 3군에서 치료 전 10.5±3.7회에서 치료 후 6.7±1.5회로 세 군 모두에서 치료 전에 비해 치료 후에 유의하게 감소되는 것을 관찰할 수 있었다. 또한, 야간배뇨횟수는 1군의 치료 전 3.2±1.3회에서 치료 후 2.5±1.4회로, 2군의

**Table 3.** Comparison of the urine volume and voiding frequency between the pre- and post-treatment in each group

	Baseline	4 weeks	p-value*
Group I			
Micturitions per 24hours	10.9±3.2	9.6±2.8	0.010
Micturitions per night	3.2±1.3	2.5±1.4	0.001
Daytime urine volume (ml)	1,058.3±549.1	1,014.8±395.7	0.852
Nocturnal urine volume (ml)	604.7±267.6	530.5±176.3	0.380
Group II			
Micturitions per 24hours	11.6±4.2	9.4±2.2	0.013
Micturitions per night	2.7±1.2	1.5±0.7	0.004
Daytime urine volume (ml)	1,192.8±512.3	1,246.1±565.0	0.600
Nocturnal urine volume (ml)	511.4±190.6	516.8±156.0	0.510
Group III			
Micturitions per 24hours	10.5±3.7	6.7±1.5	0.002
Micturitions per night	3.1±1.4	1.1±0.7	<0.001
Daytime urine volume (ml)	891.6±387.3	1,012.0±293.6	0.632
Nocturnal urine volume (ml)	652.9±339.9	650.3±108.1	0.679

\*: by Wilcoxon signed rank test

치료 전  $2.7 \pm 1.2$ 회에서 치료 후  $1.5 \pm 0.7$ 회로, 그리고 3군의 치료 전  $3.1 \pm 1.4$ 회에서 치료 후  $1.1 \pm 0.7$ 회로 세 군 모두에서 치료 전에 비해 치료 후의 야간배뇨횟수가 통계적으로 의미있는 감소를 보였다 (Table 3).

또한, 치료 후의 야간배뇨횟수의 비교에서 세 군 사이의 야간배뇨횟수는 통계적으로 의미있는 차이를 보였으며, 이를 세부적으로 두 군씩 비교하였을 때, 2군과 3군은 1군에 비해 치료 후의 야간배뇨횟수가 의미있게 적었고 ( $p=0.043$ ,  $p=0.001$ ), 2,3군 간의 비교에서는 통계적으로 의미있는 야간배뇨횟수의 차이를 보이지 않았다 ( $p=0.101$ ).

약물의 부작용은 2군의 14명의 환자 중 1례에서 구갈을 호소하였고, 3군의 16명의 환자 중 1례에서 구갈과 졸음을 호소하였으나 투약을 중단한 경우는 없었으며, 3군의 환자에서 졸음은 약물 투여 후 약 일주일 이내에 호전되는 양상을 보였다.

## 고 찰

야간뇨는 야간에 수면 중 배뇨를 위해 1회 이상 일어나는 현상을 말한다. 야간이라 함은 통상 수면을 취할 목적을 가지고 잠자리에 들어간 시각과 기상 시각 사이의 기간을 말하고, 야간에 요의가 아닌 다른 원인으로 일시적으로 일어난 상태에서 요의를 느껴 배뇨한 것도 야간뇨에 포함된다.<sup>11</sup> 이러한 야간뇨는 노인의 수면을 방해함으로써 노인의 삶의 질에 심각한 영향을 미친다.<sup>3,4</sup> Andersson 등<sup>12</sup>은 수면 부족은 전두엽 기능의 부전을 유발하여 계획성, 집중력, 섬세함, 지적기능, 암기력 등에 영향을 미쳐 이로 인한 노인의 심각한 건강문제와 사고와 관련이 될 수 있다고 하였으며, Irwin 등<sup>13</sup>은 수면부족 현상으로 혈중 natural killer cell과 cytokine 치가 감소되어 감염에 쉽게 노출될 수 있으며 Brown 등<sup>14</sup>은 수면부족인 사람에게서 상기도 감염의 기회가 증가한다고 하였다. Broman 등<sup>15</sup>은 수면은 감정과 관련이 높으며 수면이 부족하면 우울증에 잘 걸린다고 하였다.

전립선비대증은 방광출구폐색을 유발하거나 방광과민에 의한 기능적 방광용적의 저하를 유도하여 야간뇨와 같은 방광충만기의 증상을 유발하는 것으로 알려져 있다.<sup>6</sup> 야간뇨는 노년의 남성에서 흔히 볼 수 있는 하부요로증상의 하나로, 전체 노인 인구에서 2회 이상의 야간뇨를 보이는 경우는 24-45%로 남녀 큰 차이가 없으나 하부요로증상이 있는 노년의 남성 환자에서는 70% 이상에서 야간뇨를 호소하는 것으로 보아 노년의 남성에서 하부요로증상의 주된 원인인 전립선비대증이 야간뇨의 중요한 이유라 할 수 있겠다.<sup>7</sup> 한편, 전립선비대증으로 진단 받고 경요도전립선절제술을 시행하여도 38%의 환자에서는 하루에 2회 이상의 야

간뇨가 지속된다는 보고로 보아 방광출구폐색뿐만 아니라 노화현상을 포함한 다른 원인들이 야간뇨의 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 추측해 볼 수 있다.<sup>16</sup> 또한 tamsulosin을 포함하는 알파 1 아드레날린수용체 차단제의 야간뇨에 대한 효과와 관련하여, IPSS 항목 중 야간뇨에 관계되는 7번째 문항은 다른 문항에 비해 호전이 현저하게 낮게 나타났다는 보고는 야간뇨의 치료적 접근에 있어서 방광출구폐색 외의 다양한 원인적 접근의 필요성을 제기하고 있다.<sup>17,18</sup> 따라서 전립선비대증 환자에서 야간뇨의 치료는 알파 1 아드레날린수용체 차단제의 사용뿐만 아니라 다양한 원인을 고려하여 야간뇨를 유발하는 기저 원인적 질병의 치료와 수분섭취의 조절 등에 관심을 가져야 하며, 방광용적의 감소 혹은 과민성방광의 동반을 고려하여 항콜린제의 사용도 고려해 볼 수 있다.<sup>19</sup>

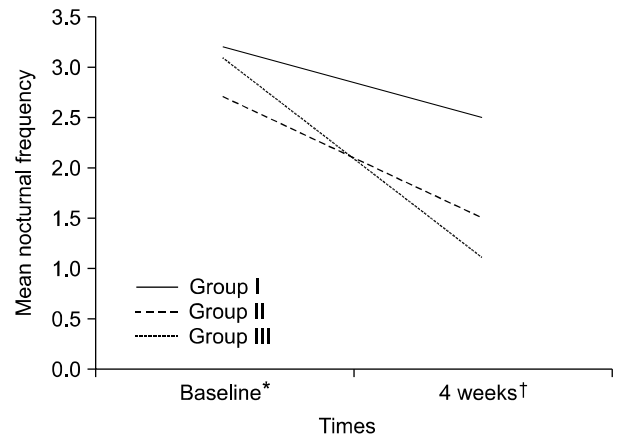
Amitriptyline은 중추와 말초신경의 모두는 아니지만 많은 부분에서의 항콜린 작용을 하고, serotonin과 noradrenaline의 재흡수를 방해하며, 항히스타민작용에 의한 진정작용을 보이는 삼환계 항우울제 (tricyclic antidepressants)로서 방광의 평활근에서는 베타-아드레날린성수용체를 자극하여 요저장을 용이하게 한다.<sup>10</sup> 이러한 다중작용으로 amitriptyline은 항콜린작용 및 진통작용이 있어 비뇨기계영역에서는 주로 간질성방광염의 치료로 사용되어 왔다. Hanno 등<sup>20</sup>은 마취하 방광수압확장술이나 방광 내 dimethyl sulfoxide 주입술 후 호전이 없던 25명의 간질성방광염 환자를 대상으로 한 연구에서 amitriptyline을 시작용량 25mg으로부터 3주 동안 75mg까지 투여해 20명에서 빈뇨가 호전되었다고 보고하였고, Kirkemo 등<sup>21</sup>은 전신마취 후 측정된 방광용적이 450cc 이상인 30명의 환자에서 amitriptyline 사용 후 빈뇨와 야간빈뇨가 약 50%에서 감소되었다고 보고하였다. 국내의 보고에서도 Lee 등<sup>22</sup>은 빈뇨와 만성골반통을 호소하는 환자를 대상으로 amitriptyline을 시작용량 25mg에서부터 최대 75mg까지 증량하여 투여하였을 때 32명 중 21명인 65.5%에서 야간뇨의 호전을 관찰할 수 있었다고 하였다.

저자들의 경우에서는 10mg의 저용량의 amitriptyline을 4주 동안 doxazocin 4mg과 병행투여하여, 환자 주관적인 증상개선 효과뿐만 아니라 치료 후 배뇨일지에서도 유의한 야간배뇨횟수의 감소를 관찰할 수 있었다. 치료 전의 비교에서는 세 군 사이에 야간배뇨횟수의 유의한 차이가 없었으나 4주간의 치료 후에는 세 군 사이에 야간배뇨횟수의 유의한 차이를 관찰할 수 있었다. 이 중 2군과 3군은 1군과 비교 시에 야간배뇨횟수의 유의한 감소를 보여, tolterodine과 amitriptyline 모두 야간뇨의 치료에 충분한 효과가 있음을 확인할 수 있었으며, 또한 tolterodine과 비교 시 amitriptyline이 야간배뇨횟수 감소에 유의한 차이가 없는 것으

로 보아 야간뇨의 치료법으로 기존에 알려진 알파차단제, 항콜린제뿐만 아니라 삼환계 항우울제인 amitriptyline을 저용량인 10mg으로 사용하였을 때에도 유의한 야간뇨의 호전을 기대할 수 있다는 것을 확인하였다 (Fig. 1). 이러한 항콜린 작용과 함께 amitriptyline은 2007년 12월 현재 보험수가 13원/정으로, tolterodine (original-1,377/정, generic-1,170/정)에 비해 약 1/100 가격으로 구매 가능하다는 점에서 경제적으로 우수하며, 항콜린 작용뿐만 아니라 진정효과가 있어 노인에서 야간뇨와 동반된 이차적인 수면장애에도 도움을 줄 수 있을 것으로 생각한다.

방광근에 대한 항콜린성 억제효과에 관하여, Kim 등<sup>23</sup>은 단순 전립선비대증과 과민성방광을 동반한 전립선비대증으로 tolterodine을 병용투여한 60례 중 2례에서 급성요폐가 발생하였음을 보고하였고, Abrams 등<sup>24</sup>은 방광출구폐색과 과민성방광을 동반하고 있는 221명의 환자를 대상으로 2mg의 tolterodine을 12주간 사용한 결과, 치료 전후의 배뇨 후 잔뇨량에서 중간값의 변화량이 위약군과 비교 시 의미 있게 증가하였다고 보고하였다. 또한 이들은 최대방광용적에 대한 배뇨량의 백분율을 배뇨효율성 (voiding efficiency)으로 정의하였을 때, 배뇨효율성은 tolterodine 사용군에서 치료 후 7%의 감소를 보였으며, 이는 위약군과 비교 시 의미 있는 차이를 보인다고 하였다. 그러나 잔뇨량의 증가나 배뇨효율성의 감소의 임상적 의미는 미약했으며, 실제 급성요폐는 위약군에서만 한명에서 발생하였다고 보고하였다. Kaplan 등<sup>25</sup>은 총 879명의 하부요로증상과 과민성방광의 환자를 대상으로 하여 3개월간 tolterodine과 tamsulosin을 단독 또는 병합하여 사용한 연구에서 tolterodine 단독 사용군과 tolterodine과 tamsulosin을 병합하여 사용한 군 모두에서 치료 전에 비해 평균 5-6ml의 잔뇨량이 증가하였으나 통계적, 임상적으로 유의한 결과는 보이지 않았으며, 치료 후 결과에 대한 두 군 간의 비교에서도 유의한 차이를 관찰할 수 없었다고 보고하였다. 저자들의 경우에서도 모든 군에서 치료 후에 잔뇨량의 증가를 보였으며, 3군에서는 치료 후 잔뇨량이 의미 있게 증가한 것을 관찰할 수 있었으나, 실제 급성요폐가 발생한 사례는 관찰되지 않았다.

Kaplan 등<sup>25</sup>의 연구 결과를 보면 모든 군에서 치료 후 최대요속의 변화는 미미하였으며 각 군 간에 최대요속의 의미 있는 차이도 보이지 않았다. 그러나 Athanasopoulos 등<sup>26</sup>은 50명의 환자를 대상으로 일주일간 tamsulosin을 투여 후 그중 25명에게 tolterodine을 추가하여 3개월간 치료한 결과, 단독치료군과 병합치료군 모두에서 치료 후의 최대요속이 통계적으로 의미 있게 증가하였다고 보고하였다. 한편 Witjes 등<sup>27</sup>은 하부요로증상을 나타내는 환자를 대상으로 방광출구폐색이 있는 경우와 없는 경우로 분류하여 6개월



**Fig. 1.** Comparison of nocturnal frequency between each group. Note the significant improvement after treatment in groups II and III ( $p=0.043$ ,  $p=0.001$ ) and there was no indifference between groups II and III ( $p=0.101$ ) at post-treatment. \*: baseline ( $p=0.669$ ), †: 4 weeks ( $p=0.001$ ) by the Kruskal-Wallis test.

간 알파차단제 치료 후 요역동학검사 및 요속검사를 실시한 결과, 두 군 모두에서 최대요속과 배뇨증상의 호전을 보여, 요역동학검사나 요속검사 모두 치료효과를 판정하는데는 크게 도움이 되지 않는다고 하였다. 저자들의 경우 1군에서 치료 후 최대요속이 의미 있는 증가를 보였으나 2군과 3군에서는 치료 후의 최대요속의 증가가 관찰되지 않는 결과를 보여, 최대요속과 항콜린성 효과와의 관계는 아직 논란의 여지가 있다고 생각한다.

Tolterodine과 마찬가지로 amitriptyline의 흔한 부작용은 항콜린성 효과에 의한 증상으로 구갈, 흥분, 오심, 변비, 발진, 진정효과로 인한 졸음 등이 있으며, 간독성을 포함한 다른 중한 부작용은 아직까지 보고된 바가 없다.<sup>20,21,28,29</sup> Hanno 등<sup>20</sup>은 25-75mg/day의 용량으로 amitriptyline을 사용한 25명의 간질성방광염환자 중 2명의 환자에서 투약을 중단할 정도의 체중증가와 졸음 및 구갈을 관찰할 수 있었다고 보고하였다. 또한 Pranikoff와 Constantino<sup>30</sup>는 빈뇨와 만성골반통을 호소하는 환자 22명에서 amitriptyline을 25-100mg/day의 용량으로 투여하여 4명에서 부작용으로 투약을 중단하였다고 보고하였다. 국내의 보고에서 Lee 등<sup>22</sup>은 25-75mg/day의 용량으로 amitriptyline을 사용한 87명의 빈뇨와 만성골반통을 호소하는 환자 중 졸음 3명, 구갈 2명으로 총 5명에서 약을 중단하였다고 보고하였다. 저자들의 경우에서는 치료 후의 최대요속이 doxazocin 단독 치료군에 비해 16명의 환자에서 저용량인 10mg/day의 용량으로 4주간 투여하여 1명에서 구갈과 졸음을 호소하였으나 증상이 경미해 약을 중단할 정도는 아니었으며, 졸음은 투여 일주일 이내 호전되는 양상을 보였다.

## 결 론

Doxazocin 4mg과 amitriptylin 10mg을 4주 동안 사용하였을 때 야간배뇨횟수에 유의한 호전을 관찰할 수 있었고, 이는 doxazocin 4mg과 tolterodine 4mg을 4주 동안 사용한 군과 치료 후의 야간배뇨횟수에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한, 약물의 부작용도 전체 16명의 환자 중에서 1명에서 경미한 구갈과 졸음을 호소하였고 급성요폐의 경우도 발생하지 않아, 야간뇨를 호소하는 전립선비대증 환자에서 amitriptyline 10mg/day 요법은 충분한 안전성을 가진 것으로 생각한다. 향후 더 많은 환자를 대상으로 하는 연구가 필요하겠지만, amitriptylin 10mg은 야간뇨를 호소하는 전립선비대증 환자에서 일차적인 치료로 충분한 효과를 보일 것으로 생각한다.

## REFERENCES

1. Barker JC, Mitteness LS. Nocturia in the elderly. *Gerontologist* 1988;28:99-104
2. Sommer P, Nielsen KK, Bauer T, Kristensen ES, Hermann GG, Steven K, et al. Voiding patterns in men evaluated by a questionnaire survey. *Br J Urol* 1990;65:155-60
3. Hetta J, Rimon R, Almqvist M. Mood alterations and sleep. *Ann Clin Res* 1985;17:252-6
4. Lindberg E, Janson C, Gislason T, Bjornsson E, Hetta J, Boman G. Sleep disturbances in a young adult population: can gender differences be explained by differences in psychological status? *Sleep* 1997;20:381-7
5. Kim ET, Lee SI, Lee KS. The etiology and classification of nocturia in adults. *Korean J Urol* 2001;42:1075-9
6. Weiss JP, Blaivas JG, Stember DS, Chaikin DC. Evaluation of the etiology of nocturia in men: the nocturia and nocturnal bladder capacity indices. *Neurourol Urodyn* 1999;18:559-65
7. Joung JY, Park JK, Park CH, Lee JG, Chung BH, Hong SJ, et al. The role of alpha 1(A) adrenoceptor antagonist tamsulosin for the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: the effect on lower urinary tract symptoms and nocturia. *Korean J Urol* 2006;47:1-6
8. Andersson KE. Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol* 2004;3:46-53
9. Kaplan SA, Roehrborn CG, Dmochowski R, Rovner ES, Wang JT, Guan Z. Tolterodine extended release improves overactive bladder symptoms in men with overactive bladder and nocturia. *Urology* 2006;68:328-32
10. Steers WD, Barrett DM, Wein AJ. Voiding dysfunction: diagnosis, classification and management. In: Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Mitchell ME, editors. *Adult and pediatric urology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002;1115-216
11. van Kerrebroeck P, Abrams P, Chaikin D, Donovan J, Fonda D, Jackson S, et al. The standardisation of terminology in nocturia: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:179-83
12. Andersson JL, Onoe H, Hetta J, Lidstrom K, Valind S, Lilja A, et al. Brain networks affected by synchronized sleep visualizes by positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998;18:701-15
13. Irwin M, McClintick J, Costlow C, Fortner M, White J, Gillin JC. Partial night sleep deprivation reduces natural killer and cellular immune responses in humans. *FASEB J* 1996;10:643-53
14. Brown R, Pang G, Husband AJ, King MG. Suppression of immunity to influenza virus infection in the respiratory tract following sleep disturbance. *Reg Immunol* 1989;2:10
15. Broman JE, Lundh LG, Hetta J. Insufficient sleep in the general population. *Neurophysiol Clin* 1996;26:30-9
16. Bruskewitz RC, Larsen EH, Madsen PO, Dorflinger T. 3-year followup of urinary symptoms after transurethral resection of the prostate. *J Urol* 1986;136:613-5
17. Yoshimura K, Ohara H, Ichioka K, Terada N, Matsui Y, Terai A, et al. Nocturia and benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003;61:786-90
18. Homma Y, Yamaguchi T, Kondo Y, Horie S, Takahashi S, Kitamura T. Significance of nocturia in the International Prostate Symptom Score for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2002;167:172-6
19. Weiss JP, Blaivas JG. Nocturia. *J Urol* 2000;163:5-12
20. Hanno PM, Buehler J, Wein AJ. Use of amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis. *J Urol* 1989;141:846-8
21. Kirkemo AK, Miles BJ, Peters JM. Use of amitriptyline in interstitial cystitis. *J Urol* 1990;143(Suppl):279A, abstract 364
22. Lee DH, Park CH, Kim CI. The clinical effects of amitriptyline in patients with urinary frequency and chronic pelvic pain syndrome. *Korean J Urol* 2001;42:615-20
23. Kim HW, Seo SI, Ko JS, Jung JH, Lee JY. Incidence of overactive bladder in benign prostatic hyperplasia and the efficacy of combination therapy of alpha blocker with tolterodine. *Korean J Urol* 2003;44:1006-10
24. Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ, Millard R. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol* 2006;175:999-1004
25. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:2319-28
26. Athanasopoulos A, Gyftopoulos K, Giannitsas K, Fisis J, Perimenis P, Barbalias G. Combination treatment with an alpha-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction:

- a prospective, randomized, controlled study. J Urol 2003;169:2253-6
27. Witjes WP, Rosier PF, Caris CT, Debruyne FM, de la Rosette JJ. Urodynamic and clinical effects of terazosin therapy in symptomatic patients with and without bladder outlet obstruction: a stratified analysis. Urology 1997;49:197-205
28. Hanno PM, Wein AJ. Medical treatment of interstitial cystitis (other than Rimso-50/Emiron). Urology 1987;29(4 Suppl):22-6
29. Hanno PM. Amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis. Urol Clin North Am 1994;21:89-91
30. Pranikoff K, Constantino G. The use of amitriptyline in patients with urinary frequency and pain. Urology 1998;51(5A Suppl):179-81
-