

과민성방광을 동반한 전립선비대증 환자에서 장기간의 항콜린제 약물치료 시 잔뇨량 증가에 미치는 위험 요인

The Risk Factors for Increased Post-Voiding Residual Urine Volume after Long-Term Anticholinergic Therapy in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia and Overactive Bladder

Hyun Dong Song, Sung Yong Cho, Keon Cheol Lee, In Rae Cho

From the Department of Urology, College of Medicine, Inje University, Gimhae, Korea

Purpose: Adding anticholinergics to the treatment regimen of benign prostatic hyperplasia (BPH) patients with overactive bladder (OAB) elicits concern about deterioration of obstructive symptoms and the possibility of urine retention. We evaluated the risk factors increasing post-voiding residual (PVR) volume with long-term anticholinergics therapy of over 1 year in patients with BPH and OAB.

Materials and Methods: We selected patients with BPH and OAB from 2005 to 2007 who were more than 40 years old, were treated with α -blockers, had an International Prostate Symptom Score (IPSS) of 8 or more, and had an IPSS urgency score of 2 or more for OAB. The 98 patients selected were evaluated by age, diabetes mellitus, central nervous system (CNS) disease above the brain stem, prostate volume, uroflowmetry, PVR volume, prostate-specific antigen (PSA) level, and IPSS retrospectively. We evaluated risk factors for increasing PVR volume over 50 ml and 100 ml after treatment and analyzed the risk factors both univariately and multivariately.

Results: Age, diabetes mellitus, CNS disease, PSA level, prostate volume, initial PVR volume, peak urine flow rate (≤ 15 ml/s), use of anticholinergics, and no use of 5- α -reductase inhibitor, which were regarded as risk factors for increasing PVR volume, were analyzed for their relation with PVR volume over 50 ml and 100 ml, respectively. Age, initial PVR volume, CNS disease, and use of anticholinergics were significantly associated with an increased PVR volume over 100 ml in the univariate analysis. In multivariate analysis, age, initial PVR volume, CNS disease, and use of anticholinergics remained significantly associated with an increased PVR volume over 100 ml.

Conclusions: Age (≥ 65 years), initial PVR (≥ 50 ml), long-term therapy with anticholinergics of over 1 year, and CNS disease appear to be risk factors for increasing PVR volume over 100 ml in patients with BPH and OAB. (Korean J Urol 2009;50:982-988)

Key Words: Prostatic hyperplasia, Overactive bladder, Anticholinergics

Korean Journal of Urology
Vol. 50 No. 10: 982-988, October
2009

DOI: 10.4111/kju.2009.50.10.982

인제대학교 의과대학 비뇨기과학교실

송현동 · 조성용 · 이건철 · 조인래

Received : May 22, 2009
Accepted : September 4, 2009

Correspondence to: In Rae Cho
Department of Urology, College of
Medicine, Inje University, 2240,
Daehwa-dong, Ilsanseo-gu,
Goyang 411-708, Korea
TEL: 031-910-7230
FAX: 031-910-7239
E-mail: ircho@paik.ac.kr

This paper was supported by grant
from Inje University, 2008.

© The Korean Urological Association, 2009

서 론

나이가 들수록 남성에서 하부요로증상 (lower urinary tract

symptom; LUTS)은 흔하게 나타난다. 하부요로의 기능은 크게 저장 기능과 배뇨 기능으로 나눌 수 있는데 남성에서 노화와 관련되어 배뇨 기능의 문제를 일으키는 가장 흔한 질환은 전립선비대증이다. 전립선비대증으로 인해 방광출

구폐색 (bladder outlet obstruction; BOO)을 보이는 경우에 40-60%에서 배뇨근 불안정성이 동반된다고 알려져 있으며 [1] 전립선비대증으로 인한 방광출구폐색에서 배뇨 증상이 가장 흔하게 나타나지만 환자를 가장 괴롭히는 증상은 배뇨근 불안정성으로 인한 과민성방광 증상이라고 한다 [2]. 이런 환자에서 방광출구폐색이 해소되는 경우 60% 정도에서는 과민성방광 증상이 호전되지만, 30% 정도에서는 방광출구폐색이 소실되어도 배뇨근 불안정성으로 인한 과민성방광 증상이 지속된다고 한다 [3]. 과민성방광을 동반하는 전립선비대증 환자를 약물로 치료하는 경우에 과민성방광 증상의 치료로 일차적으로 항콜린제를 사용하는데, 항콜린제는 방광의 비역제성 배뇨근수축뿐 아니라 정상적인 방광수축에도 영향을 주기 때문에 배뇨근 수축력을 감소시켜 잔뇨량이 증가하거나, 방광출구폐색이 악화되어 급성요폐로 이어지지 않을까하는 염려가 있으며 실제 임상에서 이러한 예를 종종 경험할 수 있다 [4-7].

따라서 본 연구에서는 과민성방광을 동반한 전립선비대증 환자에서 배뇨 증상뿐 아니라 저장 증상도 호전시키기 위해 1년 이상 약물치료를 하는 경우에 잔뇨를 증가시키는 위험요인에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

2005년 1월부터 2007년 12월까지 본원 비뇨기과에 내원한 환자 중 배뇨 증상과 저장 증상을 동반한 하부요로증상을 보여 임상적으로 과민성방광을 동반한 전립선비대증 (전립선 용적 ≥ 20 ml 기준)으로 진단되어 1년 이상 알파차단제를 복용하고 있는 40세 이상의 환자를 대상으로 하였다. 환자의 증상 평가는 국제전립선증상점수 (International Prostate Symptom Score; IPSS)를 사용하였으며, IPSS가 총 8점 이상이고 과민성방광 환자에서 나타나는 절박뇨 유무를 확인하기 위해 IPSS 4번 문항의 점수가 2점 이상인 환자를 대상으로 후향적으로 조사하였다. 과거력에서 비뇨기계의 종양, 요도협착, 방광결석, 전립선염, 급성요폐 그리고 배뇨 기능에 영향을 줄 수 있는 비뇨기계의 수술을 받은 과거력을 지닌 환자는 모두 제외하였으며 1년 미만의 투약기간을 가진 환자도 제외하였다. 모든 환자에서 혈 중 전립선특이항원 (prostate-specific antigen; PSA)치, 경직장초음파를 이용하여 전립선 용적, 요속검사 및 잔뇨량검사, IPSS를 투약 시작 전, 그리고 1년 이상 투약 기간 중에 후향적으로 조사하였다. 요속검사의 신뢰성을 높이기 위하여 요속검사 시 배뇨량과 잔뇨량의 합이 150 ml 미만인 경우는 제외하였다. 또한 환자의 연령, 당뇨, 고혈압, 중추신경계 질환 (뇌간 이상의 병변을 가진 경우), 치료 전 혈 중 PSA치, 전립선

용적, 첫 요속검사 시 잔뇨량, 항콜린제 사용 여부, 5-알파환원효소억제제 사용 여부를 조사하였다.

먼저 약물 치료 전 대상 환자의 선택이 잘 이루어졌는지를 알아보기 위해 대상 환자를 항콜린제나 5-알파환원효소억제제 투여 여부에 따라 2군으로 분류하여 약물치료 전 위험 인자들의 평균을 비교하여 환자군의 특징을 분석하였다. 약물 치료 전 환자의 IPSS의 배뇨증상, 저장 증상, 삶의 질 점수를 1년 이상 약물 치료 후 환자의 IPSS 배뇨 증상, 저장 증상, 삶의 질 점수와 비교하여 항콜린제로 인한 영향을 보고자 하였다. 또한 약물 치료 후 잔뇨량을 증가시킬 것으로 판단되는 위험 요인들을 파악하여 어느 위험 인자들이 잔뇨량을 50 ml, 100 ml 이상으로 증가시키는지 chi-square test를 사용하여 단변량분석을 시행하였다. 각 용량 기준 (잔뇨량 50 ml, 100 ml 이상)에서 통계적으로 유의성이 있는 위험 인자들을 확인하고 이를 다시 로지스틱 회귀분석을 이용한 다변량분석을 시행하여 약물 치료 후 잔뇨량을 증가시키는 위험 요인을 조사하였다. 통계 프로그램은 SPSS 12.0을 사용하였고 p값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 보았다.

결 과

과민성방광을 동반한 전립선비대증 환자에서 1년 이상 약물치료를 하기 전에 시행한 검사 결과를 기본으로 이후 항콜린제의 사용유무에 따라 전체 대상환자를 두 군으로 분류한 경우 전립선 용적을 제외하고는 두 환자군 간의 유의한 차이가 없었다 (Table 1). 전체 대상환자를 5-환원효소억제제의 사용유무에 따라 분류한 경우에서는 환자의 나

Table 1. The baseline demographics and characteristics of the patient groups according to use of anticholinergics

	Anticholinergics		p-value
	Not used (n=84)	Used (n=14)	
Age (years)	60.0±10.8	61.6±12.5	0.41
Prostate volume (ml)	31.8±13.1	23.6±3.5	<0.01
PSA (ng/ml)	2.3±2.8	1.6±2.2	0.32
Urine peak flow rate (ml/s)	17.3±9.0	15.1±8.1	0.67
PVR volume (ml)	53.5±67.7	83.2±61.5	0.87
IPSS			
Symptom score	18.8±6.7	21.4±8.1	0.18
Storage score	8.1±2.8	10.8±3.0	0.97
Obstruction score	10.7±5.0	10.6±6.4	0.06
Life score	3.2±0.8	3.5±0.9	0.08

PSA: prostate-specific antigen, PVR: post-void residual, IPSS: International Prostate Symptom Score

이, 전립선 용적, 치료 전 PSA치에서 통계적으로 유의한 차이를 보였으나 다른 항목에서는 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 2).

과민성방광을 동반한 전립선비대증 환자에서 1년 이상 약물 치료를 하는 경우 잔뇨량을 증가시킬 수 있는 위험 요인으로 생각되는 환자의 연령 (≥ 65 세 기준), 과거력에서 당뇨나 중추신경계 질환, 치료 전 PSA (≥ 4.0 ng/ml)치, 치료 전 전립선 용적 (≥ 30 ml 기준), 요속검사서 최대 요속 (≤ 15 ml/sec), 첫 요속 검사 시 잔뇨량 (≥ 50 ml 기준), 항콜린제 사용, 5-알파환원효소억제제 미사용 등을 잔뇨량 50 ml 이상으로의 증가 위험에 대하여 각각 단변량 분석 (교차분석)하였을 때 잔뇨량을 50 ml 이상으로 증가시키는 위험요인으로는 과거력에서 중추신경계 질환의 과거력 ($p < 0.01$),

항콜린제를 사용한 경우 ($p < 0.01$), 첫 요속 검사 시 잔뇨량 (≥ 50 ml, $p=0.01$)이 통계적으로 유의하게 잔뇨를 증가 (≥ 50 ml) 시키는 것으로 확인되었으며 (Table 3), 통계학적인 유의성이 있었던 중추신경계 질환의 과거력, 항콜린제의 사용, 첫 요속검사 시 잔뇨량 (≥ 50 ml)으로 다시 로지스틱 회귀분석으로 다변량 분석을 시행하였을 때 중추신경계 질환의 과거력이 있는 경우 ($p < 0.01$)와 항콜린제를 사용하는 경우 ($p < 0.01$)만이 통계적인 유의성을 보였다 (Table 3).

또한 동일한 방법으로 잔뇨량 100 ml 이상으로의 증가 위험에 대하여 각 위험 요인을 단변량 분석 (교차분석)하였을 때 환자의 연령 (≥ 65 세 기준, $p=0.02$), 과거력에서 중추신경계 질환의 과거력 ($p < 0.01$), 항콜린제를 사용한 경우 ($p < 0.01$), 첫 요속검사 시 잔뇨량 (≥ 50 ml, $p=0.01$)이 통계적으로 유의하게 잔뇨를 증가 (≥ 100 ml)시키는 것으로 확인되었으며 (Table 4) 통계학적인 유의성이 있었던 환자의 연령 (≥ 65 세 기준), 중추신경계 질환의 과거력, 항콜린제를 사용한 경우, 첫 요속 검사 시 잔뇨량 (≥ 50 ml)으로 다시 로지스틱 회귀분석으로 다변량 분석을 시행하였을 때 환자의 연령 (≥ 65 세 기준, $p=0.04$), 중추신경계 질환의 과거력 ($p=0.02$), 항콜린제를 사용한 경우 ($p=0.02$), 첫 요속 검사 시 잔뇨량 (≥ 50 ml, $p=0.03$) 모두에서 통계적인 유의성을 보였다 (Table 4).

Table 2. The baseline demographics and characteristics of the patient groups according to use of 5- α -reductase inhibitor

	5- α reductase inhibitor		p-value
	Not used (n=67)	Used (n=31)	
Age (years)	58.1 \pm 11.8	64.9 \pm 7.2	<0.01
Prostate volume (ml)	26.4 \pm 8.1	39.8 \pm 15.4	<0.01
PSA (ng/ml)	1.4 \pm 1.5	3.8 \pm 3.8	<0.01
Urine peak flow rate (ml/s)	18.0 \pm 9.8	14.8 \pm 6.0	0.10
PVR volume (ml)	64.1 \pm 75.0	44.1 \pm 45.0	0.09
IPSS			
Symptom score	19.0 \pm 6.8	19.5 \pm 7.4	0.81
Storage score	8.6 \pm 3.0	8.2 \pm 2.9	0.38
Obstruction score	10.4 \pm 5.2	11.3 \pm 5.4	0.94
Life score	3.3 \pm 0.8	3.1 \pm 0.8	0.39

PSA: prostate-specific antigen, PVR: post-void residual, IPSS: International Prostate Symptom Score

고찰

전립선비대증은 남성에서 노화와 관련되어 나타나는 질환으로 방광출구폐색을 일으키며 그로인해 하부요로증상을 유발한다. 하부요로증상은 크게 저장 증상, 배뇨 증상, 배뇨 후 증상으로 구분되며 [7], Irwin 등에 의해 보고된

Table 3. The univariate and multivariate analysis of risk factors associated with benign prostatic hyperplasia and overactive bladder medication for residual urine volume ≥ 50 ml

Risk factors	p-value ^a	p-value ^b	Odds ratio ^b	95%CI for odds ratio ^b	
				Lower	Upper
Age ≥ 65 years	0.22				
Prostate volume ≥ 30 ml	0.16				
PSA ≥ 4.0 ng/ml	0.73				
Urine peak flow rate ≤ 15 ml/s	0.64				
Initial PVR volume ≥ 50 ml	0.01				
Diabetes mellitus	0.43				
Central nervous system disease	<0.01	<0.01	17.37	2.97	101.61
5- α reductase inhibitor: not used	0.61				
Anticholinergics: used	<0.01	<0.01	12.41	3.04	50.64

CI: confidence interval, PSA: prostate-specific antigen, PVR: post-void residual, ^a: univariate analysis of risk factors, ^b: multivariate analysis of risk factors

Table 4. The univariate and multivariate analysis of risk factors associated with benign prostatic hyperplasia and overactive bladder medication for residual urine volume ≥ 100 ml

Risk factors	p-value ^a	p-value ^b	Odds ratio ^b	95%CI for odds ratio ^b	
				Lower	Upper
Age ≥ 65 years	0.02	0.04	38.22	3.85	134.85
Prostate volume ≥ 30 ml	0.46				
PSA ≥ 4.0 ng/ml	0.59				
Urine peak flow rate ≤ 15 ml/s	0.78				
Initial PVR volume ≥ 50 ml	0.01	0.03	90.69	1.58	5,217.93
Diabetes mellitus	0.50				
Central nervous system disease	<0.01	0.02	29.60	1.55	566.37
5- α reductase inhibitor: not used	0.09				
Anticholinergics: used	<0.01	0.02	37.15	1.92	718.69

PSA: prostate-specific antigen, PVR: post-void residual, ^a: univariate analysis of risk factors, ^b: multivariate analysis of risk factors

2002년 International Continence Society (ICS)에서 하부요로 증상을 정의한 기준으로 한 최근 EPIC 역학조사에 따르면 40세 이상 남성의 63%에서 한 가지 이상의 하부요로증상을 보이며, 저장 증상이 가장 흔하게 나타나고 (51%), 배뇨 증상 (26%)과 배뇨 후 증상 (17%) 순으로 나타난다고 한다 [8]. 이처럼 환자를 가장 괴롭히는 저장 증상은 과민성방광 증상으로 절박성요실금의 유무에 관계없이 절박뇨, 빈뇨, 야간뇨를 특징으로 하며 [7] 과민성방광의 원인은 일반적으로 배뇨근 불안정성에 기인하는 것으로 알려져 있다.

Hyman 등에 따르면 하부요로증상을 가진 환자에서 요역 동학적검사서 방광출구폐색과 배뇨근 불안정성이 흔히 관찰되며 방광출구폐색을 가진 환자의 46%에서 배뇨근 불안정성이 발견된다고 하였다 [9]. 또한 Knutson 등에 의하면 전립선비대증에 의해 요역동학적 검사에서 방광출구폐색을 보인 환자에서 동반된 과민성방광의 유병률은 45%였고, 순수하게 방광출구폐색만을 보인 환자는 전체 하부요로 증상 환자의 55%였으며, 방광출구폐색과 과민성방광 사이에는 강한 상관관계가 있어 방광출구폐색이 심해질수록 과민성방광의 비율이 증가하는 것으로 보고하였다 [10]. 이처럼 전립선비대증을 가진 환자는 방광출구폐색으로 인한 배뇨 증상과 절반 이상에서 방광출구폐색의 악화에 따르는 저장 증상 (특히 과민성방광 증상)을 갖게 되고, 이는 연령이 증가함에 따라 배뇨근과활동성이 증가하여 더욱 악화된다고 하였다 [11].

또한 방광출구폐색을 완화시키기 위해 경요도적전립선 절제술을 시행하여 폐색을 해결하여도 30% 정도에서는 배뇨근과활동성이 소실되지 않아 과민성방광 증상이 지속되며 이는 방광으로의 감소된 혈류로 기인한다고 하였다 [3,12]. 따라서 일부 환자에서는 방광폐색 증상의 소실로 과민성방

광 증상의 호전을 경험하게 되지만 과민성방광 증상이 지속되는 환자에서는 만족도가 크지 않을 것이다. 이런 과민성방광 환자의 증상 완화를 위한 약물치료에는 주로 항콜린제가 사용되는데, 항콜린제는 방광의 비역제성 배뇨근수축뿐 아니라 정상적인 배뇨근 수축력을 감소시켜 잔뇨량이 증가하거나, 방광출구폐색이 악화되어 급성요폐로 이어지지 않을까하는 염려가 있다.

Rovner 등에 따르면 과민성방광을 동반한 전립선비대증 환자에서 알파차단제인 tamsulosin과 항콜린제인 tolterodine을 병용 투여한 경우에 1, 6, 12주에 통계적으로 유의하게 24시간 절박뇨 횟수, 빈뇨-절박뇨 점수의 합, 주관적인 절박감 증상의 개선을 보였다고 하였으며 급성요폐를 유발한 경우는 없었다고 하였다 [13]. Kaplan 등의 보고에서는 하부요로 증상을 동반한 전립선비대증 환자에서 약의 부작용과 효과가 적어 알파차단제 단독요법에서 실패한 경우 tolterodine으로 치료한 경우 빈뇨 횟수 감소 (9.8회에서 6.3회), 야간뇨 횟수 감소 (4.1회에서 2.9회), American Urological Association (AUA) 증상점수 감소 (6.1), 최대 요속 증가 (1.9 ml/sec), 배뇨 후 잔뇨량 감소 (22 ml) 등의 유의한 변화가 관찰되었으며 요폐는 보고되지 않아, tolterodine이 하부요로증상을 동반한 전립선비대증의 초기 치료로 합리적인 선택이 될 수 있다고 하였다 [14].

Novara 등은 2000년부터 2005년까지 AUA, European Association of Urology (EAU), ICS의 초록과 전립선비대증에 관한 데이터베이스를 검색하여 전립선비대증과 동반된 과민성방광 증상에 기인한 하부요로증상을 가진 환자에서 알파 차단제와 병용하여 혹은 단독으로 사용한 항콜린제의 투여에 관한 논문들을 고찰하여 전립선비대증을 동반된 과민성방광 증상에 항콜린제의 투여가 안전성과 효용성의 측

면에서 유용하다고 하였으나, 더 큰 규모의 잘 설계되고 장기간의 이중맹검연구 (randomized controlled trial; RCT)가 필요할 것으로 평가했다 [15].

국내에서는 그동안 수 편의 논문에서 전립선비대증과 과민성방광 증상을 가진 환자에서 항콜린제가 효과적이면서도 안전하게 투여할 수 있다고 보고하였는데 이중맹검연구인 Lee 등의 보고에 의하면 8주간의 doxazosin과 propiverine 병합치료군이 doxazosin 단독치료군보다 배뇨일지에서 빈뇨의 감소와 최대 요속의 증가, 평균 배뇨량의 증가, IPSS에서 저장 증상, 절박뇨 증상이 유의하게 호전되었으나, 배뇨 후 잔뇨량이 증가했으며 요폐는 발생하지 않았다고 하였다 [16]. 또한 Han 등에 의하면 알파차단제의 사용 후 propiverine의 추가가 과민성방광을 동반한 전립선비대증 환자에서 환자 만족도와 삶의 질 향상에 도움이 된다고 하였고 [17], Lee 등에 의한 연구에서는 알파차단제와 항콜린제의 병용 투여가 알파차단제 단독 투여에 비해 절박뇨를 포함한 저장 증상의 유의한 호전을 보여 삶의 질이 향상되었고 폐색 증상에 악영향은 유의하게 나타나지 않아 선별된 환자에서 안전하게 사용될 수 있을 것으로 판단된다고 했으나 [18], Lee의 보고에 따르면 전립선비대증과 과민성방광을 지닌 환자에서 알파차단제와 항콜린제의 병합요법을 시행하며 추적관찰한 경우 병합요법 시작 후 3개월이 지난 후에도 알파차단제 단독요법보다는 간헐적이나 연속적인 항콜린제 병합요법을 필요로 하는 환자가 73.4%였으며, 1명의 환자에서 급성요폐가 발생했고, 약 10.4%에서는 배뇨 증상의 악화를 보여 항콜린제의 투여 용량을 줄인 후 증상이 회복되었다고 보고하였다 [19].

이와 같이 과민성방광을 동반한 전립선비대증에서 알파차단제와 항콜린제의 단기간 병합요법은 효용성의 측면에서 유용하다고 평가받고 있으나, 안전성면에서는 항콜린제로 인한 방광출구폐색의 악화로 인한 배뇨 후 잔뇨량의 증가나 급성요폐의 발생이 일어날 가능성이 존재하기 때문에 실제로 어떠한 경우에서 잔뇨량이 증가되는지 살펴볼 필요가 있다.

Kaplan 등은 MEDLINE[®]을 이용하여 2007년 4월 이전에 영어로 출판된 요폐와 관련된 논문을 검색하여 연령, 요폐의 과거력, 하부요로증상, 만성염증, 혈청 PSA치, 전립선 용적, 요역동학검사결과 등이 급성요폐를 예측할 수 있는 인자라고 하였으며, 알파차단제와 5알파-환원효소억제제는 전립선비대와 요폐를 예방하는데 유용하며 단기간의 항콜린제 사용이 요폐를 증가시킨다는 증거는 없으나 장기간의 투약에 관한 자료가 필요하다고 보고하였다 [4]. 또한 Gratzke 등에 따르면 전립선비대증을 가진 환자에서 급성요폐의 위험 요인 평가와 약물 치료에 관한 연구에서 급성요

폐의 일차적 예방을 위해 환자가 가진 진행성 질환의 임상양상을 확인하고 치료를 개별화하는 것이 중요하며, 높은 PSA치 (≥ 6 ng/ml), 증가된 잔뇨량 (≥ 90 ml), 증가된 전립선 용적 (≥ 20 ml), 급성요폐의 과거력, 전립선의 방광 내 돌출 정도가 급성요폐의 주된 위험 인자라고 보고하였으며, 보존적인 치료만으로는 해결이 어려울 수 있다고 하였다 [5]. Jacobsen 등은 하부요로증상이 심할수록, 최대 요속이 감소 (≤ 12 ml/sec)될수록, 전립선 용적이 증가 (≥ 30 ml)할수록, 고령일수록 급성요폐의 위험이 증가한다고 보고하였으나 [6], Vallancien 등에 의하면 급성요폐를 예측함에 있어서 연령이나 IPSS보다는 높은 PSA치가 가장 중요한 위험인자라고 보고하였다 [20].

본 연구에서 대상 환자 선택의 적절성을 알아보기 위해 약물 치료 전에 시행한 검사 결과를 기본으로 이후 항콜린제의 사용유무에 따라 대상 환자를 두 군으로 분류한 경우 전립선 용적을 제외하고는 두 환자군 간의 유의한 차이가 없었는데 (Table 1), 이는 전립선 용적이 큰 환자에서 항콜린제를 사용하는 경우에 급성요폐를 초래할 가능성이 높을 것으로 예상해 상대적으로 전립선 용적이 작은 환자에서 항콜린제를 투약해서 발생한 것으로 추측된다. 대상환자의 연령분포를 살펴보면 대상 환자 98명 중 80대가 2명 (2.0%), 70대가 19명 (19.4%), 60대가 32명 (32.7%), 50대가 29명 (29.6%), 40대가 15명 (15.3%)으로 60대 이상이 53명으로 전체의 54.1%를 차지하여 40대부터 70대까지는 전 연령층이 비교적 고르게 분포함을 알 수 있고, 또한 전립선 용적의 분포를 살펴보면 전립선 용적 20 ml에서 30 ml까지가 51명 (52%), 30 ml에서 40 ml까지가 26명 (26.5%), 40 ml 이상이 21명 (21.4%)으로 주로 20 ml에서 40 ml에 주로 분포되어 있었으며 이는 5-환원효소억제제의 사용으로 인한 영향도 있었을 것으로 생각한다.

모든 대상환자에서 급성요폐가 발생하지 않아, 대신 급성요폐의 발생 가능성을 높이는 인자로 예측되는 배뇨 후 잔뇨량을 증가시키는 위험 인자에 관해 분석한 결과 잔뇨량 50 ml 이상을 기준으로 한 경우에는 중추신경계 질환의 과거력 ($p < 0.01$)과 항콜린제 사용 ($p < 0.01$)이 통계적으로 유의하게 배뇨 후 잔뇨량을 증가 (≥ 50 ml)시키는 위험 요인으로 밝혀졌으며 (Table 4), 잔뇨량 100 ml 이상을 기준으로 한 결과 환자의 연령 (≥ 65 세 기준, $p = 0.04$), 중추신경계 질환의 과거력 ($p = 0.02$), 항콜린제 사용 ($p = 0.02$), 첫 요속 검사 시 잔뇨량 (≥ 50 ml, $p = 0.03$)이 통계적으로 유의하게 배뇨 후 잔뇨량을 증가 (≥ 100 ml)시키는 위험 요인으로 밝혀졌다. 다른 연구자들이 급성요폐의 위험 인자로 보고하였던 전립선 용적 (≥ 30 ml)의 증가 ($p = 0.46$)나 혈중 PSA치의 증가 (≥ 4.0 ng/ml, $p = 0.59$), 최대 요속의 감소 (≤ 15 ml/sec,

p=0.78)는 배뇨 후 잔뇨량 (≥ 100 ml)을 증가시키지 못했다 [4-6,20]. 잔뇨량의 증가의 기준으로 50 ml와 100 ml를 사용하여 분석을 시행하였으나 잔뇨량의 증가와 급성요폐와의 연관성을 고려할 때 잔뇨량 50 ml의 기준보다는 100 ml의 기준이 더 합리적이라고 판단된다.

환자의 연령 (≥ 65 세), 첫 요속검사 시 잔뇨량 (≥ 50 ml), 항콜린제의 사용, 중추신경계 질환의 과거력이 잔뇨량을 100 ml 이상으로 증가시키는 위험 인자이고 잔뇨량의 증가와 급성요폐의 발생이 어느 정도의 개연성이 있을 것으로 생각되지만 잔뇨량의 증가가 직접적으로 요폐를 유발하는지에 관해서는 아직 논란의 여지가 있으므로 [21-23], 환자의 연령 (≥ 65 세), 첫 요속검사 시 잔뇨량 (≥ 50 ml), 항콜린제의 사용, 중추신경계 질환의 과거력이 급성요폐를 유발하는 위험 인자라고 단언하기는 어려울 것으로 생각되며, 잔뇨량의 증가와 급성요폐와의 관련성에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 판단된다 [4-6]. 요폐에 관한 여러 임상 연구에서 대상환자를 선택할 때 기저 잔뇨량이 증가된 환자를 배제시킴으로써 급성요폐의 위험인자로서의 기저 잔뇨량의 정보적 가치를 간과하는 결과를 초래했을 가능성이 있을 것으로 판단된다.

그리고 방법론적인면에서 보면 잔뇨량을 증가시키는 위험 요인으로 평가되었던 중추신경계 질환에 대한 명확한 기준의 부재, 중추신경계 질환을 가진 환자에서 요역동학적검사가 시행되지 않은 점, 중추신경계 질환을 가진 대상환자수가 총 10명 (뇌출혈을 동반한 혈관성 치매 2명, 알츠하이머형 치매 2명, 뇌경색 4명, 파킨슨병 2명이었으며 파킨슨병 환자 중 1명은 열공성 경색 (lacunar infarction)을 동반함)으로 적었던 점은 중추신경계 질환이 잔뇨량을 증가시키는 위험 요인으로서의 불확실성을 증가시켜 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것이다.

결 론

과민성방광을 동반한 전립선비대증 환자에서 알파차단제와 단기간 항콜린제 병합 요법은 효용성의 측면에서 유용하다고 평가받고 있으나, 안전성면에서는 항콜린제로 인한 방광출구폐색의 악화나 급성요폐의 발생이 일어날 가능성에 대한 우려가 있다. 이런 부작용을 예방하기 위해서는 일차적으로 환자의 의학적 상태를 종합적으로 고려하여 환자마다 치료를 개별화하여 투약하는 것이 중요하며 특히 진료 초기에 기저 잔뇨량이 50 ml 이상으로 증가한 경우나 65세 이상의 환자, 뇌간 상부의 중추신경계질환을 가진 환자에서 항콜린제 투여 시 배뇨 후 잔뇨량이 100 ml 이상으로 증가할 가능성이 커 급성요폐를 유발할 가능성이 있으

므로 항콜린제 사용에 있어 각별히 주의하여야 할 것으로 판단된다.

REFERENCES

1. Rosier PF, de la Rosette JJ, Wijkstra H, Van Kerrebroeck EV, Debruyne FM. Is detrusor instability in elderly males related to the grade of obstruction? *Neurourol Urodyn* 1995;14: 625-33.
2. Peters TJ, Donovan JL, Kay HE, Abrams P, de la Rosette JJ, Porru D, et al. The International Continence Society "Benign Prostatic Hyperplasia" Study: the bothersomeness of urinary symptoms. *J Urol* 1997;157:885-9.
3. Mitterberger M, Pallwein L, Gradl J, Frauscher F, Neuwirt H, Leunhartsberger N, et al. Persistent detrusor overactivity after transurethral resection of the prostate is associated with reduced perfusion of the urinary bladder. *BJU Int* 2007;99: 831-5.
4. Kaplan SA, Wein AJ, Staskin DR, Roehrborn CG, Steers WD. Urinary retention and post-void residual urine in men: separating truth from tradition. *J Urol* 2008;180:47-54.
5. Gratzke C, Reich O, Staehler M, Seitz M, Schlenker B, Stief CG. Risk assessment and medical management of acute urinary retention in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eau-Ebu Update Series* 2006;4:109-16.
6. Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, Roberts RO, Rhodes T, Guess HA, et al. Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention. *J Urol* 1997;158:481-7.
7. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-78.
8. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006; 50:1306-14.
9. Hyman MJ, Groutz A, Blaivas JG. Detrusor instability in men: correlation of lower urinary tract symptoms with urodynamic findings. *J Urol* 2001;166:550-2.
10. Knutson T, Edlund C, Fall M, Dahlstrand C. BPH with coexisting overactive bladder dysfunction-an everyday urological dilemma. *Neurourol Urodyn* 2001;20:237-47.
11. Oelke M, Baard J, Wijkstra H, de la Rosette JJ, Jonas U, Höfner K. Age and bladder outlet obstruction are independently associated with detrusor overactivity in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2008;54:419-26.
12. Lee JC, Yang SK, Kim HS. The influence of TURP on detrusor instability in patients with BPH: a clinical and urodynamic analysis. *Korean J Urol* 1997;38:275-82.

13. Rovner ES, Kreder K, Sussman DO, Kaplan SA, Carlsson M, Bavendam T, et al. Effect of tolterodine extended release with or without tamsulosin on measures of urgency and patient reported outcomes in men with lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2008;180:1034-41.
14. Kaplan SA, Walmsley K, Te AE. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005;174:2273-5.
15. Novara G, Galfano A, Ficarra V, Artibani W. Anticholinergic drugs in patients with bladder outlet obstruction and lower urinary tract symptoms: a systematic review. *Eur Urol* 2006;50:675-83.
16. Lee KS, Choo MS, Kim DY, Kim JC, Kim HJ, Min KS, et al. Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal therapeutic system formulation for overactive bladder and coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study. *J Urol* 2005;174:1334-8.
17. Han DS, Kim HS, Sul CK. The effects of combined therapy with propiverine (BUP-4[®]) after α -blocker on the improvements or quality of life scores in patients with benign prostatic hyperplasia accompanied with overactive bladder. *Korean J Urol* 2003;44:409-13.
18. Lee KC, Cho IR. A study on the efficacy of combination therapy with alpha-blockers and anticholinergics in the lower urinary tract symptoms patients accompanied with overactive bladder symptoms. *J Korean Continence Soc* 2007;11:63-7.
19. Lee JY. Combination of α -blocker and anticholinergic of BPH/OAB in real life practice: 2 years follow-up. *Eur Urol* 2008;7(Suppl):171, abstract 402.
20. Vallancien G, Emberton M, Alcaraz A, Matzkin H, van Moorselaar RJ, Hartung R, et al; ALF-ONE Study Group. Alfuzosin 10 mg once daily for treating benign prostatic hyperplasia: a 3-year experience in real-life practice. *BJU Int* 2008;101:847-52.
21. Rule AD, Jacobson DJ, McGree ME, Girman CJ, Lieber MM, Jacobsen SJ. Longitudinal changes in post-void residual and voided volume among community dwelling men. *J Urol* 2005;174:1317-21.
22. Roehrborn CG, McConnell JD, Lieber M, Kaplan S, Geller J, Malek GH, et al. Serum prostate-specific antigen concentration is a powerful predictor of acute urinary retention and need for surgery in men with clinical benign prostatic hyperplasia. PLESS Study Group. *Urology* 1999;53:473-80.
23. Klarskov P, Andersen JT, Asmussen CF, Brenoe J, Jensen SK, Jensen IL, et al. Symptoms and signs predictive of the voiding pattern after acute urinary retention in men. *Scand J Urol Nephrol* 1987;21:23-8.