

하부요로증상/전립선비대증의 치료에서 12개월 이상 알파차단제와 항콜린제를 병용투여하였던 환자들의 치료 경험

단국대학교 의과대학 비뇨기과학교실

서유미 · 김형지

Experience of Combination Therapy with Alpha Adrenergic Receptor Antagonist and Anticholinergic Agent in Patients with Lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostatic Hyperplasia: 12 Month Follow-up

Yu Mi Seo, Hyung Jee Kim

Department of Urology, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

= Abstract =

Purpose: Through more than 12 months of follow-up, the efficacy and safety of combination therapy with alpha adrenergic receptor antagonist and anticholinergic agent was investigated retrospectively.

Materials and Methods: This study retrospectively analyzed the data of 84 patients with lower urinary tract symptoms (LUTS)/benign prostatic hyperplasia (BPH) who were managed with an alpha adrenergic receptor antagonist and anticholinergic agent for at least 12 months between Jan 2007 and Dec 2010. On patients' first visit to our department, we obtained the patients' demographic data and information about the prostate total volume, serum prostate specific antigen (sPSA), maximum urinary flow rate (Qmax), International Prostate Symptom Score (IPSS), and postvoid residual (PVR) of each patient. After 12 months, changes in the above factors and the side-effects of anticholinergic agents were investigated.

Results: The mean age of the patients was 66.1 years and the total observation period after drug administration was an average 20 months; the total sPSA and prostatic volume of patients was 1.8 ± 0.8 ng/dl and 37.3 ± 9.5 g, respectively. Qmax in uroflowmetry was improved after 12 months of medication (changed from 9.0 ± 3.4 to 13.8 ± 4.5 ml/sec; $p < 0.001$). PVR was increased from 35 ± 22.2 ml to 49.3 ± 37 ml ($p < 0.001$), but the change was not clinically significant, and no acute urinary retention occurred. The total IPSS score decreased from 21.4 ± 5.1 to 13.3 ± 4.6 ($p < 0.001$), the storage score of IPSS decreased from 9.8 ± 2.4 to 5.6 ± 2 ($p < 0.001$), and the voiding score was decreased from 11.6 ± 3.7 to 7.7 ± 3.2 ($p < 0.001$). The QoL with IPSS was improved from 4.2 ± 0.8 to 2.8 ± 0.7 ($p < 0.001$). During the 12 months there were 34 patients (56 cases) of adverse events. However, no serious adverse events were reported.

Conclusions: Combination therapy with alpha adrenergic receptor antagonist and anticholinergic agent was safe and made an improvement in LUTS in patients with BPH and storage symptoms.

Key Words: Prostate, Cholinergic Antagonist, Adrenergic Antagonist

서 론

일반적으로 남성의 하부요로증상은 전립선질환에 의하여 발생이 되는데 발생기전으로 크게 전립선 증대, 전립선폐색과 방광출구폐색 등이 있다. 그러나 최근에 남성의 하부요로증상은 방광기능의 이상으로도 발생할 수 있다고 한다.¹ 하부요로증상에서 급박뇨는 과민성방광의 주 증상으로 환자를 가장 괴롭히는 증상이다. 남성 과민성방광 증상은 종종 배뇨근의 과활동이나 방광출구폐색으로 발생할 수 있지만 종종 방광출구폐색과 방광기능이상 의 결합으로 나타날 수 있다.² 전립선폐색으로 인한 과민성방광의 발생은 전 환자의 52~80%에서 나타난다고 하는데³ 전립선비대증에 의해 발생하는 하부요로증상 중에서 주저뇨나 배뇨곤란과 같은 배뇨증상들은 알파차단제나 수술에 의하여 증상의 호전이 가능하나 빈뇨나 급박뇨 같은 저장증상들은 많은 부분에서 지속된다고 한다.⁴ 따라서 전립선-중심 치료보다는 증상-중심 치료가 필요하게 되었는데 많은 저장증상들은 항콜린제를 사용하여 치료를 하게 되었다. 따라서 전립선폐색에 의한 과민성방광의 치료도 알파차단제와 항콜린제의 병용치료로 가능할 것으로 보인다.^{5,6} 그러나 많은 임상적들은 과민성증상이 있는 전립선비대증 환자들에게 항콜린제를 사용하는데 주저하게 되는데 이는 항콜린제의 사용이 기존의 배뇨증상을 악화시키거나 잔뇨의 증가를 발생시키며 더 심하게는 요폐까지 발생시킬 수 있는 불안감을 일으키기 때문이다. 그러나 최근의 많은 연구들은 보면 잔뇨의 증가는 있을 수 있지만 임상적으로 의의가 있는 정도는 아니며 또한 요폐의 보고는 없다. 심지어 항콜린제 단독 투여에도 요폐는 없었다고 한다.⁷⁻¹⁰ 그러나 지금까지 발표된 임상연구들은 아주 엄격한 포함 기준과 배제기준을 가지고 연구를 하여 실질적인 임상환경을 반영하지 못했다. 또한 보통 2~3개월간의 짧은 임상실험기간으로 6개월 이상의 연구는 거의 전무하다. 이외에도 하나의 연구에서만 항콜린제가 방광출구폐색을 완화시킨다고 보고하였지만⁷ 아직 전립선 자체에 대한 항콜린제의 작용은 밝혀지지 않았다. 지금까지 연구해온 많은 임상연구에서는 항콜린제가 남성 과민성방광에서 증상개선에 효과적이고 안전성이 있다고 보고하고 있으나 위에서와 같이 몇 가지 약점을 보이고 있다. 따라서 본 연

구에서는 실제 임상에 적용하기 위한 기본 연구로서 12개월 이상의 추적관찰을 통하여 후향적으로 하부요로증상을 가진 전립선비대증환자에서 알파차단제와 항콜린제 병합요법의 효과와 안전성에 대한 조사를 하였다.

대상 및 방법

이 연구는 연구자의 소속 병원 의학연구윤리심의위원회의 허락하에 수행되었다. 2007년 1월부터 2010년 12월까지 배뇨장애를 포함한 하부요로증상을 주소로 본원 비뇨기과에 내원한 환자 중 전립선이 20 g 이상이며 50세 이상이고 알파차단제와 항콜린제를 최소한 12개월 병용투여한 환자를 대상으로 하였다. 알파차단제의 투여와 상관없이 항콜린제 투여 전의 전립선증상점수 (International Prostate Symptom Score, IPSS)의 총 점수는 8점 이상이고 저장증상이 4점이 상인 환자만을 대상으로 하였다. 전립선암, 전립선염, 신경인성 방광, 방광결석, 당뇨병성 방광, 전립선 수술의 과거력, 요도협착, 골반내 수술의 과거력, 하부 요로 감염 등에 의한 하부요로증상은 배제하고, 바로 수술을 받거나 12개월 이상 추적관찰이 불가능했던 환자들은 제외하였다. 항콜린제의 사용은 알파차단제를 사용하면서 일정기간 뒤에 항콜린제를 사용하거나 초기부터 바로 항콜린제를 병용투여한 경우를 모두 포함하였다. 기준에 맞는 환자들의 병상일지를 검토하여 연령, 잔뇨량, 내원 당시 측정된 전립선의 크기와 혈중 전립선특이항원 (prostate specific antigen, PSA), IPSS, 최대요속, 부작용 등의 검사 항목을 조사하여 12개월 뒤와 비교를 하였다. 전립선비대증 치료에 대한 임상적 고찰을 후향적으로 시행하며, 추적 관찰을 통해 초기 치료 후에 치료의 변화과정도 분석하였다. 이후 각각의 항목별로 외래 추적검사를 계속 시행하여 12개월의 것을 선별하여 항목을 검토하였다.

통계는 마이크로소프트사의 엑셀프로그램의 데이터분석 프로그램을 사용하여 Student's t-test 방법으로 p값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 보았다.

결 과

관찰 대상자의 내원 시 평균연령은 66.1세였으며

약물 투여 후의 총 관찰 기간은 평균 20개월이었으며 투약하기 전까지의 증상이 있던 기간은 평균 39.5개월이었다. 대상 환자가 복용한 알파차단제는 주로 탐수로신과 알푸조신이 제일 많았으며 상용량을 투여하였다. 또한 항콜린제는 솔리페나신, 프로피베린, 톨테로딘 등을 다양하게 복용하였고 복용량은 상용량을 투여하였다. 대상군이 적은 관계로 각 약제들간의 비교는 불가능하였다.

대상 환자의 total PSA치는 1.8±0.8 ng/dl이고 전립선의 크기는 37.3±9.5 gm이었다. 알파차단제와 항콜린제를 12개월 투여하였을 때 잔뇨량은 투여 초기에 35±22.2 ml에서 12개월 뒤에 49.3±37 ml로 증가하였지만 (p<0.001) 요폐의 증례는 없었다. 또한 이때에 요속검사에서 최대 요속은 초기에 9.0±3.4 ml/sec에서 12개월 뒤에 13.8±4.5 ml/sec로 증가하였다 (p<0.001).

알파차단제와 항콜린제를 투여하였을 때 IPSS의 총점은 투여 초기에 21.4±5.1에서 12개월 뒤에 13.3±4.6으로 감소하였으며 (p<0.001) 이때 IPSS의 배뇨증상군의 점수는 11.6±3.7에서 12개월 뒤에 7.7±3.2으로 33.6% 감소하였고 (p<0.001), IPSS의 저장증상군의 점수는 9.8±2.4에서 12개월 뒤에 5.6±2.1으로 42.9% 감소하여 (p<0.001) 저장증상군의 호전도가 배뇨증상의 호전보다 더 좋았다. IPSS의 QoL (quality of life)은 4.2±0.8에서 2.8±0.7으로 감소하였다 (p<0.001) (Table 1).

부작용은 총 34명의 환자들에서 56예가 발생되었는데 이 중 4예에서는 중등도의 구갈증과 30예에서

경도의 주저뇨가 보였다. 요폐는 발생하지 않았다 (Table 2).

고 찰

하부요로증상이 있는 전립선 약물치료는 이론적으로 배뇨증상이 주증상인 경우에는 알파 1 아드레날린수용체 길항제를 기본으로 사용하여 배뇨증상을 호전시키면서 5 알파 환원효소 억제제를 사용하여 전립선의 크기를 줄여주는 병용요법을 사용할 수 있다. 그러나 저장증상이 우선인 경우에는 항콜린제로 알파차단제와 함께 병용치료를 할 수 있다.^{5,6} 그러나 실제 임상에서 임상자들은 5 알파 환원효소 억제제는 부작용이 요로증상쪽으로는 없기에 큰 부담없이 사용하고 항콜린제의 투여는 주저한다. 이는 항콜린제의 사용이 기존의 배뇨증상을 악화시키거나 잔뇨의 증가를 발생시키며 더 심하게는 요폐까지 발생시킬 수 있는 불안감을 일으키기 때문이다. 따라서 대부분의 임상자들은 우선 알파차단제를 사용하여 배뇨증상을 완화시킨 다음 항콜린제를 투여하여 저장증상의 호전을 기대하고 있다. 그러나 초기부터 병합요법을 하면 잔뇨의 증가가 가장 큰 문제가 될 수 있지만, 그동안의 많은 연구들은 보면 잔뇨의 증가는 임상적으로 의의가 있는 정도는 아니며 또한 요폐의 보고는 없다.⁸⁻¹⁰ 그러나 지금까지 발표된 임상실험들은 아주 엄격한 연구대상 기준과 제외 기준으로 연구를 하여 실제 임상상황을 반영하지 못했다. 즉 급성요폐가 발생할 수 있는 위험요인인 심한 방광경부폐색이나 많은 잔뇨량을 가진 환자들은 전부 배제를 하였다. 보통 실제임상에서는 환자의 잔뇨량이 많은 수도 있고 배뇨근이 저활동성을 보이거나 노화에 의한 방광의 근인성 방광수축력 저하가 있을 수 있기 때문에 항콜린제의 효과와 안전성을 비교하기는 어렵다.^{11,12} 이외에도 구갈증이나 변비같이 삶의 질을

Table 1. Baseline characteristics, IPSS, and QoL index before and after combined therapy

	Baseline	After 12 months	p-value
Age (yr)	66.1±6.7		
Prostate size (ml)	37.3±9.5		
PSA (ng/dl)	1.8±0.8		
Qmax (ml/s)	9.0±3.4	13.8±4.5	0.001
PVR (ml)	35±22.2	49.3±37	0.001
IPSS			
Total	21.4±5.1	13.3±4.6	0.001
Voiding	11.6±3.7	7.7±3.2	0.001
Storage	9.8±2.4	5.6±2	0.001
QoL score	4.2±0.8	2.8±0.7	0.001

PSA: prostatic specific antigen, Qmax: maximal urinary flow rate, PVR: postvoid residual urine volume, IPSS: International Prostate Symptom Score, QoL: quality of life.

Table 2. Reported adverse events during the medication period

Postvoid tenesmus (2 cases)
Straining during voiding (7 cases)
Hesitancy (30 cases)
Dry mouth* (17 cases)

*Moderate and mild symptoms of dry mouth (4 and 13 cases, respectively).

악화시키는 약물의 부작용에 대한 분석과 전립선 비대증이 발생하는 노년층의 약동학적 (pharmacodynamics)과 약역학적 (pharmacokinetics) 변화에 대한 고려가 필요할 것으로 보이며 노년층에서 나타나는 한가지 이상의 건강 문제를 가진 환자에게 여러 가지 서로 다른 약물을 투여하는 (polypharmacy) 상황에 대한 논의도 필요하다. 많은 항콜린제의 부작용은 비노기과적으로 급성요폐와 잔뇨량의 증가를 들 수 있으며, 이외에 가장 많은 부작용으로는 구갈증이고 변비, 안구건조증, 착란, 졸림, 시야흐림, 심박동수 증가, 부정맥과 혼수 등이 있다.¹³ 이러한 부작용은 연령이 증가함에 따라 발생률도 증가하는 것으로 알려져 있는데 노년 환자들은 항콜린제에 대하여 젊은 층에 비해 약물의 낮은 대사작용과 제거율, 뇌-혈관 장벽의 높은 투과율, 무스카리닉 수용체의 수와 분포의 증가와 노화와 관련되어 신경전달의 감소 등이 보인다.¹⁴ 또한 가정에서 투병중인 여러 환자들에서 21~32%의 환자는 2개 이상의 항콜린제를 복용하며 10~17%는 3개 이상 그리고 5%에서는 5개 이상의 항콜린제를 복용하는 것으로 보고하였다.¹⁵ 이러한 사실은 항콜린제 투여 시 장기적인 투여가 힘들 것으로 보이지만 장기적인 약물투여에 대한 연구는 거의 없다. 이에 더해 여성 과민성방광 치료에서 정상용량의 항콜린제일 지라도 부작용 때문에 중단하는 비율은 상당히 높아, 임상들이 치료방법에 변화를 줄 필요성을 느낀다고 한다.¹⁶⁻¹⁹ 이러한 것으로 유추해 볼 때 방광 출구폐색이 있는 남성 과민성방광 환자에서는 항콜린제를 중단하는 비율이 더 높을 것으로 보인다. 따라서 항콜린제의 장기 투여 시 효과와 안전성을 연구하는 것이 환자의 치료에 도움이 될 것으로 생각된다. 알파차단제를 사용하여 전립선비대증에 대한 장기적인 치료 효과와 안전성에 대한 연구는 대단히 많다. 알파차단제는 장기적인 치료에도 계속 효과를 보이고 부작용은 많지 않은 것으로 보고하고 있다.²⁰⁻²² 이에 본 연구는 전립선비대증이 있는 남성 과민성방광의 치료에서 기본으로 알파 차단제를 사용하면서 항콜린제를 12개월 이상 사용하였던 환자들에서 항콜린제의 효과와 안전성에 대한 경험을 고찰하였다. 본 연구에서 알파 차단제는 보통 사용하는 탐수로신과 알푸조신을 복용하였고, 항콜린제는 솔리페나신, 프로피베린, 톨테로딘 등을 다양하게 복용하였으며 각 약제들은 상용량을 사용하였다. 약제들간에 효과나 부작용 면에서 차

이는 있을 것으로 생각이 들지만 조사 대상 환자수가 많지 않아 분석이 불가능하였다. 그러나 각 약제에 따른 분석의 불능이 본 연구가 이루고자 하는 목적에 장애는 되지 않을 것으로 생각하였다. 알파차단제와 항콜린제를 병용투여 12개월 후에 요속 검사에서 최대 요속은 증가하였고 ($p < 0.05$) 잔뇨량은 투여 초기에 비해 증가하였지만 ($p < 0.05$) 요폐는 발생하지 않았다. 또한 잔뇨량이 평균 49.3 ml로 통계적으로는 유의한 차이로 증가가 되었지만 환자들이 느끼는 불편감이 없다는 점에서 임상적으로는 의미가 없는 것으로 보였다. 또한 IPSS의 총점과 배뇨증상군의 점수 그리고 저장증상군의 점수도 모두 감소하였으나 ($p < 0.05$) 저장증상군의 호전도가 배뇨증상의 호전보다 더 좋았다. 이는 항콜린제가 배뇨 능력에는 영향을 많이 미치지 않음을 보여준다.⁷ 부작용은 총 56예에서 발생되었는데 요폐는 발생하지 않았다. 부작용이 있던 환자들은 우선 저용량으로 항콜린제의 용량을 변경하여 지속적으로 관찰을 하였다. 이들 대상 환자들은 대부분 약물 순응도가 좋았다. 따라서 본 연구의 결과로 여러 단기간 시험 보고와 마찬가지로 알파차단제와 항콜린제의 병용투여는 노년층 전립선비대증 환자의 하부요로증상의 호전에 도움이 되며 요속에 장애를 주지 않으며 환자들의 삶의 질의 향상에 기여했다.^{23,24} 따라서 알파차단제와 항콜린제의 병용투여는 초기에 심한 부작용이 없는 한 비교적 안전하게 효과적으로 사용할 수 있다고 생각한다. 그러나 본 연구는 후향적 연구로서 중도에 탈락된 환자들에 대한 분석이 안된 것이 단점이며 이번 연구에서는 장기적인 추적조사에 필요한 탈락율에 대한 연구가 미진하여 기술하지 않은 점이 문제점으로 보여진다. 또한 이 연구는 위약을 이용한 전향적 연구가 아니고 알파차단제 단독 치료군과 비교하지 않았다는데도 연구로서 한계는 있어 앞으로 대규모 잘 설계된 이중맹검의 장기간의 연구가 필요할 것으로 보인다.

결 론

알파차단제와 항콜린제의 장기적인 병용투여는 효과가 좋은 것으로 보여지며 특히 전립선비대증에 의한 저장증상의 호전에 많은 기여를 하는 것으로 보여진다. 그러나 중간에 탈락한 환자들에 대한 분석이 필요할 것으로 보인다.

REFERENCES

- 1) Gravas S, Melekos MD. Male lower urinary tract symptoms: how do symptoms guide our choice of treatment? *Curr Opin Urol* 2009;19:49-54
- 2) Chapple CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol* 2006;49:651-8
- 3) Chapple CR, Smith D. The pathophysiological changes in the bladder obstructed by benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol* 1994;73:117-23
- 4) Abrams PH, Farrar DJ, Turner-Warwick RT, Whiteside CG, Feneley RC. The results of prostatectomy: a symptomatic and urodynamic analysis of 152 patients. *J Urol* 1979;121:640-2
- 5) Sountoulides P, van Dijk MM, Wijkstra H, de la Rosette JJ, Michel MC. Role of voiding and storage symptoms for the quality of life before and after treatment in men with voiding dysfunction. *World J Urol* 2010;28:3-8
- 6) Engström G, Henningsohn L, Walker-Engström ML, Leppert J. Impact on quality of life of different lower urinary tract symptoms in men measured by means of the SF 36 questionnaire. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40:485-94
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) Staskin DR, Rosenberg MT, Dahl NV, Polishuk PV, Zinner NR. Effects of oxybutynin transdermal system on health-related quality of life and safety in men with overactive bladder and prostate conditions. *Int J Clin Pract* 2008;62:27-38
- 11) Irani J. Anticholinergic drugs in patients with bladder outlet obstruction and lower urinary tract symptoms: Where do we stand in 2006? *Eur Urol* 2006;50:653-4
- 12) 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
- 13) Chapple CR, Rechberger T, Al-Shukri S, Meffan P, Everaert K, Huang M, et al; YM-905 Study Group. Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU Int* 2004;93:303-10
- 14) Feinberg M. The problems of anticholinergic adverse effects in older patients. *Drugs Aging* 1993;3:335-48
- 15) Hong WS, Chung H, Lee JM, Kim TW, Kim HS, Kim HJ, et al. Polypharmacy and central nervous system adverse effects of anticholinergic agents in the men with benign prostate hyperplasia. *J Korean Continence Soc* 2007;11:24-9
- 16) Kelleher CJ, Cardozo LD, Khullar V, Salvatore S. A medium-term analysis of the subjective efficacy of treatment for women with detrusor instability and low bladder compliance. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:988-93
- 17) Abrams P, Freeman R, Anderström C, Mattiasson A. Tolterodine, a new antimuscarinic agent: as effective but better tolerated than oxybutynin in patients with an overactive bladder. *Br J Urol* 1998;81:801-10
- 18) Versi E, Appell R, Mobley D, Patton W, Saltzstein D. Dry mouth with conventional and controlled-release oxybutynin in urinary incontinence. The Ditropan XL Study Group. *Obstet Gynecol* 2000;95:718-21
- 19) Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thüroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001;87:760-6
- 20) Sun YH, Liu ZY, Zhang ZS, Xu CL, Ji JT, Wu YY, et al. Long-term efficacy and safety of tamsulosin hydrochloride for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: data from China. *Chin Med J (Engl)* 2011;124:56-60

- 21) 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
- 22) Park CH, Chang HS, Oh BR, Kim HJ, Sul CK, Chung SK, et al. Efficacy of low-dose tamsulosin on lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a nonblind multicentre korean study. *Clin Drug Investig* 2004;24:41-7
- 23) 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.
- 24) Malone-Lee JG, Walsh JB, Mougourd MF. Tolterodine: a safe and effective treatment for older patients with overactive bladder. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49:700-5