

하부요로증상의 약물요법

한 지 연 · 주 명 수* | 울산대학교 의과대학 서울아산병원 비뇨기과

Drug treatment for lower urinary tract symptoms

Ji-Yeon Han, MD · Myung-Soo Choo, MD*

Department of Urology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

*Corresponding author: Myung-Soo Choo, E-mail: mschoo@amc.seoul.kr

Received February 7, 2011 · Accepted February 21, 2011

Lower urinary tract symptoms (LUTS) are classified into three groups: storage, voiding, and post-micturition symptoms. The most popular causes of LUTS are benign prostatic hyperplasia (BPH) and overactive bladder (OAB). Although BPH is a pathologic term, clinically, we use this when patients have LUTS due to benign prostatic enlargement and obstruction. OAB is defined as urgency, with or without urge incontinence, usually with frequency and nocturia. Currently α 1-adrenoceptor antagonists are the most common drug treatment for BPH, and are thought to act by relaxing the prostatic smooth muscle. They are all effective for the treatment of LUTS/BPH. 5 α -reductase inhibitors, such as finasteride and dutasteride, are another treatment option for BPH symptoms, which reduce the prostatic volume by inducing epithelial atrophy. Long-term combination therapy with alpha-1-blockers and 5 α -reductase inhibitors reduces the risk of the overall clinical progression of BPH significantly more than does treatment with either drug alone. Antimuscarinics are the mainstay for the treatment of OAB. Antimuscarinics competitively block muscarinic receptors of all subtypes but with variations in selectivity for the different subtypes. When they are used for the treatment of OAB, they are active during the storage phase of the bladder, with little or no effect on voiding contractions. Desmopressin acetate is a synthetic analogue of Arginin vasopressin, which has been proven effective for the treatment of nocturnal polyuria in LUTS.

Keywords: Benign prostatic hyperplasia; Drug treatment; Overactive bladder

서 론

하부요로증상은 저장증상, 배뇨증상, 배뇨후증상의 세 가지 군으로 구분된다. 방광저장기에 경험되는 저장증상은 주간빈뇨, 야간뇨, 요절박 및 요실금이 포함되며 배뇨기에 경험되는 배뇨증상은 약뇨, 요선의 분리 또는 분사, 간헐

뇨, 요주저, 복압배뇨와 배뇨말요점적 등이 포함된다. 배뇨후증상은 배뇨 직후에 경험되며 잔뇨감, 배뇨후요점적 등이 속한다. 이러한 하부요로증상을 유발할 수 있는 원인과 질환으로는 전립선비대증으로 대표되는 방광출구폐색, 과민성방광, 방광수축력 감소, 노화, 성호르몬의 변화, 신경질환 등이 있다. 전립선비대증의 정의는 아직까지 확립되어 있지 않지

만 조직학적으로는 전립선의 간질과 상피세포의 증식에 의해서 나타나는 일련의 현상으로 임상적으로는 전립선비대로 인하여 하부요로증상이 생기는 경우를 말한다. 과민성방광은 절박성요실금의 유무에 관계없이 요절박이 주증상으로 나타나며 빈뇨, 야간뇨가 동반된다. 방광 내 감염 등의 국소적인 병변이 없어야 하며 방광근과활동성과 방광감각이상 이 주 원인으로 꼽힌다. 이러한 질환들의 치료에는 행동요법, 약물요법, 비침습적 요법, 수술적 요법 등의 여러 가지 치료법이 사용되고 있으나 환자들은 일차적으로 덜 침습적인 치료방법, 특히 약물치료를 선호하고 있다. 이에 저자들은 하부요로증상 중에서도 전립선비대증과 과민성방광의 치료에 쓰이는 대표적인 약물요법에 대해 정리해 보고자 한다.

전립선비대증의 약물요법

1. 알파차단제

전립선을 비롯한 하부요로에는 알파-아드레날린 수용체가 많이 분포하고 있으며 이들이 분포되어 있는 전립선평활근이 전립선요도의 압력과 긴장을 유발하는 한 요소로 작용하기 때문에, 전립선비대증으로 인한 방광출구폐색에서 전립선평활근을 지배하는 교감신경을 차단하여 평활근을 이완시켜 증상의 호전을 기대할 수 있다. 전립선 피막, 전립선 선종, 방광경부에 존재하는 평활근의 수축은 방광출구의 압박을 초래하며 이것은 전체 방광출구폐색 요인의 40%에 해당한다. 전립선에는 알파-1-수용체가 가장 풍부하며, 알파-1-수용체의 아형은 현재 알파-1A, 알파-1B, 알파-1D로 분류되어 있으며 하부요로에서 알파-1A-수용체는 전립선과 요도, 방광삼각부에, 알파-1D-수용체는 방광에 많이 분포하지만, 알파-1B-수용체는 전립선이나 방광배뇨근에 없거나 적게 발현된다. 전립선평활근 수축은 주로 알파-1A-수용체에 의해 매개된다.

1) Terazosin

첫 번째 선택적 알파-1-수용체 차단제로서 본래 혈압강화제로 개발되었지만, 전립선비대증과 연관된 증상의 개선이나 최고요속의 증가효과가 있어 치료약제로 사용되고 있다.

Lepor 등[1]은 전립선비대증 치료에 대한 실험에서 각각 위약, terazosin 2 mg, 5 mg, 10 mg의 4군으로 나누어 임상적 연구를 시행하였다. 모든 terazosin 투약군에서 위약군에 비해 통계적으로 유의한 폐쇄증상점수, 자극증상점수와 전체증상점수의 감소와 최대요속, 평균요속의 증가를 보였는데 이는 모두 용량의존성을 나타내었으며, 30개월까지 관찰하였을 때 증상과 요속의 개선이 지속적으로 유지됨을 보고하였다. 또한 9개의 무작위 연구를 메타분석한 결과를 보면[2], 9개의 연구들은 최소 8주에서 최대 52주까지 추적되었으며 환자의 증상 반응에 따라 많게는 10 mg까지 증량하였다. 대상 환자의 수는 86명에서 최대 2,084명이었다. 요속은 대조군에 비해 1.4 mL/sec 더 증가하였고 전체증상점수는 대조군에 비해 2.2점 감소하였다. 이러한 증상의 호전은 오랜 기간 치료할수록 증상의 완화가 월등하였다. 적절한 약 용량에 대해서는 개인 간의 차이가 있으나 최대효과를 볼 수 있는 양이 5-10 mg/day인 경우가 60%를 차지한다 [3]. 안정성에 대해서는 혈압의 변화는 투여 전 정상 혈압을 보인 환자군에서는 4 mmHg가 하강하는 것으로 보아 혈압에 미치는 영향은 거의 없었고, 고혈압이 있던 환자군에서는 18 mmHg가 하강하여 혈압조절 및 비대증치료의 이중 효과를 볼 수 있었다. 약제와 연관된 부작용은 현기증 14%, 무력감 11%, 두통이나 기면 5%, 인두염과 기립성 증상, 비충혈이 각각 3% 미만에서 발생하였다[1].

2) Doxazosin

투여 2-3시간 내에 혈장 내 최고 농도에 도달하며 약물 반감기가 terazosin보다 2배 가량 길어 1일 1회 복용이 적당하며, 일반적인 유효 용량은 4 mg/day이다. Doxazosin 역시 다른 알파차단제와 마찬가지로 처음에 저용량으로 투약을 시작하여 점진적으로 용량을 늘려야 한다는 단점이 있었다. 즉 효과적인 용량인 4 mg 또는 8 mg에 도달하려면 2주마다 필요한 만큼 용량을 2배로 늘려 4번 정도 용량을 조절해야 한다. 따라서 좀 더 정밀하게 혈장 내 농도를 조절하여 약물의 약리역학 작용을 향상시키기 위해 서방형 doxazosin인 doxazosin gastrointestinal therapeutic system 이 개발되었다. 1일 1회 복용으로도 일정한 혈중농도를 유지할 수 있게 되어 부작용을 줄이고, 기존 제제에서 필요하

었던 용량조절을 하지 않아도 되어 환자는 물론 의사의 불편함도 줄어들게 되었다. Doxazosin을 대상으로 시행된 6,033명의 환자들의 포함된 13개의 무작위 연구들의 메타 분석 결과를 살펴보면[4], doxazosin은 위약에 비해 의미있게 최대 및 평균 요속을 증가, 잔뇨량을 감소시켰으며, 증상점수는 6.6-8.3 감소하여 기저치 대비 40-50% 이상의 증상점수의 감소를 가져왔음이 보고되었다. Doxazosin의 증상과 요속에 대한 효과는 치료시작 후 첫 수주 이내에 나타났는데 이는 환자가 증상의 빠른 호전을 경험하게 되므로 향후 치료를 계속하게 되어 임상적으로 중요한 역할을 한다. Doxazosin에서 나타나는 흔한 부작용은 혈관에 분포하는 알파-1B수용체의 차단으로 일어나며, 심혈관계와 중추신경계의 증상을 보이거나 시간의 경과에 따라 빈도가 증가하지 않으며 기립성저혈압 등의 심혈관계 부작용은 드물다. 주된 부작용으로는 두통, 어지럼증, 무기력, 코막힘 등이 10-15%에서 나타나며, 기립성저혈압이 2-5%에서 발생한다. 부작용의 정도는 용량에 따라 다르게 나타나며, 용량을 줄이면 그 빈도를 낮출 수 있다.

3) Alfuzosin

Alfuzosin은 quinazoline의 경구용 활성유도체이며 알파-1 아드레날린성 수용체를 선택적, 경쟁적으로 길항하는 약물로서, 혈장보다 전립선 내에 우세하게 분포하며 교감신경에 의한 전립선 평활근의 긴장을 감소시킨다. Alfuzosin은 즉각 방출(immediate release) 형태로 2.5 mg을 1일 3회 투여하는 일반형 alfuzosin, 지속 방출(sustained release) 형태로 5 mg을 1일 2회 투여하는 중간형 alfuzosin이 있으며, 최근 환자들의 불편함을 개선하고자 장시간 방출(prolonged-release) 형태로 10 mg을 1일 1회 투여하는 서방형 alfuzosin이 사용되고 있다. 서방형 alfuzosin에 대한 대표 연구로는 the European Alfuzosin Trial (ALFORTI) 연구와 the US Alfuzosin Trial (ALFUS) 연구가 있다. ALFORTI 연구는 alfuzosin을 10 mg 1일 1회 투여군과 2.5 mg 1일 3회 투여군 및 위약군의 비교연구이며, ALFUS 연구는 alfuzosin을 10 mg 1일 1회 투여군과 15 mg 1일 1회 투여군 및 위약군에 대한 비교연구이다[5,6]. 이 연구에서 서방형 alfuzosin 10 mg은 전립선비대증의 증상을 완화하

는 데 효과가 있었으며 일반형 alfuzosin이나 서방형 alfuzosin 15 mg과 유사한 효과를 나타냈다. 국제전립선증상점수는 두 연구에서 서방형 alfuzosin군이 위약군에 비하여 의미있게 개선되었다. Alfuzosin Once Daily Study에서는 alfuzosin으로 전립선비대증을 치료하면 성기능이 개선된다고 하였다[7]. 미국과 유럽에서 693명을 대상으로 한 공동연구에서 alfuzosin 10 mg을 12주간 투여한 결과 증상점수, 요속, 야간뇨, 삶의 질에서 모두 위약군에 비해 우월한 결과를 보였고 심혈관계 부작용도 6.1%로 위약군의 2.9%에 비해 높았으나 나이와는 상관없었다.

Alfuzosin의 가장 흔한 부작용은 어지럼증으로서, ALFORTI 연구와 ALFUS 연구에서 서방형 alfuzosin 10 mg 투여군, 일반형 alfuzosin 투여군에서 각각 2.1%와 4.7%, 7.4%와 9.0%로 나타났다. 서방형 alfuzosin 10 mg 투여군에서 혈압이나 심박수에 임상적으로 의미 있는 변화는 없었으며 정상혈압, 고혈압 환자 모두에서 차이가 없었다[5,6]. Alfuzosin 투여와 관련된 사정장애는 발생하지 않았으며, 치료도중 혈액학적 또는 전립선특이항원을 포함한 생화학적 측정치의 의미 있는 변화는 없었다.

4) Tamsulosin

Tamsulosin은 알파-1-차단제로, 혈관 내에 존재하는 알파-1B-수용체보다 전립선 알파수용체의 70% 정도를 차지하며 전립선, 방광경부, 요도에 풍부하게 존재하는 알파-1A-수용체 아형에 더 높은 친화성을 나타낸다. 따라서 저혈압을 유발하거나 고혈압치료제 병용투여 시 혈압 저하를 유발하는 부작용이 적어 심각한 저혈압이나 어지럼증 없이 배뇨증상을 개선시키며, 치료 시작 시 용량을 조절하지 않는다. Schulman 등[8]은 전립선비대증을 시사하는 하부요로증상 환자 355명에게 tamsulosin 0.4 mg을 3년까지 투여하여 요속은 기저치 보다 0.7-1.8 mL/sec 증가하고 최대요속이 11.5-12 mL/sec로 유지되었고 증상점수는 39-44% 감소하였음을 보고하였다. 요속이 30% 이상 혹은 증상점수가 25% 이상 호전된 환자는 3년간 지속적으로 증상개선효과가 유지되었다. 투약과 관련된 부작용은 27%에서 있었고 가장 흔한 것은 어지러움증과 사정장애로 각각 6% 미만이었다. 혈압과 맥박의 변화는 없었다. 연구를 4년

더 연장하였을 때 6년까지 증상점수와 요속의 호전이 지속되었다고 한다. Tamsulosin은 다른 알파차단제에 비해 역행성 또는 지연사정이 4.5-14%로 위약군의 1%보다 자주 발생하는데 이러한 약물 부작용은 용량의존성이 있으며 그 이유는 방광경부, 전립선평활근과 정관 내에 존재하는 알파-수용체에 대한 차단효과 때문이다. 이러한 부작용은 직접적으로 해로운 것은 아니지만 환자를 불안하게 하며 경우에 따라서는 치료가 중단되기도 하는데 0.6% 정도로 보고되고 있다.

5) Silodosin

Silodosin은 최근 개발된 알파-1A-수용체 아형에 더 높은 친화성을 나타내는 알파차단제이다. 최근에 일본과 유럽에서 보고된 silodosin의 무작위 연구를 살펴보면 silodosin 8 mg, tamsulosin 0.2-0.4 mg 1일 1회, 위약군으로 나누어 12주간 투약하였으며 silodosin 투약군에서 전립선증상점수는 위약군보다 유의하게 증상이 호전되었으며 silodosin의 효과와 tamsulosin 효과와의 비열등성을 검증하였다고 하였다. 또한 silodosin 투약군에서 가장 흔한 부작용은 사정장애로 14-20%에서 발생하였으며 tamsulosin 투약군에서(1.6%) 보다 많았으나 이로 인해 약물 복용을 중단하는 경우는 1%정도라고 보고하였다[9,10].

6) Naptopidil

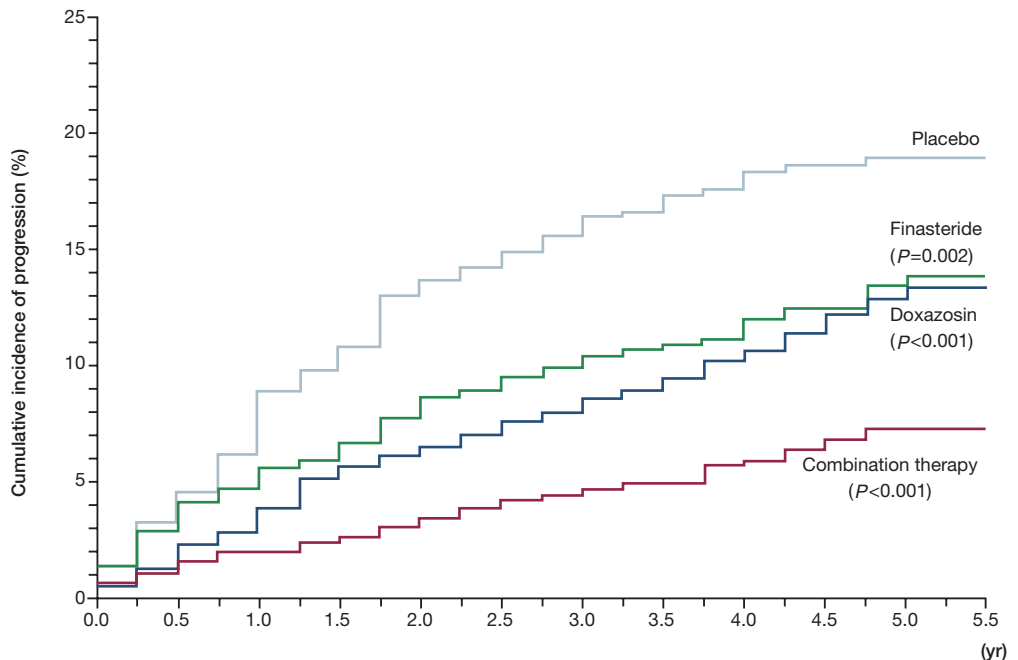
알파-1D-수용체는 방광에 많이 분포하며 방광출구폐색 이후에 발생하는 방광자극증상에 관여한다. Naptopidil은 알파-1-수용체 차단제로서, 알파-1A-수용체와 알파-1D-수용체 아형 모두에 친화성을 보이며 특히 알파-1D-수용체 아형에 높은 친화성을 보여 방광출구폐색에 의해 변화된 방광근육의 이완에 도움이 된다 보고되었다. Naptopidil은 현재 국내에서는 시판되고 있지 않다. 일본에서 시행된 tamsulosin 0.2 mg 복용군과 naptopidil 50 mg 비교한 임상 연구 결과를 살펴보면 Ikemoto 등[11]은 tamsulosin은 배뇨증상에 효과적이었으며 naptopidil은 저장증상에 보다 더 효과적이라 하였고 Gotoh 등[12]은 두 군 모두에서 전립선 증상점수, 최대요속과 배뇨 후 잔뇨가 모두 호전되었으며 군간 차이가 없었으며 혈압 변화 및 부작용에도 차이가 없었다고 하였다.

알파-차단제를 사용하는데 있어서 부작용으로 역행성 또는 지연사정이 4.5-14%로 위약군의 1%보다 자주 발생하는데 이러한 약물 부작용은 용량의존성이 있으며 그 이유는 방광경부, 전립선평활근과 정관 내에 존재하는 알파-수용체에 대한 차단효과 때문이다. 이러한 부작용은 직접적으로 해로운 것은 아니지만 환자를 불안하게 하며 경우에 따라서는 치료가 중단되기도 한다. 다른 부작용으로는 어지럼증, 비염증상, 두통, 전신쇠약감, 졸림증 등이 있으나 대부분에서 치료를 중단할 정도로 심하지는 않으며, 이러한 부작용의 원인은 규명되지는 않았지만 중추신경계로부터 세로토닌 분비가 방해받는 것과 연관이 있는 것으로 추측하고 있다.

2. 5-알파 환원효소억제제

전립선비대증은 두 가지 기전에 의해서 방광출구폐색을 유발한다. 즉 커진 전립선에 의한 해부학적인 폐색과 전립선평활근을 지배하는 신경조절에 의한 기능적 폐색에 의해 환자에게 배뇨증상이 나타난다. 따라서 내과적 약물요법은 전립선평활근을 지배하는 교감신경을 차단하여 평활근을 이완시켜 증상의 호전을 기대할 수 있으며, 전립선 성장에 관여하는 내분비 작용을 억제하여 전립선 크기를 경감시켜 효과적으로 치료할 수 있다.

전립선은 안드로겐 의존성으로 성장, 발달, 분화, 기능을 위해 dihydrotestosterone (DHT)이 필요하다. 테스토스테론은 5-알파환원효소에 의해 DHT로 변환되어 전립선 내에서 중요한 역할을 한다. 테스토스테론과 DHT 합성을 감소시키는 약물을 사용하면 전립선 용적이 감소하여 전립선비대증에서 방광출구폐색의 양적인 부분이 감소하게 되는 것이다. 전립선비대증에서 안드로겐 억제제의 효과는 주로 전립선 크기의 감소를 통해 나타나는데, 전립선 크기의 최대 감소는 투약 후 6개월 이후에 나타나기 때문에, 최대의 치료 효과를 얻기 위해서는 최소 6개월 이상 투약해야 한다. 5-알파 환원효소에는 1형과 2형으로 두 가지 아형이 있는데, finasteride는 2형 5-알파 환원효소의 경쟁적 억제제로 혈중과 전립선 내 DHT 수치를 낮추며, dutasteride는 1형과 2형 모두를 억제하여 finasteride 보다 혈중 DHT 수치를 낮게 유지할 수 있다.



No. at Risk

Placebo	737	712	670	631	612	588	575	555	492	337	218	84
Doxazosin	756	735	715	698	675	660	641	627	565	387	259	98
Finasteride	768	737	699	675	659	634	617	599	530	379	257	105
Combination therapy	786	762	747	733	726	715	697	683	599	426	280	112

Figure 1. Cumulative incidence of progression of benign prostatic hyperplasia in Medical Therapy of Prostatic Symptoms study. Progression was defined by an increase of at least 4 points over base line in the American Urological Association symptom score, acute urinary retention, urinary incontinence, renal insufficiency, or recurrent urinary tract infection. *P*-values are for the comparison with placebo. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. (From McConnell JD, et al. *N Engl J Med* 2003; 349: 2387-2398, with permission from Massachusetts Medical Society) [15].

1) Finasteride

Finasteride에 관한 임상적 연구인 Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study에서는 3,040명의 중등도에서 중증의 전립선비대증 환자들을 대상으로 4년간 무작위 위약대조 이중맹검법을 이용하여 연구한 결과를 보고하였는데, 증상과 최대요속에서의 결과는 이전에 보고된 바와 큰 차이가 없이 finasteride는 전립선 크기가 큰 전립선비대증 환자에서 급성요폐 및 수술빈도를 감소시킬 수 있다고 보고하였다[13].

2) Dutasteride

최근에 1형과 2형 5-알파 환원효소를 억제하는 dutasteride의 대단위 연구 결과가 발표되었는데[14] 이중맹검,

대조군 설정, 연구로 8,231명을 대상으로 하여 6,729명이 dutasteride 0.5 mg 혹은 위약을 4년간 복용하였다. 4년 후 전립선 용적은 17.5% 감소하였으며 대조군에 비해 요폐의 위험도는 77.3%, 수술로의 전환율 감소는 73.0%, 요로감염 발생률은 40.7% 감소하였다. 5-알파 환원효소억제제는 5% 내외에서 발기부전, 성욕저하, 사정장애 등의 성기능장애가 발생하는 부작용이 있지만 비교적 심한 합병증을 수반하지 않으면서 증상이 있는 전립선비대증을 치료할 수 있다는 장점이 있다.

3) 알파차단제와 5-알파 환원효소억제제 병합요법

알파차단제와 5-알파 환원효소억제제를 병용하는 것은 알파차단제는 전립선평활근의 긴장도를 감소시킴으로써 폐

색의 동적 요소를 줄이고, 5-알파 환원효소억제제는 비대해진 전립선 크기를 줄여줌으로써 정적요소도 감소시킨다는 장점이 있다. 장기연구인, finasteride와 알파차단제 병용치료의 효과를 알아보기 위한 Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) 연구에서(Figure 1) [15] 전립선비대증의 임상적 진행에 대한 위약, doxazosin, finasteride, 병용치료의 효과를 비교하기 위해 남성 3,047명을 대상으로 이중맹검 무작위 다기관 연구를 시행하였다. 평균 추적 기간은 5년이었으며, 전반적인 임상적 진행 가능성은 위약에 비해 유의하게 doxazosin군에서 39% 감소, finasteride군에서 34% 감소하였고, 병용치료에서 doxazosin 또는 finasteride 단독투여 시보다 더 큰 폭으로 유의하게 감소하였다. 또한 네 군에 있어서 증상과 최대요속은 그 호전 정도가 병용치료군, doxazosin군, finasteride군, 위약군의 순서로 나타났으며 전립선 용적도 finasteride군과 병용치료군에서는 감소하였지만, doxazosin 군과 위약군에서는 증가하였다. 결론적으로 병용치료가 일부 환자에서는 전립선비대증의 진행을 늦추는 데 적절한 치료로 주장되었다.

과민성방광의 약물요법

1. 항무스카린 약물

2002년 International Continence Society에서는 과민성방광을, 절박성요실금 유무에 관계없이 요절박이 있는 증상군으로, 대개 빈뇨와 야간뇨를 동반하는 것으로 정의하였다. 과민성방광 증상은 대개 원인 불명이며 일차적 치료법은 행동치료와 약물요법이다. 그러나 행동치료의 경우 경미한 증상의 치료에는 단독으로 사용되지만 대부분의 경우 약물치료와 동반되어야 효과를 볼 수 있으며 과민성방광증상의 주된 약물치료는 항무스카린 약물이다.

사람의 방광평활근은 70-80%의 M2 수용체와 20-30%의 M3 수용체로 구성되어 있다. M3 수용체는 평활근수축을 유발하는 것으로 증명되었고, 방광수축을 주로 책임진다. 배뇨의 충만기에 M2 수용체를 활성화시키면 교감신경 중계평활근이완을 역전시켜 방광평활근수축에 관여할 수 있다. 항무스카린 약물은 과민성방광 치료의 1차 약제이다.

Acetylcholine이 무스카린 수용체에 작용하는 것을 경쟁적으로 억제함으로써 소변 저장기에 불수의적 배뇨근수축을 억제한다. 그러나 배뇨를 위하여 방광이 수축하는 단계에서는 많은 양의 acetylcholine이 분비되기 때문에 치료 용량의 항무스카린 약물은 배뇨 시 배뇨근수축에는 영향을 미치지 않아 방광의 수축력이 정상인 경우 배뇨 후 잔뇨량을 증가시키지 않는다. 그러나 배뇨근수축력이 약한 환자에게 사 용시 잔뇨량이 증가하거나 요폐가 발생할 수 있다.

1) Tolterodine

Tolterodine은 비선택적 항무스카린 약물로 알려져 있으며 현재 과민성방광 치료제 중 전세계에서 가장 많이 사용되고 있는 약물이다. Oxybutynin-extended release (ER, 10 mg/day)과 tolterodine-ER (4 mg/day)의 효과와 부작용을 비교 분석한 위약 대조군 연구에 의하면[16], 요실금 발생빈도를 감소시키는데는 두 약물의 효과가 비슷하였고 빈뇨에 대한 효과는 oxybutynin이 tolterodine보다 좋다. 입마름 발생률은 각각 29.7%와 22.3%로 tolterodine에서 낮았으며 부작용으로 인한 탈락률은 두 군이 비슷하였다. Tolterodine-ER과 immediate release (IR), 위약간 대조 연구에 따르면 입마름 증상은 각각 23%, 30%와 10%로 tolterodine-ER에서 IR 보다 낮게 발생하였다고 한다[17].

2) Trospium chloride

Trospium chloride는 다른 비선택적 항무스카린 약물과 비슷한 효과를 가지는 비활성 4가 아민으로 뇌-혈관 장벽을 통과하지 못한다. 따라서 중추신경 부작용이 적고 다른 약물과 상호작용이 적어 하루 두 번 복용해야 하는 번거로움에도 불구하고 고령환자의 과민성방광 및 절박성요실금 치료에 유용한 약물이다.

3) Solifenacin

Solifenacin은 경쟁적 무스카린 차단제로 3가 아민이다. 비교적 M3 수용체에 선택적으로 작용하여 oxybutynin이나 tolterodine에 비해 구갈 등의 부작용이 적었다. 대표적인 임상 연구인 STAR study에서는[18], 서방형 tolterodine에 비해 solifenacin이 요실금 횟수를 감소시키는데 효과적이라고 보고하였고 이 연구에 참여한 1,802명의 환자들을 대상으로 40주 동안 공개시험 연장 추적 연구를 시행한 결

과에 의하면[19] 약의 효과는 52주까지 유지되었으며 구갈은 전체 환자 중 21%에서, 변비는 10%에서, 시야 흐림 증상은 7%에서 발생하였으나 부작용으로 인해 약물을 복용 중단한 경우는 4.7%라고 보고하였다.

4) Fesoterodine

Fesoterodine은 가장 최근에 소개된 항무스카린 약물로서 tolterodine의 경구복용에 따른 부작용을 극복하기 위해 활성물질의 대사전구물질 형태로 개발되었다. 836명의 과민성방광 환자를 무작위로 12주간 위약 대조군, fesoterodine 4 mg, 8 mg 투여군으로 나누어 행해진 fesoterodine에 대한 3상 연구결과[20]에서 일차효과지표인 배뇨횟수 외에도 절박요실금 횟수, 1회 배뇨량, 주간 배뇨횟수, 야간 배뇨횟수, 절박뇨의 횟수, 요실금이 없는 날 등 이차 효과지표 등에서 위약투여군에 비해 fesoterodine군에서 유의한 호전을 보였다. 거의 대부분의 지표에서 4 mg 보다 8 mg에서 더 많은 호전이 유의하게 나타나 fesoterodine 용량에 비례하여 효과가 나타나는 것으로 보고되었다. 부작용의 측면에서는 구갈이 fesoterodine 4 mg과 8 mg 투여군에서 각각 16%, 36%를 보여 위약투여군에서의 7%보다 높았으나 이로 인해 약물투여를 중지하는 경우는 1-2%에 불과하였다. 변비는 5-8%를 보여 위약투여군의 3%에 비해 높았다. Chapple 등[21]이 위약군과 tolterodine ER 4 mg 대조군을 포함하여 12주간의 무작위, 이중맹검, 위약대조군 연구를 수행한 결과 fesoterodine 4 mg은 tolterodine ER 4 mg과 유사한 치료효과를 보였으며 fesoterodine 8 mg은 이보다 더 우수한 효과를 보였다. 부작용은 구갈의 경우 그 빈도가 위약대조군은 7.1%, tolterodine ER 4 mg은 16.9%, fesoterodine 4 mg은 21.7%, fesoterodine 8 mg은 33.8% 이었다고 보고하였다. 변비는 위약대조군이 1.4%, tolterodine ER 4mg, fesoterodine 4 mg, 8 mg에서는 각각 2.8%, 3.3%, 4.5%를 보였다. 최근에 Herschorn 등[22]의 과민성방광 환자를 대상으로 한 12주간의 무작위, 이중맹검, 위약대조군 연구에서는 fesoterodine 8 mg은 일차 유효성 평가변수인 절박성요실금과 배뇨량에서 tolterodine ER 4 mg 보다 더 우수한 효과를 보였으며 구갈은 각각 28%와 16%, 변비는 5%와 4%로 유의한 차이는 없

었다고 하였다.

5) 복합 작용제

항무스카린 효과 이외에 평활근이완, 국소마취 효과 등 배뇨근에 직접적인 효과를 보이는 약제로, 약효는 대부분 항무스카린 효과에 의한다고 해석된다. 약물로는 oxybutynin chloride와 propiverine HCl 등이 있으며 부작용은 다른 항무스카린 약물과 유사하다. Oxybutynin은 과민성방광 치료에 가장 오랫동안 사용되는 약물 중 하나로, 항무스카린 작용 이외에 직접적인 근이완 작용과 국소마취 효과를 갖는다. Propiverine은 항무스카린 효과와 함께 칼슘차단작용을 가지고 있다. Oxybutynin과 마찬가지로 과민성방광과 배뇨근과활동성에 대한 효과는 주로 항무스카린 효과에 의한 것으로 생각된다. 이 약제는 요절박이나 빈뇨뿐 아니라 절박성요실금과 복합성요실금도 호전시키는 것으로 발표되었다. 항무스카린 약물의 효과적인 치료기간은 아직 정확하게 알려지지 않았다. 환자마다 원인이 다양하기 때문에 치료에 반응하는 정도도 다양하다. 일반적으로 약물효과는 2주 내에 발생하고 약 1개월에는 최고 효과의 60-70%에 달한다고 생각된다. 그 후 3-6개월까지 사용하는 경우 더욱 증가하며 지속적인 약물치료가 중요하다.

2. 데스모프레신

야간뇨는 수면 중에 배뇨하기 위해 1회 이상 일어나는 경우를 말하며 야간뇨로 수면부족이 생겨 낮 동안 정상적인 활동을 하는데 문제가 발생하거나 야간에 낙상 등의 위험성이 증가한다. 야간뇨의 약물치료는 원인에 따라 결정되며, 흔히 항이뇨호르몬제인 데스모프레신을 사용되는데, 특히 야간다뇨에 효과적이다. 데스모프레신은 항이뇨효과가 있으면서 혈관수축효과는 없는 합성 바소프레신유사제이다. 이 약제는 요삼투압을 증가시키고, 총 요량을 감소시키는데, 일반적으로 첫 번째 야간배뇨까지의 시간을 연장시키고 야간뇨 횟수, 야간뇨량을 감소시켜 야뇨증과 야간뇨를 치료하는 효과가 있다. 부작용은 흔하지 않으나 두통, 오심, 어지럼증, 수분지류 또는 저나트륨혈증이 있을 수 있다. 저나트륨혈증의 위험도는 나이 들수록 그리고 기존 나트륨 농도가 낮을수록 잘 생긴다. 노인환자의 데스모프레신 치료 시 치료 전과

치료 며칠 후에 혈청나트륨을 측정하는 것이 권장되며 이뇨제 복용 환자와 간경화, 신부전, 울혈성 심부전 등이 있는 환자에서는 금기이다.

결론

전립선비대증이나 과민성방광으로 인한 하부요로증상은 만성질환이며 환자들에게 일상생활은 물론, 사회적 활동을 위축시키는 등 환자의 삶의 질에 지대한 영향을 미친다. 환자 자신의 하부요로증상을 호소하는 경우 정확한 진단으로 먼저 제거 가능한 원인을 찾아 치료한 후 환자의 증상 및 약물의 효능과 안전성에 따라 적절한 약물의 선택 및 치료가 필요할 것이다.

핵심용어: 전립선비대증; 약물요법; 과민성방광

REFERENCES

- Lepor H, Auerbach S, Puras-Baez A, Narayan P, Soloway M, Lowe F, Moon T, Leifer G, Madsen P. A randomized, placebo-controlled multicenter study of the efficacy and safety of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1992;148:1467-1474.
- Boyle P, Robertson C, Manski R, Padley RJ, Roehrborn CG. Meta-analysis of randomized trials of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001;58:717-722.
- Lepor H, Knapp-Maloney G, Sunshine H. A dose titration study evaluating terazosin, a selective, once-a-day alpha 1-blocker for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1990;144:1393-1397.
- MacDonald R, Wilt TJ, Howe RW. Doxazosin for treating lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic obstruction: a systematic review of efficacy and adverse effects. *BJU Int* 2004;94:1263-1270.
- Roehrborn CG. Efficacy and safety of once-daily alfuzosin in the treatment of lower urinary tract symptoms and clinical benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo-controlled trial. *Urology* 2001;58:953-959.
- Van Kerrebroeck P, Jardin A, van Cangh P, Laval KU; ALFORTI Study Group. Long-term safety and efficacy of a once-daily formulation of alfuzosin 10 mg in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia: open-label extension study. *Eur Urol* 2002;41:54-60.
- Nickel JC, Elhilali M, Emberton M, Vallancien G; Alf-One Study Group. The beneficial effect of alfuzosin 10 mg once daily in 'real-life' practice on lower urinary tract symptoms (LUTS), quality of life and sexual dysfunction in men with LUTS and painful ejaculation. *BJU Int* 2006;97:1242-1246.
- Schulman CC, Cortvriend J, Jonas U, Lock TM, Vaage S, Speakman MJ. Tamsulosin, the first prostate-selective alpha 1A-adrenoceptor antagonist. Analysis of a multinational, multicentre, open-label study assessing the long-term efficacy and safety in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). European Tamsulosin Study Group. *Eur Urol* 1996;29:145-154.
- Chapple CR, Montorsi F, Tammela TL, Wirth M, Koldewijn E, Fernandez Fernandez E; European Silodosin Study Group. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe. *Eur Urol* 2011;59:342-352.
- Kawabe K, Yoshida M, Homma Y; Silodosin Clinical Study Group. Silodosin, a new alpha1A-adrenoceptor-selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. *BJU Int* 2006;98:1019-1024.
- Ikemoto I, Kiyota H, Ohishi Y, Abe K, Goto H, Kishimoto K, Miki K. Usefulness of tamsulosin hydrochloride and naftopidil in patients with urinary disturbances caused by benign prostatic hyperplasia: a comparative, randomized, two-drug crossover study. *Int J Urol* 2003;10:587-594.
- Gotoh M, Kamiyama O, Kinukawa T, Ono Y, Ohshima S, Origasa H; Tokai Urological Clinical Trial Group. Comparison of tamsulosin and naftopidil for efficacy and safety in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a randomized controlled trial. *BJU Int* 2005;96:581-586.
- McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL, Albertsen P, Roehrborn CG, Nickel JC, Wang DZ, Taylor AM, Waldstreicher J. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:557-563.
- Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, Pettaway CA, Tammela TL, Teloken C, Tindall DJ, Somerville MC, Wilson TH, Fowler IL, Rittmaster RS; REDUCE Study Group. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1192-1202.
- McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, Lepor H, McVary KT, Nyberg LM Jr, Clarke HS, Crawford ED, Diokno A, Foley JP, Foster HE, Jacobs SC, Kaplan SA, Kreder KJ, Lieber MM, Lucia MS, Miller GJ, Menon M, Milam DF, Ramsdell JW, Schenkman NS, Slawin KM, Smith JA; Medical Therapy of Prostatic Symp-

- toms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349:2387-2398.
16. Diokno AC, Appell RA, Sand PK, Dmochowski RR, Gburek BM, Klimberg IW, Kell SH; OPERA Study Group. Prospective, randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of the extended-release formulations of oxybutynin and tolterodine for overactive bladder: results of the OPERA trial. *Mayo Clin Proc* 2003;78:687-695.
 17. Van Kerrebroeck P, Kreder K, Jonas U, Zinner N, Wein A; Tolterodine Study Group. Tolterodine once-daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of the overactive bladder. *Urology* 2001;57:414-421.
 18. Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, Tooze-Hobson P, Warnack W, Drogendijk T, Wright DM, Bolodeoku J; STAR study group. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine in treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial. *Eur Urol* 2005;48:464-470.
 19. Haab F, Cardozo L, Chapple C, Ridder AM; Solifenacin Study Group. Long-term open-label solifenacin treatment associated with persistence with therapy in patients with overactive bladder syndrome. *Eur Urol* 2005;47:376-384.
 20. Nitti VW, Dmochowski R, Sand PK, Forst HT, Haag-Molkenteller C, Massow U, Wang J, Brodsky M, Bavendam T. Efficacy, safety and tolerability of fesoterodine for overactive bladder syndrome. *J Urol* 2007;178:2488-2494.
 21. Chapple C, Van Kerrebroeck P, Tubaro A, Haag-Molkenteller C, Forst HT, Massow U, Wang J, Brodsky M. Clinical efficacy, safety, and tolerability of once-daily fesoterodine in subjects with overactive bladder. *Eur Urol* 2007;52:1204-1212.
 22. Herschorn S, Swift S, Guan Z, Carlsson M, Morrow JD, Brodsky M, Gong J. Comparison of fesoterodine and tolterodine extended release for the treatment of overactive bladder: a head-to-head placebo-controlled trial. *BJU Int* 2010;105:58-66.



Peer Reviewers' Commentary

하부요로증상은 최근 들어 그 유병률이 급격하게 증가하고 있으며 환자들의 삶의 질에 심각한 영향을 미치는 대표적인 질환이다. 본 논문은 이러한 하부요로증상과 관련하여 원인 및 각각의 증상에 대한 대표적인 약물 치료법에 대하여 조명하고 있다. 필자들이 밝혔듯이 하부요로증상은 매우 다양하게 나타나며, 흔히 접할 수 있는 질환으로 전립선비대증, 과민성방광, 그리고 야간뇨를 들 수 있다. 논문에 나타나 있듯이 하부요로증상에 따른 약물치료는 여러 가지가 존재하며 따라서 효과적인 치료를 위해서는 정확한 원인을 알아보는 것이 중요한 첫 단계가 된다. 각 질환에 대한 약물 요법은 현재 그 효과들은 서로 비슷하게 나타나고 약제 간에 다소 장, 단점을 가지고 있다. 문제점으로는 약제들이 하부요로증상의 치료에 완전하지는 못하다는 점이며, 특히 과민성방광의 경우에는 약제에 따른 입 마름 등의 부작용으로 인하여 그 효과를 저하시키기도 한다. 본 논문은 이러한 문제점에 대한 제기와 함께 앞으로 해결해야 할 방향을 잘 제시하고 있다.

[정리:편집위원회]