

전립선비대증 환자에서 베아자트[®]엑스엘정 (alfuzosin 10 mg)의 안전성과 유효성에 대한 1차의료기관의 전향적 다기관 평가

¹가톨릭대학교 의과대학 비뇨기과학교실, ²명비뇨기과의원

이승주¹ · 이동섭¹ · 최현섭¹ · 신명식² · 조용현¹

Safety and Efficacy of Bearxat[®]XL Tablet (alfuzosin 10 mg) in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia: A Prospective Multicenter Study of Primary Care Clinics

Seung-Ju Lee¹, Dong Sup Lee¹, Hyun-Sop Choe¹, Myung Sik Shin², Yong-Hyun Cho¹

¹Department of Urology, The Catholic University of Korea, College of Medicine, Seoul,

²Myung Urology Clinic, Bchenon, Korea

= Abstract =

Purpose: A prospective multi-center study was conducted to evaluate the safety and efficacy of alfuzosin (10 mg), for male lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH) in primary care clinics.

Materials and Methods: Three hundred twenty-four patients with complaints of LUTS associated with BPH were enrolled from 17 clinics. Patients received a 12-week course of 10 mg alfuzosin (Bearxat[®]XL Tablet) once daily, and underwent follow-up at 2~4 and 12 weeks post-treatment. The maximum flow rate (Qmax) and residual urine volume (RUV) were measured at each visit. The International Prostate Symptom Score (IPSS), Quality of Life (QoL), and International Index of Erectile Function (IIEF-5) were evaluated at baseline and post-treatment. During the study period, the presence of orthostatic hypotension was evaluated by blood pressure measurement before and after a postural change. Any adverse effects of alfuzosin including retrograde ejaculation were assessed.

Results: Of the 324 enrolled patients, 62 (19.1%) patients dropped out and a total of 262 patients were evaluated. Each value of Qmax, RUV, IPSS, QoL, and IIEF-5 was significantly improved from 14.19±8.85 ml/sec, 41.10±81.44 ml, 18.04±7.36, 3.81±0.86, and 11.75±6.91, respectively, at baseline, to 15.68±6.25 ml/sec, 24.29±29.46 ml, 12.19±5.59, 2.54±0.91, and 12.33±7.55, respectively, at end-point. Retrograde ejaculation was found in 2 patients (2/255, 0.78%) at 2~4 weeks and 1 patient (1/152, 0.66%) at 12 weeks. The frequency of orthostatic hypotension was 13.27% (30/226) at baseline, 13.11% (27/206, p=0.8658) at 2~4 weeks, and 14.29% (19/133, p=0.8348) at end-point. The number of patients with adverse events was 36 where the number of adverse events was 60. Among those 60 adverse events, 8 events were related to treatment, which consisted of headache (2), dizziness (2), palpitation (1), voiding difficulty (1), erectile dysfunction (1), and arthralgia (1).

Conclusions: Treatment with alfuzosin (10 mg) once daily led to significant improvements in LUTS associated with BPH and QoL in primary care clinic patients. alfuzosin (10 mg) use resulted in few hypotensive events, no deleterious effect on sexual function, and no drug related SAEs during the study. The study findings suggest that alfuzosin (10 mg) can be safely prescribed in primary care clinics for male LUTS with efficacy.

Key Words: Prostatic hyperplasia, alfuzosin, Adverse effects

접수일자: 2011년 12월 21일, 수정일자: (1차) 2012년 2월 27일, (2차) 2012년 4월 1일, 게재일자: 2012년 4월 2일
교신저자: 조용현, 가톨릭대학교 의과대학 여의도성모병원 비뇨기과, 서울시 영등포구 여의도동 62 ☎ 150-713

Tel: 02-3779-1227, Fax: 02-761-1626, E-mail: cyh0831@catholic.ac.kr

*This study was financially supported by Daewoong Co., Ltd.

서론

전립선비대증은 장노년기 남성 하부요로증상 원인 중 가장 많은 부분을 차지하며, 60대 남성의 절반, 80대 남성의 대부분에서 조직학적 전립선비대를 보일 정도로 유병률이 높다.¹ 전립선비대증으로 인한 하부요로증상은 삶의 질에 큰 영향을 주며, 진행하게 되면 증상의 악화와 함께 요속저하, 요로감염, 급성요폐 등의 다양한 양상으로 나타날 수 있다.

전립선비대증과 관련된 하부요로증상에 대한 대표적인 약물치료제인 알파차단제는 전립선과 하부요로의 평활근을 이완시켜서 요속을 증가시킴으로써 하부요로증상, 특히 폐색증상을 개선시킨다고 알려져 있다. 그러나 1차의료기관에서 하부요로증상에 대한 알파차단제의 사용이 보편화되면서 그 안전성에 대한 문제가 제기되고 있다. 그러므로 알파차단제의 안전성은 그 약동학적 특징과 관련하여 반드시 짚고 넘어 가야 할 문제이다. 더구나 전립선비대증과 관련된 하부요로증상을 호소하는 대부분의 환자가 고령이며, 따라서 동반질환이 있을 가능성이 높으므로 동반질환의 치료와 관련해서 알파차단제의 병용이 그 안전성을 유지하는지 살펴볼 필요가 있다. 현재까지 알파차단제와 관련해서 보고된 이상반응 중에는 그 안전성과 관련하여 기립성 저혈압, 어지럼증, 두통, 심계항진, 권태감 등의 심혈관계 및 신경계통의 부작용, 그리고 역행성사정과 관련된 성기능관련 부작용이 주로 보고되고 있다.²⁻⁴

이에 본 연구에서는 17개의 1차의료기관에서 선택적 알파차단제로서 alfuzosin제제 10 mg을 12주간 투여 받은 환자들에서 약물 투여 전후의 하부요로증상 및 요류검사 등을 비교하여 그 유효성을 알아보고, 역행성사정, 기립성 저혈압 및 그 외 다양하게 발생할 수 있는 이상반응을 평가함으로써 그 안전성을 알아보기로 하였다.

대상 및 방법

본 연구는 2010년 3월 5일 식품의약품안전청의 승인 (No. 1680)을 거쳐 「의약품등 안전성 정보관리 규정 (식약청 고시 제2008-40호, 2008.06.30)」에 따라 시행되었고, 모든 대상환자들에게 참여 전 동의를 받았다.

1. 연구대상

2010년 3월 8일부터 2010년 11월 12일까지 서울 경기 지역 17개 비뇨기과 1차의료기관이 참여하여 전립선비대증과 관련된 하부요로증상을 가진 40세 이상의 남성을 대상으로 베아자트®엑스엘정 (alfuzosin, 10 mg)에 대한 전향적 개방표지시험을 시행하였다. 대상환자들은 전립선비대증을 시사하는 하부요로증상인 저장증상 (빈뇨, 야간뇨, 요절박) 또는 배뇨증상 (요주저, 약뇨, 불완전방광비우기, 단속뇨)을 주증상으로 호소하였다. 연구참여의 제외 기준은 과거 전립선 절제수술을 받은 경우, 심한 간 또는 신기능 저하가 있는 경우, 불안정 협심증이 있는 경우, 과거 알파차단제 복용 후 기립성저혈압의 과거력이 있었던 경우, 신경인성방광, 방광결석, 요도결석, 재발성 요로감염 등으로 배뇨장애를 일으킨 경우, 현재 요로감염이 의심되는 경우, 현재 다른 알파차단제를 복용하고 있는 경우, alfuzosin에 과민반응을 보이는 경우, 본 연구 도중 약을 중단해야 할 심각한 유해사례가 관찰된 경우 등이다. 본 연구에서 최초 등록된 피험자 수는 324명이었고 62명 (19.1%)이 추적관찰의 실패 (미방문) 또는 중도 탈락하여 최종 안전성 평가 조사대상자로 262명 (80.9%)이 참여하게 되었다. 총 분석 대상자의 평균 나이는 59.90±10.47세였다.

2. 연구방법

환자의 첫 방문 시 연구 참여의 적합성을 평가하였다. 환자의 인구학적 정보, 병력, 과거력, 병용약물 등을 기록하였고, 참여 동의를 받았다. 약물 투여 전 평가로 국제전립선증상점수 (International Prostate Symptom Score; IPSS), 삶의 질 점수 (quality of life; QoL), 국제발기능지수 (International Index of Erectile Function; IIEF-5), 최대요속 (maximum flow rate; Qmax) 및 잔뇨량 (residual urine volume; RUV) 측정을 시행하였다. 연구 참여조건에 만족하고 하부요로증상을 호소하는 대상환자에게 alfuzosin 10 mg을 1일 1회 12주 동안 투여하였다. 대상환자의 관찰은 투여 전 기초방문 시 및 약물투여 2~4주, 그리고 투여종료 시점인 12주에 이루어졌다. 유효성 평가를 위해 매 방문 시 Qmax 및 RUV를 측정하였고, 투여종료 후 IPSS, QoL, IIEF-5를 평가하였다. Qmax 및 RUV는 전체 요량이 150 ml 이상일 때 유효한 것으로 하였다. RUV는 넬라톤 카테터를 이용하여 측정하였다.

안전성 평가를 위해 기립성 저혈압의 발현유무를 비롯하여 문진 또는 신체검사를 통한 이상반응 유무를 조사하였다. 기립성 저혈압의 진단기준은 적어도 2분 이상 눕거나 앉은 자세에서 안정을 취한 후, 수축기/확장기 혈압을 측정하고, 그 이후 선 자세로 변환한 뒤 수축기/확장기 혈압을 재측정하여 수축기 혈압 20 mmHg 이상 감소 또는 확장기 혈압 10 mmHg 이상 감소될 때로 정하였다.

알파차단제 치료와 관련된 생기능 변화 중 역행성 사정의 발현율을 평가하였다. 역행성사정은 환자에게 치료 후 정액량의 감소가 있었는지를 설문을 통하여 확인하였고, 사정이 되지 않거나 정액량이 매우 감소한 경우 역행성 사정이 발생한 것으로 정의하였다.⁵

기타 유해사례 및 약물유해반응의 관련용어는 WHO-ART를 사용하여 작성하였고, 유해사례 중증도는 경증, 중등증, 중증으로 구분하여 사용하였다.⁶

3. 통계분석방법

평균치는 ‘평균±표준편차’로 표기되었으며, 평균치의 비교에 대한 평가는 p값이 0.05 미만일 경우 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다. 기립성 저혈압의 발생률은 alfuzosin 투여 전과 투여 2~4주 후 및 투여 12주 후를 McNemar’s test를 이용하여 비교하였고, Qmax, RUV, IPSS, QoL, IIEF-5는 모두 paired t-test 또는 Wilcoxon signed rank test를 이용하여 투약 전후로 비교하였다. 유해사례 최소 1회 이상 alfuzosin을 투여하고 투여 후 발생한 이상반응을 빈도로 표시하였다. 동반된 심혈관계질환 유무, 항고혈압제

복용에 따른 유해사례 발현율은 chi-square test 또는 Fisher’s exact test를 이용하여 분석하였다.

결 과

1. 유효성 평가

최초 233명의 대상자에서 최대요속은 평균 14.19 ± 8.85 ml/sec로 측정되었으나, alfuzosin 투여 12주 후 118명에서 조사한 결과 그 평균이 15.68 ± 6.25 ml/sec로 증가하는 양상을 보였고, 최대요속에 대한 기초검사 및 12주 후 검사의 자료가 모두 있는 117명을 대상으로 전후 비교를 하였을 때에도, 통계적으로 유의한 증가가 관찰되었다 ($p=0.0007$, Table 1).

또한 평균 잔뇨량은 최초 232명에서 평균 41.10 ± 81.44 ml로 측정되었으나, 12주 후 105명에서 평균 24.29 ± 29.46 ml로 감소하는 양상이 관찰되었고 기초검사 및 12주 후 검사의 자료가 모두 있는 103명을 대상으로 전후 비교를 했을 때에도 통계적으로 유의하게 감소하였다 ($p<0.0001$, Table 1). 국제전립선증상점수는 약물 투여 전 259명에서 평균이 18.04 ± 7.36 으로 나타났으나 약물 투여 12주 후 134명에서 그 평균이 12.19 ± 5.59 로 감소하는 양상을 보였고 약물투여 전후로 설문조사를 받은 134명 대해 국제전립선증상점수의 전후 차이를 비교하였을 때에도 통계적으로 의미 있는 감소를 보였다 ($p<0.0001$, Table 1). 또한 삶의 질 점수도 그 평균값이 3.81 ± 0.86 에서 2.54 ± 0.91 로 호전양상을 보이고 있으며 약물치료 전후로 설문에 응한 134명을 대상으로 조사하였을 때에도 통계적으로 유의하게 감소를 보였

Table 1. Changes in each parameter following treatment with 10 mg alfuzosin once a day

	Qmax(ml/sec)	RUV(ml)	IPSS	QoL	IIEF-5
Baseline	14.19 ± 8.85 12.00 [7.75] (n=233)	41.10 ± 81.44 20.00 [40.00] (n=232)	18.04 ± 7.36 17.00 [11.00] (n=259)	3.81 ± 0.86 4.00 [1.00] (n=258)	11.75 ± 6.91 12.00 [11.00] (n=258)
12 weeks	15.68 ± 6.25 15.00 [6.00] (n=118)	24.29 ± 29.46 10.00 [36.00] (n=105)	12.19 ± 5.59 12.00 [7.00] (n=134)	2.54 ± 0.91 2.00 [1.00] (n=134)	12.33 ± 7.55 14.00 [13.00] (n=132)
12 W-baseline	1.11 ± 7.37 2.60 [5.60] (n=117)	-18.34 ± 32.66 -10.00 [24.50] (n=103)	-6.14 ± 5.39 -6.00 [6.00] (n=134)	-1.32 ± 0.94 -1.00 [1.00] (n=134)	0.46 ± 3.16 0.00 [2.00] (n=132)
p-value	0.0007	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0024

p-value from Wilcoxon signed rank test.

Data were expressed by mean±standard deviation and median [interquartile range, IQR]

Qmax: maximum flow rate, RUV: residual urine volume, IPSS: International Prostate Symptom Score, QoL: quality of life, IIEF: International Index of Erectile Function.

다 ($p < 0.0001$, Table 1). 같은 방법으로, IIEF-5의 경우 약물 투여 전 258명에서 평균 11.75 ± 6.91 이었으나 약물 투여 12주 후 132명에서 조사한 평균이 12.33 ± 7.55 로 보여 호전양상을 보이고 있으며, 조사 기간 동안 약물투여 전후로 설문에 응한 132명에서 전후 비교를 했을 때 역시, 통계적으로 유의한 성기능 개선이 관찰되었다 ($p=0.0024$, Table 1).

2. 안전성 평가

역행성 사정의 발현은 alfuzosin 투여 후 2~4주 관찰 시 255명의 응답자 중 2명 (0.78%)에서 관찰되었으며 투여 12주 후에는 152명의 응답자 중 1명 (0.66%)에서 관찰되었다. 기립성 저혈압은 alfuzosin 투여 전 226명에서 측정된 결과 30명 (13.27%)에서 관찰되었고 alfuzosin 투여 2~4주 후에는 206명 중 27명 (13.11%)에서 관찰되었으며 alfuzosin 투여 12주 후에는 133명 중 19명 (14.29%)에서 나타났다. alfuzosin 투여 전과 alfuzosin 투여 2~4주 후 및 12주 후에 보인 기립성 저혈압환자의 발생률을 비교하면 그 발생률이 의미있는 차이를 보이지 않았다 (Table 2).

총 262명중 36명 (13.74%)에서 유해사례가 보고되었고, 36명이 경험한 유해사례 중에 6예는 약물과 연관성이 있는 유해사례였다 (Table 3). 유해사례 중에서는 피부관련 유해사례가 11예로 가장 흔했으며 전체 환자의 4.2%에서 보였고, 그 다음으로는 비뇨기계통과 관련된 유해사례가 9예로 전체환자의 3.4%에서 관찰되었으며, 그 외 신경계통과 관련된 유해사례가 7예 (2.67%) 있었고 생식기 관련 및 소화기 관련 유해사례가 각각 6예 (2.29%), 4예 (1.53%)로 보고되었다. Alfuzosin의 투여와 관련있다고 판단되는 유해사례에는 신경계통에서 3예 (1.15%)로 가장 많았으며 심혈관계, 근골격계, 비뇨기계, 신경정신계통에서 각각 1예씩 보고되었다

(Table 3). 중대한 이상반응으로는 전립선암과 배뇨곤란의 악화 (급성요폐)가 각각 1예씩 보고되었으나 약물과 관련된 유해사례는 아닌 것으로 판단되었다. Alfuzosin의 투여와 관련이 있다고 판단되는 이상반응으로는 두통, 어지럼증이 각각 2건으로 가장 많았으며 그 외 성기능장애, 관절통, 심계항진 등이 관찰되었다.

연구 시작시점에서 병발질환이 있는 환자는 170명으로 전체 64.89%였으며, 이 중 심혈관질환 (관상동맥질환 등의 허혈성 심질환, 고혈압)이 66명 (25.29%)으로 단일질환 중 가장 높은 빈도를 보였다. 이에 유해사례 발현율을 심혈관질환 (고혈압, 허혈성 심질환)의 유무에 따라 구분하였으나 심혈관질환의 유무와 유해사례 발현과는 관련성이 없는 것으로 나타났다 (Table 4). 또한 항고혈압제의 복용여부와 유해사례 발현도 관련성이 없는 것으로 나타났다 (Table 5).

고 찰

방광에 존재하는 아드레날린성 수용체에는 $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$ 그리고 $\beta 3$ 수용체가 있다. $\beta 2$ 및 $\beta 3$ 수용체의 자극은 배뇨근의 수축을 억제시키는 것으로 알려져 있으나 배뇨장애와 관련하여 이와 관련된 약제는 전신 부작용의 가능성으로 인해 임상적으로 사용되지 않는다. α 수용체는 방광삼각부 및 요도에 풍부하게 존재하고 있으며 남자에서는 주로 $\alpha 1$ 수용체가, 여자에서는 $\alpha 2$ 수용체가 주로 분포하고 있다. 한편, $\alpha 1$ 수용체는 $\alpha 1A$, $\alpha 1B$, $\alpha 1D$ 로 세분화될 수 있는데, 방광삼각부 및 요도에는 $\alpha 1A$ 수용체 아형이 가장 많이 분포하고 있다.

1980년대 Lepor 등⁷⁾에 의해 $\alpha 1$ 수용체가 전립선 평활근 긴장성을 조절한다는 사실이 알려지면서부터 전립선 비대증과 관련된 남성의 하부요로 증상

Table 2. Incidence of orthostatic hypotension

Baseline	Alfuzosin treatment					
	After 2~4 weeks, n (%)			After 12 weeks, n (%)		
	Yes	No	Total	Yes	No	Total
Yes	10 (4.85)	18 (8.74)	28	8 (6.02)	12 (9.02)	20
No	17 (8.25)	161 (78.16)	178	11 (8.27)	102 (76.69)	113
Total	27	179	206	19	114	133
p-value		0.8658			0.8348	

p-value from McNemar's test.

Table 3. Report of adverse events

N=262		
	No. of events (%)	No. of events related to treatment (%)
System organ class/ preferred term	N (%)	N (%)
Number of subjects with AE (s)	36 (13.74)	6 (2.29)
Dermatological disorders	11 (4.20)	0 (0.00)
Contact dermatitis	7 (2.67)	0 (0.00)
Pruritus	5 (1.91)	0 (0.00)
Trichophytosis	3 (1.15)	0 (0.00)
Psoriasis	2 (0.76)	0 (0.00)
Tinea pedis	2 (0.76)	0 (0.00)
Rash	1 (0.38)	0 (0.00)
Furuncle	1 (0.38)	0 (0.00)
Pruritus ani	1 (0.38)	0 (0.00)
Other	1 (0.38)	0 (0.00)
Urological disorders	9 (3.44)	1 (0.38)
Urogenital infection	4 (1.53)	0 (0.00)
Frequency	2 (0.76)	0 (0.00)
Overactive bladder	1 (0.38)	0 (0.00)
Voiding difficulty	1 (0.38)	1 (0.38)
Dysuria	1 (0.38)	0 (0.00)
Nocturia	1 (0.38)	0 (0.00)
Others	1 (0.38)	0 (0.00)
Neurological disorders	7 (2.67)	3 (1.15)
Headache	6 (2.29)	2 (0.76)
Dizziness	2 (0.76)	2 (0.76)
Reproductive disorders	6 (2.29)	0 (0.00)
Prostatitis	2 (0.76)	0 (0.00)
Orchitis	1 (0.38)	0 (0.00)
Perineal discomfort	1 (0.38)	0 (0.00)
Epididymitis	1 (0.38)	0 (0.00)
Prostate hyperplasia	1 (0.38)	0 (0.00)
Gastrointestinal disorders	4 (1.53)	0 (0.00)
Abdominal pain	1 (0.38)	0 (0.00)
Epigastric pain	1 (0.38)	0 (0.00)
Diarrhea	1 (0.38)	0 (0.00)
Dyspepsia	1 (0.38)	0 (0.00)
Neuropsychologic disorders	4 (1.53)	1 (0.38)
Erectile dysfunction	3 (1.15)	1 (0.38)
Drowsiness	1 (0.38)	0 (0.00)
Musculoskeletal disorders	1 (0.38)	1 (0.38)
Arthralgia	1 (0.38)	1 (0.38)
Neoplasia	1 (0.38)	0 (0.00)
Prostate cancer	1 (0.38)	0 (0.00)
Cardiovascular disorders	1 (0.38)	1 (0.38)
Palpitation	1 (0.38)	1 (0.38)
Respiratory disorders	1 (0.38)	0 (0.00)
Cough	1 (0.38)	0 (0.00)

AE: adverse events.

에 대한 치료에 획기적인 발전이 이루어졌다. 현재 미국 FDA (Food and Drug Administration)에 승인을 받은 α 수용체 차단제는 5가지 종류 (doxazosin, terazosin, tamsulosin, alfuzosin, silodosin)로 전립선비대증에서와 같이 남성의 하부요로 증상에 일차약제로 사용되고 있다. α 차단제는 전립선 평활근의 긴장을 감소시키고 방광삼각부의 괄약근을 이완시켜 요속을 증가시키고 잔뇨를 감소시키는 효과가 있다.⁸

그러나 $\alpha 1$ 수용체의 차단은 기립성 저혈압, 어지러움증, 두통, 비염, 성기능장애 등 전신적으로 여러 가지 부작용을 일으킬 수 있다.⁹ 일반적으로 기립성 저혈압의 유병률은 30% 내외로 알려져 있는데,¹⁰ 75세 이상에서는 55%까지 보고된 경우가 있다.¹¹ 기립성 저혈압과 어지러움증 등은 혈관확장과 관련된 이상반응으로 사실, terazosin, doxazosin 및 alfuzosin은 작용시간이 길고 $\alpha 1A$ 아형에 초선택적이지 않기 때문에 이론적으로는 혈관확장과 관련하여 이러한 이상반응들의 출현 가능성이 높다. 실제로 alfuzosin으로 시행한 위약 대조군 연구에서 이런 현상들을 보고한 바 있다.¹²

역행성 사정과 관련하여서는 $\alpha 1A$ 아형수용체에 대해 초선택적인지 여부에 따라 그 빈도가 다양하게 나타나는데, doxazosin, terazosin, alfuzosin과 같이 $\alpha 1$ 수용체에 대한 선택적인 알파차단제의 경우 약 1.5% 내외로, tamsulosin, silodosin과 같이 $\alpha 1A$ 아형수용체에 대해 초선택적인 알파차단제의 경우 2~26% 정도 관찰된다.^{5,13}

그러므로 α 차단제의 임상적 연구는 그 유효성과 안전성을 병행하여 연구해야 하며, 기존의 연구 자료와 비교하여 평가할 필요가 있다. 본 연구에서는 alfuzosin 10 mg을 경구 투여하여 개방표지시험을 통해 전향적인 방법으로 그 유효성과 안전성을 알아보고자 하였다.

국내에서 Lee 등¹⁴이 2003년 5월부터 2004년 8월까지 전립선비대증 환자 293명을 대상으로 alfuzosin을 6개월간 투여한 연구에서, IPSS는 최초 18.4 ± 7.0 에서 최종시점에 11.8 ± 6.3 으로 유의한 호전을 보였고 QoL은 최초 4.0 ± 1.0 에서 최종시점에 2.8 ± 1.1 로 유의한 호전을 보였으나, 최대요속은 최초 14.4 ± 5.9 ml/sec에서 15.6 ± 6.2 ml/sec로 증가하였음에도 불구하고 유의한 호전을 보이지는 않았다. 또한, 이 연구에서 IIEF의 변화는 통계적으로 유의하지 않았다. 안전성과 관련하여 기립성 저혈압의 발현은 al-

Table 4. Incidence of adverse events related to cardiovascular disease

Cardiovascular disease	AE +		AE -		Total		p-value*
	n (N)	(%)	n (N)	(%)	n (N)	(%)	
Yes	5 (66)	7.58	61 (66)	92.42	66 (262)	25.19	0.0926
No	31 (196)	15.82	165 (196)	84.18	196 (262)	74.81	
Total	36 (262)	13.74	226 (262)	86.26	262 (262)	100.00	

*p-value from chi-square test.

n: number of patients with adverse events, N: number of patients with or without cardiovascular disease.

Table 5. Incidence of adverse events related to concomitant antihypertensive treatment

Antihypertensive	AE +		AE -		Total		p-value*
	n (N)	(%)	n (N)	(%)	n(N)	(%)	
Yes	3(21)	14.29	18(21)	85.71	21(262)	8.02	1.0000
No	33(241)	13.69	208(241)	86.31	241(262)	91.98	
Total	36(262)	13.74	226(262)	86.26	262(262)	100.00	

*p-value from Fisher's exact test.

n: number of patients with adverse events, N: number of patients with or without antihypertensive drug.

fuzosin 투여 전과 후에 통계학적 변화를 보이지 않았다. 적어도 한 가지 이상의 유해사례를 경험한 환자는 19.4%로 나타났고 이상반응건수는 25.4%로 나타났으며, 그 외 소화기계, 성기능 장애 등의 순으로 부작용을 보고하였다. 약물과 관련된 이상반응건수의 빈도는 10.2%로 보였고, 이 중 신경계통 특히, 어지럼증이 4.4%로 가장 높은 비율을 차지한다고 하였다. 또한 혈압약과 alfuzosin의 병용투여가 의미있는 혈압 변화를 초래하지 않는다고 하였다.

국외에서 alfuzosin을 대상으로 한 연구 중, Roehrborn 등¹⁵에 의한 무작위 위약 대조군 연구에서는 위약군에서 IPSS가 평균 18.8 ± 4.4 에서 14.6 ± 6.8 로 감소하는 데 반해 alfuzosin 투약군에서 18.7 ± 4.6 에서 12.7 ± 6.1 로 감소하여 통계적 의의가 있다고 하여 국내 문헌과 비슷한 결과를 보여주었지만, 이들 연구에서 최대요속은 국내의 결과와 다르게 위약군에서 8.8 ± 1.9 ml/sec가 최종시점에서 9.9 ± 3.1 ml/sec로 증가하는 데 비해, 투약군에서 8.8 ± 1.9 ml/sec에서 11.2 ± 4.0 ml/sec로 증가하여 통계적으로 유의한 개선 ($p < 0.001$)을 보여주었다. 이 연구에서 유해사례를 경험한 피험자는 총 41.6% 정도로 나타났으며, 이상반응건수와 관련하여서는 어지러움증이 전체의 5.3%로 가장 높은 비율을 차지하였다. 이 연구에 따르면, 혈관확장과 관련하여 기립성 저혈압은 대조군과 큰 차이를 보이지 않았다고 보고하여 al-

fuzosin을 복용하였을 때 기립성 저혈압의 유병율이 증가할 수 있다고 시사한 기존의 연구들¹¹과 대조되는 결과를 보여주었다. 또한 이 연구는 저연령군과 고연령군을 비교하거나 고혈압을 동반한 군과 동반하지 않은 군을 비교하였을 때에도 저혈압 발현율에 큰 차이를 보이지 않았다고 하여 alfuzosin의 안전성을 강조하였다.

성기능과 관련하여 IIEF를 이용하여 국내에서 조사한 또 다른 문헌에서는, 약물 투여 이전의 IIEF의 평균값이 34.4 ± 5.1 이었으나 24개월간의 alfuzosin 투여 후 41.2 ± 4.5 로 성기능 증상의 개선이 있다고 (Pearson correlation coefficient=0.54, $p < 0.05$) 보고하였는데 이는 앞서 언급한 국내 연구¹⁴와는 다른 결과를 보여주는 것이다.¹⁶

결과적으로 유효성과 관련하여 요속이 평균 14.19 ± 8.85 ml/s에서 15.68 ± 6.25 로 증가되었고 ($p=0.0007$) 기존의 국내 연구에서 관찰하지 않았던 잔뇨량은 41.10 ± 81.44 ml에서, 약물 투여 12주 후 24.29 ± 29.46 ml로 감소하여 ($p < 0.0001$) 임상적으로 배뇨관련 기능이 개선되었음을 확인할 수 있었다. 이와 더불어 IPSS는 18.04 ± 7.36 에서 12.19 ± 5.59 로 호전을 보임을 확인할 수 있었다 ($p < 0.0001$). 또한 IIEF도 11.75 ± 6.91 에서 12.33 ± 7.55 로 유의한 호전을 보여 ($p=0.0024$) 기존의 alfuzosin에 대한 유효성 및 안전성 조사와는 다소 다른 결과를 확인할 수 있었다.

기립성 저혈압의 경우, 본 연구가 무작위 위약 대조군 시험이 아니므로 일반화될 수 없는 단점이 있지만, 투약 전 13.27%로 관찰되던 것이 투약 2~4주 후에 13.11%, 투약 12주 후에는 14.29%로 보여, 약제의 투여기간에 따라 기립성 저혈압의 발현율이 증가하지 않음을 알 수 있었다. 이는 앞서 언급된 국내 개방표지시험 연구¹⁴나 국외에서 발표된 무작위 위약대조군 연구¹⁵의 결과와 일치한다. 유해사례와 관련해서 본 연구에서는 13.74%의 빈도로 유해사례가 관찰되어 이전 국내 보고나 국외에서 보고된 연구들에 비해 적은 빈도로 관찰되었고, 어지러움증, 두통과 관련된 증추 및 말초신경계 이상증상은 전체의 2.67%로 다른 연구들에 비해 낮은 정도로 관찰되었다. 약물과 관련된 이상반응건수 또한 2.29%로 기존 국내 연구¹⁴의 10.2%보다는 낮았으나 그 중 어지러움증이 차지하는 빈도가 약물관련 이상반응건수 중 가장 높다는 공통점이 있었다.

한편, 역행성 사정은 그 사전적 의미로 정액량이 감소하거나 정액의 사출력이 감소하는 등의 환자가 호소하는 다양한 범위의 사정 이상증을 포함할 수 있다.¹⁷ 그러므로 역행성 사정에 대한 보고는 임상적으로 설문에 기초하며, 정량적으로 평가하기 힘든 면이 있으므로 문헌간의 정확한 비교가 어려울 수 있다. 본 연구에서는 정액이 전혀 나오지 않거나 정액량이 매우 감소하였다고 응답할 경우를 역행성 사정이라고 정의하였고, 정액량이 약간 감소했거나 감소하지 않은 경우는 역행성 사정에 포함시키지 않았다. Alfuzosin은 $\alpha 1$ 수용체에 대한 선택적 알파차단제로서 tamsulosin이나 silodosin 등 $\alpha 1A$ 수용체에 초선택적 알파차단제보다 훨씬 낮은 정도의 역행성 사정율이 보고되고 있다.^{3,4} 국외 보고에 따르면, alfuzosin 관련 역행성사정은 1% 내외 정도 보고되고 있다.^{12,13} 국내 보고에서 alfuzosin은 0.2%의 사정기능 장애를 보였다.¹¹ 본 연구의 기준에 따른 조사에서도 투여 2~4주 후 및 투여 12주 후 보인 역행성 사정 발생률은 각각 0.78%, 0.66%로 기존의 연구들과 크게 다르지 않았다.

여기서 연구 종료시점까지 일반적인 유해사례와 관련된 안전성 조사에 포함된 대상자는, 연구 진행 중 미방문 또는 중도탈락된 피험자를 제외하고 모두 조사되어 최종 262명이 포함되었으나, 이들 중 기립성 저혈압 여부에 대해 조사된 피험자는 최초 226명, 2~4주 후 206명, 12주 후 133명으로, 실제 129명이 기립성 저혈압 항목에 응하지 않았다. 또

한 역행성 사정과 관련한 설문에 대해서도 약물치료 2~4주 후 255명, 12주 후 152명이 응답하여 실제 110명의 비응답자가 발생하였다. 이러한 결과는 유효성 조사와 관련된 각각의 항목에서도 보이는데, 유효성 조사에서도 최초 검사 또는 설문에 응한 피험자에 비해 치료 12주 후 검사 및 설문에 응한 피험자의 수가 절반 가까이 감소한 것을 관찰할 수 있다. 따라서 262명의 피험자 내에서 각각의 관찰 항목은 그 결측자료의 수가 많고 대상자의 수가 일률적이지 않아, 동일한 피험자집단을 대상으로 조사한 것이 아닐 수 있다. 이러한 이유로, 결과에서 보이는 대로 각각의 관찰항목별로는 alfuzosin의 유효성과 안전성이 관찰되는데도 불구하고, 통계적 결과해석에 있어 자칫 선택적 오류의 가능성이 존재할 수 있다. 이는 본 연구가 1차의료기관을 중심으로 다기관 연구를 진행함에 있어 결측자료가 많이 발생하였기 때문인데, 1차의료기관에서의 연구인력의 부족, 자료소실, 검사비용에 대한 부담감, 검사의 불편함 또는 번거로움으로 인한 피험자들의 거부감 등이 반영된 결과로 볼 수 있겠다.

한편, 본 연구에서 동반질환을 가진 환자는 총 170명 (64.89%)으로 나타났는데, 이 중 심혈관계질환 (고혈압, 허혈성 심질환 등)이 66명 (25.29%)으로 가장 많은 비율을 차지하고 있었다. 이는 전립선비대증이 다른 심혈관계질환처럼 고령에서 흔하기 때문이며, 일부 보고에서는 고혈압, 심혈관계질환이 전립선비대증 환자의 약 50%에서 동반된다고 하였다.¹⁸ 이러한 고혈압 또는 심혈관계질환 환자에서 alfuzosin의 투여가 이들 환자에서 이상반응건수를 증가시키지 않았고, 항고혈압제제의 병용 또한 이상반응 발현과 관련이 없었다는 것은 고령환자에서의 약제선택에 도움을 주는 결과라 할 수 있겠다. alfuzosin은 doxazosin 및 terazosin과는 달리 심혈관계 질환이 있는 사람에서도 용량조절이 필요하지 않다는 보고가 발표된 바 있다.¹⁹ 기립성 저혈압 발생률 역시 alfuzosin의 투여 전후로 큰 변화 없었으며, 이는 최근 alfuzosin을 평가한 많은 연구와 동일한 결과이다.^{14,15}

결론

전립선비대증과 관련된 하부요로증상을 가진 환자에게 alfuzosin 10 mg을 1일 1회 12주 투여한 결과 배뇨증상, 성기능과 같은 주관적인 증상과 최대요

속 및 잔뇨량 등의 객관적인 징후의 호전을 보였다. 역행성 사정 및 기립성 저혈압 발생은 alfuzosin의 투여에 영향을 받지 않았다. 유해사례 발생은 기존의 연구들에 비해 높지 않았으며, 임상적으로 중대한 부작용은 alfuzosin의 투여와 관련성이 없었다. 그러므로 alfuzosin은 1차의료기관에서 전립선비대증과 관련된 배뇨증상 및 성기능증상의 호전이 기대되는 효과적이며 안전한 약물이라 할 수 있겠다.

감사의 글

본 연구를 시행할 수 있도록 재정적으로 지원을 아끼지 않은 대웅제약에 감사드리며, 아울러 본 연구에 참여하신 해박은비뇨기와 권동욱, 골드만비뇨기와 김재웅, 마로비뇨기와 김진호, 늘푸른비뇨기와 남봉현, 본비뇨기와 류시택, 연세메트로비뇨기와 박종환, 명비뇨기와 신명식, 고려에이스비뇨기와 이동수, 봄비뇨기와 이동한, 이영재피부비뇨기와 이영재, 봄마루비뇨기와 이유식, 삼성중은날비뇨기와 이주환, 단비뇨기와 인병하, 한솔비뇨기와 정관규, 안산테크마의원 정기욱, 최동열비뇨기와 최동열, 라임비뇨기와 하재성 원장님께 감사드립니다. 모든 참여자는 본 연구와 어떠한 이해상충관계도 없음을 밝히는 바입니다.

REFERENCES

- 1) Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984;132:474-9
- 2) Fine SR, Ginsberg P. Alpha-adrenergic receptor antagonists in older patients with benign prostatic hyperplasia: issues and potential complications. *J Am Osteopath Assoc* 2008;108:333-7
- 3) Hellstrom WJ, Sikka SC. Effects of acute treatment with tamsulosin versus alfuzosin on ejaculatory function in normal volunteers. *J Urol* 2006;176:1529-33
- 4) Yoshida M, Kudoh J, Homma Y, Kawabe K. Safety and efficacy of silodosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Clin Interv Aging* 2011;6:161-72
- 5) Moon DG, Bae YD, Lee SW, Moon KH, Ahn TY, Jeong WS, et al. The efficacy and safety of tamsulosin 0.2mg/day on sexual function in BPH: a multicenter open-label, non-comparative, 3 months observational, phase IV prospective study. *Korean J Androl* 2009;27:123-9
- 6) Spilker B. *Guide to clinical trials*. New York: Raven Press; 1991;71-83
- 7) Lepor H, Gup DI, Baumann M, Shapiro E. Laboratory assessment of terazosin and alpha-1 blockade in prostatic hyperplasia. *Urology* 1988;32:21-6
- 8) MacDonald R, Wilt TJ. Alfuzosin for treatment of lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic hyperplasia: a systematic review of efficacy and adverse effects. *Urology* 2005;66:780-8
- 9) Gillenwater JY, Conn RL, Chrysant SG, Roy J, Gaffney M, Ice K, et al. Doxazosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia in patients with mild to moderate essential hypertension: a double-blind, placebo-controlled, dose-response multicenter study. *J Urol* 1995;154:110-5
- 10) Low PA. Prevalence of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res* 2008;18:8-13
- 11) Poon IO, Braun U. High prevalence of orthostatic hypotension and its correlation with potentially causative medications among elderly veterans. *J Clin Pharm Ther* 2005;30:173-8
- 12) Lukacs B, Blondin P, MacCarthy C, Du Boys B, Grippon P, Lassale C. Safety profile of 3 months' therapy with alfuzosin in 13,389 patients suffering from benign prostatic hypertrophy. *Eur Urol* 1996;29:29-35.
- 13) Lepor H. Long-term evaluation of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia: placebo-controlled, double-blind extension of phase III trial. Tamsulosin Investigator Group. *Urology* 1998;51:901-6
- 14) Lee SW, Lee SH, Oh CY, Chung BH. Efficacy and safety of alfuzosin 10 mg once daily in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a 6-months study in real life practice. *Korean J Urol* 2009;50:333-339
- 15) Roehrborn CG, Van Kerrebroeck P, Nordling J. Safety and efficacy of alfuzosin 10 mg once-daily in the treatment of lower urinary tract symptoms and clinical benign prostatic hyperplasia: a pooled analysis of three double-blind, placebo-controlled studies. *BJU Int* 2003;92:257-61
- 16) Chung BH, Lee JY, Kim CI, Kim CS, Oh CY, Lee SW, et al. Sexuality and the management of BPH with alfuzosin (SAMBA) trial. *Int J Impot Res* 2009;21:68-73

- 17) Kaplan SA. Side effects of alpha-blocker use: retrograde ejaculation. Rev Urol 2009;11:S14-8
- 18) Bourke JB, Griffin JP. Hypertension, diabetes mellitus, and blood groups in benign prostatic hypertrophy. Br J Urol 1966;38:18-23
- 19) Santillo VM, Lowe FC. Treatment of benign prostatic hyperplasia in patients with cardiovascular disease. Drugs Aging 2006;23:795-805