

하부요로증상을 호소하는 전립선비대증 환자에서 Doxazosin의 장기 효과

Long Term Effectiveness of Doxazosin in Men with Lower Urinary Tract Symptoms Suggesting of Benign Prostatic Hyperplasia

Jun Choi, Jeong Oh Lee, Bo Hyun Han, Hyuk Soo Chang¹

From the Department of Urology, Maryknoll Hospital, Busan, ¹Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: The aim of this study was to evaluate the efficacy of doxazosin over 6 years in men with benign prostatic hyperplasia (BPH).

Materials and Methods: This retrospective study enrolled 33 patients with symptomatic BPH who were prescribed an alpha-blocker from January 1999 to December 2000. We evaluated the changes of International Prostate Symptom Score (IPSS), maximal flow rate (Qmax), quality of life (QoL) and residual urine volume (RUV) between before and after 6-year of treatment.

Results: The percentages of improvement were 40.2% in total IPSS, 40.6% in obstructive symptom, 39.4% in irritative symptom, 44.7% in QoL, 124.8% in Qmax, 33.5% in RUV ($p < 0.05$). Three patients (9.1%) experienced acute urinary retention and BPH-related surgery was performed in 6 patients (18.2%).

Conclusions: Our study revealed that long-term treatment over 6 years with alpha-blocker resulted in significant improvements in the IPSS, QoL, Qmax and RUV. (Korean J Urol 2008;49:1003-1006)

Key Words: Benign prostatic hyperplasia, Doxazosin

대한비뇨기과학회지
제 49 권 제 11 호 2008

메리놀병원 비뇨기과,
¹계명대학교 의과대학
비뇨기과학교실

최 준 · 이정오 · 한보현 · 장혁수¹

접수일자 : 2008년 6월 9일
채택일자 : 2008년 9월 1일

교신저자: 장혁수
계명대학교 의과대학
동산의료원 비뇨기과
대구시 중구 동산동 194
☎ 700-712
TEL: 053-250-7023
FAX: 053-250-7643
E-mail: sangraal@
dsmc.or.kr

서 론

전립선비대증은 노령남성에서 흔한 질환으로 유병률이 증가하고 있다. 하부요로증상을 유발하는 전립선비대증은 비록 생명을 위협할 정도로 위험한 질환은 아니지만 환자들에게 많은 불편감을 주고 삶의 질을 저하시키는 원인이 된다.¹

1970년대 처음으로 전립선비대증에 대한 약물요법이 보고된 이후로 많은 약물들이 개발되었는데 이들은 크게 알파차단제와 5알파 환원효소 억제제, 생약제 등으로 구분할 수 있다.² 알파차단제는 전립선평활근에 많이 분포하고 있는 알파아드레날린 수용체를 차단하여 폐색증상을 빠르게 호전시키는 약물로 현재 doxazosin, terazosin, tamsulosin, alfuzosin 등이 널리 사용되고 있다. 5알파 환원효소 억제제는 전립선 내에서 디하이드로테스토스테론을 억제하여 전

립선의 성장과 발달을 차단시키는 약물로서 현재 finasteride, dutasteride 등이 있다. 생약제는 과거로부터 지속적인 관심의 대상이었으나 효과면에서는 아직 불확실한 실정이다.

현재까지 전립선비대증 치료에 가장 효과적인 방법은 경요도전립선절제술로 알려져 있다. 그러나 1990년대 중반부터 전립선비대증 환자들이 증상의 정도와는 상관없이 약물치료를 더 선호한다는 보고³와 함께 최소침습적 치료를 추구함에 따라 약물치료의 중요성이 대두되고 있다.

현재의 약물치료법 중에서 알파차단제가 가장 흔히 사용되고 있다. 저자들은 하부요로증상을 호소하고 있는 전립선비대증 환자들에게 오래 전부터 사용해 오고 있는 doxazosin의 장기효과를 알아보려고 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1999년 1월부터 2000년 12월까지 전립선비대증으로 진단

받고 doxazosin 2mg/day 또는 4mg/day로 약물치료를 시행하였던 환자 179례 중 추적기간이 6년 이상이며 현재 상태를 파악할 수 있었던 33례의 병력자를 후향적으로 검토하였다. 추적기간이 6년 미만이었던 110례나 하부요로증상이 요도협착이나 신경인성 방광 등의 전립선비대증 이외의 원인으로 발생하였던 환자 19례를 포함하여 현재의 상태를 파악할 수 없었던 환자, 중간에 다른 알파차단제로 대체하거나 5알파 환원효소 억제제를 추가하였던 환자, 이전에 전립선 절제술이나 요도 수술 등의 시술을 받은 병력이 있었던 환자, 국제전립선증상점수나 요류역학검사 결과를 알 수 없었던 환자 등은 연구대상에서 제외하였다.

급성요폐나 전립선 수술을 받았던 환자들은 추적소실로 정의하였고, 급성요폐가 발생한 환자들에서는 요폐발생 직전 방문일을 마지막 추적일로, 전립선 수술을 받았던 환자들에서는 수술직전 검사일을 마지막 추적일로 정의하였다.

국제전립선증상점수는 전체증상점수, 폐색증상점수, 자극증상점수로 구분하여 추적관찰이 가능하였던 전례에서 조사하였고, 최대요속과 배뇨 후 잔뇨량은 급성요폐가 발생한 환자를 제외한 나머지 환자들에서 조사하였다. 급성요폐가 발생하였거나 전립선 수술을 받았던 환자의 비율과 원인을 분석하였다.

통계분석은 SPSS version 12.0 프로그램을 사용하였고, Student's t-test (paired)로 첫 방문 시와 마지막 방문 시의 값을 비교하여 p값이 0.05 미만인 경우 통계적 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결 과

전체 33례 환자들의 첫 방문 당시 평균 나이는 68.9세 (56-77), 평균 추적관찰기간은 88.6개월 (72-103)이었다. 평균 전립선 용적은 34.2ml (23.0-80.0), 평균 혈청전립선특이항원치는 2.0ng/ml (0.2-9.5)였다.

전체증상점수, 폐색증상점수, 자극증상점수와 생활불편도, 최대요속, 배뇨 후 잔뇨량 등 전 항목에서 통계적으로 유의하게 호전을 보였다 ($p < 0.05$). 전체증상점수 변화는 7.8점 (-40.2%), 폐색증상점수 변화는 5.0점 (-40.6%), 자극증상점수 변화는 2.8점 (-39.4%) 감소되었고, 생활불편도 변화는 1.7점 (-44.7%) 감소되었고, 최대요속 변화는 2.9ml/s (24.8%) 증가하였고, 배뇨 후 잔뇨량 변화는 16.3ml (-33.5%) 감소되었다 ($p < 0.05$) (Table 1).

비교항목 중에서 국제전립선증상점수와 최대요속 배뇨 후 잔뇨량 모두에서 악화된 경우가 7례, 국제전립선증상점수는 호전되었으나 최대요속과 배뇨 후 잔뇨량이 악화된 경우가 1례 있었고, 국제전립선증상점수는 악화되었으나

Table 1. Changes of total, obstructive and irritative symptom scores, maximal flow rate, and residual urine volume after doxazosin therapy

	Before treatment	After treatment	p-value
IPSS			
Total	19.4	11.6	<0.05
Obstructive	12.3	7.3	<0.05
Irritative	7.1	4.3	<0.05
Quality of life	3.8	2.1	<0.05
Maximal flow rate (ml/s)	11.7	14.6	<0.05
Residual urine volume (ml)	48.7	32.4	<0.05

IPSS: International Prostate Symptom Score

배뇨 후 잔뇨량은 호전된 경우는 없었다.

급성요폐가 발생하였던 경우는 3례 (9.1%)로 약물치료 73개월째 1례, 74개월째 2례가 있었다. 전립선 수술을 받았던 환자는 6례 (18.2%)로 약물치료 79개월째 2례, 90개월째 2례, 그리고 97개월, 103개월째 각각 1례씩 있었다.

고 찰

현재 전립선비대증 치료에 가장 효과적인 방법은 경요도 전립선절제술이다. 하지만 환자들의 입장에서는 침습적인 수술보다는 약물요법을 선호하는 경향이 있으며, 또한 증상이 심하지 않거나 고령화로 인해 수술의 위험이 증가되어 있는 경우에는 덜 침습적인 방법을 선호하게 된다.³

전립선비대증 치료에 사용되고 있는 여러 가지 약물 중에서 가장 먼저 사용되기 시작한 것은 알파차단제이다. 초기에는 비선택적 수용체 차단제인 phenoxylbenzamine이 전립선비대증의 약물치료에 사용되어 배뇨증상과 요속에 호전이 있었으나 부작용이 많이 발생한다는 단점으로 인해 사라지게 되었다.⁴ 이후 여러 가지 알파1-수용체 차단제가 개발되어 적은 부작용과 높은 임상적 효용성으로 현재까지 많이 사용되고 있다.

현재 전립선비대증 환자에서 알파차단제의 효과와 부작용에 대해서는 많이 보고되어 있으나 실제 임상에서 장기간의 효과에 대한 연구는 많지 않다.⁵⁻⁷ 알파차단제의 장기 효과에 대한 국내 연구로 Park 등⁵은 tamsulosin 0.2mg/day를 52주간 투여하여 국제전립선증상점수는 41.1% 감소, 생활불편도점수는 39.6% 감소, 최대요속은 4.56ml/s 증가하였다고 보고하였다. Noh 등⁸은 doxazosin 3mg/day를 투여한 군에서 48주 후에 국제전립선증상점수는 14.1점 감소하였고, 생활불편도점수는 1.7점 감소, 최대요속은 11.7ml/s 증가하였다고 보고하였다. Chung 등⁶은 doxazosin GITS를 48주간 투

여하여 국제전립선증상점수는 9.1점 감소, 최대요속은 3.2 ml/s 증가하였다고 보고하였다. 이외에 3개월간의 연구들로는 Joung 등⁹이 tamsulosin을 사용하여 국제전립선증상점수 7.7점 감소, 최대요속 1.7ml/s 증가하였음을, Chung 등¹⁰이 terazosin을 사용하여 국제전립선증상점수 7.1점 감소, 최대요속 2.6ml/s 증가하였음을, Lee와 Hong¹¹이 prazosin을 사용하여 국제전립선증상점수 7.4점 감소, 최대요속 6.0ml/s 증가하였다고 보고한 바 있다.

국외의 논문들 중에서 가장 장기간의 약물치료에 대한 연구결과는 Dutkiewicz¹²가 doxazosin 4mg으로 10년간 치료한 환자들에 대한 보고이다. 약물치료 5년, 10년 후에 폐색증상은 각각 6.04, 6.8점 감소하였고, 자극증상은 각각 5.36, 5.91점 감소하였으며, 최대요속은 각각 2.64, 1.6ml/s 증가하였다고 보고하여 적절하게 선택된 환자들에서는 장기간의 약물치료가 안전하고 효과적인 치료방법이 될 수 있다고 보고하였다. Vallancien 등¹³은 alfuzosin 10mg으로 3년간 치료하였던 환자들에서 국제전립선증상점수는 6.4점 감소하였고 생활불편도점수는 1.7점 감소하였는데, 12.4%에서 국제전립선증상점수가 4점 이상 악화되었고, 2.6%에서 급성요폐가 발생하였으며, 5.7%에서 전립선 수술을 시행하였다고 보고하였다. 또한 급성요폐 발생과 전립선 수술을 받게 되는 위험인자로 국제전립선증상점수가 4점 이상 악화되거나 생활불편도가 3점 이상 악화된 경우, 전립선특이항원이 높은 경우, 나이가 65세 이상인 경우 등이라고 하였다. Narayan 등¹⁴은 tamsulosin으로 6년간 치료하였던 환자들에서 전체증상점수는 10.9점, 폐색증상점수는 6.6점, 자극증상점수는 4.3점 감소하였고, 최대요속은 0.7ml/s 증가하였으며 배뇨 후 잔뇨량은 1.2ml 감소하였다고 보고하였다. 저자들의 결과에서는 평균 7년간 추적관찰하여 국제전립선증상점수는 7.8점 (40.2%), 생활불편도는 1.7점 감소하였고, 최대요속은 2.9ml/s 증가하였으며 배뇨 후 잔뇨량은 16.3ml 감소하여 이전의 연구결과들과 다르지 않은 양상을 나타냈다.

약물치료를 받고 있는 전립선비대증 환자에서 발생한 급성요폐나 전립선 수술에 대한 보고들로 Dutkiewicz¹²는 약물치료 3년째 9.1% (3/33례), 약물치료 10년째 10.0% (2/20례)에서 전립선 수술을 받았다고 보고하였다. Kim 등¹⁵은 전립선비대증으로 6-8년간 약물치료를 시행하였던 환자들에서 알파차단제군과 5알파 환원효소 억제제 병용치료군과의 비교에서 알파차단제군에서 급성요폐가 17.7%에서 발생하였고 전립선 수술은 10.9%에서 시행하였다고 보고하였다. 저자들의 연구에서 급성요폐가 발생하였던 경우는 3례 (9.1%), 전립선 수술을 받았던 환자는 6례 (18.2%)로 급성요폐 발생률은 낮았으나 전립선 수술을 받았던 환자들은 다른 보고들보다 높았다.

결론

저자들은 실제 임상에서 전립선비대증의 약물치료에 많이 사용되고 있는 알파차단제인 doxazosin의 6년 이상 장기 효과에 대해 연구하였다. 급성요폐나 전립선 수술과 같이 전립선비대증이 진행하는 경우를 제외하고는 국제전립선증상점수나 최대요속에서 비교적 좋은 결과를 나타내어 알파차단제 단독요법도 전립선비대증의 약물치료의 효과적인 방법이 될 수 있을 것으로 생각한다.

REFERENCES

- Macfarlane GJ, Sagnier PP, Richard F, Teillac P, Botto H, Boyle P. Determinants of treatment-seeking behaviour for urinary symptoms in older men. *Br J Urol* 1995;76:714-8
- Caine M, Perlberg S, Meretyk S. A placebo-controlled double-blind study of the effect of phenoxybenzamine in benign prostatic obstruction. *Br J Urol* 1978;50:551-4
- Kaplan SA, Goluboff ET, Olsson CA, Deverka PA, Chmiel JJ. Effect of demographic factors, urinary peak flow rates, and Boyarsky symptom scores on patient treatment choice in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1995;45:398-405
- Abrams PH, Shah PJ, Stone R, Choa RG. Bladder outflow obstruction treated with phenoxybenzamine. *Br J Urol* 1982; 54:527-30
- Park CH, Chang HS, Oh BY, Kim HJ, Sul CK, Chung SK, et al. One year long-term evaluation of tamsulosin HCL (0.2 mg) in lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction: analysis of a Korean, multicenter, single-blind study. *J Korean Continence Soc* 2004;8:1-8
- Chung BH, Kim YS, Hong SJ. 12-month follow-up study to evaluate the efficacy and safety of doxazosin GITS in patients with benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol* 2005;46: 451-7
- Chung BH, Chung HJ, Hong SJ, Lee MS. Doxazosin in the symptomatic treatment of benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol* 1999;40:607-12
- Noh JH, Oh BY, Park YI. The efficacy of combination therapy of 5 α -reductase inhibitor and α 1-adrenergic blocker in benign prostate hyperplasia. *Korean J Urol* 1998;39:1190-6
- 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
- Chung BH, Chung HJ, Hong SJ. Long-term efficacy and safety of terazosin in the symptomatic treatment of benign prostatic hyperplasia. *Korean J Androl* 1999;17:45-50
- Lee JJ, Hong SJ. The effect of prazosin as a first-line therapy

- for the symptomatic benign prostatic hypertrophy. Korean J Urol 1993;34:855-9
12. Dutkiewicz S. Long-term treatment with doxazosin in men with benign prostatic hyperplasia: 10-year follow-up. Int Urol Nephrol 2004;36:169-73
13. Vallancien G, Emberton M, Alcaraz A, Matzkin H, van Moorselaar RJ, Hartung R, et al. Alfuzosin 10mg once daily for treating benign prostatic hyperplasia: a 3-year experience in real-life practice. BJU Int 2008;101:847-52
14. Narayan P, Evans CP, Moon T. Long-term safety and efficacy of tamsulosin for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. J Urol 2003; 170:498-502
15. Kim CI, Chang HS, Kim BK, Park CH. Long-term results of medical treatment in benign prostatic hyperplasia. Urology 2006;68:1015-9
-