

하부요관결석의 기대요법 시 Tamsulosin의 결석배출 효과

Effect of Tamsulosin on the Expectant Treatment of Lower Ureteral Stones

Min Cheol Han, Young Yo Park, Bong Suk Shim

From the Department of Urology, College of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea

Purpose: We evaluated the effectiveness of tamsulosin on the expectant treatment for the patients suffering with lower ureteral stones.

Materials and Methods: A total of 67 patients with stones less than 5mm that were located in the lower ureter were enrolled in the study. The patients were randomly divided into two groups. Group 1 (n=32) received 20mg caroverine (a spasmolytic drug) orally three time a day. Group 2 (n=35) received 0.2mg tamsulosin orally one time a day. The treatment was continued until expulsion of stone or to a maximum of 28 days. All patients were allowed 30mg ketorolac trimethamine intramuscular injections on demand. We compared the two groups for stone size, the expulsion rate, the time to expulsion and use of analgesics.

Results: The average stone size was 4.3 ± 0.61 mm for group 1 and 4.4 ± 0.51 mm for group 2. No statistical difference between two groups was found for stone size, age and sexual distribution. The expulsion rate was significantly higher in group 2 (82.8%), compared with group 1 (53.1%) ($p=0.002$). The mean expulsion time was 8.3 days for group 1 and 4.6 days for group 2 ($p<0.0001$). The average number of intramuscular analgesic injections was 3.9 for group 1 and 1.1 for group 2 ($p<0.0001$).

Conclusions: Tamsulosin was proved to be effective and safe, as demonstrated by the increased stone expulsion rate, the decreased expulsion time and the reduced use of pain control in the expectant treatment of the lower ureter stones. (Korean J Urol 2006;47:708-711)

Key Words: Urinary calculi, Treatment, Tamsulosin

대한비뇨기과학회지
제 47 권 제 7 호 2006

이화여자대학교 의과대학
비뇨기과학교실

한민철 · 박영요 · 심봉석

접수일자 : 2006년 4월 3일
채택일자 : 2006년 5월 24일

교신저자: 심봉석
이화여자대학교 의과대학
동대문병원 비뇨기과
서울시 종로구 종로 6가 70
☎ 110-783
TEL: 02-760-5136
FAX: 02-3672-0953
E-mail: bonstone@ewha.ac.kr

서 론

요로결석의 약 70%를 차지하는 하부요관결석은 요관경하 제석술이나 충격파쇄석술로 높은 치료 성공률을 보이고 있지만,^{1,3} 시술 합병증과 높은 비용 등이 문제가 될 수 있다.⁴ 5mm 이하의 하부요관결석의 경우 대증요법으로 자연 배출을 기대할 수 있는데 약 50%의 성공률을 보인다.⁵ 그러나 배출을 기다리는 동안 요로감염, 수신증 및 지속적 통증 등의 합병증이 발생할 수 있다. 따라서 기대요법을 하는 동안 합병증을 최소화하고 배출까지의 시간을 단축하는 것이 무엇보다 중요하다.

요관에서 결석의 이동에 영향을 미치는 요소로 결석 요

소에는 결석의 크기, 형태, 개수 그리고 위치가 있고, 요관 요소로는 요관 평활근의 경련, 요관 점막하 부종 그리고 결석에 의한 통증과 함께 요관에 존재하는 아드레날린 수용체의 활동성도 중요한 인자가 된다.⁶

요관 평활근에는 α_1 -아드레날린 수용체가 가장 많이 분포하고 있으며, 이를 차단하는 길항체는 요관 평활근의 기저 긴장도 및 연동운동과 수축을 감소시킨다.^{7,8} α_1 -아드레날린 수용체의 세부 분류 중에서도 α_{1D} 수용체가 요관방광 이행부의 점막하 부위에 가장 큰 영향을 미친다.^{9,10} 이에 저자들은 $\alpha_{1A, 1D}$ 선택적 아드레날린 수용체 길항체인 tamsulosin (Harnal[®])이 하부요관결석의 배출에 미치는 효과에 대해 알아보려고 한다.

대상 및 방법

2004년 6월 1일부터 2005년 5월 31일까지 일년 동안 5mm 이하의 하부요관결석으로 진단받은 환자 중에서 요로감염이나, 고등도의 수신증, 임신, 당뇨, 저혈압이나 칼슘차단제 복용, 다발성 결석, 궤양질환, 그리고 환자가 기대요법을 원하지 않는 경우를 제외한 총 67명의 환자를 대상으로 하였다.¹¹

결석의 진단은 단순복부촬영 및 배설성요료조영술로 하였고, 결석의 크기는 단순복부촬영에서 길이의 최장경을 기준으로 한 연구자에 의해서 측정하였다.

환자는 무작위로 두 군으로 나누어 1군(32명)은 진경제인 caroverine (Spamon[®]) 20mg을 하루 세 번, 2군(35명)은 tamsulosin (Harnal[®]) 0.2mg을 하루 한 번 경구로 복용하도록 하였는데 최장 4주까지 관찰하였다. 심한 통증 발생 시 비뇨기과 외래 혹은 응급실을 방문케 하여 ketorolac tromethamine (Tarasyn[®]) 30mg 근육주사 하였다. 모든 환자에게 하루 2l 이상의 충분한 수분을 섭취하게 하였으며, 결석을 확인하기 위한 배뇨 시 선별검사를 실시하였으며, 불가능할 때는 배뇨 시 통증 여부 및 결석배출 유무를 꼭 확인하도록 교육시켰다. 또한 배출 일시와 통증 조절횟수 및 약물 복용 시 발생한 부작용에 대해서도 기록하였다. 추적은 배출을 확인한 경우는 다음날 비뇨기과를 방문하도록 하였고, 배

Table 1. Patient characteristics at baseline

| | Group 1 | Group 2 | p-value |
|--------------------------|-----------|-----------|---------|
| Mean age±SD* (years old) | 42.7±9.04 | 42.2±9.79 | 0.134 |
| Men/women (number) | 22/10 | 26/9 | 0.616 |
| Mean stone size±SD* (mm) | 4.3±0.61 | 4.4±0.51 | 0.12 |

*SD: standard deviation

Table 2. Comparison of the results according to the treatment modality

| | Group 1 | Group 2 | p-value |
|---|--------------|--------------|---------|
| Stone expulsion rate, % (expulsion cases/total) | 53.1 (17/32) | 82.8 (29/35) | 0.009 |
| Mean days to expulsion±SD* | 8.3±3.80 | 4.6±2.08 | <0.001 |
| Mean analgesic requirement±SD* | 3.9±1.80 | 1.1±0.36 | <0.001 |

*SD: standard deviation

출 유무를 환자가 인지하지 못한 경우 일주일마다 4주간 단순복부촬영을 시행하였다. 4주 후 결석이 배출되지 않은 경우 요관경하 제거술을 시행하였다.

두 군 간에 있어 결석의 크기, 배출 성공률, 배출까지의 기간, 그리고 통증조절 횟수에 대해 비교하였고, 통계는 Student's t-test, chi-square test을 이용하였다. p값이 0.05 미만 일 때 통계학적으로 유의하다고 하였으며, 분석은 SPSS software, Window 10.0 version (SPSS, Chicago, USA)을 사용하였다.

결 과

진경제 투여군인 1군은 32명으로 남자 22명, 여자 10명이었고, 평균연령은 42.7±9.04세 (16-63세)였으며, tamsulosin 투여군인 2군은 35명으로 남자 26명, 여자 9명이었고, 평균연령은 42.2±9.79세 (24-67세)였으며, 두 군 간의 통계학적 차이는 없었다 (p=0.134). 결석의 평균크기는 1군 4.3±0.61mm (2.4-5.0), 2군 4.4±0.51mm (2.3-5.0)로 통계학적 차이는 없었다 (p=0.12) (Table 1).

4주 후 결석 배출률은 1군 53.1% (17/32), 2군 82.8% (29/35)로 tamsulosin 투여군에서 배출률이 높았다 (p=0.009). 평균 배출기간은 1군 8.3±3.80일 (2-16), 2군 4.6±2.08일 (1-8)로 2군에서 역시 단기간에 배출되었다 (p<0.001) (Table 2). 두 군 모두에서 성별에 따른 배출률은 큰 차이를 보이지 않았다. 또한 결석이 배출된 환자와 잔류된 환자 간의 결석 크기를 비교해 보면, 1군에서 배출군 4.3±0.76mm, 잔류군 4.2±0.42mm로 차이를 보이지 않았고 (p=0.169), 2군에서도 배출군 4.4±0.48mm, 잔류군 4.3±0.66mm로 크기 차이는

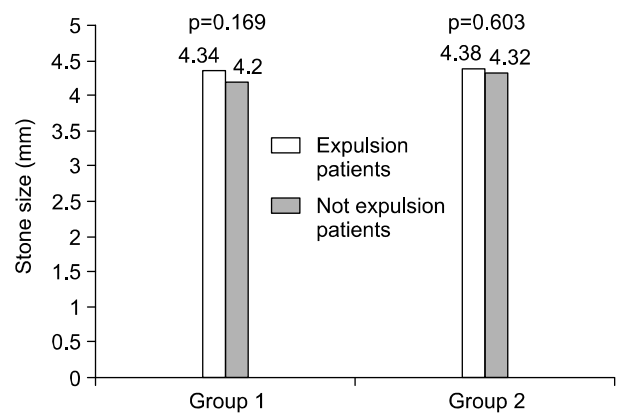


Fig. 1. Comparison of stone size between the expulsion patients and no expulsion patients in both groups. No statistically significant difference is found for stone size. p-values are determined using chi-square testing.

없었다 ($p=0.603$) (Fig. 1). 4주 동안 평균 진통제 투여횟수에 서도 1군 3.9 ± 1.80 회에 비해, 2군은 1.1 ± 0.36 회로 적었다 ($p<0.001$) (Table 2).

진경제 투여군에서는 특이한 부작용을 나타내지 않았고, tamsulosin 투여군의 1명 (2.9%)에서 경미한 정도의 어지러움을 호소하였으나 약물을 중단할 정도는 아니었으며, 그 외 이상증상을 나타나지 않았다.

고 찰

최근 충격파쇄석술 및 다양한 내비뇨기과적 술기의 발전으로 요로결석에 대한 처치가 빠르고 용이해졌으나, 자연 배출의 가능성이 높은 결석의 경우 적극적 치료법의 시행 시기 및 방법을 결정하는 데 있어 어려움이 많다. 자연배출의 기대요법을 하는 기준은 결석의 위치 및 크기이며, 또한 기다리는 시기 및 통증이나 합병증의 발현 정도도 중요한 변수가 될 수 있다.^{5,12,13} 직경 4mm 이하의 결석은 대부분 자연적 배출이 가능하나, 6mm 초과 시 배출률이 5% 이하로 떨어진다고 한다.^{5,12} 본 연구에서는 5mm 이하의 하부요관결석을 대상으로 실시하였고, 관찰기간을 4주로 한정하였는데, 이는 그 시기 이상의 관찰 시 20% 이상의 합병증이 발생하기 때문이다.¹³

요관결석 배출에는 다양한 인자가 영향을 주는데 특히 감염, 평활근 경련 그리고 요관 부종 등이 배출을 방해하는 주된 요소이므로, 기대요법 시 투여되는 약물의 목표는 결석 정체의 원인을 예방하고 결석이 배출될 때까지 통증 등의 증상을 완화하는 데 있다.¹¹ 이러한 목적으로 이용하는 대표적인 약물로는 칼슘 차단제 (nifedipine), 평활근 이완제 (glyceryl trinitrate), corticosteroid제제 (deflazacort) 등이 있다.^{14,15} 통증 조절을 위해서 과거에는 morphine과 pethidine이 사용되었는데, 최근 비스테로이드 항염증제제들과 진경제제가 많이 사용되고 있으나 효능과 안정성 면에서 만족할 만한 성과는 이루지 못했다.¹⁶ 본 연구에서는 대조군으로 진경제제인 caroverine (Spamon[®])을 사용하였는데 효능 면에서는 다른 보존적 치료와 차이를 보이지 않았다. 기대요법 시에 nifedipine 등의 칼슘 차단제와 steroid제제가 요관 평활근 수축을 줄이고 항염증 작용이나 결석으로 유발된 요관 부종 감소의 목적으로 이용되고 있으나, 두통 등의 경미한 부작용에서부터 저혈압이나 심계항진 등의 투여를 중단해야 하는 심각한 부작용이 발생하는 문제가 있다.^{11,17}

Malin 등¹⁸의 동물 실험에서 요관에는 α 와 β 아드레날린 수용체가 있으며, 이 중 α 수용체가 정량적으로 우세한 것으로 밝혀졌다. 이 중에서 α_1 -아드레날린 수용체 분포가 많음이 canine 요관에서 밝혀졌고, 이 후 human 요관에는 α_{1D} -

아드레날린 수용체가 널리 분포함이 밝혀졌다.^{19,20} 요관의 수축은 α -아드레날린 수용체에 의해 조절되며, 이는 근 수축주기 증가 (요관 연동운동 빈도 증가)와 근 수축력 증가 (요관 근육 수축 증가)를 가진다. α -아드레날린 촉진시 요관을 지나는 요량이 감소되고 이는 결석 배출을 방해하는 요인이 된다. 따라서 α -아드레날린 길항제는 요관 연동운동 빈도 억제와 함께 요관 내 압력을 낮추어서 결과적으로 요량의 이동 능력을 증가시킨다.²¹ 따라서 α -아드레날린 길항체를 이용하면 요관결석의 배출을 촉진시킬 수 있다는 이론이 성립될 수 있다.

Cervenakov 등⁶은 비스테로이드 항염증제제, 항류마티스제제 그리고 진통제를 정기적으로 사용한 대조군과 이에 tamsulosin을 추가한 실험군 사이의 결석 배출률이 각각 62.8%, 80.4%로 통계학적으로 유의있게 차이가 났다고 보고하였다. Dellabella 등²²은 두 군 모두 정기적인 corticosteroid와 항생제를 사용하고, 그리고 진경제제와 tamsulosin을 각각 복용케 하여 비교하였을 때, 배출률 및 배출기간에서 모두 유의있게 tamsulosin이 효과가 있음을 입증하였다. Resim 등²³은 소염진통제만 사용한 대조군과 tamsulosin을 추가한 실험군 사이에 배출률은 73%, 86.6%로 통계학적인 차이를 보이지 않았지만 급성 통증 횟수와 visual analog scale을 이용한 통증 정도는 유의있게 감소하였음을 보고하였다. Porpiglia 등¹⁴은 nifedipine과 tamsulosin이 대조군에 비해 모두 결석 배출률을 높이고, 진통제 횟수를 낮추었으나 tamsulosin이 nifedipine보다 결석 배출시간이 짧다고 보고하였다. 또한 Dellabella 등²⁴은 nifedipine, tamsulosin, 그리고 phloroglucinol을 비교했을 때, tamsulosin이 가장 배출률이 높고 배출 시간 및 진통 횟수를 감소시켰다고 보고하였다. 본 연구에서는 오직 진경제제만 사용한 군과 tamsulosin만 복용한 군으로 나누어 4주 동안 관찰하였는데, tamsulosin을 투여한 군에서 배출률이 82.8%로 높은 배출률을 보였고, 배출기간 및 평균 진통제 투여 횟수 역시 유의있게 감소하였다. Tamsulosin의 부작용은 어지럼증 (14.9%), 비염 (13.1%) 그리고 설사 (6.2%) 등이 보고되고 있으나 이는 전립선비대증 치료를 목적으로 13주 이상 복용 시 나타날 수 있고,²⁵ 본 연구에서는 4주 동안만 복용하였는데 1명에서 경증의 어지럼증이 있었으나 약물을 중단할 정도는 아니었다.

본 연구의 제한점은 대규모의 환자를 대상으로 실시하지 못했다는 점과 하부요관 결석으로 제한한 점 또한 타 논문들에서 1cm 이하 혹은 5mm 이내와 6-10mm로 나누기도 하였으나 5mm 이내로 제한한 점을 들 수 있는데,^{6,22} 추후 6mm 이상의 크기를 가진, 또는 상부요관결석에서의 효과, 충격파쇄석술 후 결석 배출에 tamsulosin의 역할 등의 연구가 필요할 것이라 생각한다.

결론

5mm 이하의 하부요관결석에 있어 α_{1A} , $1D$ -교감신경 수용체 차단제인 tamsulosin을 사용하면 결석의 배출 성공률을 높이고, 배출 기간을 단축하며 진통제 투여 횟수를 줄일 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Carstensen HE, Hansen JS. Stones in ureter. *Acta Chir Scand* 1973;433:66-70
2. Kupeli B, Biri H, Isen K, Onaran M, Alkibay T, Karaoglan U, et al. Treatment of ureteral stones: comparison of extracorporeal shock wave lithotripsy and endourologic alternatives. *Eur Urol* 1998;34:474-9
3. Kim KH, Shim BS. The comparison of efficacy of ureteroscopic removal and shockwave lithotripsy in lower ureteral stones. *Korean J Urol* 2001;42:905-9
4. Hochreiter WW, Danuser H, Perrig M, Studer UE. Extracorporeal shock wave lithotripsy for distal ureteral calculi: what a powerful machine can achieve. *J Urol* 2003;169:878-80
5. Menon M, Resnick MI. Urinary lithiasis: etiology, diagnosis, and medical management. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ, editors. *Compbell's urology*. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2002;3227-92
6. Cervenakov I, Fillo J, Mardiak J, Kopecny M, Smirala J, Lepies P. Speedy elimination of ureterolithiasis in lower part of ureters with the alpha1-blocker tamsulosin. *Int Urol Nephrol* 2002;34:25-9
7. Danuser H, Weiss R, Abel D, Walter B, Scholtysik G, Mettler D, et al. Systemic and topical drug administration in the pig ureter: effect of phosphodiesterase inhibitors alpha1, beta and beta2-adrenergic receptor agonists and antagonists on the frequency and amplitude of ureteral contractions. *J Urol* 2001; 166:714-20
8. Peters HJ, Parekh N, Popa G. Effect of adrenergic and cholinergic agents on ureteral functions in dogs. *Urol Int* 1979;34: 137-46
9. Hancock AA. α_1 -Adrenoceptor subtypes: a synopsis of their pharmacology and molecular biology. *Drug Dev Res* 1996;39: 54-107
10. Zhong H, Minneman KP. α_1 -adrenoceptor subtypes. *Eur J Pharmacol* 1999;375:261-76
11. Porpiglia F, Destefanis P, Fiori C, Fontana D. Effectiveness of nifedipine and deflazacort in the management of distal ureteral stones. *Urology* 2000;56:579-82
12. Stoller ML, Bolton DM. Urinary stone disease. In: Tanagho EA, Mearin JW, editors. *Smith's urology*. 15th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2000;291-320
13. Hubner WA, Irby P, Stoller ML. Natural history and current concepts for the treatment of small ureteral calculi. *Eur Urol* 1993;24:172-6
14. Porpiglia F, Ghignone G, Fiori C, Fontana D, Scarpa RM. Nifedipine versus tamsulosin for the management of lower ureteral stones. *J Urol* 2004;172:568-71
15. Hussain Z, Inman RD, Elves AW, Shipstone DP, Ghiblawi S, Coppinger SW. Use of glyceryl trinitrate patches in patients with ureteral stones: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Urology* 2001;58:521-5
16. Shoekeir AA. Renal colic: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Eur Urol* 2001;39:241-9
17. Porpiglia F, Destefanis P, Fiori C, Scarpa RM, Fontana D. Role of adjunctive medical therapy with nifedipine and deflazacort after shock wave lithotripsy of ureteral stones. *Urology* 2002;59:835-8
18. Malin JM Jr, Deane RF, Boyarsky S. Characterization of adrenergic receptors in human ureter. *Br J Urol* 1970;42:171-4
19. Morita T, Ando M, Kihara K, Oshima H. Function and distribution of autonomic receptors in canine ureteral smooth muscle. *Neurourol Urodyn* 1994;13:315-21
20. Obara K, Takeda M, Shimura H, Kanai T, Tsutsui T, Komeyama T, et al. Alpha-1 adrenoceptor subtypes in the human ureter: characterization by RT-PCR and in situ hybridization. *J Urol* 1996;155(Suppl):472A, abstract 646
21. Morita T, Wada I, Saeki H, Tauchida S, Weiss RM. Ureteral urine transport: changes in bolus volume, peristaltic frequency, intraluminal pressure and volume of flow resulting from autonomic drugs. *J Urol* 1987;137:132-5
22. Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G. Efficacy of tamsulosin in the medical management of juxtavesical ureteral stones. *J Urol* 2003;170:2202-5
23. Resim S, Ekerbicer H, Ciftci A. Effect of tamsulosin on the number and intensity of ureteral colic in patients with lower ureteral calculus. *Int J Urol* 2005;12:615-20
24. Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G. Randomized trial of the efficacy of tamsulosin, nifedipine and phloroglucinol in medical expulsive therapy for distal ureteral calculi. *J Urol* 2005;174:167-72
25. O'Leary MP. Tamsulosin: current clinical experience. *Urology* 2001;58(Suppl 6A):42-8