

[연수강좌]

혼한 비뇨기계 배뇨증상에 대한 적절한 약물 처방

주 명 수

울산의대 서울아산병원 비뇨기과

비뇨기계의 혼한 배뇨증상으로는 빈뇨(frequency), 야간뇨(nocturia), 요절박(urgency), 요실금(incontinence) 등의 저장 증상(storage symptoms)과 약뇨(weak stream), 요주저(hesitancy), 복압배뇨(straining), 간헐뇨(intermittency) 등의 배뇨증상(voiding symptoms), 그리고 잔뇨감(tenesmus), 배뇨후 요점적(postmicturition dribble)과 같은 배뇨후 증상이 있다. 이는 하부요로증상의 대표적인 증상들이라 할 수 있다. 이러한 증상을 야기하는 대표적인 질환은 과민성 방광(overactive bladder)과 전립선비대증을 들 수 있으며 여기에서는 이 두 질환에 대한 진단법과 약물치료에 대해 알아보하고자 한다.

1. 전립선비대증

전립선비대증과 연관된 하부요로증상은 50대 이상의 남성에서 25% 이상의 높은 빈도로 발견되며 고령인구의 증가로 삶의 질 향상을 위한 필수적인 건강요소로 의미가 강조되고 있다. 대부분의 환자에서는 배뇨장애증상이 차지하나 저장장애 시 훨씬 심한 괴로움을 초래하여 생활에 영향을 주는 것으로 알려져 있다. 이러한 하부요로증상은 진행시 요로감염, 급성요폐, 방광결석, 혈뇨, 수신증에 의한 신기능 저하 등의 합병증을 유발한다.

전립선비대증의 배뇨증상은 전립선비대나 전립선, 방광경부에 존재하는 알파교감신경수용체의 자극에 의해 야기되며, 저장증상은 폐색에 의해 이차적으로 생기는 변화로 배뇨근 불안정 때문에 생기는 것으로 방광의 저장장애에 문제를 일으킨다. 또한 하부요로증상의 원인은 심혈관계, 내분비계, 신장 및 신경계 등 아주 다양한 요인이 복합되어 나타날 수 있다.

알파-1-수용체 차단제가 전립선의 크기나 폐색의 유무에 상관없이 하부요로증상환자에서 모두 치료효과가 있다는 말은 중추신경계나 말초신경계, 방광 등의 넓은 의미에서 발생원인과 직접적인 관계가 있다는 가설을 뒷받침하고 있다.

1) 진단

(1) 병력 및 증상 점수

현 병력의 자세한 청취를 통하여 과거 병력, 수술력, 요도 협착의 가능성이 있는 요도 손상이나 요도염, 도뇨관 삽입 등의 기왕력, 혈뇨와 같은 소변의 이상이나 배뇨곤란의 과거력, 신경인성 방광을 의심하게 하는 신경학적 증상이나 최근 발생한 성기능 장애 여부 및 복용하고 있는 약물 등에 유의하여야 한다. 그리고 배뇨일지의 작성을 통하여 빈뇨, 다뇨 등의 증상을 자세히 파악할 수 있다.

증상 설문지를 통하여 환자의 증상을 정량화 할 수 있는데, 일반적으로 미국비뇨기과학회 증상점수지수 (American Urological Association Symptom Score Index)와 국제 전립선증상점수 (International Prostate Symptom Score, IPSS) (표 1)가 주로 이용된다.

증상점수표는 진단을 내리는데 이용되지는 못하지만 치료의 시작, 치료 방법의 결정, 또는 치료의 평가 등에 유용하게 사용될 수 있다. 일반적으로 증상 점수가 7 이하이면 경도, 8-19이면 중등도, 20-35이면 중증으로 구분하게 된다.

(2) 신체검사

급성 요폐나 배뇨장애가 있을 때 치골 상부 타진 및 촉진에서 하복부에 충만된 방광이 촉진되면 방광 내 소변이 다량 있음을 알 수 있고, 방광에 염증이 있으면 압통이 있으며, 측복부 촉진 및 타진으로 수신증 유무를 일부 짐작할 수 있다.

직장수지검사는 항문에 손가락을 넣어 전립선을 직접 만져보는 검사로 비대된 전립선을 직접 만짐으로써 전립선비대증 뿐만 아니라 전립선암, 급·만성 전립선염, 전립선 결핵 등 모든 전립선에 발생하는 질병을 진단하는데 있어서 신뢰도가 높은 가장 중요한 일차적 검사이다. 아울러 항문괄약근의 긴장도를 알 수 있으므로 신경인성 방광과 감별진단에도 유용하다. 직장 전벽에 있는 전립선을 만져볼 때에는 크기, 모양,

표 1. 국제전립선증상점수표 (IPSS)

국제전립선증상점수표 (I-PSS)						
	0	1	2	3	4	5
1. 최근 한달간 배뇨후 시원치 않고 소변이 남아있다는 느낌이 얼마나 자주 있었습니까?	전혀 없다	5회 중 1회이하	2회 중 1회이하	절반 정도	절반 이상	거의 항상
2. 최근 한달간 배뇨후 2시간 이내에 다시 소변을 보는 경우가 얼마나 자주 있습니까?	전혀 없다	5회 중 1회이하	2회 중 1회이하	절반 정도	절반 이상	거의 항상
3. 최근 한달간 한 번 소변볼 때마다 소변줄기가 여러번 끊어진 경우가 얼마나 자주 있었습니까?	전혀 없다	5회 중 1회이하	2회 중 1회이하	절반 정도	절반 이상	거의 항상
4. 최근 한달간 소변이 마려울 때 참기 어려운 경우가 얼마나 자주 있었습니까?	전혀 없다	5회 중 1회이하	2회 중 1회이하	절반 정도	절반 이상	거의 항상
5. 최근 한달간 소변줄기가 약하다고 느낀 경우가 얼마나 자주 있었습니까?	전혀 없다	5회 중 1회이하	2회 중 1회이하	절반 정도	절반 이상	거의 항상
6. 최근 한달간 소변을 볼 때 금방 나오지 않아 힘을 주어야 하는 경우가 얼마나 자주 있었습니까?	전혀 없다	5회 중 1회이하	2회 중 1회이하	절반 정도	절반 이상	거의 항상
7. 최근 한달간 밤에 잠을 자다 소변을 보기위해 몇 번이나 일어나십니까?	전혀 없다	1회	2회	3회	4회	5회 이상

I-PSS 총점수 S=

배뇨증상에 따른 만족도							
	0	1	2	3	4	5	6
만약 지금같은 배뇨상태가 계속 지속된다면 어떤 느낌이 드십니까?	매우 만족한다	만족한다	대체로 만족한다	만족, 불만족 반반이다	대체로 불만족이다	불만이다	매우 불만족이다

QOL 점수 L=

표면, 딱딱한 정도, 압통의 유무와 주위조직 특히 정낭 등의 상태를 주의 깊게 관찰해야 한다. 정상 전립선은 크기가 호두만하여 가로, 세로가 각각 약 3.5-4cm 이고 무게는 약 20 gm 정도로서 방광에 인접한 부위의 가로가 더 길고 반대측은 짧으면서 뾰족한 듯 만져진다. 직장 내에서 만져지는 부분은 전립선의 일부인 후엽과 좌·우측엽이고 중엽과 전엽은 만져지지 않는다. 정상 경도는 주먹을 쥐었을 때 엄지손가락 근방의 손바닥을 만질 때와 비슷하며 탄력성이 있고 표면은 매끄러우며 편평하다. 전립선비대증에서는 크기가 증가되고 표면은 매끄럽고 편평하며 탄력성이 있으나 압통은 없다. 급성전립선염의 경우에는 부드럽고 뜨거우며 심한 압통을 느끼게 된다. 전립선암이나 전립선결핵, 전립선결석 등의 경우에는 돌처럼 단단하게 만져지며 표면이 불규칙하거나 딱딱한 결절이 만져진다. 그러나 전립선의 크기와 전립선비대증의 증상과는 상관관계가 없는 것이 보통이다.

(3) 임상병리검사

요검사는 전립선증이 있는 모든 환자에서 필수적인 검사로서 염증과 감염이 동반된 경우에 종종 백혈구와 적혈구 및 세균을 관찰할 수 있다. 또한 방광 종양 등의 감별에도 유용하다. 전립선비대증 환자의 10% 정도에서 폐색에 의해 신기능이 손상될 수 있으며, 이 경우 혈청 BUN치와 크레아티닌치가 상승하고 대사성 산증의 소견이 나타날 수도 있다. 전

립선특이항원 (PSA)의 측정은 전립선암의 진단에 매우 유용한 검사로 4 ng/ml 이상인 경우 전립선암일 확률이 25-35%에 달하게 되고 전립선 생검이 필요하게 된다. 그러나 환자의 연령이 증가함에 따라 증가하는 경향이 있으므로 각각의 환자의 상황에 맞는 지침이 필요하다.

(4) 요역동학검사

잔뇨측정과 더불어 요류검사 (uroflowmetry)를 시행하는 것은 전립선비대증으로 인한 폐색의 정도를 평가하고 치료후의 추적에 유용하다. 요류검사는 간단하고 정확하며 비침습적인 검사로 하부요로폐색 증상이 있는 환자에서 쉽게 폐색 여부를 감별할 수 있다. 정상인의 경우 최대 요속은 20-25 ml/sec이고 검사소견은 종 모양 (bell shape)을 보인다(그림 2).

전립선비대증 환자에서는 최대 요속이 15 ml/sec 이하로

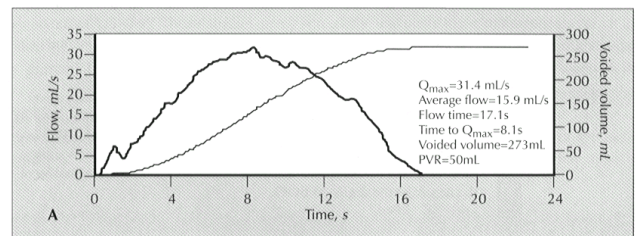


그림 1. 정상 요류검사 결과 (adopted from Atlas of Clinical Urology, Volume II The Prostate. p.24)

감소되고 그 모양이 지리멸렬한 형태를 보이며 배뇨시간이 지연된다(그림 2). 그러나 최대 요속은 배뇨량과 밀접한 관계가 있으므로 적어도 150 ml 이상의 배뇨가 이루어져야만 정확히 평가할 수 있다. 또한 최대 요속은 나이가 증가함에 따라 감소하는 경향이 있기 때문에 이와 같은 요소들을 염두에 두고 요류검사의 결과를 판독하여야 한다.

환자의 임상적 증상과 징후가 폐색에 의한 것인지를 판단하기 곤란한 경우에는 압력요속검사를 선별적으로 시행하는 것이 좋다.

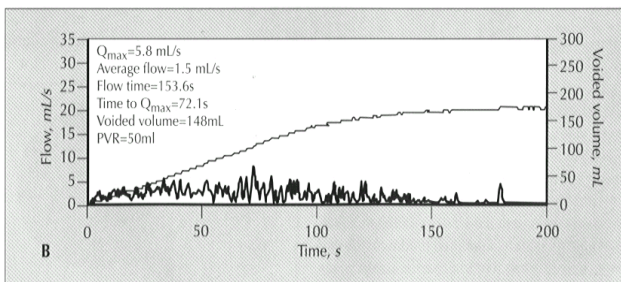


그림 2. 전립선비대증 환자의 요류검사 결과 (adopted from Atlas of Clinical Urology, Volume II The Prostate. p.24)

(5) 방사선검사

재발성 요로감염의 과거력, 혈뇨가 있는 경우, 요석의 과거력이 있거나 과거에 요로계의 수술을 받은 적이 있는 경우와 신기능에 장애가 있는 경우 등에서는 배설성 요로조영술이 필요하다. 경직장초음파검사를 시행하면 전립선의 크기를 정확히 알 수 있으며 전립선암의 진단에 도움을 얻을 수 있다.

* 2001년에 열린 전립선비대증 consensus meeting에서는 진단에 있어서 필수적인 검사로는 병력청취, IPSS 증상점수, 직장수지검사, 요검사, PSA, 배뇨일지를 들고 있다.

2) 약물요법

전립선비대증의 치료는 대요법에서부터 약물요법, 수술요법에 이르기 까지 다양하다. 전립선비대증을 치료하는데 있어서 중요한 것은 이 질환이 삶의 질 (quality of life)에 관련된 것이므로 환자에게 더 많은 치료 방법 선택권이 있어야 한다는 것이다. 환자의 삶의 질을 향상시키는데 치료목표를 두고 환자의 측면에서 치료법을 결정하는 것이 중요하게 되었다. 전립선비대증환자에서는 배뇨증상 호전도 중요하지만 이보다 더 고통스러운 저장증상을 빠르게 호전시키고 유지하는 것이 더 중요한 사항이 되고 있다. 따라서 현재의 전립선비대증치료의 목적은 배뇨의 고통을 호전시키며 합병증을 예방하고, 치료의 부작용을 최소화 하는데 있다고 할 수 있다.

과거에는 주로 수술에 의해서 의사의 객관적인 검사를 호전시키는 것에 만족하였으나 현재는 많은 종류의 약물치료와 덜 침습적인 치료가 가능하게 되어 환자의 선택폭도 다양화되었다. 또한 전립선비대증환자의 수명이 길어지고 있어서 급성요폐, 요로감염, 방광결석 등의 장기적인 합병증을 줄이는 것도 역시 필요하게 되었다. 그러므로 치료의 대상이 전립선뿐만 아니라 방광에까지 확대되어 방광기능을 유지·향상시키는 것이 중요한 장기적 치료목적이 되고 있다.

여러 약물치료법 중 전립선비대증치료에 중요한 역할을 하는 약제는 알파-차단제와 5알파-환원효소차단제로서 알파-차단제는 하부요로폐색의 동적요소를 개선시켜주고, 5알파-환원효소 차단제는 기계적요소를 개선시켜준다. 그 외에 생약제 요법 (phytotherapy)이 있으나 전립선비대증에 있어서의 정확한 작용기전도 밝혀지지 않았고 실제 활성을 가진 구성요소도 잘 모르는 실정이다. 부작용이 적은 장점도 있으나 맹검법에 의한 위약조절연구도 미미한 실정이어서 효능을 입증하기 위해서는 앞으로 더 많은 연구가 시행되어야 할 것으로 생각된다.

(1) 알파 차단제

전립선을 비롯한 하부요로에는 알파-아드레날린 수용체가 많이 분포하고 있으며 이들이 분포되어 있는 전립선평활근이 전립선요도의 압력과 긴장을 유발하는 한 요소로 작용하기 때문에 이 알파-수용체를 차단하는 방법이 전립선비대증의 증상을 치료하는 방법으로 대두되고 있다. 전립선 피막, 선종, 방광경부에 존재하는 평활근의 수축은 방광출구의 압박을 초래하며 이것은 전체방광출구 폐색요인의 40%에 해당한다. 알파-1-수용체의 아형은 현재 알파-1A, 알파-1B, 알파-1D로 분류되어 있으며¹⁾, 하부요로에서 알파-1A-수용체는 전립선과 요도, 방광삼각부에, 알파-1D-수용체는 방광에 많이 분포하지만, 알파-1B-수용체는 전립선이나 방광 배뇨근에 없거나 적게 발현된다. 전립선평활근의 수축은 알파-1A-수용체 유전자에 의해 부호화 (encoding)되어 있는 수용체에 의해서 매개되며 알파-1-수용체는 전립선에서 가장 풍부한 수용체이다.

Terazosin 선택적 알파-1-수용체 차단제로서 전립선비대증과 고혈압의 치료에 사용되고 있다. **Lepor등²⁾**은 전립선비대증 치료에 대한 실험에서 각각 위약, terazosin 2mg, 5mg, 10mg의 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 지

속적으로 유지됨을 보고하였다. 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. 1996년 Lepor 등이 발표한 연구로 45세에서 80세까지 1229명의 증상적 전립선비대증 환자를 대상으로 terazosin 10 mg(1 mg에서 시작하여 10 mg까지 용량을 titration)과 finasteride 5 mg, 혹은 병용요법을 시행하여 그 효과를 비교하였다.³⁾ 1년 치료 후에 placebo, finasteride, terazosin, 병용요법의 IPSS 증상점수는 각각 2.6, 3.2, 6.1, 6.2의 감소를 보였고 요속도 1.4, 1.6, 2.7, 3.2 ml/sec의 감소를 보여 finasteride는 placebo에 비해 더 좋은 효과가 없고 terazosin 단독요법과 병용요법만이 의미있는 효과를 보였다고 하였다.

Doxazosin 후향적 연구결과 거의 모든 연구에서 일반적인 유효 용량은 4mg/day로 나타났다. Doxazosin은 위약에 비해 최대 및 평균 요속을 증가시켰고 잔뇨량을 감소시켰으며, 환자들의 3분의 2에서 30% 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.

전립선비대증과 고혈압이 같이 있는 178명의 환자들을 대상으로 doxazosin의 약물내성과 장기 효용성에 관한 4년간의 이중맹검 연구결과가 발표되었는데, 증상점수와 최대 요속이 모두 통계적으로 유의하게 개선되었으며, 이완기 혈압도 유의하게 지속적으로 감소되었다고 보고되었다.⁴⁾ Doxazosin의 가장 흔한 부작용은 어지럼증, 두통 그리고 피로감이다. 이런 부작용의 빈도는 시간이 지나도 증가하지는 않으며 기립성 저혈압 등의 심혈관계 부작용은 흔하게 나타나지는 않는다. 부작용으로 인해 doxazosin치료를 중단하는 환자들의 약 반수는 치료시작 후 첫 9개월 이내에 중단하게 된다.

최근 서방형의 doxazosin (Cardura XL; gastrointestinal therapeutic system, GITS)이 새로이 등장하여 1일 1회 복용으로도 일정한 혈중농도를 유지할 수 있게 되어 부작용을 줄이고, 기존 제제에서 필요하였던 용량조절을 하지 않아도 되어 환자는 물론 의사의 불편함도 줄어들게 되었다. Doxazosin-GITS의 전립선비대증에 대한 두 핵심적인 이중맹검연구를 통합하여 분석한 결과를 보면 한 연구에서는 doxazosin-GITS, 표준doxazosin (Doxazosin standard) 및 위

약을 795명에서 비교하였고 다른 연구에서는 doxazosin-GITS와 표준doxazosin을 680명에서 비교하였다. Doxazosin-GITS는 하루에 4 mg 한번으로 시작하여 7주후에는 8 mg으로 올렸고 표준doxazosin은 하루 한번 1 mg으로 시작하여 최대의 증상 조절을 위해 필요한 만큼 7주에 걸쳐 최대 하루 한번 8 mg까지 증량하였다. Doxazosin-GITS와 표준doxazosin은 전립선비대증 증상을 유의하게 호전시켰는데, 총 IPSS를 기저부터 마지막 방문 때까지 45%를 감소시켜 위약을 투여한 군의 34%보다 좋은 효과를 보였다. Doxazosin-GITS와 표준doxazosin은 위약과 비교해 최대요속의 유의한 변화가 있었고 doxazosin-GITS의 경우 표준doxazosin 보다 더 신속한 호전을 보였다. Doxazosin-GITS를 투여한 약 반수의 환자에서 4mg의 처음 용량에서 증상의 호전을 보였다. Doxazosin-GITS와 표준doxazosin 모두 기저에서 발기부전을 보인 환자에서 IIEF로 측정된 결과 성기능의 호전을 보였다. 전체적인 부작용은 doxazosin-GITS나 위약의 경우 비슷하였고 표준doxazosin보다는 약간 낮았다. 대부분의 부작용이 doxazosin-GITS에서 낮은 빈도로 발생하였지만 doxazosin의 두 가지 제형의 차이에 따른 부작용의 종류는 명백한 차이가 없었다.

Alfuzosin 또 다른 속효성제제로서 alfuzosin은 quinazoline 유도체이며 선택적 알파-1-차단제이다. Alfuzosin은 1일 7.5 mg (2.5 mg 씩 3회)을 사용하며 요속과 빈뇨증상을 개선시키지만 쇠약감, 어지럼증, 두통, 기립성 저혈압 등의 부작용 발생빈도가 약간 높은 편이나 최근에는 지연방출형으로 개발·사용되고 있어 이런 부작용 발생이 감소하였다. Jardin등⁵⁾은 518명의 전립선비대증 증상이 있는 환자를 대상으로 한 대규모의 다기관 위약-대조군 연구에서 위약, alfuzosin 7.5 또는 10mg/day를 6개월간 투여한 후 alfuzosin의 효과를 보고하였다. Boyarsky 증상점수로 평가하였을 때, alfuzosin 투여군에서 위약군에 비해 의미 있는 폐색 및 자극증상 점수의 호전을 보였으며, 급성 요폐의 발생률도 alfuzosin 투여군에서 더 낮게 나타났고 (0.4% vs 2.6%, $p=0.04$), 6개월까지 alfuzosin을 투여한 군에서 평균 요속은 더 증가하였으며 ($p<0.05$), 잔뇨는 더 감소하였다고 보고하였다 ($p<0.017$). Alfuzosin으로 인한 임상적인 호전은 6주후 뚜렷하였으며, 30개월까지 유지되었다고 보고하였다. Alfuzosin은 장기투약시에도 환자들의 순응도가 높다.

Tamsulosin 알파-1A-차단제로서 혈관 내에 존재하는 알파-1B-수용체보다는 전립선, 방광경부, 요도에 풍부하게 존재하고 있는 알파-1A-수용체 아형에 더 높은 친화성을 나타내며 알파-1A-수용체는 전립선 알파-수용체의 70%정도를 차지한다.

다. 알파-1A-수용체대 알파-1B-수용체의 결합 친화성의 비율을 전립선선택비율이라고 하는데 tamsulosin이 29이고 prazosin, terazosin, doxazosin 등은 1이하이다. 그래서 다른 2세대 알파-1-차단제에 비해 저혈압을 유발하거나 고혈압치료제 병용 투여시 혈압저하를 더욱 악화시키는 부작용이 아주 적어 심각한 저혈압이나 어지럼증 없이 배뇨증상을 개선시키며, 치료시작시에 terazosin, doxazosin 등과 같은 알파-1-차단제에서 시행해야하는 용량 조절이 필요 없다. 하루 1회 복용(0.4-0.8 mg)시 doxazosin이나 terazosin과 비슷한 효과를 보이며 혈압에 영향을 주지 않아서 고혈압치료제인 nifedipine, enalapril, atenolol 등과 같이 사용할 수 있고 기립성 저혈압을 유발하지 않기 때문에 하루 중 어느 때나 복용할 수 있다. 2세대 알파-1-차단제를 자기 전에 복용하는 이유는 혈중농도가 가장 높을 때에 어지럼증이나 저혈압의 발생 가능성이 높으므로 이 시간에 취침함으로써 부작용을 방지할 수 있기 때문이다.

Schulman⁶⁾은 전립선비대증을 시사하는 하부요로증상 환자 355명에게 tamsulosin 0.4 mg, 3년까지 투여하여 요속은 기저치 보다 0.7-1.8 ml/sec 증가하고 최대요속이 11.5-12 ml/sec로 유지되었고 Boyarsky 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 알파-blocker에 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. 최근 보고에서 사정장애가 있는 환자가 그렇지 않은 환자에 비해 증상 호전의 정도도 약간 더 좋고 약을 중단하는 경우도 더 적다고 보고하고 있다. 방광벽비대에 대한 연구가 있었는데 12주간 tamsulosin을 투여하고 초음파로 측정한 방광무게를 비교하였을 때 placebo에 비해 월등히 방광벽비대를 줄일 수 있었다고 한다.

(2) 5알파-환원효소 억제제

전립선은 안드로겐 의존성으로 성장, 발달, 분화, 기능을 위해 디하이드로테스토스테론 (DHT, dihydrotestosterone)을

필요로 하는데 전립선내에서 테스토스테론은 5알파 환원효소에 의해 DHT로 바뀐다. DHT는 나이가 들거나 혈중 테스토스테론이 감소하여도 증가하지 않으며, 전립선비대증이 있는 경우에도 증가하지 않는다. DHT는 우선적으로 목표가 되는 세포의 안드로겐 수용체에 결합하고 이런 DHT-안드로겐 수용체 복합체의 형성은 전립선의 과성장을 촉진시키는 안드로겐의 기능에서 핵심적인 역할을 담당한다. 일부 안드로겐 의존조직에서 사춘기이후에 안드로겐 수용체가 감소되는 양상을 보이나, 노년층의 전립선이나 전립선증식증에서는 이런 수용체 감소현상이 일어나지 않으므로 안드로겐 의존적 성장이 지속된다.

5알파 환원효소 억제제에는 1형과 2형 두 가지가 있으며, 2형이 정상 전립선의 발달과 노년의 전립선 비대에서 중요한 역할을 담당하며 대표적인 2형 5알파-환원효소 억제제가 finasteride이다. Finasteride는 안드로겐 수용체를 차단하지 않는 특징이 있으며, 동물실험에서 전립선 용적을 64%까지 감소시키는 효과가 있음이 보고되었다. 인체에서는 finasteride가 전립선내 DHT를 90% 이상 감소시킨다는 보고가 있으며, 매일 5mg씩 3개월간 투여하였을 경우 전립선 용적을 18%, 6개월간 투여하였을 경우 28% 감소시킨다는 보고도 있다.⁷⁻⁹⁾ Finasteride는 주로 간질증대보다는 선증대에 효과가 있기 때문에 비교적 용적이 큰 전립선비대증에 효과적이며, finasteride를 12개월 복용시 PSA를 원래의 1/2로 낮출 수 있으므로 전립선암 선별검사나 전립선암 환자의 PSA 변화 측정에 영향을 미칠 수 있다.

최근 완료된 MTOPS trial은 전립선비대증의 진행에 있어 내과적 치료의 장기적인 효과를 연구한 결과로 2002년 McConnell⁹⁾에 의해 AUA annual meeting에서 공개되었다. 이중맹검 무작위 다기관 연구로 진행되었고 3047명의 환자를 대상으로 placebo, doxazosin, finasteride 혹은 doxazosin과 finasteride의 병용요법을 시행하고 평균 5년간 관찰하였다. 대상 환자의 15%는 전립선용적이20cc 이하였고 17%는 50cc 이상이었다. 1년까지의 결과는 기존의 VACS나 PREDICT 결과와 유사하지만 5년까지의 결과는 위약군을 제외한 모든 군에서 전립선비대증의 임상적 진행을 감소시킬 수 있었다. 이 연구에서 전립선비대증의 진행은 AUA 증상점수가 4점 이상 증가하거나 요폐, 요실금, 신부전, 재발성 요로감염이 있는 경우로 정의하였고 전체적으로 모든 군에서 350명이 이 중의 한 가지에 해당하여 병이 진행된 것으로 판단되었다. 이중 78%가 증상점수의 상승, 12%가 요폐, 9%가 요실금, 1%가 요로감염으로 인해 병이 진행되었고 신부전은 없었다. 병용요법은 모든 면에서 병의 진행을 예방하고 늦추는데 있어 단독 투여군에 비해 우월하였고 대조군에 비해 진행률을 67% 감

소시켰다. 요폐와 수술로의 전환률은 finasteride 단독투여군의 경우 병용투여군 만큼 효과가 있었으며 요속에 있어 모든 군이 증가하였지만 병용투여군이 단독투여군 보다 월등하였다. 전립선용적은 placebo와 doxazosin 군에서 연간 4.5%씩 증가하였지만 finasteride와 병용투여군에서는 각각 13%, 16% 감소하였다. 결론적으로 병용투여가 일부 환자에서는 증상과 요속, 임상적 병의 진행을 늦추는 데는 적절한 치료로 주장되었다.

2. 과민성방광 (Overactive bladder)의 약물요법

과민성방광은 요절박증후군(urge syndrome) 혹은 요절박-빈뇨증후군(frequency-urgency syndrome) 이라고도 하는데 세계 요실금 학회에 따르면 지연시키기 힘든 요절박으로 절박성요실금의 동반 여부와는 상관없이 빈뇨, 야간뇨가 흔히 동반되는 것이라 정의하고 있다.

과민성방광의 이상적 치료법은 근본적인 원인을 제거하는 것이지만, 원인을 정확히 알 수 없거나 근본적 원인치료가 힘든 경우가 많다. 따라서 방광의 수축을 억제하거나, 방광의 감각을 둔화시킴으로 과민성방광을 치료하는 방법이 흔히 사용되는데 그 중 가장 보편화된 방법이 약물치료이다. 약물치료는 효과가 불완전하고 부작용을 동반하지만 간단하고, 덜 침습적인 치료방법으로 과민성방광 치료로 가장 많이 사용된다.

1) 과민성방광의 진단

진단을 위하여는 최소한 증상을 평가하고 신체검사를 하고 소변검사를 시행하여야 한다. 일단 요로감염이 제외되면 대부분의 경우 환자의 증상을 토대로 working diagnosis를 내릴 수 있다. 이외에 요도증후군, 간질성방광염, 방사선방광염, 방광상피내암 등도 유사한 증상을 나타내므로 적절한 검사로 감별해야 한다.

(1) 증상의 평가

일반적으로 빈뇨, 절박뇨 및 절박성요실금이 과민성방광의 전형적인 증상이지만 증상이 항상 진단에 부합할 수는 없다. 예를 들어 복잡성요실금을 가진 환자도 요실금을 방지하기 위해서 배뇨를 자주 하게 된다. 신경질환, 대사성질환, 약물복용 등과 같이 원인이 될 만한 요소를 찾아보도록 한다. 빈뇨의 횟수, 절박뇨, 절박성요실금의 정도나 횟수 등은 환자와의 면담을 통해 기억을 유추하여 알 수 있지만, 정확한 것은 환자로 하여금 배뇨일지를 기록하게 하는 것이다. 배뇨일지에서는 배뇨 때마다 시간과 양을 적고 절박뇨를 느끼거나 요

실금이 있을 때마다 기입하도록 한다. 이는 test-retest 분석에서 재현성이 높아 신빙성이 있다. 과민성방광의 증상 중 빈뇨가 가장 흔하지만 야간빈뇨는 특히 파괴적이라 할 수 있다. 증상의 정도와 삶의 질에 대한 평가를 측정하기 위해서 재현성이 높고 신빙성이 있는 설문지의 사용이 보편화되고 있다.

(2) 신체검사

복부검사로 팽창된 방광의 유무를 보고 회음부와 하지의 신경학적 검사, 그리고 여자의 경우 골반검사를 시행하고 남자의 경우 외성기 및 전립선검사를 시행하는 것이 바람직하다.

(3) 소변검사

요로감염의 경우 변화된 방광 감각이 과민성방광의 증상과 유사하다. 혈뇨, 단백뇨, 등이 있을 경우 좀 더 자세한 검사가 필요하다.

(4) 잔뇨측정

물론 모든 환자에서 잔뇨를 측정할 필요는 없다. 배뇨시의 증상과 재발성 요로감염이 있는 노인이나 신경학적 질환과 동반된 배뇨장애가 있는 경우, 배뇨근 수축력의 감소나 방광출구폐색으로 인한 요배출장애를 보이는 경우는 측정할 필요가 있다.

2) 약물치료

무스카린 수용체는 뇌, 평활근, 분비샘 등 체내에 널리 분포되어 있는데, 약리학적으로 5가지 무스카린 수용체가 현재까지 증명되어있다(M1-M5). 인체 방광 평활근에는 M2(60-80%)와 M3(20-40%)가 존재하는데, M3 수용체를 통한 방광수축의 기전이 비교적 잘 밝혀져 있다. 방광수축은 M3 수용체를 통하여 phospholipase C가 활성화되고 이어 IP3(inositol triphosphate)를 통한 세포내 칼슘의 증가로 직접적 방광수축을 일으킨다. 한편 M2는 베타-아드레날린 수용체를 통한 평활근 이완을 억제함으로 수축작용에 관여할 것으로 여겨진다. 신경절전 수용체(presynaptic receptor)로는 항진적 작용을 하는 M1수용체와 억제적 작용을 하는 M2/4 수용체가 알려져 있으나 아직 작용기전 등 연구가 더 필요하다. 과민성방광의 치료에는 항무스카린제가 주로 사용되고 있는데, darifenacin을 제외한 모든 항무스카린제들은 무스카린 수용체 아형에 선택적이지 않다(non-subtype selective).

Flavoxate(스파게린 정) 직접 방광평활근에 억제 작용을 하나 항콜린 작용은 없다. 200 mg을 하루 3회 복용하는데, flavoxate 1200 mg투여군과 oxybutynin 15 mg 투여군이 비슷한 임상 효과를 보인다고 보고도 있지만 위약과 뚜렷한 차이

가 없다는 상반된 결과도 있다. 일반적으로 부작용은 적은 약물로 알려져 있다.

Imipramine hydrochloride(이미프라민 정) 삼환계 항우울제로 전신적 항콜린 작용과 세로토닌 재흡수 방해작용이 있으나, 방광의 과민성에 관여하는 기전은 아직 불명명하다. AHCPR guideline에 의하면 3가지 무작위 대조군 연구를 종합한 결과 치유율 31%, 절박 요실금 감소율 20 - 77%, 부작용 0-70% 였다고 한다. 일반적으로 25 mg을 하루 1-3 회 복용한다. MAO 억제제와 병용 투여하면 심부정맥 발생위험도가 증가하므로 주의가 요구된다.

Propiverine(비유피-4) 항콜린 작용과 칼슘이온채널 차단작용을 가지는데 흡수가 빨라서 일차 대사율도 높다. 대개 20-40 mg을 하루 한 번 복용한다. 본 약제는 기존의 약제가 1일 2-3회 복용하던 것에 비해 1회의 복용으로 효과를 충분히 나타낸다는 장점이 있다. 1997년 일본에서 연구된 바에 의하면 평균 56.2세의 여성 요실금 환자(절박성 및 복합성요실금) 127명에게 20-40 mg을 8주간 투여한 결과 절박성요실금의 현저한 개선을 포함한 개선은 61.1%, 약간 개선 이상은 83.3%, 혼합성요실금의 현저한 개선을 포함한 개선은 73.5%, 약간 개선 이상은 94.1%에 달한다고 하였다. 또한 부작용의 발현율은 14.2%로 구갈과 변비가 주종을 이루었다. Madersbacher 등¹⁰⁾의 보고에 의하면 366명의 환자를 대상으로 propiverine을 oxybutynin, 위약과 무작위 이중맹검 비교하였는데 빈뇨 18.3% 감소, 절박뇨 횟수 32.6% 감소, 구갈 빈도는 53%로 oxybutynin의 67%에 비하여 낮았으며 그 정도도 약하였다. 또한 치료 기간 내내 propiverine을 복용하였던 군은 다른 군에 비해 tolerability도 높았다. 척추손상으로 인한 신경인성방광 환자에 투여하여 방광용적의 증가 (262 ml → 366 ml), 첫 방광수축이 일어날 때까지의 방광용적의 증가, 방광유순도의 현저한 호전을 보였으며 63%의 환자에서 주관적 호전을 보였다. 잔뇨는 약 37 ml 증가하였고 구갈은 37%에서 발현되었다. 국내에서도 본 약제에 대한 연구가 있었는데 61명에게 4주간 투여하여 자각증상은 34%가 감소하였고 요량은 54% 증가, 빈뇨 회수는 33% 감소, 야간빈뇨 회수는 43%가 감소하였으며 부작용은 14.8%에서 나타났고 이중 구갈이 5건으로 가장 많았다고 하였다.

Oxybutynin(디트로판) 강력한 항무스카린 작용을 가지는데, 어느정도 M3, M1 수용체 특이적이다. Oxybutynin은 직접적 평활근 이완작용과 국소적 마취작용도 가지며, 방광보다 침샘에 더욱 높은 친화도를 보인다. AHCPR guideline 에

서는 6가지 무작위 대조군연구를 분석하여 치유율 28-44%, 절박요실금 감소율 9-56%, 부작용 2-66%, 탈락률 3-45%를 보고하였고, Madersbacher 등(1999, *BJU Int*)은 빈뇨 19.1% 감소, 절박뇨 빈도 24.2% 감소를 보고하였고, 구갈 빈도는 환자의 67%라고 하였다. 성인 권장 용량은 5 mg 하루 3-4회이고, 용량에 비례하여 부작용의 빈도가 증가하는데 구갈이 가장 흔하고, 변비, 졸음, 시야흐림 등이 나타날 수 있다. Kelleher 등¹¹⁾은 18.2% 의 환자만이 6개월 이상 약물치료를 지속할 정도로 장기간 치료시 약물 투약 중단이 많았다고 하였고, 가장 흔한 중단 원인은 부작용이었다고 하였다. 구갈 등의 부작용은, oxybutynin으로 대표되는, 항무스카린제의 장기투여를 저해하는 가장 큰 걸림돌이다. 최근에는 지속형 경구투여제(Ditropan XL)가 개발되어 쓰이고 있는데, 삼투압을 이용하여 24시간 동안 일정속도로 약물이 방출되게 하는 방법으로 1998년 12월 FDA 승인을 받았다. Anderson 등¹²⁾은 Ditropan XL을 oxybutynin 일반 제형의 효과와 비교한 결과 절박 요실금 감소율은 각각 88%, 84%로 비슷했으나, 중등도 이상의 구갈은 25%로 일반제형의 46%보다 낮았다고 보고하였다. 전체적 구갈빈도도 68%로 일반제형의 87%보다 낮았다고 하였다. 지속형 약물의 장점은 하루 한 번 투여로 간편하고, 하루 중 약물의 혈중 농도가 안정적이며, 위장관 근위부에서 적게 흡수되어 부작용이 적다는 점이다.

Tolterodine(디트루시톨) 침샘에 비해 방광 작용이 상대적으로 강하며 1998, 3월 FDA 승인을 받았다. Abrams 등¹³⁾은 tolterodine과 oxybutynin의 비교연구에서 빈뇨 감소가 21% 대 19.5%로 비슷했고, 절박성 요실금 감소는 47% 대 71%로 tolterodine이 떨어졌으나, 구갈의 빈도는 39% 대 78%로 tolterodine이 우수하였다고 보고하였다. 4가지 임상 연구를 종합한 결과 tolterodine은 oxybutynin에 상응하는 치료효과를 가지나 oxybutynin보다 부작용이 적어 치료 순응도가 높다고 했고, 12개월의 장기치료에서도 85% 이상의 환자에서 만족할 만한 치료순응도를 보였다고 하였다. 국내의 무작위 이중맹검 다기간 연구에서, 228명의 불안정 방광증상을 가진 환자에서 8주간 tolterodine 2mg b.i.d와 oxybutynin 5mg b.i.d로 치료 한 결과 1일 평균 배뇨횟수는 tolterodine 투여군이 18.7% 감소로, 15.3% 감소한 oxybutynin 투여군과 별차이는 없었고 1일 평균 요실금 횟수도 각각 65.4%와 52.0% 감소하였다. 전체적으로 tolterodine은 oxybutynin에 상응하는 효과를 나타내었다. 가장 흔한 부작용으로는 구갈이었는데, tolterodine 투여군이 34.8%로 oxybutynin 투여군의 62.6%보다 뚜렷이 적었다. 이외의 부작용으로는 두근 모두 4%의 환자에서 소화불량, 복통 및 두통 등을 호소하였다. 권장 용

량은 1-2 mg 하루 두 번 복용이다.

Darifenacin M3 항무스카린 수용체 특이적 차단제로 개발되었는데, 임상 연구가 진행 중이다. 18명의 환자를 대상으로 한 위약 대조군 연구에서 10 mg 하루 한번 투여시 요역학검사에서 호전은 있었으나, 구갈이 뚜렷하다고 했다. Darifenacin 투여시 인지기능이나 심박수 등에는 변화가 없었다.

결 론

비뇨기계의 혼한 배뇨증상을 야기하는 대표적인 질환인 전립선비대증의 치료는 환자의 삶의 질을 높이는데 주안점을 두고 있으며 알파차단제의 투여로 많은 효과를 보인다. 그러나 전립선비대증은 진행성 질환이며 PSA치가 높거나 전립선 용적이 큰 경우 요폐와 수술로 치료의 전환 가능성이 높다. 5-알파 reductase inhibitor의 병용투여는 단기간에는 큰 효과를 보지 못하지만 장기적으로 사용할 경우 특히 전립선 용적이 큰 경우는 효과를 기대할 수 있다. 과민성방광은 항무스카린제의 개발로 약물치료에 있어 큰 효과를 보고 있다. Propiverine XL, Ditropan XL, Detrusitol XL과 같은 1일 1회 복용 약제가 부작용을 감소시키고 순응도를 높이는 한 방법으로 사용되고 있으며 새로운 항무스카린제와 더불어 다른 기전을 가지는 많은 약제가 개발되어 시장에 나올 것으로 보인다.

참고문헌

1. Hieble JP, Bylund DB, Clarke DE, Eikenburg DC, Langer SZ, Lefkowitz RJ, et al. International Union of Pharmacology. X. Recommendation for nomenclature of alpha 1-adrenoceptors: consensus update. *Pharmacol Rev* 1995;47(2):267-70.
2. 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;148:1467-74.
3. Lepor H, Williford WO, Barry MJ et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both on benign prostatic hyperplasia. *NEJM* 1996;335:533-9.
4. Fawzy A, Hendry A, Cook E, Gonzalez F. Long-term (4 year) efficacy and tolerability of doxazosin for the treatment of concurrent benign prostatic hyperplasia and hypertension. *Int J Urol* 1999;6:346-54.
5. Jardin A, Bensadoun H, Delauche-Cavallier MC et al. Long term treatment of benign prostatic hypertrophy with alfuzosin: a 12-18 month assessment. *Br J Urol* 1993;72:615-20.
6. Schulman CC, Cortvriend J, Jonas U et al. Tamsulosin: 3-year long-term efficacy and safety in patients with LUTS suggestive of NPO: Analysis of a European, multinational, multicenter, open-label study. *Eur Urology* 1999;36:609-20.
7. Geller J. Effect of finasteride, a 5-alpha reductase inhibitor and prostate tissue androgens and prostate specific antigen. *J Clin Endo Meta* 1990;71:1552-5.
8. Stoner E. The clinical development of a 5-alpha reductase inhibitor, finasteride. *J Steroid Biochem Mole Biol* 1990; 37: 375-8.
9. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL, Dixon, CM, Kusek JW et al. The Long-Term Effect of Doxazosin, Finasteride, and Combination Therapy on the clinical Progression of Benign Prostatic Hyperplasia. *NEJM* 2003;2387-98.
10. Madersbacher H, Halaska M, Voigt R, Alloussi S, Hofner. A placebo-controlled, multicentre study comparing the tolerability and efficacy of propiverine and oxybutynin in patients with urgency and urge incontinence. *BJU Int.* 1999; 84(6):646-51.
11. 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(9): 988-93.
12. Andersson KE, Appell R, Cardozo LD, Chapple C, Drutz HP, Finkbeiner AE, Haab F, Vela Navarrete R. The pharmacological treatment of urinary incontinence. *BJU Int* 1999;84(9):923-47.
13. Abrams P, Freeman R, Anderstrom C, Mattiasson. Tolterodine, a new antimuscarinic agent: as effective but better tolerated than oxybutynin in patients with an overactive bladder. *Br J Urol.* 1998;81(6):801-10.