

하부요로증상/ 전립선비대증 일차 치료의 최근 경향

정 희 창

영남대학교 의과대학 비뇨기과학교실

Current Trend of the Primary Treatment in Lower Urinary Tract Symptom / Benign Prostatic Hyperplasia

Hee Chang Jung

*Department of Urology, College of medicine,
Yeungnam University, Daegu, Korea*

—Abstract—

Clinical benign prostatic hyperplasia (BPH) is a multifaceted phenomenon that is due to prostatic and bladder influences as well as nonurological causes. It is also important to differentiate between the more common voiding or obstructive symptoms as well as the more bothersome storage or irritative symptoms. Lower urinary tract symptoms (LUTS) and BPH may be two separate conditions with different underlying pathologies. However, they are often treated incorrectly as one entity. Both conditions are very common and they represent chronic conditions of the aging male. They are often associated with a significant reduction in the patients' quality of life. Although these are not new conditions, there have been enormous changes in the methods of assessing and managing the patients with these conditions.

This review describes some of the influential studies in this area and the current trends of the primary treatment for LUTS/BPH.

Key Words: Lower urinary tract symptoms, Benign prostatic hyperplasia, Medical treatment

서 론

하부요로증상 (Lower urinary tract symp-

toms: LUTS)과 전립선비대증 (benign prostatic hyperplasia: BPH)은 서로 다른 병인에 의한 것인지는 알 수 없지만, 종종 하나의 상태로

책임저자 : 정희창, 대구광역시 남구 대명5동 317-1, 영남대학교 의과대학 비뇨기과학교실
Tel: (053) 620-3692, Fax: (053) 627-5535, E-mail: junghe@ynu.ac.kr

취급하여 치료하게 된다. 이 두 경우는 남성에서 매우 흔하게 발생하며, 특히 나이와 비례하여 증가하며 삶의 질에도 심각한 영향을 주게 된다. 비록 LUTS와 BPH가 새로운 개념은 아니지만, 이런 환자들의 평가와 치료에 있어 많은 변화가 있어 왔다. 이에 이런 환자들의 치료에 있어서 최근 경향을 살펴보고자 한다.

본 론

1. LUTS/BPH 란?

전립선확장 (benign prostatic enlargement)에 2차적으로 따르는 하부요로증상을 가진 남성들에게서 약물과 수술 치료의 수가 급증하고 있다. 전립선비대증은 병리학적인 진단이지만 임상적으로 양성 전립선 질환에 따르는 하부요로증상과 관련되어서 사용된다. 하부요로증상이라는 단어는 남성요로증상을 전립선 같이 어떤 함축된 특정 장소에서 기원되는 것에서 분리하기 위해 1994년에 소개된 포괄적인 용어이다.¹⁾ 지금 하부요로증상이 저장, 배뇨, 배뇨 후 증상과 같은 모든 요로증상을 포함하는 국제적인 용어임이 인정되고 있으며, 이 용어는 Wein²⁾에 의해 제안된 분류법과 잘 연관되어 있다.

2. BPH 치료 방식의 변화

배뇨증상이 저장(자극)증상보다 더 흔하며, 배뇨증상에 의한 환자들의 괴로움이 상대적으로 작은 것으로 보고되고 있다.³⁾ 저장증상, 특히 실금의 동반유무와 상관없는 급박뇨와 야간뇨는 환자들이 가장 괴로워하는 증상이다. 저장증상은 최근 크게 과민성 방광 (overactive bladder, 이하 OAB) 증상을 포함되어 있으며, 이는 모든 환자에서 그런 것은 아니지만 기저

배뇨근 과활동성과 연관 있다.

3. 환자에 대한 적절한 치료의 인식의 변화

의사가 환자들과 대면했을 때 스스로 치료의 목적이 무엇인지 물어보는게 중요하다. 과거에는 비뇨기과 의사들이 치료를 결정할때 요류의 흐름, 잔뇨, 요역동학변화와 같은 기계적인 면에 집중하였으며, 환자의 증상에는 관심이 적었는게 사실이다. 따라서 현재의 LUTS/BPH 치료의 첫 목표는 질환의 영향을 줄이며 (특히 증상), 질환과 연관된 합병증을 감소시키며, 가능한 치료와 연관된 부작용을 피하는 점등에 주안을 두고 있다.

1) 동반질환

하부요로증상의 위험을 증가시키는 동반질환에 대한 연구에 따르면 체질량계수 (body mass index, BMI)와 허리/엉덩이 둘레 비율, 그리고 생활습관 (술, 담배)이 어느 정도 하부요로증상의 위험도를 증가시키며 당뇨, 뇌졸중, 관절염과도 연관이 있다고 하였다.⁴⁾ 또한 하부요로증상, 나이 그리고 독립적인 성기능장애와의 강한 연관성도 증명되었다.⁵⁾ 최근에 많은 수의 심혈관계질환, 대사 및 내분비요소가 하부요로증상의 진행과 연관이 있다는 것이 드러났다.⁶⁾ Baltimore longitudinal study of aging결과에 의하면 2형 당뇨 또는 fasting glucose 상승이 있는 환자들에서 BPH의 위험이 2~3배 더 높은 것으로 나타났다.⁷⁾

2) 환자 평가의 변화

하부요로증상이 있는 환자를 평가하는 것의 목적은 질환이 진행되는 정도를 아는 것과 질환과 환자 증상의 심한 정도를 알기 위함이다.⁸⁾

또한 다른 가능한 진단을 배제하는 것과 전립선비대증으로 이미 발생한 더 심한 합병증을 아는 것이다.⁹⁾ Olmsted county survey, MTOPS (medical therapy of prostate symptoms) 연구와 많은 다른 연구가 전립선비대증 진행과 관련된 요소는 다음과 같다. 70~79세 남자에서 급성요폐가 오는 빈도는 40~49세보다 8배 높으며, 최고요속 ≤ 12 ml/s 는 급성요폐의 빈도를 4배 증가시킨다. 그리고 중증도에서 심한 증상(국제전립선증상점수 7점 초과)을 가진 남자는 급성요폐의 위험이 3배 높으며, 기초 검사에서 많은 배뇨 후 잔뇨를 가진 환자는 증상 악화의 위험과 연관이 있고 급성요폐의 가능성이 있다. 또한 전립선 크기가 30 ml 이상인 환자는 급성요폐의 위험이 3배 높고 전립선 관련 수술의 위험이 높다고 하였다. 전립선비대증의 진행은 증상 악화와 연관이 있으며, 전립선특이항원 (prostate specific antigen, PSA) ≥ 1.5 ng/ml은 전립선비대증의 진행 위험의 증가와 연관이 있는것으로 알려져 있다. 그리고 PSA 는 전립선 크기를 대별할 수 있으며, 전립선 크기가 30 ml 이상인 환자들을 알아내는 PSA 역치는 50~59세 는 1.4 ng/ml 이상, 60~69세 는 1.5 ng/ml 이상, 70~79세는 1.7 ng/ml 이상으로 알려져 있다.

3) 관찰요법: 생활습관에 대한 치료

낮은 전립선 증상 점수(국제전립선증상점수 7점 이하)를 가진 환자들에게는 그들의 증상이 일반적인 노인 환자에서 흔히 일어나는 것이고, 진행이 느리며 전립선암의 원인이 되지 않는다는 것에서 환자를 안심시킬 수 있다. 게다가 삶의 방식과 요로 증상을 악화시키는 약제가 납득할만한 증상점수로 나타났다.¹⁰⁾

4. 약물치료: 환자와 의사 모두를 위한 최선의 치료

1990년대 초 고혈압을 치료하기 위해 소개된 많은 비특이적 old alpha-blocker들이 있었지만, 이 약물들은 LUTS/BPH의 치료에 효과적이었으나 특히 기립성 저혈압, 어지럼증과 같은 중대한 부작용과 연관되어 있었다. 1990년대 동안 많은 수의 특이적 alpha-blocker들과 2가지의 5-alpha reductase inhibitor (ARI) 약제가 개발되었다.

1) 일차약물치료

대부분의 약물치료는 일차적 치료방법으로써 일반 개업의들에 의해 특히 alpha-blocker와 5-ARI 사용으로 시작된다. 주로 증상에만 기반해 특별한 조사 없이 시작한다. 약물요법은 증상이 있는 환자에 대한 합리적인 선택방안이나 체계적인 문진, 증상점수와 복부, 생식기, 전립선에 대한 검사 및 간단한 요검사는 모두 함께 이루어져야만 한다.¹¹⁾ 국제전립선증상점수와 같은 증상 점수는 진단을 더 정확히 하고자 함이 아니라 만족할 만한 반응이 있는가를 확인하기 위함이며, 약물치료 후에 반복해서 평가할 수 있는 좋은 기준을 제공한다. 배뇨일기는 야간빈뇨나 비정상적인 수분섭취가 있는 환자를 평가하기에 특히 유용하게 쓰이고 있다.

2) 약물치료법

(1) Alpha-blockers

Prozolin과 indoramin과 같은 초창기 alpha-blocker는 증상을 완화시키는 데는 효과적이었지만 높은 부작용 빈도의 측면이 있었다. Terazosin과 doxazosin, 그리고 최근 전립선에

특이적인 alfuzosin과 tamsulosin의 등장으로 인해 이전의 약물과 동등한 증상 개선과 함께 부작용의 측면에서 현저한 목표의 달성이 있었다. Alpha-blocker 간의 차이를 명확하게 하기는 어렵다. Alfuzosin과 같은 약제는 어떤 특이한 α -blocker subtype을 억제하는지 분명히 밝혀지지 않은 상태로 요도와 전립선에 특이성을 가지고 있는 것으로 보이는 반면, tamsulosin과 같은 약제는 우선적으로 alpha 1a과 1d subtype을 우선적으로 차단하는 것과 같은 매우 큰 특이성을 나타내었다.

(2) 5-ARI 약물간의 비교

5-alpha reductase enzyme을 억제할 수 있는 두 개의 약제가 있다. Finasteride는 오직 type II 5-alpha reductase enzyme을 억제하는 반면에 dutasteride는 type I과 type II 둘 다 억제한다. 이런 측면에 있어서 효과 및 안전성의 임상적 영향 차이는 아직 논쟁 중이다. Finasteride 약물의 초기 연구에서 증상점수의 개선과 요류의 증가 둘 다에서 유익한 개선이 이루어졌으나 이 효과는 6개월이 소요된다고 보고되었다. 이것은 dihydrotestosterone이 70%까지 감소한 것과 연관되어 있다.¹²⁾ 후기의 연구 중 특히 PLESS 연구에서 finasteride는 위약군과 비교했을 때 급성요폐 발생의 상대적 위험을 현저히 감소시켰으며, 수술의 필요성도 감소시켰다.¹²⁾ 1998년에 두 번째 5-ARI로 dutasteride가 출시되었다. 이 약물은 type I과 II enzyme을 모두 차단(dual inhibition)하는 것으로, dihydrotestosterone (DHT)을 90%까지 감소시키고 (finasteride: 70~75%), 약물의 효과가 finasteride보다 더 빠른 것으로 알려져 있다. Dual inhibition의 잠재적 이득중 한가지

는 전립선암의 위험도를 더욱 감소시킨다는 점으로 보인다.¹³⁾

(3) Alpha-blockers와 5-ARI 병합요법의 장점

MTOPS study의 연장 연구인 4년간의 연구는 alpha-blocker인 doxazosin과 5-ARI인 finasteride의 병합요법 혹은 위약군을 비교하는 연구였다.¹²⁾ 이 연구는 증상의 개선과 요류의 증가와 관계되어 병합요법이 단독요법보다 우수하다는 것을 보여주었다. 이 연구 중 더욱 중요한 점은 BPH 치료시 진행비율이 감소했다는 점이고 특히 병합요법에서 그러했다는 점이다. 가장 흔한 진행의 형태는 증상의 악화(국제전립선증상 점수 4점 이상 증가)이며 병합요법과 각각 약제의 단독요법으로 전립선비대증 진행이 감소되었다. 그리고 추가적으로 병합요법과 finasteride 단독요법은 급성요폐로의 진행의 감소와 수술 필요성의 감소를 보여주었다. Alpha-blocker와 5-ARI의 병합요법은 단독요법에 비해 효과적인 것으로 나타났으며 비록 doxazosin과 finasteride의 병합과 tamsulosin과 dutasteride의 병합이 가장 많이 조사되었지만 다른 두가지 약제의 어떤 조합도 작용을 하는 것은 거의 확실한 사실이다.¹⁴⁾

(4) 단독약물치료, 병합요법, 관찰 요법의 선택경향

Alpha-blocker와 5-ARI 둘 다 위약에 비해 증상점수와 요류를 개선시킨다. 개선의 정도와 증상개선의 속도는 alpha-blocker가 5-ARI에 비해 훨씬 더 크며, 요폐 혹은 수술로의 진행을 억제하는 것은 5-ARI가 더 우월하다. 그러므로 개개인의 환자에게 치료를 선택할 때에는

증상의 유무와 그 심한 정도 그리고 특히 그들의 불편함이 초기치료에 적용되어야 하고, 진행에 있어 위험인자의 유무가 의사 환자 모두에게 적절한 치료 선택으로 유도되어야 한다. 극단적으로 단순화해서 'bother'는 alpha-blocker의 필요성을 가리키는 것이고 'risk of progression'은 5-ARI를 시사하는 것이다. Bother와 risk의 공동존재는 병합요법을 가리키는 것이다. 추가로 여러 개의 위험인자가 있는 환자이지만 불편한 증상이 거의 없고 현재 치료를 받지 않는 환자와 논의를 해야만 하며, 5-ARI 단독요법의 가치를 고려하게 해야될 필요가 있다. 만약 진행의 위험인자가 없는 사람이라면 경증의 증상이 있고 불편함이 거의 없는 환자는 단지 생활습관 개선의 충고가 필요하다.

3) 진행위험을 알 수 있는 다양한 인자

BPH는 진행성 질환이며 진행할 수 있고 위험을 예측하는데 도움을 주는 인자는 symptoms, bother, flow rate, age, prostatic volume, PSA, residual volume, inflammation 등이다.

4) 5-ARIs와 전립선암의 예방

몇몇 5-ARI의 LUTS/BPH placebo-controlled trial들에서 치료받는 군들이 위약군들에 비해 새로운 전립선암의 발생에서 현저한 감소가 있었다는 점이 밝혀졌다. 이는 PCPT (prostate cancer prevention trial) study에서 밝혀졌으며, 전립선암의 발생이 finasteride 치료군이 위약군에 비해 약 25%감소를 보였다.¹⁵⁾ 그러나 이러한 현상은 National Institutes of Health study에서 주로 전립선 용적의 감소의 효과로 인한 것이라고 알려졌으며,¹⁶⁾ 전립선암의 억제

에 대한 dutasteride의 REDUCE study의 결과는 2009년에 기대되고 있다.

5) 남성 LUTS 환자에서 항콜린성 약물 (anticholinergics)의 안전성

LUTS와 BPH에 대한 새로운 개념의 병합요법은 대개 자극 혹은 저장증상으로 고통 받는 사람들을 위해 alpha-blocker에 antimuscarinic agent를 같이 사용하는 것이다. 최근 다기관, 이중맹검 연구에서 국제전립선증상 점수가 13점 초과이고 자극증상 점수가 8점 초과이며 상당한 저장증상을 호소하는 420명의 환자를 대상으로 한 연구에서 tamsulosin과 extended-release oxybutynin의 병합요법은 tamsulosin 단독요법보다 훨씬 더 효과적이고 tamsulosin 단독요법만큼 안전한 결과를 보였다.¹⁷⁾ 최근 연구 (TIMES study)에서 방광출구폐색을 시사하는 증상이 있는 남성에서 위약군, tamsulosin, tolterodine ER 단독요법군에 비해 tamsulosin, tolterodine ER 병합요법군이 LUTS의 개선에서 유의한 소견을 보였다.¹⁸⁾

6) Phytotherapy

이 요법은 몇몇 환자들에게서 선호되며 독일과 스페인과 같은 국가에서 널리 이용되고 있을 뿐만 아니라 영국의 건강식품가게에서 주요 시장을 형성하고 있다. 해가 된다는 증거도 거의 없고 증상을 개선한다는 분명한 증거도 없으며, 일부 환자에서 약간의 요속의 증가가 있는 것으로 보이지만 이는 단지 위약반응이라는 주장이 있다.

7) Intraoperative floppy iris syndrome

Intraoperative floppy iris syndrome (IFIS)은 iris

dilator muscle을 이완시켜 백내장 수술을 어렵게 한다. IFIS의 빈도는 낮지만 백내장 수술 시 안과의에게 중대한 문제를 가져 올 수 있는데, 이는 alpha-blocker 치료를 받는 환자에서 나타날 수 있다. Tamsulosin의 치료를 받는 환자에서 처음 보고가 되었지만 이제는 모든 alpha-receptor antagonist가 동공 수축을 일으킬 수 있다고 알려졌다.¹⁹⁾ 동공 길이에 대한 alpha-blocker의 영향은 투여 8시간 후에 사라진다고 밝혀져, 환자는 백내장 수술 몇 일 전부터 alpha-blocker를 중단해야 한다는 제안을 하기에 이르렀다. 그러나 대부분의 안과의는 몇몇 사례에서 IFIS가 alpha-blocker 중단 몇 주 뒤에도 일어날 수 있다는 보고가 있었기에 이 제안에 공감하지 않는다. 따라서 백내장 수술 전 alpha-blocker 중단의 시기나 기간에 대해 세계적으로 받아들여지는 권고안은 없다.

8) LUTS 치료에서 Phosphodiesterase

(PDE)-5 inhibitors

PDE-5 inhibitors는 음경의 해면체 조직내 평활근을 이완시키게 되는데 이것이 PDE-5 inhibitors 단독 또는 alpha-blocker와의 병합요법을 통한 LUTS를 완화시키는 기전이라 할 수 있다. 따라서 PDE-5 inhibitors가 발기부전을 치료할 뿐 아니라 동반된 LUTS에도 많은 도움을 주게 된다.²⁰⁾ 그러나 PDE-5 inhibitors의 꾸준한 단독 복용이 LUTS를 개선한다는 점은 아직 자료가 부족한 실정이다.

5. 새로운 약물치료

American Journal of Epidemiology에 따르면 NSAIDs가 BPH의 진행을 예방 또는 지연시킬 수 있을 것이라고 보고했다. 이는 BPH 환자들

의 조직검체에서 급성, 만성 염증소견이 흔히 관찰되므로 NSAIDs가 세포증식을 억제하고 전립선세포의 apoptosis를 유발하기 때문이라고 하였다. 또한 정기적인 NSAIDs 복용으로 요속, 전립선 크기 그리고 PSA 수치를 감소시킬 수 있다고 보고하였다.²¹⁾ 그리고 BXL628, vitamin D3 analogue가 50세이상의 남성에서 복용 12주내에 전립선 성장을 억제하는 효과를 나타낸다는 보고도 있다.²²⁾

결 론

LUTS/BPH 치료는 수명이 증가할수록 중요한 관심사가 될 것이다. 환자들의 충분한 상담과 진찰을 통해 각 개인에 가장 적합한 치료 방법을 결정하는 것이 가장 중요하지만, 환자들의 기대치를 완전히 충족시키는 것은 아직은 숙제로 남아있다.

참 고 문 헌

1. Abrams P. New words for old: lower urinary tract symptoms for "prostatism". *BMJ* 1994 Apr;308:929-30.
2. Wein AJ. Classification of neurogenic voiding dysfunction. *J Urol* 1981 May;125(5):605-9.
3. Abrams P. Detrusor instability in bladder outlet obstruction. *Neurourol Urodyn* 1985;4(4):317-28.
4. Seim A, Hoyo C, Ostbye T, Vatten L. The prevalence and correlates of urinary tract symptoms in Norwegian men: the HUNT study. *BJU Int* 2005 Jul;96(1):88-92.
5. Rosen R, Altwein J. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male

- (MSAM-7). *Eur Urol* 2003 Dec;44(6):637-49.
6. Parsons JK, Carter HB, Partin AW, Windham BG, Metter EJ, Ferrucci L, et al. Metabolic factors associated with benign hyperplasia: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Urol* 2006;175(suppl. 4):432-3 (#1344).
 7. Kaplan SA, Meehan AG, Shah A. The age related decrease in testosterone is significantly exacerbated in obese men with the metabolic syndrome. What are the implications for the relatively high incidence of erectile dysfunction observed in these men? *J Urol* 2006 Oct; 176(4 pt 1):1524-7.
 8. Speakman M, Batista J, Berges R, Chartier-Kastier E, Conti G, Desgrandchamps F et al. Integrating risk profiles for disease progression in the treatment choice for patients lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia: a combined analysis of external evidence and clinical expertise. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005;8(4):369-74.
 9. Emberton M, Cornel E, Bassi P, Fourcade R, Gómez M, Castro R. Benign prostatic hyperplasia as a progressive disease: a guide to the risk factors and options for medical treatment. *Int J Clin Pract* 2008 Jul;62(7): 1076-86.
 10. Wilt T, N'Dow J. Benign prostatic hyperplasia. Part 2-management. *BMJ* 2008 Feb;336 (7367) :206-10.
 11. Speakman M. Lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): More than treating symptoms? *Eur Urol* S7 2008;680-9.
 12. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Adriaie GL, Dixon CM, Kusel JW, et al. The long-term effect of dexazosin, finasteride and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003 Dec;349(25):2387-98.
 13. Roehrborn CG, Siami P. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol* 2008 Feb;179(2):616-21.
 14. Barry MJ, Williford WO, Chang Y, Machi M, Jones KM, Walker-Corkern E, et al. Benign prostatic hyperplasia specific health status measures in clinical research: how much change in the American Urological Association symptom index and the benign prostatic hyperplasia impact index is perceptible to patients? *J Urol* 1995 Nov;154(4):1770-4.
 15. Thompson IM, Chi C, Ankerst DP, Goodman PJ, Tangen CM, Lippanam SM, et al. Effect of finasteride on the sensitivity of PSA for detecting prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006 Aug;98(16):1128-33.
 16. Redman MW, Tangen CM, Thompson IM, Goodman PS, Lucia HS, Coltman CA Jr Thompson IM. Finasteride does not increase the risk of high-grade prostate cancer: a bias-adjusted modeling approach. *Cancer Prev Res (Phila Pa)* 2008 Aug;1(3):174-81.
 17. MacDiarmid SA, Peters KM, Chen A, Armstrong RB, Orman C, Aquilina JW, et al. Efficacy and safety of extended-release oxybutynin in combination with tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in men. *Mayo Clin Proc* 2008 Sep;83(9):1002-10.
 18. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: A randomized controlled trial. *JAMA* 2006 Nov 15;296(19):2319-28.
 19. Chang DF, Braga-Mele R, Mamalis N, Masket S, Miller KM, Nichamin LD, et al. ASCRS White Paper: clinical review of intraoperative

- floppy-iris syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2008 Dec;34(12):2153-62.
20. McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC, Auerba^o SM, Wachs B, Xang JM, et al. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007 Apr;177(4):1401-7.
21. Sauver JL, Jacobson DJ, McGree ME, Lieber MM, Jacobsen SJ. NSAIDs may prevent or delay development of BPH in a population-based cohort study. *Am J Epidemiol* 2006; 164(8):760-8.
22. Colli E, Rigatti P, Montorsi F, Artibani W, Petta S, Mondaini N, et al. BXL628, a novel vitamin D2 analog arrests prostate growth in patients with benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial. *Eur Urol* 2006 Jan; 49(1):82-6.