

자율신경기능장애 환자에서
양성전립샘비대증의 치료제인
선택적 알파-1A 차단제(tamsulosin)의
안정성 평가

연세대학교 대학원
의 학 과
오 철 영

자율신경기능장애 환자에서
양성전립샘비대증의 치료제인
선택적 알파-1A 차단제(tamsulosin)의
안정성 평가

지도교수 마 상 열

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2008년 6월 일

연세대학교 대학원
의 학 과
오 철 영

오철영의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 마 상 열 (인)

심사위원 이 명 식 (인)

심사위원 김 철 훈 (인)

연세대학교 대학원

2008 년 6 월 일

감사의 글

본 논문의 시작 단계에서 완성이 되기까지 각별한 노고와 관심으로 지도해 주신 마상열 교수님께 진심으로 감사 드리며, 연구 계획에서 논문 준비 및 심사 과정까지 세심한 지도와 격려로 이끌어 주신 이명식 교수님과 김철훈 교수님께도 감사의 말씀을 전하고 싶습니다.

특히 대상 환자들 선정과 검사, 추적 관찰 과정에서 비뇨기과 의국원 및 신경과 의국원들의 도움이 없었다면 본 논문은 아마 결실을 맺을 수 없었을 것입니다. 바쁜 와중에도 함께해준 후배 의국원들에게 고맙다는 말을 하고 싶습니다. 특히 통계에 무지에 가까운 저를 위해 복잡한 통계 작업뿐 아니라 세심한 설명까지 아끼지 않았던 의학 통계학과 조교님들께도 감사드립니다.

제가 학업을 이어갈 수 있도록 든든한 후원자가 되기를 주저하지 않은 제 소중한 가족들과 저를 이끌어 주신 교수님들 그리고 동료들에게 이 논문을 바칩니다.

저자 씀

차 례

| | |
|---|-----------|
| 그림 및 표 차례 | iii |
| 국문요약 | iv |
| I. 서론 | 1 |
| II. 대상 및 방법 | 6 |
| 1. 환자군 및 대조군 설정 | 6 |
| 가. 환자군 및 대조군 | 6 |
| 나. 선정 기준 및 제외 기준 | 6 |
| (1) 선정기준 | 6 |
| (2) 제외기준 | 7 |
| 2. 연구 방법 | 8 |
| 가. 자율신경기능 평가 | 8 |
| 나. 전립샘비대에 대한 검사 | 9 |
| 다. 전립샘비대에 대한 약물 치료 | 9 |
| 라. 부작용 감시 및 혈압 변동, 어지럼증의 발현 여부 평가 | 9 |
| 마. 외래 추적 관찰 | 10 |
| 3. 통계 분석 | 11 |
| III. 결과 | 12 |
| 1. 환자 특성 | 12 |
| 2. 알파 차단제 투여 후 배뇨증상의 개선 정도 | 14 |
| 3. 약물 투여 후 평균 수축기/이완기 혈압의 변화 | 16 |

| | |
|--|-----------|
| 4. 약물 투여 후 KFLS의 변화 | 18 |
| 5. 안정성 평가 | 19 |
| IV. 고찰 | 21 |
| V. 결론 | 29 |
| 참고문헌 | 30 |
| 영문요약 | 36 |
| 부록 | |
| 1. 자율신경기능 평가 기록지 | 39 |
| 2. 국제전립샘증상지수 | 40 |
| 3. Korean Functional Level Scale | 40 |

그림 차례

| | |
|---|----|
| 그림 1. 치료기간 동안의 수축기 및 이완기 혈압의 변화 | 17 |
| 그림 2. 약물 치료 전과 약물 치료 후의 KFLS 점수의 변화 | 18 |

표 차례

| | |
|---|----|
| 표 1. 대상군 및 환자군의 임상 특성 | 13 |
| 표 2. 약물 투여 후 IPSS, 최대 요속, 잔뇨량의 변화 | 15 |
| 표 3. 치료기간 동안 보고된 부작용 | 20 |

국문 요약

자율신경기능장애 환자에서 양성전립샘비대증의 치료제인 선택적 알파-1A 차단제(tamsulosin)의 안정성 평가

양성전립샘비대증의 약물 치료에 사용되는 알파 차단제는 임상적 유용성과 안정성이 잘 확립되어 있지만 기립성 저혈압과 어지럼증과 같은 부작용에 대한 주의를 요한다. 특히 파킨슨증후군과 같은 자율신경기능장애를 동반하는 질환의 경우 심혈관계 부작용이 증가할 것이 예상되나 이런 환자들의 양성전립샘비대증의 치료에 있어서 알파 차단제의 안정성에 대한 연구는 미비하다. 최근에 소개된 선택적 알파-1A 차단제는 이러한 심혈관계 부작용이 적은 약제로 평가되고 있는데, 본 연구에서는 자율신경기능장애 환자를 갖고있는 환자에서 발생한 양성전립샘비대증의 치료에 대한 선택적 알파-1A 차단제인 tamsulosin의 안정성에 대해 평가하고자 한다.

2007년 6월부터 2008년 1월까지 연세대학교 의과대학 영동세브란스 병원 비뇨기과에 양성전립샘비대증으로 인한 하부요로증상을 주소로 내원한 환자들 중에서 파킨슨증후군으로 진단 받은 30명의 환자들을 대상으로 tamsulosin 약물 치료를 시행한 후 4주 동안 혈압의 변동을 측정하고 어지럼증의 발현 및 정도를 어지럼증에 대한 설문지를 통해 평가하였다.

환자는 약물 투여 후 1주와 4주에 각각 혈압을 측정하고 부작용에 대한 조사를 하였으며 이를 약물 투여 전의 지표와 비교 평가하였다. 대조군은 동일한 기간에 자율신경기능장애가 없는 양성전립샘비대증으로 동일한 약물 치료를 시행한 30명으로 하였다.

연구 결과 환자들은 약물 투여 후 국제전립샘증상지수의 개선, 요속 증가와 잔뇨량 감소와 같은 배뇨증상의 호전을 보였으며, 혈압의 변동 및 어지럼증의 발현은 대조군과 큰 차이를 보이지 않았다. 기타 부작용에 대한 평가에서도 심각한 약물 관련 부작용은 보고되지 않았다.

본 연구 결과를 통해 저자들은 양성전립샘비대가 동반된 파킨슨증후군 환자와 같은 자율신경기능장애 환자들의 배뇨 증상 개선에 선택적 알파-1A 차단제인 tamsulosin 은 효과적이면서도 안전하였고, 저혈압이나 어지럼증과 같은 알파 차단제와 관련된 흔한 합병증의 발현 빈도가 높지 않음을 확인하였다.

핵심 되는 말: 양성전립샘비대증, 자율신경기능장애, 알파 차단제, 부작용

자율신경기능장애 (autonomic dysfunction) 환자에서 양성전립샘비대증의
치료제인 선택적 알파-1A 차단제(tamsulosin)의 안정성 평가

<지도교수 마 상 열>

연세대학교 대학원 의학과

오 철 영

I. 서 론

양성전립샘비대증은 연령에 따라 빈도가 증가하는데 60대에서는 약 50%, 80대에 이르러서는 약 88%에서 조직학적 유병률을 보이는 흔한 질병이다.¹ 인구 노령화가 진행될수록 양성전립샘비대증의 유병률은 점차 증가할 것이며 노인 인구 층의 경제력 향상은 양성 전립샘비대증에 대한 적극적인 치료 의지를 증가시킬 것이다. 양성전립샘비대증의 치료는 크게 약물 치료와 수술 치료로 나눌 수 있는데, 약물 치료 중에서 알파 차단제가 중요한 위치를 차지하고 있다. Blomqvist 등²은 양성전립샘비대증으로 치료 받고 있는 환자가 급격히 증가하고 있으며, 약물적 치료의 비율이 점차 증가하여 양성전립샘비대증의 일차적 치료로 자리잡고 있다. 처음 항고혈압 약물로 소개된 알파 차단제가 양성전립샘비대증에 의한 소변

배출구 폐색에 임상적 효능이 있음이 보고된 이후에 그 치료 효과와 안정성은 국내외 많은 연구 결과를 토대로 잘 확립되어 있어 비교적 큰 제한 없이 일차 치료제로 처방되고 있지만 여전히 약물과 관련된 부작용의 발생은 약물 치료의 선택에 있어 항상 고려되어야 할 사항이다.³⁻⁷ 알파-1 수용체 차단에 따른 기립성 저혈압과 심혈관계에 작용하는 부작용은 양성전립샘비대증의 약물 치료에 있어서 가장 흔하고 심각한 부작용으로 알려져 있다.^{3, 6, 8} 이런 심혈관계 부작용은 비특 발생 빈도에 있어서는 두통, 어지럼증, 코막힘 등과 같은 알파 차단제와 관련해서 나타날 수 있는 부작용에 비해 그 발생 빈도는 낮은 것으로 알려져 있으나, 약물 투여 중단으로 이어지는 부작용 중에서는 가장 빈도가 높은 부작용 중 하나이다. 최근에는 선택적 알파-1A 수용체 차단제가 소개되어 심혈관계에 미치는 영향을 최소화함으로써 기존의 비선택적 알파 차단제의 단점을 많은 완화시킬 수 보고들이 나오고 있다.^{9, 10}

저혈압과 함께 대표적인 알파 차단제의 부작용으로는 어지럼증을 들 수 있다. 발생 빈도는 보고자들마다 조금씩 다르나 최근에 발표된 국내 다기관 연구에 따르면 대상 환자의 약 2.7%에서 어지럼증을 호소하였으며 이로 인해 환자들 중 1.2%는 투약 중단을 하는 것으로 보고되었다.¹¹ 어지럼증은 비교적 비특이적 증상이며 저혈압과 관련되어 나타날 것이라는 예상과는 달리 혈압의 변동 없이도 많은 환자에게서 나타나는 것으로 보고되었는데 그 발생기전에 대해서는 아직 명확하게 밝혀진 바가 없다.

다만 최근 연구 결과에 따르면 저혈압과는 달리 약물 중단을 필요로 할 정도의 심각한 부작용으로 발현되는 경우는 드물며, 투약 초기에 비교적 빈번히 발생하나 시간이 지나면서 발생 빈도가 줄어드는 것으로 나타났다.^{4, 11, 12}

알파 차단제를 투여하면 심혈관계, 혹은 뇌신경계 질환이 있는 환자들에게 특별한 주의를 요한다고 보고된 바 있다.^{13, 14} 심혈관계 질환, 특히 항고혈압 제제를 복용하고 있는 환자들에 대한 알파 차단제의 안정성 평가는 비교적 많이 있으나, 자율신경기능장애를 동반하는 뇌신경계질환 환자들에 대한 연구는 아직 국내외에 보고된 바 없다. 특히 자율신경계 기능이상 및 체위조절장애를 흔하게 동반하는 특발성 파킨슨증후군과 다계통위축증 등의 환자들은 알파 차단제에 민감한 반응을 보이게 되며, 보상 기전의 불능으로 기립성 저혈압, 어지럼증 등의 부작용이 더 빈번히 발현될 것으로 예상된다. 최근에 노령화와 더불어 그 유병율이 높아지고 있는 현실에서 양성전립샘비대증을 가진 자율신경기능장애 환자의 약물 치료에 대한 안정성 평가가 이루어져야 한다.

일반적으로 파킨슨증후군 환자중 37-70%에서 배뇨장애를 일으키는 것으로 알려져 있으며 이와 같은 배뇨증상은 크게 빈뇨, 야간뇨, 급박뇨 등의 자극증상과 세뇨, 잔뇨감, 단절뇨 등의 폐색증상으로 나눌 수 있다.¹⁵

IPD 환자에서의 배뇨장애는 주로 자율신경절의 퇴행성 변화에 의해

배뇨조절 이상이 나타나며 다계통위축증 환자의 경우는 여기에 배뇨조절 중추 세포의 퇴행성 변화로 인한 자발적인 배뇨반사 장애와 제 2-4 천골의 전각 세포 내에 있는 Onuf 핵의 선택적인 퇴행성 변화로 방광목 기능 부전에 의한 배뇨장애가 나타날 수 있다.¹⁶ 요역동학검사 에서 파킨슨증후군 환자들은 주로 급박뇨나 빈뇨 등의 자극증상을 주로 나타낸다. 따라서 파킨슨증후군 환자들이 세뇨, 잔뇨감, 단절뇨 등의 폐색 증상을 보이면 양성전립샘비대증이 동반되었을 가능성을 염두에 두고 방광 기능뿐 아니라 전립샘에 대한 검사도 시행해야 한다.¹⁶⁻¹⁸ 자율신경계장애를 동반한 양성전립샘비대증 치료는 많은 제한점을 갖게 된다. 대부분의 파킨슨 증후군 환자가 배뇨근 과반사의 임상적 특징을 보이며, 동시에 배뇨시 수의적 조임근의 불완전 이완, 혹은 지연 이완으로 인해 방광 기능의 장애를 동반하고 있기 때문에 방광 배출구 폐색은 이러한 방광 기능 악화를 가속시킬 위험이 있다. 따라서 방광 배출구 폐색의 호전을 통한 배뇨 기능 개선을 위해서는 양성전립샘비대증과 관련된 약물, 그 중에서도 알파 차단제의 사용이 필요한 경우가 많다. 하지만 많은 파킨슨증후군 환자의 경우 자율신경기능장애 따른 기립성 저혈압, 심혈관계 증상, 부정맥, 빈맥, 어지럼증 등의 증상을 빈번히 호소하기 때문에, 알파 차단제의 선택에 많은 주의가 필요하다

따라서 자율신경기능장애가 흔한 파킨슨증후군 환자들이 양성전립샘비대증이 생겼을 때는 효과와 부작용에 대한 평가가 필요하다.

자율신경계기능부전 환자들에게 알파 차단제를 사용하는 데에는 아직까지 표준 지침이 확립되어 있지 않다. 저혈압과 어지럼증이 빈번히 발현될 것이라는 예상이 가능하며, 실제로 임상에서 많은 경우 이러한 부작용을 경험하게 되지만 체계적인 조사가 이루어진 보고는 없다. 따라서 본 연구에서는 자율신경기능장애를 동반한 양성전립샘비대증 환자들에서 선택적 알파-1A 차단제로 약물 치료를 했을 때 나타날 수 있는 부작용 발현, 특히 저혈압과 어지럼증의 발현 빈도와 정도에 대한 평가를 하고자 하였다.

II. 대상 및 방법

1. 환자군 및 대조군 설정

가. 환자군 및 대조군

2007년 6월부터 2008년 1월까지 연세대학교 의과대학 영동세브란스 병원 비뇨기과에 양성전립샘비대증으로 인한 하부요로 증상을 주소로 내원한 환자들 중에서 파킨슨증후군으로 진단받은 환자들을 대상으로 하였다. 대조군은 동일한 기간에 하부요로 증상을 주소로 비뇨기과에 내원한 자율신경기능장애가 없는 양성전립샘비대증 환자로 하였으며, 대상군과 대조군은 각각 30명이었다.

나. 선정 기준 및 제외 기준

파킨슨증후군의 진단 여부의 차이를 제외하고는 두 군에 속하는 환자는 모두 아래와 같은 선정 기준 및 제외 기준에 따라서 연구에 참여 여부를 결정하였다.

(1) 선정 기준

-40 세 이상의 남성 환자,

-중등도에서 중증의 하부요로증상을 갖고 있는 환자로 시험자가 진단하기

에 증상적 양성전립샘비대로 추정되는 환자

- 국제전립샘증상지수 총점(international prostate symptom score; IPSS)이 8 점 이상인 환자
- 곧창자경유초음파촬영술에서 전립샘 용적이 25cc 이상으로 확인된 환자

(2)제외 기준

- 간 부전 또는 중증의 신부전 기왕력이 있는 환자
- 불안정한 협심증이 있거나 관상 동맥 폐색 증으로 진단받거나 치료중인 환자
- 생명을 위협하는 질병이 있는 환자
- 이전에 전립샘 수술을 받은 적이 있는 환자
- 전체의 시험 기간 동안, 전립샘 생검, 전립샘 수술, 또는 최소의 침습 수술 계획이 있는 환자
- 요로 감염 또는 전립샘염증이 있는 환자
- 전립샘암으로 진단된 환자
- 체위성 저혈압 또는 실신의 병력이 있는 환자
- tamsulosin 에 과민성인 환자
- 이 외에 시험자가 판단하기에 임상 연구 참여에 부적절한 신체적, 정신적 결함이 있다고 판단되는 환자

2. 연구 방법

가. 자율신경기능평가

파킨슨증후군으로 진단받은 환자들에서 기립성 현훈, 실신, 요저류, 요실금, 변실금, 발기불능 등의 6가지 자율신경계 증상에 대한 문진을 시행하였으며 이전 문헌에 서술된 대로 심혈관 계통의 자율신경기능검사를 시행하였다.^{19, 20} 교감 신경계의 기능 검사를 위해 2분 이상 누운 자세에서 혈압을 측정하고, 일어서서 2분 뒤 혈압을 측정하여 변화를 관찰하였고, 등장성 운동을 시킨 후의 혈압의 변화를 측정하였다. 등장성 운동은 악력계를 사용하여 최대 악력의 30%정도 되는 힘으로 5분 동안 hand grip을 수행하도록 한 다음 수축기와 이완기 혈압의 상승 폭을 측정하였다. 부교감신경계 기능검사로는 심호흡을 하는 동안, 기립 후, 발살바법을 수행하는 동안의 RR interval 의 차이를 심전도를 이용하여 측정하였다. 심호흡을 하는 동안의 심박수의 변화는 앉은 자세에서 2분 동안 6회 정도로 심호흡을 시킨 후 그 동안의 최대 및 최소 RR 간격을 측정하여 최대 심박수와 최소 심박수의 차를 구하였다. 발살바법은 수은 혈압계를 사용해 호기시 압력을 40mmHg로 10-15초간 유지하게 하면서 시행하였다. 이렇게 시행한 자율신경기능검사는 각각 정상과 비정상의 개수에 따른 기존의 기준에 따라 이상 유무를 판단 하였다.²⁰ (부록 1)

나. 양성전립샘비대증에 대한 검사

모든 환자군 및 대상군은 양성전립샘비대증에 대한 기초 검사로서 국제 전립샘증상지수 측정을 위한 설문지(부록 2)를 작성하였으며, 요흐름검사 (uroflowmetry; UFR) 및 잔뇨량 측정 검사, 곧창자경유전립샘 초음파 촬영술, 전립샘특이항원 검사 (prostate specific antigen; PSA)를 시행하였다. 모든 대상 환자들은 약물 투여 전에 이와 같은 기초 검사를 모두 시행한 후에 약물 투여 4주가 되는 시점에 양성전립샘비대와 관련된 하부요로증상의 개선 정도를 평가하기 위해서 요흐름검사 및 잔뇨량 측정 검사, IPSS 설문지 작성을 다시 시행하였다.

다. 전립샘비대에 대한 약물 치료

선택적 알파-1A 차단제 중에서 가장 많이 처방되고 있는 tamsulosin 0.4mg (상품명 하루날-디 정)을 표준 용법에 맞게 취침 전 1일 1회의 복용하게 하였다.

라. 부작용 감시 및 혈압변동, 어지럼증의 발현 여부 평가

모든 대상 환자는 약물 복용 후 7일, 28일에 각각 외래에 내원하여 부작용의 발현 여부에 대한 추적 조사를 시행받았다. 기존 문헌에서 알파 차단제의 사용과 관련이 높다고 알려져 있는 두통, 위장 장애, 입마름증

등의 부작용의 목록을 작성하여 발현 유무를 문진을 통해 확인하였으며 새롭게 발현되는 증상은 기존에 알려진 부작용이 아니더라도 모두 기입하도록 하였다. 혈압은 외래 내원 후 앉은 상태로 10분 이상 충분히 휴식을 취한 후 수은 혈압계를 이용하여 측정하였으며 맥박수가 100회 이상인 경우는 추가로 5분의 휴식을 취한 후 재측정 하였다.

어지럼증의 평가는 Functional level scale (FLS)²¹ 의 한국어 버전 (Korean functional level scale; KFLS)을 사용하였다. KFLS 는 어지럼증의 정도를 0점부터 6점까지로 정량화한 설문지로서 어지럼증이 전혀 없으면 0점, 아무런 일도 할 수 없을 정도의 심한 어지럼증은 6점으로 정의한다. KFLS는 비교적 간단하면서도 어지럼증의 주관적 증상을 점수화 할 수 있다는 장점으로 국내 평형 의학회 9차 학술대회에서 채택된 가장 보편적인 설문지이다. (부록 3)

마. 외래 추적 관찰

환자는 약물 투여 전에 앞에서 열거한 기초 검사를 시행하고, 약물 투여 7일 및 28일에 각각 외래 추적 관찰을 하였다. 각 내원 때마다 공통적으로 부작용의 발현에 대한 감시 및 혈압 측정, KFLS를 이용한 어지럼증의 변화를 관찰하였으며, 양성전립샘비대의 약물 치료의 효과를 평가하기 위해 약물 투여 28일에 IPSS 설문지 작성 및 요흐름검사와 잔뇨량 측정을 시행하여 약물 투여 전에 시행한 검사 결과와 비교하였다.

3. 통계 분석

본 연구 분석의 대상 환자는 ITT(intent-to-treat) 그룹을 대상으로 한다. 본 연구에서 ITT 그룹이란 약물을 1회 이상 복용하고, 시험 참여 시에 평가가능 한 KFLS, 혈압 측정, IPSS 작성을 모두 완료하고 적어도 1회 이상의 기초방문 이후 자료가 있는 환자들을 말한다. 소실 자료 또는 연구 조기종료의 경우에, ITT 집단 분석은 진행 중 최종 관찰 결과 방법을 근거로 시행 하였다. 환자군과 대상군 사이의 비교 분석에는 Mann-Whiney test, Pearson 상관계수를 이용해 처리하였으며, 통계 분석은 SAS version 9.1 (SAS inc., North Carolina) 을 사용하였다. p 값이 0.05 이하일 때 통계학적으로 의미 있는 것으로 판단하였다.

III. 결 과

1. 환자 특성

대상군의 평균 연령은 60.8세, 대조군의 평균 연령은 51.4세로 파킨슨증후군을 동반한 대상군의 환자들의 평균 연령이 통계적으로 의미 있게 높은 것으로 나타났다. 이는 대조군의 경우 동반 질환이 없는 배뇨장애를 주소로 비뇨기과를 내원한 환자들인 반면, 대상군의 환자들은 파킨슨증후군 으로 확진 받거나 진단 받기 위해 입원한 환자들이 많이 포함되어 있어 파킨슨증후군의 평균 이환 연령을 고려할 때 어느 정도 예측 가능한 결과이다. 배뇨증상의 정도와 양성전립샘비대증의 중증도를 반영하는 지표인 전립샘 용적, 혈중 PSA 수치, 최대요속 및 잔뇨량 등의 지표는 두 군간의 의미 있는 차이를 보이고 있지는 않으나, IPSS 총점의 경우에는 대상군의 환자들의 평균 점수가 대조군에 비해서 높음을 알 수 있다. 이는 환자들의 평균 연령이 높은 점과 함께 파킨슨증후군 환자의 경우 양성전립샘비대에 기인하는 요로 폐색 증상과 더불어 신경탕방광으로 인한 방광 저장 기능의 장애가 동반되는 경우가 많은 것에 그 원인이 있을 것으로 추측한다. 평균 혈압의 경우 대상군이 대조군에 비해서 수축기 및 이완기 혈압이 모두 높은 것으로 나타났지만 통계학적으로 의미 있는

차이를 보이고 있지 않았으며, 또한 어지럼증을 반영하는 KFLS 역시 대상군이 다소 높지만 통계학적인 의미있는 차이를 보이고 있지 않았다. (표 1.)

표 1. 대상군 및 환자군의 임상 특성

| 임상 특징 | 대상군 (n=30) | 대조군 (n=30) | p value |
|-------------------|---------------------|----------------------|---------|
| 나이 | 60.8 ± 7.9 (49-73) | 51.4 ± 8.1 (43-72) | P<0.05 |
| IPSS 점수 | 21.2 ± 7.0 (6-34) | 18.4 ± 7.2 (6-32) | P<0.05 |
| 전립샘 용적 (ml) | 26.8 ± 6.2 (18-52) | 29.8 ± 5.8 (21-68) | P=0.36 |
| 최대 요속 (ml/sec) | 11.3 ± 5.1 (2-39) | 13.7 ± 6.5 (3-42) | P=0.32 |
| 잔뇨량 (ml) | 42 ± 51 (0-198) | 35 ± 62 (0-400) | P=0.26 |
| 전립샘 특이 항원 (ng/ml) | 1.7 ± 3.1 (0.2-8.9) | 1.9 ± 2.4 (0.1-12.4) | P=0.43 |
| 혈압 (mmHg) | | | |
| 수축기 | 134 ± 17.3(100-180) | 130 ± 12.1 (100-175) | P=0.14 |
| 이완기 | 90 ± 11.5 (60-120) | 88 ± 12.4 (75-130) | P=0.12 |
| KFLS 점수 | 1.2 ± 0.4 (1-3) | 1.1 ± 0.2 (1-2) | P=0.37 |

표 1. 대상군 및 환자군의 임상 특성. 대상군과 환자군의 임상 특성에서 평균 나이 및 IPSS에서 통계적으로 유의한 차이가 있었으며 (p<0.05) 나머지 항목에서는 두 군간의 차이를 보이고 있지 않았다. 파킨슨증후군을 동반한 환자군에서 더 높은 연령과 높은 증상 점수를 보이고 있는데, 이는 파킨슨증후군의 평균 이환 연령이 높으며, 양성 전립샘비대증과 동반된 방광 기능의 이상 여부가 영향을 준 것으로

생각된다. 혈압과 어지럼증의 정도는 두 군간의 통계학적인 차이가 없었다.

2. 선택적 알파-1A 차단제 투여 후 배뇨증상의 개선 정도

알파-1A 차단제의 배뇨증상의 개선에 미치는 영향은 약물 투여 후 4주가 되는 시점에서 시행한 IPSS, 최대요속 및 잔뇨량을 약물 투여전과 비교하여 판정하였다. (표 2)

치료 전 대상군과 대조군의 IPSS 의 평균은 각각 21.2와 18.4에서 약물 투여 후 16.0과 15.7로 의미 있는 감소를 보이고 있다. ($p < 0.05$) 약물 투여전의 IPSS 평균이 대상군에서 의미 있게 높았지만, 두 군간의 IPSS 평균의 변화 정도는 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다.

약물 투여 후 최대 요속의 변화는 대상군의 경우 11.3ml/sec에서 14.3ml/sec로 상승하였으며, 대조군의 경우 13.7ml/sec 에서 18.4ml/sec로 상승한 것으로 나타났다. 이러한 최대 요속의 증가는 환자의 배뇨증상의 개선을 반영하는 것으로서 두 군 모두에서 통계학적으로 의미 있는 상승을 보이고 있었다. ($p < 0.05$) 대상군 보다 대조군의 평균 요속 상승이 더 유의하게 높았는데, 두군사이에 전체적인 배뇨증상의 개선 정도를 평가한 항목 중에서 평균 요속의 변화량만 의미 있는 차이를 보였다. ($p < 0.05$)

평균 잔뇨량의 변화는 대상군과 대조군 모두에서 약물 투여 후 감소하였으나, 대상군의 경우 통계학적으로는 의미가 없었다. 대조군과 대상군 사이의 잔뇨량 변화에도 의미 있는가 없었다.

표 2. 약물 투여 후 IPSS, 최대 요속, 잔뇨량의 변화

| | 대상군 | | 대조군 | |
|--------------|------------|-------------|------------|--------------|
| | 치료 전 | 4주 | 치료 전 | 4주 |
| IPSS 점수 | 21.2 ± 7.0 | 16.0 ± 6.9* | 18.4 ± 7.2 | 15.7 ± 5.9* |
| 최대 요속 (ml/s) | 11.3 ± 5.1 | 14.3 ± 4.7* | 13.7 ± 6.5 | 18.4 ± 6.4*† |
| 잔뇨량 (ml/s) | 42 ± 51 | 37 ± 46 | 35 ± 62 | 28 ± 59* |

표 2. 약물 투여 후 IPSS 점수, 최대 요속, 잔뇨량의 변화. tamsulosin 을 투여한 후 1달 후 배뇨증상의 개선을 나타내는 지표 중에서 대상군의 잔뇨량의 변화를 제외하고는 모두 통계적으로 의미 있는 향상을 보이고 있음. 대상군과 대조군 사이의 임상 증상의 개선 정도는 유사한 것으로 나타났으며, 최대 요속의 변화 정도만이 대상군 비해 대조군에서 통계학으로 유의한 향상을 보이고 있음. *약물 치료 전에 비해서 통계학적으로 의미 있는 배뇨기능 향상을 보임 (p<0.05), † 파킨슨증후군 환자군에 비해 대조군에서 통계학적으로 의미 있는 배뇨기능 향상을 보임 (p<0.05)

3. 약물 투여 후 평균 수축기/이완기 혈압의 변화

약물 투여 전 대상군의 평균 수축기 / 이완기 혈압은 $134.1 \pm 17.3 / 90.4 \pm 11.5$ 에서 약물 투여 후 1주와 4주 시점에 각각 $131.3 \pm 11.4 / 87.2 \pm 7.6$, $129.0 \pm 10.4 / 86.4 \pm 6.8$ 로 감소하는 소견을 보였다. 이중에서 1주와 4주에 시행한 수축기 혈압의 변동은 통계적으로 유의한 하강을 보였으나($p < 0.05$), 이완기 혈압의 하강 정도는 통계적인 차이가 없었다. 대조군의 경우에는 $130.2 \pm 12.1 / 88.1 \pm 12.4$ 의 기저 혈압에서 1주, 4주에 측정된 평균 수축기/이완기 혈압이 각각 $128.4 \pm 13.7 / 86.3 \pm 10.6$, $126.1 \pm 9.8 / 86.0 \pm 6.4$ 로 감소하는 결과를 보였다. 이중에서 4주째의 수축기 혈압을 제외하고는 통계적으로 유의미하게 감소하지 않았다. 전체적으로는 대상군의 혈압 변동량이 대조군의 혈압 변동량에 비해 더 큰 것으로 나타났지만, 두 군간의 혈압 변동량을 비교하였을 때 약물 투여 4주째의 수축기 혈압의 변동이 대상군에서 통계적으로 의미 있는 차이를 보였을 뿐 나머지 항목의 변화량은 통계적으로 의미 있는 하강을 보이고 있지는 않았으며, 4주째의 수축기 혈압의 변동 폭의 차이도 크지 않았다. (그림 1.)

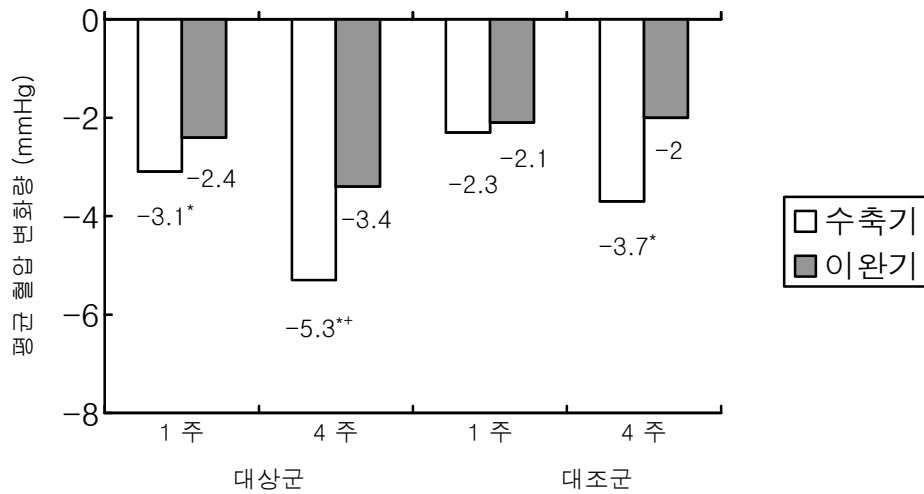


그림 1. 치료기간 동안의 수축기 및 이완기 혈압의 변화

그림 1. 치료기간 동안의 수축기 및 이완기 혈압의 변화. 대상군과 대조군 모두에서 약물 치료 후에 수축기 및 이완기 혈압 하강이 관찰되었다. *대상군의 1주, 4주의 수축기 혈압과 대조군의 4주의 수축기 혈압의 변동은 통계적으로 의미 있는 하강을 보였으며($p < 0.05$), +대상군과 대조군간의 혈압 변동의 차이는 약물 투여 4주후 수축기 혈압 하강 정도가 대상군에서 대조군보다 더 심했다. ($p < 0.05$)

4. 약물 투여 후 KFLS의 변화

약물 투여 전과 1주, 4주에 시행한 KFLS 변화량을 통해서 살펴본 어지럼증의 변화는 큰 차이를 보이고 있지 않음을 알 수 있었다. 대상군과 대조군 모두 KFLS의 변동이 거의 없었으며, 대상군의 경우 다소 상승하는 결과를 보이고 있지만 통계적인 의미는 없었다. (그림 2.)

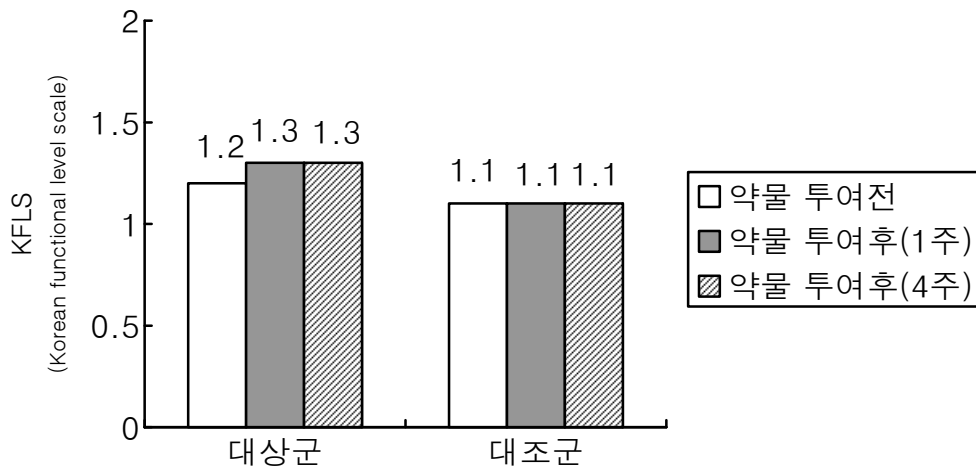


그림 2. 약물 치료 전과 약물 치료 후의 KFLS 점수의 변화

그림 2. 약물 치료전과 약물 치료후의 KFLS 점수의 변화. 대조군에서는 KFLS의 변화가 없었고, 대상군에서 약물 치료후의 KFLS 점수는 소폭

증가하지만 통계학적으로 의미 있는 변화를 보이지는 않았다. ($p=0.36$)

5. 안정성 평가

대상군과 대조군의 총 60명의 환자 중에서 보고된 이상반응 건수는 총 18건이었다. 이는 약물 투여 후 1주와 4주에 보고된 모든 부작용을 복수 응답에 관계없이 모두 포함시킨 것이다. 가장 많이 보고된 부작용은 어지럼증으로 대상군에서는 4명이, 대조군에서는 2명의 환자가 어지럼증을 호소하였다. 이외에도 대상군에서 기립성 어지럼증이 두 건이 보고되었고, 두통을 호소하는 환자도 1명이 보고되었다. 대조군에서는 역행성 사정, 입마름증 과 같은 부작용이 1건씩 보고되었으며, 발기부전 및 성욕감퇴가 1건, 기립성 저혈압이 1건 있었다. 이 외에도 하지 피부 감각 이상, 결막염 등과 같은 기존의 문헌에서 tamsulosin과의 관계가 명확하지 않은 부작용을 호소하는 기타 부작용도 대상군과 대조군에서 각각 3건과 2건이 보고되었다.

표 3. 치료기간 동안 보고된 부작용

| 부작용 | 발생 회수 (복수 응답) | |
|-------------|---------------|-----|
| | 대상군 | 대조군 |
| 어지럼증 | 4 | 2 |
| 발기부전 및 성욕감퇴 | 0 | 1 |
| 입마름증 | 0 | 1 |
| 역행성 사정 | 0 | 1 |
| 기립성 저혈압 | 2 | 1 |
| 두통 | 1 | 0 |
| 기타 | 3 | 2 |
| 총합 | 10 | 8 |

표 3. 치료기간 동안 보고된 부작용. 대상군과 대조군에서 각각 10건과 8건의 부작용 의심 증상이 보고되었다. 대상군 환자에게서 어지럼증과 기립성 저혈압이 각각 4건, 2건이 보고되었으며, 대조군에서는 각각 2건, 1건씩이 보고되었다. 대부분의 부작용은 경미한 것으로 대증요법과 환자 교육으로 해결되었다.

IV. 고찰

양성전립샘비대증이 하부요로 폐색을 유발하는 것은 두 가지 기전에 의한다. 즉 비대해진 전립샘 조직에 의한 해부학적인 폐색과 전립샘 평활근을 지배하고 있는 신경조절에 의한 기능적 폐색에 의해서 배뇨장애를 유발하는 것이다. 따라서 양성전립샘비대증의 약물치료는 이러한 기전에 따라서 전립샘이 비대해지는 것과 전립샘 평활근에 분포하는 교감신경작용을 억제하여 평활근을 이완시킴으로써 증상을 호전 시키는 것으로 나눌 수 있다. Caine 등은 양성전립샘비대증에 대한 약물치료로 비선택적인 알파 차단제인 phenoxybenzamine이 전립샘 평활근의 이완을 유도하여 방광 배출구 폐색을 호전시켜 배뇨증상의 개선을 나타낸다는 최초로 보고하였다.²² 하지만 이후 추가적인 연구에서 코막힘, 기립성 저혈압, 빈맥 등의 부작용이 흔하고, 동물실험에서는 위암 발생빈도가 높아지는 것으로 나타나 더 이상 양성전립샘비대증의 치료제로 쓰지 않는다

알파 차단제가 양성전립샘비대증에 작용하는 기전을 알기 위해서는 전립샘의 신경 분포에 대한 이해가 필요하다. 전립샘은 콜린성 신경계와 아드레날린성 신경계의 조절을 받고 있는데 아드레날린성 작용은 알파-1 수용체에 의해 발현되며 주로 간질 내 평활근의 긴장도를 유지시킨다.²³ 알파-1 수용체는 전립샘과 방광경부에 풍부하게 분포하는데 알파 수용체의

98%는 전립샘의 간질조직에 분포한다. 이러한 사실은 알파 수용체 차단제를 사용할 때 방광 평활근의 수축에 장애 없이 방광하부의 저항을 선택적으로 감소시킬 수 있게 한다. 약리학적으로 알파 수용체는 다시 친화성과 민감도에 따라서 알파-1A, 알파-1B, 알파-1D 의 3가지 아형으로 분류하는데, 사람의 전립샘 조직에는 알파-1A 수용체가 가장 풍부하다.²³ 양성전립샘비대증의 약물 치료는 이와 같은 이론에 근거하여 알파-1 아드레날린성 수용체, 특히 그 중에서도 전립샘 평활근에 가장 많이 분포하고 있는 알파-1A 수용체를 선택적으로 차단하여 하부요로의 폐색을 호전시키면서도 심혈관계의 부작용을 최소화 하는 것이 이상적이다.

²⁶ 본 연구의 대상 환자와 같이 심혈관계 부작용의 발현 빈도가 높을 것이 예상되는 환자에게 대한 경우 기존의 비선택적 알파-1 차단제를 사용은 항상 주의 깊게 추적 관찰을 요한다. 이론적으로 심혈관계에 상대적으로 풍부하게 분포하는 알파-1 수용체, 특히 알파-1B 수용체에 영향을 주지 않으면서 전립샘 평활근에 많이 분포하는 알파-1A 의 선택적 차단을 얻을 수 있는 약제는 이런 부작용의 발현 빈도를 낮추면서도 배뇨증상의 개선을 얻을 수 있는 이상적인 약제이다.

본 연구에서 사용된 tamsulosin은 가장 최근에 개발된 선택적 알파-1 수용체 차단제로서 기존의 알파-1 수용체 차단제와는 달리 알파-1A 수용체를 선택적으로 차단하여 심혈관계의 부작용을 최소화한 약제이다.²⁴

²⁵ Tamsulosin이 알파-1A, 알파-1B, 알파-1D의 아형에 결합하는 비율은

0.2:0.086:1로서 알파-1A 아형에 선택적으로 친화성을 보였으며 대동맥의 평활근에 분포하는 알파-1 수용체에 비해 전립샘 평활근의 알파-1 수용체에 12배 이상 선택적으로 작용한다. Tamsulosin에 대한 기존의 연구 결과들은 심혈관계의 부작용의 발현 빈도가 낮음을 공통적으로 보고하고 있다. Tamsulosin을 투여한 환자군을 위약군과 비교했을 때 유의하게 증가하는 부작용은 사정장애, 현기증, 코막힘 등이었으며 기립성 저혈압과 같은 심혈관계와 관련된 부작용은 그 발현 빈도가 증가하지 않으며⁹, tamsulosin은 고혈압 치료제를 복용 중인 환자에게서도 고혈압 치료제의 작용에 아무런 영향을 미치지 않았고, 의미 있는 증가를 보이는 기립성 저혈압도 유발하지 않는 것으로 밝혀진바 있다.²⁷ 이러한 tamsulosin의 낮은 심혈관계의 부작용의 발현은 임상에서의 의의가 크다. 기존의 비선택적 알파-1 차단제 중의 대표적인 약제인 doxazosin 유효성에 대한 연구에 따르면 고혈압 환자에서 혈압이 정상인 환자보다 기립성 저혈압의 발현 빈도 및 혈압의 변동 정도가 높아지는데 비해³, tamsulosin은 이러한 부작용 발현이 적을 것으로 기대된다.

본 연구에서 결과에 따르면 심혈관계의 부작용 등에 민감한 자율신경 기능장애가 동반된 대상군의 환자들과 일반 환자들간의 기립성 저혈압 발현 빈도는 큰 차이를 보이지 않았다. 혈압의 변동에서도 대조군과의 비교에서 의미 있는 차이를 보인 것은 약물 투여 후 4주째의 수축기 혈압 뿐이고 다른 항목에서는 차이를 보이지 않았다. 본 연구의 결과를 토대로

판단 할 때 선택적 알파-1A 차단제인 tamsulosin 의 파킨슨증후군 환자군에서의 사용은 그 안정성 면에서 큰 문제가 없는 것으로 판단된다.

본 연구에 대상 환자군인 파킨슨증후군 환자의 평균 연령이 높은 것이 고혈압과 같은 심혈관계 질환의 동반 비율이 높았던 이유일 수 있다.. 대상 환자 30명중 21명의 환자가 항 고혈압제를 함께 투여 받고 있었다. 이러한 사실을 감안할 때 tamsulosin 의 사용이 심혈관계의 부작용 발현율을 의미 있게 높이지 않은 본 연구의 결과는 자율신경기능장애가 흔한 파킨슨증후군 환자군의 약물 치료 지침을 제시한다는 점에서 시사하는 바가 크다.

어지럼증은 기립성 저혈압과 함께 가장 대표적인 알파 차단제 관련 부작용이다. 비선택적 알파 차단제의 사용과 관련하여 어지럼증은 가장 흔한 부작용으로 발현 빈도는 2.7% - 7.4%로 알려져 있다.^{2, 3, 10} 어지럼증의 발현에 관한 기전은 아직 명확하지는 않지만 심혈관계 장애가 관련 있을 것으로 추정되고 있다. 대부분의 경우에는 이런 어지럼증은 경미한 경우가 대부분으로 대중적인 요법과 일상 생활에서의 주의만으로도 해결되는 경우가 많지만, 때로는 그 정도가 심해 약물 투여를 중단해야 할 경우도 있다.^{3, 11} 본 연구에서도 약물 치료와 관련된 부작용 중에서 가장 흔히 보고된 부작용이 바로 이 어지럼증이었는데, 대상군과 대조군 모두에서 가장 흔히 발생한 것으로 나타났다. 다만 대상 환자수가 적고 발생 빈도가 적어서 두 군간의 통계적으로 의미 있는 차이가 있는지 여부를 밝혀 낼 수

없었지만 이와 같은 부작용이 약물 치료의 중단을 일으킬 정도의 심각한 예는 보고되지 않았다. 이러한 어지럼증에 대한 기존의 보고들은 어지럼증의 정도를 정량화 하지 않고 단순히 발생 여부에 대한 환자의 진술에만 의존하였기 때문에 증상의 정도를 정확히 반영하지 못했다. 이와 같은 한계점을 극복하기 위해서 본 연구에서는 어지럼증의 정도를 객관적으로 정량화 하기 위해 대한 평형학회에서 번역하여 신뢰도와 타당도를 검증 받은 Functional level scale(FLS)의 한국어 번역본(Korean functional level scale) 을 사용하였다. FLS 는 원래 메니에르병으로 진단받은 환자들을 위해 개발된 설문지로서 어지럼의 정도와 일상 생활의 적응 정도에 따라 6단계로 나누어서 환자의 어지럼 증의 정도를 정량화 하도록 고안되었다.²⁸ 본 연구에서는 대상군의 경우 약물 투여전의 기저 점수의 평균값이 1.2로 대조군의 1.1 보다는 높았지만 통계학적인 의미가 없었으며, 약물 투여 4주 후에도 1.3으로 소폭 상승하였다. 대조군의 경우에는 약물투여전과 투여 후에 KFLS 의 점수 변화가 전혀 없었다. 이는 KFLS 의 점수를 변동시킬 만한 심각한 어지럼의 발현이 거의 발생하지 않는다는 결론을 유추할 수 있다. 다만 KFLS 는 비교적 심한 어지럼증을 호소하는 메니에르병을 가진 환자들의 어지럼증을 평가하기 위해 개발된 문항이기 때문에 본 연구의 결과를 해석함에 있어 어지럼증을 반영하는 KFLS 의 유용성에 대해서는 재고의 여지가 있을 수 있다. 알과 차단제와 관련해서 대부분의 환자들이 호소하는 어지럼 증의 정도는 1점과 2점

사이로서, 3점 이상의 어지럼증을 호소하는 경우는 매우 드물었다. 만약 3점 이상의 어지럼증을 호소하면 더 이상의 알파 차단제의 투여가 힘들 것으로 예상된다. 향후 연구에서는 어지럼 증의 평가에 대하여 이런 경미한 어지럼 증의 정도를 세분화하여 평가할 수 있는 구조화된 설문 양식의 선택이 필요할 것으로 생각된다.

본 연구의 대상 환자군이었던 파킨슨증후군 환자들의 배뇨장애에 대해서는 신경학적인 연구들이 많이 발표된 바 있다. Jost 등²⁹은 파킨슨증후군으로 내원한 환자들을 대상으로 한 배뇨증상에 대한 연구에서 대상 환자의 38%에서 배뇨장애를 동반함을 보고하였으며, 이러한 배뇨장애의 대부분이 요절박이나 절박성 요실금과 같은 자극증상이라고 하였다. Araki¹⁵ 등은 이러한 자극증상의 발현 정도를 요역동학 검사 결과를 통해 보고한 바 있다. 이와 같이 파킨슨증후군으로 인한 신경탕방광의 이차적인 증상으로 나타나는 배뇨증상의 위험이 높은 환자군에서 요폐색이나 세뇨, 단절뇨 등의 폐색 증상이 동반되는 경우 환자가 느끼는 배뇨증상의 정도는 더욱 높아질 수 밖에 없는데, 파킨슨증후군 환자의 경우에도 이러한 하부요로 폐색 증상이 동반되는 경우에는 반드시 양성전립샘비대증의 동반 여부에 대한 평가가 필요하다. 본 연구의 대상환자들은 대조군에 비해 전립샘 용적이나 최대 요소, 잔뇨량과 같은 양성전립샘비대증의 정도를 반영하는 지표들에서는 큰 차이를 보이지 않았음에도 불구하고 통계적으로 유의하게 높은 증상점수를 호소하였다. 이러한 결과는 파킨슨증후군

환자의 경우 동일한 폐색 정도를 가지고 있다고 하더라도 동반된 신경
탓방광으로 인한 자극증상 때문에 IPSS 의 자극증상 지수가 더 높은
것으로 생각된다. 또한 tamsulosin 을 통한 하부요로 폐색을 완화시키는
약물 치료를 하였을 때 의미 있게 IPSS 점수의 호전을 보였는데, 이는
파킨슨증후군 환자의 배뇨증상의 치료에 있어서 신경탓방광으로 인한 자극
증상의 개선 못지 않게 동반된 전립샘 비대증과 같은 하부 요로 폐색
증상의 완화시키는 것 또한 중요하다는 것을 시사한다.

본 연구에서 나타난 tamsulosin의 배뇨증상 개선의 정도는 기존의
문헌들의 결과와 크게 다르지 않았다. 대상군과 대조군 모두에서 약물
투여 후 1주일 후부터 증상점수의 개선 및 요속의 증가, 잔뇨량의 감소
등이 관찰되었다. 특히 tamsulosin을 투여 하고 1주일이 경과한 시점
에서의 임상 증상의 개선은 의미가 크다. Tamsulosin의 반감기는 16시간
이고 투여 3-5일 후면 이론적으로 혈중 적정 농도를 유지하는 것으로
알려져 있다.²⁶ 현재까지의 tamsulosin의 효용성을 연구한 논문들이
대부분 투여 1달 후부터 임상 증상의 개선을 조사하였는데^{5, 7}, 본
연구에서는 빠른 시간 내에 임상 효능을 나타내는 것으로 확인되었다.
다만 본 연구가 부작용 발현에 중점을 둔 연구이며 대상 환자수가 기존의
문헌에 비해 적기 때문에 이를 일반화 하여 결론짓기에는 무리가 있다.
배뇨 증상의 개선과 관련된 결과 중에 주목할 만한 것은 두 군간의 임상
증상의 개선 정도는 크게 차이를 보이고 있지 않았으나, 최대 요속의 경우

대조군에서 더 유의한 증가를 보인 사실이다. 즉 신경탈방광으로 인해 과활동성의 경향을 보이는 파킨슨증후군 환자보다 정상적인 방광의 수축기능을 유지하고 있을 것으로 예상되는 대조군에서 하부요로 폐색을 개선시키는 요속 증가가 더 높아지는 것으로 생각된다. 파킨슨환자군의 평균 잔뇨량이 의미 있게 감소하지 않은 것에 대한 해석 또한 신경탈방광으로 인한 방광 수축력의 저하가 한가지 가능한 원인으로 생각된다. 파킨슨 환자의 배뇨증상의 개선에 있어서 반드시 신경탈방광으로 인한 자극증상의 개선과 하부요로 폐색에 의한 폐색 증상을 항상 함께 고려해야 한다는 것을 본 연구 결과를 통해 확인 할 수 있었다.

V. 결 론

저자들은 양성전립샘비대증과 자율신경기능장애를 동반한 환자들에서 선택적 알파-1A 차단제의 임상 효능 및 안정성에 대한 평가를 하였다. 본 연구의 결과를 토대로 살펴 볼 때, 자율신경기능장애를 동반한 파킨슨증 후군 환자의 경우 동일한 양성전립샘 비대로 인한 하부요로 폐색에도 더 높은 배뇨증상을 호소함을 확인하였다. 이런 하부 요로 폐색의 완화를 위해 선택적 알파-1A 차단제인 tamsulosin을 사용함으로써 배뇨증상의 완화 및 최대 요속 증가, 잔뇨의 감소와 같은 치료의 효과를 얻을 수 있음을 확인하였다. 자율신경기능 장애는 알파 차단제의 심혈관계 관련 부작용의 발현 빈도를 높일 수 있는 위험인자임에는 틀림없지만, 선택적인 알파-1A 차단제인 tamsulosin은 이러한 부작용의 발현 빈도가 높지 않았고 임상에서 처방하고 복용하는데 있어서 안정성에 문제가 없었으며, 구체적으로 혈압의 변동 및 어지럼증이 발현되는 빈도가 대조군에 비해서 높아지지 않음을 확인 할 수 있었다.

참고 문헌

1. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *The Journal of urology* 1984 Sep;132(3):474-9.
2. Blomqvist P, Ekblom A, Carlsson P, Ahlstrand C, Johansson JE. Benign prostatic hyperplasia in Sweden 1987 to 1994: changing patterns of treatment, changing patterns of costs. *Urology* 1997 Aug;50 (2):214-9; discussion 9-20.
3. Chung BH, Park EK, Hong SJ. The Efficacy and Safety of Doxazosin GITS in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia. *Korean J Urol* 2004;45(7):667-73.
4. Jardin A, Bensadoun H, Delauche-Cavallier MC, Stalla-Bourdillon A, Attali P. Long-term treatment of benign prostatic hyperplasia with alfuzosin: a 24-30 month survey. BPHALF Group. *British journal of urology* 1994 Nov;74(5):579-84.
5. Joung JY, Park JK, Park CH. 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):1-

6. Lepor H, Machi G. The relative efficacy of terazosin versus terazosin and flutamide for the treatment of symptomatic BPH. *The Prostate* 1992;20(2):89-95.
7. Park JK, Kim CS, Park CH. Effects of Alpha 1 Adrenoceptor Antagonist Tamsulosin on Sexual Function in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia. *Korean J Androl* 2004;22(3):146-50.
8. Kaplan SA, Kaplan NM. Alpha-blockade: monotherapy for hypertension and benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1996 Oct;48 (4):541-50.
9. Johnson TM, 2nd, Jones K, Williford WO, Kutner MH, Issa MM, Lepor H. Changes in nocturia from medical treatment of benign prostatic hyperplasia: secondary analysis of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Trial. *The Journal of urology* 2003 Jul;170(1):145-8.
10. van Kerrebroec P, Jardin A, van Cangh P, Laval KU. Long-term safety and efficacy of a once-daily formulation of alfuzosin 10 mg in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia: open-label extension study. *European urology* 2002 Jan;41(1):54-60; discussion -1.

11. Chung BH, Yang KM, Hong SJ. Meta-analysis of Alpha Receptor Antagonist for Benign Prostatic Hyperplasia from Papers that were Published in Korea. Korean J Urol 2005;46(3):252-8.

12. Chung BH. Medical Management for Benign Prostatic Hyperplasia. Korean J Urol 2007;48(3):233-43.

13. Flack JM. The effect of doxazosin on sexual function in patients with benign prostatic hyperplasia, hypertension, or both. International journal of clinical practice 2002 Sep;56(7):527-30.

14. O'Leary MP. Treatment and pharmacologic management of BPH in the context of common comorbidities. The American journal of managed care 2006 Apr;12(5 Suppl):S129-40.

15. Araki I, Kitahara M, Oida T, Kuno S. Voiding dysfunction and Parkinson's disease: urodynamic abnormalities and urinary symptoms. The Journal of urology 2000 Nov;164(5):1640-3.

16. Kim YD, Lee SB, Kim WC. Urinary Problems in Idiopathic Parkinson's Disease and Multiple System Atrophy. *J Korean Neurol Assoc* 1996;14(3):738-45.
17. Singer C. Urinary dysfunction in Parkinson's disease. *Clinical neuroscience (New York, NY)* 1998;5(2):78-86.
18. Lee MC, Mah SY. Urodynamic Studies of the Voiding Disorders in Patients with Idiopathic Parkinson`s Disease and Multiple System Atrophy. *Korean J Urol* 1998;39(12):1180-4.
19. van Dijk JG, Koenderink M, Zwinderman AH, Haan J, Kramer CG, den Heijer JC. Autonomic nervous system tests depend on resting heart rate and blood pressure. *Journal of the autonomic nervous system* 1991 Jul;35(1):15-24.
20. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes care* 1985 Sep-Oct;8(5):491-8.
21. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease. *American Academy of Otolaryngology-*

- Head and Neck Foundation, Inc. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995 Sep;113(3):181-5.
22. Caine M, Perlberg S, Meretyk S. A placebo-controlled double-blind study of the effect of phenoxybenzamine in benign prostatic obstruction. *British journal of urology* 1978 Dec;50(7):551-4.
23. Lepor H, Tang R, Meretyk S, Shapiro E. Alpha 1 adrenoceptor subtypes in the human prostate. *The Journal of urology* 1993 Mar;149 (3):640-2.
24. Abrams P, Schulman CC, Vaage S. Tamsulosin, a selective alpha 1c-adrenoceptor antagonist: a randomized, controlled trial in patients with benign prostatic 'obstruction' (symptomatic BPH). The European Tamsulosin Study Group. *British journal of urology* 1995 Sep;76(3):325-36.
25. Schulman CC, Cortvriend J, Jonas U, Lock TM, Vaage S, Speakman MJ. Tamsulosin, the first prostate-selective alpha 1A-adrenoceptor antagonist. Analysis of a multinational, multicentre, open-label study assessing the long-term efficacy and safety in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). European Tamsulosin Study Group. *European urology* 1996;29(2):145-54.
26. Yamada S, Tanaka C, Ohkura T, Mori R, Kimura R, Inagaki O, et al. High-affinity

specific [3H]tamsulosin binding to alpha 1-adrenoceptors in human prostates with benign prostatic hypertrophy. *Urological research* 1994;22(5):273-8.

27. Lowe FC. Coadministration of tamsulosin and three antihypertensive agents in patients with benign prostatic hyperplasia: pharmacodynamic effect. *Clinical therapeutics* 1997 Jul-Aug;19 (4): 730-42.

28. Cohen H, Ewell LR, Jenkins HA. Disability in Meniere's disease. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 1995 Jan;121 (1):29-33.

29. Jost WH, Schimrigk K. Urinary incontinence in patients with Parkinson syndrome. *Wiener klinische Wochenschrift* 1996;108 (10):296-302.

Abstract

**The safety of tamsulosin, a selective alpha-1A receptor blocker in
patient with benign prostatic hyperplasia concomitant with
autonomic dysfunction.**

Cheol Young Oh

Department of Medicine

The Graduate school, Yonsei University

(Directed by professor Sang Yol Mah)

Purpose: The aim of this study was to assess the safety of tamsulosin, a selective alpha-1A receptor blocker in patient with benign prostatic hyperplasia concomitant with autonomic dysfunction

Patients and Methods: In this study, 60 men(patients group 30 and control group

30) , with clinical evidence of BPH, were enrolled from Yongdong Severance hospital.

All men in patients group were clinically diagnosed by autonomic dysfunction through the autonomic function test. The patients in control group were clinically diagnosed by BPH without the evidence of autonomic dysfunction. In addition to the routine evaluations of BPH such as TRUS(transrectal ultrasound), uroflowmetry, IPSS(International prostate symptom score) and PSA(prostate specific antigen), they were asked to complete the KFLS(Korean functional level scale) for the baseline evaluation of the degree of dizziness. The enrolled patients were followed at baseline, 1 and 4 weeks after medication with tamsulosin. The blood pressure and KFLS were assessed on the every visit in addition to the examination of other drug related adverse effects. All enrolled patients were repeatedly checked up the uroflowmetry and IPSS on the last visit. The change of blood pressure, KFLS and other clinical parameters were analyzed at the endpoint of the study

Results: At baseline, the mean prostate volume, IPSS, maximal flow rate(Qmax) and residual urine were 26.8cc, 21.2, 11.3ml/sec and 42.5ml in the patients group respectively. There was no statistically significance in the baseline characteristics and clinical parameter between the patients group and control group except age and IPSS. During the study periods, there were significant improvement of the voiding symptoms represented by IPSS and uroflowmetry in the both of patients and control

group. The change of blood pressure and the KFLS after the medication of tamsulosin were minimal and had no statistical significance in the both of patients and control group and there were no difference between two groups. The most frequently reported adverse effects were dizziness(6), postural hypotension(2) and dry mouth(1). There was no repote about the severe side effect related to the treatment.

Conclusions: Treatment with tamsulosin for in patients with BPH concomitant with autonomic dysfunction results in significant improvement in the IPSS, Qmax and PVR. The treatment with tamsulosin had minimal effect on the blood pressure and the dizziness scale in patients of autonomic dysfunction and there was no severe adverse effect related the tamsulosin. In conclusion, tamsulosin is also effective and safe in the patients with BPH concomitant with autonomic dysfunction.

key words : Benign prostatic hyperplasia, autonomic dysfunction, alpha blocker.

tamsulosin

부록 1. 자율신경기능평가

Autonomic function test

날짜 _____ 등록번호 _____ 이름 _____

(1) 3 Positional BP test

| | | 1 | 2 | 3 |
|----------|-----------|---|---|---|
| supine | | / | / | / |
| sitting | | / | / | / |
| standing | Immediate | / | / | / |
| | 2min | / | / | / |
| | 5min | / | / | / |

* subjective autonomic symptoms _____

(2) Autonomic function test

| | 측정방법 | 측정치 | | | 판정기준 | | |
|--------------------------------|---|---------|----------|------------|------------|------------|------------|
| | | | | | normal | borderline | abnormal |
| BP response to postural change | 2분 이상 누운 자세에서 혈압을 측정하고, 일어서서 2분 뒤 혈압을 측정한다. | supine | standing | | SBP 10 이하 | SBP 11~29 | SBP 30 이상 |
| | | / | / | | | | |
| HR response to postural change | 2분 이상 누워 있다가 갑자기 일어났을 때 EKG monitor 상에서 30번째 RR interval과 15번째 RR interval의 ratio를 구한다. | RR30 | RR15 | ratio | 1.040 이상 | 1.01~1.03 | 1.000 이하 |
| | | | | | | | |
| Isometric exercise | Maximum hand grip power의 30%정도 되는 힘으로 5분동안 hand grip을 시킬 때, 운동 전후의 혈압을 측정한다. | resting | exercise | | DBP 160 이상 | DBP 11~15 | DBP 100 이하 |
| | | / | / | | | | |
| Heart rate variation | 2분 동안 분당 6회 정도로 deep breathing을 시키면서, EKG monitoring에 나오는 HR의 max와 min 값의 차를 구한다. | max HR | min HR | difference | 15회/분 이상 | 11~15 | 10회 이하 |
| | | | | | | | |
| Valsalva ratio | 수은 혈압계를 사용해 호기시 입력을 | Long RR | Short RR | ratio | 1.40 이상 | | 1.40 미만 |

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | 40mmHg로 10~15초 유지하게 하면서 EKG monitor를 한다. 이때 가장 긴 RR interval과 가장 짧은 RR interval의 ratio를 구한다. | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|

*report: normal ____개 / borderline ____개 / abnormal ____개

부록 2. 국제전립샘증상지수

<국제 전립샘 증상 점수표>

| 국제 전립샘 증상 점수표 | | | | | | |
|---|------|---------------|---------------|------|------|----------|
| 점수 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 최근 한달간 배뇨후 시원하지 않고 소변이 남아있는 느낌이 얼마나 자주 있었습니까? | 전혀없다 | 5 회중 1 회이하 | 2 회중 1 회이하 | 절반정도 | 절반정도 | 거의 항상 |
| 최근 한달간 배뇨후 2 시간 이내 다시 소변을 보는 경우가 얼마나 자주 있었습니까? | 전혀없다 | 5 회중 1 회이하 | 2 회중 1 회이하 | 절반정도 | 절반정도 | 거의 항상 |
| 최근 한달간 소변 볼 때마다 소변 줄기가 여러번 끊어진 경우가 얼마나 자주 있었습니까? | 전혀없다 | 5 회중 1 회이하 | 2 회중 1 회이하 | 절반정도 | 절반정도 | 거의 항상 |
| 최근 한달간 소변이 마려울때 잠기 어려운 경우가 얼마나 자주 있었습니까? | 전혀없다 | 5 회중 1 회이하 | 2 회중 1 회이하 | 절반정도 | 절반정도 | 거의 항상 |
| 최근 한달간 소변 줄기가 약하다고 느낀 경우가 얼마나 자주 있었습니까? | 전혀없다 | 5 회중 1 회이하 | 2 회중 1 회이하 | 절반정도 | 절반정도 | 거의 항상 |
| 최근 한달간 소변을 볼 때 금방 나오지 않아 힘을 주어야 하는 경우가 얼마나 있었습니까? | 전혀없다 | 5 회중 1 회이하 | 2 회중 1 회이하 | 절반정도 | 절반정도 | 거의 항상 |
| 최근 한달간 잠을 자다가 소변을 보기 위해서 몇 번이나 일어나십니까? | 전혀없다 | 5 회중 1 회이하 | 2 회중 1 회이하 | 절반정도 | 절반정도 | 거의 항상 |

부록 3. Korean functional level scale

| | |
|--------------------------------------|---|
| 아래 6 개의 항목 중 당신에게 가장 적합한 항목 하나만 고르세요 | |
| 1 | 어리점이 일상 생활에 영향을 전혀 미치지 않는다. |
| 2 | 어지럼 발생시 잠시 동안 하던 일을 멈추게 되지만 곧 증상은 사라지고, 다시 일을 계속할 수 있다. 일이나 운전, 일상 생활에 전혀 제약을 받지 않으며 어지럼으로 계획은 변경해야 하는 경우가 없다. |
| 3 | 어지럼이 발생시 잠시 동안 하던 일을 멈추게 되지만 증상이 사라진 후 다시 일을 계속할 수 있다. 일이나 운전 등 대부분의 일상 생활에 제약을 받지는 않으나 어지럼으로 계획을 변경해야 하는 경우도 있다. |
| 4 | 일, 운전, 여행, 집안일 등 대부분의 일상 생활은 할 수는 있지만 많은 주의를 요하며, 활동을 하는데 항상 세심한 계획은 세워야 한다. |
| 5 | 일, 운전, 집안일 등을 할 수 없다. 대부분의 일상 생활을 할 수 없으며 꼭 필요한 일마저도 제약을 받는다. |
| 6 | 1년 이상 아무 일도 할 수 없다. |

