

전립선비대증에서 알파차단제 사용에 대한 국내 발표 논문의 메타분석

Meta-analysis of Alpha Receptor Antagonist for Benign Prostatic Hyperplasia from Papers that were Published in Korea

Byung Ha Chung, Kwang Mo Yang, Sung Joon Hong

From the Department of Urology, Urological Science Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Many reliable articles on the effectiveness of alpha blockers have been published. Evidence-based diagnostic guidelines and therapeutic guidelines for benign prostatic hypertrophy (BPH), which is one of the most common urological diseases, have been proposed in many foreign countries. This paper examines the efficacy of alpha blocker, a common therapeutic drug for BPH, in Korean patients through meta-analysis.

Materials and Methods: From 1993 to 2001, the term 'BPH' and alpha blocker for BPH were used as key words to search for related articles in the Medical Research Information Center, the National Assembly Library of the Republic of Korea, the Korean Journal of Andrology and the Korean Journal of Urology. A total of 10 articles were selected as being suitable for evaluation and these articles were ranked with levels ranging from I to V, where level I indicated a large randomized controlled trial and level V indicated a non-controlled case accumulation study.

Results: There were improvements for the symptom score (45.3%), and for the maximum urinary flow rate (36.0%). The reasons for patient drop-outs were follow-up loss for 60%, drug side effects for 11%, and ineffectiveness of drug for 6.8%. The common side effects were dizziness (4.2%), orthostatic hypotension (2.2%), and headache (1.7%). The blood pressure was sustained in the normotensive patients, whereas BP showed a tendency to be reduced in hypertensive patients.

Conclusions: Treatment with alpha blocker resulted in the BPH patients in all the studies receiving sustained benefit. Yet most of these papers were short-term, non randomized case-accumulation studies. However, BPH is a chronic disease that may worsen over time. Therefore, evaluation of long term tolerability and efficacy of alpha blocker is necessary. (**Korean J Urol 2005;46:252-258**)

Key Words: Benign prostatic hyperplasia, Meta-analysis, Adrenergic alpha-antagonists

대한비뇨기과학회지
제 46 권 제 3 호 2005

연세대학교 의과대학
비뇨기과학교실, 비뇨의과학연구소

정병하 · 양광모 · 홍성준

접수일자 : 2004년 5월 13일
채택일자 : 2005년 2월 14일

교신저자: 정병하
영동 세브란스병원 비뇨기과
서울시 강남구 도곡동 146-92
☎ 135-720
TEL: 02-3497-3470
FAX: 02-3462-8887
E-mail: chung646@yumc.
yonsei.ac.kr

서 론

국내에 전립선비대증의 치료목적으로 알파차단제가 도입된 지 10년 이상 경과하였다. 증상완화나 요속의 증가 등 객관적인 지표의 개선이 보고되었으며, 현재 전립선비대증

의 일차 치료인 약물치료의 주된 부분을 차지하고 있다.

전립선비대증의 치료에 대한 알파차단제 관련 논문은 여러 국가에서 이미 발표되어 효과나 합병증에 대한 기술이 많다. 국내에서도 수편의 논문이 발표된 바 있으나 그 대상 환자가 매우 적고 공통된 형식에 의한 논문이 아니어서 효과를 비교하거나 부작용의 빈도 등을 나타내기에는 대표성

이 부족하다. 이에 저자들은 전립선비대증 치료제인 알파차단제에 관한 논문을 대상으로 효과 및 부작용에 대한 전반적인 개요를 파악하고, 향후 장기 추적 결과에 대한 기초 자료 및 국외 논문과의 비교자료로 이용하고자 메타분석(meta-analysis)을 하고자 하였다.

대상 및 방법

연구의 대상은 대한비뇨기과학회지 및 대한남성의학회지 등 국내 의학문헌에 게재된 전립선 비대증에 관한 연구 논문들로서 분석단위는 개개의 논문이다. 1993년부터 2001년도까지 발간된 국내문헌을 ‘전립선비대증 (benign prostatic hyperplasia; BPH)’, ‘알파차단제 (alpha blocker)’ 등의 중심단어로 의학연구정보센터 (Medical Research Information Center; MedRIC)의 국내의학학술지초록검색 (<http://www.medic.or.kr>), 국회도서관 (National Assembly Library of the Republic of Korea)의 학위논문검색 (<http://www.nanet.go.kr>) 및 대한비뇨기과학회의 학회지검색 (<http://www.urology.or.kr>) 등의 인터넷 논문데이터베이스에서 검색한 결과 265편이 수집되었다. 국내 데이터를 이용하여 국외에 제출된 논문들은 국내 논문과 중복이 되어 제외하였다. 검색된 논문 중 알파차단제의 효과에 대한 논문은 14편이었으며 다음과 같은 기준으로 최종 논문을 선택하였다. 첫째, 자료로 사용할 논문은 연구에서 사용한 용어에 대한 정의가 기술되어야 하며, 둘째, 연구 방법에 대한 자세한 기술이 필요하고, 셋째, 통계 방법에 대한 정의가 기술되어야 한다. 연구에 합당한 논문으로 최종적으로 10편이 채택되었으며 prazosin 1편, terazosin 5편, tamsulosin 1편, doxazosin 3편이었다. Lee 등²은 증상을 동반한 전립선비대증에 대한 일차적 치료로써 prazosin의 효과에 대해 발표했으며, Minn 등³과 Kim 등⁴, Jeon 등⁵, Lee 등⁶은 전립선 비대증에 대한 Terazosin의 치료효과에 대해 발표했다. Jeong 등⁷은 전립선비대증에 대한 terazosin, doxazosin, terazosin과 finasteride 병합요법에 대해 발표했으며, Lee 등⁸은 전립선비대증에 대한 tamsulosin의 효과에 대해 발표했다. Chung 등⁹은 전립선비대증에 대한 doxazosin의 치료효과에 대해 발표했으며, Chung 등¹⁰은 전립선비대증에 대한 terazosin의 장기투여에 따른 치료효과에 대해 발표했다. Kim 등¹¹은 전립선비대증에서 doxazosin 투여 효과에 대해 발표했다. 논문들은 연구 방법에 따라 Ishizuka 등¹이 분류한 기준으로 Rank I부터 V까지 구분하였다 (Table 1). Rank I은 대규모 무작위 대조군 임상연구로, Rank V는 대조군 없이 증례와 함께 임상적 의견으로 이루어진 논문으로 구별하였다. 5ARI (5-alpha reductase inhibitor)인 finasteride와 병용요법을 시행한 논문은 분석에서 제외하였

Table 1. Methods of ranking the papers by Ishizuka et al.¹

Rank	Trial type	The paper
I	Large randomized controlled trial (RCT)	
II	Small RCT	Kim ⁴ , Lee ⁶
III	Study with a non-randomized simultaneous control group	
IV	Study with a non-randomized previous control group and experts' opinions	
V	Case accumulation study (without control group) with experts' opinions	Lee ² , Minn ³ , Jeon ⁵ , Jeong ⁷ , Lee ⁸ , Chung ⁹ , Chung ¹⁰ , Kim ¹¹

다. 약물투여기간, 대상 환자 수, 대상 환자 나이, 증상점수의 개선도, 배뇨속도의 개선, 전립선용적, 혈압의 변동, 부작용의 발현 빈도 등을 분석하였다. 증상점수의 기술도 시대의 변화를 반영하듯이 M&I (Madsen-Inversen point system)에서 Boyarsky, IPSS (International Prostate Symptom Score)로 바뀌었다. 따라서 증상점수 및 배뇨속도의 개선은 호전정도를 시작시점 (baseline)에서 연구 종료시점의 증상점수 개선도를 백분율로 표시하였다.

결 과

메타분석의 대상으로 선정된 10편의 주요 연구 결과를 살펴보면 다음과 같다. Lee 등²은 41명의 환자를 대상으로 prazosin을 초기 2-3일간 1일 1mg 투여하다가 4mg까지 점진적으로 증량하였고 총 추적기간은 12주로, 1개월째와 3개월째 증상점수 및 최대요속을 측정하였다. Minn 등³은 36명의 환자를 대상으로 terazosin을 초기 1일은 1mg, 2일째에 2mg으로 증량한 뒤 2주 후에 4mg으로 증량하였다. 환자들은 12주까지 추적 관찰하였고 2주, 6주, 12주에 배뇨증상의 변화와 최대요속을 측정하였고 12주에 경직장 초음파 촬영술을 시행하였다. Kim 등⁴은 30명을 대상으로 15명을 위약 투여군, 15명을 terazosin 투여군으로 나누었고 1일째 1mg, 2일째 2mg, 3일부터 3mg씩 복용하여 2주 후 요류속도 및 증상점수를 측정하였다. Jeon 등⁵은 35명의 환자를 대상으로 위약투여군 17명과 terazosin 투여군 18명으로 나누어 처음 1주는 1mg부터 시작하여 매주 1mg씩 증량하여 5mg까지 증량하였다. 환자는 2주마다 증상점수와 최대요속을 검사하였다. 투약 전과 투약 후 6개월을 비교하였다고 하였으나 그 이상 추적관찰하였는지는 명시되어 있지 않았다. Lee 등⁶

은 80명을 대상으로 위약군과 투약군을 무작위 배정하였으나 양 군 각각 21명만이 연구를 진행했다고 한다. Terazosin 투약은 첫날 1mg, 다음 6일은 2mg, 이후 21일은 5mg으로 서서히 증량하였다. 혈압과 맥박수, 최대요속 및 부작용을 투약 당일과 14일, 28일에 조사하였다. Jeong 등⁷은 69명의 환자를 대상으로 하였고 이 중 60명이 탈락하지 않고 연구를 마쳤다. 환자들은 terazosin 투여군 24명, doxazosin 투여군 23명이었고 terazosin과 finasteride 병용투여군 22명으로 구성되어 있었다. 전립선 크기가 30cc 이상인 환자를 대상으로 하였고 terazosin은 첫날은 1mg, 다음 6일간은 2mg, 6일 이후에는 5mg으로 투약하였으며 doxazosin은 2mg으로 투약하였다. 환자들의 효과 판정을 위해 투약 전과 투약 후 12주 뒤에 증상점수와 최고요속으로 분석하였고 추적 관찰 기간은 12주였다. Lee 등⁸은 총 98명의 환자를 대상으로 tamsulosin군 49명, terazosin군 49명으로 무작위 배정하였으며 tamsulosin군은 0.2mg씩 매일 복용하였고, terazosin군은 첫날 1mg, 다음 6일간은 2mg, 이후는 5mg으로 점진적으로 증량하였다. 효과 판정을 위해 투약 후 4주 및 8주째에 증상점수와 최대요속 및 잔뇨량 측정을 시행하였다. Chung 등⁹은 237명을 대상 환자로 시작하였으나 57례의 환자는 중도 탈락하여 최종 대상 환자는 180명이었다. 환자는 확장기혈압이 90mmHg 이상이면 고혈압군, 그 이하일 경우 정상 혈압군으로 구별하였다. 임상시험 기간은 12주로 초기 2주간은 위약투약을 하였고 그 이후 10주간은 doxazosin을 2주에 1mg부터 시작하여 4주 후에 2mg 투여하며 6주 후부터는 증상점수의 감소가 투약 시작 시의 30% 미만이면 용량을 2배씩 증량하였다. 효과판정을 위해 투약 후 4, 6, 10주째 증상점수 및 혈압을 확인하였고 부작용을 확인하였다. Chung 등¹⁰은 228명의 환자를 대상으로 시작하였으나 끝까지 임상연구에 참여한 환자는 126례였다. 투약 약물은 terazosin이었고 첫날 1mg을 투여하고 다음날 2mg을 투여했으며 2주 후에 특별한 부작용이 없고 증상점수의 변화가 30% 미만이면 4mg으로 증량하였다. 증상 점수의 변화가 30% 이상이면 3mg로 유지하였다. 추적관찰 기간은 총 24개월로 투약 후 1, 2, 3개월과 그 이후에는 3개월마다 추적관찰을 하였으며 1년 후에는 6개월 간격으로 추적관찰을 하였다. 환자 방문 시 증상점수 및 최대요속의 변화를 측정하였고 혈압의 변화도 측정하였다. Kim 등¹¹은 doxazosin을 3개월 이상 투여하고 전립선 용적은 20cc 이상인 환자 49명을 대상으로 연구하였다. 환자의 추적 관찰기간은 최소 4주부터 96주까지 다양했으며 대상 환자는 doxazosin 2mg 또는 4mg을 복용하였다. 추적 관찰 시점에 대해서는 언급이 없었고 환자 내원 시 증상점수와 최대요속, 잔뇨량을 측정하였다. 분석에 이용된 논문에서 알파차단제의 투약기간은 4주부

터 96주까지였으며 평균 12주였다. 환자군의 수는 30명부터 237명 사이였고 평균 88명이었다.

본 메타분석에서는 위약군과 finasteride 병용투여군은 제외하였다. 대상 환자들의 연령은 50세부터 85세 사이였으며 평균 65.8세였다. 투약 전 전립선 크기는 7편의 논문에서만 다루고 있었다. Lee 등²이 발표한 논문에서 대상 환자의 투약 전 전립선 평균 크기는 37.8cc였으며 Minn 등³이 발표한 논문의 경우 평균이 38.7cc, Jeon 등⁵은 평균 36.6cc, Lee 등⁶은 평균 26cc, Lee 등⁸은 tamsulosin군은 30.8cc, terazosin군은 27.1cc였다. Kim 등⁴, Chung 등⁹, Chung 등¹⁰은 전립선 크기에 대한 언급이 없었다. Jeong 등⁷은 30cc 이상의 환자만 대상으로 하였고 Kim 등¹¹은 20cc 이상의 환자를 대상으로 하였으나 정확한 수치는 기술되어 있지 않았다. 전립선 크기에 대해 기록된 5개의 논문의 전립선 크기의 범주는 18.8cc부터 48.3cc까지였고 평균 33.6cc였다 (Fig. 1). 연구 형태는 무작위 이중 맹검 (double blind randomized study) 2편, 무작위 단일 맹검 (single blind randomized study) 3편, 개방 연구 (open baseline controlled study) 2편, 연구 형태 미상의 논문이 3편이었다. Ishizuka 등¹이 분류한 기준에 따르면 Rank II가 2편이었고 그 외의 논문은 Rank V에 해당되었다. 알파 차단제를 사용했을 때 대부분의 환자에서 투약 후 2주부터 증상개선이 있었다. M&I를 이용한 2개의 논문에서 투약 전 증상점수 12.45에서 12개월 투약 후 7로 증상호전을 보고했으며 Boyarsky 점수를 이용한 3개의 논문에서도 투약 전 증상점수 15.7에서 투약 후 8.5로 의미 있는 주관적 증상 호전을 보고하였다. 국제 전립선 증상점수를 이용한 5개의 논문에서는 투약 전 증상점수 20.1에서 투약 후 11.0으로 증상 호전을 보였다. 증상점수의 호전은 임상연구 시작 당시의 증상점수에서 임상연구 종료 시의 증상점수를

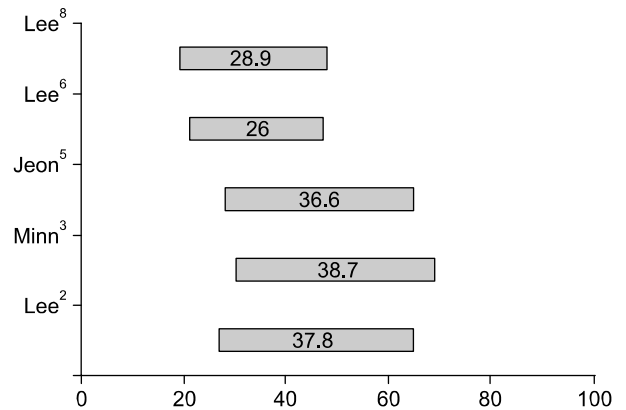


Fig. 1. Prostate size of the enrolled patients. The graph shows the range of prostate size and the number in the graph is mean of the prostate size.

Table 2. Changes of the symptom score after a blocker medication

The paper	Baseline	End point	Improvement rate (%)
Lee ²	12.7	5.4	57.4
Minn ³	12.2	8.7	28.6
Kim ⁴	10.5	6.7	36.1
Jeon ⁵	16.2	7.6	53.0
Lee ⁶	20.4	11.4	44.1
Jeong ⁷	19.1	12	37.1
Lee ⁸	20.5	12.4	39.5
Chung ⁹	21.8	10.5	51.8
Chung ¹⁰	20.3	13.2	34.9
Kim ¹¹	19.6	5.7	70.9
Mean improvement rate (%)			45.4 (%)

Table 3. Change of peak flow rate after a blocker medication

The paper	Baseline (ml/sec)	End point (ml/sec)	Improvement rate (%)
Lee ²	8.3	14.3	72.2
Minn ³	8.9	11.3	26.9
Kim ⁴	8.7	10.2	17.2
Jeon ⁵	10.4	13.7	31.7
Lee ⁶	9.8	14.7	50.0
Jeong ⁷	8.2	11.9	45.1
Lee ⁸	9.4	11.3	20.2
Chung ¹⁰	10.1	12.7	25.7
Kim ¹¹	12.4	16.8	35.4
Mean improvement rate (%)			36.1 (%)

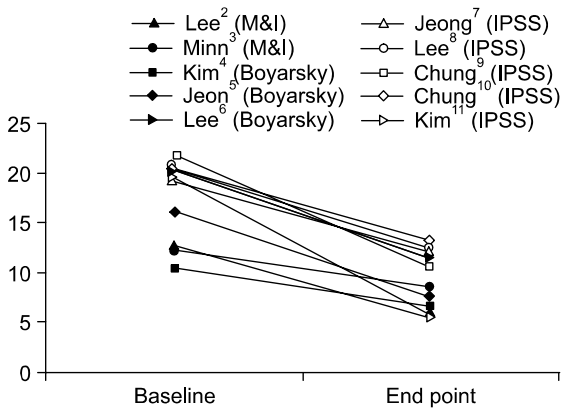


Fig. 2. Changes of the symptom score after a blocker medication. M&I: Madsen-Inversen point system, IPSS: International Prostate Symptom Score.

백분율을 임상연구 시작 당시 증상점수 값으로 나누어 백분율을 환산하였다. 각 논문의 증상점수를 백분율로 환산하였을 때 평균 45.4%의 호전을 보고하였다 (Table 2) (Fig. 2).

객관적 지표인 최대요속 역시 알파차단제 투여 후 호전을 보였다. 선택된 10개의 논문 중 9개의 논문에서 최대요속을 객관적 지표로 삼아 투여 전과 투여 후를 비교하였다. 투여 전 8.2-12.4ml/sec에서 투여 후 10.2-16.8ml/sec으로 개선되어 백분율로 계산했을 때 평균 36.1%의 요속증가를 나타냈다 (Table 3).

임상연구를 끝까지 진행하지 못하고 중도 탈락한 환자들에 대해 7편의 논문에서 기술하고 있었다. 탈락률을 기술한 논문의 전체 환자 880명 중 247명이 탈락하여 전체 탈락률

은 28.0%였으며 추적관찰에 실패한 경우가 66%, 부작용으로 중단한 경우가 11.3%였다. 불충분한 약물 효과로 투약을 중단한 경우가 6.8%였다 (Table 4).

임상 연구를 끝까지 마친 최종 대상자에서 부작용은 15.6%에서 나타났으며 어지럼증 (4.2%), 기립성 저혈압 (2.2%), 두통 (1.7%), 피곤함 (1.7%)이 보고되었으나 대부분 심각한 부작용은 아니었다.

혈압의 변화는 5편의 논문에서 다루고 있었으며 알파차단제 사용 전 수축기 혈압 135.4mmHg에서 사용 후 129.4 mmHg로, 사용 전 이완기 혈압 85.4mmHg에서 사용 후 80.2 mmHg로 감소하는 경향을 보였다. 연구자에 따라 통계적으로 유의한 혈압의 감소가 관찰되기도 하였다 (Table 5) (Fig. 3). Lee 등⁶은 정상 혈압 환자는 연구 시작 당시와 비교하여 수축기 혈압이 평균 2mmHg 감소하여 의미 있는 변화는 없었으나, 고혈압이 있는 환자는 연구 시작 당시와 비교하여 평균 19mmHg 감소하여 의미 있는 변화 ($p < 0.01$)를 보였다고 하였다. Lee 등⁸은 tamsulosin을 투여한 환자군에서는 투약 전과 투약 후의 혈압의 변화가 없었으나 ($p > 0.05$), terazosin을 투여한 환자군에서는 투약 전과 투약 후에 수축기 및 이완기 혈압 모두 유의하게 떨어졌다고 하였다 ($p < 0.05$). Chung 등⁹은 투약 후 방문을 거듭할수록 혈압이 떨어지는 양상을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다고 하였다 ($p > 0.05$). Chung 등¹⁰은 고혈압이 있는 환자군과 정상 혈압 환자군으로 나누어 보았을 때 고혈압군의 혈압은 방문을 거듭할수록 감소하여 연구 종료 시 수축기 혈압 18 mmHg, 확장기 혈압 17mmHg만큼 의미 있는 감소를 보였고 ($p < 0.05$), 정상 혈압군은 통계적으로 유의한 변화는 없었다고 하였다 ($p > 0.05$).

Table 4. Reason for patient withdrawal

The paper	Withdrawal	Follow-up loss	Side-effect	Insufficiency	Others
Kim ⁴	2		2		
Jeon ⁵	13	13			
Lee ⁶	38	30	2		6
Jeong ⁷	9	4	2	2	1
Lee ⁸	26	18	2		6
Chung ⁹	57	35	4		18
Chung ¹⁰	102	64	16	15	7
	247 (100%)	151 (66.3%)	28 (11.3%)	17 (6.8%)	38 (15.3%)

Table 5. Change of systolic and diastolic pressure

Paper	Summary		Normotensive		Hypertensive	
	Baseline	End point	Baseline	End point	Baseline	End point
Lee ⁶	124/79	122/80	119/79	117/78	145/76	126/84
Lee ⁸	146.8/89.4	142.6/82.8*				
	142.4/90.3	132.4/78.2 [†]				
Chung ⁹	133/85	125/80	126/80	121/79	155/102	136/88
Chung ¹⁰	133/85	125/80	125/82	120/81	151/101	133/84

*: tamsulosin, [†]: terazosin

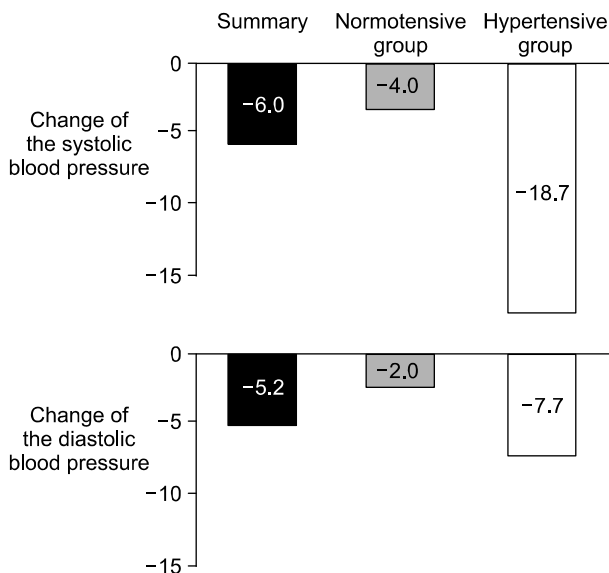


Fig. 3. Change of blood pressure in the normotensive group and the hypertensive group.

고찰

메타분석은 한 가지 주제를 목적으로 여러 가지 논문의 결과를 종합하는 것이다. 명확한 의학적 증거를 보여줄 수 있고 통일되지 않은 의견이나 결과에 대해 해결방안을 제시할 수 있다. 메타분석 연구의 흔한 형태로는 연구 결과를 합쳐 통합자료 (summary data)로 나타내는 방법과 드물지만 여러 연구에서 사용된 각 환자의 자료를 이용하는 방법 등이 있다. 그러나 후자의 경우 해당 연구자가 자료를 제공하지 않는 경우가 있고, 개인 자료를 수집하는 데 비용이 드는 단점이 있다.

메타분석을 위해서는, 첫째, 문헌을 검색하고, 둘째, 연구 목적에 부합되는 기준을 정해야 하며, 셋째, 기준에 부합되는 연구를 찾아 자료를 정리하고, 넷째, 그 자료를 이용하여 통계적 분석을 해야 한다. 통계적으로 더욱 의미가 있는 결과를 얻기 위해서는 각각의 연구가 같은 기준을 가지고 가급적 많은 환자를 대상으로 무작위 이중 맹검 연구를 실시했어야 한다. 무작위 연구가 아닌 경우에 있어서도 메타분석이 가능하기는 하나 그 기준을 표준화하기 어렵다는 방

법적인 문제가 있다. 메타분석 시 대부분의 연구가 부정적인 연구 결과보다는 긍정적인 연구 결과를 보고하기 때문에 긍정적 결과 편향 현상 (positive-outcome bias, publication bias)이 나타날 수 있다는 것도 염두에 두고 결과를 분석해야 한다.

저자들은 10개의 논문에서 증상점수, 최대요속 및 혈압에 대한 투약 전후의 변화에 대해 메타분석을 하였다. 정확한 메타분석을 위해서는 각 환자에 대한 자료를 토대로 작성해야 하나 현실적으로 불가능하였다. 투약 전 전립선 크기와 최대요속, 혈압의 변화는 각 논문에서 제시한 값을 다시 평균을 내는 방식으로 메타분석을 하였다. 증상점수는 시대적으로 표현방법이 변화하여 백분율로 표준화한 뒤 다시 평균을 내어 그 증상의 개선도를 나타낼 수밖에 없었다.

국내에 발표된 알파차단제에 대한 논문들 중 대규모의 무작위 이중 맹검 연구는 거의 없는 실정이다. 현재 국내 보험 상황에서는 위약을 사용한 임상실험이 불가능하여 질 높은 연구가 불가능한 실정이며 또한 위약을 사용한다고 하더라도 장기간 추적관찰 시 증상의 호전이 없으므로 추적관찰이 어려울 것으로 생각한다. 따라서 메타분석을 통한 치료효과에 대한 통계적 결과는 국내 전립선비대증 치료에 대한 중요한 자료가 될 것이다. 더욱 정확한 메타분석을 위해서 각 기관단위로 환자 개개인의 임상자료를 데이터베이스로 공유하는 것도 장차 필요할 것으로 생각한다.

전립선비대증의 치료제로써 알파차단제는 평활근에 직접 작용하여 기능적인 폐색을 완화시키는 것이다. 전립선비대증에 대한 치료효과는 최대요속, 평균요속을 의미 있게 증가시키며 증상점수를 개선시키고, 잔뇨를 줄이며 요도 저항을 감소시키고 있는지 확인하는 것으로 알 수 있다.

알파차단제는 전립선비대증뿐 아니라 고혈압 치료제로도 사용된다. 고혈압 환자에게 알파차단제 투여 시 의미있는 혈압하강효과가 관찰되며 용량 의존적으로 혈압하강효과가 나타난다.¹² 정상인에게서도 혈압하강 및 기립성저혈압이 나타나지만 그 변동은 미미하다.⁹ 정상인에게서는 혈압변화가 미미하게 있으며 대부분의 연구에서 혈압변화에 따른 부작용으로 약물을 중단해야 하는 일은 없었다.

전립선비대증에 대한 알파차단제 치료효과는 국내 여러 논문에서 통계적인 의의가 있게 보고하고 있으나 실제로 얼마나 오래 유지되는가에 대한 언급은 없다. 향후 알파차단제의 장기투약에 따른 치료효과에 대한 연구가 좀 더 필요할 것으로 생각된다.

가장 장기 추적 관찰한 연구는 Chung 등¹⁰이 발표한 terazosin을 96개월간 투여한 결과에 대한 연구로 최대의 호전은 투약 6개월째였으며 연구기간 동안 계속 유지되었다.

Schulman 등¹³이 발표한 알파 차단제의 3년간 장기성적에

대한 논문을 보면, 355명의 전립선비대증 환자에게 tamsulosin을 1일 0.4mg 복용으로 12주 이상 매일 투여 시 증상점수는 35-43%의 개선과 최대요속은 13-18%의 호전을 보인다고 보고되어 있고, 혈압에 대한 변화는 미미하지만 이완기 혈압이 2.1-3.5mmHg로 통계적으로 의의 있게 감소함을 보고하였다. 또한 Schulman 등¹³은 약물에 대한 부작용으로 어지럼증이 투약한 환자의 6.6%로 가장 높다고 보고하였고, 그 외에 비정상적인 사정 5.1%, 두통 1.4%로 보고하였다. Fawzy 등¹⁴이 4년간 450명의 알파차단제를 복용하는 전립선비대증 환자를 장기 추적 관찰한 논문에서도 증상점수의 유의한 증가 (12.2-13.2%, $p < 0.001$) 및 최대요속의 증가 (26.6%, $p < 0.05$)가 관찰되었다. 또한 국내 논문보다 더 많은 부작용이 환자들에게 보고되었는데 이는 장기추적 관찰 시 약에 대한 노출이 길어지면서 부작용의 빈도가 늘어난 것으로 생각한다.

저자들이 분석에 이용한 논문들에서는 증상점수의 경우 16.7-54.9%로 평균 45.4%의 개선을 보고하였다. 최고요속은 7.9-26.5%로 평균 36.1%의 개선을 보였다. Schulman 등¹³과 Fawzy 등¹⁴이 보고한 결과와 비교하였을 때 저자들의 경우가 증상점수의 개선이 월등하였다. 최대요속의 호전은 Schulman 등¹³이 발표한 결과와 비슷하였다. 주관적인 지표인 증상점수의 개선에 비하여 객관적인 지표인 최대요속의 호전이 낮은 것에 대한 몇 가지 가능성 있는 설명이 있다. 첫째, 약물 투여 후 증상점수를 기록할 때 연구자의 의도가 환자에게 반영되어 실제보다 더 높은 증상호전을 보고하였을 가능성이 있다. 완벽한 이중 맹검 실험과 환자에 대한 충분한 설명이 이루어지지 않는 국내 임상 연구 현실에 비춰 보았을 때 설득력이 있다. 둘째, 임상 실험에 임한 환자들의 전립선의 크기가 클 경우이다. 전립선 크기를 기재한 5개의 논문들의 전립선 크기는 18.8cc부터 48.8cc로 평균 33.6cc였는데, 이는 Schulman 등¹³의 대상 환자의 전립선 크기 32.3 ± 13.4 cc와 크게 다르지 않다. 그러나 최대요속을 기술한 논문은 9개로 이 가운데 4개의 논문에서 전립선의 크기를 기술하지 않았다. 게다가 4개의 논문 중 Lee 등⁶은 30cc 이상 크기의 전립선비대증 환자를 대상으로 하였기 때문에 실제 대상 환자들의 평균 전립선 크기는 더 클 것으로 생각한다. 전립선의 크기가 클 경우 알파차단제 투약에 반응이 낮거나 실패할 가능성이 있다는 것은 이미 보고된 사실이다.¹⁵ 셋째, 저자들이 대상으로 한 논문의 연구 기간은 평균 12주로 짧았다. 이 경우 증상점수를 언제 측정하였는지가 결과에 영향을 미칠 수 있다. 대상 논문들은 증상 점수를 2주에서 4주 간격으로 측정하였고 Schulman 등¹³의 경우 기본적으로 12주 간격으로 증상점수를 측정하였다.

최근에 발표된 MTOPS (Study design of the Medical Thera-

py of Prostatic Symptoms trial) 결과에 의하면 위약을 사용한 환자에 비해 알파차단제인 doxazosin만 투여한 환자에서도 전립선비대증의 진행이 통계적으로 유의 있게 낮았다고 보고하고 있다.¹⁶ 향후 알파차단제 투약만으로 전립선비대증의 진행이 억제될 수 있는지에 대한 연구도 필요할 것으로 생각한다.

결 론

메타분석 결과 전립선비대증 환자에게 알파차단제 사용 시 의미 있는 증상점수의 개선 및 최대요속의 증가가 관찰되었다. 국외 논문의 결과와 비교하여 증상점수의 개선은 우월하였고 요속의 개선은 비슷한 수준이었으며, 부작용의 발현율은 국외 논문에 비해 낮게 보고되어 국내 환자에 있어 알파차단제의 효과는 좋다고 하겠다. 그러나 장기추적 관찰 결과의 부족으로 알파차단제가 장기추적 관찰에서도 그 효과가 지속되는지 그리고 전립선비대증의 진행을 막을 수 있는지에 대한 추가적인 연구가 필요하며 추적 관찰 기간이 증가하면서 부작용의 빈도가 증가하는지에 대한 확인도 필요하다. 국내 비뇨기과 관련 논문 중 메타분석을 이용한 경우는 없었다. 국내에서 대규모 연구가 현실적으로 어렵다는 점을 감안할 때 이와 같은 메타분석을 활용한 연구들이 다양한 주제로 시도되어야 할 것이다.

REFERENCES

- Ishizuka O, Nishizawa O, Hirao Y, Ohshima S. Evidence-based meta-analysis of pharmacotherapy for benign prostatic hypertrophy. *Int J Urol* 2002;9:607-12
- 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
- Minn YG, Sung DW, Choi HP, Hong SJ, Lee MS. Effect of terazosin in symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Korean J Androl* 1993;11:23-7
- Kim HJ, Lee KS. Preliminary results of terazosin in the treatment of benign prostatic hypertrophy. *Korean J Urol* 1994;35:750-4
- Jeon JS, Song JM. A 24 week, double-blind, placebo-controlled study using terazosin in treatment of benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol* 1994;35:755-9
- Lee SE, Son HC, Lee JH, Kim HH, Lee CW. The efficacy of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo-controlled double blind study. *Korean J Urol* 1995;36:406-16
- Jeong DH, Park YI. Clinical experience of symptomatic management of BPH with terazosin, doxazosin or combination of terazosin and finasteride. *Korean J Urol* 1998;39:772-6
- Lee ES, Lee CW. Effect of tamsulosin, a selective α 1A-adrenoreceptor antagonist, in benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol* 1998;38:158-66
- Chung BH, Chung HJ, Hong SJ, Lee MS. Doxazosin in the symptomatic treatment of benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol* 1999;40:607-12
- 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
- Kim YD, Lee JG. The proper patient selection for the effective response of doxazosin in the management of benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol* 2001;42:65-8
- de Mey C. α 1-blockers for BPH: Are there differences? *Eur Urol* 1999;36(Suppl 3):52-63
- Schulman CC, Cortvriend J, Jonas U, Lock TM, Vaage S, Speakman MJ. Tamsulosin: 3-year long-term efficacy and safety in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction: analysis of a European, multinational, multicenter, open-label study. *European Tamsulosin Study Group. Eur Urol* 1999;36:609-20
- 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
- de la Rosette JJ, Kortmann BB, Rossi C, Sonke GS, Floratos DL, Kiemeny LA. Long-term risk of re-treatment of patients using α -blockers for lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2002;167:1734-9
- McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, et al. Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349:2387-98