

야간뇨를 호소하는 전립선비대증 환자에서 Loxoprofen Sodium의 효과

Effectiveness of Loxoprofen Sodium on Nocturia in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia

Hyuk Soo Chang, Byoung Kun Kim, Ji Choal Sohn, Choal Hee Park, Chun Il Kim

From the Department of Urology, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: The effectiveness of Loxoprofen sodium, a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), on the nocturia in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH), not responding to anticholinergics or hypnotics, as well as alpha-blockers and 5 alpha reductase inhibitors, were investigated.

Materials and Methods: Between October 2004 and June 2005, 150 BPH patients with 2 or more episodes of nocturia, despite treatments with anticholinergics or hypnotics, were enrolled in this study. Loxoprofen, 60mg/day, was orally administered prior to sleeping for 2 weeks. The number of episodes of nocturia was assessed before and after treatment according to baseline number of episodes of nocturia, age distribution, prostate volume and previous nocturia treatment.

Results: The number of nocturia episodes decreased by at least 1 in 74.7% (112/150) of patients, and decreased by 2 or more, 1 and were unchanged or increased were 48.0, 26.7 and 25.3% of patients, respectively. In baseline nocturia ≥ 6 group, the nocturia decreased by 1 or more in 85.0%. Treatment-emergent adverse events, including gastric discomfort (12 patients, 8.0%), weak urinary stream (5 patients, 3.3%) and leg edema (2 patients, 1.3%), occurred in 19 of the 150 (12.7%) patients. There were no withdrawals resulting from adverse events.

Conclusions: Loxoprofen can be effectively combined as a treatment option for patients with BPH complaining of unresolved nocturia. However, studies on the mechanism of action, long term effectiveness and adverse events of Loxoprofen are necessary. (Korean J Urol 2007;48:195-198)

Key Words: Benign prostatic hyperplasia; Nocturia; Anti-inflammatory agents, non-steroidal

대한비뇨기과학회지
제 48 권 제 2 호 2007

계명대학교 의과대학 비뇨기과학교실

장혁수 · 김병건 · 손지철
박철희 · 김천일

접수일자 : 2006년 6월 5일
채택일자 : 2006년 12월 21일

교신저자: 김천일
계명대학교 의과대학
동산의료원 비뇨기과
대구시 중구 동산동 194번지
☎ 700-712
TEL: 053-250-7646
FAX: 053-250-7643
E-mail: cikum@dsmc.or.kr

서 론

하부요로증상을 나타내는 전립선비대증 환자들의 가장 큰 불편 중 하나가 호전되지 않는 야간뇨이다. 야간뇨는 편안한 수면을 방해하여 삶의 질을 떨어뜨리며, 70세 이상 남성의 60% 이상이 하룻밤에 2회 이상의 야간뇨를 경험하고 있다고 보고되어 있다.¹⁻³ 또한 전립선비대증 환자에서 알파

수용체 차단제나 5알파 환원효소억제제 등으로 약물치료를 시행해도 야간뇨에 대한 효과는 25-39%에 불과하며, 경요도전립선절제술을 시행한 환자에서도 38%에서는 2회 이상의 야간뇨가 지속되는 것으로 알려져 있다.^{4,6} 현재 임상에서 전립선비대증환자의 지속되는 야간뇨를 해결하기 위해 항콜린성약물이나 수면제, 항이뇨제 등을 추가하여 사용하고 있으나 그 효과는 아직 부족한 실정이다.

Prostaglandin E (PGE)와 prostaglandin F (PGF)는 방광배뇨

근의 긴장도를 증가시키고 배뇨를 강화하는 기능을 가지고 있다.⁷

저자들은 방광근의 수축력을 증가시키는 것으로 알려져 있는 PGE와 PGF 등의 합성을 억제하는 비스테로이드성 항염제 (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs)인 loxoprofen sodium을 투여하여 야간뇨에 대한 치료효과를 평가하기 위해 전향적 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

2004년 10월에서 2005년 6월까지 전립선비대증으로 진단 받고 알파차단제나 5알파 환원효소억제제 등으로 약물치료를 시행하였던 환자 중 야간뇨의 치료를 위해 항콜린성 약물이나 수면제 등을 최소 6개월 이상 투여하였으나 하룻밤에 2회 이상의 지속되는 야간뇨를 호소하였던 환자 150례를 대상으로 하였다. 평균연령은 66.3세 (46-85)였고 연구 시작 당시 요로감염이나 천식, 소화기계 질환, 신기능 이상, 혹은 NSAIDs 약물에 과민성 증상이 있는 환자는 제외하였다. 대상 환자들은 이전에 치료하던 약제들은 계속 복용하면서 추가로 loxoprofen 60mg을 취침 전 1회 복용하게 하였다. 효과판정은 loxoprofen 투여 14일 후 야간뇨의 감소 횟수에 따라 야간뇨가 2회 이상 감소한 군, 1회 감소한 군, 야간뇨의 감소가 없거나 야간뇨 횟수가 오히려 증가된 군으로 구분하였고, 야뇨증의 감소정도와 기존 야뇨 횟수, 환자 나이, 전립선용적, 이전 치료약제 등과의 관계를 알아보았다.

Loxoprofen 투여 전, 후의 야간뇨 횟수 차이의 통계적 유의성은 다범주 logit 회귀분석을 사용하여 검증하였고 p-value가 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

총 150례 중 112례 (74.7%)에서 야간뇨가 1회 이상 감소되었다. 야간뇨가 완전히 소실된 경우는 없었으며, 야간뇨가 2회 이상 감소한 군은 72례 (48.0%), 1회 감소한 군 40례 (26.7%), 감소가 없거나 증가된 군 38례 (25.3%)였다 (Table 1).

Loxoprofen 치료 전의 야간뇨 횟수에 따라 야간뇨 감소 횟수를 구분하였을 때 야간뇨가 2회 이상 감소한 경우는 치료 전 야간뇨 횟수가 6회 이상이었던 경우 77.5%, 4-5회 50.0%, 2-3회 18.2%로 6회 이상이었던 경우에서 가장 많았으며, 1회 이상 감소한 경우도 6회 이상이었던 경우에서 85.0%로 가장 많았다.

환자들의 나이에 따라 구분하였을 때 치료 전 평균 야간뇨 횟수는 46-59세 4.3회, 60-69세 4.7회, 70-79세 4.6회, 80세 이상 4.6회로 연령대에 따른 야간뇨 횟수는 유의한 차이가 없었으나 (p>0.05), loxoprofen 치료 후 야간뇨가 2회 이상 감소한 경우는 70-79세 군에서 각각 52.3%로 가장 많았으며, 1회 이상 감소한 경우는 46-59세 군으로 85.7%의 감소율을 보였다.

전립선용적에 따라 구분하였을 때 전립선용적이 60ml 이하인 경우에서 야간뇨가 2회 이상 감소한 경우는 122례 중 60례 (49.2%)로 전립선용적이 60ml를 초과한 경우에 비해 더 높은 감소치를 보였으나 (p<0.05), 1회 이상 감소한 경우는 전립선용적과는 상관성이 없었다 (p>0.05).

이전 치료약제는 수면제를 사용하였던 경우가 150례 중 101례 (67.3%)로 가장 많았으며, loxoprofen 치료 후 야간뇨가 1회 이상 감소한 경우는 항콜린성제나 수면제를 사용하였던 군에서 각각 71.5%, 76.2%로 차이가 없었다.

다변량분석을 하였을 때 치료 전 야간뇨 횟수만이 치료

Table 1. Changes in the number of nocturia events after Loxoprofen treatment

	No. of patients	Changes in number of nocturia (%)		
		Decreased ≥2	Decreased 1	0 or increased
No. of nocturia at baseline*				
2-3	44	8 (18.2)	17 (38.6)	19 (43.2)
4-5	66	33 (50.0)	20 (30.3)	13 (19.7)
6 ≤	40	31 (77.5)	3 (7.5)	6 (15.0)
Age				
46-59	35	16 (45.7)	14 (40.0)	5 (14.3)
60-69	56	27 (48.2)	13 (23.2)	16 (28.6)
70-79	44	23 (52.3)	10 (22.7)	11 (25.0)
80 ≤	15	6 (40.0)	3 (20.0)	6 (40.0)
Prostate volume				
-40	72	36 (50.0)	20 (27.8)	16 (22.7)
41-60	50	24 (48.0)	8 (16.0)	18 (36.0)
60 <	28	10 (35.7)	10 (35.7)	8 (28.6)
Previous treatment				
Anticholinergics	42	17 (40.5)	13 (31.0)	12 (28.5)
Hypnotics	101	51 (50.5)	26 (25.7)	24 (23.8)
Anticholinergics +hypnotics	7	4 (57.1)	1 (14.3)	2 (28.6)
Total	150	72 (48.0)	40 (26.7)	38 (25.3)

*multicategory logit regression analysis, p<0.05

Table 2. Treatment-emergent adverse events in Loxoprofen-treated patients

Adverse events	No. of patients (%)
Gastric discomfort	12 (8.0)
Leg edema	2 (1.3)
Weak urinary stream	5 (3.3)

후 야간뇨 감소 횟수와 연관성이 있었으며 ($p < 0.05$), 나이 또는 전립선용적, 이전 치료약제 등과는 통계적 연관성이 없었다 ($p > 0.05$).

Loxoprofen의 부작용은 총 19례 (12.7%)에서 나타났다. 위장장애가 12례 (8.0%)로 가장 많았으며 약뇨 5례, 하지부종 2례가 있었으나 부작용으로 인해 약제를 중단한 경우는 없었다 (Table 2).

고 찰

야간뇨의 원인은 하부요로증상, 수면장애, 심혈관계나 신장질환, 당뇨병, 중추신경계질환 등으로 매우 다양하며 아직 분명하게 밝혀져 있지 않지만 대부분이 요저장능력의 장애로 생각되고 있다.⁸ 또한 정상 성인 남성에서도 연령이 증가함에 따라 야간 방광용적이 감소하게 되어 야간뇨의 횟수가 증가된다는 보고가 있으나 단순한 노화현상인지는 아직 명확하지 않다.⁹

현재 전립선비대증환자에서 약물치료를 시행해 지속되는 야간뇨에 대해 항콜린성약제나 수면제, 항이뇨제 등의 약물을 단독 또는 혼합하여 사용하고 있으나 효과를 보지 못하는 경우가 흔히 있으며, 성인 야간뇨 환자에서 항이뇨 호르몬제를 투여하여 83.5%에서 야간뇨의 감소를 보고하기도 하였으나 항이뇨호르몬제의 장기적인 효과와 안전성에 대해서는 아직 연구가 부족한 실정이다.¹⁰

Prostaglandin은 하부요로에서 생성되어 신장, 방광, 요관, 교감신경계 등에 다양한 효과를 나타내는데, 여러 prostaglandin 중에서 PGE와 PGF가 배뇨근의 수축력을 증가시킨다고 알려져 있다.¹¹ Prostaglandin과 배뇨에 대한 연구로 Schussler¹²는 PGE₂를 방광 내로 주입하였을 때 요절박증상과 방광용적 감소, 비역제성 배뇨근수축 등이 유발된다고 보고하였고, Al-Waili^{13,14}가 야간뇨를 호소하는 환자에서 prostaglandin 합성 억제제인 indomethacin을 투여하여 배뇨 횟수와 야간요실금의 감소를 보고하였으며, Araki 등¹⁵이 전립선비대증 환자 93명에게 loxoprofen을 투여하여 74.2%에서 야간뇨가 감소함을 보고하였다. 저자들은 알파차단제나

항콜린성약물, 수면제 등을 투여하여도 하룻밤에 2회 이상 지속되는 야간뇨를 호소하는 전립선비대증 환자에서 NSAIDs인 loxoprofen 60mg을 취침 전 1회 투여하여 74.7%에서 야간뇨가 감소되는 것을 관찰하였다.

Loxoprofen은 cyclooxygenase (COX)의 억제를 통해 prostaglandin 합성을 억제하여 야간뇨에 효과를 나타내는데, Yokoyama 등¹⁶이 경험적으로 COX-2 차단제가 COX-1 차단제보다 과민성방광 환자에게 더 효과적이라고 보고한 바 있으나 아직 어떤 유형의 COX 차단제가 야간뇨에 효과적 인지는 정확히 알려져 있지 않다. NSAIDs인 loxoprofen은 뇌에서 수면 조절에 관여하고, 방광이나 중추신경계의 배뇨감각에 영향을 미치며, 신장에 작용하여 요생산량을 감소시킨다고 알려져 있으며, 특히 신장에서는 요생산에, 방광에서는 배뇨근 수축, 염증반응, 신경전달 등에 관여한다.¹⁷ NSAIDs는 방광염이나 하부요로에 대한 수술 후에 오는 방광자극증상에 효과나 염증이 동반되지 않은 불안정방광에 대한 효과에 대해서도 보고되어 있다.¹⁸

Prostaglandin이 방광기능에 영향을 주는 기전은 감각신경의 감각으로 추측되며 신경전달효과를 통해 간접적으로 방광수축에 영향을 미치는 것으로 생각된다.^{19,20} 이에 따르면 loxoprofen은 구심성 또는 원심성 신경통로를 억제함으로써 중추신경계 배뇨감각의 역치를 증가시켜 야간뇨를 개선하는 것으로 추측된다.

저자들의 연구에서 loxoprofen은 항콜린성약물을 투여해도 야간뇨가 호전되지 않는 환자들에서도 효과를 나타냈는데 이는 항콜린성약물처럼 방광을 이완시키는 작용뿐만 아니라 방광의 감각신경의 통로를 억제하기 때문으로 생각한다.

Loxoprofen의 부작용에 대한 연구로 Waikaku와 Waikaku²¹은 평균연령 56.4세의 1,206명의 환자 중 8.4%에서 부작용이 발생하였고 그중 위장장애가 가장 많이 발생하였다. 저자들의 연구에서도 부작용은 12.7%에서 나타났다. 위장장애가 가장 많이 발생하고 다른 NSAIDs 약물보다는 부작용이 적었다. 이는 loxoprofen이 short-acting NSAIDs 계열의 전구물질이기 때문으로 생각된다. 그러나 야간뇨를 호소하는 환자들이 대부분 노년층으로 소화기 궤양과 신부전 등의 NSAIDs 장기사용에 의한 부작용이 발생하기 쉽다는 것은 염두에 두어야 하며,²² 저자들의 연구에서도 대상 환자들의 평균연령이 66.3세로 장기간 사용하였을 때 부작용에 대한 고려가 필요할 것으로 생각한다.

저자들의 연구는 전립선비대증에 나타나는 야간뇨를 알파차단제, 항콜린성약물, 수면제 등으로 치료하여도 반응이 없던 환자들을 대상으로 시행하였다. 하룻밤에 2회 이상의 야간뇨를 호소하는 환자에서 연령대에 따라 큰 차이 없이

야간뇨를 효과적으로 감소시킨다는 결과를 나타냈다. 또한 loxoprofen의 또 다른 장점은 방광출구폐색이 있는 환자에서도 최대요속을 감소시키지 않는다는 것이며 구갈이나 변비와 같은 부작용을 일으키지 않는다는 것이다.

저자들이 시행하였던 연구에서 가장 큰 제한점은 대상군 없다는 점으로 향후 전향적 무작위 대조군 연구와 함께 장기간의 효과와 부작용에 대한 연구가 필요하다고 생각한다.

결 론

많은 전립선비대증 환자들이 지속되는 야간뇨로 고통 받고 있는 현실에서 부작용 없이 야간뇨를 호전할 수 있다는 것은 매우 고무적인 일이다. Loxoprofen은 전립선비대증 환자에서 기존의 약물치료를 시행하여도 지속적으로 호전되지 않는 야간뇨가 있는 경우 병용투여해 볼 수 있는 약제로 생각하며 향후 loxoprofen의 작용기전, 장기 효과 또는 부작용 등에 대한 연구가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Blanker MH, Bohnen AM, Groeneveld FP, Bernsen RM, Prins A, Ruud Bosch JL. Normal voiding patterns and determinants of increased diurnal and nocturnal voiding frequency in elderly men. *J Urol* 2000;164:1201-5
2. DuBeau CE, Yalla SV, Resnick NM. Implications of the most bothersome prostatism symptom for clinical care and outcomes research. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:985-92
3. Middelkoop HA, Smilde-van den Doel DA, Neven AK, Kamphuisen HA, Springer CP. Subjective sleep characteristics of 1,485 males and females aged 50-93: effects of sex and age, and factors related to self-evaluated quality of sleep. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1996;51:M108-15
4. Johnson TM, 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. *J Urol* 2003;170:145-8
5. Bruskewitz RC, Larsen EH, Madsen PO, Dorflinger T. 3-year followup of urinary symptoms after transurethral resection of the prostate. *J Urol* 1986;136:613-5
6. Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, Elinson J, Keller AM, Henderson WG. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostate hyperplasia. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate. *N Engl J Med* 1995; 332:75-9
7. Maggi CA. Prostanoids as local modulators of reflex micturition. *Pharmacol Res* 1992;25:13-20
8. Weiss JP, Blaivas JG, Stember DS, Chaikin DC. Evaluation of the etiology of nocturia in men: the nocturia and nocturnal bladder capacity indices. *Neurourol Urodyn* 1999;18:559-65
9. Han DY, Kim JS, Rim JS. Changes of voiding patterns with age in normal adult males. *Korean J Urol* 2001;42:1299-304
10. Nam SG, Moon DG, Kim JJ. Efficacy of desmopressin in treatment of adult nocturia. *Korean J Urol* 2004;45:49-55
11. Anderson KE. Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissues. *Pharmacol Rev* 1993;45: 253-308
12. Schussler B. Comparison of the mode of action of prostaglandin E₂ (PGE₂) and sulprostone, a PGE₂-derivative, on the lower urinary tract in healthy women. A urodynamic study. *Urol Res* 1990;18:349-52
13. Al-Waili NS. Increased urinary nitrite excretion in primary enuresis: effects of indomethacin treatment on urinary and serum osmolality and electrolytes, urinary volumes and nitrite excretion. *BJU Int* 2002;90:294-301
14. Al-Waili NS. Indomethacin suppository to treat primary nocturnal enuresis: double-blind crossover study. *J Urol* 1989; 142:1290-2
15. Araki T, Yokoyama T, Kumon H. Effectiveness of a non-steroidal anti-inflammatory drug for nocturia on patients with benign prostatic hyperplasia: a prospective non-randomized study of loxoprofen sodium 60mg once daily before sleeping. *Acta Med Okayama* 2004;58:45-9
16. Yokoyama O, Komatsu K, Ishiura Y, Akino H, Kodama K, Yotsuyanagi S, et al. Overactive bladder-experimental aspects. *Scand J Urol Nephrol* 2002;210(Suppl):59-64
17. Wen SF. Nephrotoxicities of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Formos Med Assoc* 1997;96:157-71
18. Delaere KP, Debruyne FM, Moonen WA. The use of indomethacin in the treatment of idiopathic bladder instability. *Urol Int* 1981;36:124-7
19. Andersson KE. Treatment of overactive bladder: other drug mechanisms. *Urology* 2000;55(5A Suppl):51-7
20. Palea S, Toson G, Pietra C, Trist DG, Artibani W, Romano O, et al. Pharmacological characterization of thromboxane and prostanoid receptors in human isolated urinary bladder. *Br J Pharmacol* 1998;124:865-72
21. Waikukul S, Waikukul W. A post marketing survey on the side-effects of loxoprofen. *J Med Assoc Thai* 1999;82:721-6
22. Griffin MR, Yared A, Ray WA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *Am J Epidemiol* 2000;151:488-96