

양성전립선비대증 증상 조절을 위해 투여되는 알파차단제의 골절위험

이중엽¹⁾, 최남경^{1,3)}, 정선영¹⁾, 김예지¹⁾, 성종미¹⁾, 오승준²⁾, 박병주^{1,3)}

서울대학교 의과대학 예방의학교실¹⁾, 서울대학교 의과대학 비뇨기과학교실²⁾, 서울대학교 의학연구원³⁾

The Risk of Fracture with Taking Alpha Blockers for Treating Benign Prostatic Hyperplasia

Joongyub Lee¹⁾, Nam-Kyoung Choi^{1,3)}, Sun-Young Jung¹⁾, Ye-Jee Kim¹⁾, Jong-Mi Seong¹⁾, Seung-June Oh²⁾, Byung-Joo Park^{1,3)}

Department of Preventive Medicine¹⁾, Department of Urology²⁾,
Seoul National University College of Medicine, Medical Research Center, Seoul National University³⁾

Objectives : We evaluated the risk of fracture associated with hypotension-related adverse drug reaction caused by taking alpha blockers to treat benign prostatic hyperplasia (BPH).

Methods : We used the Health Insurance Review and Assessment Service database from January 1st 2005 to June 30th 2006 for this study. The male patients with BPH and who had a prescription for alpha blockers following any fractures were defined as the cases. We set the 20 day long hazard period prior to the index date and the four control periods whose lengths were same with hazard period. After 1:4 matching of the hazard and control periods, conditional logistic regression was used to calculate the odds ratios for the risk of fractures as related to the alpha blocker exposure.

Results : Doxazosin and tamsulosin showed the increased risk of fractures, whereas terazosin did not. After stratification using the defined daily doses, a protective

effect was shown for the patients who took terazosin at the doses lower than 0.4 DDD and the hazardous effect at the doses higher than or equal to 0.4 DDD. There was no significant difference for the risk of patients taking tamsulosin at the doses higher than 1.0 DDD but there was a statistically significant increase in the risk at the doses higher than or equal to 1.0 DDD.

Conclusions : Alpha blockers for BPH may increase the risk of fracture in elderly patients who have comorbidities and take the concomitant medications. Alpha blockers need to be prescribed with caution, although some have high prostate specificity.

J Prev Med Public Health 2009;42(3):165-170

Key words : Benign prostatic hyperplasia, Adrenergic alpha antagonist, Adverse drug reactions, Fracture, Case-crossover study

서론

양성전립선비대증의 유병률은 50대에서 50%, 60대에서 60%, 70대에서 70%로 연령 증가에 따라 선형으로 증가한다 [1]. 최근 우리나라에서 일어나고 있는 노인인구의 급속한 증가와 고령화를 양성전립선비대증의 특징적인 유병률과 연관하여 생각해 볼 때 환자의 급속한 증가를 예상할 수 있으며, 이러한 급속한 환자의 증가는 양성전립선비대증에 대한 보건학적 관심을 환기시킨다 [2]. 실제로 1997년 국내 지역사회 기반 조사에서 보인 유병률은 기존에 알려져 있었던 연령증가에 따른 증가 패

턴을 보였으며 당시 비교 가능한 유병률 통계를 가지고 있었던 캐나다, 뉴질랜드, 네덜란드 등의 국가와 비슷한 유병률을 보였다 [3]. 최근 국내외의 연구에서 양성전립선비대증 환자의 증가와 함께 이들의 치료에 있어서 수술적 치료가 차지하는 비율이 줄어들고 약물치료의 비율이 증가함이 알려져 있으며, 약물치료의 증가와 함께 사용되는 약물의 양도 점점 증가하고 있다 [4,5]. 환자의 수적 증가와 함께 약물 사용의 양이 증가하는 현시점에 약물 안전성을 확인하는 것은 임상적으로 부정적 결과를 초래하는 약물유해반응의 발생을 예측하고 방지하며, 보건학적으로 약

물 사용에 따르는 이익과 위해를 파악하여 근거기반의료의 실현을 위한 기초자료를 구축하는데 있어서 중요한 의미를 가진다.

미국비뇨기과 학회의 표준진료지침에 따르면 양성전립선비대증 증상 조절에 이용이 권장되는 알파차단제는 terazosin, doxazosin, alfuzosin, tamsulosin이다. 이 약물들은 5-알파환원효소차단제에 비하여 효과의 발현이 빠르고 전립선 크기 증가가 뚜렷하지 않은 환자에서도 하부요로 증상의 개선을 가져온다는 장점이 있어 양성전립선비대증 증상조절의 일차선택약제로 쓰인다 [6]. 그러나 알파차단제는 혈관 확장에 따르는 저혈압과 연관된 유해반응

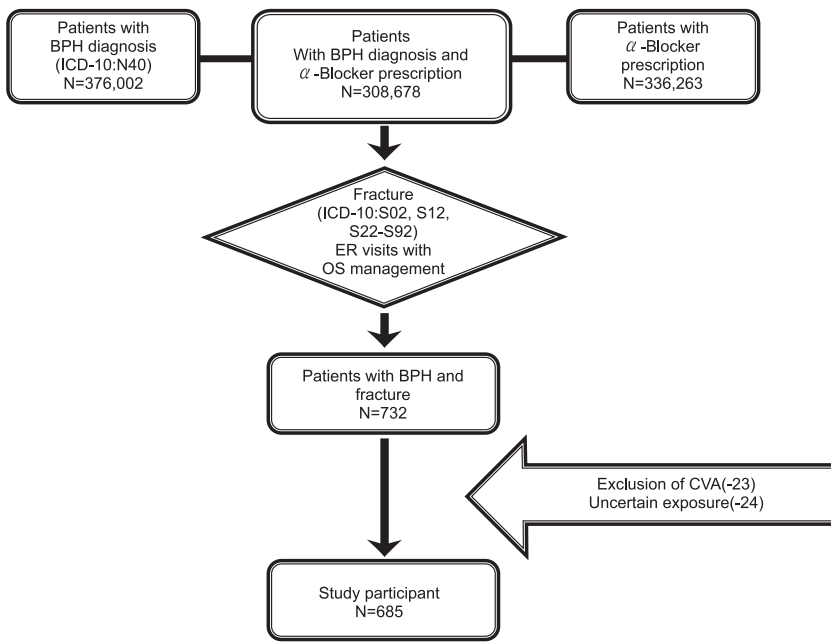


Figure 1. Flow chart of process to select cases

BPH: benign prostatic hyperplasia, ER: emergency room, OS: orthopedic surgery, CVA: cerebral vascular accident

을 일으키는 것으로 알려져 있다. 저혈압 관련 유해반응으로서 두통, 어지러움은 흔하나, 이에 반해 졸도 낙상 및 골절은 드문 것으로 알려져 있다. 기존 비교임상시험에서 terazosin, doxazosin은 tamsulosin, alfuzosin에 비하여 유해사례가 더 많이 발생하는 것으로 보고되었고, alfuzosin은 tamsulosin에 비하여 유해사례가 더 많은 것으로 보고되었다[7]. 한편, 기존에 시행된 대규모 데이터베이스를 활용한 약물역학연구에서는 고혈압치료제로서 사용되는 알파차단제의 안전성에 대한 평가가 주를 이루었고, 양성전립선비대증 치료를 위해 이용되는 알파차단제에 대한 직접적 평가가 드물었다. 이에 본 연구는 양성전립선비대증 치료에 이용되는 알파차단제와 연관된 골절위험을 약제별로 평가하고 다수행되었다.

대상 및 방법

1. 연구자료

본 연구에서는 건강보험심사평가원(심평원) 데이터베이스를 활용하였다. 심평원자료는 2005년 1월부터 2006년 6월까지 18개월간의 65세 이상 노인 전체의 진단명 자료와 입원 처방과 외래 처방의 자료가 월별로 제공되었으며 진단명과 처방자료

는 명세서일련번호로 통합이 가능하였다. 환자 개인 및 요양기관을 식별할 수 있는 변수를 제거하고 개인에 대한 고유식별자를 별도로 부여하여 개인정보 보호를 피하면서 연구에서 필요한 자료의 통합과 분석이 가능하게 설계되었다. 진단명 자료는 한 개의 진단명 및 52개의 부진단명이 독립적인 변수로 입력되어 있어 환자의 동반상병을 파악할 수 있었으며, 처방자료에는 처방기간, 1회 투여량, 1일 투여횟수를 독립된 변수로 담고 있어 약물의 처방량과 기간을 확인할 수 있었다. 또한 응급실 이용 정보도 별도의 데이터 세트로 작성되어 응급실 방문 여부를 확인할 수 있었다.

2. 연구설계

본 연구는 양성전립선비대증 환자에서 골절발생일의 이전 20일 기간을 위험기간(hazard period)으로 하고, 골절발생 90일, 120일, 150일, 180일전으로부터 이전 20일 기간을 대조기간(control period)으로 설정한 후 위험기간과 대조기간을 1:4로 짝지어 해당기간의 약물노출여부를 비교하는 환자교차설계(case crossover design)를 적용시켜 골절의 위험을 분석하였다[8]. 기존 연구에서 [9,10] 알파차단제 복용과 관련된 유해반응은 대부분 30일 이내에 발생한

다는 것이 알려져 있다. 이에 위험기간을 10일, 20일, 30일로 두고, 각각의 위험기간에서 대응위험도를 확인해 본 결과 20일에서 가장 큰 값을 보인 후 감소하는 것이 확인되어 이 값을 위험기간의 크기로 결정하였다[11,12]. 골절발생일과 연속된 위험기간을 두고, 일정 시간 간격 이전의 대조기간을 설정하여 한 사람이 경험하는 위험기간과 대조기간의 약물노출 상태를 비교하기 때문에 시간에 따라 변화하지 않는 만성질환 및 생활습관과 같은 위험인자는 짝짓기를 통하여 통제하였다.

3. 연구대상

2005년 1월부터 총 18개월의 심평원 청구자료에서 양성전립선비대증 진단(ICD-10 code: N40)과 함께 알파차단제를 처방받은 적이 있는 환자를 양성전립선비대증 환자로 하였고, 양성전립선비대증 환자 중 2006년 1월 이후 골절(ICD-10 code: S02, S12, S22, S32, S42, S52, S62, S72, S82, S92)을 주진단으로 하여 응급실을 방문하고 정형외과 진료를 받은 환자를 분석대상환자로 하였다. 분석대상환자를 선정하는 기간을 2006년 1월 이전으로 할 경우 대조기간의 약물노출이 위험기간의 약물노출보다 줄어들 가능성이 있고 이렇게 되면 분석의 결과는 골절의 위험이 높아지는 쪽으로 비뚤리게 되기 때문에 그 시점 이후로 설정하였다. 골절환자 중에서 교통사고(ICD-10 code: V00-V99)에 의한 환자는 제외하였으며, 약물노출 정보가 불확실한 환자 및 뇌졸중이 대조시기 6개월 전부터 골절발생일 사이에 발생한 환자는 본 연구에서 제외시켰다(Figure 1).

4. 노출의 평가

본 연구에서 포함한 알파차단제는 tamsulosin, alfuzosin, terazosin, doxazosin이다. Tamsulosin과 alfuzosin은 전립선 선택성이 높은 약제이고, terazosin, doxazosin은 전립선 선택성이 낮은 약제이다. 최근 알파차단제와 병용투여 할 때 장기적인 치료효과가 단독투여에 비하여 우월한 것으로 알려져 그 사용이 증가하고 있는 5-알파환원효소차단제인 finasteride와 dutasteride도

Table 1. Baseline characteristics of study subjects

Characteristics	No. of Subjects (N=685)	(%)
Age		
65 - 69	181	26.4
70 - 74	148	21.6
75 - 79	177	25.8
80 - 84	100	14.6
Over 85	79	11.5
Comorbidity		
Hyperparathyroidism	12	1.8
Dementia	79	11.5
Parkinson's disease	26	3.8
Osteoporosis	297	43.4
Diabetes mellitus	316	46.1
Rheumatoid arthritis	81	11.8
Osteoarthritis	352	51.4
Hypertension	509	74.3
Heart failure	78	11.4
Cerebral vascular accident	160	23.4
5-alpha reductase inhibitors		
Finasteride	230	33.5
Dutasteride	53	7.7
Antihypertensives		
ACEI, ARB	178	25.9
Beta blockers	125	18.2
Calcium channel blockers	263	38.3
Diuretics	203	29.6
Alpha blockers*	5	0.7
Benzodiazepines	418	60.9
Antipsychotics	305	44.5
Antidepressant	125	18.2

ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitors, ARB: angiotensin II receptor blockers
 * Alpha blockers except for the terazosin, tamsulosin, doxazosin, alfuzosin; prazosin was prescribed for these 5 patients.

노출 평가에 포함하였다[13]. 약품의 확인은 WHO-ATC code 및 심평원 약가파일을 이용하여 연구기간 중 국내에서 처방된 모든 약품을 일반명으로 검색하여 포함하였다. 위험기간 및 대조기간 중 해당 약물의 노출여부는 처방전교부일이 골절발생일(대조기간의 경우 그 기간의 마지막 날) 이전의 것을 고르고 이 중에서 처방전교부일과 처방기간의 길이를 합하여 이 값이 위험기간 또는 대조기간의 첫날보다 큰 값을 가지는 경우 노출이 있는 것으로 정의하였다. 이 정의에 따르면 위험기간 또는 대조기간 중에 처방전이 교부되는 경우 자연히 노출이 있는 것으로 평가된다. 처방이 위험기간 또는 대조기간 중에 변경되어 두 개의 알파차단제가 한 개의 risk window 내에 존재하는 경우 두약 모두에 대하여 노출 가능성이 있는 것으로 보고 분석을 시행하였다.

5. 교란변수 및 분석모델의 구축

결과변수에 대한 기준에 알려진 위험인자들로서 생활습관관련인자, 동반질환, 병용약물 등을 가능한 교란변수로서 고려하였다. 골절의 위험인자로서 알려진 생활습관으로는 흡연, 음주, 식습관 비만 여부 등이 있고, 동반질환으로서는 당뇨병, 부갑상선기능항진증, 치매, 파킨슨씨병, 골다공증, 류마티스 관절염, 골관절염, 고혈압, 심부전, 뇌졸중 등이 있다 [14]. 생활습관인자와 대부분의 만성질환은 시간에 따라 노출 수준이 변하지 않는 위험인자(time invariant risk factor)로 자신을 대조군으로 하는 연구 설계상 짝짓기를 통하여 통제할 수 있다. 하지만, 만성질환 중에서 뇌졸중은 그 발생 시기가 위험기간과 대조기간의 사이일 경우 약물노출과 무관하게 낙상과 골절 위험에 영향을 미치기 때문에 대조기간 6개월 전부터 골절발생일 사이에 뇌졸중을 주진단으로 입원한 환자는 연구대상에서 제외시켰다. 항고혈압약은 저혈압관련 유해반응을 야기하여 실신 및 낙상을 유발할 수 있음이 알려져 있다. 그리고 벤조디아제핀, 항정신병약제, 항우울제 등이 중추신경계에 작용하여 의식변화를 초래하여 실신과 낙상을 유발할 수 있음이 알려져 있다. 항고혈압약제는 알파차단제, 베타차단제, 칼슘채널차단제, 이노제, 안지오텐신 전환효소 억제제(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) 및 안지오텐신-II 수용체 차단제(angiotensin II receptor blocker, ARB)로 나누었고, 벤조디아제핀, 항정신병약제, 항우울제는 추가적 분류없이 분석하였다(알파차단제는 양성전립선비대증치료제로 언급한 terazosin, alfuzosin, tamsulosin, doxazosin이외의 항고혈압약제를 말하며, 다섯 명의 환자가 prazosin을 처방받았음). 약물은 시간에 따라 노출수준이 변할 수 있는 위험인자(time variant risk factor)이므로 교란변수 여부를 확인하기 위하여 결과변수인 골절과의 연관성을 조건부로지귀분석(conditional logistic regression)을 적용하여 p값이 0.1보다 작은 변수만을 모델에 포함하였고, 노출변수인 알파차단제와 연관성을 카이제곱검정을 이용하여 확

인하고 그 결과 p값이 0.1보다 작은 변수만을 모델에 포함하였다. 카이제곱검정을 시행한 결과 terazosin과 tamsulosin에 대하여 안지오텐신 전환효소 억제제 및 안지오텐신-II 수용체 차단제를 제외한 모든 약물과 유의한 연관성을 보였으나, doxazosin은 항우울제, 벤조디아제핀 그리고 안지오텐신 전환효소 억제제 및 안지오텐신-II 수용체 차단제만이 유의하였고, alfuzosin은 항우울제, 칼슘채널차단제 그리고 안지오텐신 전환효소 억제제 및 안지오텐신-II 수용체 차단제만이 유의하였다. 조건부로지귀분석을 약물별로 시행한 결과 알파차단제, 이노제, 베타차단제가 유의하지 않아 최종모델에서 제외되었다. 그리고 finasteride와 dutasteride는 같은 군의 약물이어서 동시처방되지 않는 점을 고려하여 각각 최종모델에 포함하여 결과를 제시하였다. 따라서 최종 분석모델은 다음과 같다.

1) Tamsulosin, terazosin의 분석을 위한 최종 모델

$$Y = a_0 + a_1 X_{\alpha} + a_2 X_{bzd} + a_3 X_{psy} + a_4 X_{dep} + a_5 X_{ccb} + a_6 X_{fina}$$

$$Y = a_0 + a_1 X_{\alpha} + a_2 X_{bzd} + a_3 X_{psy} + a_4 X_{dep} + a_5 X_{ccb} + a_6 X_{duta}$$

2) Alfuzosin의 분석을 위한 최종 모델

$$Y = a_0 + a_1 X_{alfu} + a_2 X_{dep} + a_3 X_{ccb} + a_4 X_{acei} + a_5 X_{fina}$$

$$Y = a_0 + a_1 X_{alfu} + a_2 X_{dep} + a_3 X_{ccb} + a_4 X_{acei} + a_5 X_{duta}$$

3) Doxazosin의 분석을 위한 최종 모델

$$Y = a_0 + a_1 X_{doxa} + a_2 X_{dep} + a_3 X_{bzd} + a_4 X_{acei} + a_7 X_{fina}$$

$$Y = a_0 + a_1 X_{doxa} + a_2 X_{dep} + a_3 X_{bzd} + a_4 X_{acei} + a_7 X_{duta}$$

* Alpha blockers (tamsulosin, terazosin),
 † benzodiazepine, ‡ antipsychotics, § antidepressants
 †† calcium channel blockers, ††† finasteride,
 †††† dutasteride, ††††† alfuzosin, †††††† ACEIs and ARBs,
 ††††††† doxazosin

6. 통계분석

위험기간의 약물노출을 대조기간의 약물노출과 비교하기 위하여 조건부로지귀분석을 적용하였고 그 결과 대응위험도를 95% 신뢰구간과 함께 제시하였다. 또

한 결과의 해석에 어려움이 있는 경우 일일상용량(defined daily dose, DDD)에 따라 약물 사용을 증화하여 조건부로지회귀분석을 시행하였다. 통계분석은 SAS for window ver. 9.1을 이용하여 수행하였다.

결 과

데이터베이스의 모든 환자들 중에서 총 685명이 주어진 조건에 부합하여 분석대상자에 포함되었다. 분석대상자의 특성을 살펴보면 골다공증이 43.4%, 당뇨병이 46.1%, 골관절염이 51.4%, 고혈압이 74.3%이었으며, 5-알파환원 효소억제제인 finasteride, dutasteride가 각각 33.5%, 7.7%의 환자에서 처방되었다. 고혈압 약제들은 칼슘채널차단제가 38.3% 환자에서 처방되었고, 베타차단제와 항정신병약제가 각각 60.9%, 44.5% 처방되었다 (Table 1).

분석대상자에 대하여 685개의 위험기간과 2,740개의 대조기간을 설정하였다. 알파차단제 사용과 관련된 위험을 약물사용 여부만으로 평가하였을 때 doxazosin은 finasteride와 dutasteride의 노출까지 보정한 대응위험도와 95% 신뢰구간이 2.35 (95% CI=1.47-3.78)와 2.48 (95% CI=1.56-3.94), tamsulosin은 1.76 (95% CI=1.15-2.70)과 1.76 (95% CI=1.15-2.68)으로 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 하지만 terazosin은 finasteride와 dutasteride의 노출까지 보정한 대응위험도와 95% 신뢰구간이 1.01 (95% CI=0.64-1.59)과 1.13 (95% CI=0.73-1.77), 그리고 alfuzosin은 1.61 (95% CI=0.62-4.17), 1.63 (95% CI=0.64-4.18)로 통계적으로 유의한 차이가 없었다 (Table 2). 하지만, 일일상용량에 따라서 증화하여 살펴본 결과에서 0.4 DDD이하의 낮은 용량의 terazosin은 finasteride와 dutasteride의 노출까지 보정한 대응위험도와 95% 신뢰구간이 각각 0.16 (95% CI=0.05-0.53), 0.19 (95% CI=0.06-0.60)로 골절의 위험을 감소시키는 것으로 보이나, 0.4 DDD보다 높은 용량에서는 대응위험도와 95% 신뢰구간이 1.57 (95% CI=0.95-2.60), 1.86 (95% CI=1.14-3.03)으로 기존에 알려진 바대로 골절의 위험을 높이는 것으로 나타났다 (Table 3). 한편,

Table 2. Risk of fractures for the alpha blocker treatment

Alpha Blockers	No. of Hazard Period Exposure (N=685)	No. of Control Period Exposure (N=2,740)	aOR* (95% CI)	aOR† (95% CI)
Doxazosin	98	293	2.35 (1.47 - 3.78)	2.48 (1.56 - 3.94)
Terazosin	89	326	1.01 (0.64 - 1.59)	1.13 (0.73 - 1.77)
Alfuzosin	23	82	1.61 (0.62 - 4.17)	1.63 (0.64 - 4.18)
Tamsulosin	103	330	1.76 (1.15 - 2.70)	1.76 (1.15 - 2.68)

* Adjusted for finasteride and antidepressants, antipsychotics, benzodiazepines, calcium channel blockers

† Adjusted for dutasteride and antidepressants, antipsychotics, benzodiazepines, calcium channel blockers

Table 3. Risk of fractures for the terazosin use stratified with defined daily dose

Exposure in DDDs	N=3,425	Case	Control	aOR* (95% CI)	aOR† (95% CI)
0	3,009	596	2,413	1.00	1.00
<0.4 DDD	86	12	74	0.16 (0.05 - 0.53)	0.19 (0.06 - 0.60)
≥0.4 DDD	330	77	253	1.57 (0.95 - 2.60)	1.86 (1.14 - 3.03)

* Adjusted for finasteride and antidepressants, antipsychotics, benzodiazepines, calcium channel blockers

† Adjusted for dutasteride and antidepressants, antipsychotics, benzodiazepines, calcium channel blockers

Table 4. Risk of fractures for the tamsulosin use stratified with defined daily dose

Exposure in DDDs	N=3,425	Case	Control	aOR* (95% CI)	aOR† (95% CI)
0	2,980	578	2,402	1.00	1.00
<1.0 DDD	142	19	123	0.85 (0.43 - 1.68)	0.94 (0.49 - 1.83)
≥1.0 DDD	303	88	215	2.63 (1.66 - 4.15)	2.67 (1.70 - 4.23)

* Adjusted for finasteride and antidepressants, antipsychotics, benzodiazepines, calcium channel blockers

† Adjusted for dutasteride and antidepressants, antipsychotics, benzodiazepines, calcium channel blockers

tamsulosin에서는 1.0 DDD이하 용량에서 대응위험도와 95% 신뢰구간은 0.85 (95% CI=0.43-1.68), 0.94 (95% CI=0.49-1.83)로 통계적으로 유의한 차이가 없었으나, 1.0 DDD를 넘어서는 용량을 사용한 군에서는 대응위험도와 95% 신뢰구간이 2.63 (95% CI=1.66-4.15), 2.67 (95% CI=1.70-4.23)로 통계적으로 유의한 차이가 있었다 (Table 4). Alfuzosin은 추가로 진행된 증화분석에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

고 찰

Tamsulosin과 alfuzosin에 비하여 terazosin과 doxazosin은 전립선에 대한 선택성이 떨어지며 이들 약물의 사용은 저혈압 관련 유해반응의 위험이 더 높은 것이 알려져 있다. 따라서 doxazosin에서 보인 골절위험의 증가는 예상할 수 있는 것이었으며 이는 기존의 doxazosin에 대한 임상시험 데이터 및 대규모 데이터베이스를 이용한 약물역학연구에서도 확인된 바 있는 결과이다 [15].

한편 terazosin에서 통계적으로 유의한 위험의 증가가 확인되지 아니한 점과 tamsul-

osin에서 통계적으로 유의한 위험의 증가가 관찰된 점은 본 연구에서만 특이하게 나타난 결과이다. 하지만 일일처방용량에 따라 증화분석한 결과와 임상에서 일상적으로 행하여지는 진료행태로 이 결과는 설명가능하다. Terazosin은 doxazosin과 함께 유해반응의 위험성이 잘 알려져 있던 약제로서 1 mg, 2 mg, 5 mg 세 가지 용량이 시판중이며 저용량 체형부터 유해반응 발현여부를 관찰하며 점진적으로 용량을 증가시킬 수 있다. 단기간 소량을 투여하는 과정에서 유해사례가 발생하여 환자가 저혈압관련 증상을 호소할 경우 증량 및 투여를 중단하고 다른 약물의 투여를 고려하는 것이 일반적인 임상진료이다. 이러한 이유로 증량을 위한 terazosin 소량 투여 기간 동안의 심각한 유해사례 발생은 줄어들게 되며, 2 mg 또는 5 mg을 투여하는 환자들에서는 기존에 알려진 정도의 유해반응이 나타난 것으로 해석이 가능하다.

한편, tamsulosin은 높은 전립선 선택성으로 지금까지 다양한 무작위배정 임상시험에서 다른 약제들에 비하여 우위를 보여 왔으며 알파차단제 중 가장 안전한 것으로 평가받았다 [16]. 하지만 상대적 우수성

을 확인한 대부분의 직접비교 임상시험에서 사용된 용량은 0.4 mg이어서 이 용량을 벗어나는 용량에서 안전성을 논하는데 한계가 있다. 그리고 기존 임상시험들은 골절과 같이 심각하지만 드문 유해반응을 찾아내기에는 연구대상수가 작다. 또한 상대적으로 젊고 동반질환과 병용약물이 적으며 낙상과 골절의 위험이 적은 연구대상자들을 선별하여 연구가 진행되기 때문에 임상시험을 통하여 확인할 수 없는 유해반응의 위험이 존재한다. 따라서 본 연구와 같이 실제 임상진료의 결과 구축된 대규모 데이터베이스를 이용한 연구를 통하여 임상시험에서 엄밀하게 다루어지지 않은 용량 및 다양한 병용약물과 동반질환을 가지고 있는 환자, 그리고 매우 고령의 환자들에서 나타날 수 있는 유해반응을 살피는 것이 필요하다.

Chrischilles 등 [9]은 Medigap 청구자료를 이용하여 양성전립선비대증 증상조절에 이용되는 비선택적 알파차단제 노출에 따르는 저혈압, 어지러움, 실신, 골절 및 외상과의 관계를 후향적코호트연구를 통하여 보였으며 골절발생일 이전의 항고혈압제의 투여가 저혈압관련 유해반응 발현의 위험을 높이는 것으로 결론지었다. 이 연구에서 이용된 알파차단제로는 prazosin, doxazosin, terazosin이었고 결과변수가 골절뿐만 아니라 복합적인 저혈압관련 유해반응이라는 점이 특이할 점이나 비선택적 알파차단제의 위험성이 본 연구에서도 확인된 점이 공통되었다.

Souverein 등 [10]은 General Practice Research Database를 이용하여 40세 이상의 남자에서 대퇴골절의 위험을 알파차단제 사용자와 비사용자 사이에서 비교하는 환자대조군 연구를 시행하였다. 이 연구에서 알파차단제 투여에 따르는 대퇴골절의 위험은 첫 번째 처방에서 특히 치료 첫 달에 큰 것으로 결론 내렸고 적응증에 따라 증화하였을 때 양성전립선비대증에 쓰이는 알파차단제에서 대퇴골절 위험의 유의한 증가는 없었으며 심혈관질환에 쓰이는 알파차단제에서만 대퇴골절의 위험이 증가하는 것이 확인되었다. 이 연구는 대퇴골절만을 결과변수로 삼았으며, 알파차단

제의 종류와 용량을 고려하지 않고 집합적으로 알파차단제를 다루었다는 점이 우리 연구와 다르다. 이 연구에서 적응증에 대한 증화의 결과 양성전립선비대증에서 보인 안전성은 본 연구에서 용량에 따라 증화한 결과 확인된 위험성이 확인되지 않은 용량의 사용 결과일 수도 있을 것이다. 한편, 심혈관계 질환에 쓰이는 알파차단제는 전립선 선택성이 상대적으로 작은 약제들이므로 기존의 연구결과와도 부합하며 본 연구의 결과로 설명이 가능하다고 하겠다.

한편, Hall과 McMahon [17]은 영국의 2001년부터 2004년 사이의 THIN 데이터베이스를 이용한 환자대조군 연구에서 50세 이상의 환자에서 양성전립선비대증을 제외한 적응증에서 서방형 doxazosin 및 다른 모든 알파차단제 사용에 따른 상하지 골절의 위험을 평가하여 통계적으로 유의한 위험이 없음을 확인하였다. 이 연구에서 서방형이 아닌 다른 모든 알파차단제에서도 골절위험이 나타나지 않는 점은 우리 연구의 결과와 상반되는 것으로서, 이는 2001년 4월 이후의 데이터만을 활용하여 그이전의 노출 정보를 알 수 없기 때문에 사전에 유해사례를 경험한 환자들이 연구에 포함되지 않아 위험성이 없는 것으로 나왔을 가능성이 있다.

본 연구가 가지는 장점으로 연구설계상 시간이 흘러도 변하지 않는 교란변수를 짚기통하여 통제한다는 점, 그리고 대규모 데이터베이스를 이용하여 통계적으로 충분한 검정력을 가진다는 점을 들 수 있다. 그리고 심평원 청구자료가 가지는 풍부한 정보를 활용하여 약물투여의 시기와 용량을 평가하여 유해반응과 약물사이의 관계를 이전의 연구들보다 정확히 기술해 내었다는 것도 장점이다.

하지만, 본 연구는 청구자료만을 활용하여 이루어진 연구이기 때문에 폭로와 결과변수에 대한 측정이 간접적으로 이루어졌으며 이들 변수 값들의 타당성을 확인하는 과정이 적절히 수행되지 못하였다. 간접적인 노출의 평가는 결과해석에 있어서도 제한점을 가진다. 가령, 본 연구의 결과는 알파차단제의 노출이 가져오는 위험

의 증가를 평가하는 것인데, 비교대상이 해당 알파차단제가 노출되지 않은 상태인 것인지 아니면 다른 알파차단제에 노출되어 있는 상태인 것인지 혼란이 있을 수 있다. 실제 분석 대상이 된 685명의 환자들 중에서 연구기간 내내 한 가지 알파차단제만을 복용한 사람은 440명이었고 245명은 연구 기간 중 알파차단제 사용에 변경이 있었다. 그렇지만 두 가지 알파차단제가 동시에 복용되지 않는다는 전제하에서 관심의 대상이 되는 알파차단제를 제외한 다른 알파차단제의 영향은 항상 결과를 유의하지 않은 방향으로 편향시킨다. 가령, doxazosin 노출에 의한 위험을 평가하는데, tamsulosin이 대조기간 중에 노출이 있으면 이 노출은 생물학적으로 저혈압관련 골절의 위험을 높일 것이고 결과를 유의하지 않은 쪽으로 편향시킨다. 같은 원리로 위험기간 중에 doxazosin이 노출이 없는 경우 tamsulosin의 노출은 결과를 유의하지 않은 방향으로 편향시킬 것이다. 알파차단제를 제외한 다른 약물의 영향은 조건부로 회귀분석모델에 해당 약물을 포함하여 분석하였으므로 실제 약물이 나타내는 대응위험도는 본 연구에서 확인된 값보다 클 것이다.

그리고 생활습관인자가 시간이 흘러도 변하지 않는 것으로 간주하여 짚기통 통제되는 것으로 기술하였으나, 모든 생활습관인자에 적용될 수 있는 것은 아니다. 가령, 만성적인 음주로 인한 골밀도 감소는 짚기통을 통하여 통제될 수 있다고 하여도 음주습관이 간헐적인 폭주의 형태인 사람에서 음주로 인한 운동실조 발생과 낙상 그리고 이로 인한 골절은 통제하기 힘들다 할 수 있겠다.

마지막으로, 대규모 데이터베이스 자료를 활용하여 높은 통계적 검정력을 얻은 것은 장점이나 기존 연구에서 보았던 골절부위별 위험성을 확인하기에는 통계적 검정력이 부족하였다. 약물투여에 따른 부위별 골절 위험을 평가하기 위하여 추후 더 장기간 데이터를 확보하고 더 많은 환자를 확보하여 수행하는 연구가 필요할 것으로 사료된다.

이상에서 살펴본 바와 같이 양성전립선

비대증의 증상조절을 위해 사용하는 알파 차단제는 병용약물과 동반질환을 가지는 고령환자에서 사용될 때 골절의 위험을 높일 수 있으며 전립선에 대한 선택성이 높고 임상시험에서 상대적 안전성이 인정되고 있는 약물이라 할지라도 투여시 주의가 필요하다.

참고문헌

1. Arrighi HM, Metter EJ, Guess HA, Fozzard JL. Natural history of benign prostatic hyperplasia and risk of prostatectomy. *Urology* 1991; 38(1 Suppl): 4-8.
2. Korea National Statistical Office. Korean Census 2005. Daejeon: Korea National Statistical Office [cited 2008 Oct 11]. Available from: URL: <http://www.kosis.kr>.
3. Lee E, Park MS, Shin C, Lee H, Yoo K, Kim Y, et al. A high risk group for prostatism: A population-based epidemiological study in Korea. *Br J Urol* 1997; 79(5): 736-741.
4. Stoevelaar HJ, McDonnell J. Changing therapeutic regimens in benign prostatic hyperplasia. *Pharmacoeconomics* 2001; 19(2): 131-153.
5. Han KS, Hong SJ, Chung BH. Changing trends in the management of benign prostatic hyperplasia during recent 5 years. *Korean J Urol* 2005; 46(5): 458-462.
6. AUA Practice Guidelines Committee. Guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2003; 170(2 Pt 1): 530-547.
7. Djavan B, Chapple C, Milani S, Marberger M. State of the art on the efficacy and tolerability of the alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004; 64(6): 1081-1088.
8. Maclure M. 'Why me?' versus 'why now?' - differences between operational hypothesis in case control versus case-crossover studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16(8): 850-853.
9. Chrischilles E, Rubenstein L, Chao J, Kreder KJ, Gilden D, Shah H. Initiation of nonselective alpha1 antagonist therapy and occurrence of hypotension-related adverse events among men with benign prostatic hyperplasia: A retrospective cohort study. *Clin Ther* 2001; 23(5): 727-743.
10. Sovereign PC, Van Staa TP, Egberts AC, De la Rosette JJ, Cooper C, Leufkens HG. Use of alpha blockers and the risk of hip/femur fractures. *J Intern Med* 2003; 254(6): 548-554.
11. McMahon AD, Evans JM, McGilchrist MM, McDevitt DG, MacDonald TM. Drug exposure risk windows and unexposed comparator groups for cohort studies in pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1998; 7(4): 275-280.
12. Maclure M. The case-crossover design: A method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol* 1991; 133(2): 144-153.
13. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349(25): 2387-2398.
14. Hartikainen S, Lonroos E, Louhivuori K. Medication as a risk factor for falls: Critical systematic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62(10): 1172-1181.
15. Macdonald R, Wilt TJ, Howe RW. Doxazosin for treating lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic obstruction: A systematic review of efficacy and adverse effects. *BJU Int* 2004; 94(9): 1263-1270.
16. Milani S, Djavan B. Lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: latest update on alpha1-adrenoceptor antagonists. *BJU Int* 2005; 95 Suppl 4: 29-36.
17. Hall GC, McMahon AD. Comparative study of modified release alpha blocker exposure in elderly patients with fractures. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16(8): 901-907.