

만성골반통증후군(CPPS)의 약물치료

이승주*

가톨릭대학교 의과대학 비뇨의학교실

*Corresponding author: lee.seungju@gmail.com

1. 서론

만성골반통증후군(chronic pelvic pain syndrome, CPPS)이라는 용어는 남성에서 설명할 수 없는 만성 골반통증을 나타내는데 사용된다. 이 통증은 농뇨, 세균뇨와는 상관없고, 사타구니, 생식기 또는 회음부의 자극성 배뇨 증상 및 / 또는 통증을 나타낸다. 그러나, 전립선 분비물(EPS)의 현미경검사서 과도한 백혈구(WBC) 또는 세균이 발견될 수 있다.

CPPS는 전립선통(prostatodynia)이라고 불리기도 하였는데, 현재 이 용어는 사용되지 않는다. 이는 CPPS가 전립선 자체 내에 국한된 병인을 가지고 있지 않고, 신경병증 및 다른 전신 병리를 포함한 수많은 병인과 연관이 있기 때문이다.

미국의 NIH는 전립선염(prostatitis)를 다음과 같은 범주로 나누었다.

- Type I - Acute bacterial prostatitis
- Type II - Chronic bacterial prostatitis
- Type III - Chronic abacterial prostatitis (ie, CPPS, categorized as either type IIIa [inflammatory CPPS] or type IIIb [noninflammatory CPPS])
- Type IV - Asymptomatic inflammatory prostatitis

CPPS에 해당하는 Type III는 (1) 전립선 분비물에서 과잉 WBC를 가진 환자(Type IIIa)와 (2) 정상적인 전립선 분비물을 가진 환자(prostatodynia, Type IIIb)로 분류되어 있다. 그러나 이 구별의 임상적 가치는 현재 도전 받고 있다. 왜냐하면 유일한 구별점이 전립선 분비의 도말에서 볼 수 있는 WBC의 수이지만, 이 수는 같은 검체 내에서 광범위하게 변할 수 있으며, 같은 환자에서 채취한 검체간에도 다를 수 있기 때문이다. 또한, 골반 병리의 증거가 없는

무증상 대조군 환자의 전립선 분비물에서도 상당수의 WBC가 발견되었다. 현재, Type IIIa 및 IIIb CPPS의 구별은 병인 또는 치료 옵션과 관련하여 의미있는 차이를 제공하지 않는 것으로 보인다.

CPPS에 대한 완치 가능한 치료법은 없다. 그러나 많은 약물과 다른 형태의 치료는 CPPS의 증상을 완화하고 상태를 더 견딜 수 있도록 도와준다. 시간이 지남에 따라 증상이 저절로 개선되거나 안정화 될 수도 있다. 본고에서는 최신 진료지침 중 하나인 영국 Prostatitis Expert Reference Group의 CPPS 치료에 대한 권고안을 참고하여 CPPS의 약물치료를 소개하고자 한다 [1].

2. 본론

CPPS 환자를 증상발현 기간과 항생제 치료 경력에 따라 early stage CPPS와 later-stage CPPS로 분류하는 것이 권장되고 있다. Early-stage군은 증상이 6개월 미만의 지속적으로 재발하면서 항생제를 아직 사용한 적이 없는 환자군이고, later-stage군은 6개월 이상 증상이 재발되며 기존의 치료약제에 반응을 하지 않는 환자군이다.

2.1. 환자의 평가

- 초기 증상의 심각도와 표현형의 차이를 평가하고, 치료에 대한 반응 및 환자의 모니터링을 위해 NIH-CPSI (National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index), IPSS (International Prostate Symptom Score) 및 UPOINT와 같은 신뢰할 수 있는 설문도구를 사용한다.
- 환자의 사회심리적 증상에 대한 평가를 위해서는 psychosocial yellow flag system, Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7) scales 등을 사용한다.



This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

- 임상적으로 상당 수준의 사회심리적 증상이 있는 경우 정신 건강 전문가(예: 정신과 의사, 임상 심리학자)에게 의뢰하는 것을 고려해야 한다.
- 비뇨기 암 및 불임을 포함한 다른 문제 또는 개별 진단을 환자와 논의하여 환자를 전체적으로 평가해야 한다.
- 환자의 이해를 향상시키기 위해 전립선염 및 CPPS에 대한 충분한 설명이 필요하고, 근본 원인을 알려야 합니다. 여기에는 기본 골반 해부학, 만성 통증 주기 및 잠재적 통증 경로(신경 병증 vs 통각 수용)에 대한 설명이 포함될 수 있다.

2.2. 치료지침 요약

- 초기 치료제로 모든 CPPS 환자에서 α -차단제가 권장된다. 비록 α -차단제의 효과에 대한 증거는 부족하지만, 전체 증상, 요로 증상, 통증 및 삶의 질(QoL)에 대한 적당한 치료 효과가 있다.
- α -차단제는 하부요로증상(LUTS) 증상(요속감소, 요주저 등)이 있는 환자에서는 반드시 포함되어야 한다. 치료 시작 4-6 주 내에 LUTS 없어지지 않거나 기타 증상이 완화되지 않으면 α -차단제를 중단하고 다른 약물 요법을 고려해야 한다. 가능한 다른 요법이 모두 소진 된 경우에는 전문가에게 진료를 의뢰하는 것이 좋다.
- 만약 α -차단제의 부작용이 예상되는 경우에는 요로선택성 α -차단제(예를 들어, tamsulosin, alfuzosin, silodosin, naftopidil)를 1차 치료제로 선택한다.
- 항생제는 전체 증상, 요로 증상, 통증 및 QoL 호전에 중간 정도의 영향을 미칠 수 있으며, 초기 치료 옵션으로 고려해야 한다.
- 항생제는 약물 상호 작용 및 금기 사항을 고려하여 처방해야 하며, 세균 배양 결과가 있다면 감수성 검사 결과에 따라 선택한다.
- Early-stage 환자의 경우 4-6 주 동안 퀴놀론(예: ciprofloxacin, levofloxacin, tosufloxacin)이 1차 요법으로 권장된다.
- 세균성 원인이 확인되거나 환자가 첫 항생제 치료에 부분적으로 반응하는 경우에만 반복적인 항생제 치료 과정(4-6 주)을 제공해야 한다.
- 세균성 원인이 확인되지 않거나 항생제 치료 후에도 증상이 호전되지 않으면 다른 치료 방법이나 전문가 진료 의뢰를 고려해야 한다.

- 다양한 약제를 통한 복합 요법은 각 환자마다 개별화 되어야 한다. 1차 요법으로 권장되는 약제는 항생제, α -차단제, 비스테로이드성 항염제(NSAID), 신경병증성 진통제(예: pregabalin) 또는 5 α -환원효소차단제(주로 LUTS 및 양성 전립선비대증 환자)이다.
- 1차 치료 요법에 반응하지 않는 환자는 과거 외상 가능성에 대해 의문을 제기해야 한다(신체적, 정서적 또는 성적 학대 포함).
- 개별적인 약물치료에 불응하는 환자는 물리치료 및 심리사회적 접근 등을 추가하는 다학제 진료를 활용해야 한다.
- 다학제 진료팀에는 비뇨기과 전문의, 통증 전문의, 간호사, 물리치료사, 인지 행동/심리 치료사 및 성 건강 전문가 등이 포함될 수 있다.
- 임상시험 결과를 제외하면, 근치적 전립선절제술, 경요도 전립선절제술(TURP), 고강도 집중 초음파(HIFU) 또는 전립선 마사지를 포함한 수술 기법을 권장할 증거는 충분하지 않다.
- 증상의 비물리적 원인이 배제된다면 물리치료를 치료 옵션으로 고려할 수 있다.
- 물리치료 의뢰를 결정한 경우, 물리치료 시작 전 증상점수 평가, 골반근육 검사 등을 통한 전체적인 평가를 완료해야 한다.

2.3. 통증관리 지침

- Early-stage 환자의 경우 통증을 관리하기 위해 acetaminophen 이 근간이 되는 진통제의 규칙적인 투여가 권장된다.
- NSAID는 염증과정으로 인한 것으로 의심되는 증상 또는 염증성 폭발증상(flare)를 경험한 것으로 판단되는 early-stage 환자에게 단기 통증 치료로만 제공되어야 한다.
- 원치않는 부작용을 예방하기 위해 증상이 감소하지 않으면 치료시작 후 4-6 주 이내에 NSAID를 중단해야 한다.
- Early-stage 환자의 경우 통증관리에 opioid를 사용하지 않아야 한다.
- 통증이 신경병증으로 간주되는 경우 gabapentinoid (예: pregabalin 또는 gabapentin), 삼환계 항우울제(예: amitriptyline, nortriptyline, trimipramine) 또는 선택적 serotonin-noradrenaline (norepinephrine) 재흡수 차단제(예: duloxetine)으로 치료하는 것을 고려한다.

- 통증이 심하고 치료에 불응성이거나 환자의 일상생활과 노동능력을 크게 손상시키는 경우에는 통증 전문가 의뢰를 고려한다.

2.4. 항생제 치료의 기본 원칙

용어의 정의 및 의미를 놓고 보면 비세균성전립선염(nonbacterial prostatitis, NBP) 또는 만성골반통증후군(CPPS)은 세균감염이 원인이 아니다. 따라서 항생제는 CPPS 치료에 매우 제한적인 역할을 해야한다. 그러나, 의사는 환자를 위해 무언가를 해줘야 한다는 생각에 필사적으로 종종 장기간에 걸쳐 여러 종류의 항생제를 처방하게 된다.

NBP나 CPPS 치료에 증명된 항생제 요법은 없다는 것을 명심해야한다. 세균배양검사서 음성인 경우라면 항생제는 효과가 없고, 처방되어서도 안된다는 뜻이다 [2]. 그러나 PCR 검사 등으로 *Chlamydia trachomatis* 또는 *Ureaplasma urealyticum*이 증명되었다면 항생제 치료가 고려될 수 있다.

만약 전립선분비액, 사정액, 요도면봉 또는 VB3 검체를 통한 세균배양검사서 세균 감염이 증명된 경우에는 항생제 치료를 고려해야한다. 하지만 이 시나리오에서도 이러한 검체에서 배양된 세균이 실제 병원체가 아닌 요도 오염 유기체일 수 있다는 사실 때문에 항생제 처방을 해야하는지 혼란스러워진다.

2003년 Journal of Urology에 발표된 연구결과를 보면 CPPS 환자의 전립선 검체를 오염되지 않게 채취하여 배양한 결과 세균이 흔하게 검출되었고, 특히 나이가 많을 수록 양성률이 높았다. 하지만 증상이 전혀 없는 정상 대조군에서도 동일하게 세균이 검출되었다(CPPS 환자 118명 : 정상 대조군 59명 = 38% : 36%) [3]. 연구자들은 전립선 내의 세균이 CPPS 증상의 병인이 아니라는 결론을 내렸다.

CPPS를 가진 일부 환자에게 매일 trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX)와 같은 항생제를 저용량 유지요법으로 치료했을 때 증상이 완화되는 것을 관찰할 수 있다. 하지만 이것이 CPPS 치료와 관련된 강력한 위약 효과의 반영인지 또는 검출되지 않은 병원체의 억제 결과인지는 순전히 추측의 문제이다. 물론 일부 연구에 따르면 위약 효과 이외에도 특정 항생제가 실제로 이러한 환자에게 객관적인 항염 및 진통 효과를 제공할 수 있다고 한다.

세균 병인을 선별할 때, 그람양성 세균의 발견은 종종 오염물로 간주되어 무시되었다. 그러나 소규모 연구에 따르면 혐기성 및 그람양성 호기성, 심지어 coagulase-negative staphylococci조차도

실제로 병원체가 될 수 있으며 적절한 항생제 치료가 특정 사례에서 효과적이라는 것이 입증되었다 [4].

항생제 옵션에 접근할 때는 ‘합병증 없는 항생제는 없다’는 것을 기억해야 한다. CPPS 치료제로서의 항생제 맹검연구들에서 대부분이 항생제의 유해성은 거의 없다고 언급하고있다. 하지만 항생제의 장기적인 사용에 수반되는 드물지만 치명적인 결과를 진지하게 상기시킬 필요가 있다. 기저질환을 가진 환자에서 생명을 위협하는 항생제 사용 합병증을 겪은 환자의 사례도 있고, 필자의 증례에서는 장기적으로 항생제가 사용된 이후 CPPS 증상이 전립선염이 아니라 방광목 위축(bladder neck contracture)의 증상으로 입증된 경우도 있다.

항생제 처방에 따른 비용 상승도 무시할 수 없다. 특히 최신의 광범위 항생제는 고가이며, 여러 약제가 복합 처방된 경우는 의료비 상승이 상당하다.

미국의 재향군인 보건 데이터를 보면CPPS를 가진 남성이 이 질환이 없는 남성보다 퀴놀론을 처방받을 가능성이 7배 더 높다는 것이 발견되었다. 동시에 다른 항생제의 처방 증가도 관찰되다. 항생제가CPPS를 가진 대부분의 남성에게 효과적이지 않다는 증거에도 불구하고, 이 진단을 받은 남성의 69%가 항생제를 처방받았다. 이는 이들 환자에서 불필요한 항생제 사용을 줄이는 전략이 필요하다는 것을 암시하고 있다 [5].

CPPS 치료에서 항생제는 위약보다 더 효과적이지 않다는 증거는 많다. 그리고 위약의 효과도 약 50%에 이른다. 이는 환자들 중 절반은 무언가를 처방받을 때 더 잘 지낸다는 것을 의미한다. 이러한 이유때문에 비뇨의학과 의사의 부적절한 항생제 처방의 가장 흔한 원인이 CPPS이고, 이는 퀴놀론 내성 증가에 크게 기여했다 [6].

‘전립선염(prostatitis)’이라는 부적절한 명칭으로 소개된 CPPS는 환자나 의사 모두에게 치료하기 어렵지만 알려지지 않은 감염이 있는 것처럼 생각하게 하였고, 항생제를 사용해야만 한다는 잘못된 메시지를 주었고, 이런 현상은 현재도 진행 중이다. 잘못된 인식은 쉽게 바꾸기는 어렵지만 환자를 교육하고, 물리치료나 통증 중심의 약물요법으로 대체하는 의사들의 노력이 필요할 것이다 [7].

3. 결론

CPPS 환자는 개별 증상 패턴에 따라 복합 요법으로 관리해야한다. 단일제제에 의한 치료는 모든 환자에서 적합하지 않다.

표 1. 권장 항생제

항생제	장점	고려사항	적용 용법
Quinolone계 (ciprofloxacin, levofloxacin, tosufloxacin)	높은 생체 이용률, 높은 전립선 투과율, 넓은 항균 스펙트럼	약물 상호 작용, 광독성, 전염, 심전도 상 QT 간격의 연장, 말초신경병증, 중추신경계 부작용	1차 치료제 Ciprofloxacin 500mg BID x 28일 Levofloxacin 500mg QD x 28일 Tosufloxacin 150mg BID x 28일
Trimethoprim계 (TMP-SMX)	높은 전립선 투과율, 넓은 항균 스펙트럼	<i>Pseudomonas</i> , 일부 <i>enterococci</i> , 일부 <i>enterobacteriaceae</i> 에는 효과 없음	2차 치료제 TMP-SMX 80mg-400mg BID x 28일
Tetracycline계 (doxycycline)	<i>Chlamydia</i> , <i>Mycoplasma</i> 에 효과적	신부전, 간부전 환자에게는 금기, coagulase-negative staphylococci, E. coli, <i>Pseudomonas</i> 에는 효과 없음	2차 치료제 Doxycycline 100mg BID x 28일
Macrolide계 (azithromycin)	<i>Chlamydia</i> , 그람 양성균에 효과적, 높은 전립선 투과율	그람 음성균에는 효과 없음	PCR 결과에 따른 치료

표 2. 권장 통증 치료제

약 계열	약 이름	시작 용량	유지 용량
Gabapentinoids	Gabapentin	100~300 mg at night	600 mg TID
	Pregabalin	50~75 mg at night	300 mg BID
Tricyclic antidepressants/SNRIs	Amitriptyline	10 mg in evening	50~75 mg in evening
	Duloxetine	30 mg in evening (or in morning, if insomnia)	60~120 mg QD

감염 원인이 확실치 않거나 배양검사 음성인 경우에는 퀴놀론과 같은 항생제의 반복적인 사용은 피해야한다. 초기 치료에 불응성인 모든 환자에서 신경병성 통증을 표적으로 하는 통증 치료제의 조기 사용이 고려되어야 한다. 초기 치료에 실패하였다면 전문가에 의뢰하거나 다학제적 진료를 신속하게 고려하는 것이 바람직하다. 다학제 진료팀에는 비뇨기과 전문의, 통증 전문의, 간호사, 물리치료사, 인지 행동/심리 치료사 및 성 건강 전문가 등이 포함될 수 있다. 무엇보다도 환자에게 병인, 치료 등에 대한 설명이 충분히 이루어져야 한다.

- Barbalias GA et al., Alpha-blockers for the treatment of chronic prostatitis in combination with antibiotics, J Urol, 1998
- Berger R, Editorial comment: Urological survey-infection and inflammation in the genitourinary tract, J Urol, 2009

References

- Rees J et al., Diagnosis and treatment of chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a consensus guideline, BJU Int, 2015
- Meares EM Jr., Prostatitis. Med Clin North Am, 1991
- Lee JC et al., Prostate biopsy culture findings of men with chronic pelvic pain syndrome do not differ from those of healthy controls, J Urol, 2003
- Lowentritt JE et al., Bacterial infection in prostatodynia, J Urol, 1995
- Taylor BC et al., Excessive antibiotic use in men with prostatitis, Am J Med, 2008