

과민성방광의 새로운 약물치료: 미라베그론과 보툴리눔 독소

김 태 현¹ · 이 규 성^{2,3} | 성균관대학교 의과대학 ¹삼성창원병원 비뇨기과, ²삼성서울병원 비뇨기과, ³삼성융합의과학원 의료기기산업학과

New pharmacotherapy for treating overactive bladder: mirabegron and botulinum toxin

Tae Heon Kim, MD¹ · Kyu-Sung Lee, MD^{2,3}

Department of Urology, ¹Samsung Changwon Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Changwon, ²Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, ³Department of Medical Device Management & Research, Samsung Advanced Institute for Health Sciences & Technology, Sungkyunkwan University, Seoul, Korea

Overactive bladder (OAB) is a symptom-driven condition characterized by urinary urgency with or without urinary incontinence and a common problem that can significantly affect quality of life. Drugs that prevent acetylcholine-mediated involuntary detrusor contractions are the mainstay of OAB treatment, but several alternative therapeutic options have become established treatments for OAB. Mirabegron (a β_3 -adrenoceptor agonist) has a different mechanism of action from antimuscarinic agents. Recently published randomized controlled trials have shown that mirabegron is an effective and safe drug for the symptomatic treatment of OAB patients. Mirabegron represents a valid option both for patients with OAB who are antimuscarinics treatment-naïve, as well as for those who are unresponsive or intolerant to antimuscarinics. Intravesical injection of botulinum toxin A is an effective treatment for OAB that is refractory to antimuscarinics. Treatment with botulinum toxin A showed clinically relevant improvement in all OAB symptoms and health-related quality of life. It was generally well tolerated by most patients, and most treatment-related complications were acceptable. However, increased risk of a larger volume of post-void residual urine was noted in several patients and the possibility of chronic catheterization requires careful evaluation before treatment. In sum, recent options for management of OAB, mirabegron and intravesical injection of botulinum toxin A, expand the treatment options for the optimal treatment of each patient.

Key Words: Urinary bladder, overactive; Drug therapy; β_3 -adrenoceptor agonists; Botulinum toxins

서론

과민성방광은 소변을 잘 참지 못하는 요절박을 특징으로 하는 배뇨장애이다. 국제요실금학회는 과민성방광을 요로감

염 등의 다른 명백한 병인이 없는 상태에서 절박성 요실금의 유무와 관계없이 요절박이 주 증상이면서 보통 주간빈뇨와 야간뇨 증상이 동반된 경우로 정의한다[1]. 과민성방광은 전 세계적으로 많은 사람들이 앓고 있는 질환으로 일상생활에 불편을 주고 스트레스를 증가시켜 전반적인 삶의 질을 저하시키는 원인이 된다. 과민성방광의 유병률에 대한 연구들에서는 과민성방광이 성별에 관계없이 모든 연령에서 발생할 수 있으며 서양의 경우 성인의 11.8%, 국내의 경우 12.2%가 과민성방광을 가지고 있는 것으로 보고되고 있다[2,3]. 또한 나이가 증가할수록 과민성방광을 경험하는 빈도는 증가하는

Received: August 15, 2016 Accepted: August 30, 2016

Corresponding author: Kyu-Sung Lee
E-mail: ksleedr@skku.edu

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

것으로 알려져 있는데 65세 이상 성인 남성의 40.4%, 여성의 46.9% 정도가 과민성방광 증상을 경험하는 것으로 알려져 있다[4].

과민성방광은 증상을 기반으로 진단이 이루어지는 임상적 질환이기 때문에 요로감염이나 방광출구폐색, 방광결석, 방광암 등 비슷한 증상을 일으킬 수 있는 다른 질환을 배제하는 것이 중요하며, 대개의 경우 원인이 불명확하여 근본적인 치료를 하기 어려운 경우가 많다. 따라서 과민성방광의 치료로는 방광수축을 억제하거나 감각을 둔화시키고 방광의 용적을 증대시키는 등 방광을 안정시킬 수 있는 다양한 방법이 선택된다. 과민성방광의 일차치료 방법은 행동치료와 약물치료이며 이 두 가지 방법은 단독으로 사용하기 보다는 병용하여 사용하는 것이 더 효과적이기 때문에 동시에 혹은 단계적으로 병용하여 치료한다[5]. 이 중 특히 과민성방광의 치료에 있어서 가장 중심에 있고 임상적으로 널리 사용되고 있는 것은 경구 약물투약에 의한 치료이다. 다양한 약물이 과민성방광 치료에 사용되는데 일반적으로 가장 많이 사용되는 항무스카린제는 방광평활근에서 아세틸콜린에 의한 수축을 억제하고 이완을 유도하는 것으로 알려져 있다. 항무스카린제는 우수한 임상효능과 내약성으로 오랜 기간 안전하게 사용되고 있지만 임상적으로 비뇨기계에만 작용할 수 있는 선택성이 없어 입마름, 변비, 어지럼증, 시야흐림, 두통 등이 발생할 수 있고 방광평활근의 이완작용이 배뇨기의 수축력에 영향을 미쳐서 잔뇨량이 증가나 급성요폐가 발생하는 등 부작용이 발생할 가능성이 있다. 이러한 부작용으로 항무스카린제 복용을 중단하거나 항무스카린제의 사용에도 불구하고 임상적인 효능이 기대에 미치지 못하는 환자들에 대해서는 현실적으로 약물 투약을 지속적으로 이어가기 힘든 경우가 많다.

최근 항무스카린제와는 이론적으로 다른 기전으로 방광기능의 조절이 가능한 베타아드레날린 작용제(β -adrenergic receptor agonist)가 과민성방광의 경구 약물치료제로 개발되어 사용되기 시작하였으며, 행동치료 및 경구 약물치료에 반응하지 않거나 약물의 부작용으로 인해 복용이 힘든 과민성방광 환자에서 방광 내 보툴리눔 독소의 사용이 치료에 이용되고 있다. 이 논문에서는 최근 과민성방광의 치료에

새롭게 사용되고 있는 베타아드레날린작용제인 미라베그론(mirabegron)과 방광 내 보툴리눔 독소(botulinum toxin)에 대해 소개하고자 한다.

미라베그론

1. 미라베그론의 작용기전

방광체부에 존재하는 베타아드레날린수용체는 배뇨근 이완에 관여한다. 이러한 베타아드레날린수용체 중에 베타3수용체는 사람과 돼지의 방광이나 지방세포, 담낭과 자궁 등에 주로 존재하며, 특히 인체 방광에 존재하는 베타아드레날린수용체 mRNA의 97%가 베타3아형이고 베타1아형과 베타2아형은 각각 1.5%와 1.4%에 불과한 것으로 알려져 있다[6,7]. 이와 더불어 수축된 배뇨근의 이완은 선택적 베타2수용체 작용제보다 선택적 베타3수용체 작용제에 의해 자명하게 나타나는 것으로 밝혀져 방광 배뇨근의 이완은 주로 베타3아드레날린수용체의 활성화를 통해 이루어진다고 할 수 있다[6]. 또한 베타3수용체가 배뇨근 이외에도 요로상피, 간질세포 및 구심성 신경 등에도 포함되어 있고 베타수용체 작용제가 요로상피에 작용하여 배뇨근 수축을 억제하였거나 구심신경섬유를 억제시켜 방광의 미세수축을 방지한다는 결과가 보고되면서 베타3수용체 작용제는 배뇨근에 직접 작용하여 배뇨근을 이완시키는 것 이외에도 요로상피, 구심성 신경 및 중추신경에도 작용하여 방광의 이완에 영향을 미치는 것으로 보인다[8,9]. 특히 이론적으로 배뇨 시의 방광근 수축은 콜린성 신경에 의해 매개되기 때문에 베타3수용체 작용제는 방광의 이완기에는 작용하지만 수축기에는 그 영향이 적고 정상적인 방광 수축력에 영향을 주지 않아 항무스카린제의 대표적인 부작용인 잔뇨량 증가나 급성요폐의 발생 위험을 감소시킬 수 있을 것으로 기대할 수 있다.

2. 미라베그론의 효과

선택적 베타3수용체 작용제인 미라베그론은 방광의 베타3수용체를 활성화해 배뇨근을 이완시키며 하루 한번 50 mg을 경구 투여한다. 미국 및 유럽, 일본 등에서 사용이 허가

되었으며 작년부터는 국내에서도 보험이 적용되어 사용이 가능하다. 미라베그론은 무작위 이중눈가림, 위약연구들에서 요실금의 횟수와 24시간 배뇨 횟수를 감소시키고 1회 배뇨량을 증가시키는 것으로 나타났다[10,11]. Khullar 등[12]은 유럽과 호주에서 3개월 이상 과민성방광 증상을 가지고 있는 1,987명의 환자를 위약군, 미라베그론 50 mg 투약군, 미라베그론 100 mg 투약군, 항무스카린제인 tolterodine 4 mg 투약군으로 분류해 24시간 동안의 배뇨 및 요실금 횟수, 요절박 증상, 과민성방광 증상의 성가심, 치료 만족도, 건강 관련 삶의 질에 대해 12주간 비교한 결과, 미라베그론 50 mg 투여군은 위약군과 비교하여 유의한 증상개선 효과를 보였으나 tolterodine 4 mg 투여군은 위약군 대비 유의한 차이를 보이지 않았다. 미라베그론 50 mg 투약군의 24시간 동안의 평균 배뇨 횟수 감소는 1.93회였으나 위약군의 감소 횟수는 1.34회였으며 요실금 횟수 감소는 미라베그론 50 mg 투약군에서 1.57회, 위약군에서는 1.17회였다. Nitti 등[13]은 이중눈가림, 위약연구를 시행하여 1,329명의 과민성방광 환자를 위약군, 미라베그론 50 mg 투약군, 미라베그론 100 mg 투약군으로 나누어 12주간 투약 후 관찰하였을 때 24시간 배뇨 횟수 및 요실금 횟수는 위약군에서 각각 1.05회 및 1.13회 감소하였던 반면 미라베그론 50 mg 투약군에서는 각각 1.66회 및 1.47회 감소하여 유의한 차이를 보임을 보고하였다. 미라베그론 50 mg 투약군은 요절박 횟수, 요절박 정도, 절박요실금 횟수, 야간뇨 횟수도 위약에 비해 유의한 증상개선을 보였다. 일본에서 진행된 3상 무작위, 이중눈가림, 위약연구에서는 1,139명의 환자를 위약군, 미라베그론 50 mg 투약군, tolterodine 4 mg 투약군으로 나누어 16주간 투여하였을 때 미라베그론 50 mg 투약군은 24시간 배뇨 횟수, 요절박 횟수, 요실금 횟수, 절박 요실금 횟수가 위약군에 비해 의미 있게 감소하였으며 1회 배뇨량이 증가하였다[14]. 구체적으로는 위약군에서 24시간 배뇨 횟수, 요절박 횟수, 요실금 횟수, 절박 요실금 횟수는 각각 0.86회, 1.37회, 0.66회, 0.6회 감소하였으며 미라베그론 50 mg 투약군에서는 24시간 배뇨 횟수, 요절박 횟수, 요실금 횟수, 절박 요실금 횟수가 각각 1.67회, 1.85회, 1.12회, 1.01회 감소하였다.

최근에는 항무스카린제인 solifenacin 5 mg을 4주간 투약

한 후에도 요실금 증상이 남아 있는 2,174명의 과민성방광 환자들을 solifenacin 5 mg 투약군, solifenacin 10 mg 투약군, solifenacin 5 mg과 미라베그론 50 mg 병용 투약군으로 나누어 12주간 투약 후 증상개선 효과를 비교한 결과가 발표되었는데, solifenacin 5 mg과 미라베그론 50 mg 병용 투약군이 24시간 요실금 횟수 및 3일간 배뇨일지의 요실금 횟수가 solifenacin 5 mg 투약군에 비해 유의하게 감소하였고 24시간 배뇨 횟수는 solifenacin 5 mg 및 10 mg 투여군 모두에 비해 유의하게 개선된 것으로 확인되었다[15].

3. 미라베그론의 안전성

베타3수용체는 방광 이외에도 지방조직, 심장, 혈관, 소화기계 등에도 존재하기 때문에 과민성방광 치료 시에는 방광 이외의 타장기에 미치는 영향을 고려해야 하며 이 중 특히 심장과 혈관에 대한 영향이 임상적으로 중요하게 여겨진다. 미라베그론의 심장 안전성에 대한 무작위, 이중눈가림 연구에서 미라베그론 50 mg과 100 mg에서 투여로 인해 특별히 QT 간격연장이 관찰되지 않았다[16]. 실제 임상에서는 미라베그론 투여 후 오히려 혈압의 상승이 관찰되었지만, 임상적인 의미는 크지 않았고, 투약 중지 후에는 정상화되었다. 일반적으로 미라베그론 투약 후 가장 흔히 보고되는 부작용은 고혈압이며 항무스카린제에 의한 대표적인 부작용인 입마름과 변비는 위약군과 비슷한 빈도로 보고되고 있다. 미라베그론 투약 후 1년간의 안전성 평가 연구에서 고혈압, 두통, 변비는 미라베그론 50 mg 투약군과 tolterodine 4 mg 투약군에서 유사한 빈도로 발생하였는데 고혈압은 각각 9.2%와 9.6%, 두통은 각각 4.1%와 2.5%, 변비는 각각 2.8%와 2.7%에서 발생하였다[17]. 입마름의 경우 tolterodine 4 mg 투약군(8.6%)이 미라베그론 50 mg 투약군(2.8%)에 비해 좀 더 많이 발생하였다.

항무스카린제의 대표적인 부작용 중 하나인 배뇨 후 잔뇨량의 변화는 미라베그론 투약 전후에는 큰 차이가 없었으며 배뇨 후 잔뇨량이 투여 전에 비해 150 mL 이상 증가한 환자들은 위약군에서 0.7%와 tolterodine 4 mg 투약군에서 0.8%였으나 미라베그론 50 mg 투약군에서는 0%로 보고되었다[18,19].

과민성방광은 고령의 환자들에게 발생빈도가 높은 질환으

로, 고령의 환자들일수록 장기간의 약물 투약과 관련된 부작용의 위험성이 증가할 수 있다는 우려가 있으나 최근 65세 이상과 75세 이상의 과민성방광 환자들에게 12주간 미라베그론 50 mg 투약했을 때 위약군에 비해 고혈압, 입마름 등 부작용 발생은 큰 차이가 없는 것으로 보고되어 고령환자들에게도 비교적 안전하게 사용할 수 있을 것으로 판단된다[20]. 향후 추가적인 연구를 통해서 고령의 환자들에게서도 미라베그론이 안정적으로 장기 투약이 가능한지에 대한 평가가 이루어져야 할 것으로 보인다.

보툴리눔 독소

1. 보툴리눔 독소의 작용기전

보툴리눔 독소는 그람양성균인 *Clostridium botulinum*에 의해 생성되는 신경독소로 신경근접합부로 가는 시냅스전 콜린성 신경말단부로부터 아세틸콜린의 분비를 차단하여 근육의 이완성 마비를 일으키는 아세틸콜린 유리 억제제이다. 보툴리눔 독소는 각각 다른 면역학적 특징을 갖는 일곱 가지의 아형(A, B, C, D, E, F, G)이 있으며 임상적으로는 A아형이 가장 많이 이용되고 있다. 보툴리눔 독소는 기본적으로 heavy chain과 light chain으로 구성되어 있으며 heavy chain은 신경세포에 결합하여 보툴리눔 독소가 세포 내로 이동할 수 있도록 하는 작용을 담당하며 light chain은 아세틸콜린과 같은 신경전달물질을 함유한 소포의 목표 단백질을 분해하여 신경전달물질의 배출을 차단하는 역할을 한다[21]. 보툴리눔 독소의 작용은 기능적 도메인의 세 가지 단계적 과정을 통해 이루어진다. 첫 번째 단계는 heavy chain의 수용체 결합 도메인에 의해 콜린성 신경말단부에 결합하여 세포로 내재화되는 것이다. 두 번째는 세포 내에서 보툴리눔 독소의 구조변화에 의해 분자의 소수성이 증대되고 지질양층의 침투성이 용이하게 되어 light chain이 세포질액으로 전위되는 단계이다. 세 번째 단계는 신경전달물질 배출 차단 단계이다. 정상적인 상태에서 아세틸콜린과 같은 신경전달물질을 함유한 시냅스의 소포는 시냅스 전막과 결합하여 아세틸콜린을 신경근접합부에 유리하게 한 후 배뇨근에

있는 무스카린수용체에 결합하게 한다. 이 과정에 관여하는 단백질들이 결합하여 soluble N-ethylmaleimidesensitive factor attachment protein receptor (SNARE)를 형성하는데 이 SNARE가 시냅스의 소포와 시냅스 전막의 결합에 중요한 역할을 한다. 보툴리눔 독소는 시냅스 전 공간으로 확산되어 콜린성 신경 말단부의 세포막에 결합한 후 신경 말단부로 들어가는데 light chain이 시냅스 결합체를 형성하는 SNARE 단백질의 특정 부위를 파괴하여 시냅스 소포와 시냅스 전막이 결합하지 못하게 한다. 이로 인해 콜린성 신경의 시냅스 전막에서 아세틸콜린이 소포로부터 유리되는 것을 억제함으로써 배뇨근의 신경 차단을 일으키고 배뇨근 수축을 억제시킨다[22].

보툴리눔 독소는 배뇨근 억제를 통한 원심성 신경 효과뿐만 아니라 요로상피하 감각신경 수준에서의 구심성 신경에도 작용하고 방광 감각에 영향을 미쳐 과민성방광 증상을 개선시키는 것으로 알려져 있다. 요로상피에는 무스카린 수용체가 많이 분포되어 있는데 보툴리눔 독소는 요로상피의 무스카린 수용체와 아세틸콜린의 결합에 영향을 주어 방광의 감각이 중추신경계로 전달되는 과정을 방해한다. 또한, 보툴리눔 독소는 방광의 감각 신경세포에서 분비되는 calcitonin gene-related peptide, substance P 등의 여러 신경전달물질을 감소시키고 vanilloid 수용체(transient receptor potential vanilloid 1)와 퓨린성 수용체(P2X3)의 발현을 억제하는 것으로 알려져 있다[23-25]. 감각신경세포의 생존에 중요한 역할을 하며 배뇨근 과활동성에서 분비가 증가되는 것으로 알려진 신경 성장인자가 보툴리눔 독소 치료 시에 방광 조직에서 감소한다는 연구결과도 있는데, 보툴리눔 독소는 신경 성장인자의 분비에도 관여하여 방광기능에 영향을 미치는 것으로 보인다[26].

2. 방광 내 보툴리눔 독소 주입술 및 수술 전후 주의사항

과민성방광에 대해 충분한 기간 동안 행동치료와 약물치료를 시행한 후에도 환자가 치료에 만족하지 못하거나 약물의 부작용으로 지속적인 약물 복용이 힘든 경우, 방광 내 보툴리눔 독소 주입술을 고려해 볼 수 있다. 보툴리눔 독소 중 임상적으로 주로 사용되는 A아형 보툴리눔 독소(onabotulinum toxin A)는 방광 내 주입술을 통해 방광 기능에 영향을 미친다.

linumtoxin A)는 사시나 눈꺼풀연축 등과 같은 근긴장이상 관련 질환에 사용할 수 있도록 1989년 미국식품의약국의 승인을 받았으며 이후 근육경직과 긴장이상, 통증에 대한 치료로 사용되어 왔다. 비뇨기와 영역의 경우에는 1988년에 배뇨근괄약근 협조장애에 처음으로 보툴리눔 독소가 사용되었으며, 이후 자가도뇨가 필요한 척수손상 환자에서 요실금을 치료하는 경우나 과민성방광 환자에서 항무스카린제와 같은 경구용 약물치료의 효과가 부족하거나 부작용 등으로 인해 지속적인 경구용 약물치료가 힘든 경우 등에 유용한 치료법으로 널리 알려지기 시작하였다. 국내에서는 2015년 10월부터 적절한 보존요법(행동치료 등)과 항콜린제 치료에 실패한 신경인성 배뇨근 과활동성, 과민성방광 환자에 대해 보험급여가 인정되고 있다.

방광 내 보툴리눔 독소 주입술을 고려할 때에는 소변검사 및 소변배양검사를 통해 요로감염이 없는지 확인해야 하며, 만약 요로감염이 있다면 요로감염을 우선적으로 치료한 후 감염이 없어졌음을 확인하고 주입술을 시행해야 한다. 최근 3개월 이내에 보툴리눔 독소 주입을 시행 받은 경우나 보툴리눔 독소에 과민성 반응이 있는 경우는 방광 내 보툴리눔 독소 주입술을 시행하면 안 된다. 방광 내 보툴리눔 독소 주입술을 시행 받은 후 경우에 따라 자가도뇨가 필요할 수 있기 때문에 자가도뇨가 불가능하거나 자가도뇨를 할 의향이 없는 경우에는 방광 내 보툴리눔 독소 주입술을 시행할 수 없다. 방광 내 보툴리눔 독소 주입술 전후 예방적 항생제 사용은 시술자에 따라 다양한 방법이 이용되는데 주입술 전후 1-3일 가량 사용하는 것이 일반적이며 항응고제를 복용하는 환자의 경우 수술 전 최소 3일 전부터 복용을 중단하도록 한다. 여성 환자의 경우 임신 중이거나 임신의 계획이 있는 경우에는 수술을 연기하는 것이 좋다.

방광 내 보툴리눔 독소 주입술을 시행할 때 마취는 환자의 상태, 시술자의 판단 및 선택에 따라 다양한 방법 중 선택하여 진행할 수 있는데 통증 감소를 위한 마취는 국소마취로도 충분히 수술 진행이 가능하다. 보툴리눔 독소의 주입 용량은 치료 후 효과와 부작용 발생 가능성을 고려하여 결정하는데 신경학적 이상이 없는 특발성 과민성방광의 경우 보툴리눔 독소 100 U, 신경인성 배뇨근 과활동성의 경우 보툴리눔 독

소 200 U를 사용하는 것이 가장 효과적인 것으로 보고되고 있다[27]. 특발성 과민성방광 환자에게 방광 내 보툴리눔 독소 주입 시 100 U를 생리식염수 10 mL에 희석하여 0.5 mL씩 20군데 주입을 하게 되며 신경인성 배뇨근 과활동성 환자에서는 200 U를 생리식염수 30 mL에 희석하여 1 mL씩 30군데 주입을 하게 된다. 보툴리눔 독소는 방광근육에 주입을 하고 주사의 깊이 간격은 2 mm 정도로 하며 각 주사 부위 간격은 대략 1 cm 정도로 한다[28].

방광 내 보툴리눔 독소 주입술 시행 후 약물의 효과는 대략 2주 뒤부터 나타나고 치료효과는 대략 6-10개월 정도 지속되기 때문에 치료효과가 나타나는 시기 및 반복적 주입 가능성에 대해 환자에게 충분한 설명이 필요하다[29].

3. 보툴리눔 독소의 효과

다양한 임상연구들을 통해 방광 내 보툴리눔 독소 주입술은 특발성 과민성방광과 신경인성 배뇨근 과활동성 환자에서 치료효과가 우수함이 입증되었다.

1) 특발성 과민성방광

항무스카린제 약물치료에도 불구하고 하루 8회 이상의 배뇨 횟수를 가지며 절박성 요실금의 횟수가 3일 동안 3회 이상이면 배뇨 후 잔뇨량이 100 mL 이하인 특발성 과민성방광 환자들을 대상으로 한 두 가지의 3상 무작위, 이중눈가림, 위약연구에서 방광 내 보툴리눔 독소 주입술은 과민성방광 증상들을 모두 유의하게 개선시켰다[30,31]. 이들의 연구에서 절박성 요실금은 위약군에서 각각 1.03회, 0.87회 정도 감소한 반면, 보툴리눔 독소 주입군에서는 각각 2.95회, 2.65회의 감소를 보였다. 요절박의 횟수는 위약군에서 각각 0.84회, 1.21회 감소하였으며 보툴리눔 독소 주입군에서는 각각 3.27회, 2.93회 감소하였다. 이외에도 24시간 배뇨 횟수, 야간뇨의 횟수, 1회 배뇨량, 삶의 질 모두 보툴리눔 독소 주입군이 위약군에 비해 의미 있는 호전을 보였다.

Cui 등[32]은 6가지의 무작위, 위약연구를 포함하여 8가지의 연구들을 종합하여 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 발표하였는데 이 연구에서 하루 동안의 절박성 요실금은 위약군에서 1.01회 감소한데 비해 보툴리눔 독소 주입군에서는 2.77회 감소하였으며 절박성 요실금이 더 이상 나타나지

않은 환자도 위약군에서 8.0%, 보툴리눔 독소 주입군에서 29.2%로 유의한 차이를 보였다. 또한, 24시간 배뇨횟수, 최대방광용적, 1회 배뇨량 모두 보툴리눔 독소 주입군이 위약군에 비해 통계적으로 유의한 개선을 보였다. Mangera 등[33]도 체계적 문헌고찰을 통해 방광 내 보툴리눔 독소 주입술을 시행 받은 특발성 과민성환자들의 24시간 배뇨횟수, 요절박, 절박성 요실금의 횟수가 각각 29%, 38%, 59%씩 모두 유의하게 개선되었음을 보고하였다.

2) 신경인성 배뇨근 과활동성

Schurch 등[34]은 외상성 척수손상 환자를 대상으로 처음으로 신경인성 배뇨근 과활동성 환자에서 방광 내 보툴리눔 독소 주입술의 치료효과를 보고하였다. 그들의 연구에서 항무스카린제 약물치료에도 불구하고 요실금을 보이는 21명의 환자에게 보툴리눔 독소 200 또는 300 U를 20군데 또는 30군데의 방광 배뇨근에 주사하고 6주간 관찰하였을 때 평가가 가능하였던 19명의 환자에서 부작용 없이 최대방광용적 증가, 최대배뇨근압의 유의한 감소가 확인되었으며 17명의 환자에서는 요실금이 사라졌다. 또한 3개월 이상 치료효과가 지속된 11명의 환자에서의 치료효과는 9개월까지도 지속되었다. 이러한 결과를 토대로 Schurch 등[35]은 척수손상환자와 다발성 경화증 환자 59명을 대상으로 위약, 대조군연구를 시행하였으며 수술 24주 후 관찰하였을 때 200 U 또는 300 U의 보툴리눔 독소를 방광 내에 주입한 군에서 치료 전과 비교하여 요실금의 횟수는 약 50% 감소하였으며 치료 후 6개월까지 치료효과가 지속되는 것을 보고하였다. 또한 최대방광용적의 증가와 같은 요역동학검사 지표들의 유의한 개선도 24주간 지속적으로 유지되었으며 이러한 치료결과들은 위약군에 비해 유의하게 효과적임이 확인되었다. 유럽의 대규모 후향적 연구에서는 200명의 신경인성 배뇨근 과활동성 환자에게 300 U의 보툴리눔 독소를 방광 내에 주입하였을 때 12주 후에 대상 환자의 73.3%에서 요실금이 더 이상 나타나지 않았고, 나머지 환자들에서도 모두 요실금의 빈도는 감소하였으며 최대방광용적은 증가하고 최대배뇨근압의 감소하였다[36]. 절박성 요실금을 가지고 있는 신경인성 배뇨근 과활동성 환자들을 대상으로 한 3상 무작위배정, 이중눈가림, 위약비교 연구에서는 보툴리

눔 독소 주입술 2주 후부터 치료효과가 나타났고 치료 6주에 효과가 더 높아지는 것이 확인되었다[37]. 이 연구에서 1주일간 절박성 요실금의 평균 횟수는 위약에서 13.2회 감소한 반면 200 U와 300 U의 보툴리눔 독소를 주입 받은 환자들에서는 각각 21.8회와 19.4회가 감소하여 유의한 차이를 보였으며, 치료 6주 후 최대방광용적, 최대배뇨근압, 삶의 질 모두 방광 내 보툴리눔 독소 주입술을 받은 환자군이 위약군에 비해 큰 호전을 보였다. 다발성경화증에 의한 신경인성 배뇨근 과활동성 환자들을 대상으로 한 연구에서도 방광 내 보툴리눔 독소를 주입술은 요절박, 빈뇨, 야간뇨, 요실금의 횟수를 감소시켰다[38].

4. 보툴리눔 독소의 안전성

방광 내 보툴리눔 독소 주입술 후에 발생할 수 있는 대표적인 부작용은 요로감염 및 배뇨 후 잔뇨량의 증가이며 이외에도 수술 부위 통증, 배뇨통 및 혈뇨 등이 흔히 나타날 수 있는 부작용으로 알려져 있다. 요로감염은 가장 흔히 보고되는 부작용으로 Chapple 등[30]과 Nitti 등[31]은 3상 무작위, 이중눈가림, 위약연구에서 각각 위약군의 9.6%와 9.2%에서 요로감염이 발생하였던 반면 방광 내 보툴리눔 독소 주입술을 시행 받은 환자군에서는 24.1%와 24.5%에서 요로감염이 발생하였음을 보고하였다. 그들의 연구에서 배뇨 후 잔뇨량이 수술 전에 비해 200 mL 이상 증가한 환자들은 위약군에서 1.1%와 0%였으며 방광 내 보툴리눔 독소 주입술을 시행 받은 환자군에서는 8.8%와 8.7%이었다.

Cui 등[32]의 체계적 문헌고찰 및 메타분석에 의하면 방광 내 보툴리눔 독소 주입술을 시행 받은 환자들은 위약군에 비해 요로감염, 잔뇨량의 증가, 간헐적 자가도뇨 시행 모두 유의하게 높은 발생빈도를 보였다. 요로감염은 위약군에서 5.9%, 방광 내 보툴리눔 독소 주입술을 시행 받은 환자군에서는 19.7%에서 발생하였으며 배뇨 후 잔뇨량은 위약군에서는 2.0 mL 증가한 반면 방광 내 보툴리눔 독소 주입술을 시행 받은 환자군에서는 32.8 mL가 증가하였다. 또한, 수술 후 간헐적 자가도뇨가 필요한 환자는 위약군에서 0.5%, 방광 내 보툴리눔 독소 주입술을 시행 받은 환자군에서는 8.4%로 나타났다.

신경인성 배뇨근 과활동성 환자들을 대상으로 한 연구들에서는 요로감염이 위약군에서는 6-17%, 방광 내 보툴리눔 독소 주입술을 시행 받은 환자군에서는 18-31.6%에서 발생하는 것으로 보고되고 있다[35]. 배뇨 후 잔뇨량의 증가는 수술 전 간헐적 자가도뇨를 시행하고 있지 않은 환자에서 크게 증가하였는데 자가도뇨를 새롭게 시작한 비율은 위약군이 12.2%인데 반해 200 U와 300 U의 방광 내 보툴리눔 독소 주입술을 시행 받은 환자들에서는 각각 29.5%와 42%로 보고되었다.

결론

최근 과민성방광의 치료에 새롭게 이용되는 약제의 등장으로 환자 상태에 맞추어 사용 가능한 약물 선택의 폭이 넓어지고 있다. 선택적 베타3수용체 작용제인 미라베그론은 과민성방광 환자에게 효과 및 안전성이 입증된 새로운 계열의 약물로 기존의 항무스카린제가 가지고 있는 단점을 보완할 수 있을 것으로 기대된다. 따라서 이 약물은 과민성방광 치료경험이 없는 환자뿐만 아니라 항무스카린제 등의 약물 치료에 효과가 충분치 않거나 약물의 부작용 등으로 복용을 지속하기 어려운 환자에서도 기존의 약물치료를 대체할 수 있을 것으로 보인다. 또한 행동치료나 약물치료에 반응하지 않거나 약물복용이 어려운 과민성방광 환자들에게 방광 내 보툴리눔 독소 주입술은 요실금, 요절박, 빈뇨 등의 증상을 개선시키고 최대방광용적이나 최대배뇨근압과 같은 요역동학검사 지표를 호전시키며 삶의 질을 향상시키는 유용한 치료법이나 약물의 효과가 지속적이지 않으며 재치료가 필요할 수 있다는 점을 고려해야 한다. 새로운 두 약물의 도입으로 기존의 약물치료만으로 충분한 기대효과를 얻지 못한 환자들에 있어서 보다 적절한 치료가 이루어질 수 있을 것으로 기대된다.

찾아보기말: 과민성방광; 약물요법; 베타3 아드레날린성 작용제; 보툴리눔 독소

ORCID

Tae Heon Kim, <http://orcid.org/0000-0002-7819-4912>

Kyu-Sung Lee, <http://orcid.org/0000-0003-0891-2488>

REFERENCES

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A; Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-178.
2. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, Coyne K, Kelleher C, Hampel C, Artibani W, Abrams P. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006;50:1306-1314.
3. Lee YS, Lee KS, Jung JH, Han DH, Oh SJ, Seo JT, Lee JG, Park HS, Choo MS. Prevalence of overactive bladder, urinary incontinence, and lower urinary tract symptoms: results of Korean EPIC study. *World J Urol* 2011;29:185-190.
4. Sexton CC, Coyne KS, Thompson C, Bavendam T, Chen CI, Markland A. Prevalence and effect on health-related quality of life of overactive bladder in older Americans: results from the epidemiology of lower urinary tract symptoms study. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:1465-1470.
5. Gormley EA, Lightner DJ, Burgio KL, Chai TC, Clemens JQ, Culin DJ, Das AK, Foster HE Jr, Scarpero HM, Tessier CD, Vasavada SP; American Urological Association; Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline. *J Urol* 2012;188(6 Suppl):2455-2463.
6. Takeda M, Obara K, Mizusawa T, Tomita Y, Arai K, Tsut-sui T, Hatano A, Takahashi K, Nomura S. Evidence for beta3-adrenoceptor subtypes in relaxation of the human urinary bladder detrusor: analysis by molecular biological and pharmacological methods. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;288:1367-1373.
7. Yamaguchi O. Beta3-adrenoceptors in human detrusor muscle. *Urology* 2002;59(5 Suppl 1):25-29.
8. Biers SM, Reynard JM, Brading AF. The effects of a new selective beta3-adrenoceptor agonist (GW427353) on spontaneous activity and detrusor relaxation in human bladder. *BJU Int* 2006;98:1310-1314.
9. Murakami S, Chapple CR, Akino H, Sellers DJ, Chess-Williams R. The role of the urothelium in mediating bladder responses to isoprenaline. *BJU Int* 2007;99:669-673.
10. Chapple CR, Cardozo L, Nitti VW, Siddiqui E, Michel MC. Mirabegron in overactive bladder: a review of efficacy, safety, and tolerability. *Neurourol Urodyn* 2014;33:17-30.
11. Rossanese M, Novara G, Challacombe B, Iannetti A, Dasgupta P, Ficarra V. Critical analysis of phase II and III randomised

- control trials (RCTs) evaluating efficacy and tolerability of a β_3 -adrenoceptor agonist (Mirabegron) for overactive bladder (OAB). *BJU Int* 2015;115:32-40.
12. Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, Cambroner J, Hoye K, Milsom I, Radziszewski P, Rechberger T, Boerrigter P, Drogendijk T, Wooning M, Chapple C. Efficacy and tolerability of mirabegron, a β_3 -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol* 2013;63:283-295.
13. Nitti VW, Auerbach S, Martin N, Calhoun A, Lee M, Herschorn S. Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. *J Urol* 2013;189:1388-1395.
14. Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H, Homma Y, Igawa Y, Takeda M, Nishizawa O, Gotoh M, Yoshida M, Yokoyama O, Seki N, Ikeda Y, Ohkawa S. Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study of the β_3 -adrenoceptor agonist mirabegron, 50mg once daily, in Japanese patients with overactive bladder. *BJU Int* 2014;113:951-960.
15. Drake MJ, Chapple C, Esen AA, Athanasiou S, Cambroner J, Mitcheson D, Herschorn S, Saleem T, Huang M, Siddiqui E, Stolzel M, Herholdt C, MacDiarmid S; BESIDE study investigators. Efficacy and safety of mirabegron add-on therapy to solifenacin in incontinent overactive bladder patients with an inadequate response to initial 4-week solifenacin monotherapy: a randomised double-blind multicentre phase 3B study (BESIDE). *Eur Urol* 2016;70:136-145.
16. Malik M, van Gelderen EM, Lee JH, Kowalski DL, Yen M, Goldwater R, Mujais SK, Schaddelee MP, de Koning P, Kaibara A, Moy SS, Keirns JJ. Proarrhythmic safety of repeat doses of mirabegron in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled thorough QT study. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92:696-706.
17. Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, Klecka J, Cummings J, Drogendijk T, Dorrepaal C, Martin N. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a β_3 -adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol* 2013;63:296-305.
18. Chapple CR, Amarenco G, Lopez Aramburu MA, Everaert K, Liehne J, Lucas M, Vik V, Ridder A, Snijder R, Yamaguchi O; BLOSSOM Investigator Group. A proof-of-concept study: mirabegron, a new therapy for overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2013;32:1116-1122.
19. Nitti VW, Khullar V, van Kerrebroeck P, Herschorn S, Cambroner J, Angulo JC, Blauwet MB, Dorrepaal C, Siddiqui E, Martin NE. Mirabegron for the treatment of overactive bladder: a prespecified pooled efficacy analysis and pooled safety analysis of three randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III studies. *Int J Clin Pract* 2013;67:619-632.
20. Wagg A, Cardozo L, Nitti VW, Castro-Diaz D, Auerbach S, Blauwet MB, Siddiqui E. The efficacy and tolerability of the β_3 -adrenoceptor agonist mirabegron for the treatment of symptoms of overactive bladder in older patients. *Age Ageing* 2014;43:666-675.
21. Turton K, Chaddock JA, Acharya KR. Botulinum and tetanus neurotoxins: structure, function and therapeutic utility. *Trends Biochem Sci* 2002;27:552-558.
22. Apostolidis A, Dasgupta P, Fowler CJ. Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity. *Eur Urol* 2006;49:644-650.
23. Rapp DE, Turk KW, Bales GT, Cook SP. Botulinum toxin type A inhibits calcitonin gene-related peptide release from isolated rat bladder. *J Urol* 2006;175(3 Pt 1):1138-1142.
24. Lucioni A, Bales GT, Lotan TL, McGehee DS, Cook SP, Rapp DE. Botulinum toxin type A inhibits sensory neuropeptide release in rat bladder models of acute injury and chronic inflammation. *BJU Int* 2008;101:366-370.
25. Apostolidis A, Popat R, Yiangou Y, Cockayne D, Ford AP, Davis JB, Dasgupta P, Fowler CJ, Anand P. Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. *J Urol* 2005;174:977-982.
26. Giannantoni A, Di Stasi SM, Nardicchi V, Zucchi A, Macchioni L, Bini V, Goracci G, Porena M. Botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle decrease nerve growth factor bladder tissue levels in patients with neurogenic detrusor overactivity. *J Urol* 2006;175:2341-2344.
27. Rovner E. Chapter 6: practical aspects of administration of onabotulinumtoxinA. *Neurourol Urodyn* 2014;33 Suppl 3:S32-S37.
28. Liao CH, Kuo HC. Practical aspects of botulinum toxin-A treatment in patients with overactive bladder syndrome. *Int Neurourol J* 2015;19:213-219.
29. Abstracts of the annual meeting of the AUA (American Urological Association). May 19-23, 2012. Atlanta, Georgia, USA. *J Urol* 2012;187(4 Suppl):e1-e935.
30. Chapple C, Sievert KD, MacDiarmid S, Khullar V, Radziszewski P, Nardo C, Thompson C, Zhou J, Haag-Molkenteller C. OnabotulinumtoxinA 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2013;64:249-256.
31. Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, Sand P, Thompson C, Nardo C, Yan X, Haag-Molkenteller C; EMBARK Study Group. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J Urol* 2013;189:2186-2193.
32. Cui Y, Zhou X, Zong H, Yan H, Zhang Y. The efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in treating idiopathic OAB: a systematic review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn* 2015;34:413-419.
33. Mangera A, Apostolidis A, Andersson KE, Dasgupta P, Giannantoni A, Roehrborn C, Novara G, Chapple C. An updated systematic review and statistical comparison of standardised mean outcomes for the use of botulinum toxin in the management of lower urinary tract disorders. *Eur Urol* 2014;65:981-990.
34. Schurch B, Stohrer M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol* 2000;164(3 Pt 1):692-697.
35. Schurch B, de Seze M, Denys P, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K, Plante P, Perrouin-Verbe B, Kumar C, Fraczek S, Brin MF; Botox Detrusor Hyperreflexia Study Team. Botuli-

num toxin type A is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol* 2005;174: 196-200.

36. Reitz A, Stohrer M, Kramer G, Del Popolo G, Chartier-Kastler E, Pannek J, Burgdorfer H, Gocking K, Madersbacher H, Schumacher S, Richter R, von Tobel J, Schurch B. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol* 2004;45:510-515.
37. Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, Brin M, Thompson C, Lam W, Daniell G, Heesakkers J, Haag-Molkenteller C. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2011;60:742-750.
38. Kalsi V, Gonzales G, Popat R, Apostolidis A, Elneil S, Dasgupta P, Fowler CJ. Botulinum injections for the treatment of bladder symptoms of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007; 62:452-457.

Peer Reviewers' Commentary

본 논문에서는 과민성방광의 새로운 약물치료제인 경구용 베타 아드레날린 작용제와 방광 내 보툴리눔 독소에 대해 소개하고 있다. 선택적 베타3수용체 작용제인 미라베그론이 과민성방광 환자에게 효과 및 안전성이 입증된 새로운 계열의 약물이라는 점과 방광 내 보툴리눔 독소 주입술이 행동치료나 약물치료에 반응하지 않거나 약물복용이 어려운 과민성방광 환자들에게 효과가 있다는 내용을 설명하였다. 소개한 두 약물은 기존의 약물치료만으로 충분한 기대효과를 얻지 못한 환자들에게 보다 적절한 치료가 이루어질 수 있을 것으로 기대되며, 국내에서도 최근 1-2년 내에 많이 이루어지고 있는 치료법에 대한 소개여서 시의성에서 더욱 의미가 있다고 판단된다.

[정리: 편집위원회]