

# 과민성 방광의 약물치료

## Medical Treatment of Overactive Bladder

심 희 영

관동의대 명지병원 비뇨기과

경기 고양시 덕양구 화정동 697-24

Hei Young Sim, M.D.

Department of Urology

Kwandong University College of Medicine, Myongji Hospital

E-mail : drshy@kwandong.ac.kr

### Abstract

Overactive bladder (OAB) is characterized by urgency, with or without urge incontinence, and is usually accompanied by an increased micturition frequency and nocturia in the absence of other identifiable metabolic or pathologic conditions affecting the lower urinary tract. Although OAB is a common, distressing condition, a large number of patients remain untreated. The antimuscarinic drug medication, in conjunction with behavioral therapy such as bladder training, remains the first-line management of patients with OAB. Drugs used to treat OAB affect the nerve and function of the detrusor muscle, causing the detrusor muscle to relax and thus reduce the frequency and intensity of contractions of the bladder. These drugs work by blocking the binding of neurotransmitters called acetylcholine to specific sites of the bladder muscle. The binding of neurotransmitters to the receptor sites causes a sequence of changes that result in muscle contractions. Blocking this binding prevents the contraction of the bladder. Adverse events, such as dry mouth, dry eyes, constipation and headache can occur in all antimuscarinic drugs. In addition, intravesical injection can be used for patients who do not respond to oral medication.

**Keywords : Overactive bladder; Medical treatment**

**핵심용어 : 과민성 방광, 약물치료**

### 서론

과민성 방광은 절박성 요실금의 유무와 상관없이 요절박이 증가하는 것을 말하며 흔하게 빈뇨와 야간뇨를 동반한다. 요절박이라 함은 갑자기 요배출 욕구가 일어나 늦출 수 없다고 호소하는 것이고 절박성 요실금이라 함은 요절박과 동반하여, 혹은 후에 불수의적인 요누출을 호소하는 것이다. 과민성 방광은 이와 유사한 증상을 나타낼 수 있는 방광염, 방광결석, 간질성 방광염, 방광의 요로상피암 등과 같은 명백한 병변이 없는 상태에서 증상을 토대로 진단하므로 검사를 통해 이런 질병들을 배제하여야 한다. 이런 질병을 배제하기 위한 검사들로는 문진, 신체검사, 일반 요 검사 및 잔뇨 검사 등이 있다. 문진을 통하여 변비 유무, 과거력, 현재 복용하고 있는 약물 등을 조사하고 신체검사를 통하여 신경학적 이상과 골반 장기 탈출 여부 등을 확인한다. 일반 요 검사를 통하여 감염 또는 혈뇨가 있는지 관찰하고, 잔뇨 검사를 통하여 일류성 요실금(overflow incontinence) 등을 배제한다. 요류역학검사는 침습적이고 진단에 꼭 필요한 검사는 아니어서 초기 선별검사로는 시행하지 않으나, 기존 검사에서 다른 원인이 의심되거나 약물치료에 반응을 하지 않을 때 시행한다. 그 외에 혈뇨가 있는 경우, 결석이 의심되는 경

표 1. Etiology of overactive bladder

신경학적 원인	
뇌	뇌졸중, 치매, 파킨슨씨병, 다발성 경화증
척수	다발성 경화증, 척수 손상, 경추 요추 추간판탈출증
비신경학적 원인	
행동습관	음주, 카페인 변비
약물부작용	불안, 어릴 때부터의 잘못된 배뇨습관 이노제, cholinesterase inhibitor
하부요로	전립선비대, 에스트로겐 결핍, 요도괄약근 저하

우 방광경 검사와 방사선 검사를 시행할 수 있다.

과민성 방광의 증상을 유발시키는 원인으로 크게 신경학적 원인과 비신경학적 원인으로 나눌 수 있다(표 1). 이 질환을 일으킬 수 있는 기저질환으로 약물의 부작용, 신경 손상, 신경계 질환(다발성 경화증, 파킨슨씨병), 중풍 등을 들 수 있다. 우울증, 불안, 주의력결핍장애가 있는 환자들에게서 과민성 방광의 증상이 더 많이 나타난다는 보고도 있다.

과민성 방광을 과거에는 대수롭지 않은 질환으로 여겼으나, 환자에게는 심한 경우 일상생활에 지장을 초래할 정도로 매우 괴로운 질환이다. 미국의 경우 약 1,700만 명이 과민성 방광을 앓고 있는 것으로 알려져 있으며, 나이가 증가할수록 유병률이 증가하는 것으로 보고되고 있다. 국내에서는 2001년 대한배뇨장애및요실금학회에서 40세 이후 성인 남녀를 전화로 조사한 결과 빈뇨가 17.4%, 요절박이 19.1%에서 나타나 정확히는 알 수 없지만 매우 높은 이환율을 보이는 것으로 추정하고 있다.

## 병태생리

과민성 방광의 증상은 방광 충만기에 신경의 흥분성 자극

으로 방광근이 수축하여 발생하는 것으로 알려져 있다. 과민성 방광의 병태생리는 아직 잘 알려져 있지 않지만, 후절(postganglionic) 부교감 신경에서 나온 아세틸콜린이 무스카린성 신경을 자극한 후 방광근을 비정상적으로 수축시켜 요절박같은 증세를 초래한다는 것이 일반적인 견해이다. 그 외 구심성(afferent) 무스카린신경을 통하여 비신경성

아세틸콜린이 방광근의 과활동성을 일으킨다는 보고도 있다. 따라서 과민성 방광의 치료에 사용되는 대부분의 약들은 모두 항무스카린 작용을 가지고 있다.

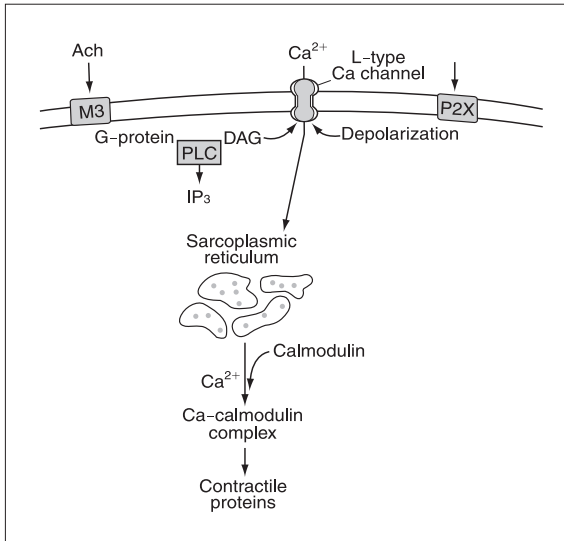
## 약물치료

### 1. 경구약제

#### 1) 약리작용

무스카린 수용체는 주로 뇌, 장의 평활근, 침샘, 방광근에 존재하며 현재까지 알려진 M1에서 M5 아형 수용체 중 방광에는 주로 M2와 M3 아형 수용체가 존재하는 것으로 알려져 있다. M2가 수적으로 더 많으나 방광수축에는 주로 M3이 관여하며, M3 아형은 phosphoinositide-calcium pathway를 통해 직접적으로 방광근을 수축시키고, M2는 베타 아드레날성 수용체를 통해 평활근의 이완을 억제함으로써 수축작용에 관여하는 것으로 추측된다.

과민성 방광을 치료하기 위한 무스카린 길항제는 다른 이차적인 부작용 없이 방광에만 선택적으로 작용하여야 이상적이다. 하지만 M3 아형 수용체가 방광 뿐 아니라 타액선, 장내 평활근에도 존재하기 때문에 M3 아형에 작



아세틸콜린이 M3-무스카린성 수용체와 결합하면 G-protein을 통하여 phospholipase-C(PLC)를 활성화 시킨다. PLC는 inositol triphosphate(IP3)와 diacylglycerol(DAG)를 생산한다. IP3는 sarcoplasmic reticulum의 수용체와 결합하여 칼슘을 내보낸다. DAG는 세포막의 칼슘통로에서, ATP는 P2X purinoreceptor에 작용하여 세포 안으로 칼슘을 들여보내 세포 내 칼슘이 증가하면 수축이 시작된다.

그림 1. Mechanism of detrusor muscle contraction

용하는 약물은 과민성 방광에 대한 효과 외에 구갈, 시야 이상, 변비, 또는 급성 요폐 등의 2차적인 부작용이 있을 수 있다. 이 때문에 일반적으로 폐쇄각 녹내장, 위장관의 기계적 협착, 근무력증, 거대결장증, 부정 빈맥 환자들에게 투여하는 것은 금기로 되어 있다. 무스카린 길항체는 크게 구조상 3차 아민과 4차 아민으로 나눌 수 있다. 3차 아민은 소화기계로 흡수가 잘 되며 뇌혈관장벽을 통과하여 중추신경계 부작용을 일으킬 수 있으나, 4차 아민은 중추신경계로 일부만 흡수되어 3차 아민에 비해 중추신경계 부작용이 덜한 것으로 알려져 있다.

여러 항콜린성 약물 중에 oxybutynin, propiverine, tolterodine, trospium 등이 ICS학회의 A급 추천약물로 공인받았다(표 2).

## 2) Oxybutynin Chloride

Oxybutynin은 방광에 비선택적인 약물로 방광근육을 이완시키며 국소마취효과가 있다. 일반적으로 성인에서 5mg을 하루 2회에서 3회 복용하는 것이 신경인성 및 비신경인성 과민성 방광에 효과적인 것으로 알려져 있다. 많은 임상연구에서 약 50% 이상 요실금의 횡수를 감소시켰으며 소변 횡수도 30% 정도 감소시켰다. 하지만 약물의 대사산물인 N-desethyloxybutynin이 심한 경우 복용환자의 50~60%까지 구갈을 일으킨다는 보고가 있어 약물 사용에 한계가 있다. 또 뇌혈관 장벽을 통과하여 인지기능의 장애를 주어 노인들에게 사용할 때는 주의를 요한다. 그러나 다른 약제에 비해 저렴하고 작용시간이 짧아 주로 밤에만 증상을 나타나는 환자에게는 사용하기에 어려움이 없다.

하루에 한번 복용하는 서방형 제제는 속효성과 비슷한 효과를 가지면서도 위와 소장에서 N-desethyloxybutynin으로 전환되는 비율이 낮기 때문에 부작용이 적은 것으로 알려져 있다. 또한 피부에 접착하는 patch형 제제는 구갈은 덜하지만 효과가 적고 11~17%에서 접착 부위에 가려움증을 호소하는 것으로 나타났다.

## 3) Tolterodine Tartrate

Tolterodine은 무스카린성 길항제이며 수용체 간에 특이성은 없지만 침샘보다 방광에 특이성이 있다고 알려져 있다. 하루에 두 번 복용하는 제제와 하루에 한 번 복용하는 서방형 제제가 있다. 양 제제 모두 대규모 무작위 대조군 임상연구를 통해 과민성 방광에 효과가 있는 것으로 입증되었다.

부작용은 oxybutynin보다 적은 것으로 알려져 있으며 구갈이 20~25% 정도로 보고되었고 부작용 때문에 약물 복용할 수 없는 환자는 5~6%로 나타났다. 또 낮은 지방

표 2. Anticholinergic drug

약리작용		용 량
항콜린제		
tolterodine	수용체 비특이적 항무스카린 작용	1~2mg#2/day
tolterodine ER	수용체 비특이적 항무스카린 작용	2mg#1/day
tropium	수용체 비특이적 항무스카린 작용	40mg#2/day
복합작용		
oxybutynin	M3수용체 특이성 항무스카린 작용, 평활근 이완, 국소 마취	15mg#3/day
oxybutynin ER	M3수용체 특이성 항무스카린 작용, 평활근 이완, 국소 마취	10mg#1/day
propiverine	항콜린, 근이완	20~40mg#1/day

친화성으로 중추신경계로 투과가 덜 되어 인지기능장애가 덜 나타나는 것으로 알려져 있다.

#### 4) Trospium Chloride

Trospium chloride는 비선택적인 무스카린 길항제로 주로 유럽에서 사용되고 있으며, 20mg을 하루에 2번 복용한다. 무작위 대조군 임상연구를 통해 부작용은 oxybutynin보다 적고 유의하게 빈뇨와 절박뇨를 감소시키는 것으로 밝혀졌다. 여러 논문에서 방광의 용적을 증가시키는 것으로 나타났고, 4차 아민 구조로 뇌혈관장벽을 일부만 통과하여 인지기능의 부작용도 적은 것으로 보고되었다.

#### 5) Propiverine Hydrochloride

Propiverine은 항콜린성 작용, 칼슘길항 작용에 의한 직접적인 근이완 작용을 가지는 약물로 증상에 따라 20~40mg을 하루에 한번 복용한다. 일반적으로 약 70ml의 방광용량 증가와 30% 정도의 빈뇨 감소효과가 있는

것으로 알려져 있다. 또한 무작위 대조군 임상연구를 통해 부작용은 oxybutynin보다 적고 유의하게 빈뇨와 절박뇨를 감소시키는 것으로 밝혀졌다.

#### 6) 기타 약제

현재 국내에 아직 출시되지 않은 약제들로 darifenacin hydrobromide와 solifenacin succinate가 있다. Darifenacin은 하루 1회 복용하며, 현재까지 개발된 약제 중 M3 아형 수용체에 가장 선택적이다. 따라서 M1과 M3에 관계있는

중추신경계통 및 심장 혈관계 부작용이 적은 것으로 보고되었다. Solifenacin은 침샘보다 방광에 더 특이적인 약제로 하루 1회 복용한다. 유럽에서 대단위 이중맹검을 통해 기존 약제보다 빈뇨와 요실금 횟수를 의미있게 감소시켜 효과는 향상되었으나 부작용은 비슷한 것으로 보고되었다. 그 외 항우울제로 쓰이는 imipramine, 베타 아드레날린성 길항제 등이 경구 약제로 사용되나 그 효과는 아직 뚜렷하지 않다.

## 2. 방광내 약물주입 요법

### 1) Botulinum Toxin

Clostridium botulinum에서 생산되는 botulinum neurotoxin type A는 자연계에서 가장 강력한 신경독성 물질이다. 신경독신은 콜린성 신경과 결합하여 아세틸콜린의 분비를 억제하여 방광의 수축을 감소시킨다. 축색돌기는 3~6개월 내에 다시 자라기 때문에 botulinum의 효과는 가역적이라고 생각한다. 항콜린성 약물에 순응하지

않는 척수신경손상 환자 19명을 대상으로 방광경을 통해 직접 botulinum을 방광 내 주입한 후 9개월간 추적 관찰한 결과 6주 후부터 방광용적이 의미있게 증가하였고, 17명에서 요실금이 완전히 사라졌다고 보고하였다(2). 향후 과민성 방광치료에 기대되는 약물이지만 아직까지 대규모 무작위 임상연구는 없는 실정으로 향후 많은 연구가 필요하다고 생각된다.

## 2) Oxybutynin


약물치료에 순응하지 않는 과민성 방광 환자를 대상으로 경구용 oxybutynin 5mg을 saline에 섞고 방광에 30분간 하루에 2번 주입을 시도하였다. 11명의 환자 중 10명에서 요실금이 없어졌고 항콜린성 부작용은 나타나지 않았다(3). 약물이 방광에만 작용하여 부작용이 덜 나타나는 것이 아니라, 방광을 통하여 혈중으로 흡수된 oxybutynin이 desethyloxybutynin으로 대사되는 비율이 경구용보다 적어 부작용이 덜 나타나는 것으로 동물실험 결과 밝혀졌다(4). 그러나 아직까지 장기간의 추적관찰에서 좋은 효과를 보였다는 연구 결과는 없어 실제 임상에서 이용하는 경우는 드물다.

## 3) Vanilloids

Capsaicin이나 resiniferatoxin같은 vanilloids는 C-fiber afferent로 알려져 있는 unmyelinated sensory nerve fiber를 활성화 시킨다. vanilloid 수용체는 비특이적인 양이온에 대한 통로로 산과 열 자극에 대한 통증을 매개한다. 처음에는 자극이 되지만 나중에는 C-fiber를 탈감작시킨다. Meta-analysis에서 capsaicin은 약 84.3%의 환자에서 절박뇨를 감소시키는 효과가 있었고(5), 53~115cc의 방광용적 증가 효과를 가져왔다(6). Resiniferatoxin는 euphorbia resinifera의 추출물로

capsaicin과 유사한 구조를 가지나, capsaicin보다 강력하여 적은 용량으로도 효과를 얻을 수 있고 방광자극도 덜한 것으로 보고되었다.

## 결론

과민성 방광은 높은 이환율을 가진 질환으로 심한 경우 다른 일에 신경을 쓸 수 없고, 밤에 깊은 숙면을 취하기 어려우며, 타인과의 접촉 또는 외출을 꺼리는 등 환자에게 육체적·정신적 고통을 주어 많은 삶의 질 저하를 가져온다. 아직 많은 환자들이 부끄럽게 생각하여 치료를 받고 있지 않는 시점에서 적절한 대국민 홍보가 필요할 것으로 생각한다. 또한 이러한 환자들을 대상으로 정확한 진단과 함께 1차로 약물요법을 시행하면 좋은 결과를 가져올 수 있으나 짧은 기간의 투여로는 효과도 미미하고 후에 재발할 수 있으므로 충분한 기간 동안 투여해야 한다는 것을 환자에게 주지시킬 필요가 있다고 생각한다. 

## 참고문헌

1. Michael BC, Naoki Y. Physiology and pharmacology of the bladder and urethra. In Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr, eds. Campbell's Urology. 8th ed. Philadelphia: Saunders, 2002: 838 - 86
2. 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 drug? Preliminary results. J Urol 2000; 164: 692 - 7
3. Brendler CB, Radebaugh LC, Mohler JL. Topical oxybutynin chloride for relaxation of dysfunctional bladders. J Urol 1989; 141: 1350 - 2

4. Buyse G, Waldeck K, Verpoorten C, Bjork H, Casaer P, Andersson KE. Intravesical oxybutynin for neurogenic bladder dysfunction: less systemic side effects due to reduced first pass metabolism. J Urol 1998; 160: 892 - 6
5. de Seze M, Wiart L, Ferriere J, de Seze MP, Joseph PA, Barat

M. Intravesical instillation of capsaicin in urology: a review of the literature. Eur Urol 1999; 36: 267 - 77


6. Chancellor MB, deGroat WC. Intravesical capsaicin and resiniferatoxin therapy: spicing up ways that we treat the overactive bladder. J Urol 1999; 162: 3 - 11



## Peer Reviewer Commentary

### 마 상 열 (연세의대 비뇨기과)

과민성 방광에 대해 현재 사용중이거나 앞으로 사용될 약물들에 대한 전반적인 소개를 하고 있어 환자의 상태에 따라 적합한 약물을 선택하는 데 도움이 되겠다. 그러나 과민성 방광은 정의에서도 밝혔지만 특별한 원인질환 없이 요절박, 빈뇨, 야간뇨 등을 나타낸다. 그러므로 여러가지 약물을 반복적으로 투여하였음에도 불구하고 호전이 되지 않는 경우가 많이 있다. 이럴 때 약물치료 외에 도움이 될 수 있는 방법들에 대해서 간략하게라도 기술되었으면 한다. 또 일정 기간 투여하여 증상이 좋아졌다가도 약을 중단하면 재발되는 경우가 있는데, 최소한 얼마나 오래동안 약을 사용해야 하는지에 대한 문헌고찰도 필요할 것으로 보인다.



| 의료사고분쟁의 해결책 |

## 의료배상공제 4차년 가입안내

■ 가입개시 : 2005. 6. 5.~

가입호력 : 수시가입 가능

효력발생 : 은행계좌로 해당 공제료의 입금이 확인된  
익일 0시부터  
(단, 가입신청서의 기재사항과 공제료 입금내역이 일치하여야 함)

■ 납입방법 :

일시납이 원칙, 공제료가 100만원 이상인 경우 2회분납,  
300만원 이상인 경우 4회분납가능

분납시 공제료 할증 적용 : 2회분납(2% 할증),  
4회분납(3% 할증)

대한인사협회 공제회 | TEL 02,794,2480, 6587, 2474(ARS 8) Fax 02,792,1361