

배뇨근수축력저하 환자에서 Bethanechol과 알파-1 아드레날린 차단제 요법의 효과

The Effect of Bethanechol Chloride with an α -adrenergic Blocker in Patients with Impaired Detrusor Contractility

Ji Young Kim, Jeong Hee Hong¹, Kyu-Sung Lee

From the Department of Urology, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, ¹Department of Urology, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

Purpose: Bethanechol enhances detrusor contraction and α 1-blockers reduce bladder outlet resistance. We evaluated the effects of bethanechol with doxazosin in patients with impaired detrusor contractility.

Materials and Methods: Fifty-six patients that had confirmed detrusor underactivity with at least 150ml of postvoid residual urine volume (PVR) based on a urodynamic study were enrolled. The initial dosage of bethanechol given was 75mg/day, and the dosage was gradually increased to 150mg/day if necessary. Doxazosin gastro-intestinal therapeutic system (GITS) (4mg) was also given. The effect of the treatment was evaluated by a urine flow test, the amount of PVR, and frequency of clean intermittent catheterization (CIC).

Results: The mean follow-up period was 6 months (range, 1 to 9 months). After treatment, the mean PVR decreased from 251.8 \pm 149.6ml to 136.4 \pm 153.2ml ($p < 0.001$) and was less than 100ml in 22 (39%) of the 38 patients that showed a decrease. The maximum flow rate (Qmax) increased from 8.7 \pm 4.7ml/s to 11.1 \pm 5.6ml/s ($p = 0.024$) and was more than 5ml/s in 13 patients (23%). Five of the 18 patients that previously required CIC could discontinue this treatment and another nine patients showed a decrease in the frequency. The mean daily frequency of CIC was reduced from 3.2 to 1.5 ($p = 0.004$). Ten of the 12 patients that were not able to void became capable of voluntary voiding. Five patients (9%) complained of adverse reactions and four of them were taken off the medication.

Conclusions: The combination therapy of bethanechol with doxazosin improved emptying ability in patients with impaired detrusor contractility. (Korean J Urol 2007;48:1040-1043)

Key Words: Neurogenic bladder, Bethanechol, Alpha-adrenergic blockers

대한비뇨기과학회지
제 48 권 제 10 호 2007

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원
비뇨기과학교실, ¹단국대학교
의과대학 비뇨기과학교실

김지영 · 홍정희¹ · 이규성

접수일자 : 2007년 4월 25일
채택일자 : 2007년 8월 20일

교신저자: 이규성
성균관대학교 의과대학
삼성서울병원 비뇨기과
서울시 강남구 일원동 50
☎ 135-710
TEL: 02-3410-3554
FAX: 02-3410-3027
E-mail: ksleedr@skku.edu

서 론

방광의 요 배출이 적절치 않다면 이는 과도한 방광출구 폐색이나 배뇨근수축력저하에서 기인한다. 방광출구폐색과 배뇨근수축력저하는 요속 저하의 주요 원인으로, 하부 요로증상과 단순 요속검사만으로는 이를 감별할 수 없다. 특히 배뇨근수축력저하는 압력요류검사를 통해서 진단되

며, 낮은 배뇨근압 또는 파형양상의 배뇨근 수축의 특징을 보인다.

Bethanechol은 배뇨근수축력저하 환자에서 요 배출을 향상시키기 위해 지난 60여 년 이상 경험적으로 사용되어 왔으며,¹ 방광 평활근의 긴장도를 증가시켜 방광 수축을 유발하는 것으로 알려져 있다. 하지만, 임상적 효능이 일관되게 입증되지 못하였고, 연구자에 따라 결과가 다양하게 보고되어 온 것이 사실이다.^{2,4} 알파 아드레날린 차단제 역시 신

경인성 방광 환자에서 요도저항을 줄이기 위한 약물 요법으로 오랫동안 사용되어 왔다.^{5,7} 그러나, 배뇨근수축력저하 환자에서 요 배출을 증가시키기 위해 bethanechol과 알파 아드레날린 차단제의 병합요법에 대한 연구는 많지 않은 실정이다.^{5,8,9} 배뇨는 배뇨근과 방광출구 사이의 상호 조화작용에 의해 조절된다. 따라서 배뇨근수축력저하 환자에서 방광출구폐색이 없더라도 방광출구저항이 감소한다면 배뇨는 더욱 효과적일 것이다. 본 연구에서는 배뇨근수축력저하 환자에서 두 약제가 배뇨를 실제로 향상시키는지 임상 지표를 통해 평가하였다.

대상 및 방법

요역동학검사를 통해 배뇨근수축력저하가 확인된 56명의 환자를 대상으로 하였다. 환자들의 평균 연령은 61.6 ± 12.5 세였으며, 기관지 천식, 활동성 위궤양, 장폐색, 최근의 위장 수술, 갑상선항진증, 심부정맥, 기립성 저혈압, 최근의 심근경색, 그리고 방광출구폐색이 있는 환자는 제외되었다. 배뇨근수축력저하의 정의는 최대요속 (maximum flow rate; Qmax)이 15ml/s 이하이면서 최대요속 시의 배뇨근압 (Pdet-Qmax)이 30cmH₂O 이하일 때로 정의하였으며, 이는 국제요실금학회 (International Continence Society)의 비폐쇄역 (unobstructed area)과 Schafer 노모그램의 poor contractility zone (weak or very weak)의 영역에 부합된다.¹⁰ 배뇨 후 잔뇨 (postvoid residual urine volume; PVR)는 각각의 요속검사 이후에 초음파 또는 도뇨관으로 측정하였다.

콜린작용제로 Bethanechol chloride (Mytonine[®], 25mg), 알파 아드레날린 차단제로 doxazosin gastro-intestinal therapeutic system (GITS) (Cardura XL[®], 4mg)을 경구 투여하였다. Bethanechol의 초기용량은 75mg/day (25mg 하루 3회)로 시작하였으며, 효과에 따라 점차적으로 용량을 증가시켜 150mg/day까지 증량하였다. Doxazosin은 동시에 하루 한번씩 취침 전에 투여하였다. 치료의 효과는 최대요속, 배뇨 후 잔뇨, 그리고 청결간헐적도뇨 횟수의 변화로 평가하였으며, 투약 전후의 주관적인 만족도나 증상의 호전은 평가하지 않았다. 투약 한달 뒤에 효능과 부작용을 평가하였고, 이후 매 2-3개월마다 다시 평가하였다. 최대요속과 배뇨 후 잔뇨는 각 측정치의 평균값을 이용하였다.

자료는 평균±표준편차로 표시하였다. 치료 전후의 변수는 Student's t-test (paired) 또는 Wilcoxon signed-rank test를 이용하여 분석하였다. 팔호 안의 숫자는 총 환자 중의 퍼센트로 표시하였다. 통계학적 의의는 p값이 0.05 미만인 경우로 정의하였다.

결 과

기본적인 환자의 자료는 Table 1에 정리하였다. 56명 중 25명의 환자 (45%)는 기저질환을 가지고 있었다: 13명은 신경학적 질환 (뇌혈관 사고, 마미충 증후군, 척추디스크 탈출증, 소뇌 위축증)이 있었고, 6명의 환자는 수술 후 상태 (Miles' operation 또는 개복자궁적출술)였으며, 6명은 당뇨를 가지고 있었다. 나머지 31명 (55%)은 특별한 원인이 없었다. 모든 환자는 요역동학검사에서 배뇨근수축력저하를 보였으며, 42명 (75%)은 배뇨근저활동성, 8명 (14%)은 무수축성배뇨근, 6명 (11%)은 배뇨근과활동성과 수축력저하의 소견을 보였다. 모든 환자는 배뇨 후 잔뇨가 150ml 이상이였다. 56명 중 18명 (32%)은 다양한 빈도로 청결간헐적도뇨를 시행하고 있었다; 12명은 전적으로 청결간헐적도뇨로만 배뇨가 가능하였으며, 6명은 배뇨가 가능했지만 배뇨 후 잔뇨가 많아 (300ml 이상) 청결간헐적도뇨를 시행하고 있었다. 평균 추적 관찰기간은 6개월 (1-9)이었다. 마지막 추적 조사 시에 22명 (39%)의 환자는 bethanechol 75mg/day를 복용 중이었고, 26명 (46%)은 100mg/day, 그리고 8명 (14%)은 150mg/day를 복용 중이었다.

Bethanechol과 doxazosin의 병합요법의 결과는 Table 2와 같다. 배뇨 후 잔뇨는 평균 251.8 ± 149.6 ml에서 136.4 ± 153.2 ml로 감소했다 ($p < 0.001$). 특히, 배뇨 후 잔뇨가 감소한 38명 (68%) 중에서 22명 (39%)은 배뇨 후 잔뇨가 100ml 이하였다. 최대요속의 평균값은 8.7 ± 4.7 ml/s에서 11.1 ± 5.6 ml/s로

Table 1. The baseline characteristics of the patients

	Value
Male/female	33/23
Mean age (years)	61.6 (24-80)
Mean postvoid residual urine volume (ml)	251.8 (152-569)
Mean maximum flow rate (ml)	8.7 (0-14.3)
Mean frequency of CIC/day (range)	3.2 (1-6)
No. of patients (%)	
Urodynamic diagnosis	
Detrusor underactivity	42 (75)
Detrusor acontractility	8 (14)
Detrusor hyperactivity with impaired contractility	6 (11)
Underlying disease	
Neurological disease	13 (23)
Postoperative state	6 (11)
Diabetes mellitus	6 (11)
Unspecified or idiopathic	31 (55)

CIC: clean intermittent catheterization

Table 2. The results of combination therapy of bethanechol and alpha adrenergic blocker

	Baseline	Post-treatment	*p-value
PVR (mean, ml)	251.8±149.6	136.4±153.2	<0.001
MFR (mean, ml/s)	8.7±4.7	11.1±5.6	0.024
Frequency of CIC (times)	3.2±1.5	1.5±1.7	0.004

PVR: postvoid residual urine volume, MFR: maximal urine flow rate, CIC: clean intermittent catheterization, *: statistical difference was detected using a Student's t-test (paired) or Wilcoxon signed-rank test

증가하였으며 ($p=0.024$), 평균 최대요속의 증가는 19명 (34%)의 환자에서 관찰되었고, 13명 (23%)에서는 5ml/s 이상 증가하였다. 청결간헐도뇨를 시행하던 18명의 환자 중에서 5명 (28%)은 배뇨 후 잔뇨가 적어 (50ml 이하) 도뇨를 중단할 수 있었으며, 나머지 9명 (50%)은 도뇨의 횟수가 감소하였다. 하루 평균 청결간헐도뇨의 횟수는 3.2 ± 1.5 에서 1.5 ± 1.7 ($p=0.004$)로 감소하였다. 자가 배뇨를 할 수 없어 도뇨에만 의지하던 12명 중 10명은 자가 배뇨가 가능해졌으며, 따라서 이들의 도뇨의 횟수는 감소하였다.

전체적으로는, 56명의 환자 중 45명 (80%)에서 임상적 지표의 호전을 보였다: 즉, 배뇨 후 잔뇨가 감소하거나 최대요속이 증가하거나 청결간헐도뇨의 횟수가 감소하였다. 기존의 질환 유무나 질환의 종류, 나이, 요역동학적 진단, 자가 배뇨 가능여부, 그리고 bethanechol의 용량 등은 호전의 정도에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

약물과 관련하여 심각한 부작용은 없었다. 하지만, 5명 (9%)에서 초회 용량인 75mg/day를 시작하였을 때, 또는 용량을 증가한 후 현훈, 구갈, 피부 발진, 설박요실금, 위장관 장애 (복부경련)가 각각 나타났다. 5명 중 4명의 환자에서는 부작용으로 인해 병합요법을 지속할 수 없었으나, 설박요실금이 나타났던 1명의 경우에는 용량을 150mg/day에서 75mg/day로 조절한 후 부작용이 사라졌다.

고 찰

국제요실금학회 표준화분과위원회의 정의에 따르면,¹¹ 비정상 배뇨근 활동을 다음과 같이 나누고 있다. 배뇨근저 활동성 (detrusor underactivity)은 배뇨근 수축의 힘과 지속시간이 감소됨으로써, 요배출의 시간이 연장되거나 정상적인 시간 내에 완전한 요배출이 일어나지 못하는 것을 말한다. 그리고, 무수축성배뇨근 (acontractile detrusor)이란 요역동학 검사 중 배뇨근의 수축이 일어나지 않는 것을 말한다. 배뇨

근수축력저하가 의심되는 환자를 평가할 때 요역동학검사에서 보이는 소견으로 배뇨근저활동성, 무수축성배뇨근, 배뇨근과반사 및 수축력저하 등의 다양한 용어가 있지만, 여기서는 이러한 상태들을 총칭하여 배뇨근수축력저하라고 표현하였다. 배뇨근수축력저하의 전통적인 치료방법은 원인에 상관없이 청결간헐적도뇨를 시행하는 것이다. 그러나, 청결간헐적도뇨는 삶의 질을 떨어뜨리며, 요로감염 등의 부작용을 야기하기도 한다. 따라서 요배출을 강화시키기 위해 추가적인 약물 요법이 시도되어 왔다.

후신경절 부교감성 무스카린 수용체 (postganglionic parasympathetic muscarinic receptors)의 자극이 생리적 배뇨근 수축에 필수적이기 때문에 배뇨근의 수축력이 저하된 환자에게 아세틸콜린과 유사한 작용을 하는 약제를 적용해 볼 수 있다. Bethanechol은 가장 먼저 소개되었고, 배뇨근수축력저하 환자에서 Starr와 Ferguson¹에 의해 수술 후 요폐에 효과가 있음이 입증된 후 가장 널리 쓰여온 약물이다. Bethanechol은 니코틴 작용은 거의 없으면서 무스카린 수용체에 훨씬 선택적으로 작용하며, 아세틸콜린 분해효소에 의해 분해되지 않는다.¹² Bethanechol이 방광을 수축시키는 역할을 하는 것에는 의심할 여지가 없으며, 방광체부의 근 절편의 장력을 증가시킨다.⁴ 그러나, bethanechol의 이러한 약리 작용에도 불구하고 임상적 효용성을 언급한 문헌이 많지 않다.^{2,4} 이에 대해 몇 가지 이유를 생각해 볼 수 있는데, 첫째로, bethanechol은 방광근 내 아드레날린 신경절에 니코틴 작용이 약해 방광출구의 이완을 일으키지는 않는다는 점과^{8,13} 둘째로, bethanechol이 배뇨반사를 일으키는 것이 아니고 단지 방광벽의 경직도를 증가시키거나 유순도를 감소시키는 작용을 한다는 점,^{14,15} 마지막으로 배뇨근의 기능이 완전히 소실된 환자에서는 bethanechol의 복용이 효과가 미미하다는 점¹⁶ 등으로 설명할 수 있다.

방광체부의 평활근과 근위부 요도에서는 주로 알파-1 아드레날린 수용체 매개반응이 지배적이라는 사실은 명확히 알려져 있으며, 그 결과 신경인성 방광에서 방광출구저항을 감소시키는 데는 알파 아드레날린 차단제의 사용이 효과적이다.^{5,7} 많은 연구들이 알파 아드레날린 차단제가 방광장력을 감소시키고, 기능적 방광용적을 증가시키며, 순응도를 증가시킴을 보여주고 있다.

배뇨근수축력저하의 병태생리가 아직은 충분히 알려져 있지 않지만, 효과적인 배뇨는 배뇨근과 방광출구 모두가 조화를 이루어 작용해야 하기 때문에 배뇨근 기능뿐 아니라 방광출구에 대해서도 반드시 고려되어야 한다. 배뇨근저활동성이나 무수축성배뇨근 환자에서 bethanechol과 알파 아드레날린 차단제 병합요법의 효능에 대한 연구는 드물다.^{5,8,9} 따라서 저자들은 bethanechol과 알파-1 아드레날린

차단제의 병합요법이 각기 하부 요로의 다른 부위에 작용함으로써 요배출을 극대화 할 수 있는지 여부를 평가하였다. 이 연구에서는 병합요법이 배뇨 후 잔뇨의 감소와 청결간헐도뇨 횟수의 감소, 그리고 최대요속의 증가로 요배출을 향상시키는 것으로 나타났다. 병합요법 후, 배뇨 후 잔뇨는 68%의 환자에서 감소되었으며, 평균 감소량은 115ml였다. 청결간헐도뇨가 필요했던 18명 중 14명은 도뇨의 횟수가 감소되었으며, 5명은 도뇨를 중단할 수 있었다. 또한 23%의 환자에서 적어도 최대요속이 5ml/s 이상 증가하였다. 더욱이, 자가배뇨를 하지 못하던 10명의 환자는 자가배뇨가 가능해졌다. 약물로 인한 부작용으로 연구를 중단하여야 했던 환자는 단지 4명이었고, 심각한 부작용은 없었다.

하지만, 이 연구는 후향적으로 조사되었으며, 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 기저질환의 예후와 그 질환이 진행할 것인지 회복될 것인지에 대한 자연경과에 대한 고려를 하지 않았다. 이는 선택의 오류로 작용할 수 있으며, 이 병합요법의 이상적 적응증을 결정하는 데 한계점으로 작용할 수 있다. 둘째, bethanechol이나 알파차단제 단독요법과 병합요법과의 비교를 하지 않았다. 따라서, 향후 이중맹검과 위약대조군 연구를 시행하여 위 결과를 확인해야 할 것이다. 셋째, 장기간의 효능과 유지요법의 효과를 판단하기에는 연구기간이 짧았다. 이 결과를 증명하기 위해서는 더 장기간의 연구가 진행되어야 할 것이다. 넷째, bethanechol의 용량이 모든 환자에서 동일하지 않았고, 병합요법의 치료기간이 각각 달랐기 때문에 적정 용량이나 치료기간에 따른 약제의 효능을 평가하기 어렵다. 마지막으로, 통계적 유의성이 항상 임상적으로 유의한 것을 의미하지는 않는다. 예를 들면, 본 연구에서 배뇨 후 잔뇨, 최대요속, 도뇨횟수의 변화가 통계적으로 유의하다고 나왔다고 해도, 실제 임상적으로 적용했을 때 요배출의 유의한 변화를 꼭 의미하는 것은 아닐 수 있다.

결 론

본 연구에서 삶의 질이나 만족도 등과 같은 주관적인 측면을 고려하지 않았지만, 최대요속과 배뇨 후 잔뇨 등의 객관적인 척도의 향상은 배뇨근수축력저하를 보이는 환자들에게 병합요법을 적용하는데 있어 합당한 근거를 제공해준다. 요배출에 문제가 있는 환자에서 약물 요법은 원인 보다는 방광요도 기능부전이라는 결과에 맞추어 시행되어야 한다. 따라서 배뇨근수축력저하 환자에서 방광출구저항 여부에 상관없이 bethanechol과 알파-1 아드레날린 차단제의 병합요법에 대한 반응은 좋을 것으로 기대되며 안전한 치

료방법으로 생각한다. 그러나, 이러한 결과를 검증하기 위해서는 앞으로 전향적, 무작위 연구가 더 필요할 것이다.

REFERENCES

1. Starr I, Ferguson LK. Beta-methylcholine-urethane. Its action in various normal and abnormal conditions, especially post-operative urinary retention. *Am J Med Sci* 1940;200:372
2. Wein AJ, Malloy TR, Shofer F, Raezer DM. The effects of bethanechol chloride on urodynamic parameters in normal women and in women with significant residual urine volumes. *J Urol* 1980;124:397-9
3. Barrett DM. The effect of oral bethanechol chloride on voiding in female patients with excessive residual urine: a randomized double-blind study. *J Urol* 1981;126:640-2
4. Finkbeiner AE. Is bethanechol chloride clinically effective in promoting bladder emptying? A literature review. *J Urol* 1985;134:443-9
5. Krane RJ, Olsson CA. Phenoxybenzamine in neurogenic bladder dysfunction. II. Clinical considerations. *J Urol* 1973;110:653-6
6. Scott MB, Morrow JW. Phenoxybenzamine in neurogenic bladder dysfunction after spinal cord injury. I. Voiding dysfunction. *J Urol* 1978;119:480-2
7. Sullivan J, Abrams P. Alpha-adrenoceptor antagonists in neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Urology* 1999;53(3 Suppl 3a):21-7
8. Khanna OP. Disorders of micturition: neuropharmacologic basis and results of drug therapy. *Urology* 1976;8:316-28
9. Yamanishi T, Yasuda K, Kamai T, Tsujii T, Sakakibara R, Uchiyama T, et al. Combination of a cholinergic drug and an alpha-blocker is more effective than monotherapy for the treatment of voiding difficulty in patients with underactive detrusor. *Int J Urol* 2004;11:88-96
10. Schafer W. Analysis of bladder-outlet function with the linearized passive urethral resistance relation, linPURR, and a disease-specific approach for grading obstruction: from complex to simple. *World J Urol* 1995;13:47-58
11. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the international continence society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-78
12. Brown JH, Taylor P. Muscarinic receptor agonists and antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. *The pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996;141-60
13. Finkbeiner AE, Bissada NK. Drug therapy for lower urinary tract dysfunction. *Urol Clin North Am* 1980;7:3-16
14. Downie JW. Bethanechol chloride in urology-a discussion of issues. *Neurourol Urodyn* 1984;3:211-22
15. Awad SA. Clinical use of bethanechol. *J Urol* 1985;134:523-4
16. Riedl CR, Stephen RL, Daha LK, Knoll M, Plas E, Pfluger H. Electromotive administration of intravesical bethanechol and the clinical impact on acontractile detrusor management: introduction of a new test. *J Urol* 2000;164:2108-11