

소아 신경인성방광 환자에서 Extended-release Oxybutynin의 유효성과 안전성

Efficacy and Tolerability of Extended-release Oxybutynin in Children with a Neurogenic Bladder

Jin Mo Um, Kwang Myung Kim

From the Department of Urology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: The aim of this study was to investigate the efficacy and tolerability of extended-release oxybutynin (oxybutynin ER) in children with a neurogenic bladder.

Materials and Methods: Fifty-four patients (21 myelomeningocele and 33 lipomyelomeningocele) with a neurogenic bladder were enrolled in the study. We reviewed the medical records and performed a telephone interview. The treatments were changed from immediate-release oxybutynin (oxybutynin IR) or other anticholinergics to oxybutynin ER from August to December 2006. The mean age of the study patients was 11.1 years (range 4 to 18 years) and the mean body weight was 37.9kg (range 16.2 to 72.0kg). All patients were asked about the effectiveness, side effects and compliance with the medication. The number of voids, volume of urine per void or clean intermittent catheterization (CIC) and number of incontinence episodes were also evaluated.

Results: The mean duration of oxybutynin ER treatment was 16.3 weeks (range 7-25 weeks). Twenty-six patients (48.1%) responded they had improvement in voiding symptoms. Among the patients, there was a significant reduction in the number of incontinence episodes (from 3.3 to 1.3, $p < 0.001$) with the change in medications. The number of voids or CIC per 24 hours and the maximum volume of urine per void or CIC did not show a significant change. Another twenty-eight patients (51.9%) responded that the improvements were maintained. Among these patients, there were no significant changes of the medications. Only five patients (9.3%) changed their medication because of the side effects.

Conclusions: The results of this study showed that the extended-release oxybutynin was effective and well tolerated in children with a neurogenic bladder. (Korean J Urol 2007;48:1064-1068)

Key Words: Oxybutynin, Children, Neurogenic bladder

대한비뇨기과학회지
제 48 권 제 10 호 2007

서울대학교 의과대학 비뇨기과학교실

엄진모 · 김광명

접수일자 : 2007년 6월 22일
채택일자 : 2007년 8월 29일

교신저자: 김광명
서울대학교병원 비뇨기과
서울시 종로구 연건동 28번지
☎ 110-744
TEL: 02-2072-2407
FAX: 02-747-9824
E-mail: kwang@plaza.snu.ac.kr

서 론

Oxybutynin은 항콜린성 약제 (anticholinergic agent)로 과민성방광 (overactive bladder) 치료에 효과적이다.¹ 소아 신경인성방광 (neurogenic bladder) 환자의 치료에서도 in vivo와 in vitro 모두에서 좋은 효과를 나타낸다.^{2,4} 하지만, 소아 환자의 경우 구갈, 식욕부진, 현기증 등의 부작용이 나타나기

쉽고,⁵ 이로 인해 적정 용량의 약물을 사용할 수 없거나 심할 경우 약물을 지속적으로 복용할 수 없는 경우도 있다.^{5,6} 약물의 장기적인 사용이 불가피한 신경인성방광 환자의 경우 약물 부작용은 더 큰 문제가 되며, 이러한 전신 부작용을 줄이기 위해 방광 내 주입방법이 소개되었으나^{7,8} 순응도 (compliance)가 떨어지는 단점이 있다.⁹

최근 국내에 소개된 extended-release oxybutynin (oxybutynin ER)은 기존 oxybutynin의 서방형 제제로 하루 한 번 복

용으로 24시간 동안 적정 약물 농도를 유지하는 새로운 제형이다.¹⁰ 이미 몇몇의 연구에서 성인 환자에서의 효과와 안전성이 입증되었으며,¹¹⁻¹³ 소아 환자에서의 유용성도 보고된 바 있으나,^{14,15} 국내에서의 보고는 아직 없는 형편이다. 서방형 제재가 가지는 높은 순응도를 고려할 때, oxybutynin ER이 소아 환자에서도 부작용 없이 효과적으로 사용될 수 있다면, 그 유용성은 성인 환자에서보다 더 클 것으로 생각한다.

본 연구에서는 신경인성방광을 가진 소아 환자를 대상으로 하여 oxybutynin ER의 효과와 안전성을 알아봄으로써 기존 항콜린성 약제를 대체할 수 있을지 여부에 대하여 알아보았다.

대상 및 방법

2006년 8월부터 12월까지 서울대병원 소아비뇨기과에서 oxybutynin ER을 처방하였던 96명의 신경인성방광 환자 중 약물 처방 이후 추적관찰이 가능하였던 54명의 환자를 연구대상으로 하였다. 전체 54명 중 21명은 척수수막류 (myelomeningocele), 33명은 지방척수수막류 (lipomyelomeningocele) 환자였으며, 이들 모두는 요역동학검사 (urodynamic study)를 통해 신경인성방광임이 입증된 환자들이었다. 이들을 대상으로 의무기록 분석과 전화 설문을 통해 후향적 연구를 실행하였다.

대상 환자들은 2006년 8월에서 12월 사이에 immediate-release oxybutynin (oxybutynin IR) 또는 다른 항콜린성 약물에서 oxybutynin ER로 복용약물을 변경하였으며, 초기 용량은 체중을 고려하여 10 또는 15mg으로 처방하였다. 평균연령은 11.1세 (4-18)였고, 평균체중은 37.9kg (16.2-72)이었으며, 남자 환자는 33명, 여자 환자는 21명이었다. 이들 중 32명은 clean intermittent catheterization (CIC)을 병행하고 있었

다. 환자와 보호자들은 전화 설문에서 약물의 효과와 부작용, 순응도에 대하여 이전에 복용하던 약물과 비교하여 응답하였으며, 배뇨일지를 통해 하루 동안의 배뇨 혹은 도뇨 횟수, 배뇨량 혹은 도뇨량 그리고 하루 동안의 요실금 횟수에 대한 분석도 같이 시행되었다.

약물 변경 전후의 여러 변수들은 Student's t-test (paired), Pearson chi-square test를 이용하여 검정하였으며, 통계분석은 PC-SPSS version 13.0 (SPSS, Inc., USA)을 이용하여 수행하였고, p값이 0.05 미만인 경우를 통계학적 유의성이 있다고 판정하였다.

결 과

1. Oxybutynin ER의 효과

대상 환자들에서 oxybutynin ER의 평균 사용기간은 16.3주 (7-25)였다. 전화 설문에서 전체 54명의 환자 중 48%인 26명은 이전에 복용하였던 약물에 비하여 oxybutynin ER의 효과가 더 좋다고 응답하였고, 이들에서 24시간 동안의 요실금 횟수가 평균 3.3회에서 1.3회로 의미 있게 감소하였다 ($p < 0.001$). 24시간 동안의 배뇨 혹은 도뇨 횟수와 배뇨량 혹은 도뇨량의 최대치의 변화는 통계적 의의가 없었다 (Fig. 1).

나머지 28명 (52%)의 환자들은 oxybutynin ER이 이전에 복용하던 약물과 효과가 비슷하다고 하였다. 이들에서 24시간 동안의 배뇨 혹은 도뇨 횟수는 약물 변경 전후 평균 6회에서 5회로 감소하였고, 배뇨량 혹은 도뇨량의 최대치는 평균 190.0ml에서 235.0ml로 증가하였으며, 24시간 동안의 요실금 횟수가 평균 2.1회에서 1.8회로 감소하였으나 통계적 의의는 없었다 ($p > 0.05$) (Fig. 2).

모든 환자와 보호자들이 약물에 대한 순응도가 이전 약물과 같거나 더 높다고 응답하였으며 (Fig. 3), 전체 환자 중

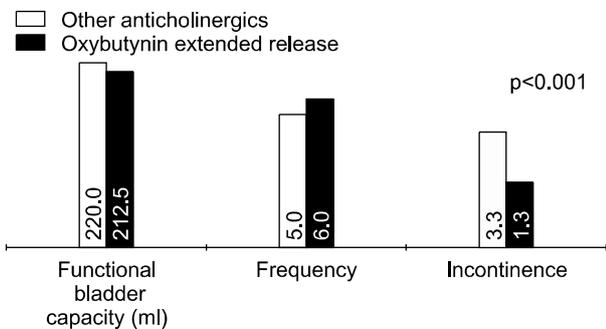


Fig. 1. The efficacy of extended-release oxybutynin. In this group, the patients said they experienced improvement in efficacy after the medication was changed from other anticholinergics to the extended-release oxybutynin ($p > 0.05$ except incontinence).

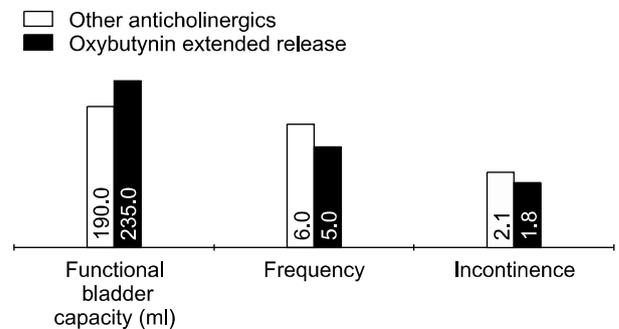


Fig. 2. The efficacy of extended-release oxybutynin. In this group, the patients said they experienced maintenance of the improved efficacy after the medication change from other anticholinergics to the extended-release oxybutynin ($p > 0.05$).

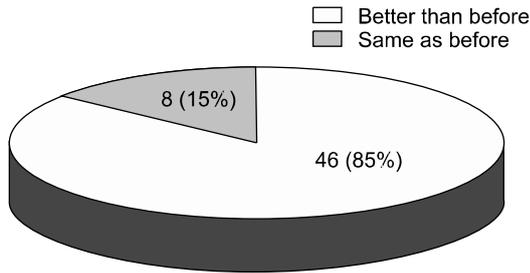


Fig. 3. Compliance with extended-release oxybutynin.

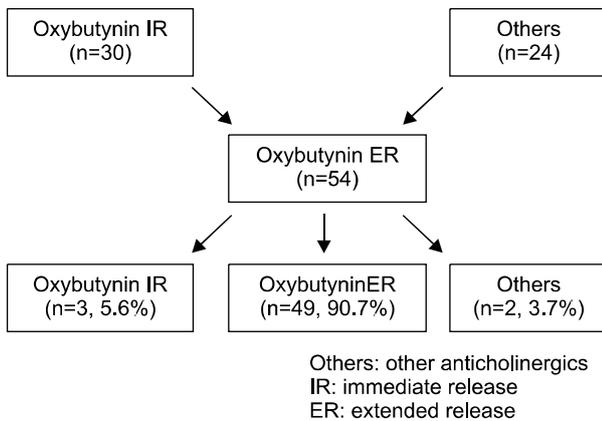


Fig. 4. Flow chart of the medication changes.

90.7%에 해당하는 49명이 oxybutynin ER을 계속 복용하고 있었다. 나머지 5명의 환아는 이전에 복용하였던 약물로 다시 변경하였다 (Fig. 4).

2. Oxybutynin ER의 안전성

Oxybutynin ER 복용 후 약물 부작용으로 인해 이전에 복용하던 약물로 다시 변경한 환아는 모두 5명 (9.3%)이었으며, 이들이 호소한 부작용은 안면홍조 (2명, 3.7%), 구갈 (2명, 3.7%), 소양감 (1명, 1.9%)이었다 (Table 1).

Oxybutynin ER로 복용 약물을 변경하기 전에 환아들이 복용하였던 약물은 oxybutynin IR, tolterodine ER, tolterodine IR 등이었으며, 30명의 환아가 oxybutynin IR을 복용하고 있었다. 나머지 24명의 환아 중 19명은 이전에 oxybutynin IR을 복용한 경력이 있던 환아로 약효가 만족스럽지 못하거나, 부작용이 심하여서 oxybutynin IR이 아닌 다른 항콜린성 약물을 복용하고 있는 환아들이었다. Oxybutynin IR을 복용하던 30명의 환아들과 이전에 oxybutynin IR을 복용한 경력이 있던 19명의 환아들에서 oxybutynin ER의 약물효과와 부작용을 비교하였을 때, 서로 차이가 없는 것으로 나타났다 (Table 2).

Table 1. Side effects of extended-release oxybutynin

Hot flush	2 (3.7%)
Dry mouth	2 (3.7%)
Itching sense	1 (1.9%)
Total	5 (0.3%)

Table 2. Comparison of efficacy and side effects of the extended-release oxybutynin (oxybutynin ER) between the patients who could use immediate-release oxybutynin (oxybutynin IR) and the patients who could not

		Oxybutynin IR* (n=30)	Oxybutynin IR to other† (n=19)	P-value‡
Efficacy	Improved	53% (n=16)	47% (n=9)	0.455
	Maintained	47% (n=14)	53% (n=10)	
Side effect	Yes	10% (n=3)	11% (n=2)	0.652
	No	90% (n=27)	89% (n=17)	

*The patients who could use oxybutynin IR, †The patients who could not use oxybutynin IR because of side effects or lack of efficacy, ‡chi-square. IR: immediate-release, ER: extended-release

고 찰

소아 신경인성 방광 환자에서 항콜린약제와 CIC의 병행이 방광 기능 개선과 상부 요로계 보호에 도움이 된다는 것^{3,16}이 알려진 이후 양자의 병행은 소아 신경인성 방광 환자의 표준 치료가 되었다. 이러한 항콜린약제 중 하나인 oxybutynin은 성인과 소아에서 높은 치료효과를 보이나 그 부작용이 사용의 제한이 되어왔다.^{5,6}

Oxybutynin은 체내의 무스카린수용체 아형 M1과 M3에 선택성이 있어 항무스카린 효과를 나타내는 것과 동시에 직접적으로 장기의 평활근을 이완시키는 작용이 있는 것으로 알려져 있다.¹⁷ Oxybutynin이 작용하는 수용체 중 M3 수용체는 방광의 평활근뿐만 아니라 침샘과 위장관 등에도 분포하고 있어서 식욕부진과 안면홍조, 구갈 그리고 각종 위장관계 증상을 발생시키고 이는 성인에서보다 소아에서 심하여 보고에 따라서는 10-45%의 환아들이 복용을 중지하게 된다.^{5,18} 또한, oxybutynin은 3차 아민 (tertiary amine) 화합물로서 혈액-뇌 장벽 (blood-brain barrier)을 통과하여 중추신경계의 M1 수용체에 작용해서 인지기능에 영향을 미치는 중추신경계 부작용을 야기할 수도 있다.¹⁹

성인을 대상으로 한 약동학연구 (pharmacokinetics)에서 oxybutynin은 복용 후 30분 이내에 혈중 약물 농도가 최대치를 보이며, 이후 천천히 떨어져 8시간 후에는 최소치를 나타낸다.^{20,21} 소아에서는 이러한 현상이 보다 극단적으로 나

타하며,²² 이러한 이유로 약물을 하루 3번 복용해야 하고 약물농도의 변화에 따른 효과와 부작용의 변화가 극명하게 나타난다. 또한 약물복용 횟수가 많아질수록 그에 대한 순응도는 반비례하여 떨어지는 것^{23,24}이 알려진 사실이므로 투약이 제대로 이루어지기 어려운 점도 약물 효과를 낮추는 원인이 될 수 있다. 기존 oxybutynin의 이러한 한계를 극복하기 위해 방광 내 주입을 시도하거나,^{7,8} 적정 치료 용량보다 적은 용량을 사용하거나 다른 항콜린약제로 투약을 변경해 보는 노력이 있었으나 순응도에 문제가 있거나 약효가 떨어지는 한계가 있었다.

이러한 문제점들의 해결을 위해 하루 한 번 복용으로 24시간 동안 적정 약물 농도를 유지할 수 있는 oxybutynin ER²¹이 개발되었으며, 성인¹¹⁻¹³과 소아^{14,15} 환자에서 적절한 효과와 안전성을 나타냈다. 본 연구에서도 oxybutynin ER의 효과가 기존에 복용하던 oxybutynin IR 혹은 다른 항콜린약제에 비해 뛰어나거나 적어도 비슷한 것으로 나타났으며, 이에 대한 원인으로서는 첫째, oxybutynin ER이 가지는 일정한 유효 약물 농도에 의한 영향, 둘째, 하루 한 번 복용으로 인해 이전에 비해 높아진 순응도에 의한 영향 등에서 그 이유를 찾아볼 수 있다.

또한, 약물의 안전성에 있어서도 부작용 발생률이 9.3%에 불과하여 비교적 안전하게 약물을 사용할 수 있는 것으로 나타났으며, 이전의 연구들과 비슷한 결과를 보이고 있다.

본 연구에서 주목할 점은 oxybutynin ER이 이전에 oxybutynin IR 치료에 실패했던 환자들에서도 좋은 치료효과와 낮은 부작용을 나타낸 점이다. oxybutynin IR의 효과가 기대에 미치지 못하였거나 부작용이 심하여 다른 항콜린약제로 변경할 수밖에 없었던 경력이 있던 환자들(전체 56명 중 34%에 해당하는 19명)에서도 oxybutynin IR을 복용하고 있던 환자들과 비슷한 정도의 약물 효과와 부작용을 나타냈으므로, oxybutynin ER의 효과와 안전성이 뛰어나다고 생각하며 보다 많은 환자들에서 사용될 수 있는 가능성을 보여주었다.

본 연구의 제한점으로 약물의 효과를 직접 비교하는 무작위 전향적 연구가 아니라 약물 변경을 통하여 효과를 비교하였던 점과 open label에 의한 bias가 있을 수 있다는 점, 새로운 약제에 대한 기대감이 효과나 부작용에 대한 설문 에 영향을 줄 수 있었다는 점 등이 있겠으며, 이에 대한 보완을 위한 추가적인 연구가 필요하다 하겠다.

물론, oxybutynin ER이 알약을 삼킬 수 없는 영, 유아에서의 사용에 제한점이 있다고 하더라도, 장기간의 약물 복용으로 약물선택이 신중한 소아 신경인성 방광 환자들 중에서 전체 약물 변경환자 56명 중 90% 이상인 51명에서 oxybutynin ER을 지속적으로 사용한다는 점에서 oxybutynin

ER의 유용성을 확인할 수 있었다.

결 론

Oxybutynin ER은 신경인성방광을 가진 소아 환자에서 oxybutynin IR이나 다른 항콜린성약제와 비교하여 비슷하거나 더 좋은 효과를 나타내며, 부작용의 발생도 많지 않다. 따라서 장기적인 약물 복용이 필요한 신경인성방광 환아에서 유용하고 안전하게 사용할 수 있으며, 약제에 대한 순응도와 만족도가 높은 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Yoshimura N, Chancellor MB. Current and future pharmacological treatment for overactive bladder. *J Urol* 2002;168:1897-913
2. Baskin LS, Kogan BA, Benard F. Treatment of infants with neurogenic bladder dysfunction using anticholinergic drugs and intermittent catheterisation. *Br J Urol* 1990;66:532-4
3. Kasabian NG, Bauer SB, Dyro FM, Colodny AH, Mandell J, Retik AB. The prophylactic value of clean intermittent catheterization and anticholinergic medication in newborns and infants with myelodysplasia at risk of developing urinary tract deterioration. *Am J Dis Child* 1992;146:840-3
4. Park JM, Bauer SB, Freeman MR, Peters CA. Oxybutynin chloride inhibits proliferation and suppresses gene expression in bladder smooth muscle cells. *J Urol* 1999;162:1110-4
5. Appel RA. Oxybutynin. The clinical experience. *Contemp Urol* 1991;3:60-7
6. Yarker YE, Goa KL, Fitton A. Oxybutynin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic use in detrusor instability. *Drugs Aging* 1995;6:243-62
7. Massad CA, Kogan BA, Trigo-Rocha FE. The pharmacokinetics of intravesical and oral oxybutynin chloride. *J Urol* 1992;148:595-7
8. Kasabian NG, Vlachiotis JD, Lais A, Klumpp B, Kelly MD, Siroky MB, et al. The use of intravesical oxybutynin chloride in patients with detrusor hypertonicity and detrusor hyperreflexia. *J Urol* 1994;151:944-5
9. Palmer LS, Zebold K, Firlit CF, Kaplan WE. Complications of intravesical oxybutynin chloride therapy in the pediatric myelomeningocele population. *J Urol* 1997;157:638-40
10. Siddiqui MA, Perry CM, Scott LJ. Oxybutynin extended-release: a review of its use in the management of overactive bladder. *Drugs* 2004;64:885-912
11. Anderson R, Mobley D, Blank B, Saltzstein D, Susset J, Brown JS. Once daily controlled versus immediate release oxybutynin chloride for urge urinary incontinence. OROS Oxybutynin Study Group. *J Urol* 1999;161:1809-12

12. Versi E, Appell R, Mobley D, Patton W, Saltzstein D. Dry mouth with conventional and controlled-release oxybutynin in urinary incontinence. The Ditropan XL Study Group. *Obstet Gynecol* 2000;95:718-21
 13. Gleason DM, Susset J, White C, Munoz DR, Sand PK. Evaluation of a new once-daily formulation of oxybutynin for the treatment of urinary urge incontinence. Ditropan XL Study Group. *Urology* 1999;54:420-3
 14. Youdim K, Kogan BA. Preliminary study of the safety and efficacy of extended-release oxybutynin in children. *Urology* 2002;59:428-32
 15. Reinberg Y, Crocker J, Wolpert J, Vandersteen D. Therapeutic efficacy of extended release oxybutynin chloride, and immediate release and long acting tolterodine tartrate in children with diurnal urinary incontinence. *J Urol* 2003;169:317-9
 16. Kaefer M, Pabby A, Kelly M, Darbey M, Bauer SB. Improved bladder function after prophylactic treatment of the high risk neurogenic bladder in newborns with myelomeningocele. *J Urol* 1999;162:1068-71
 17. Thompson IM, Lauvetz R. Oxybutynin in bladder, spasm, neurogenic bladder and enuresis. *Urology* 1976;8:452-4
 18. Nijman RJ. Classification and treatment of functional incontinence in children. *BJU Int* 2000;85(Suppl 3):37-42
 19. Andersson KE. Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol* 2004;3:46-53
 20. Douchamps J, Derenne F, Stockis A, Gangji D, Juvent M, Herchuelz A. The pharmacokinetics of oxybutynin in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;35:515-20
 21. Gupta S, Sathyan G. Pharmacokinetics of an oral once-a-day controlled-release oxybutynin formulation compared with immediate release oxybutynin. *J Clin Pharmacol* 1999;39:289-96
 22. Autret E, Jonville AP, Dutertre JP, Bertiere MC, Robert M, Averous M, et al. Plasma levels of oxybutynin chloride in children. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46:83-5
 23. Eisen SA, Miller DK, Woodward RS, Spitznagel E, Przybeck TR. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch Intern Med* 1990;150:1881-4
 24. Paes AH, Bakker A, Soe-Agnie CJ. Impact of dosage frequency on patient compliance. *Diabetes Care* 1997;20: 1512-7
-