

## 과민성방광

### Overactive Bladder

Kyu-Sung Lee, Young-Suk Lee

From the Department of Urology, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Overactive bladder (OAB) is a symptom syndrome including urinary urgency with or without urinary incontinence, usually with frequency and nocturia. Urgency, defined as the compelling feeling of impending incontinence that is difficult to defer, is the cornerstone symptom of OAB. The diagnosis is based on symptoms alone and assumes no underlying pathology. Approximately 12.2% of the adult population experience OAB in Korea. The syndrome is now recognized as a chronic debilitating condition that negatively affects the quality of life. Often the patients have a restricted social life and an increased risk for depression. Despite increased awareness in recent years, OAB remains an underreported condition. Continued evolution of our understanding of the pathophysiology of OAB has identified contributory mechanisms, which has in turn established structured evidence-based managements. Treatment of OAB is aimed at relief of symptoms and improving quality of life. Conservative treatments combined with antimuscarinic drugs are the main treatment for OAB. There are many antimuscarinics available, with several under development, which have different specificities for the muscarinic receptors. Other drugs have also been tried but with limited success. Behavioral therapy combined with pharmacological therapy often will bring about acceptable outcomes for patients with OAB. Modalities such as botulinum toxin injections, neuromodulation, and various surgical interventions also are showing encouraging results in more refractory patients. Further research into the basic science of the condition is required to identify the true cause of OAB, allowing new targeted treatments to be established. (**Korean J Urol 2007;48:1191-1208**)

**Key Words:** Overactive bladder, Pathophysiology, Behavioral therapy, Pharmacological therapy, Surgical therapy

대한비뇨기과학회지  
제 48 권 제 12 호 2007

성균관대학교 의과대학  
비뇨기과학교실

이규성 · 이영숙

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

#### 과민성방광의 정의

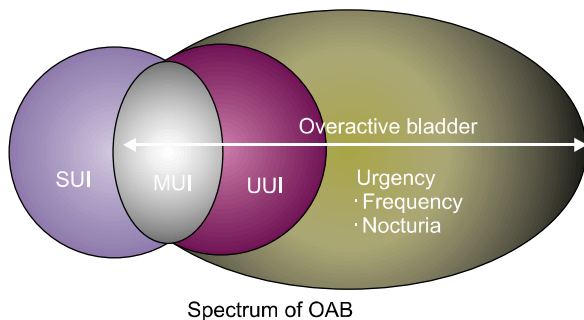
2002년 International Continence Society (ICS)는 과민성방광을, 절박성 요실금 (urge incontinence) 유무에 관계없이 요절박 (urgency)이 있는 증상 군으로, 대개 빈뇨와 야간뇨를 동반하는 것으로 정의하였다 (Table 1).<sup>1</sup> 또한 이러한 증상을 야기할 수 있는 감염, 대사 장애나 다른 기저 질환은 없어야 한다. 한편, 이전에 사용하던 배뇨근 과활동성 (detrusor overactivity)의 개념은 요역동학검사서 불수의적 배뇨근 수축이 확인되는 경우로 제한하였다. 한 연구에 의하면

과민성방광 증상이 있는 환자 중 64%에서만 배뇨근 과활동성을 확인할 수 있었을 뿐 아니라, 증상이 없는 환자의 30% 이상에서 배뇨근 과활동성을 관찰할 수 있었다고 하였다.<sup>2</sup> 이와 같이 요역동학검사 소견과 증상이 일치하지 않고, 모든 환자에게 요역동학검사를 시행하기 어려운 점을 감안하여 증상에 기초한 정의를 제안하게 되었다.

새로운 정의에서 과민성방광을 규정하는 가장 중요한 증상은 요절박 (urgency)이다. 최근 Abrams 등<sup>3</sup>은 주관적인 욕망을 뜻하는 'urge'보다 배뇨를 미루지 못하는 비정상적인 상황을 뜻하는 'urgency'의 개념을 도입하여 'urge incontinence' 역시 'urgency incontinence'로 표현하는 것이 바람직

**Table 1.** The standardization of terminology in lower urinary tract function<sup>1</sup>

Terms	Definitions
Overactive bladder syndrome	Urgency, with or without urge incontinence, usually with frequency and nocturia
Increased daytime frequency	Complaint by the patient who considers that he/she voids too often by day. This term is equivalent to pollakisuria used in many countries.
Nocturia	Complaint that the individual has to wake at night one or more times to void.
Urgency	Complaint of a sudden compelling desire to pass urine which is difficult to defer.
Urge urinary incontinence	Complaint of involuntary leakage accompanied by or immediately preceded by urgency.

**Fig. 1.** Overactive bladder and urinary incontinence. SUI: stress urinary incontinence, MUI: mixed urinary incontinence, UUI: urge urinary incontinence.

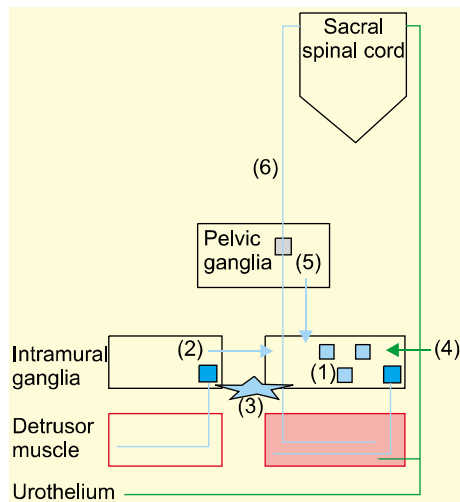
하다고 제안하였다. 또한 빈뇨를 나타내는 ‘frequency’는 야간뇨 ‘nocturia’와 구분하여 ‘increased daytime frequency’라는 용어를 사용할 것을 제안하기도 했다. 절박성 요실금은 일부 과민성방광 환자에서 동반되기도 하는데 절박성 요실금 환자의 일부는 복합성 요실금 (stress incontinence)이 동반된 복합성 요실금 (mixed urinary incontinence)을 가지기도 한다. 이러한 환자를 OAB-wet라고 하는 반면, 요실금이 없는 환자는 OAB-dry로 정의한다 (Fig. 1).

### 과민성방광의 병인

방광은 평활근으로 구성되어 있고 배뇨기능은 신경계에 의해 조절되기 때문에 과민성방광은 평활근과 신경계의 이상으로 발생할 수 있다. 지금까지 연구된 결과들을 종합하면, 과민성방광이나 배뇨근 과활동성을 일으키는 원인으로 생각되는 기전은 몇 가지로 요약할 수 있다.

첫 번째는 배뇨근 이상에 의한 것으로, 원인에 관계없이 배뇨근이 부분적으로 탈신경 되면 배뇨근에 변화가 오고 세포간 흥분도나 전기결합이 증가하여 배뇨근의 한 부분에서 수축 (micromotion)이 일어나고 이 수축은 방광벽을 따라 전달되어 결국 방광 전체의 근수축을 야기하게 된다는 이론이다.<sup>4</sup> 이러한 현상은 배뇨근 세포 간의 protrusion junc-

tion과 ultra-close abutments의 변화와 관련 있으며 수축을 전달하는 gap junction의 증가와도 관련이 있다. 방광출구폐색이나 노화에 의한 배뇨근 변화에서도 이 같은 현상을 관찰할 수 있다.<sup>5,6</sup> 두 번째 이론은 신경인성 원인으로 대뇌나 척수의 억제 신경 경로에 손상을 입었거나, 방광의 구심 신경 말단이 감각되면 원시 배뇨 반사가 재출현하여 배뇨근 과활동성이 일어난다는 것이다.<sup>7</sup> 신경인성 원인으로 억제성 신경 전달에 이상이 발생하는 연수 상부 대뇌의 병변이나, 원시 척수-방광 반사를 일으키는 축삭 손상, C-fiber에 의한 천수 신경의 새로운 반사 경로 형성, 방광의 구심 신경 말단의 감각 등이 원인이 된다. 따라서 다발성 경화증이나 뇌혈관질환, 파킨슨질환 등이 과민성방광과 배뇨근 과활동성을 일으키는 신경인성 원인이 될 수 있다. 세 번째 가설은 비교적 최근 개념으로, 하나의 신경절이 담당하는 영역의 배뇨근을 ‘autonomous module’로 정의하여 설명한다.<sup>8</sup> 이러한 module들은 배뇨근 내 신경절과 간질세포들로 구성된 ‘peripheral myovesical plexus’에 의해 조절된다. 그러나 병적인 상태에서는 충전기 동안 과도한 흥분 신호로 인해 module들의 자율성이 병적으로 증가하고 이로 인해 배뇨근 과활동성이 나타난다. 배뇨근 이상에 의한 기전과 비슷하게 이해될 수 있으나, 그 기전이 보다 광범위하다. 여기에서는 증가된 충전감각이나 배뇨근 과활동성과 관련된 모든 구조적, 기능적 변화들이 말초에서 통합된다고 설명하고 있다 (Fig. 2). 따라서 module들 간의 신호 전달을 비정상적으로 증가시키는 것은 배뇨근 과활동성의 원인이 될 수 있다고 말한다. 네 번째 이론은 신경전달물질의 이상으로, 과민성방광과 우울증의 관련성에서 시작한다. 이미 많은 연구에서 요실금 환자의 우울증 발생률이 대조군에 비해 높은 것이 밝혀졌다. 몇 연구에서 주목할 만한 사실은, 복합성 요실금 환자의 우울증 발생률은 약 13%로 대조군과 유사했던 반면, 절박성 및 복합성 요실금 환자의 우울증발생은 약 42%로 대조군에 비해 높게 나타났다.<sup>9</sup> 이 밖의 다른 연구들도 요실금 환자의 우울증이 단순히 요의 유출에 의한 것이 아니라 요절박 증상과 더욱 관련되어 있음을 시사하였다.<sup>10,11</sup> 비록 이들 간의 인과관계에 대해서는 밝혀지지



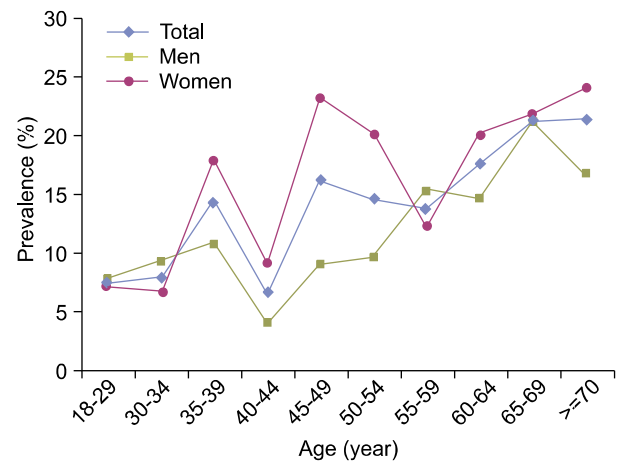
**Fig. 2.** Detrusor module inputs.<sup>8</sup> Ganglion has integrative circuit (1), that receives inputs from neighbouring modules (2), interstitial cells (3), afferent collaterals (4), and other pelvic organs (5). These inputs collectively affect the likelihood of contraction of module, which can thereby show autonomous activity, irrespective of the primary sacral efferents (6). SNS: sympathetic nervous system.

않았지만 공통된 신경화학적 기전을 가지고 있을 것으로 생각할 수 있다. 우울증이 serotonin (5-HT)과 관련이 있다는 것은 이미 알려져 있으며 배뇨에도 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 여러 동물 실험에서 중추신경계에 5-HT와 norepinephrine 같은 단가아민이 줄어들면 빈뇨와 과민성방광이 야기된다는 결과들을 보고하였다.<sup>12</sup> 이 이론은 항우울제를 이용한 과민성방광 치료의 근거가 된다.

이상과 같이, 배뇨근 과활동성과 과민성방광에 대한 여러 발생 기전들이 연구되고 있으나 실제로, 배뇨근 과활동성을 일으키는 기전과 과민성방광 증상을 일으키는 기전이 다를 수 있다. 또한 위에 설명한 이론들 중 하나의 기전에 의한 것일 수 있고, 둘 이상의 기전이 작용할 수도 있을 것이며, 아직 밝혀지지 않은 다른 기전에 의한 것일 수도 있을 것이다.

#### 과민성방광의 유병률 및 정신·사회적 영향

새로운 ICS 정의를 이용한 과민성방광의 유병률에 대한 보고는 충분치 않지만, 모든 연령층에서 발생 가능하며, 남녀간 유사한 빈도를 나타내고, 나이가 들수록 그 빈도가 증가하는 경향을 보인다.<sup>13</sup> 유럽의 40세 이상 성인을 대상으로 한 연구에서는 약 16.6% (남성: 15.6%, 여성: 16.4%)가 과민성방광 증상을 가지는 것으로 보고하였으며,<sup>14</sup> 미국의 연구 결과 역시 이와 유사하였다.<sup>10</sup> 한편, 대한배뇨장애요실금학



**Fig. 3.** Prevalence of overactive bladder by age and gender in Korea.

회에서는 2002년 ICS 정의를 이용하여 대한민국의 18세 이상 남녀 2,000명을 대상으로 과민성방광을 비롯한 하부요로증상의 유병률을 조사한 결과, 과민성방광의 전체 유병률은 12.2%였으며 남자 (10.0%)와 여자 (14.3%)에서 비슷하게 나타났다. 이 결과는 2006년 발표된 캐나다를 포함한 유럽 4개국의 유병률과도 유사한 것이다 (전체: 11.8%, 남자: 10.8%, 여자: 12.8%).<sup>15</sup> 또한, 연령이 증가할수록 유병률이 증가하는 것으로 나타났는데 40세 이상의 경우, 전체 유병률은 14.9% (남: 11.2%, 여: 18.4%)인 것으로 나타났다 (Fig. 3). 이를 토대로 우리나라 성인 인구를 고려하여 산출한 결과 총 600만 명 가량이 과민성방광 증상을 가지는 것으로 추산된다.

과민성방광 증상을 가지는 환자들은 사회 활동 및 대인 관계에서 고립되기 쉽고, 실제 과민성방광이 삶의 질에 미치는 영향은 당뇨보다 더 큰 것으로 나타났다.<sup>16-18</sup> 앞서 언급한 듯이 과민성방광 환자에서 우울증의 위험이 높다는 사실은 이미 여러 연구에서 입증되었다.<sup>19-23</sup> 또한 절박성 요실금 환자의 낙상 위험은 절박성 요실금이 없는 군에 비해 30% 가량 높으며 이로 인한 골절의 위험도 3% 가량 높은 것으로 나타났다.<sup>24</sup>

#### 과민성방광의 진단

과민성방광을 진단하는 데 가장 중요한 것은 세심한 병력 청취이다. 비뇨기계 병력은 물론, 증상을 야기할 수 있는 모든 가능한 원인을 함께 고려하여야 한다. Table 2에 과민성방광 증상을 야기할 수 있는 다양한 원인과 치료들을 간략히 설명하였다. 한편, 과민성방광 환자들은 요절박이나 요실금 등에 대한 ‘coping’ 행동을 보일 수 있는데, 이런 행

**Table 2.** Conditions that can cause or contribute to symptoms of overactive bladder

Conditions	Mechanisms or effect	Implications
<i>Lower urinary tract conditions</i>		
Both sexes		
Urinary tract infection	Inflammation with activation of sensory afferent innervation can result.	Treat infection before other interventions are considered.
Obstruction	Obstruction can contribute to detrusor overactivity and urinary retention.	Consider surgical intervention.
Impaired bladder contractility	Urinary retention and reduced functional bladder capacity can result.	Teach patients to enhance voiding (e.g., Crede's method). Intermittent catheterization is helpful in selected patients.
Bladder abnormalities or inflammation (e.g., tumors, calculi, interstitial cystitis)	Intravesical abnormalities can precipitate detrusor overactivity.	Sterile hematuria and risk factors for bladder cancer should prompt further evaluation.
Women		
Estrogen deficiency	Inflammation from atrophic vaginitis and urethritis can contribute to symptoms.	Topical estrogen may ameliorate symptoms.
Sphincter weakness	Leakage of urine into proximal urethra may precipitate urgency. Ability to inhibit detrusor by sphincter contraction may be diminished.	Topical estrogen and pelvic-muscle exercises may help strengthen the sphincter. Periurethral injections or surgical procedures may be helpful in selected patients.
Men		
Prostate enlargement	Benign or malignant prostate enlargement can contribute to detrusor overactivity.	Evaluation and treatment for prostate cancer should be considered. Alpha-adrenergic blockers may improve symptoms. 5 $\alpha$ -reductase inhibitors may reduce prostate size. Surgical removal of obstructing prostate may be indicated.
<i>Neurologic conditions</i>		
Brain		
Stroke, Alzheimer's disease, multiinfarct dementia, other dementias, Parkinson's disease, multiple sclerosis	Higher cortical inhibition of the bladder is impaired, causing neurogenic detrusor overactivity.	Management must include a means of compensation for impaired cognition, impaired mobility, or both.
Spinal cord		
Multiple sclerosis, cervical or lumbar stenosis or disk herniation, spinal cord injury	Neurogenic detrusor overactivity or urinary retention can result.	Presence of neurologic symptoms or signs may require further evaluation. Urodynamic testing is often indicated for diagnostic purposes.
Peripheral innervation		
Diabetic neuropathy, nerve injury	Urinary retention and low functional bladder capacity can result.	History suggestive of nerve injury or neurologic signs require further evaluation.
<i>Systemic conditions</i>		
Congestive heart failure, venous insufficiency	Volume overload can contribute to urinary frequency and nocturia when patient is supine.	Proper timing of diuretics may ameliorate symptoms. Use of leg elevation, support hose, and salt restriction may be helpful.

Table 2. Continued

Conditions	Mechanisms or effect	Implications
Diabetes mellitus	Poor blood glucose control can contribute to osmotic diuresis and polyuria.	Improved blood glucose control may ameliorate symptoms.
Sleep disorders (sleep apnea, periodic leg movements)	Sleep disorders can contribute to nocturia.	Reports of sleep disruption or heavy snoring may require further evaluation.
Abnormalities of arginine vasopressin	Impaired secretion or action of vasopressin may cause polyuria and nocturia.	Carefully selected patients may benefit from desmopressin therapy.
<i>Functional and behavioral conditions</i>		
Excess intake of caffeine, alcohol; polydipsia	Polyuria and urinary frequency can result.	Modification of fluid intake is critical for successful management.
Poor bowel habits and constipation	Fecal impaction can contribute to symptoms.	An appropriate bowel regimen will reduce the incidence of fecal impaction.
Impaired mobility (e.g., in patients with degenerative joint disease, Parkinson's disease, severe osteoporosis, or muscle weakness)	Impaired mobility can interfere with toileting ability and precipitate urge incontinence.	Treatment of underlying disorders, including physical therapy, should be optimal; the use of urinals, bedside commodes, and bedpans can be helpful.
Psychological conditions	Chronic anxiety and learned voiding dysfunction can cause symptoms of overactive bladder.	The diagnosis should be considered on the basis of a patient's history and physical examination.
<i>Side effects of medication</i>		
Diuretics, especially rapid-acting agents	Diuretics cause a rapid increase in bladder volume, which may precipitate urgency and detrusor overactivity.	Changing to a longer-acting diuretic, altering the timing of the dose, or discontinuing the drug, if appropriate, can ameliorate symptoms.
Anticholinergic agents, narcotics, calcium-channel blockers	These agents decrease bladder contractility and may cause urinary retention, with a decreased functional bladder capacity.	Such drugs should be discontinued whenever feasible.
Cholinesterase inhibitors	These agents could theoretically contribute to detrusor overactivity by increasing acetylcholine levels.	No clinical studies have documented such effects, but they should be considered in patients in whom symptoms develop after the initiation of one of these agents.

등들 이면에 숨은 증상들을 알아내는 것은 그것이 환자의 삶의 질에 미치는 영향을 평가하는 데 도움을 준다. 예를 들면 요절박을 대비해 항상 가까운 화장실 위치를 기억해 둔다거나, 요실금을 숨기기 위해 어두운 색 옷을 입는 다든지, 요실금을 피하기 위해 소변을 자주 보는 것 등이 있다. 배뇨일지는 배뇨 횟수와 배뇨량뿐 아니라 배뇨 형태에 대한 정보를 제공하는 유용한 도구이다. 배뇨일지의 작성 기간에 대해서는 몇 가지 의견이 있지만, 3일간의 배뇨일지는 치료 효과와 환자의 증상을 반영하는데 7일 배뇨일지와 비슷한 신뢰도를 가지면서 환자의 순응도가 높아 임상에서는 일반적으로 3일 배뇨일지를 이용한다.<sup>25</sup> 과민성방광 진단에 요절박의 중요성이 강조되면서 최근에는 배뇨일지에 요절박 정도를 함께 기록하기도 한다. 저자의 경우, 요절박 정도를 5단계로 분류한 Urinary Sensation Scale을 배뇨일지에 포

함하여 매 배뇨 시마다 환자가 직접 작성하도록 하고 있다. 최근에는 이와 같은 설문지들이 진료와 임상 연구에 이용되기도 하는데 이에 대해서는 후반부에 별도로 다루었다. 다음으로, 비뇨생식기 및 골반 검사, 직장 수지 검사 등 신체검사를 통해 원인이 되는 질환이 있는지 조사한다. 요검사는 감염이나 혈뇨 등을 감별하기 위해 반드시 실시한다.

신경질환이 있거나, 치료에 반응을 안 하는 경우, 진단이 모호한 경우, 침습적인 치료를 계획하고 있는 경우에는 기본 검사 이외에 추가적인 검사가 필요하다. 당뇨나 척추질환, 전립선 비대증과 같이 요폐색을 일으킬 위험 요인을 가지고 있는 환자에게는 배뇨 후 잔뇨 측정이 유용하다. 전통적으로 도뇨를 통해 잔뇨를 측정하였으나 임상적으로 의미 있는 양의 잔뇨를 측정하는 데는 초음파를 이용한 방법이 비침습적일 뿐 아니라 90% 이상의 정확도를 나타내는 것으

로 알려져 있다.<sup>26</sup> 혈뇨를 보이거나 방광압의 위험이 있는 환자에게는 방광경검사와 요세포검사를 시행한다. 과민성 방광의 진단에 요역동학검사를 실시하는 것은 아직까지 논란의 여지가 있으나, 증상이 비특이적이고 치료에 반응하지 않거나 침습적인 치료를 계획 중인 경우에는 정확한 방광기능의 평가를 위해 시행한다. 예전에는 충만기 동안 비자발적인 배뇨근 수축 압력이 15cmH<sub>2</sub>O 이상 상승한 경우에 배뇨근 과활동성으로 진단했으나 최근에는 환자가 배뇨를 억제하고 있는 동안 요절박이나 요실금에 동반되어 배뇨근 수축이 발생하면 배뇨근 과활동성으로 진단한다.

### 과민성방광의 치료

과민성방광 증상은 감염이나 방광 출구 폐색, 방광 결석, 방광암 등 교정 가능한 원인에 의해서도 발생할 수 있으므로 이러한 유발 요인들을 찾아내어 치료하는 것이 중요하다. 전립선 비대증과 과민성방광이 동반된 환자의 경우, 경요도 절제술로 방광출구 폐색이 소실되면 약 2/3의 환자에서 과민성방광 증상이 호전되는 것으로 알려져 있다.<sup>27</sup> 또 요실금 수술로 인한 요도 폐쇄로 발생한 배뇨근 과활동성을 가지는 여성 환자에서 요도박리를 시행했을 경우 60-80%의 환자에서 배뇨근 과활동성이 호전되는 것으로 나타났다.<sup>28</sup> 그러나 원인 질환을 치료하는 것이 불가능할 경우에 치료 목적은 행동요법이나 자기장치료, 약물 요법, 신경조정술 또는 수술적 방법 등을 통해 불수의적 배뇨근 수축을 감소시키는 것이다. 과민성방광의 일차적 치료법은 행동치료와 약물요법이다. 이 두 가지 방법은 단독으로 사용하는 것보다 병용하는 것이 더 효과적이기 때문에 동시에, 혹은 단계적으로 병용하여 치료한다. 일반적으로 복합요법으로 50-80% 정도에서 요절박이 감소하고 절박성 요실금이 호전되는 것으로 알려져 있다.<sup>29,30</sup>

#### 1. 행동치료 (Behavioral therapy) (Fig. 4)

환자들에게 방광의 기능을 교육하고, 적절한 수분 섭취

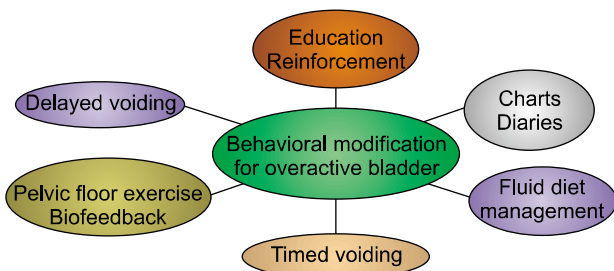


Fig. 4. Behavioral therapy for overactive bladder.

(카페인 제한, 적정 양의 수분 섭취, 수분 섭취 시간 조절)와 변비 치료, 금연, 체중 조절 등 생활 습관을 개선 (life style modifications)하도록 하는 것은 과민성방광의 중요한 기본 치료이다. 또한 정상적인 배뇨 기전과 간격을 설명하여 본인의 잘못된 배뇨 형태를 이해시키고 방광 훈련의 효과를 설명하는 것은 동기를 유발하여 치료의 효과를 높이는 데 도움을 준다. 실제로 많은 무작위 위약 대조군 연구에서 나타나는 위약 효과는 배뇨 일지를 비롯한 교육에 의한 것일 가능성이 높다. 골반근육운동 (pelvic muscle exercise)이나 방광재훈련 (bladder retraining)은 인지 능력이 정상이고 동기가 유발된 환자들에게 효과적인 치료법이다.<sup>31-33</sup> 한 대조군 연구에서는 방광재훈련과 골반근육운동이 유사한 효과를 나타냈다고 보고하였다. 두 방법의 병합요법에 대한 효과는 확실치 않으며 추가 연구가 필요한 실정이다. 한편, 다른 연구에서는 방광재훈련의 장기간 성적은 방광재훈련과 골반근육운동을 병합한 효과와 유사하였다고 밝혔다. 방광재훈련 단독요법과 약물요법 및 물리치료를 병합한 요법의 효과 비교에 대해서는 추가적인 무작위 대조군 연구가 필요하다.<sup>31,34</sup> 위와 같은 행동치료는 경미한 증상의 치료에는 단독으로 사용되지만, 약물 치료와 병행할 경우 효과가 증대되는 것으로 알려져 있다.<sup>29,30</sup> 또한 행동 치료에 있어 성공을 예측하는 중요한 인자는 치료에 대한 환자의 순응도이므로 환자에게 동기를 유발하는 것이 매우 중요하다.

#### 2. 약물치료 (Pharmacological therapy) (Table 3)

매우 다양한 약물들이 과민성방광 및 배뇨근 과활동성의 치료에 사용되고 있다. 그러나 임상에서 사용되고 있는 대부분의 약물들이 무작위 대조군 연구가 아닌 기초적인 임상 연구 결과를 근거로 사용되고 있다. 뿐만 아니라, 많은 과민성방광 연구에서 위약에 대한 반응이 높게 나타나 치료 약물과 위약 간 효과에 임상적으로 유의한 차이가 있는지 판단하기 어려운 단점도 있다.

과민성방광의 약물 치료는 중추와 말초를 대상으로 한다. 대표적인 중추 신경 억제 신경전달물질인 gamma-amino butyric acid (GABA)를 대상으로 한 baclofen은 과거 원발성 배뇨근 과활동성의 치료에 사용되었던 GABA 항진제이다. 삼환계 항우울제는 부분적으로 noradrenalin을 말초에서 차단하는 작용을 가진다. Dopamine 항진제의 정확한 기전이나 효과가 밝혀지지는 않았지만, dopamine은 파킨슨병 환자의 과민성방광증상과 연관이 있을 것으로 생각한다. 한편, 과민성방광 치료의 말초 대상은 방광의 무스카리닉 수용체, 베타-교감신경 수용체와 Ca<sup>2+</sup> 채널, K<sup>+</sup> 채널과 같은 이온 채널, vallinoid 수용체와 같은 감각 신경 수용체와 prostanoid 등이 있으며 투여 방법에 따라 경구 투여와 방광



**Table 3.** Drugs used to treat symptoms of overactive bladder\*

Drug	Usual adult dose	Level of evidence/Grade of recommendation <sup>†</sup>	Comments
<i>Drugs with predominantly anticholinergic or antimuscarinic effects</i>			
Oxybutynin	2.5-5.0mg thrice daily orally (short-acting) 5-30mg daily orally (long-acting) 36mg over a 96hr period (transdermal)	1/A	Long-acting and transdermal preparations have fewer side effects than short-acting preparations. The transdermal patch can cause local skin irritation in some patients.
Propiverine	20-40mg daily orally	1/A	The drug has complex pharmacokinetics with several active metabolites; it is not currently available in the United States.
Tolterodine	1-2mg twice daily orally (short-acting) 4mg daily orally (long-acting)	1/A	The long-acting and short-acting preparations have similar efficacy.
Trospium	20mg twice daily orally	1/A	The agent is a quaternary ammonium compound, which does not cross the blood-brain barrier and may have fewer cognitive side effects than other anticholinergic agents; it is not currently available in the United States.
Solifenacin	5, 10mg daily orally	1/A	Long-acting tertiary amine with some selectivity for M3 receptors
Darifenacin	7.5, 15mg daily orally	1/A	Tertiary amine with moderate lipophilicity and selective M3 receptor antagonist
<i>Estrogen (for women)</i>			
Vaginal estrogen preparations	Approximately 0.5g cream applied topically nightly for 2 wk, then twice per week. Estradiol ring, replaced every 90 days Estradiol, 1 tablet daily for 2 wk, then 1 tablet twice a week	4/D	Local vaginal preparations are probably more effective than oral estrogen, but definitive data on effectiveness are lacking.
<i>Alpha-adrenergic antagonists (for men)</i>			
Alfuzosin	10mg thrice daily orally	4/D <sup>†</sup>	These agents are useful in men with benign prostatic enlargement. Postural hypotension can be a serious side effect. Doses must be increased gradually to facilitate tolerance.
Doxazosin	1-8mg daily orally		
Prazosin	1-10mg twice daily orally		
Tamsulosin	0.2-0.8mg daily orally		
Terazosin	1-10mg orally each day at bedtime		
<i>Other drugs</i>			
Imipramine	10-25mg thrice daily orally	2/C	This agent may be useful for mixed urge-stress incontinence; it can cause postural hypotension and bundle-branch block.
Desmopressin	20-40 μg of intranasal spray daily at bedtime 0.1-0.4mg orally 2 hr before bedtime	1/B	The intranasal spray is used for primary nocturnal enuresis in children; hyponatremia occurs commonly in older adults, and serum sodium levels must be monitored closely.

\*Not all drugs listed in this table have proven efficacy specifically for symptoms of overactive bladder. <sup>†</sup>Levels of evidence are based on the Oxford System: a score of 1 indicates evidence from randomized, controlled trials; a score of 2 evidence from good-quality prospective cohort studies; a score of 3 evidence from good-quality retrospective case-control studies; and a score of 4 evidence from good-quality case series. The grade of recommendations is based on the definitions used by the International Consultation on Urological Diseases: A indicates consistent level 1 evidence; B consistent level 2 or 3 evidence or major evidence from randomized, controlled trials; C level 4 evidence or major evidence from level 2 or 3 studies or expert opinion based on the Delphi method; and D inconclusive, inconsistent, or nonexistent evidence or evidence based on expert opinion only. <sup>†</sup>The rating is for symptoms of overactive bladder, not for overall symptoms of benign prostatic hyperplasia.

내 투여로 나눌 수 있다.

1) 항무스카린 약물 (Antimuscarinic drugs): 항무스카린 약물은 acetylcholine이 무스카린 수용체에 작용하는 것을 경쟁적으로 억제하기 때문에 부교감 신경 전달이 없는 소변 저장기에 불수의적 배뇨근 수축을 억제한다. 그러나 배뇨를 위하여 방광이 수축하는 단계에서는 많은 양의 acetylcholine이 분비되기 때문에 치료 용량의 항무스카린 약물은 배뇨 시 배뇨근 수축에는 영향을 미치지 않아 방광의 수축력이 정상인 경우 배뇨 후 잔뇨량을 증가시키지 않는다. 그러나 배뇨근 수축력이 약한 환자에게 사용 시 잔뇨량이 증가하거나 요폐가 발생할 수 있다.

무스카린 수용체는 배뇨근뿐 아니라 요상피세포에도 분포하는데 이 수용체가 배뇨에 영향을 미치는지는 아직까지 확실히 밝혀지지 않았다.<sup>35</sup> Yoshida 등<sup>36</sup>은 배뇨근에서 acetylcholine이 분비되는 것을 발견하였으며 이것은 tetrodotoxin에 의해 억제되지 않고 요상피를 제거하였을 때 현저히 감소하는 것으로 나타났다. 결과적으로, 분비된 acetylcholine은 신경에서 유래한 것이 아니며 부분적으로는 요상피세포에서 분비된 것이라고 결론 내렸다. 따라서 저장기에 acetylcholine은 신경뿐 아니라 요상피세포와 같은 신경계 이외의 장소에서도 분비되어 요상피하층과 배뇨근에 있는 구심신경을 직접, 간접적으로 흥분시킨다. 이러한 기전은 과민성방광의 병태 생리를 설명하는 데 중요할 뿐 아니라 항무스카린 약물 치료의 목표가 되기도 한다 (Fig. 5). 이러한 약

물로는 tolterodine, trospium, darifenacin, solifenacin 등이 있다.

Tolterodine은 비선택적 항무스카린 약물로 알려져 있지만 몇몇 동물 실험 결과 침샘에 대한 친화도보다 방광에 대한 친화도가 더 높은 것으로 나타났다. Oxybutynin-extended release (ER) (10mg/d)과 tolterodine-ER (4mg/d)의 효과와 부작용을 비교 분석한 위약 대조군 연구인 'overactive bladder: performance of extended-release agents (OPERA)'<sup>37</sup>에 의하면, 요실금 발생 빈도를 감소시키는 데는 두 약물의 효과가 비슷하였고 빈뇨에 대한 효과는 oxybutynin이 tolterodine보다 좋았다 ( $p=0.003$ ). 입마름 발생률은 각각 29.7%와 22.3%로 tolterodine에서 낮았으며 부작용으로 인한 탈락률은 두 군이 비슷하였다. Tolterodine-ER과 immediate release (IR), 위약 간 대조 연구에 따르면 입마름 증상은 각각 23%, 30%와 10%로 tolterodine-ER에서 IR보다 낮게 발생하였다.<sup>38</sup> Tolterodine은 현재 과민성방광 치료제 중 전세계에서 가장 많이 사용되고 있는 약물이다.

Trospium chloride는 다른 비선택적 항무스카린 약물과 비슷한 효과를 가지는 비활성 4가 아민으로 뇌-혈관 장벽을 통과하지 못한다. 따라서 중추신경 부작용이 적고 다른 약물과 상호작용이 적어 하루 두 번 복용해야 하는 번거로움에도 불구하고 고령 환자의 과민성방광 및 절박성 요실금 치료에 유용한 약물이다.<sup>39,40</sup>

Darifenacin은  $M_{1,2,4,5}$  수용체에 비해 방광에 콜린성 신호를 전달하는  $M_3$  수용체에 선택적으로 작용하는 항무스카

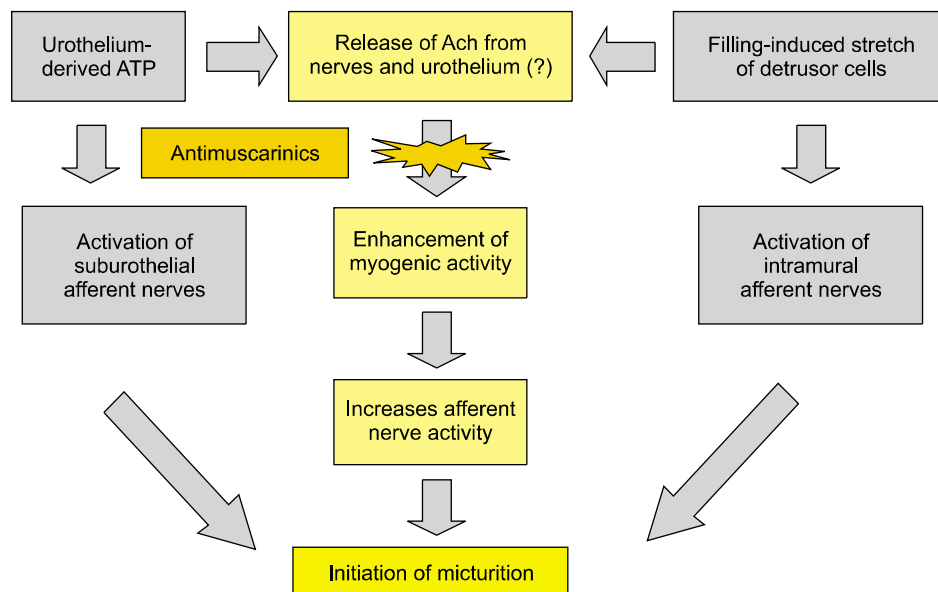


Fig. 5. Bladder effects of antimuscarinics. By inhibiting the effects of acetylcholine, generated from non-nervous sources (urothelium) or leaking from cholinergic nerves during the filling phase, antimuscarinics may inhibit detrusor overactivity and urgency.



린제로 비선택적 항무스카린 약물에서 발생하는 부작용을 줄일 수 있을 것으로 기대되었다. Haab 등<sup>41</sup>에 의하면 darifenacin 7.5mg/d과 15mg/d은 치료 2주에 위약에 비해 요실금 횟수, 배뇨 횟수, 급박뇨의 정도 및 횟수를 유의하게 감소시켰다고 보고했다. 반면, 과민성방광으로 인한 야간뇨는 감소시키지 못했다. 가장 흔한 부작용은 경도 및 중등도의 입마름과 변비였으며, 중추신경계와 심장에 대한 안전성은 위약과 비슷하게 나타났다. Chapple<sup>42</sup>이 darifenacin에 대해 연구한 결과, 효과는 용량 의존적이었으며, 7.5mg/d와 15mg/d 복용 시 요실금 횟수는 각각 8.8회 (68.4%), 10.6회 (76.8%) 감소하였다. 또한, 65세 이상 고령 환자를 대상으로 시행한 연구 결과, darifenacin 복용환자의 인지도 감소는 위약복용 환자와 차이가 없었다.<sup>43</sup> 이것은 M<sub>3</sub> 수용체에 대한 darifenacin의 친화도가 M<sub>1</sub>에 대한 친화도 보다 5배 가량 높기 때문일 것으로 생각한다. 인간 재배합 무스카리닉 수용체를 이용한 연구에 따르면, darifenacin의 M<sub>3</sub> 수용체에 대한 친화도는 M<sub>1</sub>의 9배, M<sub>5</sub>의 12배, M<sub>2</sub>나 M<sub>4</sub>의 59배 정도로 나타났다 (Fig. 6).<sup>44</sup>

Solifenacin은 2004년 유럽에서 출시된 경쟁적 무스카린 차단제로 3가 아민이다. 비교적 M<sub>3</sub> 수용체에 선택적으로 작용하여 oxybutynin이나 tolterodine에 비해 입마름 등의 부작용이 적었다.<sup>45</sup> Chapple 등<sup>46</sup>은 최근 연구 결과, 서방형 tolterodine에 비해 solifenacin이 요실금 횟수를 감소시키는데 효과적이라고 보고하였다.

Atropine (dl-hyoscyamine)은 약물의 부작용으로 인해 과민성방광이나 절박성 요실금 치료에 거의 사용되지 않는다. 그러나 신경인성 배뇨근 과활동성이 있는 환자의 치료에 방광내 atropine 주입술은 전신 부작용을 야기하지 않고 방광용적을 늘릴 수 있다고 한다.<sup>47,48</sup>

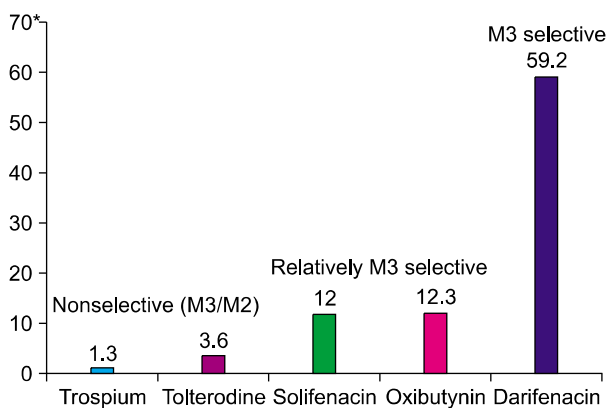


Fig. 6. M<sub>3</sub>/M<sub>2</sub> receptor selectivity for darifenacin compared with other antimuscarinics. \*Inhibition constant ratio (Ki) muscarinic receptor subtypes.

**2) 복합 작용제 (Drugs with mixed action):** 항무스카린 효과 이외에 평활근 이완, 국소 마취 효과 등 배뇨근에 직접적인 효과를 보이는 약제로, 약효는 대부분 항무스카린 효과에 의한다고 해석된다. 평활근 이완 효과는 Ca<sup>2+</sup> channel 차단에 의해 발생한다. 약물로는 oxybutynin chloride와 propiverine HCl 등이 있으며 부작용은 다른 항무스카린 약물과 유사하다.

Oxybutynin은 과민성방광 치료에 가장 오랫동안 사용되는 약물 중 하나로, 위장관에서 쉽게 흡수되어 간의 cytochrome P-450에 의해 대사되는 3가 아민이다. 첫번째 대사 물질인 N-desethyloxybutynin (DEO)은 oxybutynin의 부작용을 나타내는 원인 물질로 생각된다. Oxybutynin은 항무스카린 작용 이외에 직접적인 근이완 작용과 국소마취효과를 갖는다. 직접적인 근이완 효과는 방광내 주입술의 근거가 된다.<sup>49,50</sup> 방광 내 주입술은 배뇨근에서 높은 약물 농도를 얻을 수 있고 전신 부작용을 피할 수 있다는 생각에서 시작되었으며 경구 투여가 힘든 경우에 유용하다.<sup>50,51</sup> Oxybutynin-ER은 부작용의 원인 물질인 DEO의 생성을 줄여 환자의 약물 순응도를 높이고자 개발되었다. 삼투압을 이용하여 24시간 동안 대장에서 흡수되도록 만들어진 이 제제는 cytochrome P-450에 의해 대사되지 않아 oxybutynin-IR에 비해 입마름이 적을 것으로 예상되었다. 비록 'first-pass metabolism' 시에 DEO가 생성되기는 하지만, 여러 연구에서 ER 제제가 IR 제제에 비해 입마름이 적었다고 보고하였다.<sup>52</sup> 흥미로운 한 연구에 의하면, oxybutynin-IR과 tolterodine-IR을 복용한 지 2시간 후 침분비량은 현저히 감소하였으며 이 후 서서히 증가한 반면, oxybutynin-ER을 복용한 후의 침분비량은 복용전과 동일했다.<sup>53</sup> 2003년에는 패치형 oxybutynin이 미식약청 승인을 얻었다. 제 3상 연구에 의하면, 하루 3.9mg이 유리되는 패치형 oxybutynin은 tolterodine-ER보다 효과적이며 부작용 발생빈도는 낮았다.<sup>54</sup> 가장 흔한 부작용으로는 부착 부위의 소양감과 발적이며, 전신 부작용 중 가장 흔한 것은 입마름으로 두 연구에서 각각 4.1%와 9.6%로 보고되었다.<sup>54,55</sup> 우리나라에서는 아직 패치형 oxybutynin이 사용허가를 받지 못하였다.

Propiverine은 항무스카린 효과와 더불어 Ca<sup>2+</sup> 차단 작용을 가지고 있다.<sup>56,57</sup> Oxybutynin과 마찬가지로 과민성방광 및 배뇨근 과활동성에 대한 효과는 주로 항무스카린 효과에 의한 것으로 생각된다. Dorschner 등<sup>58</sup>은 propiverin은 급박뇨나 빈뇨뿐 아니라 절박성 요실금과 복합성 요실금도 호전시켰다고 발표했다.

현재까지 밝혀진 바에 의하면 Flavoxate는 Ca<sup>2+</sup> 차단작용과 마취효과를 가지는 반면, 항무스카린 효과는 미미한 것으로 알려진다. 마취 쥐의 지주막하와 뇌실에 flavoxate를

주입한 실험 결과, flavoxate의 배뇨 반사 억제는 뇌에 존재하는 'pertussis toxin-sensitive G-protein'을 통해 작용할 것으로 생각한다.<sup>59</sup> Oxybutynin을 비롯한 다른 약물에 비해 부작용 발생이 낮음에도 불구하고, 절박 요실금을 비롯한 과민성방광에 대한 flavoxate의 효과는 다른 약물과 비견할 만한 효과가 입증되지 않았다.

여러 문헌을 분석한 결과 항무스카리닉 약물은 과민성방광에 효과적이고 안전한 약제로 여겨진다.<sup>60</sup> 약제 간 효과의 차이는 약제간 비교연구가 부족하여 판단하기 어려우나 여러 약제의 효과는 유사한 것으로 알려져 있다. 항무스카리닉 약물의 효과적인 치료 기간은 아직까지 알려지지 않았으며 환자마다 그 원인이 다양하기 때문에 치료에 반응하는 정도도 다양하다. 일반적으로 약물의 효과는 2주 내에 발생하고 6개월까지 사용하는 경우 더욱 증가한다. 얼마나 오랫동안 약물을 사용해야 하는지에 대해서는 확실히 알려져 있지 않다. Choo 등<sup>61</sup>에 의하면 3개월간 항콜린제 치료 후 증상이 호전되어 약물을 중단한 경우, 약 35%의 환자에서는 증상이 재발하여 재치료가 필요하였다. 이 연구에 의하면 재치료를 위험인자는 고령, 중증의 요절박 및 배뇨근

과활동성의 유무 등이었다. 또한, 신경질환이 원인인 경우, 절박성 요실금이 있는 경우에도 지속적인 약물투여가 필요할 것이다. 그 외의 경우는 3-6개월간 치료 후 약물을 중단하고 증상을 관찰하면서 재 치료 여부를 결정할 수 있을 것이다.

**3) 삼환계 항우울제 (Tricyclic antidepressants):** 삼환계 항우울제는 항무스카린 효과, 진정 및 항히스타민 효과, 교감신경 말단부의 serotonin과 noradrenaline의 재흡수를 억제하여 알파1-교감신경을 자극하는 효과들이 있다.<sup>62</sup> 따라서 하부 요로에서 요저장을 촉진하는 작용으로 방광 수축력을 감소시키고 괄약근 저항을 증강시키는 이중작용을 할 것으로 생각한다. 약물로는 imipramine HCl, amitriptyline HCl, doxepin 등이 있다. Imipramine은 소아의 유뇨증 치료에 효과적인 것으로 알려져 있지만 QT 증가와 같은 심혈관계 부작용이 있다.<sup>63,64</sup> 요실금 치료에 imipramine의 효과에 대한 몇몇 연구가 있었으나 위약에 비해 임상적으로 의미있는 효과를 나타내지는 못했다.<sup>65,66</sup> 소아의 유뇨증을 제외한 배뇨장애 치료제로서 imipramine의 효과와 위험성에 대해서는 충분한 연구가 없는 실정이다.

**Table 4.** Examples of classes of drugs under investigation for the treatment of symptoms of overactive bladder

Drug classes and actions	Examples	Comments
<i>Drugs used for other conditions</i>		
Calcium-channel blockers	Diltiazem Nifedipine Verapamil	Agents inhibit bladder contraction by decreasing calcium available for smooth-muscle contraction; there is no evidence that these agents are effective for symptoms of overactive bladder.
Inhibitors of prostaglandin synthesis	Flurbiprofen	Prostaglandins may increase the contraction of bladder smooth muscle; no currently available agents have proven efficacy.
g-aminobutyric acid-receptor agonists	Baclofen	Stimulation of g-aminobutyric acid receptors inhibits the voiding reflex.
Neuromuscular-junction inhibition of acetylcholine release of acetylcholine release	Botulinum toxin	Botulinum toxin A injections have been used for refractory symptoms.
<i>Drugs in development</i>		
Potassium-channel openers	Pinacidil Cromakalim	These agents decrease spontaneous detrusor-muscle contractions and can have clinically significant effects on blood pressure; potassium-channel gene therapy has also been studied.
Serotonergic agonists	Duloxetine	The central serotonergic effects of these agents increase urethral striated sphincter-muscle tone.
Vanilloids and other afferent-nerve inhibitors	Capsaicin Resiniferatoxin	These agents cause desensitization of unmyelinated C fibers; other afferent-nerve inhibitors may be useful.
Dopamine-D1-receptor agonists	Pergolide	D1-receptor stimulation inhibits the voiding reflex.
Nerve growth factor inhibitors		Nerve growth factor modulates sensory afferent function; antibody-based gene therapy to suppress nerve growth factor has also been studied.
Enkephalins		Opioid peptides, including enkephalin, suppress the voiding reflex; therapy with the herpes simplex virus proenkephalin gene has been studied.

## 새로운 치료법 (Novel trends in treatment of OAB) (Table 4)

약리학적으로는 작용 부위에 따른 새로운 약제들이 연구되고 있다. 운동신경계에 작용하는 약제로 각각 배뇨 촉진 작용을 억제하거나, 배뇨 억제작용을 활성화하는 방법이 연구되고 있고 감각신경계에도 마찬가지로 각각 구심성 신경절이나 신경로에 작용하는 약제들이 연구되고 있다. 작용수준에 따라서도 중추신경계 (cerebral cortex, midbrain, spinal cord)나 말초신경계 (efferent system, afferent system)에 작용하는 약물에 대한 연구가 이루어지고 있다. 또한, 방광에 보다 선택적으로 작용하거나 부작용을 줄이는 약제 전달 방법과 투입 경로에 대한 연구도 지속되고 있다.

### 1. 세포막에 작용하는 약물 (Drugs acting on membrane channels)

배뇨근 수축은 세포 외  $Ca^{2+}$ 이  $Ca^{2+}$  채널을 통해 세포 내로 유입되거나, 세포 내  $Ca^{2+}$ 의 이동에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다. 따라서 L-type  $Ca^{2+}$  채널을 차단하면 세포 외  $Ca^{2+}$  유입을 막아 배뇨근 과활동성을 억제할 수 있을 것이다. 배뇨근 과활동성과 절박성 요실금을 가지는 노인 환자에서 nimodipine의 효과를 관찰한 결과, 위약과 비교하여 요실금의 횟수나 삶의 질에 효과를 나타내지 못했다. 현재까지 과민성방광에 대한  $Ca^{2+}$  채널 차단제의 효과를 입증할 만한 결과가 나오지 않았다.

$K^+$  채널은 세포 흥분을 조절하는 데 중요한 역할을 한다.  $K^+$  채널을 통해  $K^+$ 이 유출되면 세포막이 과분극 (hyperpolarization)되어  $Ca^{2+}$  채널이 열리는 것을 막게 되고 따라서 세포내로  $Ca^{2+}$  유입이 줄어들어 배뇨근이 이완하게 된다. 일세대  $K^+$  채널 개방제인 pinacidil은 방광 선택성이 혈관 선택성에 비해 낮았으나 이후 연구되고 있는 약물들은 방광 선택성이 향상되고 방광 조직과 배뇨근 세포의 수축을 감소시켰다. 사람의 방광에는 ATP-sensitive ( $K_{ATP}$ ), large conductance calcium-activated ( $BK_{Ca}$ ), small conductance (SK)  $K^+$  채널이 존재하는 것으로 알려져 있으며, 이들을 과민성 방광의 치료 대상으로 하는 연구가 계속되고 있다.<sup>67</sup> 최근에는 인간의 방광 근육 세포에서 TREK-1이  $K^+$  채널로 밝혀져 이를 대상으로 한 약물 연구가 진행 중이다.<sup>68</sup>

### 2. A1-교감신경 차단제 (Alpha1-adrenergic antagonists)

A1-교감신경 차단제는 전립선 평활근 수축을 억제하여 방광 출구 폐색의 역동적 원인을 해소한다. A1-교감신경 수용체 ( $\alpha 1A$ ,  $\alpha 1B$ ,  $\alpha 1D$ ) 중 전립선에 대한 효과는  $\alpha 1A$ -수용체에 의해 매개되며, 방광 자극증상에 대한 효과는  $\alpha 1D$ -

수용체에 의해 매개되는 것으로 생각하였다.<sup>69</sup> 따라서  $\alpha 1A$ 와  $\alpha 1D$ 에 모두 작용하는 tamsulosin은 전립선 비대증 환자의 방광 자극 증상도 경감시킬 수 있을 것으로 여겨졌다.<sup>70</sup> 그러나 전립선 비대증 쥐 모델을 이용한 실험 결과  $\alpha 1A$ -수용체에만 선택적인 약물 역시 배뇨근 과활동성을 감소시키는 것으로 나타났다.<sup>71</sup> 이러한 결과는 아마도  $\alpha 1$ -수용체가 전립선뿐 아니라 방광과 중추신경계 및 척수에도 작용하기 때문일 것으로 생각한다. 최근  $\alpha 1$ -차단제가 방광의 자극 신호와 통증에 반응하여 감각신경에 관여하는 것으로 알려졌다.<sup>72</sup> Yokohama 등<sup>73</sup>은 tamsulosin이 요도의 C-fiber를 억제하여 방광의 저장기능을 향상시킨다고 설명하여  $\alpha 1$ -차단제가 하부요로의 감각신경에도 관여함을 증명하였다. 비록 여러 동물 실험 결과들을 그대로 인체에 적용할 수 없다 하더라도 과민성방광의 치료제로서  $\alpha 1$ -교감신경 차단제의 효과들이 제시되고 있다.

### 3. $\beta$ -교감신경 작용제 ( $\beta$ -adrenoceptor agonists)

$\beta$ -교감신경 수용체는 방광 체부에 존재하며 배뇨근 이완을 담당한다. 따라서  $\beta$ -교감신경 작용제는 수년간 과민성방광 치료제로 연구되었다. 인간과 돼지의 방광에는 주로  $\beta 3$ -수용체가 분포하며 이것이 배뇨근 이완을 매개한다.<sup>74</sup> 새로운  $\beta 3$ -작용제인 GW427353는 낮은 농도에서는 정상 배뇨근의 자발적 수축을 억제하고 고농도에서는 전기적으로 유발된 수축을 억제한다.<sup>75</sup> 최근에는 요상피세포의  $\beta$ -교감신경 수용체도 방광의 수축과 이완에 관여한다는 이론이 제기되고 있다. 한 연구 결과에 의하면,  $\beta$ -작용제가 요상피에 작용하여 요상피로부터 억제 물질을 분비하고 배뇨근 수축을 억제하는 것으로 나타났다.<sup>76</sup> 비록 이들 수용체가 배뇨근 수축에 작용하는 기전이 확실치 밝혀지지 않았지만  $\beta$ -교감신경 수용체는 과민성방광 치료의 새로운 대상으로 연구되고 있으며 현재 phase II 임상시험이 종료되었다.<sup>77</sup>

### 4. Prostaglandin 합성 저해제 (Prostaglandin synthesis inhibitors)

Eicosanoids는 여러 자극에 의해 요상피에서 만들어져 배뇨근과 요상피에서 분비되는 것으로 알려져 있다. Prostaglandin이 배뇨근 수축과 관련이 있는 것은 여러 실험에서 입증되었지만 이것이 배뇨근 과활동성을 일으키는 기전으로 작용하는지는 확실하지 않다. 아마도 배뇨근에 직접 작용하기 보다는 방광 충전에 따라 구심 신호를 증가시켜 방광의 감각신경을 감각하는 것으로 생각한다. 따라서 prostaglandin에 의해 적은 용적에서도 배뇨근 수축이 유발될 수 있을 것이다. 이 이론을 근거로 하여, prostaglandin 합성

저해제는 배뇨근 과반사를 효과적으로 억제할 수 있을 것으로 생각하였다. 몇몇 연구에서 Prostaglandin 합성 저해제인 flurbiprofen이 과민성방광 증상은 호전시키는 것으로 나타났다으나, 오심, 구토, 두통, 소화기 장애 등 부작용 발생률이 높았으며 이에 따른 중도 탈락률도 높게 나타났다.<sup>78,79</sup> 현재 높은 부작용 발생률과 실험 약물 부족 등으로 과민성방광 치료제로서 prostaglandin 합성 저해제의 역할에 대한 임상 연구가 부족한 실정이다.

### 5. Tachykinins

Tachykinin은 중추와 말초 신경계에 분포하는 펩타이드 군으로 substance P, neurokinin A, neurokinin B 등이 있다. 방광에서는 capsaicin 민감성 구심신경에서 분비되며 배뇨의 감각축에 관여한다. 또한 신경전달물질을 분비하고 신경인성 염증반응을 매개하며 평활근 수축을 촉진시킨다. 인간의 방광에 존재하는 neurokinin (NK)는 혈관내피세포에 NK1, 배뇨근에 NK2가 주로 존재한다. 몇몇 연구에서 NK2 차단제가 래트의 배뇨근 과활동성을 감소시키는 것으로 나타났다지만 인간 방광에 대한 연구는 일관된 결과를 보여주지 못했다. 한편 방광뿐 아니라 척수와 척수상부 경로에도 tachykinin들이 관여하는 것으로 나타나 척수의 NK 수용체가 새로운 과민성방광 치료의 대상으로 연구되고 있다.

### 6. Vanilloid 수용체에 작용하는 약물 (Drugs acting on vanilloid receptor)

비선택적 양이온 채널의 하나인 vanilloid 수용체 (TRPV1)는 방광의 요상피와 감각신경에서 발견되며 최근에는 방광의 과활동성과 연관이 있는 것으로 밝혀지고 있다. 감각성 요절박을 가지는 여성의 방광 삼각부에서 TRPV1 발현이 증가된 것을 관찰할 수 있었다.<sup>80</sup> 강력한 신경독소인 capsaicin은 TRPV1에 결합하여 C-fiber 구심로를 탈감작시킨다. Capsaicin 방광내 주입요법은 그 효과에 비해 급성 통증과 자극 증상들로 인해 임상 이용이 제한적이다. 반면 *Euphorbia resinifera*라는 식물에서 추출한 resiniferatoxin 역시 TRPV1의 작용제로 C-fiber를 탈감작시키지만 capsaicin에 비해 효과가 월등하고 부작용은 적다.<sup>81</sup> Resiniferatoxin의 방광주입술은 국소 자극증상은 없지만 효과의 지속 기간이 짧다. 한 연구에 따르면, 저용량 (10nM)을 반복 주입했을 때 3개월에 약 62%, 6개월에 약 50% 환자에서 효과가 지속되었다.<sup>82</sup> 다른 연구에서는 고용량 (50nM)을 1회 주입함으로써 불응성 배뇨근 과반사에 대한 효과를 6개월까지 연장할 수 있다고 보고하였다.<sup>83</sup> 최근에는 새로운 vanilloid 수용체인 TRPA1이 방광의 감각신경에서 발견되어 요절박 치료의 새로운 대상으로 연구되고 있다.<sup>84</sup>

### 7. Serotonin, noradrenaline 재흡수 차단제 (Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors)

Serotonin 수용체 (5-HT) 차단제는 방광의 부교감 신경 활성을 억제하고 교감신경과 체신경의 활동을 증가시키는 것으로 밝혀졌다. 이러한 작용은 방광을 이완시키고 요도 저항을 높여 요저장을 촉진한다. Duloxetine hydrochloride는 복합성 요실금 치료제로 최초 개발된 약물로 5-HT와 noradrenaline 수용체가 많이 분포하고 있는 천추신경의 Onuf's 핵에서 serotonin과 noradrenaline의 재흡수를 억제한다. 이어 Onuf's 핵에 위치하고 있는 음부신경을 자극하여 요도괄약근의 수축력을 증가시킨다. 여러 연구에서 duloxetine의 요실금에 대한 치료효과가 보고되었으며 삶의 질 또한 유의하게 호전시켰다.<sup>85</sup> 가장 흔한 부작용은 오심으로 3상 연구에서 약 25%의 환자가 단기간 오심을 경험했으며 5%의 환자는 이로 인해 약복용을 중단하였다. 비록 복합성 요실금 치료제로서 개발되었지만 복합성 요실금과 과민성방광 치료제로서의 역할이 기대된다.

### 8. Botulinum toxin

*Clostridium botulinum*에서 발견된 botulinum toxin (BTX)은 'Soluble N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein attachment protein receptor (SNARE)' 단백질 'SNAP-25'을 절단하여 콜린신경의 시냅스 전막에서 acetylcholine이 소포로부터 유리되는 것을 억제함으로써 신경 차단을 일으킨다. BTX에는 7가지 종류가 있으며 임상에서 사용되고 있는 것은 BTX-A이다. 여러 연구에서 신경인성 및 원발성 배뇨근 과반사에 대한 BTX-A 방광내 주입술의 효과가 입증되었다.<sup>86,87</sup> 부작용으로는 요폐가 드물게 보고된다. 적정 용량과 방광 내 주사 위치에 대해서는 연구가 계속 진행 중이다.<sup>88,89</sup> 초기에 BTX은 원심신경에 작용하는 것으로 생각하였지만 최근에는 주로 구심신경에 작용하는 것으로 생각하고 있다. Apostolidis 등<sup>90</sup>은 BTX-A가 acetylcholine뿐 아니라 ATP와 substance P의 유리를 저해하고, 구심 신경에서 퓨린성 수용체 (P2X3)와 TRPV1의 발현을 억제한다고 밝혔다. 이밖에 여러 신경 전달 물질들이 BTX-A의 작용과 연관된 것으로 알려지고 있다. 작용 기전에 대한 여러 연구 결과들을 뒷받침하는 근거들이 필요하지만 BTX-A는 약물치료에 반응하지 않는 과민성방광의 새로운 치료법으로 대두되고 있다.

### 과민성방광의 치료효과 판정

지난 10년간 환자가 보고하는 치료 성과 'patient-reported

outcomes (PRO)'에 대한 중요성이 강조되면서 다양한 설문지들이 개발되었다.<sup>91,92</sup> 하부 요로 증상 설문지들을 적절히 이용하는 것은 환자의 증상 파악과 치료 효과를 판정하는데 중요한 정보를 제공한다. 과민성방광 환자를 위한 설문은 크게 불편 지수 (bother score), 요절박, 삶의 질에 대한 것으로 나눌 수 있다. 불편 지수에 대한 설문에는 Overactive Bladder Questionnaire (OAB-q)의 첫 8문항으로 구성된 'OAB-q Symptom Bother Scale'과 OAB Bother Rating Scale 이라고도 불리는 'Primary OAB Symptom Questionnaire (POSQ)'가 있다. 새로운 정의에 따라 요절박이 과민성방광의 주 증상으로 여겨지면서 이것을 측정하는 것이 증상과 치료 효과 평가에 중요하다. 요절박은 빈뇨나 요실금과 달리 단순한 이차원적 평가로는 부족하다. 따라서 요절박의 유무나 횟수뿐 아니라 증상의 중증도가 함께 고려되어야 한다. 그러기 위해서 먼저 환자 스스로 정상적인 배뇨 욕구 'urge'와 비정상적인 요절박 'urgency'를 구분할 수 있어야 하며 요절박 정도를 환자가 이해하고 기술할 수 있어야 한다. 요절박 정도를 측정하는 설문에는 'urgency perception scale (UPS)', 'Indevus Urgency Severity Scale (IUSS)', 'Urinary Sensation Scale (USS)' 등이 있다. 삶의 질에 대한 설문에는 Overactive Bladder Questionnaire (OAB-q), King's Health Questionnaire (KHQ), Urge Incontinence Impact Questionnaire (Urge-IIQ) 등이 있다. OAB-q는 과민성방광 환자의 삶의 질을 측정하기 위해 고안된 설문으로 앞서 설명한 8개의 불편 지수와 25개의 삶의 질에 대한 평가 항목으로 구성된다. 항목을 19개로 줄인 OAB-q shortened form (SF)은 편리하게 사용할 수 있는 장점이 있다. 최근 한 연구에 의하면 OAB-q의 최소 유효 차이 (minimal importance difference: MID)는 10점인 것으로 나타났다. 앞으로 다양한 외국어 설문지들을 번역하고 한글판 설문지의 신뢰도 및 유효성을 입증하는 것이 과제이다.

#### 전립선비대증과 동반된 남성 과민성방광의 치료

여러 역학 조사 결과 남성의 과민성방광 유병률은 여성과 비슷하게 보고되고 있다. 전통적으로 남성 하부요로증상은 전립선 비대증과 관련하여 발생하는 것으로 생각되었다. 방광출구폐색이 지속되면 방광의 허혈과 콜라겐 침착, 배뇨근 활동의 변화 등으로 배뇨근 과활동성이나 저활동성 방광 등과 같은 방광기능부전이 동반된다. 한 연구에 의하면 요역동학검사상 방광출구폐색 환자의 50%에서 배뇨근 과활동성이 관찰되었다고 보고하였다. 그러나 방광출구폐색이 항상 배뇨근 과활동성의 원인으로 작용하지 않으며 다른 원인에 의해 배뇨근 과활동성이 발생할 수 있다. 실제로 상당수의 하부요로증상을 가지는 남성 환자에서 방광출

구폐색이 발견되지 않는다. 뿐만 아니라 전립선 절제술 후에도 약 절반 가량의 환자에서는 과민성방광이 소실되지 않는다. 따라서 전립선 비대증에만 초점을 두던 남성 과민성방광의 치료에도 변화가 필요하다. 전통적으로 전립선폐색이 있는 남성에서 항무스카린제는 급성요폐를 유발할 위험이 있어 금기 시 되어왔다. 그러나 최근 연구 결과, 대부분의 항무스카린제는 경쟁적 길항제로, 아세틸콜린이 과잉 분비되는 배뇨 시에는 항무스카린제의 효과가 감소하는 것으로 알려졌다. 따라서 항무스카린제를 고용량으로 사용하지 않은 이상 방광 수축력을 감소시킬 수 없으며, 배뇨압이나 최대요속을 감소시키지 않는다. 최근 여러 연구에서 남성 과민성방광환자들을 대상으로 한 항무스카린제의 유효성과 안전성이 입증되고 있다.<sup>93</sup> 그러나 항무스카린제는 의미있는 방광출구폐색이 있거나 배뇨근 수축력이 약한 환자에서는 배뇨증상을 악화시키거나 요폐를 일으킬 수 있기 때문에 단독 투여의 안정성은 완전히 입증되지 않았다. 이 문제점을 극복하기 위해서는 첫 치료로  $\alpha 1$ -아드레날린 작용제를 먼저 투여하여 방광출구폐색을 해결한 이후에 항무스카린제를 추가 투여하는 것이 바람직할 것이다. 또한, 배뇨근 수축력이 약한 환자의 경우 항무스카린제를 사용하면 증상이 악화되거나 요폐의 가능성이 있으므로 항무스카린제 사용을 고려하는 경우 요역동학검사를 시행하여 배뇨근 수축력을 평가하는 것이 필요하다. 실제 임상에서 요역동학검사를 시행할 수 없는 경우에는 요속과 배뇨 후 잔뇨량을 기준으로 치료원칙을 정하는 것이 도움이 된다. 배뇨 후 잔뇨량이 많거나 요속이 아주 낮은 경우에는 항무스카린제 사용 후 요폐의 가능성을 염두에 두고 세밀히 관찰하여야 한다. 또한 폐색이 심한 경우는 항무스카린제에 의한 요폐의 가능성이 있어 전립선비대증 수술 후 과민성방광을 치료하는 것이 바람직하다.

#### 난치성 과민성방광의 치료

과민성방광의 일차적 치료법은 행동치료와 약물치료이다. 이 두 가지 방법은 단독으로 사용하는 것보다 병용하는 것이 더 효과적이기 때문에 동시에, 혹은 단계적으로 병용하여 치료한다. 일반적으로 복합요법으로 50-80% 정도에서 요절박이 감소하고 절박성 요실금이 호전되는 것으로 알려져 있다. 하지만 요절박이 사라지거나 완전한 요자제에 이르지 못하여 치료 결과에 만족하지 않는 경우가 많고, 치료에 반응하지 않는 경우도 20-50% 정도이다. 이런 경우를 난치성 과민성방광이라 한다.

## 1. 신경조절술 (Neuromodulation)

1) 말초신경의 전기 및 자기장 자극: 말초신경을 자극하여 비정상적인 배뇨척수반사를 정상화 하는 것이 목적이며 배뇨근의 억제반사경로를 활성화한다. 자극의 위치는 천수신경, 음부신경, 경골신경 등이 이용되고 전기나 자기장으로 자극한다. 체외자기장자극법 (extracorporeal magnetic stimulation)은 비침습적이라는 장점이 있다. Choe 등<sup>94</sup>은 48명의 과민성방광 환자에게 체외자기장자극 치료를 시행하였는데, 치료 2주 후 약 69%의 환자에서 요절박이 소실되었으며 56%에서 빈뇨가, 50%에서 절박성 요실금이 소실되었다. 또한 이들 중 75% 이상은 효과가 최소 6개월 이상 지속되었다. 치료 효과는 여러 연구에서 입증되었으나 장기 치료 성적은 확실치 않다.

2) 천수 신경조절술 (Sacral neuromodulation): 1980년대 초부터 절박성 요실금의 치료로 천수 신경조절술이 연구되어 왔고 1981년 기존의 보존적인 치료에 반응하지 않는 환자를 대상으로 처음 시행되었다.<sup>95,96</sup> 최근에는 그 적응증이 요절박, 특발성 만성요폐, 골반통, 간질성방광염에까지 확대되고 있다. 천수신경을 자극함으로써 불안정한 신경반사를 억제하는 것이 치료의 목표이다. A-delta 유수신경섬유, 특히 S3를 자극함으로써 요도괄약근과 골반저를 강화시키고 배뇨근 반사를 억제하는 효과를 나타낸다. 동물실험 결과, 음부구심섬유 (pudendal afferent)를 자극했을 때 절전 부교감운동신경섬유 (parasympathetic pre-ganglionic motor neuron) 수준에서 천수배뇨반사를 억제함으로써 방광근에 대한 골반신경의 활동성이 억제되는 것을 관찰할 수 있었다. 또한 골반신경절 수준에서는 하복신경 (hypogastric nerve)이 활성화 되는 것을 관찰할 수 있었는데, 이는 사람에서 회음부를 자극할 때 방광의 활동성이 억제되는 기전과 유사하다. 최근에는 자가 유지력이 있는 tinned needle의 사용으로 시술이 간편해졌다. 또한 전통적으로 자극하던 천수신경보다 음부신경의 자극이 더 효과적이라는 주장도 있지만 이것 역시 환자 선정이 성공을 좌우하는 주요한 인자이다.<sup>97</sup> 일반적으로 기존 치료에 듣지 않는 과민성방광 환자에서 이 시술을 시행하였을 때 시술 후 1년에 80-90%, 4년에 53-60%의 성공이 보고되고 있으며 일부에서는 완전한 요자제 상태까지 도달하기도 하였다.<sup>98,99</sup> 합병증으로는 이식부위 통증으로 자극기를 제거한 경우와 전극 이동 등이 보고되었다. 일반적으로 장기 추적 시의 효과는 50-60% 정도로 예상되고 있다. 저자의 경우 테스트 자극을 시행한 환자 중 70%에서 50% 이상의 증상 호전이 있었고, 영구적 전기 자극기를 이식한 10명 환자에서 주간 배뇨 횟수는 평균 17회에서 11회로, 야간 배뇨 횟수는 4회에서 2회로 각각 감소하

였으며, 기능적 방광용적은 152ml에서 210ml로 모두 유의하게 증가하였다.<sup>100</sup> 특징적으로 골반 통증의 정도도 유의하게 개선되었다.

## 2. 수술적 치료

주로 신경인성이거나 원인 불명의 과민성방광에서 요절박이나 빈뇨, 절박성 요실금이 심한 경우 혹은 다른 치료에 내성이 있는 경우 방광삼각부의 구심성 신경을 파괴시켜 방광수축의 간격을 늘리거나 방광용적을 증가시키는 수술적 치료를 할 수 있다.

1) Bladder denervation procedure: 1950년대 Ingelman-Sundberg에 의하여 고안되었으며 하복부 신경총 (inferior hypogastric plexus)을 방광 주위의 광범위한 박리로 파괴하는 수술이다. 질을 통해 간편히 수술하는 변형된 Ingelman-Sundberg 술식에 의해 좋은 결과가 보고되고 있다. 수술 여부를 결정하기 위해서는 bupivacaine을 질전벽을 통해 방광삼각부 아래에 주사하고, 6-24시간 동안 절박성 요실금이 감소 혹은 소실되는지를 확인하는 술 전 검사가 필요하다. 방광삼각부 위치의 질전벽에 역 U 모양의 절개를 가하고 질상피와 방광주위 근막을 박리하여 분리시키는 방법이다. 이 수술의 결과는 지속적이어서 28명 환자에서 수술 후 44.1개월 동안 추적 관찰한 결과 68%에서 별다른 합병증 없이 요절박과 절박성 요실금이 완전 (54%) 혹은 부분적 (14%)으로 소실되었다.

2) 배뇨근절제술 (Detrusor myomectomy or autoaugmentation): 배뇨근절제술 혹은 자가 방광확대술은 방광의 점막층은 유지하면서 배뇨근을 제거하는 방법으로 인공적인 방광 계실을 형성하여 방광용적과 방광유수도를 증가시킨다. 또한 배뇨근을 제거함으로써 불수의적 방광수축의 강도와 빈도를 감소시킬 수 있다. 장을 이용하는 방광확대술에 비해 수술 시간과 회복기간이 짧은 장점이 있지만 수술 술기를 익히기가 어렵다는 단점이 있다. 술 후 환자의 주관적인 증상은 바로 호전되지만 점막으로 이루어진 계실은 3-6개월에 걸쳐 크기가 증가된다.

3) 방광확대술 (Augmentation cystoplasty): 방광의 용적을 늘려 요저장 능력을 증가시키는 것이 목적이다. 그러나 술 후 잔뇨가 많이 남기 때문에 자가도뇨를 요하는 경우가 많다. 치료성적이 높은 반면 합병증의 발생비율이 약 20% 정도로 높은 것이 단점이다. 초기 합병증으로 소장 누출, 봉합부 요누출, 소장 폐색, 장마비 등, 장기 합병증으로는 방광 결석, 고염소대사성산증, 소장 폐색, 비타민 B12 결핍, 방광 파열 등이 있다.



## 결론

요절박, 빈뇨, 절박성 요실금 등을 나타내는 과민성방광은 환자에게 일상 생활은 물론, 사회적 활동을 위축시키는 결과를 초래한다. 최근 환자가 느끼는 치료 성과가 중요시되면서 환자가 직접 작성하도록 고안된 다양한 종류의 설문들이 개발되어 진단과 치료에 이용되고 있다. 일차 치료는 약물요법과 행동요법이고, 병행 시 치료 효과를 극대화할 수 있다. 약물로는 항무스카린 약물이 주로 사용된다. 최근에는 운동신경계 및 감각신경계에 작용하는 약제들이 연구되고 있으며 작용수준에 따라서도 중추신경계나 말초신경계에 작용하는 약물에 대한 연구가 이루어지고 있다. 또한, 방광에 보다 선택적으로 작용하거나 부작용을 줄이는 약제 전달 방법과 투입 경로에 대한 연구도 지속되고 있다. 보존적 요법으로 치료되지 않는 과민성방광 환자는 요역동학검사를 시행하여 정확한 병인을 규명하는 것이 중요하다. 난치성 과민성방광 환자의 경우에는 BTX-A, resiniferatoxin 등의 방광주입술이나 신경조절술 등이 연구되고 있다.

## REFERENCES

- 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
- Hashim H, Abrams P. Is the bladder a reliable witness for predicting detrusor overactivity? *J Urol* 2006;175:191-4
- 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
- Brading AF. A myogenic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997;50:57-67
- Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. IV. Bladder outlet obstruction. *J Urol* 1993;150:1681-95
- Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. III. Detrusor overactivity. *J Urol* 1993;150:1668-80
- de Groat WC. A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997;50(6A Suppl):36-52
- Drake MJ, Mills IW, Gillespie JJ. Model of peripheral autonomous modules and a myovesical plexus in normal and overactive bladder function. *Lancet* 2001;358:401-3
- Zorn BH, Montgomery H, Pieper K, Gray M, Steers WD. Urinary incontinence and depression. *J Urol* 1999;162:82-4
- Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 2003;20:327-36
- Melville JL, Katon W, Lentz G, Miller J, Fenner D. Prevalence of comorbid psychiatric illness and its impact on symptom perception, quality of life, and functional status in women with urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:80-7
- Lee KS, Na YG, Dean-McKinney T, Klausner AP, Tuttle JB, Steers WD. Alterations in voiding frequency and cystometry in the clomipramine induced model of endogenous depression and reversal with fluoxetine. *J Urol* 2003;170:2067-71
- Ouslander JG. Management of overactive bladder. *N Engl J Med* 2004;350:786-99
- Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thuroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001;87:760-6
- Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, et al. 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;50:1306-14
- Komaroff AL, Fagioli LR, Doolittle TH, Gandek B, Gleit MA, Guerriero RT, et al. Health status in patients with chronic fatigue syndrome and in general population and disease comparison groups. *Am J Med* 1996;101:281-90
- Kelleher CJ, Reese PR, Pleil AM, Okano GJ. Health-related quality of life of patients receiving extended-release tolterodine for overactive bladder. *Am J Manag Care* 2002;8(19 Suppl):S608-15
- Liberman JN, Hunt TL, Stewart WF, Wein A, Zhou Z, Herzog AR, et al. Health-related quality of life among adults with symptoms of overactive bladder: results from a U.S. community-based survey. *Urology* 2001;57:1044-50
- Kobelt G. Economic considerations and outcome measurement in urge incontinence. *Urology* 1997;50(6A Suppl):100-7
- Brown JS, Posner SF, Stewart AL. Urge incontinence: new health-related quality of life measures. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:980-8
- DuBeau CE, Kiely DK, Resnick NM. Quality of life impact of urge incontinence in older persons: a new measure and conceptual structure. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:989-94
- Dugan E, Cohen SJ, Bland DR, Preisser JS, Davis CC, Suggs PK, et al. The association of depressive symptoms and urinary incontinence among older adults. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:413-6
- Steers WD, Lee KS. Depression and incontinence. *World J Urol* 2001;19:351-7
- Brown JS, Vittinghoff E, Wyman JF, Stone KL, Nevitt MC,

- Ensrud KE, et al. Urinary incontinence: does it increase risk for falls and fractures? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:721-5
25. Dmochowski RR, Sanders SW, Appell RA, Nitti VW, Davila GW. Bladder-health diaries: an assessment of 3-day vs 7-day entries. *BJU Int* 2005;96:1049-54
26. Marks LS, Dorey FJ, Macairan ML, Park C, deKernion JB. Three-dimensional ultrasound device for rapid determination of bladder volume. *Urology* 1997;50:341-8
27. Gormley EA, Griffiths DJ, McCracken PN, Harrison GM, McPhee MS. Effect of transurethral resection of the prostate on detrusor instability and urge incontinence in elderly males. *Neurourol Urodyn* 1993;12:445-53
28. Nitti VW, Raz S. Obstruction following anti-incontinence procedures: diagnosis and treatment with transvaginal urethrolisis. *J Urol* 1994;152:93-8
29. Goode PS. Behavioral and drug therapy for urinary incontinence. *Urology* 2004;63(3 Suppl 1):58-64
30. Song C, Park JT, Heo KO, Lee KS, Choo MS. Effects of bladder training and/or tolterodine in female patients with overactive bladder syndrome: a prospective, randomized study. *J Korean Med Sci* 2006;21:1060-3
31. Fantl JA, Wyman JF, McClish DK, Harkins SW, Elswick RK, Taylor JR, et al. Efficacy of bladder training in older women with urinary incontinence. *JAMA* 1991;265:609-13
32. Burgio KL, Goode PS, Locher JL, Umlauf MG, Roth DL, Richter HE, et al. Behavioral training with and without biofeedback in the treatment of urge incontinence in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2293-9
33. Burgio KL, Locher JL, Goode PS, Hardin JM, McDowell BJ, Dombrowski M, et al. Behavioral vs drug treatment for urge urinary incontinence in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1995-2000
34. Jarvis GJ, Millar DR. Controlled trial of bladder drill for detrusor instability. *Br Med J* 1980;281:1322-3
35. Andersson KE. Bladder activation: afferent mechanisms. *Urology* 2002;59(5 Suppl 1):43-50
36. Yoshida M, Inadome A, Murakami S, Miyamae K, Iwashita H, Otani M, et al. Effects of age and muscle stretching on acetylcholine release in isolated human bladder smooth muscle. *J Urol* 2002;167:40[abstract 160]
37. Diokno AC, Appell RA, Sand PK, Dmochowski RR, Gburek BM, Klimberg IW, et al. Prospective, randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of the extended-release formulations of oxybutynin and tolterodine for overactive bladder: results of the OPERA trial. *Mayo Clin Proc* 2003;78:687-95
38. Van Kerrebroeck P, Kreder K, Jonas U, Zinner N, Wein A. Tolterodine once-daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of the overactive bladder. *Urology* 2001;57:414-21
39. Wiedemann A, Fusgen I, Hauri D. New aspects of therapy with trospium chloride for urge incontinence. *Eur J Geriatrics* 2002;3:41
40. Rovner ES. Trospium chloride in the management of overactive bladder. *Drugs* 2004;64:2433-46
41. Haab F, Stewart L, Dwyer P. Darifenacin, an M3 selective receptor antagonist, is an effective and well-tolerated once-daily treatment for overactive bladder. *Eur Urol* 2004;45:420-9
42. Chapple CR. Darifenacin: a novel M3 muscarinic selective receptor antagonist for the treatment of overactive bladder. *Expert Opin Investig Drugs* 2004;13:1493-500
43. Chapple C, Dubeau C, Ebinger U, Rebeda L, Viegas A. Darifenacin treatment of patients  $\geq 65$  years with overactive bladder: results of a randomized, controlled, 12-week trial. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2347-58
44. Smith CM, Wallis RM. Characterisation of [3H]-darifenacin as a novel radioligand for the study of muscarinic M3 receptors. *J Recept Signal Transduct Res* 1997;17:177-84
45. Chapple CR, Arano P, Bosch JL, De Ridder D, Kramer AE, Ridder AM. Solifenacin appears effective and well tolerated in patients with symptomatic idiopathic detrusor overactivity in a placebo- and tolterodine-controlled phase 2 dose-finding study. *BJU Int* 2004;93:71-7
46. Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, Toozs-Hobson P, Warnack W, Drogendijk T, et al. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial. *Eur Urol* 2005;48:464-70
47. Ekstrom B, Andersson KE, Mattiasson A. Urodynamic effects of intravesical instillation of atropine and phentolamine in patients with detrusor hyperactivity. *J Urol* 1993;149:155-8
48. Enskat R, Deane CN, Glickman S. Systemic effects of intravesical atropine sulphate. *BJU Int* 2001;87:613-6
49. Lose G, Nørgaard JP. Intravesical oxybutynin for treating incontinence resulting from an overactive detrusor. *BJU Int* 2001;87:767-73
50. 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
51. 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
52. Appell RA, Chancellor MB, Zobrist RH, Thomas H, Sanders SW. Pharmacokinetics, metabolism, and saliva output during transdermal and extended-release oral oxybutynin administration in healthy subjects. *Mayo Clin Proc* 2003;78:696-702
53. Chancellor MB, Appell RA, Sathyan G, Gupta SK. A comparison of the effects on saliva output of oxybutynin chloride and tolterodine tartrate. *Clin Ther* 2001;23:753-60
54. Dmochowski RR, Sand PK, Zinner NR, Gittelman MC, Davila GW, Sanders SW. Comparative efficacy and safety of transdermal oxybutynin and oral tolterodine versus placebo in

- previously treated patients with urge and mixed urinary incontinence. *Urology* 2003;62:237-42
55. Dmochowski RR, Davila GW, Zinner NR, Gittelman MC, Saltzstein DR, Lyttle S, et al. Efficacy and safety of transdermal oxybutynin in patients with urge and mixed urinary incontinence. *J Urol* 2002;168:580-6
  56. Haruno A. Inhibitory effects of propiverine hydrochloride on the agonist-induced or spontaneous contractions of various isolated muscle preparations. *Arzneimittelforschung* 1992;42: 815-7
  57. Tokuno H, Chowdhury JU, Tomita T. Inhibitory effects of propiverine on rat and guinea-pig urinary bladder muscle. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1993;348:659-62
  58. Dorschner W, Stolzenburg JU, Griebenow R, Halaska M, Schubert G, Murtz G, et al. Efficacy and cardiac safety of propiverine in elderly patients - a double-blind, placebo-controlled clinical study. *Eur Urol* 2000;37:702-8
  59. Oka M, Kimura Y, Itoh Y, Sasaki Y, Taniguchi N, Ukai Y, et al. Brain pertussis toxin-sensitive G proteins are involved in the flavoxate hydrochloride-induced suppression of the micturition reflex in rats. *Brain Res* 1996;727:91-8
  60. Chapple C, Khullar V, Gabriel Z, Dooley JA. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2005;48:5-26
  61. Choo MS, Song C, Kim JH, Choi JB, Lee JY, Chung BS, et al. Changes in overactive bladder symptoms after discontinuation of successful 3-month treatment with an antimuscarinic agent: a prospective trial. *J Urol* 2005;174:201-4
  62. Maggi CA, Borsini F, Lecci A, Giuliani S, Meli P, Gragnani L, et al. Effect of acute or chronic administration of imipramine on spinal and supraspinal micturition reflexes in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1989;248:278-85
  63. Glazener CM, Evans JH, Peto RE. Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD002117
  64. Giardina EG, Bigger JT Jr, Glassman AH, Perel JM, Kantor SJ. The electrocardiographic and antiarrhythmic effects of imipramine hydrochloride at therapeutic plasma concentrations. *Circulation* 1979;60:1045-52
  65. Castleden CM, Duffin HM, Gulati RS. Double-blind study of imipramine and placebo for incontinence due to bladder instability. *Age Ageing* 1986;15:299-303
  66. Hunsballe JM, Djurhuus JC. Clinical options for imipramine in the management of urinary incontinence. *Urol Res* 2001;29: 118-25
  67. Darblade B, Behr-Roussel D, Oger S, Hieble JP, Leuret T, Gorny D, et al. Effects of potassium channel modulators on human detrusor smooth muscle myogenic phasic contractile activity: potential therapeutic targets for overactive bladder. *Urology* 2006;68:442-8
  68. Tertyshnikova S, Knox RJ, Plym MJ, Thalody G, Griffin C, Neelands T, et al. BL-1249 [(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl)-[2-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amine]: a putative potassium channel opener with bladder-relaxant properties. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;313:250-9
  69. Schwinn DA, Price PR. Molecular pharmacology of human  $\alpha 1$ -adrenergic receptors: unique features of the  $\alpha 1$ -subtype. *Eur Urol* 1999;36(Suppl 1):7-10
  70. Ohtake A, Ukai M, Saitoh C, Sonoda R, Noguchi Y, Okutsu H, et al. Effect of tamsulosin on spontaneous bladder contraction in conscious rats with bladder outlet obstruction: comparison with effect on intraurethral pressure. *Eur J Pharmacol* 2006;545:185-91
  71. Tatemichi S, Akiyama K, Kobayashi M, Yamazaki Y, Yokoyama O, Urano T. A selective  $\alpha 1A$ -adrenoceptor antagonist inhibits detrusor overactivity in a rat model of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2006;176:1236-41
  72. Trevisani M, Campi B, Gatti R, Andre E, Materazzi S, Nicoletti P, et al. The influence of  $\alpha 1$ -adrenoreceptors on neuropeptide release from primary sensory neurons of the lower urinary tract. *Eur Urol* 2007;52:901-8
  73. Yokoyama O, Yusup A, Oyama N, Aoki Y, Miwa Y, Akino H. Improvement in bladder storage function by tamsulosin depends on suppression of C-fiber urethral afferent activity in rats. *J Urol* 2007;177:771-5
  74. Yamanishi T, Yasuda K, Kitahara S, Nakai H, Yoshida K, Iizuka H. Effects of 138-355, a  $\beta 3$ -adrenoceptor selective agonist, on relaxation of the human detrusor muscle in vitro. *Neurourol Urodyn* 2006;25:815-9
  75. Biers SM, Reynard JM, Brading AF. The effects of a new selective  $\beta 3$ -adrenoceptor agonist (GW427353) on spontaneous activity and detrusor relaxation in human bladder. *BJU Int* 2006;98:1310-4
  76. 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;99:669-73
  77. Green SA, Alon A, Ianus J, McNaughton KS, Tozzi CA, Reiss TF. Efficacy and safety of a neurokinin-1 receptor antagonist in postmenopausal women with overactive bladder with urge urinary incontinence. *J Urol* 2006;176:2535-40
  78. Cardozo LD, Stanton SL, Robinson H, Hole D. Evaluation of flurbiprofen in detrusor instability. *Br Med J* 1980;280:281-2
  79. Palmer J. Report of a double-blind crossover study of flurbiprofen and placebo in detrusor instability. *J Int Med Res* 1983;11(Suppl 2):11-7
  80. Liu L, Mansfield KJ, Kristiana I, Vaux KJ, Millard RJ, Burcher E. The molecular basis of urgency: regional difference of vanilloid receptor expression in the human urinary bladder. *Neurourol Urodyn* 2007;26:433-8
  81. Ishizuka O, Mattiasson A, Andersson KE. Urodynamic effects of intravesical resiniferatoxin and capsaicin in conscious rats with and without outflow obstruction. *J Urol* 1995;154:611-6
  82. Kuo HC, Liu HT, Yang WC. Therapeutic effect of multiple resiniferatoxin intravesical instillations in patients with refrac-

- tory detrusor overactivity: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Urol* 2006;176:641-5
83. Apostolidis A, Gonzales GE, Fowler CJ. Effect of intravesical Resiniferatoxin (RTX) on lower urinary tract symptoms, urodynamic parameters, and quality of life of patients with urodynamic increased bladder sensation. *Eur Urol* 2006;50:1299-305
84. Andrade EL, Ferreira J, Andre E, Calixto JB. Contractile mechanisms coupled to TRPA1 receptor activation in rat urinary bladder. *Biochem Pharmacol* 2006;72:104-14
85. Dmochowski RR. Duloxetine: a summary of published clinical experience. *Rev Urol* 2004;6(Suppl 3):S56-63
86. de Miguel F, Chancellor MB. [Pittsburgh experience with botulinum toxin A injection]. *Actas Urol Esp* 2006;30:310-4
87. Karsenty G, Reitz A, Lindemann G, Boy S, Schurch B. Persistence of therapeutic effect after repeated injections of botulinum toxin type A to treat incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Urology* 2006;68:1193-7
88. Lucioni A, Rapp DE, Gong EM, Fedunok P, Bales GT. Intravesical botulinum type A toxin injection in patients with overactive bladder: trigone versus trigone-sparing injection. *Can J Urol* 2006;13:3291-5
89. Ruffion A, Capelle O, Paparel P, Leriche B, Leriche A, Grise P. What is the optimum dose of type A botulinum toxin for treating neurogenic bladder overactivity? *BJU Int* 2006;97: 1030-4
90. 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;49:644-50
91. Coyne KS, Tubaro A, Brubaker L, Bavendam T. Development and validation of patient-reported outcomes measures for overactive bladder: a review of concepts. *Urology* 2006;68:9-16
92. Brubaker L, Chapple C, Coyne KS, Kopp Z. Patient-reported outcomes in overactive bladder: importance for determining clinical effectiveness of treatment. *Urology* 2006;68:3-8
93. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296: 2319-28
94. Choe JH, Choo MS, Lee KS. Symptom change in women with overactive bladder after extracorporeal magnetic stimulation: a prospective trial. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007;18:875-80
95. Schmidt RA. Advances in genitourinary neurostimulation. *Neurosurgery* 1986;19:1041-4
96. Tanagho EA, Schmidt RA. Electrical stimulation in the clinical management of the neurogenic bladder. *J Urol* 1988;140:1331-9
97. Seif C, van der Horst C, Naumann CM, Junemann KP, Bosch R, Buller J, et al. [Pudendal nerve stimulation therapy of the overactive bladder - an alternative to sacral neuromodulation?]. *Aktuelle Urol* 2005;36:234-8
98. Oerlemans DJ, van Kerrebroeck PE. Sacral nerve stimulation for neuromodulation of the lower urinary tract. *Neurourol Urodyn* 2007; [Epub ahead of print]
99. Shaker HS, Hassouna M. Sacral nerve root neuromodulation: an effective treatment for refractory urge incontinence. *J Urol* 1998;159:1516-9
100. Chung JW, Han DH, Lee KS. Efficacy and safety of sacral neuromodulation (interstim) for the treatment of refractory overactive bladder symptoms and chronic pelvic pain. *Korean J Urol* 2007;48:701-5