

## 간질성 방광염에서 염증반응으로 인한 요로점막의 변화

최 훈, 배재현

고려대학교 의과대학 비뇨기과학교실

### Urothelial Changes by Inflammation in Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome

Hoon Choi, Jae Hyun Bae

Department of Urology, Korea University Ansan Hospital, Korea University College of Medicine, Ansan, Korea

Bladder pain syndrome/interstitial cystitis (BPS/IC) is a chronic disease. Symptoms of IC are often exacerbated by bladder filling and are associated with various urinary symptoms. IC is diagnosed by exclusion steps for differentiation from other confusable diseases. The pathophysiology and etiology of BPS/IC is not completely understood. IC is generally assumed to involve changes in the bladder wall as well as alterations in both structural abnormality of pain processing and its modulation. Alterations of the bladder wall at the molecular and structural levels in urothelium along with their adjacent structures have been observed in human patients. Bladder nerves, urothelial cells, and smooth muscles are likely to play an important role through active communication with the immune and inflammatory systems. This review provides recent information on patients with PBS/IC and their abnormalities within the bladder.

**Keywords:** Intersitital cystitis; Urothelium; Inflammation

**Received:** 21 March, 2013

**Revised:** 14 April, 2013

**Accepted:** 15 April, 2013

**Correspondence to:** Jae Hyun Bae

Department of Urology, Korea University Ansan Hospital, Korea University College of Medicine, 123, Jeokgeum-ro, Danwon-gu, Ansan 425-707, Korea  
Tel: +82-31-412-5190, Fax: +82-31-412-5194  
E-mail: urobae@genetherapy.or.kr

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Copyright © 2013, Korean Association of Urogenital Tract Infection and Inflammation. All rights reserved.  
© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## 서 론

간질성 방광염/방광통증 증후군(interstitial cystitis/painful bladder syndrome)은 빈뇨, 요급, 만성 골반통을 통증으로 하는 질환으로, 원인이 될만한 명확한 방광의 병변이 없는 것이 특징이다.<sup>1</sup>

간질성 방광염의 정의, 진단기준에 있어서 여러 임상자들은 많은 혼동이 있었는데 지금까지 많은 노력과 연구들이 있었지만 아직도 어느 것 하나 명확히 규정된 것이 없으며 지속적으로 변화가 있었기 때문이다. 동반된 증상군을 일컫는 방광통증 증후군은 일반적으로 방광의 충만과 연관된 치골상부의 통증

성 불편감으로 요로감염이나 다른 명백한 병인이 없어야 하고, 주간 및 야간 빈뇨를 호소하는 경우로 정의하며, 간질성 방광염은 구상화 병변(glomerulation)과 Hurner 궤양과 같은 특징적인 방광경 소견과 비만세포 군집의 조직학적 소견을 가진 경우를 말한다. 간질성 방광염에 대해 다른 질환이 배제되면 임상적 증상으로 진단을 내릴 수 있다는 의견도 있으나, 조직학적인 소견이나 특징적인 방광경의 소견이 꼭 있어야 한다고 주장하는 의견도 있으며, 아예 간질성 방광염을 조직/방광경 소견이 있는 간질성 방광염과 그렇지 않은 간질성 방광염으로 구별하여 설명하는 사람들도 있다.

최근까지 International Continence Society (ICS)의 정의가

가장 널리 사용되고 있다. ICS에서는 방광통증 증후군이란 방광이 찰 때 발생하는 치골상방 통증이 빈뇨와 같은 다른 증상을 동반하면서 다른 특별한 기질적 원인이나 염증성 질환이 없을 때로 정의하였다.<sup>2</sup> 이후 National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Disease (NIDDK)에서 1987년과 1988년에 진단기준을 제시한 바 있지만 임상적 증상과는 너무 맞지 않는 엄격한 기준을 제시하여 논란의 여지가 많았다. 주로 다른 질환의 배제에 의해 진단되며 임상적으로 방광 자극 증상, 방광경 소견 및 요류역동학적 검사 등으로 진단하였는데 이 기준으로 연구를 진행한 경우 임상적으로 간질성 방광염으로 진단된 269명의 환자를 후향적으로 조사한 결과 60% 이상이 NIDDK 진단기준에 부합되지 않았다는 보고가 있다.<sup>3</sup> European Society for the Study of Interstitial Cystitis (ESSIC)에서는 방광통증 증후군이 있는 환자들을 일련의 도식을 따라 분류하고, 이를 기준으로 환자를 세분화하였는데 bladder pain syndrome (BPS)이란 용어를 사용하기로 하고, 급박뇨나 빈뇨와 같은 배뇨증상이 적어도 하나 이상 동반하며 방광과 관련된 만성 골반통증, 압박 또는 불편감이 있을 때 진단하는 것으로 규정하였다. BPS와 혼동될 수 있는 질환들을 진단하거나 배제할 수 있는 방법들을 통해 다른 질환들을 배제하고 BPS로 진단되면 수압확장술에 따른 방광경검사 소견과 방광조직검사 소견에 따라 분류할 것을 권유하였다.<sup>4</sup>

어떤 정의법을 사용할지 아직까지 모든 의사들이 동의할 수 있는 보편화된 방법이 결정되어 있지 않은 상태이고 그러므로 진단에 따른 치료적인 접근에도 한계가 있는 것이 사실이다. 따라서 간질성 방광염의 발생률은 조사한 국가와 사용된 진단기준에 따라 다소 차이가 있는데 미국 통계는 100,000명당 60명의 발병률을 보고하였으며, 유럽에서는 100,000명당 18명, 일본에서는 100,000명당 3-4명 정도로 알려져 있다.<sup>5</sup>

일반적으로 간질성 방광염의 90%는 여성에게 이환된다. 간질성 방광염 환자들은 과거 산부인과적 수술을 받았거나 요도감염증의 과거력이 있는 경우가 많으며, 어렸을 때 방광에 문제가 있었을 가능성이 10-12배 정도 높다. 염증성 장질환, 근막증후군, 아토피, 알러지, 전신홍반성낭창 등 여러 만성질환과 동반되어 나타나기도 하며, 불안증, 우울증, 적응장애 등의 정신과적 문제와도 관련이 있다고 알려져 있는데 결혼상태나 가족규모, 남성파트너의 숫자, 교육정도, 산과력 등은 발생률에 영향을 주지 않는 것으로 되어있고, 발생연령은 평균 40세이지만 아이들에서도 보고된 바 있다. 유전되는 질환은 아니지만 가족력은 있을 수가 있는데 일란성 쌍둥이에서 이란성 쌍둥이보다 더 발생률이 높다는 설도 있다.<sup>5,6</sup>

## 본 론

요는 일부 독성으로 볼 수 있는 대사물을 포함하고 고삼투압

성이므로 방광이행상피의 비투과성은 방광의 보호에 중요하다. 이러한 요로상피의 비투과성에 대한 기본적인 방어기전은 요로상피를 덮는 점액층과 요로상피의 tight junction에 의한 것으로 알려져 있는데, 이러한 요로상피의 비투과성은 방광 표면에 박테리아가 정착하는 것을 방해하고 점막상피를 가로 질러 방광 점막하층과 배뇨근층으로 요중 물질의 유입을 막는데 중요하다.<sup>7</sup>

방광점막 투과성에 대한 연구들에서, 방광상피를 독성 또는 화학성 자극제인 산이나 아세트산 등의 물질이나 방광의 폐색 등에 의해 직접적으로 손상이 가해진 경우 요중 물질의 방광벽 내로 투과되는 것을 확인할 수 있었다.<sup>8</sup>

간질성 방광염의 병인론은 명확히 이해되고 있지 않지만 현재로서는 여러 인자들이 복합적으로 관여하는 것으로 생각하고 있다. 간질성 방광염의 원인으로서 지지를 받고 있는 이론들은 방광 점막상피의 손상과 그에 따른 투과성의 변화로 인해 배뇨근과 배뇨근신경세포의 손상에 기인한다는 설과 요 혹은 방광의 동형항체 혹은 요의 이형항체에 대한 면역기전에 의해 유발되는 염증반응이라는 설이라는 복합설이 가장 많은 지지를 받고 있다.<sup>9,10</sup>

감염, 혈관 투과성 변화, 자가면역이상, 방광점막의 변성 및 방광점막에 대한 독성물질, 그리고 정신과적 문제점 등이 여러 가지 가설을 통해 원인으로 설명되고 있는데 여러 가지 원인이 고려되고 있는 만큼 병의 과정이나 임상 증상, 치료에 대한 반응 등도 개인차가 심하다.

현 시점에서 가장 왕성하게 연구가 진행되어 있고 또한 많은 관심이 집중되어 추후에 좀더 많은 과학적 규명이 이루어질 것으로 보이는 가설에 대해 집중적으로 조명해 보고자 한다.

### 1. 자가 면역/염증

최근 간질성 방광염에 대한 연구는 다양한 염증반응에 의한 매개 물질과 그에 따른 세포의 증식(proliferation)과 고사(apoptosis)와 관련되어 진행되고 있는 추세이다. 만성염증이란 암이나 심혈관질환, 비만이나 당뇨병뿐만 아니라 치매, 간질성 방광염 등에 동반되는 조직의 지속적인 염증 반응인데 일련의 연구들은 대체로 염증반응에 증가되는 여러 가지 생체 인자들과 그에 따른 면역반응들에 초점이 맞춰져 있다.

일련의 면역 반응과 관련하여 간질성 방광염이 자가 면역기전과 관련되어 있다는 보고는 지속적으로 있어왔다. 자가 면역과 관련하여 질병과의 연관성들을 규정 짓는데 가장 중요한 점은 면역 반응의 주체가 되는 T세포나 B세포의 발현과 증상과의 연관성이며 더불어 병적으로 확진할 수 있는 열쇠가 되는 항체의 발현이나 기존에 알려진 면역질환들과의 연관성 등을 확인하거나 표적 기관에 림프구 침윤의 확인, 면역억제 치료에 반응하는 소견 등으로 볼 수 있다.<sup>11,12</sup> 이러한 의미에서

보면 간질성 방광염이 자가 면역질환과 연관성이 높다는 증거는 그다지 명확하지는 않다.

일부에서는 항핵항체(antinuclear antibody)가 증가된 상황에서 염증이 없고 다른 병변이 없으며 스테로이드치료에 반응하는 경우를 들어 자가면역 질환과의 연관성을 설명하기도 하며,<sup>11</sup> 간질성 방광염에서 대표적인 자가면역 질환인 Sjögren syndrome 환자에서와 유사한 항핵항체들이 나타나는 점을 들어 자가면역 기전과의 연관성을 추측하였다.<sup>12</sup> 면역반응의 일부인 보체계(complement system)의 활성화도 보고되고 있다.<sup>13</sup>

좀 더 직접적인 증거들로서 Silk<sup>14</sup>는 20명의 간질성 방광염 환자에서 9명(45%)이 혈청에 방광항체(antibladder antibody)의 존재를 보고하였고, Jokinen 등<sup>15</sup>도 간질성 방광염 환자의 85%에서 항핵항체가 증가함을 보고하였다. 하지만 이러한 증가와 환자의 증상과의 연관성은 증명되지 못했다. 26명의 환자를 대상으로 연구에서는 65%의 간질성 방광염 환자에서 비특이성 항체(non-organ-specific antibody)가 나타난 반면 정상군에서는 36%에서 나타났으며, 방광항체가 75%의 간질성 방광염 환자에서 나타난 반면 정상군에서는 40%에서 나타났다. 특이하게도 궤양성 간질성 방광염 환자에서 T세포와 B세포의 응집현상과 더불어 억제 T세포(suppressor T Cell)의 감소가 나타났으며 말초혈액에서 면역글로블린 분비성 B세포(secretory-Ig-positive B cell) 및 활성화된 림프구의 증가가 나타났는데 이는 간질성 방광염에 있어서 부분적으로 면역반응이 간질성 방광염의 발병기전에 관련되어 있음을 반증하는 것으로 보여진다.<sup>16</sup>

방광벽의 층간에도 면역반응의 차이가 보였는데 간질성 방광염 환자에서 방광벽의 전층에 걸쳐 CD4 T세포가 유의하게 증가한 소견을 보였다는 보고도 있으나 점막고유층(lamina propria)에만 이러한 소견이 발견되고 정상군의 전층과 간질성 방광염 환자의 요상피세포층에서는 CD8 T세포가 CD4 T세포보다 많은 소견이 발견되었다. 이 결과로 미루어 볼 때 요상피세포층은 면역반응과 관련된 일련의 발병 과정에 직접적으로 연루되어 있지는 않아 유발 시점이 되는 근원지는 아닐 것으로 추정하는 근거로 삼을 수 있는 결과로 해석할 수 있겠다.<sup>17</sup>

염증과 면역 반응과의 연관 관계에 관련된 연구들도 많았는데 대표적으로 염증반응 시에 증가되는 tumor necrosis factor (TNF)나 interleukin (IL)-6 또는 IL-8 등의 cytokine과 C-reactive protein (CRP) 등이 언급되고 있다.<sup>18</sup> 이중 TNF-alpha는 수용체에 결합되어 국소반응을 일으킬 경우 방광 상피의 여러 염증 반응을 매개할 뿐 아니라 세포들의 고사(세포사멸)에 이르게 하는데 그 분자 생물학적 기전을 보면 TNF-alpha는 미토콘드리아의 전사(transcription) 과정을 억제하여 미토콘드리아의 기능 부전을 일으키고 세포 고사를 유도한다. 요세포막이

항상성을 잃게 되면 요세포의 부조화가 생기고 이러한 일련의 과정은 암과 마찬가지로 간질성 방광염에서도 관찰되는 것으로 보고되고 있다.<sup>19,20</sup>

동물실험을 통해서도 감염된 비장세포를 주입 면역전달(adoptive transfer) 후에 75%에서 항원 유발성 방광염(antigen induced cystitis)을 확인하였는데 배뇨근 내에 비만세포가 증가함도 보고하였다.<sup>21</sup>

이러한 면역 반응을 매개하는 치료로 면역억제제 치료가 시도되고 있는데 T세포 활동의 억제와 cytokine의 분비 억제를 통해 효과를 발휘하며 간질성 방광염 환자 11명 중 10명에서 효과가 있었다고 보고하였다.<sup>22</sup> 새로운 면역억제제인 suplatost tosylate의 경우도 치료 후 방광용적의 변화뿐 아니라 증상의 호전을 가져 왔고 면역반응과 관련된 수치가 호전되는 양상을 보여주어 면역학적 측면과 간질성 방광염의 또 다른 연관 가능성을 보여주었다. 그러나 부작용이 있을 수 있기 때문에 아직까지는 시험적으로만 적용되고 있고 적용중도 불명확한 단계이므로 추후 좀 더 많은 연구가 이루어져야 치료적 가능성을 보여 줄 수 있으리라 생각된다.<sup>23</sup>

종합적으로 보았을 때 자가 면역반응 및 염증 반응은 간질성 방광염에 있어서 원인적인 측면보다는 병의 진행과정에 관련성이 있을 것으로 생각하는 것이 타당하리라 생각되고 그러한 의미에서 충분히 임상적으로 적용 가능한 측면이 밝혀지리라 생각한다. 하지만 아직까지 간질성 방광염과의 직접적인 연관성은 아직까지 미흡한 상태이므로 다각적인 접근으로 좀 더 많은 사실이 밝혀져야 명확해질 것이다.

## 2. 비만세포 침식

비만세포는 간질성 방광염과의 연관 관계에 대해 가장 많이 연구가 이루어진 구조물이다. 비만세포는 여러 가지 면역학적 반응에 관련되어 있으며 혈관형성과 상처치유, 골생성 및 종양 조직에 대한 생체의 반응과정에 깊이 관여하는 신체 내에서 수수께끼 같은 세포로 알려져 있는데 간질성 방광염에서는 병리학적 진행과정에 관여되어 있을 것으로 추정되고 있으며 특징적인 표지자로서 진단과 치료 과정을 판단하는 인자로까지 이용되고 있다.<sup>24,26</sup> Bade 등<sup>24</sup>에 의하면 네덜란드 비뇨기과 의사의 90%가 비만세포를 간질성 방광염의 진단기준으로 적용하고있으나, Dundore 등<sup>25</sup>은 간질성 방광염에서 비만세포지수의 증가는 진단기준으로 가치가 없는 것으로 보고하였다.

이처럼 다양한 의견이 존재하지만 대체로 근래까지 거의 대부분의 연구에서 간질성 방광염 환자의 방광근에서 비만세포의 수가 증가됨을 보고하고 있다. Larsen 등<sup>26</sup>은 방광근의 비만세포지수 28 cells/mm<sup>2</sup> 이상인 경우를 간질성 방광염의 진단적 특징이라고 제시하였으며 Sant와 Theoharides<sup>27</sup>는 간질성 방광염에서 비만세포지수 34 cells/mm<sup>2</sup>와 대조군에서는

1 cells/mm<sup>2</sup>의 비만세포지수를 보고하였다.

또한 Theoharides<sup>28</sup>는 간질성 방광염에서 33.8 cells/mm<sup>2</sup>의 비만세포지수와 대조군에서 9.9 cells/mm<sup>2</sup>의 비만세포지수를 보이므로 간질성 방광염에서 비만세포지수의 증가가 진단적 가치를 가진다고 발표하였다.

비만세포와 간질성 방광염과의 관련성은 전자현미경으로 확인한 경우 neuropeptides를 가지는 감각신경섬유와 비만세포가 아주 근접하여 있는 점과 비만세포의 활성화에 의하여 분비된 histamine이 증식된 말초신경을 자극할 수 있다는 점으로 설명된다.<sup>29,30</sup>

비만세포는 제1형 과민반응과 관련이 깊은데 특정 항원에 대하여 IgE가 생성되고 비만세포의 수용체에 감작됨으로써 탈과립이 생성되는 것으로 알려져 있다. 이러한 자극에는 아세틸콜린, 양극성 단백질, 화학 물질, 조영제뿐 아니라 다양한 종류의 사이토카인, 아편류 약물, 항알레르기 약물 등이 있으며 운동이나 호르몬도 영향을 준다.

특이한 점은 요상피세포에는 정상적으로 일반적인 염증반응의 일부로서 비만세포가 관찰되는데 간질성 방광염에 있어서는 방광 근육층에서도 이러한 침윤이 발견됨으로써 질환의 특징적으로 나타나는 양상이라 판단할 수 있는 점이다. 추가적으로 이러한 침윤이 요상피나 방광 고유층에도 관찰되는 경우는 상피층을 넘나드는 비만세포의 침윤이 있는 경우로서 케양성 간질성 방광염에서 더 높다는 연구가 있다. 반대로 비케양성 간질성 방광염의 경우 이러한 소견이 적는데 이러한 비만세포의 침습 정도는 생리적 반응이나 세포의 분비 정도와 관련되어 질병의 활성도와도 관련 있을 것으로 생각된다.<sup>31</sup> 따라서 비만세포를 통한 간질성 방광 진단에 있어서 방광조직을 생검할 때 방광심부 근육층까지 포함하여 생검하는 것이 필요하며, 이는 시술자의 숙련도에 따라 차이를 보이기 때문에 주의를 기울여야 한다. 또한 비만세포의 특수 고정 및 염색 등의 기술적인 부분에 대한 것뿐만 아니라 비만세포의 탈과립화 여부 및 활성화 여부를 판별하여 측정하는 것이 필요하다. 그러나 이는 광학현미경으로 관찰되지 않고 전자현미경으로 보아야만 이러한 비만세포의 활성화까지 포함한 판별이 가능하므로 비만세포를 통한 간질성 방광염의 진단 시 반드시 유념해야 한다.<sup>24</sup> 간질성 방광염에서 활성화된 비만세포에서 주된 매개물질로 분비된 histamine은 통증, 충혈, 혈관확장, 염증 및 섬유화 반응을 일으키고 궁극적으로 신경섬유의 증식으로 이어질 수 있다. 일련의 자극으로 인해 간질성 방광염 환자의 방광상피 세포막 내 glycosaminoglycan (GAG) layer에 결함이 생기고 미세분자들이 세포막을 통하여 세포간질로 이동할 수 있게 되며 이 분자들이 감각신경을 탈분극시키고, 세포막을 통해 potassium 이온이 확산되어 계속적으로 신경말단을 자극하여 통증을 유발시키는 것이다.<sup>32</sup>

만성적인 histamine 노출은 배뇨근의 수축력 저하와도 관련

이 있다고 보고되고 있다. 심지어 비만세포가 침투된 장의 일부를 이용한 방광확장술의 경우는 좀더 많은 통증과 수술 후 실패율이 유의하게 높다고도 보고하고 있다.<sup>33</sup> 이외에도 탈과립화된 비만세포에서는 leukotriene, prostaglandin 등도 분비되는데 이들에 대한 생화학적 연구에 대한 보고도 발표되고 있다.<sup>34</sup>

그렇다면 비만세포에서 나오는 물질들이 간질성 방광염의 진단에 사용될 수 있을 것인가를 생각해 볼 수 있는데 방광조직 검사에서뿐 아니라 방광 세척액에서의 histamine 증가가 간질성 방광염에서 유의하게 높다는 보고가 있으며 그의 주요 대사 물질인 1,4-methylimidazole acetic acid이나 methyl-histamine 등이 소변에서 더 많이 배출된다는 연구가 있어 진단에 간접적으로 사용될 수 있을 것으로 생각된다.<sup>35</sup> 비만세포와 관련된 일련의 생체학적 변화에 있어서 호르몬의 역할이 일부 관여되어 있다고도 여겨지는데 이는 간질성 방광염의 역학상 여성이 남자보다 10배 가까이 많이 발생하는 점과도 관련이 있다. 이러한 맥락으로 진행된 연구에서 실제로 에스트로겐이 비만세포의 탈과립을 촉진한다고 밝혀졌고 에스트로겐 수용체와 프로게스테론 수용체의 불균형으로 인하여 발생한다는 사실이 보고되면서 점차 그 신빙성이 높아지고 있는 추세이다.<sup>36</sup>

이렇게 비만세포의 탈과립시 분비되는 histamine 등의 통각 물질을 억제하기 위해 항히스타민제의 치료가 시도되었다. 항히스타민제인 hydroxyzine으로 간질성 방광염 환자를 치료한 결과 40%에서 증상의 호전을 보였으나 이후 진행된 추가연구에서는 의미있는 효과를 보이지 못하였는데,<sup>37</sup> 이러한 임상 결과는 비만세포와 그와 관련된 일련의 생체 반응들이 간질성 방광염에 있어서 주된 원인으로 추정할 수 있는 근거에 결핍되어 있다고 있다. 하지만 한 달간 cimetidine으로 치료한 경우 66%에서 증상이 호전되었다는 보고도 있어 임상적인 효과 쪽으로는 아직 정확한 결론은 내어지지 않은 상태로 보여진다.<sup>38</sup>

비만세포는 방광의 신경조직, 혈관조직 및 림프절, 근육층에 광범위하게 존재하고 그 기능적 역할이 무궁무진할 정도로 생각되고 있는 신비한 세포이다. 따라서 간질성 방광염에 있어서 비만세포와의 연관성은 신경학적, 면역학적, 내분비학적 측면 등 다각도에서 해석이 가능하여 그 범위가 넓기 때문에 단편적인 해석을 내리는 것은 매우 선부를 수 있다. 하지만 비만세포가 간질성 방광염의 병태생리에 직·간접적으로 관여하고 있음은 현재까지 이루어져 있는 연구들에서도 규명되어 있으며 앞으로도 많은 부분이 밝혀질 것이라 생각한다.

### 3. 신경생물학

Neuropeptide는 구심성(afferent) 신경계의 통각 기능의 중간 매개체로 주로 작용하는 단백질들이다. 만성적인 자극에

의해 이러한 신경계 관련 물질들과 그 수용체는 지속적인 변화를 일으키고 결국 만성적인 병적 상태의 중요한 원인 매개체가 된다. 이러한 현상을 ‘trigger neurogenic inflammation’이라 하는데 신경계 특히 통각에 작용하여 substance P, neurokinin A, calcitonin gene-related protein과 같은 neuropeptide가 분비되고 혈관 투과성이 증대되면서 백혈구 등 세포의 응집과 조직 부종 등의 변화를 일으켜서 신경계에 지속적인 자극을 일으키는 현상을 뜻한다.<sup>39</sup> 간질성 방광염과 관련하여 방광에 있어서의 이러한 변화는 배뇨근 반사와 관련된 구심성 신경계보다는 주로 작은 직경의 감각계 신경에서 일어나며 neurogenic inflammation이라는 병적 현상을 야기시킨다. 이러한 현상을 반영하는 병리학적 소견은 조직 검사상 신경 성장인자(nerve growth factor)들이 유의하게 많이 발현되는 것이다.<sup>40</sup>

특이한 것은 이러한 신경증식이 유난하게 교감 신경계(sympathetic)의 활성화에 두드러지게 나타나는 점이다. Hohenfellner 등<sup>41</sup>은 간질성 방광염에 있어서 vasoactive intestinal polypeptide, neuropeptide Y, Neuropeptide Y (NPY) 활성화도의 변화와 소변내 catecholamine의 증가 및 신경 내 tyrosine hydroxylase 면역활성도 증가 등 교감신경계 활성화와 관련된 소견들이 나타남을 보고하였다.

이러한 교감계통의 활성화 증가는 반사성 교감신경 위축증(reflex sympathetic dystrophy)에서 나타나는 과도한 신경계 활성화에 의한 혈관과다 수축 및 조직 경색, 통각 역치의 비정상적 변화 등의 병리기전과 유사하다. 이와 관련하여 요부 교감 신경절 차단술(lumbar sympathetic block)을 시행한 경우 간질성 방광염 환자의 증상 및 통증 개선이 이루어졌다는 보고가 있어 이러한 가설은 어느 정도 신빙성을 가지고 있는 것으로 받아들여지고 있다.

그럼에도 불구하고 이러한 신경학적인 변화는 아직까지 제대로 학문적으로 정립되어 있지는 못하며 과다한 혈관 수축으로 인한 방광 내 허혈(ischemia)로 인하여 방광의 과활동성과 배뇨수축능의 감소 정도가 동물 모델에서 규명된 정도이다.

Neurotrophin은 이러한 neuropeptide들 중 간단하게 요중에서 검출할 수 있는 물질을 일컫는데 요상피세포와 방광벽의 평활근, 비만세포 등에서 생성된다.<sup>42</sup> 스트레스나 알레르기, 천식, 자가면역 질환에서 증가할 수 있는 것으로 알려져 있는데 방광벽의 감각신경의 푸린계 수용체의 역치를 떨어뜨려 방광벽이 쉽게 흥분될 수 있게 한다. 이렇게 떨어진 감각 역치로 인하여 자극증상을 동반하는 간질성 방광염이 발생하는 것으로 알려져 있다.<sup>43</sup>

성장인자 또한 비슷한 맥락에서 다뤄지고 있다 간질성 방광염 환자들의 소변에서 정상군보다 방광상피세포들의 증식이 억제된 소견이 관찰되었고 heparin-binding epidermal growth factor (Hb-EGF)가 정상보다 감소되어 있었다고 알려

져 있는데, 대표적인 수술적 치료인 수압확장술은 소변에서의 Hb-EGF를 증가시키고, 항증식 인자들은 감소시키는 효과를 보여준다는 보고가 있다.<sup>44</sup> 나아가 수압확장술은 간질성 방광염의 방광에 미세혈관화를 조장한다는 연구결과도 있었으며, 방광표면에 손상을 입혀 mucin을 증가시키고, 점막하 부종을 일으키면서 미세 혈관들의 밀도를 의미있게 감소시킨다는 결과도 보여주었다.<sup>45</sup>

뿐만 아니라, antiproliferative factor (APF)와 glycoprotein-51 (GP-51)에 간질성 방광염의 진단 표식자로 많은 의미를 두고 있다.<sup>46</sup> 그 외에도  $\alpha$ -fetoprotein, Tamm-Horsfall protein (THP), 방광 표면인자(bladder surface factor)와 같은 단백질을 대한 보고들도 있다.<sup>46,47</sup>

소변 내에 존재하는 독성 물질로부터 방광점막을 보호하는 작용을 하는 합성제제로써 투여 시 방광점막층을 보호하는 약이 개발되어 위약군들보다 유의한 효과를 보였으며 이러한 가설을 바탕으로 한 치료가 효과적인 것으로 입증되고 있다.<sup>48</sup>

간질성 방광염에서의 신경생물학적 접근은 교감 신경계통의 과활성이라는 기본 변화와 더불어 방광 혈류량의 변화와 그에 따른 표면 단백질의 변화에까지 광범위한 소인을 포함한다. 기본적으로 간질성 방광염 환자의 주된 증상이 통증에 관련되어 있다고 보았을 때 임상적으로 만성통증과 관련되어 있는 신경 생물학적 접근은 간질성 방광염 환자의 치료에 또 다른 접근 방향이 될 것이라 생각된다.

## 결론

간질성 방광염의 병인으로 설명되고 있는 여러 가지 염증성, 면역학적 매개체들의 변화로 인한 정상적인 방광의 구조적 기능적 변화는 다양한 자극성 물질들에 의해 촉발된 상피세포 보호벽의 변화와 신호체계의 변화들에 의해 일어난다.

간질성 방광염은 아직까지 명백한 병태 생리가 밝혀져 있지 않으며, 진단 기준 역시 아직 논란의 여지가 있는 질환이다. 환자들은 다양한 임상 증상을 경험하고 점진적으로 나빠질 수 있으며 초기에는 환자가 이 질환을 가지고 있는지 확인하는 것조차 어려움이 있을 수 있으므로 치료는 더욱 어렵다. 간질성 방광염의 특징인 다요인성 원인에 의한 질병이라는 측면에서 다양한 치료가 진행되어 왔지만 기본적인 병태 생리가 방광 점막의 변화에 있으므로 이 질환의 진단과 치료에 있어서 다른 측면보다 방광 점막을 다루는 연구와 그에 따른 진단 및 치료법의 변화가 가장 많을 것으로 생각한다. 본문에서 다룬 것처럼 간질성 방광염의 점막변화의 중심이 되는 염증반응과 그에 따른 자가 면역반응, 비만 세포침윤 및 신경생물학적 변화에 따른 혈관 및 점막 투과성 변화 등은 각각 따로 이루어지고 진행되는 개별적인 병리기전이라기 보다는 톱니바퀴처럼 서로 엮물려서 순차적으로 확산되는 복합적이고 다인적인

관계의 인자들이라 생각한다. 다시 말해 방광 세포벽의 손실과 그에 의한 방광벽 투과성의 변화, 또 그에 따른 방광의 반응성의 변화는 기본적으로 다양한 염증성 매개체들의 병적인 변화와 이를 감지하는 신경의 병적인 변화, 또 그에 관련된 자극성 증상의 악화에 의한 것이며 간질성 방광염에서의 이러한 방광 점막 변화에 관해서는 앞으로도 꾸준히 연구될 것으로 생각된다.

앞으로도 간질성 방광염을 치유하기 위한 노력은 계속될 것이며 그 핵심이 되는 기전을 이해하기 위해 기존에 이루어진 연구 위에 덧붙여져 앞으로도 지속적인 노력이 기울여진다면 아직까지는 요원한 간질성 방광염의 완치가 언젠가 이루어지는 날도 올 것이다.

## REFERENCES

- Dell JR. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome: appropriate diagnosis and management. *J Womens Health (Larchmt)* 2007;16:1181-7.
- Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al; Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-78.
- Hanno PM, Landis JR, Matthews-Cook Y, Kusek J, Nyberg L Jr. The diagnosis of interstitial cystitis revisited: lessons learned from the National Institutes of Health Interstitial Cystitis Database study. *J Urol* 1999;161:553-7.
- van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Dahi LK, et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol* 2008;53:60-7.
- Curhan GC, Speizer FE, Hunter DJ, Curhan SG, Stampfer MJ. Epidemiology of interstitial cystitis: a population based study. *J Urol* 1999;161:549-52.
- Warren JW, Keay SK, Meyers D, Xu J. Concordance of interstitial cystitis in monozygotic and dizygotic twin pairs. *Urology* 2001; 57(6 Suppl 1):22-5.
- Kim YS, Longhurst PA, Wein AJ, Levin RM. Effects of sensitization on female guinea pig urinary bladder function: in vivo and in vitro studies. *J Urol* 1991;146:454-7.
- Parsons CL, Lilly JD, Stein P. Epithelial dysfunction in nonbacterial cystitis (interstitial cystitis). *J Urol* 1991;145:732-5.
- Lilly JD, Parsons CL. Bladder surface glycosaminoglycans is a human epithelial permeability barrier. *Surg Gynecol Obstet* 1990;171:493-6.
- Holm-Bentzen M, Lose G. Pathology and pathogenesis of interstitial cystitis. *Urology* 1987;29(4 Suppl):8-13.
- Oravisto KJ. Interstitial cystitis as an autoimmune disease. A review. *Eur Urol* 1980;6:10-3.
- Leppilahti M, Tammela TL, Huhtala H, Kiilholma P, Leppilahti K, Auvinen A. Interstitial cystitis-like urinary symptoms among patients with Sjögren's syndrome: a population-based study in Finland. *Am J Med* 2003;115:62-5.
- Hanno P, Levin RM, Monson FC, Teuscher C, Zhou ZZ, Ruggieri M, et al. Diagnosis of interstitial cystitis. *J Urol* 1990;143:278-81.
- Silk MR. Bladder antibodies in interstitial cystitis. *J Urol* 1970; 103:307-9.
- Jokinen EJ, Alfthan OS, Oravisto KJ. Antitissue antibodies in interstitial cystitis. *Clin Exp Immunol* 1972;11:333-9.
- Harrington DS, Fall M, Johansson SL. Interstitial cystitis: bladder mucosa lymphocyte immunophenotyping and peripheral blood flow cytometry analysis. *J Urol* 1990;144:868-71.
- MacDermott JP, Miller CH, Levy N, Stone AR. Cellular immunity in interstitial cystitis. *J Urol* 1991;145:274-8.
- Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm* 2005;2005:273-9.
- Cai B, Chang SH, Becker EB, Bonni A, Xia Z. p38 MAP kinase mediates apoptosis through phosphorylation of BimEL at Ser-65. *J Biol Chem* 2006;281:25215-22.
- Ambrosino C, Nebreda AR. Cell cycle regulation by p38 MAP kinases. *Biol Cell* 2001;93:47-51.
- Bullock AD, Becich MJ, Klutke CG, Ratliff TL. Experimental autoimmune cystitis: a potential murine model for ulcerative interstitial cystitis. *J Urol* 1992;148:1951-6.
- Sairanen J, Tammela TL, Leppilahti M, Multanen M, Paananen I, Lehtoranta K, et al. Cyclosporine A and pentosan polysulfate sodium for the treatment of interstitial cystitis: a randomized comparative study. *J Urol* 2005;174:2235-8.
- Ueda T, Tamaki M, Ogawa O, Yamauchi T, Yoshimura N. Improvement of interstitial cystitis symptoms and problems that developed during treatment with oral IPD-1151T. *J Urol* 2000; 164:1917-20.
- Bade JJ, Rijcken B, Mensink HJ. Interstitial cystitis in the Netherlands: prevalence, diagnostic criteria and therapeutic preferences. *J Urol* 1995;154:2035-7; discussion 2037-8.
- Dundore PA, Schwartz AM, Semerjian H. Mast cell counts are not useful in the diagnosis of nonulcerative interstitial cystitis. *J Urol* 1996;155:885-7.
- Larsen S, Thompson SA, Hald T, Barnard RJ, Gilpin CJ, Dixon JS, et al. Mast cells in interstitial cystitis. *Br J Urol* 1982;54:283-6.
- Sant GR, Theoharides TC. The role of the mast cell in interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 1994;21:41-53.
- Theoharides TC. Mast cells: the immune gate to the brain. *Life Sci* 1990;46:607-17.
- Stead RH, Dixon ME, Bramwell NH, Riddell RH, Bienenstock J. Mast cells are closely apposed to nerves in the human gastrointestinal mucosa. *Gastroenterology* 1989;97:575-85.
- Dimitriadou V, Buzzi MG, Moskowitz MA, Theoharides TC.

- Trigeminal sensory fiber stimulation induces morphological changes reflecting secretion in rat dura mater mast cells. *Neuroscience* 1991;44:97-112.
31. Aldenborg F, Fall M, Enerbäck L. Proliferation and transepithelial migration of mucosal mast cells in interstitial cystitis. *Immunology* 1986;58:411-6.
32. Bouchelouche K, Horn T, Nordling J, Larsen S, Hald T. The action of cysteinyl-leukotrienes on intracellular calcium mobilization in human detrusor myocytes. *BJU Int* 2001;87:690-6.
33. Pang X, Sant G, Theoharides TC. Altered expression of bladder mast cell growth factor receptor (c-kit) in interstitial cystitis. *Urology* 1998;51:939-44.
34. Feltis JT, Perez-Marrero R, Emerson LE. Increased mast cells of the bladder in suspected cases of interstitial cystitis: a possible disease marker. *J Urol* 1987;138:42-3.
35. Serel TA, Soyupek S, Candir O. Association between mast cells and bladder carcinoma. *Urol Int* 2004;72:299-302.
36. Letourneau R, Pang X, Sant GR, Theoharides TC. Intragranular activation of bladder mast cells and their association with nerve processes in interstitial cystitis. *Br J Urol* 1996;77:41-54.
37. Sant GR, Probert KJ, Hanno PM, Burks D, Culkin D, Diokno AC, et al; Interstitial Cystitis Clinical Trials Group. A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. *J Urol* 2003;170:810-5.
38. Seshadri P, Emerson L, Morales A. Cimetidine in the treatment of interstitial cystitis. *Urology* 1994;44:614-6.
39. Elbadawi AE, Light JK. Distinctive ultrastructural pathology of nonulcerative interstitial cystitis: new observations and their potential significance in pathogenesis. *Urol Int* 1996;56:137-62.
40. Lowe EM, Anand P, Terenghi G, Williams-Chestnut RE, Sinicropi DV, Osborne JL. Increased nerve growth factor levels in the urinary bladder of women with idiopathic sensory urgency and interstitial cystitis. *Br J Urol* 1997;79:572-7.
41. Hohenfellner M, Nunes L, Schmidt RA, Lampel A, Thüroff JW, Tanagho EA. Interstitial cystitis: increased sympathetic innervation and related neuropeptide synthesis. *J Urol* 1992;147:587-91.
42. Bonini S, Lambiase A, Bonini S, Levi-Schaffer F, Aloe L. Nerve growth factor: an important molecule in allergic inflammation and tissue remodelling. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;118:159-62.
43. Steers WD, Tuttle JB. Mechanisms of disease: the role of nerve growth factor in the pathophysiology of bladder disorders. *Nat Clin Pract Urol* 2006;3:101-10.
44. Chai TC, Zhang CO, Shoenfelt JL, Johnson HW Jr, Warren JW, Keay S. Bladder stretch alters urinary heparin-binding epidermal growth factor and antiproliferative factor in patients with interstitial cystitis. *J Urol* 2000;163:1440-4.
45. Rosamilia A, Cann L, Scurry J, Rogers P, Dwyer P. Bladder microvasculature and the effects of hydrodistention in interstitial cystitis. *Urology* 2001;57(6 Suppl 1):132.
46. Wilkinson DR, Erickson AD. Urinary and serologic markers for interstitial cystitis: an update. *Curr Urol Rep* 2006;7:414-22.
47. Keay SK, Szekely Z, Conrads TP, Veenstra TD, Barchi JJ Jr, Zhang CO, et al. An antiproliferative factor from interstitial cystitis patients is a frizzled 8 protein-related sialoglycopeptide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:11803-8.
48. Nickel JC, Barkin J, Forrest J, Mosbaugh PG, Hernandez-Graulau J, Kaufman D, et al; Elmiron Study Group. Randomized, double-blind, dose-ranging study of pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis. *Urology* 2005;65:654-8.