

Association between Voiding Dysfunction and Depression

Jung Woo Lee, Hong Sang Moon

Department of Urology, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Depressive disorders have an overall incidence of 2-15%, and are among the most common mental illnesses. Depression is currently considered to be the fourth leading cause of premature death or disability, and it is expected to become the second leading cause of disease burden by 2020. It is closely related with the pathogenesis of many chronic diseases. Recently, some studies have shown the correlation of depressive disorders with lower urinary tract symptoms (LUTS) caused by benign prostatic hypertrophy, overactive bladder and other urological diseases. It is still unknown exactly what mechanism is the link between concomitant depression and LUTS, however differences in levels of antidiuretic hormone, inflammatory cytokines, phosphodiesterase isoenzyme and serotonin have been identified in patients suffering from depressive symptoms with LUTS. Numerous cross sectional studies and prospective cohort epidemiological investigations performed around the world have failed to demonstrate a clear causative mechanism for the relationship due to various limitations. Concomitant depression with LUTS creates a vicious cycle of suffering that significantly lowers the quality of life for patients. Further research is warranted to prevent progression of disease and improve the clinical outcome for patients with LUTS and associated depressive disorder.

Key Words: Depression; Lower Urinary Tract Symptoms; Socioeconomic Factors

Correspondence to: Hong Sang Moon
우471-701, 경기도 구리시 경춘로 153,
한양대학교 구리병원 비뇨기과
Department of Urology, Hanyang
University Guri Hospital,
153 Gyeongchun-ro, Guri 471-701, Korea
Tel: +82-31-560-2374
Fax: +82-31-560-2370
E-mail: moonuro@hanyang.ac.kr

Received 20 February 2014

Revised 8 April 2014

Accepted 13 April 2014

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.

서론

우울증은 가장 흔한 정신의학 질환 중 하나에 속하며, 자살과의 연관성 때문에 세계 보건복지 정책의 주된 관심사이다[1]. 우울증의 발생률은 2-15%로 알려져 있고, National Institute of Mental Health 기관의 조사 결과에 따르면 미국인의 16.5%가 평생 동안 최소한 한번의 우울증을 겪는다고 보고하였다[2,3]. 국내에서 229,595명을 대상으로 시행한 단면적 역학연구에서는 우울증상을 보이는 피험자가 전체의 11%를 차지했으며, 우울증은 3.7%가 확인되었다[4]. 우울증은 조기 사망과 신체 장애를 유발하는 원인 질환 중 4위를 차지하고 있고, 2020년에는 2위로 상승할 것으로 예상된다[5]. 우울증은 급

성 질환이 아니고 환자의 병식이 높지 않기 때문에 선별이 어려운 단점이 있고, 단기간에 치료할 수 없는 어려움이 있다. 우울증은 자살을 유발할 수 있기 때문에 개인 파괴적인 영향을 나타낼 뿐만 아니라, 가정 및 사회에도 연쇄적인 사회 경제적 문제점을 일으킬 수 있기 때문에 예방이 중요하다. 이와 같이 우울증은 질환 자체로 문제가 끝나지 않고 주변에 대한 파급효과가 큰 것을 알 수 있다.

또한 우울증은 만성 질환과의 연관성도 높은 것으로 알려져 있는데 만성 폐쇄성 폐질환, 염증성 장 질환, 관절염, 천식, 당뇨병, 암, 심근 경색 및 심부전 등의 다양한 만성질환의 병태생리에도 중요한 역할을 한다고 밝혀졌다[6-8]. 현재 우울증과 만성질환과의 인과 관계를 밝히기 위해서 다양한 연구가 진행되고 있으나, 최근까지

명백한 관계를 밝히지 못하고 있었다. 그러나 최근의 몇몇 연구에서 심혈관 질환이나 암에 의해서 발생한 우울증은 다시 그 질환들을 악화시키는 결과를 보이는 것을 확인할 수 있었는데[9,10] 이 연구 결과에 의하면 우울증과 만성 질환은 계속해서 악순환을 그리는 것을 추측할 수 있다.

만성 질환 중에서 비뇨기와 영역에서는 만성적인 하부요로 증상이 우울증과 관련이 있다는 연구 결과들이 보고되고 있고, 그 연관성을 밝히려고 노력하고 있다. 하부요로 증상은 전립선 비대증에 의해서 유발될 수도 있으며, 과민성 방광염 또는 기타 하부요로의 이상으로 유발될 수 있으며, 삶의 질에 큰 영향을 끼친다. 최근에 여러 증상의 하부요로 증상뿐만 아니라 과민성 방광염이 우울증과 의미 있는 상관관계를 보인다는 연구도 많이 발표되고 있다. 특이한 점은 몇몇의 연구에서 하부요로 증상이 통풍, 고혈압, 협심증 및 당뇨병과 같은 만성질환보다 삶의 질에 더욱 큰 영향을 끼친다고 보고하였다[11,12]. 따라서, 저자는 삶의 질에 밀접한 하부요로 증상과 우울증에 대한 연구들을 문헌 고찰을 통해 알아보고자 한다.

본 론

1. 우울증과 하부요로 증상과 연관된 체내물질

1) 항이뇨 호르몬(antidiuretic hormone)

하부요로 증상들 중에서 우울증과 밀접한 관련이 있는 대표적인 증상이 야간뇨이다. 전립선 비대증으로부터 야간뇨는 수면 장애를 유발하여 삶의 질을 떨어뜨릴 수 있기 때문에 전 세계 남성의 우울증상의 주된 원인으로 손꼽히고 있다[13]. 대부분의 우울증 환자는 항이뇨 호르몬이 체내에 높은 수준으로 유지되고 있으나, 야간에는 정상 수준 이하로 감소한다[14]. 항이뇨 호르몬의 불균형이 결국에는 야간뇨를 유발하고, 2차적으로 우울증상을 유발하는 결과를 가져온다. 그러나 다른 연구에서는 우울증 자체가 야간뇨의 빈도를 증가시킬 수 있다고 보고하였다[15].

2) Inflammatory cytokines

몇몇 연구에서 우울증상이 있는 환자들에게서 혈중 염증 표지자가 의미 있는 증가를 보이는 것을 발견했다. 예를 들면, C-reactive 단백, interleukin-6와 tumor necrosis factor- α 등이 우울증이 있는 환자의 혈중에서 증가되었다[16-18]. 따라서 염증 자체가 우울증의 병태생리학적 기전에 일정 부분 기여하는 것을 알 수 있다[19]. 염증 표지자는 다양한 염증질환에서도 증가되므로, 염증성 질환이 우울증상을 유발할 수 있는 것을 추론할 수 있지만, 최근 연구 결과를 보면 양방향성이라는 근거가 제시되고 있다[19]. 염증반응은 전립선 비대증 병인에도 일부 기여한다는 발표도 있어서[20,21], 전립선 비대증과 우울증의 관계를 밝힐 수 있는 하나의 근거로 제시되고 있다.

3) Phosphodiesterase (PDE) isoenzyme

유전적인 배경도 우울증의 한 원인으로 제기되고 있다. Phosphodiesterase isoenzyme은 하부요로 증상과 발기부전에 큰 역할을 담당하는데, 우울증상 발현에도 기여한다. 하부요로 증상에는 PDE11A, 우울증상에는 PDE9A, PED11A가 영향을 미치는데, 우울증상과 배뇨증상을 동시에 보이는 대부분의 히스패닉계 미국인은 PDE9A/PDE11A의 polymorphism을 갖고 있다[22]. 추후 유전형질 선별검사에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 생각한다.

4) Monoamines (serotonin)

Steers 등은 세로토닌(5-HT) 합성에 기저 장애가 있는 일부 환자에서 우울증과 함께 배뇨장애를 보였다고 하였으며, 세로토닌 합성 과정의 변화나 이상 작용을 보이는 경우 우울증이 병발할 가능성이 있고, 하부요로 증상이나 과민성 방광염 발생 위험도가 높다고 보고하였다[23]. 세로토닌과 그 산물을 이용한 동물 실험들을 통해서 세로토닌이 배뇨에 미치는 연관성에 대한 근거는 밝혀져 있다[24].

5) 기타 연구 결과

Adrenergic tone의 증가가 우울증상 및 배뇨증상 장애를 보인다는 연구 결과가 있으며[20], corticotropin releasing factor (CRF) 경로가 스트레스로 인한 우울증상에 변화를 가져오고 배뇨증상의 변화도 유발한다는 연구 결과도 있다[25]. 이와 같이 우울증상과 하부요로 증상의 관계를 밝히려는 동물 실험 또는 임상 연구가 진행되고 있으나, 아직까지 정확한 원인 물질은 밝혀지지 않고 있으며, 두 증상 간의 인과관계를 밝히는 데 한계점을 보이고 있다.

2. 하부요로 증상과 우울증상 간의 임상 연구

1) 하부요로 증상과 우울증상 간의 관계

우울증과 하부요로 증상 모두 고령 인구의 삶의 질을 떨어뜨리는 대표적인 질환이며, 몇몇 연구를 통해서 이들의 관련성도 밝혀지고 있다. 따라서 지금까지 연구된 결과들을 중심으로 우울증과 하부요로 증상의 상관성에 대해서 알아보겠다. 중국에서 시행한 남성 2,000명을 대상으로 한 대규모 전향적 코호트 연구에서 하부요로 증상이 심할수록 우울증의 발생 위험도가 높아진다는 결과가 발표되었다[26]. 이들은 15-item chinese version of the geriatric depression scale (GDS) 설문조사를 이용해 9점 이상일 경우 우울증이 있는 군으로 정의하였고, 국제 전립선 증상 점수와 비교하였다. 중등도의 하부요로 증상이 있는 군(국제 전립선 증상 점수가 8-19점)보다 국제 전립선 증상 점수가 20점 이상인 경우에서 우울증상 발생의 상대적 위험도가 증가하였다. 백인, 흑인, 히스패닉 인종을 대상으로 한 대규모 단면 연구 결과 모든 인종에서 하부요로 증상과 우울증상이 강한 상관관계($P < 0.01$)를 보였다[27]. 이 연구

들의 한계점은 우울증상과 하부요로 증상의 상호 직접적인 인과관계를 정확히 밝힐 수 없다는 것이다. Johnson 등은 우울증과 배뇨증상의 중증도의 상관관계를 살펴보는 코호트 연구를 진행하였으며, 분석 결과 우울증으로 분류된 그룹이 비우울증 그룹보다 배뇨증상에 대한 점수가 156% 높았다. 중증 하부요로 증상을 겪는 우울증 그룹은 비우울증 그룹과 비슷한 정도의 배뇨증상을 경험하더라도 그들보다 3배의 고통을 체감한다고 보고하였다($P=0.028$). 전립선 비대증이 그 질환으로 발생한 하부요로 증상으로 인해서 우울증을 유발하지만, 다음으로 우울증이 배뇨증상을 실제 병적인 상태보다 더 중증으로 자각하기 때문에 병을 더욱 악화시킨다고 결론 내리고 있다[28].

2) 하부요로 증상과 자살충동

우울증이 진행되면 극단적인 선택으로 자살을 선택할 확률이 높아진다. 자살은 개인적인 문제 이상으로 파급효과가 커서 사회적으로 큰 문제가 될 소지가 있다. 하부요로 증상, 우울증과 자살에 대한 생각에 대한 단면연구에서 하부요로 증상 중에서 지연뇨, 잔뇨감, 야간뇨에 대한 증상을 중점적으로 조사하였으며, 하부요로 증상이 심할수록 우울증의 정도가 심해졌고($P \text{ trend} < 0.001$), 자살에 대한 생각도 증가하였다($P \text{ trend} = 0.004$) [29].

3) 개별적인 하부요로 증상과 우울증상

Rom 등은 673명의 지원자를 대상으로 설문지를 이용하여 단면조사를 하였고, 하부요로 증상을 자극증상과 폐색증상으로 구분하여 우울증상과의 관계를 비교 분석하였으며, 또한 각각의 국제전립선 증상 점수 항목에 대한 분석을 시행하였다[30]. 자극증상과 폐색증상 모두 우울증상이 없는 군에 비해서 우울증상을 보이는 집단에서 통계적으로 유의하게 높은 상관관계를 보였다. 그러나 두 배뇨증상 집단 간의 큰 차이는 찾을 수 없었다. 개별적인 국제전립선 증상 점수 각각의 항목들도 점수가 높아질수록 우울증상과의 상관관계가 높아지는 것을 확인할 수 있었으나, 특별히 우울증상을 예측할 수 있는 인자는 없었다.

Johnson 등의 연구에 의하면 야간뇨에 따른 우울증상의 발현에 차이를 보인다고 한다[31]. 5회 이상의 야간뇨를 보이는 환자는 6.5배의 우울증 발생 위험도가 증가한다고 하였다. 야간뇨는 수면 이후 2회 이상 배뇨를 위해서 잠에서 깨는 것으로 정의하고, 50세 이상일 때 22-38%, 70세 이상일 때 29-55%의 유병률을 보인다[32,33]. 야간뇨는 밤새 수면을 방해하여 삶의 질을 떨어뜨리고, 다른 만성질환의 유병률을 높이고 교통사고뿐만 아니라 일의 능률을 떨어뜨리는 등 정신 건강에 악영향을 끼치는 것으로 알려져 있다[34,35]. Tampere Aging Male Urologic Study (TAMUS) 연구에서 우울증상이 야간뇨에 미치는 영향에 대한 결과를 분석하였다[36]. 경도의 우울증상을 보이는 집단은 중등도 이상의 야간뇨가 발병할 위험도가 3배 높

았으며, 중증의 우울증상을 보이는 경우에는 6.7배의 위험도를 보였다. 그들은 우울증상이 수면 박탈효과가 있기 때문에 야간에 깨어 있는 시간이 증가하고 그 시간에 배뇨하는 횟수의 증가가 야간뇨의 횟수가 증가된 것처럼 측정되었을 가능성도 제시하였다.

국내에서 392명을 대상으로 시행한 korean longitudinal study on health and aging (KLoSHA) 연구에 의하면, 국제 전립선 증상 점수 항목 중에서 절박뇨만이 유일한 우울증의 위험인자라고 하였으며, 절박뇨는 과민성 방광염의 주된 증상이고, 위의 연구와 같은 상관관계를 보이므로 우울증상을 유발할 가능성이 있다고 보고하였다[37]. 절박뇨 점수가 1점 증가하면 우울증 발생 위험도가 1.33배 증가하는 것으로 보고하였다. 절박뇨, 절박성 요실금, 야간뇨 등의 다양한 하부요로 증상을 나타내는 과민성 방광은 우울증상 발현과 높은 상관관계를 보이는 것으로 보고되었다[38].

결론

하부요로 증상과 우울증상은 복합적인 인자들이 작용하기 때문에 상호 인과관계는 뚜렷이 밝혀지지 않은 한계점이 아직까지 존재한다. 두 증상과 연관된 체내 호르몬, 염증 표지자 등이 보고되고 있으나 아직 밝혀지지 않은 부분들이 많고, 하부요로 증상과 우울증의 연관에 대한 연구 논문들도 많지 않다. 그러나 현재까지 보고된 연구 결과를 확인해보면 두 증상 모두 정신 건강을 악화시키면서 삶의 질을 떨어뜨리고, 서로 밀접한 악영향을 끼친다는 것을 알 수 있다. 두 증상 간의 명백한 인과 관계를 밝힐 수 있거나 두 증상을 연결해 줄 수 있는 연결고리가 입증된다면 치료 방향에도 변화를 줄 수 있을 것이다. 하부요로 증상은 복합적인 원인에 의해서 발생하고 우울증상과의 상호작용으로 악화될 수 있으므로, 하부요로 증상이 있는 환자를 평가할 때 우울증상에 대한 선별 검사도 함께 시행되어야 할 것이다. 또한, 배뇨증상에 대한 치료뿐만 아니라 심신의 안정을 위해서 심리적인 치료도 포괄적으로 시행해야 할 것으로 생각한다.

REFERENCES

- Bertolote JM, Fleischmann A, De Leo D, Wasserman D. Psychiatric diagnoses and suicide: revisiting the evidence. *Crisis* 2004;25:147-55.
- Ayuso-Mateos JL, Vazquez-Barquero JL, Dowrick C, Lehtinen V, Dalgard OS, Casey P, et al. Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study. *Br J Psychiatry* 2001;179:308-16.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:593-602.
- Oh DH, Kim SA, Lee HY, Seo JY, Choi BY, Nam JH. Prevalence and correlates of depressive symptoms in Korean adults: results of a 2009 Korean community health survey. *J Korean Med Sci* 2013;28:128-35.

5. Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease, 1990-2020. *Nat Med* 1998;4:1241-3.
6. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* 2007;370:851-8.
7. Archer J, Hutchison I, Korszun A. Mood and malignancy: head and neck cancer and depression. *J Oral Pathol Med* 2008;37:255-70.
8. Sobel RM, Markov D. The impact of anxiety and mood disorders on physical disease: the worried not-so-well. *Curr Psychiatry Rep* 2005;7:206-12.
9. Lippi G, Montagnana M, Favaloro EJ, Franchini M. Mental depression and cardiovascular disease: a multifaceted, bidirectional association. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:325-36.
10. Spiegel D, Giese-Davis J. Depression and cancer: mechanisms and disease progression. *Biol Psychiatry* 2003;54:269-82.
11. Welch G, Weinger K, Barry MJ. Quality-of-life impact of lower urinary tract symptom severity: results from the Health Professionals Follow-up Study. *Urology* 2002;59:245-50.
12. Coyne KS, Wein AJ, Tubaro A, Sexton CC, Thompson CL, Kopp ZS, et al. The burden of lower urinary tract symptoms: evaluating the effect of LUTS on health-related quality of life, anxiety and depression: EpiLUTS. *BJU Int* 2009;103 Suppl 3:4-11.
13. Asplund R, Johansson S, Henriksson S, Isacson G. Nocturia, depression and antidepressant medication. *BJU Int* 2005;95:820-3.
14. Asplund R, Aberg H. Diurnal variation in the levels of antidiuretic hormone in the elderly. *J Intern Med* 1991;229:131-4.
15. Asplund R, Henriksson S, Johansson S, Isacson G. Nocturia and depression. *BJU Int* 2004;93:1253-6.
16. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2009;71:171-86.
17. Taraz M, Khatami MR, Dashti-Khavidaki S, Akhonzadeh S, Noorbala AA, Ghaeli P, et al. Sertraline decreases serum level of interleukin-6 (IL-6) in hemodialysis patients with depression: results of a randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Int Immunopharmacol* 2013;17:917-23.
18. Krogh J, Benros ME, Jorgensen MB, Vesterager L, Elfving B, Nordentoft M. The association between depressive symptoms, cognitive function, and inflammation in major depression. *Brain Behav Immun* 2014;35:70-6.
19. Gandaglia G, Briganti A, Gontero P, Mondaini N, Novara G, Salonia A, et al. The role of chronic prostatic inflammation in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia (BPH). *BJU Int* 2013;112:432-41.
20. Kim SH, Jung KI, Koh JS, Min KO, Cho SY, Kim HW. Lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia patients: orchestrated by chronic prostatic inflammation and prostatic calculi? *Urol Int* 2013;90:144-9.
21. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 2009;65:732-41.
22. Wong ML, Whelan F, Deloukas P, Whittaker P, Delgado M, Cantor RM, et al. Phosphodiesterase genes are associated with susceptibility to major depression and antidepressant treatment response. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:15124-9.
23. Steers WD, Herschorn S, Kreder KJ, Moore K, Strohbehn K, Yalcin I, et al. Duloxetine compared with placebo for treating women with symptoms of overactive bladder. *BJU Int* 2007;100:337-45.
24. Laumann EO, Kang JH, Glasser DB, Rosen RC, Carson CC. Lower urinary tract symptoms are associated with depressive symptoms in white, black and Hispanic men in the United States. *J Urol* 2008;180:233-40.
25. Klausner AP, Steers WD. Corticotropin releasing factor: a mediator of emotional influences on bladder function. *J Urol* 2004;172:2570-3.
26. Wong SY, Hong A, Leung J, Kwok T, Leung PC, Woo J. Lower urinary tract symptoms and depressive symptoms in elderly men. *J Affect Disord* 2006;96:83-8.
27. Fitzgerald M, Link C, Litman H, Trivison T, McKinlay J. Beyond the lower urinary tract: the association of urologic and sexual symptoms with common illnesses. *Eur Urol* 2007;52:407-15.
28. Johnson TV, Abbasi A, Ehrlich SS, Kleris RS, Chirumamilla SL, Schoenberg ED, et al. Major depression drives severity of American Urological Association Symptom Index. *Urology* 2010;76:1317-20.
29. Breyer BN, Kenfield SA, Blaschko SD, Erickson BA. The association of lower urinary tract symptoms, depression and suicidal ideation: data from the 2005-2006 and 2007-2008 national health and nutrition examination survey. *J Urol* 2014;191:1333-9.
30. Rom M, Schatzl G, Swietek N, Rucklinger E, Kratzik C. Lower urinary tract symptoms and depression. *BJU Int* 2012;110:E918-21.
31. Johnson TV, Abbasi A, Ehrlich SS, Kleris RS, Raison CL, Master VA. Nocturia associated with depressive symptoms. *Urology* 2011;77:183-6.
32. Yu HJ, Chen TH, Chie WC, Liu CY, Tung TH, Huang SW. Prevalence and associated factors of nocturia among adult residents of the Matsua area of Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2005;104:444-7.
33. Van Dijk L, Kooij DG, Schellevis FG. Nocturia in the Dutch adult population. *BJU Int* 2002;90:644-8.
34. Asplund R. Mortality in the elderly in relation to nocturnal micturition. *BJU Int* 1999;84:297-301.
35. Jennum P. Sleep and nocturia. *BJU Int* 2002;90 Suppl 3:21-4.
36. Hakkinen JT, Shiri R, Koskimaki J, Tammela TL, Auvinen A, Hakama M. Depressive symptoms increase the incidence of nocturia: Tampere Aging Male Urologic Study (TAMUS). *J Urol* 2008;179:1897-901.
37. Lee YI, Kim JW, Bae SR, Paick SH, Kim KW, Kim HG, et al. Effect of urgency symptoms on the risk of depression in community-dwelling elderly men. *Korean J Urol* 2013;54:762-6.
38. Coyne KS, Sexton CC, Irwin DE, Kopp ZS, Kelleher CJ, Milsom I. The impact of overactive bladder, incontinence and other lower urinary tract symptoms on quality of life, work productivity, sexuality and emotional well-being in men and women: results from the EPIC study. *BJU Int* 2008;101:1388-95.