

과민성방광을 가진 여성 환자에서 항무스카린제 치료효과의 예후인자

Predictors of Antimuscarinic Treatment Response for Female Patients with Overactive Bladder

Jae Suk Yoo, Joon Chul Kim, Tae-Kon Hwang

From the Department of Urology, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose: To analyze the predictors of the antimuscarinic treatment response for female patients with an overactive bladder (OAB).

Materials and Methods: Eighty women diagnosed with an OAB, who had also undergone 3 months of treatment with propiverine hydrochloride (20mg/day), were enrolled. All patients were assessed by history taking, physical examination, urinalysis, frequency/volume charts and urodynamic study (UDS) prior to treatment; frequency/volume charts and a patients' satisfaction were analyzed 3 months after treatment. Patients were divided into satisfied, moderate and unsatisfied groups according to their subjective satisfaction.

Results: Subgroups according to the patients' subjective satisfaction included 57, 14 and 9 patients for satisfied, moderate and unsatisfied group, respectively. In the UDS, detrusor overactivity was noted in 15 patients of the satisfied group, 2 of the moderate group, but none of the unsatisfied group. Maximum detrusor pressure and detrusor pressure at maximum flow were higher in the unsatisfied group. The incidence of bladder outlet obstruction (BOO) was higher in the moderate and unsatisfied groups. In pre-treatment frequency/volume chart, the frequency of urge symptom was significantly increased in the satisfied group. Comparing the pre- and post-treatment frequency/volume charts revealed that the satisfied and moderate groups showed decreased frequency and nocturia, and increased functional bladder capacity compared to unsatisfied group after treatment.

Conclusions: The efficacy of antimuscarinic treatment in female OAB could be associated with the frequency of urge symptom, detrusor overactivity and BOO; an UDS may aid in predicting the efficacy of antimuscarinic treatment. (Korean J Urol 2007;48:66-71)

Key Words: Overactive bladder, Antimuscarinic agents, Urodynamics

대한비뇨기과학회지
제 48 권 제 1 호 2007

가톨릭대학교 의과대학
비뇨기과학교실

유재석 · 김준철 · 황태곤

접수일자 : 2006년 7월 27일
채택일자 : 2006년 10월 27일

교신저자: 김준철
가톨릭대학교 의과대학
강남성모병원 비뇨기과
서울시 서초구 반포4동
505번지
☎ 137-040
TEL: 02-590-2633
FAX: 02-599-7839
E-mail: kjc@catholic.ac.kr

서 론

과민성방광 (overactive bladder; OAB)은 2001년 국제요실금학회 (International Continence Society; ICS)에 의하면 기저 질환이나 요로감염이 없는 환자에서 하루요로 이상을 암시하는 증상증후군으로 절박성요실금의 유무와 관계 없이 요 절박이 있고 흔히 빈뇨와 야간뇨가 있는 경우라고 정의하였다.¹ 과민성방광의 이환율은 해외 보고에 의하면 여성은

16.8%, 남성은 10.2% 로 발표된 바 있다.² 그러나 많은 환자들이 과민성방광을 노화에 따른 자연 발생적인 현상으로 생각하거나 이 때문에 진료를 받아야 한다는 사실을 인식하지 못하는 경우가 많다는 것을 감안한다면 실제의 유병률은 이보다 높을 것으로 생각된다. 최근 환자들의 삶의 질에 대한 의식상승으로 과민성방광에 대한 관심이 높아졌으나 정확한 발생 기전에 대해서는 아직 밝혀진 바가 적다. 과민성방광의 치료로는 행동 치료, 약물 치료, 신경조정 치료, 방광의 수압팽창술, 방광확대성형술 등이 있으며 이중

비침습적인 약물 치료가 1차 치료로 가장 많이 사용되고 있다. 과민성방광에서 나타나는 불수의적인 방광 수축력과 배뇨 감각을 감소시키는 데 항무스카린제가 가장 많이 처방되고 있는데 이는 배뇨근 수축이 주로 무스카린수용체에 의해 매개되기 때문이다. 그러나 항무스카린제가 모든 환자에게 효과가 있는 것은 아니며 oxybutynin의 경우 약 60-80%의 환자들에게서 치료효과를 보이고 있다.³ 따라서 많은 경우 만족스럽지 못한 결과를 초래하게 되지만 아직까지 어떠한 특성을 가진 환자 군에서 높은 치료효과를 나타내는지 알려진 바가 없어 임상에서 약물투여 대상의 선정에 어려움을 느끼게 된다. 이에 저자들은 과민성방광을 가진 여성 환자에서 임상에서 흔히 사용하고 있고 그 안정성이 확립된 항무스카린제 중 하나인 propiverine hydrochloride^{4,6} 투여 후 치료효과에 영향을 미치는 요소를 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

과민성방광 증상을 주소로 외래를 방문한 18-80세 사이의 여성 환자 80명을 대상으로 연구를 시행하였다. 배뇨일지 상 하루에 8회 이상의 빈뇨, 1회 이상의 요절박이 있는 경우 대상에 포함시켰으며 신경학적 또는 해부학적인 원인이 존재하는 환자, 요로 감염, 광범위한 골반수술의 기왕력이 있는 환자, 요실금 수술의 기왕력이 있는 환자, 골반장기 탈출증이 심한 환자, 과민성방광으로 다른 약제를 복용하고 있는 환자, 간질성방광염 및 방광암 등의 환자들은 대상에서 제외하였다.

2. 방법

치료 시작 전에 모든 환자에게 자세한 문진과 신체검사, 요검사, 요역동학검사를 시행하였고, 3일간의 배뇨일지를 작성하게 하였다. 그 후 3개월 간 매일 propiverine hydrochloride 20mg을 복용하게 한 뒤, 약물 투여 3개월 후 3일간의 배뇨일지 및 환자의 주관적인 만족도를 분석하였다. 환자의 치료 후 주관적 증상에 따라 만족, 보통, 그리고 불만족군으로 나누었으며 만족은 치료 전에 비해 호전이 있다고 느끼며 환자가 만족하는 경우, 보통은 치료 전보다는 호전이 있으나 아직 만족스럽지는 못한 경우, 불만족은 치료 전에 비해 호전이 없으며 만족스럽지 못한 경우로 정의하였다. 만족도에 따른 세 군에서 치료 전 배뇨일지 및 요역동학검사 소견들을 알아보았으며 치료 후 배뇨일지 및 약제에 따른 부작용을 분석, 비교하였다. 배뇨일지 소견으로는 빈뇨와 야간뇨, 기능적방광용량 및 요절박의 횟수 (fre-

quency of urge symptom)를 확인하였으며, 요절박의 횟수는 3일간의 배뇨일지 중 24시간 동안 요절박을 환자가 느꼈던 횟수의 평균값으로 정의하였다. 요역동학검사에서는 최대 방광용량, 잔뇨량, 최대요속, 최대배뇨근압 (pdet.max), 최대요속 시 배뇨근압 (pdetQmax), 방광출구폐색의 정도 및 배뇨근과활동성 유무를 확인하였고 배뇨근과활동성은 방광충만 시에 요절박과 함께 나타나는 방광수축이 요역동학적으로 관찰된 경우로 정의하였다. 또한 방광출구폐색의 정도는 Blaivas와 Groutz⁷의 노모그램에 따라 비폐색 (no obstruction), 경한 폐색 (mild obstruction), 중등도 폐색 (moderate obstruction), 중한 폐색 (severe obstruction)으로 나누었다.

3. 통계

세 군 간의 통계학적 분석은 ANOVA를 이용하였으며 각 군 간의 비교는 Neuman-Keuls multiple comparison test를 시행하였다. 치료 전후의 배뇨일지의 비교는 Student's t-test를 이용하여 분석하였으며 p-value가 0.05 미만일 때 유의 있는 것으로 판정하였다.

결 과

환자의 평균 나이는 56.8세 (31-80)였으며 환자의 주관적인 만족도를 기준으로 세 군으로 분류하였을 때 만족군은 57명 (71.3%), 보통은 14명 (17.5%), 그리고 불만족군은 9명 (11.2%)이었다. 세 군 간의 연령에 차이는 없었고 치료 전 배뇨일지상 만족군에서 요절박의 빈도가 증가되어 있었으며 그 외에 특별한 차이는 없었다 (Table 1). 요역동학검사상 배뇨근과활동성은 만족군은 15례 (15/57), 보통군은 3례

Table 1. Pre-treatment frequency/volume charts for the satisfied, moderate and unsatisfied groups

	Satisfied	Moderate	Unsatisfied
No. of patients (%)	57 (71.3)	14 (17.5)	9 (11.2)
Frequency (/day)	10.4	10.8	10.5
Nocturia (/night)	2.7	2.3	2.2
Frequency of urge symptom (/day)	5.6*	4.6	3.3
Functional bladder capacity (ml)	240	253	238
Average bladder capacity (ml)	142	144	145

*: p<0.05

(2/14), 그리고 불만족군은 0례 (0/9)에서 존재하여 배뇨근과 활동성이 있는 경우 항콜린제 치료효과가 더 높게 나타났다 (Table 2). 최대배뇨근압 및 최대요속 시 배뇨근압이 불만족군에서 보통군 및 만족군에 비하여 유의 있게 증가되어 있었으며 방광출구폐색의 정도는 통계학적 유의는 없었으나 불만족군 및 보통군에서 중등도 및 중한 폐색의 정도를 가진 환자의 비율이 높았다. 그 외 최대요속, 최대방광용량, 잔뇨량 등은 각 군별로 유의 있는 차이를 보이지 않았다. 치료 전, 후 배뇨일지를 각 군별로 비교하였을 때 만족 및 보통군에서 불만족군에 비하여 빈뇨, 야간뇨 및 요절박의 횟수가 유의 있게 감소하였으며, 기능적 방광용량이 유의 있게 증가하였다 (Fig. 1, 2, 3, 4). 치료 후 약제에 따른

Table 2. Pre-treatment urodynamic findings for the satisfied, moderate and unsatisfied groups

	Satisfied	Moderate	Unsatisfied
Detrusor overactivity (%)	15/57 (26.3)	2/14 (14.3)	0/9 (0)
Free Qmax (ml/sec)	20.5	18.0	20.2
pdet.max (cm H ₂ O)	42.7	64.4	79.8**
pdetQmax (cm H ₂ O)	30.9	47.1	56.2**
Max capacity (ml)	296.6	350.9	306.7
Post void residual (ml)	22.0	27.1	16.6
Bladder outlet obstruction			
No (%)	24/57 (42)	1/14 (7)	0/9 (0)
Mild (%)	30/57 (53)	8/14 (57)	3/9 (33)
Moderate (%)	3/57 (5)	5/14 (36)	5/9 (56)
Severe (%)	0/57 (0)	0/14 (0)	1/9 (11)

*, $p < 0.05$ as compared with satisfied group, †: $p < 0.05$ as compared with moderate group.

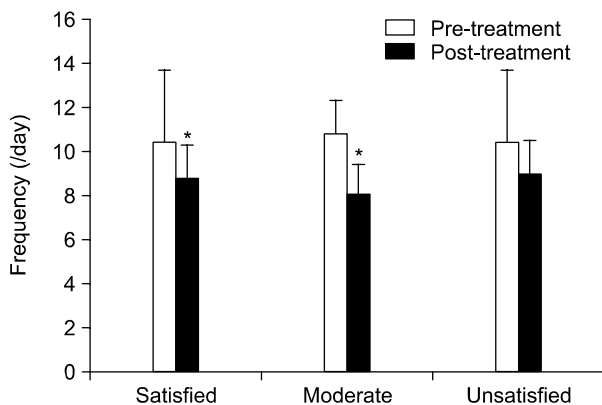


Fig. 1. Comparison of the frequency changes after anticholinergic treatment between the subgroups. *: $p < 0.05$.

부작용은 입마름이 만족, 보통 및 불만족군에서 각각 9, 2 및 2례에서 관찰되었으며 변비가 만족군에서 1례, 배뇨곤란이 만족군에서 2례, 불만족군에서 1례 발생하였다.

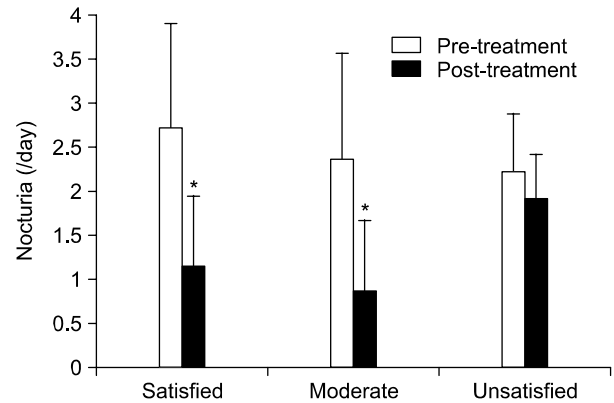


Fig. 2. Comparison of the nocturia changes after anticholinergic treatment between the subgroups. *: $p < 0.05$.

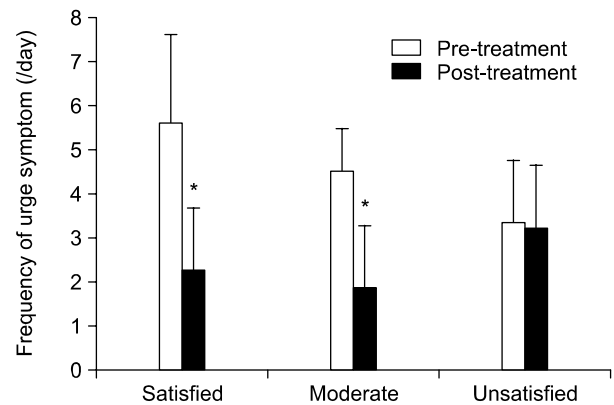


Fig. 3. Comparison of the frequency changes of urge symptom after anticholinergic treatment between the subgroups. *: $p < 0.05$.

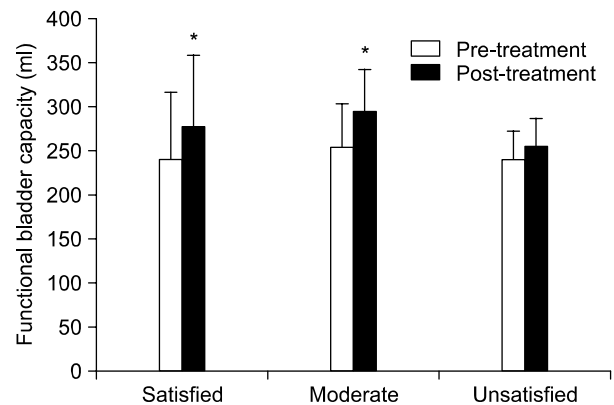


Fig. 4. Comparison of the functional bladder capacity changes after anticholinergic treatment between the subgroups. *: $p < 0.05$.

고찰

과민성방광의 일차적 치료는 행동 치료와 약물 치료 또는 두 가지 방법의 복합치료가 사용되며, 이러한 치료로 약 70% 정도의 치료 효과가 보고되고 있어⁵ 많은 경우 만족스럽지 못한 결과를 초래하게 된다. 그러나 아직까지 어떠한 특성을 가진 환자군에서 높은 치료효과를 나타내는지에 대해서 보고된 연구결과가 없어 임상에서 의사는 약물 치료 후에 과민성방광 증상의 호전을 예측할 수 있는 방법이 없었다.

본 연구에서 분석된 인자들 중 요절박의 빈도, 배뇨근과 활동성, 그리고 배뇨근압의 증가 등이 항무스카린제 치료 후 과민성방광 증상의 호전을 예측할 수 있는 인자로 판명되었다.

Abrams 등⁸은 과민성방광 환자들을 치료 전 빈뇨, 요실금의 횟수, 방광용량 등의 증상의 정도에 따라 경미한 군과 중한 군으로 나누어 치료한 후 비교한 결과 경미한 군에서는 더 많은 비율의 환자들이 주관적으로 정상화되었다고 느끼지만 중한 군에서는 경미한 군에 비해 객관적인 변수들의 호전의 폭이 컸으나 주관적으로 정상화되었다고 느끼는 환자의 비율은 적었다고 하였다. 본 연구에서는 치료 전 배뇨일지상 만족군에서 요절박의 빈도가 증가되어 있었고 빈뇨, 방광용량 등은 유의한 차이를 보이지 않아 환자군의 선택에 차이를 보여 두 연구 간의 비교는 어려우나 만족 및 보통군에서 불만족군에 비하여 빈뇨, 야간뇨 및 요절박의 횟수의 감소가 있었으며, 기능적 방광용량이 증가하여 만족도가 높은 군에서 객관적인 변수들, 특히 요절박의 호전 폭이 컸다. 이는 곧 요절박의 감소가 환자의 만족도에 중요한 역할을 한다고 생각된다.

방광의 배뇨근의 수축은 주로 무스카린성 수용체 (muscarinic receptor)에 의하여 이루어지며 방광에는 5종류의 아형 중 M₂, M₃가 약 3:1의 비율로 분포하고 있다.⁹ 따라서 대부분의 항무스카린제는 일차적으로 M₃ 아형에 작용하며, 본 연구에서 사용된 propiverine은 직접적인 평활근 이완작용과 항콜린 작용을 동시에 가진 약물로 현재 과민성방광의 치료제로 흔히 사용되고 있는 약물이다. Dorschner 등¹⁰은 과민성방광에서 propiverine의 사용으로 빈뇨가 줄었고, 요실금은 54%에서 증상의 호전이 있다고 하였다. Malone-Lee 등¹¹은 356명의 여성 과민성방광 환자를 대상으로 요역동학검사를 시행하여 266명 (76%)에서 배뇨근과활동성을 확인하였고 모두 6-8주간 oxybutynin 2.5mg을 하루 2번 복용하였을 때 배뇨근과활동성이 있는 군과 없는 군의 과민성방광 치료효과는 동일하여 과민성방광 치료에 침습적인 요

역동학검사는 필요 없는 것으로 보고하였다.

과민성방광 환자들에서 중추 또는 말초의 억제기전의 상실로 인한 불수의적인 방광근의 수축, 즉 배뇨근과활동성이 나타날 수 있으며 이러한 방광의 배뇨근과활동성은 요역동학검사에서 발견될 수 있다. 과민성방광 환자들의 많은 수에서는 배뇨근과활동성이 요역동학검사에서 발견되지 않으며 국제요실금학회에 의하면 이러한 환자들은 'sensory urgency'가 있는 것으로 간주된다. 이는 과민성방광이 중추 또는 말초의 억제기전의 상실로 인한 불수의적인 방광근의 수축뿐만 아니라 중추 신경계로 구심성 자극의 증가에서 기인할 수 있다는 점에서 착안되었다. 본 연구에서는 Malone-Lee 등¹¹의 결과와는 다르게 배뇨근과활동성이 만족군은 15례(15/57), 보통군은 3례 (2/14), 그리고 불만족군은 0례 (0/9)에서 존재하여 배뇨근과활동성이 있는 경우 항무스카린제 치료효과가 더 높게 나타났다. 이는 배뇨근과활동성을 발생시키는 배뇨근의 수축이 원심성 신경의 무스카린 수용체에 의해 이루어지며 이러한 경우 항무스카린제의 투여로 만족스러운 효과를 얻을 수 있다. 그러나 배뇨근과활동성이 없는 'sensory urgency' 환자들에게서는 방광상피층과 상피하층의 구심성 신경원의 수용체의 분포 및 아형의 비율이 원심성 신경과는 다르게 생각되며,¹² 따라서 배뇨근과활동성이 없고 기존의 항무스카린제에 반응이 적은 환자 군에게는 현재 활발히 연구되어지고 있는 퓨린성 수용체^{13,14}나 니코틴성 아세틸콜린 수용체^{15,16} 및 요로상피층에서의 여러 가지 수용체와 신경전달물질^{17,18} 등에 대한 약물의 개발이 필요할 것으로 생각된다.

여성에서도 방광출구폐색이 있으면 남성과 같이 최대요속의 감소와 배뇨근압의 상승이 나타난다. 최근 Blaivas와 Groutz⁷는 최대요속과 최대배뇨근압을 이용하여 여성 방광출구폐색에 대한 노모그램을 제시하고 있으며 연구자들에 따라 방광출구폐색에 대한 다양한 정의를 내리고 있다. 본 연구에서는 불만족군에서 최대배뇨근압 및 최대요속 시 배뇨근압이 증가되어 있었으며 상기한 노모그램에 따라 환자를 구분하였을 때 각 군의 대상 환자가 적어 통계학적인 의미는 없었으나 불만족군에서 방광출구폐색을 가진 경우가 많았다. 여성에서 방광출구폐색은 이전의 항요실금 수술이나, 심한 골반장기탈출증과 같은 해부 요소에 의한 경우가 가장 흔한 원인이며, 환자들의 반 수 이상에서 이와 같은 원인을 가진다. 그러나 본 연구에 포함된 환자들은 원발성 방광경부폐색이나 이전의 요실금수술, 골반장기탈출증과 같이 뚜렷한 구조적 혹은 해부학적 이상소견이 배제된 기능적 방광출구폐색이 의심되는 환자들로 생각할 수 있다. 방광출구폐색으로 인한 방광의 변화 중 하나로 방광근의 비후를 들 수 있으며 또한 Braverman과 Ruggieri¹⁹는

연령의 증가나 방광출구폐색이 존재하는 경우에는 평소 M₃ 아형에 의해 이루어지던 방광의 수축이 M₂ 아형으로 전환하게 된다고 보고하였다. 또한 방광출구폐색 시 방광근의 비후와 함께 여러 가지 기능적인 변화를 초래하게 되며, 이러한 방광의 변화는 방광의 불수의적 수축을 유발하게 되고 결과적으로 불안정방광, 임상적으로는 요절박 및 절박성요실금 등의 과민성방광 증상을 일으킬 수 있다. 방광출구폐색과 관련된 구심성 자극의 증가에 의하여 과민성방광 증상이 발생될 수 있는데 여기에는 요로상피의 변화, 여러 가지 수용체 및 신경전달물질의 변화가 관여하게 된다. 이는 배뇨경로에 영향을 미쳐 빈뇨 및 요절박과 같은 방광 자극증상을 야기한다. 따라서 본 연구의 결과와 같이 방광출구폐색으로 인한 과민성방광의 경우에는 기존의 행동치료 및 항무스카린제만으로는 불충분할 수 있으므로 기존의 치료 외에 방광출구폐색을 완화함으로써 배뇨 시 압력을 감소시켜 비후된 방광근을 정상화시키고 여러 가지 수용체, 신경전달물질의 변화를 정상화시키는 것이 필요하리라 생각된다. 역으로 배뇨근압이 낮고 방광출구폐색이 없는 환자들은 이러한 방광근의 기능적인 변화가 적어 행동치료 및 항무스카린제 치료에 잘 반응할 수 있으며 이에 따라 본 연구에서 만족도가 높은 환자군에서 방광출구폐색이 적었던 것으로 생각된다.

과민성방광을 가진 환자에서 항무스카린제를 사용하였을 경우 적지 않은 환자에서 입마름, 변비 등의 부작용을 유발시킬 수 있다. 심한 경우 약제를 중단하는 경우가 발생하며 이러한 부작용이 약제치료를 다른 환자의 만족도에 영향을 미칠 수 있다. 본 연구에서 부작용의 발현이 불만족군에서 더 높은 비율을 나타냈으나 각 군 간에 의미 있는 차이는 없었으며 또한 심한 부작용으로 약제를 중단한 경우는 없었다. 비록 통계적 의미는 없었으나 불만족군의 환자수가 적어 현재 상태에서 확실한 비교는 힘들다고 생각되며 이를 확인하기 위하여 좀 더 많은 증례수의 분석을 통한 연구가 필요할 것으로 생각한다.

결 론

과민성방광 환자에서 항무스카린제의 효과는 요절박의 빈도, 배뇨근과활동성의 존재 및 방광출구폐색의 정도와 연관될 수 있으며 요역동학검사가 항무스카린제 치료효과를 예측하는 데 도움을 줄 수 있을 것으로 생각한다.

REFERENCES

- Wein AJ. Diagnosis and treatment of the overactive bladder.

- Urology 2003;62(5 Suppl 2):20-7
- Temml C, Heidler S, Ponholzer A, Madersbacher S. Prevalence of the overactive bladder syndrome by applying the International Continence Society definition. *Eur Urol* 2005; 48:622-7
- Yoshimura N, Chancellor MB. Current and future pharmacological treatment for overactive bladder. *J Urol* 2002; 168:1897-913
- Madersbacher H, Murtz G. Efficacy, tolerability and safety profile of propiverine in the treatment of the overactive bladder (non-neurogenic and neurogenic). *World J Urol* 2001;19:324-35
- Kreder K, Mayne C, Jonas U. Long-term safety, tolerability and efficacy of extended-release tolterodine in the treatment of overactive bladder. *Eur Urol* 2002;41:588-95
- Andersson KE. Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol* 2004;3:46-53
- Blaivas JG, Groutz A. Bladder outlet obstruction nomogram for women with lower urinary tract symptomatology. *Neuro-urol Urodyn* 2000;19:553-64
- Abrams P, Larsson G, Chapple C, Wein AJ. Factors involved in the success of antimuscarinic treatment. *BJU Int* 1999;83 (Suppl 2):42-7
- Igawa Y. Discussion: functional role of M1, M2, M3, and M3 muscarinic receptors in overactive bladder. *Urology* 2000;55 (5A Suppl):47-9
- 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
- Malone-Lee J, Henshaw DJ, Cummings K. Urodynamic verification of an overactive bladder is not a prerequisite for antimuscarinic treatment response. *BJU Int* 2003;92:415-7
- Kim JC. "Neuronal-like" properties of urothelium in bladder. *J Korean Continence Soc* 2001;5:12-23
- Vlaskovska M, Kasakov L, Rong W, Bodin P, Bardini M, Cockayne DA, et al. P2X3 knock-out mice reveal a major sensory role for urothelially released ATP. *J Neurosci* 2001;21: 5670-7
- Cockayne DA, Hamilton SG, Zhu QM, Dunn PM, Zhong Y, Novakovic S, et al. Urinary bladder hyporeflexia and reduced pain-related behaviour in P2X3-deficient mice. *Nature* 2000; 407:1011-5
- Holladay MW, Dart MJ, Lynch JK. Neuronal nicotinic acetylcholine receptors as targets for drug discovery. *J Med Chem* 1997;40:4169-94
- Beckel JM, Kanai A, Lee SJ, de Groat WC, Birder LA. Expression of functional nicotinic acetylcholine receptors in rat urinary bladder epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290:F103-10
- Kim JC, Kim DB, Seo SI, Park YH, Hwang TK. Nerve growth factor and vanilloid receptor expression, and detrusor insta-

- bility, after relieving bladder outlet obstruction in rats. BJU Int 2004;94:915-8
18. Kim JC, Park EY, Seo SI, Park YH, Hwang TK. Nerve growth factor and prostaglandins in the urine of female patients with overactive bladder. J Urol 2006;175:1773-6
19. Braverman AS, Ruggieri MR Sr. Hypertrophy changes the muscarinic receptor subtype mediating bladder contraction from M3 toward M2. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2003;285:R701-8
-