

요실금의 약물요법

Pharmacological Therapy for Urinary Incontinence

이 규 성 · 이 영 숙 | 성균관대 비뇨기과 | **Kyu-Sung Lee, MD** · **Young-Suk Lee, MD**

Department of Urology, Sungkyunkwan University School of Medicine

E-mail : ksleedr@skku.edu · ysuro.lee@samsung.com

J Korean Med Assoc 2007; 50(11): 1025 - 1036

Abstract

Urinary incontinence is an important lower urinary tract symptom that negatively affects the quality of life. Urgency incontinence (UI) is urine loss accompanied by urgency, which is the chief complaint of overactive bladder (OAB) syndrome. OAB is defined as urgency, with or without UI, usually with frequency and nocturia. In contrast, stress urinary incontinence (SUI) involves involuntary urine leakage caused by a sudden increase in abdominal pressure. Treatment for urinary incontinence depends on the type of incontinence, the severity, and the underlying causes. Treatment options fall into four broad categories: lifestyle intervention, bladder retraining and/or pelvic floor muscle training, pharmacotherapy, and surgery. Pharmacotherapy is often the first-line therapy for OAB/UI, either alone or as an adjunct to various nonpharmacological therapies. Effectiveness of anticholinergic drugs for OAB/UI has been assessed in various observational and randomized controlled trials. Despite their side effects, anticholinergics are the first-line agents for UI. Tricyclic antidepressants have complex pharmacological actions such as anticholinergic, alpha adrenergic, antihistaminic, and local anesthetic properties. Recently approved anticholinergics, solifenacin and darifenacin, are selective M₃ antagonists that may have tolerable side effects. Transdermal oxybutynin may offer comparable efficacy with oral formulation but lower side effects. In the absence of an effective and well tolerated drug for SUI, pharmacological therapy for this condition has remained in the off-label prescription of some products, particularly estrogens and α -adrenergic agonists. Duloxetine is the drug of choice specifically aimed at SUI. This article outlines the current state and future development in pharmacological therapy for urinary incontinence.

Keywords : Urinary incontinence; Stress urinary incontinence; Urgency incontinence; Pharmacotherapy

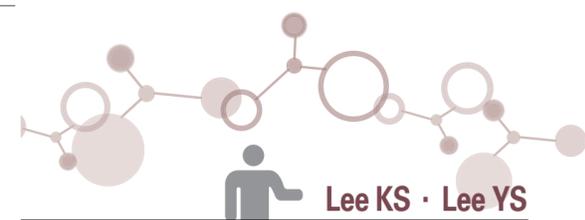
핵심용어 : 요실금; 복합성 요실금; 절박요실금; 약물치료

요실금의 이해

1. 정의 및 분류

국제요실금학회(international continence society,

ICS)는 요실금을 ‘불수의적 요누출; the complaint of any involuntary loss of urine’로 정의하고 있다(1). 원인에 따라 복합성 요실금(stress urinary incontinence), 절박 요실금(urgency incontinence), 복합성 요실금(mixed in-

**Table 1.** The standardization of terminology in lower urinary tract function (1)

Types of urinary incontinence	Definitions
Stress urinary incontinence	· Involuntary leakage of urine during increases in abdominal pressure in the absence of a detrusor contraction
Urgency incontinence	· Involuntary leakage accompanied by or immediately preceded by urgency
Mixed incontinence	· Involuntary leakage of urine associated with urgency and also with exertion, effort, sneezing, or coughing
Unconscious incontinence	· Involuntary leakage of urine that is unaccompanied by either urge or stress
Continuous incontinence	· Complaint of a continuous leakage
Overflow incontinence	· Not a symptom or condition but rather a term used to describe leakage of urine associated with urinary retention
Extraurethral incontinence	· Involuntary leakage of urine through channels other than the urethra
Nocturnal enuresis	· Complaint of loss of urine occurring during sleep
Postmicturition dribble	· Involuntary leakage of urine immediately after passing urine

Table 2. Causes of overactive bladder

Neurogenic Detrusor Overactivity
Supraspinal neurologic lesions
Stroke
Parkinson's disease
Hydrocephalus
Brain tumor
Traumatic brain injury
Multiple sclerosis
Suprasacral spinal lesions
Spinal cord injury
Spinal cord tumor
Multiple sclerosis
Myelodysplasia
Transverse myelitis
Diabetes mellitus
Non-neurogenic Detrusor Overactivity
Bladder infection
Bladder outlet obstruction
Men-prostatic and bladder neck obstruction, strictures
Women-pelvic organ prolapse, postsurgical, urethral, diverticulum, primary bladder neck obstruction, strictures
Bladder tumor
Bladder stones
Foreign body
Aging

continence) 등으로 분류한다. Table 1은 요실금에 관련된 용어를 정의한 표이다. 저장기능 이상 중 절박 요실금과 흔히 동반되는 과민성 방광은 요절박이 있는 증상군을 이르는 용어로 대개 빈뇨와 야간빈뇨가 동반되며 절박 요실금이 동반되기도 한다(Urgency, with or without urgency

incontinence, usually associated with frequency and nocturia). 또한 절박 요실금 환자의 일부는 복잡성 요실금이 동반된 복잡성 요실금을 가지기도 한다.

2. 병태 생리

하부요로는 정상적으로 요의 저장과 배출을 원활하게 수행하는 기능을 가지고 있다. 그 중에서 효과적인 요저장이 이루어지기 위해서는 요량이 증가하는 동안 방광 내 압력이 낮게 유지되어야 하며 방광출구는 폐쇄된 상태로 유지되고 복잡성이 증가하는 경우에도 이 상태를 유지할 수 있어야 한다. 또한 요저장이 이루어지는 동안 불수의적인 방광수축이 발생하지 않아야 한다. 이러한 요소에 이상이 발생하는 경우에 요실금이 발생하게 된다. 전체 요실금의 1/3을 차지하는 복잡성 요실금은 방광 출구가 약하거나 요도의 해부학적 이상에 의해 발생한다. 한편, 방광의 불안정 및 과활동에 의한 요실금은 남성 요실금의 50% 이상, 젊은 여성 요실금의 10~15%를 차지한다. 과민성 방광은 방광이나 요도의 구심 신경 말단의 감각(sensitization), 탈신경에 의한 이차적 방광 근육의 변화, 또는 다발성 경화증이나 뇌혈관 질환, 파킨슨병, 척추 손상 등과 같은 다양한 중추 신경계 손상에 의해 발생한다. 뿐만 아니라 노화에 따른 뇌와 방광의 변화에 의해 발생할 수 있다(Table 2). 요폐나 일류성 요실금은 전립선 비대증같은 방광 출구 폐색이나 신경계 손상을 일으키는 질병, 방광 기능을 억제하는 약물을 복용하는 환자에서 발생할 수 있다.



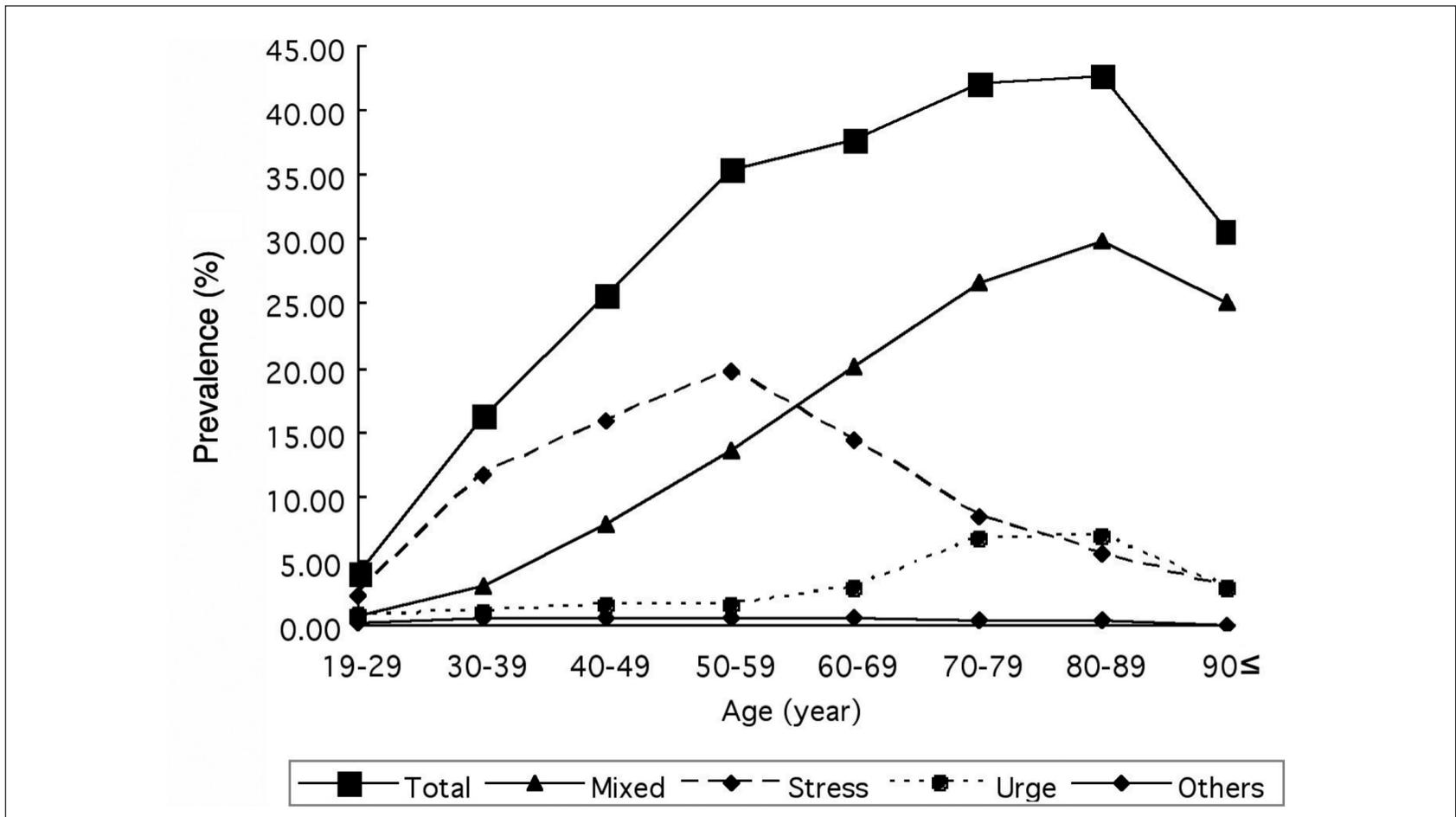


Figure 1. Prevalence (%) of urinary incontinence by age in female.

3. 역학

요실금은 남성에 비해 여성에서 많이 발생하며 나이가 들수록 그 빈도가 증가한다. 요실금에 대한 역학 연구는 다양한 정의와 진단 방법, 각기 다른 대상 환자 선정 및 연구 대상자들의 요실금에 대한 이해 부족 등으로 각 연구 결과들을 비교하는 것이 쉽지 않은 것이 현실이다. 대한배뇨장애요실금학회에서는 2006년 전국 18세 이상 남녀 2,000명을 대상으로 하부 요로 증상에 대한 역학 조사를 실시하였다. 조사 결과, 전체 요실금 유병률은 16%로 여성 28%, 남성 3%였으며 연령이 증가함에 따라 유병률도 증가하는 경향을 보였다. 또한 과민성 방광을 가지는 남성의 약 10%, 여성의 약 64%가 요실금을 가지며 남성의 경우 절박 요실금(5%)이, 여성의 경우 복합성 요실금(29%)이 가장 흔한 것으로 나타났다. 2005년도 국민건강 영양조사에서 19세 이상 여성의 요실금 유병률은 24.3%이었다(Figure 1). 연령에 따른 유병률과 실제 인구를 통해 예상되는 환자수를 계산하였을 때 19세 이상 여성 약 420만명이 요실금 환자인 것으로 추정된다.

4. 진단

초기 진단은 병력, 신체검사, 요검사 등으로 이루어진다. 증상과 더불어 환자의 과거, 현재 병력 및 현재 복용하는 약물을 세밀히 조사하여야 한다. 또한 요로 감염이나 약물같이 일과성 요실금을 일으키는 원인이 있는지 고려해야 한다. 일과성 요실금을 야기하는 대표적 위험 요인으로는 감염, 약물, 신경 정신계 질환, 신체 활동의 제약 등 비뇨기계 이외의 원인으로 발생하는 경우가 흔하며 이러한 위험인자를 많이 가지고 있는 고연령층에서 많이 발생한다. 신체검사는 직장 수지 검사, 골반검사, Q-tip 검사, 골반 근력 측정, 자율신경 반사 검사(bulbocavernosus reflex) 등을 실시하여 요실금을 야기하는 해부학적 원인이나 신경계 이상이 있는지 조사한다. 요검사는 농뇨나 혈뇨 등을 보기 위한 스크리닝 검사로 모든 요실금 환자에서 시행한다. 배뇨 후 잔뇨 측정은 방광 출구 폐색이나 방광 수축력이 약해진 경우, 요배출 이상이 의심될 때 매우 중요한 검사이다. 그 밖에 배뇨일지, 증상 및 삶의 질에 대한 설문, 패드 검사, 요속검사 등을 통해 다양한 요실금과 그에 동반된 하부요로 증상

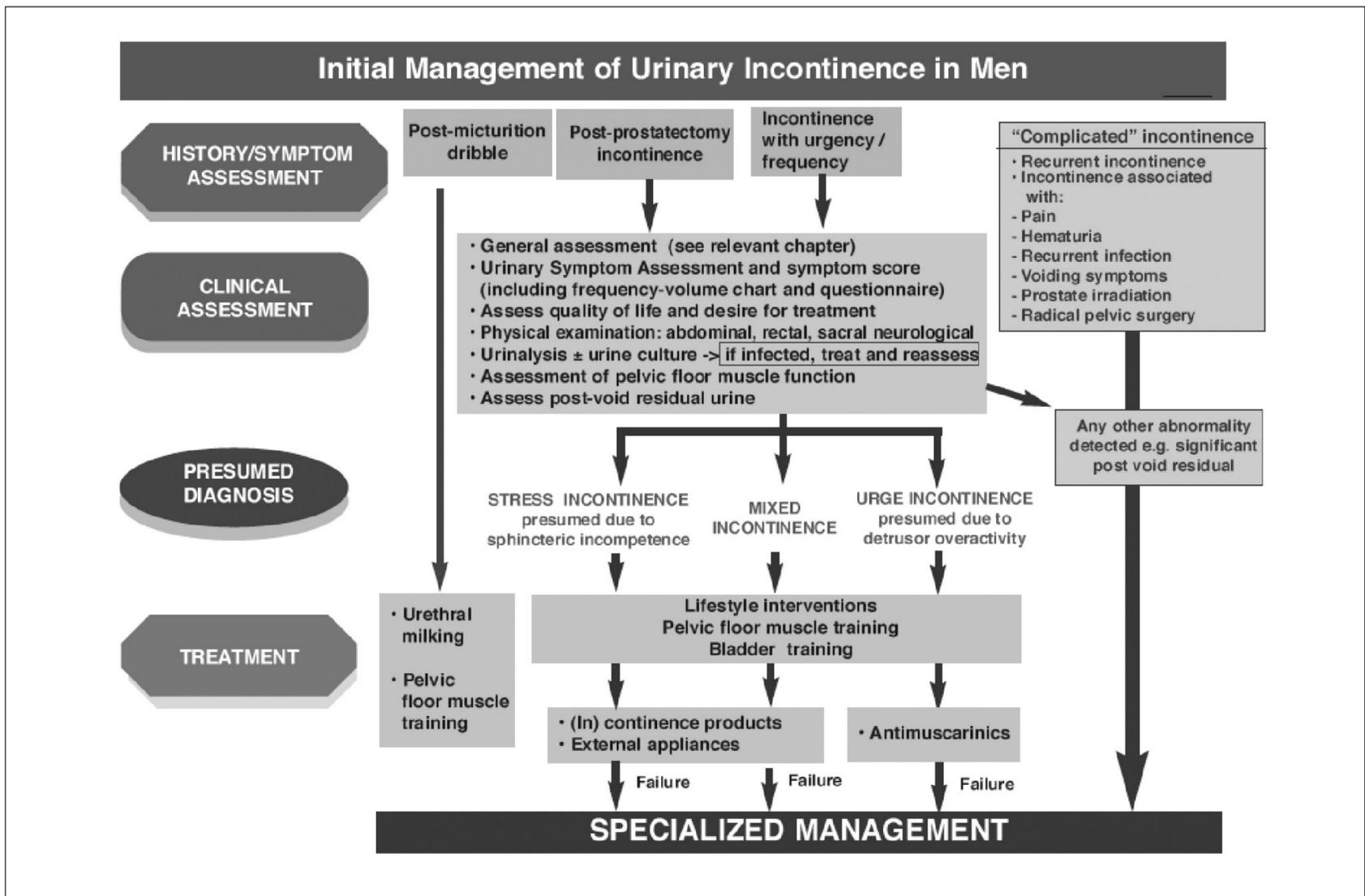
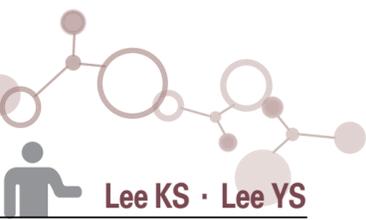


Figure 2. Initial management of urinary incontinence in men (3rd International Consultation on Incontinence, Monaco, 2004).

을 감별 진단할 수 있다. 위의 방법으로도 진단이 모호한 경우나 치료에 반응을 하지 않는 경우, 수술 등 침습적인 치료를 계획하고 있는 경우에는 정확한 방광기능 평가를 위해 요역동학검사를 시행한다. 요역동학 검사를 통해 요실금의 원인이 방광 기능 이상인지, 요도 기능 이상인지 감별할 수 있다. 또한 단순히 요저장애만 이상이 있는지, 아니면 요배출에도 이상이 있는지 알 수 있다. 복압 요누출압(abdominal leak point pressure, ALPP), 배뇨근 요누출압(detrusor leak point pressure, DLPP) 등의 요누출압 또한 요실금 환자의 진단에 중요한 정보를 제공한다.

요실금의 치료

1. 비약물 치료 (Non-pharmacological Therapy)

요실금의 치료 방법을 결정하기 위한 가장 기본적이고 중

요한 요소는 증상을 야기하는 것이 방광의 이상인지, 요도의 이상인지, 아니면 두 요인이 복합적으로 작용하는지를 파악하는 것이다. 그 밖에 증상의 중등도, 환자의 치료에 대한 의지 및 선호도, 치료 목적 등을 고려하여 결정해야 한다 (Figure 2, 3)(2).

절박 요실금은 요로 감염, 요도 협착, 방광 결석 또는 이물질, 방광암 등 교정 가능한 원인을 찾아 치료한다. 신경학적 원인에 의한 배뇨근 과활동성의 경우 원인 질환의 경과에 따라 요실금이 호전되기도 한다. 전립선 비대증과 과민성 방광이 동반된 환자의 경우, 경요도 절제술로 방광출구 폐쇄가 소실되면 약 2/3의 환자에서 과민성 방광 증상이 호전되는 것으로 알려져 있다. 또 요실금 수술로 인한 요도 폐쇄로 발생한 배뇨근 과활동성을 가지는 여성 환자에서 요도박리를 시행했을 경우 60~80%의 환자에서 배뇨근 과활동성이 호전된다(3). 그러나 원인 질환을 치료하는 것이 불가능

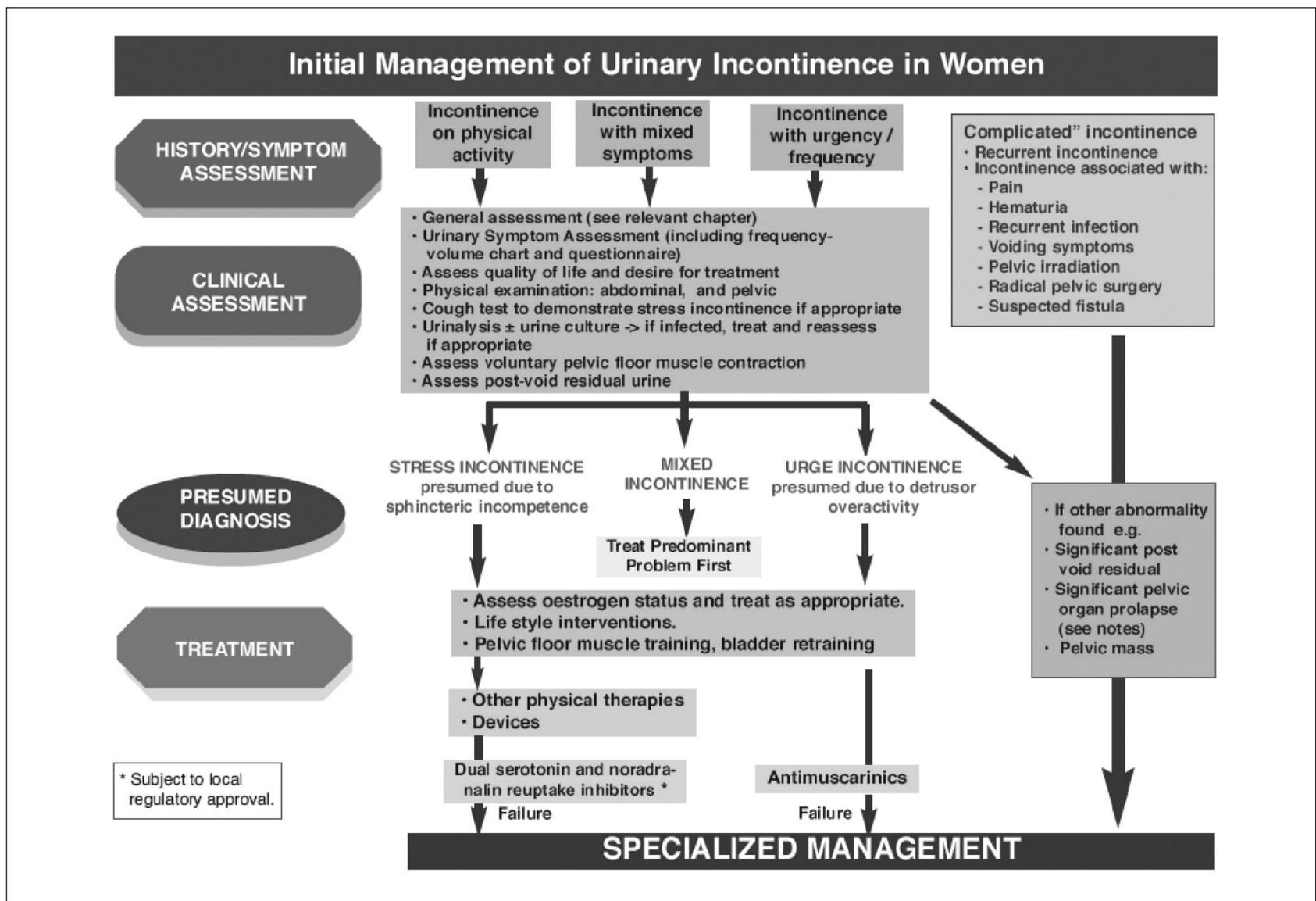
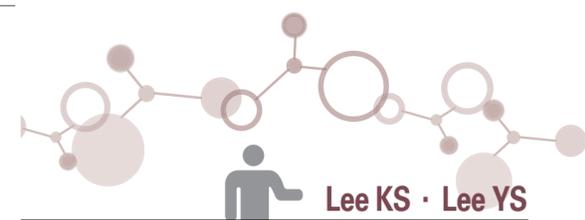


Figure 3. Initial management of urinary incontinence in women (3rd International Consultation on Incontinence, Monaco, 2004).

할 경우에 치료 목적은 약물, 행동요법, 골반저물리치료, 자기장치료, 신경조절술 또는 수술적 방법 등을 통해 불수의적 배뇨근 수축을 감소시키는 것이다(Table 3).

요도괄약근 부전으로 인한 복잡성 요실금의 치료는 경증의 경우 생활습관 개선이나 골반저근훈련 등과 같은 보존적 치료를 우선으로 한다. 이러한 보존적 치료는 환자의 치료 의지가 강하고 장기간 지속되었을 경우에 효과적이다. 생체 되먹임을 이용한 골반저근훈련은 골반저근을 인식하기 어려워 하는 환자에게 자신의 골반근육이 수축하는 것을 직접 보여 줌으로써 훈련이 효과적으로 이루어지도록 도와준다. 여성 복잡성 요실금의 수술적 치료의 목적은 요도 지지 조직을 보강하여 복잡 증가에 대해 요도가 적절한 저항을 가지도록 하는 것이다. 수술 방법은 크게 슬링술(sling procedures), 현수술(suspension procedures: transvaginal

and retropubic), 인공괄약근(sphincter prostheses)으로 나눌 수 있다. 수술 방법은 요도 과활동성의 유무와 정도, 요 누출압, 수술 방법에 따른 성공률, 술자의 선호도, 환자의 연령이나 동반 질환, 치료에 대한 기대 등에 따라 결정할 수 있다. 현재 TVT (tension-free vaginal tape)로 대표되는 다양한 종류의 중부요도 슬링(midurethral tension-free synthetic slings)이 여성 복잡성 요실금 치료에 세계적으로 가장 많이 사용되는 방법이다. 발표된 자료에 의하면 중부요도 슬링의 완치율은 80~94%로 전통적인 치골질슬링(pubovaginal sling)이나 질현 수술(colposuspension)의 결과와 비슷하며 수술시간의 단축과 비침습성이 장점이다. 복잡성 요소가 우세한 복잡성 요실금의 경우 복잡성 요실금 수술로서 50~93%의 환자에서 절박 요실금이 완치 또는 호전된다. 골반 장기 탈출증을 가진 여성 환자의 복잡성 요실

**Table 3.** Condition-specific treatments for incontinence

Condition	Treatment
Detrusor overactivity	Treat underlying condition (e.g., UTI, bladder stone, urethral obstruction)
	Behavioral modification/lifestyle changes
	Pelvic floor muscle therapy
	Oral pharmacologic agents*
	Antimuscarinics
	Musculotropic relaxants
	Tricyclic antidepressants
	Intravesical agents†
	Oxybutynin
	Capsaicin
	Resiniferatoxin
	Botulinum toxin
	Neuromodulation
	Augmentation enterocystoplasty*
	Autoaugmentation*
	Denervation procedures
	Urinary diversion
Low bladder compliance	Oral pharmacologic agents*
	Antimuscarinics
	Musculotropic relaxants
	Tricyclic antidepressants
	Augmentation enterocystoplasty*
	Autoaugmentation*
Denervation Procedures	
Sphincteric dysfunction	Behavioral modification/lifestyle changes
	Pelvic floor muscle therapy
	Oral pharmacologic agents
	α -Adrenergic agonists
	Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors
	Urethral bulking agents
	Surgery
	Midurethral sling
	Pubovaginal sling
	Urethral/colposuspension
	Artificial urinary sphincter

* With or without intermittent self-catheterization.

† These treatments must be considered investigational and are "off label" in most countries.

금 수술시 장기 탈출증을 함께 교정하는 것이 추천된다. 전립선 절제술 이후 발생한 남성 복합성 요실금 치료는 수년간 인공요도괄약근이 주가 되었다. 최근에는 회음부 슬링, 요도 주입술 등 심한 정도에 따른 다양한 치료법이 시도되고 있다. 수술 후 방사선 치료를 받았거나 요도 협착과 괄약근 부전이 동반된 경우와 같이 교정 불가능한 중증의 요도 괄약근 부전이 있는 남성의 경우 요로 전환술을 고려할 수도 있다.

2. 약물 치료 (Pharmacological Therapy)

(1) 절박 요실금

매우 다양한 약물들이 절박 요실금과 과민성 방광 및 배뇨근 과활동성의 치료에 사용되고 있다(Table 4). 그러나 임상에서 사용되고 있는 대부분의 약물들이 무작위 대조군 연구가 아닌 기초적인 임상 연구 결과를 근거로 사용되고 있다. 뿐만 아니라, 많은 과민성 방광 연구에서 위약에 대한 반응이 높게 나타나 치료 약물과 위약간 효과에 임상적으로 유의한 차이가 있는지 판단하기 어려운 단점도 있다. 그럼에도 불구하고 현재 과민성 방광의 주된 치료법은 약물요법과 방광재훈련(bladder retraining)이다.

절박 요실금의 약물치료는 중추와 말초를 대상으로 한다. 대표적인 중추신경억제 신경전달물질인 gamma-aminobutyric acid (GABA)를 대상으로 한 baclofen은 과거 원발성 배뇨근 과활동성의 치료에 사용되었던 GABA 항진제이다. 다른 중추 대상으로는 복합성 요실금에서 요도 괄약근에 작용하는 serotonin과 noradrenalin이 있다. 한편, 삼환계 항우울제는 부분적으로 noradrenalin을 말초에서 차단하는 작용을 가진다. 비록 dopamine 항진제의 정확한 기전이나 효과가 밝혀지지 않았지만 dopamin은 파킨슨병 환자의 요실금과 연관이 있을 것으로 생각된다. 과민성 방광 치료의 말초 대상은 방광의 무스카리닉 수용체, 베타-교감 신경 수용체와 칼슘 채널, 포타슘 채널과 같은 이온 채널, vallinoid 수용체와 같은 감각 신경 수용체와 prostanoid 등이다.

1) 항무스카린성(항콜린성) 약물(Antimuscarinic drugs)
방광의 수축은 부교감신경의 말단에서 분비되는 ace-



Table 4. Drugs used in the treatment of detrusor overactivity Assessments according to the Oxford system (modified)

	Level of evidence	Grade of recommendation
Antimuscarinic drug		
Tolterodine	1	A
Trospium	1	A
Solifenacin	1	A
Darifenacin	1	A
Propantheline	2	B
Atropine, hyoscyamine	3	C
Drug with mixed action		
Oxybutinin	1	A
Propiverin	1	A
Dicyclomine	3	C
Flavoxate	2	D
Antidepressant		
Imipramine	3	C
Alpha-AR antagonists		
Alfuzosin	3	C
Doxazosin	3	C
Prazosin	3	C
Terazosin	3	C
Tamsulosin	3	C
Beta-AR antagonist		
Terbutaline	3	C
Salbutamol	3	C
COX-inhibitors		
Indomethacin	2	C
Flurbiprofen	2	C
Other drugs		
Baclofen*	3	C
Capsaicin**	2	C
Resiniferatoxin**	2	C
Botulinum toxin***	2	B
Estrogen	2	C
Desmopressin****	1	A

* intrathecal, ** intravesical, *** bladder wall, **** nocturia

tylcholine이 방광평활근의 무스카린성 수용체에 부착함으로써 이루어진다. 따라서 항무스카린 약물이 과민성 방광의 주 치료제로 사용되고 있다. 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 배뇨시 배뇨근 수축에는 영향을 미치지 않아 방광의 수축력이 정상인 경우 배뇨 후 잔뇨량을 증가시키지 않는다. 그러나 배뇨근 수축력이 약한 환자에게 사용시 잔뇨량이 증가하거나 요폐가 발생할 수 있다.

무스카린 수용체는 배뇨근 뿐 아니라 요상피세포에도 분포하는데 이 수용체가 배뇨에 영향을 미치는지는 아직까지 확실히 밝혀지지 않았다. Yoshida 등(2002)은 배뇨근에서 acetylcholine이 기저치로 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 신경계 이외의 장소(요상피세포 등)에서 분비되어 요상피하층과 배뇨근에 있는 구심신경을 직접, 간접적으로 흥분시킨다. 이러한 기전은 과민성 방광의 병태 생리를 설명하는 데 중요할 뿐 아니라 항무스카린성 약물치료의 목표가 되기도 한다(Figure 4). 약물로는 tolterodine, trospium, darifenacin, solifenacin 등이 있다.

항무스카린성 약제는 방광에 대한 선택성이 결여되어 있어 다른 장기에서 부작용을 나타내는 단점이 있다. 부작용은 주로 입마름, 졸음, 시야 흐림, 변비, 어지러움 등 항콜린 효과에 의한 것이다. 그 중 침샘의 분비를 억제하여 발생하는 입마름증이 가장 큰 문제가 된다. 또한, 대부분의 항무스카린성 제제는 3가 아민계 약물로 이들은 소화관 내에서 쉽게 흡수되며 중추신경계도 쉽게 통과한다. 따라서 치매와 같이 인지능력이 감소된 경우에는 사용에 주의를 요한다. 반면, 4가 아민은 잘 흡수되지 않으며 중추신경계에도 제한된 양만이 통과하여 중추신경계 부작용이 적은 편이다. 그러나 여전히 동공조절 마비, 변비, 심계항진이나 구갈 등의 잘 알려진 말초신경성 부작용을 유발한다. 모든 항무스카린 약물은 협각늑내장 환자, 장폐색, 심한 방광출구폐색 환자에서 금기이다.

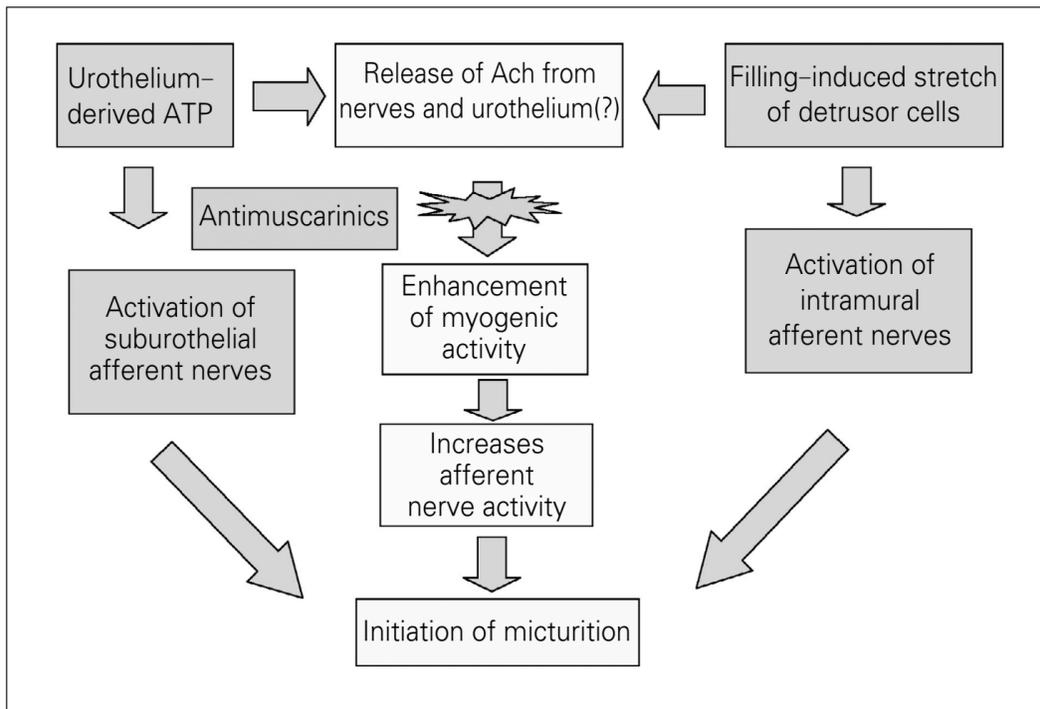
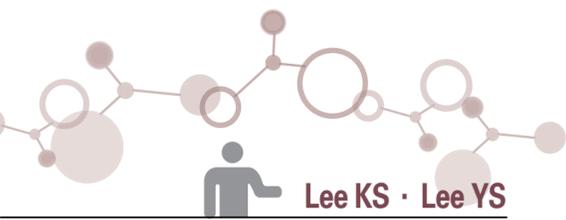


Figure 4. Bladder Effects of Antimuscarinics.

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.

Tolterodine은 경쟁적인 비선택적 항무스카린 약물이다. 그러나 몇몇 동물실험 결과 침샘에 대한 친화도보다 방광에 대한 친화도가 더 높은 것으로 나타났다. Tolterodine 서방형과 위약의 대조연구에서 입마름 증상은 각각 35%와 10%로 나타났다. 또한 임상연구 결과, 배뇨근 과활동성을 가지는 요절박의 치료에 tolterodine 서방형의 효과는 oxybutynin과 유사하게 보고되었다. 반면, 속방형 제제에서 나타나는 입마름의 빈도는 oxybutynin에 비해 낮은 것으로 나타났다.

Trosipium 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 과민성 방광 및 절박 요실금 치료에 좋은 약물이다.

Atropine (dl-hyoscyamine)은 약물의 부작용으로 인해 과민성 방광이나 절박요실금 치료에 거의 사용되지 않는다. 그러나 신경인성 배뇨근 과활동성이 있는 환자의 치료에 방광내 atropine 주입술은 전신 부작용을 야기하지 않고 방광용적을 증가시킬 수 있는 것으로 알려진다.

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

린제로 비선택적 항무스카린 약물에서 발생하는 부작용을 줄일 수 있을 것으로 기대되었다. Haab 등 (2004)에 의하면 darifenacin 7.5mg/d과 15mg/d은 치료 2주에 위약에 비해 요실금 횟수, 배뇨 횟수, 급박뇨의 정도 및 횟수를 유의하게 감소시켰다고 보고했다. 반면, 과민성 방광으로 인한 야간 빈뇨는 감소시키지 못했다. 가장 흔한 부작용은 경도 및 중등도의 입마름과 변비였으며, 중추신경계와 심장에 대한 안전성은 위약과 비슷하게 나타났다. Chapple 등 (2004)이 darifenacin에 대한 연구들을 분석한 결과, 효과는 용량 의존적이었으며, 7.5mg/d와 15mg/d 복용시 요실금 횟수는 각각 8.8회 (68.4%), 10.6회 (76.8%) 감소하였다. 65세 이상의

지원자를 대상으로 시행한 연구 결과, darifenacin 복용환자의 인지도 감소는 위약복용 환자와 차이가 없었다. 이것은 M_3 수용체에 대한 darifenacin의 친화도가 M_1 보다 5배 가량 높기 때문일 것으로 생각된다.

Solifenacin은 2004년 유럽에서 출시된 경쟁적 무스카린 차단제로 3가 아민이다. 특히 M_3 수용체에 선택적으로 작용하여 oxybutynin이나 tolterodine에 비해 입마름 등의 부작용이 적다. Chapple 등(2005)은 최근 연구 결과, 서방형 tolterodine에 비해 solifenacin이 요실금 횟수를 감소시키는 데 효과적이라고 밝혔다.

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^{2+} channel 차단에 의해 발생한다. 약물로는 oxybutynin chloride와 propiverine HCl 등이 있으며 부작용은 다른 항무스카린제와 유사하다.

Oxybutynin은 과민성 방광 치료에 가장 많이 사용되는 약물 중 하나로 위장관에서 쉽게 흡수되어 간의 cytochrome P-450에 의해 대사되는 3가 아민이다. 첫번째 대사물질인 N-desethyloxybutynin (DEO)는 oxybutynin의 부작용을 나타내는 원인 물질로 생각된다. Oxybutynin은 항무스카



Table 5. Drugs used in the treatment of stress urinary incontinence Assessments according to the Oxford system (modified)

Drug	Level of evidence	Grade of recommendation
Duloxetine	1	A
Imipramine	3	D
Clenbuterol		
Methoxamine	2	D
Midodrine	2	C
Ephedrine	3	D
Norephedrine (phenylpropanolamine)	3	D
Estrogen	2	D

린 작용 이외에 직접적인 근이완 작용과 국소마취효과를 갖는다. 직접적인 근이완 효과는 방광내 주입술의 근거가 된다. 방광내 주입술은 배뇨근에서 높은 농도의 약물을 얻을 수 있고 전신 부작용을 피할 수 있다는 생각에서 시작되었으며 경구 투여가 힘든 경우에 효과적이다. 서방형 oxybutynin은 1999년, 패치형 oxybutynin은 2003년에 미국 식약청의 승인을 받았다.

Propiverine은 항무스카린 효과와 더불어 Ca^{2+} 차단 작용을 가지고 있다. Oxybutynin과 마찬가지로 과민성 방광 및 배뇨근 과활동성에 대한 효과는 주로 항무스카린 효과에 의한 것으로 생각된다. Doeschener 등(2000)은 propiverin은 급박뇨나 빈뇨 뿐 아니라 절박 요실금과 복합성 요실금도 호전시켰다고 발표했다.

현재까지 밝혀진 바에 의하면 **Flavoxate**는 Ca^{2+} 차단작용과 마취효과를 가지는 반면, 항무스카린 효과는 없는 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 생각된다. Oxybutynin을 비롯한 다른 약물에 비해 부작용 발생이 낮음에도 불구하고 절박 요실금을 비롯한 과민성 방광에 대한 flavoxate의 효과는 다른 약물과 비견할 만한 효과가 입증되지 않았다.

3) 삼환계 항우울제(Tricyclic antidepressants)

삼환계 항우울제는 항무스카린 효과, 진정 및 항히스타민 효과와 교감신경 말단부로 serotonin과 noradrenaline의 재흡수를 억제하여 알파1-교감신경 자극효과를 나타낸다. 따라서 하부 요로에서 방광 수축력을 감소시키고 괄약근 저

항을 증강시키는 이중작용을 가진다. 약물로는 imipramine HCl, amitriptyline HCl, doxepin 등이 있다. **Imipramine**은 소아의 유뇨증 치료에 효과적인 것으로 알려져 있지만 QT 증가와 같은 심혈관계 부작용을 가지고 있다. 소아의 유뇨증을 제외한 배뇨장애 치료제로서 imipramine의 효과와 위험성에 대한 충분한 연구가 없는 실정이다.

4) 알파-교감신경 차단제

(Alpha-adrenergic antagonists)

알파-교감신경 차단제는 전립선비대증에 의한 폐색을 치료하는 약물로 사용되고 있지만 척수의 알파 수용체를 통해 과민성 방광에도 효과를 보이는 것으로 생각된다. 특히 신경손상으로 방광이 탈신경화되면 방광의 베타-수용체가 점차 알파-수용체로 변화되어 방광의 탄성이 감소하고 방광내압이 올라가 절박 요실금이 나타나는데 알파-교감신경 차단제를 사용하면 요실금의 호전과 함께 방광내압 증가에 의한 신장의 손상 위험을 감소시킬 수 있다.

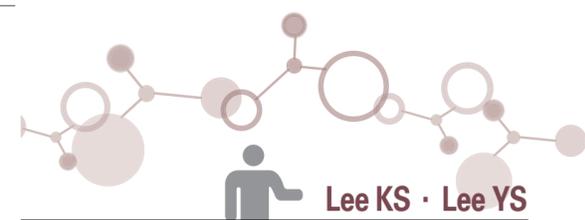
신경인성 배뇨근 과반사와 같은 특수한 경우에 알파-교감신경 차단제가 효과적일 수 있겠지만 과민성 방광에 대한 알파-교감신경 차단제의 효과를 입증할 만한 연구 결과가 없는 실정이다. 한편 알파-교감신경 차단제는 여성에서 복압성 요실금을 야기할 수 있다.

5) 기타 약물

감각신경을 일시적으로 마비시키는 capsaicin과 resiniferatoxin은 방광 내로 주입하여 사용한다. Capsaicin은 고추의 매운 성분으로 배뇨근 과활동성을 자극하는 C 섬유를 탈감작한 후 감각신경활동을 가역적으로 억제한다. 원래 피부 통증 질환의 치료에 국소적으로 쓰였으며 방광내 투여로 전신적인 부작용 없이 방광용적을 증가시키고 방광자극 증상을 감소시킨다. 이 외에 근육세포내 칼슘의 유입을 막는 칼슘채널 차단제, α -교감신경 항진제, potassium channel openers, SSRI (serotonin selective reuptake inhibitor) 등이 시도되고 있으나 임상 자료는 부족한 실정이다.

6) 약물의 증량, 변경 및 복합요법

여러 연구에서 항무스카린 약제 용량을 단계적으로 증량시켰을 때보다 향상된 치료 결과를 나타내었다. Oxybutynin 서방형의 용량을 단계적으로 증량하거나 oxybutynin 속방형의 일 복용 횟수를 증가시켰을 때 요 자제율이 향상되고 요절박 정도, 빈뇨의 횟수가 감소하였다. 이런 경향은



tolterodine에서도 보고되었다. 최근에는 합병증을 감소시킨 지속적 유리 형태의 항무스카린성 약물이 개발되어 사용 가능하기 때문에 약물 용량의 증가가 용이해졌다.

각 약제는 수용체 선택성이나 작용기전이 다르기 때문에 한 약제에 효과가 없는 경우 다른 약제로 변경하면 효과를 기대할 수 있을 것이다. Yoshida 등은 인체방광의 수축기전에서 나이가 들수록 purinergic neurotransmission은 증가하고 cholinergic neurotransmission은 감소한다는 사실을 보고하였다. 이러한 배뇨근의 퓨린성 수축 기전은 과민성 방광에 대하여 무스카린 수용체 차단제가 제한적 효과를 보이는 한 원인으로 생각되고 있다. 따라서 순수 항무스카린 수용체 차단제에서 효과가 없는 경우 항무스카린 작용과 칼슘채널 차단 작용을 함께 갖고 있는 약물(예를 들면 propiverine이나 oxybutynin)로 변경하고, 처음에 복합 기전의 제제를 사용하였다면 순수 항무스카린제로 변경하는 것은 임상에서 적용할 수 있는 방법이다. 항무스카린에 imipramine이나 amitriptyrin 등의 삼환계 항우울제를 추가하는 경우 일부 환자에서 효과적이며 특히 통증 조절에 효과적이다.

과민성 방광 증상을 포함하는 하부요로 증상을 갖는 남성 환자의 치료에 항무스카린제와 알파차단제의 병용투여는 알파차단제 단독 투여보다 환자 증상 완화에 더 효과적이다(4).

(2) 복합성 요실금

복합성 요실금의 원인은 요도 지지조직이나 방광경부, 요도와 골반근 기능 부전 등이며 이러한 해부학적 요인은 약물 치료가 어렵다. 그러나 복합성 요실금 여성의 경우 같은 나이의 복합성 요실금이 없는 여성에 비해 요도내압이 낮은 점을 감안한다면 요도내압을 증가시키는 치료를 통해 증상을 호전시킬 수 있을 것으로 생각되고 있다. 에스트로겐, 알파-교감신경 항진제, 베타-교감신경 항진제, 삼환계 항우울제 등이 'off-the label'로 사용되었으나 치료 효과 및 부작용으로 인해 사용이 제한적이다. 최근 시냅스 전막에서 serotonin과 noradrenaline의 재흡수를 차단하는 duloxetine이 미국식약청에 승인을 얻어 주목되고 있다. Table 5는 요도의 평활근과 횡문근의 긴장도를 증가시켜 요도폐쇄압을 증가시킴으로써 복합성 요실금의 치료에 사용되는 약물들이다.

1) 알파-교감신경 항진제

요도의 긴장도는 평활근에 위치한 알파 교감신경에 의해 noradrenaline을 매개로 조절된다. 현재까지 가장 널리 사용된 알파 항진제는 ephedrine과 norephedrine (phenylpropanol amine, PPA)이다. 그러나 교감신경 항진제에 대한 무작위 대조군 연구들을 분석한 결과, 교감신경 항진제가 위약에 비해 효과적이라는 충분한 근거를 제시하지 못했다. 뿐만 아니라, ephedrine과 PPA는 요도의 알파-수용체에 대한 선택성이 부족하기 때문에 혈압을 상승시키고 수면 장애를 일으키거나 두통, 진전 및 심계항진을 야기할 수 있다. PPA는 식욕억제제나 감기약으로 사용되었으나 출혈성 뇌졸중의 위험성이 밝혀지면서 미국내 판매가 금지되었다. Midodrine이나 methoxamine은 알파1-수용체에 대한 어느 정도의 선택성을 가지지만 효과나 부작용면에서 임상적으로 적용하는 데는 제약이 있다. 요도 선택적 항진제 개발을 위한 시도로 알파1A/1L-교감신경 부분 항진제인 Ro 115-1240에 대한 2상 연구 결과가 보고 되었지만 중등도의 효과에도 불구하고 부작용으로 인해 역시 실용화 되지 못했다.

2) 베타-교감신경 차단제

이론적으로 베타-교감신경 차단제는 요도의 베타-수용체를 차단함으로써 알파-수용체에 대한 noradrenaline의 효과를 높일 수 있다. 한때 propranolol이 복합성 요실금에 효과적이라는 보고가 있었으나 그 효과를 입증할 만한 다른 연구 결과들이 나오지 않았다. 이후 베타 차단제를 이용한 몇 개의 연구 결과가 보고되었지만 심장과 폐에 대한 약물 자체의 부작용으로 요실금 치료제로서의 가치는 아직까지 의문시 되고 있다.

3) Clenbuterol

베타-교감신경은 일반적으로 요도압을 감소시키는 것으로 알려져 있지만 베타2-교감신경 항진제는 고속 연속 근섬유의 수축력을 증가시키고 저속 연속 근섬유의 수축력은 감소시키는 것으로 나타났다. Kishimoto 등(1991)은 토끼의 요도 주변 근육을 이용한 실험을 통해 clenbuterol이 복합성 요실금의 치료에 사용될 수 있는 가능성을 처음 제시하였다. 이후 여러 임상 연구에서 clenbuterol의 복합성 요실금에 대한 효과를 보고하였다. 특히 Ishiko 등(2000)은 clenbuterol 단독 치료와 위약, 골반저근운동의 병합요법을 비교하였는데 각각 76.9%, 52.6%, 89.5%의 호전율을 보였



다. 하지만 현재로서는 복잡성 요실금에 대한 clenbuterol의 잠재적 효과를 증명하기 위한 조직적인 연구가 필요한 실정이다.

4) Imipramine

Imipramine이 가지는 다양한 약리작용 중 serotonin과 noradrenaline의 재흡수 차단을 통해 복잡성 요실금에 효과를 나타낼 것으로 생각된다. 비록 소규모 연구에서 imipramine이 복잡성 요실금의 증상과 객관적 지표를 호전시키고 최대 요도내압을 증가시킨다는 보고가 있었으나 아직까지 무작위 대조군 연구에 대한 자료는 없는 실정이다.

5) Serotonin, noradrenaline 재흡수 차단제

(Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors)

여러 동물실험에서 serotonin (5-HT) 재흡수 차단제는 방광의 부교감 신경 활성을 억제하고 교감신경과 체신경의 활동을 증가시키는 것으로 밝혀졌다(5). 이러한 작용은 방광을 이완시키고 요도 저항을 높여 요저장을 촉진한다. Duloxetine hydrochloride는 복잡성 요실금 치료를 목적으로 개발된 최초의 약물로 serotonin과 noradrenaline 수용체가 많이 분포하고 있는 천추신경의 Onuf's 핵에서 이들의 재흡수를 억제한다. Onuf's 핵에 위치하고 있는 음부신경은 요도의 횡문 괄약근을 조절하는 역할을 하는데 serotonin과 noradrenaline은 이 신경을 자극하여 요도괄약근의 수축력을 증가시킨다. 2,000명의 환자를 대상으로 시행한 위약대조군 연구에서 duloxetine 40mg을 하루 2회 12주간 복용한 결과 위약군에서 35%, 치료군에서는 50% 이상의 요실금 감소율을 보였으며 ($p < 0.001$), 삶의 질 또한 유의하게 호전되었다. 반면, duloxetine군에서 치료 중단율이 더 높게 나타났으며 오심으로 인한 경우가 가장 많았다. 3상 연구에서 약 25%의 환자가 단기간 오심을 경험했으며 5%의 환자는 이로 인해 약 복용을 중단하였다. 절박 요실금을 동반한 복잡성 요실금의 경우에도 하루 40mg 복용시 평균 요실금 횡수가 62% 감소하였으며 80mg으로 증량시 63%가 감소하는 것으로 나타났다. 반면 위약의 요실금 횡수 감소율은 각각 33%와 44%였다($p < 0.05$). 허가용량인 80mg에 대한 복잡성 및 복잡성 요실금에 대한 결과 요실금 횡수의 감소율은 복잡성 요실금의 경우 58%, 복잡성 요실금만 가지는 경우 53%로 나타났으며 위약에 대한 감소율은 각각 38%, 36% 였다.

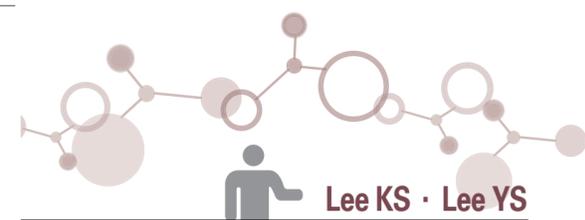
결 론

절박 요실금의 주된 치료제인 항무스카린제의 효과를 증가시키고 부작용을 최소화하기 위해 수용체 친화도가 높은 새로운 약제들이 연구되고 있다. 조만간 darifenacin이나 solifenacin같은 M₃ 수용체 선택적 차단제가 우리나라에서도 사용 가능해질 것이다. 감각신경계에도 마찬가지로 각각 구심성 신경절이나 구심성 신경로에 작용하는 약제들이 연구되고 있다. 작용수준에 따라서도 중추신경계나 말초신경계에 작용하는 약물에 대한 연구가 이루어지고 있으며 serotonin이 주요 관심사이다. 또한 방광에 보다 선택적으로 작용하거나 부작용을 줄이는 약제 전달 방법과 투입 경로에 대한 연구도 지속되고 있다.

복잡성 요실금 치료제로 최초 개발된 duloxetine은 증상이 심하지 않거나 수술이 어려운 환자들에게 복잡성 요실금에 대한 약물 치료의 가능성을 제시할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, Van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003; 61: 37-39.
2. Andersson KE, Appell R, Cardozo L, Chapple C, Drutz HP, Finkbeiner AE, Haab F, Vela Navarrete R. Pharmacological treatment of urinary incontinence. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, eds. *Incontinence, 3rd International Consultation on Incontinence*. France: Health Publication Ltd, Editions 21, 2005: 811-854.
3. Nitti WW, Raz S. Obstruction following anti-incontinence procedures: Diagnosis and treatment with transvaginal urethrolysis. *J Urol* 1994; 152: 93-98.
4. Lee KS, Choo MS, Kim DY, Kim JC, Kim HJ, Min KS, Lee JB, Jeong HJ, Lee T, Park WH. Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal therapeutic system formulation for overactive bladder and coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study. *J Urol*. 2005 Oct; 174(4 Pt 1): 1334-1338.
5. Thor KB, Katofiasc MA. Effects of duloxetine, a combined serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, on central neural control of lower urinary tract function in the chloralose-anesthetized female cat. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 1014-1024.



Peer Reviewer Commentary

김 준 철 (가톨릭의대 비뇨기과)

본 논문은 최근 삶의 질에 심각한 영향을 미치는 여러 가지 유형의 요실금에 대한 소개와 그에 따른 치료에 대하여 기술하고 있다. 요실금은 예전에는 단순히 노화에 따른 자연적인 현상으로 여기고 치료에 대한 관심이 많지 않았던 것이 사실이나, 최근 들어 이에 대한 인식이 바뀌고 치료에 적극적으로 되었다. 또한 여러 가지 요실금 치료에 대한 약물이 개발되어 사용되고 있다. 이러한 시점에서 요실금에 대한 정확한 진단과 약물치료에 대한 개념 설정을 확인할 필요성이 있으며 이러한 부분을 본 논문은 명확하게 알려주고 있다. 필자들이 밝혔듯이 현재 다양한 약물들이 요실금의 치료제로 이용되고 있으나 아직 완벽한 효과는 없으며 약제 투여에 따른 부작용도 고려되어야 하는 부분이다. 현재 이에 대한 많은 연구들이 진행되고 있으며 따라서 앞으로 부작용을 줄인 더욱 더 효과적인 약물의 개발이 기대된다 하겠다.

박 원 희 (인하의대 비뇨기과)

요실금은 다양한 원인을 가진 비교적 흔한 질환이다. 크게 나누어 보면 방광의 저장 기능에 이상이 있는 경우와 방광 출구나 요도괄약근 부위의 폐쇄 기능이 저하된 경우로 나눌 수 있다. 즉 방광의 내압이 방광 출구 부위의 내압을 초과하여 요가 누출되는 경우와 방광 출구 부위의 폐쇄압력이 저하되어 방광의 저장 기능이 작동하지 않아 요 누출이 초래되는 것이다. 필자는 요실금에 대해서 생소한 독자에게 알기 쉽게 표준화된 용어와 다양한 원인에 대한 기전을 자세히 설명해주고 있다. 그리고 중요한 것은 최근에 조사된 국내의 만연도 조사에 대한 내용을 소개하고 있다는 점이다. 약물적 치료도 여러 가지로 잘 소개하고 있다. 방광에 문제가 있는 경우는 방광의 압력을 낮추어주는 약제가 추천된다. 또한 방광 출구 부위가 약한 경우에는 그 부위를 강하게 하는 약제를 사용할 수 있다. 필자는 지금까지 알려진 거의 모든 약제를 Table에서 잘 설명하고 있고, 향후의 발전 방향도 잘 제시해주고 있다. 그러나 현재까지 절박 요실금에는 약물요법이 매우 유용하나 복잡성 요실금의 경우는 그렇지 못한 편이다. 독자는 증거 수준 1급과 추천도 A급 약제에만 관심을 가지면 충분하리라고 본다.

