

시클로포스파마이드로 유발된 백서방광의 배뇨근과활동성에 대한 보툴리눔독소와 레시니페라톡신의 효과에 관한 연구

The Effect of Botulinum Toxin and Resiniferatoxin on the Detrusor Overactivity Induced by Cyclophosphamide in Rat Bladder

San Wook Kim¹, Kang Soo Shim, Jeong Gu Lee

From the Department of Urology, Korea University College of Medicine, ¹Seoul Adventist Hospital, Seoul, Korea

Purpose: The purpose of this study was to compare the effects of resiniferatoxin (RTX) and botulinum toxin (BTX) on the bladder detrusor function in a cyclophosphamide (CYP)-induced cystitis rat model.

Materials and Methods: Sprague-Dawley rats were divided into 5 groups (1: saline treated, 2: CYP and BTX treated, 3: CYP and RTX treated, 4 and 5: CYP treated and sham operated as the counterpart of groups 2 and 3, respectively, with normal saline). 100mg/kg CYP was injected every third day for five weeks. Cystometrograms were performed after the BTX and RTX treatments.

Results: 1. The normal control group and the CYP-treated only group. In the CYP-treated group, the time of micturition frequency, the maximal detrusor pressure on the cystometergram (Pvesmax at CMG), the maximal detrusor pressure on the pressure-flow study (Pvesmax at pr/flow) and the episodes of irregular contractions were increased. 2. The CYP-only group and the CYP/BTX or CYP/RTXtreated groups. In the CYP/BTX or CYP/RTX treated groups, the time of micturition frequency, the Pvesmax at CMG, the Pvesmax at pr/flow and the episode of irregular contractions were decreased. 3. The CYP/BTXtreated group and the CYP/RTXtreated group. There was no statistically significant difference between the two groups regarding micturition frequency, the PvesMax at CMG and the PvesMax at pr/flow, the Dhfo and the episodes of involuntary contractions ($p > 0.05$).

Conclusions: Intravesical administration of BTX or RTX blocked the CYP-induced detrusor overactivity as was shown by the restoration of the micturition frequency, the intravesical pressure and the involuntary contraction episodes to a control level. There was no statistically significant difference between the two groups regarding the urodynamic parameters. (Korean J Urol 2006;47:47-54)

Key Words: Botulinum toxins, Resiniferatoxin, Cyclophosphamide

대한비뇨기과학회지
제 47 권 제 1 호 2006

고려대학교 의과대학 비뇨기과학교실,
¹서울위생병원 비뇨기과

김산욱¹ · 심강수 · 이정구

접수일자 : 2005년 8월 18일
채택일자 : 2005년 11월 3일

교신저자: 이정구
고려대학교 안암병원 비뇨기과
서울시 성북구 안암동 5가
126-1
☎ 136-705
TEL: 02-920-5683
FAX: 02-928-7864
E-mail: jeongkl@kumc.or.kr

서 론

통증성 방광 증후군인 간질성방광염이나 요절박, 또는 요실금, 빈뇨를 주 증상으로 하는 과민성방광증후군은 비뇨기과 영역에서 주로 여성들에게 흔히 관찰되는 질환으로

계속 증가하고 있는 추세이다. 최근에 간질성방광염과 과민성방광증후군의 병인에 대한 이해가 증가되어 새로운 효과의 약물치료 방법인 보툴리눔독소 (botulinum toxin; BTX) 와 레시니페라톡신 (resiniferatoxin; RTX)이 시도되고 있다. 간질성방광염이나 과민성방광증후군은 심한 만성 염증을 수반함으로써 결과적으로 방광의 용적과 유순도가 감소하

여 증상을 유발한다.¹ 방광에는 방광 팽창이나 자극적인 화학물질을 감지하여 반응하는 캡사이신에 민감한 구심성 섬유들이 풍부하다.²

BTX는 신경말단에서 부착되고 내재화되어, 세포막을 통한 신경전달물질인 아세틸콜린(acetylcholine)의 분비를 억제하여 골격근이나 평활근의 수축을 마비시킴으로써 통증을 제거하고 방광의 용적을 증가시킨다.^{3,4} RTX는 자극의 정도가 낮은 캡사이신 유도체(capsaicin analogue)로 구심성 섬유에 의해서 발현되는 vallinoid receptor (VR1)에 특이적 리간드(ligand)로 작용하여 방광의 감각신경 말단에서 탈감작 치료에 이용되며⁵ 방광 내 RTX 주입은 신경인성이나 비신경인성 과민성방광증후군 환자에서 효과적으로 빈뇨나 요절박 및 요실금을 효과적으로 개선시킨다.⁶

현재까지 간질성방광염이나 과민성방광증후군과 같은 비뇨기계 통증과 배뇨근 과활동성에 대한 동물모델로 방광염증, 요도염증, 하부요로계의 자극, 자궁이나 질 내의 기계적 팽창 또는 요관의 폐색 등이 제시되었으나^{7,8} 시클로포스파마이드(cyclophosphamide; CYP)를 이용한 실험모델은 염증이 방광에만 국한되고 약물투여 후 몇 시간 안에 염증을 일으킬 수 있으며 수술이나 기도 삽관이 필요없고 인간에서도 CYP가 방광염을 일으키므로 통증형태와 배뇨증상이 비슷할 것이라는 장점이 있다.^{9,10} 따라서 본 연구는 RTX와 BTX가 CYP를 이용한 배뇨근 과활동성 방광염 동물모델에서 효과적으로 요역동학 지표를 개선시키는지에 대해 비교하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 실험동물

전체 실험은 Sprague-Dawley 암컷 흰쥐(한림동물, 한국)로 시행하였으며(200-250g) 튜밥이 덮인 한 우리에서 2마리씩 사육되었다. 물과 사료는 자유롭게 먹을 수 있도록 제공되었으며, 온도는 22°C에서 유지되었고, 12시간 간격으로 조명을 변경하였다(아침 7시 점등, 저녁 7시 소등). 본 연구는 국제통증연구기관(International Association for the Study of Pain)의 지침을 따라서 시행되었다.

2. 실험방법

1) 실험 그룹: 전체를 5그룹으로 나누었고, 각각의 그룹은 18마리의 백서로 구성되어 총 90마리로 이루어졌다. 1그룹은 CYP의 정상대조군으로 생리식염수를 복강 내 주입한 후 아무 시술도 시행하지 않았고, 2그룹은 CYP 주입 후 BTX 처치군이고, 3그룹은 CYP 주입 후 RTX 처치군이며, 4그룹과 5그룹은 CYP 주입 후 각각 2, 3그룹의 동일한 시술

(sham operation)을 식염수로 시행하였다.

2) CYP를 이용한 방광염유도: 정상대조군인 1그룹을 제외한 나머지 그룹은 26gauge 1cc 주사기를 이용하여 100mg/kg의 CYP(Sigma, USA)를 복강 내로 3일에 한 번씩 계속적으로 실험 마지막까지 투여하여 복강 내 통증과 염증을 유지하였고, 정상대조군인 1그룹은 CYP 대신 생리 식염수를 3일에 한 번씩 동일한 날에 같은 방법으로 투여하였다.

3) Resiniferatoxin 준비: RTX 1mg을 70% 알코올 1cc에 녹인 후 여기서 0.1cc를 뽑아서 100cc 생리식염수에 섞은 후 다시 1cc를 뽑아서 100cc 생리식염수에 섞은 후 여기서 1cc를 투여하였다(10ng/l).

4) 실험 계획: 처음 CYP 투여 후 7일째에 2, 3, 4, 5 그룹에서 수술을 시행하였다. Halothane(2.5-4%)을 이용한 흡입마취 하에서 하복부 정중절개 후 조심스럽게 방광을 노출시킨 뒤에 26gauge 주사로 2그룹에서는 BTX(Sigma, USA) 4-5U를 방광의 전방, 후방부에 각각 3군데씩 삼각형 모양을 이루어 백서의 방광 장막 5곳에 주입하였으며, 4그룹에서는 같은 방법으로 생리식염수를 투여한 후 흡수 봉합사로 절개부위를 봉합하였다. 또한 3그룹에서는 흡입 마취 하에서 PE8 카테터를 이용하여 10ng/l의 RTX(Sigma, USA)를 경요도로 방광 내 주입하였고, 5그룹에서는 생리식염수를 같은 방법으로 투입하였다. 수술을 시행한 모든 백서는 요역동학검사 시까지 levofloxacin(제일약품, 한국)(2.5mg/kg/day)을 투여하였다. RTX 주입 후 배출되지 않도록 요도를 손가락으로 압박하였으며 항생제는 4주간 매일 마시는 물에 섞어 투여하였다.

5) 요역동학 검사: BTX와 RTX 처치 1주 후부터 1, 2, 4주째에 각 그룹에서 6마리씩 주당 30마리를 요역동학 검사를 시행하여 모두 90마리의 결과를 얻었다. 실험은 5% urethane(1g/kg)을 실험동물의 복강 내에 투여하여 전신마취를 유도한 후, 복부 정중앙 절개를 치골까지 시행하여, 방광과 방광경부 및 요도의 전면을 노출시킨 다음, 크기가 다른 2개의 polyethylene 도관(Clay-Adams PE-160과 PE-50)과 cut-down tube 및 pipette tip을 이용하여 특수 제작한 삼중내강카테터(triple lumen catheter)(Fig. 1)를 방광 침부에 2mm의 작은 절개창을 통해 방광경부에 위치시킨 후 절개창을 삼중내강카테터와 함께 봉합하여 고정하였다. 삼중내강카테터의 말단부 외벽(pipette tip의 외벽)을 방광경부의 내벽에 밀착시켜 방광내압이 요도로 전달되지 않도록 고정하고, 삼중내강의 중간 도관(PE-160)은 Harvard infusion pump에 연결하여, 생리식염수를 요도 내로 관류시키는 데 사용했으며, 삼중내강카테터의 최내측 도관(PE-50)은 압력변환기를 통해 polygraph(Grass polygraph Model 7E, Quincy, USA)에 연결하여 요도내압을 측정하였다(Fig. 1). 삼중내관의 최외측 도관

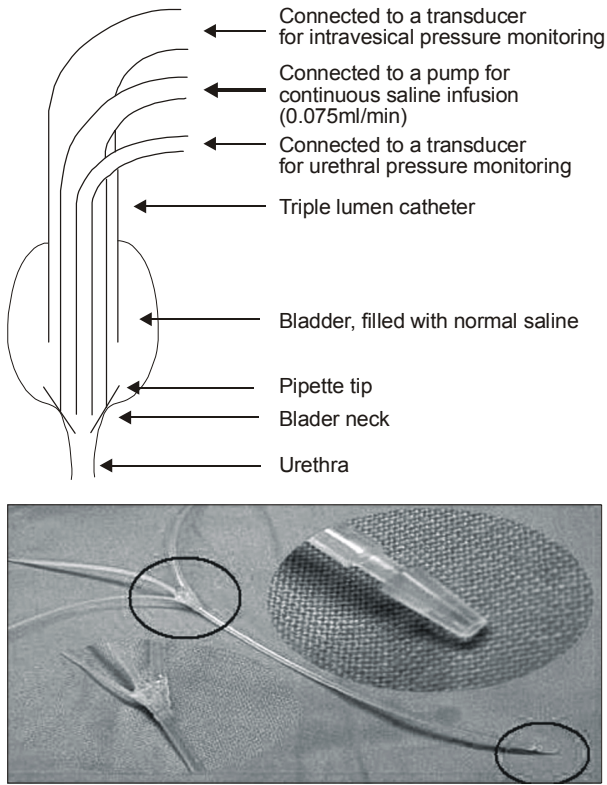


Fig. 1. Triple lumen catheter, which is seated securely in the bladder neck for functional separation of the bladder and urethral activity.

(cut-down tube)은 방광 침부에 고정하고 끝이 방광 내부에 위치하도록 하여, 0.5-0.7ml의 생리식염수를 방광 내 충만시킨 후 압력변환기를 통해 polygraph에 연결하여 방광내압을 측정하였다. 약 30분간의 안정기를 거친 후 Havard infusion pump를 이용하여 삼중내강카테터의 중간 도관을 통해 요도 내로 정상체온의 생리식염수 (4.5ml/hr)를 관류시키면서 외요도구로 관류액이 자유롭게 배출되는 지를 확인한 다음, 정상 배뇨반사 하에서 방광내압과 수축빈도를 각각 측정하여 정상대조군으로 사용하였다.

6) 요역동학 지표: 백서에 대한 요역동학검사에서는 배뇨빈도 (frequency), 방광내압 측정 시 최대압 (PvesMax at CMG), 압력요류검사 시 최대압 (PvesMax at Pr/flow), 그리고 불규칙적 수축 (irregular contraction)의 존재여부를 측정하였다.

요역동학 도표에서 배뇨의 시작은 요도내압의 빠른 진동 (high frequency oscillation)이 시작되는 시점이며 요 배뇨기간 (voiding phase)은 빠른 진동이 지속되는 기간으로 이는 요도내압의 빠른 진동기간 (duration of high frequency oscillation; Dhfo)과 일치한다. 배뇨빈도는 1분당 발생된 방광수축의 횟수를 나타내며 방광내압 측정 시 최대압은 요도압의 빠른 진동이 시작되는 시점의 방광압력으로, 압력요류

Table 1. Comparative urodynamic parameters between the normal control group and the cyclophosphamide treated group

	CYP (group 4, 5)	Normal (group 1)	p-value
Frequency (contraction/min)	1.35±0.49	0.85±0.11	<0.05
PvesMax at CMG (mmHg)	10.46±3.30	5.86±2.54	<0.05
PvesMax at Pr/flow (mmHg)	76.14±25.74	43.40±9.43	<0.01
Dhfo (sec)	38.90±14.70	45±11.8	>0.05
Irregular contraction (contraction/min)	1.06±0.64	0	<0.001

PvesMax at CMG (mmHg): maximal vesical pressure before the micturition, PvesMax at Pr/flow (mmHg): maximal vesical pressure during micturition, Dhfo: duration of high frequency oscillation, CYP: cyclophosphamide

검사 시 최대압은 요 배뇨기간에서의 최대압으로 각각 나타났다.

3. 조직학적 검사

실험 후 CYP에 의한 방광염의 조직학적 소견을 관찰하기 위하여 파라핀블록 후에 H-E 염색을 시행한 후, 간질성 부종, 섬유소 침착, 상피세포의 두께, 표피탈락, 점상출혈, 그리고 염증세포의 침윤 등의 소견을 비교하였다.

4. 결과의 통계처리

각 실험 그룹에서 배뇨빈도, 방광내압측정시 최대압, 압력요류검사 시 최대압, Dhfo, 그리고 불수의적 수축을 비교하여 평균값±표준편차 (mean±standard deviation)로 표시하였다. 각 지표간의 실험 결과는 SPSS 10.0을 이용한 Student's t-test 검정을 사용하였으며 각 그룹에서의 1, 2, 4주째의 비교는 ANOVA를 이용하여 통계처리 후 p<0.05를 통계학적인 의미가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 요역동학 결과

1) 정상대조군과 CYP 처치군의 비교 (group 1 vs group 4+5) (Table 1): 대조군에서는 분당 0.85±0.11회로 배뇨빈도를 보였으나 CYP 처치군에서는 분당 1.35±0.49의 주기로 수축을 나타내 CYP 처치 후에 배뇨빈도 (frequency)가 유의하게 많았으며 (p<0.05), 방광내압 측정 시 최대압은 각각 5.86±2.54와 10.46±3.30mmHg로, 압력요류검사 시 최대

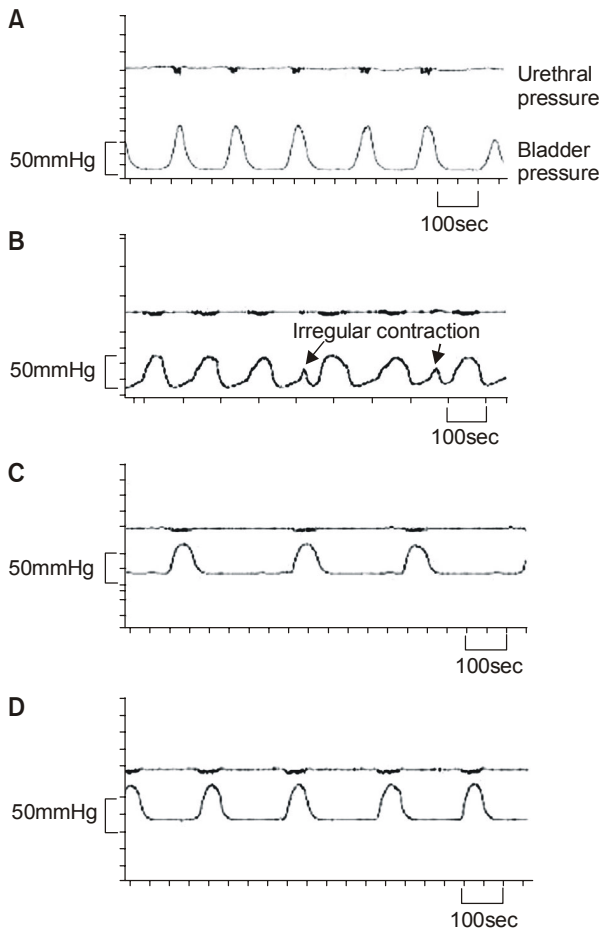


Fig. 2. Representative cystometric tracings of (A) the normal control group, (B) the cyclophosphamide (CYP)-injected group, (C) the CYP/botulinum toxin (BTX) treated group and (D) the CYP/resiniferatoxin (RTX) treated group. (A) The normal control group shows regular bladder contraction without any irregular bladder contraction. (B) The CYP-induced cystitis model shows concurrent irregular contractions (arrows) between the normal bladder contractions. (C) and (D) BTX and RTX injection, respectively, in the CYP-induced rat bladder shows recovery of regular bladder contractions without any involuntary bladder contractions.

압은 각각 43.40 ± 9.43 와 76.14 ± 25.74 mmHg로 CYP군에서 대조군에 비해 유의한 차이로 압력이 높았다 ($p < 0.01$). Dhfo는 두 군 간에 차이가 없었으나 불규칙적 수축은 정상대조군에 비해 CYP군에서 유의하게 증가하였다 ($p < 0.01$) (Fig. 2A, B).

2) CYP 처치군과 BTX 투여군의 비교 (group 4 vs group 2) (Table 2): CYP만 처치한 군에 비해 CYP 처치 후 BTX를 투여한 군에서 배뇨빈도가 유의한 차이로 감소하였다 (각각 $1.35 \pm 0.33/\text{min}$ 및 $0.79 \pm 0.39/\text{min}$) ($p < 0.05$). 방광내압 측정 시 최대압과 압력요류검사 시 최대압이 각각 11.25 ± 2.20

Table 2. Comparative urodynamic parameters between the CYP-only group and the CYP/BTX-treated group

	CYP (group 4)	CYP+BTX (group 2)	p-value
Frequency (contraction/min)	1.35 ± 0.33	0.79 ± 0.39	< 0.05
PvesMax at CMG (mmHg)	11.25 ± 2.20	5.77 ± 2.25	< 0.01
PvesMax at Pr/flow (mmHg)	74.21 ± 24.66	45.12 ± 9.66	< 0.01
Dhfo (sec)	38.55 ± 15.50	40.75 ± 17.23	> 0.05
Irregular contraction (contraction/min)	1.06 ± 0.55	0.125 ± 0.28	< 0.001

PvesMax at CMG (mmHg): maximal vesical pressure before the micturition, PvesMax at Pr/flow (mmHg): maximal vesical pressure during micturition, Dhfo: duration of high frequency oscillation, CYP: cyclophosphamide, BTX: botulinum toxin

Table 3. Comparative urodynamic parameters between the CYP-only group and the CYP/RTX treated group

	CYP (group 5)	CYP+RTX (group 3)	p-value
Frequency (contraction/min)	1.36 ± 0.59	0.71 ± 0.37	< 0.05
PvesMax at CMG (mmHg)	9.98 ± 4.12	4.33 ± 2.22	< 0.01
PvesMax at Pr/flow (mmHg)	77.51 ± 25.98	38.86 ± 24.69	< 0.05
Dhfo (sec)	40.12 ± 14.25	43.5 ± 14.88	> 0.05
Irregular contraction (contraction/min)	1.06 ± 0.88	0.49 ± 0.84	< 0.05

PvesMax at CMG (mmHg): maximal vesical pressure before the micturition, PvesMax at Pr/flow (mmHg): maximal vesical pressure during micturition, Dhfo: duration of high frequency oscillation, CYP: cyclophosphamide, RTX: resiniferatoxin

에서 5.77 ± 2.25 mmHg로, 74.21 ± 24.66 에서 45.12 ± 9.66 mmHg로 BTX 투여군에서 유의하게 감소하였으며 ($p < 0.05$) 불규칙적인 수축빈도도 BTX 투여군에서 유의한 차이로 감소하였다 ($p < 0.001$) (Fig. 2C).

3) CYP 처치군과 RTX 투여군의 비교 (group 5 vs group 3) (Table 3): CYP만 처치한 군에 비해 CYP 처치 후 RTX를 투여한 군에서 배뇨빈도가 유의한 차이로 감소하였으며 (각각 $1.36 \pm 0.59/\text{min}$ 및 $0.71 \pm 0.37/\text{min}$) ($p < 0.05$), 방광내압 측정 시 최대압과 압력요류검사 시 최대압이 각각 $9.98 \pm$

4.12에서 4.33±2.22mmHg로, 77.51±25.98에서 38.86±24.69 mmHg로 RTX 방광 내 주입군에서 유의하게 감소하였고 (p<0.01) 불규칙적 수축빈도도 RTX 방광 내 주입 군에서

유의하게 감소하였다 (p<0.05) (Fig. 2D).

Table 4. Comparison of the urodynamic parameters between the resiniferatoxin and botulinum toxin groups

	CYP+BTX (group 2)	CYP+RTX (group 3)	p-value
Frequency (contraction/min)	0.79±0.39	0.708±0.37	>0.05
PvesMax at CMG (mmHg)	5.77±2.25	4.33±2.22	>0.05
PvesMax at Pr/flow (mmHg)	45.12±9.66	38.86±24.69	>0.05
Dhfo (sec)	40.75±17.23	43.5±14.88	>0.05
Irregular contraction (contraction/min)	0.125±0.28	0.49±0.84	>0.05

PvesMax at CMG (mmHg): maximal vesical pressure before the micturition, PvesMax at Pr/flow (mmHg): maximal vesical pressure during micturition, Dhfo: duration of high frequency oscillation, CYP: cyclophosphamide, BTX: botulinum toxin, RTX: resiniferatoxin

4) BTX 투여군과 RTX 투여군의 비교 (Table 4): 두 군 사이의 배뇨빈도, 방광내압 측정 시 최대압, 압력요류검사 시 최대압, Dhfo, 불규칙적 수축빈도는 유의한 차이가 없었다 (p>0.05).

한편, CYP 처치 후 1, 2, 4주째 각 그룹별로 요역동학검사 결과를 비교하였으나 서로 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

2. CYP 처치군과 정상 대조군에서의 조직학적 소견의 비교

방광조직의 H&E 염색 상에서 간질성 부종, 점상 출혈, 조직 두께의 증가 및 염증세포의 침윤이 CYP를 투여한 모든 그룹에서 발견되었으며 생리식염수를 투여한 정상대조군 그룹에서는 관찰되지 않았다 (Fig. 3).

고찰

과민성방광증후군의 발생기전으로서 중추 혹은 말초에서 억제기전의 소실, 하부요로부터의 구심성자극 증가, 중추의 억제기전에 저항하는 방광 반사경로의 출현, 그리

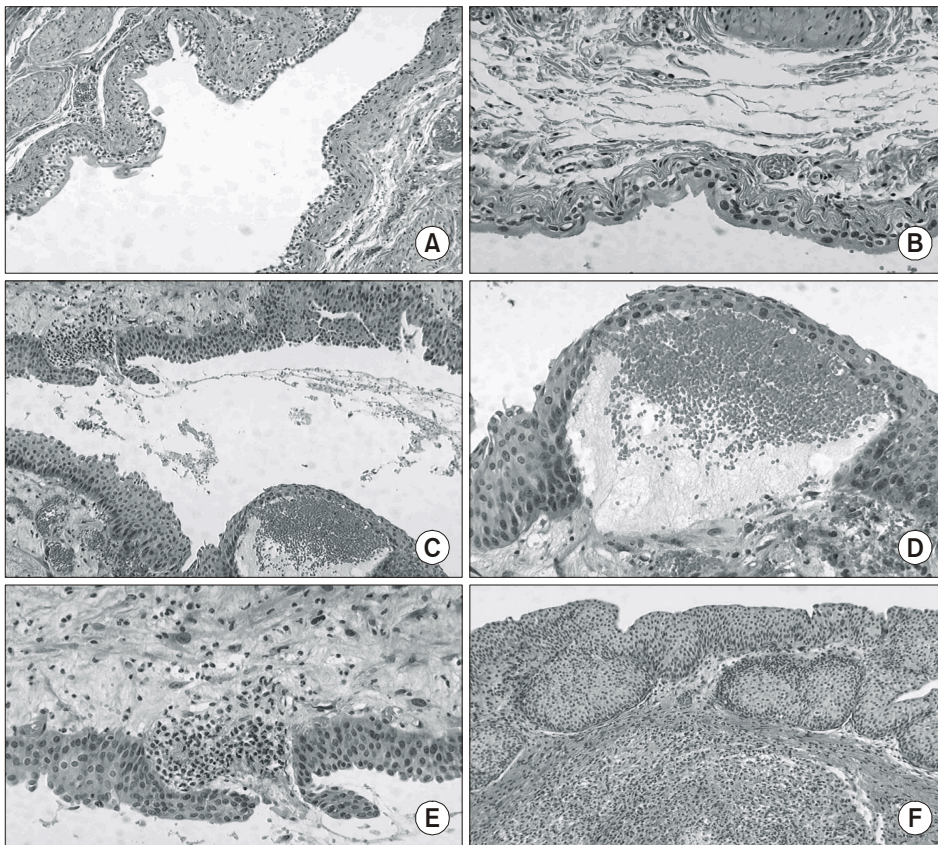


Fig. 3. Histological finding (H&E staining) of the normal and cyclophosphamide induces cystitis bladders after 2 weeks. (A) Histologic findings of the normal bladder, i.e., the epithelial cell lining (x100). (B) Histologic findings of the normal bladder, i.e., loose connective tissue (x200). (C) Interstitial edema and hemorrhage in the cyclophosphamide-induced cystitis bladder (x100). (D) Magnified findings of focal hemorrhage (x200). (E) Inflammatory cell infiltration in the cyclophosphamide-induced cystitis bladder (x200). (F) Wall thickening and lymphocyte infiltration in the cyclophosphamide induced cystitis bladder (x100).

고 배뇨반사경로에 흥분성 자극의 증가 등이 제기되고 있으나 논란이 있으며,¹¹ 간질성방광염의 원인과 진단에서도 많은 논란이 있다. 따라서 동물모델 개발에 많은 어려움이 있었으며, 최근까지 통증과 염증을 동반한 배뇨근과활동성에 대한 여러 동물모델로 화학물질에 의한 방광 염증, 요도 염증, 하부요로계의 자극, 자궁이나 질 내의 기계적 팽창, 또는 요관의 폐색 등이 제시되었으나 이러한 모델들은 실용적인 면에서 많은 제약이 있는데 이는 실험자체가 모델에게 집중적인 노동을 가하여 많은 스트레스를 유발시킴으로써 실험에 오류를 일으키고, 또한 그러한 통증이나 염증이 장기에 특이적이지 않다는 점이다.¹² 이러한 문제점을 개선하기 위하여 최근에 CYP를 이용한 모델이 개발되었는데, CYP는 방광에 유독한 부작용을 일으키는 항암제로, 신장에서 acrolein으로 전환되어 방광에 축적되며, 소변을 통한 지속적인 acrolein의 방광 내 자극은 통증성 방광염을 일으켜 배뇨근과활동성을 야기한다.⁹ 이 실험모델의 장점은 염증이 방광에만 국한되고, 약물투여 후 수 시간 안에 염증을 일으키며, 수술이나 기도 삽관 없이 단지 복강 내 주입만으로 배뇨근과활동성을 발생시키고 인간에서도 CYP가 통증성 방광염을 일으키므로 그 배뇨 증상 형태가 비슷할 것이라는 점이다.¹⁰ 본 실험에서 CYP는 빠른 시간 안에 효과적으로 방광에 육안적으로나 조직학적으로 염증을 일으켰으며, 요역동학 검사에서도 간질성방광염이나 과민성방광증후군에서 관찰할 수 있는 변화가 특징적으로 나타났다. CYP대신 생리식염수를 투여한 대조군과 비교할 때, 배뇨빈도가 유의하게 증가하였으며 방광내압 측정 시 방광내압의 상승을 보였고 정상군에서 보이지 않던 불수의적인 수축이 정상적인 방광수축 사이에 관찰되었는데, 이러한 변화는 실험 종료 시까지 잘 유지되었다. 또한 CYP로 인한 방광염은 신경화학적, 전기생리학적 및 배뇨반사 구성의 변화를 초래하여,¹³ 만성적인 병적 상태를 일으킨다. 이러한 변화는 감각 신경의 경로를 변형시키며 통증역치를 낮춰 이상통증이나 통각과민(hyperalgesia)을 느끼게 한다. 본 연구에서도 Boucher 등¹⁴이 관찰한 것과 마찬가지로 CYP를 투여한 백서에서 눈을 감거나 털이 곤두서며(piloerection), 호흡수가 감소하거나 등을 구부린 자세(hump-backed posture) 등의 특징적인 행동의 변화를 일으켜서 CYP가 내부 장기의 통증을 유발했음을 알 수 있었다. 따라서 CYP의 복강 내 주입은 배뇨근과활동성 방광의 모델로서 적합하다고 할 수 있겠다.

간질성방광염의 현재의 치료는 pentosan polysulfate, heparin, hyaluronic acid, chondroitin sulfate와 같은 점막보호제나 항히스타민제, 항우울제, DMSO와 같은 통증 경로의 탈감작물질, 면역억제제, nitric oxide를 이용한 C-섬유의 차단 등

이 이용되고 있으나 치료효과에 대한 논란이 있다. 또한 과민성방광증후군 역시 현재까지 주된 치료는 무스카린 수용체 길항제(muscarinic receptor antagonist)를 사용하고 있지만 구갈증이나 위장장애와 같은 전신증상이 흔하며 비콜린성반응인 퓨린수용체(purinergic receptor)에 의해 나타나는 불수의적 방광수축에 대한 치료효과는 제한적일 수 있다.¹⁵ 따라서 전신작용이 적으면서 배뇨근과활동성에 대해 효과적인 새로운 경로의 치료약물로 BTX와 RTX가 시도되고 있다.

BTX는 clostridium botulinum에서 추출한 것으로 콜린성 신경의 시냅스전 막(presynaptic membrane)에 작용하여 아세틸콜린의 방출을 억제함으로써 오랜 기간 신경차단을 일으켜 배뇨근과활동성을 억제한다.^{3,4} 간질성방광염이 진행하면 점차로 방광 용적이 감소하여 유순도가 감소하는데 이 경우 항콜린제를 사용하여 방광의 요 저장 시 낮은 압력을 유지하도록 하거나 수술로 방광을 확장시킨다.¹⁶ 그러나 항콜린제의 부작용과 수술에 의한 합병증을 고려할 때, BTX의 방광근육 내 주사가 방광용적과 유순도를 증가시키는 방안이 될 수 있다. Zermann 등¹⁷은 골반근육의 과도한 긴장에 의한 골반통증 환자에서 요도괄약근 주위에 BTX를 투여하여 부작용 없이 골반통증의 완화 및 배뇨곤란이 감소하였으며, Schurch 등¹⁸은 척수손상을 입은 환자의 배뇨근에 BTX를 주입하여 방광의 용적이 유의하게 증가되었다고 하였다. 본 연구에서도 CYP로 유발된 배뇨근과활동성에 대해 BTX를 방광근육 내 주사한 쥐에서 배뇨빈도가 유의하게 감소하였고 최대 방광내압도 유의하게 감소하였으며 배뇨근의 불규칙적 수축 빈도도 유의하게 감소하여 다른 저자들의 결과와 유사하였다. 그러나 BTX가 신경전달물질인 아세틸콜린의 분비를 지속적으로 오랜 기간 방해하기 때문에 이로 인한 골격근이나 평활근의 정상적인 수축을 마비시켜서 배뇨곤란과 이로 인한 다량의 잔뇨가 남을 가능성이 있다.

지속적인 방광염은 말초에서 일차성 구심성 신경의 vallinoid receptor (VR1)에 감각을 일으키며 이는 중추성 시냅스의 변화를 초래하여 통증감각의 증가와 내부 장기의 활동을 항진시킨다.¹⁹ 또한 Substance P (SP)는 capsaicin에 과민한 일차성 구심성 신경이 생산하는 가장 중요한 신경펩타이드이다. SP는 VR1으로부터 척수로 외상수용기(nociceptive)의 정보를 전달하는 데 관여하므로 만성 통증 상태에서 중추의 과민한 상태에 중요한 역할을 하며, 평활근의 수축에도 관여하는 것으로 생각한다.²⁰ 말초에서의 특정한 자극은 척수에서 SP와 결합하는 neurokinin (NK)-1 수용체를 흥분시켜 반사적인 방광의 수축을 용이하게 한다. NK-1 수용체는 배각(dorsal horn)에서 외상수용기의 정보를 수용하며 척수

에서 화학적 상해 수용 자극에 대한 방광의 반응과 연관되어 있다.²¹ 따라서 방광 내 VR1과 척수 내 SP-NK1 수용체 시스템은 배뇨반사의 조절에 깊이 관계하는 것으로 보이며 간질성방광염이나 과민성방광증후군에서의 비정상적인 VR1이나 NK-1의 상향 발현은 척수신경의 지속적인 과민성 상태를 초래하여 만성적인 배뇨 자극 증상을 초래한다.²² 그러므로 RTX가 방광의 감각신경 말단에서 VR1의 특이적 리간드 (ligand)로서 작용하는 것은 중요한 의미를 갖는다고 하겠다. VR1은 온도와 양자 (proton)에 반응하는 이온 통로로서 압력에는 반응하지 않는 것으로 알려져 있으며 방광의 팽창이나 자극적인 화학물질을 감지하여 반응하는 capsaicin에 민감한 구심성 섬유들과 함께 풍부하게 방광 내에 존재한다.² 또한 VR1은 기계적수용체인 P2X₃ 퓨린수용체와 같이 발현 (co-expression)된다. P2X₃ 수용체는 요로 상피 세포에서 VR1의 자극으로 인해 생성되는 ATP에 의해 활성화되기 때문에 ATP를 생성하는 VR1의 탈감작은 궁극적으로 기계적수용체인 P2X₃의 활성화도 막게 되는 것이다.²³ RTX는 자극이 적은 capsaicin 유도체로 capsaicin 대신에 방광의 탈감작 치료에 이용되고 있지만 capsaicin처럼 탈분극 시키지는 않는 것으로 알려져 있다. 따라서 방광 내 RTX 주입은 VR1에 효과적으로 반응하여 capsaicin처럼 통증과 같은 국소적 부작용 없이 신경인성 또는 비신경인성 과민성방광증후군 환자에서 효과적으로 빈뇨나 요절박, 그리고 요실금을 개선시킨다.²⁴ 본 연구에서도 RTX를 방광 내에 투여 후에 방광 내 최대압이 감소하고 배뇨근의 불규칙적 수축도 유의하게 감소하는 소견을 관찰하였다.

결 론

CYP로 유발한 백서의 배뇨근과활동성 모델에서 BTX와 RTX는 배뇨빈도와 불규칙적 방광수축의 빈도가 감소하는 효과가 관찰되어 임상에서도 배뇨근과활동성에 대해 치료 효과가 유용하다고 생각한다. 한편 BTX와 RTX는 요역동학적 지표에서 큰 차이는 보이지 않았다.

REFERENCES

1. Sant GR, LaRock DR. Standard intravesical therapies for interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 1994;21:73-83
2. Birder LA, Kanai AJ, de Groat WC, Kiss S, Nealen ML, Burke NE, et al. Vanilloid receptor expression suggests a sensory role for urinary bladder epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:13396-401
3. Phelan MW, Franks M, Somogyi GT, Yokoyama T, Fraser MO, Lavelle JP, et al. Botulinum toxin urethral sphincter

- injection to restore bladder emptying in men and woman with voiding dysfunction. *J Urol* 2001;165:1107-10
4. Smith CP, Franks ME, McNeil BK, Ghosh R, de Groat WC, Chancellor MB, et al. Effect of botulinum toxin A on the autonomic nervous system of the rat lower urinary tract. *J Urol* 2003;169:1896-900
5. Avelino A, Cruz F, Coimbra A. Intravesical resiniferatoxin desensitizes rat bladder sensory fibers without causing intense noxious excitation: a c-fos study. *Eur J Pharmacol* 1999;378:17-22
6. Lazzeri M, Beneforti P, Spinelli M, Zanollo A, Barbaggi G, Turini D. Intravesical resiniferatoxin for the treatment of hypersensitivity disorder: a randomized placebo controlled study. *J Urol* 2000;164:676-9
7. McMahon SB, Abel C. A model for the study of visceral pain states: chronic inflammation of the chronic decerebrate rat urinary bladder by irritant chemicals. *Pain* 1987;28:109-27
8. Berkley KJ, Wood E, Scofield SL, Little M. Behavioral responses to uterine or vaginal distension in the rat. *Pain* 1995;61:121-31
9. Lanteri-Minet M, Bon K, de Pommery J, Michiels JF, Menetrey D. Cyclophosphamide cystitis as a model of visceral pain in rats: model elaboration and spinal structures involved as revealed by the expression of c-Fos and Krox-24 proteins. *Exp Brain Res* 1995;105:220-32
10. Fraiser LH, Kanekal S, Kehrer JP. Cyclophosphamide toxicity. Characterising and avoiding the problem. *Drugs* 1991;42:781-95
11. de Groat WC. A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997;50:36-52
12. Bon K, Lichtensteiger CA, Wilson SG, Mogil JS. Characterization of cyclophosphamide cystitis, a model of visceral and referred pain, in the mouse: species and strain differences. *J Urol* 2003;170:1008-12
13. Vizzard MA. Up-regulation of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide in urinary bladder pathways after chronic cystitis. *J Comp Neurol* 2000;420:335-48
14. Boucher M, Meen M, Codron JP, Coudore F, Kemeny JL, Eschaliere A. Cyclophosphamide-induced cystitis in freely-moving conscious rats: behavioral approach to a new model of visceral pain. *J Urol* 2000;164:203-8
15. Ferguson DR, Kennedy I, Burton TJ. ATP is released from rabbit urinary bladder epithelial cells by hydrostatic pressure changes: a possible sensory mechanism? *J Physiol* 1997;505:503-11
16. Hohenfellner M, Black P, Linn JF, Dahms SE, Thuroff JW. Surgical treatment of interstitial cystitis in women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2000;11:113-9
17. Zermann D, Ishigooka M, Schubert J, Schmidt RA. Perisphincteric injection of botulinum toxin type A. A treatment option for patients with chronic prostatic pain? *Eur Urol* 2000;38:393-9

18. Schurch B, Stohrer M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol* 2000;164:692-7
 19. Ruda MA, Iadarola MJ, Cohen LV, Young WS 3rd. In situ hybridization histochemistry and immunocytochemistry reveal an increase in spinal dynorphin biosynthesis in a rat model of peripheral inflammation and hyperalgesia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:622-6
 20. Anderson KE. Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissues. *Pharmacol Rev* 1993;45: 253-308
 21. Magnan A, Bettelini L, Hagan RM, Pietra C. Effects of intrathecal NK-1 and NK-2 antagonists on xylene-induced cystitis in rats. *Neuropeptides* 1993;24:199-200
 22. Ishigooka M, Zermann DH, Doggweiler R, Schmit RA, Hashimoto T, Nakada T. Spinal NK1 receptor is upregulated after chronic bladder irritation. *Pain* 2001;93:43-50
 23. Dinis P, Charrua A, Arelino A, Cruz F. Intravesical resiniferatoxin decreases spinal c-fos expression and increases bladder volume to reflex micturition in rats with chronic inflamed urinary bladders. *BJU Int* 2004;94:153-7
 24. Silva C, Rio ME, Cruz F. Desensitization of bladder sensory fibers by intravesical resiniferatoxin, a capsaicin analog: long-term results for the treatment of detrusor hyperreflexia. *Eur Urol* 2000;38:444-52
-