



Pharmacotherapy Today

과민성 방광(OAB) 치료의 최신 지견

저자 권기정

BCNSP, KBCOP, KBCCP, KBCIDP

영남대학교병원 약제부

약학정보원 학술위원

개요

과민성 방광(overactive bladder, OAB)은 국제 요실금학회(The International Continence Society, ICS) 정의에 의하면 요로감염이 없고 다른 명백한 질환이 없으면서 요절박(urgency)이 있는 경우를 말하며 흔히 주간 빈뇨와 야간 빈뇨를 동반된 경우로 정의한다.

과민성 방광 증상으로 인해 사회활동 및 대인 관계에서 고립되기 쉽고 그로 인한 정신적으로 불안과 우울 증상 등이 유발되어 환자들의 삶의 질은 저하된다.

인구 고령화로 인한 과민성 방광 환자 수가 급격하게 증가하고 있으므로 이 질환에 대한 정확한 이해를 위해 병태생리, 진단 및 치료법에 대해 간단히 고찰해보기로 한다.

키워드

과민성 방광, overactive bladder, OAB, 무스카린 길항제, antimuscarinic drug, 베타(β)-3 아드레날린 수용체, beta-3 adrenergic agonist, Tolterodine, 톨테로딘, Trospium, 트로스퓌, Solifenacin, 솔리페나신, Fesoterodine, 페소테로딘, Darifenacin, 다리페나신, Imidafenacin, 이미다페나신, Propiverine, 프로피베린, Oxybutynin, 옥시부티닌, Flavoxate, 플라복세이트, Mirabegron, 미라베그론, Vibegron, 비베그론, Imipramine, 이미프라민

과민성 방광 및 배뇨장애 현황

건강보험공단 자료에 따르면 배뇨장애 환자는 2017년부터 2021년 동안 연평균 6.7% 증가해 누적환자 수로는 5년 만에 30%가 늘어난 것으로 조사되었다. 총 진료비도 연평균 12.2% 증가하여, 5년간 58%가량 증가했다.

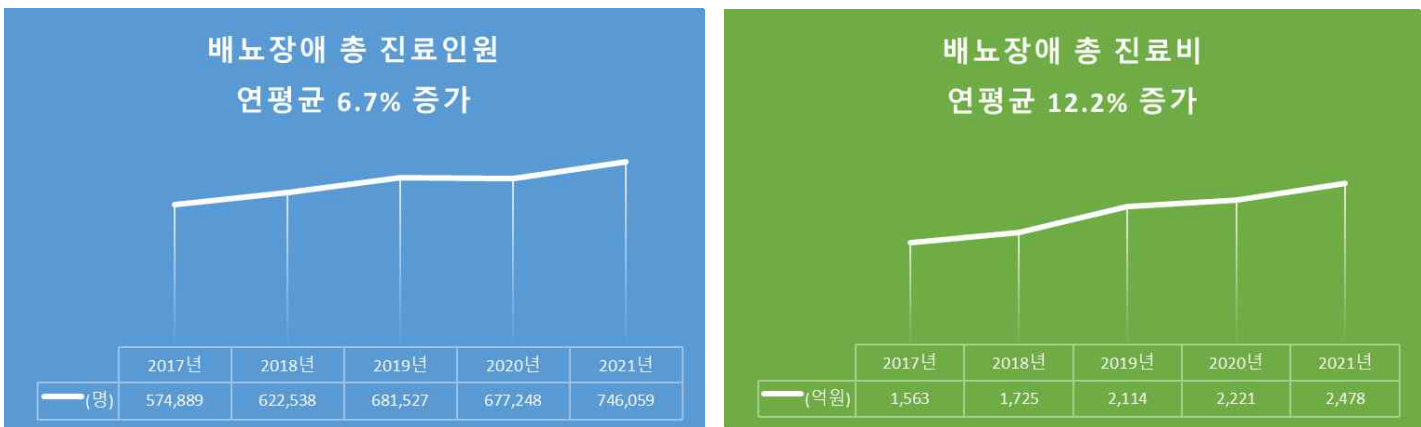


그림 1. 배뇨장애 진료 인원 및 진료비 증감 현황
(출처. 국민건강보험공단 배뇨장애 건강보험진료현황 2023)

배뇨장애를 일으키는 대표적인 질환 중 하나인 과민성 방광은 노화의 한 과정은 아니지만, 연령 증가에 따라 발생 확률이 증가한다. 대한배뇨장애요실금학회의 조사에 따르면 국내 성인 과민성 방광 유병률은 12.2%로, 국내 성인 10명 중 1명이 이 질환을 경험하고 있는 것으로 나타났다. 남녀 비는 여성에서 14.3%, 남성은 10.0%로 비슷하지만, 여성에게서 좀 더 높게 발생하는 것으로 조사되었다. 대부분의 환자는 과민성 방광 증상이 복합적으로 나타난다.

과민성 방광 병태생리

1. 근육 변화

1997년 Brading 등은 배뇨근 세포의 변화로 방광내압(intravesical pressure)의 불안정한 증가를 유발하는 불수의적인 배뇨근 수축 발생의 근육성 변화에 대해 주장하였다.

또한, 배뇨 중 방광내압의 상승을 유발시킬 경우 주기적인 방광의 허혈 발생으로 방광벽의 내재성 신경원(intrinsic neuron)이 손상되어 이차적으로 평활근의 특성을 변화시켜 과민성 방광을 유발한다는 주장도 있다.

2. 신경학적 변화

신경학적 변화의 측면에서는 뇌와 척수의 중추신경계 억제경로에 대한 직접적인 손상이나 방광에 존재하는 말초신경계의 구심성 말초 감각(sensitization)에 의해 과민성 방광이 발생하게 된다. 이는 교뇌상부 억제신경(suprapontine inhibition)을 억제시키는 뇌의 손상과 척수(spinal cord)의 축삭경로(axonal pathway)의 손상 등에 의해 발생할 수 있다. 그 외 신경전달물질의 수용체와 연관되어 과민성 방광이 발생할 수 있다.

1) 무스카린 수용체(Muscarinic receptor)

방광근의 수축은 신경 말단에서 분비되는 acetylcholine이 방광 근육에 존재하는 무스카린 수용체에 작용할 때 일어난다. 즉, acetylcholine은 가장 중요한 방광수축의 신경전달물질이다.

방광평활근은 muscarinic 2 receptor가 70~80%, muscarinic 3 receptor가 20~30%로 muscarinic 3 receptor 비중이 적지만 평활근 수축을 유발하고 주로 방광수축을 담당한다.

2) 아드레날린 수용체(Adrenoceptor)

방광에는 베타(β)-3 수용체가 분포하여 자극 시 방광이완을 시키므로 베타(β)-3 작용제가 과민성 방광의 치료에 사용된다. 전립선을 포함한 방광 출구에는 알파(α)-1 수용체가 분포하여 자극 시 수축하여 요도 폐색을 일으키는데, 과민성 방광의 원인이 될 수도 있어 알파(α)-1 차단제도 과민성 방광의 증상의 호전으로 사용되어질 수도 있다.

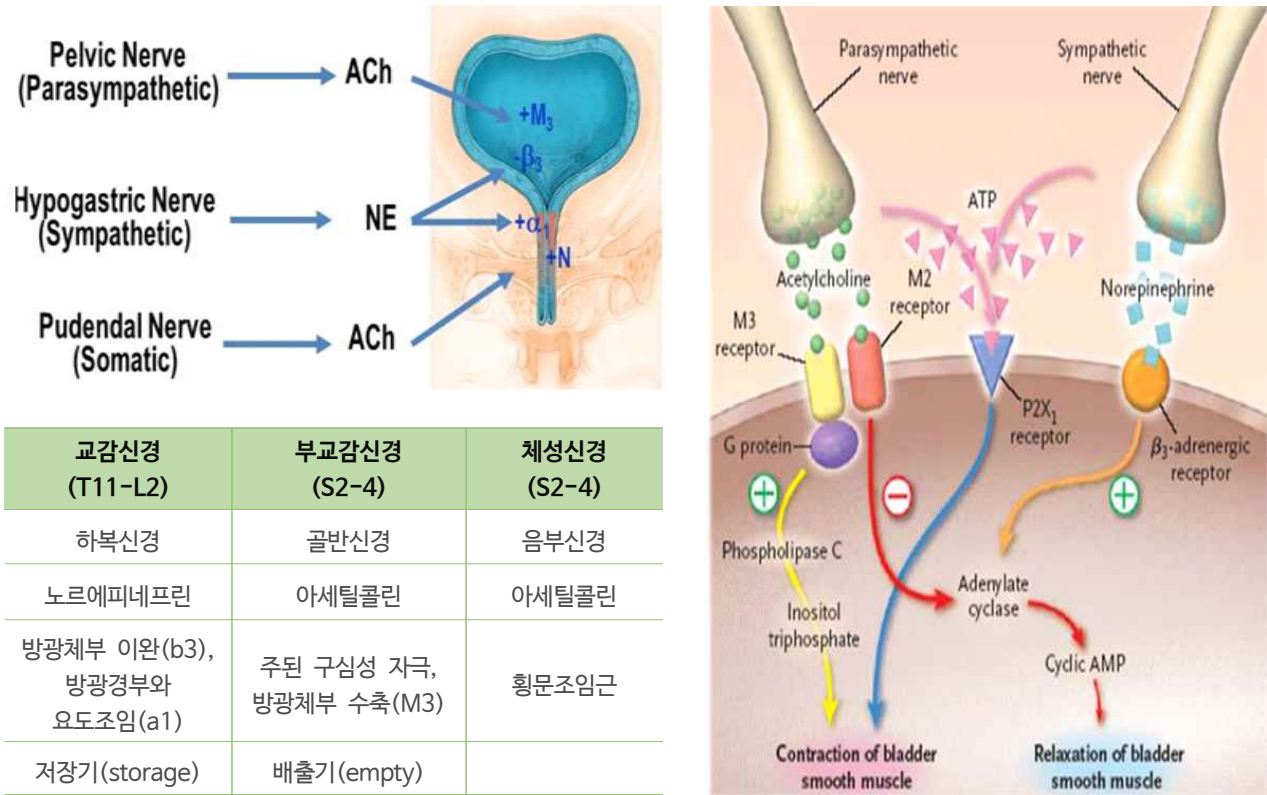


그림 2. 하부 요로 신경지배 (출처. 대한비뇨의학회)

3. 기타

요로상피의 변화, 방광 간질세포의 변화, 신경성장인자(방광의 염증에 관여), 허혈 및 재관류로 인한 방광 신경 손상 등의 여러 병태생리학적인 변화들이 있다.

과민성 방광 진단

과민성 방광 환자의 진단을 위해서는 종합적인 평가가 필요하다. 병력 청취는 가장 먼저 시행되어야 하며 신체검사는 과민성 방광의 평가를 위해 필수적이다.

과민성 방광 증상 점수 설문지(Overactive Bladder Symptom Score, OABSS)는 환자가 느끼는 가장 불편한 증상을 평가하고 삶의 질에 대한 영향을 평가하는데 가장 적절한 방법이다. 배뇨횟수 및 수분섭취 습관에 대한 측정은 배뇨일지와 함께 시행하여야 하며 배뇨일지는 3~7일 작성이 필요하다.

요로감염에 의해서도 과민성 방광 증상이 발생할 수 있으므로 과민성 방광이 의심되는 환자에게 요검사는 꼭 시행하여야 한다.

배뇨 후 잔뇨량 측정, 방광/신장 초음파, 방광경 검사, 컴퓨터 단층 촬영 및 자기공명 영상 그리고 요역 동학 검사는 일반적인 진단과정에서 권고되지 않고 병력 청취와 신체검사 후에도 진단이 불확실하거나 증상의 진도가 진단적 검사 소견과 맞지 않거나 이전 치료에 실패한 경우 추가적인 검사를 고려할 수 있다.

과민성 방광과 방광염의 차이

과민성 방광은 방광염과 그 증상이 유사하여 많이 혼동하기도 한다. 과민성 방광은 빈뇨, 요절박, 급뇨 등의 증상들이 나타나게 되며 방광내 기능적 이상이 없는 것이 특징이다. 장시간 화장실 이용이 어려울 때 배뇨감이 없어도 미리 볼일 보는 게 마음이 편하거나, 근처에 화장실에 없을 경우 불안감을 느낀다면 과민성 방광을 의심해 볼 수 있다.

방광염은 염증 즉, 세균감염에 의해 발생되기 때문에 과민성 방광처럼 빈뇨, 요절박이 나타남과 동시에 요도나 아랫배가 아프거나 심한 경우 혈뇨를 보기도 하며 세균뇨가 나타나는 염증성 질환이다. 대개 증상은 방광염은 수일 내에 나타나고 과민성 방광은 그에 비해서 수개월 전부터 나타난다.

과민성 방광은 꾸준한 운동을 통해서 수축 이완을 조절할 수도 있지만, 염증이 있어 나타나는 방광염은 단순히 운동요법만으로는 개선되기 어려우며 원인이 되는 염증균을 제거하는 항균제의 투약이 필요하다.

방광염과 과민성 방광이 비슷해 보이며 동시에 나타나기도 하지만 원인과 증상이 조금씩 차이를 보이고 있는 만큼 정확한 진단을 통해 구분지어 치료받아야 한다.

과민성 방광 치료

방광 출구 폐색과 같은 교정 가능한 원인으로 인한 이차적인 과민성 방광을 제외하고는 쉽게 완치되지

않는 질환이며 방광의 수축력을 감소시키고 방광 용량을 증가시키며 배뇨 감각을 둔화시켜 방광 충만 요저장을 쉽게 하도록 하는 것을 치료 목표로 하여 과민성 방광 증상을 감소시켜 환자의 삶의 질을 향상시키는 것이다.

1. 1차 치료

행동치료를 1차적으로 권장하나 임상적으로 약물치료를 병용 시 더욱 효과적이기 때문에 단계적 혹은 동시에 병용치료를 많이 하며 생활습관의 교정, 방광 훈련, 물리치료, 배뇨환경개선 등의 행동치료를 1차적으로 시도한다.

2. 2차 치료(약물치료)

과민성 방광의 약물치료의 가능한 표적은 방광평활근(교감신경, 부교감신경), 원심성 운동신경, 구심성 감각신경, 중추신경계가 있는데 현재 사용되어지는 약제는 방광평활근에 작용한다. 정상 방광에서 소변을 저장할 때는 교감신경이 작용하여 방광을 이완시키고 소변을 배출할 때에는 부교감신경이 작용하여 방광을 수축시킨다. 따라서, 약물치료로 사용되어지는 대표적인 약물은 방광의 수축을 억제하는 항무스카린제와 방광이완을 도와주는 베타(β)-3 아드레날린 수용체이다.

과민성 방광에 대한 다양한 약물 중 무엇을 선택하는 것이 가장 효과가 있는지에 대한 관심이 높지만 아직까지 어떤 약물의 효과가 더 우수하다는 근거는 없다. 즉, 약물의 효용성(efficacy)은 비슷하므로 안전성(safety)을 고려하는 것이 중요하다. 현재 처방되는 과민성 방광에 대한 약제는 하부요로 외에도 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어 무스카린 수용체는 방광의 배뇨근 외에도 대장, 위, 침샘, 눈물샘 등의 분비선과 중추신경계에 분포하며 베타(β) 수용체는 방광뿐만 아니라 심장, 간, 소화기계, 기관지, 혈관평활근 등에 분포한다.

바람직한 치료 약물의 선택은 약물의 안전성, 효과, 환자의 순응도를 바탕으로 환자가 장기간 약물치료를 지속할 수 있도록 해야 한다.

3. 3차 치료

약물치료에 효과가 없는 과민성 방광 치료에 botulinum toxin을 방광내 주입 투여할 수 있다. Botulinum toxin은 신경접합부로 가는 시냅스 전 콜린성 신경 말단부로부터 acetylcholine의 분비를 억

제하여 배뇨근의 수축을 억제함으로써 치료효과를 나타내며 효과는 2주 이내에 서서히 나타나 9개월 정도 지속되기에 반복 주사가 필요하다.

말초경골신경자극, 천수신경조정술 등 말초신경을 자극하여 비정상적인 배뇨척수반사를 정상화시키는 시술을 시행할 수 있다.

4. 기타 치료

도뇨관 유치, 방광 확대 성형술, 요로전환술 등은 과민성 방광에 드물게 시행되는 장기적인 치료방법들로서 모든 약물, 다른 수술적 치료요법이 실패한 이후에 고려되어야 하며 이득과 위험성을 주의 깊게 고려한 이후에 시행되어야 한다.

과민성 방광 치료에 사용하는 약물

1. 항무스카린제

현재 가장 많이 사용되는 약제로 muscarinic receptor를 억제해서 콜린 자극 반응을 감소시키고 방광 저장기 압력을 감소시키면서 작용한다. 항콜린제는 acetylcholine이 무스카린 수용체에 작용하는 것을 경쟁적으로 억제하기 때문에 부교감신경 전달이 없는 소변 저장기에 불수의적 배뇨근 수축을 억제한다. 그러나 배뇨를 위하여 방광이 수축하는 단계에서는 많은 양의 acetylcholine이 분비되기 때문에 치료 용량의 항무스카린제는 배뇨 시 배뇨근 수축에는 영향을 미치지 않아 방광의 수축력이 정상인 경우에는 배뇨 후 잔뇨량을 증가시키지 않는다. 그러나 배뇨근 수축력이 약한 환자에게 사용 시 잔뇨량이 증가하거나 요폐가 발생할 수 있다.

저용량으로 약물치료를 시작해야 하며 치료 효과와 부작용을 평가하여 용량을 증가시켜야 한다. 치료 효과가 없거나 부작용으로 사용이 어렵다면 작용기전이 다른 종류의 약물을 사용해야 한다. 약물효과는 2주 내에 나타나며 1개월 후 최대효과의 60~70%를 나타낸다. 이후 3~6개월까지 사용하는 경우 효과는 더욱 증가되며, 지속투여 시 요절박의 호전이 지속되며 24주까지는 내성이 나타나지 않았다. 이후 사용을 중단하고 재치료 여부를 결정하는 것이 일반적이며, 약물을 중단하면 35%에서 증상이 재발해서 재치료가 필요하다.

Muscarinic receptor 주요 작용 부위로는 CNS, 눈, 심근, 평활근, 외분비샘이다. 이로 인해 가장 흔한 부작용으로 구갈(20%), 변비(10~20%)이며 그 외에, 소화불량, 시야흐림, 인지능력 저하 등이 나타나며 장폐색, 녹내장, 빈맥, 부정맥에는 금기이다.

무스카린 수용체는 M1~M5까지 5개가 있는데 이 중 방광근에 많이 분포하는 수용체는 M2와 M3이다. 이 중 M3 수용체는 방광근을 수축시키고 타액을 분비시키며 이에 비해 M2 수용체는 M3와는 반대로 방광근을 이완시킨다. 항무스카린제제 중에는 비선택적 무스카린제제도 있고, M3 선택적 항무스카린제제도 있는데 일반적으로 선택적 무스카린제제가 구갈, 변비 등의 부작용이 적게 나타나지만, 비선택적 제제라도 방광조직 선택성이 상대적으로 높으면 효과와 부작용 측면에서 좋은 결과를 나타낸다.

대부분의 메타분석 등에서 항무스카린제는 동등한 효과를 보이며 약제 간 효과 차이는 미미하다고 보고되었으나 부작용 profile이 달라서 약물 선택 시 부작용을 고려하여 선택해야 하며 이론적으로 약물을 복용할 때만 효과적이다. 약물의 부작용으로 인해 서방형 제제를 더 선호한다.

1) Tolterodine

Tolterodine은 1998년 FDA 승인을 받은 약제로 3가 아민이고 cytochrome P450 2D6에 의해 대사되며 주요 대사물인 5-hydroxymethyl tolterodine(5-HMT)이 유사한 항무스카린성 작용을 보인다고 알려져 있다. 무스카린 수용체에 비선택성(주로 M2, M3)을 보여주었으나 침샘보다 방광에 대한 조직 선택성이 우수한데 이는 실제 임상에서 보이는 구갈 등의 부작용이 경미한 이유로 설명되고 있다. 또한, 비교적 지용성이 낮아 혈액뇌장벽(Blood-Brain Barrier, BBB)의 통과가 적어 인지기능에의 영향이 적다.

Tolterodine은 2 mg을 1일 2회 복용하는 속효형과 2~4 mg을 1일 1회 복용하는 서방형이 있는데, 비교연구 결과 서방형이 효과와 내약성 면에서 속효형에 비해 더 우수한 것으로 밝혀졌다. 혈중 반감기는 2~3시간 정도이다

2) Trospium

Trospium은 2007년 FDA 승인을 받았으며 무스카린 수용체(주로 M1, M3)에 비선택성이며 항무스카린약제 중에서 trospium만이 유일하게 간의 cytochrome P450에 의해 대사되지 않아 약제 간의 유의한 상호작용도 거의 없다.

Tropium은 친수성 4가 아민으로 혈액뇌장벽(BBB) 통과가 거의 없기 때문에 중추신경계의 부작용 발현 가능성은 매우 낮다. 적은 중추신경계 부작용과 다른 약물과의 적은 상호작용으로 하루에 두 번 복용해야 하는 번거로움에도 고령 환자 과민성 방광 치료에 유용하게 사용된다.

경구 생체 이용률이 10% 정도로 낮고, 지방식이 식사와 같이 복용 시 생체 이용률이 유의하게 저하될 수 있어 식전에 투여해야 하며 식전 투여 시 5~6시간 후에 혈중 최고치에 이른다. 혈중으로 흡수된 약물의 약 10%만이 가수분해되어 spiroalcohol로 대사되며, 대부분은 대사되지 않은 형태 그대로 신장으로 배설되므로 CrCl < 30 mL/min 환자에서는 반드시 약제의 감량이 필요하다. 혈중 반감기는 10~20시간으로 20 mg 1일 2회 복용한다.

3) Solifenacin

Solifenacin은 2004년 FDA 승인을 받은 약제이며 3가 아민계 약물로서 M2에 비하여 M3 무스카린성 수용체 아형에 좀 더 선택적으로 방광에 특이적으로 작용하여 다른 약제에 비해 구갈 등의 부작용이 다소 적으며 인지능력에도 거의 영향을 미치지 않는다. 생체이용률이 90%이며 체내에 흡수되면 혈중에서는 일차적으로 glycoprotein과 결합한다. 간에서 cytochrome P450에 의해 대사되며 혈중 반감기는 약 50시간 정도로 긴 편이다.

내약성과 효과는 속효성 tolterodine 4 mg과 비슷하며 solifenacin 초회 용량은 1일 5 mg으로 시작하여 10 mg으로 증량 가능하다.

4) Fesoterodine

Fesoterodine은 tolterodine의 광범위한 간대사로 인한 약동학적 문제를 극복하기 위해 개발된 활성 물질의 대사 전구물질(prodrug)로 tolterodine과 비교해 개인별로 체내 약물농도의 변동이 심하지 않은 장점이 있으며, 2008년 FDA 승인을 받았다. 주로 M3에 선택적으로 작용하여 구갈의 발생도 매우 낮으며 QT 간격 연장도 거의 없다. 혈액뇌장벽(BBB) 통과가 거의 되지 않아 인지기능에도 영향이 적은 것으로 알려져 있다.

Fesoterodine은 무스카린 수용체 중에서도 방광근을 수축시키는 M3 수용체를 선택적으로 억제하지는 않지만, 방광조직 선택성은 우수한 약제로 알려져 있다.

Fesoterodine은 체내에 광범위하게 존재하는 비특이성 에스테르가수분해효소(nonspecific esterase)에 의해서 광범위하고 신속하게 활성물질인 5-hydroxymethyl tolterodine(5-HMT) 유도체로 대사되는데 이 5-HMT가 일차적으로 가장 중요한 항무스카린성 작용을 나타낸다. 5-HMT의 생체이용률은 52%이며, 복용 약 5시간 후에 혈중 최고치에 도달하고 반감기는 7시간 정도이다. 배출은 간대사와 함께 신장 배설로 이루어지는데 체내로 흡수된 용량의 약 70%가 5-HMT나 carboxy 대사물 형태로 소변을 통해 검출된다. 따라서 심한 신기능과 간기능 이상 환자에서는 5-HMT가 축적될 수 있어 주의가 필요하다.

Fesoterodine 4 mg은 tolterodine ER 4 mg과 유사한 치료효과를 나타내며 fesoterodine 8 mg은 이보다 더 우수한 효과를 나타낸다. 4 mg 또는 8 mg을 1일 1회 복용한다.

5) Darifenacin

Darifenacin은 2004년 FDA 승인을 받은 약제이지만 국내에는 도입되지 않은 약제이다. Darifenacin은 중등도의 지방 친화성을 보이는 3가 아민으로서 경구 복용 후 장내 흡수가 잘 되고 간에서 cytochrome P450(3A4 아형 또는 2D6 아형)에 의해서 광범위한 대사가 일어난다. 방광근의 M3 아형에 매우 선택성이 높은 약제로, 심혈관계 부작용, 인지기능 저하, 어지러움, 수면 장애 등의 부작용을 호소하는 환자들에게 비교적 안전하게 쓰일 수 있다는 장점이 있다.

삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant, TCA)와 병용 시 약물 대사가 저해될 수 있으므로 용량 감량이 필요하며 서방형으로 1일 1회 복용량은 7.5 mg이며 반응이 충분치 않으면 2주 후에 15 mg으로 증량할 수 있으나 간장애 시 최대 복용할 수 있는 용량은 7.5 mg이다.

6) Imidafenacin

Imidafenacin은 M1과 M3에 선택성이 높아 항콜린제의 일반적인 작용 기전인 방광 체부에 많이 분포되어 있는 M3 수용체에 대한 길항 작용뿐만 아니라 신경근 접합 부위에서 acetylcholine의 유리를 돕는 M1 수용체를 길항하여 방광수축 작용을 억제하는 기전을 갖고 있는 것이 특징적이다. 약물이 M3 수용체에 잘 결합하면 M3 수용체가 지배적인 침샘에도 잘 결합할 것이지만 imidafenacin은 침샘이나 혈장 대비 방광에 약 1.5배 높은 약물 분포도를 나타내 상대적으로 구갈 및 변비의 발생 가능성이 낮은 편으로 장기선택성이 매우 높은 약제이다.

기존 항콜린제와 다르게 속방형(immediate release, IR)으로 반감기가 짧아 1일 2회 복용해야 하는 번거로움이 있지만 속방형 제제로 효과가 빠르게 발현되고 부작용 발생 시에도 빠르게 소실되는 장점이 있으며 효과 면에서는 기존 약물들과 유사하다.

1회 0.1 mg으로 시작하여 0.2 mg까지 증량 투여 가능하다.

2. 복합작용제

1) Propiverine

Propiverine은 비선택성 항콜린 작용과 칼슘이온 채널차단작용을 가진 3가 아민이다.

경구 복용 시 2시간 내에 혈중 최고치에 도달하며 광범위하게 초회 통과 간대사(first pass hepatic metabolism)를 거친다. 대사물 중에서 활성화된 것들도 많을 것이라 예상되나 각각의 대사물들의 작용에 대한 자료가 부족하다. 반감기는 11~14시간이며 신장, 담즙, 대변으로 배설이 이루어진다. 하루 10~40 mg, 하루 한 번 또는 분복하여 복용하며 심한 신기능 장애 시 하루 최대용량은 30 mg이며 심한 간기능 장애시에는 금기이다. 구갈 부작용의 빈도는 53%이나 oxybutynin에 비해서는 낮은 정도이다.

2) Oxybutynin

1975년 FDA 승인을 받은 약물로 비교적 강력한 항콜린성 작용을 나타내는 전통적인 약제이다. 직접적인 진경 효과, 항무스카린 작용, 평활근 이완 효과와 국소마취제 효과도 가지고 있으나 평활근 이완 효과는 항무스카린성 작용에 비해 약 500배 정도 약하다고 알려져 있고 atropine 효과의 20%를 나타낸다고 한다.

Oxybutynin은 3가 아민으로서 신속히 체내로 흡수되며 초회 통과 간대사를 거치게 된다. 혈중 반감기는 2~5시간으로 개인별 차이가 매우 크며, 간에서 cytochrome P450 3A4 아형에 의해 광범위한 대사가 일어나 다수의 대사물을 생성하게 된다. 혈액뇌장벽(BBB)을 통과하여 중추신경계의 부작용(인지 장애, 기억력 감퇴, 수면 장애 등)을 일으킬 수 있으므로 주의하여야 하며, 특히 고령자, 뇌신경질환 환자에서의 사용에는 주의를 요한다. 효과는 비슷하며 부작용을 감소시킨 서방형 제제를 선호하며, 카테터를 이용하여 방광 내 주입을 하는 경우도 있다. 일반적으로 하루 5~30 mg까지 투여한다.

3) Flavoxate

진경 작용은 propantheline의 작용과 비슷하며 방광 평활근에 대한 flavoxate의 작용 기전에 대해서는 명확하게 알려져있지 않다. 항무스카린 작용을 갖고 있지는 않지만, 중등도의 칼슘 길항작용을 가지며, phosphodiesterase의 저해 작용으로 평활근 이완작용을 나타내며 국소 평활근 마비 작용도 가지고 있다고 생각되어지고 있는 약제이다. 임상 시험에서 유의한 임상 효과가 얻어지지 않았고 부작용이 거의 없으며 국내에서는 경험적으로 사용되고 있는 약제 중의 하나이다. 100~200 mg을 1일 3~4회 복용하며 증상이 개선되면 감량한다.

3. 베타(β)-3 아드레날린 수용체 작용제

베타(β) 수용체는 주로 방광체부에 존재하며 특히 사람의 경우 베타(β)-3 수용체 비율이 가장 높다. 베타(β)-3 adrenoceptors (ARs)를 통한 방광 감각신경(sensory nerve) 억제효과를 나타내어 방광이 완에 관여하므로 베타(β)-3 아드레날린 작용제가 과민성 방광의 치료제로 사용될 수 있는 것이다.

배뇨근에 존재하는 베타(β) 수용체를 자극해서 방광을 이완시키며 저장증상의 완화를 가져와서 요절박(urgency)을 감소시킨다. 항콜린제에 비해 약가는 다소 높은 편이나 효과에서는 기존의 항무스카린제와 동등한 과민성 방광 치료효과를 보이면서도 구갈, 졸림, 두통, 인지기능 약화, 심혈관계 위험 등 항무스카린제가 갖고 있는 부작용 위험이 낮은 것이 큰 장점이다. 하지만 고혈압 환자에게는 주의가 필요하며 피해야 할 약제이다. 방광 선택적 작용으로 배뇨단계 방광근 수축에는 거의 영향력이 없어 급성 요정체의 발생 위험도도 낮으며 아주 최소한의 항콜린 효과만 가지고 있다.

단일 약제에 실패한 환자에게 항콜린제와 함께 사용이 가능하다. FDA는 단독제제로는 효과가 충분치 않은 환자에게 mirabegron과 solifenacin 병용요법을 사용할 수 있도록 2018년 승인하였다. 두 제제를 병용한 그룹의 24시간 평균 요실금 횟수가 약 0.27회 감소하는 등 우위성을 보인 것으로 나타났다.

신경인성 방광(neurogenic bladder), 배뇨근 과반사(detrusor hyperreflexia, DHIC), 방광 출구 폐쇄(bladder outlet obstruction)와 인지 장애를 개선시킨다는 연구도 있다.

현재 사용되어지는 베타(β)-3 교감신경 작용제로 mirabegron과 vibegron이 있다.

1) Mirabegron

2012년 FDA 승인을 받은 약제로 과민성 방광뿐만 아니라 3세 이상 체중 35 kg 이상 소아 환자의 신경성 배뇨근 과활동성(neurogenic detrusor overactivity, NDO)에서 적응증을 가지고 있다. 반감기는 26~31시간으로 한번 복용이 가능하며 1일 25 mg로 투여를 시작해서 50 mg까지 증량이 가능하며 용량 의존적으로 효과가 증대되는 항무스카린제와 달리 mirabegron의 용량에 따른 효과는 50 mg과 100 mg 사이에 차이가 없어 50 mg을 투여한다. 체내 흡수된 mirabegron은 대부분 미변화체로 소변과 대변으로 배설되며 일부는 대사된다.

부작용으로 고혈압 발병률이 10% 정도로 고혈압 환자에게 투여 시 모니터링이 필요하다. 그 외 빈맥, 요로감염, 두통, 기관지염, 비인두염, 설사 등의 부작용이 있다.

2) Vibegron

2020년 FDA 승인을 받은 vibegron은 mirabegron 이후 두 번째로 개발된 베타(β)-3 교감신경 수용체로 우리나라는 2022년 10월 31일 허가되어 비급여 의약품으로 현재 처방 중이다.

1일 1회 50 mg을 복용하며 반감기는 약 31시간으로 체내 흡수된 vibegron은 대부분 미변화체로 소변과 대변으로 배설되며 일부는 대사된다.

Vibegron은 베타(β)-1, 베타(β)-2 수용체에 대비 베타(β)-3 수용체에 대한 선택성이 9,000배가 넘는다고 알려져 있다. 또한, vibegron의 베타(β)-3 수용체에 대한 최대 반응률은 full agonist인 isoproterenol에 비해 99.2%로 같은 베타(β)-3 작용제인 mirabegron의 반응률인 80.4%보다 높고, 베타(β)-1, 베타(β)-2 수용체의 자극은 적어 심혈관계 부작용 발생 위험이 낮다는 장점이 있는 약제이다. 특히, CYP2D6 대사 경로를 거치는 약물과의 상호작용에 대한 우려가 매우 적으며 간장애, 신장애 환자에게도 상용량 투여가 가능한 장점이 있다고 알려져 있다. 그러나 mirabegron과 직접 비교를 한 임상 연구는 없으며 간접 비교 연구들에 의하면 효과는 좀 더 우수하거나 동등한 수준인 것으로 나타났다.

부작용으로 요로감염, 두통, 기관지염, 비인두염, 설사, 오심, 상부 호흡기 감염, 구강건조, 변비 등이 있다.

표 1. 환자의 5% 이상에서 발생 및 보고된 AE 요약 (출처. AUA/SUFU Guideline Amendment 2019)

		AE, %							
		AE로 인한 중단	고혈압	요로감염	두통	비인두염	구강건조	변비	시야흐림
Chapple et al., 2013	Mirabegron 50mg, n=812	6.4	9.2	5.9	b	b	2.8	b	b
	Tolterodine 4mg ER, n=812	6	9.6	6.4	b	b	8.6	b	b
Gratzke et al., 2018	Mirabegron 50mg, n=305	2.3	b	b	b	5.2	3.9	b	b
	Solifenacin 5mg, n=303	1.7	b	b	b	5	5.9	b	b
Staskin et al., 2021	Vibegron 75mg n=273	1.5	8.8	6.6	5.5	4.8	1.8	b	b
	Tolterodine 4mg ER, n=232	3.4	8.6	7.3	3.9	5.2	5.2	b	b
Yokoyama et al., 2013	Imidafenacin 0.1mg BID, n=52	5.5a	c	c	c	c	38.5	7.7	3.8
	Solifenacin 5mg, n=52	13.0a	c	c	c	c	40.4	19.2	9.6
Zaitu et al., 2011	Imidafenacin 0.1mg BID, n=21	0	c	c	c	c	71.4	14.3	9.5
	Solifenacin 5mg, n=20	15	c	c	c	c	90	65	35

- a. 무작위배정: imidafenacin, n=55; solifenacin, n=54
 - b. 두 치료군에서 환자의 5% 미만에서 AE 나타남
 - c. AE가 출판된 문헌에 보고되지 않았으며, 환자의 5% 이상에서 발생했는지 여부는 결정할 수 없었음
- AE, adverse event; BID, twice daily; ER, extended release

4. 삼환계 항우울제(Imipramine)

삼환계 항우울제는 전신적 항콜린 작용과 세로토닌과 노르아드레날린의 재흡수를 억제하여 알파(α) 1 교감신경을 자극하는 효과가 있다. 방광 과활동성 관여 기전은 불분명하나 직접적인 방광근 이완 효과와 요도괄약근 수축을 증강시키는 이중작용을 통하여 요저장을 촉진하는 작용을 한다.

Imipramine을 포함하는 삼환계 항우울제는 기립성 저혈압, 심실성 부정맥 등 심혈관계에 대한 심각한 부작용이 일어날 수 있으므로 주의가 필요하며 특히 MAO 억제제와 함께 투여 시 심부정맥 발생위험도가 더욱더 증가한다. 또한, 부작용을 줄이기 위해 투약을 시작하거나 중단할 때 용량을 서서히 올리고 줄이는 용량 조절이 필요하다.

배뇨장애의 치료약제로서 imipramine의 효과와 위험성에 대한 충분한 연구가 없지만, 경험적으로 아직도 사용하고 있으며 외요도 괄약근에 작용하여 복잡성 요실금에도 일정 부분 효과가 있다고 알려져 있다.

약사 Point

- 과민성 방광과 방광염은 증상은 비슷할 수도 있지만, 원인이 명확히 다르므로 정확한 진단을 통해 구분 지어 치료 받아야 한다.
- 과민성 방광의 치료로 일차적으로 행동치료를 시도하지만 일반적으로 약물치료와 함께 시행한다.
- 약물치료로 사용되는 대표적인 약제로는 항무스카린제와 베타(β)-3 아드레날린 수용체이다.
- 과민성 방광은 연령이 증가할수록 유병률이 증가하여 노인 환자가 많고 약을 장기간 복용해야 하므로 이상반응을 줄여 복용순응도를 높이는 것이 중요하다.
- 항무스카린제는 구갈, 변비 등의 항콜린 부작용이 많이 발생하며 노인에서 빈번히 처방되는 삼환계 항우울제, 항파킨슨제, 항치매제 등과 병용 시 이러한 부작용이 심해질 수 있어 약물 중단과 그로 인한 치료실패가 빈번하다.
- 항무스카린제의 부작용으로 인해 서방형 제제를 선호하며 저용량에서 서서히 증량한다.
- 베타(β)-3 아드레날린 수용체는 항콜린의 이상반응 위험, 심혈관 부작용 위험이 낮은 것이 장점이다. 하지만, 고혈압 환자에게는 주의가 필요하다.

참고문헌

1. 과민성방광진료 지침서(3판). 대한배뇨장애요실금학회
2. 과민성방광 지침서(Guideline on adult overactive bladder) (2019). 대한노인요양비뇨의학회
3. Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder (Non-Neurogenic) in Adults: AUA/SUFU Guideline Amendment 2019. J Urol. 2019 Sep;202(3):558-563.
4. European Association of Urology Guideline. European Urology. 82 (2022) 49-59

5. 제품별 허가사항
6. Lexicomp
7. Diagnosis and Treatment of Urinary Incontinence in Female Patients Korean. J Fam Pract. 2022 ;12(4):217-222
8. Overactive bladder: A review and update. Exp Ther Med. 2021 Dec;22(6):1444.
9. Long-term efficacy and safety of vibegron versus mirabegron and anticholinergics for overactive bladder: a systematic review and network meta-analysis. Drugs Context. 2022;11:2022-4-2.
10. Efficacy of vibegron and mirabegron for overactive bladder: A Systematic literature review and indirect treatment comparison. Adv Ther. 2021 Nov;38(11):5452-5464.
11. Efficacy and safety of vibegron compared with mirabegron for overactive bladder: A systematic review and network meta-analysis. Low Urin Tract Symptoms. 2023 May;15(3):80-88.
12. Efficacy and safety of mirabegron add-on therapy to solifenacin in incontinent overactive bladder patients with an inadequate response to initial 4-week solifenacin monotherapy: A Randomised double-blind multicentre Phase 3B Study (BESIDE). European Urology. Volume 70, Issue 1, July 2016, Pages 136-145.
13. Persistence and adherence of anticholinergics and beta-3 agonist for the treatment of overactive bladder: Systematic review and meta-analysis, and network meta-analysis. J Urol. 2021 Jun; 205(6):1595-1604.
14. Comparison of mirabegron and vibegron in women with treatment-naive overactive bladder: A randomized controlled study. Urology. 2023 May;175:67-73.