

신경성방광의 개요와 약물요법

저자 송영천
소속 삼육대학교 약학과
약학정보원 학술자문위원

개요

신경성방광은 방광 내, 외부의 외상이나 다양한 질병, 손상으로 유래된 중추신경과 말초신경의 이상으로 방광 기능 부전이 발생하는 하는 것을 말한다. 신경성 방광은 약물이나 심하면 도뇨관의 사용 없이는 소변을 정상적으로 배설하기 어렵거나 완전히 배설하지 못하는 질환이다.

신경성 방광의 증상은 신경기능 손상 형태에 따라 과소 활동에서부터 과다 활동에 이르기까지 광범위하다. 이로 인해 요도괄약근 역시 영향을 받는데, 괄약근의 과소활동이나 과다활동, 방광기능의 소실을 야기하기도 하는 질환이다.

키워드

신경성방광, 과민성방광, anticholinergics, 방광

5. 치료

(3) 약물치료

방광의 소변 저장기능에 문제가 있는 경우에는 방광에서 뇨 저장을 잘 할 수 있도록 해주어야 하는데 방광은 약이나 시술을 통해 확장시킬 수 있고, 요배출에 문제가 있는 경우는 방광수축력이 저하되어 소변 배출을 못하는 경우와 요도가 열리지 못해 발생하는 경우가 있다. 복잡성 요실금은 요도 괄약근의 약화로 인해 발생한다. 내부 괄약근에는 alpha adrenergic 수용체가 매우 많이 존재한다. Alpha 수용체의 흥분은 내부 괄약근의 수축을 야기하고 요류에 대한 요도의 저항을 증가 시킨다. 교감신경작용 약물, estrogen, 삼환계 항우울제들은 복잡성 요실금의 증상을 개선하기 위해 방광 출구 저항(bladder outlet resistance)을 증가시킨다. 절박성 요실금을 야기하는 질병은 신경학적 증상일 수도 있고 비신경학적 증상일 수도 있다. 요도는 정상이지만 방광이 과민성 상태이다. 복잡성 요실금과 과민성 방광의 약물요법은 골반운동과 함께 이루어질 때 가장 효과적이다. 절박성 요실금을 치료하는데 사용되는 약물로는 항콜린약물, 진경제, 삼환계 항우울제가 있다.

만일 환자가 협우각 녹내장이 있다면 항콜린 부작용이 있는 모든 약물은 금기이다. 그러나 광우각 녹내장은 금기는 아니다. 뇨폐나 장폐색, 궤양성대장염, 중증근무력증, 중증의 심장질환자에서의 항콜린제 사용은 금기로 되어있다. 이들 제제는 졸음을 유발할 가능성이 있기 때문에 운전이나 위험한 기계 조작과 같은 위험한 활동에 지장을 줄 수 있다. 항콜린성 약물은 술이나 진경제, 수면제와 함께 병용해서는 안된다.

단일 약물 요법이 반응하지 않는 경우 oxybutynin과 imipramine과 같은 약의 병합요법이 사용되기도 한다. 비록 작용기전은 다르나 oxybutynin과 imipramine은 함께 사용 할 경우 절박성 요실금을 개선 할 수 있다. Oxybutynin과 imipramine은 방광의 평활근을 직접 이완시키고 국소 마취작용 작용이 있다. Imipramine은 또한 방광경부의 방광 출구 저항을 증가시키기도 한다. 그러므로 이들 약물의 병용은 소변을 방광에 유지하고 절박성 요실금을 예방하며 불안정한 방광을 이완시키는 상승작용이 있다. 잠재적인 항콜린성 부작용은 각 약제들의 유사한 부작용으로 인해 증가할 수 있다.

Estrogen 유사체

Conjugated estrogen은 alpha-adrenergic 수용체를 상향조절함으로써 요도 근육의 긴장도를 증가시키고 골반 근육을 강화시키기 위해 alpha 수용체의 수축성 반응을 증강시키는데 이러한 반응은 요도를 지지하고 요도의 과잉 운동성을 예방하는데 중요하다. Estrogen 보충요법은 경증~중등증의 요실금 증상이 있는 폐경기 여성에게 매우 효과적이다. 또한 복잡성 요실금은 estrogen 강화요법이 도움이 된다.

경구 혹은 질 estrogen 요법이 치료율은 낮은 편이지만 복잡성과 혼합성 요실금인 일부 여성에게 효과가 있다는 제한된 근거가 있다. Estrogen 사용의 다른 잠재적인 편익은 골량 소실을 감소시키고 폐경기의 안면 홍조를 해소할 수 있다는 것이다. Estrogen이 장기적으로 사용될 때 우려되는 자궁내막의 비후는 progestin의 추가로 예방할 수 있다. 자궁내막을 최대성숙 시키고 과잉 형성되지 않도록 progestin(예. medroxyprogesterone 2.5~10mg/d)을 10~13일 투여한다. Conjugated estrogen은 폐경기 증상과 복잡성 혹은 혼합성 요실금이 있는 여성을 위해 보조적으로 사용될 수 있다. Estrogen 경구 또는 질투여 제제가 사용될 수 있는데 질 크림은 conjugated estrogen 42.5g(0.625mg/g)이 함유된 tube와 투여기구가 함께 포장되어 있다. Estrogen 크림은 피부나 점막으로 잘 흡수된다.

일반적으로 폐경 전 여성에게는 conjugated estrogen을 무작위로 처방하지 않는다. 폐경 후, 요실금증상이 있는 여성이나 자궁절제술을 한 여성에게 이 제제를 사용한다. 정상 자궁을 가진 폐경 후 여성에게 사용 할 때에는 잦은 모니터링을 하면서 단기간 저용량 요법을 권고하고 있다. 성인 용량은 0.625mg PO qd로 21일 연속으로 투여 한 뒤 7일간 휴약하는 방법이 있다.(주기적 투여방법 : cyclic regimen) 질 크림은 2~4g을 동봉한 보조기구로 대개 주기적인 방법으로 질 내에 투여한다. 소아용량은 정해져 있지 아니며 estrogen은 임신부 category X에 해당하는 약물이다.

Anticholinergic drugs

항콜린성 약물은 절박성 요실금 여성의 1차 약물 요법으로 사용하는 약제이다. 이 약제들은 불수의적인 방광수축을 억제하기 때문에 절박성 요실금을 치료하는데 효과적이다. 또한 빈뇨, 급박뇨, 야뇨증 등과 관련된 요실금 증상을 치료하는데도 유효하다. 모든 항콜린 효능 약제는 유사한 작용과 부작용을 가지고 있는데 항콜린성 약물의 잠재적인 부작용은 시야혼탁, 구강건조, 심계항진, 졸음, 안면홍조 등이다. 항콜린제를 과량 사용할 경우 방광에 급성 노폐가 발생 할 수 있다.

① Dicyclomine hydrochloride

본 제품은 과민성대장증후군(IRS: irritable bowel syndrome)이나 위경련, 유문연축, 식도경련에 적응증이 있는 제제로 분비선과 평활근의 부교감신경부위에서 acetylcholine의 작용을 차단하여 평활근을 이완시키는 약물이다. 성인용량은 10~20mg PO tid로 투여하며 소아용량은 정해져 있지 않다. 임신부 category는 B인 약물이다.

② Hyoscyamine sulfate

본 제제는 평활근과 분비선, 중추신경계의 부교감신경 부위에서 acetylcholine의 작용을 차단하여 진경효과를 나타내는 약물로서 절박성 요실금에 사용되는 진경작용이 있는 항콜린약제다. 소화기계에서 흡수가 용이하며 음식이 흡수에 영향을 주지는 않는다. 설하정, 경구형 속방정 또는 서방정으로 개발되어 있다.

성인용량은 0.125mg PO q4h 또는 0.375mg PO bid로 투여한다. 중증인 경우 0.375mg PO tid를 사용한다. 소아용량은 확립되어 있지 아니며 임신부 category는 C로 분류되어 있다.

이밖에 국내에 시판되지 않았지만 propantheline 제제가 있다. 임신부 category는 C이다.

Antispasmodic drugs

방광 평활근에 직접 진경작용을 함으로써 방광 평활근을 이완하는 작용으로 방광의 수용능력을 증가시키고

절박성 요실금을 효과적으로 감소시킨다. 진경제의 부작용은 항콜린제와 유사하다. 이 약제는 정신 각성이 필요하거나 신체 조화가 요구되는 활동에 지장을 줄 수 있다. 음주와 진경제를 진경제와 병용하는 것은 금기이다.

① Solifenacin succinate (베시케어®, 솔리신®, 유린케어®)

Solifenacin succinate은 상경적 muscarine 수용체 길항작용을 나타내어 항콜린효과와 방광 평활근 수축의 억제 효과를 발휘한다. 절박뇨, 빈뇨, 절박성 요실금과 같은 증상의 과민성 방광에 적응증이 있다. 성인용량은 5mg PO qd이고 식사와 무관하게 복용할 수 있다. 만일 환자가 견디다면 10mg PO qd까지 증량 할 수 있다. 중증 신장장애(CrCl \leq 30ml/min)가 있는 경우 용법, 용량의 조절이 필요하며 1일 1회 5mg을 초과하지 않는다. 중증의 위장관 상태, 중증근무력증, 협우각축내장, 중증간장애, 신장장애는 투여금기이다. 임신부 category는 C로 분류되어 있다.

② Oxybutynin chloride(디트로판정® 5mg, 라이리넬OROS® 5mg, 10mg)

본 성분은 방광에 항콜린작용과 직접적인 평활근 이완효과 모두 나타낸다. 또한 과민성방광에 국소적인 마취효과를 나타내기도 한다. 노역동학적 연구에 의하면 방광 용적을 증가시키고 증상의 빈도를 감소시키며 배뇨의 초기 욕구를 지연 할 수 있다. 혁신형 DDS로 개발된 OROS 제형은 oral osmotic delivery system으로 일정한 속도로 방출할 수 있도록 설계된 제형이다. 약물을 섭취했을 때 위장관의 액체 환경에서 물이 일정한 속도로 정제의 반투막을 경유해서 안으로 들어가고 정제 안쪽에서 액화되어 부풀어 올라 약물의 suspension이 24시간 동안 일정한 속도로 미리 뚫어둔 구멍을 통해 밀려 나간다.

Oxybutynin은 성인용량은 즉시방출형제제의 경우 2.5mg PO tid 이고 5mg bid, tid, qid로 점차 증량 할 수 있다. OROS 제형의 용량은 5~15mg PO qd 이다. 임신부 category는 B이다.

③ Tolterodine L-tartrate (디트로딘SR® 2mg, 디트루시톨SR® 2mg, 4mg)

절박뇨, 빈뇨, 절박성 요실금 같은 과민성 방광에 상경적 muscarine 수용체 길항제로 작용한다. 이 성분은 타액선보다 방광에 선택성이 있는 항콜린제로 다른 제제와 차별성이 있다. Tolterodine은 muscarine 수용체에 높은 특이성을 가지고 있으며 Ca channel과 같은 부위나 다른 뇌신경 수용체와의 친화도는 최소화했다. 본제의 성인 용량은 일반 정제 2mg PO bid 로 투여하며 서방형 정제로는 4mg PO qd 이다. 임신부 category는 C에 해당된다. Ketoconazole, clarithromycin, ritonavir와 같은 CYP3A4대사 억제제와 병용할 경우 일반정제는 1mg bid, 서방정제인 경우 2mg qd로 감량 한다.

④ Trospium (스파스몰리트® 20mg 상트로스® 20mg)

본제는 4급 암모늄제제로 진경작용과 항무스카린 효과가 있다. Muscarine 수용체에서 acetylcholine 효과 길항하여 방광의 평활근 긴장도를 감소시킨다. 본 제제는 요실금, 뇨절박, 빈뇨와 같은 과민성방광 증상 치료에 적응증이 있으며 성인용량은 20mg PO bid, 적어도 식전 1시간 공복에 복용해야 한다.

신장기능이 CrCl $<$ 30ml/min인 환자의 경우 20mg PO hs 투여하고 75세 이상 노인 환자의 경우 환자의 내약성에 따라 20mg PO qd로 감량 한다. 소아용량은 확립되지 않았으며 임신부 category는 C이다.

⑤ Fesoterodine (토비아즈 서방정® 4mg, 8mg)

상경적 무스카린 수용체 길항제로 방광 평활근 수축을 감소시킨다. 절박성 요실금, 뇨절박, 빈뇨와 같은 과민성방광 증상에 적응증이 있다. 서방형제제로 4mg와 8mg 제제가 있다. 성인용량은 4mg PO qd이고 8mg/day 까지 증량 가능하다. 중증 신부전인 경우(CrCl $<$ 30ml/min)나 본 제제의 대사를 감소시킬 수 있는 ketoconazole, itraconazole, clarithromycin과 같은 약제를 병용할 경우 4mg/d를 초과해서는 안된다. 임부 category는 C이다.

⑥ Darifenacin

Darifenacin은 상경적 muscarine 수용체 길항제로 방광 평활근 수축을 감소 시킨다. 방광과 소화기 평활근 수축, 타액생성, 흥채 괄약근에 있는 M3 수용체에 높은 친화력이 있다. 본 제제는 절박성 요실금, 뇨절박, 빈뇨 증상이 있는 과민성 방광에 적응 증이 있다. 제제는 씹거나 자르거나 부수지 말고 삼켜서 먹어야 한다. 성인용량은 7.5mg PO qd로 시작해서 반응에 따라 2주후 용량을 15mg PO qd로 증량 할 수 있다. 중등도의 간손상(Child-Pugh class B)이 있는 환자나 CYP450 3A4 억제제를 복용하는 경우 7.5 mg PO qd를 초과해서는 않된다. 임신부 Category는 C로 분류되어 있다.

Tricyclic antidepressant drugs

이 약물들은 주로 우울증 치료에 사용하고 있으며 방광기능 이상 치료에 FDA 승인은 없지만 부가적으로 사용하고 있다. 이 약제는 norepinephrine과 serotonin 수준을 높이는 기능을 하며 방광에 항콜린효과와 직접적인 근육이완 효과를 발휘한다.

① Imipramine HCl

본 제제는 전형적인 삼환계 항우울제로서 방광 수축을 감소시키고 배출 저항을 증가시켜 뇨저장을 촉진한다. 방광경부의 alpha 수용체 자극효과가 있고 배뇨근의 항경련효과가 있다. Imipramine은 방광점막의 국소마취 효과를 가지고 있기도 하다. 성인 용량은 10~50mg qd 또는 tid로 투여한다. 임신부 category는 D에 해당한다.

② Amitriptyline HCl

본 제제도 삼환계 항우울제로 신경말단에서의 재흡수를 차단하여 순환하는 norepinephrine과 serotonin level을 높이며 작용하지만 절박성 요실금에 사용시에는 효과가 없다. 그러나 골반근육 기능저하가 있는 여성의 빈뇨 증상을 감소하는데 매우 효과적이다. 성인 용량은 10mg/d PO이고 주당 10mg씩 증량하여 요로기 증상이 소실되거나 부작용을 견딜 수 없기 전까지 최대 150mg 까지 증량 할 수 있다. 임신부 category는 D이다.

약사 Point

방광은 소변을 저장하고 배설하는 근육기관이다. 뇌나 척수, 신경은 방광의 활동을 통제한다. 그러므로 만일 신경계가 기능 이상이 있게 되면 방광에도 영향을 주게 되고 이렇게 발생하는 방광의 기능 이상을 신경성방광이라 한다. 정상적인 사람의 방광은 소변을 일정 기간 저장할 수 있다. 그러나 신경성 방광의 경우 원치 않을 때 소변이 누출되고 이것을 요실금이라 한다.

정상적인 사람은 방광에 소변을 일정 기간은 저장할 수 있고 적절하게 배설할 수 있다. 그러나 신경성 방광의 경우 방광의 소변 저장과 배설을 통제하는 신경들과 이 신경들의 문제로 인해 과활동성 방광(overactive bladder: OAB), 요실금, 과소활동성 방광(underactive bladder : UAB), 뇨폐 등의 증상을 야기 한다.

과다활동성 방광은 신경성 방광의 보편적인 증상이다. 과다활동성 방광의 가장 일반적인 증상은 통제할 수 없는 갑작스런 배뇨와 절박뇨이다. 과다활동성 방광 증상의 관리를 위해서는 다음과 같은 치료가 추천된다. 우선적으로는 증상을 조절하기 위해 계획된 배뇨를 하거나 배뇨일지를 작성하며 방광을 자극하는 음식이나 음료를 피하는 식이 습관의 변경이다. 피해야 하는 음식이나 음료에는 커피, 차, 소다수, 감귤류, 매운 음식 등이 있다. 약물치료는 과다활동성 방광근육을 이완시키는 약물이나 방광 수축을 멈추는 것을 돕는 약물을 주로 사용한다. 뇌나 혹은 척수의 질환으로 발생한 과다활동성 방광의 경우 botulinum toxin 을 주사하기도 한다. 과소활동성 방광은 방광이 완전히 비워지지 못하는 증상을 가지고 있다, 우선적으로 추천되는 생활습관의 변경은 과다활동성 방광과 비슷하다. 약물 치료로는 뇨폐와 함께 방광 배출기능을 개선시키는 약물을 사용한다.

■ 참고문헌 ■

Pharmacotherapy Principles and Practice 3rd 943~954

사례중심의 약물치료학 2812~2817

약학정보원 의약품정보

Medscape

<http://emedicine.medscape.com/article/453539-overview#a1>

Merck manuals Professional version

<http://www.merckmanuals.com/professional/genitourinary-disorders/voiding-disorders/neurogenic-bladder>

Urology Care Foundation 2015

<http://www.urologyhealth.org/urologic-conditions/neurogenic-bladder/treatment>

Principles of Pharmacology :The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy, 2005, David E. Golan et.al

Lexicomp drug information