

과반사성 신경인성 방광에서
방광 내 무수 C 신경 섬유 차단제와
찬물 유발 요류동태검사

연세대학교 대학원

의 학 과

김 용 욱

과반사성 신경인성 방광에서
방광 내 무수 C 신경섬유 차단제와
찬물 유발 요류동태검사

지도교수 신 지 철

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2004년 4월 30일

연세대학교 대학원

의 학 과

김 용 욱

김용욱의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____인

심사위원 _____인

심사위원 _____인

연세대학교 대학원

2004년 월 일

감사의 글

본 논문을 완성하기까지 모든 방면에 끊임없는 격려와 세심한 배려로 지도해 주신 신지철 지도교수님께 깊은 감사를 드리며, 또한 많은 관심과 격려로써 도움을 주신 양승철 교수님, 강성웅 교수님께 진심으로 감사드립니다.

끝으로 항상 제 곁에서 항상 힘이 되어 주신 아버님, 어머님, 장인, 장모님 그리고 옆에서 묵묵히 사랑과 정성으로 도와준 아내와 이 기쁨을 나누고 싶습니다. 감사합니다.

저자 씀

차 례

국문요약	1
I. 서론	4
II. 재료 및 방법	7
1. 연구대상	7
2. 연구방법	7
가. 방광 내 resiniferatoxin 주입 방법	7
나. 요류동태검사방법	8
다. 임상적 배뇨양상 기록	9
3. 분석방법	9
III. 결과	10
1. 대상 환자들의 일반적인 특성	10
2. 방광 내 resiniferatoxin 치료 전 시행한 고식적 요류 동태검사 결과	12
3. 방광 내 resiniferatoxin 치료 전 시행한 고식적 요류 동태검사와 찬물 유발 요류동태검사에서의 reflex volume 및 reflex volume ratio	13
4. 방광 내 resiniferatoxin 치료 전·후에 시행한 고식적 요류동태검사 및 찬물 유발 요류동태검사상 결과의	

변화	15
5. 방광 내 resiniferatoxin 치료 후 reflex volume ratio의 변화	17
6. 방광 내 resiniferatoxin 치료 후 reflex volume ratio의 변화에 따른 고식적 요류동태검사상 최대방광용적의 변화 비교	19
7. 방광 내 resiniferatoxin 치료 후 reflex volume ratio의 변화에 따른 환자군의 일반적 특성 비교	21
8. 방광 내 resiniferatoxin 치료 후 경구용 약물사용 유무에 따른 reflex volume ratio의 변화	23
9. 방광 내 resiniferatoxin 치료 전·후의 임상적 최대 방광용적, 도뇨시 배뇨량, 일회 요실금의 양, 총 수분 섭취량의 비교	24
IV. 고찰	25
V. 결론	29
참고문헌	31
영문요약	34

표 차례

Table 1. General Characteristics of Patients	11
Table 2. Conventional Urodynamic Results before Intravesical Resiniferatoxin Therapy	12
Table 3. Reflex Volume and Reflex Volume Ratio in Conventional and Ice Water Provocative Urodynamic Studies before Intravesical Resiniferatoxin Therapy	14
Table 4. Comparison of the Results in Conventional and Ice Water Provocative Urodynamic Results before and after Intravesical Resiniferatoxin Therapy	16
Table 5. Comparison of Reflex Volume Ratio before and after Intravesical Resiniferatoxin Therapy	18
Table 6. Comparison of the Changes of Maximal Bladder Capacity in Conventional Urodynamic Study according to the Changes of Reflex Volume Ratio	20
Table 7. Comparison of General Characteristics of Patients according to the Changes of Reflex Volume Ratio	22

Table 8. Comparison of the Changes of Reflex Volume Ratio according to the Use of Oral Medications before and after Intravesical Resiniferatoxin Therapy ·	23
Table 9. Comparison of Clinical Parameters before and after Intravesical Resiniferatoxin Therapy	24

국문요약

과반사성 신경인성 방광에서 방광 내 무수 C 신경섬유 차단제(resiniferatoxin)와 찬물 유발 요류동태검사

척수손상 후 발생하는 신경인성 방광의 치료는 다양한 임상양상에도 불구하고 방광내압을 낮게 유지하고 무실금 상태의 배뇨가 중요한데 특히 배뇨근 과반사를 보이는 환자에서는 더욱 중요하게 생각되어진다. 이러한 목적으로 항콜린성 작용이 있는 oxybutynin의 경구투여가 주로 사용되어져 왔지만 항콜린성 약물을 최대용량으로 사용해도 배뇨근 과반사가 억제되지 않는 경우도 있어, 최근에는 항콜린성 약물 또는 무수 C 신경섬유 차단제인 capsaicin 또는 resiniferatoxin을 방광 내 주입하는 치료방법이 시도되고 있다. 과반사성 신경인성 방광에서 방광 내 무수 C 신경섬유 차단제의 주입 치료 후 효과의 평가는 임상적 배뇨양상의 변화와 요류동태검사를 통해 보고 되는데, 요류동태검사는 일반적으로 실온의 생리식염수를 이용하여 방광 내 기계적 수용기와 유수 A δ 신경섬유가 관여하는 배뇨반사의 기능을 평가하는 고식적 요류동태검사와, 온도의 변화 및 동통성 자극(nociception)으로 인해 유발되는 구심성 무수 C 신경의 활성도를 측정할 수 있는 찬물 유발 요류동태검사로 구분된다. 많은 연구들에서 무수 C 신경섬유 차단제의 주입을 통한 과반사성 신경인성 방광의 치료 후 효과의 평가 시 고식적 요류동태검사를 통해 효과를 증명하고 있지만, 척수손상 후 발생하는 과반사성 신경인성 방광의 경우 방광으로 들어가는 구심성 신경섬유가 유수 A δ 신경섬유에 의한 반응보다 무수 C 신경섬유의 활성화에 의한 반응이 주 기전으로 작용하기 때문에 치료 효과의 판정 시 구심성 무수 C 신경이 관여하는 배뇨반사를

평가할 수 있는 찬물 유발 요류동태검사를 시행하는 것이 이론적으로 합당하리라 생각된다.

이에 본 연구는 과반사성 신경인성 방광에서 방광 내 무수 C 신경섬유의 활성도를 측정할 수 있다고 알려진 찬물 유발 요류동태검사를 통해 무수 C 신경섬유 차단제인 resiniferatoxin 사용 후 치료 효과를 판정하고자 하였다.

연구대상은 척수손상으로 신경인성 방광을 보이며 고식적 요류동태검사 및 찬물 유발 요류동태검사에서 배뇨근 과반사가 확인된 15명을 대상으로 하였다. 방광 내 resiniferatoxin 치료 전 및 치료 후에 찬물 유발 및 고식적 요류동태검사를 통해 최대방광용적, 방광순응도, 최대 배뇨근 압력, reflex volume 및 reflex volume ratio를 측정하였고 임상적 배뇨 양상 기록을 통해 치료 전,후의 임상적 최대방광용적, 도뇨시 배뇨량, 일회 요실금의 양, 총 수분섭취량을 측정하였다.

본 연구의 결과는 다음과 같다.

1. 모든 대상 환자군에서 방광 내 resiniferatoxin 치료 전 고식적 요류동태 검사 및 찬물 유발 요류동태검사에서 배뇨근 과반사를 보였고 reflex volume ratio는 평균 0.45 ± 0.22 였다.
2. 방광 내 resiniferatoxin 치료 후, 고식적 요류동태검사상 최대방광용적, 순응도, 최대 배뇨근 압력은 통계적으로 의미 있는 변화를 보이지 않았다
3. 방광 내 resiniferatoxin 치료 후, reflex volume ratio는 치료 전 0.45 ± 0.22 에서 치료 후 0.75 ± 0.35 로 통계적으로 유의하게 증가하였다 ($p < 0.05$). 치료 후 reflex volume ratio의 변화를 보면 3명(20%)의 환자에서 구심성 무수 C 신경섬유의 활성도가 소실되었고, 8명(53.4%)

의 환자에서 구심성 무수 C 신경섬유의 활성도가 감소되었으며, 4명 (26.6%)의 환자에서는 변화가 관찰되지 않았다.

4. 방광 내 resiniferatoxin 치료 후, reflex volume ratio의 증가를 보인 환자군의 경우 reflex volume ratio의 변화가 없거나 감소를 보인 환자군보다 환자의 평균 연령 및 치료 전 고식적 요류동태검사상 reflex volume(RVw)이 통계적으로 유의하게 높았다($p < 0.05$).

5. 방광 내 resiniferatoxin 치료 후, 도뇨시 배뇨의 양, 임상적 최대 방광용적은 치료 전과 비교하여 증가하는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었고, 일일 요실금의 양은 감소하는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다.

이상의 결과로 보아 척수손상으로 인한 과반사성 신경인성 방광에서 방광 내 resiniferatoxin 치료는 무수 C 신경섬유의 활성도를 감소는 시키지만 완전히 억제할 수 없었다. 그러므로 배뇨근 과반사를 효과적으로 억제하기 위해서는 다른 보완적인 치료법이 필요하리라 생각되며 resiniferatoxin 치료 시 적절한 적응증 및 치료 용량 등에 대한 추가적인 연구가 필요하리라 생각된다.

핵심되는 말 : 과반사성 신경인성 방광,

무수 C 신경섬유 차단제(resiniferatoxin),

찬물 유발 요류동태검사

과반사성 신경인성 방광에서 방광 내 무수 C 신경섬유 차단제(resiniferatoxin)와 찬물 유발 요류동태검사

<지도교수 신지철>

연세대학교 대학원 의학과

김 용 옥

I. 서론

척수손상 후 발생하는 신경인성 방광의 치료는 다양한 임상양상에도 불구하고 방광내압을 낮게 유지하고 무실금 상태의 배뇨가 중요한데 특히 배뇨근 과반사를 보이는 환자에서는 더욱 중요하게 생각되어진다. 척수손상 후 발생하는 과반사성 신경인성 방광의 치료를 위해 일반적으로 항콜린성 작용이 있는 oxybutynin의 경구투여¹가 주로 사용되어져 왔고 이는 최대 배뇨근 압력을 낮추고 최대 방광용적을 증가시켜 효과를 나타낸다고 알려져 있다. 그러나 일부 환자에서는 항콜린성 약물의 최대용량을 경구투여해도 배뇨근 과반사가 억제되지 않고 오히려 항 콜린성 약물에 의한 구강건조증, 변비, 오심, 시각혼탁 등의 부작용²들이 나타날 수가 있어 최근에는 약물에 반응하지 않는 과반사성 신경인성 방광의 치료를 위해 항콜린성 약물 또는 vanilloid 유도체로 구심성 무수 C 신경 차단 효과가 있는 capsaicin과 capsaicin의 유도체인 resiniferatoxin의 방광 내 주입법³이 시도되고 있다.

1992년 Folwer 등⁴에 의해 동통자극 신경 말단을 불활성화 시키는

약물로 알려진 capsaicin의 방광 내 주입법이 과반사성 신경인성 방광에 효과적인 치료법이라고 보고 된 후 많은 연구자들에 의해 사용되고 있지만 치료 성공률이 일정하지 않고 혈뇨, 안면홍조, 치골 상부의 격심한 통증 등의 부작용이 나타날 수 있다⁵고 보고 되어 최근에는 Craft 등⁶에 의해 유포비아라는 선인장과의 식물에서 추출한 물질이며 초강력 capsaicin 유도체이지만 비자극성 물질로 알려진 resiniferatoxin의 방광 내 주입치료가 시도되고 있다.

과반사성 신경인성 방광에서 방광 내 무수 C 신경섬유 차단제의 주입 치료 후 효과의 평가는 일반적으로 임상적 배뇨양상의 변화와 요류동태검사를 통해 보고 된다. 요류동태검사는 실온의 생리식염수를 이용하여 방광 내 기계적 수용기와 유수 A δ 신경이 관여하는 배뇨반사의 기능을 평가하는 고식적 요류동태검사와 온도의 변화 및 동통성 자극(nociception)으로 인해 유발되는 구심성 무수 C 신경의 활성도를 측정할 수 있는 찬물 유발 요류동태검사로 구분된다. Geirsson 등⁷은 찬물 유발에 의한 배뇨반사는 4세 이전에 양성반응을 보이지만 5세 이후 뇌가 발달함에 따라 억제되는 원시반사의 하나로 기술하였고, 신 등⁸은 찬물 유발 요류동태검사가 척수손상 후 발생하는 과반사성 신경인성 방광에서 냉각수용 및 구심성 무수 C 신경의 활성화 평가에 유용한 도구임을 보고하였다. 그러나 많은 연구^{6,9,10}에서 방광 내 무수 C 신경섬유 차단제의 주입을 통한 과반사성 신경인성 방광의 치료 후 효과의 평가 시 고식적 요류동태검사를 통해 방광의 최대 용적이 증가하고 배뇨근 과반사가 감소한다고 보고 되고 있다. 척수손상 후 발생하는 과반사성 신경인성 방광의 경우 방광으로 들어가는 구심성 신경은 유수 A δ 신경섬유에 의한 반응보다 무수 C 신경섬유의 활성화에 의한 반응이 주 기전으로 작용¹³하며 현재 치료에 사용하고 되고 있는

capsaicin 또는 resiniferatoxin이 배뇨반사 중 구심성 무수 C신경섬유를 불활성화시켜 배뇨근 수축을 억제하는 효과를 나타내는 약물로 밝혀져 있기 때문에 치료 효과의 판정 시 구심성 무수 C 신경이 관여하는 배뇨반사를 평가할 수 있는 찬물 유발 요류동태검사를 시행하는 것이 이론적으로 합당하리라 생각된다.

이에 본 연구에서는 구심성 무수 C 신경섬유의 활성도를 평가할 수 있다고 알려진 찬물 유발 요류동태검사를 통해 과반사성 신경인성 방광에서 방광 내 무수 C 신경섬유 차단제인 resiniferatoxin을 사용 후 치료의 효과를 판정하고자 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 연구대상

연세대학교 의과대학 재활병원에서 외래 또는 입원치료를 받고 있는 척수손상 환자 중 임상적으로 과반사성 신경인성 방광을 보이고 고식적 요류동태검사 및 찬물 유발 요류동태검사상 배뇨근 과반사를 보인 15명을 대상으로 하였다. 이들은 모두 척수손상 전 방광염, 방광암 또는 방광요관역류 등 요로기계 및 상부요로기계 합병증의 병력이 없었고, 신경인성 방광치료를 위해 방광 내 무수 C 신경섬유 차단제 치료나 수술적 치료를 받지 않았으며 배뇨방광요도조영술 검사 상 방광의형태학적 변화가 관찰되지 않았다. 또한 연구기간 동안 치료 전에 사용하던 경구용 약물의 추가적 사용이나 용량의 변화를 주지 않았다.

2. 연구방법

가. 방광 내 resiniferatoxin 주입 방법

Resiniferatoxin(Sigma aldrich[®])의 방광 내 주입은 Cruz 등¹¹의 연구와 동일하게 10% ethanol solution에 희석한 100nM resiniferatoxin solution 100 ml을 사용하였다. 주입방법은 환자가 앙와위자세로 누운 상태에서 Dantec Duet[®] urodynamic system (Dantec, Denmark)을 이용하였다. Resiniferatoxin 주입 전에 깨끗한 도관을 이용하여 환자의 방광 내에 잔류하고 있는 소변을 뽑아낸 후 100nM resiniferatoxin solution 100 ml를 도관을 이용하여 20 ml/min의 주입속도로 주입하

였다. 약물 주입 후 도관을 clamping하여 resiniferatoxin이 방광 내에 30분 동안 남아있도록 하였고 이후에 resiniferatoxin을 제거하였다.

나. 요류동태검사방법

요류동태검사는 Dantec Duet[®] urodynamic system (Dantec, Denmark)을 이용하여 시행하였고 환자의 검사자세는 앙아위를 하였으며, 이중 내강 도관(double lumen catheter)을 이용하여 생리식염수를 주입하였다. 요류동태검사는 먼저 고식적 요류동태검사를 실시하였는데 실온의 생리식염수를 30 ml/min의 속도로 주입하여 저장기 동안에 최대 방광용적(maximal bladder capacity), 순응도(compliance) 및 최대 배뇨근 압력(maximal detrusor pressure), reflex volume(RV)을 측정하였다. 고식적 요류동태검사가 끝난 후 4°C이하의 찬물을 30 ml/min의 속도로 주입하여 찬물 유발 요류동태검사를 시행하여 reflex volume(RV)을 측정하였다. Reflex volume (RV)은 찬물 또는 실온의 생리식염수 주입 시 배뇨근 압력이 15 cmH₂O이상 의미 있게 상승하는 반사가 시작되는 때까지의 주입량으로 정의하였다¹². 찬물 유발 요류동태검사에서 배뇨근 과반사의 진단은 찬물을 이용한 요류동태검사의 reflex volume(RV_C)이 실온의 생리식염수를 이용한 요류동태검사의 reflex volume(RV_W)보다 작은 경우, 즉 reflex volume ratio (RV ratio, RV_C/RV_W)가 1 미만인 경우를 양성으로 판정하였고, reflex volume ratio가 1이상이거나 찬물 유발 요류동태검사에서 배뇨근의 과반사가 나타나지 않은 경우 음성으로 판정하였다.

방광 내 resiniferatoxin치료 후 30일째 고식적 요류동태검사 및 잔물 요류동태검사를 시행하여 최대방광용적의 변화, 순응도의 변화, 최대 배뇨근 압력의 변화, reflex volume의 변화 및 reflex volume ratio의 변화를 측정하였다. 치료 후 무수 C 신경섬유의 활성화도 변화는 치료 전과 비교하여 reflex volume ratio가 10%이상에서 증가한 환자군과 치료 전과 비교하여 10%미만의 증가 및 변화가 없거나 감소한 경우의 환자군을 나누어 비교하였다

다. 임상적 배뇨 양상 기록

방광 내 resiniferatoxin 주입 치료 전 7일부터 치료 기간 동안 및 치료 후 30일째 임상적 최대방광용적, 도뇨 시 배뇨량, 일회 요실금양과 총 수분섭취량을 기록하였다.

3. 분석 방법

통계학적인 분석은 윈도우용 SPSS version 11.0 통계프로그램을 이용하였고 치료 전 및 치료 후 고식적 요류동태검사상 최대방광용적의 변화, 순응도의 변화, 최대 방광압력의 변화 및 reflex volume ratio의 변화를 Wilcoxon signed rank test를 이용하여 검정하였고 reflex volume ratio의 변화에 따른 환자군 간의 특성과 경구용 약물 사용 유무에 따른 reflex volume ratio의 변화를 Mann-Whitney test를 이용하여 검정하였다. P-value는 0.05미만인 것을 통계학적으로 의미 있는 것으로 정하였다.

III. 결 과

1. 대상 환자들의 일반적인 특성 (Table 1)

남자가 11명이었고 평균 나이는 39.6 ± 11.6 세였다. 척수손상 후 유병 기간은 평균 27.2 ± 61.7 개월이었고, 손상 부위는 사지마비가 11명, 하지마비가 4명이었으며, 손상 정도는 완전 척수손상 환자가 10명, 불완전 척수손상 환자가 5명이었다. 치료 전 배뇨방법은 간헐적 도뇨법을 시행하고 있는 환자가 13명, 요도상시 도뇨법을 시행하고 있는 환자가 2명이었다. 치료 전 경구용 약물은 6명에서 oxybutynin과 propiverine hydrochloride를 동시에 사용하고 있었고 1명에서 oxybutynin을 사용하고 있었으며 8명은 경구용 약물을 사용하지 않았다.

Table 1. General Characteristics of Patients

Case	Sex/Age	Level (ASIA scale)	Injury duration (months)	Voiding method	Medications
1	M/32	T10(A)	6	CIC ¹⁾	no
2	M/46	T3(A)	246	CIC ¹⁾	no
3	F/24	C6(A)	6	CIC ¹⁾	no
4	M/33	C6(A)	6	CIC ¹⁾	oxybutynin 30mg, propiverine hydrochloride 40mg
5	M/43	C5(B)	7	CIC ¹⁾	no
6	M/48	L3(B)	6	CIC ¹⁾	no
7	M/27	C8(A)	7	Foley ²⁾	oxybutynin 25mg, propiverine hydrochloride 20mg
8	F/60	C6(B)	7	CIC ¹⁾	oxybutynin 5mg, propiverine hydrochloride 40mg
9	M/27	C7(A)	8	CIC ¹⁾	Oxybutinin 15mg
10	F/27	T8(A)	35	CIC ¹⁾	oxybutynin 20mg, propiverine hydrochloride 10mg
11	M/31	C6(A)	46	CIC ¹⁾	oxybutynin 30mg, propiverine hydrochloride 40mg
12	F/48	C4(A)	6	Foley ²⁾	oxybutynin 20mg, propiverine hydrochloride 20mg
13	M/53	T1(B)	6	CIC ¹⁾	no
14	M/42	C4(B)	6	CIC ¹⁾	no
15	M/53	C6(A)	10	CIC ¹⁾	no

1) CIC : clean intermittent catheterization

2) Foley : foley indwelling catheterization

2. 방광 내 resiniferatoxin 치료 전 시행한 고식적 요류동태 검사 결과(Table 2).

방광 내 resiniferatoxin 치료 전 시행한 고식적 요류동태검사 소견 상 15명의 대상 환자 모두에서 배뇨근 과반사를 보였고, 최대 방광용적은 평균 363.9 ± 110.9 ml, 순응도는 평균 20.8 ± 12.4 ml/H₂O, 최대 배뇨근 압력은 평균 55.8 ± 21.5 cmH₂O, RV_w는 평균 247.4 ± 93.8 ml이었다.

Table 2. Conventional Urodynamic Results before Intravesical Resiniferatoxin Therapy

Case	MBC ¹⁾ (ml)	Compliance (ml/cmH ₂ O)	P det-max ²⁾ (cmH ₂ O)	RV _w ³⁾ (ml)
1	225	14	65	210
2	452	13.3	53	411
3	457	20	37	237
4	450	28	32	280
5	450	46.9	55	375
6	450	14.1	83	296
7	450	6	74	350
8	450	28.2	24	169
9	158	5.8	74	123
10	250	11	37	124
11	183	10.1	62	172
12	304	41.5	42	249
13	380	18.3	82	120
14	450	30.6	29	275
15	350	24.6	88	320

1) MBC : maximal bladder capacity

2) P det-max : maximal detrusor pressure

3) RV_w : reflex volume in conventional urodynamic study

3. 방광 내 resiniferatoxin 치료 전 시행한 고식적 요류동태검사와 찬물 유발 요류동태검사의 reflex volume 및 reflex volume ratio (Table 3).

방광 내 resiniferatoxin 치료 전에 시행한 찬물 유발 요류동태검사 상 15명의 환자에서 비정상적 무수 C 신경 활성화에 의한 배뇨근 과반사를 보였다. 치료 전 RV_w 는 평균 247.4 ± 93.8 ml이었고 RV_c 는 평균 111.5 ± 61.3 ml이었으며 RV ratio는 평균 0.45 ± 0.22 이었다.

Table 3. Reflex Volume and Reflex Volume Ratio in Conventional and Ice Water Provocative Urodynamic Studies before Intravesical Resiniferatoxin Therapy.

Case	RV _C ¹⁾ (ml)	RV _W ²⁾ (ml)	RV ratio ³⁾
1	85	210	0.40
2	146	411	0.36
3	150	237	0.63
4	210	280	0.75
5	50	375	0.13
6	42	296	0.14
7	161	350	0.46
8	140	169	0.83
9	23	123	0.19
10	73	124	0.59
11	120	172	0.70
12	103	249	0.41
13	41	120	0.34
14	102	275	0.37
15	226	320	0.71
mean	111.5	247.4	0.45
± standard deviation	± 61.3	± 93.8	± 0.22

1) RV_C : reflex volume in ice water provocative urodynamic study

2) RV_W : reflex volume in conventional urodynamic study

3) RV ratio : reflex volume ratio (RV_C / RV_W)

4. 방광 내 resiniferatoxin 치료 전·후에 시행한 고식적 요류동태 검사 및 찬물 유발 요류동태검사상 결과의 변화(Table 4).

방광 내 resiniferatoxin 치료 후 고식적 요류동태검사에서 최대 방광용적은 치료 전 평균 363.9 ± 110.9 ml에서 치료 후 평균 337.5 ± 122.0 ml로 감소하는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었고($p > 0.05$), 방광순응도는 치료 전 평균 20.8 ± 12.4 ml/H₂O에서 치료 후 29.9 ± 28.4 ml/H₂O로 증가하는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다($p > 0.05$). 최대 배뇨근 압력은 치료 전 평균 55.8 ± 21.5 cmH₂O에서 치료 후 평균 47.8 ± 21.7 cmH₂O로 감소하는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었고($p > 0.05$), RV_w는 치료 전 평균 254.1 ± 87.5 ml에서 치료 후 평균 236.9 ± 108.8 ml로 감소하는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다($p > 0.05$). 방광 내 resiniferatoxin 치료 후 찬물 유발 요류동태검사상 RV_c는 치료 전 평균 111.5 ± 61.3 ml에서 치료 후 평균 180.7 ± 120.6 ml로 통계적으로 유의하게 증가되었다($p < 0.05$).

Table 4. Comparison of Conventional and Ice Water Provocative Urodynamic Results before and after Intravesical Resiniferatoxin Therapy.

Case	MBC ¹⁾ (ml)		Compliance (ml/cmH ₂ O)		P det-max ²⁾ (cmH ₂ O)		RV _w ³⁾ (ml)		RV _c ⁴⁾ (ml)	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	225	167	14	12.7	65	48	210	161	85	100
2	452	262	13.3	14	53	39	411	262	146	374
3	457	460	20	47.3	37	54	237	284	150	124
4	450	450	28	32	32	34	280	304	210	180
5	450	452	46.9	47.5	55	48	375	402	50	85
6	450	300	14.1	18.7	83	79	296	187	42	98
7	450	456	6	10.1	74	44	350	356	161	336
8	450	320	28.2	33.8	24	25	169	203	140	307
9	158	120	5.8	1.8	74	28	123	40	23	22
10	250	210	11	10.7	37	44	124	110	73	68
11	183	220	10.1	17.4	62	55	172	184	120	109
12	304	450	41.5	112.5	42	8	249	292	103	303
13	380	450	18.3	15.8	82	85	120	158	41	123
14	450	295	30.6	14	29	84	275	180	102	115
15	350	450	24.6	61.4	88	42	320	430	226	367
mean	363.9	337.5	20.8	29.9	55.8	47.8	254.1	236.9	111.5	180.7
± standard deviation	±110.9	±122.0	±12.4	±28.4	±21.5	±21.7	±87.5	±108.8	±61.3	±120.6

1) MBC : maximal bladder capacity

2) P det-max : maximal detrusor pressure

3) RV_w : reflex volume in conventional urodynamic study

4) RV_c : reflex volume in ice water provocative urodynamic study

5. 방광 내 resiniferatoxin 치료 후 reflex volume ratio의 변화 (Table 5)

방광 내 resiniferatoxin 치료 후 고식적 요류동태검사 및 찬물 유발 요류동태검사를 시행하여 reflex volume ratio의 변화를 비교하였다. Reflex volume ratio는 치료 전 평균 0.45 ± 0.22 에서 치료 후 평균 0.76 ± 0.35 로 통계적으로 유의하게 증가하였다($p < 0.05$). 치료 후 reflex volume ratio의 변화를 분류해보면 3명(20%)의 환자에서 치료 후 reflex volume ratio가 1이상으로 증가되어 무수 C 신경섬유의 활성도가 소실되었고 8명(53.4%)의 환자에서 치료 전과 비교하여 reflex volume ratio가 1 미만으로 증가되어 무수 C 신경섬유의 활성도가 감소되었으며 4명(26.6%)의 환자에서 치료 전과 비교하여 reflex volume ratio의 변화가 관찰되지 않았거나 감소하여 무수 C 신경섬유의 활성도에 변화가 관찰되지 않았다.

Table 5. Comparison of Reflex Volume Ratio before and after Intravesical Resiniferatoxin Therapy.

Case	RV ratio ¹⁾	
	Before	After
2	0.36	1.43
8	0.83	1.51
12	0.41	1.04
13	0.19	0.78
6	0.14	0.52
9	0.19	0.55
7	0.46	0.94
14	0.37	0.64
5	0.13	0.21
1	0.40	0.62
15	0.71	0.85
10	0.59	0.62
11	0.70	0.59
4	0.75	0.59
3	0.63	0.44
mean±standard deviation	0.45±0.22	0.76±0.35*

1) RV ratio : reflex volume ratio (RV_C/RV_W)

* p < 0.05

6. 방광 내 resiniferatoxin 치료 후 reflex volume ratio의 변화에 따른 고식적 요류동태검사의 최대 방광용적의 변화 비교 (Table 6).

방광 내 resiniferatoxin 치료 후 reflex volume ratio의 변화에 따른 고식적 요류동태검사에서 최대방광용적의 변화를 비교하였다. 치료 후 reflex volume ratio가 증가한 환자 11명에서 치료 전 최대 방광용적은 평균 374.5 ± 104.6 ml에서 치료 후 338.4 ± 122.8 ml로 감소하는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다($p > 0.05$). 또한 치료 후 reflex volume ratio의 변화가 없거나 감소하였던 환자 4명에서 치료 전 최대 방광용적은 평균 335.0 ± 139.6 ml에서 치료 후 335.0 ± 138.7 ml로 변화가 관찰되지 않았다($p > 0.05$).

Table 6. Comparison of the Changes of Maximal Bladder Capacity in Conventional Urodynamic Study according to the Changes of Reflex Volume Ratio

Case	RV ratio ¹⁾		MBC ²⁾		
	Before	After	before	after	
2	0.36	1.43	452	262	
8	0.83	1.51	450	320	
12	0.41	1.04	304	450	
13	0.19	0.78	380	450	
Patients showed increase of RV ratio ¹⁾ after therapy	6	0.14	0.52	450	300
	9	0.19	0.55	158	120
	7	0.46	0.94	450	456
	14	0.37	0.64	450	295
	5	0.13	0.21	450	452
	1	0.40	0.62	225	167
	15	0.71	0.85	350	450
patients showed no change or decrease of RV ratio ¹⁾ after therapy	10	0.59	0.62	250	210
	11	0.70	0.59	183	220
	4	0.75	0.59	450	450
	3	0.63	0.44	457	460

1) RV ratio : reflex volume ratio (RV_C/RV_W)

2) MBC : maximal bladder capacity

7. 방광 내 resiniferatoxin 치료 후 reflex volume ratio의 변화에 따른 환자군의 일반적 특성 비교 (Table 7).

방광 내 resiniferatoxin 치료 후 reflex volume ratio의 변화에 따른 환자군의 일반적 특성을 비교하였다. 치료 후 reflex volume ratio가 증가한 환자군의 평균 연령은 43.5 ± 10.9 세로 치료 후 reflex volume ratio가 변화가 없거나 감소한 환자군의 평균 연령 28.8 ± 4.0 세 보다 통계학적으로 유의하게 높았다($p < 0.05$). 또한 치료 후 reflex volume ratio가 증가한 환자군의 치료 전 RVw는 평균 272.5 ± 88.8 ml로, 치료 후 reflex volume ratio가 변화가 없거나 감소한 환자군의 치료 전 RVw 평균 203.3 ± 69.0 ml보다 통계학적으로 유의하게 높았다($p < 0.05$). 그러나 환자군간 성별, 손상위치, 손상정도, 유병기간, 배뇨방법, 약물사용의 유무에 따른 차이는 없었다($p > 0.05$).

Table 7. Comparison of General Characteristics of Patients according to the Changes of Reflex Volume Ratio

Group	Case	Sex	Age	Injury Level	ASIA scale	Injury duration (months)	Voiding method	medication	RVw ¹⁾	
									before	after
Patients showed increase of RV ratio ¹⁾ after therapy	1	M	32	T10	A	6	CIC ²⁾	no	210	161
	2	M	46	T3	A	246	CIC ²⁾	no	411	262
	5	M	43	C5	B	7	CIC ²⁾	no	375	402
	6	M	48	L3	B	6	Foley ³⁾	no	296	187
	7	M	27	C8	A	7	CIC ²⁾	oxybutynin 25mg, propiverine 20mg	350	356
	8	F	60	C6	B	7	CIC ²⁾	oxybutynin 5mg propiverine 40mg	169	203
	9	N	27	C7	A	8	CIC ²⁾	oxybutynin 15mg,	123	40
	12	M	48	C4	A	6	CIC ²⁾	oxybutynin 30mg propiverine 40mg	249	292
	13	M	53	T1	B	6	CIC ²⁾	no	220	158
	14	M	42	C4	B	6	CIC ²⁾	no	275	180
patients showed no change or decrease of RV ratio ¹⁾ after therapy	15	M	53	C6	A	10	CIC ²⁾	no	320	430
	3	F	24	C6	A	6	CIC ²⁾	no	237	284
	4	M	33	C6	A	6	CIC ²⁾	oxybutynin 30mg, propiverine 40mg	280	304
	10	F	27	T8	A	35	CIC ²⁾	oxybutynin 20mg, propiverine 10mg	124	110
	11	M	31	C6	A	46	Foley ³⁾	oxybutynin 20mg, propiverine 20mg	172	184

1) RVw : reflex volume in conventional urodynamic study

2) CIC : clean intermittent catheterization

3) Foley : foley indwelling catheterization

8. 방광 내 resiniferatoxin 치료 후의 경구용 약물 사용 유무에 따른 reflex volume ratio의 변화 (Table 8).

방광 내 resiniferatoxin 치료 전 경구용 약물을 사용한 환자 군과 약물을 사용하지 않은 환자군의 치료 후 reflex volume ratio의 변화를 비교하였으나 두 군 간의 차이는 없었다($p>0.05$).

Table 8. Comparison of the Changes of Reflex Volume Ratio according to the Use of Oral Medications before and after Intravesical Resiniferatoxin Therapy

	Case	RV ratio ¹⁾	
		Before	After
Patients treated with oral medications	4	0.75	0.59
	7	0.46	0.94
	8	0.83	1.51
	9	0.19	0.55
	10	0.59	0.62
	11	0.70	0.59
Patients treated without oral medications	12	0.41	1.04
	1	0.40	0.62
	2	0.36	1.43
	3	0.63	0.44
	5	0.13	0.21
	6	0.14	0.52
	13	0.19	0.78
	14	0.37	0.64
	15	0.71	0.85

1) RV ratio : reflex volume ratio (RV_C / RV_W)

9. 방광 내 resiniferatoxin 치료 전·후의 임상적 최대방광용적, 도뇨시 배뇨량, 일회 요실금 양, 하루 총 수분 섭취량의 비교 (Table 9).

방광 내 resiniferatoxin 주입 치료 전·후의 임상적 최대방광용적은 치료 전 평균 280±93.4 ml에서 치료 후 평균 322±102.7 ml로 증가하는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었고(p>0.05), 도뇨시 배뇨량은 치료 전 평균 250.5±123.8 ml에서 치료 후 평균 305.3±171.9 ml로 증가하는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다(p>0.05). 일회 요실금 양은 치료 전 평균 220±68.6 ml에서 치료 후 평균 180±56.5 ml로 감소하는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었고(p>0.05)고 하루 총 수분 섭취량은 치료 전 평균 1928±222 ml에서 치료 후 평균 2016±181ml로 치료 전·후에 차이가 없었다.

Table 9. Comparison of Clinical Parameters before and after Intravesical Resiniferatoxin Therapy.

Clinical Parametes	Before	After
Maximal bladder capacity(ml)	280 ± 93.4	322 ± 102.7
Catheterization volume of each time (ml)	250.5 ± 123.8	305.3 ± 171.9
Amount of incontinence for a time (ml)	220 ± 68.6	180 ± 56.5
Fluid intake a day (ml)	1,928 ± 222	2,016 ± 181

Values are mean ± standard deviation

IV. 고 찰

척수손상 환자에서 과반사성 신경인성 방광은 요실금의 중요한 요인이다. 경구용 약물은 많은 환자에서 배뇨근 반사의 억제 효과가 있으나 일부 환자에서는 최대용량을 사용하여도 그 효과가 미미하고 오히려 약물에 의한 부작용이 나타나는 경우가 있어 최근에는 방광 내 약물 항콜린성 약물(oxybutinin)을 주입하여 치료하는 방법과 구심성 무수 C 신경 차단제인 capsaicin 또는 resiniferatoxin과 같은 vanilloid 유도체를 주입하여 치료하는 방법³이 많이 시행되고 있다.

정상인의 배뇨반사 중 구심성 회로는 대부분 방광의 점진적 팽창에 의하여 자극 받는 구심성 A δ 신경섬유를 통해 활성화되어 배뇨중추까지 전달되지만 척수손상으로 인한 신경인성 방광에서는 비활성화 상태로 존재하던 구심성 무수 C 신경섬유가 활성화되어 자극이 전달되고 이로 인해 배뇨근 반사가 항진되어 과반사성 신경인성 방광이 된다¹³. Capsaicin 및 resiniferatoxin은 이러한 구심성 무수 C 신경섬유의 활성화를 억제하여 과반사성 신경인성 방광에서 치료효과를 나타낸다고 알려져 있는데³ 두가지 약물 중 capsaicin은 혈뇨 등의 부작용의 출현이 빈번하여 최근에는 resiniferatoxin이 많이 이용되고 있다⁹. Resiniferatoxin은 유포비아라는 선인장과 식물에서 추출한 물질로 초강력 capsaicin 유도체(1,000~10,000배)이지만 비자극성 물질로 비교적 합병증의 발현 없이 치료 효과를 얻을 수 있다고 알려져 있고¹⁴ 방광 내 resiniferatoxin 치료 후 방광경으로 방광점막을 관찰했을 때 방광 점막의 형태적 변화가 나타나지 않고 정상 점막의 형태를 유지하기 때문에 안전하게 사용될 수 있다고 보고 되고 있다¹⁴.

과반사성 신경인성 방광에서 방광 내 resiniferatoxin 치료에 대한

많은 연구^{9,10,15}에서 resiniferatoxin의 치료 효과는 임상적 측정인 배뇨양상의 호전과 요류동태검사상 최대방광용적의 증가, reflex volume의 증가를 보고하였다. 그러나 resiniferatoxin의 치료기전은 방광 내 구심성 무수 C 신경섬유의 활성화를 차단하여 효과를 나타내는 약물이므로 현재까지 일반적으로 사용되어 왔던 고식적 요류동태검사를 통해 효과를 증명하는 방법은 약물의 이론적 작용효과와 상충되는 면이 있어 본 연구에서는 신 등⁸의 연구결과를 토대로 방광 내 무수 C 신경섬유의 활성도를 평가할 수 있는 찬물 유발 요류동태검사를 통해 방광 내 resiniferatoxin 치료 전·후에 reflex volume ratio의 변화를 측정하여 무수 C 신경 섬유의 활성도의 변화를 평가하였고 고식적 요류동태검사에서 최대방광용적의 변화를 측정하여 비교하였다.

본 연구의 결과 방광 내 resiniferatoxin 치료 후 찬물 유발 요류동태검사서 reflex volume ratio는 치료 전과 비교하여 통계학적으로 의미 있게 증가하였다. 그러나 치료 대상 전체 환자 15명 중 20%인 3명에서만 치료 후 무수 C 신경 섬유의 활성도가 소실되었고 나머지 12명에서는 활성도가 감소되거나 변화가 관찰되지 않았다. 이러한 결과로 볼 때 resiniferatoxin은 과반사성 신경인성 방광에서 비정상적 무수 C 신경섬유의 활성도를 완전하게 불활성화 시키지는 못한다고 생각할 수 있다. 이와 함께 고식적 요류동태검사상 최대방광용적이 이전의 많은 연구^{9,10,15}와는 다르게 의미 있게 변화되지 않았다. 이러한 결과로 볼 때 척수 손상 후 발생하는 과반사성 신경인성 방광에서 무수 C 신경 섬유 차단제를 사용하여 활성도를 낮추었지만 비정상적 배뇨근 수축에 대한 효과가 적은 것으로 보아 무수 C 신경 섬유의 활성도 이외의 다른 기전들이 같이 작용할 것으로 생각되며 이에 대해서는 향후 추가적인 연구가 필요하리라 생각된다.

Silva 등¹⁰의 연구에 의하면 치료 전 찬물 반응검사(50 ml의 ice water를 방광 내로 주입)에서 양성을 보인 과반사성 신경인성 방광 환자 13명에서 방광 내 100nM resiniferatoxin 100 ml 치료 후 14일째 4명의 환자에서 음성 반응을 보였고, 치료 후 90일째는 8명의 환자에서 음성 반응을 보였다고 하였다. 그러나 본 연구에서는 15명의 환자 중 3명에서 치료 30일째 찬물 유발 요류동태검사서 음성반응을 보여 Silva 등¹⁰의 연구와 비교할 때 적은 수에서 무수 C 신경 섬유유의 활성도가 음성으로 변환된 결과를 보였다. 이러한 차이는 임상에서 간편하게 사용되는 찬물반응검사가 연구자에 따라 반응의 민감도가 다양하며¹⁶ 주관적 기준과 다양성으로 그 효과를 판정하는데 제약이 있는 반면 본 연구에서는 찬물 요류동태검사 및 고식적 요류동태검사를 통해 reflex volume의 변화와 reflex volume ratio의 변화는 측정하였기 때문에 Silva 등¹⁰이 사용한 찬물유발검사와 비교하여 결과의 평가가 정확하게 이루어졌을 것으로 생각된다.

Kuo¹⁷의 연구에 의하면 배뇨근 과반사를 보이는 척수손상환자에서 resiniferatoxin 치료효과는 약물 주입 직 후 반응하는 배뇨근의 변화에 따라 다르게 나타나는데 이는 척수 손상환자에서 배뇨근 과반사가 구심성 무수 C 신경에 의해 유발되지만 많은 환자에서 방광 내 무수 C 신경의 밀도 및 분포가 상이하어 항상 일정한 결과를 나타낼 수 없다고 보고하였다. 본 연구에서도 resiniferatoxin 치료 후 11명의 환자에서 무수 C 신경섬유의 활성도가 감소하였지만 4명의 환자에서 무수 C 신경섬유의 활성도에 변화가 관찰되지 않아 resiniferatoxin 치료에 대한 반응이 다양함을 확인할 수 있었다.

이전의 많은 연구^{9,10,15}에서 resiniferatoxin 치료 적응증 선택 시 일반적으로 경구용 약물에 반응하지 않는 경우만을 대상으로 적용하였

다. 그러나 본 연구의 결과 resiniferatoxin 치료 후 무수 C 신경섬유의 활성도가 감소한 환자들의 경우 치료 전 고식적 요류동태검사의 reflex volume(RVw)이 통계학적으로 유의하게 높았기 때문에 향후 resiniferatoxin의 치료 적응증 선택 시 고식적 생리식염수 검사를 통해 보다 정확한 치료 적응증을 결정할 수 있을 것으로 사료된다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 대상환자군의 수가 적고 환자들의 조건이 다양했다는 점, 둘째 찬물 유발 요류동태검사에서 배뇨근 과반사를 보이지 않으면서 고식적 요류동태검사에서 배뇨근 과반사를 보인 환자군을 대조군으로 선정하여 비교연구를 하지 못하였다는 점, 셋째, 치료 전 배뇨방광요도조영술을 통해 방광의 형태적 변화는 관찰하였지만 방광경을 통해 방광내막의 형태학적 변화를 관찰하지 못하였다는 점, 넷째 이전의 연구결과를 바탕으로 resiniferatoxin의 치료 용량을 결정하였지만 아직 표준화된 치료 용량과 농도, 용매제의 선택에 대한 표준화된 지침이 없다는 점을 들 수 있다. 향후 이에 대한 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

V. 결 론

본 연구에서는 척수손상 환자 중 요실금을 보이며 찬물 유발 요류동태검사와 고식적 요류동태검사에서 배뇨근 과반사를 보이는 15명을 대상으로 방광 내 resiniferatoxin 치료 후 reflex volume ratio의 변화를 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 모든 대상 환자군에서 방광 내 resiniferatoxin 치료 전 고식적 요류동태 검사 및 찬물 유발 요류동태검사에서 배뇨근 과반사를 보였고 reflex volume ratio는 평균 0.45 ± 0.22 였다.
2. 방광 내 resiniferatoxin 치료 후, 고식적 요류동태검사에서 최대방광용적, 순응도, 최대 배뇨근 압력은 통계적으로 의미 있는 변화를 보이지 않았다
3. 방광 내 resiniferatoxin 치료 후, reflex volume ratio는 치료 전 0.45 ± 0.22 에서 치료 후 0.75 ± 0.35 로 통계적으로 유의하게 증가하였다 ($p < 0.05$). 치료 후 reflex volume ratio의 변화를 보면 3명(20%)의 환자에서 구심성 무수 C 신경섬유의 활성도가 소실되었고, 8명(53.4%)의 환자에서 구심성 무수 C 신경섬유의 활성도가 감소되었으며, 4명(26.6%)의 환자에서는 변화가 관찰되지 않았다.
4. 방광 내 resiniferatoxin 치료 후, reflex volume ratio의 증가를 보인 환자군의 경우 reflex volume ratio의 변화가 없거나 감소를 보인 환자군보다 환자의 평균 연령 및 치료 전 고식적 요류동태검사에서 reflex volume(RVw)이 통계적으로 유의하게 높았다($p < 0.05$).
5. 방광 내 resiniferatoxin 치료 후, 도뇨 시 배뇨의 양, 임상적 최대방광용적은 치료 전과 비교하여 증가하는 경향을 보였으나 통계적 유

의성은 없었고, 일일 요실금의 양은 감소하는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다.

이상의 결과로 보아 척수손상으로 인한 과반사성 신경인성 방광에서 방광 내 resiniferatoxin 치료는 무수 C 신경섬유의 활성도를 감소는 시키지만 완전히 억제할 수 없었다. 그러므로 배뇨근 과반사를 효과적으로 억제하기 위해서는 다른 보완적인 치료법이 필요하리라 생각되며 resiniferatoxin 치료 시 적절한 적응증 및 치료 용량 등에 대한 추가적인 연구가 필요하리라 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Dmochowski RR, Appell RA. Advancement in pharmacologic management of the overactive bladder. *Urology* 2000;56:41-49.
- 2) Buyse G, Verpoorten C, Vereecken R et al. Intravesical application of a stable oxybutinin solution improves therapeutic compliance and acceptance in children with neurogenic bladder dysfunction. *J Urol* 1998;160:1084-1087.
- 3) Fowler CJ : Intravesical treatment fo overactive bladder. *Urology* 2000;55:60-64.
- 4) Fowler CJ, Jewkes D, McDonald WI, et al. Intravesical capsaicin for neurogenic bladder dysfunction (letter). *Lancet* 1992;339:1239.
- 5) Wart L, Joseph PA, Petit H, Dosque JP, et al. The effect of capsaicin on the neurogenic hyperreflexic detrusor. A double blind placebo controlled study in patients with spinal cord disease. Preliminary results. *Spinal cord* 1998;36:95-99.
- 6) Craft R, Cohen S, Porreca F. Long-lasting desensitization of bladder afferents following intravesical resiniferatoxin and capsaicin in the rat. *Pain* 1995;61:317-323.

- 7) Geirsson G, Lindstrom S, Fall M, Gladh G, et al : Positive bladder cooling test in neurologically normal young children. J Urol 1994;151:446-448.
- 8) 신지철, 박창일, 방인걸, 서정훈, 김용래, 김정은. 척수손상 환자의 신경인성 방광 평가에서 찬물 요류동태 검사. 대한재활의학회지 2000;24:439-445.
- 9) Giannantoni A, Di Stasi SM, Stephen RL, et al. Intravesical capsaicin versus resiniferatoxin in patients with detrusor hyperreflexia : A prospective study. J Urol 2002;167:1710-1714.
- 10) Silva C, Rio ME, Cruz F. Desensitization of bladder sensory fiber by intravesical resiniferatoxin, a capsaicin analog: long-term results for the treatment of detrusor hyperreflexia. Eur Urol 2000;38:444-452.
- 11) Cruz F, Guimaraes M, Silva C, et al. Suppression of bladder hyperreflexia by intravesical resiniferatoxin. Lancet 1997;350:640-641.
- 12) Stohrer M, Goepel M, Kondo A, Kramer G, Madersbacher H, Millard R, Rossier A, Wyndaele JJ. The standardization of terminology in neurogenic lower urinary tract dysfunction with suggestion for diagnostic procedure. Neurourol Urodyn

1999;18:139-158.

- 13) Karl-Erik Andersson. Bladder activation : Afferent mechanism. Urology 2002;59:43-50.
- 14) Cruz F. Vanilloid receptors and detrusor instability. Urology 2002;59:51-60
- 15) Chancellor MB, De Groat WC. Intravesical capsaicin and resiniferatoxin therapy:spicing up the ways to treat the overactive bladder. J Urol 1999;162:3-11
- 16) Geirsson G, Fall M, Lindstrom S. The ice water test - A simple valuable supplement to routine chemistry. Br J Urol 1993;71:681-685.
- 17) Kuo HC. Effectiveness of intravesical resiniferatoxin in treating detrusor hyperreflexia and external sphincter dyssynergia in patients with chronic spinal cord lesions. Br J Urol Int 2003;92:597-601.

Abstract

Clinical Effectiveness of resiniferatoxin for the treatment of overactive neurogenic bladder using ice water provocative urodynamic study

Yong Wook Kim

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Ji Cheol Shin)

The treatment of neurogenic bladder in spinal cord injured patients has been focused on the reduction of intravesical pressure and urinary incontinence, particularly in patients with overactive neurogenic bladder and oral anticholinergic drug has been used to reduce the intravesical pressure. But in some patients at maximal dosage have little beneficial effects on the reduction of intravesical pressure and moreover, side effects can make these drugs intolerable for long term use. Recently intravesical capsaicin or resiniferatoxin therapy has been tried for the patients unresponsive to the oral anticholinergics. The drug mechanism of capsaicin or resiniferatoxin is to desensitize the unmyelinated C afferent fiber that is activated by nociception or temperature. Therefore, this study was designed to investigate the effectiveness of

unmyelinated C fiber blocker(resiniferatoxin) in the treatment of overactive neurogenic bladder by ice water provocative urodynamic study which can evaluate the activity of unmyelinated C fiber. Fifteen spinal cord injured patients with overactive neurogenic bladder confirmed by conventional and ice water provocative urodynamic studies were recruited as subjects. Maximal bladder capacity, compliance, maximal detrusor pressure, reflex volume and reflex volume ratio in conventional and ice water provocative urodynamic studies were measured before and after intravesical resiniferatoxin therapy.

The results were as follows.

1. Before intravesical resiniferatoxin therapy, all the patients showed overactive neurogenic bladder in both conventional and ice water provocative urodynamic studies and mean reflex volume ratio was 0.45 ± 0.22 .
2. After intravesical resiniferatoxin therapy, maximal bladder capacity, compliance, maximal detrusor pressure in conventional urodynamic study did not changed.
3. After intravesical resiniferatoxin therapy, reflex volume ratio was significantly increased ($p < 0.05$). Among 15 patients, 3 patients (20%) showed complete suppression of unmyelinated C fiber activity, 8 patients (53.4%) showed reduction of unmyelinated C fiber activity and 4. patients(26.6%) showed no change or increase of unmyelinated C fiber activity.

4. Comparison of reflex volume ratio before and after intravesical resiniferatoxin therapy showed that mean age and reflex volume (RVw) in conventional urodynamic study was significantly higher($p < 0.05$) in patients with increase of reflex volume ratio than with no change or decrease of reflex volume ratio.

5. After intravesical resiniferatoxin therapy, volume of catheterization, clinical maximal bladder capacity, volume of incontinence did not changed.

In conclusion, this study suggests that resiniferatoxin reduced, but did not completely suppress unmyelinated C fiber activity in the treatment of overactive neurogenic bladder. So we consider another complementary therapeutic method for effective suppression of unmyelinated C fiber activity in the treatment of overactive neurogenic bladder and further study for appropriate indication and therapeutic dose of resiniferatoxin.

Key Words : Overactive neurogenic bladder,
Unmyelinated C fiber blocker(resiniferatoxin),
Ice water provocative urodynamic study.