

야뇨증 소아에서 방광내 전기자극요법의 경험

Experience of Intravesical Electrical Stimulation Therapy in Children with Enuresis

Seung Hoon Lee, Chang Hee Hong¹, Sang Won Han

From the Department of Urology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, and ¹Hallym University College of Medicine, Chunchon, Korea

Purpose: We investigated the therapeutic effect of intravesical electrical stimulation (IVES) in enuretic children who showed refractory response to drug therapy, on the basis that IVES induces direct activation of bladder A δ mechanoreceptor afferents which would result in modulation of a central micturition reflex.

Materials and Methods: Of 351 enuretic children, the 22 who showed refractory response to drug monotherapy or combination therapy were enrolled in a clinical trial with IVES and then the therapeutic results of IVES and Post-IVES additional drug therapy were evaluated. Therapeutic response was defined when the frequency of bed-wetting was reduced by more than 50%.

Results: The rates of therapeutic response to IVES and Post-IVES additional drug therapy were 63.6% and 89.5%, respectively. As compared with Pre-IVES drug therapy, IVES and Post-IVES additional drug therapy showed significant therapeutic effect ($p < 0.05$). Factors such as sex, depth of sleep, attention insufficiency, family history, voiding pattern, frequency of IVES procedure, fecal symptoms and day-time voiding symptoms had no significant impact on therapeutic response to IVES in enuresis ($p > 0.05$). However, there was significant reduction of bed-wetting after IVES in cases with improved day-time voiding symptoms after IVES ($p=0.031$).

Conclusions: In either a case of enuresis which shows refractory response to drug therapy as a primary modality of treatment or a case of complicated enuresis, IVES and Post-IVES additional drug therapy may produce a therapeutic response. (Korean J Urol 2002;43:748-752)

Key Words: Enuresis, Electric stimulation

대한비뇨기과학회지
제 43 권 제 9 호 2002

연세대학교, ¹한림대학교 의과대학
비뇨기과학교실

이승훈 · 홍창희¹ · 한상원

접수일자 : 2002년 4월 23일
채택일자 : 2002년 7월 18일

교신저자 : 한상원
신촌 세브란스병원 비뇨기과
서울시 서대문구 신촌동 134
☎ 120-752
Tel: 02-361-5801
Fax: 02-312-2538
E-mail: swhan@yumc.
yonsei.ac.kr

서 론

야뇨증이란 5세 이후에도 밤에 자는 동안 자신도 모르게 배뇨를 하는 질환이다. 단일증상 (monosymptomatic) 야뇨증과 복합증상 (complicated) 야뇨증으로 분류되며 이 중 복합증상 야뇨증이 15-20%를 차지한다. 야뇨증에 대한 다양한 치료법 중에서 경보기 (signal alarm)로 대표되는 행동지시요법과 imipramine, desmopressin 혹은 oxybutynin 등의 단독 또는 복합약물요법이 일차적 치료로 적용되고 있다. 국내에서는 환아와 부모들의 낮은 순응도 및 치료 참여도를 보이는 경보기 (signal alarm)의 사용보다 약물요법이 선호되고 있다. 그러나 이 중 약 10-30%의 경우에서 미흡한 반응 (refractory response)으로 지속적인 치료가 어려운 경우가 있

다.¹⁻⁵ 이에 저자들은 방광내 전기자극 (intravesical electrical stimulation, IVES)이 방광점막 내 A δ mechanoreceptor의 활성화를 통한 궁극적 중추 배뇨반사의 조절을 이룬다는 이론에 근거하여,⁶⁻¹⁰ 약물요법으로 미흡한 반응을 보인 야뇨증 환아에서 물리적 자극 (physical stimulation)인 방광내 전기자극요법의 경험을 보고하고자 한다.

대상 및 방법

1999년 1월부터 2001년 2월 사이에 야뇨증을 주소로 본원 소아비뇨기과에 내원, 선별검사에서 기질적 원인을 보이지 않은 일차성 야뇨증 환아는 351명이었다. 이 중 평균 14.2주 (2-48주) 동안 imipramine, desmopressin 혹은 oxybutynin을 이용한 단독 또는 복합약물요법에도 불구하고 1-2

주 간격의 추적 관찰에서 미흡한 반응(야뇨일을 기준으로 약물요법 전과 비교하여 야뇨 빈도가 50% 미만 감소한 경우)을 보인 22명의 야뇨증 환아를 대상으로 하였다. 평균연령은 8.5세 (6-13세)였고 성별은 남아가 18명 (82%), 여아가 4명 (18%)이었다. 방광내 전기자극요법 시행 당시 평균 주 5.3회의 야뇨빈도를 보였다.

야뇨증에 대한 선별검사로 야뇨증 설문지를 포함한 자세한 문진, 신체검사, 요검사, 요배양검사 및 요류검사를 실시하였다. 그리고 환아 및 보호자에게 매일 배뇨일지 및 야뇨일지를 기록하도록 하였다. 부모와의 문진, 배뇨일지 및 야뇨일지를 통해 야뇨증의 형태 (빈도, 기간), 동반된 빈뇨나 급박뇨 등 주간배뇨증상의 유무, 동반된 배변증상의 유무, 숙면의 유무, 주의산만의 유무, 가축력 및 요로감염의 기왕력 등을 조사하였다. 신체검사로 척추의 이상 및 신경학적 결손 여부도 관찰하였다. 신경학적 이상이나 요로계의 이상이 의심되는 경우는 추가적 검사를 통해 이런 이상소견을 보이던 본 연구에서 제외시켰다. 대상 환아에서 치료 전의 배뇨일지를 통해 참을 수 있는 최대 배뇨량으로 기능적 방광용적을 얻어 Koff 공식¹¹ (방광용적 (ml)=[나이 (years)+2] x30)으로 예측되는 방광용적과 비교하였다. 선별검사 중 요류검사를 통해 이상소견의 요류양태를 보이는 경우, 요역동학검사를 시행하여 방광의 안정성 여부를 확인하였다.

방광내 전기자극요법을 시행하기 전에 모든 대상 환아에서 복용약물을 끊게 하였다. 환아의 방광내에 electrocatheter (cathod)를 삽입하여 방광을 잔뇨 없이 비우고 하복부 피부에는 또 다른 electrode plate (anode)를 부착하였다. 그 후, 기능적 방광용적의 1/3-1/2 정도로 상온의 멸균식염수를 채우고 MS 310 Electrostimulator (Vitacon, Tondheim, Norway)를 이용하여 22Hz의 frequency, 0.2msec square pulse 및 환아가 동통을 느끼기 직전까지의 단극전류 intensity (40mA 이하)에 의한 방광내 전기자극을 1시간 동안 시행하였다. 방광내 전기자극의 시행 횟수가 2회 이상인 경우는

Table 1. Distribution according to frequency of IVES procedure in 22 enuretic children

Frequency of IVES procedure	No. of enuretic children (%)
1	12 (55)
2	3 (14)
3	3 (14)
4	2 (9)
5	1 (4)
6	1 (4)

연속적으로 매일 시행되어 대상 모두 1주내 모든 시술을 받았고 횟수별로 1회가 12명 (55%)으로 가장 많았다 (Table 1). 이와 함께 방광내 전기자극요법 시행 후 imipramine, desmopressin 혹은 oxybutinin을 이용한 이진의 단독 혹은 복합약물요법을 통한 추가약물요법을 적용하였다.

문진 및 배뇨일지와 야뇨일지를 조사하여 방광내 전기자극요법 시행 2주 후 추적 관찰 및 추가약물요법 이후 2주 간격으로 최장 12개월까지 추적 관찰하여 그 반응여부를 확인하였다. 반응군은 야뇨일을 기준으로 방광내 전기자극요법 시행 전의 야뇨빈도가 50% 이상 감소를 보인 경우로 정하였다. 또한, 방광내 전기자극요법 시행 2주 후 및 시행 후 추가약물요법에 따른 야뇨빈도 감소의 정도를 시행 전 약물요법과 전체적인 치료성적으로 비교하였다.

결과의 통계적 처리는 repeated measures ANOVA test, Fisher's exact test 및 2-sample t-test를 이용하였고 p-value < 0.05를 통계학적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

빈뇨, 급박뇨 등의 주간배뇨증상이 동반된 환아가 18명 (82%), 변비 혹은 대변지림 등의 배변증상이 동반된 환아가 10명 (45%)이었다. 숙면과 관련된 환아는 13명 (59%), 주의산만과 관련된 환아는 11명 (50%)이었으며 야뇨증 가축력을 보인 환아는 8명 (36%)이었다 (Table 2). 방광내 전기자

Table 2. Characteristics of 22 enuretic children

Characteristics	No. of enuretic children (%)
Day-time voiding symptoms	18 (82)
Fecal symptoms*	10 (45)
Deep sleep [†]	13 (59)
Attention insufficiency [†]	11 (50)
Family history	8 (36)

*: constipation/soiling, [†]: subjective score evaluated by parents

Table 3. Distribution according to voiding diary, uroflowmetry and urodynamic study in 22 enuretic children

	No. of enuretic children (%)
Decreased functional bladder capacity	22 (100)
Abnormal voiding pattern	7 (31.8)
Instability	5
No instability	2

Table 4. Therapeutic results of IVES and Post-IVES additional drug therapy in enuretic children

Therapy modality	No. of enuretic children (%)		
	Total	Responder	Non-responder
IVES	22 (100)	14 (63.6)	8 (36.4)
Post-IVES additional drug therapy	19 (100)	17 (89.5)	2 (10.5)

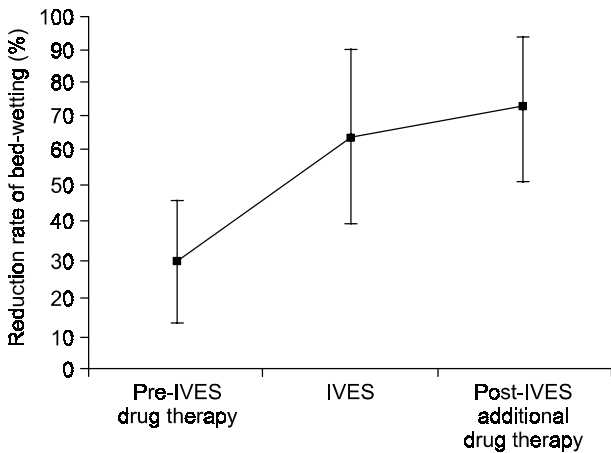


Fig. 1. Comparison of therapeutic response to IVES and Post-IVES additional drug therapy with Pre-IVES drug therapy in enuretic children ($p < 0.05$).

극요법 시행 전 작성된 배뇨일지를 통해 얻어진 기능적 방광용적을 Koff 공식¹¹에 의해 예측되는 방광용적과 비교하였을 때, 모든 대상 환자에서 상대적인 감소 (24-88%)가 관찰되었다. 요류검사에서 staccato, tower, fractionated pattern 등의 비정상적 배뇨형태를 보인 환자는 7명 (31.8%)이었다. 이 중 요역동학검사에서 불안정성 방광을 보인 경우는 71.4% (5/7)였다 (Table 3).

방광내 전기자극요법 시행 2주 후 추적 관찰에서 대상 환자 중 63.6% (14/22)가 반응군이었다. 시행 후 2명은 야뇨증상을 전혀 보이지 않았고 1명은 계속적인 외래 추적 관찰이 되지 않았다. 따라서, 나머지 19명의 환자에서 적용된 단독 혹은 복합약물요법을 통한 추가약물요법의 추적 관찰에서 89.5% (17/19)가 반응군으로 나타났다 (Table 4). 또한, 방광내 전기자극요법 시행 2주 후 및 시행 후 추가약물요법에 따른 야뇨빈도 감소의 정도를 시행 전 약물요법과 전체적인 치료성적으로 비교했을 때 통계학적으로 유의한 차이를 보였다 ($p < 0.05$) (Fig. 1). 따라서, 방광내 전기자극요법 단독 또는 추가약물요법을 통해서 약물요법에 미흡한 반응을 보였던 대상 환자 22명 중 20명 (90.9%)에서 50% 이상의 야

Table 5. Statistical correlation of therapeutic response to IVES in enuresis with association factors of enuresis and frequency of IVES procedure

Parameter	Statistical correlation	Statistical correlation in cases with improvement of symptoms after IVES
Sex	$p > 0.05$	-
Deep sleep	$p > 0.05$	-
Attention insufficiency	$p > 0.05$	-
Family history	$p > 0.05$	-
Voiding pattern	$p > 0.05$	-
Frequency of IVES procedure	$p > 0.05$	-
Day-time voiding symptoms	$p > 0.05$	$p = 0.031$
Fecal symptoms	$p > 0.05$	$p > 0.05$

뇨 빈도의 감소를 보였다.

방광내 전기자극요법 시행 전후 야뇨빈도 감소의 전체적인 치료성적에 있어서 성별, 숙면, 주의산만, 가족력, 배뇨형태 및 시행 횟수에 따른 통계학적 차이는 유의하지 않았다. 주간배뇨증상 및 배변증상이 동반되었던 경우에서도, 배뇨일지 및 부모와의 문진을 통한 증상호전이 방광내 전기자극요법을 통해 각각 55.5% (10/18), 40% (4/10)에서 보였으나 시행 전후 야뇨빈도 감소의 전체적인 치료성적에 있어서 동반된 주간배뇨증상 및 배변증상 유무에 따른 통계학적 차이는 유의하지 않았다 ($p > 0.05$). 하지만 동반된 주간배뇨증상의 호전 유무에 따른 방광내 전기자극요법 시행 전후 야뇨빈도 감소의 전체적인 치료성적을 비교했을 때, 주간배뇨증상의 호전이 있었던 경우에서 통계학적으로 유의한 감소를 보였다 ($p = 0.031$) (Table 5). 모든 환자에서 방광내 전기자극요법 시행에 따른 합병증은 관찰되지 않았다.

고 찰

야뇨증의 원인으로는 성장발달의 지연, 수면형태의 이상 소견, 정신병리학적 요인, 유전적 요인, 사회적 스트레스, 기능적 방광용적의 감소, 방광의 불안정성 및 항이뇨호르몬의 이상적 분비소견 등이 거론되고 있다.¹²⁻¹⁴ 국내 야뇨증의 역학적 조사에서, 5세 이상 13세 미만의 소아 야뇨증 유병률은 8.74%로 나타났다. 남아에서 그 발생빈도가 높았으며 주간배뇨증상, 숙면 및 가족력이 야뇨증과 관련이 있었다.¹⁵ 저자들의 경우, 평균연령은 8.5세 (6-13세)의 환자였으며 남아가 여아보다 4.5:1의 높은 비율을 보였다. 특히 대상군 중 빈뇨, 급박뇨 등의 주간배뇨증상이 동반된 경우가

82%, 숙면과 관련된 경우가 59%, 주의산만과 관련된 경우가 50%, 가족력과 관련된 경우가 36%로 관찰되었다. 한편 배변증상과 야뇨증의 관계는 명확히 밝혀져 있지 않지만, O'Regan 등¹⁶이 변비가 야뇨증과 관련될 수 있음을 보고한 것과 같이, 저자들의 경우에도 변비 혹은 대변지림 등의 배변증상이 동반된 경우가 대상군의 45%에서 관찰되었다. 뿐만 아니라 배뇨일지를 통해 대상군 모두에서 기능적 방광용적의 감소소견을 보였고 요류검사서 비정상적 배뇨 형태를 보인 경우는 대상군의 31.8%이었으며, 이들 중 과반수(71.4%)에서 불안정성 방광을 보였다. 이상으로 대상군의 다수가 복합증상 야뇨증 환아로 생각되었다.

야뇨증의 치료로 다양한 치료법이 시행되고 있는데, 경보기 (signal alarm)로 대표되는 행동지시요법과 약물요법이 가장 일반적으로 적용되고 있다. 경보기의 사용은 60% 전후의 높은 치료 효과가 있다. 하지만 환아와 부모들이 사용하기 불편하고 일정기간 이상의 치료기간이 필요해 조기에 포기하는 경우가 많아 약물요법이 선호된다.^{17,18} 약물요법에서는 imipramine, desmopressin 및 oxybutinin 등의 단독약물요법에 비해 이들 제제의 복합약물요법이 우등한 치료성적으로 선호된다.^{19,20} 국내에서도 경보기의 사용보다는 단독 혹은 복합약물요법이 추천되고 있다. 그러나 약물요법의 경우, 약 10-30%에서 미흡한 반응으로 약물요법을 유지하기가 어려울 때가 있다.¹⁵ 이에 저자들은 1959년 Katona^{21,22}가 처음 소개한 방광내 전기자극요법을 약물요법으로 미흡한 반응을 보인 야뇨증 환아에게 적용하였다. 방광내 전기자극요법은 신경인성 방광을 보이는 환아에게 적용되어 저하된 배뇨감각의 활성화, 배뇨반사의 조정 등에 의해 배뇨기능의 향상을 보였다.^{8,22} 또한, Ebner 등⁷과 Jiang¹⁰과 같은 이들은 방광내 전기자극을 기능적 배뇨기능 장애를 보이는 대상에게 적용할 경우 그 치료적 효과를 보이리라고 제안하였다. 일종의 물리적 자극 (physical stimulation)인 방광내 전기자극요법은 지속적인 방광반사 증대에 영향을 미치는 방광점막내 Aδ mechanoreceptor의 직접적인 활성화 및 이로 인한 배뇨 중추에서의 흥분성 신경세포 연결부 신경전달 (excitatory synaptic neurotransmission) 증대를 통해 궁극적인 중추 배뇨반사의 조절을 이룬다고 알려져 있다. 일부 보고에서는 신경인성 방광을 보이는 환아 중 방광용적이 감소된 경우, 방광내 전기자극요법을 통한 방광용적의 증가 효과가 보고되기도 했다.^{6,9}

저자들은 야뇨증의 일차적 치료로 적용된 약물요법에 미흡한 반응을 보인 야뇨증 환아에게 방광내 전기자극요법을 적용하여 그 자체만으로는 대상군 중 63.6%에서, 이어진 추가약물요법으로는 대상군 중 89.5%에서 야뇨 빈도의 감소에 유의한 반응을 보였다. 따라서, 대상 환아 중 90.9%에서

방광내 전기자극요법 단독 또는 추가약물요법을 통해 50% 이상의 야뇨 빈도의 감소를 보인 종합적인 결과는 약물요법에 미흡한 반응을 보이는 야뇨증에서 그 치료적 효과를 기대할 수 있게 한다. 또한, 동반된 주간배뇨증상이 있는 환자의 55.5%, 배변증상이 있는 환자의 40%가 방광내 전기자극요법 시행 후 증상 호전이 있었고, 동반된 주간배뇨증상 및 배변증상의 호전 유무에 따른 방광내 전기자극요법 시행 전후 야뇨빈도 감소의 전체적인 치료성적을 비교했을 때 배변증상의 호전이 있었던 경우와 달리 주간배뇨증상의 호전이 있었던 경우에는 통계학적으로 유의한 감소를 보여 복합증상 야뇨증에도 방광내 전기자극의 치료적 효과가 있으리라 생각되었다.

방광 벽의 섬유화, 완전 신경학적 장애를 보이거나 치료에 이해력이 결여된 환아에게는 방광내 전기자극요법의 적용이 제한될 수 있다. 또 시행에 따른 부고환염, 방광염 등의 합병증은 항생제 치료로 충분히 조절될 수 있으나 이러한 요로 감염이 일부에서 생길 수 있다.⁸ 요도를 통해 방광내로 electrocatheter를 삽입하는 침습적 일련과 기술에 따른 요로 감염의 가능성을 고려해 볼 때, 방광내 전기자극요법은 야뇨증의 일차적 치료에 있어서 그 적용의 제한이 있을 수 있다. 하지만 저자들의 경우, 대상군들은 electrocatheter 삽입에 높은 순응도를 보였고 모든 대상 환아에서 요로 감염은 관찰되지 않았다.

본 연구에서 방광내 전기자극요법을 통한 야뇨증 치료 효과는 궁극적으로 야뇨와 관련된 중추 배뇨조절기능 강화로 생각한다. 더불어 감소된 기능적 방광용적의 증대, 동반된 증상의 호전과 추가적 약물요법의 강화가 야뇨증 치료에 효과가 있었으리라 생각한다. 그러나 방광내 전기자극요법을 야뇨증에 적용함에 있어 일차적 치료로서의 효과, 약물요법과의 상협작용 원리, 시행에 따른 치료 후 재발률이나 장기적 치료 효과에 대한 판단을 위해서는 좀 더 많은 임상례와 장기적인 관찰이 이어져야 할 것이다.

결론

야뇨증의 일차적 치료로 적용되고 있는 약물요법에 미흡한 치료 반응을 보이는 야뇨증 및 단일증상 야뇨증이 아닌 복합증상 야뇨증의 경우, 방광내 전기자극요법 및 시행 후 추가약물요법의 적용을 통해 치료 효과를 기대할 수 있으리라 생각한다.

감사의 글

본 연구의 방광내 전기자극치료에 협조하여 주신 김명진

urotherapist와 김찬수 기사께 감사드린다.

REFERENCES

1. Ahn SY, Kim KD. The effectiveness of imipramine and desmopressin in the treatment of enuresis. *Korean J Urol* 1996; 7:169-73
2. Ahn SY, Kim KD. The efficacy of desmopressin tablets in the management of nocturnal enuresis. *Korean J Urol* 1997;38: 745-8
3. Jung YJ, Kim KM. Effects of combined drug therapy in the nocturnal enuretic patients. *Korean J Urol* 1998;39:70-6
4. Yun JM, Jung JY, Kim KM. Long-term followup results of desmopressin-based combined drug therapy in the nocturnal enuretic children. *Korean J Urol* 1999;40:101-5
5. Kwon CK, Yoon YR. Clinical experience of imipramine and oral desmopressin combined therapy in the nocturnal enuretic children. *Korean J Urol* 2000;41:867-71
6. Kaplan WE, Richards TW, Richards I. Intravesical transurethral bladder stimulation to increase bladder capacity. *J Urol* 1989; 142:600-2
7. Ebner A, Jiang C, Lindström S. Intravesical electrical stimulation-an experimental analysis of the mechanism of action. *J Urol* 1992;148:920-4
8. Primus G, Kramer G, Pummer K. Restoration of micturition in patients with acontractile and hypocontractile detrusor by transurethral electrical bladder stimulation. *Neurourol Urodynam* 1996;15:489-97
9. Cheng EY, Richards I, Balcom A, Steinhardt G, Diamond M, Rich M, et al. Bladder stimulation therapy improves bladder compliance: results from a multi-institutional trial. *J Urol* 1996; 156:761-4
10. Jiang C. Modulation of the micturition reflex pathway by intravesical electrical stimulation: an experimental study in the rat. *Neurourol Urodynam* 1998;17:543-53
11. Koff SA. Estimating bladder capacity in children. *Urology* 1983;21:245-8
12. Nørgaard JP. Pathophysiology of nocturnal enuresis. *Scan J Urol Neph* 1991;140:254-61
13. Steffens J, Netzer M, Isenburg E, Alloussi S, Ziegler M. Vasopressin deficiency in primary nocturnal enuresis. *Eur Urol* 1993;24:366-70
14. Husmann DA. Enuresis. *Urology* 1996;48:184-93
15. Kim WB, Kim KD. The epidemiology of childhood enuresis in Seoul and Kyunggi province. *Korean J Urol* 1998;39:1166-70
16. O'Regan S, Yazbeck S, Hamberger B, Schick E. Constipation: a commonly unrecognized cause of enuresis. *Am J Dis Child* 1986;140:260-1
17. Wille S. Comparison of desmopressin and enuresis alarm for nocturnal enuresis. *Arch Dis Child* 1986;61:30-3
18. Monda JM, Husmann DA. Primary nocturnal enuresis: a comparison among observation, imipramine, desmopressin acetate and bed wetting alarm systems. *J Urol* 1995;154:745-8
19. Reinberg YV, Vaughn M. Treatment of refractory monosymptomatic nocturnal enuresis with combination therapy of desmopressin and imipramine. *Pediatrics Suppl* 1996;98:599
20. Caione P, Arena F, Biraghi M, Cigna RM, Chendi D, Chiozza ML, et al. Nocturnal enuresis and daytime wetting: a multicentric trial with oxybutynin and desmopressin. *Eur Urol* 1997; 31:459-63
21. Katona F, Benyo L, Lang J. Über intraluminäre Electrotherapie vor verschiedenen paralytischen Zuständen des gastrointestinalen Traktes mit Quadrangulärstrom. *Zbl Chir* 1959;84: 929-33
22. Katona F. Stages of vegetative afferentation in reorganization of bladder control during intravesical electrotherapy. *Urol Int* 1975;30:192-203