

신경인성방광환자의 빈뇨·요실금에 대한 Propiverine HCl의 임상 효과

Clinical and Urodynamic Effects of Propiverine Hydrochloride for Neurogenic Bladder Patient with Urinary Frequency and Incontinence

Young Deuk Choi, Sang Yol Mah, Hee Won Song, Seung Eon Lee*

From the Department of Urology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea, and Ajou University,* Suwon, Korea

Purpose: Patients with neurogenic bladder ultimately undergo morphometric and functional changes of their bladder and urethra. As a result, voiding symptoms such as frequency, nocturia, urgency and incontinence appear. Propiverine hydrochloride(BUP-4) is a benzylic acid derivative with musculotropic antispasmodic activity and moderate anticholinergic effect. We evaluated the clinical and urodynamic effects of BUP-4 for patients with neurogenic urinary frequency and incontinence.

Materials and Methods: Twenty six patients with neurogenic bladder suffering from urinary frequency and incontinence(including 5 placebo) were given 20mg of BUP-4 orally a day and its clinical and urodynamic effect were evaluated.

Results: In the group treated with BUP-4 for four weeks, 57.9% in 19 patients with frequency, 53.3% in 15 nocturia, 50.0% in 14 weak stream, 55.6% in 9 intermittency, 50.0% in 10 dribbling, 64.3% in 14 urgency, 55.6% in 9 hesitancy, 73.7% in 19 incontinence showed improvement of their symptom. Urodynamic study performed after treatment with BUP-4 for 4 weeks or more revealed greater than 10% increase in bladder capacity compared to pretreatment study in 11 patients out of 21(52.4%) and their maximum bladder capacity increased significantly from 181.7 ± 101.3 to 249.4 ± 184.7 mL($p=0.012$). Maximum detrusor pressure decreased from 62.5 ± 35.6 to 50.9 ± 26.8 cmH₂O ($p=0.010$). Changes in compliance and volume on the first urge sense were statistically insignificant. In placebo group, no significant symptomatic and urodynamic improvement were reported. Side effects of the drug had appeared in 7 patients(33.3%) out of 21 after 4 weeks of treatment - 5 cases of dry mouth and 2 cases of nausea - but they were not severe enough to stop the treatment.

Conclusions: The use of BUP-4 in patients with neurogenic bladder results in improvement of symptoms and urodynamic profile(bladder capacity and maximum detrusor pressure). Thus, BUP-4 could be used as one of the first line drugs in the treatment of patients with neurogenic bladder.

(Korean J Urol 1998; 39: 490~4)

Key Words: Neurogenic bladder, Propiverine-HCl, Bladder capacity, Detrusor pressure

대한비뇨기과학회지
제39권 제5호 1998년

연세대학교 의과대학
비뇨기과학교실, 아주대학교
의과대학 비뇨기과학교실*

최영득·마상열·송희원·이승연*

접수일자 : 1998년 1월 9일

교신저자 : 마 상 열
영동세브란스병원
비뇨기과
서울시 강남구 도곡동
146-92 ☎ 135-270
전화 : 3497-3472

서 론

신경인성방광 환자는 신경학적 질환으로 인하여 방광과 요도의 형태학적 및 기능적인 변화를 겪게 되고,

빈뇨, 야간 빈뇨, 요급, 요실금 등의 배뇨증상이 나타나 일상 생활에의 불편과 사회 생활의 지장을 가지게 된다. 신경인성방광 환자의 비뇨기과적 궁극적인 치료목표는 신기능의 보존 및 비뇨기과적인 합병증을 예방하는 것으로, 이러한 목적 및 배뇨증상의 호전을 위하여

많은 약물요법이 예방적 또는 치료목적으로 시도되어 왔으나 임상효과는 그렇게 만족스럽지 못한 실정이다.^{1,2}

임상적으로 방광 기능을 변화시키는 많은 약물이 사용되고 있다. 요배출은 일차적으로 부교감 신경을 통한 콜린성의 방광수축으로 일어나게 되는데 요의 배출을 억제시키기 위한 방법으로 콜린성 수용체를 선택적으로 차단하는 방법과 평활근 자체에 직접적으로 작용하여 배뇨근을 이완시키는 방법이 있다. 이러한 배뇨근의 수축을 억제 또는 이완시키는 약제에는 항콜린제와 진경제가 있다.³

Propiverine hydrochloride(Propiverine HCl, BUP-4)는 비뇨기계의 경련 치료제로, 평활근에 직접 작용하는 근육성 항경련 효과와 중등도의 항콜린성 효과로 구미에서는 임상 실험을 통하여 다양한 형태의 요실금에 효과가 있는 것으로 인식되어,^{4,5} 80년대 초부터 사용되어 왔으나 신경인성방광 환자에서 이루어진 연구⁶는 미미하다. 저자들은 신경인성방광 환자에서 배뇨증상의 개선에 있어서 BUP-4의 효과에 대해서 관찰하였다.

대상 및 방법

1996년 4월부터 1997년 5월까지 빈뇨, 요급, 야간 빈뇨, 잔뇨감 및 요실금 등의 배뇨증상을 주소로 본원에 내원한 신경인성방광 환자를 대상으로 하였다. 명백한 전립선비대증 등의 하부요로폐쇄가 있는 경우나 요로감염증, 신장 및 간장의 기능장애가 있는 경우, 임신할 가능성이 있는 때는 실험에서 제외하였다. 대상환자들의 주된 증상은 빈뇨(24례), 요급(18례), 요실금(24례), 세뇨(17례), 야간 빈뇨(17례) 등이었고, 배뇨증상의 기간은 2개월에서 17년까지였으며, 모든 환자에서 본원 방문 시에도 항콜린제, 근 이완제 및 알파 아드레날린 수용체 길항제 등을 간헐적 또는 지속적으로 복용하고 있었으며, 그 외 동반질환인 내과 및 신경과 질환을 위한 약물 오래 전부터 투여받고 있었다.

대상환자는 무작위로 추출하여 실험군과 대조군으로 분류하였으며, 약물투여는 실험군의 경우 BUP-4 20mg을, 대조군의 경우 위약을 하루 한번 저녁식사 후에 투여하였으며, 배뇨에 영향을 끼치는 다른 약물투여는 중단하였고 약물투여 기간은 특별한 부작용이 없는 한 4주 이상으로 하였다. 기존의 복용약이 있는 경우에는 투여 3일 이상 중단 후 본 약제를 투약하였다.

실험에 동의한 환자는 36명이었으며, 약물투여 후 9명의 환자가 4주 이상 추적 관찰되지 않았고, 이전부터 심한 소화기 증상이 있었던 1명은 약물투여 1일째 심한 소화기 증상으로 투약을 중단하였다. 4주 이상의 약물투여가 가능하였던 경우는 실험군의 경우가 21명으로 남자 7명, 여자 14명이었으며, 평균 나이는 45.5(21-82)세였다. 대조군의 경우는 5명으로, 남자 2명, 여자 3명이었으며, 평균 나이는 52.2(19-75)세였다. 4주 이상

Table 1. Characteristics of patients

Group	BUP-4	Placebo
No. patients enrolled	31	5
No. patients treated \geq 4 weeks	21	5
Mean ages(ranges)(years)	45.5(21-82)	52.2(19-75)
Male:Female	7 : 14	2 : 3
Etiology of neurogenic bladder		
Parkinson's disease	1	3
Encephalopathy	1	1
Cerebrovascular accident	2	1
Arteriovenous malformation	1	
Cerebral infarction	2	
Cerebral contusion	3	
Neuromyelitis	3	
Spinal cord injury	2	
Meningomyelocele	1	
Cervical stenosis	1	
Lumbar radiculopathy	1	
Lumbar fracture	1	
Neurotic disorder	2	

BUP-4를 투여받은 신경인성 방광 환자들의 원인질환은 파킨슨병, 뇌병증, 뇌혈관질환, 뇌 동정맥 기형, 뇌경색, 뇌 좌상, 신경 척수염, 수막척수류, 척수손상, 경추 협착, 요추 신경근병증, 요추 골절, 신경중직 장애 등이 있었다(Table 1).

대상환자는 약물투여 전에 과거력 및 주소, 배뇨증상에 대해 문진하였으며, 혈압과 맥박을 측정하였고, 일반 요검사 및 요 배양 검사, 일반 혈액 검사, 간기능 및 신기능을 포함한 혈액화학 검사를 시행하였으며, 방광내압 측정검사를 시행하였다. 추적 관찰은 약물투여 후 1, 2, 4주에 시행하였으며, 내원시마다 혈압과 맥박을 측정하였고, 추적 관찰시 약물투여 전후의 배뇨증상간의 비교와 부작용을 검사하였으며, 약물투여 4주 후에 임상증상의 호전 여부에 대한 설문 및 요와 혈액 검사, 요류역학검사를 시행하였다.

배뇨증상의 관찰은 환자로 하여금 배뇨일지를 작성하게 하여 배뇨회수(주간, 취침), 요실금 횟수에 대하여 기록하게 하였으며, 방광기능평가로 방광내압 측정, 방광용적, 방광탄성, 초기 충만감시의 방광용적 등을 관찰하였다. 빈뇨, 요실금, 야간실금의 호전은 환자의 배뇨일지를 참고로 하여 횟수의 감소로 판정하였으며, 세뇨, 요급, 요선중단, 요점적, 배뇨지연 등은 환자의 면담에 의하여 정하였다.

결과 판정은 약물투여 전후의 변화를 주관적 자가 증상의 호전 여부와 요역동학 검사의 차이로 비교하였으며, 약물투여 전후의 비교에 따른 통계학적 분석은 t-test를 이용하였으며, $p < 0.05$ 인 경우를 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 주관적 증상(자각 증상)

4주 이상 BUP-4를 투여받은 환자 21명에 있어서 배뇨 증상은 빈뇨(19례), 요실금(19례), 야간빈뇨(15례), 세뇨(14례), 요급(14례), 요선중단(9례), 요점적(10례), 배뇨 지연(9례) 등이 있었다. 약물투여 결과 빈뇨는 57.9%(11례), 야간빈뇨는 53.3%(8례), 세뇨는 50.0%(7례), 요선중단은 55.6%, 요점적은 50.0%, 요급은 64.3%, 배뇨지연은 55.6%, 요실금은 73.7%에서 증상의 호전을 보였다(Table 2).

위약군에서 약물투여 결과 세뇨는 3례 중 1례(33.3%), 요급은 4례 중 1례(25.0%), 요실금은 5례 중 1례(25.0%)에서 증상의 호전이 있었으나, 그 외 다른 증상에 있어서는 약물투여 전후에 변화가 없었다.

2. 요역동학 검사

BUP-4를 4주 이상 투여한 결과 최대 방광용적은 약물투여 전 평균 181.7±101.3mL에서 249.4±184.7mL로 통계학적 유의있는 증가를 보였다(p=0.012, Fig. 1). 약물투여에 따라 방광용적의 10% 이상의 증가를 나타낸

경우는 52.4%(11명)이었다.

최대 방광내압은 약물투여 전 평균 62.5±35.6cmH₂O에서 약물투여 후 50.9±26.8cmH₂O로 유의있는 감소를 보였다(p=0.010, Figure). 방광내압이 40cmH₂O 이상인 환자 18명에서 10% 이상의 압력 감소를 보인 환자는 11명(61.1%)이었다.

약물투여에 따른 방광탄성, 초기 충만감시의 방광용적, 배뇨량, 최대요속 등의 변화는 통계학적으로 의의가 없었다(p>0.05, Figure).

위약을 투여한 5명의 환자에서 최대 방광용적(전; 110.8±44.4, 후; 170.6±97.7mL), 최대 방광내압(전; 60.8±36.3, 후; 56.1±37.1cmH₂O), 초기 충만감시의 방광용적(전; 80.4±40.6, 후; 140.4±97.1mL) 및 방광탄성(전; 6.9±4.3, 후; 9.2±3.9mL/cmH₂O) 등의 변화는 통계학적으로 의의가 없었다(p>0.05).

3. 약물 부작용

약물투여 4주 후 추적 관찰이 가능하였던 21명 중 7명(33.3%)에서 부작용이 나타났으며, 이중 5명은 구갈, 2명은 구역이 있었으나 약물투여를 중단할 정도는 아니었다. 구갈을 호소한 환자 5명 중 4명은 약물투여 1주째에 나타났으며, 추적관찰 4주째에도 같은 정도의

Table 2. Changes of urinary subjective symptoms 4 weeks after medication in the BUP-4 group

Categories	No. cases	Symptom changes			Improve(%)
		Improve	No change	Aggravate	
Frequency	19	11	8	0	57.9
Nocturia	15	8	7	0	53.3
Weak stream	14	7	7	0	50.0
Intermittency	9	5	4	0	55.6
Dribbling	10	5	5	0	50.0
Urgency	14	9	5	0	64.3
Hesitancy	9	5	4	0	55.6
Incontinence	19	14	5	0	73.7

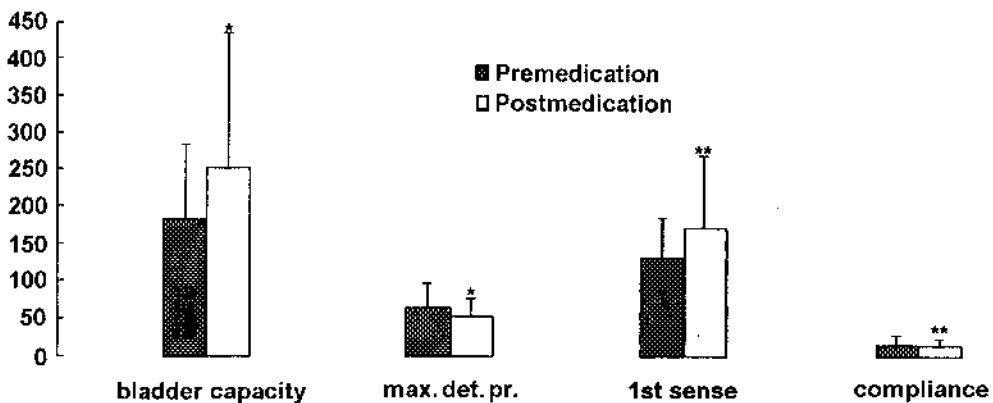


Figure Changes of urodynamics 4 weeks after medication in the BUP-4 group. Values of each part are mL(1st sense, bladder capacity), cmH₂O(maximum detrusor pressure) and mL/cmH₂O(compliance). *, p<0.05, **, p>0.05 compared to premedication

구갈을 호소하였으며, 1명은 약물투여 2주째에 나타났다. 구역을 호소한 환자 2명 중 1명은 약물투여 1주째 나타나나 곧 소실되었으며, 1명은 약물투여 2주째 나타나 4주까지 경하게 지속되었다. 위약을 투여한 5명의 환자들에게 있어서는 특이한 부작용은 관찰되지 않았다. 약물투여에 따른 혈압과 맥박에는 특이 변화없었고, 요 및 일반 혈액 검사, 간기능 및 신기능을 포함한 혈액화학 검사에서도 약물로 인한 의의있는 변화는 없었다.

고 찰

방광은 낮은 압력 하에서 요를 저장하고, 팽만의 자극에 의하여 효율적으로 요를 배출하며, 이는 천수에서 불수의적인 반사에 의해서 조절되지만, 교뇌와 대뇌 피질의 고위 중추가 천수 반사중추에 영향을 끼치어 수의적 조절을 행하게 된다. 이러한 일련의 복잡한 과정은 신경학적인 질환에 의해서 영향을 받게 되고 그 결과 방광 기능 장애로 귀결되어 다양한 배뇨증상이 나타나게 된다.⁷

BUP-4는 1981년부터 사용된 비노진경제로, 근육성 항경련 효과와 중등도의 항콜린성 효과가 있는 benzylic acid 유도체로, 경구적 생체내 이용효율은 35%이고, 주로 대사물의 형태로 총담관과 신장을 통하여 배설된다.⁸ BUP-4의 평활근에 대한 기전으로 Haruno 등⁹과 Noronha-Blob 등¹⁰은 guinea-pig 방광실험에서 주로 칼슘 길항작용이 있으며, 경한 정도의 항콜린성 작용이 있다고 하였으며, Tokuno 등¹¹은 칼슘통로를 억제하며 이는 무스카린성 수용체를 차단하는 동일한 농도에서 일어난다고 하였다. Wada 등¹²은 인체 방광절편에서 항콜린성 작용이 있는 약제를 비교한 결과 항콜린성 작용의 강도는 atropine이 oxybutynin보다 10배정도 강하고, oxybutynin의 강도는 terodilinc과 propiverine보다 10배정도 강하다고 하였다. 칼슘 길항작용은 atropine이 가장 미약하며, terodilinc, propiverine과 oxybutynin의 순서대로 강하다고 하였다. 우리나라에서 윤 등¹³은 배뇨근 과반사에 의한 절박성 요실금의 치료에 BUP-4가 적합하다고 보고한 바 있다.

본 연구결과 36명의 신경인성방광 환자에게 BUP-4가 투여되었지만 10명에서 탈락이 있었는데, 이는 장기간에 걸친 증상 발현으로서 많은 약물을 복용하여 왔던 만성적인 환자들이기 때문에 추적 관찰이 기대에 미치지 못하였던 이유가 된 것으로 여겨진다.

BUP-4의 투여에 따른 증상의 호전을 살펴보면, Mazur 등⁸은 요급과 요실금이 있는 환자의 70%에서 BUP-4 15mg 투여로 증상의 호전이 있었다고 하였으며, 오 등¹⁴은 비신경인성방광의 빈뇨 및 요실금에서 BUP-4 20mg을 1일 1회 투여로 빈뇨는 55%, 요실금은 50%, 요급은 67%, 야간 빈뇨는 70%의 증상 호전이 있었다고 하였다. 신경인성 요실금 환자를 대상으로 한 Mazur

등의 연구⁶에서 BUP-4 15mg과 30-60mg을 투여 후 빈뇨가 각각 54%, 80%의 호전을 보았다고 하였다. 본 연구에서의 자각증상의 호전은 요급 64.37%, 야간빈뇨 53.3%, 세뇨 50.0%, 요선중단 55.62%, 빈뇨 57.9% 등으로 관찰되어 다양한 양상을 보였다. 이같은 결과는 비신경인성 환자를 대상으로 이전의 연구와 유사한 결과를 나타내고 있다.

BUP-4 투여에 따른 요역동학 변화를 관찰하면, Mazur 등⁸은 BUP-4 15mg-60mg 투여시 초기 총만감 및 완전 총만감에서의 방광용적이 통계학적으로 의의있는 증가를 보였고, 방광탄성도 의의있는 증가를 보였다. 본 연구에서는 요역동학 검사에서 초기 총만감에서의 방광용적 및 방광탄성의 호전은 나타나나 통계학적인 유의성은 볼 수 없었으며, 방광용적 증가 및 방광내압의 감소는 통계적으로 의의가 있었다.

신경인성방광의 생리학적, 약리학적, 형태학적 성상은 방광 기능장애의 원인, 증상의 중등도, 신경성 질환의 기간과 이전까지 행하여 온 치료의 방법에 의존한다.⁷ 신경인성방광환자의 방광근육절편 생체의 실험에서 carbachol, KCl 및 전기장자극에 대한 반응도가 정상인의 방광근육절편보다 의의있게 낮게 나타나며, 자극에 의한 반응 감소로 신경인성방광 환자에서 잔뇨가 많아지고, 효율적인 배뇨의 어려움이 나타나게 하는 하나의 원인으로 작용하고 있다. 본 연구의 요류역학 검사에서 BUP-4는 방광용적을 의의있게 증가시켰으며, 최대 방광내압도 의의있게 감소시켰다. 이는 BUP-4가 방광 및 요도에서 만성적 변화가 일어나 정상적인 방광보다 방광 기능장애를 가진 신경인성방광환자에서도 배뇨 평활근에 영향을 미침을 알 수 있다.

BUP-4의 흔한 부작용은 항콜린성 효과에 의한 증상이며, 간독성을 포함한 다른 중한 부작용은 아직까지 보고된 바가 없다. Mazur 등⁸은 BUP-4 15-60mg 투여 후 7일에서 14일 사이에 안검 부종, 위통, 발한, 홍조와 순환장애로 투약을 중단한 경우가 185명 중 6명이 있었다고 하였으며, 시력 불선명이 가장 흔하게 나타나는 부작용으로 보고하였다. BUP-4 용량을 15, 30, 45, 60mg으로 증량하였을 때 부작용의 빈도는 각각 8, 16, 30, 26%였다고 보고하였다. 그 외 다른 흔하게 보는 부작용은 구갈과 피로였다. 본 연구에서는 21명의 실험군 중 5명에서 구갈, 2명에서 경한 구역이 관찰되었다.

약물의 용량에 관한 연구에서 Mazur 등⁶은 일일 용량을 30mg으로서, 유지 용량을 15-45mg으로 하는 것이 좋다고 제안하였으나, 본 연구에서는 신경인성방광 환자에게 20mg을 투여하여 자가 증상 및 요역동학 검사에서의 변화를 보았다. 증상 호전이 없는 환자에게 Mazur 등⁶이 제안한 투여 용량의 증가는 시도하지 않아, 외국의 경우와 비교하여 우리 나라 신경인성방광 환자에게 최적의 투여량과 기간의 설정에 대한 연구가 이루어져야 할 것으로 사료된다. 한편 신경인성방광 환자 각각의 특성 및 유형에 따라 BUP-4의 효과의 차이가 있는 지의 여부도 향후 더 연구가 이루어져야 할

것이다.

결 론

BUP-4는 신경인성방광 환자에서 배뇨증상 및 요역 동학 검사(방광용적 및 방광내압)의 호전을 가져오며, 일부에서 구갈이 나타났을 뿐 특이한 부작용은 나타나지 않아 신경인성방광 환자의 빈뇨·요실금에 있어서 효과적으로 투여할 수 있는 약물로 여겨진다.

REFERENCES

- Wein AJ. Neuromuscular dysfunction of the lower urinary tract. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr, editors. *Campbell's urology*, 6th ed. Philadelphia: Saunders, 1992; 573-642.
- Krueger RP, Ash JM, Siver MM, Kass EJ, Gilmour RF, Aton DJ. Neurogenic vesical dysfunction. *Urol Clin North Am* 1995; 22: 579-91.
- Benson GS, Sarshik SA, Raezer DM, Wein AJ. Bladder muscle contractility. Comparative effects and changes of action of atropine, propantheline, flavoxate and imipramine. *Urology* 1977; 9: 31-5.
- Wehnert J, Sage S. Therapie der blaseninstabilität und urge-inkontinenz mit propiverine-hydrochloride (mictonom) und oxybutinin-chloride(dridase)-eine randomisierte crossover-vergleichsstudie. *Akt Urol* 1992; 23: 7-11.
- Muller C, Siegmund W, Huupponen R, Kalia T, Franke G, Iisalo E, et al. Kinetics of propiverine as assessed by radioreceptor assay in poor and extensive metabolites of debrisoquine. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1993; 18: 265-72.
- Mazur D, Gocking K, Wehnert J, Schubert G, Herfurth G, Alken RG. Clinical and urodynamic effects of oral propiverine therapy in neurogenic urinary incontinence: a multicenter study for optimizing dosage. *Urologe Ausgabe A* 1994; 33: 447-52.
- Gorman K, Bedwani J, Davies J, Brading AF, Stephenson TP. Physiologic and morphometric studies into the pathophysiology of detrusor hyperreflexia in neuropathic patients. *J Urol* 1995; 153: 1678-83.
- Mazur D, Wehnert J, Dorschner W, Schubert G, Herfurth G, Alken RG. Clinical and urodynamic effects of propiverine in patients suffering from urgency and urge incontinence. *Scand J Urol Nephrol* 1995; 29: 289-94.
- Haruno A, Yamasaki Y, Miyoshi K, Miyake H, Tsuchiya K, Kosaka M, et al. Effects of propiverine hydrochloride and its metabolites on isolated guinea pig urinary bladder. *Folia Pharmacol Jpn* 1989; 94: 145-50.
- Noronha-Blob L, Lowe VC, Peterson JS, Hanson RC. The anticholinergic activity of agents indicated for urinary incontinence is an important property for effective control of bladder dysfunction. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 251: 586-93.
- Tokuno H, Choudhury JU, Tomita T. Inhibitory effects of propiverine on rat and guinea-pig urinary bladder muscle. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1993; 348: 659-62.
- Wada Y, Yoshida M, Kitani K, Kikukawa H, Ichinoso A, Takahashi W, et al. Comparison of the effects of various anticholinergic drugs on human isolated urinary bladder. *Arch Int Pharmacodyn* 1995; 330: 76-89.
- 윤철용, 이동수, 이정구. 평활근에 대한 tiropamide 및 propiverine HCl(BUP-4)의 수축 억제 효과: 흰쥐의 방광 근육절편을 이용한 실험. *대한비뇨학회지* 1997; 38: 455-62.
- 오봉렬, 박영웅, 류수방, 박양일, 이여일. 빈뇨 및 요실금에 대한 propiverine HCl(BUP-4)의 임상 평가. *최신 의학* 1996; 39: 1-5.