

과민성방광 환자에서 botulinum toxin A (Botox[®]) 치료에 대한 임상적 접근

김경희¹, 허정식², 김영주², 박경기², 김성대²

¹제주대학교 의학전문대학원 의학과, ²비뇨기과학교실

(Received December 7, 2016; Revised December 14, 2016; Accepted December 21, 2016)

Abstract

Clinical approach of botulinum toxin A (Botox[®]) of treatment for patients with overactive bladder

Kyung Hoe Kim¹, Jung-Sik Huh², Young Joo Kim², Kyung kgi Park², Sung Dae Kim²

¹Jeju National University, Graduate School of Medicine, Jeju, Korea

²Department of Urology, Jeju National University Graduate School of Medicine, Jeju, Korea

Candidates for botulinum toxin A are generally patients with overactive bladder(OAB) whose disease is in adequately controlled with behavioral therapy and oral medication. All patients must be willing and able to perform clean intermittent catheterization(CIC). Before the decision to administer botulinum toxin A is made, the clinician should provide counseling to the patient regarding the agent's indications, proposed benefits, risks, and mode of administration. The patient should be aware that botulinum toxin A takes effect after approximately 1–2 weeks and usually lasts for 4–10 months, after which repeat injections will be necessary to maintain effect. Patient preparation may include pre-treatment antibiotics and withdrawal of antiplatelet therapy or anticoagulants. Preparation of the product involves reconstitution in sterile saline and dilution according to the planned dose. The injections are performed using a flexible or rigid cystoscope, and the procedure takes approximately 15 min. The initial follow-up visit occurs within 7–14 days, when evidence of adverse effects, including urinary retention, can be evaluated. Repeat injections can be scheduled as needed, but not sooner than 3 months. Currently, the total dose of botulinum toxin A should not exceed 360 U in a 3-month period for all indications, including those outside the urinary tract (i.e., cosmetic, ophthalmologic, etc.). Overall, botulinum toxin A is effective, generally well tolerated, safe, and is relatively simple to provide. (*J Med Life Sci* 2016;12(2):111–116)

Key Words : Bladder, Overactive, Botulinum toxin, Treatment

서론

Botulinum toxin A는 급박뇨, 급박성 요실금, 빈뇨 등 배뇨증상을 호소하는 과민성방광(overactive bladder, OAB) 환자가 여러 약물치료에 반응하지 않을 때나 수술이 불가능시 등 여러 여건에서 고려해볼 수 있는 치료의 한 방법이다. botulinum toxin A는 여러 수용체 친화도, 복합체 크기, 정제형태 등에 따라서 치

료양상에 다른 영향을 미칠 수 있다. 최근 국외 논문에서 진료지침에서 Botulinum toxin A는 근거중심 치료 level 1 수준으로 모든 치료에 반응하지 않는 불응성 과민성방광 환자에게 치료하도록 권유하고 있다¹⁻⁴. 따라서, 모든 비뇨기과 의사들은 최근 이러한 치료방법에 대하여 숙지하고 정밀하게 투여하는 술기를 능숙하게 익혀야 할 필요성이 대두된다. 이에 저자는 이러한 최신 술기의 실제 임상 적용 방법을 국내에 소개하고자 한다.

Correspondence to : Sung Dae Kim
Department of Urology, Jeju National University Graduate School of Medicine, 15, Aran 13gil, Jeju-si, Jeju Special self-governing province, 63241, Republic of Korea
E-mail : mecksd@jeju.ac.kr

본 론

1. 환자의 선택

과민성방광환자에게 처음으로 하는 치료는 소변을 참는 행동 치료나 항콜린성약물, β -3항진제를 사용하는 약물치료이다^{5,6)}. 이런 치료가 효과가 없는 환자들에게는 Botulinum toxin A 투여를 고려해 볼 수 있고, 다른 방법으로는 척수신경자극법 (sacral nerve stimulation, SNM), 후정강신경자극법 (posterior tibial nerve stimulation, PTNS) 등이 있다. Botulinum toxin A 투여법, SNM, PTNS 사이에서 치료방법의 선택은 의사와 환자의 선호도, 치료비와 이용양상에 따라서 달라질 수 있다. 중요한 것은 이러한 치료방법의 장단점과 경제적 비용, 향후 합병증과 기대효과 등에 대하여 환자에게 미리 동의된 형태의 정보가 제공되어야 한다.

중증 일부 환자들이 Botulinum toxin A 치료법은 효과를 유지하기 위해 재투여가 반드시 필요하다는 점을 걱정하고 불편해한다. 이런 측면에서 보면, SNM이나 PTNS 또한 재치료가 필요하며, 이는 SNM은 재프로그래밍이나 배터리 교환이 필요하며, PTNS도 1년에 수차례 유지치료가 필요하다. 이러한 불편함은 각 개인의 선호도와 사정에 따라 다를 수밖에 없다. 국소마취나 척추마취를 할 수 없는 환자는 SNM의 적응증이 될 수 없고, 12주 동안 계속해서 주 1회 외래를 방문하여 유지치료를 받을 수 없는 환자는 PTNS의 적응증이 될 수 없다. 이러한 환자들이 Botulinum toxin A 치료의 대상이 될 수 있다. 이 외에도 장기간의 행동치료나 항콜린성약물, β -3항진제를 사용해도 효과가 부족한 환자가 적응증이 될 수 있다. 기억해야 할 것은 Botulinum toxin A 치료법은 시술받는 모든 환자가 간헐적 청결도노법 (clean intermittent catheterization, CIC)을 받을 수 있고, 받을 의지가 있어야 한다. 특정 개인을 위해 Botulinum toxin A 치료가 적절하다고 생각될 때, 임상 의사는 다음과 같은 금기증에 대하여 유의하여야 한다.

- 1) 요로감염이 지속될 때
- 2) 치료시기에 급성요폐가 발생할 때 (정기적으로 도뇨하지 않을 때)
- 3) 필요하다면 치료후 CIC 시행할 능력이 없거나 의지가 없을 때
- 4) Botulinum toxin A 이나 그 외 구성성분에 과민성반응이 있을 때

이 치료를 받는 환자들은 투여 전 3개월 동안 Botulinum toxin A 치료를 받은 적이 없어야 하며, 모든 경우를 합쳐 총 누적 용량이 3개월간 총 360 Unit (U) 이하이어야 한다. 또, 임신하거나 수유중인 여성은 이 치료에 적합하지 않다⁷⁻¹⁰⁾.

2. Botulinum toxin A 치료를 위한 환자 상담

비뇨기질환에 Botulinum toxin A 치료를 하는 것은 상대적으로 새로운 치료법이기에 때문에 많은 환자들이 잘 모르고 꺼려하는 경향이 있다. 따라서, 임상 의사들은 이 치료법의 잠재적인 이익과 위험성에 대하여 실질적이고도 자세한 설명이 필요하며, “마비(paralysis)”라는 용어를 피하고, 과민해진 방광의 신경에 과도한 신호전달을 감소시켜 급박뇨, 급박성 요실금, 빈뇨 등의 증상이 호전되어 삶의 질이 개선된다는 점을 설명해야 한다. 또한, CIC가 필요한 급성요폐가 5.6%에서 발생할 수 있으며, CIC는 대개 일시적이며, 60-70% 환자는 6주 이내 호전되어 지속할 필요가 없음을 확신시켜 주어야 한다. 외래에서 국소 마취하에 시술이 가능하며, 2-3회의 외래 방문으로 치료 가능함을 설명한다. 치료효과는 즉시 나타나지 않을 수 있고, 1-2주내 서서히 개선되며, 첫 방문시 CIC를 하지 않는 환자는 1-2주내 배뇨 후 잔뇨량 (postvoid residual urine volume, PVR)을 측정하기 위해 재내원해야 함을 설명해줄 필요가 있다. 또, 이 치료는 효과가 일정기간만 유지되기 때문에 약 6-10개월 후 재투여가 필요함도 설명해야 한다.

3. Botulinum toxin A 치료를 위한 전처치

Botulinum toxin A 방광내 주사를 위한 전세계적으로 통일된 전처치 과정은 없다. 환자는 먼저 요로감염이 없어야 하며, 요배양검사서 양성이면 치료는 취소되고, 재검사서 음성으로 나올 때까지 요로감염 치료를 시행하고 시술은 연기되어야 한다. aminoglycoside계나 spectinomycin 항생제는 약독화적상호 작용 때문에 사용을 피해야 한다. 시술전 예방적 항생제는 필요 없다는 의견도 있으나, 대개 시술 전 1-3일부터 시술 후 1-3일 정도 투여를 권장하고 있다. 또한, 아스피린, 와파린을 포함한 항혈전제 약물은 최소 3일전 중단을 권장한다¹¹⁾.

4. Botulinum toxin A 투여용량과 투여용액 제조방법

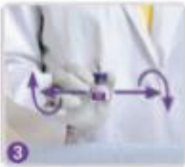
과민성방광을 위한 추천용량은 100U이며, 배뇨근 전체를 대상으로 20여 군데 0.5ml (5U)씩 주사한다. Botulinum toxin A 원액은 2-8℃ 냉장보관이나 -5℃이하 냉동 보관해야 하고 용매와 섞은 이후에는 24시간 이내 냉장 보관해야 한다. 1회용으로만 사용해야 하며, 남은 용액은 재사용하지 않아야 한다. 투여용액 제조 방법은 Fig. 1.에 설명되어 있다. 앰플 바닥에 남은 소량의 흰색 찌거기는 Botulinum toxin A가 남은 것이므로, 잘 혼합하여 찌거기가 남지 않도록 해야 한다. 외래에서 주사전 희석된 생리식염수를 방광내 투여해볼 수 있다. 예를 들면, 30-60ml 생리식염수에 1-2% 리도카인 용액을 혼합 후 방광내 투여하여 20-30분간 유지시켜준 후, 제거해준다. 이러한 방광내 국소마취 외에 요도내 국소마취도 시술시 통증 감소의 목적으로 추가하는 경우도 있다.



Using the reconstitution needle, draw up the correct amount of saline in the appropriately sized sterile syringe. A 21-gauge, 2-inch needle is recommended for reconstitution. Reconstituted onabotulinumtoxinA should be clear, colourless, and free of particulate matter



Insert the needle straight into the vial, then tilt the vial at a 45° angle and slowly inject the saline into the onabotulinumtoxinA vial. Vacuum is present in the vial, which demonstrates that the sterility of the vial is intact. Do not use the vial if the vacuum does not pull the saline into the vial



Release the vacuum by disconnecting the syringe from the needle and allowing air to flow into the vial. Gently mix onabotulinumtoxinA with the saline by moving vial side to side or rotating the vial



Draw the fluid into the injection syringe by placing the needle into the bottom corner of the vial for full extraction. Do not completely invert the vial



Disconnect the injection syringe from the vial and attach an appropriate needle for injection

Figure 1. Reconstitution and dilution of botulinum toxin A. Please refer to prescribing information for the appropriate amount of saline.

5. Botulinum toxin A의 방광내 주사 술기

혼합된 Botulinum toxin A 주사용액은 경성 혹은 연성 방광경을 통해 배뇨근에 주사된다. 둘다 사용이 가능하나 주로 남성 환자에게는 연성 방광경을, 여성 환자에게는 경성 방광경을 사용한다. 이유는 경성 방광경은 빠르고 보조자의 도움이 필요 없어 효율적이거나, 요도가 긴 남성에서 일부 민감한 환자의 경우, 불편감이 있을 수 있기 때문이다. 연성 방광경은 보조자가 필요하고 시간도 더 오래 걸리나, 불편감을 감소시킬 수 있다. 주사바늘 크기(gauge)는 22~27mm 정도, 끝부분 길이 (tip length)는 4~8mm가 적당하다. 끝부분 길이가 4mm 정도면 방광천공의 가능성이 상당히 감소하며, 만약 4mm 이상이면 “stopper”라는 길이 조절장치를 부착하는 게 낫다.

방광은 생리식염수로 100~200ml 정도만 채우는 적당한데 그

이유는 과다하게 채울 경우, 방광벽이 얇아져서 천공의 가능성이 있기 때문이다. 배뇨근을 20여 군데 분산하여 주사하되, 각 주사 부위는 0.5ml (5U)의 용량으로 1cm 간격과 2mm 깊이로 시행하는 것이 좋다 (Fig. 2). 일부에서 포함하는 것이 더 낫다는 주장도 있지만, 주사부위 중 방광요관역류 가능성 때문에 방광삼각부 (trigone of bladder)는 제외하는 것이 낫다. 출혈 가능성이 있을 경우, 시야가 안 좋아질 수 있으므로, 방광의 후벽이나 바닥에서 주사를 시작하여 배부쪽(ventrally)과 측벽쪽(laterally)으로 끝내는 것이 선호되며, 마지막 주사의 경우, 남은 혼합용액을 전부 배출하기 위하여 1ml 생리식염수를 주입하여 주사한다. 시술이 끝나면 환자들에게 귀가하기 전 반드시 배뇨를 하도록 하여 자가 배뇨 유무를 확인한다. Table 1에 시술시 흔히 발생하는 문제에 대한 해결법을 제시하였다.

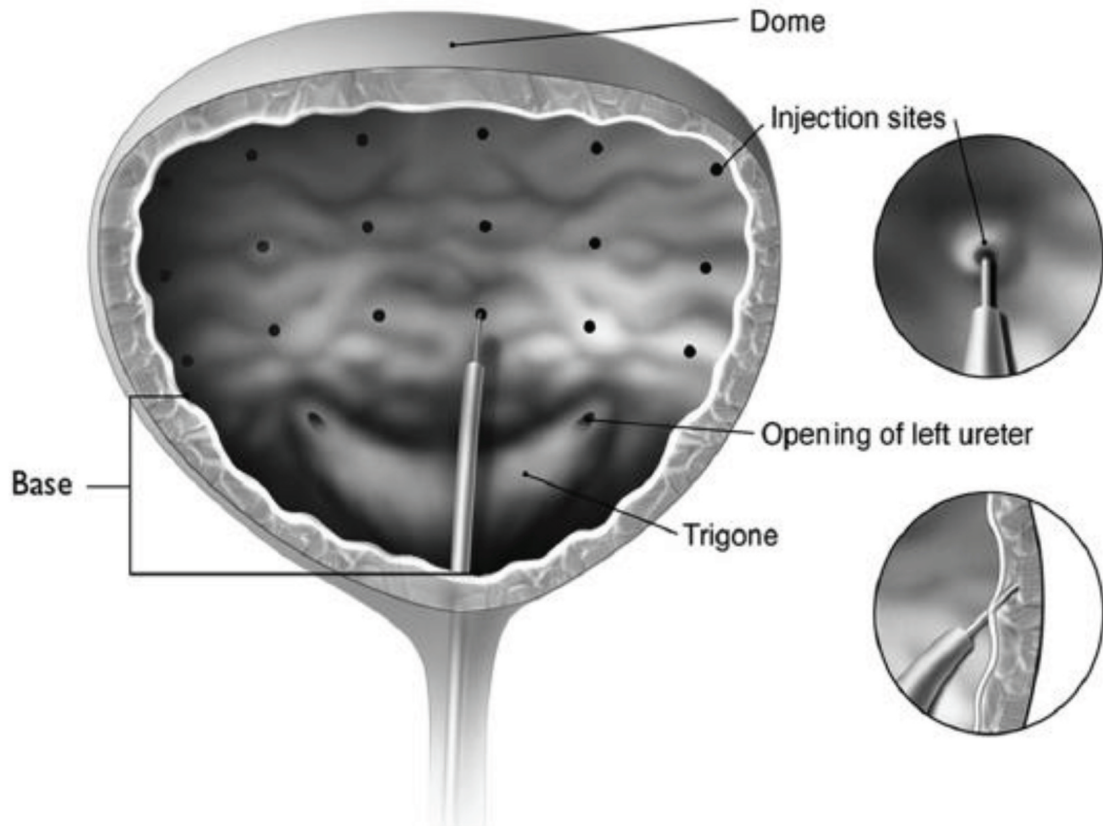


Figure 2. Injection sites.

Table 1. Troubleshooting

Problem	Suggestion
During procedure Failure of patient to tolerate cystoscope Injection of blood vessel Wall perforation suspected	Regional anesthetic gel applied to urethra Drain bladder, irrigate, and repeat process Remove the needle from that site, and give the injection at a new site
Post-procedure PVR volume >200 but <350ml with no symptoms of urinary retention and/or UTI PVR volume >200 ml with symptoms or PVR volume >350 ml with or without symptoms Urinary infection	Watch, wait and monitor for a UTI or emergence of symptoms CIC is the most desirable solution. Alternatives include a temporary indwelling catheter or a suprapubic cystostomy tube Treat with antibiotics and assess PVR

CIC, clean intermittent catheterization; PVR, post-void residual; UTI, urinary tract infection.

6. Botulinum toxin A 시술후 관리

Reconstitution and dilution of botulinum toxin A. Please refer to prescribing information for the appropriate amount of saline. 환자에게 시술 효과는 즉시 나타나지 않을 수 있고, 2주간 서서히 나타날 것으로 설명하여야 한다. 귀가 전 자가배뇨 유무, 감염관리, 혈뇨, 통증 등 부작용에 대하여 설명 및 확인하고 혈뇨가 심하면 병원으로 연락할 것을 설명한다. 시술후 이전에 복용하던 약물을 중단하자는 의견도 있고, 2주 정도 효과가 나타날 때까지 약물 복용 지속을 권유하는 의견도 있어 다양하다.

추적관찰을 위해 7-14일 정도 후에 재방문을 예약하며, 이 때 반드시 PVR을 측정하고 환자에게 요로감염증상, 혈뇨, 급성요폐, 배뇨통 등 부작용 유무를 문의하여 확인해야한다. Table 1에 급성요폐에 대한 대처법을 언급하였다. 이러한 치료 후 환자가 만족한 반응을 보이면 추가로 재주사를 고려해 볼 수 있다. 첫 치

료 후 반응 시기를 예측하기 어려우나, 추가로 재주사를 예정할 경우에는 최소한 3-4개월 후로 예정하는 것이 좋다. 미국 처방 지침에는 3개월내에 Botulinum toxin A의 최대 축적 용량이 360U를 넘지 않도록 권고하고 있다²⁰.

결론

약물 및 행동치료가 반응이 없는 과민성방광 환자에게서 Botulinum toxin A 방광내 주사 치료법은 비교적 간단하고 반응이 좋은 치료법이 되고 있다. 이 시술은 15분 정도로 간단하고 외래에서 충분히 시행이 가능하다. Fig. 3.에서 준비와 치료에 대한 간단한 알고리즘을 설명하였다. 비뇨기과 임상사들은 이런 효과적인 치료를 능숙하고 세밀하게 배우고 숙련하여 실제 환자에 적용해야겠다.

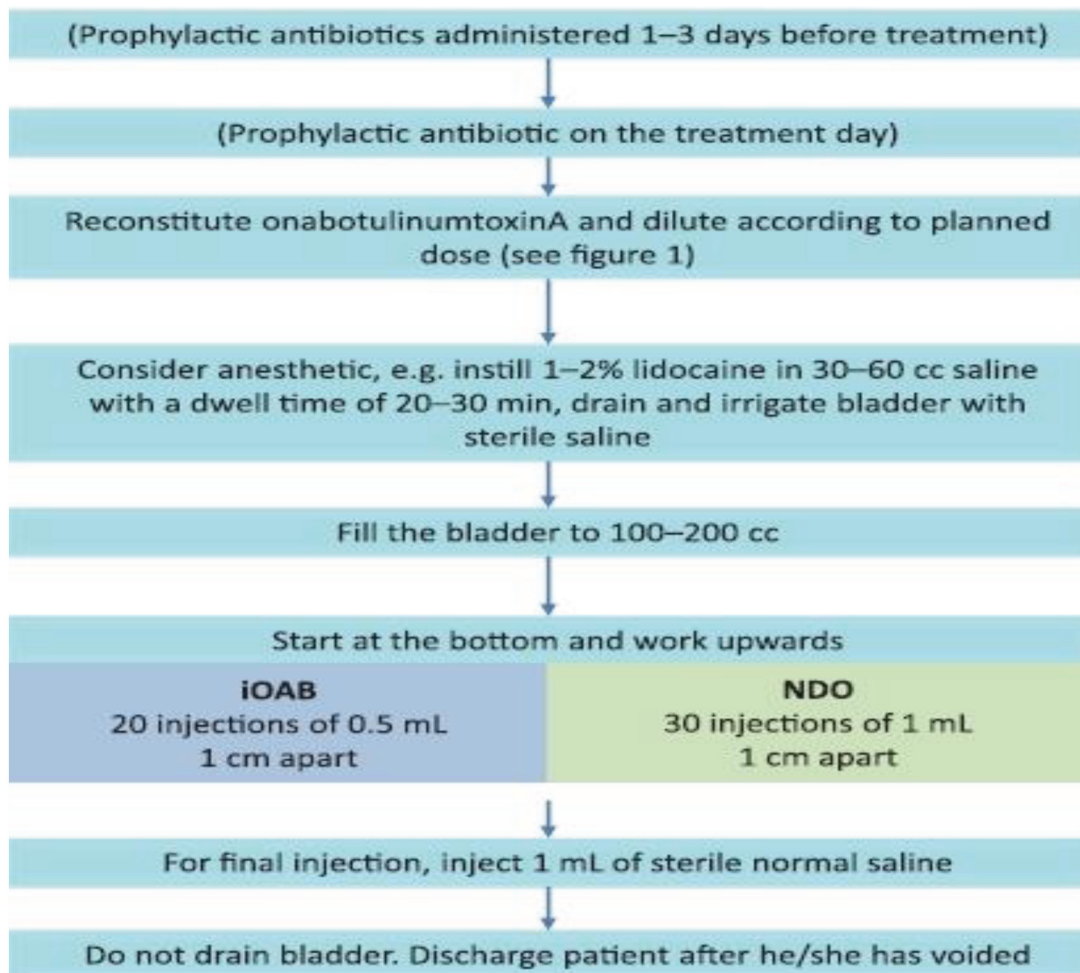


Figure 3. Simplified sequence of steps for providing onabotulinumtoxinA: preparation, injection and discharge.

REFERENCES

- 1) Chapple CR, Sievert KD, MacDiarmid S. Onabotulinumtoxin A 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2013;64:249
- 2) Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S. Onabotulinumtoxin A for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: Results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J Urol* 2013;189: 2186–93.
- 3) Mangera A, Apostolidis A, Andersson KE. An updated systematic review and statistical comparison of standardised mean outcomes for the use of botulinum toxin in the management of lower urinary tract disorders. *Eur Urol* 2014;65:981–90.
- 4) Rovner E. Chapter 6: Practical aspects of administration of onabotulinumtoxin A. *Neurourol Urodyn*. 2014;33 Suppl3:S32–7.
- 5) Ginsberg D, Gousse A, Keppenne V. Phase 3 efficacy and tolerability study of onabotulinumtoxinA for urinary incontinence from neurogenic detrusor overactivity. *J Urol* 2012;187:2131–9.
- 6) Gormley EA, Lightner DJ, Burgio KL. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline. *J Urol* 2012;188:2455–63.
- 7) Lucas MG, Bosch RJ, Burkhard FC. EAU guidelines on surgical treatment of urinary incontinence. *Eur Urol* 2012;62:1118–29.
- 8) Cruz F, Herschorn S, Aliotta P. Efficacy and safety of onabotulinumtoxin A in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2011;60:742–50.
- 9) Nitti V, Sussman DO, Radomski SB. Onabotulinumtoxin A in patients with overactive bladder and urinary incontinence: Consistent effect over repeat treatment. *J Urol* 2013;189:e559–60.
- 10) Allergan Pharmaceuticals. Botox 100 unit summary of product characteristics. Ireland: Allergan Pharmaceuticals; 2013.
- 11) Dmochowski R, Chapple C, Nitti VW. Efficacy and safety of onabotulinumtoxin A for idiopathic overactive bladder: A doubleblind, placebo controlled, randomized, dose ranging trial. *J Urol* 2010;184:2416–22.