과민성방광 치료에 있어서 항무스카린성 약제들에 대한 문헌검토: 2009

서울대학교 의과대학 비뇨기과학교실

오 승 준

Review of the Anticholinergics for the Treatment of Overactive Bladder: 2009 Update

Seung-June Oh

From the Department of Urology, Seoul National University Hospital,
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Overactive bladder is a chronic condition defined by bothersome urgency with or without urgency incontinence, usually associated with daytime frequency and nocturia. The treatment of this condition is to control bothersome urinary symptoms and is therefore to improve quality of life. The Korean Continence Society published the overactive bladder guideline in 2007, which suggested the mainstay of management is behavioral therapy and antimuscarinic pharmacotherapy. With growing awareness toward overactive bladder and quality of life, clinical information regarding antimuscarinic agents should be updated. There are several agents with good level of evidence and good grade of recommendation. Newer antimuscarinic agents are available or will be available in near future. The pharmacological properties, efficacy and tolerability of oxybutynin, trospium, propiverine, tolterodine, darifenacin, solifenacin, fesoterodine and imidafenacin are reviewed and discussed here. The results of major clinical studies are summarized. (**J Korean Continence Soc 2009;13:7-22**)

Key Words: Overactive bladder, Muscarinic antagonists

서 론

과민성방광은 2002년도에 출간된 국제요실금학회의

정의에 의하면 절박성요실금의 동반여부에 관계없이 요절박이 주를 이루고 빈뇨와 야간빈뇨를 동반하는 증상군으로 이루어진 질환이다 (1). 과민성방광은 매우 흔하며 비록 생명을 위협하는 질환은 아니지만 만성적인 경과를 취하면서 환자와 가족의 삶의 질을 훼손하고 정신사회적인 면을 제한하는 질환이다 (2,3).

국제적으로는 2000년을 전후하여 학문적으로 과민성방광에 대한 여러가지 기본 개념들이 형성되고 정립되었다. 대한배뇨장애요실금학회에서는 이에 대한 진료 가이드라인을 정립한 바 있다 (4). 이에 따르면

접수일자: 2009년 4월 21일
채택일자: 2009년 5월 11일
교신저자: 오승준, 서울대학교 의과대학 비뇨기과학교실
서울시 종로구 연건동 28 ☎ 110-744
Tel: 02-2072-2406, Fax: 02-742-4665
E-mail: sjo@snu.ac.kr

행동요법과 함께 항무스카린성 약물치료가 과민성방광에 일차적이고도 가장 중요한 치료법으로 인정되고 있다. 2004년도 제3차 International Consultation on Incontinence에서는 evidence based medicine의 기준인 Oxford guideline에 따라 방광과활동성에 사용되어 왔던 약물의 효과를 평가하여 A에서 D까지의 추천단계를 정하였다 (5). 본 논문에서는 A단계의 평가를 받아 과민성방광의 치료에 강력히 추천되는 약물로서 국내에서 이용이 가능한 항무스카린 약제와 외국에서 현재 임상적으로 이용이 되고 있어 조만간 국내에서도 이용이 가능할 것으로 예상되는 약물들을 중심으로 살펴보았으며, 임상시험에 관련된 문헌들에 근거하여 개별 항무스카린성약제들의 약리학적 특성과 유효성 및 안전성 등에 관한 임상시험 결과를 정리하였다. 저자는 주로 Pubmed를 이용하여 논문을 검색하였고 이름에서 영어를 언어로 하는 문헌을 선택하였으며 초록발표로 제시된 연구결과는 제외하였다. 남성의 전립선비대증에 병발된 과민성방광이나 개별적인 신경인성방광, 소아에서의 기능성질환 등 특수상황이나 질환에 대한 세부적인 기술은 추후 별도 기회에 논의하기로 한다.

항무스카린성 약제 개요

사람의 방광내에 무스카린성 수용체는 M1에서 M5까지 관찰되나 주로 M2와 M3가 우세하게 존재하는 것으로 알려져 있다. 이 수용체들은 배뇨근뿐만 아니라 방광상피세포와 방광점막하 신경, 간질세포 등에도 존재하는 것으로 알려져 있다. 향후 이러한 연구에 많은 진전이 있어야 하겠으나 이들은 방광수축 기전을 조절하는데 의미있는 역할을 하는 것으로 여겨진다 (6-8). 현재까지 여러 생리 및 약리학적 연구 결과를 살펴 보면 방광수축에 가장 주도적인 역할을 하는 수용체는 M3 수용체로 간주되고 있다. M2수용체는 방광에서 M3수용체보다 3배 이상 많이 존재하지만 직접 방광수축에 관여하기보다는 β 수용체를 통하여 방광이완을 억제하는 역할을 함으로써 과민성방광에 작용을 나타내는 것으로 알려져 있다 (9).

따라서 M3수용체의 선택적인 길항제가 무스카린성 방광수축에 대하여 우수한 억제 효과를 나타내게 되

나 동시에 이는 침샘 분비를 억제함으로써 구갈을 유발하게 된다. 무스카린성 수용체는 뇌에서부터 침샘에 이르기까지 전신에 다양하게 존재하며 따라서 항무스카린제는 다양한 장기에 여러 부작용을 야기할 수 있고, 이것이 각 약제의 내약성을 결정하게 된다. 무스카린성 수용체 아형에 대한 수용체 선택성 (receptor selectivity)은 장기에 대한 선택성 (organ selectivity, ur-selectivity)과 동일한 개념은 아니며, 수용체 선택성보다는 오히려 방광조직에 대한 선택성이 항무스카린제의 선택에 있어 더욱 중요한 인자가 된다. 또한 과민성방광을 유발하는 여러 가지 질환 조건들에서 수용체 아형의 발현이 의미있게 변화한다고 알려져 있으므로 일반적인 특정질환 조건에 관한 연구 결과만으로 특정 수용체에 선택성을 나타낸다고 말하기는 어렵다. 장기에 대한 선택성에는 수용체 선택성 외에 여러가지 복잡한 다른 기전들이 작용함이 시사된다.

약제의 효과 및 부작용 평가 방법

항무스카린성 약제들에 대한 임상시험이 진행되면서 과민성 방광이라는 질환의 개념도 많이 보강되었으며 각 약제들의 유효성과 부작용을 평가하는 방법이 계속 개발되고 발전해 왔다. 또한 이는 과민성 방광과 삶의 질의 관련성에 대한 연구 분야의 발전에도 많은 기여를 하였다. 여기에서는 임상시험에 이용되어 온 흔한 평가 지표들에 대하여 간단히 소개하였다 (표).

우선 배뇨일지의 지표들은 과민성방광에 대한 유효성 평가에 가장 흔히 이용되어 왔다. 배뇨일지에서 확인할 수 있는 배뇨횟수, 배뇨간격, 배뇨량, 절박뇨의 횟수, 절박요실금의 횟수 등의 지표들은 쉽게 계량화가 가능하다는 장점이 있고, 따라서 배뇨일지는 객관적으로 증상을 측정하는데 유용하다. 하지만 실제로 환자의 주관적인 경험을 적절히 반영하는 데는 무리가 있으며 치료효과를 판정하기에도 부족한 면이 있다.

한편, 과민성방광은 절박뇨가 주증상인 질환임에도 불구하고 절박뇨의 측정이 너무 주관적이며 따라서 그 정도를 측정하는 것이 힘들다는 이유로 임상연구에 잘 이용되지 못하였다. 더우기 절박요실금이 삶의 질에 악영향을 주는 것으로 잘 알려져 있는 반면에 절

Table. Efficacy and safety parameters

Efficacy parameters

Voiding diary

- Urgency episodes per 24r
- Incontinence episodes per 24r
- Micturitions per 24r
- Volume voided per micturition (ml)

Patient-reported outcomes (PRO)

- Patient Perceived Bladder Condition (6-point scale PPBC)
- Patient Perception of Intensity of Urgency Scale (PPIUS)
- Indevus Urgency Severity Scale (IUSS)
- OAB Symptom Composite Score (OAB-SCS)
- Symptom-specific patient-reported goal achievement (PGA)

Questionnaire

- Overactive Bladder Questionnaire (OAB-q)
- (King's Health Questionnaire (KHQ)

Warning time

Urodynamic parameters

- Conventional urodynamics
- Ambulatory urodynamics

Safety parameters

- Analysis of adverse events
- Withdrawal rate
- Laboratory tests
- EKG
- EEG
- Cognitive function tests

박뇨의 중요성은 상대적으로 과소평가 되어 온 것이 사실이다. 컴퓨터 보조 자료 추출을 이용한 전화 설문 조사로 총 919명이 응답한 미국에서 행해진 National Overactive Bladder Evaluation Program (NOBLE) 연구 결과에 따르면 (10) 요실금을 동반하지 않은 과민성방광은 24.8%이었고 요실금을 동반한 과민성방광은 18.3%인 것으로 나타났다. 이를 통해 증상이 악화되어 치료를 받고자 하는 많은 환자들에서 절박뇨가 실제로 매우 중요한 증상임을 알 수 있다. 소위 SUNRISE 연구 (11)는 절박뇨의 정도를 유효성을 평가하는 1차 지표로 활용한 최초의 임상논문이다.

Warning time은 환자가 처음 절박뇨를 느끼는 시점에서부터 불수의적 배뇨나 요실금이 발생될 때까지 걸리는 시간이며, 보통 환자가 수시간 가량 외래에 머물면서 전자 기기를 이용하여 측정하게된다. 이러한 평가 방법은 보다 직접적이면서 객관적인 평가 방법

으로 생각되며 darifenacin 임상 연구에서 처음으로 활용되었다 (12). 그러나 이는 환자가 병원에 있게 되는 환경에 처해지게 되므로 평상시의 배뇨행태를 반영하기는 힘들며 그 결과에 훈련효과가 개입된다는 것이 주요 단점으로 지적된다. 하지만 이 평가법은 앞으로 과민성방광의 치료를 판정하는데 있어서 매우 중요한 지표 중의 하나로 자리매김 할 것으로 판단된다.

한편 환자가 느끼는 증상의 성가심 (bother)나 건강 관련 삶의질을 과민성 방광 치료의 평가에 포함하는 것도 필요한데, 국제요실금학회에서는 하부요로증상 평가 시 반드시 이러한 항목을 포함할 것을 권장하고 있다 (13). 또한 검증된 과민성방광 특이 설문도구는 과민성방광의 치료 평가에 매우 유용하다. 환자자신이 치료 효과를 전체적으로 표현하게 하는 patient-reported outcomes (PRO)도 매우 중요한데, 환자가 자각한 방광 상태 (Patient Perceived Bladder Condition, PPBC)나 환

자가 자각한 치료이득 (Patient Perceived Treatment Benefit, PPTB) 등이 대표적인 지표들이다. Choo 등은 치료시작 전에 환자가 호소하는 가장 주요한 증상을 파악하게 하고 치료 후에 이 증상의 호전여부를 환자 스스로 평가하게 하는 방법을 사용하여 임상 연구 결과를 보고 한 바 있다 (14). 환자가 중심이 되어 느끼는 측면을 평가하는 것은 특히 과민성방광의 치료효과를 판정하는데 매우 중요하다.

요역동학검사 지표들을 치료효과의 판정에 이용한 경우도 있는데, 이는 객관적으로 계량화가 가능하다는 장점이 있다. 그러나 절박뇨 증상이 있는 모든 경우에서 항상 요역동학검사에서 불수의적 수축이 검출되는 것은 아니다. 따라서 신경인성방광과 같은 특수한 조건의 환자들에서는 이 지표들이 유용할 수 있어도 특별한 과민성방광 환자들에게는 제한적일 수가 있다. 가장 최근에 나온 연구로서 요역동학검사에서 배뇨근 과활동이 있는 경우와 없는 경우로 나누어 치료군과 위약군을 비교하여 본 보고가 있는데, 유의한 증상의 개선이 있었음에도 불구하고 배뇨량, 배뇨횟수, 절박성 요실금 횟수 등에 차이를 발견할 수 없었다고 한다. 따라서 과민성방광에 대한 항무스카린성 약제의 치료에서 요역동학검사는 예측성이 부족하였다고 한다 (15).

약제의 임상시험 평가에 반드시 포함되어야 할 측면이 바로 안전성이다. 여기서 거의 대부분의 연구에서는 환자가 느낀 부작용을 계통별로 분류하여 평가하고 약제 복용 중단율을 흔히 산출한 후 이것이 해당 약제의 부작용에 의한 중단인지를 기술하는 방법을 활용해 왔다. 일부 구체적인 부작용 여부를 알아보기 위해 심전도나 뇌파검사 등을 이용하거나 인지 기능을 평가한 연구도 있다.

대표적인 항무스카린제의 특징

가. Oxybutynin

Oxybutynin은 3가 아민으로서 신속히 체내로 흡수되며 일차 통과 간대사 (first-pass hepatic metabolism)를 거치게 된다. 혈중 반감기는 약 2시간이나 개인별 차이가 매우 크며, 간에서 cytochrome P-450 3A4아형에 의해 광범위한 대사가 일어나 다수의 대사물을 생성

하게 된다. 경구 복용시 방광에 작용을 나타내는 효과의 상당부분은 일차 대사물인 N-desethyloxybutynin (DEO)에 의해 나타나는데 이는 원약제 (parent drug)와 동일한 작용 특성을 공유하며 또한 구갈을 유발하는 주요 물질로도 잘 알려져 있다 (16). DEO는 경구복용시 더 농도가 증가하는 것으로 알려져 있다 (17). 실제 임상에서 효과를 나타내는 약효의 상당부분은 대사물에 의한다고 봐도 무방할 정도로 경구 복용시 대사물의 효과는 매우 크다. 이러한 사실로서 노령의 환자들에서 혈중 oxybutynin의 농도와 환자들이 호소하는 부작용의 정도가 비례하지 않는 점이 설명되고 있다. Oxybutynin은 평활근이완 효과와 국소마취제 효과도 가지고 있다. 국소마취효과는 방광내 직접주입시에는 효과적으로 나타날 수 있으나 경구복용시에는 그 효과가 거의 나타나지 않는다고 봐도 무방하며, 평활근이완 효과는 항무스카린성작용에 비하여 약 500배정도 약하다고 알려져 있다 (18). 따라서 경구투여시 oxybutynin의 가장 강력한 효과는 항무스카린 효과에 기인한다고 봐도 무방하며 이는 주로 M1과 M3수용체를 차단한다.

Oxybutynin 속효성 약물 투여시 가장 문제가 되는 부분이 바로 구갈인데, 이 구갈의 원인은 oxybutynin이 상부위장관을 통해 흡수되어 일차 통과 간대사를 거칠 때 생성되는 DEO에 기인한다고 생각된다. 이를 피하기 위해 두가지 제형이 새로이 개발되었는데 첫째 서방형과 두번째 경피전달형이다. 서방형은 1999년에, 경피전달 (transdermal delivery)형은 2003년 미국 FDA 승인을 획득하였다.

과거 쓰이던 속효성 oxybutynin은 최근 서방형 제제로 많이 대체되었으므로 여기서는 서방형에 대하여 임상결과를 주로 살펴보기로 한다. 서방형의 작용은 속효성과 대동소이하지만 서방형의 우수성은 약복용 일정을 개선시키고 부작용을 줄인데 있다. Oxybutynin 서방형 정제는 삼투압에 의해 약제 성분이 24시간동안 일정한 속도로 유리될 수 있게 개발된 것으로서 대장에서 좀더 흡수되게 함으로서 상부위장관에서 흡수될 때보다 cytochrome P-450 효소계에 영향을 덜 받게 하여 DEO 대사물이 덜 생산되게 하는 것이 목적이다. 정제를 적절히 조합하면 5~30mg까지 사용이 가능하여 약제의 적용 유연성을 높였다. 서방형제제에 대한 임

상연구결과는 분명히 속효성보다 부작용 측면에서 우수하다. 서방형은 속효성과 동일한 효과를 보였으나 구갈 부작용이 중등도 이상인 경우에서 의미있게 적었다고 보고되었다 (19).

Oxybutynin ER과 tolterodine IR을 비교한 소위 OBJECT 연구 (20) 결과, oxybutynin ER은 tolterodine IR보다 효과는 더 우수하나 구갈은 28.1%로 tolterodine IR의 33.2%와 비교해 볼 때 전반적인 부작용은 비슷한 정도였다고 보고되었다. 한편, oxybutynin ER과 tolterodine ER을 비교한 소위 OPERA 연구 (21)에서는 일차 유효성 평가지표인 절박성요실금에서는 두 약제 간 차이가 없었으나 tolterodine ER형에서 구갈이 의미있게 더 적었다고 한다. 위의 두가지 연구를 통해서 속효성 제형은 서방형 제형에 비하여 대부분의 임상적인 우월성이 상실되었다.

경피적으로 oxybutynin을 투여하여 부작용을 줄이고자 하는 시도도 있었다. Appell 등 (22)은 13명의 환자에서 oxybutynin 10mg 서방형과 경피적 제형을 교차시험하여 비교하고 경피적 적용의 경우 DEO의 농도는 낮고 침샘 생산타액의 양은 더 많았다고 보고하였다. 또 다른 보고에 의하면 경피적 제형은 tolterodine ER과 비슷한 정도의 유효성을 보였고 구갈은 4.1%로 적었으나 부착부위 소양증과 홍반이 각각 14%, 8.3% 발생하였다고 보고되었다 (23). 가장 최근에 발표된 oxybutynin 국소 도포 젤과 위약대조군에 대한 임상시험 결과 (24) oxybutynin 국소 도포시 요실금 횟수가 유의하게 감소하였고 구갈은 더 많았으나 그 발생 빈도가 6.9%로 기존의 다른 제형보다 낮게 보고되었으며 피부부위 이상반응은 5.4%의 환자들에서 발생하였다고 한다.

이상의 결과 oxybutynin은 과민성방광의 치료에 있어서 일차치료제로 선택되기에 그 유효성이 충분히 입증되었다고 할 수 있다.

나. Trospium

이 약제는 유럽에서는 20년 전부터, 미국에서는 2004년부터 비뇨기계 영역 임상에 사용되어 왔다. 경구생체이용률은 10% 정도로 낮고, 식사와 같이 복용시 생체 이용률이 유의하게 저하되는 것으로 알려져

있으며, 식사전 경구 복용시 5~6시간 후에 혈중 최고치에 이른다. Trospium은 혈중 반감기가 10~20시간 정도이며 나이나 성별에 따른 용량의 조정은 필요하지 않고 약제간 유의한 상호작용도 없는 것으로 알려져 있다 (25). 또한 무스카린 수용체 아형에 선택성은 없는 것으로 알려져 있다. Trospium은 특이한 약물학적 특성을 가지고 있어서 임상적으로 유의하게 볼 몇가지 독특한 특징들이 있다. 첫째, 이 약제는 친수성 4가 아민이기 때문에 혈관-뇌장벽을 통과하지 못하며, 따라서 임상적으로는 인지기능의 장애 등의 중추신경계 부작용을 유발할 가능성이 적다는 점에서 주목받았다. 둘째, 많은 항무스카린약제들 중에서 trospium만이 유일하게 간의 cytochrome P-450에 의해 대사되지 않는다. 혈중으로 흡수된 약물의 약 10%만이 가수분해되어 spiroalcohol로 대사되며, 대부분은 대사되지 않은 형태 그대로 신장으로 배설된다. 따라서 크레아티닌 청소율이 30mL/min 이하인 신기능이상이 있는 환자들에서는 반드시 약제의 감량이 필요하다. 또한 대사물이 활성을 나타내지 않으므로 대사물들이 활성을 나타내는 일부 다른 항콜린성약제와 비교해보아 매우 단순한 약제 특성을 보인다.

일일 trospium 40mg을 12주간 투여한 658명의 환자와 위약 대조군 환자를 대상으로 진행된 미국에서 행해진 3상 시험 결과를 다시 분석하여 치료 조기에 효과가 나타나는지 여부를 조사한 결과가 보고되었다. 그 결과 trospium 치료군에서 일주일 이내의 배뇨횟수, 배뇨마다 절박뇨정도, 절박성요실금, OAB Symptom Composite Score 등의 지표들이 기저치에 비하여 유의하게 개선되었다고 한다 (26). 장기간 투여 결과 oxybutynin과의 비교에서 전반적인 유효성은 차이가 없었으나 환자의 내약성 측면에서 trospium이 oxybutynin보다 더 우수한 것으로 보고되었다 (27). 또 다른 타 약제와의 비교 연구에서 oxybutynin 및 tolterodine과 비교시 더 효과적인 것으로 나타났으며, 위약군과 비교시 요역동학적인 지표들에서 유의한 개선이 있는 것으로 판단되었다. 또한 10,000명 이상의 관찰 연구에서도 뚜렷한 삶의 질 개선과 요실금의 감소 등이 관찰되었다 (28).

신경인성방광 환자에서 약용량의 적정 (titration)이 필요한가에 대한 재미있는 연구가 있는데 (29), 80명의

환자를 두 군, 즉 요역동학 검사 결과를 보면서 약용량을 일일 135 mg/day까지 증량한 군과 45 mg/day으로 고정한 군으로 나누어 확인한 결과, 환자들의 가장 흔한 부작용인 구갈은 35% 정도로 높게 나타났으나 이때문에 약제복용을 중단한 환자는 없었다고 한다. 따라서 신경인성방광에서는 45mg이 적정 용량이라고 여겨지며 체중에 따른 용량 조정은 불필요할 것으로 판단되나 약제에 반응이 없는 환자들에서 일일 135mg까지는 안전하였다고 한다. 권장되는 용량에서 효과를 보이지 않는 환자들에 규정 용량이상으로 처방시의 약제의 효과를 연구한 또 다른 논문이 있는데 이들 환자들은 임상적으로는 흔히 신경인성방광으로 인한 요실금 환자들이다. 척수손상과 다발성경화증 등으로 간헐적 도뇨를 시행중인 21명의 신경인성 과활동성방광 환자들에서 tolterodine ER 8mg 또는 trospium 90mg를 투여하고 요역동학검사로 작용을 평가한 결과 76% 환자들에서 유의하게 요실금이 감소하였다. 이 중에서 1명에서만 부작용으로 약복용을 중지하였다고 한다.

Trospium의 약물역동학적 특성에 의거하여 이 약제의 중추신경 부작용이 적을 것이라는 관점에서 수행한 임상 연구논문이 있다. 51세에서 65세 사이의 정상인 남녀 24명을 대상으로 oxybutynin, tolterodine 또는 trospium에 대하여 단일 용량투여후 소규모 무작위 이중맹검, 위약대조로 수면과 인지기능에 대한 검사를 시행한 결과 젊은 사람들에 비하여 oxybutynin과 tolterodine 투여군에서는 REM 수면이 유의하게 감소하였으나 trospium 투여군에서는 위약과 비슷한 정도를 보였다 (30). 소아에서도 어른에서와 마찬가지로 유효하면서 부작용은 적다는 보고가 있다 (31).

여러 임상 자료들을 요약할 때, Trospium은 과민성 방광의 일차 치료제로 사용할 수 있으며 내약성이 우수한 약제라고 할 수 있다.

다. Propiverine

Propiverine은 3가 아민으로서 경구복용시 신속히 체내로 흡수되어 2시간내에 혈중 최고치에 도달하며 광범위하게 일차 통과 간대사를 거친다. 대사물 중에서 활성화된 것들도 많을 것이라 예상되나 각각의 대사물들의 작용에 대해서는 아직 규명된 바가 적다. 반감기

는 11~14시간이며 신장, 담즙, 대변으로 배설이 이루어진다. Propiverine은 항경련작용과 칼슘길항효과를 가진다고 알려져 있다. 칼슘길항효과가 실제 임상에서 어떠한 중요성을 가지는지의 임상적 의미에 대해서는 연구가 더 진행될 필요가 있다. 약리학적으로 propiverine의 활성 대사물인 propiverine-N-oxide에 의해 증폭되는 항경련 작용 (spasmolytic activities)과 역시 활성대사물인 des-propyl-propiverine-N-oxide과 des-propyl-propiverine에 의해 증강되는 항무스카린 특성이 방광에 주로 작용을 나타낸다고 알려져 있다 (32).

1990년대 중반에 이루어진 185명의 절박뇨 또는 절박성 요실금 환자들을 대상으로 한 다국적 연구에서 propiverine 일일 용량 15mg과 30mg이 환자의 유효성 대비 내약성 결과가 가장 우수한 것으로 나와 이후 유럽에서는 일일 30mg 용량이 초회 용량으로 가장 널리 추천되었다 (33). 일본과 한국에서는 propiverine 일일 20mg의 용량이 1정으로 시판되고 있다. 최고 혈중농도에 이르는 시간은 속효성 재제가 2.3시간이나 지속성 재제는 9.9시간이며, 지속성의 생체이용율은 음식 섭취와 무관하다고 알려져 있다. Propiverine에 대해서는 신경인성방광과 특발성 과민성방광에 골고루 임상 결과가 보고되어 있다.

신경인성방광 성인에서 항무스카린성 약제간의 효과와 부작용을 직접 비교한 연구 결과가 있는데, 그 결과 propiverine은 방광용적의 증가와 방광수축압의 저하에 있어서 oxybutynin과 동일한 유효성을 가지나, 구갈 등의 부작용은 좀더 적은 것으로 보고되었다 (34). 가장 최근에 Madersbacher 등 (35)이 발표한 임상 연구 결과에 따르면 propiverine은 oxybutynin과 비교했을 때 유효성은 비슷하며 내약성은 더 우수하다고 한다. 소아환자들에서의 propiverine의 임상적 유효성과 안전성에 관해서는 2편의 논문이 있는데 위약에 비하여 유효한 결과를 보여주고 있어 고무적이다 (35,36). 고령의 심혈관 위험이 있는 98명의 환자군에서 propiverine 15mg tid가 심장 부정맥이나 빈맥을 유발하지는 않는 것으로 알려져 있다 (37).

주로 유럽에서 행해진 임상결과들을 요약하면 propiverine은 효과에 대한 내약성도 수용가능한 과민성방광에 우수한 치료제로 생각된다.

라. Tolterodine

Tolterodine에 대해서는 많은 임상연구 결과가 있으며 이 연구들은 과민성방광의 치료효과 판정, 각종 설문지 개발, 평가 도구들의 개발 등 과민성방광의 임상 발전에 많이 기여하였다. Tolterodine은 3가 아민 물질로서 혈중 반감기는 2~3시간 정도이다. 대사는 cytochrome P-450 2D6에 의해 이루어지며 주요 대사물질인 5-hydroxymethyl tolterodine (5-HMT)는 모약물과 유사한 항무스카린성 작용을 보인다고 알려져 있다. Tolterodine은 무스카린수용체에 대하여 비선택성을 보여주었으나 침샘보다 방광에 대해 조직선택성이 우수하므로 이는 실제 임상에서 보이는 구갈 등의 부작용이 경미한 이유로 설명되고 있다 (38). Tolterodine은 상대적으로 지방친화성이 낮으므로 중추신경계 투과 가능성이 적다는 이론적인 배경으로 실제 임상에서 중추신경계 부작용이 적음이 설명되고 있다 (39).

몇 건의 무작위 이중맹검 위약대조군 연구에서 tolterodine은 배뇨횟수와 요실금 횟수를 유의하게 감소시킴으로써 유효성이 입증되었다 (40,41). 이 외에도 많은 임상연구 결과가 발표되었다. 이러한 풍부한 임상연구결과 tolterodine은 oxybutynin과 함께 과민성방광에서 표준 치료 약물이 되었으며 현재까지 신개발 약제의 유효성을 입증하는 비교 잣대가 되고 있다. 이와 함께 앞에서도 언급된 소위 OBJECT 연구 (20)와 OPERA 연구 (21)로 tolterodine의 유효성이 더욱 입증되었다. Tolterodine은 2mg을 1일 2회 사용하는 속효형과 2~4mg을 1일 1회 사용하는 서방형이 있는데, 비교연구 결과 서방형이 효과와 내약성 면에서 속효성에 비해 더 우수한 것으로 밝혀졌다 (20,21). 동일한 서방형을 비교한 소위 ACET 연구에서 tolterodine ER 4mg은 oxybutynin ER 10mg 보다 유효성이나 내약성에서 더 우수한 것으로 보고되었다 (42).

이전에 행해진 연구의 post hoc 분석결과 tolterodine ER의 치료개시 5일째부터 배뇨횟수, 절박뇨 및 절박요실금의 횟수 등의 변수에 있어서 유의한 효과가 나타났다 (43). 그 이전에 동일한 약제를 이용한 연구에서도 80%이상의 환자들에서 치료시작후 1주일 만에 치료 효과를 보고하였다. 그러나 증상이 최대

개선되는 데는 좀더 시간이 필요한 것으로 나타났다 (44). Tolterodine ER은 12개월의 장기간 투여에도 부작용은 단기간 투여에 비하여 높지 않았으며 효과는 지속되었다 (45).

Tolterodine에 관한 국내 임상 연구결과도 몇 편이 보고되었다 (46,47,48). 한국인에서 tolterodine 2mg bid와 oxybutynin 5mg bid를 비교한 이중맹검 다기관 연구 결과 tolterodine은 oxybutynin과 비슷한 유효성을 보였고 내약성은 우수하였다 (48). 또다른 한국인이 포함된 무작위 대조군 임상연구에서 tolterodine ER은 oxybutynin IR과 유사한 정도의 효과를 가지나 내약성은 더 우수한 것으로 보고되었다 (47).

소아에서의 자료들도 일부 보고되고 있다 (49,50). 30명의 간헐적 자가도뇨를 실시하는 소아 신경인성방광 환자들에서 tolterodine ER과 용액 형태로 12개월 장기간 투약한 결과 tolterodine이 보다 효과적이었고 내약성도 우수하였다고 보고되었다 (50).

많은 임상 자료들을 종합할 때 tolterodine은 새로운 약제들의 비교대상으로 가장 주요한 위치를 점할 만큼 임상 자료가 많고 과민성방광에서 효과와 내약성이 입증되어 있는 가장 주요한 표준 치료제의 하나로 판단된다.

마. Darifenacin

Darifenacin은 중등도의 지방친화성을 보이는 3가 아민으로서 경구복용후 장내흡수가 잘되고 간에서 cytochrome P450 (3A4아형 또는 2D6아형)에 의해서 광범위한대사가 일어난다. Darifenacin은 서방형으로 개발되었고 1일 1회 복용량은 7.5mg과 15mg 이지만 국내에는 아직 시판되지 않고 있다.

Darifenacin은 체외 실험에서 사람의 M3수용체에 대해 선택성이 높은 것으로 나와 (51) 임상시험에서 유효성과 부작용 면에서 매우 우수할 것으로 기대되었으나 실제 다른 항무스카린성 약제에서 보이는 유효성과 부작용이 크게 다르지 않은 것으로 보고되었다. 따라서 약물의 수용체아형 선택성 (subtype selectivity) 외에도 약제가 수용체 자체에 나타내는 친화성 (affinity), 약물동역학적인 특성, 조직선택성 등이 중요한 영향을 미치는 것으로 판단된다. 몇 건의 임상시험을 통

해 darifenacin의 효과가 평가되었다. Darifenacin은 효과가 초기에 나타났으며 7.5mg과 15mg은 위약군과 비교하여 보아 여러가지 효과 변수에 있어서 유의한 효과가 있었고 구갈 등의 부작용이 가장 흔하였으나 중추신경계부작용과 심장 부작용은 위약군과 비슷한 정도였다고 보고되었다. 구갈로 인하여 약물복용을 중단하는 경우는 없었고 중단비율은 위약군과 비슷하였다고 한다 (52). 기존의 3상 임상시험 3개 자료들을 모아 분석해 본 Chapple 등 (53)의 연구에서도 유효성과 부작용 측면에서는 유사한 결과를 보였다.

결론적으로 이상의 결과를 요약해 보면, darifenacin은 과민성방광의 치료에 있어서 유효성이 입증되었으며 부작용도 환자의 약제 순응도에 크게 지장을 주지 않을 정도라고 할 수 있다.

바. Solifenacin

Solifenacin은 3가 아민계 약물로서 전임상 연구 결과에 의하면 M2에 비하여 M3 무스카린성 수용체 아형에 좀더 선택적인 것으로 알려져 있다. Solifenacin은 건강인에서 장에서는 느리지만 광범위하게 흡수되어 절대적인 생체이용률이 88%에 달한다고 알려져 있다. 체내에 흡수되면 혈중에서는 일차적으로 glycoprotein과 결합하게 된다. 대사경로는 일차적으로 간에서 cytochrome P450에 의해 일어난다. 혈중 반감기는 건강인에서 50시간 정도로 알려져 있다 (54). 이 약제는 2004년도에 유럽에서 가장 먼저 상용화되어 사용되어 왔으며 미국에서는 2005년도에 미국 식품안전청 승인을 획득하여 시판되고 있다.

체외 절편 실험에서 카바콜로수축이 유발된 방광과 침샘조직에서 침샘조직보다는 방광조직에서 수축을 더 강력히 억제하는 현상이 관찰되어 방광조직에 조직 친화성을 가지고 있는 것으로 알려져 있다 (55). 원숭이 방광과 침샘 평활근에서 carbachol로 유발된 세포내 칼슘 이동을 측정 한 또다른 체외 실험 결과에 의하면, 방광선택지수 (bladder-selectivity index, 하악이하선/방광 Ki 비율)는 oxybutynin의 경우 0.51을 보인 반면에 solifenacin은 2.1로 solifenacin이 좀더 방광조직 친화성이 있는 것으로 나타났다 (56). 또한 마우스와 쥐를 대상으로 한 생체 실험에서 carbachol로 유발한 방

광내압과 침샘 분비를 억제하는 solifenacin의 농도는 방광조직에서 유의하게 더 낮았다고 한다 (57). 이상의 실험결과로 solifenacin은 방광조직에 좀더 친화성이 있는 것으로 판단되지만 이 전임상 실험들은 동물에서 진행된 것으로 사람에서도 동일한 결과가 나타날지는 아직 알려진 바가 없다.

1상 시험에서 최고 내약 용량은 일일 20mg으로 알려지게 되었다 (54). 2상시험은 유럽과 미국에서 각각 1개씩 총 2개의 연구가 이루어 졌다. 유럽에서 행해진 2.5mg, 5mg, 10mg, 20mg의 solifenacin을 toleterodine 2mg, 위약군과 같이 투여한 연구결과 (58), solifenacin 5mg 이상에서 배뇨횟수의 감소가 유의하게 나왔고 tolterodine 투약군을 두지 않은 미국에서의 임상시험 결과도 대등소이한 결과를 보여주었다. 이후에 진행된 임상시험에서는 solifenacin 용량이 5mg과 10mg으로 결정되었다.

추후에 유럽과 미국에서 3상시험 몇 건이 수행되었다. 3상 시험의 대표적인 결과인 소위 STAR 임상시험 (59)에서는 치료개시 4주후 tolterodine군에서는 51%에서, solifenacin 군에서는 48%에서 환자들이 용량증가를 요청한 것으로 보고되었다. 이 사실은 초치료 표준 용량이 많은 환자들에서 부적절하며 용량 유연성 (dose flexibility)의 필요성을 의미한다고 할 수 있다. 소위 SUNRISE 임상시험 (11)은 이전의 통상 3상시험과 같이 고정적인 약용량을 시험대상자에 투여하는 디자인보다는 좀더 현실적인 임상상황에서 유동적인 약제용량을 조정하면서 연구한 것이 특징인데, 이 결과 46.5%의 환자들에서 용량증가가 필요하였다. 이 연구에서의 한가지 특징은 약제를 투여한 일주일간 배뇨일지를 작성하게 한 결과 투여 3일째부터 PPIUS점수에서 위약과 차이가 있어 초기부터 환자들이 주관적으로 solifenacin의 유효성을 인지하였다는 것이다.

3상 임상연구에 참여한 1802명의 환자들을 대상으로 40주 동안 공개시험 (open-label) 연장 추적 연구를 시행한 결과에 의하면 (60) solifenacin의 유효성과 내약성은 오랫동안 유지됨을 알수있어 장기간 치료에도 적합하다고 보고되었다. Solifenacin 5mg으로 치료를 시작하여, 4~8주가 지난 후 환자의 요구에 따라 최대 10mg까지 증량하도록 한 공개시험인 소위 VOLT (Vesicare Open-Label Trial)연구에서 환자들의 삶의 질과 환자 스

스로 인지한 방광 상태가 의미있게 개선된 것으로 나타났다 (61). 이 연구에서 구갈은 21.4%, 변비는 13.3%에서 나타났으며, 약제 부작용으로 인한 약제 복용 중단은 9.7%로 보고되었다. 국내에서 행해진 연구에서 Choo 등 (46)은 solifenacin 일일 5mg과 10mg은 내약성과 효과는 속효성 tolterodine 4mg에 비견하고 한국인에서는 solifenacin 초회 용량은 5mg이 적당하다고 보고하였다.

이상의 이때까지 보고된 모든 자료들을 종합해 볼 때 solifenacin은 과민성방광에 있어서 유효성과 내약성이 증명된 우수한 치료제로 생각된다.

사. Fesoterodine

Fesoterodine은 가장 최근에 임상에 소개된 항무스카린제로서 국내에서 곧 임상진료에 소개될 것으로 예상된다. Fesoterodine은 tolterodine의 경구복용에 따른 부작용을 극복하기 위해 활성물질의 대사전구물질(prodrug) 형태로 개발되었다. fesoterodine은 경구복용 후 흡수된 직후 체내에 광범위하게 존재하는 비특이성 에스테르가수분해효소(nonspecific esterase)에 의해서 광범위하고 신속하게 활성물질인 5-hydroxymethyl tolterodine (5-HMT)유도체로 대사되는데 이 5-HMT가 일차적으로 가장 중요한 항무스카린성 작용을 나타내게 된다. 따라서 fesoterodine은 경구 복용 후에는 혈중에서 검출되지 않는다. 5-HMT의 생체이용률은 52%이며 5-HMT의 혈중농도는 복용한 fesoterodine의 용량에 비례하는데 복용 약5시간 후에 혈중 최고치에 도달하고 반감기는 7시간 정도이다. 5-HMT는 체내작용후 간에서 cytochrome P450 2D6와 3A4에 의해 carboxy 대사로 변하게 되는데 이들 대사물질들은 항무스카린 작용을 유의하게 나타내지는 않는다. 배출은 간대사와 함께 신장배설로 이루어지게 되는데 체내로 흡수된 용량의 약 70%가 5-HMT나 carboxy 대사물 형태로 소변을 통해 검출된다. 따라서 심한 신기능과 간기능 이상 환자들에서는 5-HMT가 축적될 수 있다 (62).

5-HMT는 fesoterodine 뿐만 아니라 tolterodine의 대사산물이기도 하다. 즉, tolterodine의 경우 체내 흡수되면 cytochrome P450 2D6 효소를 매개로 하여 간대사를 거쳐 5-HMT로 변한다. Tolterodine과 5-HMT는 둘 다 강

력한 항무스카린성 작용을 가지므로 tolterodine의 효과는 두가지 물질의 복합된 효과에 의하여 결정된다. 한편, tolterodine과 5-HMT의 비율은 cytochrome P450 2D6 효소의 활성에 의하여 결정되는데 이는 유전적인 요인이므로 개인차가 크게 나타날 수 있다 (63). 따라서 tolterodine은 모약물(parent drug)에서 5-HMT가 모두 항무스카린 작용을 보이는 반면 fesoterodine은 5-HMT에 의한 항무스카린 작용만을 보이므로 tolterodine에 비하여 약물역동학적으로 변이가 적다는 것이 특징이다. 따라서 용량에 따른 부작용 발생이 예측 가능하므로 가장 적절한 위험/이득 비율의 결정이 미리 가능할 것으로 생각되며 간대사를 거쳐야 하는 약물들에 비해 안정적인 약물분포 및 임상 효과를 기대할 수 있을 것으로 예상된다.

836명의 과민성방광 환자를 무작위로 12주간 위약대조군, fesoterodine 4mg, 8mg 투여군으로 나누어 미국에서 행해진 fesoterodine에 대한 3상 연구결과 (64)에서 일차효과지표인 배뇨횟수 외에도 절박요실금 횟수, 1회 배뇨량, 주간배뇨횟수, 야간 배뇨횟수, 절박뇨의 횟수, 요실금이 없는 날 등 이차 효과지표 등에서 위약투여군에 비해 fesoterodine 군에서 유의한 호전을 보였다. 거의 대부분의 지표에서 4mg 보다 8mg에서 더 많은 호전이 유의하게 나타나 fesoterodine 용량에 비례하여 효과가 나타나는 것으로 보고되었다. 부작용의 측면에서는 구갈이 fesoterodine 4mg과 8mg 투여군에서 각각 16%, 36%를 보여 위약투여군에서의 7%보다 높았으나 이로 인해 약물투여를 중지하는 경우는 1~2%에 불과하였다. 변비는 5~8%를 보여 위약투여군의 3%에 비해 높았다.

Chapple 등 (65)이 위약군과 tolterodine ER 4mg 활성 약제 대조군을 포함하여 12주간의 무작위, 이중맹검, 위약대조군 연구를 수행한 결과 fesoterodine 4mg은 tolterodine ER 4mg과 유사한 치료효과를 보였으며 fesoterodine 8mg은 이보다 더 우수한 효과를 보였다. 부작용은 구갈의 경우 그 빈도가 위약대조군은 7.1%, tolterodine ER 4mg은 16.9%, fesoterodine 4mg은 21.7%, fesoterodine 8mg은 33.8% 이었다고 보고하였다. 변비는 위약대조군이 1.4%, tolterodine ER 4mg, fesoterodine 4mg, 8mg에서는 각각 2.8%, 3.3%, 4.5%를 보여 Nitti 등의 연구결과 (64)와 유사하게 비교적 낮은 결과

를 보였다.

Chapple 등 (66)은 이전 유럽에서 행한 자신의 연구를 종합하고 post hoc 분석을 시행하여 건강관련 삶의 질 (KHQ, ICIQ-SF)을 평가한 결과, fesoterodine과 tolterodine ER은 과민성방광의 증상과 삶을 질을 유의하게 개선시키나 fesoterodine 8mg이 효과면에서 좀더 유리하다고 한다. 가장 최근에 발표된 fesoterodine 4mg과 8mg의 유연한 용량결정을 적용한 연구결과 (67), tolterodine 치료에 만족스런 치료효과를 경험하지 못한 환자들에서 fesoterodine 복용 후 유의한 증상개선이 관찰되었다고 보고되었다.

이상의 결과를 종합하면, fesoterodine은 약동학적인 측면에서 tolterodine과 다른 양상을 보이며 tolterodine이 가지고 있는 단점의 상당부분을 보완한 개선된 약제라 할 수 있을 것으로 생각된다. 특히 실제 임상시험에서 fesoterodine은 4mg에 비해 8mg 투여시 뚜렷한 약효의 증가를 보였으며 특히 다른 항무스카린제와 비교하여 볼 때 변비의 부작용 발생 빈도가 낮게 보고된 것은 환자의 약물 순응도를 높일 수 있는 장점으로 작용할 것으로 생각한다.

아. Imidafenacin

Imidafenacin은 최근에 개발된 약물로서 임상자료는 아직 적은 편이다. 체외 실험 결과 M2보다는 M3과 M1수용체에 선택적 친화성을 가지고 있어서 (68) 침샘보다는 방광에 선택성이 우수할 것으로 기대되는 약물이다. 6명의 건강한 성인을 대상으로 약물역동학적 조사에 의하면 imidafenacin은 경구복용후 1.5시간에 최고 혈중농도에 도달하므로 매우 신속히 흡수되고 소변으로 약 65%가 배출되며 제거 반감시간은 72시간이었다 (69). 일회 경구복용시 생체 이용율은 57.8%이며 활성 대사물은 발견되지 않았다 (70). Imidafenacin은 간에서 주로 cytochrome P450 3A4에 의하여 대사된다 (71). 임상자료는 현재 일본인에서 자료만이 있고 현재 2편이 있다. 401명의 환자들을 대상으로 진행한 무작위 이중맹검 위약대조 연구결과 (72), 절박요실금, 절박뇨 등의 변수 지표들에서 유의한 효과를 나타내었고 부작용도 수용할 만한 것으로 판단된다. 이 임상연구 대상자들을 52주간 추적한 결과에

대한 임상적 결과도 있다 (72).

요약하면, 아직 이 약제에 대한 임상자료가 매우 적은 편이고 주로 일본내에서만 임상 연구가 이루어져 충분한 판단이 힘들다. 대규모 3상 연구결과가 기대되나 이때까지 나온 초기 연구결과를 종합할 때 향후 과민성방광의 치료에 우수한 약물의 하나로 자리매김할 가능성이 높다고 생각된다.

항무스카린성 약제의 부작용

항무스카린성 약물은 증상의 개선도 중요하지만 부작용의 출현에 의한 약제 순응도가 낮으면 치료가 곤란하므로 약효와 부작용의 균형이 필요하다. 특히 과민성방광과 같은 만성적이면서 지속적인 치료를 필요로 하는 질환인 경우 더욱 그러하다.

약제들의 대사물도 약제의 효과와 부작용 측면에서 무시하지 못할 작용을 가지고 있다. Trospium은 친수성 4가 아민으로서 대사되지 않은 형태 그대로 신장을 통해 배설되나 나머지 다른 약제들은 간이나 다른 장기에서 대사 과정을 거친다. Trospium과 아마도 solifenacin을 제외한 거의 대부분의 항무스카린성 약제들은 대사물들이 활성을 나타내므로 (active metabolite) 이에 대한 약물동학적인 고려가 필요하다. 게다가 모약제 (parent drug)와 대사물의 비율은 대사효소의 유전자형, 동시 복용중인 약제, 제형 등에 의해 부가적으로 영향을 받는다. Darifenacin이나 tolterodine은 체내에서 각 대사물들이 모약물과 거의 유사한 작용을 가지므로 전반적인 작용과 부작용의 임상적인 특성이 크게 다르지 않다고 생각되나 oxybutynin과 propiverine은 정량적으로 그리고 정성적으로 모약물과 다른 작용을 보여 (73) 임상적인 작용과 부작용이 다르게 나타날 가능성이 있다. 구갈과 변비 등은 항무스카린성 약제들의 흔한 부작용으로 잘 알려져 있다.

대부분의 임상 시험들은 산업체와 관련이 있어 부작용에 대한 심층적인 연구와 발생기전에 대해서는 연구가 소홀한 편이다. 구갈이나 변비, 시야흐림 등의 부작용에 대해서는 많이 알려져 있으나 중추신경계와 특히 일차적으로 M2 매개성으로 여겨지는 심장에 대한 부작용에 대해서는 그 중요성이 더 큼에도 불구하고 잘 알려져 있지 않다. Trospium과 darifenacin은 인

지기능에 부작용과 연관되어 있지 않은 것으로 판단되며 trospium는 수면의 구조나 질에 악영향을 주지 않는 것으로 판단된다. Oxybutynin, tolterodine, darifenacin, solifenacin 등과 같은 약제들은 cytochrome P450 계에 의해 대사되므로 이 과정을 거쳐 대사되는 많은 타 약제들과 상호작용을 유발할 수 있다. 고령의 환자들에 있어서는 일부 cytochrome P450계 효소 아형들의 활성이 저하되어 있을 것으로 생각되며, 또한 간혈류가 감소됨으로써 일차 통과 대사 (first-pass metabolism)율이 낮아 이 경로를 통하는 약제들의 생체이용률이 저하될 가능성이 있다 (74). 따라서 이러한 고령 환자들에서는 cytochrome P450계를 거치는 약물들간에 상호작용이 있을 가능성이 크므로 젊은 성인들에 비하여 임상적으로 문제가 될 가능성이 크다.

중추신경계는 인지기능에 매우 중요하다. 특히 기억 작용은 일차적으로 M1수용체를 통해서 이루어진다고 알려져 있으나 최근에는 M2수용체도 인지기능을 매개하는 것으로 알려져 있다 (75). 따라서 과민성방광의 치료를 받는 정도의 인지기능 장애와 치매를 가진 환자들의 경우 항무스카린성 약제가 기억을 포함한 인지기능에 이상을 유발할 가능성이 있다. 65세 이상의 노령 환자들은 합병한 여러질환으로 인해 여러 약물을 복용하고 있으므로 약제간 상호작용 등을 충분히 고려하여야 한다. 우울증 등 여러 정신과적인 문제로 REM수면에 이상이 있는 노령의 환자들에서 장기간 항무스카린성 약물을 투여할 때 특히 이러한 점들을 충분히 고려해야 한다 (30).

연령증가에 따라 그리고 어떤 특정 질환들에서 혈액-뇌장벽의 투과성이 증가하는데, 항무스카린성 약제의 물리화학적 특성에 무관하게 뇌로 약물의 통과가 촉진된다. 혈액-뇌 장벽은 지방친화성, 극성 (polarity), 분자량 및 화학적 구조 등의 요인들에 의해 결정된다. M1와 M2수용체에 비하여 M3수용체에 좀더 선택성을 보이는 약제는 이러한 중추신경통과가 제한되므로 고령의 환자들에서 인지 작용의 부작용이 초래될 가능성은 적을 것으로 판단된다 (76). Oxybutynin의 투과성이 가장 크고 tolterodine은 낮으며 trospium이 가장 낮다고 알려져 있다. Propiverine과 solifenacin에 대해서는 자료가 부족하다. 중추신경계에 대한 부작용을 결정하는데는 항무스카린성 약물의 부하 (drug burden) 역시

중요하다고 알려져 있다. 항무스카린 약물의 중추신경계 부작용으로는 졸림, 환각, 심한 인지장애 그리고 혼수까지 다양하나 속효성과 서방형 oxybutynin은 인지장애와 관련있다고 알려져 있다. Tolterodine의 경우 속효성과 지속성 제형 사이에는 중추신경계 부작용에 차이가 없는 것으로 알려져 있다 (77).

인지기능이나 야간 수면 등 중추신경에 대한 부작용 등에 대한 좀더 심층적인 연구가 필요하다. 항무스카린성 약물에 의한 심장의 QT 연장 등 심장에 대한 일부 부작용 보고가 있기는 하나 (78) 자료의 축적이 많지 않다. 이에 대한 연구가 역시 매우 부족하므로 앞으로 많은 임상연구가 필요하다.

항무스카린성 약제의 문제점 개선 방향

항무스카린성 약제의 효과에 대한 비교한 많은 임상 연구 문헌들을 고찰해 볼 때, 현재 많은 항무스카린성 약물들이 유효성과 내약성을 확보하고 있어 임상사용의 폭을 넓히고 있다. 그러나 통계적으로는 물론 의미있기는 하지만 위약과 대조해 보아 항무스카린성 약제의 효과가 현저하게 크지 않다는 근본적인 의문점을 가져 볼 수 있다. 여기에는 약의 효과를 평가하는 지표가 좀더 임상적인 변화를 감지하기에는 정확하지 못할 가능성도 포함된다. 또한 많은 과민성방광 환자들이 약제를 꾸준히 복용하지 못하고 있는데, 한 보고에 의하면 항무스카린제를 복용하는 과민성방광 환자들 중 약 15%만이 1년 후에도 치료군으로 남아 있다고 한다 (79). 18세이상의 여성을 대상으로 한 가장 최근의 보고 (80)에 의하면 약제중단의 중앙값은 4.7개월이었고 6개월내에는 반수 이상에서 중단하였다고 한다. 다른 약으로 교체하는 경우는 15.8%에 이르렀다. 이러한 현상에는 약제의 효과 외에도 다른 몇가지 요인들이 관여하는 것으로 보인다. 환자의 병이 심각하지 않다고 느낄 가능성, 약제의 가격, 부작용, 부족한 설명, 보조적인 행동치료가 동원되지 않았을 가능성, 처음 환자의 치료선택의 부적절성 등을 생각할 수 있으나 가장 중요한 요인은 아마도 효과와 부작용출현 간의 균형일 것이다. 기존 약제들의 보완 및 수정, 즉, oxybutynin에서 보듯이 피부부착형 또는 젤형 등 투여 경로 및 제형의 변화와 fesoterodine이나 tolter-

odine의 예에서 보듯이 각종 대사 유도체들에 대한 광범위한 연구 등과 아울러 기존 항무스카린성 약제의 한계점에 바탕을 둔 새로운 약제 개발과 임상연구가 계속되어야 한다.

결론

비침습적인 치료방법인 항무스카린성 약물요법은 과민성방광에 우선적으로 고려되는 방법이다. 약물요법 중 유효성이 입증된 약물의 상당수가 국내에서도 이용가능하다. 항무스카린성 약제들은 과민성방광의 증상 개선에 통계적으로 유의한 결과를 보였으며 최근의 임상시험들을 종합하면 삶의 질도 어느 정도 유의하게 개선하는 것으로 나타났다. 전반적으로 보았을 때 항무스카린 약물을 사용하는 경우 구갈이 위약군보다 3배 정도 많이 나타나 가장 흔한 부작용으로 거론되었으나, 이 부작용이 약제 복용을 중단할 정도로까지 심각하게 여겨지지는 않는다. 여러 약제들간의 비교는 향후 더 활발하게 연구되어야만 직접적인 언급이 가능할 것으로 생각한다. 많은 임상시험들이 성인의 특발성 과민성방광에 대하여 행해졌고 유효성과 안전성은 이미 확립되었다고 여겨진다. 그러나 신경인성과민성방광과 같은 특수한 상황이나 소아나 노령연령대에서는 앞으로 많은 임상연구 자료가 필요하다. 이 분야에 대해서는 유효성과 안전성이 더욱 확립되어야 할 것으로 판단된다. 항무스카린성 약제의 장기 치료에 따른 효과나 부작용, 약물 투여중단 후에 이득이 지속되는지에 대해서는 아직 분명하지 않다. 이상에서 살펴본 바와 같이 각 약제의 약물동역학적인 특성은 상호 다르고 부작용과 유효성의 특성이 조금씩 다르므로 실제 임상에서는 다양한 양태를 보이는 환자들의 치료에 있어 각종 임상 정보들을 적극 활용하여야 할 것으로 생각한다. 무엇보다도 이들 약제와 새로이 개발될 약제들에 대한 활발한 임상연구를 통하여 밝혀지지 못한 많은 주제들에 대한 좀더 명쾌한 해답이 얻어질 수 있기를 기대한다.

ACKNOWLEDGEMENT

서울대학교병원 가정의학과 조성희 선생이 원고 교

정에 협조하였다.

REFERENCE

- 1) Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-78
- 2) Ouslander JG. Management of overactive bladder. *N Engl J Med* 2004 19;350:786-99
- 3) Liberman JN, Hunt TL, Stewart WF, Wein A, Zhou Z, Herzog AR, et al. Health-related quality of life among adults with symptoms of overactive bladder: results from a U.S. community-based survey. *Urology* 2001;57:1044-50
- 4) 대한배뇨장애요실금학회. 과민성방광지침서, 메드랑, 서울. 2007
- 5) Andersson KE, Wein A. Pharmacologic Management of Storage and Emptying Failure. In Wein A, Kavoussi LR, Novick AC, Peters CA, Partin AW (eds): *Campbell-Walsh Urology*, ed. 9. Philadelphia, USA: Saunders 2007:2079-90
- 6) Chess-Williams R. Muscarinic receptors of the urinary bladder: Detrusor, urothelial and prejunctional. *Auton Autacoid Pharmacol* 2002;22:133-45
- 7) Gillespie JJ, Harvey IJ, Drake MJ. Agonist and nerve induced phasic activity in the isolated whole bladder of the guinea pig: Evidence for two types of bladder activity. *Exp Physiol* 2003;88:343-57
- 8) Mansfield KJ, Liu L, Mitchelson FJ, Moore KH, Millard RJ, Burcher E. Muscarinic receptor subtypes in human bladder detrusor and mucosa, studied by radioligand binding and quantitative competitive RT-PCR: changes in ageing. *Br J Pharmacol* 2005;144:1089-99
- 9) Hegde SS, Choppin A, Bonhaus D, Briaud S, Loeb M, Moy TM, et al. Functional role of M2 and M3 muscarinic receptors in the urinary bladder of rats in vitro and in vivo. *Br J Pharmacol* 1997;120: 1409-18
- 10) Coyne KS, Payne C, Bhattacharyya SK, Revicki DA, Thompson C, Corey R, et al. The impact of urinary urgency and frequency on health-related quality of life in overactive bladder: results from a national community survey. *Value Health* 2004;7:455-63
- 11) Cardozo L, Hessdörfer E, Milani R, Arañó P, Dewilde

- L, Slack M, et al. Solifenacin in the treatment of urgency and other symptoms of overactive bladder: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, rising-dose trial. *BJU Int* 2008;102:1120-7
- 12) Cardozo L, A. Increased warning time with darifenacin: A new concept in the management of urinary urgency. *J Urol* 173:1214-8
- 13) Mattiasson A, Djurhuus JC, Fonda D, Lose G, Nordling J, Stöhrer M. Standardization of outcome studies in patients with lower urinary tract dysfunction: a report on general principles from the Standardisation Committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 1998;17:249-53
- 14) Choo MS, Doo CK, Lee KS. Satisfaction with tolterodine: assessing symptom-specific patient-reported goal achievement in the treatment of overactive bladder in female patients (STARGATE study). *Int J Clin Pract* 2008;62:191-6
- 15) Malone-Lee JG, Al-Buheissi S. Does urodynamic verification of overactive bladder determine treatment success? Results from a randomized placebo-controlled study. *BJU Int* 2009;103:931-7
- 16) Waldeck K, Larsson B, Andersson KE. Comparison of oxybutynin and its active metabolite, N-desethyl-oxybutynin, in the human detrusor and parotid gland. *J Urol* 1997;157:1093-7
- 17) Hughes KM, Lang JC, Lazare R, Gordon D, Stanton SL, Malone-Lee J, et al. Measurement of oxybutynin and its N-desethyl metabolite in plasma, and its application to pharmacokinetic studies in young, elderly and frail elderly volunteers. *Xenobiotica* 1992;22:859-69
- 18) Kachur JF, Peterson JS, Carter JP, Rzeszotarski WJ, Hanson RC, Noronha-Blob LR and S enantiomers of oxybutynin: pharmacological effects in guinea pig bladder and intestine. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;247: 867-72
- 19) Versi E, Appell R, Mobley D, Patton W, Saltzstein D. Dry mouth with conventional and controlled-release oxybutynin in urinary incontinence. The Ditropan XL Study Group. *Obstet Gynecol* 2000;95:718-21
- 20) Appell RA, Sand P, Dmochowski R, Anderson R, Zinner N, Lama D, et al. Overactive Bladder: Judging Effective Control and Treatment Study Group. Prospective randomized controlled trial of extended-release oxybutynin chloride and tolterodine tartrate in the treatment of overactive bladder: results of the OBJECT Study. *Mayo Clin Proc* 2001;76:358-63
- 21) Diokno AC, Appell RA, Sand PK, Dmochowski RR, Gburek BM, Klimberg IW, et al. OPERA Study Group. Prospective, randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of the extended-release formulations of oxybutynin and tolterodine for overactive bladder: results of the OPERA trial. *Mayo Clin Proc* 2003;78:687-95
- 22) Appell RA, Chancellor MB, Zobrist RH, Thomas H, Sanders SW. Pharmacokinetics, metabolism, and saliva output during transdermal and extended-release oral oxybutynin administration in healthy subjects. *Mayo Clin Proc* 2003;78:696-702
- 23) Dmochowski RR, Sand PK, Zinner NR, Gittelman MC, Davila GW, Sanders SW. Transdermal Oxybutynin Study Group. Comparative efficacy and safety of transdermal oxybutynin and oral tolterodine versus placebo in previously treated patients with urge and mixed urinary incontinence. *Urology* 2003;62:237-42
- 24) Staskin DR, Dmochowski RR, Sand PK, Macdiarmid SA, Caramelli KE, Thomas H, Hoel G. Efficacy and safety of oxybutynin chloride topical gel for overactive bladder: a randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study. *J Urol* 2009;181:1764-72
- 25) Doroshenko O, Jetter A, Odenthal KP, Fuhr U. Clinical pharmacokinetics of trospium chloride. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:701-20
- 26) Rudy D, Cline K, Harris R, Goldberg K, Dmochowski R. Time to onset of improvement in symptoms of overactive bladder using antimuscarinic treatment. *BJU Int* 2006;97:540-6
- 27) Halaska M, Ralph G, Wiedemann A, Primus G, Ballering-Brühl B, Höfner K, Jonas U. Controlled, double-blind, multicentre clinical trial to investigate long-term tolerability and efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability. *World J Urol* 2003;20:392-9
- 28) Rovner ES. Trospium chloride in the management of overactive bladder. *Drugs* 2004;64:2433-46
- 29) Menarini M, Del Popolo G, Di Benedetto P, Haselmann J, Bödeker RH, Schwantes U, et al. TcP128-Study Group. Trospium chloride in patients with neurogenic detrusor overactivity: is dose titration of benefit to the patients? *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006;44:623-32
- 30) Diefenbach K, Arold G, Wollny A, Schwantes U, Haselmann J, Roots I. Effects on sleep of anti-

- cholinergics used for overactive bladder treatment in healthy volunteers aged $>$ or $=$ 50 years. *BJU Int* 2005;95:346-9
- 31) Lopez Pereira P, Miguelez C, Caffarati J, Estornell F, Anguera A. Trosipium chloride for the treatment of detrusor instability in children. *J Urol* 2003;170:1978-81
 - 32) Tsuchida S, Nishizawa O, Noto H, Kaneko S. A comparative study of the effects of propiverine, terodiline, oxybutynin on the lower urinary tract function in the decerebrate dog. *Hinyokika Kiyo* 1990;36:915-9
 - 33) 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. A multicentre dose-optimizing study. *Scand J Urol Nephrol* 1995;29:289-94
 - 34) Stöhrer M, Mürtz G, Kramer G, Schnabel F, Arnold EP, Wyndaele JJ; Propiverine Investigator Group. Propiverine compared to oxybutynin in neurogenic detrusor overactivity--results of a randomized, double-blind, multicenter clinical study. *Eur Urol* 2007;51: 235-42
 - 35) Madersbacher H, Mürtz G, Alloussi S, Domurath B, Henne T, Körner I, et al. Propiverine vs oxybutynin for treating neurogenic detrusor overactivity in children and adolescents: results of a multicentre observational cohort study. *BJU Int* 2009;103:776-81
 - 36) Madersbacher H, Halaska M, Voigt R, Alloussi S, Höfner K. A placebo-controlled, multicentre study comparing the tolerability and efficacy of propiverine and oxybutynin in patients with urgency and urge incontinence *BJU Int*. 1999;84:646-51
 - 37) Dorschner W, Stolzenburg JU, Griebenow R, Halaska M, Schubert G, Mürtz G, et al. Efficacy and cardiac safety of propiverine in elderly patients - a double-blind, placebo-controlled clinical study. *Eur Urol* 2000;37:702-8
 - 38) Stahl MM, Ekström B, Sparf B, Mattiasson A, Andersson KE. Urodynamic and other effects of tolterodine: a novel antimuscarinic drug for the treatment of detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn* 1995;14:647-55
 - 39) Clemett D, Jarvis B. Tolterodine: a review of its use in the treatment of overactive bladder. *Drugs Aging* 2001; 18:77-304
 - 40) Millard R, Tuttle J, Moore K, Susset J, Clarke B, Dwyer P, et al. Clinical efficacy and safety of tolterodine compared to placebo in detrusor overactivity. *J Urol* 1999;161:1551-5
 - 41) Jacquetin B, Wyndaele J. Tolterodine reduces the number of urge incontinence episodes in patients with an overactive bladder. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;98:97-102
 - 42) Sussman D, Garely A. Treatment of overactive bladder with once-daily extended-release tolterodine or oxybutynin: the antimuscarinic clinical effectiveness trial (ACET). *Curr Med Res Opin* 2002;18:177-84
 - 43) Sussman DO, Kraus SR, Carlsson M, Guan Z. Onset of efficacy of tolterodine extended release in patients with overactive bladder. *Curr Med Res Opin* 2007;23:777-81
 - 44) Siami P, Seidman LS, Lama D. A multicenter, prospective, open-label study of tolterodine extended-release 4 mg for overactive bladder: the speed of onset of therapeutic assessment trial (STAT). *Clin Ther* 2002;24: 616-28
 - 45) Kreder K, Mayne C, Jonas U. Long-term safety, tolerability and efficacy of extended-release tolterodine in the treatment of overactive bladder. *Eur Urol* 2002;41: 588-95
 - 46) Choo MS, Lee JZ, Lee JB, Kim YH, Jung HC, Lee KS, et al. Efficacy and safety of solifenacin succinate in Korean patients with overactive bladder: a randomised, prospective, double-blind, multicentre study. *Int J Clin Pract* 2008;62:1675-83
 - 47) Homma Y, Paick JS, Lee JG, Kawabe K; Japanese and Korean Tolterodine Study Group. Clinical efficacy and tolerability of extended-release tolterodine and immediate-release oxybutynin in Japanese and Korean patients with an overactive bladder: a randomized, placebo-controlled trial. *BJU Int* 2003;92:741-7
 - 48) Lee JG, Hong JY, Choo MS, Kwon HY, Chung DY, Lee KS, et al. Tolterodine: as effective but better tolerated than oxybutynin in Asian patients with symptoms of overactive bladder. *Int J Urol* 2002;9: 247-52
 - 49) Christoph F, Moschkowitsch A, Kempkensteffen C, Schostak M, Miller K, Schrader M. Long-term efficacy of tolterodine and patient compliance in pediatric patients with neurogenic detrusor overactivity. *Urol Int* 2007;79:55-9
 - 50) Reddy PP, Borgstein NG, Nijman RJ, Ellsworth PI. Long-term efficacy and safety of tolterodine in children with neurogenic detrusor overactivity. *J Pediatr Urol* 2008;4:428-33
 - 51) Fetscher C, Fleischman M, Schmidt M, Krege S, Michel

- MC. M (3) muscarinic receptors mediate contraction of human urinary bladder. *Br J Pharmacol* 2002;136:641-3
- 52) Haab F, Stewart L, Dwyer P. Darifenacin, an M3 selective receptor antagonist, is an effective and well-tolerated once-daily treatment for overactive bladder. *Eur Urol* 2004;45:420-9
- 53) Chapple C, Steers W, Norton P, Millard R, Kralidis G, Glavind K, Abrams P. A pooled analysis of three phase III studies to investigate the efficacy, tolerability and safety of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist, in the treatment of overactive bladder. *BJU Int* 2005;95:993-1001
- 54) Smulders RA, Krauwinkel WJ, Swart PJ, Huang M. Pharmacokinetics and safety of solifenacin succinate in healthy young men. *J Clin Pharmacol* 2004;44:1023-33
- 55) Ikeda K, Kobayashi S, Suzuki M, Miyata K, Takeuchi M, Yamada T, et al. M (3) receptor antagonism by the novel antimuscarinic agent solifenacin in the urinary bladder and salivary gland. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2002;366:97-103
- 56) Kobayashi S, Ikeda K, Miyata K. Comparison of in vitro selectivity profiles of solifenacin succinate (YM905) and current antimuscarinic drugs in bladder and salivary glands: a Ca^{2+} mobilization study in monkey cells. *Life Sci* 2004;74:843-53
- 57) Ohtake A, Ukai M, Hatanaka T, Kobayashi S, Ikeda K, Sato S, et al. In vitro and in vivo tissue selectivity profile of solifenacin succinate (YM905) for urinary bladder over salivary gland in rats. *Eur J Pharmacol* 2004;492:243-50
- 58) Chapple CR, Araño P, Bosch JL, De Ridder D, Kramer AE, Ridder AM. Solifenacin appears effective and well tolerated in patients with symptomatic idiopathic detrusor overactivity in a placebo- and tolterodine-controlled phase 2 dose-finding study. *BJU Int* 2004;93:71-7
- 59) Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, Toozs-Hobson P, Warnack W, Drogendijk T, et al. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial. *Eur Urol* 2005;48:464-70
- 60) Haab F, Cardozo L, Chapple C, Ridder AM; Solifenacin Study Group. Long-term open-label solifenacin treatment associated with persistence with therapy in patients with overactive bladder syndrome. *Eur Urol* 2005;47:376-84
- 61) Garely AD, Kaufman JM, Sand PK, Smith N, Andoh M. Symptom bother and health-related quality of life outcomes following solifenacin treatment for overactive bladder: the VESIcare Open-Label Trial (VOLT). *Clin Ther* 2006;28:1935-46
- 62) Malhotra B, Guan Z, Wood N, Gandelman K. Pharmacokinetic profile of fesoterodine. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46:556-63
- 63) Brynne N, Dalén P, Alván G, Bertilsson L, Gabrielsson J. Influence of CYP2D6 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamic of tolterodine. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:529-39
- 64) Nitti VW, Dmochowski R, Sand PK, Forst HT, Haag-Molkenteller C, Massow U, et al. Efficacy, safety and tolerability of fesoterodine for overactive bladder syndrome. *J Urol* 2007; 178:2488-94
- 65) Chapple C, Van Kerrebroeck P, Tubaro A, Haag-Molkenteller C, Forst HT, Massow U, et al. Clinical efficacy, safety, and tolerability of once-daily fesoterodine in subjects with overactive bladder. *Eur Urol* 2007;52:1204-12
- 66) Chapple CR, Van Kerrebroeck PE, Jünemann KP, Wang JT, Brodsky M. Comparison of fesoterodine and tolterodine in patients with overactive bladder. *BJU Int* 2008;102:1128-32
- 67) Wyndaele JJ, Goldfischer ER, Morrow JD, Gong J, Tseng LJ, Guan Z, et al. Effects of flexible-dose fesoterodine on overactive bladder symptoms and treatment satisfaction: an open-label study. *Int J Clin Pract* 2009;63:560-7
- 68) Kobayashi F, Yageta Y, Segawa M, Matsuzawa S. Effects of imidafenacin (KRP-197/ONO-8025), a new anti-cholinergic agent, on muscarinic acetylcholine receptors. High affinities for M3 and M1 receptor subtypes and selectivity for urinary bladder over salivary gland. *Arzneimittelforschung* 2007;57:92-100
- 69) Ohmori S, Miura M, Toriumi C, Satoh Y, Ooie T. Absorption, metabolism, and excretion of [^{14}C] imidafenacin, a new compound for treatment of overactive bladder, after oral administration to healthy male subjects. *Drug Metab Dispos* 2007;35:1624-33
- 70) Ohno T, Nakade S, Nakayama K, Kitagawa J, Miyabe H, Konomi T, et al. Population pharmacokinetic analysis of a novel muscarinic receptor antagonist, imidafenacin, in healthy volunteers and overactive bladder

- patients. *Drug Metab Pharmacokinet* 2008;23:456-63
- 71) Kanayama N, Kanari C, Masuda Y, Ohmori S, Ooie T. Drug-drug interactions in the metabolism of imidafenacin: role of the human cytochrome P450 enzymes and UDP-glucuronic acid transferases, and potential of imidafenacin to inhibit human cytochrome P450 enzymes. *Xenobiotica* 2007;37:139-54
- 72) Homma Y, Yamaguchi O. Long-term safety, tolerability, and efficacy of the novel anti-muscarinic agent imidafenacin in Japanese patients with overactive bladder. *Int J Urol* 2008;15:986-91
- 73) Michel MC, Hegde SS. Treatment of the overactive bladder syndrome with muscarinic receptor antagonists: a matter of metabolites? *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2006;374:79-85
- 74) Staskin DR. Overactive bladder in the elderly: a guide to pharmacological management. *Drugs Aging* 2005;22:1013-28
- 75) Kay GG, Abou-Donia MB, Messer WS Jr, Murphy DG, Tsao JW, Ouslander JG. Antimuscarinic drugs for overactive bladder and their potential effects on cognitive function in older patients. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1004-5
- 76) Kay GG, Abou-Donia MB, Messer WS Jr, Murphy DG, Tsao JW, Ouslander JG. Antimuscarinic drugs for overactive bladder and their potential effects on cognitive function in older patients. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:2195-201
- 77) Scheife R, Takeda M. Central nervous system safety of anticholinergic drugs for the treatment of overactive bladder in the elderly. *Clin Ther* 2005;27:144-53
- 78) Asajima H, Sekiguchi Y, Matsushima S, Saito N, Saito T. QT prolongation and torsade de pointes associated with solifenacin in an 81-year-old woman. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:896-7
- 79) MacDiarmid SA. Overactive bladder: improving the efficacy of anticholinergics by dose escalation. *Curr Urol Rep* 2003;4:446-51
- 80) Gopal M, Haynes K, Bellamy SL, Arya LA. Discontinuation rates of anticholinergic medications used for the treatment of lower urinary tract symptoms. *Obstet Gynecol* 2008;112:1311-8