

The History of Innovative Benign Urology

신동길*

부산의대 / 부산대학교병원

*Corresponding author: shindong16@hanmail.net

1. 서론

올해 Urology times의 50주년을 기념하는 Innovation Celebration: Articles 부문에 현재까지 발표된 에피소드 중 benign urology 분야만 발췌하여 1970년대 이후로 종양을 제외한 비뇨의학 분야에 어떤 발전이 있었고 향후 발전 방향은 어떤 것인지 생각해 보는 기회를 가지고자 합니다.

2. 본론

먼저 요실금 분야입니다. 1973년 Stamey에 의해 modified Pereyra 술기가 소개된 이후 여성요실금 치료의 주도권은 부인과 영역에서 비뇨의학으로 넘어 오게 되었습니다. 1990년대 Ulmsten에 의해 TVT수술이 소개된 후 뛰어난 수술 성적으로 현재 복잡성요실금의 표준 치료로 자리 잡고 있습니다. 그전에 이미 주사치료의 충전물질(urethral bulking agent)이 소개 되었고 다양한 많은 물질들이 개발되었지만 흡수와 이동에 대한 문제를 해결하지 못하고 곁가지에 머물러 있습니다. 30년전 소개된 자가근모세포(adult muscle-derived cells)치료도 아직 임상적으로 상용화 되지 못하고 있고, 케모카인 치료(chemokine therapy)가 세포 치료(cell therapy)를 대신할 수도 있게 되었습니다. 인공요도괄약근 등 이식형 기기(implantable devices)는 환자들의 삶의 질을 높여 주었고 경요도 보툴리누스독소 주입술은 방광확대술(bladder augmentation)의 필요성을 줄여 주고 있습니다. 요실금에 대한 최신의 선구적인 치료는 재생의학과 줄기세포 치료 입니다. 그 기본은 배아줄기세포(embryonic stem cells) 혹은 성체줄기세포(adult stem cells)로 정의될 수 있고 현재는 윤리적인 문제로 성인조직에서 유래된 다능성체세포(somatic multipotent cells)가 세포 치료의 주류가 됩니다. 이러한 치료가 복잡성요실금에 대해서는 외요도괄약근, 방광배뇨근, 신경근전달 및 혈류를 회복시켜 줄 것으로 기대하고 있습니다. 십 수년 이상 여러 다른 종류의 세포들에 대해 연구하였지만 가장 성과가 좋았던 것은 근육유래줄기세포(muscle-derived stem cell)였고 외요도괄약근로 분화하여 요자제(continenence)를 회복하도록 도와 줄 것으로 기대됩니다.

다음은 과민성방광치리에 이용되는 베타3작용제입니다. 1980년대 지방조직에서 베타3작용제가 활성성을 가지는 것을 확인하였습니다. 그후 비만과 당뇨치리에 적용하기 위해 연구하였지만 실패하고 과민성방광 치료에는 성공적인 결과를 가져오게 되었습니다. 1980년대 후반

 OPEN ACCESS



The Association of Korean Urologist
4(1):36-39, 2023
URL: www.urodigest.com

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2023 by The Association of Korean Urologist. All Rights Reserved.

유일한 과민성방광 치료약물은 1975년 미국FDA 승인을 받은 oxybutynin 이었습니다. 1998년 두번째 항무스카린제인 Tolterodine이 미국FDA 승인을 받게 됩니다. 2001년 베타3작용제의 첫번째 화합물질이 연구되었고 일부에서 전 임상효과를 보이게 됩니다. 결국 10여년 후인 2012년 mirabegron이 미국과 유럽에서 허가를 받게 되고 2015년에는 국내에서도 사용할 수 있게 됩니다. 2021년에는 두번째 베타3작용제인 vibegron이 미국에서 사용허가를 받게 되었습니다. 베타3작용제는 방광평활근을 직접 이완시켜 항무스카린제의 부작용인 구갈, 변비, 시야장애, 인지장애 등을 피하게 되어 환자 삶의 질 및 약물내약성을 효과적으로 개선시켰습니다. 뿐만 아니라 기전이 다른 두가지 약물 즉 항무스카린제와 베타3작용제의 병합요법이 과민성방광 치료에 시너지효과를 가져와 비뇨의학 영역에서 새로운 혁신을 만들게 되었습니다. 미국에서 항무스카린제는 내약성 경기장에서 경쟁하고 베타3작용제는 비용 경기장에서 경쟁하는 격이라고 볼 수 있겠습니다.

라틴어로 소시지를 보툴루스(botulus)라고 합니다. 1800년대 초 독일의사 Justinus Kerner가 오염된 소시지에 들어 있는 물질(소시지 독소)을 botulism이라고 명명하였고, 1895년에 벨기에 세균학자 Émile Pierre-Marie van Ermengem 교수가 Clostridium botulinum을 동정하였습니다. 1989년에 미국의 안과의사 Alan Scott이 의학적으로 사시(strabismus)에 최초로 보툴리누스 독소를 사용하였습니다. 비뇨의학적으로는 배뇨근괄약근부조화 치료에 최초로 사용되었고, 방광내 보툴리누스독소 주사 치료는 신경인성방광 환자의 방광과활동성에 먼저 적용되었으며 결국 과민성방광 치료에 사용할 수 있게 되었습니다. 2011년 보툴리누스 독소가 신경인성방광과활동성 치료에 미국 FDA 허가를 받게 되고, 예일대학의 James Rothman교수는 보툴리누스 독소를 이용하여 인체내 소포(vesicle)를 통한 물질 전달을 규명함으로써 2013년 노벨생리의학상을 수상하였습니다. 이러한 발전에도 불구하고 2015년까지 과민성방광 치료를 위한 가이드라인에 보툴리누스독소는 포함되지 못했습니다. 가장 치명적인 독소 중의 하나가 수 백만명의 목숨을 구한다는 것이 어찌 보면 정말 역설적이고 모순적입니다. 전신마취 없이 쉽게 시술이 이루어지고, 부작용은 최소화하면서도 효과는 극대화할 수 있는 치료법입니다. 신경말단에서 아세틸콜린 뿐만 아니라 ATP, substance P도 조절하고 퓨린성 수용체 및 캡사이신(capsaicin) 수용체도 하향조절하는 것으로 밝혀졌습니다. 향후에는 전립선질환, 방광통증과 골반저기능장애(pelvic floor dysfunction)의 치료에도 사용될 것으로 기대됩니다.

아직까지 뚜렷한 약물 및 수술적 치료방법이 없는 하부요로기능장애(lower urinary tract dysfunction)는 저수축성 혹은 무수축성방광입니다. 배뇨시 적절한 배뇨근압을 유지하지 못하거나 최고요속 12-15 ml/sec 미만이면서 이때 배뇨근압이 30-40 cm H₂O미만인 것으로 정의하며 대부분 배뇨 후 많은 잔뇨를 남김으로 문제가 됩니다. 이러한 저수축성, 무수축성 방광이 대상부전 상태로 이르는 데에는 노화, 허혈, 과신전 및 신경병증 등이 원인으로 작용합니다. 표준적인 치료는 기계적 요배출이며 신경조절술도 이용됩니다. 우리는 여전히 이러한 방광의 변화를 되돌이킬 수 있을지, 어떻게 진행될지 예측하지 못하고 있습니다. 현재 저수축성방광에서의 진전은 예전보다 용어를 보다 세분화 혹은 전문화하여 설명하고 있다는 것뿐입니다.

간헐적도뇨의 역사는 아주 오래되었습니다. 많은 의학의 시초와 마찬가지로 3000년전 이집트에서는 이미 파피루스를 이용하여 도뇨하였다는 기록이 있습니다. 2차 세계대전 후 영국의 Guttman교수는 무균간헐적도뇨(sterile intermittent catheterization)의 개념을 정립하여 규칙적으로 방광을 비워주는 것이 중요함을 설파하였습니다. 그 후 미시건대학의 Lapidus교수가 세균이 아니라 방광과팽창이 방광 손상을 야기한다는 것을 밝혀내고 무균조작이 아닌 청결간헐적도뇨(clean intermittent catheterization)로 진정한 혁명을 이룩하였습니다. 뿐만 아니라 환자 교육의 중요성을 인지하고 간헐적도뇨를 환자가 배워서 스스로 할 수 있도록 교육하였습니다. 도뇨를 의료술기에서 환자가 조절할 수 있는 과정으로 바꾸었습니다. 현재 간헐적도뇨에는 대부분 1회용 카테터를 사용하고 있어 자원낭비 및 환경오염 문제가 대두되고 있으며, 재사용카테터 대한 관심이 새롭게 높아지고 있습니다.

요로결석에 대해서는 먼저 내비뇨의학의 발전을 살펴보아야 합니다. 1955년 Goodwin 교수가 최초로 신장집뇨계에 바늘을 찌러 선행성신장조영술(antegrade nephrostogram)을 검사하였고 최초의 신루카테터를 유지하였습니다. 1978년 Smith 교수가 최초로 선행성 혹은 경피적 요관스텐트를 유지하였고, 1980년대에 신장내시경과 골공형요관경이 개발되었습니다. 드디어 1984년 세계내비뇨의학회가 창립되었으며, 현재는 비뇨의학분야 기술의 눈부신 발전을 반영하여 매년 개최되는 학회 이름이 World Congress of Endourology and Uro-Technology로 변경되었습니다. 현재 내비뇨의학 및 그 기구의 발전은 가히 예술적이라고 할 만 합니다. 하지만 요로결석의 재발과 예방에 있어서는 큰 진전이 없습니다. 비만 인구의 증가가 결석 환자 증가의 한 원인이 되지만 아직 비만과 관련된 결석 예방을 위한 공적인 혹은 대정부 차원의 대책은 미국에서도 없는 실정입니다. 체외충격파쇄석기의 발전에 대해 살펴보겠습니다. 독일의 Dornier는 비행기 제조업체로 당시 제트비행기를 개발 중이었습니다. 시험비행 후 비행기동체에서 손상을 발견하였고, 원인으로 비행기동체의 특정부위 즉 과도한 금속피로가 발생한 부위에 충격파가 가해졌을 것이라는 가설을 세웠습니다. 그리고 동일한 충격파를 가할 수 있는 시스템 개발에 착수하였습니다. 결국 이러한 충격파시스템은 요로결석 치료에 사용하게 되었으며, 1980년 독일에서 첫번째 환자가 치료를 받게 되었고 미국에서는 1984년 2월에 첫번째 환자가 치료 받게 되어 현재 가장 주요한 요로결석 치료법으로 자리매김하게 되었습니다. Dornier 쇄석기의 성공으로 비뇨의학 분야에서는 새로운 기술에 대한 태도가 바뀌게 되었고 이것이 향후 비뇨의학 기술 발전을 견인하게 되었다고 보고 있습니다.

전립선비대증의 치료법은 현재 AUA 가이드라인에 나와 있는 것만으로도 34종류 이상입니다. 저에너지 혹은 고에너지 극초단파를 이용한 전립선 열치료, 무선주파수 혹은 간질레이저를 이용한 집중치료, 약물주입치료, 풍선이나 스텐트를 이용한 확장술 등 다양한 치료법이 끊임없이 개발되고 있습니다만 이러한 치료법들이 지속적으로 효과적일지는 좀 더 지켜보아야 합니다. 현재의 전립선 혹은 전립선비대증 연구의 가장 주요한 발전은 야간뇨에 대한 전립선의 누명을 벗겨준 것입니다.

조직공학이나 세포치료를 발전에도 불구하고 여전히 재건 비뇨의학은 이식이나 확대술을 제공해 주는 숙주에 의존하고 있는 실정입니다. 채취된 장기나 조직의 생존은 여전히 해결해야 될 많은 문제점을 안고 있습니다. 아직 재건 수술 분야에서는 최소침습적인 수술의 장점을 활용하지 못하고 있습니다.

3. 결론

1996년 노벨 문학상을 수상한 폴란드 시인 비슬라바 심보르스카의 경구 “새로운 질문으로 이어지지 않는 모든 지식은 빠르게 사라진다”는 명언은 우리에게 시사하는 바가 큼니다. 지난 50여년간 benign urology에서 여전히 각광 받는 것과 한때 우위를 점하다 사라진 것은 무엇인지 살펴보는 것으로 마무리하고자 합니다.

기능성배뇨장애/골반저기능장애(dysfunctional voiding/pelvic floor dysfunction)치료에 이용되던 여성요도확장술은 더 이상 유용하지 않은 것으로 밝혀졌습니다. Credé 배뇨와 베타네콜은 신경학적 병변이 없는 환자에서는 과학적인 이점이 없는 것으로 밝혀졌고, 배뇨 후 잔뇨가 많이 남는 환자에서는 간헐적도뇨로 대체되었습니다. “prostatitis” 혹은 “boggy prostate”로 진단 혹은 정의되던 질환은 현재 남성만성골반통증후군으로 잘 알려져 있고, 이런 환자에서 항생제 오남용 예방을 위해 PSA 검사를 유용하게 이용할 수 있다고 합니다. PSA 수치가 매우 낮다면 전립선에 염증이 없다는 반증이기 때문입니다. 남성요도협착은 의사의 감각이나 경험에 의존하던 메탈사운드를 이용한 요도확장술에서 유도선을 이용한 확장술이나 직시하 시술로 훨씬 안전하고 손상없이 치료할 수 있게 되었습니다. 마찬가지로 남성에서 외래 방광경검사는 경성방광경에서 연성방광경으로 대체되었고 환자는 훨씬 편안한 검사를 받게 되었습니다. 경

요도적전립선절제술도 monopolar 방식에서 bipolar 혹은 훨씬 덜 침습적인 방법으로 바뀌었습니다.

요역동학검사는 배뇨 평가의 주요 부분으로 남아 있습니다. 기계 부품이나 전자장치들은 보다 정확해 졌지만 기본 개념은 전혀 바뀌지 않았습니다. 간헐적도뇨가 정립된 이후 환자의 삶의 질은 크게 개선되었습니다. 레이저는 여러 분야에서 널리 사용되고 있지만 이제 비뇨의학 분야는 레이저와 불가분의 관계에 있습니다. 레이저의 발전으로 연성내시경의 구경은 보다 작아지고 상부요로의 결석과 병변에 쉽게 접근하여 치료할 수 있게 되었습니다. 인공요도괄약근과 팽창형음경보형물은 약간의 개선은 있었지만 대체 불가의 유산으로 우리에게 남아 있습니다.

의학의 선구자들께서는 혁신을 위한 많은 시도들에 실패했지만, 의문을 제기하고 현재의 기술을 개선하려는 소망으로 소위 “norm”을 찾기 위해 현재에도 계속 연구하고 있습니다.

References

1. Patel SR et al., The modern history and evolution of percutaneous nephrolithotomy, J Endourol, 2015
2. Rajamahanty S et al., Flexible ureteroscopy update: indications, instrumentation and technical advances, Indian J Urol, 2008
3. Chaussy CG. ESWL: past, present, and future, J Endourol, 1988
4. Lepor H et al., The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia, Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group, N Engl J Med, 1996
5. McConnell JD et al., The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia, N Engl J Med, 1998
6. Foster HE et al., Surgical management of lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: AUA guideline, J Urol, 2018
7. Stamey TA. Endoscopic suspension of the vesical neck for urinary incontinence, Surg Gynecol Obstet, 1973
8. Atala A et al., Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty, Lancet, 2006
9. Williams JK et al., Cell versus chemokine therapy in a nonhuman primate model of chronic intrinsic urinary sphincter deficiency, J Urol, 2016
10. Colaco M et al., Current concepts of the acontractile bladder, BJU Int, 2018
11. Overholt T et al., Functional genomic analyses of IC/BPS patient subgroups: a pilot study, Can J Urol, 2022
12. Pearle MS et al., American Urological Association. Medical management of kidney stones: AUA guideline, J Urol, 2014
13. Soloway MS et al., Nocturia, Curr Urol Rep, 2016
14. Nickel JC et al., Could sublingual vaccination be a viable option for the prevention of recurrent urinary tract infection in Canada? A systematic review of the current literature and plans for the future, Can Urol Assoc J, 2020