

Donepezil 복용과 연관된 소변실금

김혜윤 · 정태웅* · 구본대

관동대학교 의과대학 명지병원 신경과
비뇨기과*

Address for correspondence

Bon D. Ku, M.D.
Department of Neurology, Myongji Hospital,
697-24 Hwajung-dong, Dukyong-gu, Goyang
412-270, Korea
Tel: +82-31-810-5407
Fax: +82-31-969-0500
E-mail: neurodasan@paran.com

*This study was supported by a grant of the
Korea Health 21 R&D Project, Ministry of
Health & Welfare, Republic of Korea (A050079).

Urinary Incontinence Associated with the Use of Donepezil

Hyeyun Kim, M.D., Tae Yoong Jeong, M.D.*, Bon D. Ku, M.D.

Departments of Neurology and Urology*, Myongji Hospital, Kwandong University College of
Medicine, Goyang, Korea

Peripheral cholinergic side effects of donepezil are mild and transient. We report three cases with urinary incontinence as an adverse effect of the donepezil. Urinary incontinence associated with cholinesterase inhibitor is not uncommon as previously thought. Clinicians should be alert to the possibility of urinary incontinence as an adverse effect of donepezil, especially in the patient with Alzheimer disease and cerebrovascular disease.

Key Words: Donepezil, Urinary incontinence

서 론

콜린에스터라제 억제제(cholinesterase inhibitor, CEI)인 donepezil은 알츠하이머병 및 일부 혈관성 치매환자의 인지기능 개선을 목적으로 널리 사용되고있다[1]. CEI는 입마름, 구역질, 구토, 설사, 불면증, 피로감, 식욕감퇴, 근 경련, 소변실금, 빈뇨 등의 콜린성 부작용을 일으킬 수 있다[1, 2]. 여러 CEI 중 donepezil은 비교적 중추신경계에 선택적, 가역적으로 작용하여 말초성 콜린성 부작용이 심하지 않으며 이러한 부작용도 용량 감량이나 증량 속도를 조절할 경우 소실되는 것이 대체적이다[2]. 저자들은 증후성 뇌졸중이나 뇌허혈이 동반된 알츠하이머병 환자에서 donepezil 복용 후 나타난 소변실금의 특징적 증상을 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

1. 증례 1

79세 남자 환자는 3년 전에 발생한 좌측 뇌교 경색의 이차예 방을 위하여 외래에서 약물투여 중이었다. 환자는 뇌경색 외에 고혈압과 당뇨의 병력이 있었다. 중학교를 졸업하였고 과거에는 농사를 지었으나 현재는 특별히 하는 일이 없었다. 환자의 뇌졸 중 후유 장애는 일상생활에 지장이 없을 정도로 회복되었으나 약 8개월 전부터 기억 장애가 나타나기 시작하였다. 보호자에 의하면 기억력이 점차로 감퇴되어 집안에서 물건을 제대로 찾지

못하는 일이 많아졌으며, 수도꼭지를 잠그지 않는 일이 많아졌고, 최근에는 간간히 사람이 방문한 사실을 잊기도 한다고 하였다. 뇌경색 이후 생긴 발음장애로 말수가 줄기는 했으나 언어생활에 특별한 이상은 없었다. 시공간 능력이 저하되어 지하철역 같은 곳에서 방향감각이 없어 입구를 제대로 찾지 못하는 모습이 관찰 되었다고 한다. 하지만 대소변을 가리는 데는 별다른 문제가 없었다. 신경학적 검사상 경미한 구음장애와 우측 상하지의 Grade IV+의 부전마비, 근긴장도의 증가 및 심부건 반사의 향진이 관찰되었다. Korean version of Mini-mental Status Examination (K-MMSE)는 20/30, Clinical Dementia Rating (CDR) 1의 소견을 보였으며 환자의 신경심리검사(Seoul neuropsychological screening battery, SNSB)에서 기억력과 전두엽 기능 장애의 소견을 보였다. 뇌영상에서 좌측 뇌교경색 및 백질부 허혈성 변화가 관찰되어(Fig. 1A) 증후성 뇌졸중을 동반한 알츠하이머병으로 진단하고 donepezil을 투여하였다. Donepezil의 용량 적정이 끝나 1일 10 mg씩 복용하기 시작한 2개월 후부터 환자는 특이한 소변 증상을 호소하기 시작하였다. 세수를 하려고 수도를 틀어서 물이 나오는 것을 보거나 소리를 들으면 자신도 모르게 소변이 나온다고 하였으며 이러한 현상은 물이 분출되는 호수나 분수대를 볼 때도 나타난다고 하였다. 하지만 대야에 담겨있는 물로 세수를 할 때는 나타나지 않아 보호자가 세숫물을 담아준다고 하였다. 환자의 배뇨기능 평가를 위한 요역동학 검사에서 배뇨자극이 적절히 시작되기 이전에 배뇨가 이루어지는 모습이 보여 제대로 된 검사가 이루어지지 못하였다. 환자는 당시 donepezil외에 aspirin, amlodipine, glimeperide 등의 약물을 복용하고 있었다. 환자의 증상이 donepezil에 의한 콜린성 부작용

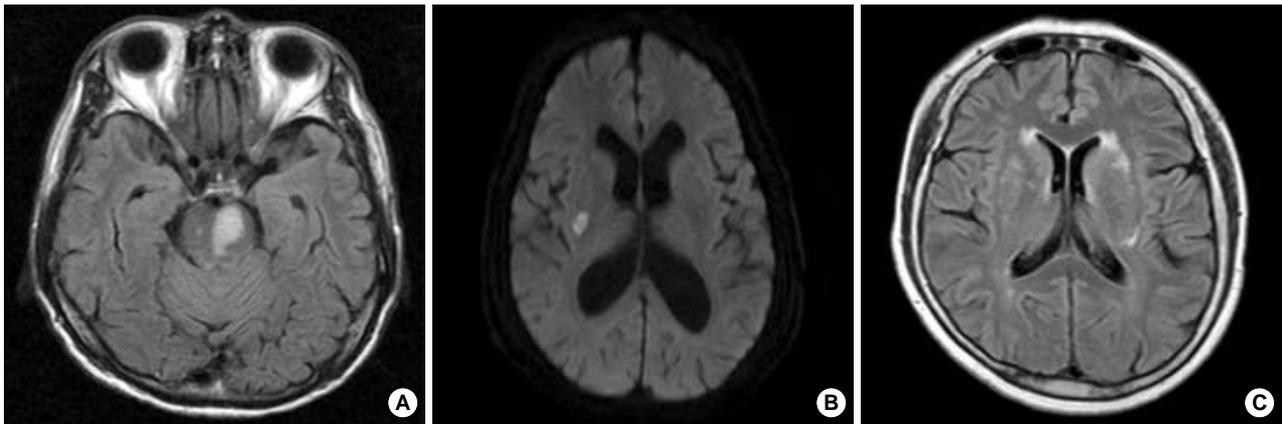


Fig. 1. Brain magnetic resonance imaging (MRI) of patients. (A) FLAIR image of case 1 showed left pontine infarction, (B) Diffusion-weighted image of case 2 showed acute infarction in right basal ganglia, and (C) FLAIR image of case 3 showed multiple chronic ischemic lesions in the both periventricular white matter.

의 가능성을 고려하여 donepezil을 중단한 후 약 1주에 걸쳐 배뇨장애 증상이 호전되어 더 이상의 소변실금 현상은 관찰되지 않았다. 3개월 후 다시 실시한 요역동학 검사에서 환자는 검사를 수행할 수 있었으며 처음으로 요의를 느끼는 방광의 용량은 207 cc, 처음으로 절박뇨를 느끼는 순간은 264 cc로 정상범주였으나 방광용적 267 cc를 넘어가며 급격한 소변 유출이 관찰되어 비역제성 신경인성 방광으로 진단되었다.

2. 증례 2

뇌경색의 이차예방을 위한 약물 투여를 받던 73세 여자 환자가 약 8개월 전부터 시작된 기억력 저하를 호소하였다. 환자는 약 5년 전부터 고혈압과 당뇨의 진단을 받고 약물을 복용하던 중 1년 전 뇌경색이 발생하였다. 뇌경색은 우측 기저핵과 피질하의 백질부위에 걸쳐 있었으며(Fig. 1B), 당시 발생한 경미한 좌측부전마비 및 구음장애는 서서히 회복되어 일상생활에 지장이 없었다. 환자의 기억장에는 몇 주 전에 있었던 중요한 내용을 회상하는데 어려움이 있었으며 특히 남편에게 돈을 받고도 받은 사실을 기억하지 못하여 남편과 마찰을 빚기도 하였다. 사소한 약속을 잊고 지키지 못하는 경우도 있으며 사물의 이름이 빨리 생각나지 못하여 얼버무린 경우가 간혹 있었다고 하였다. 뇌경색 이후 멀리까지 나가는 경우가 없으며 말수가 부쩍 적어지고 감정의 폭이 커졌다고 하였다. 하지만 대소변을 가리는 데는 문제가 없었고 간단한 집안일은 하였으나 외부 일은 전혀 하지 못한다고 하였다.

신경학적 검사상 시간에 대한 지남력이 저하되어 있었으며 다소 느린 반응을 보였다. 좌측 상하지의 부전마비는 Grade IV+이며 좌측 상하지의 근긴장도 및 심부건반사의 증가가 관찰되었다. 우측 상지에서는 경미한 본태성 떨림이 관찰되었다. 학력은 초등학교를 졸업하였다. 환자의 K-MMSE는 21/30, CDR 1의 소견을 보였다.

환자는 증후성 뇌졸증을 가진 알츠하이머병으로 진단하였고 donepezil을 추가 하였다. 환자는 donepezil을 1일 5 mg 복용 후 입이 마르고 발음이 제대로 되지 않는 구음장애가 있어 다시 2.5 mg부터 10 mg까지 서서히 증량하였으며 이때 초기에 관찰되던 구음장애는 나타나지 않았다. Donepezil을 1일 10 mg 복용 3개월 후 환자는 빈뇨 및 소변실금을 호소하기 시작하였다. 환자는 당시 donepezil과 aspirin, ramipril, metformine 등의 약물을 복용하고 있었으며 donepezil 중단 후 배뇨장애 및 소변실금은 소실되었다. 환자의 배뇨 기능에 대한 평가는 실시하지 못하였다.

3. 증례 3

86세 여자 환자가 농약 과복용에 의한 약물중독 치료 후 평소에 있던 기억력저하 및 행동장애의 평가를 위하여 신경과에 전과 되었다. 환자는 평소에 기억장애가 있어 같은 말을 반복하는 경향이 있었으며 방향감각이 심하게 저하되어 있어 멀리 나가지 못하고 집안에서만 지낸다고 하였다. 전과 당시 시행한 신경학적 검사상 시간 및 장소에 대한 지남력 저하가 관찰되었으며 얼굴 표정이 전반적으로 굳은 가면얼굴(masked face)의 모습을 보였다. 안구운동 시 상방주시의 제한 및 양측 상하지의 근긴장도가 증가되어 있었다. 당시 시행한 K-MMSE는 16/30, CDR 2였으며 신경심리검사 결과 두드러진 전두엽 기능장애와 기억력 저하의 소견을 보였다. 뇌영상에서 전반적인 뇌의 위축과 뇌실주변 백질 변성이 관찰되어(Fig. 1C) 뇌허혈이 동반된 알츠하이머병으로 진단하여 donepezil을 추가 하였다. 환자는 donepezil 용량적으로 1일 10 mg씩 복용한 3개월 후부터 빈뇨, 절박뇨 및 소변실금을 호소하였다. 보호자의 진술에 의하면 환자의 잦은 소변실금은 빈뇨를 동반하는 형태로 나타났으며 미처 화장실에 도착하기 전에 소변이 나오는 양상이었다. 이러한 배뇨장애의 증상은 당시 환자가 복용하던 약물인 aspirin, ginkgo biloba extract,

donepezil 중 donepezil의 복용을 자가로 중단한 후 호전되었다. 이후 donepezil을 감량하여 다시 사용하였으나 복용 후 다시 유사한 배뇨장애 증상을 보여 중단하였으며 그 후 소변실금을 비롯한 배뇨장애 증상은 사라졌다.

고 찰

현재 치매환자의 인지장애 개선에 가장 효과적인 약물은 콜린 에스터라제의 기능을 저해하여 중추신경계 내의 아세틸콜린의 분해를 억제하는 방법이다[1]. Donepezil의 중추신경계에 선택성에 대해서 다소의 논란이 있지만 중추신경계에 선택적이며 가역적이라는 것이 대체적이다[3, 4].

Donepezil의 부작용으로는 말초성 콜린성 부작용 외에 추체의로 증상, 공격성, 불안장애, 비정상적인 꿈 등의 중추성 부작용 및 증후성 동서맥과 같은 심혈관계 부작용이 보고되고 있다[5, 6]. 국내에서는 donepezil 복용 후 발생한 일시적인 구음장애에 대한 보고가 있었다[7]. 두 번째 환자에서도 일시적인 구음장애가 있었으나 저용량부터 서서히 증량한 후에는 없어졌으며 이는 기존의 보고와 비슷한 임상양상을 보였다.

Donepezil이 비뇨기계 기능 및 증상에 미치는 영향에 대한 연구는 매우 제한적으로 이루어졌다. 8명의 알츠하이머병 환자를 대상으로 한 donepezil 투여 후의 요역동학의 변화를 본 연구에서는 8명 중 7명에서 소변증상이 나타났으며 그 중 5명에서 배뇨근의 과긴장에 의한 긴급뇨와 소변실금이 관찰되었다[8]. Donepezil 복용 후 소변실금이 나타난 알츠하이머병 환자에 대한 보고에서 소변실금은 donepezil과 용량 반응 관계가 있는 일시적인 부작용이라고 하였다[9]. 우리 환자에서는 모두 용량적정 후 10 mg에서 소변실금이 나타나기 시작하였으나 소변실금이 일시적인 현상은 아니었다. 알츠하이머병을 가진 다운증후군 환자에서 donepezil 치료 4개월 후에 지속적인 소변실금이 나타난 2명의 환자에 대한 보고는 소변실금 증상과 동시에 인지기능도 악화되어 donepezil 중단 후 소변실금 소견이 사라지며 기억력도 이전 수준을 회복하였다[10]. 이러한 소변실금 증상의 지속성이 차이가 나는 이유는 확실하지는 않지만 아마도 기존의 연구가 입원 환자를 대상으로 실시한 것으로 저절로 호전된 환자의 소변실금을 좀더 민감하게 알아낼 수 있었던 것에 반하여 본 연구에서는 일시적인 소변실금을 가졌던 외래 환자의 경우는 보고되지 않았을 가능성이 있다. 또 우리 환자의 경우 알츠하이머병에 증후성 뇌경색 및 뇌허혈이 동반된 경우로 기존에 존재하는 뇌병변이 소변실금의 지속성에 영향을 주었을 가능성이 크다. 특히 첫 번째 환자는 배뇨중추인 뇌교에 경색이 있어 특징적인 소변실금 증상을 나타냈을 뿐만 아니라 증상 호전 후에도 요역동학 검사에서 지속적인 비역제성 신경인성 방광의 소견을 보였다.

배뇨 시 방광의 무스카린성 콜린성 수용체 자극에 의해 배뇨가 일어나며, 이때 방광의 배뇨근은 자극되고, 방광 목은 이완

된다. 반대로, 소변의 저장 시에는 니코틴성 콜린성 수용체의 자극을 통한 외괄약근의 수축이 일어난다. CEI는 신경근 접합부에서 아세틸 콜린의 양을 증가시켜 방광 근육의 흥분성을 증가시키고 방광 근육의 지속적인 수축이나 경련을 일으켜 소변실금을 일으키는 것으로 알려져 있다[1, 2]. 이러한 부작용은 donepezil뿐만 아니라 rivastigmine 등의 다른 CEI에서도 보고되고 있으며[3], CEI에 의한 소변실금은 경미하거나 일시적인 경우까지 고려한다면 생각보다 드물지 않을 것으로 생각된다.

아직까지 CEI에 의한 소변실금에서 CEI 투약을 지속할 것인가에 대해서는 적절한 지표는 없으나 일부의 소규모 연구에서 CEI가 방광기능을 크게 저해하지 않을 경우 CEI와 콜린성 길항제를 동시에 투여하거나 적은 용량의 donepezil을 투여하는 것을 추천하였다[3]. 하지만 우리 환자에서는 donepezil을 비롯한 다른 CEI를 다시 사용하지는 않았다. 그 이유는 첫 번째 환자의 경우 donepezil 복용 중단 후 소변실금은 사라졌으나 배뇨중추에 뇌경색이 있으며 소변역동학 검사에서 지속적인 배뇨기능장애가 관찰되었고, 세 번째 환자에서는 저용량으로 donepezil을 다시 투여하여도 비슷한 소변실금이 관찰되었기 때문이다.

우리 환자에서 소변실금이 나타났을 때와 호전된 후에 각각 요역동학 검사를 실시하여 객관적인 소변 실금의 정도 및 호전 정도를 제시하지 못한 점이 본 증례의 제한점으로 생각된다. 최근에 CEI가 알츠하이머병뿐만 아니라 일부 혈관성 치매까지 사용범위가 확대되어 뇌졸중에 의한 배뇨장애가 동반된 환자에서 이러한 약물을 사용할 경우에 배뇨장애를 일으킬 수 있다는 점을 주의하여야 한다.

참고문헌

1. Inglis F. The tolerability and safety of cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia. *Int J Clin Pract Suppl* 2002; 127: 45-63.
2. Dunn NR, Pearce GL, Shakir SA. Adverse effects associated with the use of donepezil in general practice in England. *J Psychopharmacol* 2000; 14: 406-8.
3. Siegler EL, Reidenberg M. Treatment of urinary incontinence with anticholinergics in patients taking cholinesterase inhibitors for dementia. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 484-8.
4. Toshio N, Shigeki M, Xilong Z, William M, Jay ZY. Mechanisms of Action of Cognitive Enhancers on Neuroreceptors. *Biol. Pharm. Bull* 2004; 27: 1701-6
5. Liu HC, Lin SK, Sung SM. Extrapyramidal side-effect due to drug combination of risperidone and donepezil. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 56: 479.
6. Calvo-Romero JM, Ramos-Salado JL. Symptomatic sinus bradycardia associated with donepezil. *Rev Neurol* 1999; 28: 1070-2.
7. Jung S, Baik JS. Dysarthria after Donepezil. *J Korean Neurol Assoc* 2001; 19: 170-2.

8. Sakakibara R, Uchiyama T, Yoshiyama M, Yamanishi T, Hattori T. *Preliminary communication: urodynamic assessment of donepezil hydrochloride in patients with Alzheimer's disease. Neurourol Urodyn* 2005; 24: 273-5.
9. Hashimoto M, Imamura T, Tanimukai S, Kazui H, Mori E. *Urinary incontinence: an unrecognized adverse effect with donepezil. Lancet* 2000; 356: 568.
10. Hemingway-Eltomey JM, Lerner AJ. *Adverse effects of donepezil in treating Alzheimer's disease associated with Down's syndrome. Am J Psychiatry* 1999; 156: 1470.