

어린이의 일차성 단일 증상성 야뇨증에서 Imipramine과 Desmopressin 복합 약물치료의 효과 및 안전성

영남대학교 의과대학 소아과학교실¹, 영남대학교 의과대학 예방의학교실²
경북대학교 의과대학 소아과학교실³, 건국대학교 의과대학 소아과학교실⁴, 일산병원 소아과⁵
청주 성모병원 소아과⁶, 연세대학교 원주의과대학 소아과학교실⁷, 울산대학교 의과대학 소아과학교실⁸
아주대학교 의과대학 소아과학교실⁹, 고려대학교 의과대학 소아과학교실¹⁰
가톨릭의대 대전성모병원 소아과¹¹, 전북대학교 의과대학 소아과학교실¹²
이화여자대학교 의과대학 소아과학교실¹³, 전주 예수병원 소아과¹⁴, 연세대학교 의과대학 소아과학교실¹⁵
한림대학교 춘천성심병원 소아과¹⁶, 대구 파티마 소아과¹⁷
인제대학교 의과대학 소아과학교실¹⁸, 충북대학교 의과대학 소아과학교실¹⁹

박용훈¹ · 여지현¹ · 최정연¹ · 정효석¹ · 이경수² · 고철우³ · 김교순⁴ · 김기혁⁵
김정수⁶ · 남궁미경⁷ · 박영서⁸ · 배기수⁹ · 유기환¹⁰ · 이경일¹¹ · 이대열¹²
이승주¹³ · 이오경¹⁴ · 이재승¹⁵ · 이홍진¹⁶ · 정승희¹⁷ · 정우영¹⁸ · 하태선¹⁹

= Abstract =

Efficacy and Safety during the Combination Therapy of Imipramine and Desmopressin in Primary Monosymptomatic Nocturnal Enuresis

Yong Hoon Park, M.D.¹, Ji Hyun Yeo, M.D.¹, Jung Youn Choi, M.D.¹, Hyo Seok Chung, M.D.¹,
Kyung Soo Lee, M.D.², Cheol Woo Ko, M.D.³, Kyo Sun Kim, M.D.⁴, Kee Hyuk Kim, M.D.⁵
Jung Soe Kim, M.D.⁶, Mee Kyung Namgoong, M.D.⁷, Young Seo Park, M.D.⁸, Ki Soo Pai, M.D.⁹
Kee Hwan Yoo, M.D.¹⁰, Kyung Yil Lee, M.D.¹¹, Dae Yeol Lee, M.D.¹², Seung Joo Lee, M.D.¹³
Oh Kyung Lee, M.D.¹⁴, Jae Seung Lee, M.D.¹⁵, Hong Jun Lee, M.D.¹⁶, Seung Hee Jung, M.D.¹⁷
Woo Yeong Chung, M.D.¹⁸ and Tae-Sun Ha, M.D.¹⁹

*Department of Pediatrics¹, Preventive Medicine², College of Medicine
Yeungnam University, Daegu, Korea*

Department of Pediatrics³, Kyungpook National University Hospital, Daegu, Korea

Department of Pediatrics⁴, College of Medicine, KonKuk University, Seoul, Korea

Department of Pediatrics⁵, NHIC Ilsan Hospital, Koyang, Korea

Department of Pediatrics⁶, Cheong Ju St. Mary's Hospital, Cheong Ju, Korea

Department of Pediatrics⁷, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

Department of Pediatrics⁸, Asan Medical Center

University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Department of Pediatrics⁹, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Department of Pediatrics¹⁰, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Department of Pediatrics¹¹, The Catholic University of Korea, College of Medicine, Seoul, Korea

Department of Pediatrics¹², Chonbuk National University College of Medicine, Jeonju, Korea

Department of Pediatrics¹³, College of Medicine Ewha Womans University, Seoul, Korea

Department of Pediatrics¹⁴, Presbyterian Medical Center, Chonju, Korea

접수 : 2004년 5월 4일, 승인 : 2004년 8월 31일

책임저자 : 박용훈, 대구시 남구 대명동 317-1 영남대학교 의과대학 소아과학교실

Tel : 053)620-3532 Fax : 053)629-2252 E-mail : yhpark@med.yu.ac.kr

Department of Pediatrics¹⁵, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea
Department of Pediatrics¹⁶, Hallym University, College of Medicine, Chuncheon, Korea
Department of Pediatrics¹⁷, Fatima Hospital, Daegu, Korea
Department of Pediatrics¹⁸, Inje University College of Medicine, Pusan, Korea
Department of Pediatrics¹⁹, Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju, Korea

Purpose : Nocturnal enuresis is a common disorder. Tricyclic antidepressant and desmopressin have been accepted pharmacological treatment for this disorder. We conducted a cooperative study to investigate the efficacy and adverse reactions of imipramine, desmopressin and combination treatment in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis(PMNE).

Methods : Data from a large multicenter study were analysed. In the period of 8 months in 2002, the study comprised of 168 children(78 boys and 90 girls, 5 to 15 years old) with PMNE for imipramine, desmopressin or combination treatment. Before treatment a history, physical examination and laboratory tests were performed and the children were observed for 2 weeks. Response rate, adverse reactions and enuresis episodes after stopping drug administration were evaluated after 12-weeks of imipramine, desmopressin or combination of both.

Results : After 4 weeks, the frequency of bed wetting in all treated patients decreased during treatment significantly. Even though a 30-50% reduction in the number of wet nights were 68.6%, 74.4% and 86.1% during 12 weeks treatment by imipramine, desmopressin and both of them respectively, there was no significant difference between them. The most common adverse reaction was decreased appetite from imipramine administration. But no serious drug-related adverse events were reported.

Conclusion : Efficacy of the combination therapy of imipramine and desmopressin in PMNE appears not to be better than either drug alone. It is necessary to pay attention on account of adverse reactions during imipramine treatment even though imipramine and desmopressin were generally well tolerated. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2004;8:129-137)

Key Words : Primary monosymptomatic nocturnal enuresis, Imipramine, Desmopressin, Combination therapy

서 론

야뇨증이란 배뇨조절이 가능한 연령에서 야간에 소변을 가리지 못하는 경우를 말한다. 이들의 발병 양상과 증세에 따라 일차성과 이차성 또는 단일증상성과 다증상성으로도 분류하는데 이는 치료에도 중요한 길잡이가 될 수 있다. 일차성 야뇨증이란 태어나서 지속적으로 소변을 가리지 못하는 경우이고, 이차성 야뇨증이란 일단 어느 시점에서 소변을 가리다가 소변을 가린지 적어도 6개월 내지 1년이 지난 뒤 다시 야뇨증 증상이 나타나는 경우를 말한다. 또한 주간 빈뇨, 절박

뇨, 요실금이나 주간성 야뇨증 등의 동반하는 증상이 있는 다증상성 야뇨증과 야간성 유뇨증만 있는 단일증상성 야뇨증으로도 분류할 수 있다 [1].

야뇨증의 원인은 확실하게 밝혀지진 않았지만 유전적 요인, 야간 다뇨와 방광의 용적 불일치, 수면시 각성장애, 사회 정신적 요인 그리고 자율 신경계 이상 등의 다양한 원인이 복합적으로 관여하는 것으로 생각되고 있다[2, 3].

소아에서 야뇨증은 흔한 질환으로서 5세 소아의 15-20%에서 발생하지만 매년 15% 정도의 자연 치유율을 보이기 때문에 성장기 아동의 일시적인 증상이지 질병은 아니라고 여겨지기도 하

였다. 그러나 성인이 되어서도 지속될 수 있고 그대로 방치 할 경우 자신감 결여, 행동 장애, 학교 및 사회생활 적응 장애 등의 심리적 문제를 야기 할 수 있으므로 원인 분석을 통한 적극적인 치료가 중요하다는 것이 사실이다[4].

야뇨증의 원인이 다양한 만큼 야뇨증의 치료도 행동요법, 조건화요법이나 약물요법 등 여러 가지 치료법이 시도되고 있으며 이 중 약물요법은 빠르고 좋은 치료효과를 나타내기 때문에 선호하는 치료 방법이지만 그 효과가 매우 다양하고 때로는 약물에 의한 부작용으로 인해 사용이 어렵게 되는 경우도 있다. 종래에는 항우울제인 imipramine을 주로 사용하였으나 부작용과 약물의 중독성 재발이 많다는 단점이 있다. 야뇨증 환자에서 야간의 vasopressin의 증가가 나타나지 않아서 야간 요량이 증가하여 야뇨증이 나타난다는 연구 결과에 의해 근래에는 desmopressin의 사용빈도가 늘고 있다[5,6].

약물의 부작용이 없고 보다 나은 치료 효과를 기대하여 약물치료의 복합요법이 소개되어 사용되고 있지만 아직 체계적인 연구 결과가 거의 없어, 저자들은 우리나라에서 흔히 사용되고 있는 imipramine과 desmopressin 단독요법과 imipramine와 desmopressin 복합약물요법을 하였을 때의 치료효과와 안정성을 비교 평가하여 보다 나은 야뇨증 치료 방법을 제시하고자 하였다.

대상 및 방법

연구는 비교 임상시험으로서 12주간 치료, 치료 후 1개월간 단기간 경과 관찰, 다기관 공동, 무작위 배정, 공개, 비교시험을 원칙으로 하여 전국 18개 병원에서 실시되었다.

2002년 4월부터 2002년 12월까지 병원에 내원한 5-15세 사이의 환자로서 다음의 8가지 조건을 만족하는 168명을 대상으로 조사를 하였다.

1. 일차성, 단일증상성 야뇨증
2. 주 2회 이상 야뇨증

3. 연령은 5-15세
4. 비뇨기과적인 이상이 없다.
5. 정신적 또는 신경학적인 이상이 없다.
6. 내분비 질환이 없다.
7. 최근 2개월 동안 야뇨증 약물치료를 받지 않은 환자
8. 부모의 동의를 받은 경우

상기 조건을 만족하는 환자들을 무작위로 imipramine 단독투여군(52명), desmopressin 단독투여군(73명)과 imipramine와 desmopressin 복합투여군(43명)의 3군으로 나누었다. 약물 투여 방법은 imipramine은 5-10세 사이의 환자는 초기 용량을 25 mg, 11-15세 사이의 환자는 50 mg을 자기전 1회 투여하였다. 2주 후 증세 호전이 있을 경우는 초기 용량을 유지하였으나, 증세 호전이 없을 경우는 각각 37.5 mg과 75 mg으로 증량하였다. Desmopressin은 초기 용량을 연령에 관계없이 0.2 mg을 역시 자기 전에 1회 투여하였으며, 2주 후 증세 호전이 있을 경우 역시 초기용량을 유지하고, 증세 호전이 없을 경우는 0.4 mg으로 증량하였다. 증세의 호전은 이전에 비교하여 야뇨의 횟수가 30-50%가 감소되었을 때로 정의하였다. 약물 투여 12주 후에는 투여량을 1/2로 감량하여 2주간 투여한 후 중단하였다.

모든 환아들은 약물 투여전 필요한 신체 검사와 기초 검사(소변검사, 혈액 검사, 신장 초음파)를 실시하고, 2주 동안 야뇨일지를 작성하는 관찰 기간을 두어 투약전의 야뇨증 상황을 파악하도록 하였다.

투약기간 동안의 순응도는 실제 투약 횟수를 총 투약하여야 하는 횟수로 나눈 값으로 확인하였다.

투약 후 2주, 4주, 8주와 12주에 외래를 방문하도록 하여 환자의 야뇨 횟수와 부작용에 관하여 설문지를 사용한 조사를 하여 치료 효과를 판정하였으며 약물투여 중단 후 1개월 후 야뇨증 빈도를 확인하였다.

사용 약물의 부작용은 객관성을 높이기 위하여

복수 응답이 가능한 설문지를 사용하여 '구역질, 입이 마른다, 입맛이 떨어진다, 배가 아프다, 쉽게 피곤하다, 얼굴이 화끈거린다, 신경질적이다, 잠을 설친다, 두통, 졸도, 경련, 기타' 등 증상에 대한 부작용의 정도를 평가하도록 정하였다.

통계 처리는 Chi-Square tests와 ANOVA를 사용되었으며 유의 수준은 P -value<0.05로 하였다.

결 과

대상 환아들은 남녀 각각 78명과 90명이었으며, 5-10세가 119명이고 11-15세는 49명으로 어린 나이가 더 많았다. 투약전 혈액검사에서 sodium, potassium, BUN과 creatinine치는 세 군 사이에 유의한 차이가 없이 정상범위에 있었다(Table 1)

치료 종료 시점인 12주까지의 순응도는 무응답을 제외한 총 90명 중 imipramine 단독투여군(34명), desmopressin 단독투여군(34명)과 imipramine와 desmopressin 복합투여군(22명)은 각각 92%, 96%과 97%로 세 군 모두에서 높았으며 각군 사이의 유의한 차이는 없었다.

치료 시작 4주 이후부터 모든 군에서 치료시작 이전의 야뇨 횟수에 비해 치료 종료 12주 이후의 야뇨 횟수는 imipramine 단독투여군에서는 주당 6.1에서 1.4회, desmopressin 단독투여군은 5.1회에서 1.3회 그리고 imipramine와 desmopressin 복합투여군에서는 5.5회에서 1.0회로 유의하게 감소하였다(Fig. 1, P <0.05). 그리고 치료 종료시의 치료율은 각각 68.6%, 74.4%와 86.1%

로서 imipramine와 desmopressin 복합투여군의 치료율이 가장 높았으나 통계학적인 차이는 없었다. 치료 종료 후 4주가 지난 시점의 야뇨증 빈도가 imipramine 단독투여군은 주당 1.9회, desmopressin 단독투여군은 1.3회이고 imipramine와 desmopressin 복합투여군은 1.0회로 세 군 사이에는 유의한 차이가 없었다(Table 2).

약물에 의한 부작용은 imipramine 단독투여군 20명, desmopressin 단독투여군은 12명, imipramine과 desmopressin 복합투여군 13명으로 총 45례에서 나타났는데 imipramine 투여로 인한 식욕 감퇴가 가장 많았다. 특히 imipramine 투여군에서 부작용 발생 빈도가 유의하게 많았다(Table 3, P <0.05).

고 찰

야뇨증은 소아에서 흔하며 나이에 따라 그 빈

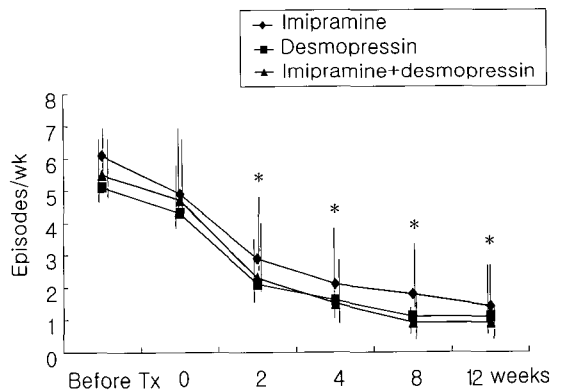


Fig. 1. Changes of enuresis episodes during drug therapy for nocturnal enuresis. * P <0.05, compared with before treatment.

Table 1. Laboratory Findings before Drug Therapy for Nocturnal Enuresis

	Imipramine	Desmopressin	Imipramine+Desmopressin	P -value
Serum sodium (mEq/dL)	140.2±3.2	140.2±2.7	136.7±2.6	0.890
Serum potassium (mEq/dL)	4.2±0.4	4.2±0.3	4.4±1.5	0.439
BUN	11.6±2.9	12.0±3.1	11.7±3.0	0.652
Serum creatinine (mg/dL)	0.5±0.1	0.6±0.2	0.6±0.1	0.095

Table 2. The Number of Enuretic Episodes During and 4 Weeks after Drug Therapy for Nocturnal Enuresis

Group	Frequency of enuresis episodes						
	Before tx.	0	2	4	8	12	18
Imipramine	6.1±1.3	4.9±2.0	2.9±2.2*	2.1±2.1*	1.8±1.8*	1.4±1.7*	1.9±2.2*
Desmopressin	5.1±1.7	4.3±1.8	2.1±1.7*	1.6±1.5*	1.2±1.0*	1.1±1.7*	1.3±1.5*
Imipramine + Desmopressin	5.5±1.6	4.7±2.2	2.3±2.4*	1.5±1.9*	0.9±1.3*	0.9±1.2*	1.0±1.0*

P<0.05 : compared with before treatment

Table 3. Adverse Reactions During Imipramine, Desmopressin, and Imipramine with Desmopressin Administration for Nocturnal Enuresis

	Imipramine (n=52)	Desmopressin (n=73)	Imipramine + Desmopressin (n=43)
Nausea	3	0	1
Dry mouth	2	2	2
Decreased appetite	19*	3	9
Abdominal pain	4	2	1
Easy fatigue	1	1	2
Facial flushing	0	2	0
Nervousness	2	1	0
Sleep disturbance	4	3	4
Headache	4	4	2
Others	2	0	0
Total	41	18	20

**P*<0.05 : compared with other groups

도가 감소하기 때문에 정상 발육의 한 과정으로 여겨지기도 하였다. 그러나 최근 사회적 환경이 점차 바뀌면서 야뇨증이 정신과적 이상을 증가시킨다고 한다. 야뇨증이 자존심에 손상을 주어 분노, 변덕스럽고, 수줍어하고, 안절부절하지 못하는 등의 행동 문제를 유발한다. 집을 떠나 잠을 자게 되는 것을 두려워하며 뿐만 아니라 다른 사회생활 즉 학교 혹은 단체 생활에서도 소극적 자세를 취하며 학동기 시절에 자신감이 결여된 체 지내게 되어 궁극적으로 볼 때 행동장애, 적응장애, 성격 장애 등 정신적 문제와 사회적 문제를 가지게 된다. 뿐만 아니라 가족들에게도 많은 정신적인 억압과 많은 세탁을 해야 하는 부담을 주게 된다. 이런 여러 문제들은 야뇨증이 제대로 치료되면 아이들이 행복감과 자신감을 되찾으며

가족들도 스트레스에서 해방되기 때문에 치료의 필요성이 강조되고 있다[7].

치료를 성공적으로 하려면 아이의 치료에 대한 동기 유발과 가족들의 협조를 얻도록 하는 것이 무엇보다 중요하다. 배뇨조절이 가능한 5-6세부터 야뇨증 치료를 일찍 시작하는 것이 바람직하다[4].

야뇨증의 치료로는 행동요법, 조건화요법과 약물요법 등이 있다. 행동요법으로는 환자의 치료 동기를 유발하기 위하여 야뇨일지나 환아가 소변을 가리면 칭찬해주어 책임의식을 갖게 하는 방법 외에도 음식물과 음료수의 조절도 치료 이전에 바꾸어 주는 것이 중요하다. 저녁시간의 수분 섭취와 유제품, 초콜릿, 감귤 주스, 커피, 차, 콜라 등 이뇨 작용을 가진 음료수 등을 제한하고

낮 동안 소변 오래 참기 등의 방광 훈련법이 있다. 그리고 야뇨증은 치료될 수 있다는 확신을 가지도록 하는 것이 중요하다. 기능성 방광용적이 감소되어 있는 환아를 위하여 방광용적을 늘이거나 배뇨 반사를 성숙시키기 위한 여러 가지 방광훈련 방법이 있지만 실제로 적용하기가 쉽지 않고 효과도 매우 유동적이다[8]. 조건화요법의 대표적인 것으로는 야간 경보기인데 작용 기전은 아직 분명하지 않지만 방광이 가득 찰 때 소변을 누기 전에 깨어나도록 하는 상황을 훈련하는 것으로 알려져 있다. 그 외에 조건 반사를 이용하여 기능성 방광 용적과 vasopressin의 야간 분비를 증가시켜 경보기가 안 울려도 방광 충만감을 느껴 스스로 소변을 보게 하는 효과가 있다고 한다. 그러나 경보기는 시행할 때 번거롭고 만족스런 결과가 나타날 때까지 오래 걸린다는 단점이 있지만 치료 성공률이 40-70% 정도로 높고 재발율이 낮다는 장점이 있다[9].

야뇨증의 약물요법은 역사적으로는 오래되었지만 근래에는 항우울제, anticholinergic 제제와 항이뇨제 등이 주로 사용되고 있다. 약물요법은 치료 효과가 비교적 단기간에 나타나며 사용하기가 용이하다는 장점을 가지고 있어 보편적으로 많이 사용되고 있다. 그러나 약물에 의한 부작용과 높은 재발율이 사용에 제한점으로 남아있다. Imipramine은 삼환계 항우울제로서 1960년대 MacLean에 의해 소아 야뇨증에 처음 사용된 이후 현재까지도 가장 흔히 사용되어 왔다[10]. 작용 기전은 잘 알려져 있지 않지만 중추 신경계를 자극하여 수면 후기 REM 수면의 깊이를 알게 하여 수면에 각성도를 높여 배뇨감에 민감해지게 하며 방광에 대한 직접적 항콜린성 작용이 있어 방광 용적을 증가시키며 교감 신경 자극에 의해 근위 세뇨관에서 수분과 전해질 재흡수 증가 및 집합관에서 요소제거 증가로 요 삼투질 배설의 감소를 일으키는 것으로 알려져 있다[11, 12]. 부작용은 흔하지 않지만 신경질적, 수면장애, 위장관 장애, 경련, 불안감과 졸도 등이 나타나므로

적어도 5세 이전에는 사용하지 않는 것이 좋다. 그러나 이런 증상은 약을 계속 사용하거나 감량을 하는 도중에 없어진다[1, 2, 13]. 그러나 때로는 심각한 부작용이 나타나거나, 더욱이 과량을 복용한 경우에는 치명적인 부작용이 나타날 수 있기 때문에 사용을 하지 않는 나라도 많다. 투약 초기에는 60-70%에서 치료효과가 나타나지만 치료가 지속되면 효과가 점차 떨어지고 치료를 중단하면 약 60%에서 재발한다. 재발율이 높아 장기간 치유되는 경우는 약 25% 정도이다[14]. 재발하는 경우에 다시 사용하더라도 잘 반응하지 않으며, 치료 효과는 치료를 계속하면서 대개 떨어지는 경향이 있다. 갑자기 중단하게 되면 재발하는 경향이 많으므로 서서히 감량하거나 투여 횟수를 줄여 나가야 하는 것을 환자에게 미리 이해시켜야 한다. 본 연구에서는 약물 투여 종료시 68.6%에서 치료 효과를 나타내었다. 그리고 90명 중 20명에서 여러 가지 부작용들이 41례에서 나타났는데 대부분이 경한 식욕부진이었고 그 외에 복통, 두통과 수면장애 등이 있었으나 약물투여를 중단해야 하는 경우는 없었다.

Desmopressin은 뇌하수체 후엽에서 분비되는 항이뇨호르몬 arginine vasopressin과 구조적으로 유사한 합성 폴리펩타이드로서 주로 뇨붕증 환자의 치료를 위하여 강력한 항이뇨제로 사용되어 왔다. 최근 야뇨증 환자에서 정상인과는 달리 수면 중에 항이뇨호르몬의 분비가 증가하지 않는 것이 야뇨증의 중요한 한 원인이라고 알려진 후, 치료의 효과가 빠르고 부작용이 매우 적은 새로운 치료약물로 각광받고 있다[15]. 그러나 다른 약물에 비해 치료비의 부담이 많다. 대부분 치료 시작한 후 첫 2주내에 효과가 나타나며, 3-6개월 정도 사용하여 증세가 좋아진 다음 감량한다. Desmopressin에 의한 부작용은 거의 없지만 일시적인 두통, 오심, 홍조와 경한 복통이 나타날 수 있다. 매우 드물지만 수분의 과부하로 저나트륨혈증이 생길 수 있어 자기 1-2시간 전이 되면 그 이후의 수분 섭취를 중단하는 것이 매우 중요

하다. 특히 수분-전해질 장애가 있는 경우에는 사용을 신중히 하여야 한다[15]. 야뇨증의 빈도가 10-91% 감소한다고 보고되고 있으며, 투여량을 늘이고 장기간 치료하면 반응도가 더 좋아진다[16]. 단일증상성 야뇨증에서 치료 효과가 더 좋으며 야뇨경보기를 같이 사용하면 치료 성적이 더 좋아진다는 보고들이 있다. 그러나 치료 중단 후에 재발하는 경우가 드물지 않다. 본 연구에서는 약물 부작용이 73명 중 6명에서 18례에서 나타났는데 두통, 식욕감퇴와 수면장애가 일부에서 있었으나 경한 증세였고 수분 중독 같은 심한 부작용은 없었다. 본 연구에서의 치료효과는 74.4%였으나 imipramine과의 통계학적으로 나온 성적은 아니었다. 최근 imipramine과 desmopressin과의 치료 효과에 대한 비교 연구에서 큰 차이가 없다고 하였지만 imipramine의 약물 부작용에 대한 우려가 약물 선택에 중요한 요인이 될 수 있다.

Imipramine과 desmopressin의 복합 요법이 단독 요법에 잘 반응하지 않은 경우에 부작용이 적으면서 효과가 높다는 연구 결과가 있었으나 이 두가지 약제의 복합 요법의 시도는 별로 보고되지는 않았다[17]. 복합요법에 의한 부작용은 43명 중 13명에서 20례가 나타났으며 식욕부진이 가장 많았고 수면장애 등이 있었는데 아마 imipramine의 영향으로 추정되었다. 이 경우의 치료효과는 86.1%로서 가장 높았으나 통계학적인 차이가 없었는데 조사 대상수가 적다는 한계가 있었다.

Desmopressin과 야뇨경보기의 복합요법은 많이 시도되고 있으며 치료성과율이 높고 재발의 빈도를 줄일 수 있어 추천되는 경우가 많다[18].

결론적으로 imipramine, desmopressin, imipramine과 desmopressin 복합요법의 치료효과와 단기간 동안 관찰한 재발 빈도에서는 의미있는 차이는 없었다. 다만 약물 부작용 발생은 imipramine 단독요법이 다른 치료방법에 비해 발생 빈도가 유의하게 높은 것으로 나타나서

imipramine 단독요법을 할 때에는 부작용 발생 유무를 각별히 유의해서 관찰하여야 할 것으로 생각된다. 두 약제의 복합요법은 desmopressin 단독 요법에 비해 치료효과, 재발정도와 부작용 빈도에서 차이가 없어 치료 효율의 우월성을 발견하지 못하였다. 다만 이번 연구에서 재발의 기준을 치료 종료 4주 후로 단기간에만 국한하여 평가하였기 때문에 장기적 재발에 대한 향후 연구가 필요할 것으로 생각된다.

한 글 요약

목 적 : 일차성 야뇨증에 여러 가지 치료법이 시도되고 있는데 이 중 일반적으로 사용되는 imipramine과 desmopressin 등의 약물요법은 치료효과가 빠르고 비교적 양호하기 때문에 선호하는 치료 방법이다. 그러나 효과가 매우 다양하고 때로는 약물에 의한 부작용으로 인해 사용이 어렵게 되는 경우도 있다. 본 연구에서는 이들 약물을 단독으로 투여한 경우에 비하여 복합투여할 경우에 치료 효과와 안정성을 비교 평가하여 보다 나은 야뇨증 치료 방법을 제시하고자 하였다.

방 법 : 2002년 4월부터 2002년 12월까지 내원한 5-15세 사이의 환자로서 1) 일차성 단일성 야뇨증, 2) 주 2회 이상의 야뇨증, 3) 5세 이상의 연령, 4) 비뇨기과적 이상이 없고, 5) 정신적 또는 신경학적인 증상이 없으며, 6) 내분비 질환이 없고, 7) 최근 2개월 동안 야뇨증 약물치료를 받지 않은 환아로서, 8) 부모의 동의를 받은 경우를 대상으로 하였으며 조건을 만족하는 환자들을 무작위로 선택하여 imipramine 단독투여군, desmopressin 단독투여군과 imipramine과 desmopressin 복합투여군의 3군으로 나누어 야뇨횟수, 부작용과 약물 중단 후 1개월 후 야뇨증 빈도를 확인하였다.

결 과 : 대상 환아들은 남, 녀 각각 78명과 90명이며, 5-10세가 119명이었고 11-16세는 49명

이었다. 치료 시작 4주 이후에서부터 모든 군에서 유의하게 야뇨 횟수가 감소하였다. 치료 종료시의 imipramine 단독투여군, desmopressin 단독투여군과 imipramine과 desmopressin 복합투여군의 치료율은 각각 68.6%, 74.4%와 86.1%로서 imipramine와 desmopressin 복합투여군의 치료율이 가장 높았으나 통계학적인 차이는 없었다. 치료 종료 후 4주의 야뇨 빈도는 imipramine 단독투여군은 주당 1.9회, desmopressin 단독투여군은 1.3회이고 imipramine와 desmopressin 복합투여군은 1.0회로 세군 사이에는 유의한 차이가 없었다. 약물에 의한 부작용은 imipramine 단독투여군은 20명, desmopressin 단독투여군은 12명, imipramine와 desmopressin 복합투여군 13명에서 총 45례에서 나타났는데 이중 imipramine 투여로 인한 식욕 감퇴가 가장 많았다.

결론 : 일차성 단일 증상성 야뇨증 치료를 위한 imipramine 단독요법, desmopressin 단독요법, imipramine과 desmopressin 복합요법의 치료효과와 단기간 동안 관찰한 재발 빈도에서는 의미있는 차이는 없어서, 두 약제의 복합요법이 desmopressin 단독 요법에 비해 치료효과, 재발 정도와 부작용 빈도에서 차이가 없어 치료 효율성의 우월성을 발견하지 못하였다. 다만 약물 부작용 발생은 imipramine 단독요법이 다른 치료 방법에 비해 발생 빈도가 유의하게 높은 것으로 나타나서 imipramine 단독요법을 할 때에는 부작용 발생유무를 유의해서 관찰하여야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Husmann DA. Enuresis. *Urology* 1996;48: 184-93.
- 2) Novello AC, Novello TR. Enuresis. *Pediatr Clin North Am* 1987;34:719-33.
- 3) Wille S. Primary nocturnal enuresis in children: Background and treatment. *Scand J Urol Nephrol* 1994;156 Suppl:1-48.

- 4) Koff SA. Enuresis. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr, editors. *Campbell's Urology*. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 1992;1621-33.
- 5) Terho P. Desmopressin in nocturnal enuresis. *J Urol* 1991;145:818-20.
- 6) Miller A, Atkin B, Moody ML. Drug therapy for nocturnal enuresis. *Drugs* 1992;44: 47-56
- 7) Shaff D, Andren O, Bergstrom E, Marklund L, Wendelius M. Self-esteem before and after treatment in children with nocturnal enuresis and urinary incontinence. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1997;183:79-82.
- 8) Rushton HG. Wetting and functional voiding disorders. *Urol Clin North Am* 1995;22: 75-93.
- 9) Butler RJ, Forsythe WI, Robertson J. The body-worm alarm in the treatment of childhood enuresis. *Br J Clin Pract* 1990;44: 237-41.
- 10) MacLean REG. Imipramine hydrochloride (Tofranil) and enuresis. *Am J Psychiatry* 1960;117:551-5.
- 11) Puri VN. Increase urinary antiuretic hormone excretion by Imipramine. *Exp Clin Endocrinol* 1986;88:112-4.
- 12) Hunsballe JM, Rittig S, Pedersen EB, Olesen OV, Djurhuus JC. Single dose imipramine reduces nocturnal urine output in patients with nocturnal enuresis and nocturnal polyuria. *J Urol* 1997;158:830-6.
- 13) Monda JM, Husmann DA. Primary nocturnal enuresis: A comparison among observation, Imipramine, desmopressin acetate and bed wetting alarm systems. *J Urol* 1995;154:745-58.
- 14) Fritz GK, Rockney RM, Yeung AS. Plasma levels and efficacy of imipramine treatment for enuresis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:60-4.
- 15) Robson WL, Norgaard JP, Leung AK. Hyponatremia in patients with nocturnal enuresis treated with DDAVP. *Eur J Pediatr* 1996;155:959-62.
- 16) Moffatt ME, Harlos S, Kirshen AJ. Desmopressin acetate and nocturnal enuresis: How

- much do we know? Pediatrics 1993;92:420-5.
- 17) Reinberg Y, Vaughn M. Treatment of refractory monosymptomatic nocturnal enuresis with combination therapy of desmopressin and imipramine. Pediatrics 1996;98 (Suppl part 2):599
- 18) Bradbury MG, Meadow SR. Combined treatment with enuresis alarm and desmopressin for nocturnal enuresis. Acta Paediatr 1995;84:1014-8.