소아 방광요관역류에서 신부전으로 이행과 관련된 예후 인자

연세대학교 대학원

의과학사업단

육 진 원

소아 방광요관역류에서 신부전으로 이행과 관련된 예후 인자

지도교수 김 동 수

이 논문을 석사학위 논문으로 제출함

2001년 12월 일

연세대학교 대학원

의과학사업단

육 진 원

감사의 글

미흡하나마 저의 논문이 나오기까지 시종일관 자상한 지도로 이끌어 주신 김동수 교수님께 깊은 감사를 드리며, 부족한 저에게 아낌없는 격려와 자상한 지도로 많은 배려를 해주신 김병길 교수님께 진심으로 감사를 드립니다. 바쁘신 중에도 귀한 시간을 내주시며 아낌없는 조언으로 자문을 하여주신 강신욱 교수님께도 진심으로 감사의 마음을 전하고 싶습니다.

또한 바쁜 중에도 여러모로 배려해주신 명지병원 소아과 선생님들께 감사를 표합니다. 오늘이 있기까지 긴 시간동안 항상 최선을 다해 끝까지 노력하라고 묵묵히 뒤에서 사랑과 기도로 저를 이끌어주신 부모님과, 그리고 아들 민구와 함께 이 기쁨을 나누고자 합니다.

한 해를 마무리하면서 논문이 나오기까지 저에게 힘이 되어 주신 모든 분들께 진심으로 감사를 드립니다.

저자 씀

차 례

그림 차례

표 차례

국문요약

소아 방광요관역류에서 신부전으로 이행과 관련된 예후 인자

방광요관역류는 요로의 가장 흔한 기형으로 요로감염 및 세균성 신우염을 일으키고, 지속성 역류는 진행성 신손상을 가져오며 역류성 신병증을 초래할 수 있다. 역류성 신병변은 소아에서 말기 신부전 및 중증고혈압의 가장 흔한 원인이나, 현재까지 이로 인한 신부전의 발병에 관한 기전 및 위험요인에 대하여 명확히 밝혀져 있지 않다.

본 연구는 1988년 1월부터 1999년 5월까지 방광요관역류로 진단된 환아를 대상으로 신부전으로 진행된 군(A군)과 신기능이 정상으로 유지되는 군(B군)으로 나누어 임상양상의 특징을 비교하여 신부전으로 이행과 관련된 위험요인을 알아보고자 하였다.

전체 대상 환아는 180명이었으며, 신부전으로 진행한 A군은 17명이었고 신기능이 정상으로 유지되는 B군은 163명이었다. 내원 당시 평균 연령은 A군 9.0±4.2세와 B군 3.1±3.1세로 A군의 연령이 보다 높았으며, 두 군간에 유의한 차이가 있었다($P<0.05$). 남녀비는 A군 남아 9명과 여아 8명으로 1.1:1, B군 남아 96명과 여아 67명으로 1.4:1로 역류는 양군 모두 남아에서 보다 호발하였으나, 양군간에 유의한 차이는 없었다. 내원 당시 혈청 크레아티닌치는 A군 4.8±4.4 mg/dL, B군 0.5±0.2 mg/dL이었다. A군에서 내원 당시 이미 신부전으로 진행된 환아는 15명이었으며, 이중 말기 신부전으로 진행되었던 경우는 10례이었다. 편측 또는 양측에 IV 등급 이상의 역류를 보인 경우가 A군에서 15례(88.2%)로 B군의 77례(47.2%)에 비해 유의하게 많았고($P<0.05$), 양측성 역류를 동반한 경우가 A군에서 16례(94.1%)

로 B군의 69례(42.9%)에 비해 의의있게 많았다($P<0.05$). 신반흔이 A군에서 15례(15/15)와 B군에서 83례(83/149)로 A군에서 유의하게 높게 나타났으며($P<0.05$), 반흔 부위의 정도는 A군에서는 신장 전반에 걸쳐 손상을 보이는 반흔이 8례(8/15)로 심한 반면, B군은 반흔 부위가 2개 이하인 경증 반흔이 40례(40/83)로 두 군간에 차이를 보이고 있었다. 내원 당시 고혈압과 단백뇨가 동반된 경우는 A군에서 각각 5례(29.4%)와 10례(58.8%)이었으나, B군에서는 신혈관 협착으로 인한 고혈압 1례와 편측 신형성 부전을 동반한 단백뇨 1례를 제외하고는 한 예에서도 발견되지 않았다. 반복 요로감염의 과거력은 A군 8례(47.1%), B군은 69례(42.3%)에서 있었으며, 양군간의 유의한 차이는 없었다. 말기 신부전으로 이행된 A군 환아 중 9례에서 신이식술을 받았으며, 이식술 당시 신장제거를 시행한 8명중 4명의 환아에서 병리소견상 방광요관역류에서 관찰되었던 분절성 경화증과는 다른 심한 신이형성의 소견이 관찰되었다.

방광요관역류로 진단된 소아에서 진단 당시 고연령, Ⅳ등급 이상의 심한 역류, 양측성 역류, 광범위한 신반흔 형성과 고혈압 또는 단백뇨가 동반되는 경우 신부전으로의 이행율이 높았다. 그러나 요로감염의 과거력이나 균배양 양성율, 배양균주 및 초기 증상들은 방광요관역류 환아의 예후 인자로서 조기에 의심하는데 별다른 도움이 되지 않는 것으로 나타났다. 본 연구에서는 2%의 환아에서 외과적 시술 후에도 신부전으로 진행이 되었으며, 내원당시 늦은 나이에 이미 신부전으로 진행한 사례가 전체 대상 환아의 8%를 차지하였고 시술후에도 호전이 없이 점차 신기능의 감소가 진행됨으로 미루어 방광요관역류의 조기 진단이 매우 중요할 것으로 사료된다.

핵심되는 말 : 방광요관역류, 역류성 신병증, 요로감염, 신부전, 분절성 경화증, 신이형성

소아의 방광요관역류에서 신부전으로 이행과 관련된 예후 인자

<지도교수 김동수>

연세대학교 대학원 의과학사업단

육 진 원

Ⅰ. 서 론

원발성 방광요관역류는 요로의 가장 흔한 기형이며, 요로감염이 확인된 환아의 약 30-40%에서 방광요관역류를 갖고 있는 것으로 보고되고 있다[1,2]. 이의 합병증으로 진행성 신손상을 가져오며, 비가역적인 신반흔을 보이는 만성 위축성 신염의 역류성 신병증이 초래된다.

반복되는 요로감염이 동반된 방광요관역류에서는 신실질 내로 세균이 들어가 감염을 일으키게 되어 신반흔이 생길 수 있어 역류성 신병증이 발생할 위험성이 매우 높다고 보고되고 있다[3]. 그러나 돼지를 사용한 실험에서 무균뇨의 역류만으로도 신반흔의 발생을 보고하였고, 요로감염이 발생하기 이전인 태내에서 선천적인 심한 역류만으로 역류성 신병변이 발생한 경우도 보고가 되었다[4]. 현재까지 주산기때의 무균뇨의 역류만으로 신손상이 야기되는지의 여부나 선천성 방광요관역류가 발생학적으로 선천적인 신장의 발육부전과 동반되어 기인하는지는 정확히 알려져 있지 않다[4,5].

방광요관역류에서 제시되는 치료에는 예방적 항생제 요법에서 요관방광문합술등의 외과적 요법이 알려져 있다. 외과적 시술은 역류를 교정함으로써 신실질내로의 감염된 소변의 역류로 인한 신반흔 형성을 예방하는데 기여하며, 예방적 항생제요법은 연령의 증가에 따라 방광내 요관의 길이가

증가하므로 역류가 감소하거나 없어지며 요로감염 예방을 위한 항생제 사용이 이러한 자연 호전에 기여한다고 알려져 있다. 치료 성적은 다양하게 보고가 되고 있으며 보존적 요법만으로 자연 호전을 보이는 반면 외과적 치료 후에도 지속적인 신손상을 보여 말기 신부전까지 악화되는 경과를 보이기도 한다.

최근에는 산전 초음파의 발전으로 영아기에 조기 진단 및 치료가 가능하게 되었으나, 내원 당시 이미 만성 신부전 또는 말기 신부전으로 진행된 상태에서 방광요관역류로 진단되는 경우가 많으므로 방광요관역류에 대한 인식이 아직 미흡하다고 사료된다.

역류성 신병증은 소아에서의 말기 신부전 및 중증고혈압의 가장 흔한 원인이며, 15세이하의 소아나 청소년기의 말기 신부전 환아의 25%까지 보고되고 있다[6]. 그러나 역류성 신병변으로 인한 신부전의 발병에 관한 기전 및 위험요인에 대하여 명확히 밝혀져 있지 않다. 현재까지 요로감염 발생 전인 조기단계에서 방광요관역류를 가진 환아를 진단하고, 합병증 발생 여부를 평가하여 만성 신부전으로의 이행을 예방하여야 한다고 강조하고 있다[7].

현재까지 신경성 방광이나 후부요도 판막증과 같은 하부요로 폐쇄가 동반된 방광 내압 증가로 인한 속발성 방광요관역류의 경우 지속적인 하부요로 폐쇄로 인하여 신기능의 손상을 유발하는 것으로 알려져 있다. 원발성 방광요관역류에서의 신기능의 저하와 관련된 인자로는 진단 당시의 역류등급, 나이, 양측성 신반흔, 단백뇨와 고혈압의 동반 등이 역류성 신병증의 신부전으로의 진행에 중요한 인자라 알려지고 있다. 본 연구는 원발성 방광요관역류 소아의 임상 양상, 검사 소견을 비교 분석하여 향후 이들 환아의 예후를 예측 할 수 있는 인자를 알아보고자 시행되었다.

Ⅱ. 재료 및 방법

1. 연구 대상

1988년 1월부터 1999년 5월까지 배뇨중 방광요도조영술(VCUG)로 하부요로 폐쇄나 신경성 방광등의 속발성 역류를 제외한 원발성 방광요관역류로 진단 받은 소아를 대상으로 신부전으로 진행된 군(A군)과 신기능이 정상으로 유지되는 군(B군)으로 나누어 병력기록을 후향적으로 조사하였다. 환아들을 신부전 유무에 따라 두 그룹으로 분류하였으며 신부전은 혈청 크레아티닌치가 1.2 mg/dL 이상인 경우로 정의하였다.

2. 연구 방법

임상 기록을 토대로 성별, 진단 당시 연령, 첫 진단시의 임상증상, 요로감염의 과거력, 방광요관역류 정도와 신반흔의 형성 및 양상, 역류성 신병변의 임상발현으로 인한 고혈압과 단백뇨의 동반 유무, 치료방법 그리고 추적 관찰중의 신기능의 평가를 위하여 혈액요소질소와 크레아티닌치의 변화를 조사하였다. 요배양 검사상 세균이 10^5/ml 이상 동정된 경우를 요로감염으로 정의하였다. International Reflux Study Committee의 방법에 의거하여 방광요관역류의 등급으로 나누었으며 요로감염의 증상 및 세균뇨가 소실된 후에 배뇨중 방광요도조영술을 시행하였다. 신반흔의 형성 유무는 99mTc - DMSA (dimercaptosuccinic acid) 신스캔을 시행하여 신실질의

결손부위가 확인된 경우로 하였다. 의미 있는 단백뇨의 정의는 소변검사상 2번 이상 1+(30mg/dl) 이상의 단백뇨가 관찰된 경우나 24시간 소변검사상 단백뇨가 150mg/day 이상인 경우로 하였다.

3. 자료분석

통계처리는 Chi-square test, Fischer's exact test를 사용하였고, 유의수준은 $P<0.05$로 하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 첫 진단시 성별과 연령 및 임상 특성

전체 대상 환아는 180명이었으며 신부전으로 진행한 A군은 17명으로 전체 대상의 9.4%를 차지하였으며, 신기능이 정상으로 유지되는 B군은 163명이었다. 내원 당시 평균 연령은 A군이 9.0±4.2세이었고, B군은 3.1±3.1세로 두 군간에 유의한 차이가 있었고($P < 0.05$), A군의 82%가 이미 진단 당시 연령이 6세 이상으로 높았다. 평균 추적관찰 기간은 A군이 38±27개월(1-80개월)이었고, B군은 17±14개월(1-90개월)이었다(Table 1)(Fig. 1).

Table 1. Characteristics of clinical parameters at presentation

	Group A (N=17)	Group B (N=163)
Gender (M:F)	1.1:1	1.4:1
Age (year, mean±SD)*	9.0±4.2	3.1±3.1
Initial plasma creatinine (mg/dL)*	4.8±4.4	0.5±0.2
Systolic blood pressure (mmHg)	109±21	100±15
Diastolic blood pressure (mmHg)	70±16	61±10
Renal replacement therapy		
Dialysis (CAPD)	3 (18%)	
Transplantation †	4 (24%)	
F/U duration (month)	38±27 (1-80)	17±14 (1-90)

*p<0.05
Group A: Decreased renal function group
Group B: Normal renal function group
†Patients in group A who received renal transplantation during follow up consisted 9 patients (53%).

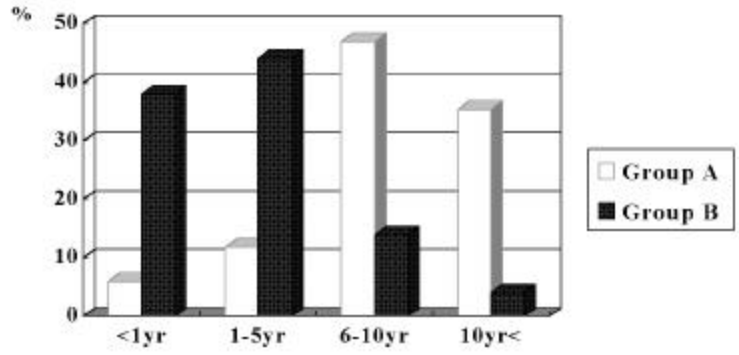

Figure 1. Distribution of patients according to age

남녀비는 A군이 남아 9명과 여아 8명으로 1.1:1, B군은 남아 96명과 여아 67명으로 1.4:1로 역류는 양군 모두 남아에서 보다 호발하였으나, 양군 간에 유의한 차이는 없었다.

내원당시 혈청 크레아티닌치는 A군 4.8±4.4 mg/dL, B군 0.5±0.2 mg/dL이었다. A군에서 내원 당시 이미 신부전으로 진행된 환아는 15명이었으며, 이중 말기 신부전으로 진행되었던 경우는 10례(58.8%)이었다.

2. 주증상 및 징후

진단 당시의 환아들의 임상 증상 혹은 징후로는 B군의 경우 발열이 114례(70.0%)로 가장 많았고, 다른 질환으로 진단 당시 발견되었거나 형제 중에 역류로 진단되어 우연히 검사 중에 발견된 사례가 22례(13.4%), 산전 초음파 소견상 비정상소견으로 출생 후 진단 과정에서 발견된 사례가 12례(7.4%)의 순서로 많았다. 발열 외의 다른 요로감염의 증상으로 빈뇨, 복통,

측부통, 배뇨통등이 주증상이었다.

A군중 요로감염의 증상으로 인한 발열을 동반한 경우는 5례(29.4%)이었으며, 내원 당시 이미 말기 신부전으로 진행이 되어 기면 상태나 부종 등 말기 신부전으로 인한 합병증 증상이 먼저 발현된 후 원인 질환을 찾는 과정에서 진단된 경우가 4례(23.5%)이었다(Table 2).

Table 2. Comparison of initial symptoms and signs

	Group A(%) (N=17)	Group B(%) (N=163)
Fever	5(29.4)	114(70.0)
Incidental	5(29.4)	22(13.4)
Antenatal sonogram	1(5.9)	12(7.4)
Dysuria	1(5.9)	5(3.1)
Abdominal or flank pain	1(5.9)	4(2.4)
Gross hematuria	1(5.9)	1(0.6)
Incontinence	1(5.9)	3(1.8)
Enuresis	0(0.0)	4(2.4)
Frequency	0(0.0)	3(1.8)
Drowsy mental state	3(17.6)	0
Gait disturbance	2(11.8)	0
Edema	1(5.9)	0

3. 진단시의 요로감염의 과거력과 뇨배양 검사소견

방광요관역류로 처음 진단을 받을 당시 시행한 뇨배양 검사상 균주가 확인되었던 경우는 A군이 10례(58.8%)이었고, B군은 62례(38.0%)로 두 군간에 유의한 차이는 없었다. 내원 당시 첫 요로감염인 경우는 각각 1례(5.9%)와 4례(2.4%)이었다. 반복 요로감염의 과거력은 A군은 8례(47.1%), B군은 69례(42.3%)에서 있었으나, 양군간의 차이는 없었다(Table 3).

Table 3. Incidence of UTI at initial diagnosis

	Group A (%) (N=17)	Group B(%) (N=163)
VUR with UTI at onset	10(58.8)	62(38.0)
First onset	1(5.9)	4(2.4)
Recurrent UTI Hx *	8(47.1)	69(42.3)

*P=NS

뇨배양 검사상 동정된 균주는 A군에서 *E. coli*가 50.0%로 가장 많은 균주이었으며, *Enterobacter cloacae* (20.0%), *Enterococcus faecalis* (10.0%) 순서이었다. B군에서도 *E. coli*가 동정된 경우가 53.2%로 가장 많았으며, *Enterococcus faecalis* (16.1%), *Klebsiella pneumoniae* (13.0%), *Pseudomonas* (4.8%) 순서이었다. 두 군 모두에서 *E. coli*가 가장 많은 균주이었으나, 두 군간의 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 4).

Table 4. Comparison of causative organisms of UTI

Organism	Group A (%)	Group B (%)
E. coli	5(50.0)	33(53.2)
Enterobacter cloacae	2(20.0)	2(3.2)
Enterococcus faecalis	1(10.0)	10(16.1)
Klebsiella pneumoniae	1(10.0)	8(13.0)
Pseudomonas	1(10.0)	3(4.8)
Staphylococcus coagulase neg.	0(0.0)	1(1.6)
Others*		5(8.1)
Total	10(100.0)	62(100.0)

**Staphylococcus epidermidis(1); Klebsiella oxytoca(1); Candida albicans(1); Proteus mirabilis(2)*

4. 방광요관역류의 정도와 좌우 분포도 및 신반흔

전체 환아의 총 263개의 신단위 중 A군에서는 66.7%가 IV-V 등급의 높은 역류를 보였으며, B군에서는 41%에서 IV-V 등급의 역류를 보였다 (Fig. 2). 편측 또는 양측으로 좌우 분포와 무관하게 IV 등급 이상의 심한 역류를 보인 경우가 A군에서 15례(88.2%)와 B군에서는 77례(47.2%)로 A군에서 유의하게 보다 심한 역류가 동반되었다($P < 0.05$).

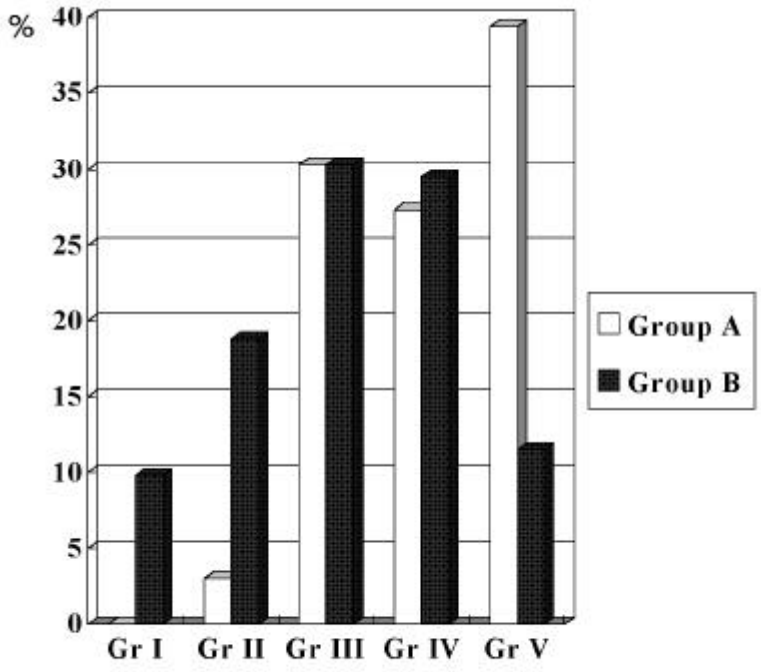

Figure 2. Distribution of VUR grade in 263 renal units

양측성 역류를 동반한 경우는 A군에서 16례(94.1%)로 B군의 69례(42.9%)에 비해 의의있게 많았다($P < 0.05$)(Fig. 3). A군의 1례가 좌측의 II 등급의 단측성 역류를 보였으며, 생후 6개월에 모세기관지염과 급성위장관염으로 입원중에 급성 신부전이 있어 진단과정에서 역류가 발견되었고 우측의 신형성 부전이 동반이 되었던 사례이었다. 반복되는 요로감염이 있었으며 자의로 치료를 중단하였다가 10세에 신부전으로 진행하여 신이식을 하였다.

DMSA 신스캔을 시행한 환아 중 신반흔을 보인 경우는 A군에서 15례(15/ 15)와 B군은 83례(83/ 149)로 A군에서 유의하게 많이 동반되었다($P < 0.05$). 반흔 부위의 정도는 A군은 신장 전반에 걸쳐 손상을 보이는 반

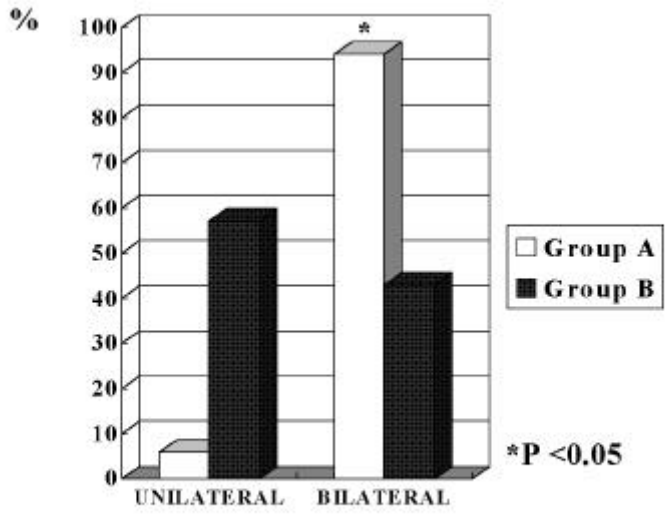

Figure 3. Outcome in relation to laterality

흔이 8례(8/15)로 광범위한 신반흔을 보였으나, B군은 반흔 부위가 2개 이하인 경증 반흔이 40례(40/83)로 두군간에 차이를 보이고 있었다(Table 5).

Table 5. Comparison of initial DMSA scan findings

Findings	Group A(%)	Group B(%)
Scar *	15(100.0)	83(55.7)
Focal photon defect	2(13.3)	40(48.2)
Multiple photon defect	5(33.3)	31(37.3)
Diffusely decreased defect	8(53.3)	12(14.5)
No scar	0(0.0)	66(44.3)
Total	15(100.0)	149(100.0)

*$P < 0.05$

5. 진단당시 고혈압과 단백뇨

내원 당시 고혈압이 동반된 경우는 A군이 5례(29.4%)로 유의하게 나타났으나($P < 0.05$), B군에서는 동맥관 개존증으로 심도자술을 시행하는 중에 우연히 신혈관 협착 소견이 발견되어 이의 진단 과정 중에 방광요관역류로 진단된 1례의 고혈압을 제외하고는 한 예도 없었다(Table 6).

Table 6. Incidence of hypertension at diagnosis

	Group A(%)	Group B(%)
Positive*	5(29.4)	1(0.6)
Negative	12(70.6)	162(99.4)
Total	17(100.0)	163(100)

*$P < 0.05$

단백뇨가 동반된 경우가 A군은 10례(58.8%)에서 나타났으나, B군은 우측의 신형성 부전을 동반한 1례에서만 나타났다($P < 0.05$)(Table 7).

Table 7. Incidence of proteinuria at diagnosis

	Group A(%)	Group B(%)
Positive*	10(58.8)	1(0.6)
Negative	7(41.2)	162(99.4)
Total	17(100.0)	163(100.0)

*$P < 0.05$

** Proteinuria >150mg/day in 24hour urine collection or >1+ on urinalysis/dipstick test

6. 치료 및 경과

A군에서는 추적 관찰 중 말기 신부전으로 진행된 사례가 10례(58.8%)로 4례는 내원 당시 바로 신이식을 시행하였다. 3례에서는 먼저 복막투석을 시행하였으며, 2명은 후에 신이식술을 시행받았다. 수술적 치료로 요관방광문합술을 시행한 경우가 A군에서 8례(47%)이었고, 요관방광문합술을 시행받던 당시 이미 신부전 소견을 보였던 6례는 시술 후에도 신기능의 호전은 관찰되지 않았으며, 이중 말기 신부전으로 진행되어 3례에서 신이식술을 시행 받았다. 전체 환아중 수술적 치료를 시행받은 환아는 133례이었고, 시술 당시 신기능이 정상이었던 환아 127명에서 2명(2%)은 추적 관찰중 신부전으로 진행이 되어 현재 보존적 치료중이다.

말기 신부전으로 이행된 환아 중 9례에서 신이식술을 받았으며 신이식술 당시 신장제거를 시행한 8명의 환아 중 4명에서 병리 소견상 사구체의 분

절성 경화증 소견이 보였으나, 다른 4명에서는 심한 신이형성 소견이 관찰되었다. 4명중 1명의 환아만이 여아이었으며, 요실금이 있어 5세경에 내원하여 진단 당시 신부전으로 진행되었던 경우로 양측 신장에서 신이형성 소견이 관찰되었다.

B군에서 내과적 치료를 한 경우는 32례(19.6%), 수술적 치료는 125례(76.7%)에서 시행하였다. 추적 기간중에 신장내 역류가 소실되는 시기인 6세 이상으로 성장되었던 환아는 B군에서 36명으로 22%를 차지하였다. 본 연구를 시행할 당시의 환아들의 평균 연령은 7.6±1.6세이었으며, 관찰 기간중에 신기능의 감소는 보이지 않았다.

Ⅳ. 고 찰

방광요관역류는 요관 방광 이행 부위 또는 방광 이하 부위의 선천적, 구조적 및 기능적 이상으로 인하여 방광내의 소변이 병적으로 상부 요관과 신장으로 역류하는 현상을 말하며[8,9,10], 1924년 Bumpus가 처음 기술한 이래 원발성 방광요관역류는 가장 흔한 요로 기형이며 가족력과도 관계가 많은 것으로 알려져 있다[11,12]. 가장 흔한 임상 양상은 요로감염이며, 환아의 85%에서 동반된다고 한다. 심한 정도의 방광요관역류와 요로감염의 재발 또는 비세균성 역류에 의하여 신손상을 가져오며, 고혈압 및 단백뇨 소견을 보일 수 있으며 역류성 신병변 및 병의 경과에 따라 만성 신부전으로 진행하기도 한다[13].

Rolleston등은 중등도 이상의 역류가 신반흔 형성에 중요한 요인임을 보고하였으며 실험적 연구에 있어서 신반흔의 병인론을 신장내역류와 밀접한 관계가 있다고 보고하였다[14,15]. 특히 6세미만의 중등도 이상의 역류를 가진 소아에서 흔히 볼 수 있으며 신반흔과 신위축이 초래되어 신손상이 잘 온다. 이 연령층에 형성되는 신반흔의 정도는 역류의 정도와 비례하며, 요로감염이 동반되지 않은 무균성 역류에 의해서도 신반흔이 형성 될 수 있다고 하였다.

고혈압은 역류성 신병증의 말기 합병증으로 흔히 나타날 수 있으며, 대부분이 중등도의 고혈압이지만 신기능이 감소하는 경우 드물게 악성 고혈압으로 나타날 수 있다. 역류성 신병증으로 인한 고혈압은 소아의 중증 고혈압의 가장 흔한 원인이다. 고혈압의 발생 빈도는 신반흔 형성이 진행될수록 증가하는 것으로 알려져 있다. 역류성 신병증 환아의 약 15%에서 성인이 되면 합병증으로 고혈압이 동반되거나, 요로감염의 과거력이 없는 경

우에도 합병증으로 나타날 수 있다고 하였다. Torres등에 의하면 양측성 역류성 신병증 환아의 경우 약 34%에서 고혈압이 동반된다고 보고하였다[16]. 고혈압이 동반된 환아에서 혈장내 renin 농도가 증가되어 있어 renin-angiotensin system이 고혈압의 발생과 밀접한 관련이 있는 것으로 보고되었다[17].

지속적인 단백뇨는 불량한 예후 인자로 알려져 있으며 합병증으로 사구체 병증이 동반되었음을 간접적으로 의미한다. 단백뇨는 초기에는 나타나지 않으나 신반흔이 광범위한 경우 사구체 경화증이 초래되어 동반되며, 단백뇨가 심할수록 사구체 병변이 심하며 신부전증도 심한 것으로 알려져 있다. 이때 고혈압은 합병증으로 동반되어 나타나게 된다. 점진적인 신기능 저하를 보인 방광요관역류 환아 대부분에서 24시간 단백뇨 검사상 1g/24hr 이상의 단백뇨가 발견되었다고 보고하였다[18].

방광요관역류의 치료에 있어 제시되는 문헌은 다양하게 보고가 되고 있다. 제시되고 있는 치료에는 예방적 항생제 요법에서 요관방광문합술등의 외과적 요법이 알려져 있다. 외과적 시술은 역류를 교정함으로써 신실질내로의 감염된 소변의 역류로 인한 신반흔 형성을 예방하는데 기여한다[19]. 예방적 항생제요법은 연령의 증가에 따라 방광내 요관의 길이가 증가하므로 역류가 감소하거나 없어지며 요로감염 예방을 위한 항생제 사용이 이러한 자연 호전에 기여한다고 알려져 있다. 중등도 이상의 역류를 보이는 환아들을 대상으로 치료성적을 비교한 보고를 보면 외과적 또는 내과적 치료간에 명백한 차이는 보이지 않고 있다[20,21]. 이런 보존적 요법만으로 자연 호전을 보이는 반면 외과적 치료 후에도 지속적인 신손상을 보여 말기 신부전까지 악화되는 경과를 보일 수 있다.

예방적 항생제 투여나 수술적 요법으로도 예후에 차이가 없으며 역류성

신병변에 대한 명백한 병리기전이 알려져 있지 않는 실정에서 최근에는 치료보다는 조기 진단에 더 중점을 두어 연구가 진행되고 있다[22]. 역류에 대한 스크린 검사를 위험 그룹에서 조기에 시행하는 것을 권유하고 있다[6]. 방광요관역류는 가족력과도 관계가 있으며, 환아의 형제 자매에서 30-50%에서 역류가 동반되며, 부모에서 역류가 있는 경우 자녀에서 역류가 50%에서 발견된다고 한다[23,24,25]. 최근에는 1번 염색체와 원발성 방광요관역류와 연관성이 보고되었고, 신장발생과 관계되는 PAX_2 유전자가 방광요관역류와 관련될 것으로 추측되고 있으나 현재까지 원발성 방광요관역류 환자에서 유전자 변이는 발견되지 않고 있다[26,27,28]. Ozen등은 ACE gene polymorphism과 방광요관역류로 인한 신반흔 형성에 대한 연관성을 연구하였다[29]. 94명의 중등도 이상의 역류를 보인 환아에서 DMSA 신스캔을 시행하였고, 이중 DD genotype을 가진 환아에서 신반흔 형성 빈도가 4.9배 이상 더 높다고 보고하였다. 최근에는 역류성 신병증 환아에서 soluble IL-2 수용체의 혈중 농도가 증가되었음을 보고하였다[30]. 앞으로 방광요관역류 환아에서 유전자 검사나 ACE polymorphism screening 검사방법으로 경한 정도의 역류를 보인 군에서 수술이나 장기적인 예방적 항생제 요법이 필요한지를 결정하는데 응용될 수 있을 것으로 기대된다.

본 연구에서는 소아에서 발견된 방광요관역류 환아의 8%가 내원 당시 신부전으로 진행된 상태였고, 이 중 환아의 60%가 남아이었다. 그리고 진단 당시 연령이 신부전군에서 6세 이상인 경우가 82%로 고연령에 진단이 되었으며, 요로감염의 주 증상인 발열 외에 신부전으로 인한 증상이 고연령에 발견이 되었다. 반복 요로감염의 과거력은 신기능이 정상인 군과 큰 차이가 없어 예측인자로서는 도움이 되지 않는 것으로 나타났다. 신기능이 정상인 군에서 추적 관찰중에 신장내 역류가 소실되는 시기인 6세 이상으

로 성장되었던 환아는 36명으로 22%를 차지하였다. 이들 환아들의 평균 연령은 7.6±1.6세이었으며, 관찰 기간중에 신기능의 감소는 보이지 않았다. 임상적 양상을 신부전군과 비교하여 보았으나 신기능이 정상인 군과 신부전군과의 비교결과상 특이한 점은 없었다. 따라서 신기능이 정상인 군에서는 발열이나 다른 요로감염의 증상이 있어 조기 진단이 되었을 것으로 생각되나, 신부전군은 신장내 역류로 인하여 신손상이 잘 오는 연령시기를 이미 지나 6세가 넘어서야 진단이 되어 보다 신손상의 정도가 보다 심하였을 것으로 추측된다. 또한 6세 미만의 나이에 발열로 인해 병원에 내원하여 상기도 감염으로 치료가 되었거나 당시에 요로감염에 대한 적절한 진단과 관리가 이루어지지 못하여 비가역적인 신기능 장애가 초래되어 신부전으로 인한 증상으로 내원하였을 가능성도 생각해 볼 수 있겠다. 따라서 영유아에서 요로감염시 증상이 없을 수도 있으며, 비특이성 증상만 있는 경우도 있으므로, 특히 열이 있는 소아에서는 요로감염의 가능성을 생각하여 조기 진단이 중요하겠으며 요로 감염이 있는 경우에서는 요로 이상의 유무를 확인하는 것이 중요하겠다.

IV 등급 이상의 중등도 이상의 역류가 편측 혹은 양측에 동반되었던 경우와 양측성 역류의 빈도는 신부전군에서 유의하게 높았으며, 신반흔은 다발적으로 또는 신장 전반에 형성된 경우가 87%로 광범위한 신반흔의 형성을 보이고 있었다. 신반흔이 광범위한 경우 사구체 경화증이 초래되어 동반되는 단백뇨와 역류성 신병증의 말기 합병증인 고혈압도 정상 신기능을 보이는 경우보다 신부전군에서 높게 동반되어 있었다.

전체 대상 환아중 외과적 시술 당시 신기능이 정상이었던 환아 127명에서 2%의 환아는 추적 관찰중에 신부전으로 진행이 되어 현재 보존적 치료중이다. 2명이 여아이었고 모두 발열을 동반한 요로감염을 주소로 내원하

여 진단된 사례로 6세 이전에 진단된 환아들이었다. IV 등급 이상의 심한 역류가 양측으로 2례에서 모두 관찰되었으며, DMSA 신스캔상 신장 전반에 다발적인 심한 신반흔이 관찰되었다. 외과적 시술후에도 신반흔이 지속적으로 관찰되었으며, 1명의 여아는 역류가 지속적으로 관찰되었다. 단백뇨 소견은 1례에서만이 내원 당시 보였으며 이외에 단백뇨나 고혈압의 소견은 내원 당시 볼 수 없었다.

최근에는 산전 초음파의 발전으로 방광요관역류의 조기진단을 가능하게 하였으며, 산전 진단으로 발견된 역류를 보인 환자의 예후에 관한 중요성이 인식되었다. 출생 전에 진단된 이들은 무균성 역류로 인하여 산전에 이미 신장 발생에 이상을 초래할 수 있음을 의미한다. Hiraoka등은 산전 초음파를 통해 편측 또는 양측성으로 작은 신장을 보였던 8명의 환아들을 추적 조사한 결과에서 7명의 환아는 출생후 시행한 DMSA 신스캔에서 신장이 전혀 보이지 않거나 전반적으로 감소된 소견을 보였다고 하였다. 이들은 모두 남아이었고 모두 중등도 이상의 역류가 관찰되었다[31]. Stock등은 편측성으로 IV 또는 V 등급의 심한 역류로 진단되고 산전 초음파상 수신증으로 진단되었던 12명의 환아(이중 9명은 남아)를 대상으로 요로감염이 나타나기 이전인 생후 4-6주에 99m - Technetium glucoheptonate 신스캔을 시행한 결과, 역류를 보인 신장의 기능이 요로감염이 없었던 초기에도 전체 기능의 0-40% 정도를 보였다[32]. 한편 신장제거를 받게된 3명의 병리소견상 방광요관역류에서 관찰되던 분절성 경화증과는 다른 심한 신이형성의 소견이 관찰되었다. Becker등은[33] 역류성 신병증 환아의 첫 임상 소견으로 여아의 경우 70% 이상이 요로감염으로 진단되며 7%에서 신기능의 감소를 보인 반면, 남아에서는 50%가 우연히 발견된 단백뇨 혹은 고혈압으로 진단되고 요로감염으로 진단된 예는 30%이며 20%에서는 진단 당시 이

미 현저한 신기능의 감소를 보였다고 보고하였다. 방광요관역류로 진단 당시에 요로감염의 과거력이 없이 이미 신기능의 저하를 보이는 역류성 신병증 소견이 남아에서 보다 많이 관찰되는 점은 적어도 어린 소아에서 발견되는 방광요관역류와 관련된 신부전이 발생학적으로 역류와 동반된 선천적인 신장의 발생 부전에 기인한다고 생각되고 있다[34,35,36,37,38]. 따라서 방광요관역류로 진단된 신생아에서 정상 신소견을 보이는 군은 적절한 예방적 항생제 요법을 시행할 경우 요로감염이나 신우염과 관련된 합병증을 예방할 수 있는 비교적 양호한 군으로 볼 수 있겠다[39].

본 연구에서는 말기 신부전으로 이행되어 신이식술 당시 신장제거를 받은 8명의 환아 중 4명에서 병리 소견상 방광요관역류에서 관찰되던 분절성 경화증과는 다른 심한 신이형성의 소견이 관찰되었다. 이러한 병리 소견과 더불어 요로감염으로 인한 소견이나 과거력이 없이 고연령에 이미 신부전으로 진행되어 발견되는 점으로 미루어 선천적인 신장의 발육부전과 동반되어 방광요관역류가 기인 할 수 있음을 생각해 볼 수 있겠다. 환아의 신장 발육부전의 이상 유무가 신부전으로의 이행여부와 연관이 있으리라 생각되며, 이들 환아의 신생검이나 신제거술시에 병리 소견에 관한 보다 많은 연구대상의 관찰이 필요하겠다.

결론적으로 신부전이나 말기 신부전으로의 이행과 관련된 예후 인자로는 역류성 신병증이 고연령에 진단이 되거나, IV 등급이상의 중등도 역류가 동반되는 경우, 역류가 양측성인 경우, 단백뇨를 동반한 경우 또는 고혈압을 동반한 경우이었다. 특히 남아에서 방광요관역류가 태아기의 신장발육부전과 동반하여 요로감염과 무관하게 진행 할 수 있다는 점을 고려하여, 위의 위험인자 외에도 형제 자매에서 방광요관역류가 있거나, 방광요관역류로 진단된 부모로부터 태어난 자녀인 경우, 산전진찰 소견상 이상 소견

이 있는 경우(단측신, 요관신우이행부 폐색, 이형성신, 수신증)는 조기에 진단하여 상기 위험인자 여부를 염두에 두어 관찰하여야 할 것이다. 또한 선천적 신발육 이상으로 인한 병리 기전이 확실히 알려져 있지 않으므로, 이들 환아의 신생검이나 신제거술시에 병리 소견을 계속 추적 관찰함으로써 향후 역류성 신병증의 이해에 큰 도움이 되리라 생각된다.

Ⅴ. 결　　론

소아에서 방광요관역류로 진단 당시 고연령, IV 등급 이상의 심한 역류, 양측성 역류, 신반흔, 고혈압, 단백뇨가 동반된 경우 신부전으로 이행율이 높았다. 본 연구에서는 2%의 환아에서 외과적 시술 후에도 신부전으로 진행이 되었으며, 내원당시 고연령에 이미 신부전으로 진행한 사례가 전체 대상 환아의 8%를 차지하였고 시술후에도 호전이 없이 점차 신기능의 감소가 진행됨으로 미루어 방광요관역류의 조기 진단이 매우 중요할 것으로 사료된다. 따라서 형제 자매에서 방광요관역류가 있거나, 방광요관역류로 진단된 부모로부터 자녀인 경우, 산전진찰 소견상 이상 소견 즉 단측신, 요관신우이행부 폐색, 이형성신, 수신증이 있는 경우 혈압, 요로감염, 단백뇨, 신기능, 진행성 신반흔 유무의 추적 관찰을 시행하여 비가역성인 신반흔의 가능성을 예견 및 조기에 진단하고 치료하여 비가역적인 역류성 신병증의 예방이 중요할 것으로 생각한다.

참고문헌

1. International Reflux Study Committee. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux. Pediatrics 1981;67(Pt 3):392-400.
2. Gleeson FV, Gordon I. Imaging in urinary tract infection. Arch Dis Child 1991;66(Pt 11):1282-3.
3. Belman AB. A perspective on vesicoureteral reflux. Urol Clin North Am 1995;22(Pt 1):139-50.
4. Noe HN. Editorial: screening for reflux - the current status. J Urol 1996;156:1808.
5. Gobet R, Cisek LJ, Chang B, Barnewolt CE, Retik AB, Peters CA. Experimental fetal vesicoureteral reflux induces renal tubular and glomerular damage, and is associated with persistent bladder instability. J Urol 1999;162(Pt 2):1090-5.
6. Gusmano R, Perfumo F. Worldwide demographic aspects of chronic renal failure in children. Kidney Int 1993;43 Suppl 41:S31-S35.
7. Kincaid-Smith PS, Bastos MG, Becker GJ. Reflux nephropathy in the adult. Contrib nephrol 1984;39:94-101.
8. Walker RD, Duckett J, Bartone F, McLin P, Richard G. Screening school children for urologic disease. Pediatrics 1977;60:239-43.
9. Schopfner CE. Vesicoureteral reflux. Radiology 1970;95:637-48.
10. Wein HA, Schoenberg HW. A review of 402 girls with recurrent urinary tract infection. J Urol 1972;107:329-31.

11. Bumpus HC Jr. Urinary reflux. J Urol 1924;12:341-5.
12. Bailey RR. Vesico-ureteric reflux and reflux nephropathy. Kid Int 1993; 44(Suppl 42):S80-S85.
13. Bailey RR. The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary infection and chronic pyelonephritis-Reflux nephropathy. Clin Nephrol 1973;1:132-141.
14. Rolleston GL, Shannon FT, Utley WLF. Relationship of infantile vesicoureteral reflux to renal damage. Br Med J 1970;1:460-3.
15. Rolleston GL, Shannon FT, Utley WLF: Follow-up of vesicoureteric reflux in the newborn. Kidney Int 1975;8:S59-S64.
16. Torres VE, Malek RS, Svensson JP. Vesicoureteral reflux in the adult. II. Nephropathy, hypertension and stones. J Urol 1983;130:41-4.
17. Holland N. Reflux nephropathy and Hypertension. In: Hodson J, Kinkaid-Smith P, editors. Reflux nephropathy. New York: Masson; 1979. p.257.
18. Torres VE, Velosa JA, Holley KE, Kelais PP, Stickler GB, Kurtz SB. The Progression of Vesicoureteral Reflux Nephropathy. Ann Int Med 1980;92:776-84.
19. Birmingham Reflux Study Group. Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteral reflux in children: five years' observation. Br Med J 1987;295:237-41.
20. Weiss R, Duckett J, Spitzer A. Results of a randomized clinical trial of medical versus surgical management of infants and children with grades III and IV primary vesicoureteral reflux. The

International Reflux Study in Children. J Urol 1992;148:1667-73

21. Tamminen-Mobius T, Burnier E, Ebel KD. Cessation of vesicoureteral reflux for 5 infants and children allocated to medical treatment. The International Reflux Study in children. J Urol 1992; 148:1662-5.
22. Cascio S, Paran S, Puri P. Associated urological anomalies in children with unilateral renal agenesis. J Urol;162:1081-3
23. Noe HN. The long-term results of perspective sibling reflux scarring. J Urol 1992;148:1739-42.
24. Kenda RB, Fettich JJ. Vesicoureteral reflux and renal scars in asymptomatic siblings of children with reflux. Arch Dis Child 1992;67:506-8.
25. Noe HN, Wyatt RJ, Peeden Jr JN, Rivas ML. The transmission of vesicoureteral reflux from parents to child. J Urol 1992; 148:1869-71.
26. Feather SA, Malcolm S, Woolf AS. Primary, nonsyndromic vesicoureteric reflux and its nephropathy is genetically heterogenous, with a locus on chromosome 1. Am J Hum Genet 2000;66:1420-5
27. Eccles MR, Bailet RR, Abbott GD, Sullivan MJ. Unravelling the genetics of vesicoureteric reflux: a common familial disorder. Hum Mol Genet 1996;5:1425-9.
28. Woolf AS, Winyard PJD. Advances in the cell biology and genetics of human kidney malformations. J Am Soc Nephrol 1998;9:1114-25.

29. Ozen S, Alikasifoglu M, Saatci U, Bakkaloglu A, Besbas S, Kara N. Implications of certain genetic polymorphisms in scarring in vesicoureteric reflux: importance of ACE polymorphism. Am J Kidney Dis 1999;34:140-5.

30. Konda R, Sakai K, Ota S, Takeda A, Chida N, Sato H, Orikasa S. Soluble interleukin-2 receptor in children with reflux nephropathy. J Urol 1998;159:535-9.

31. Hiraoka M, Hori C, Tsukahara H, Kasuga K, Ishihara Y, Sudo M. Congenitally small kidneys with reflux as a common cause of nephropathy in boys. Kidney Int 1997;52:811-6.

32. Stock JA, Wilson D, Hanna MK. Congenital reflux nephropathy and severe unilateral fetal reflux. J Urol 1998;160:1017-8.

33. Becker GJ, Kinkaid-Smith PS. Reflux nephropathy: the glomerular lesion and progression of renal failure. Pediatr Nephrol 1993; 7:365-9.

34. Belman AB. Vesicoureteral reflux. Pediatr Clin North Am 1997; 44:1171-89.

35. Marra G, Barbieri G, DellAgnola CA, Caccemo ML, Castellani MR, Assael BM. Congenital renal damage associated with primary vesicoureteral reflux detected prenatally in male infants. J Pediatr 1994;124:726-30.

36. Bialestock D. Studies of renal malformations and pyelonephritis in children with and without associated vesicoureteral reflux and obstruction. Aust NZ Surg 1965;35:120-35.

37. Sommer JT, Stephens FD. Morphogenesis of nephropathy with partial ureteral obstruction and vesicoureteral reflux. J Urol 1981; 125:67-72.

38. Henneberry MO, Stephens FD. Renal hypoplasia and dysplasia in infants with posterior urethral valves. J Urol 1980;123:912-5.

39. Kamil ES. Recent advances in the understanding and management of primary vesicoureteral reflux and reflux nephropathy. Curr Opin Nephrol Hyperten 2000;9:139-42.

Abstract

RISK FACTORS ON THE PROGRESSION TO RENAL FAILURE IN CHILDREN WITH VESICOURETERAL REFLUX

Jinwon Yook

Brain Korea 21 Project for Medical Sciences

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Dong Soo Kim)

Vesicoureteral reflux (VUR) has been identified as a risk factor for the development of urinary tract infection (UTI), and is a risk factor for renal scarring, otherwise known as reflux nephropathy. Reflux nephropathy causes up to 25% of cases of end stage renal failure in adolescents. The evolution of reflux is a slow process. Most renal scarring develops very early in childhood. However, progressive deterioration of damaged kidneys may continue slowly throughout the life. The clear relationships between congenital dysplasia, acquired reflux nephropathy and the progressive renal deterioration leading to end stage renal disease have not yet been confirmed. Identifying patients with VUR at an early stage before UTI has been recommended to decrease the morbidity of this condition.

The purpose of this study was to find the risk factors on progression to renal failure in children with VUR. Comparison between 180 childrens with or without renal failure who were admitted to Yonsei University Medical Center from 1988 to 1999 were retrospectively done with their medical records. Patients were divided into two groups according to their renal functions : decreased renal function group (Group A) and normal renal function group

(Group B).

Group A consisted of 17 patients and 9 (53%) of them were male. At the time of initial diagnosis, 15 patients out of 17 (88%) were diagnosed as renal failure and 10 patients out of 17 (58.8%) had progressed to end-stage renal disease. Age of onset was significantly higher in Group A (9.0±4.2yrs vs. 3.1± 3.1yrs, $P<0.05$). Group A had a higher grade of reflux (greater than grade IV) as compared to Group B and had a higher incidence of bilateral reflux (16/17cases (94.1%) vs. 69/163cases (42.9%), $P<0.05$). Twenty nine percent (5/17) and 58.8% (10/17) of Group A had significant hypertension and proteinuria, respectively. The pathological study was performed in 8 patients who received transplantation: 50% (4/8) showed dysplastic features and 50% (4/8) showed focal segmental sclerosis. There were no significant differences between the history of documented UTI.

Major prospective randomized trials comparing medical with surgical therapy for high grade VUR have not shown any distinct advantage of one treatment over another. So the debate on VUR is now focusing more on early detection rather than on management. The result of our study showed that the older onset age, severe reflux, bilateral reflux, presence of hypertension and proteinuria at initial diagnosis seemed to be associated with poor prognosis and presented as risk factors on progression to renal failure in children with VUR. With these results, it is suggested that special attention, early recognition, and treatment of screened patients with high risk may prevent renal damage.

Key Words: vesicoureteral reflux, reflux nephropathy, urinary tract infection, renal failure, segmental sclerosis, dysplasia