방광요관역류와 신반흔

포천중문의과대학교 소아과학교실

남희영 · 신준헌 · 이준호 · 최은나 · 박혜원

= Abstract =

Vesicoureteral Reflux and Renal Scar

Hee Young Nam, M.D., Joon Heon Shin, M.D., Jun Ho Lee, M.D.,
Eun Na Choi, M.D. and Hye Won Park, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Pochon CHA University, Sungnam, Korea

Purpose : Vesicoureteral reflux(VUR) is the major risk factor of urinary tract infection(UTI) in children and may result in serious complications such as renal scarring and chronic renal failure. The purpose of this study was to evaluate the relationship between VUR and renal scar formation, the usefulness and correlation of various imaging studies in reflux nephropathy, and the spontaneous resolution of VUR.

Methods : We retrospectively reviewed 106 patients with VUR with no accompanying urogenital anomalies in the Department of Pediatrics, Bundang CHA Hospital during the period from Jan. 1996 to Mar. 2005. Ultrasonography and ^{99m}Tc-dimercaptosuccinic acid(DMSA) scan were performed in the acute period of UTI. Voiding cystourethrography(VCUG) was performed 1 to 3 weeks after treatment with UTI. Follow-up DMSA scan was performed 4 to 6 months after treatment and a follow-up VCUG was performed every 12 months.

Results : The mean age at detection of VUR was 13.8+22.2 months and the male to female ratio was 2:1. The incidence of renal scarring showed a tendency of direct correlation between severity of VUR(P<0.001) and abnormal findings of renal ultrasonography(P<0.01). 63.2%(24 of 38 renal units) of renal parenchymal defects present in the first DMSA scan disappeared on follow-up DMSA scans. Follow-up DMSA scans detected renal scars in 7(14%) of 50 renal units with ultrasonographically normal kidneys. Meanwhile, ultrasonography did not show parenchymal defects in 7(36.8%) of 19 renal units where renal scarring was demonstrated on a follow-up DMSA scan. The spontaneous resolution rate of VUR was higher(75%) in cases with low grade(I to III) VUR(P<0.01).

Conclusions : The presence and severity of VUR and abnormal findings of renal ultrasonography significantly correlated with renal scar formation. DMSA scan was useful in the diagnosis of renal defects. Meanwhile renal ultrasonography was an inadequate method for evaluating renal parenchymal damage. Therefore, follow-up DMSA scans should be performed to detect renal scars even in children with low-grade VUR and normal renal ultrasonography. **(J Korean Soc Pediatr Nephrol 2006;10:201-212)**

Key Words : Vesicoureteral reflux, Renal scar, Renal ultrasonography, ^{99m}Tc dimercaptosuccinic acid(DMSA) scan, Resolution

접수 : 2006년 5월 10일, 승인 : 2006년 6월 17일

책임저자 : 박혜원, 경기도 성남시 분당구 야탑동 351 포천중문의과대학교 소아과학교실
Tel : 031)780-5230 Fax : 031)780-5239 E-mail : parkhyewon@dreamwiz.com

서 론

방광요관역류(vesicoureteral reflux)는 요관방광 이행부(ureterovesical junction)의 해부학적 이상에 따른 정상적인 요관방광 판막(ureterovesical valve) 의 기능 부전에 의해 소변이 방광에서 요관으로 비정상적으로 역류하는 것을 말하며, 대부분 요로감염 후 시행한 배뇨중 방광요도조영술(voiding cystourethrography)시 발견되는데, 전체 요로감염 환아의 30-50%에서 발견된다[1]. Hodson과 Edward[2]에 의해 처음으로 방광요관 역류와 신반흔과의 연관성이 발표된 이후 방광요관 역류가 임상적으로 중요하게 되었고, Bailey[3]가 방광요관 역류가 있으면서 신반흔이 있는 만성 신우신염을 역류성 신병증(reflux nephropathy) 이라 명명한 이후 방광요관 역류가 있는 영유아에서 신반흔이 주로 발생하며 역류의 정도가 신반흔과 밀접한 관계가 있음이 여러 연구자들에 의해 보고되었다[4-7]. 역류성 신병증은 소아에서 신부전의 중요한 원인의 하나로서 보고에 따라 만성 신부전의 원인 중 30%까지 차지한다고 하였으며[8], 소아 고혈압의 가장 흔한 원인의 하나로 알려져 있다[9].

이에 저자는 다른 비뇨생식계 기형이 동반되지 않았던 방광요관역류 환자에서 방광요관역류와 신반흔의 연관성, 방광요관역류와 신반흔에 있어 방사선학적 검사들의 유용성 및 방사선학적 검사들간의 상관관계, 방광요관역류의 자연소실에 대해 조사하고자 한다.

대상 및 방법

1996년 1월부터 2005년 3월까지 포천중문의과대학교 분당차병원 소아과에서 배뇨 성 방광요도조영술로 진단된 방광요관역류 환아 중 다른 비뇨생식기계 기형이 동반되지 않은 106명을 대상으로 후향적으로 조사하였다.

106명 중 97명에서 약물요법으로 치료를 받았고 2명은 약물치료 없이 항역류수술을 받았으며 7명은 약물 및 수술치료 없이 추적 관찰하였다. 약물요법으로 치료를 받았던 97명 중 13명은 항역류수술을 받았고 19명은 약물 요법 중 치료를 중단함에 따라 추적관찰 하지 못했다. 전체 환아의 진단당시 평균 연령은 13.8+22.2개월(1-120개월, 중간값 4개월)이었고, 진단일로부터 마지막 외래 방문 일까지의 평균 추적 관찰 기간은 14.2+16개월(1-120개월, 중간값 12개월)이었다.

방광요관역류의 진단은 배뇨성 방광요도조영술에 의하였고 배뇨성 방광요도조영술은 대체로 요로감염치료 1-3주 후 시행하였다. 12개월 이상 외래 추적 관찰이 되었던 47명에서 추적 배뇨성 방광요도조영술을 약 12개월 간격으로 시행하였다. 역류의 정도는 International Reflux Study Committee의 분류에 따라 분류하였다.

신초음파 검사는 일반적으로 요로감염치료 시작 2일 이내, DMSA 신주사는 5일 이내에 시행하였고 추적 DMSA 신주사는 요로감염 치료 4-6개월 후에 시행하였다. 신초음파에서 이상 소견은 수신증 및 요관의 확장, 신실질내의 음영의 변화, 신장 크기의 변화가 있는 경우로 하였다. DMSA 신주사에 의한 이상 소견은 광자 결손 병변이 단일 병소, 다발성 병소에 나타나거나 신장 크기의 변화가 있는 경우, 미만성으로 섭취가 감소한 경우로 하였다. 신반흔은 요로감염 치료 후 반복되는 요로감염 없이 4-6개월 후 시행한 DMSA 신주사에서의 이상 소견으로 정의하였다.

통계는 SPSS 프로그램을 이용하여 chi-square test 와 t-test를 이용하였고 $P<0.05$ 인 경우 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 방광요관역류의 성별, 연령별 분포와 역류등급

전체 106명 중 남아는 70명, 여아는 36명으로 남녀 비는 2:1이었다. 진단 시 평균 연령은 남아

는 6.5+12.7개월이었고 여아는 28.0+29.2개월로 여아에서 남아에 비해 유의하게 높았다($P<0.001$). 전체 106명중 12개월 미만이 80명(75.5%), 12개월 이상이 26명(24.5%) 이었고 12개월 이상 26명 중 여아가 20명(76.9%)으로 12개월 이상에서 여아가 남아에 비해 높은 빈도를 보였다($P<0.001$, Table 1). 양측성이 54명(50.9%), 편측성이 52명(49.1%)으로 160개의 신단위(renal unit)에서 역류가 있었으며 역류등급별 분포는 I 등급 24신단위(15.0%), II 등급 39신단위(24.4%), III 등급 38신단위(23.7%), IV 등급 47신단위(29.4%), V 등급 12신단위(7.5%)였다. 방광요관 역류를 나타낸 160개의 신단위를 12개월 미만과 12개월 이상의 연령군에 따라 역류정도를 조사한 결과 연령군에 따른 역류정도의 분포에는 차이가 없었다($P>0.05$, Table 2).

Table 1. Age and Sex Distribution of VUR

Sex	Age(month)	
	<12	>12
Male(%)	64(80.0)	6(23.1)
Female(%)	16(20.0)	20(76.9)*
Total(%)	80(100.0)	26(100.0)

*$P<0.001$ compared with male

Table 2. Distribution of VUR Grade according to Age Group(n=106,160 Renal Unit)

		Age(month)		
		<12	>12	Total(%)
Grade of VUR	I	19(15.5)	5(13.5)	24(15.0)
	II	33(26.8)	6(16.2)	39(24.4)
	III	24(19.5)	14(37.9)	38(23.7)
	IV	37(30.1)	10(27.0)	47(29.4)
	V	10(8.1)	2(5.4)	12(7.5)
Total(%)		123(100.0)	37(100.0)	160(100.0)

Table 3. Relationship of First DMSA Scan Findings and VUR (n=102, 204 Renal Unit)

	First DMSA scan		
	normal(%)	abnormal(%)*	Total(%)
Grade of VUR ( )	41(34.2)	10(11.9)	51(25.0)
I	17(14.2)	6(7.1)	23(11.3)
II	24(20.0)	12(14.3)	36(17.6)
III	22(18.3)	15(17.9)	37(18.1)
IV	16(13.3)	30(35.7)	46(22.5)
V	0(0.0)	11(13.1)	11(5.4)
Total(%)	120(100.0)	84(100.0)	204(100.0)

*$P<0.001$ compared with normal DMSA scan

2. 급성기 DMSA 신주사와 방광요관역류

전체 106명 중 102명에서 급성기 DMSA 신주사가 시행되었으며 204개의 신단위 중 84신단위(41.2%)에서 신결손이 있었다. 역류등급별로는 역류가 없는 경우 10신단위(10/84, 11.9%), I 등급 6신단위(6/84, 7.1%), II 등급 12신단위(12/84, 14.3%), III 등급 15신단위(15/84, 17.9%), IV 등급 30신단위(30/84, 35.7%), V 등급 11신단위(11/84,13.1%)로 역류등급이 높을수록 신결손 발생이 많았다($P<0.001$, Table 3). 연령군에 따른 급성기 DMSA 신주사에서 신결손의 빈도는 12개월 미만에서 62신단위(62/156, 39.7%), 12개월 이상에서 22신단위(22/48, 45.8%)로 연령군에 따른 급성기 DMSA 신주사에서 신결손의 빈도에는 차이가 없었다($P>0.05$, Table 4).

3. 추적 DMSA 신주사와 방광요관역류

급성기 DMSA 신주사에서 신결손이 발견되었던 환아에서 요로감염 치료 4-6개월 후에 추적 DMSA 신주사를 시행하였다. 급성기 DMSA 신주사에서 신결손이 있었던 71명(84 신단위) 중

Table 4. Age Distribution of First DMSA Scan Findings(n=102, 204 Renal Unit)

	First DMSA scan		
	normal(%)	abnormal(%)*	Total(%)
Age(month)			
<12(%)	94(60.3)	62(39.7)	156(100.0)
>12(%)	26(54.2)	22(45.8)	48(100.0)
Total(%)	120(53.6)	84(46.4)	224(100.0)

*$P>0.05$

Table 5. Relationship between Grade of VUR and Renal Scarring(n=40, 80 Renal Unit)

	Renal Scar		
	( )(%)	(+)(%)*	Total(%)
Grade of VUR ( )	19(31.1)	0(0.0)	19(23.8)
I	9(14.8)	0(0.0)	9(11.3)
II	13(21.3)	4(21.1)	17(21.3)
III	8(13.1)	3(15.8)	11(13.8)
IV	12(19.7)	8(42.1)	20(25.0)
V	0(0.0)	4(21.1)	4(5.0)
Total(%)	61(100.0)	19(100.0)	80(100.0)

*P<0.001 compared with ( ) renal

Table 6. Relationship of First DMSA scan findings and Renal Scarring(n=39, 78 Renal Unit)

	Renal Scar		
	(+)(%)	( )(%)	Total(%)
First DMSA scan			
abnormal(%)	14(36.8)	24(63.2)	38(100.0)
normal(%)	4(10.0)	36(90.0)	40(100.0)
Total(%)	18(23.1)	60(76.9)	78(100.0)

39명(78신단위)에서 추적 DMSA 신주사를 시행하였고(Table 6) 급성기에 DMSA 신주사를 시행하지 못하였으나 요로감염 치료 6개월 후에 처음 DMSA 신주사를 시행한 1명에서 결손이 보이는 경우는 신반흔이 있는 것으로 판정하였다. 급성기 DMSA 신주사에서 신결손이 있었으나 추적검사가 이루어지지 않은 32명의 추적 DMSA 신주사 미실시의 이유는 각각 5명은 추적기간이 4개월 미만이었고, 8명은 타병원에서 항역류수술을 받았으며, 9명은 외래 추적은 되었으나 보호자가 검사를 거부하였고, 10명은 외래 추적이 이루어지지 않았다. 80개의 신단위 중 19신단위(23.8%)에서 신반흔이 발견되었다. 역류가 없는 신단위와 I 등급에서는 신반흔이 관찰되지 않았고 II 등급 4신단위(4/19, 21.1%), III 등급 3신단위(3/19, 15.8%), IV 등급 8신단위(8/19, 42.1%), V 등급 4신단위(4/19, 21.1%)에서 신반흔이 발견되어 역류등급이 높을수록 신반흔 발생이 많았다(P<0.001, Table 5). 39명에서 급성기 DMSA 신주사와 추적 DMSA 신주사가 시행되었으며 급성기 DMSA 신주사에서 신결손이 있었던 38신단위 중 24 신단위(63.2%)에서 추적 DMSA 신주사에서 병변이 발견되지 않았다(Table 6). 연령 군에 따른 신반흔의 빈도는 12개월 미만에서 70신단위 중 15신단위(21.4%), 12개월 이상에서 10신단위 중 4신단위(40.0%)로 연령군에 따른 신반흔의 빈도에는 차이가 없었다(P>0.05, Table 7). 성별에 따른 신반흔의 빈도는 남아에서 60신단위 중 14 신단위(23.3%), 여아에서 20신단위 중 5신단위(25.0%)에서 신반흔이 관찰되어 성별에 따른 신반흔의 빈도에는 차이가 없었다(P>0.05, Table 8).

Table 7. Age Distribution of Renal Scarring (n=40, 80 Renal Unit)

	Renal Scar		
	(+)(%)*	( )(%)	Total(%)
Age(year)			
<1(%)	15(21.4)	55(78.6)	70(100.0)
>1(%)	4(40.0)	6(60.0)	10(100.0)
Total(%)	19(23.8)	61(76.2)	80(100.0)

*P>0.05

Table 8. Sex Distribution of Renal Scarring(n=40, 80 Renal Unit)

	Renal Scar		
	(+)(%)*	( )(%)	Total(%)
Sex			
Male(%)	14(23.3)	46(78.7)	60(100.0)
Female(%)	5(25.0)	15(75.0)	20(100.0)
Total(%)	19(23.8)	61(76.2)	80(100.0)

*P>0.05

4. 신초음파 검사와 방광요관역류

전체 106명 중 103명에서 신초음파 검사를 시행하였으며 206개의 신단위 중 80신단위(38.8%)에서 이상 소견을 보였다. 역류등급별로는 역류가 없는 신단위에서 6신단위(6/80, 7.5%), I 등급

5신단위(5/80, 6.3%), Ⅱ 등급 8신단위(8/80, 10.0%), Ⅲ 등급 17신단위(17/80, 21.3%), Ⅳ 등급 36신단위(36/80, 45.0%), Ⅴ 등급 8신단위(8/80, 10.0%)로 역류의 등급이 높을수록 신초음파 검사 이상 소견이 많았다(P<0.001, Table 9). 신초음파 검사와 급성기 DMSA 신주사를 같이 시행하였던 100명 중 신초음파 검사에서 이상소견을 보인 80신단위 중 50신단위(62.5%)에서 급성기 DMSA 신주사에서 신결손을 보였고 신초음파 검사에서 정상이었던 120신단위 중 32신단위(26.7%)에서 급성기 DMSA 신주사에서 신결손을 보였다. 따라서 신초음파 검사에서 이상이 있는 경우 유의하게 DMSA 신주사에서 신결손 발생이 높았다(P<0.001, Table 10). 또한 급성기 DMSA 신주사에서 이상 소견이 있었던 82신단위 중 50신단위(61.0%)에서 신초음파 검사상 이상 소견이 발견되었고, 급성기 DMSA 신주사에서 정상 소견을 보인 118신단위 중 88신단위(74.6%)에서 신초음파 검사상 정상 소견을 보였다(Table 10). 신초음파와 추적 DMSA 신주사를 시행하였던 39명에서 신초음파에서 이상소견을 보인 28신단위 중 12신단위(42.9%)에서 추적 DMSA 신주사에서 신반흔이 있었고 신초음파 검사에서 이상소견이 없었던 50신단위 중 7신단위(14%)에서 신반흔이 관찰되어 신초음파 검사에서 이상소견이 있을 경우 유의하게 신반흔의 발생 예가 높았다(P<0.01, Table 11). 또한 추적 DMSA 신주사에서 신반흔이 관찰된 19신단위 중 7신단위(36.8%)에서 신초음파 검사에서 정상 소견을 보였다(Table 11). 더 나아가 신초음파 검사 소견으로 신반흔 발생을 예측할 수 있는 지표로 민감도 63.2%, 특이도 72.9%, 양성예측도 42.9%, 음성예측도 86.0% 로 관찰되었다.

Table 9. Relationship between Grade of VUR and Ultrasonographic Findings(n=103, 206 Renal Unit)

	Ultrasonographic findings		
	abnormal(%)*	normal(%)	Total(%)
Grade of VUR(%) ( )	6(7.5)	45(35.7)	51(24.8)
I	5(6.3)	16(12.7)	21(10.2)
II	8(10.0)	30(23.8)	38(18.4)
III	17(21.3)	21(16.7)	38(18.4)
IV	36(45.0)	10(7.9)	46(22.3)
V	8(10.0)	4(3.2)	12(5.8)
Total(%)	80(100.0)	126(100.0)	206(100.0)

*P<0.001 compared with normal ultrasonographic findings

Table 10. Relationship of Ultrasonographic Findings and DMSA scan(n=100, 200 Renal Unit)

	First DMSA scan		
	abnormal(%)	normal(%)	Total(%)
Ultrasonographic findings			
abnormal(%)	50(62.5)*	30(37.5)	80(100.0)
normal(%)	32(26.7)	88(73.3)	120(100.0)
Total(%)	82(41.0)	118(59.0)	200(100.0)

*P<0.001 compared with normal ultrasonographic findings

5. 역류의 자연소실(spontaneous resolution)

47명(94신단위)에서 추적 배뇨성 방광요도조영술을 시행하였다. 배뇨성 방광요도조영술은 37명에서 약 12개월 간격으로 2회, 7명에서 3회, 3명에서 4회 시행하였으며 전체 47명의 평균추적기간은 21.7+15.5개월(8-120개월)이었다. 역류가 소실된 군의 평균 진단 시 연령은 7.7+14.9개월, 평균 추적 기간은 21.4+17.5개월이었고 역류가

Table 11. Relationship of Ultrasonographic Findings and Renal Scarring(n=39, 78 Renal Unit)

	Renal Scar		
	abnormal(%)	normal(%)	Total(%)
Ultrasonographic findings			
abnormal(%)	12(42.9)*	16(57.1)	28(100.0)
normal(%)	7(14.0)	43(86.0)	50(100.0)
Total(%)	19(24.4)	59(75.6)	78(100.0)

*P<0.01 compared with normal ultrasonographic findings

지속된 군의 평균 진단 시 연령은 12.5+19.4개월, 평균 추적 기간은 22.5+10.0개월이었다. 성별, 양측편측성, 연령(12개월이상, 12개월 미만)과 역류 소실과는 통계학적 유의성이 없었다($P>0.05$). 또한 신초음파 검사 이상유무, 급성기 DMSA 신주사 신결손 유무, 신반흔 유무도 역류의 소실에 있어 대상 예가 적고 추적 기간이 짧아 통계학적 유의성이 없었다($P>0.05$) 그러나 역류등급별로 보았을 때 I-III 등급 52요관 중 39요관(75.0%)에서 역류가 소실되었고, IV-V 등급 18요관 중 9요관(50.0%)에서 역류가 소실되어 역류의 등급이 낮을수록 역류의 소실이 많았다($P<0.05$, Table 12).

6. 선천성 위축성 신반흔

106명 중 10명(9.4%)에서 1회 이하의 요로감염을 경험하였으나 IV 등급 이상의 심한 방광요관역류와 함께 DMSA 신주사에서 신장의 위축과 광범위한 결손이 발견되어 선천성 위축성 신반흔이 의심되었다. 9명(90.0%)이 남아였고, 10명 모두 12개월 미만이었으며 7명(70.0%)에서 양측성 역류가 관찰되었다. 6명에서 추적 DMSA 신주사를 시행하였고 이들 모두에서 급성기 DMSA 신주사에서의 위축성 신반흔이 여전히 관찰되었다. 7명(70%)은 항역류수술을 받았고 3명은 역류가 호전되지 않은 상태로 추적관찰 중이다(Table 13).

Table 12. Results of Medical Management with Details of Patients at Presentation(n=47, 70 Renal Units)

Variable	Result		
	Resolved(n=48)	Persistent(n=22)	Total(n=70)
Age at diagnosis(months)	7.7±14.9	12.5±19.4	9.2±16.5
Follow up duration(months)	21.4±17.5	22.5±10.0	21.7±15.5
Sex			
Male(%)	36(72.0)	14(28.0)	50(100.0)
Female(%)	12(60.0)	8(40.0)	20(100.0)
Laterality			
Unilateral(%)	15(62.5)	9(37.5)	24(100.0)
Bilateral(%)	33(71.7)	13(28.3)	46(100.0)
Age group(month)			
<12	44(71.0)	18(29.0)	62(100.0)
>12	4(50.0)	4(50.0)	8(100.0)
Ultrasonographic findings			
Abnormal(%)	9(56.3)	7(43.8)	16(100.0)
Normal(%)	36(70.6)	15(29.4)	21(100.0)
1st DMSA scan			
Abnormal(%)	21(70.0)	9(30.0)	30(100.0)
Normal(%)	23(63.9)	13(36.1)	36(100.0)
Renal scar			
(+)(%)	4(50.0)	4(50.0)	8(100.0)
( )(%)	25(75.8)	8(24.2)	33(100.0)
Degree of VUR			
Grade I III(%)	39(75.0)*	13(25.0)	52(100.0)
Grade IV V(%)	9(50.0)	9(50.0)	18(100.0)

*$P<0.05$ compared with Grade IV V

Table 13. Characteristics of VUR Patients with Possible Congenital Atrophic Renal Scars

Pt.. No	Age of Diagnosis (month)	Sex (M/F)	VUR	DMSA Scan	S Cr on last visit (mg/dL)	Outcome
1	2	M	Rt : GrIV, Lt : GrII	Small Rt.kidney with diffusely decreased uptake	0.4	Op.
2	1	M	Rt : (-) , Lt : GrIV	Small Lt.kidney with diffusely decreased uptake	0.5	Persistent
3	2	M	Rt : GrV, Lt : GrIV	Shrunken Rt. kidney with diffusely decreased uptake	0.5	Op.
4	8	M	Rt: GrIII, Lt : GrV	Small Lt.kidney with diffusely decreased uptake	0.5	Persistent
5	3	M	Rt : GrIV, Lt : (-)	Small Rt.kidney with diffusly decreased uptake	0.4	Persistent
6	7	F	Rt : GrIII, Lt : GrIV	Small Lt. Kidney with diffusely decreased uptake	0.6	Op.
7	1	M	Rt : GrV, Lt : GrIII	Small Rt. kidney with focal cortical defect at upper & lower pole	0.4	Op.
8	1	M	Rt : GrII, Lt : GrIV	Small Lt.kidney with diffusely decreased uptake	0.6	Op.
9	5	M	Rt : (-), Lt : GrV	Small Lt.kidney with diffusely decreased uptake	0.5	Op.
10	2	M	Rt : GrIV, Lt : GrIV	Small Rt. kidney with diffusely decreased uptake	0.5	Op

고 찰

방광요관역류는 요관방광 이행부의 해부학적 이상에 의한 판막기능부전으로 소변이 방광에서 요관으로 역류되는 선천성 질환이다. 정상적인 상태에서는 요관은 방광 벽에 비스듬히 연결되어 점막 하 터널을 형성하여 배뇨 시 방광 근육에 의해서 점막 하 요관이 폐쇄됨으로써 역류가 방지되게 된다[10]. 그러므로 판막기능을 유지 하는데 는 점막 하 요관길이가 가장 중요하다[11]. 방광 내 요관의 길이는 연령에 따라 다른데, 성인은 평균 방광내 요관의 길이가 13 mm 인데 비해, 신생아는 8 mm 이기 때문에 영아에서 방광요관역류가 잘 생긴다고 하였다[11]. 그러나 점막하 요관의 길이는 성장하면서 늘어나기 때문에 점막하 요관의 길이가 증가하면서 요관역류도 자연적으로 소실하게 된다[12]. 판막기능에 중요한 다른 요인으로는 방광에 삽입되는 요관구의 위치 및 형태로서 삽입되는 위치가 방광외측일수록 역류가 발생되기 쉽고, 요관구의 형태가 골프 홀이나 말발굽형태를 취할 때 역류가 발생되기 쉽다[13]. 그 외 요관의 연동운동이나 요관 근육 등도 역류방지에 관여한다고 보고되었다[1]. 방광요관역류의 발생은 가족력과 관계가 있는데, Roscelli [14]는 방광요관역류가 있는 소아의 형제들 중 46%에서 역류가 같이 있음을 발견하였다. 본 연구에서는 106명 중 2명(1.9%)에서 형제의 방광요관역류가 있었고 이처럼 낮은 빈도는 방광요관역류 환아의 형제에 있어 선별검사를 시행하지 않았기 때문으로 생각된다.

본 연구에서 연령과 성별에 따라 방광요관역류의 분포를 조사한 결과, 남녀비는 2:1이었다. 전체 106명 중 12개월 미만이 80명(75.5%) 이었고 이 중 남아가 64명(80%)으로 12개월 미만에서는 남녀비가 4:1로 남아에서 많았고 12개월 이상은 26명(24.5%) 중 여아가 20명(76.9%)으로

남녀비 1:3.3으로 여아에서 많았다(Table 1). 이는 Smellie 등의 보고[15]에서의 남녀비 1:4 와는 상반되게 남아에서 많은 수가 발견되었으나, 영아기에 남아의 비율이 높은 것은 본 연구와 비슷하였다. 국내보고 중에서는 박 등[16]의 보고에서 본 연구에서와 같이 남녀비가 2:1이었다. 진단 시 평균 연령은 남아는 6.5+12.7개월이었고 여아는 28.0+29.2개월로 진단 시 평균 연령이 여아에서 남아에 비해 유의하게 높았다($P<0.001$). 이는 영아기에 남아에서 요로감염의 빈도가 높으므로 방광요관역류의 진단 시 연령이 12개월 미만인 비율이 남녀비 4:1로 남아에서 더 어린 나이에 진단된 것을 반영하는 결과로 생각된다. 연령군에 따른 역류의 정도의 분포를 조사한 결과를 12개월 미만과 12개월 이상으로 나눈 연령군에서의 역류정도의 분포는 비슷하여 차이가 없었다(Table 2). 이는 성장함에 따라 역류의 소실 내지 감소가 나타나기 때문에 중증의 역류는 어린 나이에서 많이 발견되었다는 Smellie 등의 보고[15]와 다르게 영아기 이후의 심한 역류 환아가 영아기와 같은 비율로 나타나는 이유는 확실치 않지만, 연령이 많아짐에 따라 단순한 요로감염 후에는 적극적인 역류검사를 시행하지 않고 요로감염이 자주 재발하거나 심각할 경우에만 역류검사를 시행하였기 때문이 아닌가 생각된다.

급성기 DMSA 신주사의 이상소견과 방광요관역류 사이에 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있다[17,18]. 본 연구에서도 역류의 등급이 높을수록 급성기 DMSA 신주사 신결손 발생이 많았다(Table 3). 급성기 DMSA 신주사에서 신결손이 있었던 환아에서 추적 DMSA 신주사를 시행하였으며 80개의 신단위 중 19신단위(23.8%)에서 신반흔이 발생하였고 역류가 없는 신단위와 I 등급 방광요관역류에서는 신반흔이 발생하지 않았으며 역류의 등급이 높을수록 신반흔 발생이 많았으므로 신반흔은 역류의 존재 및 역류의 등급과 유의한 상관관계가 있음을 알 수 있었다(Table 5).

신반흔의 병인론과 위험 요소에 관해서는 수십 년간 다양한 보고가 있어 왔으나 아직 확실히 정립되지 않고 있다. 요로 감염 환아에서 방광요관 역류는 신반흔 형성에 중요한 결정 요소로 알려져 있는데 방광 요관 역류를 동반한 요로 감염증 환아에서 신반흔의 발생 빈도는 약 10-60%로 보고되고 있고 역으로 신반흔이 있는 환아의 90%에서 방광 요관 역류가 동반되었다고 보고되었다[5, 15]. Risdon 등[19]은 방광요관역류에서의 역류성 신병증은 생후 요로감염 후에 신장내 역류에 의하여 후천적으로 형성되는 분절성 신반흔도 있지만 태아기에 선천성 발달장애에 의해 신이형성(renal dysplasia)을 동반한 위축신(small scarred kidney)으로 발현되어 요로감염 없이 발생하는 선천성 위축성 신반흔의 존재를 제시하였고 이후 영아기 요로감염 후 확인된 신반흔에서 남아는 심한 방광요관역류에 의한 선천성 신반흔이 우세하였고, 여아는 요로감염 후에 발생한 후천성 신반흔이 흔하다고 하였다[20]. 즉, 여아와 일부 남아에서의 분절성 신반흔은 생후 급성 신우신염 후에 형성되는 후천성으로 예 방이 가능하지만 일부 남아에서의 위축성 신반흔은 태아기에 형성된 선천성이기 때문에 예방이 불가능할 수 있다고 하였고 이는 방광요관역류 소아에서 적극적인 내과적 및 외과적 치료에도 불구하고 역류성 신병증에 의한 말기 신부전의 빈도를 급격히 감소시키지 못하는 이유라고 할 수 있다[20-22]. 본 연구에서는 106명 중 10명(9.4%)에서 1회 이하의 요로감염을 경험하였으나 IV 등급 이상의 심한 방광요관역류와 함께 DMSA 신주사에서 신장의 위축과 광범위한 결손이 발견되어 선천성 위축성 신반흔이 의심되었다. 9명(90.0%)이 남아였고, 10명(100.0%) 모두 12개월 미만이었으며 7명(70.0%)에서 양측성 역류가 관찰되었다. 7명(70%)이 항역류수술을 받았고 3명(30.0%)은 역류가 호전되지 않는 상태로 추적 관찰 중이나 예후는 나쁠 것으로 생각되어진다(Table

13). 한편 이와는 반대로 방광요관역류 없이 요로 감염만 있는 경우에도 신반흔이 형성됨이 보고되면서 신반흔의 또 다른 위험요소로 감염에 의한 세균의 독성과 숙주의 방어능, 숙주의 염증반응에 의해 신반흔이 형성될 수 있다고 하였다[23-25]. 요로 감염에 의한 신반흔은 낮은 압력에서도 신장내 역류가 쉽게 일어날 수 있는 신생아나 영아에서 잘 형성되는 것으로 알려져 있다[26]. 그러나 어릴수록 신손상이 잘 온다는 사실에 의문을 제기하면서 차이가 없다는 보고도 있었다[27]. 또한 Gonzales 등[28]과 Kim 등[29]의 연구에서는 나이가 많을수록 신손상 발생이 높다고 보고하였고 Orellana 등[30]의 다 기관 연구에서도 1세 이상에서 신반흔 발생률이 높다고 하였다. 본 연구에서는 12개월 미만과 12개월 이상에서 신반흔 발생률에 차이가 없었다(Table 7). 그러나 5세 이하 소아의 연령별 신반흔 발생에 관해서는 연구마다 다른 결과를 보고하고 있어 계속적인 연구가 필요해 보인다.

DMSA 신주사는 신우신염의 급성 염증성 변화와 신반흔을 검출하는데 가장 민감한 검사로 알려져 있다[31-33]. 요로감염 초기에 시행한 DMSA 신주사에서 보이는 신피질 결손은 급성 염증성 변화이므로 신반흔 형성 유무를 확인하기 위해서는 추적 관찰하는 것이 중요하다. 최근의 여러 연구에 의하면 감염 후 3개월에서 5개월 사이에 초기 신피질 결손의 44%가 소실되며 감염 5개월 이후에는 90% 이상이 소실된다고 하여 영구적 신반흔을 검출하기 위해서는 초기 감염 후 5개월 이후에 DMSA 신주사를 시행하여야 한다고 알려져 있다[34]. 본 연구에서도 신반흔 형성 유무를 확인하기 위하여 초기 감염 약 4-6개월 후에 추적 DMSA 신주사를 시행하였고 급성기 DMSA 신주사에서 신결손이 있었던 38신단위 중 24신단위(63.2%)에서 병변이 소실됨을 관찰할 수 있었다(Table 6). 이번 연구에서 급성기 DMSA 신주사를 시행한 204신단위 중 84신단위(41.2%)에서 신결손이 관찰되었고, 신초음파 검사를 시행한 206신단위 중 80신단위(38.8%)에서 이상소견을 보여 DMSA 신주사가 신초음파 검사에 비해 급성 신우신염을 더 예민하게 반영하는 것을 알 수 있었다. 또한 신초음파 검사와 급성기 DMSA 신주사를 같이 시행하였던 200 신단위에서 급성기 DMSA 신주사에서 이상 소견이 있었던 82신단위 중 50신단위(61.0%)에서 신초음파 검사상 이상 소견이 발견되었으며, 급성기 DMSA 신주사에서 정상 소견을 보인 118신단위 중 88신단위(74.6%)에서 신초음파 검사상 정상 소견을 보여(Table 10) 신초음파 소견이 DMSA 신주사에 비해 미세한 신실질의 병변을 찾는데는 한계가 있음을 알 수 있었다. 정상 신초음파 소견을 보였던 50신단위 중 7신단위(14%)에서 추적 DMSA 신주사에서 신반흔이 관찰되었고, 추적 DMSA 신주사에서 신반흔이 관찰된 19신단위 중 7신단위(36.8%)에서 신초음파 검사에서 정상 소견을 보였다(Table 11). 본 연구에서 신초음파 검사를 통한 신반흔 발생의 예측지표로 민감도는 63.2%, 특이도는 72.9%로 신반흔 검출에 있어 신초음파 검사는 적절하지 않음을 알 수 있었다. Roebuck 등[35]의 연구에서도 신반흔 검출에 있어 DMSA 신주사를 'gold standard'로 사용하여 문헌고찰을 통하여 신초음파 검사의 신반흔 검출 예측지표를 계산한 결과 민감도는 37-100%, 특이도는 65-99%라 하였고 따라서 신반흔 검출에 있어 신초음파 검사는 적절하지 않다고 하였다. 신초음파 검사에서 이상 소견을 보인 28신단위 중 12신단위(42.9%)에서 추적 DMSA 신주사에서 신반흔이 있었고 이상 소견이 없었던 50신단위 중 7신단위(14%)에서 신반흔이 관찰되어 신초음파 검사에서 이상 소견이 있을 경우 유의하게 신반흔의 발생이 많았다(Table 11). 이는 앞서 고찰한 것과 같이 DMSA 신주사에 비해 민감도가 떨어지는 초음파에서 병변이 보였을 경우 신손상의 정도가 더욱 심하여 신반흔의 발생이 많았기 때문일 것으로 생각된다.

약물요법 후 추적관찰 중 역류의 자연소실에

있어 Schwab 등[36]은 약물요법으로써 I-III 등급에서 진단 후 첫 5년까지 매년 13%에서 역류가 소실되고 그 후부터는 매년 3.5%에서 역류가 소실되었다고 보고하였고, Aladjem 등[12]은 I 등급 에서 약물요법으로써 79%의 방광요관역류가 소실되었고, II 등급에서는 76%가 소실되었으며, III 등급 에서는 23% 정도가 소실되므로 그 때까지 요로감염이 없도록 지속적인 항생제를 사용하여 무균뇨를 유지하면 신 손상을 일으키지 않는다고 하였다. 혹 약물요법 도중 요로감염이 발생한다 해도 초기에 적절한 치료를 시행함으로써 신반흔을 막을 수 있다고 하였다. 또한 Schwab 등[36]은 역류등급이 낮을수록, 편측성일 경우, 남아에서 역류 소실율이 높다고 보고하였고 Wennerstrom 등[37]도 역류등급이 낮을수록, 남아에서 역류 소실율이 높으나 진단 시 연령이나 양측편측성은 역류소실율과 유의한 상관관계가 없다고 보고하였다. 본 연구에서는 성별, 양측편측성, 연령(12개월 이상, 12개월 미만), 신초음파 및 급성기 DMSA 신주사 신결손 유무, 신반흔 유무와 역류소실율과는 통계학적으로 유의한 상관관계가 없었으나 Schawab 등[36]과 Wennerstrom 등[37]의 연구에서와 같이 역류 등급이 낮을수록 역류소실율이 높은 것을 알 수 있었다(Table 12).

결론적으로 신반흔은 방광요관역류의 존재 및 역류의 등급 그리고 신초음파 검사 이상 소견과 유의한 연관성이 있었고, 방광요관역류의 등급은 DMSA 신주사 신결손 및 신초음파 이상소견과 유의한 연관성이 있었다. 방광요관역류 소실율은 성별, 양측편측성, 연령, 신초음파 및 급성기 DMSA 신주사 신결손 유무, 신반흔 유무와는 연관성이 없었고 역류의 등급이 낮은 경우 역류소실율이 높았다. 신실질의 국소적 병변을 찾는데 있어 신초음파 검사에 비해 DMSA 신주사가 더욱 예민하였으며 신반흔 검출에 있어 신초음파 검사는 적절하지 않음을 알 수 있었다. 상당수(63.2%)의 급성기 DMSA 신주사에서의 신결손은 추적 시 소실된다. 그러나 추적 DMSA 신주사에 지속되는 결손은 신반흔을 의미하며 환아의 예후를 판단하는데 중요하므로 낮은 등급의 역류와 정상 신초음파 검사 소견을 보이는 방광요관역류 환아에서도 추적 DMSA 신주사를 통한 신반흔의 확인이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목 적: 방광요관역류는 소아의 요로감염증과 밀접한 관계가 있을 뿐만 아니라 역류성 신병증 및 신반흔을 유발하여 만성 신부전증으로까지 발전할 수 있다. 본 연구에서는 방광요관역류와 신반흔의 연관성, 방광요관역류와 신반흔에 있어 방사선학적 검사들의 유용성 및 방사선학적 검사들간의 상관관계, 방광요관역류의 자연소실에 대해 조사하였다.

방 법: 1996년 1월부터 2005년 3월까지 소아과에서 배뇨성 방광요도조영술로 진단된 방광요관역류 환아 중 다른 비뇨생식기계 기형이 동반되지 않은 106명을 대상으로 후향적으로 조사하였다. 요로감염의 급성기에 신초음파 검사, 급성기와 회복기에 DMSA 신주사를 시행하였고 배뇨성 방광요도조영술은 약 12개월 간격으로 시행하였다.

결 과: 전체 환아의 방광요관역류 진단 시 평균 연령은 13.8+22.2개월이었고, 남녀비는 2:1이었다. 급성기 DMSA 신주사에서 신결손이 있었던 38신단위 중 24 신단위(63.2%)에서 추적 DMSA 신주사에서 병변이 발견되지 않았다. 추적 DMSA 신주사가 시행된 80신단위 중 19신단위(23.8%)에서 신반흔이 관찰되었으며 역류등급이 높을수록 신반흔 발생이 많았다(P<0.001). 급성기 DMSA 신주사에서 이상 소견이 있었던 82신단위 중 50신단위(61.0%)에서 신초음파 검사상 이상 소견이 발견되었으며, 급성기 DMSA 신주사에서 정상 소견을 보인 118신단위 중 88신단위(74.6%)에서 신초음파 검사상 정상 소견을 보

였다. 신초음파 검사에서 이상이 있는 경우 신반흔의 발생이 많았다(42.9%, $P<0.01$). 정상 신초음파 소견을 보였던 50신단위 중 7신단위(14%)에서 추적 DMSA 신주사에서 신반흔이 관찰되었고, 추적 DMSA 신주사에서 신반흔이 관찰된 19신단위 중 7신단위(36.8%)에서 신초음파 검사에서 정상소견을 보였다. 역류등급이 높을수록 급성기 DMSA 신주사 및 신초음파 검사에서 이상소견이 많았다($P<0.001$). 역류소실율은 III등급 이하의 방광요관역류에서 유의하게 높았다(75%, $P<0.01$).

결 론: 신반흔은 방광요관역류의 존재 및 역류의 등급, 신초음파 검사 이상 소견과 밀접한 관계가 있었고 방광요관역류의 등급은 DMSA 신주사 신결손 및 신초음파 이상소견과 유의한 연관성이 있었다. 신병변 진단에 있어 DMSA 신주사가 유용하였고 신초음파 검사는 신실질의 감염과 신반흔의 검출에 적절하지 않았다. 상당수(63.2%)의 급성기 DMSA 신주사에서의 신결손이 추적 검사에서 소실되는 경우가 많으므로 급성기 DMSA 신주사가 모든 환아에 있어 필수적인 검사는 아니다. 그러나 추적 DMSA 신주사는 신반흔을 발견하여 방광요관역류 환아의 예후를 판단하는데 중요하므로 낮은 등급의 역류와 정상 신초음파 검사 소견을 보이는 환아에서도 추적 DMSA 신주사를 통한 신반흔의 확인이 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1) International Reflux Study Committee. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux. Pediatrics 1981;67:392-400.
2) Hodson CJ, Edwards D. Chronic pyelonephritis and vesicoureteral reflux. Clin Radiol 1960;11:219-31.
3) Bailey RR. The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropathy. Clin Nephrol 1973;1:132-8.
4) Rushton G, Majd M, Jantausch B, Bernhard L, Bellman W, Bellman AB. Renal scarring following reflux and non reflux pyelonephritis in children : evaluation with 99m Technetium-dimercaptosuccinic acid scintigrapy. J Urol 1992;147:1327-32.
5) Smellie JM, Poulton A, Prescod NP. Retrospective study of children with renal scarring associated with reflux and urinary infection. BMJ 1994;308:1193-6.
6) Goldman M, Bistritzer T, Horne T, Zoareft I, Aladjem M. The etiology of renal scars in infant with pyelonephritis and vesicoureteral reflux. Pediatr Nephrol 2000;14:385-8.
7) Scherz HC, Downs TM, Caesar R. The selective use of dimercaptosuccinid acid renal scans in children with vesicoureteral reflux. J Urol 1994;152:328-31.
8) Husland H, Buchardt P, Koltermann M, Augustin J. Vesicoureteral reflux in end stage renal disease. J Urol 1979;121:10-2.
9) Gill DG, Mendes-da Costa B, Cameron JS, Joseph MC, Ogg CS, Chantler C. Analysis of 100 children with severe and persistent hypertension. Arch Dis Child 1976;51:951-7.
10) Gruber CM. A comparative study of the intravesical ureters(ureterovesical valves) in man and experimental animals. Part I. J Urol 1929;21:567-81.
11) Retik AB. Vesicoureteral reflux; In Edelmann CM, Jr(Ed). Pediatric kidney disease volume II. 1st ed. Boston Little, Brown and Co. 1978; 1214-21.
12) Aladjem M, Boichis H, Hertz M, Herzfeld S. The conservative management of vesicoureteral reflux. A review of 121 children. Pediatrics 1980;65:78-80.
13) Lyon RP, Marshall S, Tanagho EA. The ureteral orifice : Its configuration and competency. J Urol 1969;102:504-9.
14) Roscelli. JD. Familial vesicoureteral reflux. Pediatrics 1993;91:678-9.
15) Smellie JM, Edwards D, Hunter N, Normand I.C.S, Prescod N. Vesicoureteric reflux and renal scarring. Kidney Int 1975; 8:65-72.

16) Park YS, Cheong HI, Choi Y, Ko KW. A clinical study of vesicoureteral reflux in childhood. J Korean Soc Nephrol 1990;9:219-30.
17) Oh CH, Choi WK, Lee JS, Kim PK. A follow up study of DMSA renal scan in children with acute pyelonephritis and Vesicoureteral reflux. J Korean Soc Pediatr Nephrol 1998;2:145-51.
18) Stockland E, Hellestrom, Jakobsson B, Jodal U, Lundgren P and Sixt R. Early 99mTc dimercaptosuccinic acid scintigraphy in symptomatic first-time urinary tract infection. Acta Paediatr 1996;151:767-73.
19) Risdon RA. The small scarred kidney in childhood. Pediatr Nephrol 1993;7:361-4.
20) Wennerstrom M, Hansson S, Jodal U, Stokland E. Primary and aquired renal scarring in boys and girls with urinary tract infection. J Pediatr 2000;136:30-4.
21) Plito C, Manna AL, Rambaldi PF, Nappi B, Mansi L, Yoro RD. High incidence of a generally small kidney and primary vesicoureteral reflux. J Urol 2000;164:479-82.
22) Patterson LT, Strife CF. Acquired versus congenital renal scarring after childhood urinary tract infection. J Pediatr 2000;136:2-4.
23) Jakobson B, Berg U, Svensson L. Renal scarring after acute pyelonephritis. Arch Dis Child 1994;70:111-5.
24) Bernador D, Benador N, Slosman D, Mermillod B, Girardin E. Are younger children at highest risk of renal sequalae after pyelonephritis. Lancet 1997;349:17-9.
25) Majd M, Rushton HG, Jantausch B, Wiedermann BL. Relationship among vesicoureteral reflux, P-fimbriated E. coli, and acute pyelonephritis in children with febrile urinary tract infection. J Pediatr 1991;119:578-85.
26) Funston MR, Cremin BJ. Intrarenal reflux-pappilary morphology and pressure relationships in children's necropsy kidneys. Br J Radiol 1978;51:665-70.
27) Stokland E, Hellstrom M, Jacobsson B, Joal U, Sixt R. Renal damage one year after first urinary tract infection: role of dimercaptosuccinic acid scintigraphy. J Pediatr 1996;129:815-20.
28) Gonzalez E, Papazyan J, Girardin E. Impact of vesicoureteral reflux on the size of renal lesions after an episode of acute pyelonephritis. J Urol 2005;173:571-5.
29) Kim KH, Jang SH, Lee DY. Factors associated with renal scar in children with vesicoureteral reflux. J Korean Soc Pediatr Nephrol 2001;5:43-50.
30) Orellana P, Baquedano P, Rangarajan V, Zhao JH, Eng ND, Fettich J, et al. Relationship between acute pyelonephritis, renal scarring, and vesicoureteral reflux. Pediatr Nephrol 2004;19:1122-6.
31) Rushton HG, Majd M, Jantausch B, Wiedermann BL, Belman AB. Renal scarring following reflux and nonreflux pyelonephritis in children. Evaluation with ^{99m}Tc-dimercaptosuccinic acid scintigraphy. J Urol 1992;147:1327-32.
32) Mastin ST, Drane WE, Iravani A. Tc-99 DMSA SPECT imaging in patient with acute symptoms or history of UTI; Comparision with ultrasonography. Clin Nucl Med 1995;20:407-12.
33) Majd M, Rushton HG. Renal cortical scintigraphy in the diagnosis of acute pyelonephritis. Semin Nucl Med 1992;22:98-111.
34) Jacobsson B, Svensson L. Transient pyelonephritic changes on ^{99m}Tc-dimercaptosuccinic acid scan for at least five months after infection. Acta Pediatr 1997;86:803-7.
35) DJ Roebuck, RG Howard, C Metreweli. How sensitive is ultrasound in the detection of renal scars? Br J Radiol 1999;72:345-8.
36) Schwab CW Jr, Wu HY, Selman H, Smith GH, Snyder HM 3rd, Canning DA. Spontaneous resolution of vesicoureteral reflux: a 15-year perspective J Urol 2002;168:2594-9.
37) Wennerstrom M, Hansson S, Jodal U, Stokland E. Disappearance of vesicoureteral reflux in children. Arch Pediatr Adolesc Med 1998;152:879-83.