

방광요관역류 환아에서 내시경적 요관 점막하 Dextranomer/hyaluronic acid copolymer (Deflux[®]) 주사요법의 효과에 대한 연구

경북대학교 의학전문대학원 소아과학교실, 비뇨기과학교실*
창원 파티마병원 소아청소년과[†]

홍석진 · 황현희[†] · 홍은희 · 조민현 · 정성광*

= Abstract =

Efficacy of Dextranomer/Hyaluronic Acid Copolymer (Deflux[®]) Injection for Vesicoureteral Reflux in Children

Suk Jin Hong, M.D., Hyun Hee Hwang, M.D.[†], Eun Hui Hong, M.D.
Min Hyun Cho, M.D. and Sung Kwang Chung, M.D.*

Department of Pediatrics and Urology, Kyungpook National University
School of Medicine, Daegu, Korea*

Department of Pediatrics, Fatima Hospital[†], Changwon, Korea

Purpose: The aim of this study was evaluating the efficacy of endoscopic Deflux[®] submucosal injection in children with primary vesicoureteral reflux (VUR).

Methods: Retrospective analysis of medical record was conducted on 38 children (59 ureters) who underwent endoscopic Deflux[®] injection due to primary VUR. Data were collected from March 2000 to February 2006. Mean infused amount of Deflux[®] was 0.77 cc. After Deflux[®] injection, patients were reassessed by voiding cystourethrogram (VCUG) 6 months later.

Results: The success rate of endoscopic Deflux[®] submucosal injection 6 months later by VCUG was 100% for grade 1 VUR, 87.5% for grade 2, 60% for grade 3, 26.6% for grade 4, 16.6% for grade 5, respectively and there was negatively significant correlation between success rate and grade of VUR ($P<0.01$). Degree of improvement of VUR by endoscopic Deflux[®] submucosal injection was not related to age at diagnosis, time to operation, existence of voiding dysfunction or constipation and infused amount of Deflux[®]. However, group with anticholinergics medication had significantly lower success rate than non-medication group ($P<0.047$).

Conclusion: Endoscopic Deflux[®] submucosal injection is effective therapy in patient with primary VUR, especially low grade VUR. It can be not only a useful substitute for prophylaxis with antibiotics, but also an effective management prior to ureteroneocystostomy in children with primary VUR. (J Korean Soc Pediatr Nephrol 2009;13:229-234)

Key Words: Vesicoureteral Reflux, Deflux[®], Child

접수: 2009년 9월 10일, 수정: 2009년 10월 5일

승인: 2009년 10월 6일

책임저자: 조민현, 대구광역시 중구 삼덕2가 50번지

경북대학교병원 소아청소년과

Tel: 053)420-5719 Fax: 053)425-6683

E-mail: chomh@knu.ac.kr

서 론

최근 내시경적 요관 점막하 주사요법은 고도역류

에서 시행되는 개복수술의 대안으로 주목 받고 있다 [1]. 내시경적 요관 점막하 주사요법에 이용되는 물질 중 Dextranomer/hyaluronic acid copolymer (Deflux®)는 1995년 Stenverg와 Lackgren [2]에 의해 처음 소개된 이후 2001년에 미국 FDA 승인을 받은 물질로서, 주사로 쉽게 주입할 수 있고, 1% sodium hyaluronan과 80-120 m의 직경을 가지는 dextranomer microsphere가 collagen 침착을 유도하여 잘 이동하지 않는 생물 분해성 주입 물질로, 주변 조직과 염증반응을 일으키지 않는 특징을 가진다 [3]. 최근 Grebeldinger 등[4]은 Deflux®를 이용한 내시경적 요관 점막하 주사요법의 방광요관역류에 대한 치료 성공률을 96.6%까지 보고하였으며, 특히 이중 25.4%는 고도 역류를 가진 환자였다. 이에 본 저자들은 방광요관역류의 치료에 이용되는 내시경적 요관 점막하 Deflux® 주입술의 임상적 유용성을 평가하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

2000년 3월부터 2006년 2월까지 경북대병원 소아 청소년과에 내원하여 일차성 방광요관역류를 진단 받고 이후 본원 비뇨기과에서 내시경적 요관 점막하 Deflux® 주사요법을 시행 받은 38명 (59요관)을 대상으로 하였다.

의무기록을 통한 후향적 연구를 시행하였으며, 시술 6개월 후에 배뇨성 방광요도조영술(voiding cystourethrogram, VCUG)를 시행하여 치료 성공 및 호전 정도를 조사하였다. 역류단계와 성공률 및 호전률 간의 상관관계를 분석하였고, 진단 당시 연령, Deflux® 시술까지의 시간, Deflux® 주입량, 배뇨장애 및 변비의 동반 여부, 항콜린제의 사용유무와 성공률 간의 상관관계를 분석하였다. 통계적 분석방법은 SPSS win version 12.0을 이용하였고, 빈도수에 대한 비교는 chi-square test, Fisher's Exact test를 이용하여 P 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다. 성공은 시술 후 역류가

1단계 이하인 경우로 정의하였고, 시술 전 1단계인 경우는 역류가 소실되는 경우로 정의하였다. 호전은 시술 전에 비해 역류가 감소한 경우로 정의하였다. 호전 단계는 진단 당시 역류의 정도에서 시술 후 역류의 정도를 뺀 것으로 정의하였다.

결 과

대상 환자의 평균연령은 2년 7개월, 연령범위는 1개월에서 8세이었으며, 남녀비는 1:1.2 이었다. 방광요관역류는 양측성이 21명(55.3%), 일측성이 17명(44.7%)으로 총 59 요관에 대해 시술이 행해졌다. 역류를 처음으로 진단받은 뒤 평균 24.2개월 후에 내시경적 요관 점막하 Deflux® 주사요법을 시행 받았고, 평균 주입량은 한 부위에 0.77 ± 0.32 cc 였다(Table 1). 시행 후 성공률은 Grade 1에서 100%, Grade 2에서 87.5%, Grade 3에서 60%, Grade 4에서 20%, Grade 5에서 16.6%였으며($r = -0.99, P = 0.02$) (Table 2), 호전률은 단계별로 각각 100%, 75%, 100%, 80%, 83% 이었다($r = -0.39, P = 0.21$). 즉, 방광요관역류의 단계와 호전률 사이에는 의미 있는 상관관계가 없었으나, 방광요관역류의 단계가 높을수록 성공률이 의미 있게 감소하였다. 대상 환자의 방광요관역류는 평균 1.8 ± 1.3 단계 호전되었다. 그 밖에 방광요관역류의 진단 당시 연령, Deflux® 시술까지의 시간, Deflux® 주입량, 배뇨장애 유무, 변비의 유무와 성공률은 통계학적으로 의미 있는 상관 관계를 보이지

Table 1. Characteristics of Study Group

Patients characteristics	
Sex (M/F)	17/21 (n=38)
Age at diagnosis (months)	31.2±30.8
Duration of preoperative antibiotics treatment (months)	24.2±26.0
Frequency of preoperative UTI	1.3/year
Amount of Deflux® (cc)	0.77±0.32
Frequency of postoperative UTI	1.1/year

Abbreviation: UTI, urinary tract infection

Table 2. Success Rate according to Grading of Vesicoureteral Reflux

	Number of VUR	Number of Success	Success Rate (%)
Grade 1	1	1	100
Grade 2	8	7	87.5
Grade 3	5	3	60
Grade 4	15	3	20
Grade 5	6	1	16.6

Abbreviation : VUR, vesicoureteral reflux

Table 3. Correlation between Success Rate of Endoscopic Deflux[®] Injection and Other Factors

Factor	Success	Fail	P-value
Age at diagnosis			0.830
≤3 years	7	9	
>3 years	9	10	
Time to operation			0.227
≤12 months	9	6	
>12 months	7	11	
Amount of Deflux [®]			0.929
≤0.5 cc	4	5	
>0.5 cc	12	14	
Voiding dysfunction			0.181
yes	0	2	
no	16	17	
Constipation			0.238
yes	3	7	
no	13	12	
Anticholinergic medication			0.047
yes	1	7	
no	15	12	

않았다. 단, 항콜린제의 사용군에서 비사용군에 비해 내시경적 요관 점막하 Deflux[®] 주사요법의 성공률이 유의하게 낮았다($P=0.047$) (Table 3).

고 찰

방광요관역류는 소아에서 0.4-1.8%로 보고되는 비교적 흔한 질환으로[1], 이로 인한 역류성 신병증은 소아 고혈압과 만성신부전의 중요한 원인이 되기

때문에, 조기에 발견하고 적절한 치료를 해야 함은 모두가 주지하고 있는 사실이다. 방광요관역류 치료의 1980년대 가이드라인은 예방적 항생제 요법을 먼저 고려하고, 이후 지속되는 4-5단계의 역류는 수술이었으나[5], 1981년 Matouschek [6]에 의해 내시경적 요관 점막하 주사요법이 소개된 이후 이에 대한 연구가 지속되어, Capozza 등[7]은 Deflux[®]의 내시경적 주입 치료군과 예방적 항생제 치료군의 역류 소실률을 각각 89%, 38%로, Deflux[®]의 내시경적 주입 치료군의 치료적인 우위를 보고하였으며, 이후 높은 성공률과 안전성으로 최근에는 장기간의 항생제 요법이나 개복수술의 대안으로 고려되어지고 있다[1, 8]. 요관 점막하 주사요법에 이용되는 물질 중 최초로 사용된 polytetrafluoroethylene은 다른 장치로의 이동 가능성과 육아종성 반응을 보이는 단점이 있었고[9, 10], collagen은 시간이 지남에 따라 부피가 줄어 역류가 재발하는 단점이[11], polydimethylsiloxane은 주입부위의 염증 반응과 입자 크기의 다양성으로 인한 이동가능성이 있어 82%의 높은 성공률을 보였음에도 FDA의 승인을 받지 못했다[9, 12, 13]. Dextranomer/hyaluronic acid copolymer (Deflux[®])는 주사로 쉽게 주입할 수 있고, 1% sodium hyaluronan과 80-120m의 직경을 가지는 dextranomer microsphere가 collagen 침착을 유도하여 잘 이동하지 않는 생물 분해성 주입 물질로, 주변 조직과 염증반응을 일으키지 않아 미국 FDA가 유일하게 승인한 물질이다[3]. 또한 내시경적 요관 점막하 주사요법의 합병증은 거의 없다고 알려져 있으며, 간혹 상부 요로관의 경한 확장이나 시술직후의 요로 감염이 보고되기도 하였다[14]. 본 연구에서도 별다른 합병증을 보이지 않았다.

역류의 단계에 따른 각 grade 별 성공률에 대한 연구로 Lavelle 등[15]은 grade 2, 3, 4, 5에서 각각 82%, 84%, 78%, 73%로 성공률이 역류의 grade와는 상관 관계가 없다고 보고하였고($P=0.76$), Puri 등[16]은 Deflux[®]의 한 번 주입만으로 80%의 성공률이 있었고, 이 중 grade 3, 4, 5의 성공률은 각각

93%, 78%, 65%로 중등도 역류에서도 역시 효과가 있었다고 보고하였다. 그러나, 실제 본 저자들의 연구에서는 총 성공률은 42.9%로 낮았고 grade 1, 2, 3, 4, 5 각각의 성공률은 100%, 87.5%, 60%, 20%, 16.6%로 방광요관역류의 단계가 높을수록 성공률이 의미 있게 감소하였다($P=0.02$). 이러한 결과의 차이를 보이는 이유로는 시술자의 기술적인 측면, 즉 요관 점막하에 정확하게 주입하여 요관구의 모양을 화산분화구 모양으로 만드는 기술적인 차이도 물론 배제할 수 없으나, 시술 후 시행하는 VCUG의 시기와도 관계가 있을 것으로 사료된다. 이전의 두 연구 [15, 16] 모두 시술 후 3개월 쯤 VCUG를 시행한 반면, 본 연구에서는 시술 후 6개월 쯤 VCUG를 시행하여 성공여부를 판단하였다. Deflux®의 경우 주입 부위로 fibroblast가 침투하여 collagen 침착이 일어나고 주위를 감싸게 되는데, 이러한 과정에서 Deflux®가 일부 흡수될 수 있음이 보고되었다. Sterberg 등[2, 17]의 연구에서 이식한 부위의 부피가 1년 뒤에 23% 감소하였고, Kirsch 등[18]의 연구에서는 2주에 18%, 3개월에 19%의 부피감소가 있었다. Läckgren 등[14]의 연구에서 Deflux® 주입 후 소실되었던 방광요관역류가 3에서 12개월 후 4%에서 재발하였다는 보고가 있다. 따라서, 시술 후의 VCUG를 언제 시행하느냐에 따라 결과의 차이가 있을 것으로 사료된다. 즉, 시술 후 VCUG의 시기가 늦을수록 성공률이 낮게 나올 수도 있다는 것이다. 시술의 성공여부에 대한 평가를 어느 시점에 내리는 것이 가장 적절한 지는 장기간의 추적관찰이 포함된 좀 더 큰 규모의 연구가 필요하다고 판단된다.

내시경적 Deflux® 주입술의 실패 요인으로 Cappozza 등[19]은 배뇨장애를 강조하였으나, 본 연구에서는 빈뇨나 절박뇨 같은 배뇨장애가 있는 군과 없는 군 사이의 성공률 및 호전률은 통계학적으로 의미 있는 상관관계가 없었다. 하지만, 배뇨장애를 호소한 환자의 수가 너무 적어 좀 더 많은 환자를 대상으로 연구해 볼 필요가 있겠다. 항콜린제의 사용군에서 비사용군에 비해 내시경적 요관 점막하

Deflux® 주사요법의 성공률이 유의하게 낮았는데 ($P=0.03$), 이는 항콜린제 사용군에서 성공률이 높을 것이라는 저자들의 예측과는 전혀 반대의 결과를 보였다. 이러한 결과는 일반적으로 방광내압을 감소시켜 낮은 단계의 방광요관역류를 호전시키는 목적으로 사용되는 항콜린제 자체가 내시경 주입술의 성공에 어떤 영향을 주었을 가능성, 혹은 항콜린제의 흔한 부작용인 변비로 인한 2차적인 결과로 사료된다. 역류의 발견 당시 연령과 시술 시기별 호전률에서는 Altug 등[20]이 언급한 것처럼 우리 연구에서도 통계학적인 상관관계는 없었다.

평균 주입량은 0.77 cc로 Deflux®의 주입량과 성공률의 상관관계는 없었고 이는 평균 0.83 cc를 주입하였던 Kirsch 등[18]의 결과와도 다르지 않았다.

본 연구에서는 Lavelle 등[15]이 수술의 성공요인으로 가장 중요시 여겼던 요관구의 모양에 대한 분석이 없었던 점이 아쉽고, 대상수가 59요관으로 작았던 점과 grade에 따른 대상 수 역시 1, 11, 16, 22, 8례로 균등하지 않고 추적기간이 6개월 정도 짧았던 점은 추후 보완이 필요한 부분이라 생각된다. 하지만, 내시경적 요관 점막하 Deflux® 주사요법은 역류 단계가 낮은 환자에서는 효과적인 치료법이며, 4단계 이상의 고도역류에서도 성공률은 낮았지만 역류의 단계를 줄이는 효과를 보여, 예방적 항생제 요법을 대신하고 개복 수술 전 단계로 시행할 만한 치료 방법으로 생각된다.

요 약

목적 : 방광요관역류에 대한 치료법으로 최근 시행되고 있는 내시경적 요관 점막하 Deflux® (Dextranomer/hyaluronic acid copolymer) 주사요법의 효과에 대해 알아보려고 하였다.

방법 : 2000년 3월부터 2006년 2월까지 경북대 병원 소아과에 내원하여 일차성 방광요관역류로 진단받고 이후 비뇨기과에서 내시경적 Deflux® 주사요법을 시행 받은 38명(59요관)을 대상으로 하였다.

의무기록을 통한 후향적 연구를 시행하였으며, 시술 6개월 후에 VCUg를 시행하여 방광요관역류의 치료 성공 및 호전 정도를 조사하였다.

결 과 : 대상 환자의 평균연령은 2년 7개월이었으며 남녀비는 17:21이었다. 양측성이 21명(55.3%), 일측성이 17명(44.7%)이었으며 역류를 처음으로 진단 받은 뒤 평균 24개월 후에 내시경적 Deflux[®] 주사 요법을 시행 받았고 평균 주입량은 0.77 cc 였다. 시행 후 성공률은 Grade 1에서 100%, Grade 2에서 87.5%, Grade 3에서 60%, Grade 4에서 20%, Grade 5에서 16.6%였으며($r=-0.99, P=0.02$), 호전률은 단계별로 각각 100%, 75%, 100%, 80%, 83% 이었다($r=-0.39, P=0.21$). 즉, 방광요관역류의 단계와 호전을 사이에는 의미 있는 상관관계가 없었으나, 방광요관역류의 단계가 높을수록 성공률이 의미 있게 감소하였다. 그밖에, 방광요관역류의 진단 당시 연령, Deflux[®] 시술까지의 시간, Deflux[®] 주입량, 배뇨장애 유무, 변비의 유무와 성공률은 통계학적으로 의미 있는 상관관계를 보이지 않았고, 항콜린제 사용군에서 성공률이 의미 있게 낮았다.

결 론 : 내시경적 요관 점막하 Deflux[®] 주사요법은 역류단계가 낮은 환자에서는 효과적인 치료법으로, 예방적 항생제 요법을 대신하고 개복 수술 전 단계로 시행할 만한 바람직한 방법으로 생각된다.

References

- 1) Capozza N, Caione P. Vesicoureteral reflux: surgical and endoscopic treatment. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1261-5.
- 2) Stenberg A, Läckgren G. A new bioimplant for the endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: experimental and short-term clinical results. *J Urol* 1995;154:800-3.
- 3) Austin JC, Cooper CS. Vesicoureteral reflux: surgical approaches. *Urol Clin North Am* 2004; 31:543-57.
- 4) Grebeldinger S, Radojci B, Meljnikov I, Balj S. Treatment of vesicourethral reflux in pediatric patients. *Vojnosanit Pregl* 2009;66:388-94.
- 5) Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: report of the International Reflux Study Committee. *Pediatrics* 1981;67: 392-400.
- 6) Giannotti P, Pistolesi D, Cuttano MG. Endoscopic treatment of vesico-renal reflux with teflon: personal experience among adults and neurologic patients. *Arch Ital Urol Androl* 1997;69 Suppl 1:47-53.
- 7) Capozza N, Caione P. Dextranomer/hyaluronic acid copolymer implantation for vesico-ureteral reflux: a randomized comparison with antibiotic prophylaxis. *J Pediatr* 2002;140:230-4.
- 8) Calisti A, Oriolo L, Perrotta ML, Spagnol L, Rocca M, Fabbri R. Endoscopic subureteral injection for vesicoureteral reflux and the risk of overtreatment. *Minerva Pediatr* 2009;61:1-7.
- 9) Caballero M, Bernal-Sprekelsen M, Calvo C, FarrX, QuintL, Als L. Polydimethylsiloxane versus polytetrafluoroethylene for vocal fold medialization: histologic evaluation in a rabbit model. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2003;67: 666-74.
- 10) Steyaert H, Sattonnet C, Bloch C, Jaubert F, Galle P, Valla JS. Migration of PTFE paste particles to the kidney after treatment for vesicoureteric reflux. *BJU Int* 2000;85:168-9.
- 11) Leonard MP, Canning DA, Peters CA, Gearhart JP, Jeffs RD. Endoscopic injection of glutaraldehyde cross-linked bovine dermal collagen for correction of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1991; 145:115-9.
- 12) Al-Hunayan AA, Kehinde EO, Elsalam MA, Al-Mukhtar RS. Outcome of endoscopic treatment for vesicoureteral reflux in children using polydimethylsiloxane. *J Urol* 2002;168:2181-3.
- 13) Herz D, Hafez A, Bagli D, Capolicchio G, McLorie G, Khoury A. Efficacy of endoscopic subureteral polydimethylsiloxane injection for treatment of vesicoureteral reflux in children: a North American clinical report. *J Urol* 2001;166: 1880-6.
- 14) Läckgren G, Wählin N, Sköldenberg E, Stenberg A. Long-term follow-up of children treated

- with dextranomer/hyaluronic acid copolymer for vesicoureteral reflux. J Urol 2001;166:1887-92.
- 15) Lavelle MT, Conlin MJ, Skoog SJ. Subureteral injection of Deflux for correction of reflux: analysis of factors predicting success. Urology 2005;65:564-7.
 - 16) Puri P, Mohanan N, Menezes M, Colhoun E. Endoscopic treatment of moderate and high grade vesicoureteral reflux in infants using dextranomer/hyaluronic acid. J Urol 2007;178:1714-6.
 - 17) Stenberg, Larsson E, Lindholm A, Ronneus B, Stenberg A, Läckgren G. Injectable dextranomer-based implant: histopathology, volume changes and DNA analysis. Scand J Urol Nephrol 1999; 33:355-61.
 - 18) Kirsch AJ, Perez-Brayfield MR, Scherz HC. Minimally invasive treatment of vesicoureteral reflux with endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer: the Children's Hospitals of Atlanta experience. J Urol 2003;170:211-5.
 - 19) Capozza N, Patricolo M, Lais A, Matarazzo E, Caione P. Endoscopic treatment of vesico-ureteral reflux: twelve years' experience. Urol Int 2001;67:228-31.
 - 20) Altug U, Cakan M, Yilmaz S, Yalcinkaya F. Are there predictive factors for the outcome of endoscopic treatment of grade III-V vesicoureteral reflux with dextranomer/hyaluronic acid in children? Pediatr Surg Int 2007;23:585-9.