

해면신에 발생한 요석의 대사적 위험요인과 체외충격파쇄석술의 치료효과

Metabolic Risk Factors and Treatment Effects of Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy in the Medullary Sponge Kidney with Nephrocalcinosis

Sang Chul Kim, Young Tae Moon

From the Departments of Urology, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

Purpose: The medullary sponge kidney (MSK) is a congenital anomaly of the renal medulla characterized by fusiform and cystic dilatation of the collecting tubules confined to the renal pyramids. The aim of this study is to evaluate the metabolic risk factors and effect of extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) and complications in an MSK with nephrocalcinosis.

Materials and Methods: We compared stone metabolic studies between 45 patients with MSK and 279 non-MSK patients. We evaluated the effect of ESWL for MSK. Group A patients received ESWL and follow-up within 3 months and Group B patients had a period of cessation for more than 6 months. The frequency of complications between group A and group B patients was compared.

Results: There were no statistically differences between the MSK group and non-MSK group of patients in the stone metabolic studies. Among the 45 patients with MSK, 26 (58%) had one or several of the following metabolic disorders: hypocitraturia (36.7%), hypercalciuria (18.3%), hyperoxaluria (16.3%), hyperuricosuria (16.3%), low urine volume (12.4%). The percentage of patients that experienced more than 75% of a reduction of stone burden on plain films was 48.8%, 25-75% of the reduction was 35.6%, and less than 25% of the reduction was 15.6%. The most common complication was renal colic (17.7%). Renal colic and stone re-growth was shown to have a more significant association with group B patients as compared to group A patients.

Conclusions: ESWL reduced the stone burden more than 75% in 48.8% of MSK patients with nephrocalcinosis, and prevented flank pain, and obstructive uropathy. Therefore, we plan to develop treatments that are more effective. (**Korean J Urol 2007;48:1022-1026**)

Key Words: Medullary sponge kidney, Extracorporeal shockwave lithotripsy, Risk factors

대한비뇨기과학회지
제 48 권 제 10 호 2007

중앙대학교 의과대학 비뇨기과학교실

김상철 · 문영태

접수일자 : 2007년 3월 27일
채택일자 : 2007년 9월 3일

교신저자: 문영태
중앙대학교 의과대학
비뇨기과학교실
서울시 동작구 흑석동 224-1
☎ 156-070
TEL: 02-6299-1809
FAX: 02-6294-1406
E-mail: moon2580@cau.ac.kr

서 론

해면신은 신수질의 집합관에 낭포성 확장이 생기는 선천성 질환으로 발생률이 일반 인구 중 5,000명당 1명에서 20,000명당 1명 정도이다.¹ 이 질환은 소수의 신추체에 국한

되거나 일측 신장 전체에 걸쳐 발생하며 때로는 양측 신장 모두에서 발생할 수도 있다.² 정확한 병인은 아직 밝혀져 있지 않으며 대부분 무증상이고, 혈뇨, 동통, 농뇨 등과 같은 요로감염이나 요석과 관련된 증상들이 나타날 때 시행한 배설성 요로조영술에서 우연히 발견되는 경우가 대부분이다. 확장된 낭포에 인산 칼슘석이나 수산 칼슘석이 형성

되고 이 결석들이 집합관에 미란을 일으키거나 배출되면서 증상을 유발하게 된다.

그동안 해면신에 발생한 요석환자의 치료는 요석형성과 연관되어 있는 대사적 요인의 교정과 요로감염에 대한 항생제 치료, 증상을 야기하는 요석과 손상된 신장의 외과적 제거술 등이 시행되어져 왔으나 완전한 요석제거는 어려운 것으로 알려져 있다.

1980년대에 들어 체외충격파쇄석술이 요석치료에 사용되면서부터 해면신에 발생한 요석의 치료법으로 체외충격파쇄석술을 이용하게 되었다.^{3,4} 하지만 해면신의 요석은 체외충격파쇄석술 후 파쇄된 요석이 배출이 잘 되지 않고 남아있는 경우가 많고 재성장하는 경향이 있어 아직까지도 해면신에 발생한 신석회증에 대한 완벽한 치료는 어려우며 장기 추적관찰시 명확한 지침이 없는 실정이다.

본 연구에서는 요석 형성의 재발을 줄이기 위한 노력으로 해면신 환자의 요석대사검사를 분석하였고 체외충격파쇄석술의 효과와 장기 추적 관찰 시 합병증을 조사하여 해면신 환자의 효과적인 치료 및 추적관찰 방법을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1987년 9월부터 2005년 12월까지 본원에 내원하여 배설성 요로조영술에서 해면신의 신석회증으로 진단된 45명을 대상으로 하였다. 남성이 20명, 여성이 25명이었으며 평균 연령은 남성이 45.1세, 여성이 44.7세였다. 대상 환자에서 요석대사검사를 시행하였으며, 같은 기간중 해면신을 동반되지 않은 재발성 요석환자 (non-MSK) 279명 (남성 129명, 여성 150명, 평균연령 48세)의 요석대사검사와 비교하였다.

요석대사검사로는 24시간뇨의 양, 칼슘, 수산, 요산, 구연산, 나트륨, 수소지수를 측정하였으며 혈중에서 칼슘, 요산, 인산, 크레아티닌을 측정하였다. 모든 검사 대상자는 일반식을 하였고, 요석의 재발 예방에 관여하는 어떤 약물도 투여 받지 않은 경우로 하였다. 요 채취는 요관 폐색이 없는 상태에서 시행하였고, 오전 7시에 배뇨해서 버리고 다음 날 오전 7시까지의 24시간뇨를 수집하게 하였다. 첫 채취 후에는 방부제 (톨루엔 3-6ml)를 첨가하도록 하였으며, 수집된 요는 2시간 이내에 병원에 가져오게 하였고, 그 중 24시간뇨중 크레아티닌이 14-26mg/kg 포함된 요를 정상 수집된 검체로 인정하였다. 요중 대사이상의 조사를 위한 각 물질의 정상 참고치로는 24시간 요에서 나트륨 200mEq/day 이하, 요산은 남자의 경우 800mg/day 이하, 여자의 경우 750mg/day 이하, 칼슘은 남자의 경우 300mg/day 이하, 여자의 경우 250mg/day 이하, 수산은 45mg/day 이하, 구연산은 320mg/

day 이상, 수소지수는 5.5-9.0을 적용하였고, 요량은 1,500ml 이상인 경우를 정상으로 간주하였다. 혈중에서 칼슘은 8.2-10.4mg/dl, 요산은 남자의 경우 3.2-7.7mg/dl, 여자의 경우 2.4-5.3mg/dl, 인산은 1.9-4.4mg/dl를 적용하였다.

체외충격파쇄석술은 1987년부터 1992년 2월까지 EDAP-LT01을, 1992년 3월부터 1997년 2월까지 EDAP-LT02, 1997년 3월부터 2004년 12월까지 EDAP-LT02 plus, 2005년 1월부터 2006년 현재까지는 Sonolith praktis를 사용하였다. 시술은 마취 없이 시행하였고 충격파의 강도는 환자의 통증의 정도에 따라서 조절하였고 일반적으로 낮은 강도부터 100%까지 서서히 증가시켰으며 Sonolith lithotripter는 최고 강도를 80%까지 시행하였다. 치료는 모든 신장 내 요석에 대하여 그 크기가 4mm 이하가 될 때까지 시행하는 것을 목표로 하였다. 체외충격파쇄석술 시행 전 배설성 요로조영술과 마지막 체외충격파쇄석술 후 촬영한 단순요로촬영술을 비교하여 치료효과를 평가하였다. 이중 28명은 3개월 이내의 간격으로 치료 및 경과관찰을 시행 받은 환자로 A군으로 분류하였고, 17명의 환자는 6개월 이상의 자의적인 치료 중단 후 다시 내원하여 치료 받은 환자로 B군으로 분류하여 합병증을 비교하였다. 요석의 재성장한 한 신배의 요석이 4mm 이하로 파쇄되어 다른 신배의 요석에 대해 치료하던 중 크기가 4mm 이상으로 다시 커졌을 경우로 정의하였다. 본 연구에서 빈도의 분석은 chi-square, 값의 비교는 Student's t-test를 사용하였다.

결 과

1. 성별 및 연령분포

환자의 연령 분포는 18세부터 70세까지였으며 남성은 40대 (65%)가 제일 많았으며 여성은 30대 (28%)와 40대 (42%)에 걸쳐서 높은 분포를 보였다. 그러나 평균연령은 남성이

Table 1. Age and gender distribution

Age (years)	Gender		Total
	Male	Female	
0-10	0	0	0
11-20	2	0	2
21-30	0	2	2
31-40	2	7	9
41-50	12	9	21
51-60	4	6	10
>60	0	1	1
Total	20 (45%)	25 (55%)	45 (100%)

45.1세, 여성이 44.7세로 큰 차이는 없었다. 남성 (45%)과 여성 (55%)의 비율은 1:1.2였다 (Table 1).

2. 요석의 위치

일측 신장에 발생한 환자가 7명, 양측성으로 발생한 환자가 38명 (84%)이었다.

3. 요석대사검사

해면신 환자의 요석대사검사에서 45명 중 19명의 환자 (42%)는 요석대사검사서 정상 소견을 보였고, 나머지 26명 (58%)의 환자에서 한 가지 이상의 위험인자를 갖고 있었다. 해면신이 아닌 재발성 요석환자에서는 52명 (18.6%)의 환자에서만 요석대사검사상 정상소견을 보였다. 해면신 환자와 해면신이 아닌 요석환자와 비교하였을 때 각 인자별

Table 2. The comparison of the stone metabolic study between MSK and non-MSK patients

Parameter	MSK	Non-MSK
Serum		
Creatinine (mg/dl)	1.17±0.44	1.09±0.29
Uric acid (mg/dl)	5.20±1.83	7.74±42.40
Phosphate (mg/dl)	3.57±0.67	3.62±0.74
Calcium (mg/dl)	9.21±0.62	9.08±0.63
Urine		
Creatinine (mg/day)	1,208.3±524.9	1184±445.1
Uric acid (mg/day)	597±245.7	608.7±230.1
Calcium (mg/day)	179.36±101.85	187.66±108.1
Sodium (mg/day)	192.23±96.66	214.0±155.4
pH	6.10±0.9	6.39±0.74
Total volume (cc/day)	2,063.95±786.59	2,093.92±927.53
Citrate (mg/day)	408.04±282.98	398.56±288.75
Oxalate (mg/day)	31.59±21.02	31.37±15.86

MSK: medullary sponge kidney

Table 3. The comparison of stone risk factor between MSK and non-MSK patients

Risk factor	No. of patients (%)	
	MSK	Non-MSK
Low urine volume	6 (12.4)	62 (19.4)
Hypercalciuria	9 (18.3)	39 (12.4)
Hyperoxaluria	8 (16.3)	48 (15)
Hypocitraturia	18 (36.7)	123 (38.5)
Hyperuricosuria	8 (16.3)	47 (14.7)

MSK: medullary sponge kidney

통계학적 차이는 보이지 않았다 (Table 2). 해면신 환자에서 요석 발생의 위험인자는 저구연산뇨증 (36.7%), 고칼슘뇨증 (18.3%), 고수산뇨증 (16.3%), 고요산뇨증 (16.3%), 적은요량 (12.4%) 순으로 흔하였고, 해면신이 아닌 환자와 비교하여 위험인자 발생 빈도는 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다 (Table 3).

4. 체외충격파쇄석술 치료 효과

해면신에 발생한 요석에 대한 체외충격파쇄석술 치료기간은 1개월에서 213개월까지 평균 48개월이었고 평균 치료 횟수는 16.7회였다. 치료 후 결석의 크기 및 수의 감소가 75% 이상인 경우를 good, 25-75% 감소한 경우를 moderate, 25% 이하 감소한 경우를 no response로 분류하였다. 치료 효과는 Table 4와 같다.

5. 합병증

A군 중 1명에서는 양측 모든 신배에서 요석이 형성되어 있었고 12년 동안 평균 20일 간격으로 총 155차례 ESWL을 시행하였으나 요석의 변화 없이 신부전증이 발생하였다. 추적관찰 중 해면신에 발생한 합병증으로는 측복통, 급성

Table 4. Success rate of ESWL in 45 MSK patients

Response rate	No. of patients	%
*Good	22	48.8
†Moderate	16	35.6
‡No response	7	15.6
Total	45	100

ESWL: extracorporeal shock wave lithotripsy, MSK: medullary sponge kidney, *Good: more than 75% of reduction of stone burden, †Moderate: 25-75% of reduction of stone burden, ‡No response: less than 25% of stone burden

Table 5. Complications of medullary sponge kidney

Complication	†Group A (No/%)	‡Group B (No/%)	Total (No/%)
Acute pyelonephritis	2 (7.1)	3 (17.6)	5 (11.1)
Renal colic	2 (7.1)*	6 (35.2)*	8 (17.7)
Regrowth	0 (0)*	4 (23.5)*	4 (8.8)
§CRF	1 (3)	0 (0)	1 (2)
Total	13 (76.4)*	5 (17.8)*	18 (40)

*: p<0.05, †Group A: had a period of cessation for more than 12 months, 17 patients, ‡Group B: received extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) within 3 months of intervals, 28 patients, §CRF: chronic renal failure

신우신염, 요석의 재성장 순으로 많이 발생하였다. B군 전체의 치료중단 기간은 6개월에서부터 121개월까지 평균 38.9개월이었으며 주로 요석이 요관으로 이동하여 급성 측복통을 유발하여 재 내원하는 경우가 많았으며 신장 내 요석이 재성장하는 빈도가 A군에 비하여 통계학적으로 의미 있게 많았다 (Table 5). 요석의 재성장은 치료 중단 후 재 내원 당시 확인된 환자도 있었지만, 재 내원 후 지속적인 치료를 받고 있는 중에도 이전 치료 받았던 요석의 크기가 증가하는 환자도 있었다.

고 찰

해면신은 신수질에 국한된 선천성 기형으로 대부분 무증상이지만 요석을 반복적으로 형성하고 배출 시 측복통과 폐쇄성 신증을 보일 수 있으며, 요로감염 등의 합병증이 발생할 수 있다. 여러 연구에서 해면신이 남성보다 여성에서 많이 발생한다고 알려져 있으며⁵ 본 연구에서도 남녀 성비가 1:1.2로 여성이 더 많았다.

해면신의 약 40-90%가 고칼슘뇨증과 연관이 있고 이중 흡수성 고칼슘뇨증과 신성 고칼슘뇨증이 주로 연관이 있으며, 원위신세뇨관 산증이 동반되는 경우가 흔하다고 알려져 있다.^{6,7} O'Neill 등⁶은 해면신에 발생한 요석이 있는 환자 중 88%에서 고칼슘뇨증이 있음을 보고하고 해면신에서 요석발생기전이 해부학적 이상에 의한 요정체뿐만 아니라 고칼슘뇨증 등의 대사이상도 관여할 것으로 보고하였다. Higashihara 등⁷은 해면신 환자의 56%에서 고칼슘뇨증이 있으며 낮은 혈중 pH가 신성 고칼슘뇨증의 원인으로 보고, 해면신에 병발한 신 석회화에 알카리 제제인 중탄산나트륨을 치료하여 요중 칼슘배설과 결석의 배출의 빈도가 감소함을 보고하였다. 그러나 Ginalski 등⁸의 보고에서는 해면신 환자에서 고칼슘뇨증의 빈도가 37%로 비교적 낮게 관찰되었다. 그리고 Yagisawa 등⁹은 해면신 환자에서 저구연산뇨증이 고칼슘뇨증보다 더 많은 빈도를 차지하는 위험인자였으며, 해면신이 없는 요석환자에 비해 해면신 환자에서 저구연산뇨증의 발생빈도가 77.3% 대 33.9%로 더 높은 것으로 보고 하면서, 해면신에서 요석의 형성을 억제하는 물질의 결핍이 요석 발생과 연관이 있다는 결론을 내렸다. 지금까지 해면신에서 요석형성 원인에 대해서는 명확히 정립되지 못하고 논문마다 상당히 다르게 보고된 것이 사실이다. 이런 현상은 지역과 인종마다 생활습관이 다르고 섭취하는 음식이 다르기 때문으로 생각한다. 본 연구에서도 고칼슘뇨증보다는 저구연산뇨증이 더 두드러진 위험 인자였고 이는 일본에서 발표된 Yagisawa 등⁹의 보고와 비슷한 결과이기 때문이다. 아쉽게도 본 연구 자료에는 산증에 대한 검사가

포함되어 있지 않아 원위신세뇨관 산증 대한 평가는 하지 못하였지만, 해면신 환자와 해면신이 아닌 재발성 요석 환자에서 요석대사검사상 통계학적인 차이는 없었고, 해면신 환자에서 요석 위험 요인으로 저구연산뇨증이 36.7%로 가장 많았으며, 고칼슘뇨증은 18.3%인 것으로 보아 요석의 형성을 억제하는 물질의 결핍이 요중 고칼슘에 의한 것보다 요석형성에 더 연관되었을 것으로 보인다. 그러나 다양한 위험인자의 보고에도 불구하고 해면신 모두에서 재발성의 다수의 요석이 발생하는 것으로 보아 대사적 위험인자보다 요정체를 일으키는 확장된 신추체가 요석 발생과 연관이 더 깊을 것으로 생각한다.

Holmes 등³과 Choi 등⁴에 의하면 해면신에 발생한 신석회증에 대해 평균 10여 차례 체외충격파쇄석술을 시행하여 요석이 감소한 환자가 각각 77.2%와 81.8%였고, 요석배출에 의한 통증의 횟수를 감소시키고 폐쇄성 신증을 예방하는데 효과가 있는 것으로 보고하였다. 본 연구에서는 체외충격파쇄석술에 25-75% 정도의 요석의 감소를 보인 환자가 35.5%, 75% 이상 감소한 치료반응이 좋았던 환자가 48.8%였고, 변화가 없었던 환자는 15.5%로 위 두 보고와 비슷한 결과를 보여 체외충격파쇄석술이 해면신에 동반된 신석회화 환자에 효과 있는 치료방법을 확인할 수 있었다. 그러나 good response를 보인 환자에서도 장기추적 관찰 시 요석의 재발 또는 재성장이 관찰되었고, 특발성 요석 환자에서 체외충격파쇄석술이 실패한 환자는 3-6% 정도인^{10,11} 점과 그 외 내시경적 요석 제거술 등의 효과적인 대안 치료법이 있는 것과 비교하면 해면신 치료에 더 많은 연구가 필요할 실정이다.

해면신 환자에서 가장 흔한 합병증은 요석배출에 의한 측복통이었으며, 다음으로는 요로감염, 요석의 재성장, 만성신부전 순으로 발생하였다. Kuiper¹²는 측복통, 요로감염, 육안적 혈뇨 순으로 가장 흔한 합병증으로 꼽았으나, 본 연구에서 육안적 혈뇨에 대한 항목이 없는 것은 체외충격파쇄석술 이후 육안적 혈뇨는 대부분에서 발생하는 현상으로 조사 대상에서 제외하였다. 지속적인 환자 관리가 이루어지지 않아 6개월 이상 치료 및 추적 관찰이 중단된 B군에서 3개월 이내로 지속적인 치료와 추적 관찰이 이루어진 A군에 비해 측복통과 요석의 재성장의 빈도가 통계적으로 의미 있게 증가되었다. 요로감염의 경우 A군과 B군 모두에서 비슷하게 발생하는 것으로 보아 해면신 환자에서 주기적인 요배양 검사가 이루어져야 할 것으로 생각한다. 측복통의 경우 A군은 증상을 유발할 가능성이 있는 요석에 대해 우선 치료하여 배출되는 요석의 크기가 작은 반면 B군은 치료중단 기간 중 파쇄되지 않은 요석이 우연히 배출되어 증상을 일으켰기 때문인 것으로 생각한다. 요석의 재성장은

A군에서는 치료기간 중 한 명도 없었으나 B군에서만 4명이 발생하였다. 본 연구에서 요석 재성장의 차이에 대한 정확한 원인을 평가할 수는 없었지만, 이러한 현상은 체외충격파쇄석술의 시행 기간에 따른 차이 때문이 아니라 의사의 지침을 잘 따른 환자가 일반적으로 식사 조절 및 적절한 수분섭취 등 요석 발생을 예방하기 위한 행동지침을 잘 따랐기 때문인 것으로 추정된다.

아직까지 해면신의 치료에 있어서 장기 추적 관찰에 대한 연구 발표가 거의 없으며 해면신의 장기 추적 관찰 시 구체적인 관리 지침이 없는 실정이다. 본 연구에서 약 18년간의 기록을 분석한 결과, 해면신 환자에서 측복통의 빈도를 줄이고 요석의 재성장을 방지하기 위하여 3개월 이내로 치료하고 지속적인 환자 교육이 이루어져야 할 것으로 생각한다. 또한 요로감염이 흔한 합병증이기에 때문에 주기적인 요검사와 요배양검사가 이루어져야 할 것으로 보인다.

결 론

해면신에 요석형성은 주로 저구연산뇨증에 의하며 확장된 신추체부위의 요정체에 의하여 발생할 것으로 생각된다. 해면신에 발생한 신석회증에 대한 내비뇨기과적, 수술적 치료방법이 없는 상황에서 체외충격파쇄석술은 48.8%의 환자에서 stone burden의 75% 이상을 감소시킬 수 있는 치료법이고, 요석배출 시 증상을 완화시키고 폐쇄성 신증을 예방할 수 있는 비교적 효과적인 방법이지만, 해면신이 없는 요석환자에 대한 체외충격파쇄석술의 치료 성공률에 비하면 절반수준이기 때문에 구연산 보충요법을 실시하고 요석대사검사를 실시하여 그 외의 요석 위험 인자를 교정하여 치료 효과를 극대화하는 노력과 함께 더 나은 치료법의 개발이 필요할 것으로 생각한다.

장기간의 추적 관찰 중단 시 요석의 재성장 및 측복통 발생의 빈도가 증가하고, 요로감염 등의 합병증이 발생하므로 요로감염을 예방하기 위한 검사와 치료 등이 필요하다. 또한 측복통과 요석 재성장 등의 합병증을 예방하기 위해 3개월 이내의 치료 및 추적관찰 기간이 바람직할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Glassberg KI. Renal dysgenesis and cystic disease of the kidney. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. Campbell's urology. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2002;1925-85
2. Harrison AR, Rose GA. Medullary sponge kidney. Urol Res 1979;7:197-207
3. Holmes SA, Eardley I, Corry DA, Nockler I, Whitfield HN. The use of extracorporeal shock wave lithotripsy for medullary spongy kidney. Br J Urol 1992;70:352-4
4. Choi DG, Kim BJ, Rim JS. Clinical experience with extracorporeal shock wave lithotripsy for nephrocalcinosis in medullary spongy kidney: a report of 7 cases. Korean J Urol 1994;35:397-401
5. Nakada SY, Erturk E, Monaghan J, Cockett AT. Role of extracorporeal shock-wave lithotripsy in treatment of urolithiasis in patients with medullary sponge kidney. Urology 1993;41:331-3
6. O'Neill M, Breslau NA, Pak CY. Metabolic evaluation of nephrolithiasis in patients with medullary sponge kidney. JAMA 1981;245:1233-6
7. Higashihara E, Nutahara K, Nijima T. Renal hypercalciuria and metabolic acidosis associated with medullary sponge kidney: effect of alkali therapy. Urol Res 1988;16:95-100
8. Ginalski JM, Portmann L, Jaeger P. Dose medullary sponge kidney cause nephrolithiasis? AJR Am J Roentgenol 1990;155:299-302
9. Yagisawa T, Kobayashi C, Hayashi T, Yoshida A, Toma H. Contributory metabolic factors in the development of nephrolithiasis in patients with medullary sponge kidney. Am J Kidney Dis 2001;37:1140-3
10. Moon YT, Oh MM, Choi IG, Kim KD, Kim SC. Experience with extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL): a report of 400 cases. Korean J Urol 1988;29:29-37
11. Jung SY, Park YH. Analysis of urinary calculi in voided urine after ESWL, Korean J Urol 1990;31:839-44
12. Kuiper JJ. Medullary sponge kidney. In: Gardner KD, editor. Cystic diseases of the kidney. New York: John Wiley & Sons; 1976;151-3