

요로돌 환자에서의 콩팥 유두 결정 침착의 의의

Crystal Deposits on Renal Papillae in Stone Formers

Sang Deuk Kim, Myung Ki Kim, Young Gon Kim

From the Department of Urology, Chonbuk National University Medical School, Jeonju, Korea

Purpose: Papillary "Randall's plaques" are theorized to act as nidi for urinary stone formation. In this study, we used endoscopic examination and intraoperative biopsy of renal papilla in stone formers undergoing percutaneous nephrolithotomy (PNL) to investigate the correlation between Randall's papillary plaque and primary stone composition and metabolic risk factors.

Materials and Methods: A total of 34 patients with renal stones were enrolled. During PNL performed for stone removal, biopsy specimens were taken from selected papilla. We evaluated constituents such as volume, sodium, uric acid, calcium, oxalate, and citrate from 24-hour urine samples, and calcium, sodium, uric acid, phosphate, potassium, and chloride from serum samples 1 month after PNL.

Results: We identified Randall's plaque in 26 patients as irregular, whitish lesions, generally located on the papillary tip. We performed intraoperative biopsies of papilla in the kidneys of stone formers and of known regions of crystal deposits in the interstitial tissue surrounding the ducts. There was no correlation between serum variables, 24-hour urine constituents, and presence of plaque. However, 24-hour urine volume was negatively correlated with the presence of plaque. The incidence of papillary plaques varied with the primary composition of extracted stones and was 80% for calcium oxalate, 92% for calcium phosphate, 50% for uric acid, and 25% for struvite stones ($p=0.035$).

Conclusions: The incidence of papillary Randall's plaques in patients with nephrolithiasis varied with the primary composition of formed urinary stones. Randall's plaques are found in most patients with calcium stones. Our findings suggest that the presence of papillary plaque is associated with calcium nephrolithiasis and may contribute to the pathogenesis, treatment, and prevention of calcium urinary stones. (*Korean J Urol* 2009; 50:1009-1013)

Key Words: Percutaneous nephrolithotomy, Lithotripsy, Urinary calculi, Plaque

Korean Journal of Urology
Vol. 50 No. 10: 1009-1013, October
2009

DOI: 10.4111/kju.2009.50.10.1009

전북대학교 의학전문대학원
비뇨기과학교실

김상득 · 김명기 · 김영곤

Received : May 13, 2009
Accepted : September 14, 2009

Correspondence to: Young Gon Kim
Department of Urology, Chonbuk
National University Hospital,
634-18, Geumam-dong,
Deokjin-gu, Jeonju 560-180,
Korea
TEL: 063-250-1567
FAX: 063-250-1564
E-mail: ygkim@chonbuk.ac.kr

© The Korean Urological Association, 2009

서론

요로돌은 비뇨기과 분야에서 가장 흔한 질환 중의 하나로 유병률은 5-10% 정도로 보고되고 있다 [1,2]. 대부분의 경우 여자보다 남자에서 발생률이 약 2-3배 더 높다고 알려져 있다 [3]. 최근 내비뇨기과학의 발달 및 체외충격파쇄석술의 출현으로 요로돌의 외과적 치료는 커다란 발전을 이

룩한 반면 요로돌의 생성 기전 및 예방법에 대해서는 아직 명확하게 규명되지 않았다.

1937년 Randall이 부검콩팥의 유두 상피 밑에서 석회화된 plaque을 처음으로 기술하였으며, 이 plaque은 1,154 부검콩팥 중 19.6%에서 관찰된다고 하였으며, 현재 Randall's plaque로 알려져 있다 [4]. 특히 요로돌 형성 기전에서 Randall's papillary plaque은 중요한 의미를 갖는다. Randall's papillary plaque은 콩팥 유두 끝 또는 그 근처의 간질 내에

결정이 침착된 부위로 정의되는데, 수산칼슘들을 가진 환자의 콩팥에서는 거의 100%에서 발견되고 있으며 [5], 다른 성분의 요로돌을 가진 환자에서도 20-30% 정도에서 발견된다고 보고되고 있다 [6].

본 연구에서는 경피콩팥돌제거술 시 내시경에서의 육안적 소견과 조직검사를 통해 요로돌 형성의 중요한 기전으로 생각되는 Randall's plaque를 확인하고, 요로돌 성분과의 연관성을 알아보고 아울러 요로돌 대사성 위험 인자와의 관련성에 대해서도 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

2004년 6월부터 2006년 6월까지 콩팥돌 제거를 위해 경피콩팥돌제거술을 시행받은 34명의 환자를 대상으로 하였다.

경피콩팥돌제거술 시에 관찰할 수 있는 콩팥 유두들 중에서 육안적으로 Randall's plaque를 확인하였으며 의심되는 부위에서 조직검사를 시행하였다. 콩팥 유두 조직은 H&E 염색 후 편광현미경하에서 결정 침착을 관찰하였고, Von kossa 염색을 통해 이 결정이 칼슘염 (calcium salt)임을 확인하였다. 수술 후 요로돌 분석검사를 시행하였고, 주요 돌 성분 (primary stone composition)의 정의는 수술 시 추출된 요로돌 전체 구성 성분의 50% 이상인 성분으로 하였다.

술 후 1개월째 요로돌 대사를 위한 혈중 검사로는 나트륨, 칼륨, 염소, 요소질소, 크레아티닌, 칼슘, 중성지방, 요산과 부갑상선 호르몬의 수치를 측정하였고, 24시간 요 대사 검사로는 요량, 나트륨, 칼륨, 염소, 크레아티닌, 칼슘, 인산, 요산, 구연산, 수산을 측정하였다.

조직검사에서 콩팥 유두 결정 침착을 보인 환자군을 I군으로, 콩팥 유두 결정 침착을 보이지 않은 환자군을 II군으로 나누어 결정 침착 즉, papillary plaque의 존재 유무에 따

른 주요 돌 성분과의 연관성과 대사 검사 결과와의 연관성을 비교하였으며, 주요 돌 성분에 따른 유두 결정 침착의 조직학적 차이를 분석하였다.

통계학적 분석은 SPSS 16.0 (Chicago, USA) 통계 프로그램을 이용하여 주요 돌 성분과 Randall's papillary plaque의 연관성에 대해선 chi-square test를, 대사 검사 결과와 Randall's papillary plaque의 연관성에 대해서는 ANOVA를 이용하여 p값이 0.05 미만일 경우를 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

총 34명의 환자에서 경피콩팥돌제거술 시에 콩팥 유두 결정 침착 부위에서 조직검사를 시행하였다. 환자의 평균 연령은 53.85 ± 12.14 세이며, 조직검사에서 콩팥 유두 결정 침착을 보인 환자 26명 (I군)과, 콩팥 유두 결정 침착을 보이지 않는 환자 8명 (II군)에서 혈중 검사 및 24시간 요 대사검사의 결과는 다음과 같았다 (Table 1, 2). 24시간 요량은 I군에서 1,459 ml, II군에서는 2,300 ml로 I군에서 유의하게 적었다 ($p=0.009$). 하지만 혈중 및 24시간 요 대사검사 중 요량을 제외하고는 각 군 간의 다른 인자들은 유의한 차이를 보이지 않았다. 34명의 환자 중 26명의 환자에서 경피콩팥돌제거술 동안 papillary plaque로 의심되는 비정상적인 콩팥 유두 끝부분을 확인할 수 있었으며, 이 소견은 조직검사에서 결정 침착과 일치하였다.

조직검사에서 duct 바깥쪽의 요로상피 하방과 간질 내에서 단일 또는 여러 곳의 칼슘 결정 침착 소견이 보였고 주위에 섬유화 소견이 관찰되었다 (Fig. 1). 콩팥 유두 부위 조직검사로 인해 발생한 합병증은 없었다.

경피콩팥돌제거술을 통해 제거된 주요 돌 성분과 papillary plaque은 수산칼슘돌에서는 80%, 인산칼슘돌에서는 92%,

Table 1. Results of serum analysis for the patients with and without papillary plaque

	Group I (n=24)	Group II (n=8)	p-value
Sodium (mEq/l)	141.33 \pm 2.97	140.63 \pm 3.07	>0.5
Potassium (mEq/l)	4.19 \pm 0.49	4.42 \pm 0.65	>0.3
Chloride (mEq/l)	104.38 \pm 3.09	105.13 \pm 2.42	>0.5
BUN (mg/dl)	17.13 \pm 7.16	17.50 \pm 3.89	>0.8
Creatinine (mg/dl)	0.97 \pm 0.31	1.11 \pm 0.60	>0.4
Uric acid (mg/dl)	5.71 \pm 1.81	5.28 \pm 1.03	>0.5
Total calcium (mg/dl)	9.45 \pm 0.76	9.35 \pm 0.55	>0.7
Triglyceride (mg/dl)	120.40 \pm 89.37	77.00 \pm 59.25	>0.4
PTH (pg/ml)	70.97 \pm 42.65	52.91 \pm 43.29	>0.1

BUN: blood urea nitrogen, PTH: parathyroid hormone. Values are Mean \pm SD. ANOVA was used.

Table 2. Results of 24-hour urine analysis for the patients with and without papillary plaque

	Group I (n=10)	Group II (n=6)	p-value
Urine volume (ml/day)	1,459.00 \pm 587.21	2,300.00 \pm 437.04	0.009
Sodium (mEq/day)	217.00 \pm 165.56	277.00 \pm 64.0	>0.4
Potassium (mEq/day)	43.74 \pm 23.99	64.17 \pm 23.23	>0.1
Chloride (mEq/day)	212.22 \pm 179.20	287.33 \pm 59.36	>0.3
Creatinine (mg/day)	1,157.50 \pm 441.90	1,152.50 \pm 181.77	>0.9
Calcium (mg/day)	235.67 \pm 134.16	217.67 \pm 159.49	>0.8
Phosphorus (mg/day)	590.78 \pm 252.03	780.00 \pm 384.32	>0.2
Uric acid (mg/day)	624.67 \pm 239.89	746.17 \pm 344.09	>0.4
Citric acid (mg/day)	340.53 \pm 214.75	409.60 \pm 263.32	>0.6
Oxalate (mg/day)	37.61 \pm 21.20	42.01 \pm 7.47	>0.6

Values are Mean \pm SD. ANOVA was used.

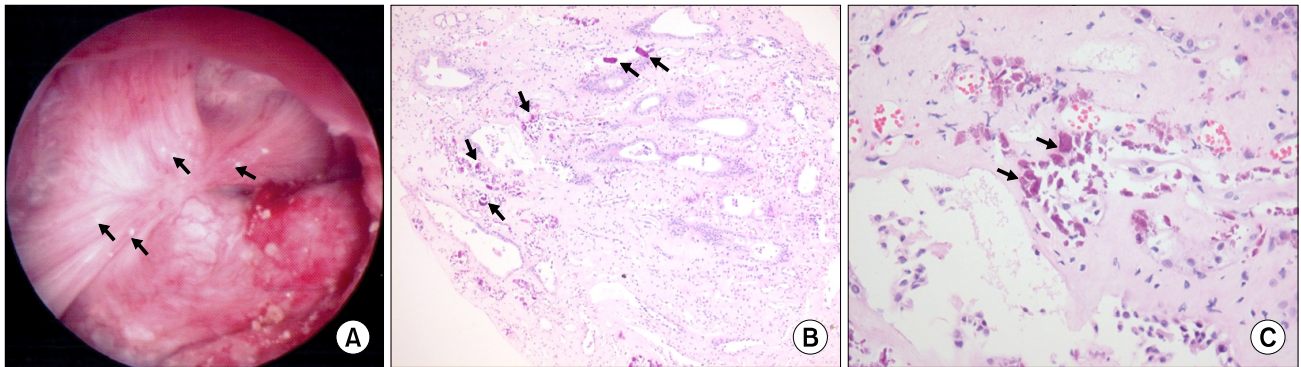


Fig. 1. Endoscopic and histologic images of Randall's plaques in stone formers. In (A), an example of a papilla from a stone former that was videotaped at the time of the mapping is shown. Several sites of Randall's plaque (arrows) appear as irregular white areas beneath the urothelium. In addition, a plaque site was noted that lacked a urothelial layer and was thought to be a site where a stone had been attached to the side of the papilla (arrows). In (B), a low-magnification light-microscopic image of a papillary biopsy specimen from a patient is shown; the sites of calcium deposits are indicated with arrows. (C) A light micrograph shows large regions of crystal deposits in the interstitial tissue surrounding the ducts (arrows). H&E stain, magnification, x100 (B); x400 (C).

Table 3. Incidence of papillary calcification relative to primary stone composition of extracted stones

Papillary calcification	Primary stone composition				p-value
	CaOx	CaP	UA	Str	
Positive (n=26)	9/15 (80%)	12/13 (92%)	1/2 (50%)	1/4 (25%)	0.035
Negative (n=8)	3/15 (20%)	1/13 (8%)	1/2 (50%)	3/4 (75%)	

CaOx: calcium oxalate, CaP: calcium phosphate, UA: uric acid, Str: struvite. Values are Mean±SD. Chi-square test was used.

요산돌에서는 50%, struvite돌은 25%에서 papillary plaque이 관찰되어 유의한 연관성을 보였다 ($p=0.035$) (Table 3).

하지만 plaque의 양상이 주요 돌 성분에 따라 조직학적으로 차이를 나타내지는 않았다.

고 찰

요로돌은 흔한 비뇨기과 질환으로 다양한 원인과 연관되어 발생하며, 그 발생에 있어 여러 가지 위험 인자들이 있다. 여러 보고들에 의하면 요로돌의 발생률은 지역에 따라서는 아시아에서는 1-5%, 유럽에선 5-9%, 북미에서는 13%, 중동에서는 20% 정도로 다양하게 나타나며, 백인에서 흑인보다 잘 발생하고, 동물성 단백질 섭취 증가 등의 식생활의 변화, 기후, 가족력 등이 요로돌 발생과 유의한 연관성이 있다고 보고되고 있다 [7-9]. 특히 성별이나 연령에 따라 분포가 여자보다 남자에서 2배 정도에서 호발하고 20-40대의 나이에 주로 발병하게 된다 [10,11]. 내비뇨기과학의 발달 및 1980년 체외충격파쇄석기가 임상적으로 사용되기 시작한 이후 요로돌의 외과적 치료에는 많은 발전을 이루었지만, 요로돌의 생성기전 및 예방법에 대해서는 아직도 명확

하게 밝혀지지 않은 게 현실이며 요로돌의 해부학적 위치와 개수 그리고 요로돌의 기왕력에 따라 33-45.8%의 높은 재발률을 보이고 있다 [12,13]. 혈중 및 24시간 요를 이용한 요로돌 대사 위험 인자의 분석을 통해 고칼슘뇨증, 저구연산뇨증 그리고 감염과 같은 인자들이 요로돌의 형성과 재발에 영향을 줄 수 있으며, 이런 위험 인자의 분석을 통해 요로돌의 재발 방지 및 예방에 도움이 될 것으로 알려져 있다 [14,15]. 요로돌은 복잡한 물리화학적 과정을 거쳐 형성되며, 주요 과정으로는 포화, 과포화, 결정화, 결정체의 성장과 응집, 결정체의 축적 등이 있다. 또한 소변에는 결정 형성에 영향을 주는 여러 물질들이 있는데, 요 중 형성 억제 물질로는 구연산, 마그네슘, 피로인산염, glycosaminoglycan (GAG) 등이 있다. 이 중 구연산은 다양한 방식으로 수산칼슘돌과 인산칼슘돌 형성을 억제한다. Robinson 등은 구연산 칼륨이 요의 알칼리화를 통해 요로돌 형성을 유의하게 감소시켰다고 보고하였다 [16]. 하지만 요로돌의 발생 원인 및 생성 기전이 완전히 규명되지 않아 요로돌의 치료와 재발 방지에 어려움이 있다. Cha 등은 비조영증강 전산화단층촬영에서 콩팥 유두 석회화 환자에 있어서 혈중 검사를 통해 요로돌의 위험 인자와의 관련성을 대조군과 비교하였으

나 석회화와 위험 인자 간의 유의한 차이를 보이지 않는다고 보고하였다 [17]. 하지만 콩팥 유두 석회화 환자의 24시간 요 대사검사에서 고나트륨뇨증, 과수산뇨증이 대조군에 비해 높은 비율을 보였고, 특히 과수산뇨증의 경우 유의하게 높았다고 보고하였다 [17]. 또한 Kuo 등은 수산칼슘돌 환자에서 유두에 분포하는 plaque가 정도는 요량이 적을수록 증가하며, 반대로 요 중의 칼슘이 많을수록 증가한다고 하였다 [18]. 본 연구에서도 plaque가 관찰된 환자군에서 대조군보다 요량이 유의하게 적은 소견이 관찰되었다. 요 칼슘은 유의한 차이를 보이지 않았으며, 요 구연산량은 plaque 관찰군에서 적은 경향을 보였지만 유의하진 않았다. 그 외 plaque 유무에 따른 두 군 간 대사검사의 유의한 차이는 없었다.

요로돌 형성의 병리 기전에 있어 중요하게 여겨지고 있는 Randall's papillary plaque는 1937년 Randall이 처음 보고한 이후 이에 대한 많은 연구가 이루어지고 있다. Randall은 간질 내에 결정 침착이 이루어진다고 하였으며 [4], 본 연구에서도 집합관 (collecting duct) 주위의 유두 끝 간질 내에 결정 침착이 관찰되어 Randall의 소견과 일치하였다. 또한 Evan 등은 Randall's papillary plaque가 콩팥의 독특한 해부학적 위치에서 기원한다는 가설을 증명하기 위해서 수산칼슘돌 환자에서 경피콩팥돌제거술 시에 콩팥 유두의 결정 침착부위에서 조직검사를 시행하여 plaque가 Henle의 고리 (Henle's loop)의 thin-limb 기저막에서부터 기원하여 간질을 통하여 요로상피 하층까지 분포되어 있음을 보고하였다 [19]. Miller 등은 9명의 수산칼슘돌 환자에서 요관경 또는 경피콩팥돌제거술 동안 90개의 수산칼슘돌 중 81개가 papillary plaque에 부착되어 있는 소견을 관찰하고 대부분의 수산칼슘돌은 plaque에 부착되어 성장하며, 이는 돌 형성에 있어 주요 기전이라 주장하였다 [20]. Cifuentes Delatte 등은 스스로 배출된 500례의 요로돌에 대한 분석을 통해 28%에서 콩팥 유두의 침착 부위가 있는 유두 모양을 증명하였으며, plaque에 대한 화학 분석을 통해 대부분에서 칼슘과 인이 존재한다는 사실을 밝혔고, 부착된 요로돌 성분의 대부분이 수산칼슘 (calcium oxalate monohydrate)임을 보고하였다 [21]. 이와 유사하게 Randall은 papillary plaque의 구성 성분이 인산칼슘과 탄산칼슘으로 이루어졌다고 보고하였고, 이 plaque에 부착될 수 있는 요로돌의 성분에는 인산칼슘, 수산칼슘과 요산도 가능하다고 하였다 [4]. Low 등은 143명의 환자에서 상부 요관돌 제거 또는 다른 목적으로 내비뇨기과적 수술을 하는 동안 콩팥 유두 부위의 조직검사를 시행하여, Randall's plaque의 발생률과 양상이 요로돌의 성분 및 요 중 요로돌 위험 인자와 연관성이 있는지를 알아보는 연구를 하였으며, 그 결과 Randall's plaque이 대부분의 수산

칼슘돌 환자에서 발견되었고, 이는 수산칼슘돌의 병인에 있어 가장 중요하다고 주장하였다 [22]. 본 연구에서도 수산칼슘과 인산칼슘돌에서 plaque가 많이 발견되어 이전의 보고들과 유사한 결과를 얻었으며, 이를 통해 papillary plaque가 칼슘돌 형성의 가장 중요한 발생 부위임을 알 수 있었다. 또한 본 연구에서는 이전의 연구와 다르게 plaque의 양상이 주요 돌 성분에 따른 조직학적 소견의 차이가 있는지 확인하였지만 성분에 따른 조직학적 소견의 차이는 없었다.

따라서 papillary plaque가 칼슘 콩팥돌증 병인에 있어 중요한 역할을 하며, plaque에 대한 이해가 칼슘 콩팥돌증 환자의 병인과 치료에 있어 중요한 역할을 할 것으로 생각한다.

결론

콩팥돌증 환자에 있어 내시경상의 육안적 소견과 조직검사를 통해 Randall's papillary plaque를 확인할 수 있었으며, 조직검사서 칼슘 결정 침착이 집합관 주위의 유두 끝 간질 내에서 이루어짐을 확인할 수 있었다. Papillary plaque의 발생률은 추출된 요로돌 성분과 유의한 연관성을 보였고, 특히 칼슘돌에서 높은 발생률을 보였다. 하지만 대사성 위험 인자와는 연관성이 없었다.

이는 콩팥 유두의 결정 침착으로 보이는 Randall's papillary plaque가 칼슘 콩팥돌증의 병인에 중요한 역할을 하며, 이에 대한 연구가 요로돌 환자의 치료와 예방에 도움이 될 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Porena M, Guiggi P, Micheli C. Prevention of stone disease. *Urol Int* 2007;79(Suppl 1):37-46.
2. Bartoletti R, Cai T, Mondaini N, Melone F, Travaglini F, Carini M, et al. Epidemiology and risk factors in urolithiasis. *Urol Int* 2007;79(Suppl 1):3-7.
3. Pearle MS, Calhoun EA, Curhan GC. Urologic diseases in America project: urolithiasis. *J Urol* 2005;173:848-57.
4. Randall A. The origin and growth of renal calculi. *Ann Surg* 1937;105:1009-27.
5. Matlaga BR, Williams JC Jr, Kim SC, Kuo RL, Evan AP, Bledsoe SB, et al. Endoscopic evidence of calculus attachment to Randall's plaque. *J Urol* 2006;175:1720-4.
6. Low RK, Stoller ML. Endoscopic mapping of renal papillae for Randall's plaques in patients with urinary stone disease. *J Urol* 1997;158:2062-4.
7. Indridason OS, Birgisson S, Edvardsson VO, Sigvaldason H, Sigfusson N, Palsson R. Epidemiology of kidney stones in Iceland: a population-based study. *Scand J Urol Nephrol* 2006;

- 40:215-20.
8. Ramello A, Vitale C, Marangella M. Epidemiology of nephrolithiasis. *J Nephrol* 2000;13(Suppl 3):S45-50.
 9. Trinchieri A, Coppi F, Montanari E, Del Nero A, Zanetti G, Pisani E. Increase in the prevalence of symptomatic upper urinary tract stones during the last ten years. *Eur Urol* 2000; 37:23-5.
 10. Ye SJ, Yoo ES, Park YK. Analysis of urinary stone components during the last two decades. *Korean J Urol* 2007; 48:1285-8.
 11. Jun IO, Moon YT. Comparison of stone metabolic risk factors in recurrent stone formers according to sex and age. *Korean J Urol* 2002;43:733-7.
 12. Kim SD, Yang WJ, Chung JY. Recurrence rate and risk factors for stone recurrence after successful extracorporeal shock wave lithotripsy: 5-year-follow-up study. *Korean J Urol* 2007;48: 49-53.
 13. Abe T, Akakura K, Kawaguchi M, Ueda T, Ichikawa T, Ito H, et al. Outcomes of shockwave lithotripsy for upper urinary-tract stones: a large-scale study at a single institution. *J Endourol* 2005;19:768-73.
 14. Netelenbos JC, Zwijnenburg PJ, ter Wee PM. Risk factors determining active urinary stone formation in patients with urolithiasis. *Clin Nephrol* 2005;63:188-92.
 15. DeFoor W, Minevich E, Jackson E, Reddy P, Clark C, Sheldon C, et al. Urinary metabolic evaluations in solitary and recurrent stone forming children. *J Urol* 2008;179:2369-72.
 16. Robinson MR, Leita VA, Haleblan GE, Scales CD Jr, Chandrashekar A, Pierre SA, et al. Impact of long-term potassium citrate therapy on urinary profiles and recurrent stone formation. *J Urol* 2009;181:1145-50.
 17. Cha JS, Jeon SB, Kim MK, Jeong YB, Kim YG. Metabolic stone risk factors associated with papillary calcification on unenhanced spiral computed tomography. *Korean J Urol* 2006;47:507-11.
 18. Kuo RL, Lingeman JE, Evan AP, Paterson RF, Parks JH, Bledsoe SB, et al. Urine calcium and volume predict coverage of renal papilla by Randall's plaque. *Kidney Int* 2003;64: 2150-4.
 19. Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, Parks JH, Bledsoe SB, Shao Y, et al. Randall's plaque or patients with nephrolithiasis begins in basement membranes of thin loops of Henle. *J Clin Invest* 2003;111:607-16.
 20. Miller NL, Gillen DL, Williams JC Jr, Evan AP, Bledsoe SB, Coe FL, et al. A formal test of the hypothesis that idiopathic calcium oxalate stones grow on Randall's plaque. *BJU Int* 2009;103:966-71.
 21. Cifuentes Delatte L, Miñón-Cifuentes J, Medina JA. New studies on papillary calculi. *J Urol* 1987;137:1024-9.
 22. Low RK, Stoller ML, Schreiber CK. Metabolic and urinary risk factors associated with Randall's papillary plaques. *J Endourol* 2000;14:507-10.