

# 방광요관역류 치료에서 요관밀이물질 주입술의 발달

## Advances in Endoscopic Treatment of Children with Vesicoureteral Reflux

최 황 | 서울의대 비뇨기과 | Hwang Choi, MD

Department of Urology, Seoul National University College of Medicine

E-mail : hchoi@snu.ac.kr

백 민 기 | 건국대학교 의학전문대학원 비뇨기과 | Minki Baek, MD

Department of Urology, Konkuk University College of Medicine

E-mail : bminki@yahoo.co.kr

J Korean Med Assoc 2008; 51(11): 1051 - 1060

### Abstract

Vesicoureteral reflux (VUR) is a common cause of urinary tract infection in children. The primary goals of managing VUR are to prevent pyelonephritis, renal damage, and long-term complications. Management may be either medical or surgical. The rationale of medical therapy is that spontaneous resolution of reflux often occurs with time. Surgical therapy is based on the principle that eliminating the reflux will minimize the likelihood of renal damage and other reflux related complications. Open ureteral reimplantation is 95~98% effective for correcting reflux, and has been the standard surgical treatment for many years. In recent years, the management of VUR has changed dramatically, mostly because of the widespread acceptance of endoscopic treatment. Optimal materials for endoscopic treatment need to be easy to inject, nontoxic, and not to migrate to other organs, result in minimal local inflammation, and be well encapsulated. Since the first clinical application of endoscopic treatment for VUR in 1984 employed subureteric polytetrafluoroethylene injection, the materials and techniques have improved considerably. Following the approval of dextranomer/hyaluronic acid by the U.S. Food and Drug Administration in 2001, the endoscopic treatment of VUR has become increasingly popular in many parts of the world. The combination of increased success, minimal morbidity, a reasonable safety profile, and short operative time has strengthened the role of endoscopic treatment for VUR. The long-term durability and reproducibility of results will make endoscopic treatment an effective alternative to antibiotic prophylaxis in low-grade reflux and to open surgery in high-grade reflux.

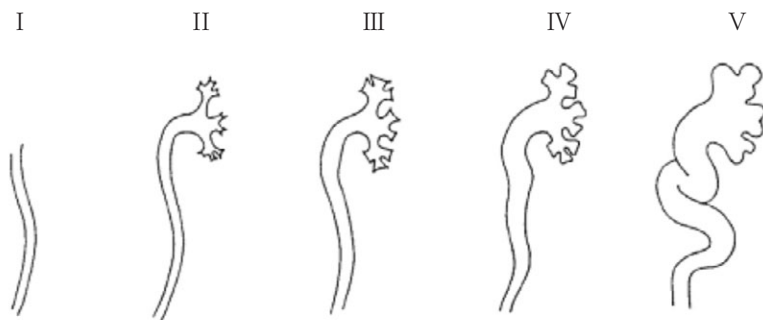
**Keywords:** Vesicoureteral reflux; Surgery; Injection; Endoscopy; Pediatrics

**핵심용어:** 방광요관역류; 수술; 주입술; 내시경; 소아

### 서론

방광요관역류(vesicoureteral reflux)는 소아에서 요로 감염을 초래하는 흔한 질환으로서 방광요관역류 환

아의 치료는 요로감염을 예방하고 신기능부전, 고혈압과 같은 장기 합병증을 줄이는 것을 목적으로 한다. 요관밀이물질 주입술은 1984년 처음으로 임상에 소개된 이후 그동안 다양한 주입 물질이 개발되었으나 물질의 효과와 안정성,



**Figure 1.** International classification of vesicoureteral reflux (International Reflux Study Committee, 1981).

단되는 등 요로감염 병력이 없이도 진단되는 경우가 증가하고 있다. 방광요관역류는 요관과 상부요로의 확장 정도에 따라 등급을 구분하는데, 현재 사용되고 있는 방광요관역류 등급은 1981년 국제소아역류연구회(International Reflux Study Committee)에서 정한 국제분류체계(International Classification System)를 따르고 있다(Figure 1)(1).

내구성에 대한 문제로 오랜기간 동안 크게 호응을 얻지 못하여 표준치료 방법으로 인정받지 못하였다. 하지만 최근 새로운 주입물질이 개발되어 2001년 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)의 승인을 받음으로써 요관밀이물질 주입술은 그동안 문제가 되었던 효율성 및 안정성에서 인정받아 소아 방광요관역류 수술 치료에 상용화되었다. 또한 내시경기구와 비디오시스템의 비약적인 발전에 따라 영아에서도 안전하고 편리하게 요관밀이물질 주입술을 적용할 수 있게 되었으며 주입 술기에서도 개선된 방법이 시도되어 더 향상된 결과를 기대할 수 있게 되었다.

## 방광요관역류의 자연경과

### 1. 방광요관역류

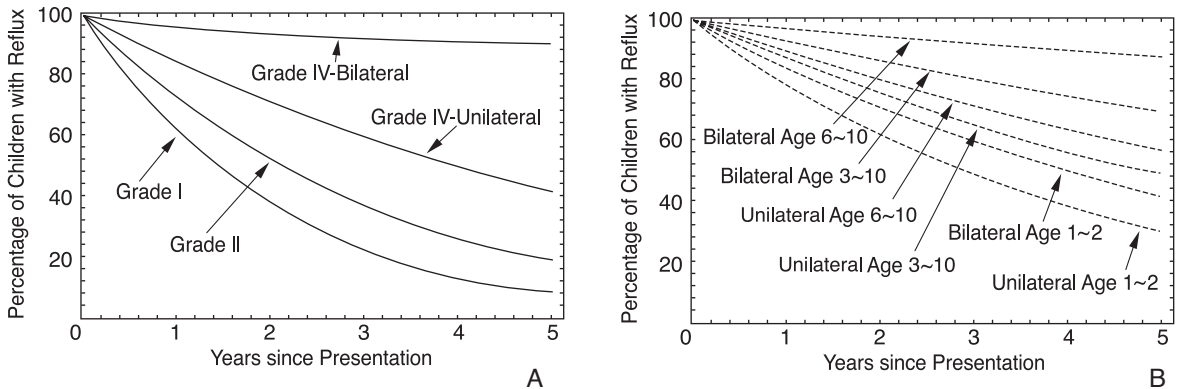
방광요관역류는 소변이 방광에 모이는 저장기나 소변을 보는 배뇨기에 방광의 소변이 비정상적으로 요관으로 거꾸로 거슬러 올라가는 질환으로서 소아에서 약 1%의 유병률이 보고되고 있다. 방광요관역류는 요관과 방광의 구조 또는 기능 이상에 의해 초래되는 것으로 알려져 있으며, 신우신염을 비롯한 요로감염으로 인한 신반흔을 초래하고 장기적으로 신기능부전 및 고혈압으로 진행할 위험성을 증가시킨다. 과거에는 요로감염을 주소로 방문한 환자에서 주로 방광요관역류가 진단되었으나, 최근에는 산전 수선증에 대한 평가나 역류 환자의 형제, 자매에 대한 선별검사에서 진

### 2. 방광요관역류의 자연경과

소아 방광요관역류의 자연경과는 일반적으로 역류 등급, 진단 당시 나이, 추적관찰 기간, 성별, 동반 기형 유무 등 요인과 관련이 있다. 역류 등급은 자연 소실에 가장 큰 영향을 미치는 예후 인자라고 할 수 있는데 일반적으로 5년 후 역류가 자연 소실될 확률은 1등급 역류에서 90%, 2등급 80%, 3등급 50%, 4등급 9~30%, 5등급 12% 정도로 알려져 있다. 3등급 이상 방광요관역류에서는 역류의 양측성 여부가 자연 소실의 중요한 예후 인자로 작용하며, 4등급 역류의 경우 자연 소실률이 일측성은 30%까지 보고되어 있으나 양측성은 10% 이하로 알려져 있다. 진단 당시의 나이도 매우 중요한 의미를 갖는데 역류의 자연 소실이 방광삼각부와 점막밀요관 길이의 성장으로 이루어지므로 어린 연령일수록 역류가 자연 소실될 가능성이 높고 나이가 들수록 가능성이 낮아진다. 1997년 미국비뇨기과학회(American Urological Association, AUA) 치료지침에서도 대략적으로 1~2세, 3~5세, 6~10세로 나누어 보았을 때 역류의 자연 소실률에 차이가 있음을 보여 준다(Figure 2)(2).

## 방광요관역류의 치료

방광요관역류 환자의 치료는 요로감염에 의한 급성기 합병증을 줄이고 신기능부전이나 고혈압과 같은 장기 합병증을 예방하는 것을 목적으로 하며 현재의 치료는 1997년 미국 비뇨기과학회 치료지침 권장사항에 근거한다(2). 이는 일차



**Figure 2.** (A) Percent change of reflux persistence, grades I, II and IV, for 1 to 5 years following presentation (B) Percent change of reflux persistence by age at presentation, grades III, for 1 to 5 years following presentation (The AUA pediatric vesicoureteral reflux clinical guidelines panel, 1997).

적으로 저용량 예방 항생제를 지속적으로 복용하면서 역류의 자연 호전을 기대하는 내과 치료를 주축으로 하며 고등급 역류, 항생제를 복용할 수 없는 경우, 항생제를 복용함에도 불구하고 요로감염이 재발하거나 신반흔이 새로 발견되는 경우, 요관 및 방광에 기형이 동반되어 역류의 자연 소실을 기대하기 어려운 경우 등에 수술 치료를 적용하는 것이다.

## 1. 내과 치료

방광요관역류의 내과 치료는 예방 항생제 치료 뿐 아니라 배뇨 습관 교정, 변비 조절, 방광 기능에 이상이 있는 경우 항콜린제 약물을 복용하는 것 등을 포함한다. 항생제 복용은 역류 자체를 치료하는 것이 아니고 역류가 소실될 때까지 요로감염을 막아주기 위한 예방 치료로서 주기적으로 소변검사, 소변 배양검사, 방사선 검사를 시행한다. 역류 등급이 낮은 경우 선택적으로 일부 환자에서 항생제를 중단하는 경우도 있으나 원칙적으로 예방 항생제 치료는 배뇨중방광요도 조영술 검사에서 역류가 소실되는 것을 확인할 때까지 지속해야 한다. 하지만 역류의 소실 가능 여부와 그 시기를 예측하는 것이 어렵고 역류가 자연히 없어진다고 할 지라도 수년 동안 지속적으로 항생제를 복용하는 것은 환아나 보호자에게 쉬운 일이 아니다. 보고에 의하면 예방 항생제 치료 중인 환자에서 41.4%만이 지속적으로 항생제를 복용한다고

알려져 있다(3). 또한 지속적인 항생제 복용은 여러 가지 부작용을 초래할 가능성이 있고 재발성 요로감염을 감소시킬 수 없으며 오히려 항생제 내성균에 의한 요로감염 위험을 7.5배 정도 증가시킨다는 주장이 제기되고 있다(4).

## 2. 수술 치료

### (1) 개복 수술

개복 수술은 방광을 열고 방광 내에서 요관을 박리, 점막 밑요관 길이를 연장하여 방광에 연결시키는 경방광 방광요관재문합술(transvesical ureteroneocystostomy)과 방광을 열지 않고 점막밑요관 길이를 연장하는 방광근외봉법(extravesical detrusorrhaphy)이 있다. 경방광 방광요관재문합술은 시대적으로 많은 방법이 개발되어 발전하였는데 대표적인 수술 방법으로 Politano와 Leadbetter는 1958년 말단부 요관을 방광 내에서 충분히 박리한 후 방광 밖으로 통과시켜 점막밑요관 길이를 연장시킨 후 원래의 요관 개구부에 위치시키는 방법을 소개하였고 Glenn과 Anderson은 1967년 말단부 요관을 방광 내에서 박리한 후 방광 정부 방향으로 전진시켜 점막밑요관을 연장하는 수술 방법을 발표하였다. Cohen은 1975년 방광삼각부를 가로질러 점막밑요관 길이를 연장시키는 수술 방법(transtrigonal ureteroneocystostomy)을 보고하였는데, 이 수술법은 현

재에도 널리 사용되고 있다. 경방광 방광요관재문합술은 성공률이 95~98% 정도로 높아 방광요관역류에 대한 표준 수술 치료 방법으로 알려져 있으나 수 일 동안 입원이 필요하고 드물지만 수술에 따른 합병증이 예상되며 술후 일시적으로 혈뇨, 통증, 배뇨곤란 등의 증상이 초래되는 단점이 있다. 방광근외봉법은 경방광 방광요관재문합술 후 발생하는 혈뇨, 배뇨곤란 등의 증상을 줄이기 위하여 개발되었는데, 이는 방광을 열지 않고 점막밑요관 길이를 연장시키는 수술 방법으로서 1961년 Lich 등, 1964년 Grégoir 등, 1987년 Zaontz 등에 의하여 개발되고 향상되었다. 하지만 방광근외봉법은 양측 역류 수술 후 4~36%에서 요폐가 발생한다는 단점이 있다.

## (2) 복강경 수술

복강경을 이용한 수술 방법도 개복 수술과 마찬가지로 경방광 방광요관재문합술과 방광근외봉법의 두 가지 방법이 있다. 복강경 수술은 근래 시행 빈도가 증가하고 있고 일부에서 개복 수술과 비슷한 성공률을 보고하고 있다. 하지만 복강경 기구가 소아의 골반강에 비해 크고 개복 수술과 비교하였을 때 수술 시간이 오래 소요되며 비용이 많이 들기 때문에 복강경 수술은 방광요관역류 수술에 표준적으로 시행되지는 않는다.

## (3) 요관밑이물질 주입술

요관밑이물질 주입술은 1981년 처음 소개되고 1984년 임상에 적용된 이후 개복 수술에 비해 간편하고 술후 합병증이 적으며 비교적 높은 성공률을 기대할 수 있어 일부에서 시행되어 왔으나 주입 물질의 효과와 안정성, 내구성에 대한 문제로 오랜기간 동안 크게 호응을 얻지 못하였고 표준 치료 방법으로 인정받지 못하였다. 하지만 2001년 미국 식품의약국이 기존 물질들에 비해 전이의 위험이 없고 전이가 있어도 항원 반응이 없이 체내 분해가 되는 dextranomer/hyaluronic acid (Dx/HA)를 공인한 이래 요관밑이물질 주입술은 널리 사용되기 시작하였고 술기적으로 새롭게 개선된 방법에 의한 높은 성공률이 보고되면서 기존의 예방 항생제 치료와 개복 수술을 대신할 방광요관역류의 일차 치료로서 요관밑이물질 주입술을 적용하는 것이 타당할 지에 대한 연구가 진행되고 있다.

# 요관밑 주입술에 사용되는 물질

## 1. 주입 물질의 조건

요관밑 주입술에 사용되는 물질은 독성이 없어야 하고 내구성을 지녀야 하며 다른 장기로의 전이가 없어야 한다. 국소 염증 반응은 적어야 하는 반면, 주위의 섬유모세포에 의해 피막이 잘 형성되어야 한다. 또한 직경이 가는 주입용 주사 바늘을 통하여 쉽게 주입할 수 있어야 하지만 바늘로 찌른 구멍을 통해 새어나오지 않을 정도의 적당한 점성을 가지고 있어야 하고 가격이 저렴해야 한다. 주입물질은 자가조직형 물질(*autologous material*)과 비자가조직형 물질(*nonautologous material*)로 나눌 수 있으며 자가조직형 물질은 항원 반응이 적은 반면 흡수되어 소실되기가 쉽고 시술 전 조직을 채취하여 배양하는 노력이 필요하여 주로 비자가조직형 물질을 많이 이용하고 있다. 주입 물질이 다른 장기로 전이되는 기전은 입자의 크기와 관련이 있는데, 입자의 크기가 50 $\mu$ m 이하인 경우 주입 부위 요관 주변의 혈관을 통한 전신 순환을 거쳐 다른 장기로 이동하고 입자의 크기가 80 $\mu$ m 이하인 경우 대식세포나 단핵세포의 식균작용을 통해 전이가 가능한 것으로 알려져 있다.

## 2. 시대에 따른 주입 물질의 개발

방광요관역류에 대한 요관밑이물질 주입술은 1981년 Matouschek이 처음으로 polytetrafluoroethylene을 사용한 것이 시초이다. Polytetrafluoroethylene은 의학적인 용도로 1962년 이비인후과에서 성대마비 치료에 최초로 사용하였으며, 비뇨기과에서는 1973년 Berg가 요실금 치료를 위해 요도 주위에 주입하였는데, 이후 1984년 O'Donnell과 Puri에 의해서 방광요관역류 치료에 보편화되었다(5). Cross-linked bovine collagen은 초기 성적이 우수하여 polytetrafluoroethylene을 대체할 만한 물질로 각광받았으나 장기 추적에서 주입 물질이 유지되지 않는 단점이 발견되었다. 연골세포는 1993년 Atala 등에 의해 개발된 재료로서 항원 반응을 최소화할 수 있었으나 배양에 시간이 필요하고 가격이 비싸며 체내에 흡수되어 소실되는 단점이 있었다. Polydimethylsiloxane은 1994년 처음 소개된 물질로

서 염증반응이 적고 영구적이며 술후 성적이 우수하여 비교적 널리 사용되었으나 동물실험에서 다른 장기로의 전이가 가능한 것으로 밝혀져 미국 식품의약국의 승인을 받지 못하였다. 이후 개발된 Dx/HA는 생물분해성 주입물질로서 1995년 Stenberg 등이 처음으로 단기 임상 결과를 보고한 이후 2001년 미국 식품의약국의 승인을 받게 되어 현재 방광요관역류에 대한 요관밀 주입술에 가장 널리 사용하고 있다.

### 3. 자가조직형 물질

#### \* 연골세포(Autologous Chondrocyte)

연골세포는 Atala 등이 동물실험에서 처음 사용하여 소개한 이후 Diamond 등이 사람의 귀 뒤 연골에서 연골세포를 채취, 배양하여 이용하였는데 6주간의 배양 후 sodium alginate와 calcium sulfate 용액과 혼합하여 사용하였다.

술후 3개월 추적에서 57%의 성공률이, 반복적으로 시행한 경우 86%의 성공률이 보고되었다. 그러나 1년 후 성공률이 70%로 감소하였고 이물질 주입술에 실패한 환자의 개복수술에서 연골세포가 거의 남아있지 않아 시간의 경과에 따른 연골세포의 흡수가 중요한 문제점으로 제기되었다(6).

### 4. 비자가조직형 물질

#### (1) Polytetrafluoroethylene (Teflon; DuPont Corp, Wilmington, DE, USA)

Polytetrafluoroethylene은 소아 방광요관역류에 처음으로 사용된 물질이다. 점성이 커서 주입하기가 쉽지 않은 반면 가격이 저렴하고 내구성이 뛰어나 유럽에서는 널리 사용되었다. 하지만 입자의 크기가 4~100 $\mu$ m 정도로 작고 90% 이상이 40 $\mu$ m 이하여서 다른 장기로의 전이 위험이 존재하는데, 동물실험에서 폐와 뇌로의 입자 이동이 발견되고 여러 임상 보고에서 입자 원격 이동이 보고되었다(7).

#### (2) Cross-linked Bovine Collagen

(Zyplast; Inamed Corp, Santa Barbara, CA, USA)

Cross-linked bovine collagen은 가는 주사 바늘을 통해서도 쉽게 주입이 가능하고 주입시 항원 반응이 적으며 섬유모세포의 침윤을 유도하여 새로운 collagen 생성을 유도함

으로써 염증 반응이 거의 없을 뿐만 아니라 입자의 이동이 적어 초기에는 매우 우수한 물질로 생각되었다. 하지만 시간이 지남에 따라 흡수되는 문제가 발생하였는데 collagen 주입 1개월 후 75%였던 성공률이 1년 후에는 65%로 감소하였다고 보고되는 등 입자의 부피가 줄어 장기적으로 역류가 재발되는 단점이 발견되었다(8). 또한 collagen 주입 후 이전에 없던 전신홍반루푸스, 다발근육염, 피부근육염 등 결합조직질환 발생이 보고되기도 하였다.

#### (3) Polydimethylsiloxane

(Macroplastique; Uroplasty Inc, Minneapolis, MN, USA)

Polydimethylsiloxane은 고형의 실리콘 탄성체가 배출성 운반체 겔 속에 부유하고 있는 상태로 존재하는 혼합형 고형물로서 평균 입자 크기가 209 $\mu$ m로 매우 크고 구조가 매우 조밀하며 염증 반응이 적다. 일단 생체 내에 주입하면 운반체 겔은 흡수되지만 실리콘 입자 자체는 그 형태가 유지되어 다른 부위로 이동하지 않고 조직 내의 거대세포, 섬유모세포와 함께 아교질이 침착되어 피막화되면서 주입 부위에 크고 단단한 형태로 자리잡게 되는 특성이 있다. 하지만 점성이 커서 주입시 고압을 견딜 수 있는 주사총(administration gun)이 필요하다. 또한 항원 반응을 일으킬 위험이 있고 동물실험에서 다른 장기로의 이동이 가능한 것으로 증명되어(9) 미국 식품의약국의 승인을 받지 못하였다.

#### (4) Calcium hydroxyapatite (Coaptite; BioForm Medical Inc, Franksville, WI, USA)

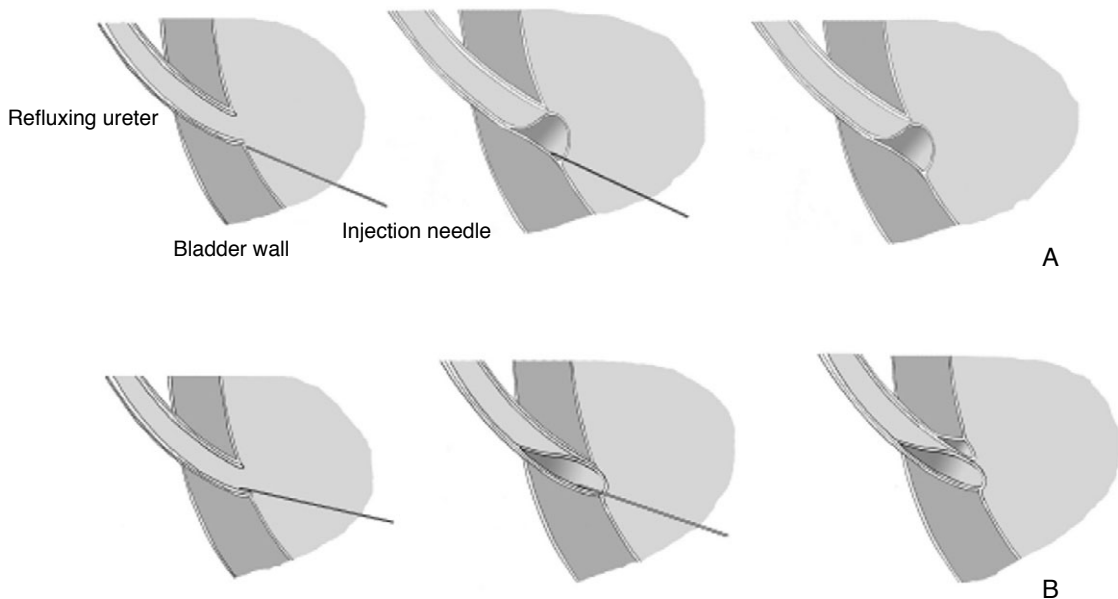
Calcium hydroxyapatite는 합성 뼈를 만들 때 사용하는 물질로서 입자의 모양은 구형이고 크기는 75~125 $\mu$ m 정도이며 가는 바늘을 통해 쉽게 주입할 수 있는 장점이 있다. 하지만 2~4등급 155 역류 요관에서 주입술 후 단기 추적 성공률이 75%이었으나 47~60개월 장기 추적 성공률이 47.4%로 감소되는 등 물질의 내구성에 문제를 나타내었다(10). 더욱이 주입 물질의 이동으로 인한 요관방광 이행부 폐색에 의해 신기능 감소가 초래되어 신적출술이 시행된 사례가 보고되기도 하였다.

#### (5) Dextranomer/Hyaluronic Acid

(Deflux; Q-Med, Uppsala, Sweden)

Dextranomer/hyaluronic acid는 1995년 Stenberg 등





**Figure 3.** (A) Subureteric injection technique. (B) Hydrodistention-implantation technique.

에 의해 처음으로 소개된 이후(11) 유럽에서 널리 사용되었으며, 방광요관역류 치료에 사용되는 주입물질 중 미국 식품의약국의 공인을 받은 유일한 물질이다. 1% sodium hyaluronan과 80~120 $\mu$ m의 직경을 가지는 dextranomer microsphere의 교차 결합으로 이루어진 물질로서 주입 후 dextranomer microsphere는 섬유모세포와 collagen의 침착을 유도하게 된다. Dx/HA는 생물분해성 주입물질로 쉽게 주입이 가능하고 대부분의 입자의 크기가 80 $\mu$ m 이상으로 커서 다른 곳으로의 이동할 위험성이 낮고 주변 조직과 염증 반응을 일으키지 않으며 돌연변이 유발 효과가 없는 것으로 알려져 있다. 또한 주입 후 피막이 잘 형성되며 시간이 지나더라도 주입한 입자가 잘 유지되어 현재까지 개발된 주입 물질 중 가장 이상적인 물질로 생각되며 현재 전 세계적으로 가장 널리 사용되고 있다. 내구성에 대해서는 아직 완전히 밝혀지지 않은 상태에서 주입 3달 후 용적이 약 23% 정도 감소하는 것으로 알려져 있는데, Lackgren 등은 술후 단기 추적에서 역류가 소실되더라도 2~5년 장기 추적 결과 13%에서 역류가 재발되었다고 보고하였다(12).

## 요관미이물질 주입 술기

요관미이물질 주입 후 방광요관역류가 소실되는 기전에 대해서 아직 명확하게 밝혀진 바는 없다. 현재까지 제시되고 있는 기전으로 주입물질로 인하여 방광삼각부의 고정력이 강화되고 요관방광 이행부의 지지 기능이 개선될 수 있다는 점, 주입 물질에 의해 생성된 용기로 요관 내경이 감소한다는 점을 들 수 있다. 요관미이물질 주입술 후 역류가 지속되어 개복 수술을 시행한 환자의 수술 소견에서 대부분 주입된 물질은 피막에 싸여 잘 유지되어 있으나 요관벽 밖에 위치하는 등 물질이 주입된 위치가 적절하지 않음을 관찰할 수 있다. 그러므로 요관미이물질 주입술에서 성공률을 높이기 위해서는 정확하고 효과적인 술기가 중요하다.

요관구밀 주입술기(subureteric injection)는 Puri 등이 polytetrafluoroethylene을 이용한 요관미이물질 주입술에 처음 사용하여 STING (subureteral teflon injection)으로 명명한 이후(5) 그동안 요관미이물질 주입술의 대표적인 술기로 사용되어 왔다. 최근 Kirsch 등은 요관구밀 주입술기

를 개선시킨 방광벽내 요관점막밀 주입술기(hydrodistention-implantation technique, HIT)를 소개하였는데, 기존 술기와 비교하여 수술 성공률이 증가하였다고 보고하였다.

## 1. 요관구밀 주입술기

방광을 약 1/3~1/2 정도 채운 상태에서 방광내시경(9~10.5Fr)을 통하여 3.7Fr 주입용 주사 바늘을 삽입한다. 바늘을 경사면이 위를 향하게 한 다음 요관구의 6시 방향으로 접근시키고 바늘의 끝을 요관방광접합부 약 2~3mm 원위부 점막밀 부위에 삽입한다. 이후 점막밀 면을 따라 바늘을 약 4~5mm 더 진행시킨 후 천천히 물질을 주입한다. 주사 후 1분 정도 바늘을 빼지 않고 기다렸다가 제거함으로써 주입 물질이 흘러나오지 않게 하는 것이 도움이 되며 요관구의 모양이 육안적으로 화산 분화구 모양으로 둔덕이 생겨 충분히 내부로부터 눌러지면 만족스럽게 된 것으로 판단한다(Figure 3A).

## 2. 방광벽내 요관점막밀 주입술기

주입 전 과정은 요관구밀 주입술기와 유사하지만 관류액의 압력을 이용하여 요관을 확장시켜 물질을 방광벽내 요관점막밀에 주입하는 술기이다. 요관구 부위에 내시경을 조준하여 관류액이 흐르게 하면 관류액의 압력으로 요관구가 넓게 열리게 된다. 이 때 넓게 열린 요관구의 6시 방향에 주입용 주사 바늘을 위치시키는데, 바늘의 경사면은 위를 향하도록 한다. 바늘이 요관 터널의 입구에서 시작하여 요관 터널의 중간 지점까지 이르도록 하며 점막밀 면을 따라 진행시킨다. 바늘이 한번 위치하게 되면 위쪽으로 들려지거나 뒤틀려지지 않도록 주의하며 천천히 물질을 주입한다. 처음에는 소량(0.1cc 정도)을 주입하여 주입하는 부위가 정확히 지 확인하고 점차 주입량을 늘려야 하며 주입시에는 관류액이 흐르지 않도록 잠가야 하는데 이는 주입 도중 물질이 새어나가는 것을 감지하기 위해서이다. 방광벽내 요관 전장에 걸쳐 주입물질이 차오르도록 하며 필요한 경우 요관구 12시 방향 점막밀에 추가적인 주입을 하여 6시 방향 주입에 의한 용기와 맞닿도록 한다(Figure 3B). Kirsch 등은 방광벽내

요관점막밀 주입술기를 적용하여 Dx/HA를 주입한 결과 기존의 방법에 비해 높은 성공률을 얻었다고 보고함으로써, 술기의 개선으로 인해 요관밀이물질 주입술도 기존의 개복 수술과 비슷한 성공률을 기대할 수 있다고 주장하였다(13).

## 수술 성적 및 합병증

### 1. 수술 성적

요관밀이물질 주입술의 성공률은 일반적으로 개복 수술과 비교하여 낮게 보고되고 있다. Puri 등은 467 요관에 대하여 한 번의 Dx/HA 주입술 후 성공률이 2단계 역류에서 100%, 3단계에서 93.1%, 4단계에서 78.2%, 5단계에서 64.7%라고 보고하여 고등급 방광요관역류에서도 요관밀이물질 주입술을 일차 치료로 적용해야 한다고 주장하였고(14), Kirsch 등은 방광벽내 요관점막밀 주입술기 방법으로 Dx/HA를 주입하여 2단계 92%, 3단계 91%, 4단계 90%로 개복 수술에 필적할만한 성공률을 보고하였다(13). 하지만 이는 숙련된 술자들의 결과임을 감안해야 하며 요관밀이물질 주입술에 숙련되기까지 일정 기간의 학습이 필요함을 고려해야 한다. 또한 기존의 개복 수술 후 성공을 역류의 완전 소실로 정의하는데 반하여 요관밀이물질 주입술의 성적을 보고한 많은 연구에서 성공 기준을 1등급 이하 역류로 정의하고 있고 경우에 따라서는 주입술을 여러번 시행한 결과를 제시하고 있으므로 성공률의 해석에 주의가 필요하다.

여러 주입물질에 따른 결과를 종합적으로 분석한 연구에 의하면 한번의 주입술 후 요관밀이물질 주입술의 성공률은 2단계 이하 역류에서 79%, 3단계에서 72%, 4단계에서 63%, 5단계에서 51% 정도라고 보고되며 주입 물질에 따른 성공률은 다양하게 보고되고 있다(Table 1)(15). 필자들의 경험에서는 154 요관에 대하여 Dx/HA 요관밀 주입술 시행하고 5개월~4년 추적 결과, 3단계 이하 역류에서 75%의 성공률을 나타내었다. Dx/HA에 대한 장기 추적 성공률은 72% 정도로 알려져 있으나 아직까지 보고된 연구 결과는 많지 않다.

최근에는 방광요관역류 환아에서 요관밀이물질 주입술 후 요로감염이 얼마나 감소하는지에 대한 관심이 증가하고

**Table 1.** Various injection materials developed

Injection material	Introduction year	Particle size	Success rate by meta-analysis (15)		
			% Resolution after 1 injection	No. Studies	Sample size
Polytetrafluoroethylene	1981	4~100μm	66.86	33	361
Cross-linked bovine collagen	1990		56.86	10	947
Autologous chondrocyte	1993		50.48	1	47
Polydimethylsiloxane	1994	34~540μm	76.46	8	347
Dextranomer/hyaluronic acid	1995	80~120μm	68.71	3	385

있다. Stenberg 등은 Dx/HA 주입 후 7~12년 동안 장기간 추적 결과 수술 전 72% 환자에서 신우신염이 발생하였으나 치료 후 신우신염 발생률이 3.4%로 감소하였다고 보고하면서 요관미이물질 주입술은 방광요관역류 환자에서 최소한 신우신염 발생을 현저하게 줄이고 기존의 예방 항생제 치료 뿐 아니라 개복 수술보다 요로감염을 감소시키는 점에서 장점이 있다고 주장하였다(16). 필자들의 경험에서도 신우신염 발생률이 Dx/HA 주입술 이전 95%에서 술후 8%로 감소하였으며, 발생 횟수는 술전 연간  $1.07 \pm 2.92$ 회에서 술후 연간  $0.11 \pm 0.55$ 회로 감소하였다(Unpublished data).

## 2. 합병증

요관미이물질 주입술 후 주요 합병증은 거의 발생하지 않는다. 수술이 요도를 통하여 내시경을 삽입하여 이루어지므로 술후 일시적으로 혈뇨, 배뇨시 불편감 등의 증상이 있을 수 있으나 대부분 문제되지 않는다. 주입된 물질이 요관을 눌러 소변의 흐름을 방해하여 경미한 정도의 수신증을 초래하는 경우도 있으나 대부분 자연히 호전되며 심각한 요관 폐색은 매우 드물다.

## 방광요관역류의 치료에서 요관미이물질 주입술의 현재 위치

최근 방광요관역류 환자들의 치료 행태 변화를 분석한 보고에 의하면 개복수술 시행 빈도는 다소 감소하였고 요관미이물질 주입술 시행 빈도는 괄목하게 증가하였는데(17), 이는 요관미이물질 주입술이 이미 방광요관역류 환자의 많은

부분에서 기존 치료 방법을 대신하고 있다는 사실을 보여준다. 하지만 요관미이물질 주입술은 기존 치료 방법들과 비교하여 여러 장점을 지닌 반면, 여전히 해결되어야 할 과제들을 가지고 있으며 현재 미국 식품의약국에서도 방광요관역류 환자에서 Dx/HA 적용을 2~4 등급 역류로 국한하고 있다.

항생제 치료와 비교하여 요관미이물질 주입술은 비교적 침습적인 검사인 배뇨중방광요도조영술을 주기적으로 시행하지 않아도 되며 장기간 항생제 투여에 따른 비용을 줄일 수 있고 항생제 부작용과 내성을 피할 수 있다는 장점을 갖는다. 하지만 방광요관역류 환자 중 적지 않은 부분에서 역류의 자연 소실을 기대할 수 있고 역류가 존재하더라도 선택적으로 일부 환자에서는 합병증 없이 항생제를 중단할 수 있다. 그러므로 역류가 자연 소실될 가능성이 높아 수술 치료가 필요하지 않을 환자에서 요관미이물질 주입 치료가 무분별하게 시행될 가능성이 존재한다는 사실을 염두에 두어야 할 것이다.

개복 수술과 비교하였을 때 요관미이물질 주입술은 고가의 주입 물질을 필요로 하지만, 수술 시간이 약 15~30분으로 매우 간단하고 안전하며 술후 카테터 거치가 필요하지 않으므로 입원 기간이 짧아 선택적으로 외래 환자에 대해서도 시행할 수 있다. 비교적 만족할만한 성공률을 기대할 수 있고 술후 합병증이 거의 발생하지 않으며 주입술 이후 개복수술을 하게 되는 경우에도 요관방광이행부위의 섬유화가 적고 피막화가 잘 되어 있어 수술에 어려움이 없다. 최근에는 개복수술에 대한 요관미주입술의 장점으로 역류 수술 시 반대측 역류교정에 대한 개념이 제기되기도 한다. 일측



역류 교정시 반대측에 역류가 발생하는 비율은 개복 수술에서 5~18%, 요관밀이물질 주입술에서 4.5~7% 정도로 보고되는데, 요관밀이물질 주입술에서는 개복 수술과 달리 방광경으로 반대측 요관을 관찰하여 요관구가 비정상적으로 위치하거나 확장되어 있는 등 역류 발생이 의심되는 경우, 과거 양측 방광요관역류의 병력이 있는 경우에서 선택적으로 역류 발생을 예방하기 위하여 이물질 주입을 시도할 수 있다는 의견이 제시되기도 한다. 하지만 일측 방광요관역류 교정시 반대측 역류의 발생 빈도가 높지 않고 역류 발생 위험인자가 명확히 밝혀지지 않았으며 추가 시술에 대한 비용 등을 고려할 때 반대측 역류에 대한 예방적인 이물질 주입에 대해서는 이견이 많다. 개복 수술이 주로 고등급 방광요관역류에서 시행되더라도 성공률이 95~98%인 사실을 감안한다면 요관밀이물질 주입술은 여전히 개복 수술과 비교하여 성공률이 낮으며 특히 고등급 역류에서 일차적으로 적용이 가능한 지에 대해서는 논란이 많은 실정이다. 또한 중복요관, 요관류, 방광계실 등이 동반된 방광요관역류에 요관밀이물질 주입술을 적용하여 만족할 만한 효과를 얻었다는 연구들이 일부 보고되고 있으나 아직까지 방광과 요관 기형이 동반된 경우 요관밀이물질 주입술의 적용은 일반적이지 않다. 요관밀주입술의 장기 성적에 대하여도 아직 해결되지 않은 부분이 많다. 요관밀이물질 주입술 후 역류가 소실된 환자의 장기 추적에서 시간이 지날수록 역류의 재발이 어느 정도 관찰된다고 보고되며 더욱이 최근 가장 널리 사용되고 있는 Dx/HA에 대한 장기 추적 결과는 아직 많지 않다. 또한 요관밀이물질 주입술이 역류와 관련된 장기 합병증을 감소시키는 지에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

## 결 론

요관밀이물질 주입술은 효율성과 안정성이 입증된 새로운 주입물질의 개발에 따라 최근 전 세계적으로 널리 사용되고 있다. 요관밀이물질 주입술은 현재 진행되고 있는 방광요관역류 치료 방향 변화의 중심에 위치하고 있고 이상적인 주입 물질과 효과적인 술기의 개발을 위한 노력은 계속되고 있다. 장기간의 안정된 수술 결과가 입증된다면 객관

적 자료에 근거하여 도움을 받을 수 있을 방광요관역류 환아에서 기존의 내과 치료나 개복 수술을 대신하여 요관밀이물질 주입술을 일차 치료 방법으로 적용할 수 있을 것이다.

## 참고문헌

1. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: report of the International Reflux Study Committee. *Pediatrics* 1981; 67: 392-400.
2. Elder JS, Peters CA, Arant BS, Jr., Ewalt DH, Hawtrey CE, Hurwitz RS, Parrott TS, Snyder HM 3rd, Weiss RA, Woolf SH, Hasselblad V. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 1997; 157: 1846-1851.
3. Hensle TW, Hyun G, Grogg AL, Eaddy M. Part 2: Examining pediatric vesicoureteral reflux: a real-world evaluation of treatment patterns and outcomes. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(S) 4: S7-13.
4. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, Henry BV, Grundmeier RW, Keren R. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA* 2007; 298: 179-186.
5. O'Donnell B, Puri P. Treatment of vesicoureteric reflux by endoscopic injection of Teflon. *Br Med J* 1984; 289: 7-9.
6. Caldame AA, Diamond DA. Long-term results of the endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children using autologous chondrocytes. *J Urol* 2001; 165: 2224-2227.
7. Aaronson IA, Rames RA, Greene WB, Walsh LG, Hasal UA, Garen PD. Endoscopic treatment of reflux: migration of Teflon to the lungs and brain. *Eur Urol* 1993; 23: 394-399.
8. Haferkamp A, Contractor H, Mohring K, Staehler G, Dorsam J. Failure of subureteral bovine collagen injection for the endoscopic treatment of primary vesicoureteral reflux in long-term follow-up. *Urology* 2000; 55: 759-763.
9. Henly DR, Barrett DM, Weiland TL, O'Connor MK, Malizia AA, Wein AJ. Particulate silicone for use in periurethral injections: local tissue effects and search for migration. *J Urol* 1995; 153: 2039-2043.
10. Tarcan T, Tinay I, Temiz Y, Simsek F. Long-term results of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with the subureteric injection of calcium hydroxyapatite. *Int Urol Nephrol* 2007; 39: 1011-1014.
11. Stenberg A, Lackgren G. A new bioimplant for the endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: experimental and short-term clinical results. *J Urol* 1995; 154: 800-803.
12. Lackgren G, Wahlin N, Skoldenberg E, Stenberg A. Long-term followup of children treated with dextranomer/hyaluronic acid copolymer for vesicoureteral reflux. *J Urol* 2001; 166: 1887-1892.

13. Kirsch AJ, Perez-Brayfield M, Smith EA, Scherz HC. The modified sting procedure to correct vesicoureteral reflux: improved results with submucosal implantation within the intramural ureter. *J Urol* 2004; 171: 2413-2416.
14. Puri P, Pirker M, Mohanan N, Dawrant M, Dass L, Colhoun E. Subureteral dextranomer/hyaluronic acid injection as first line treatment in the management of high grade vesicoureteral reflux. *J Urol* 2006; 176: 1856-1859.
15. Elder JS, Diaz M, Caldamone AA, Cendron M, Greenfield S, Hurwitz R, Kirsch A, Koyle MA, Pope J, Shapiro E. Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis. I. Reflux resolution and urinary tract infection. *J Urol* 2006; 175: 716-722.
16. Stenberg A, Lackgren G. Treatment of vesicoureteral reflux in children using stabilized non-animal hyaluronic acid/dextranomer gel (NASHA/DX): A long-term observational study *J Pediatr Urol* 2007; 3: 80-85.
17. Lendvay TS, Sorensen M, Cowan CA, Joyner BD, Mitchell MM, Grady RW. The evolution of vesicoureteral reflux management in the era of dextranomer/hyaluronic acid copolymer: a pediatric health information system database study. *J Urol* 2006; 176: 1864-1867.



## Peer Reviewers Commentary

방광요관역류의 치료는 예방적 항생제를 투여하면서 역류의 자연 호전을 기대하는 내과 치료와 수술적 교정을 근간으로 한다. 최근 내시경을 이용한 요관밀이물질 주입술이 기존 치료법들의 단점을 보완하면서도 간단하고 안전하다는 특징으로 해서 많이 시행하고 있다. 본 논문은 최근 비침해적인 치료법으로서 크게 주목을 받고 있는 내시경적 치료에 대하여 체계적으로 잘 기술하고 있다. 언급한 바와 같이 요관밀이물질 주입술은 치료가 간단하고 비침해적이라는 측면에서 과히 혁명적으로 기존 역류 치료법의 패러다임을 바꾸어 가고 있다. 요관밀주입술은 안전성과 효율성을 이미 인정받고 있어 역류 환자에서 충분히 고려될 수 있는 대안임은 분명하다. 그래서 기존의 고등급 항역류수술 대상 환자 뿐만 아니라 저등급으로 내과적 보존치료를 받는 환자에서도 장기적인 예방적 항생제의 부담, 추적관찰 비용과 견주어 비용, 효과 면에서 권장될 만하다. 그러나 간단한 만큼 성공률이 기존 수술법에 비해 높은 것은 아니다. 고등급 역류에서는 성공률이 50%로서 98% 정도인 기존의 개복 수술에 미치지 못한다. 소아에서는 실패하였을 경우, 반복적인 전신마취와 방광요도 조영술이 필요하다는 점도 부담이 된다. 필자도 언급했듯이 방광요관역류의 일차 치료법으로 자리매김하기 위해서는 보다 장기간의 안정된 치료 결과가 입증되어야 할 것이다.

[정리: 편집위원회]