

# 처음 발생한 요석환자에서 재발 가능성에 대한 예측 인자

## Predicting Factors for Recurrence in First-time Stone Formers

Sung-Whan Jo, Sang-Cheol Lee, Wun-Jae Kim

From the Department of Urology, Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju, Korea

**Purpose:** The purpose of the present study was to determine the risk factors for predicting the recurrence in first-time urinary stone formers.

**Materials and Methods:** A total of 121 patients, who presented at our hospital with first-time urinary stone episodes, between 1996 and 2005, and followed up for at least 3 years, were retrospectively evaluated. Of these, 65 patients (41 males, 24 females) recurred (R group) and 56 (38 males, 18 females) not (NR group) during the follow-up period. The blood chemistry and urinary analytes values, as well as the clinical characteristics between the NR and R groups were compared by gender. p-values less than 0.05 were used to indicate statistical significance.

**Results:** There were no differences in the clinical characteristics between the NR and R groups. A comparison of the blood chemistry showed differences in the phosphate and calcium in men and women ( $p=0.047$  and  $0.034$ ), respectively. Greater urinary excretion of phosphates were found in the R group than in the NR group ( $p=0.018$ ), but was more prominent in men ( $p=0.006$ ). No significant differences were found between the two groups with regard to metabolic abnormalities. A multivariate analysis revealed that urinary phosphates excretion was the sole predictor for stone recurrence (Exp  $\beta=8.347$ ,  $p=0.033$ ).

**Conclusions:** Our results suggested that the increased excretion of urinary phosphates was a significant risk factor for stone recurrence, which might be useful as a prognostic marker. (Korean J Urol 2007;48:176-182)

**Key Words:** Urinary calculi, Recurrence, Phosphates, Risk factors

대한비뇨기과학회지  
제 48 권 제 2 호 2007

충북대학교 의과대학 비뇨기과학교실

조성환 · 이상철 · 김원재

접수일자 : 2006년 11월 10일  
채택일자 : 2006년 12월 22일

교신저자 : 이상철  
충북대학교병원 비뇨기과  
충북 청주시 흥덕구 개신동 산  
62번지  
☎ 360-763  
TEL : 043-269-6141  
FAX : 043-269-6129  
E-mail: lscuro@chungbuk.  
ac.kr

이 논문은 2005년도 충북대학교 학술연구 지원사업의 연구비지원에 의하여 연구되었음.

## 서론

요석은 비뇨기과 질환 중 가장 흔한 질환의 하나로 빈도는 약 0.1-0.3%이고, 유병률은 5-10%로 평가되며 다양한 원인에 의하여 발생하는데 성별, 연령, 기후, 사회-경제적 상태, 식이 습관, 지역 등에 따라 요석의 발생에 차이를 보이고 있다.<sup>1</sup>

요석의 치료는 최근 내비뇨기과학의 발달 및 체외충격파쇄석술의 출현으로 인해 많은 변화가 있었고 계속해서 비침습적이고 이환율을 줄이는 방향으로 발전하고 있다. 그러나 요석은 발전된 내과적 혹은 외과적 치료 후에도 높은 재발률을 보이며 Tomson<sup>2</sup>은 요석의 치료 이후 9년 이내에

67%, 25년 이내에 75%가 재발하였다고 보고하였다. 재발을 방지하기 위한 일환으로 1980년 이후 요석의 형성기전 및 재발 위험인자를 찾기 위한 많은 연구들이 진행되어 왔으며 지금까지 다양한 위험인자들이 거론되고 있다. 그러나 제시된 대다수의 위험인자들은 연구자마다 차이를 보이며 실제 임상에서의 적용에는 미흡한 면이 없지 않다. 실제로 Trinchieri 등<sup>3</sup>은 요석 환자에 있어 기본 대사검사는 요석 재발에 대한 예측력이 부족하며 그 비용 효과적인 측면에서 비효율적이라고 언급하고 그 근거로 위험인자를 제시하는 많은 연구들이 대부분 단면적 조사방법 (cross-sectional study)으로 진행되어 왔기 때문이라고 설명하였다.

이에 본 저자들은 지금까지의 단면적 연구의 단점을 줄이면서 실제 임상적으로 유용한 요석 재발의 위험인자를

찾고자 장기간 추적조사가 이루어진 초발 요석환자들을 대상으로 후향적 코호트 조사를 시행하였으며 재발을 끝점(endpoint)으로 하여 임상적인 특징과 대사검사들의 비교분석을 실시하였다.

### 대상 및 방법

1996년 1월부터 2005년 1월까지 본원 비뇨기과에 내원하여 요석으로 치료받았던 초발 요석 환자 중 20세 이상이면서 추적기간 동안 재발이 발생한 65례(재발군)(남자: 41례, 여자: 24례)와 최소 3년 이상 동안 재발이 없었던 56례(비재발군)(남자: 38례, 여자: 18례)를 대상으로 선정하였다. 재발군의 평균 추적기간은  $48.11 \pm 26.28$ 개월(5-98)이었으며 비재발군에서는  $55.57 \pm 26.35$ 개월(36-94)이었다. 재발까

지의 평균 기간은  $33.89 \pm 22.50$ 개월(5-96)이었고 3년째 60%에서, 5년째 86.2%에서 재발이 발생하였다. 각 군의 연령은 재발군에서 41.66세(20-65), 비재발군에서 44.59세(24-71)로 양 군 간에 차이는 없었다. 요석 환자 중 방광결석 혹은 감염석이었거나 방사선학적 검사에서 요로기형 혹은 폐색(마제철신, 신배계실, 단신 등)이 동반된 경우, 명백한 대사적 질환(부갑상선항진증, 갑상선항진증, 만성신부전, 간경화증 등)이 있었던 경우는 모두 대상에서 제외시켰다. 이들은 모두 요석의 치료 후 재발 방지를 위한 약물요법을 시행 받지 않았으며 일반적인 식이요법만을 권유 받았다. 처음 내원 당시 검사로는 일반혈액검사, 전해질검사, 요검사를 실시하였고 요석의 치료가 종결된 후 평상 식이 상태에서 24시간 요대사검사를 시행하였다. 요대사검사는 기상 직후 첫 소변을 버리고 다음날 첫 소변까지를 톨루엔 3cc를

Table 1. Comparison of the clinical characteristics between non-recurred and recurred urinary stone formers

Characteristics	Non-recurred (n=56)	Recurred (n=65)	Odds ratio	p-value
Sex				
Men	38	41		
Women	18	24	0.089	0.582
Site				
Right	25	29		
Left	31	36	0.999	0.998
Site				
Kidney	19	14		
Ureter	37	51	0.535	0.130
Type of treatment				
Watchful	8	20		
Active management*	48	45	0.375	0.036
Family history				
-	46	55		
+	10	10	0.836	0.715
Age (years)				
40<	22	26		
40≥	34	39	0.971	0.936
Hydronephrosis				
Normal to mild	25	30		
Moderate to severe	29	31	0.588	0.183
Size of stone (cm)				
0.5≤	15	23		
0.5>	41	42	0.668	0.313
No. of stones				
Single	40	53		
Multiple	16	12	0.566	0.189

\*: including ureteroscopic stone removal (URS), percutaneous nephrolithotomy (PNL), extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL), and open surgery

넣은 전용용기에 수집하였으며 요량과 나트륨 (iron selective electrode method), 인 (phosphomolybdate, UV, direct method), 요산 (uricase colorimetry method), 칼슘 (o-cresolphthalein complexone method), 마그네슘 (xylidyl blue method), 수산 (oxalate oxidase method), 구연산 (citrate lyase method) 등을 측정하였다. 또한 요중 크레아티닌 (Jaffe method)을 측정하여 남자에서 1.0gm, 여자에서는 0.8gm을 기준으로 이에 미달한 경우에는 부적절한 수집으로 판단하고 분석에서 제외하였다. 요중 대사 이상의 조사를 위한 각 물질의 정상 참고치는 나트륨 (220mEq/day 이하), 요산 (남자: 800mg/day 이하, 여자: 750mg/day 이하), 칼슘 (남자: 300mg/day 이하, 여자: 250mg/day 이하), 수산 (45mg/day 이하), 구연산 (320mg/day 이상)을 적용하였다.

통계학적 분석은 SPSS (ver. 10.0) 프로그램을 사용하였으며 로지스틱 회귀분석을 통한 대응위험도 (odds ratio; OR) 비교 및 다변량 분석을 시행하였고 혈액 및 요대사검사의 항목별 비교는 Student's t-test를, 요중 대사적 이상 및 빈도의 비교는 chi-square를 이용하였으며 p값이 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 간주하였다.

## 결 과

### 1. 비재발군과 재발군에서의 임상적 특징 비교 (Table 1)

비재발군과 재발군 사이에 임상 특징을 바탕으로 비교하였을 때, 환자의 성별은 양 군 사이에 유의한 차이가 없었다. 또한 환자의 가족력도 양 군 사이에 차이 (OR=0.836,  $p=0.751$ )를 보이지 않았으며, 40세를 기준으로 한 비교에서도 요석 재발과의 관련성을 보이지 않았다 (OR=0.971,  $p=0.936$ ). 요석 인자로서 요석의 위치, 크기, 수신증의 정도 및 다발성 유무 역시 양 군 사이에 차이가 없었다. 반면 치료방법에 따른 비교에서는 적극적 치료 (체외충격파쇄석술, 요관경하배석술, 개복수술 등)를 받은 군에서 대기요법만을 시행한 환자에 비하여 낮은 재발률을 나타냈다 (OR=0.375,  $p=0.036$ ). 하지만 적극적 치료 방법들 사이에서는 차이가 없었다.

### 2. 성별에 따른 비재발군과 재발군에서 혈액검사의 비교 (Table 2)

대상 환자 모두에서 개별적인 측정치는 모두 정상범주에 있었으며 전체적인 비교에서 재발군에서 비재발군에 비하여 칼슘이 의미 있게 높았으며 반대로 중탄산염의 값은 낮았다 (각각  $p=0.050$ ,  $p=0.040$ ). 그러나 남자만의 비교에서는 혈중 인의 값만이 재발군 ( $3.59 \pm 0.75\text{mg/dl}$ )에서 비재발군 ( $3.30 \pm 0.43\text{mg/dl}$ )에 비하여 통계학적으로 유의하게 높았으

**Table 2.** Comparison of serum parameters between non-recurred and recurred urinary stone formers

Parameters (unit)	Non-recurred (mean $\pm$ SD)	Recurred (mean $\pm$ SD)	p-value
Calcium (mg/dl)			
Total	$9.12 \pm 0.60$	$9.34 \pm 0.68$	0.050
Male	$9.19 \pm 0.50$	$9.40 \pm 0.70$	0.143
Female	$8.68 \pm 0.66$	$9.16 \pm 0.70$	0.034
Phosphorus (mg/dl)			
Total	$3.37 \pm 0.46$	$3.66 \pm 0.70$	0.063
Male	$3.30 \pm 0.43$	$3.59 \pm 0.75$	0.047
Female	$3.54 \pm 0.49$	$3.99 \pm 0.61$	0.204
Uric acid (mg/dl)			
Total	$5.41 \pm 1.78$	$5.35 \pm 1.36$	0.759
Male	$5.89 \pm 1.90$	$6.07 \pm 1.09$	0.617
Female	$4.43 \pm 0.98$	$4.20 \pm 0.89$	0.452
Sodium (mEq/l)			
Total	$144.32 \pm 3.55$	$144.03 \pm 3.33$	0.861
Male	$144.15 \pm 3.86$	$143.95 \pm 3.33$	0.814
Female	$144.69 \pm 2.87$	$144.17 \pm 3.41$	0.618
Potassium (mEq/l)			
Total	$4.27 \pm 0.40$	$4.25 \pm 0.31$	0.537
Male	$4.28 \pm 0.40$	$4.22 \pm 0.30$	0.468
Female	$4.25 \pm 0.41$	$4.30 \pm 0.31$	0.638
Chloride (mEq/l)			
Total	$108.22 \pm 2.69$	$107.39 \pm 4.05$	0.424
Male	$107.65 \pm 2.62$	$107.53 \pm 4.43$	0.888
Female	$109.13 \pm 2.63$	$107.17 \pm 3.41$	0.060
Bicarbonate (mEq/l)			
Total	$26.82 \pm 3.77$	$25.17 \pm 4.36$	0.040
Male	$27.15 \pm 3.94$	$25.63 \pm 4.44$	0.126
Female	$26.13 \pm 3.38$	$26.13 \pm 3.38$	0.184

SD: standard deviation

며 ( $p=0.047$ ), 여자에서는 혈중 칼슘이 재발군 ( $9.16 \pm 0.70\text{mg/dl}$ )에서 비재발군 ( $8.68 \pm 0.66\text{mg/dl}$ )에 비하여 높게 관찰되었다 ( $p=0.034$ ).

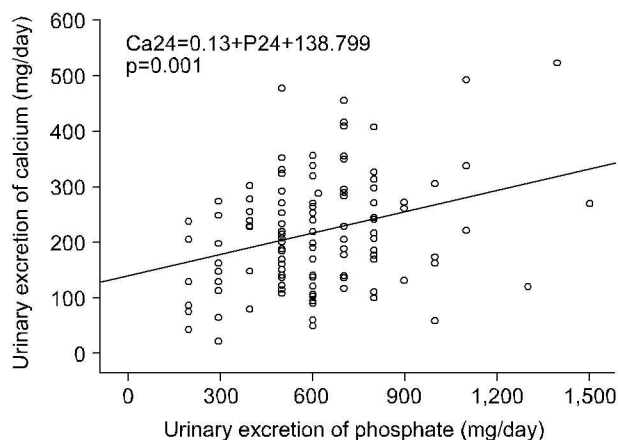
### 3. 성별에 따른 비재발군과 재발군에서 요대사검사의 비교 (Table 3)

전체적인 비교에서 요중 인의 배설만이 유일한 차이를 보였으며 비재발군 ( $0.56 \pm 0.18\text{g/d}$ )보다 재발군 ( $0.66 \pm 0.27\text{g/d}$ )에서 유의하게 높았다 ( $p=0.018$ ). 이러한 차이는 특히 남자에서 두드러졌으며 ( $p=0.006$ ) 여자에서는 차이가 없었다. 요중 칼슘의 배설에서는 전체적인 차이는 없었으나 여자들만의 비교에서 p값이 0.033으로 의미가 있었으며 오히려 비재발군 ( $270.56 \pm 96.48\text{mg/d}$ )에서 재발군 ( $203.08 \pm 95.88\text{mg/d}$ )보

**Table 3.** Comparison of the 24-hour urine constituents between non-recurred and recurred urinary stone formers

Parameters (unit)	Total (mean $\pm$ SD)			Male (mean $\pm$ SD)			Female (mean $\pm$ SD)		
	Non-recurred	Recurred	p-value	Non-recurred	Recurred	p-value	Non-recurred	Recurred	p-value
Phosphorus (g)	0.56 $\pm$ 0.18	0.66 $\pm$ 0.27	0.018	0.58 $\pm$ 0.19	0.72 $\pm$ 0.28	0.006	0.53 $\pm$ 0.18	0.54 $\pm$ 0.22	0.949
Uric acid (mg)	627.49 $\pm$ 166.01	670.94 $\pm$ 243.64	0.343	627.28 $\pm$ 186.71	714.01 $\pm$ 270.91	0.104	627.92 $\pm$ 115.27	597.38 $\pm$ 169.09	0.491
Calcium (mg)	226.52 $\pm$ 89.21	212.90 $\pm$ 109.45	0.447	206.82 $\pm$ 79.37	218.64 $\pm$ 117.43	0.599	270.56 $\pm$ 96.48	203.08 $\pm$ 95.88	0.033
Magnesium (g)	0.09 $\pm$ 0.03	0.10 $\pm$ 0.04	0.311	0.09 $\pm$ 0.03	0.10 $\pm$ 0.04	0.267	0.10 $\pm$ 0.03	0.01 $\pm$ 0.033	0.762
Sodium (mEq)	205.26 $\pm$ 74.68	219.02 $\pm$ 92.66	0.531	197.36 $\pm$ 77.31	223.67 $\pm$ 96.12	0.196	221.07 $\pm$ 68.45	211.27 $\pm$ 88.04	0.698
Citrate (mg)	390.56 $\pm$ 242.86	394.84 $\pm$ 210.88	0.109	323.04 $\pm$ 180.79	372.65 $\pm$ 171.46	0.230	529.36 $\pm$ 296.32	430.53 $\pm$ 262.68	0.265
Oxalate (mg)	33.99 $\pm$ 23.02	30.94 $\pm$ 17.85	0.189	34.32 $\pm$ 23.83	30.01 $\pm$ 17.58	0.379	33.30 $\pm$ 21.89	32.43 $\pm$ 18.58	0.892
Volume (ml)	1,829.29 $\pm$ 681.74	1,870.35 $\pm$ 763.06	0.131	1,775.79 $\pm$ 700.01	2,043.90 $\pm$ 1,089.66	0.194	1,942.22 $\pm$ 649.38	1,977.71 $\pm$ 798.98	0.878

SD: standard deviation

**Fig. 1.** Scatter plot shows a positive correlation between the 24-hour urinary excretions of phosphorus and calcium in first urinary stone formers.

다 배설이 증가되어 나타났다. 그 외 성별에 따른 24시간 요산, 나트륨, 마그네슘, 구연산, 수산 및 소변양 등에서는 통계적인 차이는 없었다.

또한 요증 인의 배설은 혈중 칼슘이나 혈중 인의 값과는 관련이 없었으며 요증 칼슘의 배설과 유의한 상관성을 보였다 (Pearson 상관계수=0.309,  $p=0.001$ ) (Fig. 1).

#### 4. 비재발군과 재발군에서 요대사 이상의 비교 (Table 4)

통상적인 24시간 요증 정상 배설량을 기준으로 한 요대사 이상을 조사한 결과, 항목별로 볼 때 고나트륨뇨증 (47.1%) 이 가장 호발하는 대사적 이상이었으며 다음으로 저구연산뇨증 (36.3%), 고칼슘뇨증 (28.1%), 고요산뇨증 (23.9%), 고수산뇨증 (19.0%) 순이었다. 하지만 모든 항목에서 재발군과 비재발군 사이에 통계학적 차이는 없었다.

또한 요대사 이상의 빈도수 따른 비교에서도 재발군의 경우 평균 1.65개의 대사 이상을 가지고 있어 비재발군의 1.48개보다 다소 높았으나 재발과의 관련성은 없었다.

#### 5. 다변량 분석 및 생존분석 (Table 5)

환자의 연령과 성별 및 단변량 분석에서 의미가 있었던 치료방법, 혈중 인, 혈중 칼슘, 혈중 중탄산염 및 요증 칼슘과 인을 변수로 하여 다변량 분석을 실시한 결과 요증 인의 배설만이 재발을 예측할 수 있는 유일한 인자였다 (Exp  $\beta$ =8.347, 95% CI=1.190-58.541,  $p=0.033$ ). 다변량 분석에서 유일한 예측인자인 요증 인의 배설을 ROC 곡선을 이용하여 민감도와 특이도가 가장 높은 값을 절단치 (0.61g/day)로 정의하였을 때, 요증 인의 배설이 증가된 환자에서 통계적으

**Table 4.** Comparison of the incidence and total frequencies of urinary metabolic abnormalities on 24-hour urine examinations between non-recurred and recurred urinary stone formers

Metabolic abnormalities	Non-recurred (%) (n=56)	Recurred (%) (n=65)	Odds ratio	p-value
Abnormalities				
Hyperuricosuria	11 (19.6)	18 (27.7)	1.567	0.301
Hypercalciuria	15 (26.8)	19 (29.2)	1.129	0.765
Hypermatriuria	26 (46.4)	31 (47.7)	1.052	0.890
Hypocitraturia	20 (35.7)	24 (36.9)	1.054	0.890
Hyperoxaluria	11 (19.6)	12 (18.5)	0.926	0.869
No. of abnormalities				
0	10 (17.9)	8 (12.3)	—	0.806*
1	20 (35.7)	24 (36.9)		
2	18 (32.1)	22 (33.8)		
3	5 (8.9)	9 (13.8)		
4	3 (5.4)	2 (3.1)		

\*: assessed using Mantel-Haenszel test for linear association.

**Table 5.** Multivariate analysis of the factors for predicting stone recurrence

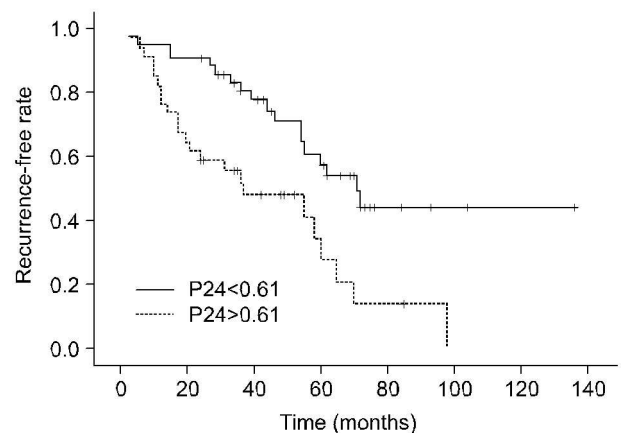
Parameters	Exp ( $\beta$ )	95% CI*	p-value
Age <sup>†</sup>	1.213	0.504-2.921	0.667
Sex <sup>‡</sup>	1.964	0.749-5.151	0.170
Type of treatment <sup>‡</sup>	0.708	0.244-2.056	0.526
Serum calcium <sup>†</sup>	2.039	0.987-4.210	0.054
Serum bicarbonate <sup>†</sup>	0.912	0.819-1.015	0.092
Serum phosphate <sup>†</sup>	1.558	0.744-3.261	0.240
Urine phosphate <sup>†</sup>	8.837	1.190-58.541	0.033
Urine calcium <sup>†</sup>	0.997	0.993-1.002	0.245

\*CI: confidence interval, <sup>†</sup>: continuous variables, <sup>‡</sup>: categorical variables

로 유의하게 많은 재발이 관찰되었다 (log-rank=0.001) (Fig. 2).

## 고 찰

요석은 비뇨기과 영역에서 가장 흔한 질환의 하나로서 지난 수십 년에 비해 최근 수분 섭취의 감소와 동물성 단백질 섭취의 증가 등 생활 습관의 변화에 따라 증가하고 있는 추세이다.<sup>4</sup> 비록 요석의 치료에 있어 경피적 신쇄석술, 체외 충격파쇄석술과 같은 내비뇨기과적인 치료법에 많은 변화가 있어 비침습적이고 이환율을 줄이는 방향으로 발전하고 있으나, 현재 요석의 치료는 요석의 단순 치료가 아닌 요석의 재발 방지가 주목표라 할 수 있다. 이러한 맥락에서 요석

**Fig. 2.** Recurrence-free rate after first urinary stone, as calculated using the Kaplan-Meier curve method, in relation to urinary phosphate excretion (cut-off value=0.61, p=0.001).

재발 위험 인자에 대한 정확한 분류를 통해 요석 대사 검사 등을 시행하고 이를 통해 교정 가능한 위험 인자를 찾아 교정하고 요석을 예방하는 것이 재발한 환자를 대상으로 단순 치료하는 것보다 더 중요하다.<sup>5</sup>

위험인자를 찾고자 하는 노력은 대부분 정상인과의 비교나 초발 및 재발성 환자들 사이의 비교를 통하여 이루어지는 것이 대부분이며 보고자마다 다소 차이는 있으나 고칼슘뇨증, 고요산뇨증, 고수산뇨증 저구연산뇨증 등이 대표적인 위험인자로 알려져 있다. Yagisawa 등<sup>6</sup>은 37명의 초발 요석 환자군과 136명의 재발 요석 환자군의 비교 연구에서 여성의 재발 요석 환자에서 저구연산뇨증이 위험인자임을 확

인하고 구연산칼륨 치료로 요석의 재발 예방에 효과가 있었다고 보고하였다. 우리나라에서도 110명의 재발성 요석 환자에 대한 연구를 통해 요석대사 위험인자로 저구연산뇨증이 강조된 바 있다.<sup>7</sup> 반면 고칼슘뇨증이나 고수산뇨증, 혹은 적은 요량 역시 요석의 중요한 위험인자로 보고<sup>6,8,9</sup>되고 있으며 본 저자들도 정상인과 초발군 및 재발군의 단면적 비교에서 구연산, 요산, 칼슘 그리고 인산염의 24시간 배설량에 의미있는 차이가 있음을 관찰한 바 있다.<sup>10</sup>

그러나 지금까지 밝혀진 대부분의 연구조사는 환자군-대조군 조사(case-control study)로서 단면적 조사(cross-sectional study) 형태이다. 이런 방법의 비교를 통한 결과는 요석 발생의 병태생리학적 기전을 밝히고 예방 지침을 결정하는 데 도움을 줄 수는 있으나 정작 재발을 예측하는 요인으로 활용하는 데는 한계가 있다. 또한 요석은 모든 환자들에서 재발을 경험하는 것이 아니기 때문에 재발 예측 인자를 찾는 것은 매우 중요하며 이러한 노력은 비용-효율적 측면에서도 매우 가치가 있다.<sup>11</sup> 최근에는 위험지표(risk indexes)<sup>12</sup>나 혹은 EQUIL2 프로그램<sup>13</sup> 등을 이용한 재발 예측 시도가 보고되고 있으나 아직까지 그 유용성은 검증되지 않았고 임상적 적용이 어렵다는 단점이 있다.

본 연구에서는 초발 요석환자들 중 장기간 추적조사가 이루어진 환자를 대상으로 재발 유무에 따른 임상적 특징 및 대사검사를 비교하는 후향적 코호트 조사라는 점에서 의의가 있으며 그 결과 요증 인산의 배설량만이 유일한 재발 예측인자임을 관찰하였다. 그러나 지금까지의 요석 대사 관련 보고에 의하면 요증 인의 배설에 대한 중요성을 언급한 연구결과는 그리 많지 않다. Siener 등<sup>14</sup>은 134명의 칼슘수산석 환자들을 대상으로 전향적 조사를 하여 수산의 요증 배설증가가 재발과 관련이 있다고 보고하였으며 Trinchieri 등<sup>3</sup>도 초발 요석환자를 대상으로 10년간의 전향적 추적조사를 통하여 일상적인 대사검사는 재발을 예측할 수 없으며 요석 발생 당시의 연령이 2회 이상의 재발과 관련이 있다고 보고하였다. Ala-Opas와 Lehtonen<sup>15</sup>도 114명의 초발 요석환자를 대상으로 한 추적조사에서 대사검사보다는 재발 횟수의 중요성을 더 강조하였으며 Ljunghall과 Danielson<sup>16</sup> 역시 전향적 조사를 통해 단순 대사검사로는 요석 재발의 예측인자를 찾을 수 없다고 보고하였다. 이렇듯 대부분의 보고에서 본 연구와 같은 요증 인의 중요성을 언급한 결과는 찾을 수 없었으나 각 보고자들마다 비록 전향적 조사이기는 하나 대상 환자의 선정이나 표본의 크기, 대사 조사의 방법 및 항목 등에 차이가 있을 뿐만 아니라 추적검사의 방법 역시 표준화되지 않아 신뢰할 만한 수준은 아니라고 여겨진다.

반면 비록 소수이기는 하나 요석의 형성에 있어 요증 인

의 중요성을 언급한 보고는 끊임없이 나오고 있다. Pak<sup>17</sup>은 흡수성 고칼슘뇨증의 원인으로 신장에서 인의 소실(reanal phosphate leak)을 하나의 아형으로 분류하였으며 그 기전으로 혈중 인의 감소가 비타민 D의 증가를 초래하여 2차적인 칼슘뇨를 유발한다는 것으로 과거 orthophosphate가 효과적인 치료제로 제시되기도 하였다. Williams 등<sup>18</sup>은 정상-대조군 비교를 통한 연구에서 요석 환자들에서 인의 배설 증가와 함께 비타민 D가 상승하는 것을 관찰하였고 또한 이것은 혈중 칼슘이나 부갑상선호르몬과 연관이 없었다고 보고하면서 요증 인의 배설 증가가 요석의 한 원인일 것이라는 기전을 제시하였다.

이런 결과들로 볼 때 인의 요배설 증가는 요석의 형성과 밀접한 연관이 있다는 것은 명확하나 어떠한 기전으로 작용하는가 하는 점에 대해서는 좀 더 연구가 필요한 실정이다. Bushinsky와 Asplin<sup>19</sup>은 동물 실험을 통하여 칼슘-인의 결정이 요석의 최초의 병소로 작용한다는 결과를 얻었으며 thiazide는 이러한 칼슘-인의 결정을 억제함으로써 치료효과를 보인다고 보고하였다. 또한 Aihara 등<sup>20</sup>도 칼슘-인의 결정이 세뇨관의 상피에 쉽게 손상을 일으킬 수 있으며 이것이 핵화하여 요석의 부착 및 성장을 촉진한다는 기전을 제시하였다. 또한 요석환자들에서는 정상인에 비하여 신장에서 인의 배설 역치가 낮으며 이로 인한 혈중 인의 감소와 2차적인 비타민 D의 상승이 고칼슘뇨증의 소인이 된다는 보고도 있다.<sup>18</sup> 즉 요석 환자에서는 요증 인의 배설이 증가되어 있으며, 증가된 인은 칼슘-인의 포화도를 증가시켜 요석의 결정화에 관여하는 것으로 생각된다. 본 연구에서도 재발군에서 유의하게 인의 배설이 증가하였으며 요증 인의 배설은 요증 칼슘 배설과 높은 상관성을 나타냈고( $r=0.309$ ,  $p=0.001$ ) Prie 등<sup>21</sup>도 요증 인의 배설증가와 함께 부갑상선호르몬의 영향이 없이 칼슘뇨의 증가를 관찰하였다. 그러나 이들 대부분의 보고에서는 요의 칼슘 배설증가를 혈중 인의 감소로 인한 비타민 D의 영향으로 결론짓고 있다. 본 조사에서는 비타민 D의 활성도를 측정하지 않아 비교할 수는 없으나 재발군에서 오히려 혈중 인의 증가가 관찰되는 것으로 미루어 저인산혈증으로 인한 이차적인 비타민 D의 역할이라고 단정 짓기는 어려운 실정이다. Broadus 등<sup>22</sup>은 흡수성 고칼슘뇨증 환자들을 대상으로 한 연구에서 비타민 D의 역할을 강조하였으나 신장에서 인의 소실과의 관련성을 밝히지 못하였고, Dagnone과 Norman<sup>23</sup> 역시 혈중 인과 요석의 재발과는 관련이 없음을 발표하였다. 이로 볼 때 요증 인의 배설에 따른 비타민 D의 역할에 대해서는 좀 더 검증이 필요할 것으로 여겨진다.

결론적으로 요증 인의 배설 증가는 칼슘-인의 포화도를 증가시키게 되고 칼슘뇨를 조장하여 요석의 재발을 촉진하

는 중요한 재발 위험인자로 여겨지며 향후 인 배설증가의 정확한 기전과 역할을 규명하기 위한 추가적인 조사가 필요할 것으로 생각한다.

## 결 론

본 연구는 요석 재발의 예측 인자를 찾고자 후향적 코호트 조사로 이루어졌으며 그 결과 요증 인의 배설 증가가 유일한 요인으로 작용함을 관찰하였다. 본 연구 결과만으로 요증 인의 역할에 대한 정확한 기전은 제시할 수 없으나 비타민 D와의 관련성보다는 인산 자체의 칼슘뇨 효과나 요증 칼슘-인 포화도의 상승이 원인일 것으로 추정된다. 향후 좀 더 전향적 추가조사가 필요하다 여겨지며 요증 인의 대사검사는 초발 환자를 포함한 모든 요석환자에서 꼭 시행하여야 할 필수 검사라고 생각한다.

## REFERENCES

1. Leusmann DB, Blaschke R, Schmandt W. Results of 5,035 stone analysis: a contribution to epidemiology of urinary stone disease. *Scand J Urol Nephrol* 1990;24:205-10
2. Tomson CR. Prevention of recurrent calcium stones: a rational approach. *Br J Urol* 1995;76:419-24
3. Trinchieri A, Ostini F, Nespoli R, Rovera F, Montanari E, Zanetti G. A prospective study of recurrence rate and risk factors for recurrence after a first renal stone. *J Urol* 1999; 162:27-30
4. Siener R. Impact dietary habits on stone incidence. *Urol Res* 2006;34:131-3
5. Laube N, Pullmann M. The use of risk indices: do they predict recurrence? Yes, they (at least some) do. *Urol Res* 2006;34: 118-21
6. Yagisawa T, Chandohoke PS, Fan J. Metabolic risk factors in patients with first-time and recurrent stone formations as determined by comprehensive metabolic evaluation. *Urology* 1998;52:750-5
7. Oh SY, Moon YT. Comparison of stone metabolic risk factors in patients with first-time and recurrent stone formations. *Korean J Urol* 2004;45:551-6
8. Kwon OJ, Ahn SH. Comparison of the lithogenic risk factors for first time and recurrent stone-formers. *Korean J Urol* 2006;47:1093-8
9. Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: 5-year randomized prospective study. *J Urol* 1996;155:839-43
10. Lee SY, Lee SC, Kim WJ. Metabolic abnormalities of 24-hour urinary lithogenic factors in recurrent stone formers. *Korean J Urol* 2001;42:69-74
11. Robertson WG. Is prevention of stone recurrence financially worthwhile? *Urol Res* 2006;34:157-61
12. Laube N, Hergarten S, Hoppe B, Schmidt M, Hesse A. Determination of the calcium oxalate crystallization risk from urine samples-the BONN-Risk-Index in comparison to other risk formulas. *J Urol* 2004;172:355-9
13. Werness PG, Brown CM, Smith LH, Finlayson B. EQUIL 2: a basic computer program for the calculation of urinary saturation. *J Urol* 1985;134:1242-4
14. Siener R, Glatz S, Nicolay C, Hesse A. Prospective study on the efficacy of a selective treatment and risk factors for relapse in recurrent calcium oxalate stone patients. *Eur Urol* 2003; 44:467-74
15. Ala-Opas M, Lehtonen T. Recurrences of urolithiasis. *Ann Chir Gynaecol* 1990;79:50-3
16. Ljunghall S, Danielson BG. A prospective study of renal stone recurrences. *Br J Urol* 1984;56:122-4
17. Pak CY. Hypercalciuric calcium nephrolithiasis In: Resnick MI, Pak CY, editors. *Urolithiasis*. Philadelphia: Saunders; 1990;35-63
18. Williams CP, Child DF, Hudson PR, Soysa LD, Davies GK, Davies MG, et al. Inappropriate phosphate excretion in idiopathic hypercalciuria: the key to a common cause and future treatment? *J Clin Pathol* 1996;49:881-8
19. Bushinsky DA, Asplin JR. Thiazides reduce brushite, but not calcium oxalate, supersaturation, and stone formation in genetic hypercalciuric stone-forming rats. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:417-24
20. Aihara K, Byer KJ, Khan SR. Calcium phosphate-induced renal epithelial injury and stone formation: involvement of reactive oxygen species. *Kidney Int* 2003;64:1283-91
21. Prie D, Ravery V, Boccon-Gibod L, Friedlander G. Frequency of renal phosphate leak among patients with calcium nephrolithiasis. *Kidney Int* 2001;60:272-6
22. Broadus AE, Insogna KL, Lang R, Mallette LE, Oren DA, Gertner JM, et al. A consideration of the hormonal basis and phosphate leak hypothesis of absorptive hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:161-9
23. Dagnone AJ, Norman RW. Serum phosphate in stone formers: What does a low serum phosphate level mean? *J Urol* 2000; 163:21-3