소아 방광요관역류의 '잃어버린' 원인 - 요도 형태의 이상

The 'Overlooked' Cause of Vesicoureteral Reflux in Children - Urethral Abnormalities

Sang Won Han

From the Department of Urology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To emphasize the significance of urethral abnormalities as the cause of vesicoureteral reflux in children.
Materials and Methods: Current literatures were evaluated and the data in my laboratories were added.
Results: Vesicoureteral reflux in boys which is more common in neonates and infants, has the tendency of quicker spontaneous resolution compared to girls in spite of its bilaterality and high grade. On the other hand, vesicoureteral reflux in girls, more commonly found after the first year of life, shows slower spontaneous resolution than boys although it shows lower grades when compared to boys. Such findings are attributed to sexual difference and the urethra is suspected to play an important role. The urethra influences the bladder function through sphincter to bladder reflex during the filling phase, and urethra to bladder reflex during the voiding phase. Cobb's collar which is an obstructive urethral lesion in males, is supposed to disappear after a short existence during fetal or neonatal period. However, if it causes severe obstruction or fails to disappear, it is suspected to result in the typical male type of vesicoureteral reflux caused by voiding dysfunction and increased intravesical pressure created by obstruction itself and urethral instability. Meanwhile, urethral abnormalities in girls such as mucosal web or female hypospadias causes vaginal voiding leading to dysfunctional voiding after toilet training and consequently results in vesicoureteral reflux through bladder instability, increased intravesical pressure and urinary tract infection as well as urethral instability.
Conclusions: Since the meaning of surgery in vesicoureteral reflux, in view of kidney preservation, is becoming limited to the extent of recognizing the merit of surgical correction as merely discontinuing prophylactic antibiotics, studies of urethra in children with vesicoureteral reflux is another filed in (pediatric) urology which requires more active research and treatment. **(Korean J Urol 2004;45:965-975)**

대한비뇨기과학회지
제 45 권 제 10 호 2004

연세대학교 의과대학 비뇨기과학교실

한상원

교신저자: 한상원
연세대학교 의과대학
비뇨기과학교실
서울시 서대문구 신촌동 134
㉾ 120-752
TEL: 02-361-5801
FAX: 02-312-2538
E-mail: swhan@yumc.yonsei.ac.kr

서 론

방광요관역류의 임상적인 중요성은 요로감염의 발생률을 높이고 그 중에서도 열성 요로감염을 유발하며 이는 곧 신장에 흉터를 남기는 데에 있다. 흉터는 신장의 위축을 일으키고 장기적으로 신장기능부전으로 이어지며 콩팥고혈압을 유발할 수도 있다. 따라서 방광요관역류의 치료는 신장기능부전의 발생을 방지하기 위한 요로감염의 예방과 역류의 소실에 역점을 두어 치료해 왔다. 따라서 요로감염의 예방은 예방적 항생제와 나이에 따른 신장의 요로감염에 대한 저항성의 증가 등으로 대처하고 역류의 소실은 수술적 교정과 나이에 따른 방광요관역류의 자연 소실로써 그 해결 방법을 찾아왔다.

그러나 신장흉터의 발생을 막기 위한 수술적 교정 노력은 그다지 효과적이지 못하다고 대규모 연구 결과들이 밝히고 있다. 1981년 국제소아역류연구 (The International Reflux Study in Children) 결과에 의하면 수술적 교정이 신우신

염의 발생을 감소시킬 수는 있어도 요로감염의 전체적인 발생은 감소시키지 못한다고 하였고 신장 흉터의 발생 방지를 위해서는 수술적 교정과 저용량 항생제 치료의 효과에 차이가 없다고 하였다.[1] 1987년에 발표된 Birmingham Reflux Study Group의 연구에서도 신장 흉터의 발생 방지면에서는 수술의 장점이 없는 것으로 보고된 바 있다.[2] 더욱이 2001년 Smellie 등은 양측의 심한 방광요관역류에서조차도 수술적 치료가 내과적 치료와 비교하여 신기능 보존에 중요한 역할을 하지 못한다고 함으로써[3] 수술적 치료의 효용성이 극히 회의적이라는 결과들이 대세이다. 또한 2003년 Upadhyay 등은 과거에 방광요관역류가 사라진 후 신체의 성장이 가속된다는 종전의 연구 결과들[4,5]과 달리 신생아 방광요관역류를 장기간 추적하여 방광요관역류가 사라지건 그대로 있든 간에 신체의 성장에는 지장을 주지 않는다고 보고하였다.[6] 한편 Schwab 등은 15년간의 장기간 추적 연구에서 방광요관역류의 자연 소실률을 선행적으로 조사하여 grade IV, V 의 방광요관역류는 자연 소실률이 낮으므로 생후 18개월 이후에 고등도의 역류에서 수술적 치료의 당위성을 주장하였으나[7] 이는 방광요관역류의 치료 목적을 역류의 소실에 둔 것으로서 방광요관역류의 치료 목적이 신장과 신체의 성장을 이루기 위함이라는 명제에서 볼 때 소수의 의견이라고 할 수 있다. 즉 방광요관역류를 소실시키기 위한 수술적 치료의 가치가 점차 퇴색되어 가고 있는 것이 현실이다.

반면에 방광요관역류의 진행과 치료에 있어서 배뇨장애에 대한 관심은 점차 증가하고 있는 경향이다. 미국과 유럽국으로 이루어진 국제소아역류연구군 중 유럽국 쪽에서는 기능장애성배뇨 (dysfuntional voiding)에 관심을 가지고 이것이 있을 때는 요로감염의 빈도가 증가한다고 보고하였는데, 다기관 연구 중에서는 방광요관역류에 배뇨장애의 개념을 도입한 첫 연구이다.[1,8] 방광요관역류와 배뇨장애에 관한 보고를 거슬러서 올라가면 1976년 Hinman과 Baumann이 신경학적 병변이 없는 배뇨장애 환자에서 방광요관역류 교정술을 하였을 때 실패의 가능성이 높다는 것을 보고한[9] 이래로 1984년 Nasrallah과 Simon은 기능장애성배뇨를 보이는 방광요관역류 환자에서 요로감염의 방지와 배뇨습관의 교정에 중점을 두어 치료한 결과 방광요관역류의 소실이 쉽게 이루어짐을 보고하였고,[10] 1989년 Seruca는 방광요관역류 환자에서 요역동학검사를 시행한 결과 방광내압이 증가되어 있고, 때로 회음부 근육 활동이 강화되어 있을 때 방광근 이완제와 골격근 이완제를 투여하여 방광요관역류의 조기 소실과 등급 감소를 보고한 바 있다.[11] 이후 기능장애성배뇨가 있는 방광요관역류와 그렇지 않은 경우를 비교할 때 전자의 경우에 요로감염의 빈도가 증가하였고[6] 방광요관역류의 자연 호전율에서도 배뇨장애가 없는 경우가 약 10-16% 정도 높은 호전율의 차이를 보였다고 보고되었다.[12,13] 또한 배뇨장애의 원인인 잘못된 회음부 근육 운동의 재활 (바이오피드백)을 통하여 방광요관역류가 소실되는 것이 보고된 바 있다.[13-18] 수술과 관련해서는 방광요관역류 환자에서 배뇨장애를 무시하고 교정 수술을 시행할 경우, 술 후 요로감염의 빈도가 증가하고,[19] 배뇨장애가 내시경적 요관구밑 이물질 주입법의 성공률을 감소시킨다고 하였다.[20] 즉 방광요관역류의 일부에서는 배뇨장애를 동반하며 이의 치료가 없이는 방광요관역류의 자연 경과 혹은 치료에 지장을 준다는 것으로 요약할 수 있다.

방광요관역류의 원인으로서 배뇨장애의 중요성에 대해서 언급한 보고들을 살펴보면 1999년 Soygur 등은 방광요관역류 환아에서 배뇨근 불안정, 배뇨근 수축력 저하, 배뇨근-조임근 협동장애 (detrusor-sphincter dyssynergia) 등 3가지의 요역동학적 소견을 보고한 바 있고,[21] Sillen은 방광불안정, 배뇨근-조임근 협동장애의 양상을 보인다고 보고한 바 있다.[22] 방광요관역류는 자연호전이 가능한 선천성 질병이고 이중 상당 부분의 원인은 배뇨장애가 원인을 차지하고 있다면 성숙되면서 배뇨장애와 역류가 동시에 호전된다고 볼 수 있다. 이는 Schwab 등의 보고에 의해서도 증명되고 있는데 그들은 배뇨장애가 있더라도 연령의 증가와 함께 호전이 된다고 주장하고 있다.[7]

배뇨장애와 방광요관역류의 관련성은 대단히 높으면서 인과관계도 있는 것으로 생각되나 배뇨장애와 방광요관역류 중 어느 것이 먼저인가에 대해서는 아직도 명확하지는 않다. 만약 배뇨장애가 방광요관역류의 원인이라면 배뇨장애의 치료가 역류의 소실을 앞당길 수 있을 것이고, 반대로 방광요관역류로 인한 비정상 방광 생리 때문에 배뇨장애가 나타났다면 역류에 대한 수술적 치료로써 배뇨장애는 소실되어야 할 것이다. 앞서 기술한 대로 배뇨장애의 치료가 방광요관역류의 소실에 도움을 주고 배뇨장애가 있을 때 수술적 치료 성공률이 감소하는 것으로 보아 전자가 타당한 것으로 판단한다.[6,9,10-20] 따라서 본 논문에서는 배뇨장애가 방광요관역류의 원인이라는 전제하에 배뇨장애를 일으키는 데 요도의 중요성과 비정상 형태에 대하여 다루고자 한다.

태아 및 신생아 방광요관역류로부터의 학습 - 성별에 따른 차이의 원인인 요도

방광요관이행부의 밸브 기능 소실이 방광요관역류의 중요원인이라는 전통적인 정설을 굳이 강조할 필요는 없다. 그리고 방광요관역류에서 요로감염이 있어야 신장의 흉터

가 생긴다는 것은 증명된 바이다.[3,23] 그러나 최근의 연구들은 요로감염이 없이도 신장의 흉터가 있을 수 있음을 증명하고 있다.[24-27] 이러한 신장은 부분적인 신장 흉터의 형태보다는 전반적인 위축의 형태로 나타나 이형성 신장 혹은 저형성 신장을 연상하게 한다.[6,23,24,26,28] 2003년 Shimada 등은 산전 초음파에서 신장기형을 진단된 6명의 태아의 부검 및 방광 내 조영제 주입을 통하여 6례 중 5례에서 방광요관역류가 발견되었고 그중 3례에서 이형성신이 발견되고 이들은 모두 남아이고 요도에 요도형성부전 혹은 요도판막 등의 기형을 동반함을 보고하였다.[29] 즉 태아기의 심한 방광요관역류는 신장의 전반적인 이형화를 일으키고 요도기형과 관련이 있으며 요로감염과 방광요관역류에 의한 신장의 부분적인 흉터와는 다르다고 정리될 수 있다.

신생아 방광요관역류는 나이가 많은 소아기와는 달리 남아에서 여아보다 2.3:1 내지는 6:1 정도로 호발하고, 고등도의 역류를 보이며, 양측성이 흔하다는 것은 잘 알려져 있다.[6,25,26,28] 아울러 신생아 방광요관역류는 생후 24개월까지 20-55%가 자연 소실된다.[24,25] 또한 신생아 방광요관역류를 장기간 추적한 Upadhyay 등의 보고에 의하면 4년간 76%에서 자연 소실된다고 한다.[6] 이는 신생아기부터 발견되지 않은 방광요관역류에 비하여 빠른 호전으로, 남아의 방광요관역류가 여아의 역류보다 빨리 소실된다는 사실을 보여주고 있으며[7,30] 이러한 맥락에서 "태아기 및 신생아기 방광요관역류는 남아에 주로 발생하며 남아의 방광요관역류는 소실도 빠르기는 하지만 고등도의 역류로서 신장의 손상도 크다"라고 정리할 수 있다. 그렇다고 나이 많은 소아에서 특히 주로 여아에서 발견되는 방광요관역류가 선천성이 아니라는 것은 아니며 남아의 방광요관역류가 주로 고등도이므로 산전에 진단이 가능하기 때문에 신생아기 방광요관역류의 다수를 차지하며 여아는 상대적으로 저등도이므로 산전에 진단이 어렵기 때문에 1세 이후 방광요관역류는 여아가 다수를 차지하고 신장의 손상도 적은 것으로 추정된다. 저자는 전자를 '남아형 방광요관역류' 그리고 후자는 '여아형 방광요관역류' 라고 부르고자 한다. 남아형과 여아형의 차이를 가져오는 가장 중요한 요인은 성별에 따른 요도의 형태 차이라고 생각되며 이를 이해하기 위해서는 요도의 역할에 대한 연구가 필요하다고 할 수 있다.

요도의 방광 기능 조절

요도의 폐색성 병변이라는 형태학적 문제가 있다면 방광에 2차적 변화가 속발하는 것은 당연하다. 또한 요도에 기능적인 문제가 있을 때에도 방광에 변화를 일으킨다고 생각되는데 이의 근거는 다음과 같다. 방광 및 요도의 형태와 기능이 정상일 때 방광의 요 저장과 배출을 담당하는 반사는 모두 요도의 기능과 밀접하게 관련되어 있다. 저장기에는 '조임근으로부터 방광반사' (sphincter to bladder reflex) 체저장반사 (somatic storage reflex), 경계반사 (guarding reflex), 실금반사 (continence reflex))를 통하여, 그리고 배뇨기에는 '요도로부터 방광반사' (urethra to bladder reflex)를 통하여 요도의 기능은 방광의 기능을 결정하는 데 대단히 중요한 역할을 한다.[31] 특히 배뇨기에 요도의 역할은 중요한 의미를 갖는데 요도로부터 방광반사가 완전한 방광내 요배출을 가능하게 하므로 Jung 등[32]의 동물 실험연구 결과를 기초로 Chancellor[31]는 요도로의 요누출이 방광근 불안정을 유발한다고 하였다.

임상적으로 요도의 불안정 내지는 요누출이 방광을 불안정하게 한다는 근거는 많다. 1983년 Hindmarsch 등은 방광근 불안정을 나타내는 환자에서 microtransducer를 이용한 방광압과 요도압을 동시에 측정한 결과 방광근이 불안정하게 되기 3초 전에 요도폐쇄압력이 감소한다고 보고하였고,[33] 또한 2000년 Vereecken 등은 15명의 방광불안정 여아 중 8명에서 요도의 불안정이 방광의 불안정을 유도한다고 보고하였다.[34] 그 외에도 폐경기 이후에 방광불안정을 보이는 환자에서 에스트로젠 치료로 요도의 혈액순환이 좋아지면서 알파길항제와 병용할 때 방광불안정이 호전되고,[35] 골반근운동으로 방광불안정이 호전되거나,[13-18] 방광근 불안정을 보이는 복압성요실금 환자에서 슬링 술식으로 방광이 안정화되는 경우가 있다.[31] 또한 후부요도판막증으로 후부요도가 비가역적으로 열려있을 때 요도로 요가 내려와 요도압력이 높아지는 주간에는 방광불안정이 있다가 그런 현상이 없는 야간에는 방광불안정이 사라지거나,[36] 전립샘암에서 치골후전립샘적출술 후 요도로 요가 수시로 내려옴으로써 방광불안정이 나타나는 경우[37]가 있으며 이러한 사실들은 요도의 불안정이 배뇨근 불안정을 유발한다는 간접적 증거들이 될 수 있을 것이다.

이상으로 보아 요도는 그 형태뿐만 아니라 기능의 문제로 말미암아 방광불안정이 발생하므로 요도가 일부 방광불안정에 중요한 역할을 한다고 볼 수 있다. 저자가 임상적으로 경험한 환자 예를 그림에서 보여주고자 한다 (Fig. 1, 2).

요도의 불안정을 유발하는 형태적인 원인

1. 남아 요도

1) 고식적인 구조적 이상: 앞서 기술한 대로 요도부의 폐색은 방광 압력의 증가에 유도하여 방광에 2차적인 변화를 야기함으로써 속발성 방광요관역류가 나타날 수 있는 것은 잘 알려져 있다. 뿐만 아니라 폐색된 요도의 전위부는 전부

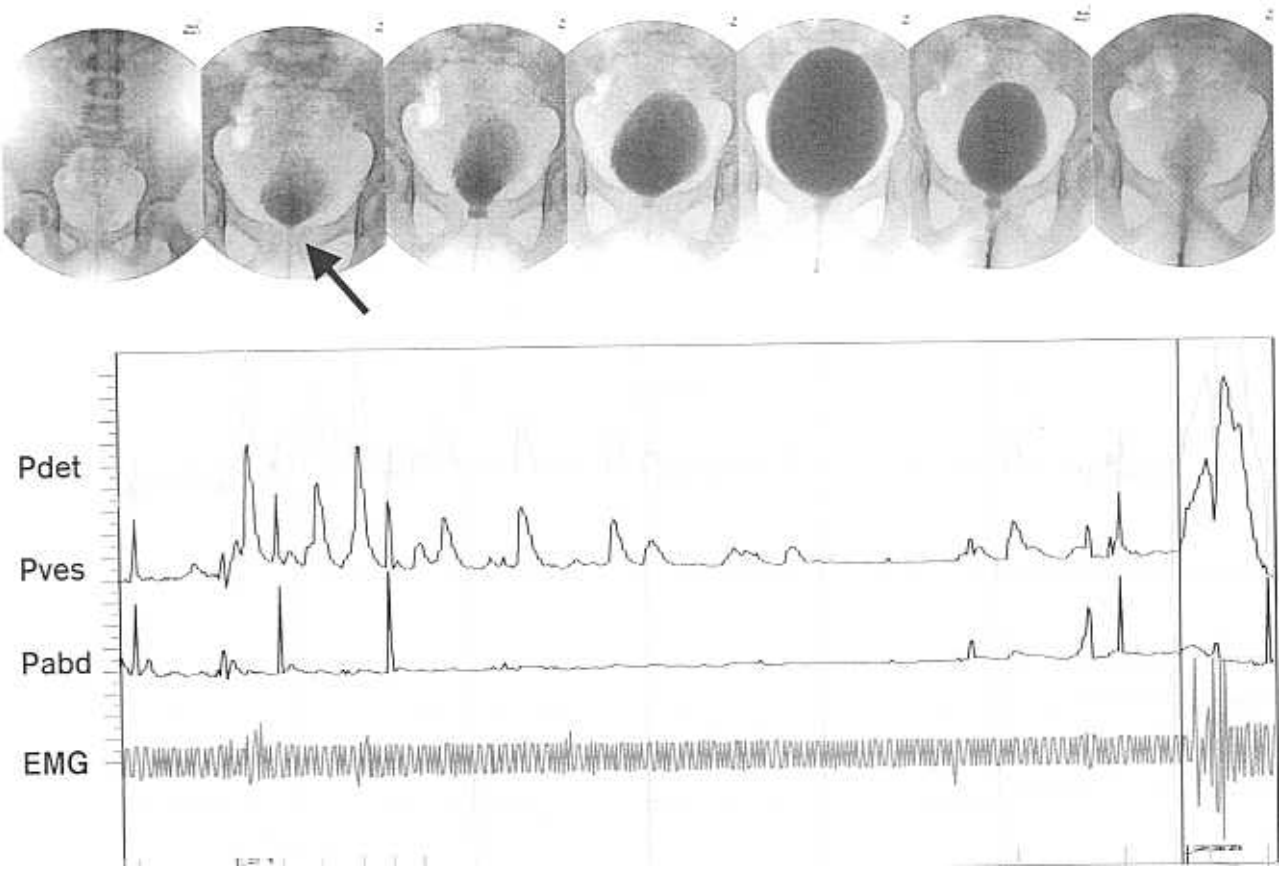

Fig. 1. Video-urodynamic study results of a 7-year-old girl with overactive bladder. The alternating filling of the posterior urethra and bladder instability from the beginning of the filling phase. Arrow indicates the filling of urethra.

요도의 확장이 나타나 요도의 불안정으로 이어지고 결과적으로 방광의 불안정이 나타날 수 있다.[36] 즉 방광근 불안정과 요도를 통한 원활한 요류가 방해받으면 방광요관역류가 나타날 수 있음을 쉽게 짐작할 수 있다. 여기에는 후부요도판막, 전부요도판막 등의 고식적인 선천성 폐색성 병변이 있으며 이외에도 외과적 술기의 합병증으로 이와 같은 현상이 나타날 수 있는데 그것은 폐색성-건성귀두염[38] (balanitis xerotica obliterans) 또는 신생아 포경 수술 후 나타나는 외요도구 협착[39]과 요도하열 교정술 후 나타나는 요도협착이다. 특히 신생아 포경수술은 귀두로 가는 혈류가 차단될 수 있고 연한 귀두가 접촉에 의하여 외요도구 협착을 유발할 수 있다.

위에 기술한 남아 요도의 구조적 이상들은 선천성일 경우 증상이 확연하여 진단에 큰 어려움이 없고 방광요관역류와의 연관성에 대하여 확연한 인과 관계가 있으며 치료를 하지 않는 한 방광요관역류가 소실되는 것은 기대하기 어렵다. 후천성일 경우에는 정도에 따라 증상이 다양하며 방광요관역류는 술기의 합병증일 뿐이다.

2) Cobb의 고리: 앞서 기술된 바와 같이 태아 및 신생아 방광요관역류는 남아에서 흔하고 신장에 심한 이형성 내지는 손상을 초래하며 조기에 자연 소실될 가능성이 있으며 양측성으로 자주 나타난다고 하였다. 남아 신생아에서는 여아보다 배뇨 시 높은 방광 압력을 일으킨다는 사실과[24,40,41] 성장과 함께 점차 방광압력이 감소한다는 사실을[42] 뒷받침하기 위해서는 태아, 신생아, 영유기, 소아기, 성년기로 이어지는 역동적 과정 중 이 변화를 설명할 수 있는 무엇이 필요하다. 더욱이 분명한 후부요도판막이 없는 신생아 방광요관역류 환아에서 방광벽이 두꺼워지고[41] 방광게실이 드물지 않게 발견된다는 사실은[26] 태아기와 신생아기에 일시적으로 존재하는 요도의 기능적 폐색이 있다는 가설을 도출하기에 충분하다.

이러한 가설을 충족시켜 줄 수 있는 것이 Cobb의 고리(Cobb's collar)로서 1968년 Cobb 등이 선천성 요도협착을 처음으로 보고하였다.[43] 그들은 Arey의 설명을[44] 빌려 외

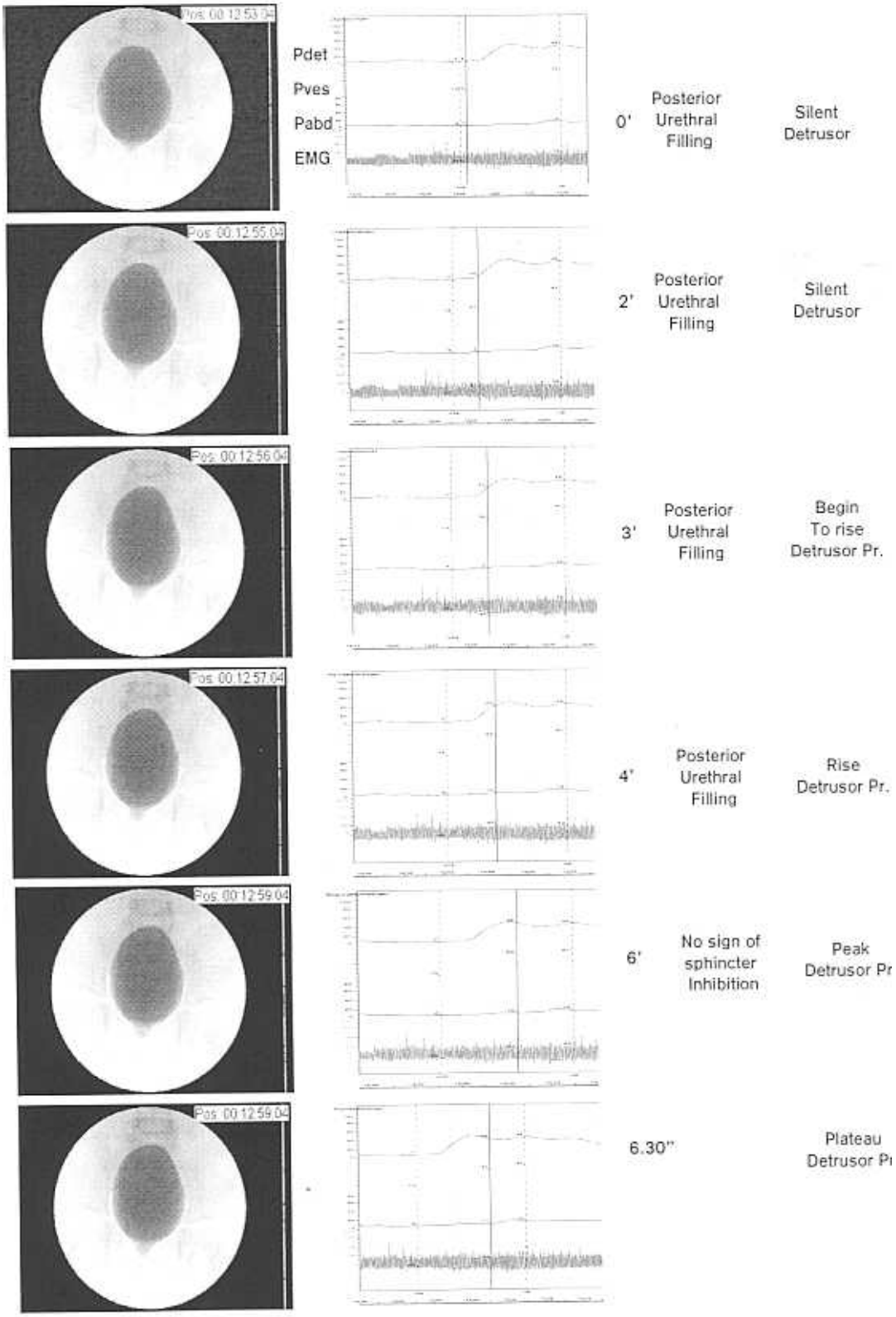

Fig. 2. Video-urodynamic study from 8-year-old girl having frequent UTI and urge syndrome. Urethra is already filling 2 sec. prior rising detrusor pressure and the sphincter contraction is not seen in spite of peak detrusor pressure. This result would be a typical figure that urethra initiate bladder activity.

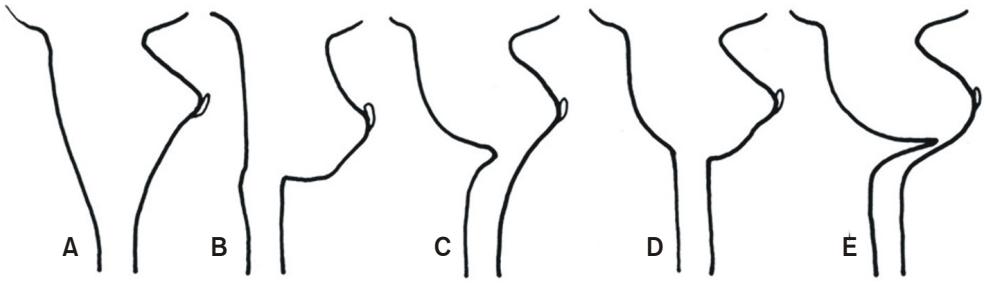

Fig. 3. Outlines of radiographic shapes of posterior urethra of boys with prune belly syndrome (A). V-shaped funnel (B). Funnel with posterior indent. (C) Funnel with anterior indent (D). Funnel with indents of anterior and posterior walls (E). Funnel with obstructing overriding anterior indent (Type 4 valve) (from [52], p106).

배엽조직으로부터 발생하는 요도의 근위부 (전립샘부요도와 막모양부 요도)는 요생식동의 음경부에서 형성된 요도와 막모양 요도의 바로 원위부에서 만나게 되는데 이곳이 구부요도와 막모양 요도의 접합부라고 주장하고 이부분에 배설강막 (cloacal membrane)이 불완전하게 파열되어 고리를 생성한다고 주장하였다. 이는 1972년 Moorman에 의하여 다시 보고 되어 Moorman의 환 (Moorman's ring)이라고도 한다.[45]

1970년대 후반부터 1990년대 초반까지는 요도조임근의 기능적인 측면이 강조되어 형태적인 문제를 기능적인 문제로 해석하던 시대이다. 이에 더불어서 Cobb의 고리 또는 Moorman의 환은 외요도조임근의 성숙과정이라고 이해되기도 하였다.[46,47] 소아 배뇨장애는 배뇨근-조임근의 협동장애로 해석하던 그 당시 Cranston은 1990년 Cobb의 고리에 대한 주장을 다시 한번 강조하는 논문을 발표하였다.[48] 이는 역시 반박을 당하였고 그 근거는 X-ray에서 muscularis compressor nuda가 수축하는 것이지 병변이라고 보기 어렵다는 것이다.[49] 이에 대하여 Cranston은 내시경 검사 중 발견되는 Cobb의 고리는 근육의 수축이 아니라 분명한 고리이며 이를 제거하면 증상이 호전된다고 다시 반박하였다.[49] 1992년부터 1994년 사이에 Dewan 등은 다시 외요도조임근과 다른 명확한 사진을 증거로 하여 선천성 폐색성 후부요도막 (congenital obstructive posterior urethral membrane; COPUM)으로 정리하여 그 존재의 타당성을 주장하였다. 그는 또한 Young이 분류한 후부요도판막의 type III와 유사하다고 주장함으로써 고식적인 Young의 후부요도판막증 분류에 대한 재분류를 시도하였다.[50,51] 그러나 Young의 분류는 부검례를 기초로 한 것이므로 이를 임상에서의 내시경 혹은 요도조영술에서 나타나는 소견을 그대로 적용하기에는 무리가 있다. 한편 1983년 Stephen은 Young의 후부요도판막 분류에 하나를 더하여 type IV라고 명명하였는데 이는 Cobb과 Moorman이 기술한 고리 혹은 환과 그 위치와 특성이 일치한다. 그는 Young이 주장한 type III 후부요도판막과 그가 주장한 type IV와의 사이에 차이점으로서 전자는 내시경에서 주로 판막이 6시 방향에 위치하나 후자는 12시 방향에 위치한다고 하였다 (Fig. 3).[52] 저자의 경우에도 유사한 임상경험을 하고 있다.

이상과 같이 구부요도에 협착이 있을 수 있으며 그것이 후부요도판막의 일종이던 혹은 요도조임근의 과형성이던 아니면 따로 존재하는 고리 또는 환이던 존재와 병적 의미에 대하여 이론이 많지만 그것의 임상적인 의미는 무시할 수 없다. 1971년 Mahony의 이론에 의하면 선천성 남아의 폐쇄성 병변은 배뇨근 불안정을 일으켜 야뇨증과 주간 배뇨증상을 일으킨다고 보고한 바 있고 이를 제거할 때 증상의 소실을 보고한 바 있다.[53,54] 국내에서도 조원열과 윤종병은 방광요관역류 환아에서 배뇨중방광요도조영술에서 Cobb의 고리를 발견하여 보고한 바 있다.[55] Cobb의 고리는 실제로 방광요관역류 환아의 검사 중 드물지 않게 발견되나 그것이 진정한 폐색을 일으키는지에 대하여 이견이 있다.

그러나 1999년 Nonomura 등의 보고에 의하면 Cobb의 고리가 발견된 39례에서 경요도절개술만으로 방광요관역류가 소실 혹은 호전된다고 보고하였다.[56] 그들의 보고에 의하면 Cobb의 고리가 가장 많이 발견되는 연령은 1세 이하이다.[56] 그리고 실제로 1세 이하의 배뇨중요도조영술에서 Cobb의 고리는 자주 발견되며 문제를 일으킨다는 명확한 증거는 없다. 왜냐하면 신생아 영유아기의 배뇨는 배뇨근이 수축할 때 방광이하부가 완전히 열리지 않는 것이 정상적인 양상이기 때문이다. 그렇다면 이 병변은 태아기와 신생아기에는 정상적으로 있다가 연령의 증가와 함께 소실되는 구조인데 폐색의 정도가 심하거나 정상적인 소실의 시기를 놓칠 때 야뇨증 등의 배뇨증상, 요로감염, 방광내압 상승으로 인한 방광요관역류 등의 문제를 일으키는 것은 아닌가 하는 추정이 가능하며 이는 남아의 방광요관역류가 여아에 비하여 빨리 소실된다는 보고들을[7,30] 참고할 때 일

맥상통하는 점이 있다.

실제로 일시적인 방광하부 폐색 (infravesical obstruction)이 태아와 영유아기, 특히 남아에서 방광요관역류를 일으킨다는 보고들이 있다. 1992년 Avni 등은 남아 신생아에서 방광요관역류와 거대요관의 빈도가 여아에 비하여 월등히 많고 동시에 후부요도가 확장되어 있음을 보고하였고[57] 1996년 Avni와 Schulman은 25명의 영유아의 배뇨중방광요도조영술을 관찰하여 15명에서 방광과 요도의 이상을 발견하고 8명에서 방광벽이 두꺼움을 들어 요도판막증이 아니더라도 일시적인 방광하부 폐색이 방광요관역류의 원인이 될 수 있다고 주장한 바 있다.[58] 이는 Sillen이 보고한 영유아기 방광요관역류에서 배뇨근의 과수축이 나타나는 것과[41] 맥을 같이 한다고 볼 수 있다.

Dell'Agnola가 보고한 바와 같이 정상 신생아 방광벽의 두께는 3mm 이하이고 후부요도판막의 경우에는 5mm 이상이며 방광요관역류가 있을 때는 3.5-4.5mm라는 사실은[59] 태아 및 신생아에서의 방광요관역류가 방광하부 폐색 때문이라는 사실을 간접적으로 뒷받침하며 이는 Yeung 등에 의해서도 또 다시 확인된 바 있다.[40] 그러나 남아에서 방광요관역류가 소실된 방광벽에 대한 추적 연구 결과는 아직 없다. 그러나 만약 남아에서 Cobb의 고리가 정상적으로도 존재하는 구조이며 시간에 따라 자연적으로 없어지고 심하게 존재할 때 2차적 증상을 일으키는 것이라면 1) 남아의 요로감염은 신생아기에 흔하지만 그 원인을 아직 모르고 있으며, 2) 남아의 방광요관역류가 태아기와 신생아기에 그 정도가 심하며, 3) 여아와 달리 성장과 함께 갑자기 사라지는 것들에 대한 설명이 가능하며 앞으로 추구되어야 할 부분이다. 아울러 신생아 및 영유아기에 나타나는 Cobb의 고리의 자연적 경과 또는 운명에 대한 연구가 수행되는 것이 반드시 필요하다. 저자는 15세에 이르도록 Cobb의 고리가 사라지

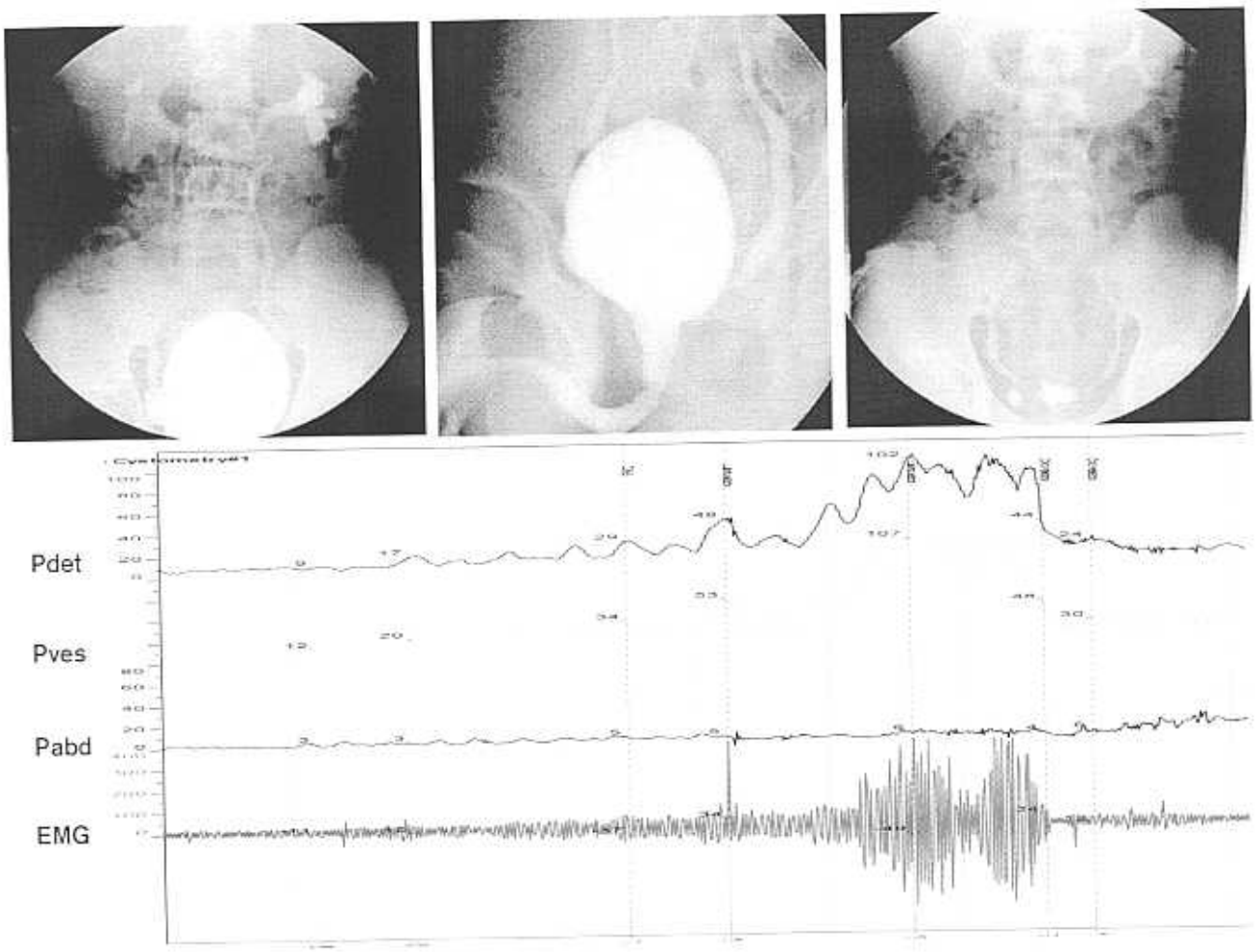

Fig. 4. Video-urodynamic study from 15-year-old boy having frequent urinary tract infection, urge syndrome and enuresis. Bilateral vesicoureteral reflux are seen from the filling phase with uninhibited detrusor contraction and Cobb's collar in bulbar urethra is seen on voiding.

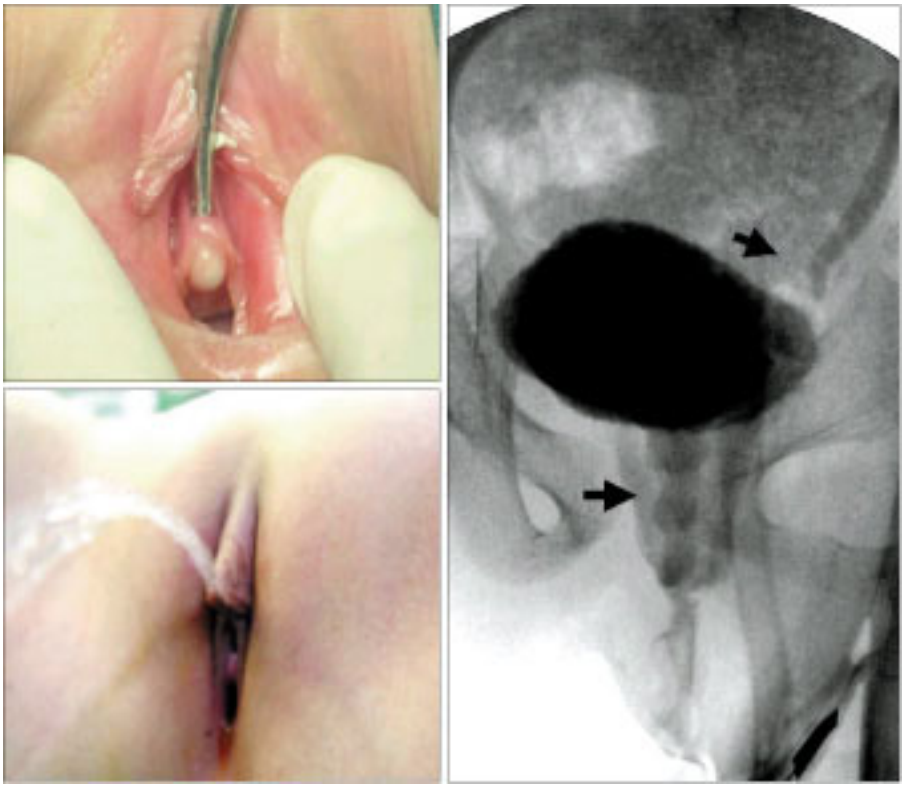

Fig. 5. The typical mucosal web make the anterior reflection and urethro-vaginal reflux of voiding stream. This can induce dysfunctional voiding and vesicoureteral reflux.

지 않아 야뇨증과 빈번한 요로감염이 있는 예를 소개한다 (Fig. 4).

2. 여아의 요도

1965년 Lyon과 Tanagho는 재발성 요로감염과 방광요관역류의 원인으로 원위요도폐색이 그 한가지가 될 수 있다고 보고한 바 있다.[60] 이들은 후에 이 병변이 외요도괄약근의 경직을 일으킴으로써 그럴 수 있다는 기능적인 면을 강조하면서 원위요도폐색의 치료로써 요도절개술이나 요도확장술을 시행하였다. 반면에 1970년 Harvard는 원위 요도협착의 개념을 비판하고 이는 요도협착이 아니고 영유아에서 나타나는 두터운 처녀막의 일부라고 하였다.[61] 따라서 그는 절개가 아닌 meatal web excision을 하였다. 그가 치료한 환자들은 재발성요로감염, 기능장애성 배뇨, 배뇨시 힘주기, 절박뇨, 주간 요실금, 야뇨 등을 보인 환자들이었으나 76명의 환자들 중 10명은 방광요관역류를 보이는 환자들이었다. 그러나 1973년 Kaplan 등은 외요도구협착이 의심되어 요도확장을 하거나 절개를 한 군과 약물치료를 한 군을 맹검 비교를 하였을 때 차이가 없다고 보고하였고,[62] 1973년 Hendry 등은 재발성요로감염과 경한 방광요관역류에서 요도확장이 효과가 있는 것은 사실이지만 그 결과를 예측하기 어려우므로 외요도조임근의 과잉수축으로 보아야 할 문제라고 주장하며 여아의 요도협착은 기능장애성배뇨증후군의 개념으로 다루어져야 한다고 하였다.[63] 그 이후 배뇨근-조임근 부조화는 배뇨 행동의 잘못으로 비롯된 것으로 이는 배뇨학습[64] 및 배뇨자세에 문제가 있는 것으로[65] 인정되어 이에 대하여 도전하는 보고는 찾아보기 어렵다. 그러나 1995년 Yeung 등은 영유아에서 방광기능은 정상이며 이 시기에 나타나는 배뇨근-조임근의 협동장애는 혹시 성장이전에 나타나는 생리적인 현상일지 모른다고 주장하였다.[66] 이는 즉 영유아기로부터 성장과 함께 해결되어야 할 형태가 제대로 자리 잡지 못하였을 때 기능장애성배뇨를 나타낼지도 모른다는 의문을 갖도록 한다. 실제로 1999년 Hoebeke 등은 288명의 여아의 비디오-요역동학검사 중 88명에서 요도 이상을 발견하였고 요도구 이상이 없는 200명의 환아와 비교하였을 때 변비가 심하며 기능장애성 배뇨를 보이는 예가 유의하게 많으며 질내배뇨가 많음을 보고한 바 있다.[67]

질내배뇨 (vaginal voiding)란 배뇨 중 소변이 몸 밖으로 바로 배출되지 않고 질속으로 들어갔다가 몸 밖으로 배출되는 것을 말한다. 정확하게 말하자면 요도질역류 (urethrovaginal reflux)라고 해야 할 것이다. 질내배뇨의 원인은 외요

도구가 질 쪽으로 향하는 여성요도하열이 대표적이나 외요도구의 질쪽이 물갈퀴 형태의 막으로 덮혀 있는 막구조(mucosal web)가 있을 때와 영유아 및 소아에서 흔히 보이는 처녀막비후(hymenal hypertrophy)가 있을 때에도 나타난다. Hoebeke 등은 막구조를 '덮힌 요도하열(covered hypospdias)'이라고 하기도 하였다.[67] 여성요도하열이 있을 때 요류가 질내로 향하는 것은 당연하다고 하겠으나 막구조나 처녀막비후가 있을 때에는 요류가 전방을 향함에도 불구하고 요도질역류가 발생하는데 이는 음핵을 때린 요류가 반사하여 소음순을 타고 질 속으로 들어가게 되고 실제로 요류가 앞으로 향하는 여아에서 질내 배뇨를 관찰하는 것은 흔한 일이다 (Fig. 5).

질내배뇨가 배뇨장애와 방광요관역류를 일으키는 기전은 여러 가지로 설명되고 있다. Sethi는 요류가 앞을 향할 때 음핵을 자극하면 망울해면체반사(bulbocavernosus reflex)가 활성화하여 배뇨 중 외요도조임근의 수축을 일으켜 결과적으로 배뇨근-조임근 협동장애를 일으킨다고 주장한 바 있다.[68] Wennergren 등은 요류가 앞으로 향할 때 여아는 바깥으로 튀는 것을 막기 위하여 몸을 앞으로 깊숙이 숙이게 되고 이는 곧 골반근의 이완을 방해한다고 주장하였다.[65] Hoebeke 등은 이와는 달리 앞을 향한 요류 혹은 여성요도하열로 인한 질내배뇨가 있는 여아에게서는 배뇨 후 변기에서 일어날 때 소변이 질로부터 더 흘러나오게 되고, 이 느낌은 여아로 하여금 외요도조임근을 심하게 수축하도록 하여 결국 골반근의 과활동을 유발함으로써 배뇨근-조임근 협동장애가 나타난다고 하였다.[67] 그 외에도 질내배뇨는 요도와 질 주위를 습하게 하여 좋지 않은 냄새와 가려움증을 일으켜 긁게 되고 세균이 번식하여 번식한 세균이 요도를 상행하게 하여 요로감염의 원인이 될 수도 있다.

남아의 Cobb의 고리를 태아기와 신생아기의 방광요관역류를 일으킨다고 의심한다면 앞서 병태생리학적으로 기술되었듯이 질내 배뇨를 일으키는 여아의 요도 이상은 소아가 배뇨학습을 시작한 후에 방광요관역류를 일으킨다고 의심할 수 있다. 이는 신생아, 영유아기에는 남아, 그 이후에는 여아에서 방광요관역류의 유병률이 높은 것에 들어맞는 의심들이다.

그러나 질내배뇨의 병태생리학적 해석에 대한 반론이 없는 것은 아니다. 질내배뇨는 정상 여아의 43-69%의 VCUG에서 발견되는 현상이기 때문에 이를 굳이 병변이라고 할 수 있는가 하는 문제가 있다.[69,70] 더욱이 여성 요도하열을 제외한 막구조나 처녀막 비후는 연령의 증가와 함께 변화함에도 불구하고 이를 굳이 치료해야 하는 것인지는 논란의 여지가 있다. 반대로 질내배뇨를 병변으로서 치료해야 한다고 주장하는 것은 '치료 후 결과가 좋다'라는 이유 때문이다. 저자의 경우에도 과민성방광으로 바이오피드백, 약물치료 등으로 호전에 실패하던 환자에서 막구조의 제거 혹은 부분적 처녀막 절제술로서 호전되는 예를 자주 관찰한다. 즉 질내배뇨는 배뇨장애, 방광요관역류 등 병리적 양상을 보이면 병변이고 그렇지 않으면 정상이라고 할 수 있는 경계(borderline) 징후라고 해야 할 것이다.

결 론

이상과 같이 방광요관역류를 바라보면서 1970년대에 방광요관역류와 요로감염의 원인으로 대두되다가 그 다음 20여년간 방광과 요도의 기능적인 문제로 간주되어 주목받지 못했던 두가지 질병, Cobb의 고리와 질내배뇨에 대한 문헌과 경험을 고찰하였다. Cobb의 고리가 다시 주목받게 된 이유는 방광요관역류의 연령별 빈도와 신장에 미치는 악영향의 정도, 그리고 자연 호전 속도는 성별에 따라 분명히 차이가 있는데 '이를 해석하기 위한 열쇠를 찾기 위한 첫걸음' 내지는 '돌아보기'라고 할 수 있다. 또 다른 잃어버렸던 요도의 문제인 여아의 질내배뇨는 여아의 배뇨장애와 관련된 방광요관역류에서 치료의 지름길을 찾기 위한 노력으로 부각되기 시작하는 질환이다. 신장 보호라는 측면에서 볼 때 방광요관역류의 수술적 치료의 장점이 예방적 항생제의 중단이라는 것으로 외과적 술기의 역할이 축소되고 있는 현 시점에서 방광요관역류를 가진 소아에서 요도에 대한 연구와 관찰은 비뇨기과 영역에서 좀 더 적극적으로 다루어져야 할 분야일 것이다.

참 고 문 헌

1. International Reflux Study Commitee. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux. Pediatrics 1981;67: 392-400
2. Birmingham Relfux Study Group. Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteric reflux in children: 5 years' observation. Br Med J 1987;295:237-41
3. Smellie JM, Barratt TM, Chantler C, Gordon I, Prescod NP, Ransley PG, et al. Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: a randomised trial. Lancet 2001;28:1329-33
4. Polito C, La Manna A, Mansi L, Rambaldi PF, Papale MR, Marte A, et al. Body growth in early diagnosed vesicoureteral reflux. Pediatr Nephrol 1999;13:876-9
5. Pinter AB, Jaszai V, Dober I. Medical treatment of vesicoureteral reflux detected in infancy. J Urol 1988;140:121-4
6. Upadhyay J, McLorie GA, Bolduc S, Bagli DJ, Khoury AE, Farhat W. Natural history of neonatal reflux associated with prenatal hydronephrosis: long-term results of a prospective

study. J Urol 2003;169:1837-41
7. Schwab CW Jr, Wu HY, Selman H, Smith GH, Snyder HM 3rd, Canning DA. Spontaneous resolution of vesicoureteral reflux: a 15-year perspective. J Urol 2002;168:2594-9
8. Van Gool JD, Hjalmas K, Tamminen-Mobius T, Olbing H. Historical clues to the complex of dysfunctional voiding, urinary tract infection and vesicoureteral reflux. The International Reflux Study in Children. J Urol 1992;148:1699-702
9. Hinman F Jr, Baumann FW. Complications of vesicoureteral operations from incoordination of micturition. J Urol 1976; 116:638-43
10. Nasrallah PF, Simon JW. Reflux and voiding abnormalities in children. Urology 1984;24:243-5
11. Seruca H. Vesicoureteral reflux and voiding dysfunction: a prospective study. J Urol 1989;142:494-8
12. Snodgrass, W. The impact of treated dysfunctional voiding on the nonsurgical management of vesicoureteral reflux. J Urol 1998;160:1823-5
13. Willemsen J, Nijman RJ. Vesicoureteral reflux and videourodynamic studies: results of a prospective study. Urology 2000; 55:939-43
14. Koff SA. Relationship between dysfunctional voiding and reflux. J Urol 1992;148:1703-5
15. De Paepe H, Hoebeke P, Renson C, Van Laecke E, Raes A, Van Hoecke E, et al. Pelvic-floor therapy in girls with recurrent urinary tract infections and dysfunctional voiding. Br J Urol 1998;81(3 Suppl):109-13
16. Pfister C, Dacher JN, Gaucher S, Liard-Zmuda A, Grise P, Mitrofanoff P. The usefulness of a minimal urodynamic evaluation and pelvic floor biofeedback in children with chronic voiding dysfunction. BJU Int 1999;84:1054-7
17. Chin-Peuckert L, Salle JL. A modified biofeedback program for children with detrusor-sphincter dyssynergia: 5-year experience. J Urol 2001;166:1470-5
18. Palmer LS, Franco I, Rotario P, Reda EF, Friedman SC, Kolligian ME, et al. Biofeedback therapy expedites the resolution of reflux in older children. J Urol 2002;168:1699-702
19. Barroso U Jr, Jednak R, Barthold JP, Gonzales R. Outcome of ureteral reimplantation in children with the urge syndrome. J Urol 2001;166:1031-5
20. Capozza N, Lais A, Matarazzo E, Nappo S, Patricolo M, Caione P. Influence of voiding dysfunction on the outcome of endoscopic treatment for vesicoureteral reflux. J Urol 2002; 168:1695-8
21. Soygur T, Arikan N, Yesilli C, Gogus O. Relationship among pediatric voiding dysfunction and vesicoureteral reflux and renal scars. Urology 1999;54:905-8
22. Sillen U. Bladder dysfunction in children with vesico-ureteric reflux. Acta Paediatr Suppl 1999;88:40-7
23. Hinchliffe SA, Kreczy A, Ciftci AO, Chan YF, Judd BA, van Velzen D. Focal and segmental glomerulosclerosis in children with reflux nephropathy. Pediatr Pathol 1994;14:327-38
24. Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK, Gordon I, Duffy PG, Ransley PG. The characteristics of primary vesico-ureteric reflux in male and female infants with prenatal hydronephrosis. Br J Urol 1997;80:319-27
25. Godley ML, Desai D, Yeung CK, Dhillon HK, Duffy PG, Ransley PG. The relationship between early renal status, and the resolution of vesico-ureteric reflux and bladder function at 16 months. BJU Int 2001;87:457-62
26. Marra G, Barbieri G, Dell'Agnola CA, Caccamo ML, Castellani MR, Assael BM. Congenital renal damage associated with primary vesicoureteral reflux detected prenatally in male infants. J Pediatr 1994;124:726-30
27. Burge DM, Griffiths MD, Malone PS, Atwell JD. Fetal vesicoureteral reflux: outcome following conservative postnatal management. J Urol 1992;148:1743-5
28. Assael BM, Guez S, Marra G, Secco E, Manzoni G, Bosio M, et al. Congenital reflux nephropathy: a follow-up of 108 cases diagnosed perinatally. Br J Urol 1998;82:252-7
29. Shimada K, Matsumoto F, Tohda A, Ueda M. Histological study of fetal kidney with urethral obstruction and vesicoureteral reflux: a consideration on the etiology of congenital reflux nephropathy. Int J Urol 2003;10:518-24
30. Sjostrom S, Sillen U, Bachelard M, Hansson S, Stokland E. Spontaneous resolution of high grade infantile vesicoureteral reflux. J Urol 2004;172:694-8
31. Chancellor MB, Yoshimura N. Physiology and pharmacology of the bladder and urethra. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein A, editors. Campbell's urology. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2002;831-99
32. Jung SY, Fraser MO, Ozawa H, Yokoyama O, Yoshiyama M, De Groat WC, et al. Urethral afferent nerve activity affects the micturition reflex; implication for the relationship between stress incontinence and detrusor instability. J Urol 1999;162: 204-12
33. Hindmarsh JR, Gosling PT, Deane AM. Bladder instability. Is the primary defect in the urethra? Br J Urol 1983;55:648-51
34. Vereecken RL, Proesmans W. Extensive surgery on the trigone for complete ureteral duplication does not cause incontinence or voiding problems. Urology 2000;55:267-70
35. Sullivan J, Abrams P. Pharmacological management of incontinence. Eur Urol 1999;36 Suppl 1:89-95
36. Holmdahl G, Sillen U, Bertilsson M, Hermansson G, Hjalmas K. Natural filling cystometry in small boys with posterior urethral valves: unstable valve bladders become stable during sleep. J Urol 1997;158:1017-21
37. Groutz A, Blaivas JG, Chaikin DC, Weiss JP, Verhaaren M. The pathophysiology of post-radical prostatectomy incontinence: a clinical and video urodynamic study. J Urol 2000; 163:1767-70
38. Frank JD, Pocock RD, Stower MJ. Urethral strictures in childhood. Br J Urol 1988;62:590-2
39. Upadhyay V, Hammodat HM, Pease PW. Post circumcision

meatal stenosis: 12 years' experience. N Z Med J 1998;111: 57-8
40. Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK, Duffy PG, Ransley PG. Urodynamic patterns in infants with normal lower urinary tracts or primary vesico-ureteric reflux. Br J Urol 1998;81: 461-7
41. Sillen U, Hjalmas K, Aili M, Bjure J, Hanson E, Hansson S. Pronounced detrusor hypercontractility in infants with gross bilateral reflux. J Urol 1992;148:598-9
42. Sillen U, Bachelard M, Hermanson G, Hjalmas K. Gross bilateral reflux in infants: gradual decrease of initial detrusor hypercontractility. J Urol 1996;155:668-72
43. Cobb BG, Wolf JA Jr, Ansell JS. Congenital stricture of the proximal urethral bulb. J Urol 1968;99:629-31
44. Arey LB. Developmental Anatomy. In: A Textbook and Laboratory manual of embryology. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 1965;3-12
45. Moormann JG. Congenital bulbar urethral stenosis as a cause of diseases of the urogenital junction. Urologe A 1972;11: 157-60
46. McCallum RW. The adult male urethra: normal anatomy, pathology, and method of urethrography. Radiol Clin North Am 1979;17:227-44
47. Kokoua A, Homsy Y, Lavigne JF, Williot P, Corcos J, Laberge I, et al. Maturation of the external urinary sphincter: a comparative histotopographic study in humans. J Urol 1993; 150:617-22
48. Cranston D, Davies AH, Smith JC. Cobb's collar--a forgotten entity. Br J Urol 1990;66:294-6
49. Corriere JN. Re: Cobb's collar-a forgotten entity. Br J Urol 1992;69:220
50. Dewan PA, Zappala SM, Ransley PG, Duffy PG. Endoscopic reappraisal of the morphology of congenital obstruction of the posterior urethra. Br J Urol 1992;70:439-44
51. Dewan PA, Keenan RJ, Morris LL, Le Quesne GW. Congenital urethral obstruction: Cobb's collar or prolapsed congenital obstructive posterior urethral membrane (COPUM). Br J Urol 1994;73:91-5
52. Stephen FD. Congenital intrinsic lesions of the posterior urethra. In: Stephens FD, Smith ED, Hutson JM, editors. Congenital anomalies of the urinary and genital tracts. Oxford: Isis Medical Media; 1996;91-116
53. Mahony DT. Studies of enuresis. I. Incidence of obstructive lesions and pathophysiology of enuresis. J Urol 1971;106: 951-8
54. Mahony DT. Studies of enuresis. II. A new valvotome for the endoscopic surgical treatment of congenital valvular obstructions of the urethra. J Urol 1972;107:318-9
55. Cho WY, Yoon JB. Two cases of congenital urethral stenosis with recurrent urinary tract infection. Korean J Urol 1994;35: 309-14
56. Nonomura K, Kanno T, Kakizaki H, Koyama T, Yamashita T, Koyanagi T. Impact of congenital narrowing of the bulbar urethra (Cobb's collar) and its transurethral incision in children. Eur Urol 1999;36:144-8
57. Avni EF, Gallety E, Rypens F, Hall M, Dedeire S, Schulman CC. A hypothesis for the higher incidence of vesico-ureteral reflux and primary megaureters in male babies. Pediatr Radiol 1992;22:1-4
58. Avni EF, Schulman CC. The origin of vesico-ureteric reflux in male newborns: further evidence in favour of a transient fetal urethral obstruction. Br J Urol 1996;78:454-9
59. Dell'agnola CA, Lanata M, Teruzzi E, Tadini B. US evaluation of the bladder wall thickness in children. Proceedings ESPU-4th meeting. Estoril April 1993:22-4, abstract 52
60. Lyon RP, Tanagho EA. Distal urethral stenosis in little girl. J Urol 1965;93:379-88
61. Harvard BM. Revision of the external urinary meatus in girls: a clinical appraisal. J Urol 1970;103:236-42
62. Kapland GW, Sammons TA, King LR. A blind comparison of dilatation, urethrotomy and medication alone in the treatment of urinary tract infection in girls. J Urol 1973;109:917-9
63. Hendry WF, Stanton SL, Williams DI. Recurrent urinary infections in girls: effects of urethral dilatation. Br J Urol 1973;45: 72-83
64. van Gool JD, de Jonge GA. Urge syndrome and urge incontinence. Arch Dis Child 1989;64:1629-34
65. Wennergren HM, Oberg BE, Sandstedt P. The importance of leg support for relaxation of the pelvic floor muscles. A surface electromyograph study in healthy girls. Scand J Urol Nephrol 1991;25:205-13
66. Yeung CK, Godley ML, Ho CK, Ransley PG, Duffy PG, Chen CN, et al. Some new insights into bladder function in infancy. Br J Urol 1995;76:235-40
67. Hoebeke P, Van Laecke E, Raes A, Van Gool JD, Vande Walle J. Anomalies of the external urethral meatus in girls with non-neurogenic bladder sphincter dysfunction. BJU Int 1999;83:294-8
68. Sethi RK, Bauer SB, Dyro FM, Krarup C. Modulation of the bulbocavernosus reflex during voiding: loss of inhibition in upper motor neuron lesions. Muscle Nerve 1989;12:892-7
69. Davis LA, Chumley WF. The frequency of vaginal reflux during micturition-its possible importance to the interpretation of urine cultures. Pediatrics 1966;38:293-4
70. Kelalis PP, Burke EC, Stickler GB, Hartman GW. Urinary vaginal reflux in children. Pediatrics 1973;51:941-2