

체외 충격파 쇄석술을 이용한 신결석 치료에서 이뇨제 병용의 효과*

이화여자대학교 의과대학 비뇨기과학교실
윤하나 · 정우식 · 박영요

= Abstract =

Treatment Efficacy of SWL with Furosemide Combination in Renal Stone

Hana Yoon · Woo Sik Chung · Young Yo Park

Department of Urology, Ewha Womans University College of Medicine

Objectives : It is important to improve treatment efficacy in the management of urolithiasis in respect of time saving cost effectiveness. An experimental study reported that optimal fluid act as an interface between stone and urothelium improves fragmentation. We investigated the effect of diuretic usage in the SWL treatment of urolithiasis.

Methods : Sixty renal stone patients were selected for the prospective randomized double blind study. Patient in group A were given a placebo injection and patient in group B were given 20mg IV furosemide at the time of SWL treatment. Both groups received standard SWL monotherapy using Modulith SLX2000 lithoclast (Storz®, Germany). The energy setting, number of shock waves per session were identical in both groups. Treatment results were compared three weeks later after the first SWL treatment.

Results : Mean age of the patients was 44.5 ± 11.3 years old in group A, and 43.1 ± 11.5 years old in group B. Mean size of the calculus before treatment were 9.2 ± 4.8 , and 8.9 ± 5.1 mm, which did not shown any statistical difference ($p > 0.05$). Three weeks after the treatment, stone fragmentation and stone free rate was significantly higher in group B ($p < 0.05$).

Conclusion : This study suggest that administration of furosemide intravenously during SWL improve stone fragmentation and stone free rate.

KEY WORDS : Urolithiasis · SWL · Diuretics.

서 론

신결석의 치료에서 체외 충격파는 일차 치료법으로

*이 연구는 2000년도 이화의료원 임상연구비 지원에 의한 연구임.

선택하는 대표적인 치료법이며, 그 유용성과 치료 효과는 기술의 발달과 더불어 증대되고 있다. 그러나, 같은 부위에 여러 차례 반복되는 충격파 쇄석술 기술이 가역적 또는 비가역적으로 신 실질 손상을 야기함은 주지되고 있는 사실이며¹⁾²⁾, 경제적인 면에서도 최소한의 시술 횟수로 최대한의 파석효과를 얻어야 함은 명백하다.

따라서, 저자들은 이노제가 신장에 미치는 영향을 토대로 체외 충격파 쇄석술 시술 중 이노제를 주사하여, 요관 내 요량을 증가하였을 때 파석효과에 미치는 영향에 대해 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

외래에서 처음 신결석으로 진단받고 체외 충격파 쇄석술을 시행하는 18~59세의 60명의 성인 남녀 환자를 대상으로 하며, 한 사람이 연구기간 중 서로 다른 쪽의 요관결석이나 신결석으로 반복해서 치료대상이 되는 경우에는 대상군에서 제외하였다. 대상군의 구분은 신장 내 결석의 위치, 크기와 무관하게 무작위로 선정하였다.

모든 대상 환자는 신결석의 치료로서 체외 충격파 쇄석술 중 이노제를 투여하지 않은 군(A군)과 투여한 군(B군)의 두 군으로 나누어 각 군당 30명의 환자를 택하여 전향적 이중 맹검법으로 치료결과를 비교 분석하였다.

2. 연구방법

치료대상 환자의 결석의 크기는 최대 직경 5mm이상 15mm 이내의 범위로 한정하였고, 전향적 무작위 이중 맹검법에 의해 체외 충격파 쇄석술 치료를 시행하였다. A군은 체외 충격파 쇄석술 치료 시 수액주사 500ml와 위약을 주사하였고, B군은 수액주사 500ml와 20mg의 furosemide를 정맥주사 하였다. 두 그룹 모두 치료 전 급식이나 탈수 등의 조치는 취하지 않았으며, 두 그룹 모두 이노제의 사용 유무를 제외하고는 Energy setting을 비롯한 모든 치료 조건을 동일하게 하였다. 체외 충격파 쇄석술 기계는 electromagnetic 기종인 Modulith SLX2000(Storz®, Germany)을 사용하였고 한 회(session) 당 충격파의 횟수는 3000회로 일정하였다. 치료 효과의 균등한 비교를 위해 첫 체외 충격파 쇄석술 시행 3주 후 KUB를 촬영하여 분쇄정도와 결석의 완전 배출 여부를 비교 분석하였다.

또한, 각 군에서 치료 전후 신 실질의 손상 정도를 비교해 보기 위해 치료 전과 치료 직후 요를 채취, 요 중 $\alpha 2$ -macroglobulin을 측정하여 비교분석하였다.

통계적 분석은 student's t test를 이용하였으며, $p < 0.05$ 일때 두 군간에 의미 있는 차이가 있다고 하였다.

결 과

대상 환자들의 평균 나이는 A군이 44.5 ± 11.3 세, B군이 43.1 ± 11.5 세 이었다. 치료 전 결석의 평균 크기는 A군이 9.2 ± 4.8 mm, B군이 8.9 ± 5.1 mm이었으며, 두 군 간에 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다($p > 0.05$) (Table 1).

첫 번째 체외 충격파 쇄석술 치료 3주 후 치료 전과 비교한 KUB에서 A군의 66.7% (20/30명)에서 결석이 파쇄 되었는데, 결석이 완전히 배출되어 방사선 사진에 보이지 않는 경우가 26.7% (8/30명)에서 관찰되었다. 파쇄된 결석이 석로(stein strasse)현상을 보인 경우는 2례에서 관찰되었다.

한편, B군은 93.3% (28/30명)의 환자에서 결석이 파쇄 되었고 70% (21/30명)에서 완전 배출되어 방사선 사진에서 잔존 결석이 보이지 않았으며, 파쇄된 결석이 석로현상을 보인 경우는 없었다(Table 2). 두 군 간의 결과는 통계적으로 유의 있는 차이를 보였다($p < 0.05$).

Table 1. Patients' characteristics in two groups

	Group A	Group B
Patients No.	30	30
Mean Age	$44.5 \pm 11.3^*$	$43.1 \pm 11.5^*$
Calculus Size	9.2 ± 4.8	8.9 ± 5.1
No. of shock wav	3,000	3,000

* . $p > 0.05$

Table 2. Comparison of the stone fragmentation rate and clearance rate between two groups

	Group A (%)	Group B (%)
Fragmentation	20/30 (66.7)	28/30 (93.3)*
Clearance	8/30 (26.7)	21/30 (70.0)**
Fragmentation	20/30 (66.7)	28/30 (93.3)*

*,** : $p < 0.05$

Table 3. Comparison of complications between two groups

	Group A (%)	Group B (%)
Flank pain	12/30 (40.0)	10/30 (33.3)
Frequency	9/30 (30.0)	11/30 (36.7)
Residual urine sensation	7/30 (23.3)	7/30 (23.3)
Gross hematuria	5/30 (16.7)	4/30 (13.3)

$p > 0.05$

Table 4. Changes of urinary α 2-macroglobulin between two groups

	Group A	Group B
Pre-SWL (μ g/ml)	251.0 \pm 67.3	253.4 \pm 72.1
Post-SWL (μ g/ml)	188.5 \pm 89.4	170.3 \pm 83.2
% change	75.1 \pm 7.3	67.2 \pm 9.6

p>0.05

충격파 쇄석술과 관련된 합병증은 측복통, 빈뇨, 잔뇨감, 육안적 혈뇨가 관찰되었으며, 모두 대증적 치료로 해소되었으며, 입원을 필요로 하는 경우는 없었다. 합병증의 발생 빈도는 두 군 간에 의미 있는 차이를 보이지 않았다(Table 3).

신 실질의 손상을 알아보기 위해 측정된 치료 전과 치료 후 요 중 α 2-macroglobulin은 Table 4와 같다. 이노제를 투여하지 않은 A 군에서 치료 전에 비해 치료 후 α 2-macroglobulin은 75.1% 상승하였으나, 이노제를 투여하였던 B 군은 67.2% 상승하였으나, 두 군 사이에 통계적으로 유의 있는 차이는 없었다(p>0.05).

고 안

임상적으로 체외충격파 쇄석술은 요로 결석의 일차적인 치료법으로 유용하게 이용되고 있다. 체외충격파 쇄석술의 궁극적인 목표는 신결석 또는 요관 결석을 주위 조직에 손상을 주지 않으면서 고도의 충격파를 전달하여 분쇄시키는 데 있다. 충격파에 의한 결석의 파쇄 정도는 결석 자체의 성상과 주위 조직의 상태에 따라 결정되는 acoustic impedance에 의해 달라진다³⁾. 물질의 밀도와 파속(wave speed)에 의해 생성되는 acoustic impedance는 결석의 내적 성상이라고 할 수 있다. 한편, 충격파가 서로 다른 물질을 통과할 때 acoustic impedance는 주변부로 퍼져나가는 acoustic energy의 정도를 결정하게 되는데, 두 가지 서로 다른 물리적 성질을 가진 물질의 가장자리에서 acoustic impedance가 일치하는 경우 충격파는 그 가장자리를 에너지의 손실 없이 통과하여 전달하고자 하는 물질에 도달하게 된다⁴⁾. 따라서, 외부에서 생성된 충격파는 연조직과 acoustic impedance가 유사한 물(degassed water)층을 통과하여 신체 내부로 에너지의 손실 없이 전달될 수 있다. 그러한 충격파가 결석의 가장자리에 도달하게 되면 결석과 조위조직의 acoustic impedance의 불일치로 인해

강력한 충격파 상호 작용이 일어나서 결석 내부의 성상을 증가하는 에너지가 생성되어 결석이 파쇄 되게 되며, 특히 조직 내에 공기가 유입되면 공기층에서 acoustic impedance가 상당히 감소되게 되어 충격파와 조직 사이에 상호작용이 발생하게 되어 조직 손상이 야기 된다⁵⁾⁶⁾.

따라서, 외부에서 발생한 충격파를 최대한 손실 없이 결석에 전달하고, 조직에는 최소의 영향을 미치는 인자를 찾아내는 것이 필요하다. Yousuff⁷⁾ 등과 Preminger 등³⁾은 폐지를 이용한 동물 실험에서 다양한 결석을 액체(degassed fluid)와 다양한 농도의 소변 내에서 파쇄되는 효과를 비교한 결과, 결석과 요관 벽 사이에 액체가 공유 영역(interface)으로 존재할 때 파쇄 시간이 단축됨을 관찰하였다. 본 연구에서 저자들은 interface를 지속적으로 유지시키기 위한 방법으로 체외 충격파 시술 중 이노제를 정맥주사하여 요량을 증가시켜 이노제를 주사하지 않았던 군과 비교하였으며, 그 결과 이노제 주사 군에 같은 기간 내에 결석의 파쇄 효과가 더 우수함을 알 수 있었다.

한편, 요로계에 반복적으로 충격파를 가할 때 일시적으로 신장 및 요관 상피세포 허혈과 외부충격에 의한 가역적인 신 손상이 야기될 수 있을 가능성은 잘 알려져 있다¹⁾²⁾. 따라서 임상적으로 결석을 치료할 때에 신 및 요로계 손상을 최소화하면서 최대의 치료 효과를 얻을 수 있는 방법을 택하여야 할 것이다. 일반적으로 체외 충격파 시 신 손상의 정도는 가역적이라고 알려져 있으나, 장기적인 영향에 대해서는 아직 자세히 연구된 바가 없다. 따라서, 반복적인 충격파로 인한 신 조직의 손상을 줄일 수 있다면 특히 고혈압, 당뇨, 만성 신질환, 단신 등 신 보존적 치료가 중요한 신 손상의 위험군에서 재발성 신결석의 치료나 수차례의 체외 충격파 치료로 향후 야기 될 수 있는 예상치 않은 합병증의 발생을 줄일 수 있을 것이다.

Mandal 등⁸⁾과 Mason 등⁹⁾은 furosemide 등의 이노제가 신 기능 보호 효과가 있다고 하였으며, 이는 주로 신혈류량의 증가와 요량의 증가로 독성 물질을 빨리 배설함으로써 신실질과 근위 세뇨관의 손상을 예방하는 것이다. 더불어 체외 충격파 시술 중 충분한 수분투여로 적절한 요량을 유지하는 것이 신손상의 방지에 중요하다고 할 수 있다. 또한, 보통 신 수술 중 신손상을 방지하는 약제로 가장 널리 쓰이는 이노제 중 하나인 mannitol은 고장성 이노제로, 신혈류량을 증진시키고 산소 라

디칼(oxygen radical)을 제거함으로써 신실질과 근위 세뇨관의 손상을 방지하는 작용이 있는 것으로 알려져 있다¹⁰⁻¹²⁾. 한편, Nejat 등¹³⁾은 체외 충격과 쇄석술 시술 중 mannitol을 병용하여 신장을 보호하고 파석률을 증대시킬 수 있다고 하였다.

신 실질의 손상 정도를 간접적으로 알아볼 수 있는 요중 지표 중 하나로 $\alpha 2$ -macroglobulin이 이용되는데, $\alpha 2$ -macroglobulin은 glomerulus의 손상, 즉 실질 손상이 있을 때 요중 분비가 증가 된다¹⁴⁾¹⁵⁾. 따라서 체외 충격과 쇄석술 전후로 요중 $\alpha 2$ -macroglobulin을 측정함으로써 신실질의 손상 정도의 변화를 비교할 수 있다.

저자들의 연구에서도 신 실질의 손상에 관계 되는 $\alpha 2$ -macroglobulin의 수치가 furosemide 투여군에서 대조군 보다 감소된 경향을 보여 체외 충격과 시술 중 이뇨제의 투여가 신손상의 예방에 어느 정도 도움이 될 것으로 여겨진다. 그러나, 두 군에서 $\alpha 2$ -macroglobulin 수치의 차이는 통계적으로 의의 있는 차이는 보이지 않아 좀 더 많은 환자를 대상으로 비교분석하는 추가 연구가 필요할 것이다.

이상의 결과로 요로 결석의 SWL 치료 시 이뇨제를 병용하는 것은 결석의 분쇄와 빠른 배출을 도와 SWL의 치료 효과를 증대시킴을 알 수 있었다. 또한 본 연구에서 통계적인 의의는 찾을 수 없었지만 신 손상을 감소시키는 효과가 있을 것으로 예측되며, 이는 좀 더 많은 환자군을 대상으로 하는 추가적인 연구를 통해 검증되어야 할 것이다.

결론적으로 이뇨제의 투여가 금기가 되지 않는 환자에서는 체외 충격과 쇄석술 치료 시에 이뇨제를 병용 투여하는 것이 치료 성공률을 높이는 데에 기여할 것으로 생각하며, 특히 고혈압, 당뇨, 만성 신질환, 단신 등 신 보존의 중요성이 높은 환자들에게는 부가적인 신 실질 보호 효과가 있을 것으로 기대된다.

요 약

목 적 :

저자들은 체외 충격과 쇄석술을 이용하여 요로 결석을 치료할 때 이뇨제를 사용하여 요관 내 요량을 증가시키는 것의 결석 파쇄 효과에 미치는 영향에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법 :

대상환자는 요로결석의 치료로서 체외 충격과 쇄석술 중 이뇨제를 투여하지 않은 군(A군)과 투여한 군(B군)의 두 군으로 나누어 각 군당 30명의 환자를 택하여 치료결과를 비교 분석하였다. 치료대상은 20대에서 50대의 신 결석 환자로 결석의 크기는 최대 직경 5mm이상 15mm 이내의 범위로 한정하였고, 전향적 무작위 이중 맹검법에 의해 체외 충격과 쇄석술 치료를 시행하였다. A군은 체외 충격과 쇄석술 치료 시 수액주사 500ml와 위약을 주사하였고, B군은 수액주사 500ml와 20mg의 furosemide를 정맥주사 하였다. 치료효과의 균등한 비교를 위해 첫 체외 충격과 쇄석술 시행 3주 후 KUB를 촬영하여 분쇄정도를 비교하였다.

결 과 :

대상 환자들의 평균 나이는 A군이 44.5 ± 11.3 세, B군이 43.1 ± 11.5 세 이었다. 치료 전 결석의 평균 크기는 A군이 9.2 ± 4.8 mm, B군이 8.9 ± 5.1 mm 이었으며, 두 군 사이에 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다($p > 0.05$). 치료 3주 후 치료 전과 비교한 KUB에서 A군의 66.7% (20/30명)에서 결석이 파쇄되었고 26.7% (8/30명)에서만 결석이 완전히 분쇄되어 배출된 반면, B군은 93.3% (28/30명)의 환자에서 결석이 파쇄되었고 70% (21/30명)에서 완전 분쇄를 보였다($p < 0.05$). 요중 평균 $\alpha 2$ -macroglobulin은 A군에서 치료 전보다 치료 후 $75.1 \pm 7.3\%$ 상승한 반면 B군은 치료 전에 비해 $67.2 \pm 9.6\%$ 상승하였으나, 두 군 사이에 통계적 의의는 없었다($p > 0.05$).

결 론 :

이상의 결과로 요로 결석의 체외 충격과 쇄석술 치료 시 이뇨제를 병용하는 것은 결석의 분쇄와 빠른 배출을 도와 체외 충격과 쇄석술의 치료 효과를 증대시킴을 알 수 있었다. 따라서 이뇨제의 투여가 금기가 되지 않는 환자에서는 체외 충격과 쇄석술 치료 시에 이뇨제를 항상 투여하는 것이 치료 성공률을 높이는 데에 기여할 것으로 생각한다.

References

- 1) Blomgren PM, Connors BA, Lingeman JE, Willis LR, Evan AP : *Quantitation of shock wave lithotripsyin-*

- duced lesion in small and large pig kidneys. Anat Rec* 1997 ; 249 : 341-348
- 2) Evan AP, Willis LR, Connors B, Reed G, McAteer JA, Lingerman JE : *Shock wave lithotripsy induced renal injury. Am K Kidney Dis* 1991 ; 17 : 445-450
 - 3) Preminger GM : *Shock wave physics. Am J Kidney Dis* 1991 ; 17 : 431
 - 4) Zhong P, Preminger GM : *Physical principles of extracorporeal shock wave lithotripsy. In : Textbook of Endourology Sosa RE, Albala DM, Jenkins AD, Perlmutter AP. Editors. W.B. Saunders, Philadelphia. 1995 : 569-585*
 - 5) Hartman C, Child SZ, Mayer R, Schenk E, Carstensen EL : *Lung damage from exposure to the fields of an electrohydraulic lithotripter. Ultrasound Med Biol* 1990 ; 16 : 675
 - 6) Delius M, Enders G, Heine G, Stark J, Remberger K, Berndel W : *Biological effects of shock waves : lung hemorrhage by shock waves in dogs-pressure dependence. Ultrasound Med Biol* 1987 ; 13 : 61
 - 7) Yousuff AM, Almond DJ : *ESWL monotherapy for ureteric calculi : the influence of diuretic on stone clearance. J Endourol* 1999 ; 13 : suppl 1 : A131
 - 8) Mandal Ak, Lightfoot BO, Treat RC : *Mechanisms of protection in acute renal failure. Circ Shock* 1983 ; 11 : 245-253
 - 9) Mason J, Kain H, Welsch J, Schnermann J : *Pflugers Arch* 1981 ; 392 : 125-133
 - 10) Stein JH, Patak RV, Lifschitz MD : *Acute renal failure : clinical aspects and pathophysiology. Contrib Nephrol* 1978 ; 14 : 118-141
 - 11) Nicholson ML, Baker DM, Hopkinson BR, Wenham PW : *Randomized controlled trial of the effect of mannitol on renal reperfusion injury during aortic aneurysm surgery. Br J Surg* 1996 ; 83 : 1230-1233
 - 12) Bratell S, Haraldsson G, Herlitz H, Jonsson O, Pettersson S, Schersten T, et al : *Protective effects of pretreatment with superoxide dismutase, catalase and oxypurinol on tubular damage caused by transient ischemia. Acta physiol Scand* 1990 ; 139 : 417-425
 - 13) Nejat RJ, Rashid HH, Gupta M : *The role of mannitol in alleviating injury during extracorporeal shockwave lithotripsy. J Endourol* 1999 ; 13 : suppl 1 : A8
 - 14) Yang AH, Chen JY : *Glomerular deposition of alpha 2-macroglobulin in glomerular diseases. Nephrol Dial Transplant* 1997 ; 12 : 465-469
 - 15) Hofmann W, Rogenbogen C, Edel H, Guder WG : *Diagnostic strategies in urinalysis. Kidney Int Suppl* 1994 ; 47 : S111-114