

증 설

방광요관 역류의 제반 임상문제 (Clinical Aspects of Vesicoureteral Reflux)

계명대학교 의과대학 비뇨기과학교실 및 의과학 연구소

김 광 세

방광요관 역류에 관해서 과거 30-40년 동안 많은 홍미로운 발전이 있었다. 1952년 Hutch가 신경인성 방광 환자에서 방광요관 역류의 유해성을 증명한¹ 이후 배뇨중 방광요도 촬영술(VCUG)이 보편화되게 되었다. 초기에는 방광 하부폐쇄가 이 역류의 원인으로 오인되어 불필요하고 유해한 방광경부 성형술(Y-V plasty of bladder neck)이 시행되던 시절이 있었다. 그 이후 신경인성 방광 및 후부요도 판막같은 뚜렷한 기본적 요인이 없는 경우의, 즉 대부분의 역류는 요관 방광이행부에 일차적인 원인이 있는 선천성 이상임이 밝혀졌다. 또한 이 역류의 발생은 유전학적 배경이 있으며 소아가 성장함에 따라 자연소실 또는 호전되는 자연경과를 발견하게 되었다. 70년대에 와서 역류와 관련되어 발생되는 새로운 신 반흔은 요로감염이 동반될 때에만 형성됨을 알게 됨으로 지속적인 약물투여로서 요로감염을 예방해야 함이 강조되게 되었다. 또한 이에 따른 수술의 적용증도 정립되게 되었다. 여기에 논하고자하는 면은 역류가 비교적 특수한 임상상황 즉 신 반흔, 요류역학 검사 및 임신과의 관계에 관한 것이며 마지막으로 최근 알려진 몇몇 대표적인 역류에 관한 집단적 연구의 결과를 요약하고자 한다.

방광요관 역류와 신 반흔

신 반흔이 있는 소아는 거의 대부분에서 방광요관 역류가 동반되며^{2,3}, 반대로 역류가 있는 경우 30-60%에서 신 반흔이 동반된다³. 또한 신 반흔은 5세 이후에는 거의 발생되지 않으며 대부분이 생후 1년내에 발생된다⁴. 또한 첫번째 요로감염에 의해서 주된 반흔이 형성일자 1994년 12월 14일

성되는 것으로 알려져 있으며 더욱이 역류가 신 실질내로의 역류(intrarenal reflux, IRR)와 동반된 경우에는 신 반흔 형성을 매우 용이하게 한다. 이러한 신 실질내로의 역류는 역류를 가진 신생아 및 유아의 5-15%에서 발견되며 5세이내에서만 나타나고 또한 역류의 정도가 중정도 이상으로 심한 경우에서만 보였다⁵. 신 유두(papillae)의 형태가 평평하거나 학요된 형태의 경우 이 신 실질내로의 역류 및 신 반흔 형성에 민감한 것으로 알려져 있다^{6,7}.

1973년 Bailey는 방광요관 역류가 있으며 방사선학적으로 신 반흔의 소견이 있는 경우를 역류성 신병변(reflux nephropathy)라고 명명했다⁸. 이렇게 신 반흔이 있는 경우 장자 고혈압이 발생될 가능성이 10-20%로서 뚜렷한 상관관계를 가지고 있으며 이는 반흔의 정도 및 연루된 신추체(pyramid)의 숫자와 관련된다⁹. 또한 역류성 신병변에 의한 고혈압은 소아에서 중요한 고혈압의 1/3을 차지한다⁹. 신 반흔이 광범위하여 신원의 과여과 빛 사구체의 경화가 초래되면 단백뇨가 보이게 되고 이렇게 진행된 경우 역류의 치료와는 무관하게 만성 신부전으로 진행하게 된다^{9,10}.

신 반흔의 발생기전에 관해서는 몇가지 가설이 있다.

첫째, Ransley와 Risdon의 "Big Bang" 개념으로서^{7,11,12} 이들은 piglet을 이용하여 신 실질내로의 역류가 동반된 방광요관 역류에 감염이 추가된 경우 신 반흔이 형성됨을 분명히 증명했다. 또한 첫번째 감염이 신 반흔 형성에 결정적으로 작용됨이 강조되었다. 그러나 무균성 역류는 요로폐쇄가 없을 경우 신 반흔을 형성하지 못했다.

둘째, Hodson의 "Water Hammer" 개념으로서 무균성뇨가 수년간 신 집합관(collecting

duct)을 통해 유출됨으로서 신손상을 준다고 보았다. 즉 piglet을 이용하여 신 접합관사이의 간질에 Tamm-Horsfall 단백이 침착됨으로서 염증 반응을 이르켜 결국 신 반흔을 유발한다고 주장했다^{13,14}. 그러나 이 무균성 역류가 신 반흔을 유발한다는 개념은 일반적으로 인정되지 않고 있다.

셋째, Roberts는 P-fimbriated 대장균을 역류가 없는 원숭이의 요로에 주입하여 요관의 기능장애, 요관확대 및 신장내로의 세균역류를 증명했다. 반면에 독성이 약하거나 non-fimbriated 형태에서는 반응이 경하게 나타났다. 또한 유리 산소기(free oxygen radical) 형성에 의한 세포의 반흔형성을 증명했다^{15,16}.

넷째, Stephen의 "Ureteral Bud" 가설이다. 태생기부터 정상 신조직의 발육부전인 형성부전(hypoplasia) 및 이형성(dysplasia)을 가지는 일단의 환자가 있다. 중신관(mesonephric duct)로부터 요관의 비정상적인 발아(abnormal budding)의 결과로 비정상적인 신장 및 역류가 함께 형성된다는 주장이다^{17,18}. 즉 역류가 신장이상의 원인이 아니라고 본다. 이는 단일계(single system)에서는 이형성(dysplasia)이 혼하지 않은 점으로 보아 이중계(duplex system) 및 가장 정도가 심한 역류를 가진 경우에 설명을 가능하게 한다.

요약하면 대부분의 경우 신 반흔형성은 역류, 신 실질내로의 역류 및 요로감염이 필수적이다. 또한 임상 상황에서 새로운 신 반흔형성은 요로감염이 존재할 때에서만 분명히 증명되어 있다. 유아기의 첫번째 요로감염이 신 반흔형성에 결정적인 역할을 한다. 따라서 요로감염이 발생되기 전, 즉 임상화되기 전의 역류를 조기에 발견하여 적절히 대처함이 필요하다. 역류를 가진 소아의 형제들에 대한 검사(screening) 및 산전 초음파 사용등이 이에 해당된다.

방광요관 역류와 요류역학 검사

방광요관 역류 환자에서 요류역학 검사의 역할에 관한 문제는 먼저 배뇨이상(voiding dysfunction)에 대한 이해가 필요하다. 배뇨이상이란 일반적으로 신경계통이 건전하고 하부요로의 구조적인 이상이 없이 방광, 방광경부 및 외요도 팔약근의 정상적인 조화의 장애, 즉 기능적인 장애에 의하여 요류가 방해받는

경우에 한하여 사용한다. 즉 요조절이 이루어진 3세이상의 기질적인 이상이 없는 소아에서 1년이상 지속된 빈뇨, 급뇨, 요실금등을 나타내는 증후군이다^{19,20}. 소아에서 배뇨이상은 소아 불안정 방광(pediatric unstable bladder)이 주된 원인이 된다. 이는 소변을 조절하게 되는 나이(3-6세)가 되었는데도 비억제성 방광근 수축(uninhibited detrusor contraction)이 지속되는 경우로서^{19,21} 빈뇨, 급뇨, 요실금등을 유발하게 되며 이때 소아는 의식적으로 외요도 팔약근을 수축하여 요실금을 막으려는 노력을 하게된다. 물론 배뇨근 수축을 억제하지 못하여 심하게 급뇨를 느끼게 되면 그들의 다리를 꼬든지, 쭈그려 앓든지하여 회음부에 보충적인 힘을 가함으로 요실금을 막으려는 자세를 나타내게 된다. 이를 "Vincent's Curtsy" 현상이라고 하여 소아 불안정 방광의 특징적인 소견으로 평가되고 있다. 또 하나 드물지만 가장 심한 소아기 배뇨이상의 형태는 1973년 Hinman이 보고한 증후군으로서 이는 방광수축과 하부요로 이완사이에 부조화의 결과로 생긴 기능적인 폐쇄가 원인이되고 있다²². 이에 속하는 배뇨이상을 가진 소아는 역류 및 상부요로 악화와 아주 밀접한 관계를 가지고 있으며 치료는 방광내압을 낮추고 적절하게 조화를 갖춘 배뇨를 유도함이 기초가 된다.

이들 배뇨이상과 방광요관 역류와의 관계를 살펴보면 흥미롭게도 이들의 주된 발현 나이가 일치된다는 점이다²³. 즉 역류가 발견되는 시기를 보면 3-6세의 나이에서 가장 높으며 또한 85%가 여아이다. 이는 이 나이의 여아에서 특히 혼한 배뇨이상의 발현시기와 일치되고 있다. 이는 배뇨이상이 방광요관 역류를 유발할 수 있음을 암시하고 있다. 또한 몇몇 연구에서 배뇨이상을 가진 소아의 약 50%에서 역류의 존재를 보고했으며²⁴ 반대로 역류를 가진 소아는 요류역학 검사상 70%에서 까지 불안정 방광의 소견을 보고했다²⁵.

1983년 Koff 등은 역류 환자에서 전향적으로 요류역학 검사를 시행하여 비억제성 방광근수축이 관찰된 환아에서 항 부교감 신경제를 추가로 투여하여 항생제만 투여된 대조군에 비해 요로감염의 발생이 4배 감소되고 역류의 소실도 3배증가 됨을 발표한 아래²⁶ Homsy 또한 이와 유사한 효과를 관찰했다고 보고하였고 더불어 배뇨증상이 없이도 비억제

성 방광근수축이 요류역학 검사에서 나타나는 군이 있다고 보고하였다²⁷.

Seruca는 전향적인 연구로서 1985년부터 1988년까지 그를 찾아온 모든 역류 환아에서 요류역학 검사를 시행하여 53례 모두에서 방광의 충만시 방광내압의 상승 및 배뇨시 회음부 근육의 이상 수축등의 이상 소견이 관찰되었으며 이를 치료한 결과(치료기간: 12-30개월, 치료약물: baclofen, flavoxate, dicyclomine, diazepam) 74례의 역류요관증 68례, 91.8%에서 역류가 소실되었으며 나머지에서도 그 정도가 호전되었다고 보고하였다²⁸. 1992년 Gool 등이 국제 소아역류 연구단체를 대표하여 발표한 결과를 보면 역류 환자중 18%에서 방광/팔약근 기능이상이 배뇨증상에 대한 설문조사에서 나타났으며 급박뇨, staccato 배뇨, 부분적 그리고 불완전 배뇨, 배뇨연기의 네 가지 증상이 대표적이라고 보고하였으며 방광/팔약근 기능이상의 발견과 치료는 요로감염의 소실 및 역류의 소실과 관계가 있는 것으로 보고하였다²⁹.

요약하면 배뇨이상이 있는 경우 방광내압이 상승하여 역류를 유발 또는 지속시킬 수 있다. 이것이 의심되는 경우 요류역학 검사를 통하여 역류 및 요로감염 치료에 도움을 받을 수 있다. 특히 역류의 수술적 교정을 고려할 때 술전에 배뇨이상 유무를 판단함은 아주 중요하여 배뇨이상이 있는 경우 이에 대한 평가 및 대책이 선행되어야 한다^{30,31}. 술전에 요류역학 검사가 꼭 필요한 경우를 살펴보면, 배뇨이상의 증세가 있는 경우, 천골부에 오목한 곳(dimple) 또는 텔이 있는 반점이 있는 경우, 회음부 감각 및 직장 긴장의 감소 등 이학적 소견이 있는 경우, 천골 무형성, 방광벽 비후 또는 방광계실 등 방사선학적 소견이 있는 경우, 및 성공적인 역류교정술 이후 지속되는 역류가 있는 경우³² 등이 되겠다.

방광요관 역류와 임신

임신중 발생되는 요로계의 변화는 수신증, 요관의 확장 및 연동운동의 감소 등으로 이는 prostaglandin 및 progesterone-like hormone의 분비와 관련되며 또한 확장된 자궁에 의하여 골반연(pelvic brim)에서 물리적인 압박도 연관된다³³. 또한 신장 길이의 증가, 신기능 즉 GFR 및 renal plasma flow의 일시적인 증가가

나타나며 방광도 확대된 자궁에 의해 상방 및 전방으로 이동된다. 임신중에는 일시적인 신장 기능의 증가가 있으므로 만일 임신중에 serum creatinine이 0.8mg/dl 이상, 혹은 BUN이 13mg/dl 이상이면 비정상으로서 이에 대한 평가가 요구된다³⁴.

임신중에는 무증상 세균뇨가 문제가 된다. 즉, 이의 유병율은 임신중에 4-6%로서 임신 아닐때와 동일하여 이는 여성에서 요로감염이 잘 재발되는 자연 경과를 나타낼 뿐이다. 그러나 이 무증상 세균뇨가 임신중에는 신우신염을 잘 유발하며 20-40%의 높은 발생율을 나타낸다³⁵. 이는 세균뇨없는 경우의 1.4%의 신우신염 발생율과 비교되며 또한 전체 임신여성의 1-4%에서 급성 신우신염이 발생되는 유병율과도 대조를 이룬다. 이 임신중 무증상 세균뇨를 적절히 치료하면 신우신염의 발생율이 2.9%(0-5.3%)로 감소시킬 수 있다^{36,37}.

임신과 요관역류와의 관계를 살펴보면 1958년 Hutch는 신우신염을 이르킨 일부 12명 중 5명에서 역류를 발견했으며³⁸ 1967년 Heidrick 등은 임신 마지막 3개월(last trimester)에서 무작위로 200례의 방광조영술을 시행하여 7례(3.5%)에서 역류를 발견했다. 이에 추가하여 분만 직후 30시간내에 방광조영술을 121명에 시행하여 2명에서 역류를 발견했다. 이들 9명 중 3명에서 임신초기에 신우신염이 발생되었다. 그리하여 역류가 없는 경우의 4.8%의 신우신염 발생과 비교했다³⁹. 즉 역류는 임신중 신우신염 발생에 뚜렷한 위험 인자가 되고 있다. 다른 연구들을 보면 임신중 역류가 있는 경우 세균뇨의 재발 빈도가 높으며 또한 이를 근치하기 어렵고 산후에도 지속되는 경향을 보고했다^{40,41}. 그러나 임신중 역류가 세균뇨 발생의 소인이 되느냐 하는 점에는 의문이 있으며 아직 충분한 연구가 되어있지 않다. 임신중에 임상적인 신우신염이 조산의 위협을 증가시키느냐에 대해서도 아직 불확실하다. 일부에서 증상성 및 무증상 세균뇨는 산모의 신우신염 및 이에 따른 가능한 후유증을 피하기 위하여 치료되어야 한다. 또한 임부에서 누가 세균뇨를 발생하게 될지 예측할 수 없으므로 대부분의 권위자들은 여성에서 사춘기 이후까지 지속되는 역류는 수술적 교정을 권하고 있다.

1988년 Austenfeld와 Snow는 소아기에 역류교정술을 받은 67명의 여성을 추적하였다.

이중 30명에서 전체 64회의 임신이 되었으며 이들 여성의 57%에서 임신 중 1회 이상으로 요로감염이 되었으며 5명(17%)에서 임상적인 신우신염이 발생되었다. 또한 8회의 자연유산을 관찰했다⁴². 이 결과는 역류를 수술로 교정된 여성에서 신우신염 발생의 위험성이 높음을 보였다. 그러나 이 연구의 문제는 수술 받지 않는 경우와 비교되지 않았다는 점이다.

현대 의학적 치료로서 재발성 요로감염은 그 발전자체가 임신의 금기는 되지 않는다. 그러나 신장기능(serum creatinine 및 creatinine clearance로 평가됨)은 임신전 혹은 임신중에 세심하게 평가되어야 한다⁴³. 신장기능 정도에 따른 임신과의 결과에 대해서는 아직 잘 알려져 있지 않으나, 임신전 serum creatinine이 3 mg/dl 이상(30ml/min. clearance이하)인 경우는 정상 임신은 아주 드물다. 조산, 제왕절개술, 고혈압, 단백뇨 및 신기능 부전의 악화등이 발생된다⁴³. Bear는 정상신장 기능이 50% 이하(serum creatinine 1.7mg/dl 이상 혹은 50ml/min. clearance이하)로 저하된 경우에는 임신을 피함이 좋다고 권하고 있다⁴⁴.

역류 집단연구

최근까지 역류의 치료방향 결정은 단편적이고 산발적인 자료들에 기초를 두고 있다. 즉 소아기에서는 역류의 자연소실 가능성, 방광내압 증가가 동반되지 않으면 무균성 역류는 안정하다는 점, 지속적 약물예방 요법의 안전성 및 역류교정술의 높은 성공율등이 이에 속한다. 이러한 자료들을 재평가하고 또한 치료 결정에 도움을 얻기 위해서 과거 10년간 세계 각처에서 전향적으로 이루어진 대표적인 집단연구(group study)들의 결과를 소개 하고자 한다.

1. International Reflux Study(IRS)

1980년 본 연구가 시작되었으며 grade III

및 IV의 고도 역류환아를 무작위로 구분하여 내과적 및 외과적으로 치료한 후 그 결과를 신장구조(신장의 성장, 반흔형성, 신 실질의 얇아짐), 신장기능(serum creatinine) 및 요로감염등의 관점에서 비교했다. 구라파의 321명, 미국의 131명이 이 연구에 포함되었으며 세균학적 면을 보면 두 군사이에 약간의 차이가 있었다^{45,46}. 전체의 90%에서 임상적 급성 신우염의 병력을 가지고 있었으나 구라파군에서는 미국군보다 남아가 많아서(구라파 24%, 미국 11%) 이는 표피 환상질제술을 시행하지 않은 남아(구라파 95%, 미국 30%)에서 보다 높은 요로감염의 발생을 암시하고 있다.

전례에서 지속적 항생제 요법이 시행되었으며 이는 내과적 치료군에서는 역류가 소실될 때까지, 수술한 경우는 술후 6개월까지 계속되었다. 파탄 감염(breakthrough infection)은 38-39%에서 발생되어 내과적 및 외과적 치료군사이에 차이가 없었으나 신우신염의 발생빈도는 내과적 치료군에서 유의있게 높히 발생되었다(내과적 치료군 21%, 외과적 치료군 10%).

IVP로 판단한 신장의 구조적 변화로 새로운 신 반흔 형성, 신실질의 얇아짐등이 구라파와 미국군 사이에 유의한 차이가 없었으며 또한 미국군에서 신장발육의 상태를 보면 내과 및 외과적 치료군에 차이가 없었다(Table 1)^{47,48}.

내과적으로 치료한 경우 역류의 자연소실은 구라파 및 미국군 사이에서 유사하게 나타났다^{48,49}. 155명의 구라파 내과적 치료군에서 grade III가 31명, grade IV가 124명이였다. 양측성인 경우 자연소실률이 훨씬 낮아서 grade III 혹은 IV 경우 5년에 7명(9%)에서 소실되었으며 또한 grade III-IV 및 grade I-II로 조합된 양측성의 경우 35명 중 4명(11%)에서 소실되었다. 단측성의 경우에는 61%에서 자연 소실되었다. 미국군을 보면 grade III 및 IV의 41명 중 25%에서 자연

Table 1. 신 실질 변화

	신 반흔 형성	신 실질 얇아짐
구라파, 내과적(n=155)	19(12%)	11(7%)
미국, 내과적(n= 66)	14(20%)	9(13%)
구라파, 외과적(n=151)	20(13%)	15(10%)
미국, 외과적(n= 64)	16(25%)	2(3%)

Table 2. 수술군간의 비교

	구라파	미국
환자수(n)	151	87
요관수(n)	237	154
합병증(%)	8	0.6
역류의 지속(요관)	9	1
일반 방광조영술	6	
동위원소 방광조영술	3	
요관 폐쇄	10	0
수기		
Politano-Leadbetter	55	28
Lich-Gregoire	25	
Cohen	17	52
기타	3	20

소실되었다(단축 및 양측성 포함). 배뇨이상이 동반된 경우 역류의 자연소실이 더 적었으며 과단 감염율이 더 높았다²⁹. 수술의 합병증은 구라파군에서 8%, 미국군에서는 0.6%로 나타났다(Table 2).

2. Southwest Pediatric Nephrology Study Group

이 단체는 5세 미만의 경한 정도의 역류(grade I~III)를 가진 환아 112명을 대상으로 했다⁵⁰. 남아가 18%, 42%가 양측성, 24%가 우측, 34%가 좌측이었다.

5년후 양측성 경우 57%에서 역류가 소실되었으며 단측성 경우 우측의 46%, 좌측의 72%에서 역류가 소실되었다. 또한 5년후 15%에 신반흔 및 신실질 엷어짐이 발생되었으며 44%에서 약물예방에도 불구하고 요로감염이 발생되었다. 즉 새로운 신반흔이 과단 감염과 동반되고 경도의 역류에서도 발생 가능함을 보여 주었다.

3. Birmingham Reflux Study

심한 역류를 가진 경우를 무작위로 구분하여 내과 및 외과적으로 치료하였으며 신반흔은 IVP로 결정하였다. 51명은 수술, 53명은 내과적 치료를 받았으며 수술한 경우 IRS의 미국측 결과와 유사하게 98%의 성공률을 보였다. 내과적으로 치료한 경우 5년간 추적하여 50~80%에서 역류가 지속되었다. 새로운 신반흔 형성 및 신장발육은 두군사이에 통계학적 유의한 차이가 없었다⁵¹.

4. 요약

대부분의 역류는 내과적 치료가 적용이 된다. 경도의 역류(grade I~III)에서는 자연 소실의 가능성성이 높으며 특히 나이가 보다 적은 소아에서 그렇다. Southwest Pediatric Nephrology Study Group의 결과를 보면 grade I의 82%, grade II의 80%, grade III의 46%가 5년 추적에서 자연 소실되었다⁵⁰. Grade IV는 특히 양측성이 경우 자연소실의 가능성성이 희박하다. 처음 진단시 고도역류가 있는 경우, 신반흔이 50%, 신실질 엷어짐이 15%에서 존재했으며 장차 20%에서 새로운 신반흔이 발생하게 된다⁵².

역류가 소실되었더라도 장기간에 걸쳐 최소 1년간격으로 단백뇨 및 혈뇨를 감시해야 한다. 내과적 치료군에서 외과적 치료군 보다 2~3배의 높은 신우신염이 발생될 가능성이 있고 또한 새로운 신반흔의 60%가 신우신염이 발생된 군에서 나타났음은 grade IV 역류인 경우 수술적 고정이 합당한 치료방법이라고 볼 수 있다⁵². 또한 역류성 신병변 형성에는 역류와 요로감염 이외에도 배뇨이상 및 세균의 복력(virulence)등이 또한 중요한 요인이며 이들에 대한 관심을 가져 필요가 있다⁵³.

참고문헌

- Hutch JA. Vesico-ureteral reflux in the paraplegic: cause and correction. J Urol 1952;68:457.
- Hodson CJ. The radiological diagnosis of pyelonephritis. Proc R Soc Med 1959;52: 669.
- Smellie JM, Edwards D, Hunter V, Normand IC, Prescod N. Vesicoureteric reflux and renal scarring. Kidney Int 1975;8(Suppl 4):S 65-72.
- Rolleston GL, Maling TMJ, Hodson CJ. Intrarenal reflux and the scarred kidney. Arch Dis Child 1974;49:531-9.
- Rose JS, Glassberg KI, Waterhouse K. Intrarenal reflux and its relationship to renal scarring. J Urol 1975;113:400-8.
- Ransley PG, Risdon RA. Reflux and renal scarring. Br J Radiol Suppl 1978;14:1.
- Ransley PG, Risdon RA. Reflux nephro-

- pathy: effects of antimicrobial therapy on the evolution of the early pyelonephritic scar. *Kidney Int* 1981;20:733-42.
8. Bailey RR. The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropathy. *Clin Nephrol* 1973;1:132-41.
 9. Malek RS, Svensson J, Neves RJ, Torres VE. Vesicoureteral reflux in the adult: III. Surgical correction: risks and benefits. *J Urol* 1983;130:882-6.
 10. Neves RJ, Torres VE, Malek RS, Svensson J. Vesicoureteral reflux in the adult: IV. Medical versus surgical management. *J Urol* 1984;132:882-5.
 11. Ransley PG. Vesicoureteric reflux: Continuing surgical dilemma. *Urology* 1976;12: 246-55.
 12. Ransley PG, Risdon RA, Godley ML. High pressure sterile vesicoureteral reflux and renal scarring: An experimental study in the pig and minipig. *Contr Nephrol* 1984; 39:320-43.
 13. Hodson CJ, Maling TMJ, McManamon PJ. Reflux nephropathy. *Kidney Int* 1975;8:50 -8.
 14. Hodson CJ, Twohill SA. The time factor in the development of sterile renal scarring following high-pressure vesicoureteral reflux. *Contr Nephrol* 1984;39:344-57.
 15. Roberts JA. Experimental pyelonephritis in the monkey. III. Pathophysiology of ureteral malfunction induced by bacteria. *Invest Urol* 1975;13:117-20.
 16. Roberts JA, Suarez GM, Kaack B, Kallenius G, Svensson SB. Experimental pyelonephritis in the monkey. VII. Ascending pyelonephritis in the absence of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1985;133:1068-75.
 17. Stephen FD. The pathogenesis of renal dysplasia, Congenital Malformation of the Urinary Tract, New York, Praeger. 1983; 441-62.
 18. MacKie GG, Stephens FD. Duplex kidneys: a correlation of renal dysplasia with position of the ureteral orifice. *J Urol* 1975;114:274-80.
 19. Duckett JW, Snyder HM III, Turner WR, Jr. The dysfunctional voider. AUA Update Series 1986;Vol. V lesson 11:1-7.
 20. Snodgrass W. Incidence of voiding dysfunction with UTI and Reflux. *Dialogues Pediatr Urol* 1993;16:2-3.
 21. Koff SA, Lapides J, Piazza BH. Association of urinary tract infection and reflux with uninhibited bladder contraction and voluntary sphincteric obstruction. *J Urol* 1979;122:373-6.
 22. Hinman F, Jr. Bauman FW. Vesical and ureteral damage from voiding dysfunction in boys without neurologic or obstructive disease. *J Urol* 1973;109:727-32.
 23. Allen TD. Voiding dysfunction in children. AUA Update Series 1988;Vol. VII lesson 22:170-174.
 24. Allen TD. Vesicoureteral reflux and a manifestation of dysfunctional voiding, in Hodson J, Kincaid-Smith P(eds): Reflux Nephropathy. New York, Masson Publishing. 1979;171-80.
 25. Ruarte AC, Quesada EM. Urodynamic evaluation in children in pediatric urology, in Livertino JA(ed): Perspectives in Urology. Williams & Wilkins, 1987;114- 32.
 26. Koff SA, Murtagh DS. The uninhibited bladder in children: effect of treatment of recurrence of urinary infection and on vesicoureteral reflux resolution. *J Urol* 1983;130:1138-41.
 27. Homsy YL, Nsouli I, Hamburger B, Laberge I, Schick E. Effects of oxybutinin on vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 1985;134:1168-71.
 28. Seruca H. Vesicoureteral reflux and voiding dysfunction: A prospective study. *J Urol* 1989;142:494-8.
 29. van Gool J, 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.
 30. 김광세. 배뇨 이상과 역류(특집 II/방광요

- 관 역류). 대한의학회지, 1994;37:944-7.
31. 박관현, 김광명, 최황. 방광요관 역류 환자에서의 요류역학 검사. 대한비뇨기과 춘계학회지초록, 1993.
 32. Mesrobian H-GJ, Kramer SA, Kelalis PP. Reoperative ureteroneocystostomy: A review of 69 patients. *J Urol* 1985;133: 388-90.
 33. Waltzer WC. The urinary tract in pregnancy. *J Urol* 1981;125:271-6.
 34. Davison JM, Lindheimer MD. Renal disease in pregnant women. *Clin Obst Gynecol* 1978;21:411-27.
 35. Heidrick WP, Mattingly RF, Amberg JR. Vesicoureteral reflux in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1967;29:571-8.
 36. Kass EH. The role of unsuspected infection in the etiology of prematurity. *Clin Obst Gynecol* 1973;16:134-52.
 37. Sweet RL. Bacteriuria and pyelonephritis during pregnancy. *Semin Perinatol* 1977; 1:25-40.
 38. Hutch JA. The Ureterovesical Junction. Berkeley, University of California Press, 1958.
 39. Heidrick WP, Mattingly RF, Amberg JR. Vesicoureteral reflux in pregnancy. *Obst Gynecol* 1967;29:571-8.
 40. Williams GL, Davies DKL, Evans KT, Williams JE. Vesicoureteral reflux in patients with bacteriuria in pregnancy. *Lancet* 1968;2:1202-5.
 41. Walley PJ, Cunningham FG. Short-term vs continuous antibiotic therapy for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1977;49:262-5.
 42. Austenfeld MS, Snow BW. Complication of pregnancy in women after reimplantation for vesicoureteral reflux. *J Urol* 1988;140: 1103-6.
 43. Davison JM, Lindheimer MD. Renal disease in pregnant women. *Clin Obst Gynecol* 1978;21:411-27.
 44. Bear RA. Pregnancy in patients with renal disease: A study of 44 cases. *Obst Gynecol* 1976;48:13-8.
 45. Weiss R, Tamminen-Mobius T, Koskimies O, Olbing H, Smellie JM, Hirche H, Lax-Gross H. Characteristics of entry of children with severe primary vesicoureteral reflux recruited for a multicenter, international therapeutic trial comparing medical and surgical management. The International Reflux Study in Children. *J Urol* 1992;148:1644-9.
 46. Jodal U, Koskimies O, Hanson E, Lohr G, Olbing H, Smellie J, Tamminen-Mobius T. Infection pattern in children with vesicoureteral reflux randomly allocated to operation or long-term antibacterial prophylaxis. The International Reflux Study in Children. *J Urol* 1992;148:1650-2.
 47. Olbing H, Claesson I, Ebel K, Seppanen U, Smellie JM, Tamminen-Mobius T, Wikstad I. Renal scars and parenchymal thinning in children with vesicoureteral reflux: The International Reflux Study in Children (European Branch). *J Urol* 1993;148: 1653-6.
 48. Weiss R, Duckett J, Spitzer A. Results of a randomized clinical trial of medical versus surgical management of infants and children with grades III and IV primary vesicoureteral reflux (United States). The International Reflux Study in Children. *J Urol* 1992;148:1667-73.
 49. Tamminen-Mobius T, Brunier E, Ebel KD, Lebowitz R, Olbing H, Seppanen U, Sixt R. Cessation of vesicoureteral reflux for 5 years in infants and children allocated to medical treatment. The International Reflux Study in Children. *J Urol* 1992; 148:1662-6.
 50. Arant BS Jr. Medical management of mild and moderate vesicoureteral reflux: follow-up studies of infants and young children. A preliminary report of the Southwest Pediatric Nephrology Group. *J Urol* 1992; 148:1683-7.
 51. Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteral reflux in children: 5 years observation. Birmingham Reflux Study Group. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295:237-41.

52. Duckett JW. Update on vesicoureteral Reflux, AUA update series 1993; Vol.12 lesson 5:33-40.
53. Walker RD. Vesicoureteral reflux update: Effect of prospective studies on current management. Urology 1994;43:279-83.
-