방광요관 역류증 환아에서의 다양한 요단백의 배설

인제대학교 의과대학 상계백병원 소아과

정 다 은·구 자 욱

Urinary Excretion of Various Urinary Proteins in Children with Vesicoureteral Reflux

Da Eun Jung, M.D. and Ja Wook Koo, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Inje University, Sanggye Paik Hospital, Seoul, Korea

Purpose : This study aimed to examine the excretion of various urinary proteins in children with a history of urinary tract infection(UTI), with or without vesicoureteral reflux(VUR) or reflux nephropathy, and to identify means of predicting the severity of VUR or the presence of reflux nephropathy as indicated by these markers, and to know how these markers are changed after resolution of VUR.
Methods : We studied 30 children with previous UTI, without VUR and renal scarring(group I), 12 children with VUR, without evidence of renal scarring(group II), and 34 children with VUR and renal scarring(group III). 24-hour or 12-hour urine β_2 microglobulin(β_2 MG), microalbumin and N-acetyl-β-D-glucosaminidase(NAG) were measured in each child. Urinary protein excretions were analyzed according to the degree of VUR(mild VUR : a grade reflux I-III, severe VUR : a grade reflux IV-V). Cases of bilateral VUR were graded by the higher grade of reflux detected. A total of 46 children with primary VUR were followed. Among these patients, VUR was completely resolved in 16 children. Voiding cystourethrography(VCUG) and DMSA scan were performed every year. Values for urinary markers were estimated every year.
Results : 24 or 12 hour urine microalbumin and NAG excretions were significantly increased in group III compared to group I(microalbumin : 27.7±26.0 mg/gCr vs 15.0±10.7 mg/gCr, $P<0.05$, NAG : 15.2±18.7 U/gCr vs 3.4±2.2 U/gCr, $P<0.05$). Urinary β_2 MG excretions were not significantly different between groups. Urinary NAG excretions were elevated in the group of children with severe VUR compared to mild VUR(26.8±27.1 U/gCr vs 7.6±3.8 U/gCr, $P<0.05$). After resolution of VUR, urinary microalbumin and NAG excretions were decreased($P<0.05$).
Conclusion : Urinary microalbumin and NAG may be useful clinical indicators to predict the presence of reflux nephropathy and the resolution of VUR. Especially, urinary NAG excretions may be used as a possible method to predict the severity of VUR. **(J Korean Pediatr Soc 2003;46:977-982)**

Key Words : β_2 microglobulin(β_2 MG), Microalbumin, N-acetyl-β-D-glucosaminidase(NAG), Urinary tract infections, Vesicoureteral reflux, Renal scarring

서 론

방광요관 역류(vesicoureteral reflux, VUR)는 소아의 요로감염증과 밀접한 관계가 있으며 VUR의 존재하에 반복되는 요로감염은 역류성 신병증(reflux nephropathy) 및 신반흔을 유발하여 만성 신부전증으로까지 발전할 수 있다. 따라서 방광요관 역류에 의한 신장에서의 변화를 일찍 알아내는 것이 중요하다[1-4]. Lerner 등[5]은 초감염 2주 후에 방광요관 역류의 유무, 신반흔의 정도 및 요로의 구조적 이상 유무를 확인하기 위해 방사선학적 검사를 시행할 것을 권하고 있다. 하지만 방사선적 검사법은 방사선 노출 위험이 있고 침습적이라는 단점이 있다. 여러 가지 신장질환에서 사구체 투과성이 증가하고 신세뇨관이 손상 받으면 요중에서 단백이 배설되기 시작하므로 단백뇨가 신장기능 악화를 반영하는데 비침습적인 방법이 될 수 있으나 사구체 및 세뇨관이 어느 정도 손상을 받은 후에야 나타난다[6]. 이상적인 신장기능 검사방법은 초기 신세뇨관 손상을 반영할 수 있어야 한

접수 : 2003년 6월 13일, 승인 : 2003년 8월 16일
책임저자 : 구자욱, 인제의대 상계백병원 소아과
Tel : 02)950-1079 Fax : 02)951-1246
E-mail : koojw9@sanggyepaik.ac.kr

다. 그동안 신기능 이상의 초기 지표로서 여러 단백질 및 효소들이 연구대상이 되어 왔는데 β_2 microglobulin(β_2 MG), N-acetyl-β-D-glucosaminidase(NAG), retinol-binding protein (RBP), α1-microglobulin 등이 그것이다[7]. Bell 등[8]은 심한 방광요관 역류증과 신반흔을 가진 환아에서 RBP의 소변내의 배설이 증가할수 있다고 보고한 바 있고, Ginevri 등[9]은 방광요관 역류증 환아에서 신세뇨관 기능 손상을 나타내는 brush border antigens(BBA), RBP 등의 상승을 보고한 바 있다. 지금까지 국내에서 상기 언급한 요단백질 및 효소들을 이용하여 방광요관 역류증이나 역류성신병증을 가진 요로감염 환아에서 신세뇨관 손상 지표의 유용성이나 역류성신병증의 신부전으로의 진행을 예측하는 지표에 관한 연구는 드물었다[10].

이에 저자들은 방광요관 역류증이나 역류성 신병증을 가진 요로감염환아에서 다양한 요단백(β_2 MG, microalbumin) 또는 효소(NAG)의 배설을 측정하여 방광요관 역류의 정도나 역류성 신병증을 예측할 수 있는 지와 방광요관 역류증이 소실됨에 따른 이들 지표의 변화를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1.대 상

1993년 10월부터 2001년 11월까지 상계백병원 소아과에서 요로감염증으로 진단 받았던 환아 중 24시간 또는 12시간 소변검사, 방광요로 조영술(voiding cystourethrography, VCUG)과 DMSA 신스캔을 모두 시행한 76명의 환아를 대상으로 하였다. 이중에서 방광요관 역류와 신반흔 없이 요로감염증만 있었던 환아는 I군(n=30), 신반흔을 가지고 있지 않으면서 방광요관 역류증만 있었던 환아는 II군(n=12), 신반흔 및 방광요관 역류증을 같이 가지고 있었던 환아는 III군(n=34)으로 분류하였다. 76명의 대상환아들 중 II군 및 III군에 속하는 46명의 환아들에 대해서는 방광요관 역류증이 소실될 때까지 매년 24시간 또는 12시간 소변검사와 VCUG, DMSA 신스캔을 시행하였다. 이들 모두 추적관찰 기간 동안에는 요로감염은 없었다.

2.방 법

1) 소변채취 및 각종 요단백측정

24시간 또는 12시간 소변에서 요중 크레아티닌, β_2 MG, microalbumin, NAG 활성도를 측정하였다. β_2 MG, microalbumin치는 방사면역 측정법을 이용하였고, NAG 활성도는 Boehringer Mannheim Biochemica Kit를 사용하여 colorimetric assay로 측정하였다. β_2 MG, microalbumin, NAG 활성도는 요중 크레아티닌치로 보정하여 요량에 따른 변수를 없앨 수 있도록 각각 mg/g creatinine, U/g creatinine으로 표시하였다.

2) VCUG 및 DMSA 신스캔

방광요관 역류의 정도는 국제소아역류조사팀(International Reflux Study in Children)에 의한 Grade I에서 V까지의 분류법을 사용하였다[11]. 방광요관 역류의 정도가 낮은군(reflux grade I, II, III)과 높은군(reflux grade IV, V)으로 임의로 분류하여 두 군에서의 요중 β_2 MG, microalbumin and NAG값을 비교하여 보았다. 양측 모두 방광요관 역류가 있었던 환아에서는 더 심한 쪽의 grade를 따라서 분류하였다.

99m-Tc-DMSA 신스캔에서 신실질의 광자(photon) 결손 부위가 나타날 때 신반흔이 있다고 정의하였다.

3) 통계 분석

결과치는 평균치±표준편차(Mean±SD)로 나타내었으며, 세 군간의 평균치 비교에는 ANOVA test, 두 군간의 비교에는 unpaired t-test를 이용하였고, 각 군내의 시간 경과에 따른 결과치 비교에는 paired t-test를 이용하였다. P값은 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1. 연령 및 성별 분포

각 군간의 연령분포(평균치±표준편차)는 I군 2.7±2.3세, II군 2.4±2.5세, III군 4.3±2.8세였으며, 성비에는 유의한 차이가 없었다(Table 1).

2. 다양한 요단백 및 효소(β_2 MG, microalbumin, NAG)의 비교

24시간 또는 12시간 소변에서의 β_2 MG(평균치±표준편차)는 I군 0.4±0.4 mg/gCr, II군 0.5±0.6 mg/gCr, III군 1.2±2.8 mg/gCr으로 각 그룹간의 통계적으로 의미있는 차이는 없었다. 24시간 또는 12시간 소변에서의 microalbumin는 III군에서 27.7±26.0 mg/gCr으로 I군 15.0±10.7 mg/gCr과 비교하여 의미있게 증가되어 있었다(P<0.05). 소변내의 NAG값도 III군에서 I군과 비교하여 의미있게 증가되어 있었다(15.2±18.7 U/gCr vs 3.4±2.2 U/gCr, P<0.05)(Table 2).

3. 방광요관 역류의 정도와 NAG와의 관계

방광요관 역류증을 가진 환아(II군 및 III군)들을 방광요관 역류의 정도에 따라 방광요관 역류의 정도가 낮은군(reflux grade I, II, III)과 높은군(reflux grade IV, V)으로 나누었을 때 방광요관 역류의 정도가 높은군에서의 NAG값이 26.8±27.1 U/gCr로 낮은군 7.6±3.8 U/gCr에서보다 의미있게 증가되어 있었다

Table 1. Age and Sex Distribution of the Groups

	Group I(n=30)	Group II(n=12)	Group III(n=34)
Age(years)	2.7±2.3	2.4±2.5	4.3±2.8
Sex(M : F)	16 : 14	5 : 7	18 : 16

Data are expressed as mean±SD
Group I : children with previous UTI without VUR and renal scarring, Group II : children with VUR without evidence of renal scarring, Group III : children with VUR and renal scarring

Table 2. Excretion of Various Urinary Proteins in 24-hour or 12-hour Urine in Each Group

	β_2 MG (mg/gCr)	Microalbumin (mg/gCr)	NAG (U/gCr)
Group I(n=30)	0.4±0.4	15.0±10.7	3.4±2.2
Group II(n=12)	0.5±0.6	21.4±6.3	5.9±2.0
Group III(n=34)	1.2±2.8	27.7±26.0*	15.2±18.7*

Data are expressed as mean±SD
*P<0.05 compared with Group I
Group I : children with previous UTI without VUR and renal scarring
Group II : children with VUR without evidence of renal scarring
Group III : children with VUR and renal scarring
β_2 MG : β_2 microglobulin
NAG : N-acetyl-β-D-glucosaminidase

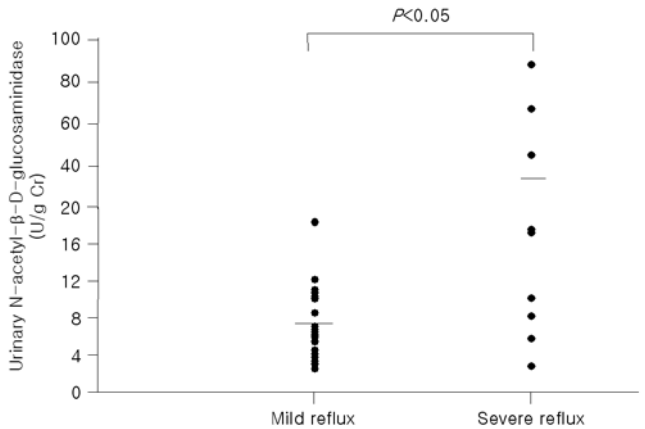

Fig. 1. The influence of severity of vesicoureteral reflux on urinary N-acetyl-β-D-glucosaminidase excretion. Mild reflux : A maximum grade reflux I-III, Severe reflux : A maximum grade reflux IV, V.

(P< 0.05)(Fig. 1).

4. 방광요관 역류증 환아의 추적 관찰과 다양한 요단백 및 효소와의 관계

방광요관 역류증을 가진(II군 및 III군) 46명의 환아들을 방광요관 역류증이 소실될 때까지 매년 추적 관찰 하였고, 이중 16명의 환아는 방광요관 역류증이 완전히 소실되었다. 이들 방광요관 역류가 소실된 환아를 대상으로 처음 방광요관 역류증을 진단받은 시기(A)와 추적 관찰하면서 방광요관 역류증이 완전히 소실된 시기(B)에서의 요단백 및 효소의 값을 비교하여 보았을 때 microalbumin(n=16)과 NAG(n=13)는 방광요관 역류증이 완전히 소실되었을 때 통계적으로 의미있게 감소하였다(P<0.05). β_2 MG(n=16) 값도 방광요관 역류증이 소실되면 감소하는 경향을 보이고는 있지만 통계적인 유의성은 없었다(Fig. 2).

고 찰

Hodson과 Edwards[1]에 의해 처음으로 방광요관 역류와 신반흔과의 연관성이 연구된 이후 방광요관 역류가 임상적으로 중요하게 되었고, 방광요관 역류는 요로감염시 신반흔을 형성함으로써 신실질의 손상을 초래하여 역류성 신병증을 일으킬 수 있다는 점에서 더욱 그러하다[2-4]. 역류성 신병증은 소아에서 신부전의 중요한 원인의 하나로서 보고에 따라 만성 신부전의 원인 중 20-30% 정도를 차지하며 아울러 소아 고혈압의 가장 흔한 원인의 하나로 알려져 있다[12-15].

역류성 신질환은 신세뇨관의 기능 이상과의 의미있는 관련성이 이미 입증되었고[16-18] 따라서 신세뇨관 기능 이상과 관련된 단백이나 효소들의 상승이 예측되며 근위 세뇨관 세포의 손상이 시작되는 것을 잘 반영할 수 있는 조기 진단 지표로서 단백뇨 및 효소뇨에 대한 관심이 증가하고 있다[19-21].

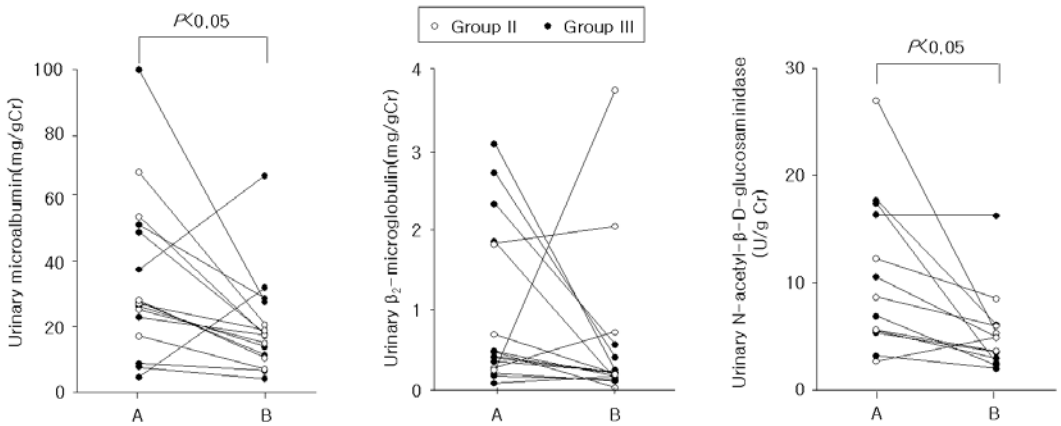

Fig. 2. Change of urinary proteins[microalbumin(n=16), β_2 microglobulin(n=16), N-acetyl-β-D-glucosaminidase(n=13)] levels in same patients between at the time of first diagnosis of vesicoureteral reflux (A) and at the time of resolution of vesicoureteral reflux (B). Group II : children with VUR without evidence of renal scarring, Group III : children with VUR and renal scarring.

근위 세뇨관 세포의 손상여부 진단에는 세뇨관 단백 및 효소인 β_2 MG, NAG, β-galactosidase, Kappa light chain, retinal binding protein, 소변 alanine aminopeptidase, leucine aminopeptidase 등의 요중 농도 측정이 의의가 있다고 알려져 있다[19-21].

이 중 글리코실(glycosyl) 복합체에 작용하는 가수분해 효소인 NAG는 대부분이 근위 세뇨관 세포의 리소좀 분획에 고농도로 존재한다[22]. 분자량이 130,000-140,000 dalton 정도로 정상적으로는 사구체를 통해 여과되지 못하며 요에 존재하는 NAG는 대부분 세뇨관에서 기인한다[23]. 소변 유출률(rate of urine flow)에 영향을 받아 일중 변화가 있으나 요중 크레아티닌 청소율로 교정해주면 하루 24시간 동안 일정한 검사치를 구할 수 있으며, 나이 및 성별간에 의미 있는 차이는 없다[21]. Kunin 등[24]은 세뇨관-간질성 질환에서 요중 NAG 농도가 단백뇨보다 더 민감한 지표로 근위 세뇨관 손상의 정도를 잘 반영한다고 하였고 실제로 여러 사구체신염, I형 및 II형 당뇨병, 여러 신독성물질(카드뮴, 방사선 조영제, aminoglycoside 계열의 항생제 등), 만성 신우신염, 이식신의 거부 반응 등에서 증가되어 있다[21, 24]. 또한 β_2 MG은 분자량이 11,800 dalton인 저분자량 단백으로 림프구에서 생성되며 소변, 혈청, 뇌척수액, 타액, 정액 등의 체액에 분포한다[25]. 거의 전부가 사구체에 의해 투과된 후, 근위 세뇨관 세포에 의하여 세포내로 유입되어 리소좀과 융합되며, 결국 아미노산으로 분해되어 소량만 소변으로 배설된다[25]. 사구체 투과율이 정상이지만 근위 세뇨관에 이상이 있는 경우 세뇨관 재흡수가 감소되므로, β_2 MG의 요중 농도 측정이 근위 세뇨관 기능 장애를 알아보는 민감한 지표로 이용되고 있다[26].

따라서 저자들은 요로감염이 있는 환아들의 24시간 또는 12시간 소변에서의 microalbumin을 측정하여 사구체 기능을 평가[27] 하였고 β_2 MG, NAG을 측정하여 세뇨관 기능 손상여부를 평가[24, 26]하였다. 그 결과 방광요관 역류증과 역류성신병증을 가지고 있는 환아(III군)에서는 요중 microalbumin과 NAG치가 의미있게 증가하여 방광요관 역류와 연관된 신손상의 지표로 microalbumin과 NAG가 유용하게 쓰일 수 있을 것으로 생각된다. 지금까지의 요로감염과 관련된 β_2 MG에 대한 국내외 연구를 보면 성 등[28]은 요로감염 환자에서 요중 β_2 MG을 측정하여 하부 요로감염에 비하여 상부 요로감염에서 특이하게 증가한다고 보고하였다. 또한 Assadi[29]는 요로감염이 없는 방광요관 역류 환아에서 무작위 추출뇨 중 β_2 MG와 creatinine의 비율(β_2 MG 제거율)이 역류정도가 심한(reflux grade IV, V) 환아에서 의미있게 증가하였다고 보고하였다.

하지만 저자들의 연구에서는 β_2 MG이 방광요관 역류증이나 역류성 신병증 환아에서 통계적으로 의미있게 증가하지는 않았다. 그 이유로 저자들의 연구는 24시간 또는 12시간 소변을 이용한 것으로 이는 검사 방법상 정확한 총량의 뇨수집이 어렵고, 특히 β_2 MG는 낮은 PH에서 불안정하다는 측정 방법상의 약점 때문에 가정에서 모아온 소변을 urine PH가 6.0 이상 유지되도록 하는 데에도 어느 정도 한계가 있었으리라 생각한다.

요 NAG는 신질환의 진단에 있어서 비특이적인 것으로 생각되나, 세뇨관 손상을 일으키는 질환에서는 요 NAG의 증가량이 세뇨관 손상의 정도를 반영[24, 30]하며 세뇨관 손상과 회복에 관한 경과 관찰에 유용하게 쓰인다는 보고도 있다[24, 31, 32]. 저자들의 결과에서도 요 NAG가 방광요관 역류 환아 중 역류의 정도가 심한(reflux grade IV, V) 환아에서 의미있게 증가하였고 방광요관 역류증이 있다가 약물 치료 후 방광요관 역류증이 완전히 소실된 후에는 NAG 값이 의미있게 감소하였다. 따라서 요 NAG는 방광요관 역류와 연관된 세뇨관 손상의 정도를 평가하는데 임상적으로 유용할 것으로 생각되며 방광요관 역류증을 가진 환아들의 추적 검사에서 질병의 활동도나 중증도의 변화를 알아볼 수 있는 유용한 지표가 될 수 있을 것으로 생각된다.

요중 microalbumin 역시 방광요관 역류증이 있다가 약물치료 후 방광요관 역류증이 완전히 소실된 후에는 의미있게 감소하였다. 하지만 몇몇 환아에서는 방광요관 역류증이 소실된 후에도 요중 microalbumin 값이 여전히 높거나 오히려 증가한 경우가 있었다. 이 환아들은 모두 DMSA scan에서 신반흔을 가지고 있었던 환아들로서 기존의 여러 보고[33-37]에서처럼 역류성 신병증의 신부전으로의 진행에 단백뇨가 주된 지표임을 보여주고 있다. 이런 단백뇨는 조직학적으로는 분절성 사구체 경화증(segmental glomerulosclerosis)의 존재와 밀접한 관련이 있음이 보고되어 있다[38, 39]. 즉 기존의 개념에 따르면, 반복적 요로감염에 의한 세뇨관-간질성 병변이 근위 세뇨관의 파괴와 사구체주위의 경화증(periglomerular fibrosis)을 초래하여 atubular glomeruli가 발생되고, 이러한 네프론 소실이 나머지 정상적인 사구체의 고혈압과 비대를 초래하여 이로 인해 사구체 모세혈관으로의 증가된 단백질의 유입은 점차적인 사구체 간질의 손상을 야기시켜 결국 사구체 경화증이 발생한다[38]. 따라서 역류성신병증을 가진 환아에서(방광요관 역류증이 소실된 후에도) 여전히 요중 microalbumin이 증가하는 경우라면 신부전으로 진행할 위험인자가 될 수도 있으리라 생각한다. 이런 가설을 확인하기 위해서는 역류성 신병증을 가진 많은 수의 환자들에 대한 장기간의 추적 검사가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목 적 : 방광요관 역류증이나 역류성 신병증을 가진 요로감염 환아에서 다양한 요단백(β_2 MG, microalbumin) 또는 효소(NAG)의 배설을 측정하여 방광요관 역류의 정도나 역류성 신병증을 예측할 수 있는 지표 및 방광요관 역류증의 소실에 따른 이들 지표의 변화를 알아보고자 하였다.

방 법 : 요로감염증으로 진단 받았던 환아 중 방광요관 역류와 신반흔이 없었던 환아는 I군(n=30), 방광요관 역류증만 있었던 환아는 II군(n=12), 신반흔 및 방광요관 역류증을 같이 가지고 있었던 환아는 III군(n=34)으로 분류하여 24시간 또는 12시간

소변에서 β_2 MG, microalbumin, NAG를 측정하였다. 방광요관 역류의 정도가 낮은군(reflux grade I, II, III)과 높은군(reflux grade IV, V)으로 분류하여 두 군에서의 요중 β_2 MG, microalbumin, NAG 값을 비교하였다. 방광요관 역류를 가진 46명의 환아 중 16명에서 방광요관 역류가 완전히 소실되었고, 방광요관 역류증이 소실될 때까지 매년 24시간 또는 12시간 소변검사, VCUG, DMSA renal scan을 시행하였다.

결 과 :

1) 24시간 또는 12시간 소변에서의 microalbumin과 NAG는 III군에서 I군과 비교하여 의미있게 증가되어 있었고(microalbumin : 27.7±26.0 mg/gCr vs 15.0±10.7 mg/gCr, $P<0.05$, NAG : 15.2±18.7 U/gCr vs 3.4±2.2 U/gCr, $P<0.05$). β_2 MG는 각 군간의 통계적으로 의미있는 차이가 없었다.

2) 방광요관 역류의 정도에 따라서는 높은군(grade IV, V)에서의 NAG값이 낮은군(grade I, II, III) 보다 의미있게 증가되어 있었다(26.8±27.1 U/gCr vs 7.6±3.8 U/gCr, $P<0.05$).

3) 방광요관 역류증의 소실에 따른 요단백 및 효소의 수치 변화에 있어서는 microalbumin과 NAG가 방광요관 역류증이 완전히 소실되었을 때 통계적으로 의미있게 감소하였다($P<0.05$).

결 론 : 소아 요로감염 환아에서 역류성 신병증의 존재 여부 및 추적 관찰에서의 방광요관 역류의 소실여부를 예측하는데 microalbumin과 NAG의 측정이 유용하며, 특히 NAG는 방광요관 역류의 심한 정도를 예측하는데 유용한 지표가 될 수 있으리라 사료된다.

참 고 문 헌

1) Hodson CJ, Edwards D. Chronic pyelonephritis and vesicoureteral reflux. Clin Radiol 1960;11:219-31.
2) Smellie JM, Normand IC. Bacteriuria, reflux and renal scarring. Arch Dis Child 1975;50:581-5.
3) Smellie J, Edwards D, Hunter N, Normand IC, Prescod N. Vesico-ureteric reflux and renal scarring. Kidney Int 1975; Suppl 4:65-72.
4) Olbing H. Vesico-uretero-renal reflux and the kidney. Pediatr Nephrol 1987;1:638-46.
5) Lerner GR, Fleischmann LE, Perlmutter AD. Reflux nephropathy. Pediatr Clin North Am 1987;34:747-70.
6) 정요한, 임인석, 김철하, 유병훈, 심태섭. 신장질환 환자에서 혈청 및 요중 N-acetyl-β-D-glucosaminidase의 임상적 분석. 소아과 1994;37:383-9.
7) Piscator M. Early detection of tubular dysfuction. Kidney Int 1991;Suppl 34:15-7.
8) Bell FG, Wilkin TJ, Atwell JD. Microproteinuria in children with vesicoureteric reflux. Br J Urol 1986;58:605-9.
9) Ginevri F, Mutti A, Ghiggeri GM, Alinovi R, Ciardi MR, Bergamaschi E, et al. Urinary excretion of brush border antigens and other proteins in children with vesico-ureteric reflux. Pediatr Nephrol 1992;6:30-2.
10) 김지홍, 김병길. 요로감염 환자에서 방광요관역류의 지표로서 무작위 추출뇨중 β_2-microglobulin의 의의. 대한소아신장학회지 1999;3:72-9.
11) Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tammine-Mobius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. Pediatr Radiol 1985;15:105-9.
12) Chantler C, Carter JE, Bewick M, Counahan R, Cameron JS, Ogg CS, et al. 10 years' experience with regular hemodialysis and renal transplantation. Arch Dis Child 1980;55: 435-45.
13) Salvatierra O Jr, Tanagho EA. Reflux as a cause of end stage kidney disease. A report of 32 cases. J Urol 1977; 117:441-3.
14) Arant BS Jr. Vesicoureteral reflux and renal injury. Am J Kidney Dis 1991;17:491-511.
15) Gill DG, Mendes de Costa B, Cameron JS, Joseph MC, Ogg CS, Chantler C. Analysis of 100 children with severe and persistent hypertension. Arch Dis Child 1976;51:951-6.
16) Najmaldin A, Burge DM, Atwell JD. Reflux nephropathy secondary to intrauterine vesicoureteric reflux. J Pediatr Surg 1990;25:387-90.
17) Smellie JM, Ransley PG, Normand IC, Prescod N, Edwards D. Development of new renal scars. A collaborative study. Br Med J 1985;290:1957-60.
18) Aperia A, Broberger O, Ericsson NO, Wikstad I. Effect of vesicoureteral reflux on renal function in children with recurrent urinary tract infections. Kidney Int 1976;9:418-23.
19) Weber MH, Verwiebe R. Alpha 1-microglobulin(protein HC) : features of a promising indicator of proximal tubular dysfuction. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1992;30:683-91.
20) Bernard AM, Vyskocil AA, Mahieu P, Lauwerys RR. Assessment of urinary retinol-binding protein as an index of proximal tubular injury. Clin Chem 1987;33:775-9.
21) Carr MC, Peters CA, Retik AB, Mandell J. Urinary levels of renal tubular enzyme N-acetyl-β-D-glucosaminidase in unilateral obstructive uropathy. J Urol 1994;151:442-5.
22) Wellwood JM, Ellis BG, Hall JM, Robinson DR, Thompson AE. Early warning of rejection? Br Med J 1973;2:261-5.
23) Costigan MG, Rustom R, Bone JM, Shenkin A. Origin and significance of urinary N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG) in renal patients with proteinuria. Clin Chim Acta 1996;255:133-44.
24) Kunin CM, Chesney RW, Craig WA, England AC, DeAngelis C. Enzymuria as a marker of renal injury and disease; studies of N-acetyl-β-D-glucosaminidase in the general papulation and in patients with renal disease. Pediatrics 1978;62:751-60.
25) Fredriksson A. Renal handling of β_2-microglobulin in experimental renal disease. Scand J Cli Lab Invest 1975;35: 591-600.
26) Schentag JJ, Sutfin TA, Plaut ME, Jusko WJ. Early detection of aminoglycoside nephrotoxicity with urinary β_2-microglobulin. J Med 1978;9:201-10.
27) Hesham A, Ibrahim ES, Mohamed EB. Evaluation of renal glomerular and tubular functional and structural integrity in neonates. Am J Med Sci 2002;324:261-6.
28) 성낙억, 김창렬, 신재훈, 이우길. 요로감염증에서 요 β_2-microglobulin의 임상적 의의. 소아과 1987;30:1014-9.
29) Assadi FK. Urinary beta2-microglobulin as a marker for

vesicoureteral reflux. Pediatr Nephrol 1996;10:642-4.
30) Carr MC, Peters CA, Retik AB, Mandell J. Urinayry levels of renal tubular enzyme N-Acetyl-β-D-glucosaminidase in relation to grade of vesicoureteral reflux. J Urol 1991;146:654-6.
31) Price RG. The role of NAG(N-acetyl-β-D-glucosaminidase) in the diagnosis of kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity. Clin Nephrol 1992;Suppl 1:14-9.
32) Huland H, Gonnermann D, Werner B, Possin U. A new test to predict reversibility of hydronephrotic atrophy after stable partial unilateral ureteral obstruction. J Urol 1988;140:1591-4.
33) Konda R, Sakai K, Ota S, Takeda A, Orikasa S. Followup study of renal fuctions in children with reflux nephropathy after resolution of vesicoureteral reflux. J Urol 1997;157:975-9.
34) el-Khatib MT, Becker GJ, Kincaid-Smith PS. Reflux nephropathy and primary vesicoureteric reflux in adults. Q J Med 1990;77:1241-53.
35) Bell FG, Wilkin TJ, Atwell JD. Microproteinuria in children with vesicoureteric reflux. Br J Urol 1986;58:605-9.
36) Rushton HG. Urinary tract infections in children : epidemiology, evaluation, and management. Pediatr Clin North Am 1997;44:1133-69.
37) Coppo R, Porcellini MG, Gianoglio B, Alessi D, Peruzzi L, Amore A, et al. Glomerular perm-selectivity to macromolecules in reflux nephropathy : microalbuminuria during acute hyperfiltration due to aminoacid infusion. Clin Nephrol 1993;40:299-307.
38) Becker GJ, Kincaid-Smith P. Reflux nephrophathy : the glomerular lesion and progression of renal failure. Pediatr Nephrol 1993;7:365-9.
39) Morita M, Yoshiara S, White RH, Raafat F. The glomerular changes in children with reflux nephropathy. J Pathol 1990;162:245-53.