

## 방광요관 역류증 환자의 단회뇨에서 요단백 및 효소 배설 측정

인제대학교 의과대학 상계백병원 소아청소년과

윤 정 립 · 구 자 욱

= Abstract =

### Urinary Protein and Enzyme Excretion of Spot Urine in Children with Vesicoureteral Reflux

Jung Rim Yoon, M.D. and Ja Wook Koo, M.D.

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

**Purpose :** The aim of this study was to evaluate the clinical usefulness of measurement of  $\beta_2$  microglobulin ( $\beta_2$  MG), N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG) of spot urine samples as indices of renal tubular damage and microalbumin of spot urine samples as a parameter of glomerular damage in children with vesicoureteral reflux (VUR) or renal defects.

**Methods :** We studied 91 children with previous UTI. The children were classified as 62 children without VUR and renal defects (group I), 10 children with VUR, without renal defects (group II), and 19 children with VUR and renal defects (group III). Patients having VUR were separated according to the degree of VUR (mild VUR: VUR grade I-III, severe VUR: VUR grade IV-V). Urinary excretion of  $\beta_2$  microglobulin ( $\beta_2$  MG), microalbumin, N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG), creatinine were measured in samples of morning urine specimens. Children with VUR or renal defects detected by voiding cystourethrography (VCUG) and DMSA renal scan were investigated.

**Results :** Microalbumin/Cr ratio of spot urine was significantly increased in group III compared group I ( $42.3 \pm 27.2$  mg/gCr vs  $25.2 \pm 10.9$  mg/gCr,  $P < 0.05$ ). NAG/Cr ratio of spot urine was significantly increased in group II compared group I ( $3.70 \pm 23.4$  mg/gCr vs  $18.7 \pm 12.7$  mg/gCr,  $P < 0.05$ ). There was no statistically significant difference of  $\beta_2$  MG/Cr ratio among three groups.

**Conclusion :** Urinary microalbumin excretion of morning urine sample may be a simple and reliable clinical indicators for early identification of renal damage in children with VUR and renal defects. Urinary microalbumin excretion may be useful marker to predict the the severity of VUR. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2009;13:56-62)

**Key Words :** Microalbumin, N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG),  $\beta_2$  microglobulin ( $\beta_2$  MG), Vesicoureteral reflux (VUR)

접수 : 2009년 3월 10일, 접수 : 2009년 3월 23일  
승인 : 2009년 4월 7일  
책임저자 : 구자욱, 서울특별시 노원구 상계7동 761-1  
인제대학교 상계백병원 소아청소년과  
Tel : 02)950-1079 Fax : 02)950-1079  
E-mail : koojw9@paik.ac.kr

서    론

방광요관 역류(vesicoureteral reflux, VUR)는 요  
로감염 환자의 약 1/3에서 발견되는 비교적 흔한 질환

환으로[1, 2] 반복되는 요로감염의 원인이 되며 역류성 신병증 및 신결손을 유발하여 만성 신부전증으로까지도 발전할 수 있다[3-6]. 따라서 방광요관 역류가 있는 환아는 주기적인 신기능의 평가를 통하여 신기능의 변화를 조기에 알아내는 것이 중요하며[7], 이러한 신기능 평가의 초기 지표로서 방사선학적 검사 및 여러 요단백과 효소들이 연구되고 있으며 임상에서 실제 이용되고 있다. 이 중 신세뇨관 효소인  $\alpha$ -glucosidase,  $\gamma$ -glutamyltransferase, N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG) 등[8-11]과  $\beta_2$  microglobulin ( $\beta_2$  MG),  $\alpha_1$ -microglobulin, microalbumin 등[6, 12]이 초기 신세뇨관 손상을 반영하는 지표로 널리 알려져 있다.

Gutteberg 등[13]은 방광요관 역류증 환아에서  $\beta_2$  microglobulin의 세뇨관 흡수가 줄어드는 것에 대하여 보고한 바 있으며, Carr 등[14]은 방광요관 역류 환아의 소변에서 NAG가 증가됨을 보고하였다. Basic 등[6]은 방광요관 역류 환아의 소변에서 microalbumin가 의미 있게 증가됨을 보고하였다. 국내에서도 방광요관 역류증에 관한 연구가 발표되고 있으나 대부분 방사선학적인 검사법을 이용하였으며, 위의 요단백 및 효소들을 이용한 연구는 드물었다 [15, 16]. Jung과 Koo [17]는 12시간 또는 24시간 소변에서 microalbumin,  $\beta_2$  MG 및 NAG 배설을 측정하여 방광요관 역류의 정도나 역류성 신병증과의 연관성에 대한 연구를 보고하였다.

이에 본 저자들은 방광요관 역류증이나 역류성 신병증을 가진 요로감염 환아에서, 비방사선학적 방법에 의한 다양한 요단백(microalbumin,  $\beta_2$  MG) 및 효소(NAG) 배설 측정을 통해 방광요관 역류 정도와의 연관성과 신손상 예측의 지표로서 의미가 있는지 알아보려고 하였다. 또한 Jung과 Koo [17]의 연구에서 시행한 12시간 또는 24시간 소변검사 방법은 환아나 보호자에게 번거로움과 많은 시간 소요의 불편함을 주고 부정확한 소변수집과 외래에서 시행하기 어려운 단점이 있었다. 이에 저자들은 아침 첫 소변을 이용한 요단백 및 효소 배설 측정이 방광요관 역

류를 가진 환아에서 신손상을 예측할 수 있는 지표로 유용한 지 알아보려고 본 연구를 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

2006년 1월부터 2008년 12월까지 요로감염증으로 진단 받았던 환아 236명 중 VCUG, DMSA 신스캔, 신초음파를 시행한 환아 91명을 대상으로 하였다. 이 중에서 VUR과 신결손(renal defect) 없이 요로감염 증만 있었던 환아는 I군(n=62), 신결손 없이 VUR만 있었던 환아는 II군(n=10), 신결손 및 VUR을 모두 가지고 있었던 환아는 III군(n=19)으로 분류하였다. 방광요관 역류 grade [18]에 따라 VUR Grade I, II, III은 역류의 정도가 낮은 군으로 VUR grade IV, V는 역류가 높은 군으로 임의로 분류하였다. 또한 요로감염증으로 진단 받았던 환아 236명 중 17명은 VUR 없이 신결손만 있었다.

### 2. 방 법

#### 1) 요로감염 진단

최초 소변 검사시 방광천자뇨로 배양검사를 시행한 경우 그람 음성 세균은 배양 균락수에 관계 없이 진단하고, 그람 양성 세균은  $10^3$  CFU/mL 이상시 진단하였다. 도뇨관 채뇨의 경우 단일 세균이  $10^5$  CFU/mL 이상시 진단하였다. 무균 채뇨백을 이용한 경우 증상이 있고 단일 세균이  $10^5$  CFU/mL 이상이면 요로 감염으로 진단하였다. 소변가리기가 가능한 소아에서는 청결 채취 중간뇨를 통해 증상이 있으면서  $10^5$  CFU/mL 이상이면 요로 감염으로 진단하였다.

#### 2) 소변채취 및 소변검사

위 91명의 대상자들은 소변 배양 검사를 통해 요로감염으로 진단되었으며, 추적 소변배양 검사 음성 확인 후 아침 첫 소변을 채취하여 요중 크레아티닌,

$\beta_2$  MG, microalbumin, NAG 활성도를 측정하였다. Microalbumin은 방사면역 측정법으로 ADIVA 분석 장치를 이용하였고, NAG 활성도는 비색법(colorimetric assay)을 이용하여 Hitachi 718 분석 장치로 측정하였다.  $\beta_2$  MG는 Eiken 시약을 사용하여 Latex immunoassay 분석장치(LX-2200)를 이용하였으며 측정범위 75-5,500 ng/mL로 측정치 75 ng/mL 미만의 값은 측정되지 않아 75 ng/mL로 표시하여 분석하였다. 이들 측정치는 요량에 따른 변수를 없앨 수 있도록 요중 크레아티닌치로 보정하여 각각 mg/gCr, U/gCr 으로 표시하였다.

### 3) VCUg 및 DMSA 신스캔

위 91명의 대상자들은 소변 배양 검사 음성 확인 후 빠른 시기에 VCUg를 시행하였으며, 방광요관 역류의 정도는 International reflux grading system in children이 정한 grade I에서 V까지의 분류법을 사

용하였다[18]. 양측 모두 방광요관 역류가 있는 경우 grade가 높은 쪽으로 분류하였다. 모든 환아에서 요로감염 급성기에 DMSA 신스캔을 시행하였으며, 신실질의 광자(photon) 결손 부위가 존재할 때 신결손(renal defect)이 있다고 정의하였다.

### 4) 통계 분석

통계 처리 및 분석은 SPSS 통계 분석 프로그램을 이용하였으며, 결과치는 평균치±표준편차(SD)로 표시하였다. 세 군간의 평균치 비교에는 one-way ANOVA test, 두 군간의 비교에는 unpaired t-test를 이용하였다. P값은 0.05 미만의 경우 유의한 것으로 간주하였다.

## 결 과

### 1. 연령 및 성별 분포

각 군간의 연령분포는 I군 0.6±0.5세, II군 0.4±0.4세, III군 1.6±1.6세였으며, 성비는 남:녀별 I군 45:17, II군 6:4, III군 12:7 이었다(Table 1).

### 2. 그룹 간 단회뇨 요단백 및 효소 (microalbumin, NAG, $\beta_2$ MG)값 비교

단회뇨에서 측정된 microalbumin의 각 군간의 평균값 비교에서, III군에서 42.3±27.2 mg/gCr으로 I군의 25.2±10.9 mg/gCr과 비교하여 의미 있게 증가하였다(P<0.05). 단회뇨에서의 NAG값도 II군 3.70

**Table 1.** Age and Sex Distribution of the Groups

	Group I* (n=62)	Group II† (n=10)	Group III‡ (n=19)
Age (years)	0.6±0.5	0.4±0.4	1.6±1.6
Sex (M:F)	45:17	6:4	12:7

Data are expressed as mean±SD

\*children with previous UTI without VUR and renal defects.

†children with VUR without evidence of renal defects.

‡children with VUR and renal defects

**Table 2.** Excretion of Microalbumin, NAG and  $\beta_2$  MG in Spot Urine

	Microalbumin (mg/gCr)	NAG (U/gCr)	$\beta_2$ MG (mg/gCr)
Group I <sup>†</sup> (n=62)	25.2±10.9	18.7±12.7	1.1±1.6
Group II <sup>‡</sup> (n=10)	30.7±13.1	37.0±23.4*	1.6±3.4
Group III <sup>§</sup> (n=19)	42.3±27.2*	25.9±16.1	0.8±0.0

Data are expressed as mean±SD

\*P<0.05 compared with Group I

†children with previous UTI without VUR and renal defect

‡children with VUR without evidence of renal defects

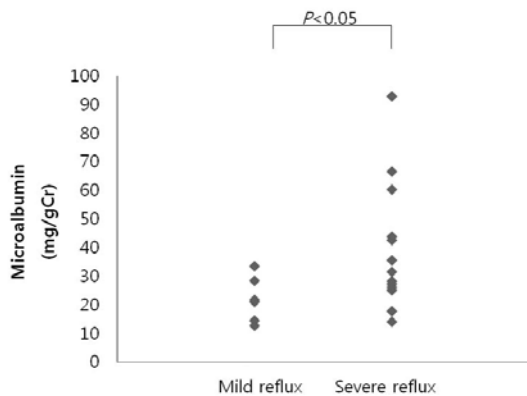
§children with VUR and renal defects

Abbreviations : NAG, N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase;  $\beta_2$  MG,  $\beta_2$  microglobulin

$\pm 23.4$  mg/gCr이 I군  $18.7 \pm 12.7$  mg/gCr과 비교하여 의미 있게 증가하였다( $P < 0.05$ ). 단회뇨  $\beta_2$  MG의 평균값의 세 군간의 비교에서는 통계학적인 유의성은 없었다(Table 2).

**3. 방광요관 역류 정도와 요단백 및 효소 값 비교**

방광요관 역류를 가진 환자 중 역류의 정도가 낮은 군(VUR grade I, II, III)과 높은 군 VUR grade IV, V)로 임의로 분류하였으며, 역류의 정도가 높은 군에서 microalbumin값이 낮은 군과 비교하여 통계학적으로 의미 있게 증가하였다( $P < 0.05$ , Fig. 1). NAG 와  $\beta_2$  MG의 평균값은 역류가 높은 군에서 낮은 군과 비교하여 상승하였으나 통계학적인 유의성은 없었다(Table 3).



**Fig. 1.** The relation of severity of vesicoureteral reflux on urinary microalbumin excretion.  
Mild reflux : VUR grade I, II, III  
Severe reflux : VUR grade IV, V

**고 찰**

방광요관 역류는 방광으로부터 요관과 신장으로 소변의 역류를 일으키는 질환으로, 최근 연구에 의하면 일반 소아에서 17.2% 정도로 높은 유병율을 보인다[2, 19]. 방광요관 역류는 신결손과 연관되어 역류성 신병증이나 만성 신질환으로 발전할 수 있으며 일부에서 말기 신질환으로 진행되기도 한다[20]. 방광요관 역류와 반복되는 요로감염은 신결손을 형성하고 이로 인해 신세뇨관 손상과 신기능 저하가 초래된다. 이미 신세뇨관 효소 NAG의 소변 내 증가가 방광요관 역류와 상관관계가 있으며[11, 14, 17, 21], 방광요관 역류를 가진 환자에서 사구체 손상의 지표로 microalbuminuria에 대한 보고도 있었다[6]. 최근에 역류성 신병증 환자에서 세뇨관 손상에 의한 혈중이나 소변에서의 TGF- $\beta$ 1 상승을 보고하였으며[22] 지속적인 관심의 대상이 되고 있다.

이 중 NAG는 근위 세뇨관 세포에 고농도로 존재하는 분자량 150,000 dalton의 리소솜 효소이다. 이것은 고분자량으로 인해 사구체를 통해 여과 되지 못하며 따라서 고농도로 뇨에서 존재한다는 것은 세뇨관 손상을 의미한다[23]. 또한 microalbumin은 근위 세뇨관의 상피세포에 의해 재흡수되며[24], 뇨 microalbumin의 증가는 세뇨관 상피세포의 손상을 의미한다. Basic 등[6]은 뇨 microalbumin의 측정은 방광요관 역류를 가진 환자에서 신사구체 기저막(glomerular basal membrane, GBM)의 과투과성의

**Table 3.** Urinary Levels of Microalbumin, NAG and  $\beta_2$  MG and Reflux severity

	Microalbumin (mg/gCr)	NAG (U/gCr)	$\beta_2$ MG (mg/gCr)
Mild reflux <sup>†</sup> (n=18)	23.4 $\pm$ 7.7	17.3 $\pm$ 10.8	0.5 $\pm$ 0.2
Severe reflux <sup>‡</sup> (n=11)	39.3 $\pm$ 22.1*	33.1 $\pm$ 15.7	1.7 $\pm$ 3.0

Data are expressed as mean $\pm$ SD

\* $P < 0.05$  compared with mild reflux

<sup>†</sup>VUR grade I, II, III

<sup>‡</sup>VUR grade IV, V

Abbreviations : NAG, N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase;  $\beta_2$  MG,  $\beta_2$  microglobulin

진단으로 유용하며 또한 역류성 신병증으로의 진행을 판단하는데 microalbuminuria의 측정이 유용하다고 보고하였다.  $\beta_2$  MG는 저분자량 단백질로 근위 세뇨관 세포에서 거의 재흡수 되므로 근위 세뇨관 기능 장애의 지표로서 이용되고 있다[15].

저자들도 본 연구에서 요로감염 환아를 대상으로 단회뇨의 microalbumin을 측정하여 사구체 기능을 평가하고자 하였고, NAG,  $\beta_2$  MG를 측정하여 세뇨관 손상여부를 평가하였다. 또한 기존에 시행되었던 12시간이나 24시간 뇨수집의 불편함 대신 아침 단회뇨로 검사를 시행하였다. Basic 등[6]은 방광요관 역류 환자의 세뇨관 손상의 지표로 단회뇨에서 microalbumin을 측정하였으며 역류가 높은 환아들에서 의미 있게 증가됨을 보고하였다. 국내에서는 12시간이나 24시간 소변검사를 통해 요단백 및 효소 배설에 대한 보고[17]가 있으나 단회뇨를 이용한 연구는 드물었다[15]. 이에 저자들은 단회뇨에서의 뇨단백 및 효소 배설을 측정하여 12시간이나 24시간 뇨수집 검사를 대신 할 수 있을지 연구하였다.

저자들의 연구에서 방광요관 역류가 있는 환아의 단회뇨에서 microalbumin 값이 상승되어 있었으나 신결손이 동반된 III군만이 통계학적으로 유의하였다. 방광요관 역류의 정도와의 비교에서도 역류가 높은 군에서 microalbumin 값이 낮은 군과 비교하여 상승되어 있었다. 방광요관 역류가 있는 영·유아에서 신결손이 주로 발생하며 역류의 정도가 신결손과 밀접한 관계가 있음이 이미 보고되었으며[25-28] 저자들은 신결손이 존재하는 환아들을 대상으로 방광요관 역류 존재 유무에 따른 신손상을 비교 하였다. 저자들의 연구에서 방광요관 역류 없이 신결손만 있는 환아 17명과 방광요관 역류와 신결손이 함께 있는 환아 19명의 단회뇨에서 요단백 및 효소를 비교한 결과 방광요관 역류와 신결손이 함께 있는 환아의 microalbumin 값( $42.0 \pm 4.0$  mg/gCr VS  $42.3 \pm 27.2$  mg/gCr)이 통계학적으로 의미 있게 증가 하였다 ( $P < 0.05$ ). 이는 방광요관 역류의 존재는 요로감염증 환아에서 신결손에 의한 신손상과 밀접한 관계가 있

음을 보여주는 결과로 생각된다. 따라서 단회뇨 microalbumin의 측정은 방광요관 역류와 신결손이 동반된 환아에서 신손상의 지표로 유용하며 또한 역류의 정도를 판단하는 지표로서 유용할 것으로 생각된다. 또한 기존의 12시간 또는 24시간 뇨수집을 통한 뇨검사와 비교하여 환아와 보호자의 불편함을 줄여주며 외래에서 간단하게 이용할 수 있는 장점으로 환자와 보호자의 외래 추적 관찰의 순응도 또한 상승 하리라 생각된다. 저자들은 방광요관 역류가 소실되고 나서 microalbumin 변화를 비교하고자 하였으나 추적기간이 짧아 충분한 자료수집이 되지 않아 비교 평가는 하지 못하였다.

Kim과 Kim[15]은 요로감염 환아에서 방광요관 역류의 지표로서 무작위 추출뇨의  $\beta_2$  MG 측정이 의미가 있다고 보고하였으나, 본 연구에서  $\beta_2$  MG는 방광요관 역류와의 상관관계에서 통계학적으로 의미 있게 증가하지 않았다. 이것은 본원에서  $\beta_2$  MG의 측정 시 이용되었던 Latex immunoassay 분석장치(LX-2200)의 측정범위가 75-5,500 ng/mL로 측정치 75미만의 값은 버려지고 75 ng/mL로 표시되는 문제점이 있었으며 이것이 정확한 값의  $\beta_2$  MG 비교에 장애가 되었을 것으로 보이며 추가적인 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

Miyakita와 Puri[23]는 역류가 높은 환아에서 세뇨관 손상의 지표로 NAG 측정이 의미가 있다고 보고하였다. 저자들의 연구에서는 단회뇨 NAG 측정 값이 신결손 없이 역류만 있는 환아에서 역류가 없는 환아와의 비교에서 의미 있게 증가하였으나 신결손과 함께 역류가 있는 환아에서는 통계학적 의미는 없었다. 이는 역류에 의한 신손상의 지표로 NAG 측정이 의미가 있다고 할 수 없을 것이다. Carr 등[14]이 요 NAG 배설이 역류의 정도가 높은 군에서 상승한다고 보고한 바 있으나 저자들의 결과에서는 역류가 높은 군과 낮은 군의 비교에서는 통계학적으로 의미가 없었다.

결론적으로, 본 연구에서 저자들은 방광요관 역류가 존재하는 요로감염증 환아에서 신결손이나 역류

성 신병증의 진행으로의 조기 지표로 단회뇨에서 microalbumin, NAG,  $\beta_2$  MG을 측정하여 비교 분석하였으며, 단회뇨에서 측정한 microalbumin을 크레아티닌으로 보정한 값은 방광요관 역류와 신결손을 가진 환아에서 신장기능 평가와 역류의 정도를 판단하는 지표로서 유용할 것으로 생각된다. 또한 24시간 요수집의 불편함을 덜 수 있을 것으로 생각되며 외래에서 간편하게 이용할 수 있는 장점으로 환자의 추적 관찰에 유용 할 것으로 생각된다.

## 요 약

**목적 :** 방광요관 역류증 환아의 단회뇨에서 요단백 및 효소(Microalbumin, NAG,  $\beta_2$  MG)의 배설을 측정하여 방광요관 역류의 정도나 신손상을 조기에 예측 할 수 있는 지표로 의미가 있는지 알아보고자 하였다.

**방법 :** 요로감염증으로 진단 받았던 91명의 환아 중 방광요관 역류와 신결손이 없었던 환아 I군(n=62), 신결손은 없이 방광요관 역류만 있었던 환아는 II군(n=10), 신결손 및 방광요관 역류증을 모두 가지고 있었던 환아는 III군(n=19)으로 분류하여 아침 첫 소변에서 microalbumin, NAG,  $\beta_2$  MG를 측정하여 평균값을 비교하였다. 방광요관 역류 grade에 따라 VUR Grade I, II, III은 역류의 정도가 낮은 군으로 VUR grade IV, V는 역류가 높은 군으로 분류하여 요중 Microalbumin, NAG,  $\beta_2$  MG값을 비교하였다.

**결과 :** 단회뇨에서 측정한 microalbumin 값은 역류와 신결손이 있는 군이 없는 군과 비교하여 의미 있게 증가되어 있었다(microalbumin:  $42.3 \pm 27.2$  mg/gCr VS  $25.2 \pm 10.9$  mg/gCr,  $P < 0.05$ ). 단회뇨  $\beta_2$  MG, NAG의 평균값의 각 군간의 비교에서는 통계학적인 유의성이 없었다. 방광요관 역류가 높은 군에서 낮은 군보다 microalbumin 측정치가 의미 있게 증가되었다( $23.4 \pm 7.7$  mg/gCr VS  $39.3 \pm 22.1$  mg/gCr,  $P < 0.05$ ).

**결론 :** 요로감염으로 진단받은 방광요관 역류증 환아에서 역류 정도와 역류성 신병증으로의 진행 여부를 예측하는 지표로 단회뇨의 microalbumin 측정이 유용하며, 외래에서 추적 관찰에 간편하게 이용할 수 있고 환아와 보호자의 순응도 상승에도 효과가 있을 것으로 기대된다.

## References

- 1) Sargent MA. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? *Pediatr Radiol* 2000; 30:587-93.
- 2) Brakeman P. Vesicoureteral reflux, reflux nephropathy, and end-stage renal disease. *Adv Urol* 2008;2008:1-7.
- 3) Bailey RR. Vesico-ureteric reflux and reflux nephropathy. *Kidney Int* 1993;42:80-5.
- 4) Hu P, Deng FM, Liang FX, Hu CM, Auerbach, Shapiro E et al. Ablation of uroplakin III gene results in small urothelial plaques, urothelial leakage, and vesicoureteral reflux. *J Cell Biol* 2000;151:961-72.
- 5) Barroso JR, Barroso D, Jacobino M, Vinhaes A, Macedo A, Srougi M. Etiology of urinary tract infection in scholar children. *Int Braz J Urol* 2003;29:450-4.
- 6) Basic J, Golubovic E, Miljkovic P, Bjelakovic G, Cvetkovic T, Mlosevic V. Microalbuminuria in Children with Vesicoureteral Reflux. *Ren Fail* 2008;30:639-43.
- 7) Obling H. Vesico-uretero-renal reflux and kidney. *Pediatr Nephrol* 1987;1:638-46.
- 8) Westhuyzen J, Zoltan HE, Reece G, Reith DM, Saltissi D, Morgan TJ. Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:543-51.
- 9) Price RG. The role of NAG (N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase) in the diagnosis of kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity. *Clin Nephrol* 1992;38(Suppl 1):14-9.
- 10) Tomlinson PA, Smellie JM, Prescod N, Dalton RN, Chantler C. Differential excretion of uri-

- nary proteins in children with vesicoureteric reflux and reflux nephropathy. *Pediatr Nephrol* 1994;8:21-5.
- 11) Skalova S. The diagnostic role of urinary N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG) activity in the detection of renal tubular impairment. *Acta Medica* 2005;48:75-80.
  - 12) Sakai K, Konda R, Orikasa S, Ota S, Kaneda T, Ikeda S, et al. Studies on reflux nephropathy-renal tubular and glomerular damage evaluated by various urinary indices. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1993;84:364-73.
  - 13) Gutteberg TJ, Strømme P, Saebø-Larsen J, Flaegstad T. Unilateral vesicoureteral reflux in children. study on urine specific gravity, osmolality, beta-2-microglobulin and lactoferrin. *Eur Urol* 1987;13:390-2.
  - 14) Carr MC, Peters CA, Retik AB, Mandell J. Urinary levels of renal tubular enzyme N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase in relation to grade of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1991;146:654-6.
  - 15) Kim JH, Kim PK. Significance of random urine  $\beta_2$  microglobulin as a maker for vesico-ureteral reflux in children with urinary tract infection. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 1999;3:72-9.
  - 16) Jeon SH, Lee KC, Yoo KH. Non-radiologic methods for predicting vesicoureteral reflux in childhood urinary tract infection. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 1997;1:38-45.
  - 17) Jung DA, Koo JW. Urinary excretion of various urinary proteins in children with vesicoureteral reflux. *Korean J Pediatr* 2003;46:977-82.
  - 18) Lebowitz RL, Olbling H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tammine-Mobius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *Pediatr Radiol* 1985;15:105-9.
  - 19) Lebowitz RL. The detection and characterization of vesicoureteral reflux in the child. *J Urol* 1992;148:1640-2.
  - 20) Caione P, Villa M, Capozza N, De Gennaro M, Rizzoni G. Predictive risk factors for chronic renal failure in primary high-grade vesicoureteric reflux. *BJU Int* 2004;93:1309-12.
  - 21) Williams MR, Jones D, Noe HN. Urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase as a screening technique for vesicoureteral reflux. *Urology* 1994;43:528-30.
  - 22) Zajaczkowska M, Bienias B, Borzecka H, Sikora P, Majewski M, Bojarska-Junak A. Serum TGF-beta1 level in children with reflux nephropathy. *Przegl Lek* 2006;63(Suppl 3):121-3.
  - 23) Miyakita H, Puri P. Urinary levels of N-acetyl-beta-glucosaminidase: a simple marker for predicting tubular damage in higher grades of vesicoureteric reflux. *Eur Urol* 1994;25:135-7.
  - 24) Brunskill NJ. Molecular interactions between albumin and proximal tubular cells. *Exp Nephrol* 1998;6:491-5.
  - 25) Nam HY, Shin JH, Lee JH, Choi EN, Park HW. Vesicoureteral reflux and renal scar. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2006;10:201-12.
  - 26) Smellie JM, Poulton A, Prescod NP. Retrospective study of children with renal scarring associated with reflux and urinary infection. *BMJ* 1994;308:1193-6.
  - 27) Goldman M, Bistrizter T, Horne T, Zoareft I, Aladjem M. The etiology of renal scars in infant with pyelonephritis and vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2000;14:385-8.
  - 28) Scherz HC, Downs TM, Caesar R. The selective use of dimercaptosuccinic acid renal scans in children with vesicoureteral reflux. *J Urol* 1994;152:628-31.