小児の上部尿路感染症に対する画像診断の議論： Bottom-Up Approach か， Top-Down Approach か？

金子 一成・木全 貴久・辻 章志

(受付日：平成 28 年 10 月 2 日 採用日：平成 28 年 10 月 12 日)

要 旨

上部尿路感染症(urinary tract infection: UTI)を起こした乳幼児の管理目標は，UTI の反復と腎瘢痕形成，および慢性腎不全への進行の予防である。近年，上部 UTI を起こした乳幼児に対するスクリーニング方法について，Bottom-Up Approach(BUA)と Top-Down Approach(TDA)と呼ばれるアルゴリズムが提唱されている。BUA は上部 UTI を起こした乳幼児に排尿時膀胱尿道造影(VCUG)を行って膀胱尿管逆流(VUR)を発見しようとするものである。一方，TDA は上部 UTI を起こした乳幼児全例に，急性期に^{99m}Tc-DMSA 腎シンチグラフィーを実施し，異常を認めた場合のみ VCUG で VUR を検索するという方法である。いずれにも一長一短があるが，わが国の現状では BUA が現実的である。

近年は BUA や TDA に MR 尿路造影を併用したり，各種バイオマーカー(急性期の血中プロカルシトニンや回復期の尿中 NGAL やアンジオテンシノーゲン)を利用して腎瘢痕の有無を非侵襲的に診断する試みが増えている。また上部 UTI のリスク因子としての排尿排便異常(BBD)も忘れてはならない。

序 言

尿路感染症(urinary tract infection: UTI)は腎から尿道にいたる尿路系で発生する感染症の総称であり，小児，特に乳幼児ではよく見られる疾患で，発熱原因が不明の乳児の約 5% が UTI に罹患している¹⁾。乳幼児期の UTI は

菌血症をきたしやすく，新生児期は約 30%，生後 1～3 か月の時期は約 20%，生後 3 か月以降の時期でも約 5% が合併する²⁾。UTI は感染部位によって上部 UTI，下部 UTI，無症候性細菌尿の 3 つに大別する³⁾⁴⁾。そして急性腎盂腎炎，急性巣状細菌性腎炎，腎膿瘍など腎実質に炎症が生じるものを上部 UTI と分類する。上部 UTI は臨床所見として発熱，CRP(C-reactive protein)の上昇を認め，腎実質障害をきたす可能性がある⁵⁾。一方，膀胱炎，尿道炎，前立腺炎など膀胱あるいは尿道に局限した感染症を下部 UTI と呼ぶ。下部 UTI は，発熱を認めることは少なく，腎実質障害もきたさない。上部 UTI を起こした乳幼児の治療・管理の目標は，上部 UTI の反復と腎瘢痕形成，およびそれによる慢性腎不全への進行予防である。近年，上部 UTI を起こした乳幼児に対する画像診断のアルゴリズムについて，議論がある⁶⁾⁷⁾。

そこで本稿では，代表的な 2 つのアルゴリズムの利点と欠点を紹介した後に，今後の展望を述べる。なお多くの英文論文では有熱性 UTI や急性腎盂腎炎という病名を用いることも多いが，本論文中ではすべて上部 UTI として紹介する。

1. 上部尿路感染症の小児に対する画像診断の 選択をめぐる議論

1930 年代から 1960 年代にかけての多くの臨床研究で，上部 UTI の乳幼児の 30～40% に膀胱尿管逆流(vesicoureteral reflux: VUR)を合併すること⁸⁾⁹⁾，VUR が存在する症例は上部 UTI を反復するリスクが高いこと¹⁰⁾，そして反復性の UTI を起こした症例は腎瘢痕を形成しやすいこと²⁾，などが報告された。これらの事実に基づ

関西医科大学小児科学講座

連絡著者：〒573-1010 枚方市新町 2-5-1

関西医科大学小児科学講座 金子一成

E-mail: kanekok@hirakata.kmu.ac.jp

doi.org/10.3165/jjpn.rv.2016.0008

Key words: 尿路感染症 / 膀胱尿管逆流 / 排尿時膀胱尿道造影 / 腎瘢痕 / 排尿排便異常

図1 Bottom-Up Approach と Top-Down Approach (文献7より引用)

いて、小児のVURは発見し治療すべきであるとして1999年のAAP (American Academy of Pediatrics) のガイドラインでは、2か月から2歳までの上部UTI症例には初回であっても、全例にVURの標準的な画像診断法である排尿時膀胱尿道造影 (voiding cystourethrography: VCUG) と腎膀胱超音波検査 (Renal-bladder ultrasound: RUS) の実施を推奨した¹⁾。すなわち、「上部UTIを起こした乳幼児のうち、将来、腎瘢痕形成のリスクが高く管理すべき症例は、反復性上部UTIのリスクの高いVUR合併例である」というパラダイムである¹⁾⁶⁾⁷⁾。

しかし近年、この考え方に変化が見られている。たとえば2007年の英国の国立医療技術評価機構 (National Institute for Health and Clinical Excellence: NICE) のガイドライン (2007年, Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management. Clinical guideline, 2016年10月1日確認, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg54/>) やAAPの2011年のガイドライン²⁾では、初回の上部UTIを発症した乳幼児全例にVCUGを施行することを推奨していない。これはVURのある症例が必ずしも腎瘢痕を形成するわけではないこと、逆にVURを認めない症例でも腎瘢痕を形成することが少なからずあることが明らかとなってきたためである。むしろ上部UTIの急性期 (発熱からおよそ7日以内) に行ったDMSA腎シンチグラフィ (99mTc-dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy: DMSA) で異常所見 (アイソトープの集積不良像=強い局所炎症所見=腎実質障害) を認めた症例が、VURの有無

に関わらず、その後に腎瘢痕を形成するリスクが高い、という報告が相次いだ¹¹⁾⁻¹³⁾。その結果、2005年頃から「上部UTIを起こした乳幼児に対しては、まず急性期にDMSAを実施して異常を認めた場合のみ、VCUGでVURを検索する」というパラダイム、いわゆるTop-Down Approach (TDA) が登場した。この言葉に対比させるため、従来からのパラダイム、すなわちVURの検索に重点をおいて初回の上部UTI症例全例にVCUGを施行する方法をBottom-Up Approach (BUA) と呼ぶようになった (図1⁷⁾、表1)。

II. Bottom-Up Approach と Top-Down Approach の比較

Bottom-Up Approach と Top-Down Approach の妥当性を議論する際に最も重要な点は、反復性UTIが原因で腎不全になるリスクのある乳幼児をスクリーニングするための腎瘢痕の診断予測精度であるが、同時にその他の要因も総合的に検討する必要がある。以下にBUAとTDAの利点と欠点について述べるとともに、その要点を表2にまとめた。

1) 腎瘢痕の診断予測精度

前述のように、BUAは「上部UTIを起こした乳幼児のうち、VURを合併した症例が、反復性上部UTIと腎瘢痕形成のリスクが高く、その後も管理を要する症例である」というパラダイムである¹⁾⁶⁾⁷⁾。このパラダイムに従えば、VURの検索は必須であるので、上部UTIを起

表1 様々なガイドラインにおける画像診断法の推奨度

ガイドラインの名称, 提唱組織名 (カッコは発表年)	RUS の必要性	VCUG の必要性
BUA (1999) ¹⁾	全例に実施	全例に実施
TDA (2007) ¹³⁾	明記なし(多くは実施)	全例に DMSA を実施し, 異常所見のある場合に実施
NICE (2007) [@]	生後 6 か月未満は実施 生後 6 か月以降では非典型的 UTI* の場合に実施	RUS で異常所見のある場合, または非典型的 UTI* の場合に実施 リスクのある小児 [§] に対して実施
AAP (2011) ²⁾	実施	RUS で異常所見のある場合に実施
EAU/ESPU (2015) ³⁶⁾	実施	実施(DMSA で代用可)
日本小児泌尿器科学会 (2016) ³⁷⁾	実施	上部 UTI を再発した症例に実施(初発例にも実施を推奨)

1) 非典型的 UTI* : 重症感のある場合, 乏尿を認める場合, 腹部・膀胱腫瘍を認める場合, 血清クレアチニンが上昇している場合, 菌血症を合併している場合, 抗菌薬に対する反応が 48 時間以内に認められない場合, 病原体が大腸菌以外である場合

2) リスクのある小児[§] : RUS で尿管の拡張を認める場合, 乏尿を認める場合, 病原体が大腸菌以外である場合, VUR の家族歴がある場合

3) NICE (2007)[@] : National Institute for Health and Clinical Excellence ガイドライン, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg54/>

4) 略記 : RUS, Renal-bladder ultrasound; VCUG, voiding cystourethrography; BUA, Bottom-Up Approach; TDA, Top-Down Approach; DMSA, ^{99m}Tc-dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy; UTI, urinary tract infection; AAP, American Academy of Pediatrics; EAU/ESPU, European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology.

表2 Bottom-Up Approach と Top-Down Approach の利点と欠点

	利点	欠点
Bottom-Up Approach (VCUG を先に検査)	<ul style="list-style-type: none"> ・多くの施設で実施可能 ・VUR 以外の下部尿路の異常の診断も可能 ・静脈穿刺が不要 ・放射線被ばく量が相対的に少ない 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎瘢痕形成リスクのある症例をスクリーニングする方法としては偽陰性が多い ・腎瘢痕形成リスクのない症例(軽症 VUR など)も発見するため過剰診療となる可能性がある ・尿道カテーテル挿入の必要性
Top-Down Approach (DMSA を先に検査)	<ul style="list-style-type: none"> ・急性炎症性病変を検出するため, 腎瘢痕形成リスクのある症例を高い精度で診断可能 ・VUR のない症例や軽症 VUR の症例では VCUG 回避可能 	<ul style="list-style-type: none"> ・一部の施設でのみ実施可能 ・急性炎症性病変(アイソトープの集積不良像)の読影には経験が必要 ・静脈穿刺が必要 ・乳幼児では鎮静が必要 ・腎瘢痕形成リスクのある一部の VUR 症例を見逃す可能性 ・放射線被ばく量が多い ・経費がかかる

略記 : VCUG, voiding cystourethrography; DMSA, ^{99m}Tc-dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy; VUR, vesicoureteral reflux.

こした乳幼児全例に VCUG を実施すべきである, ということになる。具体的には 1999 年の AAP のガイドライン¹⁾ が推奨したように, 上部 UTI の乳幼児全例に VCUG と RUS を並行して行うことを BUA と呼んでいる(図 1⁷⁾, 表 1)。BUA の理論的背景としては, VUR を有する小児は, VUR を合併していない小児よりも, 上部 UTI

に罹患しやすいこと(リスク比 1.5), そして腎瘢痕を形成しやすいこと(リスク比 2.6)があげられる。さらに VUR のグレードが III 度以上の重症例ほど, 腎瘢痕を形成しやすい(リスク比 2.1)¹⁰⁾。しかし VUR は自然治癒傾向が強いこと(III~V 度の高度 VUR でも約 40% が改善ないし治癒する)¹⁴⁾, 乳幼児で腎瘢痕を形成した症例

の30～40%にはVURが存在しないこと¹⁵⁾¹⁶⁾、上部UTIを起こした乳幼児では30～40%にVURが存在する⁸⁾⁹⁾が、逆に言えば60%以上の症例にはVURが存在しないこと、そしてVCUGは患児にも親にもストレスが大きいと考えられること¹⁷⁾、などがBUAに対する主な批判である。こういった批判と同時にDMSAによる腎瘢痕形成の予測精度が高まるにつれ、TDAという考え方にパラダイムシフトが起こってきた⁶⁾⁷⁾。TDAは、「VURの有無よりも急性期の腎実質病変によってその後の腎瘢痕形成や腎機能予後が規定される。そしてDMSAは急性期の腎実質病変を現時点で最も鋭敏に検出できる」という理論的背景に基づいている。したがってTDAに従えば、「上部UTIを起こした乳幼児全例に、急性期(発熱後7日以内)にまずDMSAを実施して異常を認めた場合のみ、VCUGでVURの検索を行う」ことになる(図1⁷⁾、表1)。一般に急性期のDMSAによって上部UTIの乳幼児の50～80%に異常、すなわち急性局所性炎症所見が認められ、そのうち1/3から1/2の症例に腎瘢痕が形成される⁶⁾。RUSについてはBUAと同様、並行して行うことが多いが明確な規定はない⁷⁾。このパラダイムではVURが見逃されるリスクが必然的に高まるが、「DMSAで異常を認めないVURは軽度(I～II度)であり、そういった症例は腎瘢痕形成のリスクはない」というスタンスである^{13)18)～21)}。TDAを支持する代表的な論文によれば、急性期のDMSAの異常の有無によって臨床的に有意な(腎瘢痕形成のリスクのある)高度VURの95%を検出でき、腎瘢痕形成のリスクのない患児に対するVCUGを35%減らせるとしている²²⁾。このTDAの診断精度に関する批判は2つある。一つはBUAと同様、多くの患者に不要な検査を受けさせることになる点である。すなわち上部UTIの乳幼児のうち、20～50%の急性腎障害のない(急性期DMSAで異常のない)症例にDMSAをすることになること、さらに急性期DMSAで異常が認められた症例は3～6か月後の回復期に再度、DMSAで腎瘢痕形成を確認されるため、急性期DMSAで異常があっても腎瘢痕を形成しない約半数は無用なDMSAを受けることになる。したがって最新のコクランレビューでも「上部UTIの乳幼児に対する高度VURの発見を目的としたDMSAは、感度は高いが特異度が低い(感度93%、特異度44%)推奨できない」としている²³⁾。もう一つの批判は先天性の低形成腎や異形成腎と瘢痕化病変の鑑別がDMSAでは困難なことである⁷⁾。すなわち先天性の低形成腎や異形成腎の症例が急性期DMSAで偽陽性を呈し、過剰な管理を受ける可能

性がある。

2) 放射線被ばく量

かつてはVCUGにおける放射線被ばく量がDMSAのそれを上回ると考えられていた²⁴⁾。しかしVCUGの主な透視方法が連続透視からパルス透視になったため、現在ではDMSAの方がVCUGに比べて被ばく線量が多いと考えられている²⁵⁾²⁶⁾。Routhらの報告によれば、パルス透視によるVCUGでの平均被ばく線量が0.06 mSvであるのに対してDMSAでは平均0.72 mSvと10倍以上の放射線量となる²⁶⁾。一般に成人では放射線被ばく線量が1 mSv増えるごとに致死的ながんの発症率が1/20,000高まるが、成長期の小児ではそれ以上にリスクは高いと考えられている。上記のRouthらの報告では、VCUGを全対象に行うBUAでは患者10万人あたり0.8人が放射線被ばくによるがん罹患すると推測される一方、DMSAを全例に行うTDAではその値は10.1人にもなると推測している²⁶⁾。しかし同時に彼らは、「小児では、放射線被ばく以外の原因でがんを発症する生涯確率が10万人あたり42,000人にもものぼることから、BUAとTDAの被ばく線量が健康におよぼす影響は有意なものではない」とも述べている。

3) 医療経済的側面および侵襲性

上部UTIという日常疾患の乳幼児を対象とする画像検査である以上、医療経済的側面も重要である。米国からの報告によれば、上部UTIの乳幼児すべてにVCUGを行った場合、患者10万人あたりに要する費用は59,221,000ドル、同様にすべての患者にDMSAを行った場合、82,900,000ドル(いずれも2009年時点の経費)と、TDAの方がBUAよりも約1.4倍、医療費が高くなる²⁶⁾。

またBUAにせよTDAにせよ、患児も親もストレスにさらされる。すなわち被検者である患児は、物理的ストレス(VCUGでは尿道へのカテーテル挿入、DMSAでは静脈穿刺)を受ける一方、親も自身の子どもが物理的ストレスにさらされるという精神的ストレスを受ける。こういった患児と親のストレスについてBUAとTDAで比較した報告がある。それによれば、3～8歳の患児を対象に、表情のイラストを用いたペインスケールによるアンケートでDMSAを行うTDAでは10点満点(10点が痛みが最大)で平均2.99点、VCUGを行うBUAでは平均3.21点とBUAとTDAの間には有意差がなかったという。一方、親の不安状態を調査するアンケートでは、VCUGを受ける子どもの親のストレスがDMSAを受ける子どもの親のストレスよりも有意に大きかったという¹⁷⁾。

III. 今後の展望

上部 UTI の乳幼児に対する画像診断について、現在主に行われている VCUG と DMSA に関してはこれまで述べてきたように、様々な利点と欠点がある。そこで、最近、これらの方法によらずに腎瘢痕形成の診断やリスク因子のスクリーニングを行おうとする試みがなされている。

1) MR 尿路造影

1950 年代に日本に導入された X 線診断装置や核医学装置に比べて、1980 年代に臨床応用が実用化した MRI (magnetic resonance imaging) の歴史はきわめて浅いが、近年の技術的進歩に伴い様々な撮像法が可能となり、詳細な評価が可能となっている。MRI による腎尿路系の画像診断法としては、MR 尿路造影(MRU: magnetic resonance urography)が、侵襲なく尿路系を描出できる方法として広く用いられている。MRU は、放射線被ばくがないこと、造影剤を用いずに高分解能の画像を得ることができるため静脈穿刺が不要なことが利点である。ただ、検査時間が比較的に長いこと、年齢によっては鎮静の必要性がある。最近の報告によれば、DMSA では区別できない腎瘢痕病変と先天性の低形成腎や異形成腎の差異を MRU は明瞭に区別できるという²⁷⁾。その論文の著者らは結論として「MRU が将来、確実に上部 UTI の患者の評価や腎瘢痕の診断においてゴールドスタンダードになる」と述べている²⁷⁾。

2) 尿中バイオマーカー

近年、血液や尿といった比較的小さい侵襲で採取できる検体を用いて、腎瘢痕形成の予測や診断をしようという試みがなされている²⁸⁾⁻³⁰⁾。Leroy らは 18 の臨床研究から上部 UTI の 1,011 例をサンプリングしてメタアナリシスを行い、急性期に血中プロカルシトニンが 0.5 ng/ml 以上であった症例は感度 79%、特異度 50%でその後に腎瘢痕を形成することから、急性期の血中プロカルシトニン測定は腎瘢痕形成予測の有用なバイオマーカーであるとしている²⁹⁾。また Parmaksiz らは、近年注目されている様々な腎障害の尿中バイオマーカー、すなわち neutrophil-gelatinase-associated lipocalin (NGAL), kidney injury molecule-1 (KIM-1), および liver-type fatty-acid-binding protein (L-FABP) を測定した結果、NGAL が腎瘢痕形成症例において有意に高く、腎瘢痕の診断に有用であると報告している³⁰⁾。筆者らも上部 UTI の乳幼児 49 例を対象に、回復期に腎瘢痕を形成した 32 例と腎瘢痕を形成しなかった 17 例で、腎障害の尿中バイオマーカー

(尿蛋白、 β 2-ミクログロブリン、NAG、NGAL、L-FABP およびアンジオテンシノーゲン)を測定して比較検討した。その結果、尿中アンジオテンシノーゲンのみが腎瘢痕を形成した群において腎瘢痕を形成しなかった群よりも有意に高値で、腎瘢痕の重症度とも有意な相関を認めた²⁸⁾。

以上のように、上部 UTI を発症した乳幼児においては、血中プロカルシトニンや尿中の NGAL、アンジオテンシノーゲンといったバイオマーカーをモニターすることで、腎瘢痕形成リスクの高い症例をスクリーニングできる可能性がある。そうなれば腎瘢痕の診断のための回復期の DMSA の実施回数を減らすことが期待される。

3) 排尿排便異常 (BBD)

近年、小児泌尿器科領域では、上部 UTI と排尿排便異常 (bladder and bowel dysfunction: BBD) の関連が注目されている⁹⁾³¹⁾。BBD は臨床的に排尿異常 (遺尿、夜尿、頻尿、切迫排尿、切迫性尿失禁など) や排便異常 (遺糞、便秘) を呈する症候群で、排尿や排便に関する症状を問診表でスコア化して診断する³¹⁾³²⁾。最近の報告によれば BBD は反復性 UTI のリスクを高めるため、VUR のグレードや UTI の反復回数と並んで腎瘢痕形成に寄与する重要な因子であると考えられている⁷⁾³¹⁾³³⁾。実際、VUR が認められないにも関わらず、上部 UTI 後に腎瘢痕を形成した小児においては、しばしば BBD が合併している³⁴⁾。上部 UTI を起こした乳幼児を対象にした最近の報告では、VUR の合併の有無に関わらず、約半数例で BBD が認められたという³¹⁾。これは UTI の既往のない小児における BBD の有病率が約 20% であること³²⁾ を考慮すると明らかに高い合併率である。また BBD を合併した上部 UTI の既往のある乳幼児に対して、排尿習慣の改善 (定時排尿、二段排尿) や便秘のコントロール、あるいは薬物療法 (抗コリン薬や α アドレナリン阻害薬) を積極的に行うと、有意に反復性 UTI が減り、腎瘢痕形成のリスクが下がるという報告⁹⁾³⁵⁾ から BBD の存在が UTI や腎瘢痕形成に寄与していることは間違いない。したがって今後は VCUG や DMSA といった画像診断のみならず、問診によって BBD の有無を確認することも重要である。

結 論

近年、上部 UTI を発症した乳幼児に対する画像検査として BUA と TDA という 2 つのアルゴリズムが提唱されている。いずれのアプローチも一長一短があり、一方に軍配を上げるのは難しいが、わが国の現状では BUA

が現実的である。なぜなら上部 UTI の乳幼児は、わが国においては大多数が DMSA を実施できない二次医療施設(市民病院など)で診療されており、乳幼児の日常疾患の一つである上部 UTI の症例を全例、三次医療施設(大学病院や子ども病院)に紹介することは非現実的だからである。また回復期の DMSA を行う対象を可能なかぎり絞り込むために、MRU の併用や様々なバイオマーカーを併用することも有用である。そして画像検査や血液・尿検査のみならず、問診による BBD の確認も忘れてはならない。

「日本小児腎臓病学会の定める基準に基づく利益に関する開示事項はありません。」

文 献

- Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. *Pediatrics* 1999; 103: 843-852.
- Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Roberts KB: Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011; 128: 595-610.
- Hellström A, Hanson E, Hansson S, Hjälmås K, Jodal U: Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1991; 66: 232-234.
- Mårild S, Jodal U: Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age. *Acta Paediatr* 1998; 87: 549-552.
- 木全貴久, 辻 章志, 金子一成: 小児尿路感染症に関する最近の考え方. *日小児腎臓病会誌* 2014; 27: 105-116.
- Pohl HG, Belman AB: The "top-down" approach to the evaluation of children with febrile urinary tract infection. *Advances in Urology*. 2009; 783409. doi: 10.1155/2009/783409.
- Prasad MM, Cheng EY: Radiographic Evaluation of Children with Febrile Urinary Tract Infection: Bottom-Up, Top-Down, or None of the Above? *Adv Urol*. 2012; 2012: 8. doi: 10.1155/2012/716739.
- Peters CA: Vesicoureteral reflux: seeing the trees in the forest. *J Urol* 2010; 184: 8-9.
- Peters CA, Skoog SJ, Arant BS, Copp HL, Elder JS, Hudson RG, Khoury AE, Lorenzo AJ, Pohl HG, Shapiro E, Snodgrass WT, Diaz M: Summary of the AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. *J Urol* 2010; 184: 1134-1144.
- Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A: Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review. *Pediatrics* 2010; 126: 1084-1091.
- Hansson S, Dhamey M, Sigström O, Sixt R, Stokland E, Wennerström M, Jodal U: Dimercapto-succinic acid scintigraphy instead of voiding cystourethrography for infants with urinary tract infection. *J Urol* 2004; 172: 1071-1073; discussion 1073-1074.
- González E, Papazyan JP, Girardin E: Impact of vesicoureteral reflux on the size of renal lesions after an episode of acute pyelonephritis. *J Urol* 2005; 173: 571-574; discussion 574-575.
- Preda I, Jodal U, Sixt R, Stokland E, Hansson S: Normal dimercapto-succinic acid scintigraphy makes voiding cystourethrography unnecessary after urinary tract infection. *J Pediatr* 2007; 151: 581-584, 584.e1.
- Sjöström S, Sillén U, Jodal U, Sameby L, Sixt R, Stokland E: Predictive factors for resolution of congenital high grade vesicoureteral reflux in infants: results of univariate and multivariate analyses. *J Urol* 2010; 183: 1177-1184.
- Gleeson FV, Gordon I: Imaging in urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1282-1283.
- Wu HY, Shortliffe LD: Top-down approach for evaluation of urinary tract infection. *Urology* 2010; 75: 514-515.
- Telli O, Mermerkaya M, Hajiyev P, Aydogdu O, Afandiyev F, Suer E, Soygur T, Burgu B: Is top-down vs bottom-up radiological evaluation after febrile urinary tract infection really less stressful for the child and family? Challenging the dogma. *J Urol* 2015; 193: 958-962.
- Rushton HG, Majd M, Chandra R, Yim D: Evaluation of 99mtechnetium-dimercapto-succinic acid renal scans in experimental acute pyelonephritis in piglets. *J Urol* 1988; 140: 1169-1174.
- Tseng MH, Lin WJ, Lo WT, Wang SR, Chu ML, Wang CC: Does a normal DMSA obviate the performance of voiding cystourethrography in evaluation of young children after their first urinary tract infection? *J Pediatr* 2007; 150: 96-99.
- Hardy RD, Austin JC: DMSA renal scans and the top-down approach to urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 476-477.
- Tse NK, Yuen SL, Chiu MC, Lai WM, Tong PC: Imaging studies for first urinary tract infection in infants less than 6 months old: can they be more selective? *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1699-1703.
- Herz D, Merguerian P, McQuiston L, Danielson C, Gheen M, Brenfleck L: 5-year prospective results of dimercapto-succinic acid imaging in children with febrile urinary tract infection: proof that the top-down approach works. *J Urol* 2010; 184: 1703-1709.
- Shaikh N, Spingarn RB, Hum SW: Dimercapto-succinic acid scan or ultrasound in screening for vesicoureteral reflux among children with urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7: CD010657.
- Lim R: Vesicoureteral reflux and urinary tract infection: evolving practices and current controversies in pediatric imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192: 1197-1208.
- Ward VL, Strauss KJ, Barnewolt CE, Zurakowski D, Venkatakrishnan V, Fahey FH, Lebowitz RL, Taylor GA: Pediatric radiation exposure and effective dose reduction during voiding cystourethrography. *Radiology* 2008; 249: 1002-1009.
- Routh JC, Grant FD, Kokorowski PJ, Nelson CP, Fahey FH, Treves ST, Lee RS: Economic and radiation costs of initial imaging approaches after a child's first febrile urinary tract infection. *Clin Pediatr (Phila)* 2012; 5: 23-30.
- Grattan-Smith JD, Little SB, Jones RA: Evaluation of reflux nephropathy, pyelonephritis and renal dysplasia. *Pediatr Radiol* 2008; 38 Suppl 1: S83-105.
- Kitao T, Kimata T, Yamanouchi S, Kato S, Tsuji S, Kaneko K: Urinary Biomarkers for Screening for Renal Scarring in Children with Febrile Urinary Tract Infection: Pilot Study. *J Urol* 2015; 194: 766-771.
- Leroy S, Fernandez-Lopez A, Nikfar R, Romanello C, Bouissou F, Gervais A, Gurgoze MK, Bressan S, Smolkin V, Tuerlinckx D,

- Stefanidis CJ, Vaos G, Leblond P, Gungor F, Gendrel D, Chalumeau M: Association of procalcitonin with acute pyelonephritis and renal scars in pediatric UTI. *Pediatrics* 2013; 131: 870-879.
- 30) Parmaksız G, Noyan A, Dursun H, İnce E, Anarat R, Cengiz N: Role of new biomarkers for predicting renal scarring in vesicoureteral reflux: NGAL, KIM-1, and L-FABP. *Pediatr Nephrol* 2016; 31: 97-103.
- 31) Shaikh N, Hoberman A, Keren R, Gotman N, Docimo SG, Mathews R, Bhatnagar S, Ivanova A, Mattoo TK, Moxey-Mims M, Carpenter MA, Pohl HG, Greenfield S: Recurrent Urinary Tract Infections in Children With Bladder and Bowel Dysfunction. *Pediatrics* 2016; 137. doi: 10.1542/peds.2015-2982.
- 32) Shaikh N, Hoberman A, Wise B, Kurs-Lasky M, Kearney D, Naylor S, Haralam MA, Colborn DK, Docimo SG: Dysfunctional elimination syndrome: is it related to urinary tract infection or vesicoureteral reflux diagnosed early in life? *Pediatrics* 2003; 112: 1134-1137.
- 33) Naseer SR, Steinhardt GF: New renal scars in children with urinary tract infections, vesicoureteral reflux and voiding dysfunction: a prospective evaluation. *J Urol* 1997; 158: 566-568.
- 34) Koyle MA, Elder JS, Skoog SJ, Mattoo TK, Pohl HG, Reddy PP, Abidari JM, Snodgrass WT: Febrile urinary tract infection, vesicoureteral reflux, and renal scarring: current controversies in approach to evaluation. *Pediatr Surg Int* 2011; 27: 337-346.
- 35) Bulum B, Özçakar ZB, Kavaz A, Hüseyinova M, Ekim M, Yalçinkaya F: Lower urinary tract dysfunction is frequently seen in urinary tract infections in children and is often associated with reduced quality of life. *Acta Paediatr* 2014; 103: e454-458.
- 36) Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJ, Radmayr C, Tekgül S; European Association of Urology; European Society for Pediatric Urology: Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol* 2015; 67: 546-558.
- 37) 木全貴久. 小児膀胱尿管逆流 (VUR) 診療手引き 2016 IV. 診断. *日小児泌会誌* 2016; 25: 64-68.

Imaging studies for children with upper urinary tract infection: Bottom-Up Approach or Top-Down Approach?

Kazunari Kaneko, Takahisa Kimata, Shoji Tsuji

Department of Pediatrics, Kansai Medical University School of Medicine

With the diagnosis of upper UTI, a radiographic workup is needed to identify which patients are susceptible to renal damage. However, there is incomplete agreement as to whether the emphasis should be on the presence of scarring versus the presence of vesicoureteral reflux (VUR). Historically, the study most commonly used to detect high risk patients was a voiding cystourethrography (VCUG). Collectively, this is now referred to as the bottom-up approach. This method relies on VCUG to identify lower urinary tract abnormalities and VUR. Patients diagnosed with VUR may undergo a ^{99m}Tc -DMSA renal scan at a later date to assess scarring. Alternatively, the top-down approach targets the kidney with a ^{99m}Tc -DMSA renal scan to diagnose acute renal parenchymal involvement at the time of the upper UTI. Patients with photon defects are subsequently referred for a VCUG to assess VUR in addition to a late ^{99m}Tc -DMSA renal scan (6 months) to assess for permanent scarring. As each strategy carries advantages and disadvantages, it is difficult to declare the winner. Meanwhile, new approaches to diagnose renal scarring without invasive procedures, such as magnetic resonance urography or novel biomarkers are under investigation. They may help to clarify the interplay between VUR, renal scarring, and bladder and bowel dysfunction in the future.

Key words: urinary tract infection, vesicoureteral reflux, voiding cystourethrography, renal scar, bladder and bowel dysfunction