

ディベート10「小児 VUR 治療の最前線」

島 博基¹, 谷風 三郎², 杉多 良文³¹兵庫医科大学, ²あいち小児保健医療総合センター, ³兵庫県立こども病院

THE FRONT LINE ON THE THERAPY FOR VUR IN CHILDREN

Hiroki SHIMA¹, Saburo TANIKAZE² and Yoshifumi SUGITA²¹Hyogo College of Medicine, ²Aichi Children's Health and Medical Center,³Kobe Children's Hospital

The establishment of a guideline for the therapy of vesicoureteral reflux (VUR) by the American Urological Association (1997) was one of the most remarkable events in the field of pediatric urology. However, in the daily clinical setting we often have difficulty in deciding whether we should proceed to operate or take a watch and wait policy in patients with high grade VUR. In this debate the indication of surgery, alternative minimal invasive choice, and/or conservative therapy for VUR are discussed from clinical standpoints referring to various cases of VUR.

(Hinyokika Kiyo 51: 615-620, 2005)

Key words: VUR, Anti-reflux operation, Therapy

結 言

小児泌尿器科学分野の治療方針の中で、もっとも大きく変化したものの1つが、膀胱尿管逆流症 (VUR: vesicoureteral reflux) に対する治療法である。VURには逆流防止術が主流であったが、軽度 VUR の多くの自然治癒例の報告、また英国の Smellie らの VUR に対する予防的抗生物質の投与を含めた保存的治療の長期成績や逆流防止術の術後の長期成績が報告され比較されるようになり、事態は新たな展開を迎えた^{1,2)}。この結果 VUR の病態と予後に対する EBM (evidence based medicine) を集積し、無駄な逆流防止術をなくすために逆流防止術の適応について議論され、AUA (米国泌尿器科学会) の VUR に対するガイドラインが1997年に作成された³⁾ (Table 1, 2)。しかし、AUA (American Urological Association) の VUR 治療ガイドラインを参考にしても、手術に踏み切るか、経過観察にするかの判断を迷うときが日常診療の中で生じているのが現状である。今回はいくつかの典型的な VUR 症例を例に示し、各症例の治療方法の選択肢を外科的治療 (谷風三郎) と保存的治療 (杉多良文) の観点から論じる。

症 例

対象症例は下記の VUR 症例であり、大きく排尿自立後、排尿自立前、神経因性膀胱を伴う症例と3つのカテゴリーに分けている。

I. 排尿自立後の VUR 症例 (a 症例3歳, 両側 GIII, 腎瘢痕両側なし, 腎機能正常, b 症例5歳, 右側 GIII, 左側 GIV, 腎瘢痕左側にあり, 腎機能正

常, c 症例12歳, 両側 GII, 両側に腎瘢痕あり, 右側萎縮腎, 尿タンパク++, 腎機能軽度障害あり)

II. 排尿自立前の VUR 症例 (a 症例3カ月, 両側 GIV, 両側腎瘢痕なし, b 症例10カ月, 右 GIII, 左 GIV, 左側腎瘢痕あり, 腎機能障害左側中等度あり, c 症例1歳, 両側 GIII, 両側腎瘢痕なし, 腎機能正常)

III. 神経因性膀胱を伴った VUR 症例 (二部脊椎症例2歳, 両側 GIV, 高圧膀胱, 肉柱形成中等度, On CIC: Clean Intermittent Catheterization)

討 論 と 考 察

1. 外科的治療派 (谷風三郎)

[外科的治療に対する背景]

もともと小児の VUR は個人差が大きく, VUR の程度, 年齢, 腎への影響の有無, 尿路感染 (UTI: urinary tract infection) の頻度などを総合的に判断し, 症例に応じた治療方針をたてる必要がある。現在のところ一般的な概念として, 治療の目的は将来の腎機能障害をもたらす可能性のある, VUR による腎への影響を少なくすること, そのためには UTI を極力おこさないようにすることに重点がおかれている。また, VUR は年齢とともに軽減や消失が生じることが少なからずあり, UTI をおこすことなく, 自然消失を期待して長期にわたって少量の抗生剤を予防的に服用することが行われる。しかし, 長期に及ぶ抗生剤の服用に対して副作用などの面から拒否する家族もあり, さらに7~8歳を越えると自然消失の可能性がほとんどなくなることも一般的に知られている。さらに最近, 胎児や新生児における拡張尿路の超音波診断が一般的

Table 1. Treatment recommendations : boys and girls with primary vesicoureteral reflux and no renal scarring³

Clinical Presentation		Treatment					
		Initial (antibiotic prophylaxis or open surgical repair)			Followup (continued antibiotic prophylaxis, cystography, or open surgical repair*)		
Reflux Grade/Laterality	Pt. Age (yrs.)	Guideline	Preferred option	Reasonable alternative	Guideline [†]	Preferred Option [†]	No consensus [‡]
I-II/Unilat. or bilat.	Younger than 1	Antibiotic prophylaxis					Boys and girls
	1- 5	Antibiotic prophylaxis					Boys and girls
	6-10	Antibiotic prophylaxis					Boys and girls
III-IV/Unilat. or bilat.	Younger than 1	Antibiotic prophylaxis			Bilat. : surgery if persistent	Unilat. : surgery if persistent	
	1- 5	Unilat. : antibiotic prophylaxis	Bilat. : antibiotic prophylaxis			Surgery if persistent	
	6-10		Unilat. : antibiotic prophylaxis, Bilat : surgery	Bilat. : antibiotic prophylaxis		Surgery if persistent	
V/Unilat. or bilat.	Younger than 1		Antibiotic prophylaxis	Surgery	Surgery if persistent		
	1- 5		Bilat : surgery, Unilat. : antibiotic prophylaxis	Bilat. : antibiotic prophylaxis, Unilat. : surgery	Surgery if persistent		
	6-10	Surgery					

* For patients with persistent uncomplicated reflux after extended treatment with continuous antibiotic therapy. [†] See Duration of Reflux regarding the time that clinicians should wait before recommending surgery. [‡] No consensus was reached regarding the role of continued antibiotic prophylaxis, cystography or surgery.

Table 2. Treatment recommendations : boys and girls with primary vesicoureteral reflux and with renal scarring³

Clinical Presentation		Treatment					
		Initial (antibiotic prophylaxis or open surgical repair)			Followup (continued antibiotic prophylaxis, cystography, or open surgical repair*)		
Reflux Grade/Laterality	Pt. Age (yrs.)	Guideline	Preferred option	Reasonable alternative	Guideline [†]	Preferred Option [†]	No consensus [‡]
I-II/Unilat. or bilat.	Younger than 1	Antibiotic prophylaxis					Boys and girls
	1-5	Antibiotic prophylaxis					Boys and girls
	6-10	Antibiotic prophylaxis					Boys and girls
III-IV/Unilat.	Younger than 1	Antibiotic prophylaxis			Girls : surgery if persistent	Boys : surgery if persistent	
	1-5	Antibiotic prophylaxis			Girls : surgery if persistent	Boys : surgery if persistent	
	6-10		Antibiotic prophylaxis		Surgery if persistent		
III-IV/Bilat.	Younger than 1	Antibiotic prophylaxis			Surgery if persistent		
	1-5		Antibiotic prophylaxis	Surgery	Surgery if persistent		
	6-10	Surgery					
V/Unilat. or bilat.	Younger than 1		Antibiotic prophylaxis	Surgery	Surgery if persistent		
	1-5	Bilat : surgery	Unilat : surgery			Surgery if persistent	
	6-10	Surgery					

* For patients with persistent uncomplicated reflux after extended treatment with continuous antibiotic therapy. [†] See Duration of Reflux regarding the time that clinicians should wait before recommending surgery. [‡] No consensus was reached regarding the role of continued antibiotic prophylaxis, cystography or surgery.

となり新生児期や乳児早期に UTI をおこす以前にスクリーニング検査で VUR が発見されるようになり、症例によっては UTI に起因しない腎瘢痕が認められ、先に述べた一般的概念に包括されない事実も考慮に入れる必要がある。このような現状において外科医の視点からあらためて手術適応をみなおす立場で小児 VUR に対する治療戦略について述べる。

[手術適応]

現在多くの小児泌尿器科医が手術対象としているのは International Grading (以下 G)-V 度、特に逆流性巨大尿管を呈する VUR 症例、明らかな腎瘢痕を認める VUR 症例、UTI がコントロールできない VUR 症例、学童期に達した VUR 症例などがあげられる。これらと治療ガイドラインと対比させると、ガイドラインでは 6 歳以上で腎瘢痕のない G-V、腎瘢痕のある 6 歳以上の両側 G-III, G-IV, 1~5 歳の両側 G-V, 両側、片側を問わず腎瘢痕のある 6 歳以上の G-V が手術の対象とされている。しかし、腎瘢痕の有無にかかわらず 1 歳以下の G-V, 年齢にかかわらず G-III 以上の先に記載した手術対象症例以外では程度の強いものでも手術はオプションとして、または経過観察で消失しなければ手術もというニュアンスで記載されている。またガイドラインでは VUR の自然消失率を G 別にみたグラフが記載されており、それによると両側 G-IV や両側 G-III の 6 歳以上では 5 年の経過で自然消失率はわずかに 10% 程度に過ぎず、一側 G-IV や G-III の 1~2 歳でも 5 年経過で自然消失は約半数に過ぎない。これらの経過観察を必要とする多くの症例では UTI を予防する目的で抗生剤の投薬を長期間にわたって続けられ、小児には侵襲の大きい膀胱尿道造影や DMSA などの核医学検査を定期的に繰り返すことが求められる。また、現時点では UTI と腎瘢痕との因果関係が明確になっているわけではなく、将来の腎瘢痕を確実に予測することも困難である。さらに最終的には腎瘢痕がなく、またあっても軽度で、抗生剤の予防的投与を中止できたとしてもかなりの確率で VUR が一生残存することとなり、女性であれば妊娠、出産時の UTI にかかりやすい時期が問題となり、男性ではいつ有熱性の UTI に罹患するかが予測できないことが問題となる。一方、手術する場合の利点、欠点を考えると、手術が成功すれば、UTI の減少、腎の温存、予防的な抗生剤投与の中止が可能となり、術後の膀胱尿道造影もきわめて限られたものとなる。欠点としては手術侵襲や手術合併症の可能性があることなどがあげられる。侵襲としては麻酔や手術に伴う疼痛、出血以外に小児では入院や術後の安静、術後の留置カテーテルの苦痛などがあげられる。手術合併症としては VUR の残存、吻合部閉塞の可能性があることなどが考えられる^{4,5)} いずれも手術に携わる

医師が手術手技に熟練すること、侵襲を軽減するために工夫を加えることが必要である。ある程度の合併症はやむを得ないとして、少なくとも再手術に至らない程度が求められる。

[手術法の選択]

基本的には尿管の一定距離を粘膜下に作成したトンネルの中を通すことで逆流を防止する粘膜下トンネル法が行われる。小児泌尿器科医の間では尿管を剥離し、剥離の際できる尿管裂孔を 1-2 針縫合縮小した上で、対側に向かって横方向に作成したトンネル内に尿管を通す Cohen 法がもっとも一般的である。あらたな尿管裂孔を頭側に作成し、剥離した尿管を膀胱外から新裂孔を通し、旧裂孔との間に粘膜下トンネルを作成し、尿管を通す Politano-Leadbetter 法は尿管の走行が生理的という利点があり一部では好んで行われている。ただ新裂孔の部分で屈曲や狭窄が生じ通過障害の可能性があるので要注意である⁶⁾。最近では膀胱を切開せず、膀胱外から尿管下端にアプローチし、尿管口まで授動し、膀胱外から膀胱粘膜が膨隆するまで筋層を切開し筋層で尿管を包み込むように縫合閉鎖する膀胱外アプローチも報告されている⁷⁾ この手術法では術後の出血もなく、留置カテーテルも一兩日内に抜去でき、早期に退院できるため患者への侵襲を少なくすることができる。内視鏡を利用した逆流防止術も試みられているがまだ一般的ではない。最近では膀胱鏡的に尿管口の周囲に膨隆剤を注入して、逆流を防止する方法が欧米を中心に行われており⁸⁾、根治的成功率は必ずしも手術に比して高くはないが、その侵襲度の低さから今後ますます多用されるものと思われる。また、患者家族にも受け入れ易い方法であるが⁹⁾、残念ながらわが国では認可されておらずまだ一般的に実施されていない。

[外科的治療のまとめ]

小児の VUR に対して手術を行い逆流を防止するか、自然消失を期待して予防的抗生剤を長期服用し、保存的に経過をみるかの判断はまだ結論のでない議論である。またどちらの方法をとるにしても腎の発達や腎機能の変化に有意差をみなかったという報告もあるが^{10,11)}、中等度以上の逆流では半数以上で自然消失が期待できないことや薬を服用し続ける煩雑さや定期的に繰り返す苦痛を伴う検査などを考慮すると、手術適応をしっかり決めて時期を失することなく手術を行うことが望ましい。術後合併症の可能性は常にあるが、技術をアップする努力と術後の苦痛を軽減する工夫を続けることが求められる。

[提示症例に対する方針]

現在小児 VUR の治療はアメリカ泌尿器科学会の提唱した VUR 治療ガイドラインに基づいて行われている。逆流の程度、腎瘢痕の有無、年齢など種々の条件

が複雑に絡まっており、日常診療では治療の選択に逡巡することも少なくない。今回設定されている（特）群では両側性の VUR であり、Ib, c の症例では年齢も高く自然消失は困難であり、また保存的に経過観察する場合は大きな苦痛を伴う VCUG (voiding cystourethrography) や RI (radioisotope) の検査が定期的に必要で、かつ予防投薬も必要となる。II 群では両側性で、程度の比較的強い VUR で性差はあるものの UTI に罹患しやすい年齢でもあり、腎瘢痕が今後進行する可能性が高い。III 群の症例では最近の CIC と抗コリン剤を中心にした排尿管理はかなり信頼性が高く、以前と比べ、手術成績も安定してきている。これらのことから I～III 群にあげられている症例では十分に手術の適応になり得るものと考ええる。また最近の傾向では手術時間も短く、術後の苦痛も軽微で入院期間も短くなっており、VUR の自然消失の可能性を予測することは不可能である現状では煩雑な経過観察より手術のほうが選択し易い。また今後内視鏡手術や尿管口周囲への膨隆剤注入法などが一般的になることも予想され保存的治療はかなり限られた症例に集約される。

2. 保存的治療（経過観察）派（杉多良文）

〔保存的治療の背景〕

19世紀後半に VUR が確認され、その後 VUR が尿管膀胱移行部の解剖学的異常が原因であることが判明し、1950年代から1960年代にかけて現在行われている各種の逆流防止術として Politano-Leadbetter 法、Cohen 法などが考案された^{12, 13)}。ほぼ同時期に尿路感染症に対して予防的抗菌薬治療が有効であること^{14, 15)}、自然消失する VUR 症例があることが判明したため^{16, 17)} VUR の児に対しては保存的治療、手術治療のどちらが適切なか治療法の選択に難渋するようになった。この問題を解決すべく、1980年代には、VUR に対する手術療法と保存的治療を比較する大規模な prospective study が行われた^{3, 18, 19)}。その結果腎瘢痕の形成に関しては保存的治療群、手術治療群ともに差を認めなかったが¹⁸⁾、尿路感染症の頻度が保存的治療群に多かったという結果が得られ¹⁹⁾。これらの知見と過去の VUR に関する文献を集積し、1997年 AUA のガイドラインが作成された³⁾。これには、VUR 症例を腎瘢痕の有無、VUR の grade、年齢、片側・両側性により分類し、分類されたおのこのグループについて、guideline（9人のパネルメンバーのうち8～9人が同意する治療）、preferred option（5～7人が同意する治療）、reasonable alternative（3～4人が同意する治療）、no consensus（2人以下が同意する治療）が示されている。しかし guideline として保存的治療あるいは手術治療が位置づけられているグループは少ない。また、腎瘢痕の有

無で症例のグループ分けされているが、腎瘢痕の程度や congenital reflux nephropathy に関する問題には言及されていないこと、VUR が消失しない場合いつまで保存的治療を続行するのかなどといった問題があり、実際のベッドサイドでは、医師と患者・家族による治療法の選択に苦慮することが少なくない。手術治療群と保存的治療群の比較で、腎瘢痕の形成に関して両者に差を認めなかったと前述したが、以前の報告では腎瘢痕の評価は IVP によって行われたため、DMSA 腎シンチグラフィーによる評価を行えば両者に差を認める可能性が考えられたが、Smellie らは、保存的治療と手術治療の10年間にわたる randomized controlled study の結果、やはり腎瘢痕や糸球体濾過率などに関して、両者に差は認めなかったと報告した¹¹⁾。

〔兵庫県立こども病院における VUR の自然消失〕

1979年12月から2003年8月に兵庫県立こども病院において、初期治療として保存的治療を選択した VUR 症例は229例で、うち自然消失したのは70例、breakthrough infection あるいは自然消失しないとの判断などの理由で手術を行ったのは100例であった。残り59例が現在も観察中（観察期間2年未満；29例、2年以上；30例）である。自然消失した症例のうち、3年以内の自然消失が grade II で27例中18例（67%）、grade III で28例中22例（79%）、grade IV で13例中10例（77%）に認められた（Table 3）。

〔VUR に対する保存的治療の今後の役割〕

VUR が消失するまで予防投薬は必要なのか、一定期間投与後に予防投薬を中止することは可能かといった問題が提起されており²⁰⁾、今後 prospective study による検討が必要と思われる。また、dysfunctional elimination syndrome²¹⁾ など VUR と関連が深いとされる排尿・排便に関する問題も念頭に入れながら、保存的治療を行う必要があると思われる。また、従来は手術治療としては開放手術の選択しかなかったが、内視鏡的注入療法や腹腔鏡手術なども開発され、特に唯一 FDA が認めた注入物質である Dextranomer/hyaluronic acid copolymer が出現後は⁸⁾、欧米では患者・家族が開放手術や保存的治療よりも内視鏡的治療を希

Table 3. Spontaneous disappearance of VUR

Period until VUR disappearance	VUR grade				
	I	II	III	IV	V
Less than 1 year		5	8	4	
1-2 years	1	9	12	3	1
2-3 years		4	2	3	
Over 3 years		9	6	3	
No. pts.	1	27	28	13	1

望するとの報告もあり⁹⁾, 今後本邦においても保険診療として内視鏡的治療が認められれば, 開放手術と保存的治療の選択ではなく, 保存的治療と内視鏡的治療あるいは開放手術と内視鏡的治療の選択をせまられることになると思われる。

[提示症例に対する方針]

現在保険診療上内視鏡的治療という選択がない本邦ではAUAのガイドラインに沿った治療を行うのが原則と思われる。保存的治療は, 今回提示された症例IIa, IIbでguideline, 症例Ia, Ib, IIcでpreferred optionとして位置づけられており, これらの症例に対しては自然消失の可能性が十分あるので抗菌薬の予防投与で経過観察するのが一般的と考える。症例Icは思春期症例であること, 蛋白尿 腎機能障害を既に有しており手術を行っても腎不全への進行は阻止できないと思われ, アンギオテンシン変換酵素阻害薬やアンギオテンシンII受容体拮抗薬を投与し, 経過観察するのが良いと考える。将来の腎移植の際に同時に手術を行うという考えもある。症例IIIについては幼児期症例であること, 二分脊椎に伴うVURに対する逆流防止術は成功率が約80%程度であること, 膀胱拡大術を同時に行う場合は尿路に消化管を用いることに起因する問題などの観点から抗コリン剤+CIC+抗菌薬の予防投与により, VURの消失または改善を期待するのが良いと思われる。

[結語]

泌尿器科疾患のない102名の子供にVCUGを行うとVURは生後2日目から6カ月まででは64.7%, 1歳で47.1%, 2歳で29.4%, 3歳で23.5%, 4歳で5.9%の割合で認められ, 5歳で0%になる²²⁾ このVURの頻度の高さの意味することはきわめて重要であり, ある意味ではVURは病気ではなく尿路の発達過程における自然現象の1つと考えてもおかしくない。この概念はきわめて重要であり, 腎盂腎炎のコントロールが可能で有る限り保存的に観察し, 自然治癒を期待するのが妥当な治療方針と思われる。

一般的には軽度から中等度 (grade I, II, III) は腎盂腎炎のコントロールが可能であるかぎり, 保存的に経過観察し, 自然治癒を期待する。腎盂腎炎を起こす場合は抗菌機序の異なる抗菌剤を2週間交代に眠前分1投与する。この投与方法にて3カ月尿路感染を起さなければ, 2週間に3日だけ抗菌剤を眠前投与する。この状態で尿路感染を起さなければ1カ月に3~5日だけ抗菌剤を3日間眠前投与する。また裸の交換頻度を倍にさせる。また排便したあとは必ずシャワーで局所を洗い流すように指導する。3歳前後以降であれば外来にて超音波検査法による膀胱を見せながら, 排尿後に残尿があることを知らせ膀胱が空になるまで数分ごとに2-3回排尿する練習をさせ, 連続する抗菌剤投

与は行わない。しかし, 1カ月に1回の尿沈渣にて少数の白血球が時折見られる場合は1カ月に数日間だけ抗菌剤を分2で投与する。なおVCUGにて下部尿路閉塞 (尿道狭窄, 後部尿道弁) があるときには内視鏡的尿道狭窄切開などを行い閉塞を解除する。このとき膀胱鏡にて膀胱三角部の発達の程度尿管口の位置と形態を観察する。尿管口の位置と腎奇形の間には相関関係があり, 尿管口が正常の位置より頭方あるいは尾方にずれるほど腎奇形が多い²³⁾ また神経因性膀胱の有無のために必ず患児の排尿を観察することが必要である。以上の注意, 処方を行っても腎盂腎炎が起こる場合は内視鏡下にコラーゲンなどを尿管口直下の粘膜内に注入し, 逆流を防ぐ^{8,9,24)} Grade IV, Vについては早期に逆流防止術 (手術成功率はほぼ100%に近い) を行うが, 腎瘢痕が核医学検査で認められない場合は経過観察とする。米国でのAUAのGuide lineではgrade IV, Vについても長期抗生物質の投与で経過観察しても予後は同じと指摘している³⁾。しかし膀胱や排便の機能不全を示す患児 (dysfunctional elimination syndromes) では逆流の自然寛解率が悪くbreak-through 尿路感染の機会が高いため出来るだけ早く逆流防止術を行う²¹⁾ なおgrade IV, Vでは早期に腎機能が悪化する逆流性腎症を鑑別するために定期的に超音波検査法にて腎の形態を観察する必要がある。逆流の残存の検査には一般的にはVCUGが標準的であるが, 現在では放射線を浴びない超音波造影剤を5 Fr 栄養カテーテルから経尿道的に膀胱に入れ超音波検査により逆流を証明できる²⁵⁾ また血圧とともに尿中のクレアチニンあたりのマイクロアルブミン, α_1 -マイクログロブリン, β_2 -マイクログロブリンを定期的に測定し, これらが正常範囲より徐々に上昇する傾向が見られたときには食事および投薬を含めて腎機能保護に努めなければならない。

文 献

- 1) Smellie JM, Prescod NP, Shaw PJ, et al.: Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10-41 years in 226 adults. *Pediatr Nephrol* **12**: 727-736, 1998
- 2) Skoog SJ, Belman AB and Majd M: A non-surgical approach to the management of primary vesicoureteral reflux. *J Urol* **138**: 941-946, 1987
- 3) Elder JS, Peters CA, Arant BS, et al.: Pediatric vesicoureteral reflux guidelines panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* **157**: 1846-1851, 1997
- 4) Hjalmas K, Tamminen-Mobius T, Seppanen J, et al.: Surgical results in the international reflux study in children (Europe). *J Urol* **148**: 1657-1661, 1992
- 5) Duckett JW, Walker RD and Weiss R: Surgical

- results: international reflux study in children-United States Branch. *J Urol* **148**: 1674-1675, 1992
- 6) Kramer SA: Vesicoureteral reflux. In: *Clinical Pediatric Urology*. Edited by Belman AB, King LR, Kramer SA, 4th ed, pp 749-810, Martin Dunitz, USA
- 7) David S, Kelly C and Poppas DP: Nerve sparing extravesical repair of bilateral vesicoureteral reflux: description of technique and evaluation of urinary retention. *J Urol* **172**: 1617-1620, 2004
- 8) Lackgren G, Stenberg A, Wahlin N, et al.: Long-term follow-up of children treated with dextranomer/hyaluronic acid copolymer for vesicoureteral reflux. *J Urol* **166**: 1887-1892, 2001
- 9) Capozza N, Lais A, Matarazzo E, et al.: Treatment of vesico-ureteric reflux: a new algorithm based on parental preference. *BJU Int* **92**: 285-288, 2003
- 10) Olbing H, Hirche H, Koskimies O, et al.: Renal growth in children with severe vesicoureteral reflux: 10-year prospective study of medical and surgical treatment. *Radiology* **216**: 731-737, 2000
- 11) Smellie J, Barratt TM, Chantler C, et al.: Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: a randomised trial. *Lancet* **357**: 1329-1333, 2001
- 12) Politano VA and Leadbetter WF: An operative technique for the correction of vesicoureteral reflux. *J Urol* **79**: 932-941, 1958
- 13) Cohen MH and Rotner MB: A new method to create a submucosal ureteral tunnel. *J Urol* **102**: 567-568, 1969
- 14) Lohr JA, Nunley DH, Howards SS, et al.: Prevention of recurrent urinary tract infections in girls. *Pediatrics* **59**: 562-565, 1977
- 15) Smellie JM, Katz G and Gruneberg RN: Controlled trial of prophylactic treatment in childhood urinary-tract infection. *Lancet* **22**: 175-178, 1978
- 16) King LR, Kazmi SO and Belman AB: Natural history of vesicoureteral reflux. outcome of a trial of nonoperative therapy. *Urol Clin North Am* **1**: 441-455, 1974
- 17) Edwards D, Normand IC, Prescod N, et al.: Disappearance of vesicoureteric reflux during long-term prophylaxis of urinary tract infection in children. *Br Med J* **30**: 285-288, 1977
- 18) Olbing H, Claesson I, Ebel KD, et al.: Renal scars and parenchymal thinning in children with vesicoureteral reflux: a 5-year report of the International Reflux Study in Children (European branch). *J Urol* **148**: 1653-1656, 1992
- 19) Jodal U, Koskimies O, Hanson E, et al.: Infection pattern in children with vesicoureteral reflux randomly allocated to operation or long-term antibacterial prophylaxis. the International Reflux Study in Children. *J Urol* **148**: 1650-1652, 1992
- 20) Thompson RH, Chen JJ, Pugach J, et al.: Cessation of prophylactic antibiotics for managing persistent vesicoureteral reflux. *J Urol* **166**: 1465-1469, 2001
- 21) Koff SA, Wagner TT and Jayanthi VR: The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. *J Urol* **160**: 1019-1022, 1998
- 22) Köllerman MW and Ludwig H: Über den vesicoureteralen Reflux beim normalen Kind im Säuglings- und Kleinkindalter. *Zeitschrift für Kinderheilkunde* **100**: 185-191, 1967
- 23) Mackie GG and Stephens FD: Duplex kidney: a correlation of renal dysplasia with position of the ureteral orifice. *J Urol* **114**: 274-280, 1978
- 24) Leonard MP, Canning DA, Peters CA, et al.: Endoscopic injection of glutaraldehyde cross-linked bovine dermal collagen for correction of vesicoureteral reflux. *J Urol* **145**: 115-119, 1991
- 25) Darge K, Zieger B, Rohrschneider W, et al.: Contrast-enhanced harmonic imaging for the diagnosis of vesicoureteral reflux in pediatric patients. *Am J Roentgenol* **177**: 1411-1415, 2001

(Received on May 13, 2005)

(Accepted on May 26, 2005)