

小兒泌尿道感染新觀念—— 從“由下而上”到“由上而下”的影像學檢查

馬偕兒童醫院 小兒腎臟科 張濱璿 蔡政道

小兒泌尿道感染是兒科臨床上相當常見的疾病，其臨床表現與成人不甚相同，最重要與最常見的表現為不明原因的發燒。在新生兒期，可能以延遲性黃疸、躁動不安、腹漲或嘔吐等表現；學齡前兒童發生生長遲緩、腹痛、腹瀉、頻尿等問題，均要考慮泌尿道感染，只有在較大年齡的兒童才會有與成人相似常見的解尿疼痛、腰痛等症狀，因而診斷上均需利用尿液常規檢查以及尿液細菌培養確認診斷。根據美國兒科醫學會目前最新的臨床指引，必須以尿液常規檢查發現有膿尿（在顯微鏡高倍視野下白血球數超過5顆，WBC>5/HPF）以及用尿管單導或恥骨上方穿刺所取得的尿液培養每毫升超過5萬個菌落數（>50,000 CFU/mL）兩者均成立，始能確定診斷¹。然而，臨床上並非所有泌尿道感染的孩童都會有尿液培養陽性的結果，尿液常規發現膿尿或陽性的培養結果也並非一定就是泌尿道感染。仍須以臨床表現、病史、實驗診斷數據、影像學檢查等綜合判斷確診。

泌尿道感染治療上觀念的改變

最近實證醫學顯示，只要細菌敏感性試驗顯示有效，選擇有效而可以達到適當腎實質濃度的抗生素，不管是以靜脈注射或口服的方式，都可以有效的治療，口服與靜脈注射的方式，在治療療效、退燒的時間、後續腎臟結疤的比例上，二者沒有明顯的差別。就發熱性泌尿道感染或急性腎盂腎炎治療的時間，總共應10-14天。臺灣目前的現況常在急性高燒時先以靜脈注射抗生素，待退燒或急性症狀過後，根據藥物敏感試驗選擇有效抗生素繼續口服治

療完成10-14天的療程。

泌尿道感染發生的機轉與膀胱輸尿管迴流症的角色

在影像學檢查上，傳統的觀念認為，兒童膀胱輸尿管迴流症（Vesicoureteral reflux，簡稱VUR）對於小兒泌尿道感染占有極重要之角色，有VUR的病人被認為極易導致泌尿道感染尤其是急性腎盂腎炎的發生，急性腎盂腎炎進一步造成腎結疤，且反覆的感染與腎結疤，最後造成慢性腎功能不全。所以過去小兒泌尿道感染影像學檢查的重點就在積極診斷並處理VUR，包括美國兒科醫學會強烈建議2個月至2歲大的孩童發生泌尿道感染時能儘早進行解尿期膀胱輸尿管攝影（VCUG）檢查²，並於發現VUR後給予預防性抗生素或進行輸尿管重植手術（Re-implantation）。此一儘早診斷VUR以避免進一步腎臟損傷的觀念，傳統上稱為由下而上的處理方法（Bottom-up Approach）。

然而，近年來因為實證醫學的發達，使兒科醫師對於小兒泌尿道感染有更進一步的認識，包括其發生機轉，以及急性腎盂腎炎（APN）與膀胱輸尿管迴流症（VUR）、腎結疤（Scar）、迴流性腎病變（Reflux nephropathy）、慢性腎功能不全（Chronic renal insufficiency）等的相互關係，均漸漸得以釐清，甚至發現過去的觀念和做法有可能是錯誤的。研究陸續發現發熱性的泌尿道感染（febrile UTI），只有大約30%的小朋友有VUR；然而VUR並不會增加泌尿道感染的機會³。泌尿道感染的發生因素，常常與宿主（病人）本身的因素（例如尿道口清潔、排尿

功能異常、免疫力、飲水多寡）以及細菌的致病特性有關；而若發生泌尿道感染時，較為高度的VUR可增加急性腎盂腎炎的機會，膀胱輸尿管迴流是泌尿道感染嚴重度的一個加重因子。也就是說，發生泌尿道感染時，有高度VUR的病人會增加細菌容易由下泌尿道上行至上泌尿道造成急性腎盂腎炎的機會⁴。

腎結疤與膀胱輸尿管迴流症、急性腎盂腎炎之關聯

近期研究發現，腎發育不良往往合併高度膀胱輸尿管迴流症、嚴重的水腎與輸尿管肥大、解尿功能異常等問題，因而合稱為「先天性腎臟與尿路異常（Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract, CAKUT）」⁵。先天性的腎結疤其實是一種腎發育不良或萎縮，這是胚胎時期的發育問題，並可能造成不可避免也無法預防的迴流性腎病變，使雙側的腎發育不良最後可能終至腎功能衰竭。這種腎發育不良可能與基因缺陷有關，往往發生於男童。自產前超音波所診斷出的迴流症病人可得知，高度的VUR中，大約三分之一有腎發育不良，且有超過一半的病人合併有解尿功能異常，這類腎損傷是日後造成三級以上慢性腎臟病的重要原因。

但另外有一類佔較多數的腎結疤是後天發生，與感染造成的急性腎盂腎炎後遺留下的疤痕有關，發生急性腎盂腎炎後約70%的病童會復原，另外30%則會形成後天的腎結疤，此類的結疤往往與發生腎盂腎炎的位置相同且通常範圍不大，很少造成慢性腎功能不全。泌尿道感染後形成慢性腎衰竭，往往是雙側、先天

性的腎結疤造成，但先天的腎結疤是無法預防的；急性腎盂腎炎後的後天腎結疤，程度上相對輕很多，極少造成慢性腎臟病。若能預防泌尿道感染再次發生或在發炎的早期就早期診斷治療，就可減少新疤痕組織的產生^{6,7}，因此早期診斷並預防新的腎結疤形成，成為小兒泌尿道感染的中心議題。

至於VUR的存在與否（一至四級），與腎結疤的形成之關聯性並無統計學上的意義；然而單獨檢視統計高度之VUR（第三至第五級）則明顯是腎結疤的危險因子之一：急性腎盂腎炎的孩童若合併高度的迴流，則日後腎結疤發生的可能性將顯著增加⁸。

小兒泌尿道感染的影像學檢查

由上可知，小兒泌尿道感染進行影像學檢查主要目的，一是為了診斷出各種腎結疤的危險因子，其次是預防泌尿道感染的復發並防止新的腎結疤形成，這包括透過影像學檢查診斷並檢查出急性腎盂腎炎的位置、高度的急性腎盂腎炎或尿路阻塞的解剖上異常、排尿功能障礙等。

先前1999年的美國兒科學會臨床指引，曾建議有發燒的泌尿道感染病童皆應接受超音波檢查以及解尿期膀胱尿道攝影（VCUG），並視情況做腎臟核子醫學掃描（DMSA）。但後續的研究由於發現VUR在泌尿道感染的角色，似乎不如過去我們以為的那麼重要，解尿期膀胱尿道攝影又因須放置導尿管的檢查侵入性而不易被病童及家屬所接受，因此例行性安排解尿期膀胱尿道攝影檢查的必要性遭到強烈質疑。許多專家質疑理由在於，VUR會增加急

性腎盂腎炎的發生，但輕度（第一或第二級）VUR既然是腎結疤的低危險群，且不會增加反覆泌尿道感染的機會，則偵測高度迴流才應是具有臨床意義的主要檢查目標。

由於DMSA仍是診斷急性腎盂腎炎最敏感之方式（敏感度sensitivity約89~94%），因此許多文獻開始建議，遇有泌尿道感染之病童，腎臟核子醫學掃描（DMSA）應優先進行，待確定有急性腎盂腎炎或腎結疤，再安排解尿期膀胱尿道攝影檢查以診斷高度VUR，這樣的方式可能可以減少約半數的膀胱尿道攝影需求，只是以此方式仍然有可能遺漏一些高度迴流的病童。

因此，馬偕兒童醫院小兒腎臟科，曾先就腎臟超音波、DMSA、VCUG的檢查建議，於2001至2004年間回溯性研究出生2個月至2歲大，首次有發燒泌尿道感染的病例共815人，其中699人完成腎臟超音波、DMSA、VCUG三項檢查（包含483男性與216女性）⁹。研究記錄分析檢查的所有異常發現，並計算這些個別的異常預測孩童高度VUR的勝算比（Odds ratios）。29.5%（206人）檢查出VUR，高度VUR之病童則佔17%（119人，其中三級66人、四級39人、五級：14人）。在上述699人中，超音波有392人（56.1%）顯示有異常，而DMSA異常佔288人（41.2%），超音波與DMSA至少任一有異常者有463人（66.2%）。

本研究顯示超音波檢查發現異常對高度迴流症的敏感度為67.2%。超音波的優點在於這是一個非侵入性、無輻射顧慮的檢查，可以清楚的呈現整個尿路系統的外觀，而使我們以

最簡便的方式，對整個尿路系統有一個概括的判斷。在超音波的異常發現中，以腎臟發育不良、間歇性水腎（忽大忽小）、以及輸尿管管徑擴大三種特徵可以較準確預測高度迴流症，更有4.3%的病人因為超音波的診斷異常而改變治療或處理的方式：例如嚴重的腎發炎、迴流症以外的尿路系統異常（雙套輸尿管、異位腎、馬蹄腎、輸尿管囊腫、結石等），這些都是長期預後的重要因素。雖然超音波對急性腎盂腎炎、腎結疤、膀胱輸尿管迴流的診斷率可能較差，但我們仍認為超音波檢查是必要的。

DMSA是診斷急性腎盂腎炎、腎結疤最準確的工具，已如前述，其用來評估泌尿道感染的角色上越來越被重視。在本研究中，DMSA發現有2.6%的病童為腎發育不良，這是最能準確預測高度迴流症的DMSA檢查結果，但這些病人不論是否有VUR，其實都需長期追蹤其預後。雖然DMSA有異常時診斷高度迴流症的機會增加，但正常的DMSA檢查也不能排除高度迴流症的可能性，研究顯示它對高度迴流症的敏感度僅有65.5%，因此僅以DMSA篩檢高度迴流症仍是不夠完美的。

然而，若合併判讀超音波或DMSA檢查結果，二者任一發現有異常結果，其篩檢高度迴流症的敏感度則可增加為83.2%，明顯優於僅採用任何單一檢查約略65%之敏感度，且兩檢查合併判斷之陰性預測值可高達91.5%。若以超音波或DMSA任一有異常結果後，再進行VCUG檢查的話，可使33.8%（468人）毋需做可能不必要的VCUG檢查。雖然如此一來，有20位高度迴流症（16位三級、4位四級迴流）

的孩童可能被遺漏，但經追蹤後，只有一位後來發生新的疤痕組織。因此研究結果認為，在第一次有發的泌尿道感染孩童中，超音波與腎臟核子醫學掃描應作為例行之檢查，當超音波或DMSA任一有異常發現時才需要做VCUG。

從由下而上到由上而下的處理方法 (Top-down approach)

以上的研究，與其他國外的研究結果概念類似，這從2004年一個瑞典的研究就開始提出，當時從回溯性研究認為若對每一個有發燒的泌尿道感染病童進行DMSA檢查，但僅就51% DMSA檢查結果異常的病童進行VCUG檢查，這其中大約有一半有VUR；另外49% DMSA正常的孩童，僅遺漏了19%的高度VUR，但這些病童最後只有一位發展成腎結疤，可是卻能減少49%不必要的VCUG檢查¹⁰。後來前瞻性的研究也發現，在所有VUR的病童中，高度VUR有96%其DMSA檢查為異常，輕度VUR有72%之DMSA檢查為異常，均佔多數，而DMSA檢查正常，似乎使VCUG成為不必要了¹¹。

而這樣的結果，漸漸的改變了兒童泌尿道感染後，影像學檢查的處理方式。過去認為透過每一個病人均進行VCUG檢查去積極發現下方的VUR，以避免後續上方腎病變或腎結疤的觀念，已被取而代之為先以超音波或DMSA發現上方腎臟的異常作為第一線的處理，再針對性地就這些DMSA異常病童安排VCUG檢查去尋找VUR。

但由於目前多數研究，仍屬於回溯性的研究，因而篩選的誤差可能造成並非完全正確

的結果，縱使研究的樣本數夠大，也無法保證完全排除誤差。此外，由於住院費用高昂的關係，美國對於泌尿道感染多不採取住院治療，因而影像學檢查尤其是DMSA十分不易進行，此與多採取住院治療的臺灣不同，因此VCUG檢查尚未達到完全被排除的階段¹²。

後續迄今的研究主題，除了仍為朝向超音波與DMSA在嬰幼兒診斷VUR的價值外，以針對由上而下處理方式前瞻性實證研究的主題，將會越來越多，以證明回溯性研究的正確性。馬偕小兒腎臟科團隊便就此進行前瞻性研究，針對220位年紀小於三個月、第一次發生發熱性泌尿道感染的新生兒，分別在入院治療三天內進行腎臟超音波檢查、五天內進行DMSA檢查以及於抗生素治療7至10天後進行VCUG，並探討各檢查結果間之關連性。若擬單獨以超音波或DMSA檢查之異常結果診斷高度之VUR，其敏感度僅各為76.9%及82.1%；但若採取以兩檢查任一（即超音波「或」DMSA）有異常結果判斷，對於高度VUR之預測敏感度則可高達94.3%¹³。

無論如何，透過由上而下的處理方式，以超音波及DMSA能夠篩選出高危險群的腎結疤，並進一步進行VCUG篩選出重度而需處理的高度VUR，以減少不必要的侵入性檢查，仍是主要的研究方向。而除影像學的檢查外，仍不能忘記的是應好好教育教導孩童父母認識疑似泌尿道感染的症狀，能夠早期診斷泌尿道感染並積極治療，才是防止腎結疤的重要原則。

參考文獻

1. American Academy of Pediatrics, 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.
2. American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Urinary Tract Infection, Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics* 1999; 103: 843-52.
 3. Jodal U, Smellie JM, Lax H, et al: Ten-year results of randomized treatment of children with severe vesicoureteral reflux. Final report of the International Reflux Study in Children. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 785-92.
 4. Gordon I, Barkovics M, Pindoria S, et al: Primary vesicoureteric reflux as a predictor of renal damage in children hospitalized with urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 739-44.
 5. John C, Pope IV, John W, et al: How they begin and how they end: classic and new theories for the development and deterioration of congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2018-28.
 6. Jahnukainen T, Chen M, Celsi G: Mechanisms of renal damage owing to infection. *Pediatric Nephrology* 2005; 20: 1043-53.
 7. Jakobsson B, Jacobson SH, Hjalmas K: Vesicoureteric reflux and other risk factors for renal damage: identification of high- and low-risk children. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 431: 31-9.
 8. Sanna-Cherchi S, Ravani P, Corbani V, et al: Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *KI* 2009, 76(5): 528-33.
 9. Lee MD, Lin CC, Huang FY, et al: Screening young children with a First Febrile Urinary Tract Infection for High-grade Vesicoureteral Reflux with Renal ultrasound scanning and technetium-99m-labeled dimercaptosuccinic Acid scanning. *J Pediatr* 2009; 154: 797-802.
 10. Hansson S, Dhamey M, Sigstrom O, et al: Dimercapto-succinic acid scintigraphy instead of voiding cystourethrography for infants with urinary tract infection. *J Urol* 2004; 172: 1071-4.
 11. Preda I, Jodal U, Sixt R, et al: Normal dimercaptosuccinic acid scintigraphy makes voiding cystourethrography unnecessary after urinary tract infection. *J Pediatr* 2007; 151: 581-4.
 12. Flynn JT: Don't stop performing voiding cystourethrography in young children after the initial febrile urinary tract infection—at least not yet. *J Pediatr* 2009; 155(5): 761.
 13. Tsai JD, Huang CT, Lin PY, et al: Screening high-grade vesicoureteral reflux in young infants with a febrile urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2012; 27(6): 955-63. 