尿量変化の影響を除外するための尿管筋電図誘導法

	土	田	正	義*
	菅	原	博	厚**
東北大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 矢野仙太郎教授)	桑	原	正	明***
	洪	谷	昌	良****
東北大学医学部麻酔科学教室	稲	垣	稔	*****

A TECHNIQUE FOR MONITORING URETERAL PERISTALSIS TO REMOVE THE EFFECT OF CHANGING URINE FLOW

Seigi Tsuchida, Hiroatsu Sugawara, Masaaki Kuwabara and
Yoshitaka Shibuya

Department of Urology, Tohoku University School of Medicine

(Director: Prof. S. Shishito)

Minoru Inagaki

Department of Anesthesiology, Tohoku University School of Medicine

(Director: Prof. K. Iwatsuki)

Nephrostomy was performed for the purpose of leading electrourterograms free from any influence of changes in the flow of urine. At the same time, the renal artery and vein were ligated, only the renal vein was ligated, or isoproterenol was injected when the renal vein alone had been ligated. Then electro u-reterograms were led and recorded. The results obtained are as follows.

1. When nephrostomy was performed, the influence of changes in the amount of urine could be excluded at the time of oliguria, but not at the time of polyuria.
2. When the renal artery and vein were ligated, the discharge interval of the action potential was extended.
3. When only the renal vein was ligated, the influence of ligation was hardly observed on the electro ureterogram.
4. When the renal vein alone was ligated and isoproterenol administered by the intra-arterial route, the action potential ceased transitionally.

結 言

尿管に対する薬剤の作用効果をみる場合、摘出尿管に対する *in vitro* の成績と生体における *in situ* の成績とでは必ずしも結果が一致せず、またそれぞれの実験結果でも異なる成績がでている。すなわち Lapides¹⁾, Kiil²⁾は、薬剤は尿管に何ら影響を及ぼさないと主張し

ているのに対し、Boyarsky & Labay³⁾, Kaplanら⁴⁾は明白な影響があつたと述べている。

このように類似した研究方法を取りながら研究者によつて異なる成績が発表されているのは、これまで採用されてきた尿管機能の検査法自体に種々検討を要する問題が含まれているからであろう。

現在主として行なわれている生体尿管の機能検査法は、尿管内圧を測定する *urometry* と尿管平滑筋の活動電位を測定する尿管筋電図法に大別されるが、前者は尿管蠕動によつて尿管腔内を送られる尿の圧変化を連続的な曲線として描記する方法であるから、尿流が無くなれ

* 助教授

** 助 手

*** 大学院生

**** 研究生

***** 現徳島大学医学部麻酔科学教室助教授

ば尿管内圧も明瞭な曲線として記録できなくなる。ところが薬剤はそれが生体内に投与された場合に腎機能に影響を与える性質を持つていれば、大なり小なり必然的に尿量を変化させることになる。したがって urometry で薬剤投与時の尿管機能の変化を観察しても、起きた変化は果して薬剤自体の尿管平滑筋に対する影響によるものか、それとも尿量の変化に附随して起つた2次的な結果なのか、厳密に区別できない場合が有り得るし、そこに批判の余地が生れて来る。

そこで尿量の影響を除外するために腎盂瘻術により尿流の変更をして urometry を行なう方法もあるが、前述のように尿量を極端に減少させた urometrogram には必ずしも信頼を置くことができないし、腎盂は尿管蠕動に重要な影響を及ぼす器官であるから、この部分に傷害を加えることは好ましくない。

一方、尿管筋電図法は urometry に比較して蠕動興奮の伝播速度、持続時間等提供する情報量が多く、すでに私ども⁵⁾が報告したように、盲尿管のように完全に無尿状態の尿管からも記録可能である。したがつてもし尿量の変化を除外した生体尿管筋電図の記録方法が成功するならば、生体内の尿管に対する薬剤の作用を正しく評価することが可能になる。

このような理由から、私どもは尿管内を送られる尿流の影響を除外した管内誘導尿管筋電図を記録するために種々工夫を加えてきたが、最近になつてある程度所期の目的に合致する方式を完成した。

そこで、本論文には、これまでの研究経過として、まず、腎瘻術を併用して誘導した尿管筋電図に及ぼす尿量変化の影響、腎動・静脈を結紮した場合、腎静脈のみを結紮した場合に起こる尿管筋電図の変化を述べて、尿量変化の影響を除外するには後者がもつともすぐれた方法であることを明らかにする。またその例証として尿量を変化させる薬剤の1つである isoproterenol を投与した際の尿管筋電図の変化も報告する。

実験対象および方法

実験対象には体重15—20kgの成犬15頭を使用し、ラポナル静注により麻酔深度を一定に維持した。

a. 尿管筋電図の記録

次の3種類の実験を一群5頭ずつ計15頭について行なつた。

腎瘻術施行群：左腰部切開により腎被膜の一部を露出して、F 7号尿管カテーテルを左腎被膜から腎杯内に刺入し、先端が腎盂内に達するようにした。そしてカテー

テルを実験台から下方に垂らし、腎盂内の尿はカテーテル先端から滴下するようにした。

次に膀胱を開き、左の尿管口から既報⁶⁾の U-Schlinge 型双極誘導々子を約10cm挿入するとともに、対照として右尿管口からも同じ導子を約10cm挿入し、所定の方法により尿管筋電図を記録した。尿量の測定は次のようにした。すなわち左右腎からの尿分泌量は同一であり、かつ左腎から分泌された尿は全部左腎瘻として挿入したカテーテルから流出するものと仮定し、カテーテルから滴下する尿量（尿滴12滴を1mlとして計算）を2倍して全体の尿量とした。

このようにして左尿管からは尿管内を流れる尿がほとんど無い状態の尿管筋電図、右尿管からは対照として尿流の影響下にある尿管筋電図が誘導されることになった。

腎動・静脈結紮群：左腎を露出してから腎動・静脈を結紮した。そして第1の方法と同様左尿管口より U-Schlinge 型双極誘導々子を10cm挿入、対照として右尿管口にも同じ導子を挿入した。なおこの場合の尿量は右尿管の U-Schlinge 型導子から滴下する尿滴数により測定した。

腎静脈結紮群：左腎を露出してから腎静脈のみを結紮し、その他は腎動・静脈結紮群と同じ方法により実験した。

b. 薬剤実験

isoproterenol の投与は腎静脈結紮群に対してのみ行なつた。すなわちあらかじめ F 5号のポリエチレンカテーテルを左股動脈から逆行性に腹部大動脈内に腎動脈分岐部より上方の高さまで挿入しておき、これを通じて生理的食塩水1mlに10 μ gを溶解した塩酸 isoproterenol 溶液を犬の体重kg当り1mlの割合で注入した。また isoproterenol 注入時には多少とも血圧の変動が予想されたから、日本光電製電気血圧計により右股動脈圧を測定し、多素子記録計に記録した。

実験成績

a. 腎瘻施行および腎血管結紮時における尿管筋電図

1) 腎瘻施行群

腎瘻として挿入したカテーテルから滴下する尿滴数が1～2滴/分（全体の尿量は0.2～0.3ml分となる）と極端に少ない場合、左右の尿管筋電図は、いずれもほぼ同一の波型と放電頻度を示した。

次に生理的食塩水の点滴静注を開始し、点滴速度を1分間12～14滴/分にすると、カテーテルより落下する尿

図1. 腎瘻を作った症例の尿管筋電図 (その1)

a. 非処置対照側 (右). b. 腎瘻施行側 (左)

尿量を 1.3ml 分に増加させると a の放電間隔は次第に短縮したが, b の放電間隔は一定であつた。

図2. 腎瘻を施行した症例の尿管筋電図 (その2)

a. 非処置対照側 (左) b. 腎瘻施行側 (右)

3 ml/分以上の強い利尿状態にすると, a のみならず b の放電間隔も短縮した。

滴数も次第に増加し, 点滴開始後3分間で5~8滴/分 (全体の尿量は 0.8~1.3ml 分となる) になつた. それに伴つて右尿管筋電図には変化が現われ, 放電間隔は次第に短縮した. しかし左尿管筋電図における放電間隔は一定であつた (図1).

次に点滴速度を増して3 ml/分以上とし, 強い利尿状態にすると, 腎瘻カテーテルからの滴数も著しく増加して15~20滴/分 (全体の尿量は 2.5~3.2ml/分となる) になつた. 尿管筋電図上の変化をみると, 右尿管筋電図では放電間隔が著しく短縮し, 左尿管筋電図でも同様に短縮した (図2).

すなわち以上の実験より尿量が 0.2~0.3 ml 分から3分間で 0.8~1.3ml/分程度まで増加する範囲内の変化であれば, 腎瘻施行側の尿管筋電図は尿量変化の影響をほとんど受けないが, 尿量の増加がそれ以上著しくなればやはりその影響を受けることが判明した.

2) 腎動・静脈結紮群

腎動・静脈結紮により, もちろん尿の分泌はただちに停止した. ここで尿管筋電図を記録すると, 振巾に著明な差はみられなかつたが, 放電間隔は術前より延長し, 一部不規則に出現するようになり, 症例によっては逆蠕動放電も観察された (図3).すなわち腎動・静脈結紮によつて尿量変化の影響は除外できるが, 血流減少の影響があることを知つた.

3) 腎静脈結紮群

腎静脈結紮により腎実質は硬度を増し, 暗赤色を呈し, 尿の分泌はやがて停止した. しかし腎静脈を結紮しても尿管筋電図にほとんど変化はみられなかつた (図4).すなわち上段 (a) が股動脈圧, 次の段 (b) が尿滴数, (c) が腎静脈結紮側の左尿管筋電図, (d) が対照非処置側の右尿管筋電図で放電間隔, 波形に左右差はほとんどないことが解る. 次に生理的食塩水静注により尿量を増加させると, 尿滴数の増加に従つて対照側尿管筋電図の放電間隔は短縮したが, 腎静脈結紮側尿

図3. 腎動静脈結紮時の尿管筋電図

血管結紮により放電間隔は著しく延長した(上段), また逆蠕動(↓)が出現する場合もあった(下段)

図4. 腎静脈結紮時の尿管筋電図.

a. 股動脈圧. b. 尿滴数. c. 腎静脈結紮側尿管筋電図. d. 対照側尿管筋電図.

c.d 何れにおいても活動電位はほぼ同一の放電間隔で出現している. 尿量0.83ml/分.

管筋電図には全く変化が起らなかった.

b. isoproterenol 動注時の尿管筋電図

以上の実験より, 腎静脈のみを結紮すれば, 結紮後も尿管活動電位放電はほとんど変化せず, かつ尿量変化の影響を受けないことが判明したので, isoproterenol 動注時の尿管筋電図を腎静脈結紮側(左)と非処置側(右)を比較することにした.

尿量を一定状態にしておいて isoproterenol の動脈内注入を行なうと次の変化が起つた(図5).すなわち血圧はやや下降し, 30秒後動注前の水準まで回復した. 一

方, 尿滴数は静注後直ちに停止し, 停止状態は約40秒~90秒継続した. その後次第に尿滴数は増加し, 数分後動注前の状態に回復した. 次に尿管筋電図上の変化として処理側, 非処理側いずれにおいても活動電位は静注後直ちに消失し, この状態は1~2分継続し, それから再び出現した. すなわち図6のように腎静脈結紮側では活動電位の放電間隔は最初30秒であったものが次第に短縮し, 動注後2~3分で図7のように術前値に回復した. ところが対照側では2相性の変化を示した. すなわち図6のようにまず尿滴下の開始とともに放電間隔は急速に

図5. isoproterenol 動注直後の尿管筋電図

isoproterenol 動注 (↑) により血圧 (a) は下降し, 尿滴 (b) は記録されなくなり, 活動電位 (c,d) は記録されなくなった。

図6. isoproterenol 動注80~140秒後の尿管筋電図

動注87秒後尿滴 (b) が出現し始めた。腎静脈結紮側 (c) の活動電位は約 113秒後出現した。対照側 (d) の活動電位は 108秒後出現し, 尿量の増加に応じて放電頻度は著しく短縮した。

図 7. isoproterenol 動注 150～210秒後の尿管筋電図

腎静脈結紮側（c）の活動電位は次第に短縮し注射前の状態に戻ったが、対照側の放電間隔は尿滴数の増加に応じて術前よりも短縮した。

図 8. isoproterenol 動注 220～270秒後の尿管筋電図

尿滴数が一旦増加後ふたたび減少し始めると対照側（d）の放電間隔は延長し始めた。しかし腎静脈結紮側（c）では一定であった。

短縮する傾向を示し、やがて図7のように尿滴数の増加につれ動注後2—3分ではむしろ術前値よりも短縮した。ところが図8のように尿滴数の減少とともにその後再び延長し始めた。そして尿滴数が術前値に復帰するにつれて、放電間隔もまた短縮して術前値に復帰し、腎静脈結紮側とはほぼ等しい値を示すようになった。

考 按

尿量変化が尿管蠕動に与える影響を除外する目的で3種類の実験を行ない尿管筋電図を記録したが、その有効性を検討しよう。

第1の腎瘻術により腎盂内に貯留した尿を体外に導いておいて尿管筋電図を誘導する方法では、乏尿状態でかつ尿量の変化の少ない場合には一定の放電頻度を示したが、尿量が著しく増加すると放電間隔は短縮の傾向を示し、このような方法では尿量の影響は除外できないことが判明した。

尿管蠕動に対して尿量の変化が重大な影響を示すことは広く認められている。木村⁷⁾は尿管筋電図による臨床例の観察で、乏尿・多尿状態にかかわらず、尿量が変化しないときは蠕動の pace は同じであり、尿量が急増するときのみ尿管蠕動が頻発し、尿量増加の pace が緩慢になったり、また例えば利尿をはかる以前の尿量に比較してはるかに多尿状態であつても、その状態からわずかに尿量が減少する傾向を示せば、放電間隔は延長することを明らかにした。

また私ども⁸⁾も同様に動物実験で尿量変化時における蠕動放電間隔を computer で解析し、単位時間当りの尿量変化が蠕動放電に対して重要な因子になることを明らかにした。したがって上述の方法では尿量が少なく、単位当りの尿量の変化が少ない間は、腎盂に分泌される尿流の影響を受けないかも知れない。しかし腎瘻として設置したカテーテルの尿の導く能力には限界があるため、尿量の増加が著しくて尿が腎盂に鬱滞し始める状態になれば、尿管筋電図上放電間隔に変化を生ずることになる。ゆえに尿量に変化を来すような薬剤を投与する際の尿管機能を monitor する方法として、この方法は適当ではない。

次に試みた腎動・静脈結紮による尿管筋電図の誘導法に関して、私ども⁹⁾は尿管蠕動に対して血流の影響がもつとも重要であることを強調しているが、腎動脈を結紮すると、大動脈から直接入る分枝、下腹動脈、上・下膀胱動脈の分枝によつて下部尿管は良く灌流されていても、腎盂と上部尿管に対する血流はある程度阻害される

恐れがある。したがって尿管筋電図上でもこの影響を受けて放電間隔はかなり不規則になり、一部逆蠕動もみられるようになって、対照例とはやや異なつた様相を呈することになった。

最後に試みたのは、腎静脈のみを結紮する方法であるが、この方法によつて尿の分泌は停止するが、腎動脈が温存されていれば、腎盂・上部尿管に対する血流の供給は相当程度保持されるものと思われ、所期の目的すなわち尿量の変化に影響されない尿管筋電図の誘導法としてほぼ満足できることが解つた。

そこで実際に腎静脈を結紮した尿管筋電図に及ぼす薬剤の影響をみるために isoproterenol を与えた場合の変化を検討してみよう。

isoproterenol 動脈内注射によつて尿の分泌が停止するとともに、腎静脈結紮側(左)、非処置側(右)ともに活動電位は停止した。しかしその後活動電位は左側では約2分後記録され、その後次第に放電間隔は短縮し、動注後数分で前値に回復した。これに対して非処置側では、動注後最初の活動電位が出現してから、尿分泌の増加につれて放電間隔が著しく短縮し、その後放電間隔はふたたび延長する傾向を示した。すなわちこの成績では isoproterenol は尿管蠕動に対して最初抑制し、その後促進の傾向を示すような印象を与えたが、この促進傾向は、前述したように、尿量の変化に応じた尿管蠕動の変化であつて、isoproterenol 自体の平滑筋に対する薬理作用ではなく、腎静脈結紮側尿管の反応の方が正しい反応態度と解すべきである。

以上のように、静脈結紮による管内尿管筋電図誘導法は尿量変化の影響を除外できる点で優れた方法である。本法は薬剤の生体内尿管機能に及ぼす影響を知るための1つの手段になるものと思われる。

結 論

尿流変化による影響を除外した尿管筋電図を誘導する目的で、腎瘻術を施行した場合、腎動静脈を結紮した場合、腎動脈のみを結紮し、かつこれに isoproterenol を注射した場合の尿管筋電図を誘導し、次の結果を得た。

1. 腎瘻術を行なうことにより、乏尿時には尿量変化の影響を除外できるが、多尿時にはその影響を除外できなかった。
2. 腎動・静脈を結紮すると、活動電位の放電間隔が延長した。
3. 腎静脈のみの結紮では筋電図上結紮による影響をほとんど受けなかつた。

4. 腎静脈のみ結紮した症例に isoproterenol の動脈内投与を行なうと、活動電位は一過性に停止し、その後次第に回復した。

御指導、御校閲下さった恩師矢戸教授に深く感謝する。

文 献

- 1) Lapides, J.: J. Urol., **59**, 501, 1948.
- 2) Kiil, F.: The Function of the Ureter and Renal Pelvis. Oslo Univ. Press, Oslo, 1957.
- 3) Boyarsky, S. & Labay, P.: Invest. Urol., **4**, 1, 1966.
- 4) Kaplan, N. Elkin, M. & Sharkey, J.: Invest. Urol., **5**, 468, 1968.
- 5) 土田正義, 杉田篤生, 渡辺昌美, 木村行雄, 染野敬, 菅原博厚: 日泌尿会誌, **56**, 562, 1965.
- 6) 土田正義, 木村行雄: 日泌尿会誌, **55**, 648, 1964.
- 7) 木村行雄: 日泌尿会誌, **57**, 851, 1966.
- 8) 土田正義: 日泌尿会誌, **60**, 313, 1969.
- 9) Tsuchida, S.: Some experimental & clinical aspects of the ureteral function. US-Japan Seminar "Clinical Application of smooth muscle electromyogram." Honolulu, 1968.

(1970年6月3日受付)