膀胱尿管逆流防止機構に関する一考察

東北大学医学部泌尿器科学教室 土 田 正 義*
(主任: 穴戸仙太郎教授)

THE MECHANISM OF VESICoureTERAL REFLUX

Seigi Tsuchida

Department of Urology, Tohoku University School of Medicine, Sendai

(Director: Prof. S. Shishito)

In order to study the pathogenesis of vesicoureteral reflux, and particularly to test the accuracy of Sampson's passive valve theory, several experiments were devised. From these experiments, and as demonstrated in a model bladder and ureter, it is concluded that the ureter remains closed except at the time of efflux.

The question of conditions of ureter pathology conducive to VUR is considered and illustrated schematically.

Experimental and clinical refluxes are classified and it is noted that prior to surgical intervention, the following must be considered: 1) Peristalsis of the ureter must be normal; and 2) The intraluminal portion of the ureter must be normal, i.e., free of inflammation, edema, or atrophy.

はじめに

膀胱尿管逆流 (vesicoureteral reflux, VUR) は膀胱尿が尿管に逆行性に侵入する異常状態をいうが、もし何らかの原因で VUR が存在すれば、一方では上行性腎盂腎炎の発生に関係し、他方では腎盂尿管内圧の上昇から腎不全に発展する危険性を持つている。したがって VUR 防止機構の解明は泌尿器科における重要な研究課題の一つとなつている。

VUR 防止機構に関しては、これまで多数の説が発表されてきたが、多くは尿管膀胱移行部に特殊な弁構造を想定し、尿が充満するとそれが閉鎖するような解剖学的構造を考えており、代表的なのは Sampson¹⁾ により取り上げられ現在もつとも広く支持されている passive flap valve 説である。

しかし尿管膀胱新吻合術の際に尿管を膀胱の他の場所に移植すれば、尿管と膀胱三角部の解剖学的関係は術前と全く変るはずなのに、必ずしも VUR が起る訳ではなく、この理由を passive flap valve 説で証明することは困難である。私どもはこのような疑問からまず本説の合理性を検討したところ、この説は必ずしも完全なものではないように思われた。

そこで私どもは VUR の問題を生理学的方面から追求した結果、正常な膀胱内尿管は膀胱が空虚であろうと充満しようとして本来内腔は閉じているもので、特別外部から受動的に閉鎖するような構造が無くとも VUR は防止できるだろうと考えるようになった。

以下その概要を報告する。

passive flap valve 説の追試

Sampson¹⁾, Gruber²⁾³⁾⁴⁾, Hutch⁵⁾ により体系づけられた passive flap valve 説の要点は次の通りである。すなわち Sampson は尿管膀胱部を組織学的に検索し、VUR 防止機構として膀胱壁を貫く尿管末端部の斜行性を第一に重視した。尿管が膀胱に侵入する部分は膀胱壁と固定し、尿管末端も膀胱三角部に斜めに固定しているが、壁内尿管は自由に動き得るもので、膀胱が充満すると斜走する膀胱内尿管は一層斜めに伸展圧迫されて閉鎖すると主張した。(なお同時に彼は膀胱空虚時には尿管腔は円形であるが、膀胱が充満拡張すれば尿管腔も扁平化することを観察し、膀胱内圧の上昇により尿管がこの強固な膀胱壁に押しつけられることも VUR 防止に役立つとしているが、この考えについては、膀胱内尿管のモデルの項で言及することにしてここでは触れない)。

そこで私どもは彼らのいう尿管斜行性の問題すなわち膀胱壁の拡張により尿管が伸展して内腔が閉鎖するかと

* 助教授

図1 a,b ガラス管に尿管の付いた膀胱片を覆せた所

1. 尿管の一部と膀胱片
2. ガラス管
3. 中央に穴を開けたプラスチック円板
4. プラスチック円板および膀胱片をガラス管に固定するための布片
5. ゴムストッパー

うかを本節で動物実験により確かめることにした。

実験には体重13kgの雑種成犬3頭を使用した。pentobarbital 静脈麻酔下開腹し、両側尿管を腎盂尿管移行部より約3—5 cm下方で切断後、残存尿管を付けて膀胱を摘出した。次に膀胱を開き、左尿管口をほぼ中心に、膀胱三角部の大部分が含まれるような直径2.5cm程度の円形膀胱片を作り、これを粘膜面を内側にして直径1.5cmの硝子管の一端に覆せ、周辺を絹糸で強く縛った(図1, a)。このようにしてから他端にゴムストッパーをはめ込み、このストッパーを通じてガラス管内に生理的食塩水を注入しながら管内圧を70mmHgまで上昇させると、膀胱壁は球形に拡張したが、生理的食塩水は尿管断端から漏れせず、VURは起こらぬことが解った。この結果だけを見ると膀胱壁が拡張するにつれて壁内尿管腔が伸展閉鎖し、VURを防止するというSampson¹⁾一派の考えが一見合理的なように思えなくもない。

果してその通りであろうか? Passive flap valve 説に従えば、管腔内に生理的食塩水を注入しても、膀胱壁が拡張しなければ壁内尿管も伸長しないから、管腔は閉鎖しないことになって VUR が発生するはずである。そこで次のような工夫を加えてみた。すなわち膀胱壁の伸展を防ぐため中央に約3 mmの穴のある直径1.5cm、厚さ1 mmのプラスチック円板を用意し、中央の穴から尿管断端を引出して先程の膀胱片の上にのせた。(図1. b)そしてこれを硝子管に固定するため、やはり尿管を通すだ

けの小穴を中央に開けた布地を円板の上に覆せ硝子筒にしつかりと縛り着けた。もし Sampson¹⁾ 一派の説が正しいとすれば、以上のようにしてから食塩水を注入して管内圧を高めると、膀胱壁はプラスチック円板に押えられるから拡張せず、そのために壁内尿管も伸長しないことになり、VURは発生するはずである。しかし実際には尿の漏出はみられず、彼らの考えだけでは説明し難いようである。

VUR 防止機構に関しては、passive flap valve 説以外にも解剖学的方面からは実に多くの研究が行なわれているが、いまだ完全に納得できるものはない。したがってこの問題に対しては生理学的方面からの検討が必要になつてくる。

膀胱外および膀胱内尿管の生理

私どもは以上のような考えから膀胱外尿管と膀胱内尿管の機能を尿管筋電図法と尿管内圧記録法を使つて調べてみた。この場合の検査対象になつたのは、VURのない成人男子尿管3例である。

図2 尿管口から5 cm上方で記録した正常人の尿管筋電図

振巾0.73mV、持続時間0.4秒の活動電位が放電間隔23.4秒で規則的に出現している。

表1 正常尿管内圧測定値

記録部位	尿管口よりの距離 (cm)	静止圧 (cmH ₂ O)	蠕動収縮波の間隔 (秒)	precontraction phase の最高圧 (cmH ₂ O)	contraction phase の最高圧 (cmH ₂ O)
膀胱外尿管	3.5	2—6	16—19	10—12	48
	3.0	"	"	"	33—50
膀胱内尿管	2.5	"	"	10—14	11—24
	2.0	"	"	9—12	
	1.0	"	"	"	
	0.5	"	"	"	

尿管筋電図の記録は私ども⁶⁾の考案したU型環状双極誘導電極を膀胱鏡により尿管内に挿入し、管腔内誘導法で単極誘導により行なつた。尿管内圧の測定(urometry)はKiil⁷⁾の方法により3 Fr.尿管カテーテルを尿管内の適当な位置に挿入して記録した。

まず尿管筋電図の成績を述べる。尿管口より2.5cm以上の高さの部分では膀胱外尿管のどの部位からも図2の

図3 正常人の尿管内圧曲線

膀胱外尿管で記録された収縮曲線は典型的な pre-contraction phase (前収縮相) と contraction phase (収縮相) より成り立っているが、膀胱内尿管では contraction phase は記録されない。尿量 2 ml/分 記録速度 0.625mm/分

ような正常波形が記録されたが、膀胱内尿管で尿管口から 2.5cm 以内になると突然振巾が減少し筋電図上明らかな波形は識別できなくなり、さらに尿管口より 1 cm 以内では活動電位は全く記録されなくなった。すなわちこの所見から尿管口より 2.5cm 以内の尿管末端部では積極的な尿管の収縮は行なわれていないことが解つた。

一方同じ尿管を対象にして尿管内圧曲線を記録すると、尿管筋電図の場合と同様尿管口から 2.5cm 以上の高さでは precontraction phase (前収縮相) と contraction phase (収縮相) とが明らかに記録された(表1. 図3).ところが 2.5cm 以下の尿管口に近い部分になると contraction phase は突然記録されなくなり precontraction phase のみが記録された。

さて内圧曲線の波形の解釈であるが、私ども⁸⁾は尿管筋電図と尿管内圧曲線の同時記録法による分析から contraction phase は直接尿管蠕動による収縮力を表わすのに対し、precontraction phase は尿管蠕動により膀胱の方に向つて送られる尿の二次的内圧を表わすことを明らかにしている。したがつてこの成績は膀胱内尿管には蠕動収縮が無いという尿管筋電図法で得た結果をさらに確実に証明するものである。したがつて前節の結果とも考え合せると膀胱内尿管は周辺組織の状態には無関係に本来閉鎖している細い管と考えることができないだろうか？

以上、尿管筋電図法と尿管内圧記録法の結果から考えると、膀胱近くまで送られた尿は、膀胱外尿管の強い蠕動収縮により平常は閉鎖している細い膀胱内尿管を強制的に開いて膀胱内に噴出するということができる。事実蠕動収縮時の尿管内圧は Kiil⁷⁾、私ども⁹⁾の報告でも明らかなように、つねに膀胱内圧を上回る50—100cm水柱

という高圧に達している。これに対して一部の人々¹⁰⁾は膀胱内尿管にも蠕動が存在するようにみているが、もしそうであれば、膀胱鏡でも蠕動が進行する状態を観察出来るはずである。

膀胱内尿管のモデル

生理学的検索から膀胱内尿管は尿が送られる時以外は閉鎖している細い管であることを述べたが、このような構造のモデルを作つて実際に VUR が防止されることを述べる。

図4 膀胱内尿管のモデル

- 2枚のナイロンシートの外縁同志を貼り合せてチューブとしたもので膀胱内尿管を表わす。
- aを硝子管に連結したところ
- bを装置した硝子容器で膀胱を表わしている。

膀胱内尿管に相当するのは、図4. a に示すように、2枚の薄いナイロンシートをお互いが軽く密着するよう外辺同志を貼り合せて作った簡単なチューブである。これを使つて、次のようなモデルを作つた。すなわち図4. b のようにまずこのナイロンチューブを硝子管の一端にはめ込み絹糸で固定した。図4. c は両端に開口部のある硝子製の球形容器で、膀胱を表わすものである。硝子容器の一方の開口部に先程のナイロンチューブを連結したガラス管をゴムストッパーを介して固定し、内尿道口に相当する他端開口部を同様にゴムストッパーで閉じ、容器内に生理的食塩水を満たした。次に尿管側の硝子管にゴム管を連結し、これを通じてインジゴカルミン溶液を容器内に注入した。注入圧が生体尿管の尿管内圧を表

わすことになり、圧を上げると溶液は容器内に噴出した。しかし、内尿道口に相当する反対側の開口部から硝子容器内に食塩水を注入し、内圧を高めてみたが、尿管側すなわちゴム管からの溶液漏出は起らず、VURは発生しないことが解つた。なおここで付言するが、passive flap valve 説では膀胱内圧が上昇すると、それによつて膀胱内尿管腔はその下面を支持する強固な膀胱壁に押しつけられて閉鎖するように説明されているが、この実験では尿管を表わすナイロンチューブの上、下面いずれにもチューブを支持するような物体はない訳である。したがつてこの現象を本説で説明することは困難と思われる。

さて、このモデルでゴム管から逆流を起こさせるには、自明のようにナイロンチューブの一侧を狭みで縦に切れば良い。ゴム管との間に隙間ができて逆流が発生する。

そこでふたび動物実験に戻り、先程の膀胱片で尿管口から上に向つて膀胱内尿管を約1cm縦切開してから硝子管に覆せ、硝子管に生理的食塩水を注入したところ溶液は容易に尿管断端から漏出し、VURの発生が確かめられた。同様に2%のフォルマリン溶液を尿管内に注入して膀胱内尿管に浮腫を作つてもVURは発生した。いずれも膀胱内尿管腔に小さな隙間ができて内腔の閉鎖が不完全になつたためであり、膀胱壁内尿管はもとより閉鎖していなければならない、閉鎖が不完全なときにVURは発生するという私どもの考えを支持している。

これまでの諸説には私どもの考えとは逆に膀胱壁内尿管は本来開いているという前提から出発し、VUR防止にはもつぱら膀胱充満時に尿管内腔が閉鎖するような機構を考えたものが少なくない。なぜこのような事情が生れたのであろうか？理由は全く簡単である。標本固定によつて組織は収縮するが、この際粘膜は扁平化する傾向があるから、本来閉鎖している膀胱内尿管の内腔には連続的な隙間ができることになる。固定操作により開いた尿管腔を観察しながらVUR防止機構を考えたところに誤つた憶測を生んだ原因がある。

可逆性と非可逆性 VUR

VURに関する私どもの考えは以上の通りである。そこで臨床的ならびに実験的に発生するVURを模式的に分類してみたのが図5である。VURは壁内尿管を構成する粘膜または筋層の一方あるいは両方に欠陥があるとき発生するもので、図5. bとcのように膀胱炎または薬物の浸潤によつて炎症が尿管粘膜に波及すると、場合によつては粘膜同志に連続的な隙間ができるからVURが

図5 膀胱内尿管筋層、粘膜構造よりみたVUR発生原因の模式的分類

- a. 正常尿管の横断面、粘膜同志が密着して内腔に隙間はないが、b以下の場合にはすべてVURの原因になる。(1. 粘膜；2. 筋層)
- b. 粘膜の部分的浮腫
- c. 粘膜全体の浮腫
- d. 粘膜の部分切除
- e. 粘膜、筋層の切除
- f. 粘膜の萎縮
- g. 筋層の萎縮
- h. 膀胱内尿管の短縮(縦断面)

発生し、炎症が消退すれば消失する。また実験的に図5. d, eのように粘膜、筋層を切除してもVURは発生するが、粘膜が再生し、筋層も修復されれば消失する。すなわちこれらの病変は保存的療法で治癒し得るから、可逆性VURと名付けた。これに対し図5. f, gおよびhの状態になると、保存的療法だけの治癒は期待できず、外科的療法を必要とするから非可逆性のVURと名付けた。

最後に以上の研究で明らかになつたこととして、VUR防止手術の際に必要な注意を少し付加しておきたいと思う。その第1は手術の対象となる尿管病変の問題である。上述したように、壁内尿管の器質的変化がVUR発生に影響をもたらす以上、この部分に術後炎症性浮腫や線痕性狭窄等が継続して存在すれば、折角手術をしても、依然として尿管腔内には隙間が残ることになるから、VURの消失は期待薄である。第2は正常な尿管機能の保持である。現在行なわれているVUR防止手術は大部分が膀胱内尿管腔を外から圧迫して閉鎖することを主眼にしているから、手術を行なえば尿管腔はさらに狭小化し、尿通過に対する尿管末端の抵抗は増強する。したがつて、尿管蠕動が低下していれば術後尿の輸送は不円滑になり、やがて水腎症に発展する恐れがある。このような趣旨から手術成績の向上には以上の2点を考慮すべきであろう。

むすび

私どもは膀胱尿管逆流現象 (VUR) 防止機構に関するこれまでの諸説に疑問を持つたので、その中の代表的な Sampson¹⁾ らによつて提唱された passive flap valve 説を取り上げて動物実験により追試した結果、この説が必ずしも完全なものでことを知つた。

そこで成人の膀胱内尿管機能について生理学的検索を行ない、その結果に基いた膀胱内尿管モデルの実験を行ない、正常な膀胱内尿管は尿が通過する時以外は常に閉鎖していなければならないことを明らかにした。さらに VUR を模式的に分類し、保存的療法で治癒し得る可逆的 VUR と、外科的療法を必要とする非可逆的 VUR に区別すべきことを提案した。

(御指導、御校閲下さった恩師戸穴仙太郎教授に深く感謝する。本論文の要旨は第24回ドイツ泌尿器科学会総

会に発表した。)

文 献

- 1) Sampson, J.A.: Bull. Johns Hopkins Hosp., **14**, 334, 1903.
- 2) Gruber, C.M.: J. Urol., **21**, 567, 1929.
- 3) Gruber, C.M.: J. Urol., **22**, 275, 1929.
- 4) Gruber, C.M.: J. Urol., **23**, 161, 1930.
- 5) Hutch, J.A.: J. Urol., **86**, 534, 1961.
- 6) 土田正義, 木村行雄: 日泌尿会誌, **55**, 684, 1964.
- 7) Kiil, F.: The function of the ureter and renal pelvis. Oslo university press, Oslo, 1957.
- 8) 土田正義, 木村行雄: 日泌尿会誌, **56**, 807, 1965.
- 9) 土田正義, 木村行雄, 染野敬, 菅原博厚: 日泌尿会誌, **56**, 496, 1965.
- 10) Mathisen, W.: Surg. Gynec. Obstet., **118**, 965, 1964.

(1973年8月31日受付)