上部尿路機能に関する研究

第8報 急速利尿時における犬生体腎盂尿管の動態

岩手医科大学医学部泌尿器科学教室 赤坂 俊幸
(主任: 大堀勉教授)

STUDIES ON FUNCTION OF THE UPPER URINARY TRACT

VIII. The Peristaltic Activity during Induced Diuresis in the Pelvi-ureteral System in Dogs

Toshiyuki Akasaka

Department of Urology, Iwate Medical University, Morioka, Japan

(Director: Prof. T. Ohori)

The present investigation was undertaken in order to clarify the mechanism of the transport of urine by the pelvi-ureteral system in dogs. Twenty-eight preparations of exteriorized renal pelvis and ureter from 18 dogs were used. Dogs were operated under thiopental anesthesia. The pelvis and ureter were exposed transperitoneally, and electrodes were implanted at the pelvis and ureter. Simultaneous recordings of pelvic and ureteral myograms were obtained.

A vein needle connected to a pressure transducer was placed in the pelvis and pressure within the pelvis was recorded. For measurement of intraureteral pressure, a No. 18 gauge scalp vein needle was inserted into the ureter below the site of implanted electrode.

These measurements were made simultaneously with myogram recordings. The changes in pelvic and ureteral peristalsis were recorded, together with the corresponding myogram and pressure recordings after rapid diuresis induced by an intravenous infusion of Furosemide (10–20 mg).

Results:

1) The average frequency of contraction before induced diuresis was 24.6 times per min. in the pelvis and 8.7 times per min. in the ureter. Namely, the peristaltic frequency of the pelvis before diuresis was greater than that of the ureter by a ratio of 3: 1.

2) During diuresis, the average frequency of contraction was 24.1 times per min. in the pelvis and 22.7 times per min. in the ureter, indicating that the peristaltic activity of the ureter increased as the urine volume increased.

3) The frequency ratio of 1: 1 seen during diuresis remained unchanged for 7 min. and 25 seconds. Subsequently it returned to the pre-infusion level.

4) Pressure within the pelvis showed low and continuous contraction waves corresponding to the amplitudes of pelvic contraction before and after the Furosemide-induced diuresis. In the ureter, however, the high contraction waves corresponding to the amplitude of ureteral contraction were seen. During diuresis, both the standing and contraction pressures within the pelvis and ureter were equally elevated.

The results of the present investigation suggest that the intact pelvis continues a rhythmical contraction, despite the absence of urine, and no peristaltic activity is accelerated in the ureter unless urine in the pelvis passes through the pelvi-ureteral junction to reach the ureter. During marked diuresis, distension of the pelvi-ureteral junction occurs as the intrapelvic pressure increases. Subsequently, the frequency of ureteral peristaltic contractions increases as the ureter at the pelvi-ureteral junction is dilated by urine pressure. At this diuretic stage, the capacity of the ureter to adjust itself to changes in urine volume is limited by its inability to dilate beyond a certain point. Therefore, the increased frequency

of ureteral peristaltic contraction expels a larger volume of urine to minimize outflow resistance, thereby reducing back pressure toward the kidney.

The data presented would be prerequisite for the better understanding of the pelvi-ureteral function in man.

緒 言

腎から分泌され腎盂に集まった尿は、尿管の蠕動運動によつて膀胱へ運搬される。この腎盂と尿管機能に関する研究は、Engelmann¹⁾の肉眼的観察以来、生理学的²⁾³⁾⁴⁾、水力学的⁵⁾、また解剖学的⁶⁾⁷⁾にと、多方面より多くの知見を得て発展してきた。特に、筋電図を利用した電気生理学的な尿管機能に対する追究は、Orbeli および Brücke²⁾が報告して以来、尿管筋電図の誘導法の進歩⁸⁾や manometry⁹⁾の併用により発展し興味ある報告が数多くみられている。これらのなかより腎盂と尿管の運動を述べた報告をみると、腎杯腎盂より起つた蠕動がすべて腎盂尿管移行部を通過して尿管に伝播されるとは限らず、一部がここでブロックされることも知られている⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾。このような腎盂尿管移行部の機能に関して、Kiil¹²⁾は manometry を用いて観察し、特別な性質を持たないと述べ、一方 Narath¹³⁾は functional sphincter ではないかと推論しているように、未だに不明な点が多く定説がない。

一方臨床的に、尿管膀胱逆流現象発生時、あるいは手術侵襲時等に、逆蠕動の発生、伝導ブロックが生じることが周知の如くである。また今までに種々の方法により追究されて来たにもかかわらず原因を究明し得なかつた先天性水腎症の病因解明は腎盂尿管の機能的な面からの追究が必要と考えられる。Murnaghan¹⁴⁾は、このような先天性水腎症において、腎盂尿管移行部にらせん構造の筋束が欠如し、腎盂の収縮の尿管への伝播をブロックするように働く縦走筋が優勢であると述べている。しかし、このような腎盂尿管移行部における筋線維の走行配列は正常例と比し何ら器質的に差異のないことが多い。土田ら¹⁵⁾はこのような先天性水腎症々例に対し尿管筋電図を用い、その尿管機能を観察し、それらの症例における尿管蠕動能の低下を指摘している。

以上の如く、先天性水腎症の病因に関して、まだその詳細が不明な現在、形態的な面からの検討のみならず、腎盂尿管移行部の尿輸送上の役割に対して機能面からの検討が必要である。

そこで私は、先天性水腎症の成因解明のひとつの手がかりとして、さらに、腎盂尿管蠕動における pace maker

の問題をふくめた腎盂尿管興奮伝導のしくみを知る目的で、成犬に利尿剤を投与し、急速に利尿状態を引き起こした場合の腎盂尿管興奮伝導の変化を観察する基礎実験を試みた。その結果いささかの興味ある知見を得たと思われるので報告する。

実験動物ならびに実験方法

実験動物は体重12.0kg~26.0kgの雑種成犬を用い、15~25℃の実験室で、Thiopental sodium の静注麻酔下に、実験台に背位に固定し、実験終了まで5%ブドウ糖あるいは生理的食塩水を点滴静注し、次の如く手術および実験観察を行なつた。

まず剣状突起より恥骨結合部に至る腹部正中切開にて開腹し、経腹膜に腎および尿管に到達した。最初に腎周囲を剝離した後、腎門部の腎盂尿管移行部と思われる部分を露出した。さらに腎盂と腎実質の間を剝離し、電極を刺入できる範囲に腎盂壁を露出した。

次に尿管下部を約2cmの長さにわたつて、周囲組織より剝離露出した。

腎盂および尿管筋電図は、先に露出した腎盂壁に、腎盂筋電図誘導々子として、白金製針状双極埋没電極¹⁶⁾¹⁷⁾を刺入固定し、さらに尿管下部の剝離した部に尿管筋電

図 1

図誘導々子として、岩手医大泌尿器科方式の銀製双極懸垂電極(図1)をおいて誘導記録した。

腎盂および尿管内圧は、まず腎盂内圧測定のため、腎実質を通して腎盂内に16G 静脈留置針(トップ社製: 商品名ベニューラ)を挿入し、また尿管内圧測定のため、

図2 腎盂・尿管筋電図と内圧同時誘導記録法

尿管下部の懸垂電極より遠位の尿管に18G翼状針を刺入して、transducer に接続し、筋電図と同時に誘導記録した(図2)。

また、膀胱内圧の尿管への影響¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾を避ける目的で、ビニールチューブを用いて膀胱腔をおき、膀胱内を常に空虚にした。

尿管筋電図の記録装置は、日本光電工業製の4 channel pre-Amp (RUP-45)と、4 channel rectifier (RJG-3024)を使用し、時定数0.1秒、記録速度は通常5 mm/秒、時には100 mm/秒で直線インク書きで記録した。双極電極の導子と増幅器との接続は佐々木²¹⁾、高橋²²⁾と同様に、双極電極の腎側よりの導子を増幅器の陽極端子に、膀胱側よりの電極導子を陰極端子に接続し、基線より上方は正電位、下方は負電位として記録される様にした。

また筋電図と同時に誘導記録した腎盂尿管内圧は、日本光電工業製のTransducer LPU-0.1をCarrier Amplifier (RP-0.5)に接続し筋電図と同じrecorderを用いて直線インク書きで記録した。

実験は、前述の如く筋電図および腎盂尿管内圧を同時に誘導記録し、尿管手術操作の影響が消失し、正常の腎盂尿管活動を示したと思われるまで観察(10~40分)し、これを平常時とした。次に利尿剤であるFurosemide

²³⁾ 10~20mg を静注し、急速に利尿状態を惹起した時の腎盂尿管運動を筋電図および内圧を誘導記録しながら観察し、これを利尿時とした。

なお、本実験には、成犬18頭を使用した。実験中に麻酔死亡したもの、筋電図の判読困難なもの、あるいは一側尿管での利尿実験が他側尿管に強く影響し、正しい評価が困難であった例を除く28尿管について検討した。また腎盂尿管活動電位の観察測定は、放電頻度、振幅、持続時間および伝播速度について行い、腎盂尿管内圧については、これらの測定操作により、腎盂尿管運動の生理的状態をさまたげたと思われる例あるいは、全く内圧を測定し得なかつた例を除いて、その静止圧および収縮圧に関して観察測定した。

実験成績

I. 腎盂尿管の蠕動運動の推移

図3の如く、平常時、腎盂においては、8.9~42.5回/分の蠕動放電とそれに一致する振幅の低い腎盂圧の上昇がみられ、尿管では1.6~20回/分の蠕動放電とこれ

図3 腎盂・尿管の筋電図と内圧の同時誘導

に一致する尿管内圧の上昇がみられた。次に、Furosemide²³⁾ 10mg~20mgを静注すると、腎盂の放電頻度は平常時とほとんど変化をみないが、尿管においては、静注後1分30秒~13分30秒(平均5分40秒)より急速に尿管静止圧が上昇するとともに、尿管の蠕動頻度が増加し、ほぼ全例が腎盂の放電頻度と同値となるかあるいはそれに近接した。この尿管蠕動頻度の増加は、Furosemide²³⁾ 静注後1分30秒~13分30秒(平均5分40秒)から始まり、

5分～23分20秒(平均13分5秒)まで、即ち平均約7分30秒の間持続し、その後は尿管静止圧の下降とともに放電頻度も徐々に減少し、平常時の値に復する傾向がみられた。なお本実験では、腎盂尿管の蠕動放電比がほぼ1:1となった23例のうち、途中で他の実験に移行したために観察を打切った7例を除外した。

II. 腎盂および尿管の活動電位の測定成績

1) 放電頻度

平常時、28例中7例は腎盂の活動電位が判読困難であったので、腎盂収縮波の出現頻度によって測定した。また利尿時には、28例中5例において活動電位の判読が困難であった。

先に述べた腎盂および尿管の蠕動頻度の変化は、図4に示す如くであり、平常時、28腎盂尿管において腎盂の放電頻度は、8.9～42.5回/分(平均24.6回/分)であるのに対し、尿管の放電頻度は1.6～20回/分(平均8.7回/分)であり、その放電比は平均約3:1であった。

図4 平常時・利尿時の腎盂尿管蠕動

一方利尿時には、28腎盂尿管中25例において腎盂と尿管の放電頻度が全く一致するかあるいは近接した。同値の放電頻度を示したものは20例でその頻度は14.3～36.7回/分(平均24.1回/分)であった。非常に近接した値を示した5例の腎盂および尿管の放電頻度比はそれぞれ14.2:13.8、21.4:18.6、21.3:19.7、34.7:33.5そして22.8:21.3であった。腎盂および尿管の放電頻度の近接しなかつた3例は、それぞれ21.8:10.3、30.7:15.7そして27.2:21.4であった。

以上の如く、利尿時の28腎盂尿管における放電頻度の平均は腎盂の24.1回/分に対し、尿管の22.7回/分と、その放電比は約1:1となる傾向を示した。

2) 振幅

図5の如く、平常時、21例の腎盂で得られた活動電位

図5 平常時・利尿時の腎盂尿管活動電位振幅

の振幅は、0.08～0.27mV(平均0.17mV)であった。一方28尿管で得られた活動電位の振幅は、0.09～1.23mV(平均0.46mV)であった。

利尿時には、23例の腎盂に活動電位がみられ、その振幅は0.08～0.39mV(平均0.19mV)であった。一方28尿管においては、0.08～1.53mV(平均0.38mV)であった。

以上の如く、腎盂および尿管活動電位の振幅をみると平常時、利尿時を通じ腎盂より尿管が高い値を示した。平常時と利尿時を対比してみると、尿管においては平常時にやや高い値を示し、腎盂においては有意の差がみられなかつた。

3) 持続時間

図6の如く、平常時における腎盂尿管活動電位の持続時間は、記録し得た21腎盂では、0.11～0.63秒(平均0.30秒)であった。28尿管では、0.27～0.74秒(平均0.39秒)であった。

一方利尿時には、活動電位の記録し得た23例の腎盂では0.07～0.66秒(平均0.32秒)であり、28例の尿管では0.24～0.66秒(平均0.38秒)であった。

以上の如く、持続時間は平常時、利尿時を通じ、尿管が腎盂より長く、また腎盂、尿管とも、平常時と利尿時には有意の差がみられなかつた。

図6 平常時・利尿時の腎盂尿管活動電位持続時間

図7 平常時・利尿時の腎盂尿管活動電位伝播速度

4) 伝播速度

伝播速度の測定にあたり、平常時腎盂で活動電位を記録し得た21例のうち10例は、単極誘導にみられる放電波形を示したため、伝播速度の測定は他の11例に行つた。また、1尿管にも平常時に同様の波形がみられたので、これも除外した。

図7の如く、平常時伝播速度を測定し得た11腎盂では、14.6~166.7mm/秒（平均31.7mm/秒）であつた。一方伝播速度を測定し得た27尿管では2.9~46.7mm/秒（平均31.1mm/秒）であつた。

利尿時では、伝播速度を測定し得た11腎盂において、11.7~250mm/秒（平均30.1mm/秒）であり、一方28尿管では、19.2~47.2mm/秒（平均30.1mm/秒）であつた。

以上の如く、伝播速度は腎盂尿管でほとんど有意の差はなく、また、平常時と利尿時にも有意の差はみられなかつた。

Ⅲ. 腎盂尿管内圧の測定成績

腎盂尿管内圧の測定は、その測定操作により、腎盂内に挿入した静脈留置針が凝血等によつて閉塞したり、尿管腔内に刺入した注射針により尿管が屈曲し、刺入部位より上部に尿うつ滞をきたしたなどによつて生じる artefact により測定困難だつたものを除いて行つた。そのような artefact を生ずる危険が予想された場合は内圧測定を行わなかつた。

図8 平常時・利尿時の腎盂内圧静止圧および収縮圧

1) 腎盂内圧

図8の如く、平常時、腎盂内圧を測定し得た22例において、その静止圧は $1.2 \sim 27.0 \text{ cmH}_2\text{O}$ (平均 $11.0 \text{ cmH}_2\text{O}$) の間にみられた。収縮圧は $1.9 \sim 28.0 \text{ cmH}_2\text{O}$ (平均 $13.1 \text{ cmH}_2\text{O}$) の間にみられた。

一方利尿時には、腎盂内圧を測定し得た21例において、静止圧は $7.3 \sim 59.6 \text{ cmH}_2\text{O}$ (平均 $21.8 \text{ cmH}_2\text{O}$) の間にみられ、収縮圧は $16.1 \sim 64.2 \text{ cmH}_2\text{O}$ (平均 $24.3 \text{ cmH}_2\text{O}$) であった。

2) 尿管内圧

図9の如く、平常時、尿管内圧を測定し得た10尿管において、その静止圧は $1.6 \sim 9.6 \text{ cmH}_2\text{O}$ (平均 $4.4 \text{ cmH}_2\text{O}$) の間にみられ、収縮圧は $2.7 \sim 45.2 \text{ cmH}_2\text{O}$ (平均 $15.9 \text{ cmH}_2\text{O}$) の間にみられた。

図9 平常時・利尿時の尿管内圧静止圧および収縮圧

一方、利尿時に尿管内圧を測定し得た10尿管では、その静止圧は $6.3 \sim 32.8 \text{ cmH}_2\text{O}$ (平均 $14.4 \text{ cmH}_2\text{O}$) であった。収縮圧は、 $16.1 \sim 34.8 \text{ cmH}_2\text{O}$ (平均 $20.7 \text{ cmH}_2\text{O}$) の間にみられた。

以上の如く、腎盂および尿管内圧の測定成績をみると、腎盂、尿管とも明らかに平常時に比し利尿時に、静止圧、収縮圧とも上昇しており、また、腎盂と尿管を比較すると、腎盂圧が尿管圧よりも若干上回る成績を示し

た。

総括並びに考按

成犬に利尿剤である Furosemide²³⁾ を静注し、急速利尿状態を惹起した時の腎盂および尿管の動態を観察しその成績を述べた。その結果、平常時腎盂と尿管の蠕動放電比は約 3 : 1 の割合であるが、利尿時には約 1 : 1 となる成績を得た。

腎盂および尿管の興奮伝導に関する研究、特に腎盂尿管移行部の機能に関しては、多くの研究者の関心を寄せるところである。Kiil¹²⁾、Narath¹³⁾、木下²⁴⁾、生亀²⁵⁾、土田ら⁹⁾¹⁵⁾等が、manometry を用いたり、レ線学的に、あるいは尿管筋電図等を用いた研究成績を報告している。さらに腎盂尿管の尿流量の変化に対する動態に関しては、多くの研究報告^{26) 27) 28) 29) 30) 31)}がみられるが、そのほとんどは、摘出標本における観察であつたり、灌流実験が多く、また腎盂と尿管の蠕動運動の関係を詳しく論じているものは少い。私の行つたように生体下において、腎盂尿管機能を筋電図と manometry を用い、しかも生理的範囲内で急速な利尿状態を引きおこして観察した報告はほとんどみられない。Constantinou^{32) 33)} は腎盂内圧測定と尿管筋電図の誘導記録により、尿流量に応じた腎盂尿管運動の関係を観察しているが、彼は腎盂の活動電位の記録を行っていない。一方私は、腎盂と尿管の活動を腎盂および尿管筋電図よりとらえ興味ある知見を得たことは意義あることと考える。

私の実験成績をみると、先ず、平常時腎盂で記録された活動電位の振幅は、 0.17 mV であり、尿管の 0.46 mV に比し低い値を示した。諸家の報告をみると、小林¹¹⁾ は、ネコの摘出腎盂尿管において、表面電極法を用いて活動電位を測定し、腎盂の乳頭部付近では電位の大きさは $100 \mu\text{V}$ 前後であるが、尿管に近づくにしたがい増大し、尿管中部、下部では 2 mV 以上の電位が記録されると述べており、また生亀²⁵⁾ も活動電位の棘波の大きさは、部位によつて異なり、腎盂の方が尿管より小さいとし、私と一致する成績である。

利尿時の腎盂および尿管の活動電位の振幅は、それぞれ 0.19 mV 、 0.38 mV であり、平常時に比して腎盂に有意の差なく、尿管でやや低い値を示した。木村²⁸⁾ は尿量変化時の蠕動変化を尿管筋電図で観察し、尿管においては、その振幅は尿量の変化に関係なく一定であつたと私と異なる成績を述べている。しかし私の成績において、尿管活動電位の振幅が平常時と利尿時の間に差を認めたものの、その値は浦井³⁴⁾、高橋²²⁾、佐々木²¹⁾等の示す正

常範囲内での変化にとどまるものであつた。

次に持続時間について、平常時および利尿時において、腎盂と尿管の両者を対比してみると、腎盂ではそれぞれ平均0.30および0.32秒、尿管ではそれぞれ平均0.39および0.38秒と、両状態時共に腎盂より尿管で若干長い値を示した。しかし、平常時および利尿時を対比してみると、腎盂、尿管ともに有意の差はなく、木村²⁸⁾の述べている如く、尿量の変化にかかわらず一定であつた。またその値も白鳥ら³⁵⁾、浦井³⁴⁾とほぼ一致した。

伝播速度についてみると、小林¹¹⁾はネコの摘出標本において、腎盂で最も遅く、尿管を伝い徐々に速くなると述べているが、私の成績では、腎盂と尿管の間に有意の差がみられなかつた。また、相沢³⁶⁾、木村²⁸⁾、浦井³⁴⁾、Butcher and Sleator³⁷⁾は、放電間隔が長い程、伝播速度は大となり、短い程小となると述べている。しかし私の成績では、平常時と利尿時でほとんど差がなかつた。なお、1例において、平常時と利尿時の腎盂における伝播速度がそれぞれ16.7mm/秒、250mm/秒と異常に高い値を示した。この原因は腎盂筋電図の基線が不安定なために、測定上誤りを生じたか、操作上の artefact 以外に理由を見出し得なかつた。

次に放電頻度についてみると、腎盂の放電頻度に関して、詳細に報告している文献は少なく、しかもそのほとんどは1分間に数個～10数個であるという^{9) 11) 25)} 私の成績では、平常時平均24.6回/分、利尿時平均24.1回/分と諸家に比して多い。この成績の差異は、私の実験の如く生体で生理的状态で観察したものがなく、実験方法に起因するものと思われる。また、活動電位の測定できなかつた7例(うち利尿時にも測定できなかつたもの4例)においては、腎盂内圧の収縮波より頻度を測定した。しかし Kiil¹²⁾は腎盂には収縮波がなく、呼吸運動による波動がみられると述べており、横溝³⁸⁾も同様の見解を報告している。さらに Morales ら²⁹⁾も、尿量増加の過程で7 cmH₂O の波動が証明されたが、これが腎盂収縮によるものか、呼吸運動によるかは不明であると述べている。また Struthers³⁹⁾は尿量の少ない時、腎盂圧は0～数mmHgで、収縮はめつたに起こらないが、あればその振幅は低いとし、いずれも腎盂収縮波に対する疑問を提示した報告である。一方 Constantinou³³⁾は、腎実質を通して腎盂内にカテーテルをおいて、腎盂内圧と呼吸曲線および動脈圧を同時に記録することにより腎盂収縮波を認めている。私の成績では最低平均11.0、最高平均13.1 cm H₂O の連続する波動を認めた。この成績は実験中、

犬の呼吸とこの波の関係を観察し、明らかに呼吸運動と関係するものは除外し、さらに波が腎盂活動電位と一致することを確認し得たものをデータとしてとりあげた。したがって、この波動は腎盂収縮によるものと考えられる。

尿管での平常時の放電頻度は8.7回/分であり、浦井³⁴⁾、白鳥ら³⁵⁾、高橋²²⁾等の報告とほぼ一致する成績であつた。

腎盂内圧についてみると、Morales ら²⁹⁾は、尿量が非常に少ない場合は positive な腎盂内圧を記録することができなかつた、また中等度の尿量の時は10～15cmH₂O の腎盂圧を記録したと述べている。また横溝³⁸⁾は1.5～15.0mmHg (平均 6.3±3.0mmHg)であり、これは尿管の静止圧に等しいという。Davis⁴⁰⁾は人間において、仰臥位で8～15cmH₂O の腎盂圧であると述べている。私の成績では、1.2～24.0cmH₂O、平均11.0cmH₂O と諸家に比して高い値であり、特に数例において18～24.0cmH₂O と高値の静止圧を示した。これは腎盂壁に電極を刺入するための手術操作の影響が充分回復していなかつたことも一因と考えられる。

一方尿管内圧は、静止圧 4.4cmH₂O、収縮圧15.9cm H₂O で、その測定は条件により多少影響を受ける³⁸⁾と考えられるが、ほぼ諸家^{38) 41)}の値と一致した。

Furosemide²³⁾を静注し、急速に利尿状態を引き起こすと、平常時に比し、腎盂と尿管の内圧がそれぞれ約10 cmH₂O 上昇し、腎盂の放電頻度はほとんど変化がなかつたのに対し、尿管の放電頻度が増加した。利尿時に放電頻度が増加することは、Lapides²⁷⁾ が Hydrophorograph を用い、また末武²⁶⁾が50%グルコースの投与により、久保⁴³⁾は Furosemide²³⁾投与により観察し同様の結果を得ている。さらに Reuterskiöld¹⁸⁾ は Mannitol 投与後、1 ml/min の利尿時に18～24回/分の頻度が増加したと述べ、Golenhoffen ら⁴²⁾も同様の結果を得ている。一方、Kiil¹²⁾は尿量増加により、放電頻度の増加することが多いが全く変化しない場合も、減少する場合もあると述べ、木村²⁸⁾は尿量が急増する時のみ頻度が増加するとしている。さらに、Morales ら²⁹⁾は、Mannitol 静注実験において、尿量増加時に頻度はむしろ減少すると述べている。その実験方法をみると、長時間かかつて徐々に尿量が増加しており、また1回の尿噴出量も多いことから、徐々に利尿状態になつたために、尿管の尿量に対する順応が円滑に行われ、1回の尿管収縮により効果的に尿を輸送できるので、放電頻度の増加をみなかつたのではないかと考えられる。

私の実験で最も注目されることは、腎盂と尿管の放電比の変化である。すなわち、平常時に腎盂で発生した興奮は約3:1の割合で尿管に伝播されるが、利尿時には約1:1の割合で伝播され、尿管に伝播された活動電位は消失することなく遠位端に伝播された。丹生¹⁰⁾は、活動電位は尿分泌の有無に関せず一定のリズムで腎盂内に発生し、このうちあるものが尿管に達し、これが尿管を下り膀胱に達すると述べており、生龜²⁵⁾も腎盂で発生した棘波の第1の波より、第2、第3と次第に波高値が増加し最後のものが最大となり、これが尿管に伝播していると述べ、この興奮伝播に関し、伝播するための刺激の閾値が尿管の方が腎盂より高く、数回の腎盂の興奮の加重によつて尿管の興奮の閾値をこえて伝播すると推測している。さらに小林¹¹⁾は、正常状態では腎盂で発生した興奮波は通常尿管の全長にわたつて伝導するが、腎盂を伸展するとか内圧を増加させるなどの刺激を加えると、自発興奮の頻度が増大し、一方尿管へはその全部が伝導しないため、腎盂尿管移行部で伝導ブロックが起こると述べている。土田⁹⁾も乏尿時には腎盂の興奮が1:1で尿管に伝播され、腎盂内に生理的食塩水を注入すると腎盂の活動電位の一部はブロックされて尿管に伝播されると述べ、私の成績と逆の傾向を示している。一方 Constantinou³⁹⁾は最近腎盂収縮波と尿管筋電図より腎盂および尿管の運動の関係をみて、利尿時に腎盂と尿管の蠕動比が1:1になると、私の成績とほぼ同様な報告をしている。しかし、腎盂収縮圧は、前述の如く、種々の因子により影響されやすく、腎盂収縮波の存在を疑問視する考えもみられる^{12) 29) 30)}。これに対し、私の成績は腎盂活動電位の誘導記録にもとづくものであり、しかもこれが腎盂収縮波と一致することを観察した。したがつて利尿時において腎盂と尿管が同頻度で収縮するということが信頼性に富むものであると考える。

次にこの成績より腎盂尿管の蠕動伝播様式を考按する。腎盂は単なる尿の一時貯蔵所の如きものであり、尿刺激により腎杯腎盂に発生するさざ波の如き蠕動波が尿管に関係なく存在していると考えられる。この蠕動波は尿管のそれとは異なり積極的に尿を駆出するためではなく、尿滴をいわゆる ureteral cone¹²⁾、あるいは上部尿管に円滑に送り込む補助的な役割をしていると考えられる。一方尿管は、高橋²²⁾の尿管切断再接合実験や赤坂ら⁴⁴⁾の逆接合実験で明らかなように尿刺激によつて蠕動が起こり、以後消失することなく末梢に伝播される。したがつて腎盂より上部尿管に流下する尿量が少なければ、

尿管は低頻度の収縮でこの尿滴を駆出し、尿量が急激に増加すれば、尿流うつ滞、さらにこれより生じる腎への back pressure を抑えるため、積極的連続的に収縮することにより多くの尿滴を駆出するものと考えられる。すなわち等容量の管の内容を単位時間内に送り出すのに、駆出ポンプのついたものとつかないものでは、ポンプのある方が早いことと同じで、利尿時に尿管収縮頻度が増すことは急激に増加した尿量によつて拡張せんとする尿管において、尿管自身が出来るだけ速やかにこの増加した尿をより多く駆出しようとする、前述の役割を果たすための合目的な働きと考えられる。

しかしここでもう一つ注目すべきことは、Furosemide²³⁾静注後の利尿による尿管収縮頻度の増加は、利尿が持続しているにもかかわらず長時間持続しなかつた。すなわち Furosemide の利尿効果は投与後3~4分より発現し、1時間半から2時間持続する²³⁾といわれている。それにもかかわらず、腎盂尿管の放電比が1:1で頻発したのは、投与後平均5分40秒より始まり、平均7分25秒間しか持続せず、その後は2:1、3:1と放電比が変化した。久保⁴³⁾も同様の結果を得ており、利尿により尿管蠕動頻度が増加し、尿管静止圧が異常に上昇したが、この状態は3~4分持続したのみで、その後放電間隔が延長し、同時に尿管静止圧が利尿前に復し、尿管収縮圧は利尿前よりも高い圧で持続したと述べている。この原因に関しては、久保⁴³⁾が述べている如く、急激な尿流増加に尿管が順応できないうちは、その蠕動頻度を多くすることを要し、順応できるようになれば、1つの蠕動の尿流量が多くなるため静止圧が正常に復すという考え方と、尿管の疲労のために頻度が少なくなるのではないかという考えがある。しかし、尿管が疲労すると、尿管は弛緩拡張し、放電頻度も極端に減少すると思われるので、前者の考え方が妥当と考えられる。すなわち急速に利尿状態になると腎盂は、腎への back pressure をやわらげるため、一時的に拡張し容量を増すが、腎盂内圧も高まる。その結果腎盂尿管移行部を通る尿量が増加し、ために尿管は蠕動頻度を急速に増すことにより、出来るだけ速やかに多くの尿を外に出そうとする。この際尿管壁の緊張が一過性に高まるため静止圧も上昇する。その後尿管緊張が正常に復し、この尿流量に順応してくると、尿管は1回の蠕動により、より効率良く尿を輸送するため平常時に比し高い収縮圧を示すものと考えられる。したがつて単位時間内での尿排出量は、正確な尿量測定をし得なかつたが、蠕動頻度の増加していた場合と

ほとんど同じではないかと推察される。

次に利尿時に、腎盂および尿管の放電比が1:1にならなかったものが3例みられた。これらは腎盂尿管内圧を測定し得なかつたため、その原因ははつきりしないが、利尿状態が得られなかつたか、あるいは手術操作のために腎盂尿管移行部に異常が生じ、尿流が尿管に良く流下しなかつたためではないかと考える以外に理由を見出し得なかつた。

私の利尿時の成績では腎盂および尿管内圧がいずれも上昇した。Morales²⁹⁾は中等度の利尿状態では、腎盂内圧が10~15cmH₂Oになるといい、Struthers³⁹⁾は、利尿時の腎盂静止圧は20mmHgをこして上昇すると述べている。私の利尿時の成績はStruthers³⁹⁾の成績とほぼ一致し、諸家の成績よりみても利尿時に腎盂内圧が上昇している。この圧変化が腎盂尿管移行部を通る尿量の増減に関与するものと推察される。また利尿時の尿管静止圧は14.4cmH₂Oで、Reuterskiöld¹⁸⁾の15~20mmHgよりやや低値を示した。

以上述べてきた腎盂尿管の実験成績より、尿管のpace makerについて考案する。

従来より尿管のpace makerに関する研究は数多く報告されている。Bozler³⁾は摘出尿管の最も腎端にpace maker siteがあるといい、Shiratori and Kinoshita⁴³⁾およびWeiss⁴⁶⁾は腎盂尿管移行部にあるとしている。しかし現在最も支持されている部位は腎杯腎盂系であろう^{1) 6) 7) 10) 11) 25) 42)}。Constantinou³³⁾も腎盂のpace makerが尿管機能を強くcontrolしていることを述べている。

Weiss⁴⁷⁾は尿管にも心臓のWenkebach phenomenonの如き興奮伝導ブロックがあることを述べているが、正常尿管の運動は従来より述べられて来たように、筋性伝播によって消失することなく末梢に伝播されていくことは事実であろう。一方相沢³⁶⁾、木下²⁴⁾の述べるように、尿管に自発運動があることも明らかである。さらに、Melick⁴⁸⁾の遊離尿管の逆吻合実験や、高橋²²⁾の尿管切断再接合実験、赤坂⁴⁴⁾の尿管切断逆接合実験で示される如く、筋性伝播を中断されても尿刺激により、そこから興奮が生じ、末梢に尿を輸送し得る。

以上の事実と今回の私の実験成績から思推すると、pace maker siteの局在は疑問であり、尿管のpace makingを司るものはむしろ最初に刺激され興奮の惹起された所であり部位を問わないと考えたい。すなわち尿管には心臓のA-V nodeの如きpace makingを行なう特別な構造はなく、尿流刺激が最初に加わった部位なら

どこからでも蠕動放電が生じ得る。正常の生体腎盂においては、私の筋電図の成績が示す如く、尿量の多寡とあまり関係なく一定のリズムで運動している。この興奮が形態的に急に狭少化する腎盂尿管移行部へ伝播されて来ても、腎盂尿がこの移行部を通過して尿管へ移行しないと、尿管にそのすべてが伝導されない。すなわち尿管蠕動に変動をもたらす因子は腎盂興奮の伝播のみでなく、腎盂尿管移行部を通過する尿流刺激が主に関与するものと推察された。

最後にこの実験成績より先天性水腎症の病因に関し考案する。

まず腎盂尿管移行部の機能が問題になってくるが、Murnaghan¹⁴⁾は摘出標本の灌流実験と組織学的検索から、このような先天性水腎症の腎盂尿管移行部においては、高尿流量時に腎盂収縮の伝播をブロックするように導く縦走筋が比較的優勢であり、らせん形の筋線維が欠如していると述べている。しかし、このような解剖学的異常が見い出されないことも多く、土田¹⁵⁾はこの部の機能異常を指摘している。一方Struthers³⁹⁾は、腎盂圧を形成する2要素として、腎盂の筋の機能による収縮波と静止圧をあげており、さらに静止圧はrenal secretory pressureとpelvic out-flow resistanceの相互作用を反映するとしている。この中でpelvic out-flow resistanceは尿管の尿輸送容量に依存するもので、この容量を上回る流量は腎盂静止圧を引き上げ、ひいては腎盂の拡張をきたすと述べている。また、水腎症の進行に関与する因子として、out-flow resistanceの程度とurine flowをあげている。すなわち尿量が増え尿管の尿輸送容量をこすとout-flow resistanceが高まり、さらに尿量増加により腎盂内圧が上昇するという。この内圧の上昇による腎へのback pressureを抑えるために腎外腎盂が拡張してくるが、さらに内圧が上昇すると実質の破壊に及ぶと論じている。

私の実験成績をみると、Struthers³⁹⁾の述べている如く、利尿時には静止圧の上昇をみるが、これにともない尿管の蠕動頻度が増加し、腎盂とほぼ1:1の割合で収縮した。これは、急速利尿によりもたらされた腎盂内圧の上昇により、腎盂尿管移行部の位置が膀胱側へ移動する如くこの移行部が拡大する。そして腎盂尿管移行部の尿管は、この急速な拡大と、これにより常時尿にひたされることとなり、持続的な刺激状態を惹起される。そのために尿管は能力限界の運動を余儀なくされ、すなわち蠕動頻発状態となる。そしてこの蠕動は尿を有効に輸送

するので、尿輸送量が増加し out-flow resistance を最小限にしていると考えられる。もし急速利尿時にこのような腎盂尿管移行部の作用機序に障害があれば、尿管機能が正常であつても腎盂尿は増量し、out-flow resistance が増加し、腎に back pressure が加かつてくることになる。土田⁹⁾ は犬の尿管粘膜を薬剤で障害して尿管蠕動を除去すると、全く尿路閉塞がないのに腎杯腎盂が著しく拡張する事実を明らかにしているが、これも上述の推論で説明づけられると考える。

以上の推論より異常血管走行等の機械的通過障害のない先天性水腎症の成因を考えるに、先天的な腎盂壁の緊張異常かあるいは異常容積またはその他の原因により、利尿時でも腎盂圧が上昇せずに腎盂が拡大する方向に働く。このような状態をくり返すことによりついには腎盂尿が円滑に上部尿管に移行しにくいような形態異常を惹起する。その結果私の推論した如く、腎盂尿管移行部の拡大等の作用機序の円滑を欠き、out-flow resistance が高まり、ついには水腎へ移行するものと考ええる。この推論より腎盂形成術の適否を考えると、尿管が正常機能を有する限り、拡大変形した腎盂並びに腎盂尿管移行部を正常形態に整復することによつて、尿量変動による腎盂の圧変化も惹起され、先に述べた如き腎盂尿管移行部の作用機序も回復するものと考えられる。

結 語

私は、先天性水腎症の病因解明のひとつの手がかりとして、腎盂尿管興奮伝導のしくみを知る目的で、次の如き実験を行った。すなわち成犬18頭の28尿管を用い、利尿剤である Furosemide²³⁾ を投与して急速な利尿状態を引き起こし、この時の腎盂尿管の蠕動運動の変化を、腎盂および尿管筋電図と内圧の測定によつて観察し、次の如き成績を得た。なお、Furosemide²³⁾ 投与前を平常時とし、投与後の急速な利尿状態を利尿時とした。

1) 平常時腎盂で記録された蠕動放電は約3:1の割合で尿管に伝播された。腎盂尿管ともこれらの放電と一致する収縮波がみられた。

利尿時には、腎盂で記録し得た放電はほぼ1:1の割合で尿管に伝播されたが、腎盂尿管とも約10cmH₂O 静止圧が上昇した。

なお、腎盂の放電頻度は平常時と利尿時でほとんど変化がみられなかつた。

2) 利尿時に腎盂と尿管の放電比がほぼ1:1を示したものは28例中25例にみられ、このうち全く1:1の放電比を示したものは20例であり、1:1に近づいたもの

が5例であつた。

3) 利尿時腎盂と尿管の放電比が1:1になつたが、この傾向は、16例において、Furosemide²³⁾ 静注後平均5分40秒から平均13分5秒までの7分25秒間持続し、その後放電比は2:1, 3:1と平常時に復する傾向がみられた。

4) 腎盂尿管の活動電位の振幅は、平常時、利尿時を通じ腎盂より尿管が高い値を示した。平常時、利尿時を比較してみると、尿管においては平常時にやや高い値を示し、腎盂においては有意の差がみられなかつた。

5) 腎盂尿管活動電位の持続時間は、平常時、利尿時を通じ、尿管が腎盂より長く、また腎盂、尿管とも、平常時と利尿時では有意の差がみられなかつた。

6) 腎盂尿管活動電位の伝播速度は、腎盂、尿管ではほとんど有意の差がなく、また平常時と利尿時にも有意の差はみられなかつた。

7) 腎盂および尿管の内圧をみると、腎盂においては放電に一致する振幅の低い連続する波動が平常時、利尿時ともにみられ、尿管では同様に放電に一致する振幅の高い収縮波がみられた。

平常時、利尿時を比較してみると、腎盂、尿管とも明らかに利尿時に、静止圧、収縮圧とも上昇しており、また腎盂圧が尿管圧を若干上回る結果を示した。

腎盂尿管の興奮伝導を筋電図学的に追求した従来の報告をみると、平常時においては腎盂の興奮はほぼ1:1の割合で尿管に伝播される。一方腎盂を伸展するとか、内圧を上昇させるなどの刺激を加えることにより腎盂の蠕動頻度は増大するが、腎盂尿管移行部でブロックされ、尿管へはその全てが伝導しないため、腎盂と尿管の1:1の放電比がくずれるとされてきた⁹⁾¹¹⁾。しかし私の成績では、平常時においては腎盂と尿管の放電比が腎盂で高く、利尿時では腎盂の放電頻度がほとんど変化がないのに対し、尿管の放電頻度が増加し、腎盂と尿管の放電比がほぼ1:1になるという結果を得た。

そこで私はこの実験成績より生体下の腎盂尿管の興奮伝導様式を考案し、さらにこれを基礎として腎盂尿管の pace maker および先天性水腎症の成因に関し若干の推論的考察を加えた。

稿を終るに臨み終始御指導と御校閲を賜つた恩師大堀勉教授に深く感謝いたします。また直接種々の御指導をいただいた久保隆助教授、さらに御協力下さつた佐々木秀平講師、沼里進先生、高橋崎三先生ならびに当教室員各位に厚く御礼申し上げます。

なお、本論文の要旨は第17回日本平滑筋学会総会にて発表した。

文 献

- 1) Engelmann, T.W.: Arch. Physiol., **2**, 243, 1869.
- 2) Orbeli, L. and Brücke, E.T.: Arch. Physiol., **133**, 341, 1910.
- 3) Bozler, E.: Amer. J. Physiol., **136**, 533, 1942.
- 4) 高木満来: 医学研究, **7**, 831, 1933.
- 5) Hung, T.K. and Bugliarello, G.: "Urodynamics" Hydrodynamics of the ureter and pelvis. p. 485, Academic press, New York and London, 1971.
- 6) Gosling, J.A. and Dixon, J.S.: Brit. J. Urol., **44**, 550, 1972.
- 7) Gosling, J.A. and Dixon, J.S.: Invest. Urol., **11**, 418, 1974.
- 8) 穴戸仙太郎, 土田正義: 臨泌尿, **23**, 625, 1969より引用.
- 9) 土田正義: 西日泌尿, **31**, 337, 1969.
- 10) 丹生治夫: 皮膚と泌尿, **29**, 287, 1967.
- 11) 小林 惇: 生体の化学, **16**, 177, 1965.
- 12) Kiil, F.: The function of ureter and renal pelvis, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1957.
- 13) Kiil, F.: The function of ureter and renal pelvis, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1957.より引用.
- 14) Murnaghan, G.F.: Brit. J. Urol., **30**, 321, 1958.
- 15) 土田正義, 木村行雄, 菅原博厚, 染野 敬, 加藤義朋: 日泌尿会誌, **57**, 1064, 1966.
- 16) 久保 隆, 加藤義朋, 猪狩大陸, 沼里 進: 秋県医誌, **7**, 63, 1970.
- 17) 加藤義朋, 久保 隆, 猪狩大陸, 沼里 進: 日泌尿会誌, **62**, 43, 1971.
- 18) Reuterskiöld, A.G.: Acta. Soc. Med. Upsal., **74**, 94, 1969.
- 19) 土田正義, 木村行雄, 染野 敬, 菅原博厚: 日泌尿会誌, **56**, 496, 1965.
- 20) Rosen, D.I., Constantinou, C.E. and Govan, D.E.: J. Urol., **106**, 209, 1971.
- 21) 佐々木秀平: 日泌尿会誌, **64**, 363, 1973.
- 22) 高橋崎三: 日泌尿会誌, **65**, 303, 1974.
- 23) Vorburger, C.: J. Urol. Nephrol., **72**, 581, 1966.
- 24) 木下秀雄: 臨皮泌, **13**, 891, 1959.
- 25) 生亀芳雄: 日泌尿会誌, **48**, 605, 1957.
- 26) 末武保政: 東北医誌, **59**, 576, 1959.
- 27) Lapides, J.: J. Urol., **59**, 501, 1948.
- 28) 木村行雄: 日泌尿会誌, **57**, 851, 1966.
- 29) Morales, P.A., Crowder, C.H., Fishman, A.P. and Maxwell, M.H.: J. Urol., **67**, 484, 1952.
- 30) 白鳥常男: 総合医学, **17**, 112, 1960.
- 31) Zimskind, P.D.: "Urodynamics" Hydrodynamics of the ureter and pelvis, p. 293, Academic press, New York and London, 1971.
- 32) C.E. Constantinou, S. Tsuchida, P.B. Kavaney, W.P. Hayman and D.E. Govan: Urol. int., **29**, 265, 1974.
- 33) C.E. Constantinou: Amer. J. Physiol., **226**, 1413, 1974.
- 34) 浦井利雄: 東北医誌, **62**, 251, 1960.
- 35) 白鳥常男, 末武保政, 手島 英, 片寄一男, 内藤恒吉, 楠戸邦文, 高倉一夫, 千葉公雄, 永沼英一, 木下秀雄, 薄場元: 東北医誌, **55**, 382, 1957.
- 36) 相沢齊治: 東北医誌, **18**, 388, 1935.
- 37) Sleator, W. Jr. and Butcher, H. Jr.: Amer. J. Physiol., **180**, 261, 1955.
- 38) 横溝圭治: 信州医誌, **13**, 674, 1964.
- 39) Struthers, N.W.: Brit. J. Urol., **41**, 129, 1969.
- 40) Davis, D.M.: Ann. Surg., **140**, 839, 1954.
- 41) 土田正義, 菅原博厚, 関野 宏: 日泌尿会誌, **60**, 313, 1969.
- 42) Golenhofen, K. and Hannappel, J.: Pflügers Arch., **341**, 257, 1973.
- 43) 久保 隆: 岩手医誌, **25**, 683, 1973.
- 44) 赤坂俊幸, 浅井 真, 高橋崎三, 沼里 進, 佐々木秀平, 久保 隆, 大堀 勉: 日泌尿会誌, **66**, 327, 1975.
- 45) Weiss, R.M., Wagner, M.L. and Hoffmann, B.F.: Invest. Urol., **5**, 42, 1967. より引用.
- 46) Weiss, R.M., Wagner, M.L. and Hoffmann, B.F.: Invest. Urol., **5**, 42, 1967.
- 47) Weiss, R.M., Wagner, M.L. and Hoffmann, B.F.: Invest. Urol., **5**, 462, 1968.
- 48) Melick, W.F., Naryka, J.J. and Schmidt, J.H.: J. Urol., **86**, 46, 1961.

(1975年12月9日受付, 特別掲載)