家兎膀胱尿管移行部への拡張・切開操作による影響

日本医科大学泌尿器科学教室 (主任・指導: 秋元成太教授)

広 瀬 始 之

AN EXPERIMENTAL STUDY OF THE INFLUENCE OF DILATATION AND INCISION TO VESICoureTERAL JUNCTION IN RABBITS

Haruyuki Hirose

Department of Urology, Nippon Medical School

(Director: Prof. M. Akimoto)

The influence of dilatation and incision to vesicoureteral junction in rabbits was studied radiologically and histopathologically. Each 12 Japanese white rabbits were submitted to one of the following procedures to the left ureteral orifice.

- 1) Dilatation up to 10F
- 2) Dilatation up to 7F
- 3) Incision of submucosal ureter

As for the radiological examination, cystography and IVU were performed on the 1st and 3rd days and in the 1st, 2nd, 4th and 8th weeks after operation. In the radiological examination, VUR was observed in 8 of 12 animals in 10F dilatation group. Dilatation of the upper urinary tract was seen in 10 animals including 4 without VUR. No VUR was observed in the 7F dilatation group and incision group.

As for the histopathological examination, the bladder and ureter were excised after radiological examination. In the 10F dilatation group, damage and fibrosis of intramural ureteral muscle layers were observed, which might be due to laceration of the ureteral wall by excessive dilatation. Furthermore, the area of muscle layers in a cross section of the intramural ureter was significantly decreased in the 10F dilatation group compared with control ($p < 0.01$). In the 7F dilatation group and incision group, histopathological change of the interamural ureter were insignificant.

Comparing the human ureter with the rabbit ureter, 7F dilatation in the rabbit is comparable to 16F dilatation in humans which is the maximum size dilatation in ordinary cases of dilatation of the ureteral orifice. While, 10F dilatation in rabbits is comparable to the extraordinarily huge 24F dilatation in humans.

In conclusion, it is suggested, from the present experiment using rabbits, that the usual procedure of dilatation and incision to the vesicoureteral junction in humans seems to have insignificant influence on the urinary tract.

要旨: 家兎を以下の3群にわけて、尿管口に対する拡張、切開操作による尿路系への影響について検討した。1) 10F 拡張群, 2) 7F 拡張群, 3) 切開群

X線学的検索として、術後1日目、3日目、1、2、4、8週目にて各群2羽ずつ計12羽、膀胱造影、排泄性尿路造影(IVU)を施行した。10F 拡張群では12例中8例にVURを認め、12例中10例に上部尿路の拡張を認めた。7F 拡張群、切開群ではVURの発現したものはなかった。

病理組織学的検索については、X線学的検索の直後の膀胱を摘出して検討した。10F 拡張群では過度の拡張により、尿管壁の断裂による筋層の損傷、線維化が認められ、壁内尿管筋層の全層に対する面積比は有意に減少していた。これに比較して、7F 拡張群、切開群では壁内尿管の組織学的変化は軽微であった。

ヒト尿管と家兎尿管との比較検討上、尿管内径と拡張との比率からみると10F 拡張群は、ヒトにあては

めると過度の拡張を負荷しているとおわれる。家兎尿管7F拡張は、拡張の程度からみて、ヒトにおける尿管鏡施行時の通常の尿管口拡張操作にほぼ相当するものと推測される。

以上の結果から考えると、ふつうおこなわれるヒト尿管口拡張、切開操作では、尿路系への影響は少なく、安全性にもほぼ問題ないものと推測される。

結 言

内視鏡を経尿道的に尿管内へ挿入する操作は古くから試みられている。1970年代より視野が良好でかつ操作作用チャンネルを持った硬性尿管鏡が開発され、悪性腫瘍の診断に加えて結石摘出術への応用がなされてきている。

尿管鏡を施行するにあたっては、当然ながらも尿管鏡が尿管口を通過するか否かが大きなポイントとなる。尿管鏡施行に先立ち尿管口を拡張する操作が重要であるとの報告¹⁾もあるが、拡張することに対して消極的な意見²⁾も少なくなく、尿管鏡施行後の膀胱尿管逆流(VURと略)の発現など尿管鏡操作による尿路系への重要な影響に関してはいまだあきらかではない。この点を追究すべく、家兎を用いて次の実験をおこなった。家兎尿管口の拡張・切開操作をおこない、尿路系に与える影響について、X線学的ならびに病理組織学的に検索したので報告する。

実験方法

実験材料は体重 3.6 ± 0.3 kgの雄性成熟家兎(日本白色種)を使用した。すべて術前に膀胱造影および静脈性尿路造影(IVUと略)を施行し尿路系に著変のない家兎を選び、麻酔下にて以下の手術を施行した。麻酔はすべてペントバルビタール静脈麻酔とし、原則的に30mg/kgを耳介静脈より投与した。下腹部横切開にて膀胱を露出し、膀胱前壁に約3cmの縦切開をおこなった後、尿管走行を確認し切開・拡張操作を容易にするために、実験群はすべて左尿管口から逆行性に直径0.025インチガイドワイヤーを挿入した。実験群を以下の3群に分け、一群につき最低12羽を使用した。

1) 10F 拡張群

左尿管口を筋膜拡張器を用いて5Fより1F間隔で10Fまで拡張した。

2) 7F 拡張群

左尿管口を筋膜拡張器を用いて5F, 6F, 7Fの3段階に拡張した。

3) 切開群

膀胱粘膜下尿管の上壁を、鋭的に尿管口より約5mmにわたり切開した。

3群ともに膀胱を4-0クロミックにて一層縫合し、腹

壁は4号絹糸にて二層縫合をおこなった。

A. X線学的検索

手術後1日目・3日目ならびに1・2・4および8週目に各群2羽ずつ膀胱造影, IVUをおこなった。造影剤は66.8W/V%イオタラム酸ナトリウム(コンレイ400)を使用した。膀胱造影は経尿道的にネラトン氏カテーテルを挿入し膀胱を空虚にした後、造影剤5mlと生理食塩水45mlを膀胱内に注入しVURの存在と程度をみた。VURの程度は国際分類³⁾(表1)により判定した。その後、IVUは耳介静脈より造影剤を1ml/kg注入し、15分後に撮影した。

B. 病理組織学的検索

1. 光顕的観察

X線学的検索の直後屠殺して膀胱を摘出し、10%ホルマリンにて固定した後パラフィンに包埋した。膀胱尿管移行部を観察するため膀胱壁内尿管長軸に対し水平方向の輪切の連続標本を作製し、ヘマトキシリン・エオジン(Hematoxylin eosin, H.E.)染色、アザン(Azan)染色、エラスチカ・ワンギーソン(elastica Van Gieson)染色をおこなった。

2. 膀胱壁内尿管における筋層の面積比

膀胱壁内尿管の筋層の損傷の程度を客観評価する目的で、術後2週目以後の全例に対し壁内尿管における筋層の占める面積比を求めた。一検体につき各々5ヶ所の標本についてアザン染色を施行した各標本を拡大、写真撮影をおこない、膀胱壁内尿管の全周および筋層をトレースして、各々の面積をImage Analyzer

表1 国際分類³⁾によるVURのGrading

Grade I	逆流は尿管のみ
Grade II	逆流は腎盂、尿管まで認めるが、尿管、腎盂、腎杯の拡張は認めない。
Grade III	尿管の軽度拡張または蛇行、および腎杯の軽度鈍円化を認める。
Grade IV	尿管の中等度拡張または蛇行を認める。腎杯は桿棒状に拡張し、鋭角が消失するが、乳頭状形態は存在する。
Grade V	尿管の高度拡張および蛇行を認め、腎盂、腎杯は高度に拡張し、腎杯の乳頭状の形態も消失している。

表 2 X線学的所見

実験群 操作後 期間	X線 所見	10F 拡張群		7 F 拡張群		切 開 群	
		VUR	上部尿路* 拡張	VUR	上部尿路* 拡張	VUR	上部尿路* 拡張
1 日目		—	+	—	+	—	—
		—	+	—	+	—	—
3 日目	Grade II	—	—	—	—	—	—
	—	+	—	—	—	—	—
1 週目	Grade III	+	—	—	—	—	—
	—	+	—	—	—	—	—
2 週目	Grade IV	+	—	—	—	—	—
	Grade III	+	—	—	—	—	—
4 週目	Grade III	+	—	—	—	—	—
	Grade II	—	—	—	—	—	—
8 週目	Grade IV	+	—	—	—	—	—
	Grade III	+	—	—	—	—	—

*IVU 所見により判定

(Microvideomat 2, CarlZeiss 社, 西独)を用いて算出した。計算は次の方法でおこなった。

壁内尿管筋層面積比＝尿管筋層の面積/尿管全体の面積

得られた結果は平均値±標準偏差で示し、有意差の検定は Student t test にて計算した。また対照群として無処置の家兎 3 羽につき同様の方法にて壁内尿管筋層面積比を算出した。

結 果

A. X 線学的検索 (表 2)

1. 10F 拡張群

10F 拡張群では術後 3 日目, 1 週目に 2 例中 1 例, 術後 2 週目以後の全例に Grade II～IV の VUR を認めた(図 1)。また, IVU 上 2 例をのぞき全例に上部尿路の拡張を認めた (図 2)。

2. 7F 拡張群

12例中 VUR を認めたものはなかった。IVU において術後 1 日目に軽度の上部尿路拡張を認めたが, 3 日目以後の10例には明らかな拡張は認めなかった (図 3)。

3. 切開群

膀胱造影にて12例中 VUR を認めたものは 1 例もなく, 12例すべてにおいて, IVU 上明らかな異常所見は認めなかった。

B. 病理組織学検索

1. 光顕的観察

1) 10F 拡張群

術後 1 日目では拡張操作により尿管壁の全層性の断裂が認められ, 同部からの出血により内腔は凝血塊で満たされ, また好中球を中心とした小円形細胞浸潤も認められた。さらに, 上皮は一部を残し剝離, 脱落していた (図 4)。

術後 3 日目には出血部の赤血球はかなり吸収され, フィブリンの析出が目立つ様になった。好中球の浸潤は一層著明となり, 大食細胞の増殖が認められた。創部の壁は浮腫状となり一部で線維芽細胞の出現がみられ, ごく一部で残存した上皮から損傷部に沿った再生像も観察された (図 5)。

術後 1 週目では出血部の赤血球はほとんど吸収され, 断裂部を中心に炎症性肉芽組織の形成が認められた。好中球はほとんど消失しており, 細胞浸潤は赤血球などを貪食する大食細胞を中心とするものであった。肉芽組織に沿って上皮の再生もみられた (図 6)。

術後 2 週目では筋層を含む断裂部は肉芽組織に置換され, ヘモジデリンを貪食する大食細胞, 好酸球, リンパ球を中心とする小円形細胞浸潤を伴っていた。

術後 4 週目では断裂部の筋層を含む損傷部は完全に線維性肉芽組織に置換され, 上皮細胞は再生増殖を示し表層を被覆していた (図 7) (図 8)。

2. 7F 拡張群

術後 1 日目, 3 日目において出血, 好中球を主とした小円形細胞の浸潤を認めるが10F 拡張群と比べ軽度であり, さらには尿管壁の断裂も軽度で筋層にはおおよんでいなかった (図 9)。

術後1週目には小範囲に炎症性肉芽組織の形成がみられるが、筋層の損傷はほとんど認められなかった。

術後2週目以後ではきわめて軽度の粘膜下線維化を認めたのみで、尿管筋層に著変はみられなかった(図10)。

3. 切開群

術後1日目、3日目には粘膜下尿管の切開部に一致して尿管壁の損傷、出血を認めたが(図11)、壁内尿管には明らかな変化もなく、術後2週目以後は、切開部の損傷も粘膜下尿管に部分的な線維化を認める以外著変は認められなかった。

4. 壁内尿管筋層の面積比

無処置対照群の壁内尿管筋層面積比の平均値は23.8±2.6%であった。7F 拡張群、切開群については対照群に比べて有意差を認めなかった。

10F 拡張群では術後2週目以後のすべてにおいて、面積比を検討すると、対照群および7F 拡張群、切開群に比し有意な減少を認めた(p<0.01)(表3)。

考 察

経尿道的に内視鏡を尿管内に挿入することは、1912年 Young らがはじめて試みている。以後数多くの改良、進歩がなされたが、1970年代にはいり広視野で細径の尿管鏡が開発され尿管内操作が直視下でおこなうことが可能となった。近年尿管鏡を用いた結石摘出などへの利用がPerz-Castero⁴⁾、Huffmann ら⁵⁾の報告を始めとして引き続き数多くの発表がなされている。Lyon らは尿管鏡操作を成功させるには尿管口を充分に拡張させることが重要であると述べている¹⁾。これら尿管鏡操作に先立ち尿管口の拡張が広くおこなわれてきた。尿管口拡張操作についてCarter ら⁶⁾は125例の尿管結石に対し、ほとんどの症例で尿管鏡施行前に尿管口の拡張をおこなったが、尿管狭窄を5例に認めたのみで、VUR が発現したものはなかったと報告している。一方、Stackl ら²⁾は尿管口の拡張により42例中2例にVUR の発現を認め、拡張操作は尿管口に損傷を与える可能性があるとして、尿管口の拡張には消極的な見解もある。以上のように尿管鏡操作による尿路系へ与える影響に関してはいまだ十分に検討されているとはいえない。

正常ヒトの壁内尿管におけるの最小内径はおおよそ4Fであり、今回の実験対象とした家兎の壁内尿管の径はおおよそ0.6mmである。内径と拡張の比率からみれば、10F 拡張群はヒトではおおよそ24Fに、7F 拡張群はヒトではおおよそ16Fの拡張に相当する。この比率から

表3 膀胱壁内尿管における筋層の面積比(%)

実験群 操作後期間	10F 拡張群	7 F 拡張群	切 開 群
2 週 目	10.8±1.3	23.2±3.8	23.6±2.0
4 週 目	10.9±4.6	25.2±2.2	24.2±1.6
8 週 目	12.6±2.3	22.6±2.2	24.9±1.3

(平均値±標準偏差)

みれば次のように考えられる。すなわち尿管鏡操作に伴う尿管口の拡張は一般的に12~16Fまでおこなうが、家兎10F 拡張群では壁内尿管に対し過度の拡張を、家兎7F 拡張群は通常のヒトの尿管口拡張とはほぼ同等の拡張を与えたものと推測しうる。

10F 拡張群では12例中8例にVUR が発現し、組織学的には壁内尿管全長にわたり筋層を中心として著明な損傷、線維化が証明されておりその影響を示している。

VUR の防止機構や発生機序に関しては、古くから多種多様の検索がなされてきた。例えば膀胱壁内尿管自身の機能もVUR 防止の重要な要因として考えられている。板谷⁷⁾は正常者および原発性VUR 患者の壁内尿管の病理組織学的検索をおこない、つぎの結果を得ている。すなわちVUR 患者では壁内尿管の筋層に發育不全、配列異常、線維化等を認め、尿管の伸展性、筋緊張、長軸方向への蠕動運動が障害され壁内尿管内腔が常の開存した形の硬いゴムチューブ状になっていることがVUR の原因ではないかとしている。

本実験よりVUR の発現について、10F 拡張群の病理組織学的検索でも明かなように壁内尿管の筋組織の占める面積が有意に減少していた。これらの組織学的変化は、板谷の報告した原発性VUR の壁内尿管の組織所見と酷似している。さらに10F 拡張群では膀胱壁内尿管筋層を中心とする線維化を認め、これがVUR の原因と推測された。

7F 拡張群についてはVUR の発現を認めたものはなく、術後3日目以後はIVUにて上部尿路拡張は認めなかった。病理組織学的検索でも10F 拡張群にみられたような壁内尿管の断裂等の損傷は軽微で、尿管筋層の変化はほとんど認めなかった。従って本実験の結果から推察すると、ヒトに対しても通常の尿管鏡使用時における尿管口拡張操作では、尿路系へ与える影響は少ないものと考えられた。

尿管鏡操作が困難な症例に、時に尿管口を切開することがおこなわれてきた。しかし通常、粘膜下尿管は

図1 膀胱造影, 10F 拡張群 4 週目

図2 IVU, 10F 拡張群 8 週目

図3 IVU, 7F 拡張群 8 週目

図4 10F 拡張群 1 日目, Azan 染色 $\times 10$

図5 10F 拡張群 3 日目, Azan 染色 $\times 10$

図6 10F 拡張群 1 週目, Azan 染色 $\times 10$

図7 10F 拡張群 4 週目, Azan 染色 $\times 10$

図8 図7の対側尿管, Azan 染色 $\times 10$

図9 7F 拡張群 3 日目, Azan 染色 $\times 10$

図10 7F 拡張群 4 週目, Azan 染色 $\times 10$

図11 切開群 3 日目, Azan 染色 $\times 10$

VUR 防止機構の重要な役割をはたしているものとされている。

Stephens ら⁸⁾は VUR を認めた患者では粘膜下尿管の筋細胞の欠如あるいは同部尿管筋線維の楔状の欠損の存在することが VUR の原因と述べている。Witherington⁹⁾は、イヌにおいて粘膜下尿管の切除により 62 例中 44 例に VUR を惹起せしめている。実験的には尿管口切開により、VUR の発現が高率にみられるとの報告は多い¹⁰⁾。

一方 Scott ら¹¹⁾¹²⁾はイヌの実験で粘膜下尿管を完全に切開した場合でも、尿管機能が正常であれば VUR は生じないと述べ、Roberts ら¹³⁾は尿管が正常ならば粘膜下尿管の切開による VUR の発現頻度は低いとしている。本邦でも滝本¹⁴⁾は壁内尿管に損傷が及ばぬかぎり、粘膜下尿管の切開のみでは VUR は必ずしも発現しないであろうと述べており、酒井¹⁵⁾もイヌで粘膜下尿管の切開を 10 例に施行し、2 例にしか VUR の発現をみなかったと報告している。本実験において、切開群では 12 例中 1 例も VUR の発現を認めたものはなかった。したがって本実験の結果から推測すると、粘膜下尿管の切開のみでは必ずしも VUR 発現はみられないと考えられる。

以上、ヒトと家兎の神経支配、構造上の差異はあるにしても、本実験は現在おこなわれている各種尿管鏡操作の、ヒト尿管に対する安全性をある程度示したものであるのではないかと考えられた。

結 語

1. 家兎を以下の 3 群にわけて、尿管口に対する拡張、切開操作による尿路系への影響について検討した。

- 1) 10F 拡張群
- 2) 7F 拡張群
- 3) 切開群

各群 12 羽ずつ実験に使用した。

2. X 線学的検索として、術後 1 日目、3 日目および 1, 2, 4, 8 週目にて膀胱造影、IVU を施行した。

VUR 発現に関する検索では、10F 拡張群では 12 例中 8 例に認め、VUR のない 4 例を含む 10 例に上部尿路の拡張を認めた。7F 拡張群および切開群では、VUR が発現したものはなかった。

3. 病理組織学的検索については、X 線学的検索直後の膀胱を摘出して検討した。10F 拡張群では過度の拡張により、尿管壁の断裂による筋層の損傷、線維化が認められた。さらに対照群に比して 10F 拡張群では、壁内尿管筋層の尿管全層に対する面積比は有意に減少

していた。これに比較して、7F 拡張群および切開群では、壁内尿管の組織学的変化は軽微であった。

4. ヒト尿管と家兎尿管との比較検討上、尿管内径と拡張との比率からみると、家兎尿管 10F 拡張はヒトにあてはめると過度の拡張を負荷していると思われる。家兎尿管 7F 拡張は、拡張の程度からみてヒトにおける尿管鏡施行時の通常の尿管口拡張操作にはほぼ相当するものと推測される。

以上の結果から考えると、ふつうおこなわれるヒト尿管口拡張および切開操作では、尿路系への影響は少なく、安全性にもほぼ問題ないものと推測される。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲をいただいた恩師秋元成太教授に心より感謝致します。また、御援助、御協力をいただいた日本医科大学第 2 病理学教室浅野伍朗教授、同泌尿器科学教室西村泰司助教授、杉澤 裕医員、本田 了医員、木村 剛医員ならびに各位に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Lyon, E.S., Huffman, J.L. and Bagley, D.H.: Ureteroscopy and ureteropyeloscopy. *Urology.*, 23, 29—36, 1984.
- 2) Stackl, W. and Marberger, M.: Late sequelae of the management of ureteral calculi with the ureterorenoscopy. *J. Urol.*, 136, 386—389, 1986.
- 3) International Reflux Study Committee: Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: A prospective international reflux study in children. *J. Urol.*, 125, 277—283, 1981.
- 4) Pertz-Castero, E.E. and Martinez-Pineiro, J.A.: Transurethral ureteroscopy: A current urological procedure. *Arch. Esp. Urol.*, 33, 445—460.
- 5) Huffman, J.L., Bagley, D.H. and Lyon, E.S.: Treatment of distal ureteral calculi using a rigid ureteroscope. *Urology*, 20, 547—577, 1982.
- 6) Carter, S.C. St., Cox, R. and Wickham, J.E.A.: Complications associated with ureteroscopy. *Brit. J. Urol.*, 58, 625—628, 1986.
- 7) 坂谷宏彬: 原発性膀胱尿管逆流における膀胱壁内尿管に関する研究. *日泌尿会誌*, 68, 59—70, 1977.
- 8) Stephens, F.D. and Lenagham, D.: The anatomical basis and dynamics of vesicoureteral reflux. *J. Urol.*, 87, 669—680, 1962.
- 9) Witherington, R.: Experimental study on role of intravesical ureter in vesicoureteral regurgitation. *J. Urol.*, 89, 176—179, 1963.
- 10) Ross, G.J. and Thompson, I.M.: The relationship of non-obstructive reflux and chronic pyelonephritis: An experimental study. *J. Urol.*,

- 90, 391—394, 1963.
- 11) Scott, J.E.S. and De Luca, F.G.: An experimental study of the lower end of the ureter and ureterovesical junction in dogs. *Brit. J. Urol.*, 32, 216—223, 1960.
- 12) SScott, J.E.S. and De Luca, F.G.: Urether studies on the ureterovesical junction of the dog. *Brit. J. Urol.*, 32, 320—323, 1960.
- 13) Roberts, J.B.M. and Roylance, J.: Vesicoureteric reflux in man. *Brit. J. Surg.*, 58, 889—892, 1966.
- 14) 滝本至得: 尿管膀胱移行部の筋構築について. *日泌尿会誌*, 60, 678—688, 1969.
- 15) 酒井 晃: 膀胱尿管逆流現象の発生機序に関する実験的研究. *日泌尿会誌*, 64, 238—251, 1973.
(1987年11月10日受理, 特別掲載)
-