腎盂内圧上昇時における腎盂尿逆流動態の検討

福島県立医科大学泌尿器科学教室 (主任: 白岩康夫教授)

村 上 房 夫

CHARACTERISTICS AND MECHANISM OF PYELORENAL BACKFLOW CORRELATED TO RENAL PELVIC PRESSURE

Fusao Murakami

Department of Urology, Fukushima Medical College, Fukushima, 960-12 Japan

(Director: Prof. Y. Shiraiwa)

The present study was conducted to examine the characteristics of pyelorenal backflow related with the changes in renal pelvic pressure. Forty rabbits weighing approximately 3.0 kg were used in this experiment. The renal pelvis was continuously perfused with PSP solution through the double lumen catheter placed above the ureteropelvic junction. The renal pelvic pressure was also recorded during the intrapelvic perfusion. Simultaneously, PSP concentrations in blood and urine excreted from the contralateral kidney were measured.

During the intrapelvic perfusion with PSP solution, PSP blood concentration began to increase immediately and reached maximum within 1 or 2 minutes after a start of perfusion. Then, its concentration gradually decreased toward the constant, low levels. The urinary concentration of PSP showed the same change as the blood concentration with a time lag of 1 or 2 minutes. A compartment analysis showed that this backflow curve composed of an early phase and a late phase. The early phase was characterized by a rapid increase and following decrease (exponentially declining) in PSP concentration. The late phase was a portion of constant PSP concentration in the backflow curve.

A maximum PSP concentration in the early phase was elevated with an increase in the increment rate of renal pelvic pressure. There was a significant, positive correlation between the maximum PSP urinary concentration and the increment rate of renal pelvic pressure (dp/dt). The constant values of PSP concentration in the late phase could be correlated with neither increment rate nor absolute values of renal pelvic pressure.

It seems from these results that in the early phase, a passive transport plays an important role in dynamics of pyelorenal backflow because and extent of reflux depends on the changes in renal pelvic pressure. The late phase of backflow may result from an active transport system in the perfused kidney. However, further studies are necessary to clarify this late component of backflow.

Key words: pyelorenal backflow, increment rate of intrapelvic pressure

要旨: 腎盂内圧上昇時における腎盂尿逆流動態の特性を検討するため, 以下の実験を施行した. 体重3kg前後の日本白色家兎40羽を用い, 腎盂内に double lumen と single lumen のカテーテルを挿入固定し, PSP 溶液で腎盂内を灌流しながら, 灌流時における腎盂内圧を記録し同時に, PSP の血中濃度と対側腎尿中の PSP 濃度を経時的に測定した.

血中 PSP 濃度は, 灌流開始後 1 ないし 2 分以内に最大となり, 以後徐々に減少しある一定のレベルにとどまった. 一方, 尿中 PSP 濃度も血中濃度より 1 ないし 2 分の位相差はあるものの同様の変化を示した. PSP 濃度の血中, 尿中の経時変化 (逆流曲線) は, 早期成分と後期成分から成り立っていると考えられた. 早期成分は, PSP 濃度が急速に最大に達し, 指数関数的に減少する相であり, 後期成分は, 低値で持続する平衡状態の成分であった.

早期成分の PSP 最大濃度は腎盂内圧上昇速度に依存していた。すなわち、尿中 PSP 最大濃度は腎盂内圧上昇速度 (dp/dt) と非常に良い相関があった。後期成分の PSP 濃度は腎盂内圧の絶対値にも上昇速度にも依存しなかった。

早期成分は、腎盂内圧に依存することから受動輸送と考えられた。又、後期成分は1種の能動輸送と考えられるが今後の検討を要すると思われた。

キーワード：腎盂尿逆流、腎盂内圧上昇速度

結 言

腎盂尿が腎実質へ逆流する現象は、Narath¹⁾の指摘以来 pyelorenalbackflow として古くから知られている。この逆流は膀胱尿管逆流、高度の利尿状態あるいは水腎症などで、腎盂内圧の上昇に伴って発生すると言われている²⁾³⁾。もし、閉塞腎で pyelorenalbackflow が起ると、腎盂にうっ滞する尿の一部は腎実質を經由し循環系やリンパ系に移行し、健側腎から排泄されることになる。したがって、この逆流機構が閉塞腎機能の悪化を緩和する安全弁の役割を担っている可能性もあり、pyelorenalbackflow をここで再検討することは臨牀的にも重要な意味をもつものと思われる。

これまで pyelorenalbackflow の発生機序に関しては幾つかの報告をみるが^{4)~9)}、腎盂内圧と逆流動態の関係については不明の点が多い、そこで本研究では、実験動物の腎盂内圧を自由に制御する方法によって、正常腎における pyelorenalbackflow の特性と発生機序を検討した。

対象および方法

体重3kg 前後の日本白色家兎40羽を対象に、75mg/ml の Nembutal 静注で麻酔し、5%glucose の点滴静注により一定の尿量を確保しながら実験を行なった。予備実験を含めて40羽を用いたが、このうち本実験で安定した記録を得た23羽について結果を述べる。正中切開にて開腹し、左右尿管を腎盂尿管移行部から5cm 末梢にて露出し切断した。右尿管切断端より、7Fr の IVH 用 double lumen catheter (クック社製) 1本と single lumen catheter 1本、合計2本を腎盂内に挿入固定した。3つの経路のうち、2つの経路を利用して一定濃度の PSP 溶液 ($760 \times 10^{-4} \text{mg/ml}$) で腎盂内を灌流した。一定濃度の PSP 溶液 ($760 \times 10^{-4} \text{mg/ml}$) で腎盂内を灌流する時、腎盂内圧をモニターしながら、output 側のチューブの抵抗を regulating clip で増減させることにより、目的とする腎盂内圧を得ることができる。残りの経路には圧トランスデューサー (日本光電社製) を接続し PSP 灌流時の腎盂内圧を記録した。左尿管には7Fr カテーテルを挿入し経時的に採尿し、末

図1 実験方法略図

梢静脈血採血も同時に平行して行なった。こうして一側腎盂に種々の条件下で PSP 溶液を灌流し、循環血漿中および対側腎の尿中へ移行する PSP 濃度を測定した(図1)。PSP の濃度測定は、日本分光社製光電比色計 (UVIDEK-340) を用い、波長559nm として弱アルカリ性の下に施行した。なお、PSP 灌流時の腎盂内圧については、予備実験でこれが100mmHg を越えると腎杯円蓋部の裂傷が起り PSP がいくらかでも血中へ移行することが判明した。よって本実験では灌流時腎盂内圧を腎杯円蓋部裂傷を起こさない90mmHg 以下にとどめた。また、灌流側の腎盂では注入される PSP 濃度が排泄される尿によって希釈される可能性が考えられるので、注入側の PSP 濃度と流出側の PSP 濃度を各実験毎にチェックし、PSP 濃度に差のないことを確認した。すなわち注入側の PSP 濃度は $760 \times 10^{-4} \text{mg/ml}$ であり、流出側の PSP 濃度は $(680 \sim 730) \times 10^{-4} \text{mg/ml}$ であり注入側濃度の10%以内であった。一方、対側腎の尿量についても慎重にコントロールし、どの実験においても尿量が1ml/min の一定値になるのを待ってから、PSP の腎盂内灌流を開始した。又、PSP 溶液は生理食塩水で薄めて $760 \times 10^{-4} \text{mg/ml}$ の濃度にして使用した。

結 果

1) PSP 灌流時における血中および尿中濃度の経時

図2 血中および対側腎尿中の PSP 濃度

的变化

PSP 灌流時の腎盂内圧を90mmHg以下の範囲内で種々に変化させ、血中および対側腎尿中PSP濃度を経時的に記録した(図2)。この検討は5羽の家兎に対して行なったが、全例とも血中PSP濃度は灌流開始後1ないし2分以内に最大となり、以後徐々に減少しある一定のレベルにとどまった。一方、尿中PSP濃度も血中濃度より少し遅れて最大となり、以後血中濃度の場合と同様に減少しある一定の値を維持した。PSP濃度の血中、尿中の経時変化(以下、逆流動態曲線と呼ぶ)は最初に急速に最大に達しすみやかに排泄される早期成分と、のちに平衡状態となっていつまでも低値で持続する後期成分から構成されていることが明らかとなった。なお、PSP濃度の推移は血中と尿中ではきわめて類似しており腎盂から循環系へ逆流移行するPSP動態は対側腎から排泄されるPSP濃度の推移に

反映されているので、以下の実験では、測定が簡単で誤差の少ない対側腎の尿中PSP濃度によって腎盂尿逆流動態を評価することにした。

2) PSP 逆流動態と腎盂内圧との関係

はじめに腎盂内圧がPSP逆流動態曲線の早期成分に及ぼす影響を検討した。そこで、PSP灌流時に注入速度が一定となるように実験系を調節し、灌流の定常状態において腎盂内圧が到達する高さの方を変化させ、PSPの尿中濃度の経時変化を観察した。この結果図3A, Bに示すように、腎盂内圧の上昇速度が一定であれば、腎盂内圧の高さが40mmHgでも80mmHgでも、PSP逆流動態曲線の早期成分には著しい変化がみられなかった。ところが、ある一定の腎盂内圧になるまで、PSPを早く注入するか遅く注入するかによって早期成分は著明な変化を示した。すなわち、腎盂内圧が80mmHgになるまでPSPを急速に灌流するとPSP逆流動態曲線の早期成分が増大するのに対し(図4A), ゆっくりと灌流すると早期成分が小さくなり逆流量も減少しているのが明らかである(図4B)。このように早期成分はPSP灌流時における腎盂内圧の上昇速度にのみ依存することが示唆されたので、早期成分の指標として尿中PSP濃度の最大値をとり、この値と腎盂内圧の絶対値(P)および上昇速度(dp/dt)との相関を検討した。血中に入ったPSPは残留するので、同一家兎においてdp/dtとPSP最大濃度と比較検討するには不可能であるため、各家兎において、それぞれdp/dtとPSP最大濃度を求めプロットした。対側腎の尿中へ移行するPSPの最大濃度は、腎盂内圧の絶対値に対し相関係数は0.489であり、両者の間に有

図3 腎盂内圧上昇速度一定時における尿中PSP濃度。A, 腎盂内圧40mmHg, B, 腎盂内圧80mmHg。

図4 A, PSP 急速灌流における尿中 PSP 濃度, B, PSP 緩徐灌流における尿中 PSP 濃度.

図5 A, 対側腎尿中 PSP 最大濃度と腎盂内圧絶対値との関係, B, 対側腎尿中 PSP 最大濃度と腎盂内圧上昇速度との関係.

意の相関は存在しなかった (図 5A)。一方、腎盂内圧の上昇速度 (dp/dt) は PSP の尿中移行最大濃度と有意の相関性を示し、その相関係数は 0.937 であった (図 5B)。したがって、PSP 逆流動態曲線のうち早期成分は、腎盂内圧の絶対値には関係せず、腎盂内圧の上昇速度にのみ依存していることが明らかとなった。

PSP 逆流動態曲線の後期成分についても、腎盂内圧の絶対値および上昇速度との相関を検討した。ところが、後期成分の高さは、腎盂内圧の絶対値にも上昇速度にも関係せず、これらのパラメーターから独立して後期の平衡状態を維持した。

3) PSP 逆流機構の解析

これまで述べたように PSP の逆流動態曲線は早期成分と後期成分から成立している可能性が充分認めら

表1 PSP 尿中濃度 $C(t)$ は、 $C(t)=Ae^{-\alpha t}+B$ と表現でき、 B は後期成分の一定値を表わす

	correlation
No. 1 $C(t)=e^{-0.185t+1.671}+5.2$	$r=0.949$
No. 2 $C(t)=e^{-0.256t+0.749}+1.5$	$r=0.946$
No. 3 $C(t)=e^{-0.318t+1.433}+2.1$	$r=0.948$
No. 4 $C(t)=e^{-0.647t+0.693}+7.0$	$r=0.991$
No. 5 $C(t)=e^{-0.298t+0.488}+3.0$	$r=0.949$

$C(t)-B$ と $Ae^{-\alpha t}$ との両者対数比較

れたため、排泄相につき、compartment analysis を施行した。一般に、物質の排泄曲線はいくつかの指数関数の和となることが知られているので、PSP 尿中濃度 $C(t)$ は、 $C(t)=Ae^{-\alpha t}+B$ と表現することができる。

図6 PSP逆流動態曲線を表わす。黒点は、実測値を表わす。

ここで B は、後期成分の一定値を表わす。その結果、PSP 逆流動態曲線の排泄相は、この式に完全一致することが明らかとなった。すなわち、 $C(t)-B$ と Ae^{-at} の対数値を比較したところ、表1に示すように両者対数値は相関係数 $r=0.94$ 以上で有意の相関を示した。実際、この解析より求めた係数から排泄相を表現してみると図6のように理論値は実測値とかなりよく適合していた。

考 察

pyelorenalbackflow は、排泄性腎盂造影、逆行性腎盂造影、排尿時膀胱造影時に比較的まれに見られることがある⁶⁾。しかし、pyelorenalbackflow の原因、発生機序などの生理形態学的特性については、いまだ未解決の部分がある。一般に pyelorenalbackflow は、1) pyelotubularbackflow, 2) fornicalbackflow の2つに分けられる⁵⁾。

pyelotubularbackflow は、竹崎⁶⁾によれば、乳頭部の先端部には18~24個の乳頭管の開口部があり、この開口部は200~300 μ の直径を有すると云われ、この直径であれば腎盂の内圧が乳頭管開口部における尿排出圧を上まわっている時には、pyelotubularbackflow が生ずると考えられる。一方、fornicalbackflow は Hinman⁵⁾によれば、解剖学的にいちばん傷害を受けやすい腎盂粘膜の fornix の顕微鏡的破裂によりおこされるとされ、そのうち腎洞へ造影剤が流出すると pyelosinousbackflow, 小腎杯に密着している静脈が破れると pyelovenousbackflow, リンパ管による再吸収は pyelolymphaticbackflow であり、pyelosinousbackflow の極端な場合には、peripelvic extravasation がおくとされている。

以上の背景を考慮しながら本研究で得られた所見をまとめてみると、腎杯円蓋部の裂傷が起こらない生理

図7 PSP逆流機構モデル

的条件下で腎盂をPSP溶液で灌流すると、血中および対側腎の尿中へ移行するPSPの逆流動態曲線は、早期成分と後期成分の2つの相から成立していた。早期成分は灌流開始後直ちに最大となり急速に減少する部分で、この逆流動態は腎盂内圧の上昇速度に依存することが実証された。一方、後期成分はPSP灌流開始から遅れて出現する平衡状態の時期に一致し、血中でも対側腎尿中でも低いプラトー相を形成する。また、この後期成分は、腎盂内圧の絶対値にも上昇速度にも依存していないことが明らかにされた。さらにこれらの成分で構成されるPSP逆流動態曲線の排泄相は、1つの減衰指数関数 Ae^{-at} と定常項 B の総和である $Ae^{-at} + B$ の式によく適合することが示された。

これらの所見に基づき、PSPの逆流は図7に示すような機序によって起こるものと考えられる。はじめにPSP逆流に対して、collecting systemと循環系の間に2つのチャンネルがあると推定する。1つは、腎盂内圧の上昇速度に応じて直ちに開口するchannelで、腎盂内圧が上昇している間に速やかに開き、腎盂内圧が一定になると閉じる。このチャンネルが開いている間に bolus としてPSPを m_0 mg 循環系に逆流させる。

もう1つは、腎盂内圧と無関係にPSPがcollecting systemに接しているかぎりこれを循環系に移行させるチャンネルである。このチャンネルからは常時 a mg/min の速度でPSPが腎盂より循環中へ供給されている。一方、対側腎からは血中量 $m(t)$ に応じて1分間に $\lambda m(t)$ の量が尿中へ移行するとみなせる。したがって時刻 t における循環中のPSPの減少率は、

$$\frac{dm}{dt} = -\lambda m + a \quad \dots\dots\dots (1)$$

で表わすことができる。ここで排泄相のみを扱うことにし、PSPの血中濃度がピークになった時点をと $t=0$ とする。このとき血中のPSP最大量を M_0 とする。

(1)の微分方程式を解くと、

$$m(t) = (M_0 - \frac{a}{\lambda})e^{-\lambda t} + \frac{a}{\lambda} = m_0 e^{-\lambda t} + \frac{a}{\lambda} \dots (2)$$

$M_0 - \frac{a}{\lambda} = m_0$ (bolus としてチャンネル 1 を通じて血中へ入った量)これを循環血漿量 V_0 で除すると、実側値と同じ血中濃度の減少曲線が得られる。一方、尿流によって 1 分間に除去される PSP 量は、尿中 PSP 濃度 $C(t)$ と尿流量 $U \text{ ml/min}$ の積であるから、(1)式は、

$$\frac{dm}{dt} = -\lambda m + a = -C(t)U \dots (3)$$

と表現できる。したがって

$$C(t) = \frac{\lambda}{u} m - \frac{a}{u} \dots (4)$$

ここへ(2)式の $m(t)$ を代入すると

$$C(t) = \frac{\lambda}{u} m_0 e^{-\lambda t} + \frac{a}{u} (\frac{1}{\lambda} - 1) \dots (5)$$

(5)式となり、これが尿中 PSP 濃度の減少曲線である。

ここで、 $\frac{\lambda}{u} m_0 = A$, $\frac{a}{u} (\frac{1}{\lambda} - 1) = B$ とおくと(3)式は、

$$C(t) = Ae^{-\lambda t} + B \dots (6)$$

となる。この式は、早期成分 $Ae^{-\lambda t}$ 、後期成分 B の総和となり、実験から求めた尿中 PSP 濃度減少曲線と完全に一致する。すなわち、2つのチャンネルの存在を想定することにより、実測値ときわめて類似した曲線を得ることができる。

これらのチャンネルの実態であるが、チャンネル 1 は、受動輸送の一種と推定される。何故なら内圧が上昇している限り強制的に開口されるからであり、これが Hinman⁵⁾のいう microrupture なのか、今後の検討を要するが、その可能性は高いと考えられる。

もう 1つのチャンネル 2 は、圧力に依存しないことから能動輸送と考えられる。すなわち、collecting system に本来存在する能動輸送とおもわれる。

結 語

腎盂内圧上昇時における腎盂尿逆流動態の特性を検討し、以下の結果を得た。

1) 腎盂を PSP 溶液で灌流すると、血中および対側腎の尿中へ移行する PSP の逆流曲線は、腎盂内圧の絶

対値に関係なく腎盂内圧の上昇速度に依存する早期成分と、腎盂内圧の絶対値にも上昇速度にも相関しない後期成分の 2つの相から成立していた。

2) PSP 逆流曲線の排泄相において、早期成分は、1つの減衰指数関数 $Ae^{-\lambda t}$ と表現でき、後期成分は、定常項 B と表わすことができると考えられ、実験から求めた尿中 PSP 濃度減少曲線 $C(t) = Ae^{-\lambda t} + B$ と完全に一致することが示唆された。

稿を終えるにあたり、御校閲を賜りました白岩康夫教授、直接の御指導を賜りました山口 脩講師に深謝致します。なお、本論文の要旨は、第76回日本泌尿器科学会総会(盛岡)で発表した。

文 献

- 1) Narath, P.A.: Extrarenal extravasation observed in the course of intravenous urography. J. Urol., 39, 65—74, 1938.
- 2) Angel, J.R., Smith, T.W. Jr. and Roberts, J.A.: The hydrodynamics of pyelorenal reflux. J. Urol., 122, 20—26, 1979.
- 3) Kiil, F.: The function of the Ureter and Renal Pelvis. Saunders, Philadelphia and London, 1957.
- 4) Persky, L., Storaasli, J.P. and Austen, G. Jr.: Mechanisms of hydronephrosis: newer investigative techniques. J. Urol., 73, 740—746, 1955.
- 5) Hinman, F. Jr.: Peripelvic extravasation during intravenous urography, evidence for an additional route for backflow after ureteral obstruction. J. Urol., 85, 385—395, 1961.
- 6) 竹崎 徹: 排泄性腎盂撮影に見られる Pyelorenalbackflow の臨床的研究. 日泌尿会誌, 69, 67—92, 1978.
- 7) Thomsen, H.S., Larsen, S. and Talner, L.B.: Pyelorenalbackflow during retrograde pyelography in normal and ischemic porcine kidneys. Eur. Urol., 8, 291—297, 1982.
- 8) Thomsen, H.S.: Pyelorenalbackflow, Dan. Med. Bulletin, 31, 438—457, 1984.
- 9) Thomsen, H.S., Dorph, S. and Olsen, S.: Pyelorenalbackflow in normal and ischemic rabbit Kidneys, Invest. Radiol. 16, 206—214, 1981.

(1990年11月15日受理, 特別掲載)