神経因性膀胱に伴う二次性膀胱尿管逆流症 (Secondary VUR) の腎機能障害と尿路管理について

近畿大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 栗田 孝教授)

大西 規夫 内田 亮彦 際本 宏 江左 篤宜
杉山 高秀 朴 英哲 秋山 隆弘 栗田 孝

MANAGEMENT OF VESICoureTERAL REFLUX IN PATIENTS WITH NEUROGENIC BLADDER DYSFUNCTION

Norio Onishi, Akihiko Uchida, Hiro Kiwamoto, Atsunobu Esa, Takahide Sugiyamka,
Young-Chol Park, Takahiro Akiyama and Takashi Kurita
Department of Urology, Kinki University, School of Medicine, Osaka, Japan
(Director: Prof. T. Kurita M.D.)

We studied 20 cases of neurogenic bladder with vesico-ureteral reflux retrospectively. Seven patients voided with Valsalva's maneuver and 12 patients were managed with clean intermittent catheterization, but one patient required permanent urinary diversion because of uncontrollable urinary tract infection. The patients were followed by intravenous pyelography, radioisotope renogram, voiding cystourethrography, determination of serum creatinine level and urodynamic study. Anti-reflux surgery was performed in 22 ureters and reflux resolved in 19 ureters. Among 12 ureters not treated by anti-reflux surgery, reflux disappeared in 5 ureters and improved in 2 ureters. Of 5 ureters, reflux resolved after clean intermittent catheterization in 2 ureters, and remained stable without recurrent infection or renal deterioration in the remaining 5 ureters. Regardless whether antireflux surgery was done or not, most of the patients who had high grade reflux and obstructive renal damage on radioisotope examinations had marked low compliance bladders. Our experience suggested the necessity of a suitable treatment to improve bladder compliance before considering anti-reflux surgery.

Key words: neurogenic bladder, vesicoureteral reflux, low compliance bladder

要旨: 当教室で経験した神経因性膀胱に伴う二次性膀胱尿管逆流症 (secondary VUR) 患者20名に対し、腎機能障害と尿路管理法について検討を行なった。現在の尿路管理法としては7名は自排尿、12名は清潔間欠的導尿法 (clean intermittent catheterization, CIC) で行なわれている。うち、3名は一時的に尿路変更術が施行され、成長を待って尿路変更還元手術が行なわれた。残り1名は尿路感染をコントロールできず、永久的尿路変更術を余儀なくされた。しかし清潔間欠的導尿法の導入、普及により、それ以降尿路変更術は行なっていない。

逆流防止術は22尿管に施行し、19尿管で逆流は消失した。逆流防止術未施行の12尿管中5尿管は逆流防止術を行わずに逆流は消失し、うち2尿管は清潔間欠的導尿法のみで逆流が消失した。残り2尿管は逆流が軽減し、5尿管は逆流は存続しているが、尿路感染や腎機能の悪化なく、経過している。

腎瘢痕や萎縮といった荒廃的、器質的变化は多くの症例に認めたが、蛋白尿や高血圧、腎機能低下を示す症例は少数であった。

膀胱機能と逆流、腎機能障害については高度の低コンプライアンス膀胱症例に高度の逆流やレノグラム上、機能低下型を示す傾向がみられ、低コンプライアンス膀胱の逆流発生や腎機能障害への影響が示唆された。

以上より、神経因性膀胱に伴う二次性膀胱尿管逆流症では低コンプライアンス膀胱が逆流発生や進展、

腎機能障害の重要な因子であり、逆流防止術を行なうより低コンプライアンス膀胱の解決が先決と考えられる。

キーワード：神経因性膀胱，膀胱尿管逆流症，低コンプライアンス膀胱

結 言

二次性膀胱尿管逆流症（secondary VUR，以下，S-VUR と略す）は尿管膀胱移行部の機能的あるいは器質的な異常のみならず，強度の肉柱形成や膀胱の変形を伴っていることが多いことから，臨床経過や治療

法，腎機能障害といった点で，原発性膀胱尿管逆流症（primary VUR，以下，P-VUR と略す）とは印象を異にする。今回当科で経験した神経因性膀胱に伴う s-VUR の腎機能障害と尿路管理法について報告し，その問題点について考察する。

Table 1 対象症例

	症例	年齢	性	現在の 尿路管理	原疾患	VUR の (右) Grade 推移(左)	逆流防止術	その他の泌尿器 科的施行手術	蛋白尿	高血圧
1	R. I.	8	m	*1CIC	不 明	0→X(腎摘) I→V	*2P-L 法 (右) *3Paq 法 (左)	尿管皮膚瘻造設術 右腎摘除術 膀胱拡大術	—	—
2	S. Y.	23	f	回盲部導管	仙骨形成不全	I→?(回盲部) IV→?(導管)	Paq 法(両側)	膀胱拡大術 膀胱全摘術	+	—
3	M. M.	13	f	CIC	二分背椎	IV→0 I→0	尿管前進法 (両側)	膀胱拡大術 仙骨神経ブロック	—	—
4	H. T.	25	f	CIC	不 明	III→0	P-L 法 (両側)	腎盂切石術	—	+
5	H. T.	18	f	自排尿	二分背椎	III→0 0→0	尿管前進法(右) Paq 法 (左)	—	—	—
6	M. N.	12	m	自排尿	脊髄髄膜瘤	III→0 0→0	Cohen 法 (右) 尿管前進法(左)	—	—	—
7	Y. S.	3	f	CIC	不 明	V→0	Cohen 法 (両側)	—	—	—
8	A. S.	10	f	CIC	不 明	V→0	Cohen 法 (両側)	尿管皮膚瘻造設術 膀胱拡大術	—	—
9	Y. N. K	24	f	CIC	髄膜瘤	IV→0 V→I	—	経尿道の外括筋 切開術	—	—
10	Y. N.	24	m	自排尿	二分背椎	0→0 IV→0	—	経尿道の外括約筋 切開術	—	—
11	C. H.	80	f	CIC	骨盤内手術	V→IV II→II	—	—	—	—
12	Y. K.	57	f	CIC	髄膜炎	0→0 II→IV	—	—	—	—
13	H. T.	12	f	自排尿	二分背椎	0→0 II→IV	—	—	—	—
14	M. N.	61	f	CIC	骨盤内手術	III→0 0→0	—	—	—	—
15	N. M.	16	f	CIC	二分背椎	V→IV V→0	—	回腸導管造設術 回腸膀胱形成術	—	—
16	T. M.	14	m	自排尿	二分背椎	0 III	—	—	—	—
17	M. K.	65	f	CIC	骨盤内手術	IV→II I→0	内視鏡的逆流 防止術(両側) →P-L 法 (右) Paq 法 (左)	—	—	—
18	Y. M.	66	f	自排尿	骨盤内手術	II→0 IV→0	—	膀胱拡大術	—	—
19	Y. H.	2	m	CIC	脊髄髄膜瘤	V→0 V→V	—	—	—	—
20	R. S.	4	f	自排尿	二分背椎	V→0 V→0	P-L 法 (両側)	—	—	—

*1CIC：Clean intermittent catheterization

*2P-L 法：Politano-Leadbetter 法

*3Paq 法：Paquin 変法

対象および方法

対象症例は明らかに神経原性と思われる膀胱機能障害を示す患者のうち、膀胱尿管逆流(以下、単に VUR と略す)を有する20名(男性5名、女性15名、年齢2～80歳、平均年齢26.5歳)で、神経障害の原疾患、逆流防止術の有無、尿路管理法等を Table 1 に示す。VUR の程度分類は国際分類を用いた。逆流腎症の重症度は臨床所見および排泄性腎孟造影(IVP)所見より当科で経験した334例の P-VUR 症例⁶⁾と比較し、腎機能障害とは血清クレアチニン値が2.0mg/dl を上回るものとした。膀胱コンプライアンスは二重管カテーテルより炭酸ガスを毎分100～150cc 注入し、膀胱内圧より直腸内圧を減じて求めた排尿筋圧曲線上、排尿反射が起こる前の蓄尿相において膀胱の容量の変化を内圧の変化で除した値を求めた。

結 果

1. 尿路管理法

現在の尿路管理法としては、自排尿7例、清潔間欠的導尿法(clean intermittent catheterization, 以下、CIC と略す)12例、回盲部導管1例である。前管理法としてはループ尿管皮膚瘻が2例(症例1, 8)に、1例(症例15)が回腸導管で行なわれており、いずれも成長を待って尿路変更復元手術が施行され、現在CIC で尿路管理がなされている。現在回盲部導管で管理されている1例(症例2)も膀胱形成術と逆流防止術を以前に行なったが、尿路感染をコントロールできず、やむをえず永久的尿路変更術となった症例である。しかしCIC の導入、普及に伴い乳幼児期から家族によるCIC を指導するようになり、1982年以降尿路変更術は行っていない。

その他、無抑制収縮の抑制や排尿効率の改善を企図し、経尿道的外括約筋切開術を2例に、仙骨神経ブロックを1例に施行している。

逆流防止術は11例22尿管に施行した。22尿管中19尿管で逆流は消失した。逆流防止術未施行8例12尿管中、5尿管は逆流防止術を施行せずに逆流は消失し、うち2尿管はCIC のみで逆流は消失した。2尿管は逆流の程度が軽減し、2尿管は不変であった。3尿管は返って逆流が増強したが、いずれも尿路感染や腎機能など臨床所見上、変化はなかった。症例1, 15は回盲部膀胱形成術を施行した際、尿管を回腸部分に吻合したため、新たに高度の逆流を生じた。逆流防止術の術式としては強度の肉柱形成や膀胱の変形を伴っている症例が多いことから、尿管前進法やCohen 法といった術式

を主に用いている。また1例に内視鏡的逆流防止術を行なった(症例17)。

2. 逆流腎症の重症度

Table 2 は P-VUR と S-UVR 症例の逆流腎症の臨床所見出現頻度を示している。単純に比較するには対象症例が少数であるが、神経因性膀胱に伴う S-VUR では腎瘢痕や萎縮といった荒廃的な器質的変化を多く認める割には、蛋白尿や高血圧、腎機能低下を示す症例は比較的少数であった。

3. レノグラムによる腎機能の推移

1年以上経過観察が行なえた症例(¹³¹I-Hippuran 17腎、^{99m}Tc-DTPA 19腎)のレノグラムのパターン分類の推移を示す(Fig. 1)。レノグラムのパターン分類は町田の分類に準じた。2尿管で^{99m}Tc-DTPA レノグラム上、M1からM2へ増悪したが、良好な尿のドレナージを行なうことにより大半の症例は現状を維持、もしくは改善を呈した。

4. 膀胱コンプライアンスと VUR、レノグラム所見

膀胱コンプライアンスと逆流の程度、腎機能障害について検討を行なった。Fig. 2 に症例1, 2および11を除く13例の初診時の膀胱コンプライアンスを逆流の程度別に示した。その結果、17例全例が低コンプライ

Table 2 Primary VUR と secondary VUR 症例の逆流腎症の臨床所見出現頻度の比較

	Secondary VUR	Primary VUR(334例)
蛋白尿	5% (1/20)	5.6%
瘢痕・萎縮	45% (9/20)	15.6%
腎機能低下	0% (0/20)	8.0%
高血圧	5% (1/20)	9.1%

Fig. 1 レノグラムのパターン分類の推移

Fig. 2 初診時の膀胱コンプライアンスと逆流程度
の関係

Fig. 3 膀胱コンプライアンスとレノグラムのパター
ン分類の関係

アンス膀胱で、中でも高度の低コンプライアンス症例に高度の逆流が見られ、逆流の発生、進展における低コンプライアンス膀胱の関与が示唆される。

Fig. 3は膀胱コンプライアンスをレノグラムのパターン分類に示したものである。逆流防止術の有無に関わらず、コンプライアンスが低下するに従いレノグラム上、機能低下型を示す傾向がみられ、低コンプライアンス膀胱は逆流発生だけでなく、腎機能への影響も示唆される。ここで、代表症例を呈示する。

Fig. 4 症例3. A: 逆流防止術前膀胱造影, B: 逆流防止術後膀胱内圧曲線

症例3. 15歳、二分脊椎の女児。

1978年頻尿を主訴に来院。核下型の神経因性膀胱で尿路管理法はCICで行なっていた。右 grade IV, 左 grade I の VUR を認めるが (Fig. 4A), IVP, レノグラムでは両腎とも機能は良好に保たれていた。尿路感染と尿失禁をコントロールできず、1983年7月尿管前進法で逆流防止術を施行した。逆流は消失したが、膀胱は依然低コンプライアンスの状態が持続し (Fig. 4B), その結果、徐々に水腎症が出現し、レノグラムでも閉塞性腎障害を呈するようになった。低コンプライアンス膀胱は既にCICや薬物療法では対処できず、1986年10月回腸膀胱形成術を施行した。膀胱形成術に

Fig. 5 膀胱形成術後膀胱内圧曲線

Fig. 6 症例14, 初診時. A: 膀胱造影, B: 膀胱内圧曲線

A

B

より膀胱はコンプライアンスが増加し (Fig. 5). 徐々に水腎症は消失, レノグラムでも閉塞性腎障害は改善した. 本症例は低コンプライアンス膀胱の問題を解決せず逆流防止術のみを行ない, 返って閉塞性腎障害を招いた症例で, 実際は逆流防止術は行なわぬべき, あるいは膀胱形成術を先に施行していたなら逆流防止術は行なわずにすんだかもしれない.

症例14. 61歳, 女性.

Fig. 7 症例14, 清潔間欠的導尿法開始後2ヵ月. A: 膀胱造影, B: 膀胱内圧曲線

A

B

子宮癌根治術後12年を経て尿失禁を主訴に来院. 右 grade III の VUR と, ウロダイナミックスでは排尿筋反射の消失, コンプライアンスの低下を示し (Fig. 6A, B), まず CIC を行なった. CIC 開始2ヵ月後にはコンプライアンスの上昇と逆流の消失を認めた (Fig. 7A, B). 本症例は CIC のみで逆流の消失した症例である.

症例18. 66歳, 女性.

子宮癌根治術, 放射線療法施行後4年を経て来院. 右 grade II, 左 grade IV の VUR と著明なコンプライアンスの低下を認めるが (Fig. 8A, B), 既に低コンプライアンス膀胱は保存的療法では対処できず, Cup patch 膀胱形成術を施行した. 器質的にコンプライア

Fig. 8 症例18, 初診時. A: 膀胱造影, B: 膀胱内圧曲線

Fig. 9 症例18, 膀胱形成術後. A: 膀胱造影, B: 膀胱内圧曲線

ンスを増加させた結果, 逆流防止術を行わずして VUR は消失した (Fig. 9A, B).

考 察

Hutch ら (1952)¹⁾が神経因性膀胱患者の逆流防止術の成功例を報告して以来, VUR と腎機能障害の関係に関心が集まるようになった. 一般に膀胱尿管逆流症例のうち, 逆流腎で進行性の腎機能障害を呈するものを総括して逆流腎症 Reflux nephropathy と呼ばれているが, その概念, 原因, 病態等については定説はない. われわれは原発性膀胱尿管逆流症(primary VUR, P-VUR)における逆流と腎機能障害については臨床的に²⁾³⁾, 病理学的⁴⁾に報告してきた. しかし経験的にも,

Bauer ら (1982) の報告⁵⁾でも P-VUR と二次性膀胱尿管逆流症 (secondary VUR, S-VUR) とは自然史や治療法, 腎機能障害といった点で異なるものと考えられる.

逆流腎症の臨床像としては腎瘢痕や萎縮, 蛋白尿, 腎機能障害, 高血圧などがあげられている⁶⁾が, S-UVR においても逆流と腎瘢痕との関連性については報告されており⁷⁾, その頻度はむしろ P-UVR より高い, 生駒⁸⁾は腎瘢痕だけでなく蛋白尿, 高血圧, 腎不全も P-VUR より高頻度であると指摘している. 症例数が少数ではあるが, われわれの経験でも腎瘢痕や萎縮といった器質的变化は多くの症例で認めたが, 蛋白尿や高血圧, 腎機能低下を示す症例はむしろ少数であった. このことは腎瘢痕や萎縮といった荒廃的障害をきたし

ながらも、清潔間欠的導尿法 (CIC) や膀胱形成術等適切な下部尿路管理により高圧逆流による water-hammer や感染をコントロールすることで、S-VUR の腎機能障害の進行はある程度阻止できるものと思われる。一方、P-VUR では時おり、逆流防止術に抵抗し、進行性に腎機能障害を示す症例や軽度 VUR でも保存的治療で腎機能障害を防止できない症例があり²³⁾、両者は自然史や治療法は異なるものである。

神経因性膀胱患者において上部尿路機能障害が生命予後を左右することは周知の事実であり⁹⁾、VUR はその重要な因子の一つである。この S-VUR は下部尿路通過障害が原因ではなく、尿管膀胱接合部の先天的形成不全が主因で、下部尿路通過障害は単に VUR を増強しているだけであるという意見もあるが⁹⁾、大部分は排尿障害に伴う二次性的のものであり、下部尿路機能障害の管理が治療の根幹をなすのはわれわれの経験からも明白である。

清潔間欠的導尿法 (clean intermittent catheterization, CIC) は Lapides ら (1972)¹⁰⁾ の報告以来急速に普及し、尿路感染や尿失禁の治療、上部尿路の保護に有効とされ、現在神経因性膀胱患者の尿路管理法の主流となっており、VUR の改善や消失にも有効であるといわれている。CIC のみで Bauer ら⁵⁾ は 42.8% (9/21 例) に、Wyndole ら (1990)¹¹⁾ は 25% (5/20 例) に VUR が消失、Kass らは (1981)¹²⁾ 31% (22/72 尿管) で、VUR が軽減したと報告している。同様に、Sullivan ら (1981)¹³⁾ および斉藤ら (1990)¹⁴⁾ はそれぞれ 34.8% (8/23 尿管)、29.7% (11/37 例) で VUR が消失、52.2% (12/23 尿管)、24.3% (9/37 尿管) で軽快、あるいは不変であったと報告している。われわれも CIC のみで 2 例 2 尿管で VUR の消失を認めた。これは CIC による膀胱の低圧化、過伸展や感染の消失、線維化の抑制などによる膀胱コンプライアンスの増加によるもの¹⁴⁾と考えられている。そこで膀胱のコンプライアンスに注目し、膀胱コンプライアンスと逆流、上部尿路機能について検討を行なった。その結果、低コンプライアンス膀胱症例に高度の逆流、閉塞性腎障害を多く認め、神経因性膀胱患者の逆流腎症における低コンプライアンス膀胱の関与がうかがわれる。丸ら (1988)¹⁵⁾ もわれわれ同様低コンプライアンス膀胱症例に VUR や上部尿路の拡張を多く認めたと報告している。このことから、VUR を伴う神経因性膀胱患者では逆流防止術よりも低コンプライアンス膀胱の解決が先決と考え、われわれはまず CIC や薬物療法を行ない、十分なコンプライ

アンスや低圧膀胱のコントロールが得られない場合に、次ぎなる選択として膀胱形成術を施行し、VUR の消失を含め良好な成績を得ている¹⁶⁾。それでも高圧逆流や感染をコントロールできない場合に初めて逆流防止術を考慮すべきものとする。前述の Kass ら¹²⁾ は CIC と逆流防止術の併用による良好な成績を報告している。一方、斉藤ら¹⁴⁾ は開腹手術による逆流防止術の膀胱コンプライアンスに対する有害性を報告している。われわれは 1 例に内視鏡的逆流防止術^{17)~19)} を施行した。片側に低 grade の逆流が再発したが、その低侵襲性、簡便性より今後とも症例を拡大して施行していく予定であるが、その適応、成績については今後の検討課題である。

最後に、VUR を伴う神経因性膀胱患者の腎機能障害は基本的には可逆的障害であり、これを不可逆的、進行性にする要素は不適切な尿路管理下にある時間にあると考えられ、早期からの適切な診断と尿路管理を行なうことが肝要であると考ええる。

本論文の要旨は第 4 回および第 5 回 RN 研究会 (東京、1989 年、1990 年) において報告した。

文 献

- 1) Hutch, J.A.: Vesico-ureteral reflux in the paraplegic, cause and correction. *J. Urol.*, 68, 457—467, 1952.
- 2) 国方聖司, 郡健二郎, 秋山隆弘, 八竹 直, 栗田 孝: 膀胱尿管逆流症の腎機能推移—保存的治療および逆流防止術の治療限界—. *日泌尿会誌*, 74, 330—338, 1983.
- 3) 秋山隆弘, 国方聖司, 郡健二郎, 栗田 孝, 八竹 直: Reflux nephropathy の臨床的検討 I. 蛋白尿を伴う膀胱尿管逆流症の予後. *日泌尿会誌*, 76, 1516—1523, 1985.
- 4) 石井徳味, 西岡 伯, 若林 昭, 国方聖司, 松浦 健, 秋山隆弘, 栗田 孝, 竹村 司, 花井 淳: Reflux nephropathy の病理学的検討. *泌尿紀要*, 34, 440—445, 1988.
- 5) Bauer, S.B., Colodny, A.H. and Retic, A. B.: The management of vesicoureteral reflux in children with myelodysplasia. *J. Urol.*, 128, 102—105, 1982.
- 6) 秋山隆弘, 国方聖司: 逆流腎症の治療と予後. *日腎誌*, 27, 1077—1079, 1985.
- 7) 高松恒夫: 脊損者における VUR と腎萎縮の関連性について. *日泌尿会誌*, 76, 687—694, 1985.
- 8) 生駒文彦: 逆流腎症と逆流性糸球体症. *日泌尿会誌*, 80, 1545—1557, 1989.
- 9) 折笠精一: 神経因性膀胱と腎機能. *腎と透析*, 13, 231—237, 1982.

- 10) Lapides, J., Diokno, A.C., Silber, S.J. and Lowe, B.S.: Clean intermittent self-catheterization in the treatment of the urinary tract disease. *J. Urol.*, 107, 458—461, 1972.
- 11) Wyndaele, J.J. and Maes, D.: Clean intermittent self-catheterization: A 12 year followup. *J. Urol.*, 143, 906—908, 1990.
- 12) Kass, E.J., Koff, S.A. and Diokno, A.C.: Fate of vesicoureteral reflux in children with neuropathic bladders managed by intermittent catheterization. *J. Urol.*, 125, 63—64, 1981.
- 13) Sullivan, T., Purcell, M.M. and Gregory, J.G.: The management of vesicoureteral reflux in the pediatric neurogenic bladder. *J. Urol.*, 125, 65—66, 1981.
- 14) 斉藤政彦, 加藤久美子, 後藤百万, 近藤厚生: 二分脊椎患者における下部尿路機能: 長期経過観察の成績. *日泌尿会誌*, 81, 75—81, 1990.
- 15) 丸 彰夫, 森田 肇, 小林真也: 排尿管理の意義. *泌尿器外科*, 1, 1011—1017, 1988.
- 16) 江左篤宜, 内田亮彦, 際本 宏, 大西規夫, 杉山高秀, 朴 英哲, 秋山隆弘, 栗田 孝: 陽管利用による膀胱拡大術の臨床成績. *日泌尿会誌*, 81, 713—718, 1990.
- 17) Kohri, K., Kataoka, K., Akiyama, T. and Kurita, T.: Treatment of vesicoureteral reflux by endoscopic injection of blood. *Urol Int.*, 43, 324—326, 1988.
- 18) Kohri, K., Umekawa, T., Esa, A., Kaneko, S., Akiyama, T. and Kurita, T.: Long-term results and curative mechanisms of vesicoureteral reflux by endoscopic injection of blood. *Urology.*, 5, 258—261, 1989.
- 19) Kohri, K., Uchida, A., Sugiyama, T., Kaneko, S., Matsuura, T., Akiyama, T. and Kurita, T.: Endoscopic correction of vesicoureteral reflux: Experimental and clinical study. *Japanese Journal of Endourology and ESWL.*, 2, 97—104, 1989.

(1990年12月18日受理)