二分脊椎症例における膀胱尿管逆流症に対する経尿道的 コラーゲン注入療法: 近接効果に関する検討

星ヶ丘厚生年金病院泌尿器科 (部長: 百瀬 均)

平山 暁秀 柏井 浩希 小野 隆征 河田 陽一
平田 直也 山本 雅司* 山田 薫** 百瀬 均

ボバース記念病院泌尿器科 (部長: 塩見 努)

塩 見 努

EFFECT OF TRANSURETHRAL COLLAGEN INJECTION FOR VESICoureTERAL REFLUX IN PATIENTS WITH SPINA BIFIDA

Akihide Hirayama, Hiroki Kashiwai, Takamasa Ono, Yoichi Kawata, Naoya Hirata,
Masashi Yamamoto, Kaoru Yamada and Hitoshi Momose
Department of Urology, Hoshigaoka Koseinenkin Hospital
(Director: Hitoshi Momose)

Tsutomu Shiomi
Department of Urology, Bobath Memorial Hospital
(Director: Tsutomu Shiomi)

(Background) The effect of endoscopic injection of collagen was assessed in spina bifida patients with vesicoureteral reflux (VUR).

(Methods) Endoscopic collagen injection was carried out for grade II or worse VUR according to the international classification. Twenty-two ureters were studied in 6 boys and 8 girls (mean: 14.4 years) who were followed up over a period of at least 3 months (mean: 5 months) after surgery. They all had a negative preoperative skin test for collagen and were investigated radiologically and uro-dynamically. Cystography was performed 1, 3 and 12 months after surgery and thereafter once a year to detect recurrence of VUR.

(Results) Anesthesia was not necessary in 4 patients. No adverse reactions occurred to the injection of collagen. VUR disappeared after 1 and 2 collagen injections in 17 (77%) and 2 (9%) ureters, respectively. The therapeutic effect of the single collagen injection showed no relationship to shape of the ureteral orifice, grade of VUR, compliance of the bladder, and presence of detrusor hyperreflexia.

(Conclusions) Endoscopic treatment of VUR with collagen injection in spina bifida patients is a simple and less invasive method. We obtained satisfactory short-term results by this method. However, since the risk factor of recurrence remains unclear, sufficient investigation of long-term results is important to determine the role of this method in the treatment of VUR in patients with spina bifida.

Key words: Spina bifida, Vesicoureteral reflux, Endoscopic treatment

要旨：(目的) 二分脊椎症患者の膀胱尿管逆流症(以下 VUR) に対しコラーゲンによる内視鏡的逆流防止術を行いその効果について検討した。

(方法) 国際分類にて, grade II 以上の VUR に対し, コラーゲンによる内視鏡的逆流防止術を行った。術後 3 カ月以上経過観察(平均 5 カ月)しえた男性 6 例, 女性 8 例(平均 14.4 歳) 22 尿管を対象とした。術前全例に対しコラーゲン皮内反応を行い全例陰性である事を確認し, IVP, CG, UDS を施行した。術後は原則として 1, 3, 12 カ月, 以後 1 年に一度の CG にて VUR の再発を調査した。

(結果) 4 症例が無麻酔で行い得た。コラーゲン注入による副作用は認めなかった。1 回の注入にて VUR が消失したものは, 17 尿管 (77%), 2 回の注入にて消失したものは 2 尿管 (9%) であった。初回注入による治療効果を尿管口の形態, VUR の grade, 膀胱コンプライアンス, detrusor hyperreflexia の有無にて比較したが, 明らかな関係は認められなかった。

(結語) 二分脊椎症例の VUR に対するコラーゲンによる内視鏡的逆流防止術は, 簡便で患者に対する侵襲も少なく, 短期成績では十分な効果が得られたが, 再発の問題もあり, 長期成績を十分に検討した上で, 二分脊椎症例の VUR に対する治療における本治療法の位置付けを考えていくことが重要であると思われた。

キーワード：二分脊椎症, 膀胱尿管逆流症, 内視鏡的逆流防止術

緒 言

二分脊椎症患者に対する尿路管理の目的は, 神経因性膀胱により惹起される水腎尿管症などの上部尿路機能障害と腎機能障害の予防, および適切な排尿法の選択による尿失禁防止による quality of life の向上である。間欠自己導尿法(clean intermittent catheterization; 以下 CIC) は, これらの条件を満たす方法として広く普及しており, われわれの施設においても主に CIC により尿路管理を行い, その有用性を報告してきたが¹⁾, こうした低圧蓄尿, 低圧排尿を目的とした CIC や薬物療法などの保存的治療だけではコントロールのできない膀胱尿管逆流症(以下 VUR) があり, 腎機能悪化を招く症例も経験される。われわれはこれらの VUR 症例に対し, Cohen 法を中心とした外科的療法を行い, 満足のいく短期成績を得てきたが²⁾, 長期的には膀胱コンプライアンスの低下を生じるとの報告もあり³⁾, 現在では膀胱コンプライアンスの低下を伴った VUR 症例に対しては, 回腸利用膀胱拡大術および Le-Duc Camey 法を用いた回腸尿管新吻合術を施行している。しかし保存的療法ではコントロール不可能な VUR 症例の内, 膀胱コンプライアンスが良いものについては, 本来膀胱拡大術は不要であり, より侵襲性の低い治療法の確立が望まれる。そこで今回このような症例に対してコラーゲンを用いた内視鏡的逆流防止術を行いその近接効果を検討したので報告する。

対象と方法

1996 年 1 月より 1997 年 4 月までに, 星ヶ丘厚生年金病院泌尿器科およびボバース記念病院泌尿器科にお

Table 1 Distribution of reflux grade(International grading system) of ureters

Grade	Number of Ureters
I	3
II	9
III	5
IV	5
V	0
total	22

いて, VUR に対してコラーゲンを用いた内視鏡的逆流防止術を施行し, 3 カ月以上経過観察できた二分脊椎症 14 例, 22 尿管を対象とした。なお全症例に対し本治療法の具体的な施行法, 従来の治療法と比較した長所および短所について十分に説明した上で同意を得た。対象症例の性別は, 男性 6 例, 女性 8 例, 年齢は 4 歳から 31 歳, 平均年齢 14.4 歳で, 術後観察期間は 3 カ月から 15 カ月, 平均 5 カ月であった。VUR の程度については grade II (国際分類) 以上を対象とし, 今回施行した grade I の VUR は対側が grade II 以上を有した症例である (Table 1)。術前評価として全例において排泄性腎盂造影 (IVP), 膀胱造影 (CG), 膀胱内圧測定を行った。なお全例コラーゲン皮内反応を行い, 1 カ月の観察期間において陰性であることを確認した。対象症例の術前の排尿法は全例 CIC であり, 6 例に膀胱コンプライアンス改善を目的として抗コリン剤の投与が行われていた。手術既往については 1 例で膀胱拡大術 + 尿管新吻合術を受けており, 本症例は, 新吻合を受け

Table 2 Correlation of results of the initial treatment to shape of orifice, grade of VUR, bladder compliance and detrusor hyperreflexia

	Total No. of Ureters	No. of Ureters(%)		
		Disappearance*	Improved**	Failure**
Shape of Orifice				
normal	3	2(67)	0	1(33)
stadium	12	11(92)	1(8)	0
horseshoe	4	3(75)	1(25)	0
golf-hole	3	1(33)	2(67)	0
Grade of VUR				
I	3	3(100)	0	0
II	9	8(89)	1(11)	0
III	5	2(40)	3(60)	0
IV	5	4(80)	0	1(20)
V	0	0	0	0
Bladder compliance (ml/cm H ₂ O)				
> 10	11	7(64)	3(27)	1(9)
≤ 10	11	10(91)	1(9)	0
Detrusor hyperreflexia				
(+)	10	9(90)	1(10)	0
(-)	12	8(67)	3(25)	1(7)
Overall	22	17(77)	4(18)	1(5)

* Disappearance : absence of VUR

Evaluated at 4.2(3-6) months after treatment.

** Improved : recurrence of VUR with down-grading

Failure : recurrence of VUR with same or up-grading

Detected at 3.0 (1-6) months after treatment.

ていない尿管に術後発生した VUR を治療対象とした。膀胱内圧測定上 detrusor hyperreflexia を呈したものが 6 例で、膀胱コンプライアンスについては、全体で 6.5~27 ml/cmH₂O、平均 13.3 ml/cmH₂O であった。

コラーゲン注入は入院のうえ行った。麻酔方法については、若年齢者を除き、入院に先だって尿道膀胱鏡を行い、疼痛を訴えなかったものに対しては無麻酔で行い、疼痛を訴えたものまたは若年齢者に対しては全身麻酔下にて行った。コラーゲン注入方法は若年齢者に対しては、9.5 Fr、その他は 21 Fr のリチャード・ウルフ社製尿道周囲注入用内視鏡を膀胱内に挿入し、尿管口の 6 時の位置に約 5 mm 近位側から injection needle を刺入し約 10 mm 針を進める事により、尿管と膀胱排尿筋の間に針先を位置させた上で注入を開始し、尿管口下壁が丘状に膨隆し開口部の形状が三カ月型となった時点で注入を終了した。注入終了時 CG を行い、逆流のないことを確認したうえで手術を終了した。なお使用したコラーゲンは、glutaraldehyde cross-linked collagen (Contigen®) である。術直後より排尿

は CIC にて行った。術後発熱およびコラーゲン注入による尿管閉塞症状がないことを確認したうえで、退院とした。なお片側例の VUR 症例に対しては、原則的に健側の尿管口に対しても VUR の新発生を予防することを目的として、同様の手技にて注入を行った。経過観察は術後 1, 3, 12 カ月の時点で、またそれ以後は 1 年に 1 度の CG および IVP を行い、grade II 以上の VUR の再発を認めたときに再注入を行った。

結 果

1. 麻酔方法、手術時間、入院期間

麻酔方法については若年齢症例 7 例 (4~13 歳)、術前の膀胱鏡において疼痛を訴えた 3 例に対し全身麻酔を用い、問題のなかった 4 例 (17~31 歳) に対し無麻酔にて行った。手術時間は、平均 13.3 分であり、入院期間は平均 5.5 日であった。

2. 術前の膀胱鏡所見について

術前またはコラーゲン注入前に施行した膀胱鏡所見にて、高度の肉柱形成を認めたものは 3 例、中等度 3 例、軽度 5 例、肉柱形成を認めなかったものは 3 例であった。尿管口形態は VUR 発生側では、正常または噴

火口型が3尿管, スタジアム型が12尿管, 馬蹄型が4尿管, ゴルフホール型が3尿管であった。健側は正常または噴火口型が2尿管, スタジアム型が3尿管, 1例は尿管回腸吻合術後のため確認できなかった。

3. コラーゲン注入の効果について

コラーゲン注入により, 全例術直後はCG上VURが消失した。17尿管(77%)は3~6カ月(平均4.2カ月)の観察期間で再発を認めず, 残り5尿管が1~6カ月(平均3カ月)でVURの再発を認めた。grade II以上の再発を認めた3尿管に対し再注入を行い, 2例は再注入後3カ月で再発を認めず, 1尿管は再注入後3カ月で術前と同様のgradeのVURの再発を認めた。初回治療による効果と尿管口の形態, VURのgrade, 膀胱コンプライアンス, detrusor hyperreflexiaの有無との関係について検討したが, 明らかな関係は認められなかった(Table 2)。

4. コラーゲン注入量

初回治療の注入量は0.3~5 ml(平均0.9 ml), 再発治療例の注入量は0.7~5 ml(平均2.3 ml)であり, 再発治療例が注入量が多い傾向が認められた。

5. 副作用

観察期間においてコラーゲン注入に伴う, 水腎症, 尿路感染症, またアレルギー反応などは認められず, 明らかな副作用はなかった。

6. 健側への注入について

健側6尿管のうち, 疼痛により注入のできなかった1例および回腸尿管新吻合術後の1例を除いた4尿管にコラーゲン注入を行った。注入量は0.3~1 ml(平均0.5 ml)であった。コラーゲン注入に伴う水腎症の発生はなく, VURを新発生した症例もなかった。

考 察

二分脊椎症に起因する神経因性膀胱に合併するVURは, 患児の上部尿路障害, 腎機能障害を生じる危険因子のひとつであり, CICや抗コリン剤の投与により14~43%に改善が認められるとされているが^{4)~8)}, CIC継続中にもかかわらず腎機能障害が進行する症例も経験される。われわれはgrade II以下のVUR症例に対しては, CICなどの保存的療法を, grade III以上のものに対してはCohen法を中心とした外科的療法を行い, 逆流防止に関しては満足のいく結果を得てきたが²⁾, 一方ではKondoら³⁾の指摘のごとく長期的には膀胱コンプライアンスの低下を招き, その結果膀胱拡大術を余儀なくされた症例も経験してきた。以上の経験をもとに, 現在では尿管新吻合術を

単独では行わず, 膀胱コンプライアンスの低下を伴うVUR症例に対しては, 回腸利用膀胱拡大術およびLe Duc-Camey法を用いた回腸尿管新吻合術を積極的に施行している。しかし, 保存療法が無効なVUR症例の中には膀胱コンプライアンスが良好で膀胱拡大術の適応とならないものや, 若年齢のために膀胱拡大術が躊躇されるものもあり, 治療方針の決定に苦慮することがある。今回われわれは, このような症例に対しインフォームドコンセントを得た上で, コラーゲンによる内視鏡的逆流防止術を施行した。

内視鏡的逆流防止術は, 1981年のMatouscheckら⁹⁾のテフロンペーストを用いた最初の報告以来多くの追試が行われている。原発性VURを対象とした本治療法の成績は, European surveyの結果では95.1%¹⁰⁾, また全米泌尿器科学会によるメタアナリシスの結果では77.1%¹¹⁾と良好であるが, 遠隔臓器への移動・迷入さらには肉芽腫形成の危険性などから, 米国・本邦ともに現在はテフロンペーストの使用が認められていない。今回われわれが用いたglutaraldehyde cross-linked collagen (Contigen[®])は腹圧性尿失禁に対する膀胱頸部注入療法に広く用いられており¹²⁾¹³⁾, その安全性については確立しているものと思われる。

本手技の最大の特徴は, 尿管新吻合術などの観血的療法に比べて侵襲性が低いことである。今回のわれわれの症例では, 手術時間は短時間で, 術後に明らかな副作用は認められず, 4例で無麻酔下に施行可能であったことから, 症例を選べば外来手術として行うことも十分に可能であると思われた。しかし, 各種観血的療法についてはすでに安定した成績が確認されているのに対して, 本治療法の逆流防止効果については未だ不明な要素が多く, 特に二分脊椎症のVURに対するコラーゲンによる内視鏡的逆流防止術の報告は少ない。短期間の観察例では, Yokoyamaら¹⁴⁾の報告があり, 17カ月間の観察で再注入例を含め全例VURが消失したとしている。われわれの検討では観察期間が平均5カ月間と短い, 再注入例を含め86%でVURが消失した。一方長期成績については, 二分脊椎症例での報告は見当たらず, Frankenschmidtら¹⁵⁾は原発性VUR症例を対象とした3年間の経過観察で, コラーゲン注入後経年的に改善率が低下し, 3年目では改善率は58%であったと報告している。一般に, 注入されたコラーゲンは時間の経過とともに代謝されるために, 長期間では再発率が上昇するとされている¹⁶⁾。再発率が上昇するその他の因子として, VURのgrade¹⁷⁾, 排

尿による注入したコラーゲンの位置の変位¹⁸⁾などが報告されている。しかし、後者に関しては、CICによる排尿を主体とした二分脊椎症例では大きな問題とはならないと考えられる。今回われわれは、尿管口の形態、VURのgrade、膀胱コンプライアンス、および膀胱のhyperreflexiaの有無と逆流防止術の効果との関係について検討したが、症例数が少ないためか、今回の観察期間では明らかな関係は認められなかった。

観血的治療法と比較した場合に、低侵襲性と並んで本治療法の有するもう一つの特徴が、初回治療が無効であった場合に容易に再施行が可能であることを考慮するならば、本治療法は1回の注入で永久的効果を期待すべきものではなく、再発の出現毎に注入していくことを含めた非根治的療法であると位置付けた方がよいものと思われる。今回われわれは片側VUR症例において、健側の尿管口に対してもコラーゲン注入を行った。片側VUR症例において、患側に対する逆流防止術施行時に対側(健側)に対しても逆流防止術を同時に行うべきか否かについては議論の分かれるところである。片側VUR症例において患側のみに観血的手術療法を施行した場合、術後に対側VURが新発生する頻度は10~32%程度であると報告されており¹⁹⁾²⁰⁾、その原因としては手術操作時の対側膀胱三角部への影響、患側VURの消失による膀胱内圧上昇に対する安全弁機構の消失、対側VURが過去の検査において見逃されていた可能性などが挙げられている。われわれは以前に二分脊椎症例に対してCohen法を用いた逆流防止術を行った際には、VUR治療による膀胱内圧上昇に対する安全弁機構の消失の可能性を危険視し、片側症例に対しても両側尿管膀胱新吻合術を行うことを原則としてきたが²⁾、今回の経尿道的コラーゲン注入療法においてもこの原則を踏襲した。内視鏡的逆流防止術施行後の対側VURの新発生についてはあまり検討されていないが、最近Kumarら²¹⁾は患側のみに内視鏡的テフロン注入を施行した片側VUR症例495例について検討し、その後対側にVURが新発生した症例は7%と観血的手術療法の場合よりも低頻度であり、内視鏡的注入療法の場合には対側三角部への影響がないことがその理由であろうと報告している。また同時にVURのgradeと対側VUR新発生の頻度との間に関連性がないことから、“安全弁機構”の考えに疑問をなげかけている。Kumarらの報告は原発性VUR症例を対象としたもので、その結果をそのまま神経因性膀胱に合併したVUR症例に当てはめるには慎重

を要するが、前述のごとく経尿道的コラーゲン注入療法を非根治的療法と位置付けるならば、今後健側に対して予防的治療を行う必要性は低いものと思われる。

本治療法が無効である場合や頻回に再発を繰り返す場合には観血的治療法の適応となるが、その場合コラーゲン注入の既往が手術操作へ及ぼす影響が危惧される。この問題に解答を与える報告は現在のところ見当たらないが、Puriら¹⁵⁾はテフロンペーストの注入により生じた尿管膀胱移行部通過障害に対して、問題なく尿管膀胱新吻合術が施行可能であったと報告している。また前述のごとく、われわれは観血的逆流防止術が必要な二分脊椎症例に対しては同時に膀胱拡大術を行うことを原則としており、その場合Le Duc-Camey法を用いた回腸尿管新吻合術を標準術式としていることから、コラーゲン注入の既往は支障にならないと考えている。

今回、二分脊椎症例のVURに対し、コラーゲンによる内視鏡的逆流防止術を行った。本療法は簡便で侵襲も少なく、短期成績では十分な効果が得られたが、今後本治療法の長期成績を十分に検討した上で、二分脊椎症例の下部尿路機能障害に対する治療戦略における本治療法の位置付けを考えていくことが重要である。

文 献

- 1) 山本雅司, 安川元信, 吉井将人, 高橋省二, 夏目修, 百瀬 均, 末盛 毅, 山田 薫, 塩見 努: 間欠的導尿法にて尿路管理中の二分脊椎症例の検討. 泌尿紀要, **37**, 117—121, 1991.
- 2) 百瀬 均, 夏目 修, 岡島英五郎, 吉井将人, 平田直也, 山本雅司, 末盛 毅, 山田 薫, 塩見 努: 二分脊椎症例における膀胱尿管逆流防止術に関する考察. 泌尿紀要, **39**, 705—710, 1993.
- 3) Kondo, A., Saito, M., Gotoh, M., Narusima, M. and Ioth, Y.: Bladder compliance in myelodysplastic children: effect of anti reflux surgery and conservative treatment. Br. J. Urol., **67**, 647—651, 1991.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Bauer, S.B., Colodny, A.H. and Retik, A.B.: The management of vesicoureteral reflux in children with myelodysplasia. J. Urol., **128**, 102—105, 1982.

- 7) Plunkett, J.M. and Braren, V. : Five-year experience with clean intermittent catheterization in children. *Urology*, **20**, 128—130, 1982.
- 8) Sidi, A.A., Dykatra, D.D. and Gonzalez, R. : The value of urodynamics testing in the management of neonates with myelodysplasia : a prospective study. *J. Urol.*, **135**, 90—93, 1986.
- 9) Matouschek, E. : Die Behandlung des vesicorenalen Refluxes durch transureterale Einspritzung von polytetrafluorethylenepaste. *Urologe*, **20**, 263—264, 1981.
- 10) Puri, P., Ninan G.K. and Surana, R. : Subureteric Teflon Injection (STING) Result of a European Survey. *Eur. Urol.*, **27**, 71—75, 1995.
- 11) Elder, J.S., Peters, C.A., Arant, Jr. B.S., Ewalt, D.H., Hawtrey, C.E., Hurwitz, R.S., Parrott, T.S., Snyder, III.H.M., Weiss, R.A., Woolf, S.H. and Hasselblad, V. : Pediatric vesicoureteral reflux guidelines panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J. Urol.*, **157**, 1846—1851, 1997.
- 12) McGuire, E.J. and Appell, R.A. : Transurethral collagen injection for urinary incontinence. *Urology*, **43**, 413—415, 1994.
- 13) 後藤百万, 小野佳成, 大島伸一 : 尿失禁の手術療法 : コラーゲン注入. *泌尿器外科*, **11**, 1447—1452, 1998.
- 14) Yokoyama, O., Ishiura, Y., Seto, C., Uchibayashi, T. and Ohkawa, M. : Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in patients with myelodysplasia. *J. Urol.*, **155**, 1882—1886, 1996.
- 15) Frankenschmidt, A., Katzenwader, A., Zimmerhackl, L.B. and Sommerkamp, H. : Endoscopic treatment of reflux by subureteric collagen injection : critical review of 5 years' experience. *J. End Urol.*, **11**, 343—348, 1997.
- 16) Frey, P., Lutz, N., Berger, D. and Herzog, B. : Histological behavior of glutaraldehyde cross-linked bovine collagen injected into the human bladder for the treatment of vesicoureteral reflux. *J. Urol.*, **152**, 632—635, 1994.
- 17) Lipsky, H. and Wurnschimmel, E. : Endoscopic treatment of vesicoureteric reflux with collagen. *Br. J. Urol.*, **72**, 965—968, 1993.
- 18) Capozza, N., Caione, P., De Gennaro, M. and Patricolo, M. : Endoscopic treatment of vesicoureteric reflux and urinary incontinence : technical problems in the paediatric patient. *Br. J. Urol.*, **75**, 538—542, 1995.
- 19) Warren, M.M., Kelais, P.P. and Stickler, G.B. : Unilateral ureteroneocystostomy : The fate of the contralateral ureter. *J. Urol.*, **107**, 466—468, 1972.
- 20) Ross, J.H., Kay, R. and Nasarallah, P. : Contralateral reflux after unilateral ureteral reimplantation in patients with a history of resolved contralateral reflux. *J. Urol.*, **154**, 1171—1172, 1995.
- 21) Kumar, R. and Puri, P. : Newly diagnosed contralateral reflux after successful unilateral endoscopic correction : Is it due to the pop-off mechanism?. *J. Urol.*, **158**, 1213—1215, 1997.

(1998年9月9日受付, 1999年5月11日受理)