犬摘出腎盂尿管蠕動の興奮発生と伝播に関する研究

秋田大学医学部 泌尿器科学教室
(主任: 土田正義教授)

清 水 世 紀

THE INITIATION AND PROPAGATION OF CANINE PELVIURETERAL CONTRACTION STUDIED THROUGH VISUAL OBSERVATION AND SIMULTANEOUS ELECTROMYOGRAPHIC RECORDING

Seiki SHIMIZU

Department of Urology, Akita University School of Medicine, Akita
(Director: Prof. Seigi Tsuchida)

The initiation and the propagation of the ureteral peristalsis were studied through the visual observation and the simultaneous recording of action potentials at both renal pelvis and ureter. The results were summarized as follows:

1) The contraction waves were seen to arise at the proximal end of the renal pelvis. Each wave moved from its origin across the adjacent part of the renal pelvis toward the pelviureteric junction forming a crescentic wave front centering the pelviureteric junction. But some waves failed to propagate not only at the pelviureteric junction but also within the renal pelvis.

2) By electromyographic study, pacemaker potentials were recorded clearly at the proximal end of the pelvis and the interval of the discharge was constant throughout the recording period. Some of the electrical waves failed to conduct within the renal pelvis as well as at the pelviureteric junction.

緒

尿管蠕動が pacemaker の影響下にあることは古くから推定されているが、この問題を最初に指摘したのは Bozler (1942) である。彼は摘出尿管を用いた実験で、尿管蠕動の pacemaker はその腎端すなわち腎盂尿管移行部 (PUJ) にあって、興奮はこの部から発生すると考え、この部位に大きな表面電極を置くことによって緩徐な立上り相をもった、いわゆる pacemaker potential を記録した。その後、小林 (1965) はネコの摘出腎盂尿管標本を用いて、腎盂の上方から毎分 4~8 回の自発放電が起り尿管へ伝播してゆくのを記録し、

言

尿管蠕動の pacemaker は腎盂の上方、腎杯付近にあることを示唆した。また最近、Zawalinski ら (1975) は sucrose gap 法により摘出したモルモットの腎盂で、一定の放電間隔を持つ筋電図を記録し、小林と同様尿管蠕動の pacemaker は腎盂にあることを主張している。

この問題は *in vivo* においても検討されており、Weiss ら (1967) は生犬において PUJ に近い部位で尿管筋電図を記録し、単極誘導および双極誘導による筋電図波形を検討し、pacemaker は PUJ に存在するだろうと推測した。土田 (1969)

は生犬腎盂においても尿管筋電図と同様の波形が記録されることを報告した。その後、Constantinou (1974) は生犬腎盂には周期的な内圧変動があり、それが腎盂の *pacemaker activity* を反映するものであろうと推測したが、最近、赤坂 (1976) は生犬腎盂で尿量に関わらない規則正しい蠕動放電を記録し、さらに、Tsuchida & Yamaguchi (1977) はその腎盂の放電頻度は尿管蠕動放電頻度の整数倍になることから尿管蠕動は腎盂の *pace* によって支配されていることを強調した。

pacemaker の局在に関しては解剖学的にも検討が加えられており、Gosling & Dixon (1974) は腎盂の上方、腎杯と腎盂の境界付近に特殊な構造をもった *pacemaker cell* が多数存在していると報告している。しかし、同様の細胞は PUJ にも多数存在しているという報告 (Hanna ら 1976) もある。

このように、腎盂尿管蠕動の *pacemaker* に関しては未だ不明の点が多く、様々な議論があり、

諸家の実験方法を検討すると、*in vivo* の方法では *pacemaker* の局在および興奮の伝播について詳しく知ることは不可能であり、*in vitro* の方法においても尿管のみを摘出する方法では、尿管の切断端は傷害刺激のため周期的な収縮を開始する性質があるため、この問題に関して正確な知見を得るためには不適当と思われる。これに対して、小林 (1965) の方法は、無傷のまま作製した腎盂尿管標本を用いるものであり、腎盂尿管系の蠕動興奮の発生と伝播について追求するには最適の方法であるといえる。また、小林 (1965) が腎盂尿管標本を用いて実験して以来すでに 10 年余り経過しておりその間の弱電機器とくに増巾器の進歩を考えれば、最近の機器を利用して小林 (1965) の方法により *pacemaker* の問題をさらに詳しく検討することは大いに意義あることと考えられる。そこで著者は、イヌ摘出腎盂尿管を作製し、実体顕微鏡下で腎盂尿管の収縮を肉眼的に観察すると同時に、腎盂尿管の各部で筋電図を記録し、興味ある知見を得たのでその大要を報告する。

実験方法および対象

実験対象としてイヌの腎尿管を 5 個使用した (標本 I~V)。

実験はまず小林 (1965) の方法に従って腎盂尿管標本を作製し、実体顕微鏡下で腎盂尿管の収縮を肉眼的に観察し、同時に、腎盂尿管の任意の 4 カ所で筋電図を記録した。

I. 腎盂尿管標本作製方法

雑種成犬に 10 mg/kg thiamylal sodium 静脈麻酔を施して開腹し、尿管を PUJ より約 10 cm 下部で切断し腎尿管を摘出した。その際 4 個の腎尿管 (標本 I~IV) は PUJ に緊張を加えないように特に注意して摘出したが、1 個の腎尿管 (標本 V) については、腎盂尿管を縦方向に伸展し、PUJ に故意に引っ張り緊張を与えて摘出した。摘出した腎尿管を素早く酸素飽和した Krebs-Ringer solution (NaCl 134 mM/dl, $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 1.2 mM/dl, 酸素分圧 600 mmHg, pH 7.80, 温度 18°C) に浸し、実体顕微鏡下で *microsurgery* 用のハサミ、ピンセットを用いて腎盂の前面を被っている腎実質および脂肪組織を慎重に取り除き、腎盂腎杯を露出した。また、尿管からも脂肪組

織、結合組織を取り除いた。このようにして作製した腎盂尿管標本を図 1 に示す。

II. 肉眼的観察

以上のようにして得られた腎盂尿管標本を 37°C に保った酸素飽和 Krebs-Ringer solution 中に入れ、実体顕微鏡を用いて腎盂尿管の収縮を肉眼的に観察した。肉眼的観察は 2 段階に分けて行った。まず、標本作製後、できるだけ標本に機械的刺激を与えずに一定時間観察を行い、次に、2 個の標本 (I, II) については注射器を用いて腎の外側縁から腎実質を貫いて腎盂内に Krebs-Ringer solution を注入して一過性に腎盂平滑筋に緊張を与えて刺激した後、同様の肉眼的観察を行った。

III. 筋電図記録方法

電極としては著者が自作した、直径 200 μm の白金線を封入した内径 200 μm 、外径 250~300 μm の微小硝子電極を使用し、これを *micromanipulator* を用いて上方 (近位端) から腎盂尿管の任意の 4 カ所に接触させ、得られた放電を日本光電製 AC-biophysical amplifier (time constant 0.01 sec, hi-cut 15 Hz) で増巾し、同社製 4-

図 1. イヌ摘出腎盂尿管標本

腎盂の前面を被っている腎実質および脂肪組織を慎重に取り除き腎盂、腎杯を露出し、尿管も脂肪組織、結合組織を取り除き腎盂尿管標本を作製した。

実 験 結 果

I. 肉眼的観察結果

実体顕微鏡で観察すると5個の腎尿管標本(I~V)全ての腎杯腎盂境界部に微小な蠕動収縮が起きているのが認められた。この収縮はそれぞれの標本では、ほぼ一定の周期で起きており、毎分

Channel polygraph に記録した。まず、この場合微小硝子電極の設置場所については、最初電極を腎杯に設置して活動電位を記録しようとしたが、全然記録されなかった。そこで、電極を肉眼的に認められた収縮の発生部位である腎杯腎盂境界部に設置したところ、活動電位が記録されることが解ったので、最近位端における電極の設置場所を、腎杯腎盂境界部(A)とし、ついで腎盂中央部(B)、PUJ(C)およびPUJより下方約2cm離れた尿管(D)の4カ所とした(図2)。

次に腎盂において肉眼的に同時に収縮が認めたPUJを中心とする弧上に電極を設置して、筋電図を記録した。

図 2. 筋電図記録方法

A, B, C, D は電極の設置部位を示し A は腎杯腎盂境界部, B は腎盂中央部, C は PUJ, D は尿管における電極の位置を表している。

図 3. 肉眼的観察結果

蠕動収縮は PUJ の対側にあたる腎杯腎盂境界部で発生し (a), PUJ を中心とする弧状の収縮波を形成し、あたかも波のうねりの如く PUJ に向かって収斂するように進行し (b), PUJ に近づくにつれて紡錘を形成し尿管へ伝播する (c, d)。

収縮波を形成し、あたかも波のうねりの如くPUJに向って収斂するように進行していくのが認められた(図3a, b). 蠕動収縮波がさらにPUJに近づく、紡錘形になりPUJを越えて尿管へ伝播してゆくのが観察された(図3c, d). しかし、ある場合には、収縮波が腎盂中央部付近、PUJで消失してしまい、それ以下の部位に伝播しない場合も見られた。

次に標本I, IIで腎盂内に Krebs-Ringer solution を注入して一過性に腎盂に緊張を与えると、標本Iでは、腎杯腎盂境界部で発生した収縮が2回に1回の割合で腎盂中央部に向って伝播してゆくのが観察され、標本IIでは、緊張を与える前には時々しか伝播を起こさなかったものが頻回に伝播する傾向を示した。

最後に、PUJに引っ張り緊張を与えた標本V

図4. 標本Iの筋電図記録

- a. 腎盂を刺激しない場合には腎杯腎盂境界部(A)で記録された微小放電はそれ以下には伝播しなかった。
- b. 腎盂に緊張刺激を与えた場合には2回に1回の割合で腎盂中央部(B), PUJ(C), 尿管(D)へと伝播するようになった。

では、腎杯腎盂境界部における収縮とは無関係にPUJにおいても収縮が発生し、それが収縮波となって尿管のみならず逆方向である腎盂中央に向って伝播するのが観察された。この場合、腎盂の方向へ伝播する収縮波は、正蠕動のような弧状の収縮波を形成することなく腎盂中央部付近で消失し腎杯まで達することはなかった。しかし、この現象を続けて観察していると、約2時間後にはPUJにおける収縮の発生はみられなくなり、標本I~IVの場合と同様、腎杯腎盂境界部で発生した蠕動収縮が腎盂中央部、PUJ, 尿管へと伝播してゆくの観察された。

II. 筋電図記録結果

すべての標本において、Aからは標本によって約2~3秒と差はあっても一定の放電間隔を持つ規則正しい明瞭な蠕動放電が記録された。しかし、B, C, Dにおける記録成績は標本によって種々の違いがあり、Bには蠕動波が全く到達しない場合(図4a)や、Aにおける放電の一部がB,

図5. 標本IIの筋電図記録

- a. 腎盂を刺激しない場合には、腎杯腎盂境界部(A)では放電間隔が一定な微小放電が記録され、その放電は10回に1回の割合で腎盂中央部(B), PUJ(C), 尿管(D)へと伝播した。
- b. 腎盂に緊張刺激を与えた場合には、腎杯腎盂に境界部(A)で発生した放電の伝播する割合が多くなり、2~3回に1回伝播するようになった。

図 6. 波形および伝播速度の検討

波形が A, B, C, D と伝播するにつれて立上り速度, 振幅および伝播速度は増加する傾向を示している。

A B 間の電極間距離は 4mm, BC 間, CD 間のそれは 4mm, 6mm であり, 伝播に要した時間は AB 間 0.68 秒, BC 間 0.28 秒, CD 間 0.30 秒であった。それらより算出した伝播速度は AB 間 5.8mm/秒, BC 間 14.4mm/秒, CD 間 20.0mm/秒である。

図 7. 標本 V の筋電図記録

腎杯腎盂境界部 (A) では毎分 30 回の周期的な微小放電が記録されたが, 下方には全く伝播しなかった。一方 (A) の放電とは関係なく PUJ (C) において 毎分 7 回の放電が発生し, 逆方向の (B) および 順方向の (D) へと伝播するのが認められた。(C) の波形は (A) の波形とは全く異なっており, 最初に負の振れを有し, 振幅も 1mV と大きかった。

C, D まで到達したり (図 5a), あるいは, B まででは伝播するが C では block されて消失しそれ以下には伝播しない場合などがみられた。

次に, 標本 I, II で電極は同じ状態にしたまま, Krebs-Ringer solution を腎盂内に注入し腎盂に刺激を与えた状態で記録した結果が図 4b, 図 5b である。これで明らかなように, 刺激が与えられると, 蠕動が block される率が著しく減少し伝播し易くなることが解った。

次に以上の方法で記録した波形の性質および伝播速度について調べた結果を述べる。波形についてみると, 図 6 のように, A から記録したものはいずれも小林 (1965) が記録した波形に良く似ており, 最初に負の振れはみられず, 緩徐な立上り相を持っており, 振巾は約 $10\mu\text{V}$ で持続時間は約 0.5 秒であった。A から D まで伝播している場合について各部位における波形の違いをみると, 下方に伝播するにつれて振巾が 100 倍以上に増加し, 立上り速度も増加することが解った。

各部で記録された波形の位相のずれを実測し, これを実際の腎盂における電極間距離で割って各部位における伝播速度を求めると, AB 間 5.8 mm/秒 , BC 間 14.4 mm/秒 , CD 間 20.0 mm/秒 であり蠕動が下方に伝播するにつれて伝播速度が速くなる傾向を示した。

次に標本 V の記録結果を述べる (図 7)。この標本では, 肉眼的観察と同様, A では毎分約 30 回の微小な放電が記録されたが, それと無関係に C から毎分約 7 回の放電が記録され, これが逆方向の B (腎盂中央部) と順方向の D (尿管) へ伝播するのが記録された。その際, C に発生した波形は最初に負の振れを有していた。

最後に, PUJ を中心とする弧上に 3 本の電極を設置し, 1 本を PUJ に設置して筋電図を記録した結果を述べる (図 8)。腎杯腎盂境界部の 3 カ所では, 緩やかな立上りを持つ, pacemaker potential が同時に記録され, 腎杯腎盂境界部で

図 8. PUJ を中心とする弧状の収縮波上に電極を設置した時の筋電図。A, B, C, D は電極の設置部位を表し, D は PUJ である。腎杯腎盂境界部の 3 点では同時に放電が記録され, 腎盂中央部でも肉眼的観察で認められた弧状の収縮波上では同時に電気的興奮がおきているのが解る。

は同時に放電が発生していることが解った (図 8 a)。腎盂中央部においても PUJ を中心とする弧上の 3 点では同じような波形を持つ筋電図が同時に記録され, 肉眼的観察された PUJ を中心とする弧上の収縮波上では同時に放電が起っていることが判明した。

考

案

尿管蠕動が pacemaker の影響下にあることが Bozler (1942) により指摘されて以来, この問題には種々の議論がある。pacemaker の局在に関しても, 小林 (1965), Zawalinski ら (1975), Tsuchida & Yamaguchi (1977) の生理学的研

究, および Gosling & Dixon (1974) の解剖学的研究から推察すると, pacemaker は腎盂の上方に存在すると思われるが, Weiss ら (1967), Hanna ら (1976) は pacemaker は PUJ に存在すると主張しており, 一定の見解がない。また, pacema-

ker が腎盂に存在するという意見についても *pacemaker* から発生した蠕動収縮がどのように腎盂内を伝播して尿管まで達するかという伝播の様式に関しては全く知られていない。

著者はこの問題を検討するため、腎盂と尿管の蠕動運動を同時に観察できる小林 (1965) の方法を用いて肉眼的および筋電図学的検討を行った。その結果、腎杯腎盂境界部に肉眼的に微かな蠕動収縮の発生が見られ、小林 (1965), Gosling & Constantinou (1976) の報告を同じく、この部位が興奮発生部位であろうと思われた。良く観察すると、この微かな収縮は周期的であり、数回に 1 回の割合で腎盂中央部、PUJ を経て尿管へ伝播することが解った。一方、PUJ に機械的障害を与えた場合は腎杯腎盂境界部の収縮とは無関係に PUJ から収縮の発生がみられ、PUJ から下部の尿管を見ている限り、あたかも PUJ が尿管蠕動の *pacemaker* 部位であるような印象を受けた。この結果は、尿管の *pacemaker* が PUJ にあるとしている諸家の説が、全て PUJ 以下の尿管を対象とした実験結果より導かれていることと対比して考えれば、非常に興味深い。しかし私の場合は、同じ標本を長時間観察していると、PUJ からの収縮発生はみられなくなり、腎杯腎盂境界部で発生した蠕動収縮が腎盂中央部、PUJ を経て尿管へ伝播するようになることが解った。

興奮伝播の問題に関して、腎盂と尿管の間で *block* があることは *in vivo* および *in vitro* の両方で良く知られている現象であるが、腎盂内にも同様の *block* があることが肉眼的に観察された。腎盂内に Krebs-Ringer solution を注入して腎盂に緊張を与えると、腎杯腎盂境界部で発生した収縮の伝播する割合が多くなり、生体の場合、腎盂内には常に尿の貯留があることを考えあわせて、蠕動収縮の伝播に関しては腎盂にかかる緊張が重要な役割を持っていると思われた。筋電図を記録すると、腎杯腎盂境界部では、最初に負の振れを持たず、緩やかに立上る、約 $10\mu V$ の微小活動電位が記録され、持続時間は約 0.5 秒であった。また、放電間隔はほとんど一定であった。蠕動が腎盂中央部、PUJ、尿管と伝播するにつれて、次第に最初の負の振れが記録されるようになり、立上り速度は増加してゆくことが解った。本実験において使用した電極は表面電極であり、記

録波形が直接の電位変化を捉えているか否か厳密には議論もあろう。小林 (1965) はネコ摘出腎盂で細胞内、細胞外の同時誘導を行い、細胞内誘導により得られた電位変化を 2 次微分すると、表面電極で得られた電位変化ときわめて良く似た波形が得られると述べている。本実験で記録された筋電図波形は、小林 (1965) が表面電極で記録した波形と、電位の大きさ、持続時間、立上り速度および波形の振れ方において類似しており、より上位の腎杯部では電位が得られなかったことと考え合わせて、腎杯腎盂境界部で得られた活動電位は *pacemaker potential* とみなして差しつかえないと思われる。また興奮の伝播速度を各部で比較すると、腎杯近くでは遅く、腎盂中央、PUJ と伝播してゆくにつれて加速的に速くなり尿管では最も速く、小林 (1965) がネコにおいて得た結果と同じ傾向を示していた。肉眼的に認められた腎盂内における興奮の *block* 現象は、筋電図学的にも明確に示され、*pacemaker* の放電頻度は、腎盂中央部、PUJ、尿管のそれと比較して常に整数倍であった。

本実験において著者が記録した *pacemaker potential* の放電間隔と小林 (1965) が腎盂で記録した活動電位を比較すると、前者が 2~3 秒と間隔が短く一定であるのに対し、後者は 8~15 秒と間隔がやや長く一定でない。これは増巾器等記録機器が最近著しく発達したので、小林 (1965) が記録した部位よりさらに上部で活動電位を記録できるようになり、自動性を持った *pacemaker* の活動そのものを記録できたためと考えられるが、その他に対象動物として著者が使用したイヌと小林が使用したネコとの動物差や、使用した電極の違いも考慮しなければならない。

Gosling & Dixon (1974) は腎杯腎盂境界付近のかなり広範囲な部位に *pacemaker cell* が存在していると報告し、著者はこの部位の 3 点において同時に蠕動放電が発生している事を確認した。この結果よりおそらく *pacemaker region* の細胞は常に同時に興奮しており、そこから周期的に蠕動放電が発生するものと考えられる。

次に、腎盂に排泄された尿を尿管へ送り出すために腎盂がどのような態度を取っているのかは興味ある問題である。生体ではレントゲン学的手法を用いて検討されているが、きわめて不明な点が

多い。本実験においては、直視下に腎盂尿管の収縮運動を観察した結果、pacemaker から発生した蠕動収縮は、PUJ を中心とする弧上の収縮面を形成し、PUJ に向かって進行してゆき、PUJ に近づくにつれて紡錘を形成して尿管へ伝播してゆくことが

解った。腎盂内へ Krebs-Ringer solution を注入して腎盂を膨隆させた場合も、この伝播様式は変わらず、尿の運搬を考える上で合理的な役割を果たしているものと考えられる。

結

語

小林 (1965) の方法によりイヌ摘出腎盂尿管標本を作製し、腎盂尿管系の蠕動の発生とその伝播の問題について肉眼的ならびに筋電図学的に検討し、次のような結果を得た。

とが解った。

3. 同時に、収縮波が腎盂内で消失し PUJ まで伝播しない現象が認められ、従来より知られていた PUJ における蠕動の block と同様の現象が腎盂内には存在することが解った。

稿を終えるにあたり、摘出腎盂尿管標本の作製方法を親切に指導して下さい下さった広島大学総合科学部 小林惇教授に深く感謝する。

1. 蠕動の発生部位は腎杯腎盂境界部である。
2. 腎杯腎盂境界部で発生した収縮は、PUJ を中心とする弧状の収縮波を形成して PUJ の近くまで伝播し、紡錘を形成して尿管へ伝播するこ

文

献

- 赤坂俊幸 (1976). 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. 日泌尿会誌 **67**: 237-247.
- Bozler, E. (1942). The activity of the pacemaker previous to the discharge of a muscular impulse. *Amer. J. Physiol.* **136**: 543-552.
- Constantinou, C.E. (1974). Renal pelvic pacemaker control of ureteral peristaltic rate. *Amer. J. Physiol.* **226**: 1413-1419.
- Gosling, J.A. & Dixon, J.S. (1974). Species variation in the location of upper urinary tract pacemaker cells. *Invest. Urol.* **11**: 418-423.
- Gosling, A. & Constantinou, C.E. (1976). The origin and propagation of upper urinary tract contraction waves. A new in vitro methodology. *Experientia* **32**: 266-267.
- Hanna, M.K. et al. (1976). Ureteral structure and ultrastructure. Part I The normal human ureter. *J. Urol.* **116**: 718-724.
- 小林 惇 (1965). 輸尿管の興奮発生とその伝導. 生体の科学 **16**: 177-185.
- 土田正義 (1969). 尿管機能からみた上部尿路手術の批判. 西日泌尿 **31**: 337-342.
- Tsuchida, S. & Yamaguchi, O. (1977). A constant electrical activity of the renal pelvis correlated to ureteral peristalsis. *Tohoku J. exp. Med.* **121**: 133-141.
- Weiss, R.M., Wagner, M.L. & Hoffman, B.F. (1967). Localization of the pacemaker for peristalsis in the intact canine ureter. *Invest. Urol.* **5**: 42-48.
- Zawalinski, V.C., Constantinou, C.E. & Burnstock, G. (1975). Ureteral pacemaker potentials recorded with the sucrose gap technique. *Experientia* **31**: 931-933.

(1977年11月21日受付)