

膀胱尿管逆流を合併した慢性腎不全と Cytochrome c

関東労災病院 泌尿器科

近藤 賢 内藤 政男 河田 幸道

CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY COMPLICATED WITH VESICoureTERAL REFLUX AND CYTOCHROME C

Masaru KONDO, Masao NAITO and Yukimichi KAWADA

From the Department of Urology, Kanto-Rohsai Hospital, Kawasaki, Kanagawa

Our radiological and pharmacological studies on the pathogenesis of vesicoureteral reflux in traumatic paraplegics for the past five years indicated that the functional and metabolic abnormalities in the musculature of the ureter play a more important role than the anatomical changes at the ureterovesical junction.

Six cases of the persistent vesicoureteral reflux have been improved by the administration of either one of bethanechol chloride, tocopherol and AICA orotate.

Five cases of the unimproved vesicoureteral reflux were treated with cytochrome c, 20 mg daily intravenously, for 20 days. No improvement on vesicoureteral reflux was recognized. However a remarkable radiological improvement of renal function of the hydronephrotic kidney complicated with the complete vesicoureteral reflux was noticed in one out of five.

Such results suggest us the possibility of beneficial effect of drug treatment, such as cytochrome c, for hydronephrotic atrophy of the kidney, and that the vesicoureteral reflux is not the cause of the progressive renal insufficiency but is a symptom which manifests the functional and organic deterioration of the upper urinary tract.

緒 言

膀胱尿管逆流は興味ある病的現象として先づ学問的関心をあつめ、次いで腎不全の原因として臨床的重要性をもつに至っている。最近においては検査診断法の進歩により病理発生に、分類に、治療について数多くの報告が行われている。そうして病理発生については尿管下端の弁構造異常によるという説が一般にうけいれられており、従つて積極的な治療法は尿管下端の弁構造の再建手術とされている。

われわれは外傷性脊髄麻痺患者（脊損患者と略す）に合併した膀胱尿管逆流（尿管逆流と略す）に関心をもち、ここ数年間臨床観察をつづけてきている。そうして尿管逆流の原因として

は器質的異常よりも機能的異常が主要な役割りを果しており、従つて尿管下端の形成手術の適応はあるにしても極めて限られたものであること、又尿管逆流と進行性腎不全との合併は相当に認められるが、それだけのことから尿管逆流を腎不全の原因と考えることは必ずしも妥当でないことを臨床成績にもとづいて報告してきた。今回はその後の観察の結果を報告すると共に尿管逆流と腎不全との関係について若干の考察を行う。

治 療 計 画

過去4年にわたり脊損患者で尿管逆流を合併している15症例について保存的治療方針のもとに経過観察を行った。尿管逆流は15症例中4例では自然に消失し、

残る11症例中3例では Bethanechol chloride 投与で消失した。残つた8症例中2例では Tocopherol 投与で消失し、残る6症例中1例では AICA orotate 投与で消失し、5症例が未治の状態である(第1表)

第1表 保存的治療
脊損患者 105症例
尿管逆流合併 15症例

自然消失	4例
Bethanechol chloride	3例
Tocopherol	2例
AICA orotate	1例
未治症例	5例

この様な保存的治療方針をとつた基本的な考え方は尿管逆流の原因には機能的異常が主役を果しており、経過観察或は薬物投与によりそうした機能的異常を回復させれば治療を行いうるという予想にもとづいていた。そうして15症例中の10症例66%の尿管逆流が経過観察或は薬物投与という保存的方法で消失したのである。

われわれが試みてきた薬物療法では尿管の蠕動緊張に影響を及ぼす可能性のある自律神経系薬剤、或は筋

肉組織の代謝に影響を及ぼす可能性のある薬剤をえらび、前記した薬剤にその効果を認めたのである。かかる薬物療法については文献上に殆んど記載がないのでその作用機序等に関する考察は極めて困難であるが、有効であつた薬剤の性質から考えて尿管壁の組織代謝の異常がその機能異常の原因であり、組織代謝の異常は症例により種々異つていると考えられる。すなわち或る症例では時間の経過により回復し、或る症例では Bethanechol chloride 投与で、又或る症例では Tocopherol 投与や AICA orotate 投与で回復する様な代謝異常があつたと考えられる。

この様な考え方にもとづいて現在残つている未治の5症例に細胞呼吸賦活剤といわれるチトクロームCを投与し、尿管の組織代謝異常に対するチトクロームCの効果を尿管逆流の消長から検討しようと計画した。

臨床成績

症例：

尿管逆流を合併した脊損患者5症例の脊椎骨折部位は何れも第1腰椎であり、第2腰椎骨折を合併した症例もある。昭和38年6月現在における受傷後の経過年数は6~9年に及び、当院入院時にすでに受傷後3年以上を経過していた。尿管逆流は今回の治療開始直前において症例Ⅰ、Ⅱでは左完全逆流、症例Ⅲ、Ⅳ、Ⅴでは両側完全逆流であつた(第2表)

第2表 尿管逆流と排泄性腎盂像

症 例	受傷部位	受傷後年数 (38年6月現在)	尿管逆流 (患側及程度)	排泄性腎盂撮影		
				撮影回数	排泄程度	腎盂形態
Ⅰ	L ₁	8年11月	左、完全	11	+	拡大
Ⅱ	L _{1,2}	7年9月	左、完全	6	僅少	不鮮明
Ⅲ	L ₁	6年2月	両、完全	4	-	-
Ⅳ	L _{1,2}	6年9月	両、完全	4	-	-
Ⅴ	L ₁	7年	両、完全	4	-	-

これら5症例の腎機能状態を排泄性腎盂像から判断すると症例Ⅰは最も良好であり、両腎ともその腎盂の形態が明瞭に分るが、両側とも全腎杯の拡大が著明である。症例Ⅱは造影剤の排出が両側とも認められるが、両腎とも腎盂腎杯の形態は不明瞭である。症例Ⅲ、Ⅳ、Ⅴの3例には今回の検査までに4回の撮影を行つているが造影剤排泄は全く認められていない。症例Ⅴには窒素血症があり、NPNは45~75mg/dlの間を動揺している(第2表)

投与方法：

チトクロームC 20mg(チトクロン；三共、1筒)に20%ブドウ糖液 20mlを加え、20日間連続静注した。

この投与に先立ち過敏試験を行つた。その試験は前腕屈側皮膚上にチトクロン液1滴をおとし、その液滴の中で皮膚にわずかに血のにじむ程度の単刺を行う方法をとつた。その成績は第3表の如くであり、単刺の発赤 10mm以上、膨疹 7mmのあらわれた場合を陽

性とするという判定基準にもとづき、全例陰性と判定した。

自覚症状：

本剤の静注継続を困難にさせるような訴え及び重篤な副作用は100回の静注においては全くなかった。

副作用と思われる様な患者の訴えは第4表の如くであり、注射時における胸部或は頭部の熱感が2例、嘔

第3表 過敏試験

症 例	発 赤	膨 疹
I	—	3mm
II	±	3~4mm
III	—	2~3mm
IV	—	—
V	±	3mm

第4表 副作用及効果

症 例	副 作 用				効 果					
	注 射 中		注 射 後		側 腹 痛 消 失		尿 失 禁 減 少		食 欲 増 進	
	熱 感	嘔 気	足 し び れ 感	ね む け	つ か れ や す い					
I	○					○				
II				○	○		○			
III							○			
IV	○	○				○		○	○	
V			○				○	○	○	
計	2	1	1	1	1	2	3	2	2	

気が1例、足のしびれ感の増強が1例で、これらの何れも注射毎に毎回訴えたものではない。又注射終了後のねむけと運動時の疲労が早いという訴えが1例あつた。

自覚的な症状改善として側腹痛（主として痙攣による）の消失軽減、尿失禁の軽快、膀胱容量の増加、食欲改善、全身的に元気になつた等があり、全症例とも何らかの改善を自覚している。

尿管逆流：

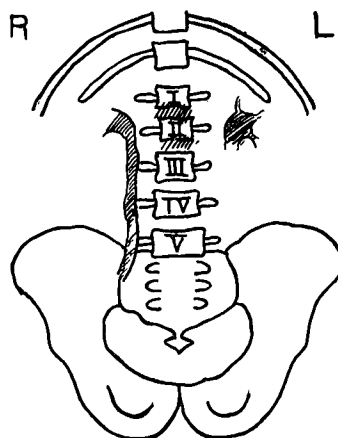
20日間連続静注後2日において膀胱造影線撮影を開

第1図



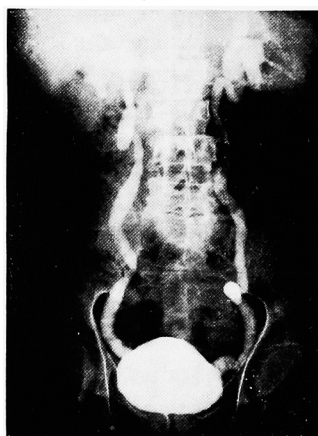
症例IV 排泄性腎盂撮影
注射後15分
治療終了後

第2図



第1図の見取り図

第3図



症例IV 膀胱造影撮影
治療終了後

始前と全く同一方法で行った。そうして尿管逆流の消滅は一例にも認められなかつた。

従つて治療計画をたてる時にもうけた仮定により、尿管逆流発生の原因となつている尿管壁の代謝異常はチトクロームCにより臨床的に認められる程の改善を示さなかつたと云う以外にない。

腎機能：

連続静注終了後1週間以内に全例に排泄性腎盂撮影を行つたところ、症例Ⅳにおいては第1図及び第2図にみられる如き両側の腎盂尿管像をえた。

この症例は当院入院以来4回の排泄性腎盂撮影を行っているが、今迄に造影剤の排泄はレ線的には全く認められていない。且つ入院当初に認められた両側尿管完全逆流は今回の治療終了後も存続している(第3図)。従つて症例Ⅳのレ線学的にみた腎機能の改善はチトクロームCによるものと考えられる。

考 察

チトクロームC：

Mac Munn 1886 が動物の筋肉組織内に見出したミオヘマチンを Keilin 1925 が再びとりあげ、この色素蛋白質が動物だけでなく、植物にも又微生物細胞にも広く見出され、しかも細胞呼吸に重要な役割を果たしていることを指摘し、チトクロームと命名した。その後の研究によりチトクロームには a, b, c, c₁ の4種があり、これらの成分がチトクローム系といわれる酸化還元酵素系列を構成しており、それが細胞呼吸及びエネルギー生産に不可欠の役割を果たしていることが明らかとなつてきている。

その4成分のうちチトクロームCは比較的容易に単離出来るために他の3成分にくらべ生体に対する作用に関する研究が著しく進歩してきている。すなわちチトクロームCは細胞の酸素利用率を高め、脳・心筋・肝・骨髄等の細胞の機能を賦活する作用をもつことが分り、又その毒性は極めて低いことも明らかとなつてきた。

チトクロームCの臨床応用は1948年以来欧米で行われ、脳血管障害・神経疾患・心疾患・呼吸困難・一酸化炭素中毒等にすぐれた効果のあることが報告されている。本邦においては新鮮イーストから分離精製した製剤(チトクロン・三共)が最近になつて臨床に使用され、欧米において報告されている脳血管障害・心疾患・呼

吸困難・一酸化炭素中毒等について相当数の報告が行われている。

チトクロームCを臨床的に腎疾患に使用した報告は内外共に殆んどなく、基礎的研究として松島が雌成犬の腎機能に及ぼす影響を報告したのを見出したのみである。その報告によればチトクロームCは正常犬に静脈注射しても糸球体濾過値 GFR, 腎血漿流量 RPF には殆んど影響を与えず、尿細管の生物学的活性度を示すものと考えられている尿細管排泄極量 PmPAH を増加させるという。又 Thiadiazine diuretics の作用と近似した利尿作用があり、これは尿細管での Na 及び Cl の再呼吸の抑制によつて起ると考えられると述べている。

排泄性腎盂撮影に使用する造影剤は有機ヨード剤であり、当院においては76%ウログラフィンを用いている。かかる有機ヨードの大部分は尿細管から排泄されるという。従つて症例ⅣにおいてはチトクロームC投与により尿細管の機能が賦活され、造影剤の排泄が促進され、その結果明瞭な腎盂像がえられる様になつたと考えられる。しかし今回の5症例の腎機能低下は慢性の経過をとつた水腎性或いは腎盂腎炎性変化にもとづくものと考えられる。しかも造影剤の排出がレ線的に全く認められぬ慢性腎不全における腎実質の障害は可逆性の段階はすでに過ぎて不可逆性になつていると思われる。それ故チトクロームC投与後に症例Ⅳの両側の腎盂・尿管像が排泄性に明瞭に得られたことは重大な意味をもつてくる。すなわちチトクロームCの如き薬剤により慢性腎不全が著明に改善された症例があることから、チトクロームCの腎に対する作用を基礎的にも臨床的にも更に究明してゆくことは極めて有意義と思われる。又それと同時にチトクロームCを出発点として水腎症の腎実質障害に対する薬剤療法という新しい分野を開拓してゆくことも不可能でないと思われ、これは臨床的に重要な意義をもつだけでなく、基礎的な腎生理の解明にも無意味でないと思われる。

尿管逆流と腎不全：

尿管逆流の積極的な治療は尿管下端形成術であると主張されている。これは尿管逆流が腎不

全の原因であるという考えに基づいている。すなわち尿管逆流は逆圧により直接に、又上行性腎感染の原因として間接に進行性腎不全の原因になるという。

もし尿管逆流を合併している側の腎の機能が低下しており、その腎不全の原因として尿管逆流による腎盂内圧の上昇が主要な役割りを果たしているとするならば、尿管結石を除去しないでその腎機能を回復させることが無理なように尿管逆流を消失させないで低下した腎機能をレ線的に明らかに認めうるほど改善することは出来ない筈である。ところが症例Ⅳにおいては第1図及び第3図の如く尿管逆流が従前通り存続しているのに腎機能だけがチトクロームCで著明に改善された。これは尿管逆流がその腎不全の原因というよりは、因果関係をもたぬ単なる合併症として存在する場合があることを示している。すなわち尿管逆流は腎不全の進行に全く影響を与えなかつたわけではないにしても、それよりも腎実質自体の異常の方が重要な因子として作用していることがあるといえよう。

もしそこまで推論をすすめることが無理であるとしても、尿管逆流によつて生じた尿細管の機能低下は排泄性腎盂造影で造影剤の排泄が全く認められぬ程度であつても、チトクロームCで改善可能な場合があるということは出来よう。

結 語

完全尿管逆流を合併した脊損5症例にチトクロームCを毎日20mg(チトクロン:三共,1筒)を20日間連続静注した。

チトクロームC投与の継続を不可能とするほどの副作用はなく、全例に何らかの自覚的改善が認められた。他覚的には尿管逆流については全例に何らの効果を認めなかつたが、5例中1例において腎機能の著明な改善を認めた。

チトクロームCの腎に対する効果を論じ、又尿管逆流と腎不全との因果関係を論じ、尿管逆流はすべて進行性腎不全の主要な原因となると

考えることは速断であり、レ線的に造影剤排泄が認められぬ程度の水腎性腎不全がチトクロームCの如き薬剤投与で著明な改善をうる可能性があるのを指摘した。

(本稿の要旨は第277回日本泌尿器科学会東京地方会において発表した。)

文 献

- 1) Emmett, J. L. : Campbell's Urology, p. 1359, W. B. Saunders Company, Philadelphia & London, 1957.
- 2) Goldring, W. : J. A. M. A., 153 : 1245, 1953.
- 3) Hutch, J. A. : J. Urol., 68 457, 1952.
- 4) Hutch, J. A. : The Ureterovesical Junction, University of California Press, Berkeley & Los Angeles, 1958.
- 5) Hutch, J. A., Hinman, F., Jr. & Miller, E. R. Urol., 88 169, 1962.
- 6) Hinman, F., Jr. Miller, E. R., Huthch, J.A., Gainey, M. D., Cox, C. E., Goodfriend R.B., & Marshall, S. : J. Urol., 88 : 758, 1962.
- 7) 近藤賢, 梶田一之, 福島孝: 臨牀外科, 16 : 331, 1961.
- 8) 近藤賢, 梶田一之, 三木信男: 泌尿紀要, 7 : 861, 1961.
- 9) Lowsley, O. S. & Kirwin, T. J., : Clinical Urology, p. 638, Williams & Wilkins Company, Baltimore, 1956.
- 10) 松島成夫: チトクロン文献集, 基礎篇/1962 (三共)
- 11) Melick, W. F., Brodeur, A. E. & Karellos, D. N.: J. Urol., 88 : 35, 1962.
- 12) Morillo, M. M., Orandi, A., Fernandes, M., & Draper, J. W. : J. Urol., 89 : 389, 1963.
- 13) Paquin, A. J., Jr. : J. Urol., 82 573, 1959.
- 14) Witherington, R. : J. Urol., 89 176, 1963.