

医原性膀胱尿管逆流現象 (VUR) の観察

三重大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 多田 茂教授)

加 藤 廣 海
波 部 英 夫
森 幸 夫*

OBSERVATIONS ON IATROGENIC VESICoureTERAL REFLUX

Hiromi KATO, Hideo HABE and Yukio MORI

From the Department of Urology, Mie University School of Medicine, Tsu

(Director: Prof. S. Tada, M.D.)

1) Eighteen cases of iatrogenically produced VUR; caused by partial resection of the bladder wall near the ureteral orifice for bladder tumor, resection of ureterocele and Co⁶⁰ therapy; were followed up from 1 to 11 years.

2) At the time of the follow up study, influences of iatrogenically produced VUR on the upper urinary tract and renal function were not significant.

緒 言

一般に VUR は小児に比して成人では少ないとされている。しかし膀胱の手術後とか、骨盤腔内臓器の Co⁶⁰ 治療後などに、二次性に出現することが知られている。これら医原性といわれるものは、1960年頃より問題とされ独立して取り上げられるようになり、長期観察をした報告は Fritjofsson¹⁾ や小川²⁾ によりなされている。われわれは現在まで VUR の成立機転³⁾ および上部尿路への影響について^{4,5)} 報告してきたが、今回は下記の理由により、医原性のもののみをとりあげて考察を加えた。

1. 発生時および経過が明瞭であり、上部尿路への影響の判定がしやすい。

2. 原因がわかりやすく、逆に reflux の成立機転解明に役だつ。

3. 成人にみられるものでは primary のものについて症例が多い。

対 象 症 例

1963年1月より1974年12月までの12年間に、医原性 VUR を発生しやすいと考えられる Table 1. のごとき処置を施行した症例に対し検査を施行し、VUR を

Table 1. 医原性 VUR 症例

1. 膀胱部分切除術後 (尿管開口部近くのもの)	12 (6)
2. Co ⁶⁰ 治療後	7
3. 尿管瘤経膀胱的手術後	4 (1)
4. 前立腺摘除術後	4 (1)
5. 膀胱腸瘻手術後	1
6. 尿管膀胱移植術後	
7. 経尿道的尿管口切開後	
8. TUR 後	
9. バスケットによる結石除去後	

認めたものを対象とした。各処置における例数は Table 1 のごとくで、総数28例である。() 内は非観血的 VUR 消失例数を示すが、6~9に示す処置による例においては VUR 発生は認められなかった。このうち術後早期より VUR の消失した例を除き、比較的長期間 follow up 可能であった。膀胱部分切除術後9例、尿管瘤経膀胱の手術後4例、Co⁶⁰ 治療後5例について詳述する。

検 査 法

逆流証明法は主として voiding cystogram (造影剤66.8%コンレイ400を7.5倍に希釈し原則として総量

* 前助教授、現三重県立総合塩浜病院院長、泌尿器科

150ml))にて施行した。そのときの逆流の高さにより、Ⅰ度 into ureter, Ⅱ度 into pelvis, Ⅲ度 into pelvis with urinary tract dilatation と grade を分類した。そして VUR 発生前および後に、IVP, 青排泄試験, 両側逆流例ではさらに、血清尿素窒素, PSP により腎機能の推移を, また腎尿細菌の変化および許される症例では腎生検と尿管尿流圧の測定をおこなった。なお検査方法は一般的な方法でおこなったが、尿管尿流圧は膀胱鏡にてビニール製 F4 尿管カテーテルを尿管口より 5cm の位置まで挿入し、日本光電 K. K. 製電気血圧計に低圧用のトランスジューサーを接続して記録した。また腎尿細菌は尿管カテーテル法にて、F5 カテーテルを腎盂まで挿入し、カテーテル末端部をヨードチンキ、次亜硫酸アルコールにて消毒し滅菌試験管に接続し、腎尿 5ml を採取し尿沈渣、細菌培養（培地はドリガルスキーを使用し24時間にて判定）をおこなった。

成 績

Table 2 は膀胱部分切除術後に発生し follow up 可能であった9例についてのまとめであるが、年齢は43歳～70歳であり部分切除施行側に一致して VUR が発生している。腎盂像は7例ではほとんど VUR 発生前後に差を認めないが2例、症例2および5ではそれぞれ9ヵ月後および20ヵ月後に水腎変化が正常に復している。青排泄試験やその他の腎機能検査でも発生前後で著明な変化をみないが、一時的に水腎変化とともに低下したものが腎盂像の正常化とともに青排泄も正常に復した症例2と腎盂像が正常であるにもかかわらず青排泄のやや低下している症例5を認める。

4例に腎生検を施行したが Fig. 1 は、症例5の6ヵ月後の組織像で尿管管の変性を認めた。そのほか尿管管拡張や間質への細胞浸潤を認めたが、腎機能の破壊にいたる糸球体の変性などの強度の変化は認めなかった。

腎尿細菌培養所見では、5例に双球菌やグラム陰性桿菌を認めたが腎盂像で腎盂腎炎を疑わせる所見を呈したものはなかった。

尿管尿流圧の測定は3例に施行したが、結果は Table 2 のごとく正常範囲である。

現在にいたる逆流の経過は6～24ヵ月後に5例で自然消失を認めるが、なお9～30ヵ月後で VUR の存在する3例を認める。

次に Table 3 は尿管癌経膀胱の手術後発生例で年齢は16歳～27歳である。本群は術前すでに水腎を呈しているものが多く、必ずしも VUR による変化のみと

Table 2

症例	年齢 性別	部分切 除側	逆流 Grade	腎盂 像後	インジゴ 試験前	インジゴ 試験後	PSP 前	PSP 後	BUN 前	BUN 後	腎生検	腎尿 細菌前	腎尿 細菌後	尿管尿流 圧 mmHg	逆流の経過	レ線上の 腎盂腎炎
1	66 男	左	左Ⅱ	正 (20ヵ月)	正	7分50秒 2ヵ月	92% (9ヵ月)	85% (9ヵ月)			尿管 拡張	(-)	(-)	0→7→47	+ (20ヵ月)	(-)
2	61 男	左	両Ⅱ	正 両水腎 (9ヵ月)	左3分 右7分 5分	6分(2ヵ月) 3分20秒(9ヵ月) 4分(2ヵ月)			17 (9ヵ月)	18.5 (9ヵ月)	尿管 拡張	双球菌	双球菌	右15→28→20 左23→32→48→50	+ (9ヵ月)	(-)
3	43 男	左	左Ⅱ	正 (2ヵ月)	正	5分07秒 (30ヵ月)					間質細胞 浸潤	(-)	(-)	55→38→55→60	+ (30ヵ月)	(-)
4	70 男	左	左Ⅰ	正 (20ヵ月)	正	5分00秒 (2ヵ月)						(-)	グ陰性 桿菌		- (24ヵ月)	(-)
5	50 男	右	右Ⅰ	正 (20ヵ月)	17分48秒 8分00秒	18分 (12ヵ月)					尿管管変 性	(-)	(-)		- (12ヵ月)	(-)
6	61 男	右	右Ⅱ	正 (12ヵ月)	正	9分20秒 (12ヵ月)						(-)	グ陰性 桿菌			?
7	52 男	粘膜炎 剝離	両Ⅰ	正 (10ヵ月) (12ヵ月)	正	不変 (1ヵ月)									- (12ヵ月)	(-)
8	67 男	亜全摘腹 膜で覆う	右Ⅰ	正	14分	14分						グ陰性 桿菌	グ陰性 桿菌		- (6ヵ月)	(-)
9	63 男	左	左Ⅰ	正	4分	(4分40秒) (2ヵ月)						グ陰性 桿菌	グ陰性 桿菌		- (6ヵ月)	(-)

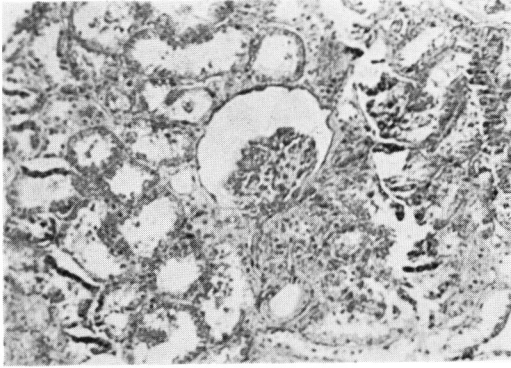


Fig. 1

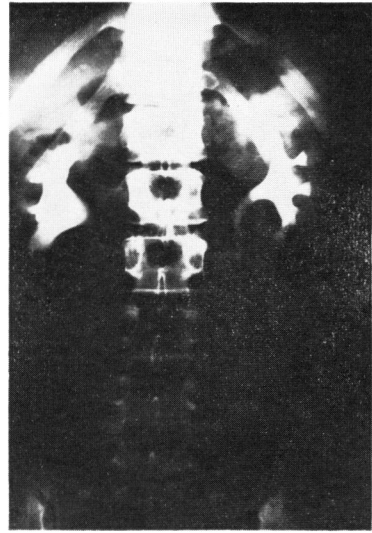


Fig. 2

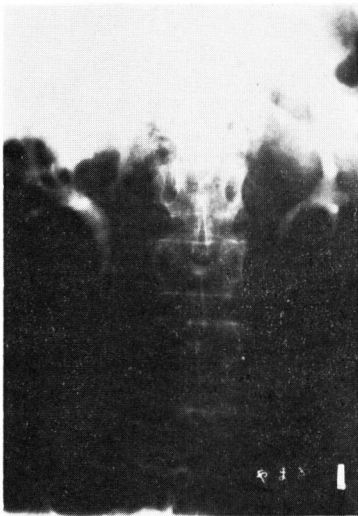


Fig. 3

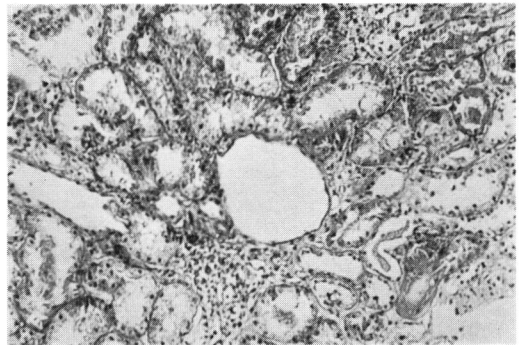


Fig. 4

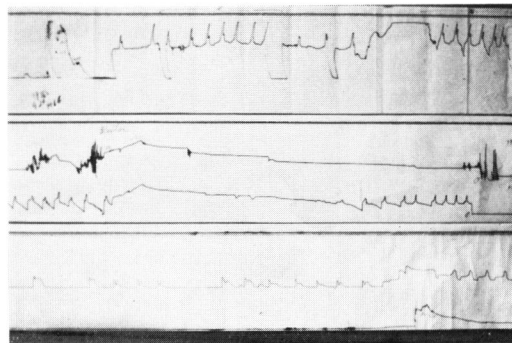


Fig. 5

Table 3

症例	年齢 性別	尿管 切開側	逆 流 Grade	腎 盂 像 前 後	インジゴ排泄試験 前 後	腎 尿 細 菌 前 後	尿管尿流圧	逆 流 の 経 過	レ線上の 腎盂腎炎
1	27男	左	左Ⅲ	水腎 (4ヵ月)	30分 (30分) 4ヵ月 8分40秒 (6ヵ月)	グ陰性 桿菌 (－)		－ (6ヵ月)	(－)
2	16女	左	左Ⅲ	水腎 (2ヵ月)	30分 (30分) 2ヵ月	グ陰性 桿菌 (－)		7年後分娩 現在異常なし	(+) 11年後
3	26男	左 (結石+)	左Ⅰ	正 (1ヵ月)	10分 (4分55秒) 6ヵ月 (12ヵ月)	(－) (－)	0→33~40	＋ (12ヵ月)	(－)
4	18女	右 (結石+)	右Ⅰ	正 (21ヵ月)	10分 (5分40秒) 20ヵ月 (21ヵ月)	(－) (－)	13~17→ 22~28	＋ (21ヵ月)	(－)

はいえないが、腎盂像はその grade と一致し発生側も患側に一致する。

腎機能検査では4例とも明らかな機能の改善を認めている。

4例の経過は1例でVUR消失し、2例でなおVURの存在を認める。1例は2ヵ月後VUR(+)であったがそのごVURの有無は不明であるが術後7年目にぶじに分娩、11年後の現在異常なく生活しているが、逆流側腎にレ線上高度の腎盂腎炎がみられる。

Fig.2は症例4の21ヵ月後右側VUR(+)時のIVPであるがほとんど正常である。

Table 4はCo⁶⁰治療後に発生したもので、年齢は40歳～64歳であり、女子例は婦人科疾患後のものである。Co⁶⁰の量は約4,000r 2門照射によるものが多い。gradeはⅠ～Ⅲで患側も種々である。

腎機能および腎盂像は発生前後にほとんど差を認めない。

腎尿細菌培養は女子例では全例発生前、後ともに細菌を認めている。

逆流の経過は生存例全例に23ヵ月～120ヵ月後の現在なおVURの存在を認めている。

Fig.3は症例1の84ヵ月後のIVPであり、機能形態とも正常でVUR側は右側である。

Fig.4はレ線上腎盂腎炎の存在を認めた症例5の66ヵ月後の生検像であるが尿管の変性、線維性増殖、細胞浸潤が存在する。

Fig.5はureterometryであり、上から膀胱部分切除術後(症例1)の20ヵ月後、尿管瘤切除術後(症例4)の10ヵ月後、Co⁶⁰治療後(症例5)の36ヵ月後のものでありほとんど正常値を示し、後者2例の尿管尿流圧はVUR発生とともに膀胱内圧と同じレベルに達することを示す。

成績のまとめ

医原性VUR 1～11年観察例18例22 unitsについて、成績をまとめると次のようになる。

- 1) IVPで明らかに腎盂腎炎の存在するものは66ヵ月後および11年後の2 unitsに認める。
- 2) VUR自然消失例は膀胱部分切除術後例5 units

Table 4

症例	年齢 性別	処置	逆 流 Grade	腎 盂 像 前 後	インジゴ排泄試験 前 後	PSP 前 後	BUN 前 後	腎生検	腎尿細菌 前 後	尿管尿流圧	逆 流 の 経 過	レ線上の 腎盂腎炎
1	56男	⁶⁰ Co	右Ⅱ	正 (84ヵ月)	7分28秒 4分02秒 (84ヵ月)		14 17		桿菌 グ陰性 桿菌 桿菌		＋ (120ヵ月)	(－)
2	45女	⁶⁰ Co	右Ⅱ 左Ⅱ	正 (16, 20ヵ月) 左水腎 (16, 20ヵ月)	5分 (6分) (16ヵ月) 6分 (7分) (16ヵ月)	20% 58% (2ヵ月)	15 14 (39ヵ月)		桿菌 グ陰性 桿菌 桿菌		死 (癌)	(－)
3	64女	⁶⁰ Co	右Ⅱ	正 (12ヵ月)	6分28秒 6分30秒 (12ヵ月)				大腸 グ陰性 菌 桿菌		死 (癌)	(－)
4	64男	⁶⁰ Co	右Ⅰ	正 (21ヵ月) (23ヵ月)	6分40秒 5分00秒 (23ヵ月)				(－) (－)		＋ (23ヵ月)	(－)
5	40女	⁶⁰ Co	両Ⅲ	両水腎 (60ヵ月)	右 8分35秒 8分25秒 (60ヵ月) 左 7分41秒 (60ヵ月)	65% 70% (66ヵ月)	17.7 16.0 (60ヵ月)	尿管変性 変性線維化 円柱	グ陰性 桿菌 グ陰性 桿菌 桿菌	10~12 →30~50	＋ (66ヵ月)	(+)

の 6, 6, 12, 12, 24カ月後のもの、および尿管瘤切除術後 6 カ月後の 1 unit で、Co⁶⁰ 治療後のものは 1 例もなかった。

3) 尿管尿流圧は正常以下のものは認めなかった。

4) 腎尿細菌検査では、VUR 持続中グラム陰性桿菌を 9 units に、双球菌を 1 unit に認めた。

5) 腎生検で腎盂腎炎と診断できたものは 3 units であった。

6) 血清尿素窒素の悪化例は認めなかった。

7) PSPは悪化例はなく、2 カ月、9 カ月後の 2 units に改善例を認めた。

8) 青排泄試験では、2 カ月後まで悪化し、以後正常化した 1 例のほか、2, 6, 12, 20, 84カ月後に改善した 5 units が存在した。

9) 腎盂像の変化では悪化所見はなく、9, 20カ月後に改善した 2 units を認めた。

考 察

VUR がはたして上部尿路に影響をおよぼすものか、また逆に上部尿路の変化により発現するものであるかという点については意見が一致していないが、いちおう前者が有力である。本論文の医原性 VUR の発生は明らかに U-V junction 自体またはその周辺の膀胱壁の異常にもとづくものと考えられる。緒言で述べたごとく発生原因がだいたい推察できた発生時点が明らかである VUR の発生後およびその継続が発生前の上部尿路にいかなる影響をおよぼすかを術前と比較することにより考察を加えた。

医原性 VUR の発生については、Mayer ら⁶⁾ の放射線治療後、Zielinski⁷⁾ Willams ら⁸⁾ の尿管瘤手術後、Roper ら⁹⁾ の meatotomy 後、Trinekauf¹⁰⁾ Valk ら¹¹⁾、Paquin¹²⁾、Landau¹³⁾ の ureterocystoneostomy 後におこってくる VUR が報告されている。また Glenn ら¹⁴⁾ は ureteral meatotomy, ureterocolotomy, basket extraction of calculi, transurethral resection などを報告している。われわれの症例の成因もだいたい類似しており特殊なものは少ない。

一般に VUR の存在は膀胱造影により診断されるのが普通であり、それをおこなう機会が多いか少ないかにより、また医原性 VUR の場合、術後にその有無を配慮するか否かによっても、そして手術手技、診断方法の差によっても異なり、その発生頻度を求めることは非常にむずかしいと思われる。前立腺摘除術後のわれわれの症例では約 3% に発生するが、術後一過性の場合が多く早期に消失する例が多いためとりあげなかった。

腎機能にかんしては、VUR 発生後多大な悪影響を認めた症例は少なかったが、膀胱部分切除術などの膀胱内手術施行のときに VUR を起こす可能性のある場合には積極的に防止術を施行すべきであると考えられる。これについては、どういった手術にさいして VUR が発生しやすいか、VUR 防止術を必要とする手術の限界を把握できるようにするのは今後の問題であると考えられる。われわれの例では、医原性に発生した VUR 症例全例に保存的治療のみおこなってきたが、少数例ではあるが腎機能の低下および上部尿路の変化を認めるものもあり、VUR 防止術の適応と時期といったものを考える必要がある。また自然消失例も約半数に認め、消失時期も 1 カ月以内から 24 カ月後とさまざまである。消失例の多くは膀胱部分切除術後のもので、尿管口自体に変化が加わる尿管瘤切除術後例および Co⁶⁰ 治療後例では自然治癒例は少なく、Co⁶⁰ 例においては全く自然治癒例を認めなかったのは、排尿筋への Co⁶⁰ の影響が考えられる。腎の変化については、grade III の症例でも、青排泄試験その他の腎機能検査でも悪化例は認めないが、組織的には尿細管の変性、囊線維化、円柱の存在を認めるものがある。さらに長期にわたって VUR が存在すれば腎機能低下も予想される。尿管瘤切開手術後 VUR 発生例では、全例腎機能の改善を認めるが、閉塞性病変の解除により VUR の存在下でもなお腎機能の改善途上とも考えられるが、その個体の固定した病態にいたったとき以後になお VUR が存在した場合、たとえば Table 3 症例 2 の機能の存続は困難と考えられるし、またこの手術により発生した 4 例中 2 例は grade III と高度であり、尿管瘤切開後尿管口の大きい場合にはやはり積極的に防止術が必要と考える。Co⁶⁰ 治療後発生例も腎機能の面では follow up 期間内は著明な腎機能低下は認めていないが grade は II 度が 3 例、III 度が 1 例と高度のものが多く、さらに Co⁶⁰ により発生したとはいえ婦人科的手術および泌尿器科的手術も加わっており医原性は複雑である。そのためか 120 カ月観察期間中でも VUR 消失例は認めなかった。医原性のものも長期になると上部尿路への悪影響がでてくるがすべての場合の VUR の経過と比較すると悪影響をおよぼす程度は少ないと思われる。これは主として下部尿管および尿管開口部への障害により起こったものが多いし、ureterometry はだいたい正常であり、経過中抗生剤投与とか膀胱洗浄などのほか医原性を除く努力がはらわれているためと推察しているが、これらは、VUR を起こしうると考えられる医原性処置をおこなったときにはじゅうぶんに注意せねばならない。われ

われの症例では医原性 VUR に防止術を施行したものはないが、将来の経過を予測するため VUR の高さ、ureterometry、感染の抵抗性、cystometry 腎の形態と機能、できれば biopsy をしておく必要があると考える。

またとくに手術時に医原性 VUR を起こさないようにするため

1. ureterocele は whistle 型のバルブ様構造を保護するようにできるだけ経尿道的に、不可能ならば横に切る。

2. 膀胱部分切除時に尿管開口が陥凹しないように縫合する。

3. 手術時 VUR の発現が考えられるときには、積極的に anti-reflux の方法で neostomy をすることを心がけているが VUR が起こったとしても単に術後炎症に起因するもので短期間に消失が予想されるような症例には注意をはらっていない。しかし VUR が発生したとき、上部尿路の変化の程度および待機期間と VUR 防止術の施行時期の関係など今後問題が残るところである。とくに Co⁶⁰ 治療後に生じた VUR についてはその医原性と原疾患の予後などより処置がむずかしいと考える。

結 語

1) 膀胱部分切除術後、尿管瘤経膀胱の手術後および Co⁶⁰ 治療後に発生した医原性 VUR 18例22尿管について1～11年間 follow-up した。

2) 観察期間内における上部尿路への著明な影響はみられず、腎機能の面でも極度に悪化した例は認めな

かった。レ線上および組織的に腎盂腎炎を認めた例も少なかった。

本論文の要旨は1972年第21回日本泌尿器科学会中部連合地方会（於京都市）において発表した。稿を終るに臨みご指導、ご校閲をいただいた恩師多田茂教授に深謝します。

文 献

- 1) Fritjofsson, A. and Sundin, T.: Brit. J. Urol., **38**: 445, 1966.
- 2) 小川秋実: 日泌尿会誌, **65**: 520, 1974.
- 3) 原 建: 日泌尿会誌, **59**: 474, 1968.
- 4) 後藤正彦: 日泌尿会誌, **63**: 841, 1972.
- 5) Mori, Y.: Mie Med. J., **19**: 1, 1969.
- 6) Mayer, G. and Zingg, E.: Zschr. Urol., **103**: 89, 1965.
- 7) Zielinski, J.: J. Urol., **88**: 386, 1962.
- 8) Williams, D. I. and Woodard, J. R.: J. Urol., **92**: 635, 1964.
- 9) Roper, B. A. and Smith, F. C.: Brit. J. Urol., **37**: 531, 1965.
- 10) Trinekauf, H. H.: Zschr. Urol., **58**: 740, 1965.
- 11) Valk, W. L. and Donald, E. W.: J. Urol., **81**: 403, 1959.
- 12) Paquin, A. J. Jr.: J. Urol., **87**: 818, 1962.
- 13) Landau, S. J.: J. Urol., **87**: 343, 1962.
- 14) Glenn, J. F. and Anderson, E. E.: 第15回国際泌尿器科学会記録, 第1巻, 229, 1970.

(1975年4月20日受付)