

脊損患者の膀胱尿管逆流

VESICoureTERAL REFLUX IN TRAUMATIC PARAPLEGICS :
A NEW CONCEPT ON ITS ETIOLOGY AND
ITS TREATMENT

近	藤	賢
内	藤	政
河	田	幸
島	野	栄
		一
		郎

関東労災病院 泌尿器科

Masaru KONDO, Masao NAITO, Yukimichi KAWADA & Eiichiro SHIMANO

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

Clinical studies for five years on the etiology and treatment of vesicoureteral reflux in traumatic paraplegics suggest the following conclusions:

1. On the clinical stand point, an emphasis is made that the chief etiologic factor is supposed to be the functional and metabolic disturbances in the musculature of the ureter rather than the anatomical changes at the ureterovesical junction.
2. The principle of the treatment on vesicoureteral reflux had to be conservative, and the drug treatment which will recover the disturbances of the ureter is expected to be the most important from its pathogenesis.
3. Vanishment of vesicoureteral reflux is confirmed in five cases by the oral administration of bethanechol chloride (30-75 mg daily) and α -tocopherol (300-450 mg daily). Discovery of the drug which activate and recover the functional and metabolic disturbances of the ureter will bring good progress in conservative treatment of vesicoureteral reflux.
4. Vesicoureteral reflux is harmful to the kidney, but clinically is not always so disastrous. So it had to be considered as a symptom which manifests the functional and organic deterioration of the upper urinary tract.
5. Before the plastic surgery on ureterovesical junction is done, it is important to ascertain whether the organic changes at the junction is reversible or not.

I 緒 言

膀胱にたまった尿が再び尿管、腎盂に逆行する可能性のあることを 1883 年に Zemblinoff が初めて指摘したといわれている。それ以来この問題に学問的関心が集り、尿管膀胱弁の構造や膀胱尿管逆流について数多くの報告が行われている。19 世紀の終りから 20 世紀のはじめにか

けては主として各種動物や剖検屍体について検索が行われ、Guyon & Albarran 1890, Lewin & Goldschmidt 1893, Young 1898, Sampson 1903, Draper & Braasch 1913, Caulk 1923, Graves & Davidoff 1924~1925 等が報告を行っている。1929 年 Gruber は膀胱尿管逆流をおこしやすい動物では三角部が充分に発達せず

intravesical ureter が短かく、人及び膀胱尿管逆流をおこしにくい動物では三角部がよく発達し intravesical ureter が長いこと、又人で intravesical ureter を破壊すると逆流が発生することを報告した。この広範な研究により尿管膀胱弁は受動的に尿管口をふさぐことで逆流を防止しているという受動的弁構造説 passive flap valve theory が確立された。

膀胱尿管逆流に関する臨床的関心はレ線学的診断法の進歩に伴って集まり、特に Stewart 1953, Bunge 1953 の delayed cystography 以来その関心は高まった。そうして当初は小児或は脊損患者に限られていたが、現在では上行性腎感染、耐性菌尿路感染或いは進行性腎不全との関連において、又尿管下端の形成手術の面において泌尿器科全般の関心を集め、最近10年間に於ける報告は非常な数に達している。

それらの報告の多くは病因論として passive flap valve theory をとり、治療としては尿管下端の形成手術を中心としている。しかし人の尿管における逆流防止の機序に関しては未だ不明の点が多く、又その治療に関しても相当な意見の対立が残っている。

われわれは脊損患者の膀胱尿管逆流の合併、その発生機序、治療法、又腎不全との関係については深い関心をもち、5年余にわたり臨床的な観察をつづけてきた。そうして臨床成績の検討を続けた結果、本症の発生機序、腎不全との関係或は治療方針について所謂定説的見解とは異なつた見解をもつに至つた。

II 流体力学的考察

液体の運動の法則をとりあつた流体力学 hydrodynamics の法則は尿路における尿の運動にそのまま直接適用することが出来る。Davis 1954 は泌尿器科領域における hydrodynamics の応用を urodynamics とよぶことを提唱している。

膀胱尿管逆流とは尿管における尿の運動方向が逆転している現象であり、この問題には Davis のいう urodynamics を適用することが出来る。

(1) 尿管と膀胱の間に弁がないと仮定した場合：

膀胱尿管逆流という問題を流体力学的に取扱うため

に、尿管を模型的に伸縮性のない細管と考えてみる。そしてこの細管内を流れる尿がニュートン流動をするとして、流動が定常状態に達した後の管内の流動速度 v を求めると Hagen Poiseuille の法則により

$$v = \frac{\Delta P}{4\eta l} (R^2 - r^2), \quad \text{平均流速 } \bar{v} = \frac{\Delta P R^2}{8\eta l}$$

となる。ここに R (cm) は管の半径、 r (cm) は任意に想定した液柱の半径、 η (poise) は液体の粘度、 l (cm) は管の長さ、 ΔP (dyne/cm²) は単位面積に加わる圧力差である。

腎盂尿管内圧を P_u 、膀胱内圧を P_c とし、尿管と膀胱の間に弁が存在しないとすれば管内の液体の流動速度及び方向は圧力差 ΔP すなわち $P_u - P_c$ により決定される。

Melick 等 (1960, 1961, 1962) 又 Weinberg & Maletta 1961 が strain gauge を用いて測定した成績によると成人の生理的尿管内圧は 0—20mmHg であり、充満時膀胱内圧は約 18mmHg である。従つて弁がないとしても圧力差 ΔP は正の値をとるので尿は尿管から膀胱へと流れる。

成人の生理的な排尿時膀胱内圧は利尿筋の張力に腹圧が加わるので 70—100mmHg になる。尿管内圧は、膀胱内圧の増加に伴つて 40mmHg 位にまで増加することは知られているが、排尿時膀胱内圧に打ちかつほどには尿管内圧は増加しない。従つて Hagen Poiseuille の法則が適用されるならば排尿時には圧力差 ΔP は負の値をとり、健康者の voiding cystourethrography を行えば全例に膀胱尿管逆流が認められる筈である。しかし人において本症が認められればそれはすべて病的であることを Graves & Davidoff 1924, Gruber 1929, Campbell 1951, Stewart 1953, Bunge 1953, St. Martin, Campbell, Pasquier 1956, Lowsley & Kirwin 1956, Emmett 1957, Jones & Headstream 1958, Mc Govern, Marshall & Paquin 1960, Politano 1960 等は報告している。

従つて人では生理的には排尿時においても膀胱尿管逆流が発生しないということを流体力学的に考察するためには尿管と膀胱との間に弁が存在すると仮定しなければならない。

(2) 尿管と膀胱の間に弁があると仮定した場合：

尿管と膀胱の間に弁があるとすると弁は尿の流れを一方向的に遮断しているため膀胱は弁により閉じられた密閉容器となり、膀胱尿管逆流は弁が破壊されぬ限り発生しないことになる。そこで弁が破壊されて膀胱尿管逆流が発生する条件を流体力学的に求めてみる。

一般的にいつて弾性体の破断値 D は降伏値 θ にく

らべると遙かに大きい。しかし厳密に言えば弁の機能は応力が弁内部の降伏値 θ をこえて、弁が塑性流動 Plastic flow をはじめようとする頃から失われ始めると考えることが出来る。

従つて応力が降伏値 θ を上廻る値をとる場合に始めて逆流が発生する可能性が生ずると考えるなら、実際の値はそれより以上になることはあり得ない。

このような考え方から弁の降伏値を求めてみると次のようになる。すなわち弁を弾性体と考え、これに働く応力が一定値をこえた場合に塑性流動を始めるとすれば、その流動条件はヘンキの流動条件により与えられる。すなわち

$$E_0 = \theta t^2 / 2\gamma$$

従つて降伏値 θt は

$$\theta t = \pm \sqrt{2\gamma E_0}$$

ここに E_0 は塑性レジリエンス Plastic resillience と呼ばれる弾性エネルギーの限界値であつて、ずり応力に対する変形に対応して貯えられる弾性エネルギーで物質に特有な値である。 γ はずり弾性率で、これも物質に特有な値である。

従つて θt なる弁の降伏値はその弁のずり弾性率及び塑性レジリエンスという個々の弁に特有な値により決定されてくる。従つて或る膀胱内圧が弁に加わつた時に膀胱尿管逆流が発生するか否かは弁内部の応力がその弁に特有なずり弾性率及び塑性レジリエンスにより決定される降伏値 θt をこすか、こさぬかにより決定されてくる。

以上のような流体力学的考察により膀胱尿管逆流の発生原因は弁自体の障害であることが明らかとなつた。

III 分 類

膀胱尿管逆流の発生原因は尿管膀胱弁の障害である。従つて尿管膀胱弁の障害をおこしてくる原因疾患による分類、又尿管膀胱弁の障害程度による分類が可

能である。

(1) 原因別分類

尿管膀胱弁の障害をおこしてくる原因が明らかであれば原因による分類を行うことは理想的である。その試みとして Ambrose & Nicolson 1962 は (1) 尿管膀胱弁の先天性異常, (2) 下部尿路閉塞, (3) 神経因性膀胱, (4) 尿管膀胱弁部の手術の後遺症の 4 型をあげ, Garrett, Rhamy & Newman 1963 はそれに (5) 尿管膀胱弁部の局所炎症, (6) 非閉塞性膀胱尿管逆流の 2 型を追加している。

このような分類の各型を検討してみるとそれらは必ずしも原因をあげているわけではなく、膀胱尿管逆流の合併頻度の高い疾患や病的状態をも原因としてあげている。従つてこれらの疾患により尿管膀胱弁が障害をおこしてくる機序を明らかにしてからでないとかかる分類を行うことは困難である。その上次章で論ずる如く尿管膀胱弁という言葉の内容は必ずしも統一されておらず、従つてこの分類は益々むづかしいことになる。

(2) 障害程度別分類

尿管膀胱弁の障害程度による膀胱尿管逆流の分類を Melick, Brodeur & Karellos 1962, 又 Lattimer, Apperson, Gleason, Baker & Fleming 1963 が発表している (第 1 表), これらは何れも cinefluoroscopy と連続膀胱内圧測定とを併用し、膀胱尿管逆流発生時の膀胱内容量と膀胱内圧とから分類しており、Melick の Group 1 及び 3 は Lattimer の Group I に、Group 2 は Group II に、Group 4 及び 5 は Group III に相当するようである。そうして膀胱内容量が正常乃至それ以上で且つ高い膀胱内圧で発生する場合は尿管膀胱弁の障害度はごく軽度であり、膀胱内容量が正常で且つ膀胱内圧が低くても発生する場合の弁の障害度は中等度であり、膀胱内容量が小さく且つ低い膀胱内圧で発生する場合の弁の障害度は最も高度であると要約することが出来る。

第 1 表 尿管膀胱弁障害程度による分類

	Group	Volume	Intravesical pressure
Melick, Brodeur & Karellos 1962	1 2 3 4 5	large normal extremely low extremely low	raised voiding low or normal elevated low or near normal marked elevated
Lattimer, Apperson, Gleason, Baker & Fleming 1963	I II III	high low	high lower low

かかる障碍度による分類はその障碍の原因が何であるにせよ成立するし、又治療方針をたてるのにも役立つ。すなわち Melick の Group 1 及び 3, Lattimer の Group I は放置しておいてよく、治療上殆んど問題にならぬ。Group 2, Group II は尿管下端の形成手術の適応であり、Group 4 及び 5, Group III は尿路変更術の適応であるという。従つて現状においては本症を尿管膀胱弁の障碍度により分類するのが最も合理的であり且つ実用的と考えられる。

IV 尿管膀胱弁

流体力学的考察においては弁の存在を仮定し、逆流の原因は弁自体の障碍であると結論し、又分類においては尿管膀胱弁の障碍の程度を重要視した。そこで問題になるのは尿管と膀胱の接合部にはどのような構造の弁が存在し、実際には如何に働いているかということである。

(1) 解剖学的見解

尿管下端の解剖学的構造の研究は Bell 1812, Ellis 1856 にはじまつたという。そうして Sampson 1903 は尿管が膀胱壁を斜走しており、この構造が膀胱内容量の増加に対して受動的な弁作用をすると述べた。その後この見解を支持する数多くの基礎的臨床的知見が報告され、最近における詳細広範な組織学的研究としては Murnaghan 1957, Paquin, Marshall & McGovern 1960, Hutch, Ayres & Loquvam 1961 がある。そうして Paquin 1963 が述べている如く、尿管下端の受動的弁構造における何らかの障碍は膀胱尿管逆流発生のすべてを充分説明しえないにしても、その発生に最も重要な役割りを果たしているという見解が定説として現在広く支持されている。

尿管膀胱弁の弁作用は passive flap valve と考えられており、筋層内尿管 intramural ureter の長さ、直径、柔軟性 flexibility、尿管下端の固定度及び膀胱内圧がその弁作用に関与しているという。

(2) 生理学的見解

膀胱尿管逆流の発生防止の機序は従来専ら解剖学的に研究されてきたが、最近になつて生理学的立場から研究が始められている。

Tinkler 1956, Scott & De Luca 1960 は膀胱内圧上昇時には下部尿管の蠕動が増加し、尿管内圧も高くなり、かかる機序が逆流発生の防止に役立つのであろうと述べている。Melick, Brodeur & Karellos 1962 は液体系において逆流をふせぎ且つ順流には全く抵抗しない可能性をもつあらゆる弁構造を檢

討し、人の尿管膀胱弁作用をするのは whistle valve であり、尿管自体の機能であると発表している。同年 Stephens & Lenaghan は剖検屍体の下部尿管及び接合部の詳細な組織学的検索と長期にわたる臨床観察の結果から尿管膀胱弁は“activated” flap valve であり、尿管平滑筋の作用と水力学的な圧力との総合的な効果、弁作用につけられた名称であると発表している。

東北大学泌尿器科教室での犬の動物実験によると尿管の蠕動の pace maker は腎盂と尿管下端にあり、生理的には前者の方が優勢であるが、特定の条件を与えると後者の方が強くなり逆蠕動がおきる。従つて脊損患者の膀胱尿管逆流発生において尿管の逆蠕動が重要な要因として関与している可能性があるという（第11回日本災害医学会総会 1963）。豚の尿管ならともかく、犬の尿管の成績から人の尿管の機序を類推することは危険なことである。（Melick, Naryka, Schmidt 1961）。しかし人の尿管における逆蠕動の可能性は既に Waring 1928, Gruber 1930 が指摘しており、Trattner 1932 がそれを実際に認めている。最近では Murnaghan 1959~1961, Melick, Naryka & Schmidt 1961, Hinman, Miller, Hutch, Gainey, Cox, Goodfriend & Marshall 1962 が逆蠕動を認めている。従つて人の尿管の逆蠕動を無視否定することが出来ないことは明らかであり、膀胱尿管逆流の発生機序において重要な役割りを果している可能性は充分考えられる。

生理学的見解としてあげた whistle valve theory, activated flap valve theory, anti-peristalsis theory はその何れも膀胱尿管逆流の発生を防止している尿管膀胱弁の作用を尿管自体の機能とし、逆流発生の原因を尿管の機能異常としている点で共通している。

解剖学的見解としてあげた passive flap valve としての作用が存在することは剖検屍体の膀胱に如何に大量に水を注入しても尿管への逆流が認めえないという事実からも明らかである。しかし同時に生体における逆流防止の機序が屍体の場合と全く同一で、それ以外に考え機がないという見解は尿管の生理学的研究が進むにつれ簡単に認め難いようである。

臨床の立場からは膀胱尿管逆流の原因として器質的解剖学的要因と機能的生理学的要因を考え、個々の症例についてその何れが主要な役割りを果しているかを検討すべきであると考え（近藤・梶田・三木1961）。

V 診断及び発生頻度

膀胱尿管逆流は排泄性腎盂尿管像より（Garrett,

Rhamy & Carr 1962, Marshall 1962), 二回排尿試験 double micturition test により (Stansfeld & Smith 1962) その有無が推定されるという 又 radioisotope 膀胱注入法 (Winter 1959, Apperson, Atkins & Fleming 1963) によつても推定されるという。しかしその確認は逆行性膀胱造影撮影法により行なわれる。この場合造影剤注入直後に撮影する方法が行なわれていたが、種々の改善が加えられ、造影剤注入後 30 分して撮影する方法 Delayed cystogram (Bunge 1953, Stewart 1953, 1955), 造影剤を排尿した後に撮影する方法 postvoiding cystogram (Campbell 1951, St. Martin, Campbell, Pasquier 1956), 或いは排尿させながら何回も撮影する方法 voiding cystourethrogram (Forsythe & Wallace 1958, Forsythe & Whelan 1958, McGovern, Marshall & Paquin 1960, Politano 1960, Lich, Howerton & Davis 1961, Bohne, Urwiller & Armento 1961) や排尿させながらレントゲン映画をとる方法 cinefluoroscopy (Palken & Kennelly 1960, Hodson & Edwards 1960, Melick & Naryka 1960, Gross & Sanderson 1961, Hinman, Miller, Hutch, Gainey, Cox, Goodfriend & Marshall 1962, Murphy, Schoenberg & Tristan 1963, Lattimer, Apperson, Gleason, Baker & Fleming 1963) 等数多く報告されている。従つて本症の発生頻度を論じ、又治療効果を論じるには実施している撮影方法を明確にし、それにもとづいて論じうる限界を明らかにしておく必要がある。

(1) 方法及び限界

当院では60%ウログラフィン 40ml に 3000~5000 倍モナフリン液 110ml を加えた計150ml の16%造影剤を逆行性に膀胱内に注入し、注入後10~30分して仰臥位で1回だけレ線撮影を行つている。

この方法で認められる膀胱尿管逆流は成人膀胱における 150ml は小量であるという理由から Melick の Group 4 乃至 5, Lattimer の Group III (第1表) に分類される尿管膀胱弁の障害度の最も強い Group に属する。

この方法で膀胱尿管逆流が認められなかつた症例の中には如何なる条件下でも本症の発生しない正常例から、Melick の Group 1, 2, 3 或は Lattimer の Group I, II に分類される尿管膀胱弁に軽い障害のおきている症例までが含まれる。従つて当院の方法で認められた膀胱尿管逆流が認められなくなつた場合に、尿管膀胱弁の障害が全く治癒したということは無

理であるが、その障害の程度が改善されたということとは出来る。

(2) 発生頻度

当院入院の脊損患者 114 症例に 5 年にわたり前記の方法で撮影を繰返し行い、18 症例 15% に膀胱尿管逆流を認めた。

膀胱尿管逆流の発生頻度は前立腺肥大症では 4.7% (Bumpus 1924), 正常成年男子では 13% (Leadbetter, Duxbury & Dreyfuss 1960) と報告されている。正常小児では 4.6% (Gibson 1949), 小児泌尿器科患者では 12% (Campbell 1951), 13.7% (Forsythe & Whelan 1958), 13.8% (Pasquier, St. Martin & Campbell 1959) と報告され、再発性尿路感染症の小児患者では 39% (Forsythe & Wallace 1958), 35% (McGovern, Marshall, & Paquin 1960), 37.5% (Palken & Kennelly 1960), 47% (Gross & Sanderson 1961) と高率な合併が報告されている。しかし泌尿器科的主訴をもち又泌尿器科的異常をもつ患者の膀胱尿管逆流の発生頻度は大体 12~13% とされている。(Bohne, Urwiller & Armento 1961)。脊損患者では 13% (Hutch & Bunts 1951), 23% (Bors & Comarr 1952), 13.3% (Comarr & Bors 1955), 17% (Lord & Bunts 1956), 13.6% (Bunts 1958), 15% (Hoffman & Bunts 1961) と報告されており、当院の発生頻度 15% は朝鮮戦争における戦傷にもとづく脊損患者に関する Hoffman & Bunts 1961 の成績と同じである。

VI 治 療

従来又現在行なわれている膀胱尿管逆流の治療方法は相当な数になる。保存的治療及び外科的治療と 2 大別することも出来るが、今回はそれらの方法が基礎としている仮定或は根拠により 5 つに分類して総括してみる。

第 1 は本症が下部尿路閉塞に合併することが多く (Stewart 1961, Murphy 1961, Leadbetter 1961), 膀胱頸部拡大術を行うと本症が消失することがあるという根拠である。これにもとづいて尿道拡張術 (Edwards 1957, Leuzinger, Lattimer & McCoy 1959, Lattimer, Leuzinger, Justice & Knappenberger 1961), 尿道カテーテル留置, 経尿道的切除術 (Stewart 1960, Ross 1961, Morillo 1963), Y-V 形成術 (Bodian 1957) が行なわれている。

第 2 は本症が動物実験的に尿管下端周囲への生理的食塩水注射により発生し (Auer & Seager 1937),

megaureter-megacystis syndrome が正常尿路から感染だけでつくれること (Williams 1958, Jeffs & Allen 1962), 又臨床的に急性膀胱炎, 急性腎盂腎炎膀胱炎の時に本症が発生し炎症の消滅と共に消失すること (Campbell 1951, Hanley 1962) を根拠としている。これにもとづいて膀胱結石の除去, 尿路感染症に対する長期の抗菌剤投与がすすめられている。

第3は膀胱容量の縮小或は過緊張が本症の発生に関係するという見解 (Talbot 1949), 利尿筋の攣縮を除く目的で rhizotomy (Hutch 1957) や sacral nerve block (辻 1964) を行うと本症が消失することがあるという事実にもとづいた神経外科的手術である。

第4は本症が尿管下端の器質的異常により発生するという仮定であり, これにもとづいて種々の術式による受動的弁構造の再建手術が行なわれている。この手術は passive flap valve theory が現在定説となつていたので唯一の積極的治療法と考えられ, 新しい術式或はその追試の報告が過去20年間に非常に多数発表された。そのすべてをあげることは出来ないが, 例えば Prather 1944, Bischoff 1957, Vinson, Bunts & Hutch 1957, Politano & Leadbetter 1958, Fuqua, Alexander, King & Ware 1958, Paquin 1959, Pasquier, St. Martin & Campbell 1958, Politano 1960, Lich, Howerton & Davis 1961, Williams, Scott, Turner-Warwick 1961, Clarke 1961, Zielinski 1962, Ambrose & Nicolson 1962, McGovern & Marshall 1962, Hutch 1963, Witherington 1963 の如くである。

第5は本症が進行性腎不全の原因であるという仮定である。小児期の本症を治療しないで放置すると atrophic chronic pyelonephritic な変化を腎におこしてくる (Hutch, Hinman & Miller 1962, Hinman & Hutch 1962, Hutch 1962) と本症の腎に対する影響を強調している。これにもとづいて本症に対する第1〜4の治療が行なわれ, それが有効でない場合には尿路変更術が適応といわれている (Lattimer Apperson, Gleason, Baker & Fleming 1963)。

(1) 尿管下端形成術

脊損患者の尿路管理を担当した当初において本症を合併している2症例に辻, 黒田等 1957 が本邦に紹介した Hutch の初期の術式で尿管下端形成術を行つた (黒川, 晝間, 弓削, 近藤 1960)。

Hutch は脊損患者の膀胱尿管逆流に関する有名な業績 1952〜1963 を発表しており, 本症の原因

を intravesical ureter の extravasicalization とし, 尿管下端の形成手術の重要性と必要性を強調している。当院での手術施行2症例においてその膀胱尿管逆流は消失した。しかしそれに伴う腎機能の回復は認めえなかつた。その理由として手術手技の未熟を考えたが, それと同時に脊損患者の腎不全は膀胱尿管逆流にもとづくという考え方に対して疑問をもちはじめた。

Comarr 1959 は Hutch と同じく多くの脊損患者の尿路管理を行つているが, この種の手術に対しては否定的な見解をもっている。すなわち Comarr はかかる手術は1例も行つたことがなく, 又その必要を認めていない。又その必要を認めたとしてもその形成手術を何時行えばよいのか分らないと述べている。又 Melick, Brodeur & Karellos 1962 はこの手術を行つた或る症例は当初はあたかも良くなつた様な経過を示しながら, 時間がたつと手術前より悪くなる。従つて ill advised surgical procedures が行なわれすぎているのが現状であると述べている。

(2) 自律神経系薬剤試験

形成手術を行つた2症例の経過をみているうちに月日がたつたので残る症例についてレ線検査を繰返した。その結果不完全逆流は勿論, 完全逆流でも自然に消失することがあるのに気付いた (第2表) (近藤, 梶田, 福島 1961, 近藤, 梶田, 三木 1961)。かかる自然消失は Hoffman & Bunts 1961 も指摘している。第2表の自然消失の4例についてはその後の検査でも膀胱尿管逆流をみとめていない。

第2表 膀胱尿管逆流の治療
脊損患者 114 症例中18症例23尿管逆流

分類	方 法	有効症例
外科的手術	形成手術 (Hutch 法)	2
保存的治療	自然消失	4
	Bethanechol chloride	3
	Anabolic steroid	0
	ATP	0
	α -Tocopherol	2
	Asparagic acid K, Mg 塩	0
未治退院症例		1
未治入院症例		6

又膀胱尿管逆流を合併している症例の排尿障害を治療する目的で経口的に Bethanechol chloride を投与

していたところ逆流が消失するのに気付いた。更に又岩津 1959 が Diphemanil methylsulfate の注射により脊損患者の膀胱尿管逆流が消失すると報告しているのを知った。

そこで膀胱尿管逆流の発生要因として IV 尿管膀胱弁で述べた如く器質的異常と機能的異常が関与すると考え、その何れが主役を演じているかを検査する方法として自律神経系薬剤試験を考案した。その詳細は別著(近藤, 梶田, 三木 1961)にゆずるが、副交感神経の亢奮剤である Bethanechol chloride 30mg/日 内服により52%の逆流は影響をうけ、副交感神経の遮断剤である Diphemanil methylsulfate 25mg 注射により33%の逆流が影響をうけることを確かめた。又そ

の何れの薬剤でも消失する逆流のあることも分つた。更に又 Hutch が intravesical ureter の extravasicalization を示すレ線所見であるとのべた dog ear を示す症例(写真1)が Bethanechol chloride 投与で消失するのを確かめた(写真2)。

この様な臨床所見にもとづいて passive flap valve theory に大きな疑問をもち、従つてその後は形成手術は行なわず、機能的異常の是正を目標とする保存的治療法を検索してゆくことにした。

(3) 自律神経系薬剤療法(近藤, 梶田, 三木 1961)

Bethanechol chloride 投与により膀胱内圧が上昇することは数多くの報告により認められている。従つて Bethanechol chloride 投与により膀胱尿管逆流が消失するということはその薬剤による尿管の蠕動運動の促進、緊張の増加を仮定し、これが膀胱尿管逆流発生に関係する機能的異常を是正するのであらうと考えてみた。そうして当時膀胱尿管逆流の認められた全症例に Bethanechol chloride を 30~75mg/日 連続2ヵ月以上投与した。その結果3症例の逆流は投与中も、又投与終了後も現在に至るまで消失している(第2表)。

この Bethanechol chloride 療法の初期において消失していた完全逆流が投与を中止するとすぐに又認められ(写真3), 再び投与を続けているうちに投与中にも完全逆流が認められる様になつてきた(写真1, 2の症例)。そこで逆的作用をもつ Propanthelin bromide 15mg/日の内服を行なつたところその完全逆流は再び消失した。しかし結局前者の場合と同じく

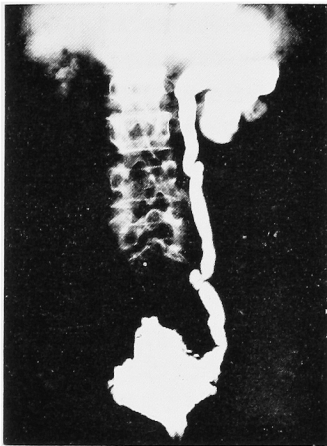


写真1 Th 12 脱臼骨折(昭和30年12月29日)
昭和35年1月22日撮影 膀胱像 左尿管完全逆流。



写真2 Th 12 脱臼骨折(昭和30年12月29日)
昭和35年10月28日撮影 膀胱像 逆流消失。(Bethanechol chloride 30mg/日服用中)

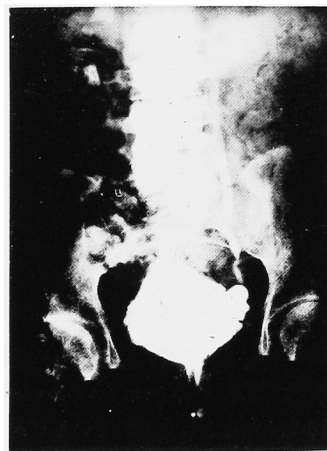


写真3 Th 12 脱臼骨折(昭和30年12月29日)
昭和35年10月31日撮影 膀胱像 左尿管完全逆流(Bethanechol chloride 服用中止後)。

無効となつてしまった。

この経過を説明するために脊損患者の膀胱尿管逆流にはその尿管の機能異常が自然に放置し時間の経過をまてば回復は正される場合と、自律神経系薬剤投与によらねばその機能異常が回復しない場合と、自律神経系薬剤で刺激するだけでは回復しえない場合とがあると考えてみた。そうして当初有効であつた自律神経系薬剤が中止後には無効となつたり、投与中に無効となつたりする場合があることを考慮にいれると本療法を2カ月以上続けることは臨床的意味が少い様である。

(4) 組織代謝に関与する薬剤療法

自律神経系薬剤が投与の初期に有効で、次第に無効になつてゆく経過を説明するために尿管平滑筋の疲労或は代謝異常という要因を仮定してみた。そうしてその異常を是正する可能性をもつ薬剤として Anabolic steroid, ATP, α -Tocopherol 及 Asparagic acid K, Mg 塩の4剤をえらび、各々2カ月間投与してレ線所見から効果を判定した。その結果 α -Tocopherol 投与により2症例の膀胱尿管逆流が消失し、現在に至るまで2年近くにわたりその状態が続いている(第2表)、そのうちの1例(写真4)は写真1及2に示した症例である。

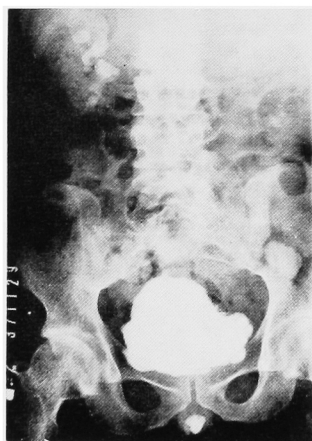


写真4 Th 12 脱臼骨折(昭和30年12月29日)
昭和37年11月29日撮影 膀胱尿 逆流消
失(α -Tocopherol 450mg/日服用中)

α -Tocopherol は 300~450mg/日 を内服させ続けている。本剤は TCA サイクル、エネルギー代謝に重要な役割りを演ずると考えられているビタミンの1種であり、又動物実験的には麻痺神経の賦活、過敏神経の鎮静の効果が報告されている。前述したように(V 診断(1)方法)膀胱尿管逆流が消失したということは尿管膀胱弁の障害度が改善されたことを示し

ている。従つて α -Tocopherol がその作用機序は明らかではないが臨床的には尿管膀胱弁の障害を改善するという効果をもつことは明らかである。又かかる臨床成績は膀胱尿管逆流の臨床的な主要原因が尿管の機能異常であるという仮定、又その機能異常が尿管平滑筋の疲労或は代謝異常にもとづく場合があるという仮定が不当なものでなかつたことを示している。

(5) 保存的治療

当院の膀胱尿管逆流合併症例18例のうち手術を行つた2例、未治のまま退院した1例を除いた15症例について保存的に経過を観察し、そのうち4例では自然に消失し、3例では Bethanechol chloride 投与で消失し、2例では α -Tocopherol 投与で消失した(第2表)。すなわち保存的治療により15例中9例60%において尿管膀胱弁の障害の改善を認めた。

膀胱造影レ線撮影を同一条件で繰返し行つていると膀胱尿管逆流が認められたり、認められなかつたりすることがあるとは既に指摘されている。しかし Bethanechol chloride 或は α -Tocopherol の投与によりそれが消失することがあるとはわれわれの調べた範囲では報告を見出していない。かかる薬物療法は機能的な尿管膀胱弁という考え方により考えられ、説明可能なのであるから、器質的な尿管膀胱弁という従来の定説からそれが生れてくることを期待することが間違ひなのであろう。

(2)乃至(4)の項で述べたような臨床成績から脊損患者の膀胱尿管逆流の主要原因は尿管下端の受動的弁構造の異常ではなく、尿管自体の機能異常と考えるに至つた。かかる見解の正当性はIV尿管膀胱弁で述べた最近の生理学的研究によつても裏付けられる。そうして尿管自体の機能異常を主要原因と考える場合治療の中心をなすのはその機能異常の是正方法であり、薬物療法である筈である。その具体的方法の1端としてわれわれは Bethanechol chloride と α -Tocopherol 投与法を確かめたが、今後かかる見解にもとづいて尿管の生理、病理或は薬理に関する基礎的な又臨床的な研究が行なわれれば一層すぐれた方法が発見されるであらう。

尿管の機能異常が主要原因であると考えても、尿路の機能異常が持続すれば次第にその器質的異常を合併してくる傾向のあることを考慮せねばならぬ。すでに発生した器質的異常が未だ可逆性段階にあるか、すでに不可逆性になつているかを明らかにすることが尿管下端形成術の適応を決める最も重要な条件であると考えられる。かかる適応決定の条件が不明確であること

が前述した Comarr 1959 のこの種の手術に対する否定的見解の根拠の1つと思われる。

Comarr の如き否定的見解が良心的であるにしても、適応決定のための努力としてこの形成術を考えればそれを完全に否定することは狭量に過ぎるであろう。

(6) 腎障害との関係

この章の冒頭にのべた現在の治療がもついている5つの根拠のうち最も重要な第4の passive flap valve theory 及び尿管下端形成手術に対する見解は(2)乃至(5)の4項にわたって述べた。第1の仮定である下部尿路閉塞、第2の仮定である尿路感染症については臨床的にそれだけで放置しておいてはならぬ疾患であり、従つて膀胱尿管逆流の有無にかかわらず充分治療せねばならぬ。且つこれら疾患時に必ず膀胱尿管逆流が合併するのではないから各々別個の疾患として考える方がよいと思う。最後に残つたのが膀胱尿管逆流は進行性腎障害の原因であるという第5の仮定である。

この仮定に疑問をもつたことはVI治療の(1)で述べたが、その後の臨床成績を検討した結果因果関係は成立しないと考へている。その詳細は別著(近藤, 内藤, 河田 1963)にゆずるが、腎障害と膀胱尿管逆流が合併すること、腎盂尿管内圧増加が腎機能低下をおこすこと、膀胱尿管逆流により上行性腎感染をおこすことから直ちにその腎障害の原因が膀胱尿管逆流であると考えることには飛躍がある。ここに挙げた事実から膀胱尿管逆流は上部尿路の重篤な障害の存在を示す症候にすぎず、それが合併すると腎に対して悪影響を及ぼす副次的要因であるとも考へることも可能である。かかる見解を支持する様な臨床成績も認められており、Edelbrock 1955, Leuzinger, Lattimer & McCoy 1959 は膀胱尿管逆流は必ずしも非常に危険な異常状態ではないと述べている。又 Stephens & Lenaghan 1962 は小児の膀胱尿管逆流の長期にわたる観察から尿路感染症を合併していなければ、その存在は腎尿管に対し殆んど悪影響を与えないと発表している。従つて全ての膀胱尿管逆流が腎障害の主要原因であるという考え方だけは少くとも放棄すべきであろう。

VII 総 括

脊損患者に合併する膀胱尿管逆流の臨床経過及び治療効果から本症の病因論、治療法について現在われわれがもつている見解を述べた。す

なわち本症発生の主要原因は臨床的には尿管自体の機能異常であり、従つて治療方針はその異常の賦活は正を目的とする保存的治療であるという、従来の定説的見解とは全く異つた見解を主張した。更に保存的治療の中心として尿管平滑筋機能の是正を目的とした薬物療法が考えらるべきであり、その方法として Bethanechol chloride 療法、 α -Tocopherol 療法があることを指摘した。かかる薬物療法は全く新しいものであり、今後の膀胱尿管逆流の治療の中心になる筈であるという期待を述べた。そうして従来主張されていた膀胱尿管逆流と腎障害、下部尿路閉塞及び尿路感染症との直接的関係は臨床的には適切な考え方でないことを述べた。

(本稿の要旨は第271回、第275回及び第276回日本泌尿器科学会東京地方会において発表した。)

参 考 文 献

- 1) Ambrose & Nicolson : J. Urol., 87, 688, 1962
- 2) Ambrose & Nicolson : J. Urol., 87, 695, 1962.
- 3) Apperson, Atkins & Fleming : J. Urol., 89, 405, 1963.
- 4) Auer & Seager : J. Exp. Med., 66, 741, 1937.
- 5) Bischoff : Brit. J. Urol., 29, 416, 1957.
- 6) Bodian : Brit. J. Urol., 29, 393, 1957.
- 7) Bohne, Urwiller & Armento : J. Urol., 86, 548, 1961.
- 8) Bors & Comarr : J. Urol., 68, 691, 1952.
- 9) Bumpus : J. Urol., 12, 351, 1924.
- 10) Bunge : J. Urol., 70, 729, 1953.
- 11) Bunts : J. Urol., 79, 747, 1958.
- 12) Campbell : Clinical Pediatric Urology, W. B. Saunders Company, 1951, Philadelphia & London.
- 13) Clarke : J. Urol., 86, 319, 1961.
- 14) Comarr : Brit. J. Urol., 31, 1, 1959.
- 15) Comarr & Bors : J. Urol., 74, 59, 1955.
- 16) Davis : Ann. Surg., 140 : 839, 1954.
- 17) Edelbrock : J. Urol., 74 : 492, 1955.
- 18) Edwards : Brit. J. Urol., 29, 410, 1957.
- 19) Emmett : Campbell's Urology, p. 1359,

- W. B. Saunders Company, 1957, Philadelphia & London.
- 20) Forsythe & Whelan : Brit. J. Urol., **30**, 189, 1958.
 - 21) Forsythe & Wallace : Brit. J. Urol., **30**, 297, 1958.
 - 22) Fuqua, Alexander, King & Ware : J. Urol., **80**, 443, 1958.
 - 23) Garrett, Rhamy & Carr. : J. Urol., **87**, 350, 1962.
 - 24) Gibson : J. Urol., **62**, 40, 1949.
 - 25) Graves & Davidoff : J. Urol., **12**, 93, 1924.
 - 26) Graves & Davidoff : J. Urol., **14**, 1, 1925.
 - 27) Gross & Sanderson : Radiol., **77**, 573, 1961.
 - 28) Gruber : J. Urol., **21**, 567, 1929.
 - 29) Gruber : J. Urol., **22**, 275, 1929.
 - 30) Gruber : J. Urol., **23**, 161, 1930.
 - 31) Hanley : Brit. J. Urol., **34**, 283, 1962.
 - 32) Hinman & Hutch : J. Urol., **87**:230, 1962.
 - 33) Hinman, Miller, Hutch, Gainey, Cox, Goodfriend & Marshall : J. Urol., **88**, 758, 1962.
 - 34) Hodson & Edwards : Clin. Radiology, **11**, 219, 1960.
 - 35) Hoffman & Bunts : J. Urol., **86**, 60, 1961.
 - 36) Hutch : J. Urol., **68**, 457, 1952.
 - 37) Hutch : J. Urol., **71**, 412, 1954.
 - 38) Hutch : J. Urol., **74**, 795, 1955.
 - 39) Hutch : J. Urol., **77**, 123, 1957.
 - 40) Hutch : The Ureterovesical Junction, Univ. Calif. Press, Berkeley & Los Angeles, 1958.
 - 41) Hutch : J. Urol., **86**, 390, 1961.
 - 42) Hutch : J. Urol., **86**, 534, 1961.
 - 43) Hutch : J. Urol., **88**, 354, 1962.
 - 44) Hutch : J. Urol., **89**, 180, 1963.
 - 45) Hutch & Bunts : J. Urol., **66**, 218, 1951.
 - 46) Hutch, Bunge & Flocks : J. Urol., **74**, 607, 1955.
 - 47) Hutch, Ayres & Loquvam : J. Urol., **85**, 531, 1961.
 - 48) Hutch, Hinman & Miller : J. Urol., **88**, 169, 1962.
 - 49) 岩津 : 災害医誌, **7**, 233, 1959.
 - 50) Jeffs & Allen : J. Urol., **88**, 691, 1962.
 - 51) Jones & Headstream : J. Urol., **80**, 114, 1958.
 - 52) 近藤, 梶田, 福島 : 臨外, **16**, 331, 1961.
 - 53) 近藤, 梶田, 三木 : 泌尿紀要, **7**, 861, 1961.
 - 54) 近藤, 内藤, 河田 : 泌尿紀要, **9**, 678, 1963.
 - 55) 黒川, 晝間, 弓削, 近藤 : 手術, **14**, 1013, 1960.
 - 56) Lattimer, Leuzinger, Justice & Knappenberger : J. Urol., **85**, 275, 1961.
 - 57) Lattimer, Apperson, Gleason, Baker & Fleming : J. Urol., **89**, 395, 1963.
 - 58) Leadbetter, Duxbury & Dreyfuss : J. Urol., **84**, 69, 1960.
 - 59) Leuzinger, Lattimer & McCoy : J. Urol., **82**, 294, 1959.
 - 60) Lich, Howerton & Davis : J. Urol., **86**, 554, 1961.
 - 61) Lord & Bunts : J. Urol., **75**, 66, 1956.
 - 62) Lowsley & Kirwin : Clinical Urology, p. 638, Williams & Wilkins Company, Baltimore, 1956.
 - 63) Marshall : J. Urol., **87**, 681, 1962.
 - 64) McGovern, Marshall & Paquin : J. Urol., **83**, 122, 1960.
 - 65) McGovern & Marshall : Surg. Gynec. & Obst., **114**, 143, 1962.
 - 66) Melick & Naryka : J. Urol., **83**, 267, 1960.
 - 67) Melick, Naryka & Schmidt : J. Urol., **85**, 145, 1961.
 - 68) Melick, Brodeur & Karellos : J. Urol., **88**, 35, 1962.
 - 69) Melick, Brodeur & Karellos : J. Urol., **88**, 38, 1962.
 - 70) Morillo, Orandi, Fernandes & Draper : J. Urol., **89**, 389, 1963.
 - 71) Murnaghan : Brit. J. Urol., **29**, 403, 1957.
 - 72) Murnaghan : Proc. R. Soc. Med., **51**, 776, 1958.
 - 73) Murnaghan : Brit. J. Urol., **31**, 370, 1959.
 - 74) Murnaghan : Brit. J. Urol., **33**, 251, 1961.
 - 75) Murphy : The Year Book of Urology 1960—1961, Year Book Medical Publishers.
 - 76) Murphy, Schoenberg & Tristan : J.

- Urol., **89**, 192, 1963.
- 77) Palken & Kennelly : J. Urol., **83**, 745, 1960.
- 78) Paquin : J. Urol., **82**, 573, 1959
- 79) Paquin : The Year Book of Urology 1962—1963, Year Book Medical Publishers.
- 80) Paquin, Marshall & McGovern : J. Urol., **83**, 634, 1960.
- 81) Pasquier, St. Martin & Campbell : J. Urol., **79**, 41, 1958.
- 82) Politano : J. A. M. A., **172**, 1252, 1960.
- 83) Politano & Leadbetter : J. Urol., **79**, 932, 1958.
- 84) Prather : J. Urol., **52**, 437, 1944.
- 85) Ross : Brit. J. Urol., **33**, 381, 1961.
- 86) Scott & DeLuca : Brit. J. Urol., **32**, 216, 1960.
- 87) Scott & DeLuca : Brit. J. Urol., **32**, 320, 1960.
- 88) St. Martin, Campbell & Pasquier : J. Urol., **75**, 151, 1956.
- 89) Stansfeld & Smith : Brit. J. Urol., **34**, 280, 1962.
- 90) Stephens & Lenaghan : J. Urol., **87**, 669, 1962.
- 91) Stewart : J. Urol., **70**, 588, 1953.
- 92) Stewart : J. Urol., **74**, 749, 1955.
- 93) Stewart : J. Urol., **83**, 679, 1960.
- 94) Talbot & Bunts : J. Urol., **61**, 870, 1949.
- 95) Tinckler : Proc. R. Soc. Med., **49**, 702, 1956.
- 96) Trattner : J. Urol., **28**, 1, 1932.
- 97) 辻, 黒田 : 手術, **11**, 794, 1957.
- 98) 辻, 黒田, 藤村 : 治療, **46**, 511, 1964.
- 99) Vinson, Bunts & Hutch : J. Urol., **78**, 611, 1957.
- 100) Waring : cit. Lowsley & Kirwin's Clinical Urology, 1958, p. 638.
- 101) Weinberg & Maletta : J. A. M. A., **175**, 15, 1961.
- 102) Williams : Encyclopedia of Urology, Vol. 15, 1958, Springer-Verlag. Berlin.
- 103) Williams, Scott & Turner-Warwick : Brit. J. Urol., **33**, 435, 1961.
- 104) Winter : J. Urol., **81**, 105, 1959.
- 105) Witherington : J. Urol., **89**, 176, 1963.
- 106) Zielinski : J. Urol., **88**, 386, 1962.

(1964年4月16日受付)