

代用尿路に関する実験的研究

富山県立中央病院泌尿器科

中 村 武 夫

富山赤十字病院泌尿器科

酒 井 晃

EXPERIMENTAL STUDIES ON SEGMENTAL REPLACEMENT
OF THE URINARY TRACT USING
POLYTETRAFLUOROETHYLENE (GORE-TEX) PROSTHESIS

Takao NAKAMURA

From the Department of Urology, Toyama Prefectural Central Hospital

Akira SAKAI

From the Department of Urology, Toyama Red Cross Hospital

Arterial polytetrafluoroethylene (Gore-Tex) prosthesis (called G tubes hereafter) was transplanted into the urinary tract of dogs to substitute for the ureter or urethra.

Preliminary studies showed that the G tube was implanted more easily and fit better in the tissue when it was first transplanted as a substitute for part of the femoral artery or embedded subcutaneously before use. The surfaces of the G tubes anastomosed to the femoral artery or transplanted subcutaneously were covered by connective tissue with neogenesis of capillaries at week 4~27, and were soft. This suggests that the tube is accepted by the tissue. Histologically, fibroblast cells were attached to the inside and to the outside of the G tube. These cells had invaded in the direction of the Gore-Tex mesh, sometimes accompanied by the capillary vessel. Histologically, there was no substantial difference between the two types of operations. For ureteral substitution, the G tubes that had been transplanted subcutaneously for 6 weeks before operation were found to be preferable.

Ureteral transplants: Two to six cm of the lower ureters of 13 dogs was removed, and the G tube was anastomosed end to end to the ureter with the other ends connected to the bladder or ureter. The dogs were observed for 4~18 weeks. A ureteral catheter could be passed through the ureters removed from only 4 dogs killed at week 4, 6, 16 or 18. IVP showed kidney function to be normal in only the two dogs killed at week 4 or 6. Histologically, mucosal regeneration had advanced to the outside of the G tube: After the mucus was regenerated, the G tube was gradually pushed into the bladder, and tended to be eliminated. Then, the transplantation site in the ureter became constricted, and hydronephrosis advanced rapidly.

Urethral transplants: Three to four cm of the anterior or posterior urethra excluding the area near the baculum of 12 dogs was removed, and the G tube was anastomosed end to end to the urethra. Operation on the posterior urethra, a difficult procedure, was often not successful. Thus, the posterior urethra was used most often. The dogs were observed for 17 weeks at most. Four of the 8 dogs that had transplants to the posterior urethra had no abnormalities in urinary excretion at week 14~17, and a catheter could easily be passed through. The operation was considered successful, but on the urethra X-ray, a slight stricture-like appearance was detected where the transplant had been made.

Histologically, mucosal regeneration appeared on the outside of the G tube in the dogs with urethral substitution as well. The newly generated mucus was abundant and plicate. The G tube was eliminated after mucosal regeneration even in 2 of the 4 dogs in which operation was thought to be successful.

Key words: Ureteral transplants, Arterial polytetrafluoroethylene prosthesis

緒 言

尿路の欠損に対する代用尿路としては、生体の一部を利用する方法と、まったく人工的な代用尿路を用いる方法があり、その方法に関しては最近の70年間に100を越える報告がみられるほど多種多様である。生体を利用する方法では腸管利用が最も一般的であり、臨床でも広くおこなわれている。いっぽう人工的材料を利用すれば手術侵襲も少ないため、いろいろな材料を用いての研究が古くから数多く報告されている。

われわれは、今回 polytetrafluoroethylene: Gore-Tex 人工血管を用いて、代用尿路の実験的研究をおこなったので報告する。

材料および方法

実験動物: 体重 15 kg 前後の雑種成犬。

代用尿路: 内径 3 mm の Gore-Tex 人工血管 (polytetrafluoroethylene), 以下 G 管と略す。

G 管はそのまま使用するよりも、つぎの予備実験の項で述べるごとく、動脈移植後または皮下埋没移植後のものを用いると、組織とのなじみもよく柔軟なので尿路への置換手術も容易であった(以下それぞれ、G 単管、動脈G管、皮下G管と略す)。

手術法

尿管: 下部尿管を2~6 cm 切除し、G管を proximal 側は尿管と、また distal 側は膀胱または尿管に吻合した。尿管とG管との吻合は0-4 カットグットで単に4点縫合したものと尿管を短冊型に切ってG管の内腔に引き込んで固定したものとがある。G管と膀胱との吻合においても同様で、単純な結節縫合と膀胱粘膜をG管内に引き込むようにして縫合したものとがある。

尿道: 雌性犬では尿道をほぼ全長にわたって切除し、G管を proximal 側は膀胱頸部と端々吻合、distal 側は陰室内に開口するように膀胱壁と端々吻合した。雄性犬においては、後部尿道では前立腺を含めて数 cm を切除し、G管を proximal 側は膀胱頸部と、distal 側は尿道とそれぞれ端々吻合した。また前部尿道では犬の陰茎骨を避け、接骨部後方から陰囊部までの2~3 cm を切除し、同部にG管を置いて両側を尿道と端々

吻合した。ただし後部尿道では手技が煩雑で失敗例も多いので、大部分は雄性犬の前部尿道において実験をおこなった。またいずれの場合にも、術後 splint catheter を置いた。これらは数日間で自然に抜管されたが、1週目でも抜けない例では人為的に抜去した。

全例に対して術直後に、抗生物質 T-1551 1.0 g の筋注を1回のみ施行した。

適時に排泄性腎盂造影または逆行性尿道膀胱造影をおこなった。

4~18週後に屠殺剖検し、移植部を摘出してホルマリン固定後、H-E 染色で組織学的検討をおこなった。

予 備 実 験

1. 方法

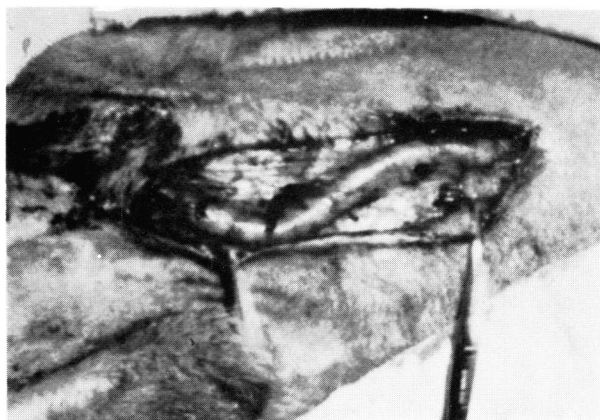
皮下G管: G管内に細いポリエチレンチューブを入れたものを腹壁皮下に埋没後、4~27週で摘出した。

動脈G管: 大腿動脈を約4 cm 切除し、G管の両端をナイロン血管縫合糸でそれぞれ8点縫合し、皮下G管と同様期間経過後、血流の認められるものだけを検討の対象とした。

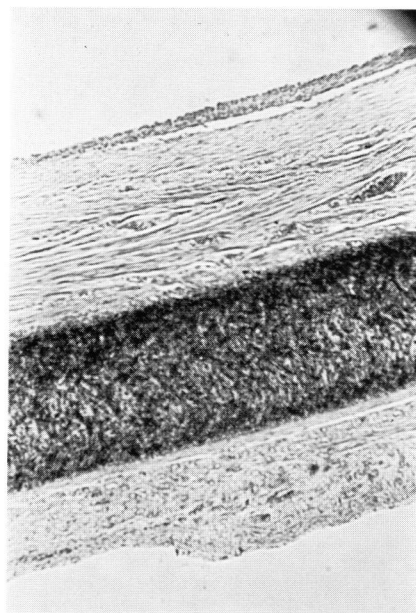
2. 結果

皮下6週埋没後のG管の表面は、毛細血管の新生を伴った結合織で覆われ柔軟性に富み、充分組織になじんでいる様子がうかがわれた (Fig. 1-a)。組織学的には Gore-Tex 内外両面に接して線維芽細胞の密な集団があり、この細胞は Gore-Tex の網目の方向に沿って侵入し、毛細血管の新生を伴っている部もみられた。これらには異物巨細胞が認められないので、異物反応ではなく肉芽に相当するものである。G管の内面には前述の線維芽細胞のみみられる部と無構造な線維素膜のみの部があり(主として中心部)、その上層部に毛細管新生の多い肉芽組織があり、最上層部に粘膜を思わせる細胞層が認められたが、この細胞層には異物巨細胞が散見され、G管内に挿入したポリエチレンチューブに対する異物反応と考えられた。外面も内面とはほぼ同様の所見であるが、毛細血管の新生が内面に比べて多くみられ、また当然のことながら異物反応による細胞集団は認められなかった (Fig. 1-b,c,d)。

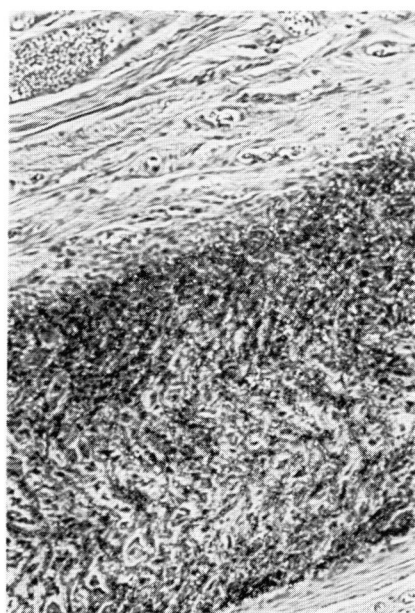
大腿動脈へ移植後4週の動脈G管における網目内の所見は、皮下G管のそれと同じであった。また内面に



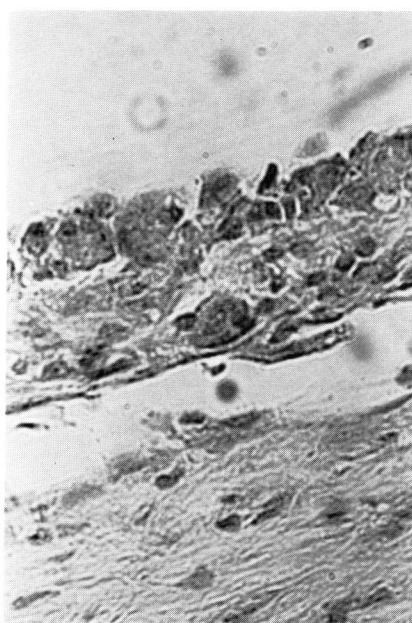
(a)



(b)



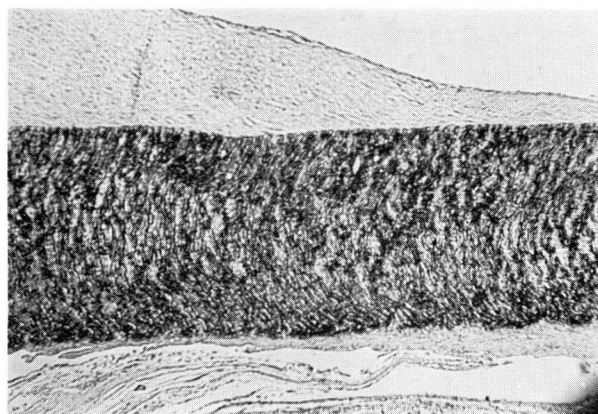
(c)



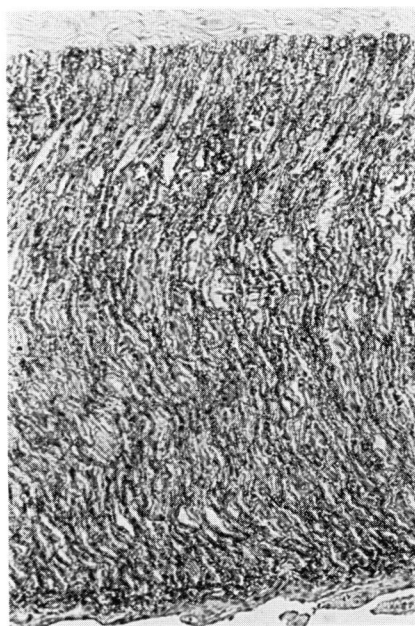
(d)

Fig. 1. 皮下埋没後6週のG管

- a) 摘出時に皮下組織内にみられるG管
- b) 組織像 (4 × 10)
- c) 強拡大 (10 × 10)
mesh 内への fibroblast が侵入. 内面は毛細血管の多い肉芽組織
- d) 強拡大 (40 × 10)
粘膜を思わせる内面最表層部の異物反応細胞層



(a)

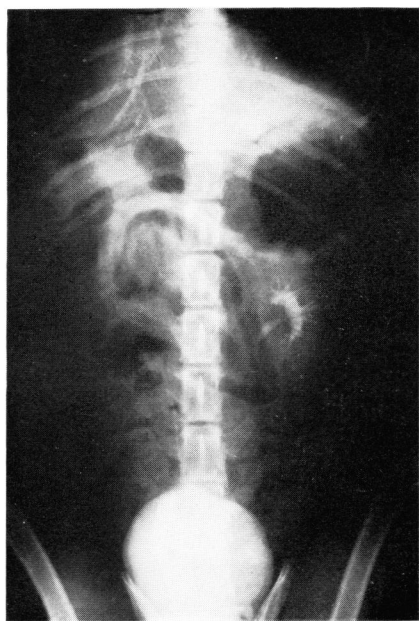


(b)

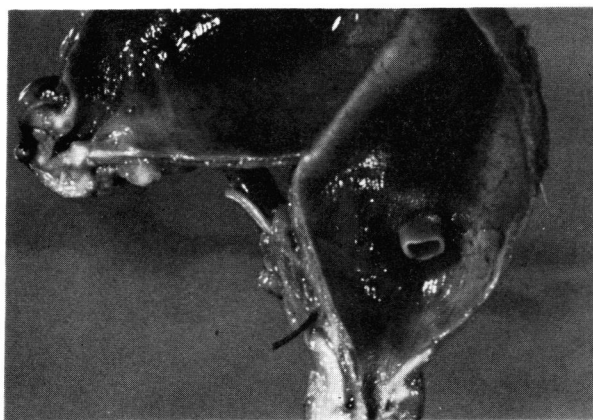
Fig. 2. 大腿動脈移植後4週のG管の組織像

a) 弱拡大 (4×10)b) 強拡大 (10×10)

mesh 内への fibroblast の侵入がみられる



(a)



(b)

Fig. 3. 実験 No. A-3

a) 左下部尿管にG管移植後4週の排泄性腎盂造影

b) 膀胱内に突出した移植G管(4週目)

Table 1. 尿管群の総括

実験No	使用G管	観察期間 (週)	腎 孟 造 影	水 腎	カテーテル の 通 過 性	移植G管の状態	粘膜の再生状態	備 考
A-1	単G管	5週	1週, 5週とも描出なし	冊	不 通	そのまま	膀胱側より0.2cm	
2	〃	4	4週淡く描出	冊	不 通	そのまま	な し	
3	〃	4	4週ほぼ正常	—	良 好	0.3cm 膀胱内突出	膀胱側より1cm	
4	〃	16	12週淡く描出	冊	可 能	同 上	同 上	
5	〃	15	12週描出なし	冊	不 通	同 上	0.5cm	
6	4週動脈G	18	18週描出なし	冊	可 能	体外排出	1cm	
7	5週皮下G	4						4週目に死亡
8	7週皮下G	12	9週描出なし	冊	不 通	1.5cm 膀胱内突出	膀胱側より0.5cm	炎症著明
9	5週皮下G	9	9週描出なし	冊	不 通	体外排出	瘢痕組織のみ	正常尿管が膀胱に密着
10	6週皮下G	9	7週描出なし	冊	不 通	膀胱内に遊離	中央部に1cm	尿管と膀胱の連続性なし
11	〃	7	7週描出なし	冊	不 通	膿瘍内に遊離	な し	
12	〃	8	8週描出なし	冊	不 通	膀胱内に遊離	瘢痕組織のみ	
13	〃	6	6週正常	—	良 好	3cm 膀胱内突出	G管の外側に連続性に完成している	

Table 2. 尿道群の総括

実験No	使用G管	手術部位	観察期間	排 尿 状 態	尿 漏	尿道造影	G管の有無	粘膜再生状態	備 考
B-1	単 G	後部尿道			+				3日目死亡
2	〃	〃			+				3日目死亡
3	〃	前部尿道	17週	遷延性	(+)→(-)		+	G管の外側に完成	G管と粘膜は遊離
4	〃	後部尿道	5	屢孔から排尿	+		—		膿瘍形成
5	〃	〃	4						4週死亡剖検不能
6	〃	前部尿道	16	良 好	—	狭窄(+)	—	連続性に完成	
7	〃	〃	6	4週遷延性	(+)→(-)		—		
8	〃	〃	3	6週滴下→尿閉					
9	4週皮下G	〃							4日目死亡
10	5週動脈G	〃	17	良 好	—	軽度狭窄	—	連続性に完成	
11	4週皮下G	〃	10	良 好	—				死亡剖検不能
12	14週動脈G	〃	14	良 好	—	軽度狭窄	+	G管の外側に完成	

は肉芽が伸びているが、血管との吻合部から遠くなるにつれて急激に薄くなり、先端は線維素膜となって終っていた。外面も皮下G管の所見とほぼ同様で、G管の中央部にも線維芽細胞の侵入があるところからみても、外面に接する結合織から入ったものと思われた。14週の動脈G管では、これらの反応が全体に強く現われ、線維芽細胞は網目内の全層を満していた (Fig. 2-a,b)。

皮下G管、動脈G管とも組織学的所見は本質的には変わらず、手技的な面、臨床応用の観点から考えて、皮下埋没6週前後のG管を利用することが望ましいと思われた。

実験結果

1. 尿管 (Table 1)

イヌ13頭に対して、5例に単G管を、1例に動脈G管を、7例に皮下G管を移植した。2例は尿管—G管—尿管、他の11例は尿管—G管—膀胱と吻合した。観察期間は4～18週である。

結果は Table に示したように惨憺たる成績で、排泄性腎盂造影で正常腎機能を有していたものは、A-3 (4週) と A-13 (6週) の2例のみであり、他はすべて著明な水腎水尿管さらには嚢状腎の状態を呈していた。またG管と膀胱を吻合した例では、G管は日時の経過とともに徐々に膀胱内に脱落する傾向がみられた。屠殺摘出後、移植部に尿管カテーテルを通過させたのは、A-3 (4週)、A-4 (16週)、A-6 (18週) A-13、(6週) の4例のみであった。

次に興味ある個々の症例について述べる。

A-1: 尿管—G単管 2 cm —尿管と吻合。尿管を短冊型に切りG管内に引き込んで固定。1週後、5週後ともに排泄性腎盂造影で手術側の描出なし。5週で屠殺。嚢状腎、水尿管となっており、尿管カテーテルは通過不能。組織学的には、膀胱側尿管よりG管の外側に2 mm の粘膜が伸びているのみ。

A-3: 尿管—単G管 2 cm —膀胱と吻合。4週後の排泄性腎盂造影で、手術側にごく軽度の腎杯の鈍円化を認めるが描出良好 (Fig. 3-a)。4週で屠殺。腎、尿管は外見上ほとんど異常なく、G管は膀胱内に約3 mm 突出している (Fig. 3-b)。組織学的には、粘膜は膀胱側よりG管の外側を約1 cm 覆っているが、尿管側よりの粘膜の伸びはみられなかった。

A-6: 尿管—4週の動脈G管 2 cm —膀胱と吻合。18週の排泄性腎盂造影で手術側の描出なし。18週で屠殺。水腎水尿管高度で、移植部尿管は著明に屈曲癒着しているが、これを剥離後には内腔は尿管カテーテル

の通過容易。移植した動脈G管はどこにも見当らず、おそらく膀胱内に脱落後、排尿とともに体外に排出されたものと考えられた。組織学的には、膀胱側および尿管側よりともに粘膜の新生がみられるが、標本の切り出し面が悪かったためか、粘膜の連続性については確認できなかった。

A-10: 尿管—6週の皮下G管 6 cm —膀胱と吻合。7週の排泄性腎盂造影で手術側の描出なく、9週で屠殺。巨大水腎水尿管となっており、移植G管は完全に膀胱内に排出されて塩類の付着を伴っていた。移植部尿管は狭窄のため尿管カテーテルは通過不能。組織学的には、新生尿管粘膜の一部を認めるが膀胱との連続性はみられなかった。

A-13: 尿管—6週の皮下G管 6 cm —膀胱と吻合。6週の排泄性腎盂造影で水腎のない腎盂像の描出を認めた。6週で屠殺。腎、尿管は外観上正常で、尿管カテーテルの挿入容易。移植した6 cm の皮下G管の約半分の3 cm 程が膀胱内に突出しており、尿管とG管の吻合部はその分だけ膀胱に近づいていた。組織学的には、G管の外側に連続性に粘膜の新生が完成していた。尿管側からの粘膜は一旦G管内に入り込んだ後 (約3 mm)、反転してG管の外側を被うように再生され、膀胱粘膜に連なっていた (Fig. 4)。

以上のように、粘膜の再生は膀胱側、尿管側の両方から生じるが、膀胱側からの再生の方が早い。また粘膜は、どのような縫合法を用いても、どのようなG管を使用しても、必ずG管の外側に再生される。A-13にみられたごとく、粘膜の再生は6週間で約3 cm と考えられるが、粘膜の再生が完了したあとには、G管は異物として膀胱内に排泄され、ついで同部の狭窄から水腎症に至る経過をたどるものと考えられた。

2. 尿道 (Table 2)

イヌ12頭に対し、4例には後部尿道を、8例には前部尿道をそれぞれ2～3 cm 切除しG管を移植した。観察期間は最長17週までである。後部尿道に移植した4例は手技的に困難で全例失敗に終わった。前部尿道に移植した8例中4例は、14～17週間排尿に異常を認めずカテーテルの通過も容易で手術成功例と思われた。

次に個々の症例について述べる。

B-10: 前部尿道に5週の動脈G管を3 cm 置換移植。17週の尿道造影で軽度の狭窄を認めるが、排尿異常は全く認めなかった (Fig. 5-a)。17週で屠殺。移植部のカテーテル通過容易で、両腎とも水腎など認めず正常。移植部尿道にG管は見当らず、おそらく自然に脱落排出されたものと思われた。組織学的には、尿道粘膜は正常部と完全に連続しており、新生尿道粘膜細

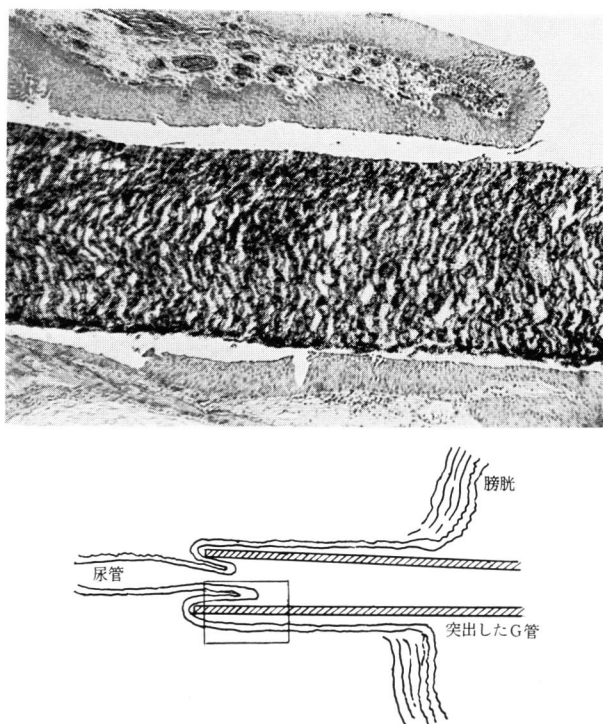
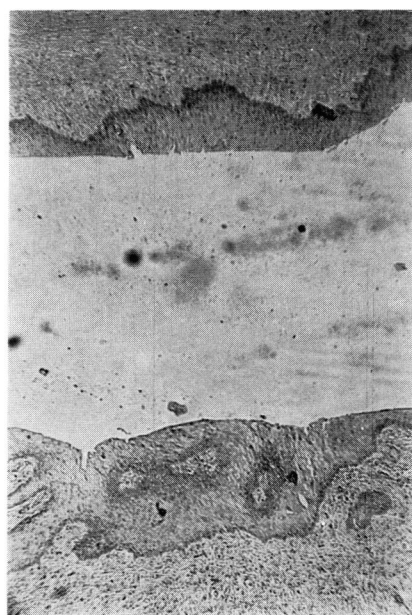


Fig. 4. 実験 No. A-13

6週の下G管を下部尿管に移植後6週の組織像(4×10).
写真は模式図枠内の拡大.



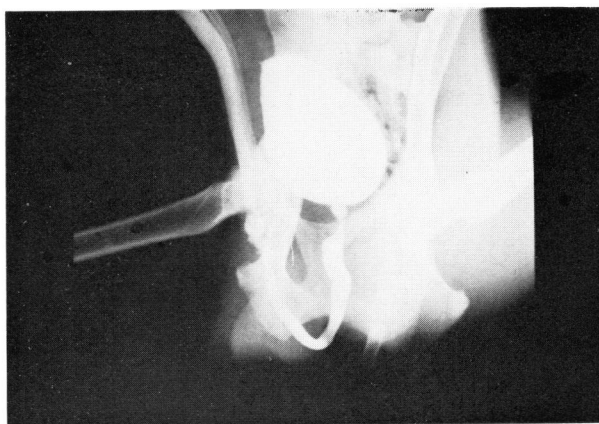
(a)



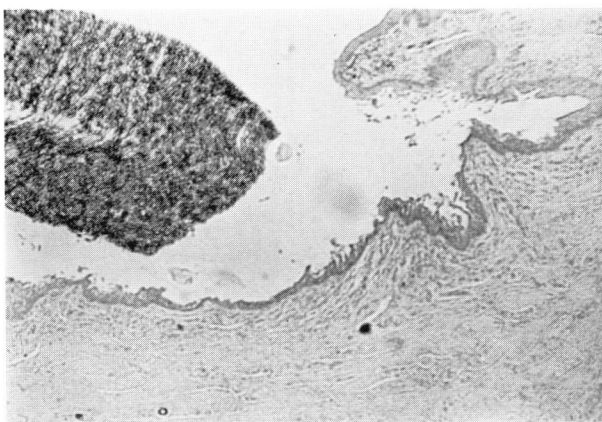
(b)

Fig. 5. 実験 No. B-10

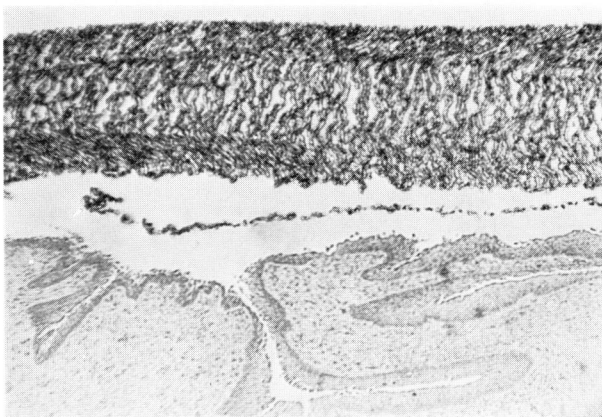
a) 5週の動脈G管を前部尿道に移植後17週の逆行性尿道膀胱造影像.
b) 組織像(4×10). 尿道粘膜は再生されているがG管は見当たらない.



(a)



(b)



(c)

Fig. 6. 実験 No. B-12

- a) 14週の動脈G管を前部尿道に移植後14週の逆行性尿道膀胱造影像
- b) 同組織像 (4 × 10). 尿道粘膜はG管の外側を掘り起すように新生されている
- c) 同組織像 (4 × 10). G管の外側に新生された褶襞を有する尿道粘膜

胞層の厚さは、正常部に比して薄い部が多いが、一部では正常部とほとんど変らない厚さと褶襞を有する部もみられた (Fig. 5-b)。

B-12：前部尿道に14週の動脈G管を3cm置換移植。14週の尿道造影で移植部に狭窄像を認めるが (Fig. 6-a)、排尿異常はみられず、摘出尿道にカテーテルの通過も容易であった。組織学的には、尿道粘膜はG管の外側へ連続性に伸びて尿道の再生が完成している (Fig. 6-b)。新生された尿道粘膜には褶襞もみられ、かなりの余裕をもって再生されている様子がうかがわれた (Fig. 6-c)。

以上、代表的2症例において述べたごとく、手術成功の4例中 B-3 (17週)、B-12 (14週) の2例は移植G管が残存していたが、B-6 (16週)、B-10 (17週) の2例ではG管は排出されており、移植部には見当らなかった。尿道においても粘膜はG管の外側に再生され、粘膜の再生完了後にはG管は異物として体外に排出されるようである。

考 察

尿管に人工的代用尿路を用いたのは、1895年 Boari¹⁾ が bladder flap をおこなう前年の1894年に動物実験でガラス管を使用したのが最初と思われる。当然のことながら彼の実験は失敗に終り、その後 Load & Eckel²⁾ が1942年に合金の vitallium を用いるまでの約50年間、この種の研究報告は文献上見当らない。しかし、Load & Eckelの報告以来、いろいろな材料を用いた報告がみられるようになっていく。すなわち、Lubash³⁾ (1947) の tantalum, Scher⁴⁾ (1955) の polyethylene, Schein⁵⁾ (1956) の silver, Dufor⁶⁾ (1957) の Ivalson, Ulm^{7,8)} (1959) の polyvinyl および Teflon, Kohler⁹⁾ (1959) の Teflon+silicone rubber, Kočvara¹⁰⁾ (1962) の Dacron などなどである。

これらの大半は成功とはいいがたく、その失敗の原因としては炎症、縫合不全または不能、prosthesis と尿管とのずれ、狭窄、尿漏、塩類沈着による内腔の閉塞、結石形成、peristalsis の欠除、VUR などが挙げられている。

1963年 Blum ら¹¹⁾ が silicone rubber に Ivalon (polyvinyl) sponge の cuff を尿管や膀胱との縫いしろ用につけたものを使用した動物実験で、最長28カ月間正常に機能した例を報告して以来、2年前後の実験的成功例がみられるようになり、同時に臨床応用での成功例も散見されるようになった。

Lewis ら¹²⁾ (1966) は silicone rubber に Ivalon sponge の cuff をつけたものを使用した58例のイヌの

実験で、2年間水腎症もなく、弁も正常に機能していたのに力を得、27歳男性の銃創による尿管欠損に対して臨床的応用を試み、11カ月間正常に機能し良好な結果と判断した例を報告している。

Stern ら¹³⁾ (1973) は Scurasil® (silicone polyester に Rhodergon® の cuff をつけたもの) で3つの型の人工尿管を作ってイヌ21例に実験した。すなわち、1) VUR 防止弁を有する全尿管置換、2) 同じく VUR 防止弁のないもの、3) 短い尿管欠損部に用いるものの3型である。その平均生存期間はそれぞれ20カ月、13カ月、19カ月であったという。さらに32例の臨床例に使用し、最長20カ月の生存例を得ているが、もともとあまり余命の期待されない泌尿生殖器系の癌患者に使用しているためか、大部分は1年以内の生存で終わっている。彼らは尿管皮膚瘻をしないための人工尿管は余命2年以内と思われる患者にのみ使用可能であると結論している。

Djurhuus ら¹⁴⁾ (1974) は VUR 防止弁付きの Scurasil® をブタ5例に使用した。片側の全尿管を Scurasil® で置換し、対側を腎摘して8カ月間観察しているが、経過中全例とも水腎や尿もれなどを認めず、腎機能も正常であったと報告している。以上の結果より子宮癌→放射線療法→尿管閉塞の臨床2例に使用し、1例は15カ月間良好、1例は1カ月後に尿もれのために交換したが6カ月後に癌死したと報告し、結果は良と述べている。

Chantrie ら¹⁵⁾ (1976) は単腎者の総腸骨動脈閉塞に対する Dacron 管 by-pass 術施行後に尿管閉塞をきたした症例の尿管に silastic を置換移植をおこない、6カ月間は腎機能正常であったが12カ月後に閉塞し、再移植術後間もなく死亡した例を報告している。また同じ研究グループの Schulman ら¹⁶⁾ (1976) は前立腺癌による両側尿管閉塞の患者に Scurasil® を両側置換移植し、18カ月後に腎機能正常で社会復帰した後2年間元気で生活している症例を報告している。

Gore-Tex を用いた実験は Drikorn ら¹⁷⁾ (1978) がイヌ12頭の全尿管にわたり切除置換した報告がある。1例の縫合不全による狭窄、水腎症をきたした例を除き、他はいずれも12カ月間排泄性腎盂造影で正常であったと述べているが、長期間の観察を目的としているためか、組織学的検討に関しては述べられていない。

高分子材料によって作られた人工血管の皮下埋没実験に関しては、その本来の分野においては比較的多くの報告がみられ、pre-clotting 操作の省略および早期治癒を期待する意味で人工血管を皮下に挿入して、自家結合組織を作ってから血管に移植しようと

試みた Eiken¹⁸⁾ (1960) の報告以来、実験的に多くの研究が進められている。Sparkes^{19,20)} (1969, 1973) は編目のあらい Dacron 管に silicone tube を芯棒として挿入したものを皮下に埋没移植後、適時摘出して silicone tube を抜去して編目の間に自家結合組織の入り込んだ管を作り、これを血管に移植して良好な成績を得た。この Dacron 管は、Sparkes' mandril graft として米国で製作され広く用いられているが、野一色²¹⁾ (1978) の指摘するごとく、編目があらいため縫合部がはつれやすい。Dacron mesh が silicone 化されているため線維の中に結合織が入りえないなどの問題点もあり、改良が工夫されている。しかし自家結合織管は早期治癒という点に関しては非常に有利であり、この点に関して野一色²²⁾ (1979) はイヌによる動物実験で、走査電顕を用いて非常に早期 (2日目) に活動性の高い線維芽細胞を認め、5日目には細血管の開口部を認めるとし、器質化に関しては皮下移植2週後のものが周囲組織からの細胞浸潤が最も活発な時期にあたり、代用血管として用いられた場合、浸潤した細胞が直ちに血管壁形成に動員されるという利点を持つと述べている。

Brothers²³⁾ (1977) は Sparkes' mandrils を皮下移植後8週で取り出し、イヌの上部尿管に約3cmの置換移植実験をおこなっている (3例)。その結果、1カ月後の排泄性腎盂造影で中等度の狭窄と排泄遅延を認め、屠殺直前の4カ月後にはまったく描出されなくなり、肉眼的に graft ははづれていないが、癒痕性狭窄による著明な水腎水尿管があり、組織学的に尿路上皮は graft の外側に増生されていたと述べている。

Brothers らの実験と今回のわれわれの実験は、使用した graft が Sparkes' mandril と Gore-Tex である点、尿管への移植部位が上部尿管と下部尿管である点で多少異なるけれども、きわめて類似した実験であり、結果も共通しているといえよう。移植部尿管の狭窄に関して Stern¹³⁾ は、上部の尿管に余裕があり過ぎる時に S 状に屈曲し、周囲組織の癒着が加わって狭窄を生じるのであろうとしている。われわれの実験結果で示されたごとく prosthesis が膀胱内に排出された後には、再生された新尿管粘膜の周囲に筋層が欠如していることも加わって、急速に狭窄→水腎症となるのであろう。prosthesis の膀胱内突出については、Blum¹¹⁾ は2カ月後の膀胱鏡検査でその事実を認めており、Stern¹³⁾ も腎盂内、膀胱内への滑入があるといひ、粘膜の再生が cuff の部と尿路との固定を遊離させるためであらうと述べている。

粘膜が移植した prosthesis の外側に再生すること

は Brothers²³⁾ も述べているが、Stern¹³⁾ も外面の全周を Rhodergon[®] で覆った短いものを尿管に入れた場合には、数カ月で尿が tube の外側を流れ尿管上皮で覆われた新尿管を形成し、また Rhodergon[®] の cuff 付き graft で全尿管を置換した例で、再生粘膜は18カ月後に10cm 発育し、2年後の排泄性腎盂造影で尿管が二重に造影された例を報告している。Borkowski²⁴⁾ (1975) は、lupus erythematoses で長期免疫療法をおこなっていた24歳の女性で、腎結石に対する数回の手術により上部尿路が2.5cm 欠損した例に、silicone tube を挿入し100日後に抜去しているが、4カ月後、15カ月の排泄性腎盂造影で尿管の欠損部は完全に再生され、通過障害も水腎症も認めなかった症例を報告し、尿管の再生力の強さを強調している。

尿道に関しては、De Nicola²⁵⁾ (1950) が代用尿道として silicone tube を臨床的に用い、14カ月の経過観察で最初の成功例と判断した例を報告しているが、その後多数の実験的、臨床的研究が報告されている。すなわち、Heller²⁶⁾ (1965) は Dacron で裏打ちした silicone patch を尿道の狭窄部に縦に切開を加えて縫合する方法で、6例の臨床的成功例があったと述べ、さらに1967年には追試例を含めた9例について、観察期間3~26カ月で2例に patch の脱落があり、1例は狭窄をきたして再手術を施行しているが、全例とも術後排尿が改善したという遠隔成績を報告している。彼は、上皮の新生は再手術時の観察や尿道鏡検査でみる限り、graft の内面にはみられなかったと述べている。Gilbaugh²⁷⁾ (1969) も silicone tube の両端に Dacron の cuff をつけた silastic prosthesis をイヌの尿道に移植した実験で、粘膜の新生はやはり prosthesis の外側に完成されたことと述べている。

Hakky²⁸⁾ (1977) はイヌの腹部皮下に6週間埋没後の Sparkes' mandril graft を尿道に移植し、3カ月後の尿道造影で graft 部の明らかな狭窄はあるが排尿障害はみられず、上皮は外側に新生され、さらに7カ月後には上皮の再生は完全で、正常部と区別できないほどになっており、graft は内腔に遊離している状態であったと述べている。

Palleschi²⁹⁾ (1978) は silicone tube の外面のみを Dacron velour で被ったものと、内外両面を被った2種類のものをイヌの尿道に移植した実験で、全例排尿状態が良好であった成績を報告している。このなかで彼らも、尿道造影では3カ月までは造影剤は graft の内腔を流れるが、4~9カ月には内外両方を流れるようになり、上皮の再生は graft の外面に進んでいたと述べている。

Kelami ら³⁰⁾ (1971) は、ヒト凍結硬膜 (LHD) と teflon felt をそれぞれイヌの尿道に patch 法で補填する実験をおこなっている。それによると、Teflon felt では2年経過の1例に内面に完全な上皮の再生がみられたが、6カ月～1年では部分的な上皮の再生があるのみで、上皮の新生には非常に長い期間を要しており、一方 LHD では6カ月で内面に上皮がみられ、LHD は完全に吸収され瘢痕組織に置換されていたとのことである。

有吉³¹⁾ (1969) は、イヌの辜丸鞘膜弁による尿導補填術の実験的研究をおこない、辜丸鞘膜弁は有茎性、遊離性を問わず、粘膜の一部を橋状に残してある尿道に用いた場合には、3週間で内面に粘膜の再生が完成されるが、3 cm の尿道完全欠損例に用いた場合には、尿道は再建されなかったと述べている。

以上の各実験でも示されているように、何故生体の一部を自家移植した際には粘膜が内面に再生され、人工材料を用いた場合には外面に再生されるのであろうか。一般に上皮の再生は生きた組織の表面にのみ可能であるとされているが、Sanders ら³²⁾ (1956) は上皮化を決定する因子に関して、固有の上皮を有するもの (腸管、卵管、皮膚など) は尿路上皮と置換されることなく本来の上皮構造をそのまま保有し、固有の上皮を持たない組織では隣接する尿路上皮がこれを覆い、移植した組織の生存能力が疑われるときには、粘膜の再生が内面に完成した後に吸収されてしまうと述べている。Ordman ら³³⁾ (1966) は創傷治癒実験において上皮再生の過程を皮膚の縫合部で観察し、上皮は縫合糸に沿って侵入し、縫合糸の周囲に上皮の cuff を形成し、ついには対側と通じてしまうと述べている。人工的材料では graft の外面に上皮が再生しついで脱落するという事実は、恐らく Ordman らの述べる創傷治癒過程における上皮再生の様態と同じ mechanism で、graft の底を掘り上げるからなのであろう。

G 管が排出された後の新生尿道は、その後どのような運命をたどるのであろうか。尿管と同じように徐々に狭窄が進行し閉塞されるのであろうか。それとも尿道造影では狭窄を認めるが、そのまま排尿異常を示さず経過するのであろうか。この点に関しては、われわれの実験では G 管が残存していた2例も、排出されて見当らなかった2例も 14～17週の経過しか観察していないため、結論は下しえず、さらに実験を重ねて検討する必要がある。

以上述べてきたごとく現在のところ、人工的材料を用いる代用尿路は、Baum ら³⁴⁾ (1975) がいうごとく未だ実験段階にあり、Boxer ら³⁵⁾ (1978) が述べてい

るように、臨床的に尿管に対しては小腸利用法が最も適しているようで、人工的代用尿路は将来新しいタイプの材質の出現を待たねばならないのかもしれない。しかし Stern らが、研究の目的は筋層をも含めた尿路の再生にあると結論しているように、尿路粘膜の強い再生力と尿路粘膜が prosthesis の外側に再生される特性を活かして、人工的代用尿路を粘膜再生完了までの一時的、補助的使用の観点に立って研究を進めれば、本研究の将来に曙光を見出しうるやもしれない。

結 語

Gore-Tex 人工血管 (G 管) をイヌの尿管および尿道に対する代用尿路として用いる移植実験をおこない、以下の成績を得た。

1) G 管はそのまま使用するよりも、大腿動脈に置換移植または皮下に埋没移植後のもの (動脈 G 管または皮下 G 管) を使用すると、組織とのなじみもよく手術しやすい。また動脈 G 管、皮下管とも 4～27週の観察で、G 管外接組織から線維芽細胞が G 管の編み目の方向に沿って侵入し、一部で毛細血管の新生を伴い、内面にも肉芽層が形成されるが、両者に本質的な相違はみられず、手技的な面ならびに臨床応用の観点から、皮下埋没6週前後の G 管を使用することが望ましいと考えられた。

2) 尿管移植群では、粘膜の再生は G 管の外側に進み (6週で約 3 cm)、粘膜の再生完了後 G 管は徐々に膀胱内に突出し排除される。その後は移植部尿管の狭窄をきたし、急速に水腎症が進行する。

3) 尿道移植群でも、粘膜の再生は G 管の外側に進み、14～17週後の尿道造影で狭窄像を認めたが、排尿障害はみられなかった。新生尿道粘膜には褶皺があり、かなりの余裕をもって再生されていた。尿道においても G 管は、粘膜再生完了後排出される経過を示した。

本論文の要旨は、第35回北陸医学会総会の分科会としての第308回日本泌尿器科学会北陸地方会において発表した。

(稿を終えるにあたり、組織学的所見について御助言をいただいた富山医科薬科大学第一病理学教室、北川正信教授に深謝します。また動物実験の大部分は、金沢大学医学部動物実験棟を使用させていただきました。ここに関係各位に感謝の意を表します。なお本研究費の一部は、富山県医師会の医学研究助成金によるものであることを付記して感謝します。)

文 献

- 1) Boari A: Contributo sperimentale alla plastica

- delle uretere, Atti Accad. d. sc. med. e nat. Ferrara, 14: 444, 1894
- 2) Lord JW Jr, Eckel JH: Use of vitallium tubes in urinary tract of dog. *J Urol* 48: 412, 1942
 - 3) Lubash S: Experiences with tantalum tubes in the reimplantation of the ureters into the sigmoid in dogs and humans. *J Urol* 57: 1010, 1947
 - 4) Scher AM, Erickson RV, Scher M: Polyethylene as a partial ureteral prosthesis in dogs. *J Urol* 73: 987~989, 1955
 - 5) Schein CJ, Sanders AR, Hurwitt ES: Experimental reconstruction of ureters. *Arch Surg* 73: 47, 1956
 - 6) Dufor A, Thellier G: Failure of an Ivalon ureteral graft. *J d'urol* 63: 318, 1957
 - 7) Ulm AH, Mei-Chiau L: Total bilateral polyvinyl chloride ureteral substitutes in the dog. *Surgery* 45: 313, 1959
 - 8) Ulm AH, Krauss L: Total unilateral Teflon ureteral substitutes in the dog, *J Urol* 83: 575~582, 1960
 - 9) Kohler FP, Murphy JJ: Mechanical ureteral valve. *Surg Gynec & Obst* 109: 703~710, 1959
 - 10) Kočvara SV, Žák F: Ureteral substitution with Dacron and Teflon prosthesis. *J Urol* 88: 365~376, 1962
 - 11) Blum J, Skemp C, Reiser M: Silicone rubber ureteral prosthesis. *J Urol* 90: 276~280, 1963
 - 12) Lewis HY, Sherwood NS, Pierce JM Jr: Experimental and clinical use of a ureteral prosthesis. *J Urol* 95: 700~705, 1966
 - 13) Stern A, Apoil A, Thony H, Michel G, Dufour B, Sausse A: A silicone polyester prosthesis for ureteral replacement. *Trans Amer Soc Artif Int Organs* 19: 370~375, 1979
 - 14) Djurhuus JC, Gyrd-Hansen N, Nerstrøm B, Svendsen O: Total replacement of ureter by a Scurasil® prosthesis in pigs. *Brit J Urol* 46: 415~424, 1974
 - 15) Chantrie M, Vandendris M, Schulman CC: Management of ureteric obstruction in the solitary kidney by a segmental suspended ureteric prosthesis. *Eur Urol* 2: 286~288, 1976
 - 16) Schulman CC, Vandendris M, Vanlanduyt P, Abramow M: Total replacement of both ureters by prostheses. *Eur Urol* 2: 89~91, 1976
 - 17) Dreikorn K, Löbelenz J, Horsch R, Rohl L: Alloplastic replacement of the canine ureter by expanded polytetrafluoroethylene (Gore-Tex) grafts. *Eur Urol* 4: 379~381, 1978
 - 18) Eiken O: Autogenous connective tissue tubes for replacement of small artery in dogs. *Acta Chir Scand* 120: 47, 1960
 - 19) Sparkes CH: Autogenous grafts made to order. *Ann Thorac Surg* 8: 104, 1969
 - 20) Sparkes CH: Silicone mandril method for growing reinforced autogenous femoropopliteal artery graft in situ. *Ann Surg* 177: 293~300, 1973
 - 21) 野一色泰晴・山根義久: Sparkes' mandril graftの問題点. *人工臓器* 7: 514~517, 1978
 - 22) 野一色泰晴: 自家結合組織管代用動脈の初期治療像. *人工臓器* 8: 391~395, 1979
 - 23) Brothers LR IV, Pickett JD, Weber CH Jr, Polsky MS, Brown BG, Toft JD: Segmental replacement of the ureter using Sparkes' mandrils, An experimental study. *Invest Urol* 14: 460~464, 1977
 - 24) Borkowski A, Kazon M: Regeneration of 2.5cm of the ureter. *Eur Urol* 1: 245~247, 1975
 - 25) DeNicola RR: Permanent artificial (silicone) urethra. *J Urol* 63: 168, 1950
 - 26) Heller E: Surgical repair of urethral strictures with a silicone rubber patch. *J Urol* 94: 576~579, 1965
 - 27) Gilbaugh JH Jr, Utz DG, Wakin KG: Partial replacement of the canine urethra with a silicone prosthesis. *Invest Urol* 7: 41~51, 1969
 - 28) Hakky SI: The use of fine double siliconised Dacron in urethral replacement. *Brit J Urol* 49: 167~172, 1977
 - 29) Palleschi JR, Tanagho EA: Urethral tube graft in dogs. Prosthesis of Dacron-lined silicone. *Invest Urol* 15: 408~411, 1978
 - 30) Kelâmi A, Korb G, Ludtke-Handjery A, Rolle J, Schnell J, Lehnhardt FH: Alloplastic replacement of the partially resected urethra on dogs. *Invest Urol* 9: 55~58, 1971
 - 31) 有吉朝美: 代用尿路の研究—辜丸鞘膜弁による尿道補填術の実験的研究一, *日泌尿会誌* 58: 417

- ～432, 1967
- 32) Sanders AR, Schein CJ: The epithelial morphology of autogenous grafts when utilized as ureteral and vesical substitutes in the experimental animal: A collective review. J Urol 75: 659～664, 1956
- 33) Ordman LJ, Gillman T: Studies in the healing of cutaneous wounds. II. The healing of —

- injuries infected by suture needles — in the skin of pigs. Arch Surg 93: 883～910, 1966
- 34) Baum N, Mobley DF, Carlton CE Jr: Ureteral replacements. Urology 5: 165～171, 1975
- 35) Boxer RJ, Johnson SF, Ehrlich RM: Ureteral substitution. Urology 12: 269～278, 1978
- (1982年2月3日受付)

腸溶、フトラフルE顆粒新発売。たゆまざる研究の結果、長時間効果持続・長期連続投与可能な腸溶顆粒が、またひとつ加わりました。フトラフルの5剤型が遂に完成しました。



↑
フトラフルズボ・ズボS
3つの吸収経路

完成5剤型●注、カプセル、スボ、細粒、E顆粒（新発売）
抗悪性腫瘍剤

健保適用

フトラフル®

Futrafal

(FT-207) 一般名 Tegafur

1. フトラフルは主に肝臓で活性化され、活性物質である5-FU、FUR、FUMPの濃度が長時間持続します。この長時間持続性は代謝拮抗剤による癌化学療法において極めて重要なことです。
2. フトラフルはmasked compoundのため、副作用が軽微で、長期連続投与が可能です。
3. 初回治療にも非初回治療にも有効であり、癌化学療法における寛解導入のみならず、寛解強化療法、寛解維持療法として使用され特に病理組織学的に腺癌と診断された症例に有効です。



大鵬薬品工業株式会社

〒101 東京都千代田区神田司町2-9