

表題 排尿時膀胱尿道造影による軽症後部尿道弁症例の排尿時尿道形態の評価
と尿失禁発現機序の解析

論文の区分 論文博士

著者名 日向 泰樹

所属 和歌山県立医科大学 先端医学研究所 遺伝子制御学研究部
2019年1月25日申請の学位論文

紹介教員 自治医科大学 地域医療学系 専攻 泌尿性器病態学
教授 中井 秀郎

略語

DI = daytime urinary incontinence: 昼間尿失禁

NE = nocturnal enuresis: 夜尿症

VCUG = voiding cysturethrogram: 排尿時膀胱尿道造影

VUR = vesicoureteral reflux: 膀胱尿管逆流

TUI = transurethral incision: 経尿道の内視鏡切開術

PUV = posterior urethral valve: 後部尿道弁

COPUM = Congenital Obstructive Posterior Urethral Membrane

UFM = uroflowmetry: 尿流量測定

MMS = Medical Measurement Systems

FPD = flat panel detector

UDS = urodynamic study: 尿水力学の検査

PFS = pressure flow study: 排尿時圧流量測定

Pves = 膀胱内圧

Pabd = 腹腔内圧

Pdet = 排尿筋圧

Qmax = maximum flow rate: 最大尿流率

ICCS = International Children's Continence Society: 国際小児尿禁制学会

CR = complete response: 完全消失

PR = partial response: 部分改善

NR = no response: 改善なし

OAB = overactive bladder: 過活動膀胱

目次

1. はじめに

1-1. 背景

1-2. 研究の目的

2. 対象と方法

2-1. 対象症例

2-2. 当科での昼間尿失禁 (DI)、夜尿症 (NE) の治療方針

2-3. 排尿時膀胱尿道造影 (VCUG) の方法

2-4. 経尿道的内視鏡切開術 (TUI) の方法

2-5. 検討内容

3. 結果

3-1. 尿道角度、屈曲の定量化

3-2. 排尿状態の客観的評価

3-3. 臨床症状の評価

4. 考察

4-1. DI、NE の難治例において発見される軽症後部尿道弁 (PUV) の診断の 現状と問題点

4-2. 軽症 PUV の画像診断における尿道ダイナミズムについて

4-3. 軽症 PUV に対する最も効果的な術式について

4-4. TUI による臨床症状改善報告の比較

4-5. 尿道の閉塞が解除されると何故尿失禁が消失するか

4-6. 本研究の限界 (limitation)

5. おわりに

1. はじめに

1-1. 背景

後部尿道弁（PUV）は重症型から軽症型までのスペクトラムを認める先天性尿道閉塞性病変である¹⁾。重症型は、乳児期に有熱性尿路感染や腎不全を契機として発見されることが多い一方、軽症型は、幼児期、学童期において、難治性昼間尿失禁（DI）、夜尿症（NE）の基礎疾患となることが報告されている^{2,3,4,5,6)}。

治療は、外科的治療が一般的であり、経尿道的内視鏡的切開術（TUI）が行われる。重症 PUV は、排尿時膀胱尿道造影（VCUG）において後部尿道の拡張が高度であり、TUI 後に拡張所見を含む臨床所見が著名に改善することが以前より報告されている^{7,8)}。しかしながら、難治性の DI、NE の原因としての軽症 PUV の診断と治療の意義については、未だ十分なコンセンサスが得られていないのが実情である。

PUV を診断するために、最も行われてきた検査が、VCUG である。PUV は VCUG の排尿相における膜様部尿道の狭窄像あるいは後部尿道の拡張所見によって診断されるのが基本である。重症 PUV に関しては、尿道の上記異常所見、膀胱の変形、上部尿路拡張、続発性の膀胱尿管逆流（VUR）などが描出されるため、画像診断は容易である。しかしながら、軽症 PUV に関しては、後部尿道の拡張所見や膜様部尿道の狭窄所見がいずれも軽度であるため見逃される可能性が低い。

その理由のひとつに PUV 診断の鍵である VCUG の方法、手技が施行医により異なる、つまり検査が標準化されていないことが挙げられる。さらに、得られた画像所見の評価に診断医の主観が入り易いことが挙げられる。検査の標準化が不十分であることはこれまでも指摘されてきた^{7,8)}。

1-2. 研究の目的

軽症 PUV 症例における VCUG 所見の尿道像を客観的に数値化した研究報告が未だないことが、難治性 DI、NE の基礎疾患としての PUV の診断、治療の意義についてコンセンサスがないことの最大の原因であると考えられた。このため我々は、標準化された検査における排尿中の尿道形態を数値化し、TUI の前後でどのように変化するかを分析し、形態の変化と症状改善のメカニズムを解明することを目的とした。機能的側面からの傍証として、尿水力学的手法による排尿状態の客観的な評価を追加した。

2. 対象と方法

2-1. 対象症例

2010 年 7 月から 2014 年 12 月までに自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児泌尿器科で DI、NE の診療を契機に、PUV と診断され、TUI が行われた連続する 29 例男児を後方視的に検討した。対象の手術時年齢は 6 歳 6 ヶ月から 12 歳 9 ヶ月、中央値 は 9 歳 3 ヶ月だった。

2-2. 当科での DI、NE の治療方針

2-2-1. 初診時の対応

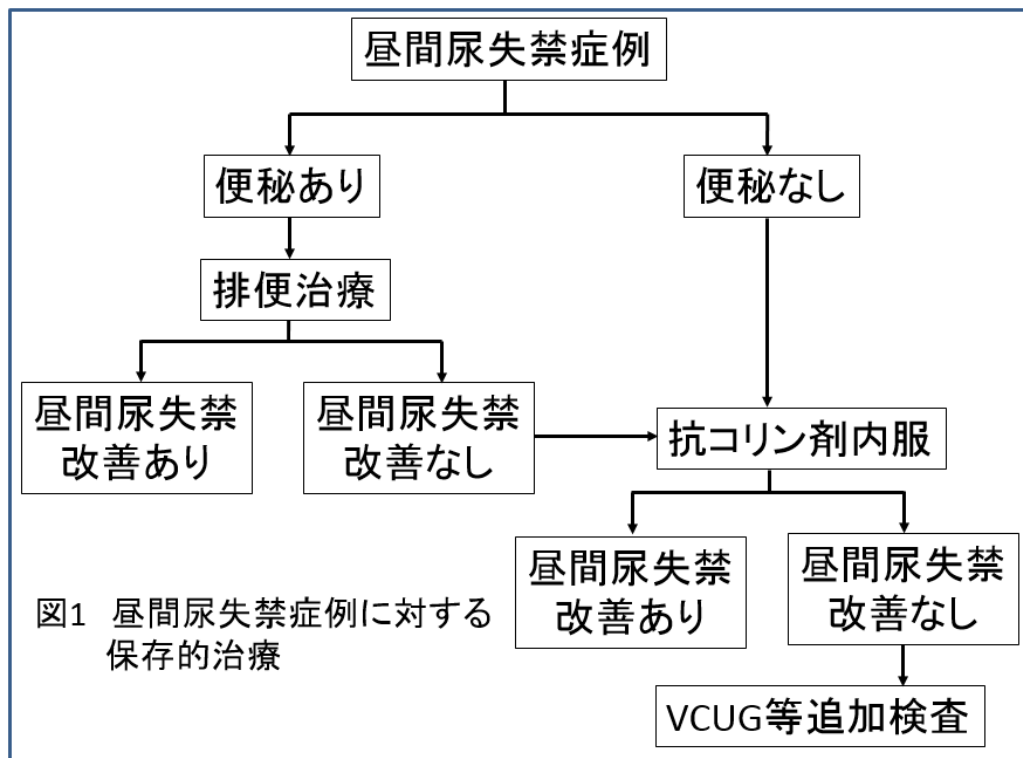
我々は DI、NE を主訴に外来を受診した症例に対して、総合的理学診療に加え、DI、NE の原因検索に焦点を定めた以下のような手順で診療を行う。

- ① 排尿習慣、排便習慣、生活習慣に対するアンケートを記載してもらう。二分脊椎などの神経因性膀胱症例を除外するために腰仙部の表在性皮膚病変の有無をチェックする。男児は持続性尿失禁をきたす尿道上裂の有無、女児の

場合も、尿道上裂や尿管異所開口（膈開口）などの持続性尿失禁の有無を外陰部の観察によりチェックする。

- ② 腎膀胱超音波検査を行う。腎の形態、左右差、重複腎盂尿管の有無、尿管拡張の有無、膀胱壁の不整や厚さ、膀胱内の尿管瘤などの病変の有無、膀胱後面の直腸横径長を評価する。
- ③ 尿流量測定（UFM）を行う。300ml以上飲水させ、最大尿意で機械に向かって同日に繰り返して、計3回排尿させる。排尿後5分以内に残尿量を測定する。
- ④ 初回の診察時に、排尿日誌、排便日誌、昼間尿失禁日誌、夜尿日誌、夜間尿量記録の5点の在宅調査票を渡す。次回受診日までに記載してもらい、持参してもらう。これをもとにして原因を検索し、治療方針を検討する。

2-2-2. DI 症例に対する保存的治療（図1）



はじめに排尿習慣の是正を行う。排便習慣異常例には、排便治療を行う。

- ① 排便習慣是正の方法としては、2 時間ごとの定時排尿を中心とする指導を行う。
- ② 排便に異常があれば排便治療を行う。排便習慣異常の有無の評価は、小児慢性機能性便秘症診療ガイドラインに拠る⁹⁾。ROME III 分類、Bristol Stool Scale (図 2) を参考にして、排便頻度が週に 3 日未満、硬便 (Bristol Stool Scale でタイプ 1 あるいはタイプ 2 の便) 排出頻度が 50% 以上の場合は、小児慢性機能性便秘症の診断基準を満たさなくても排便習慣異常と診断し、排便治療を開始する。

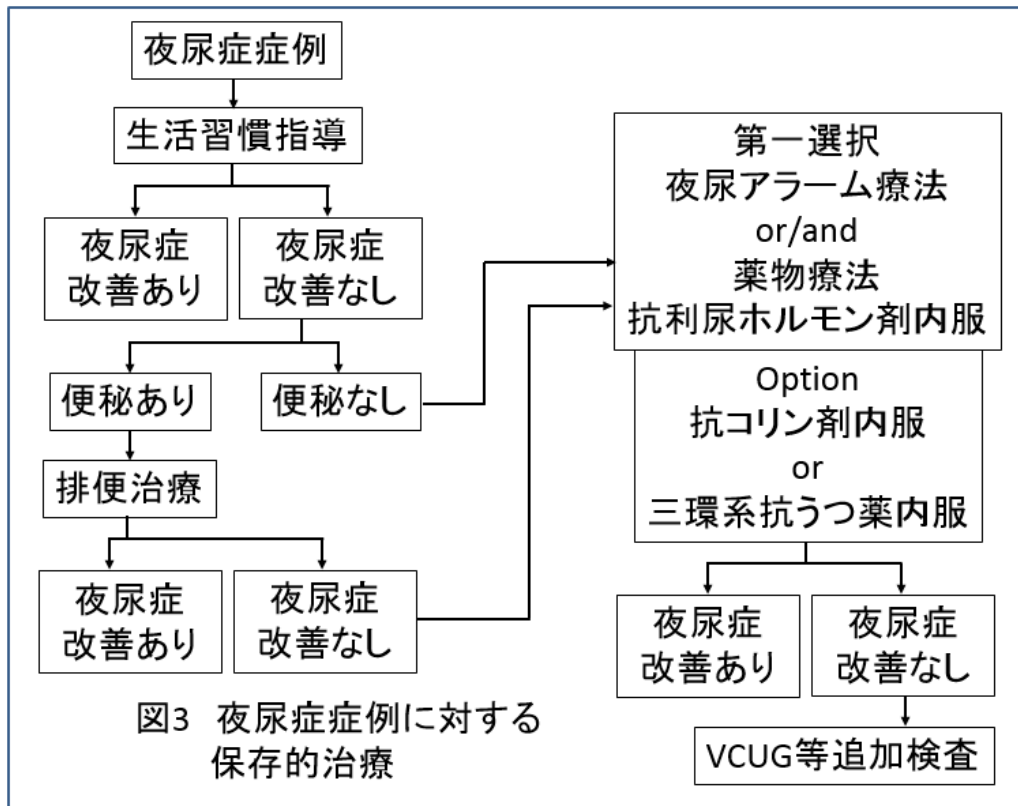
排便習慣異常のない症例、便秘治療後の DI 改善不良例に対しては抗コリン剤を投与する。最終的にこれら保存的治療を 6 カ月間行うも、治療効果が不良な症例は、基礎疾患として PUV の合併を疑い VCUG による尿道の精査を行う。

便のタイプ	
	<p>タイプ 1</p> <p>コロコロ便・ポロポロ便</p> <p>かたく、ちいさく丸まった便。ウサギのウンチのような便</p>
	<p>タイプ 2</p> <p>ゴツゴツ便</p> <p>「コロコロ便」が繋がってかたく固まったような便</p>
	<p>タイプ 3</p> <p>ソーセージ便・バナナ便 (硬め)</p> <p>ソーセージやバナナのような形の便で、表面に多少の割れ目がある。</p>
	<p>タイプ 4</p> <p>ソーセージ便・バナナ便 (柔らかめ)</p> <p>ソーセージやバナナのような形の便で、表面はなめらか。</p>
	<p>タイプ 5</p> <p>軟便</p> <p>柔らかく小さなかたまりの便で、表面はなめらか。</p>
	<p>タイプ 6</p> <p>かゆ状便</p> <p>さらに柔らかくなった便で、表面はギザギザしている。</p>
	<p>タイプ 7</p> <p>泥状便・水様便</p> <p>かたまりのない、液状の便</p>

(Bristol Stool Scale ; Heaton and Lewis, 1997 を改編)

図2 Bristol Stool Scaleによる排便評価

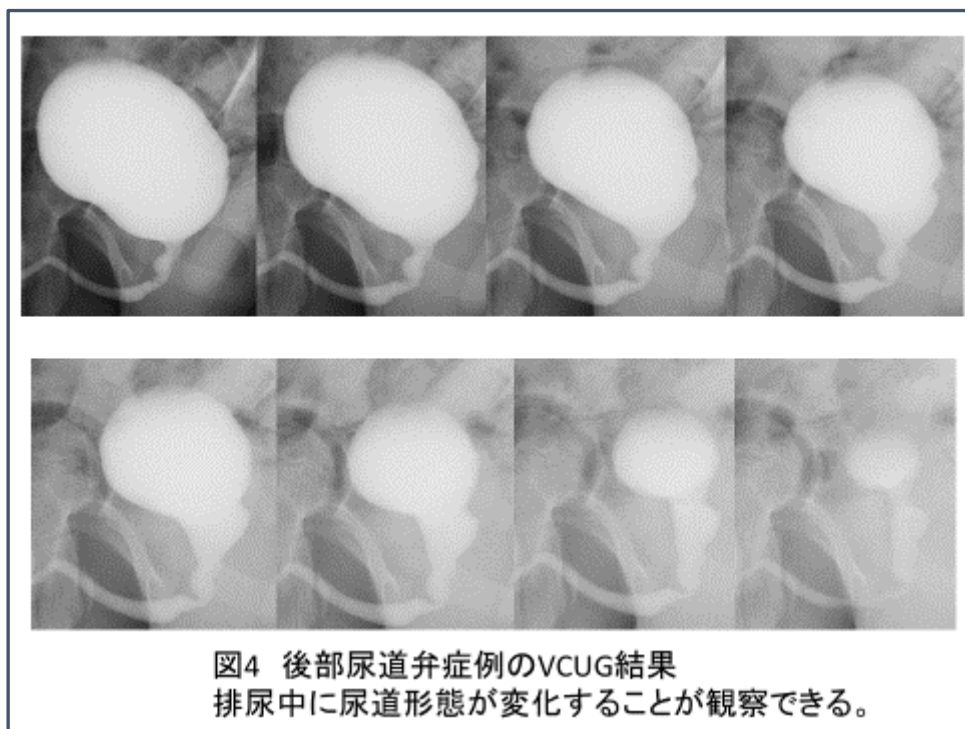
2-2-3. NE 症例に対する保存的治療 (図 3)



夜尿症診療ガイドラインに準拠した診療を行う¹⁰⁾。はじめに生活習慣の是正を行う。就寝前 2～3 時間の飲水制限、夕食時間と就寝時間の繰り上げを中心とした生活指導が第一に重要である。排便習慣異常がある場合は、前述の DI 症例と同様に排便習慣の是正を行う。生活習慣、排便習慣の是正のみで夜尿症の改善が乏しい場合は、追加の保存的治療を行う。第一選択の保存的治療としては、夜尿アラーム療法と抗利尿ホルモン内服療法のいずれかまたは両者併用療法を行う。アラーム療法の継続期間は 3 ヶ月間とする¹¹⁾。無効の場合は、第二選択の保存的治療として、抗コリン剤や三環系抗うつ薬を投与する。これらの治療を 6 ヶ月以上継続するにも関わらず、NE の頻度の改善を認めない場合は VCUG で PUV 合併の有無を精査する。

2-3. VCUG の方法

我々は、以前より軽症 PUV 症例の VCUG 排尿相の尿道所見で、後部尿道の拡張あるいは膜様部尿道の狭窄所見は軽度であっても、排尿中に病変部位（狭窄部位）を支点に尿道が屈曲する所見が見られることを着目してきた（図 4）。この所見を定量的かつ再現性をもって評価するために、VCUG の方法を以下のように標準化した。

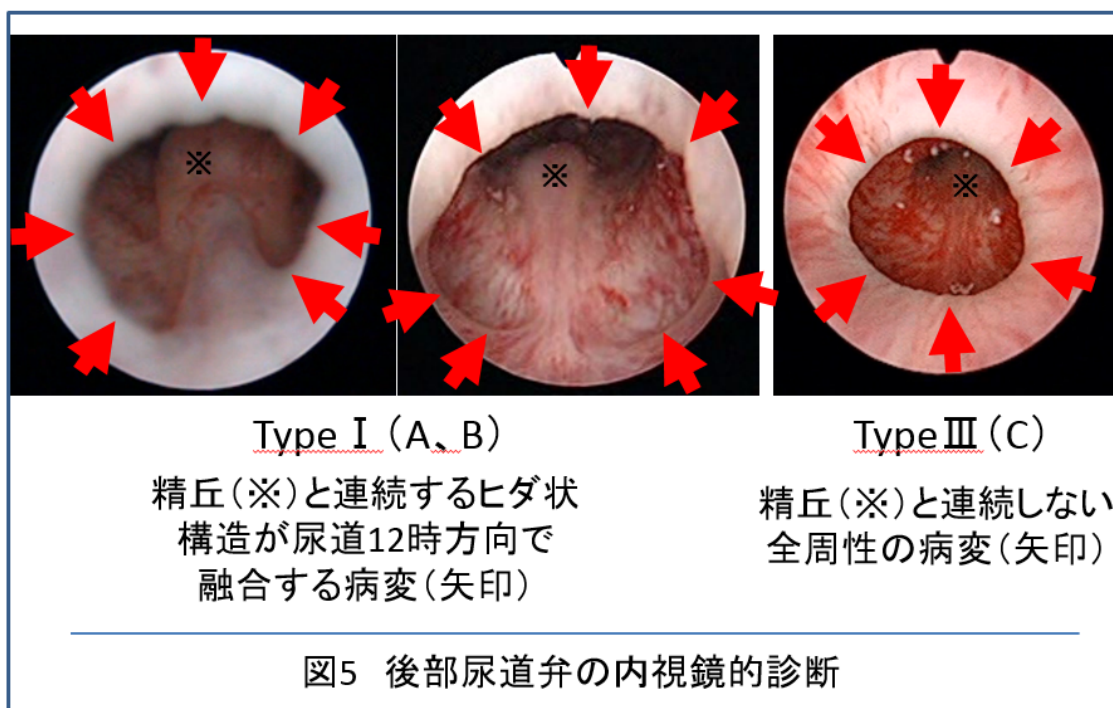


体位は最初仰臥位で、尿道に挿入するカテーテルは 5Fr.あるいは 6Fr.の栄養チューブを使用した。膀胱充満感覚が最大になった時点（最大尿意の時点）でベッドを立位の状態とし、排尿を指示した。管球は体に対して 45° 斜位になるようにし、尿道、膀胱を含む骨盤部を秒間 1 枚で連続撮影した。被ばく低減のために、1回の連続撮影のシリーズで撮影枚数の上限は 20 枚とし、flat panel detector (FPD) を用いて、空間解像力を下げ、透視の線量を抑えるように工夫した。週に 1 回、小児放射線科、小児腎臓科、小児泌尿器科の 3 科の医師で合同カンフ

ァレンスを行い、秒間 1 枚の連続撮影対象症例のリスク管理に配慮した。VCUG の尿道所見の評価は、前述の合同カンファレンスで行い、排尿相で一過性にせよ後部尿道の拡張所見を認めるか、あるいは、排尿相のいずれの撮像でも再現性のある尿道のくびれを有する場合は、PUV 疑いとして、全身麻酔下膀胱尿道内視鏡検査の適応とした。

2-4. TUI の方法

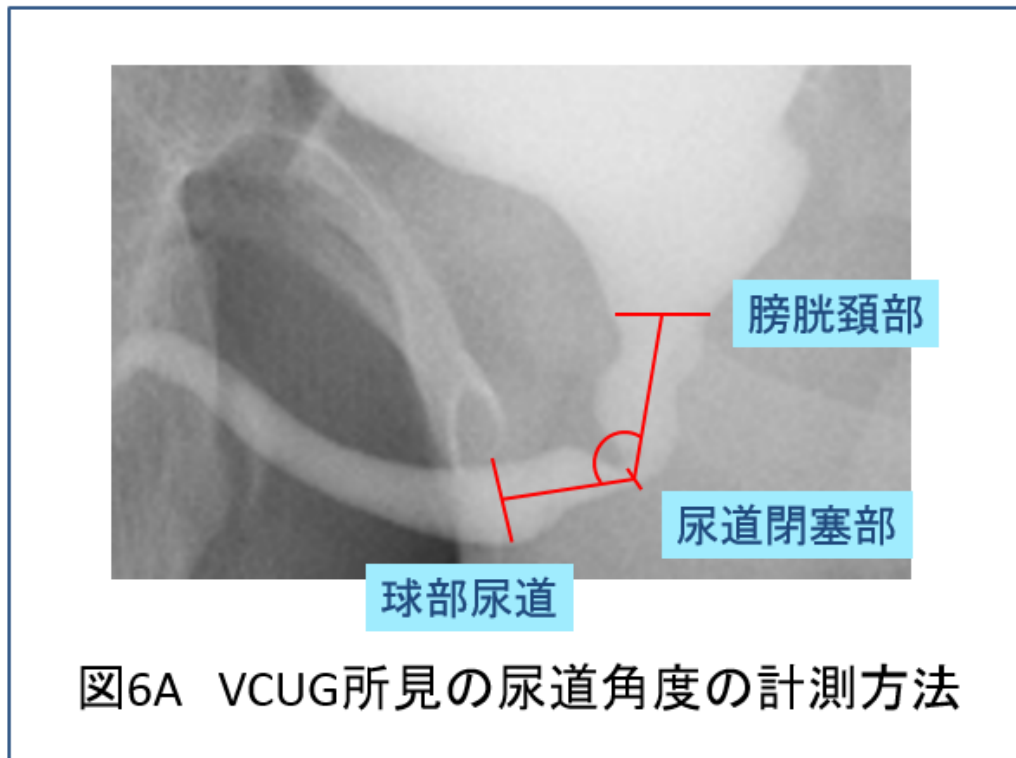
全身麻酔下膀胱尿道内視鏡検査で尿道所見は以下のように評価した。精丘からヒダ状の構造が 5 時、7 時方向に出現し、12 時で融合していれば、PUV type I と診断し、精丘との連続性がなく、精丘より遠位で全周性に狭窄があれば、PUV type III と診断した (図 5)¹²⁾。内視鏡検査は 8.0Fr.、8.5Fr.あるいは 11.5Fr.の硬性膀胱尿道鏡を使用し、PUV と診断した場合、鎌形 (sickle 型) の切開刀で尿道 12 時方向を切開した (電気メスを一切使わないことを原則とした)。PUV type I の場合、尿道 12 時方向を切開後に 5 時、7 時方向にヒダ状構造が残存する場合は、追加でこれらを切開した。



2-5. 検討内容

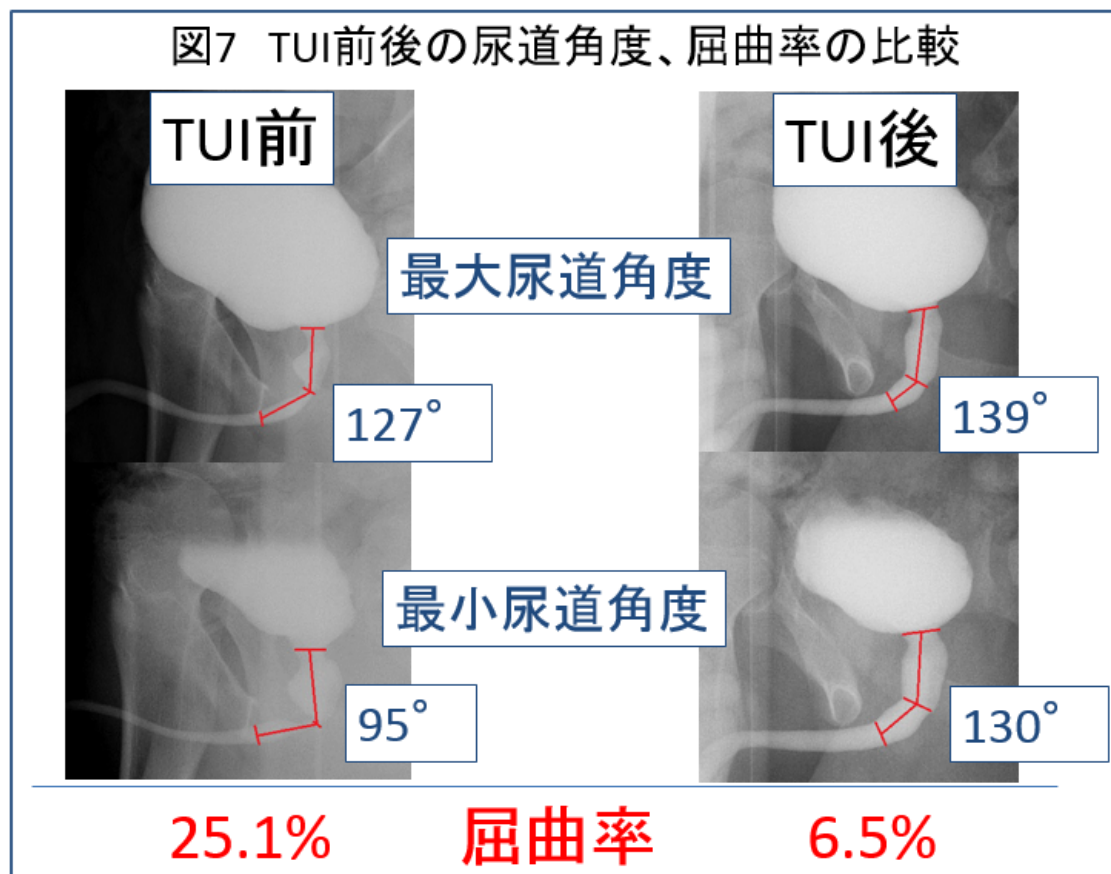
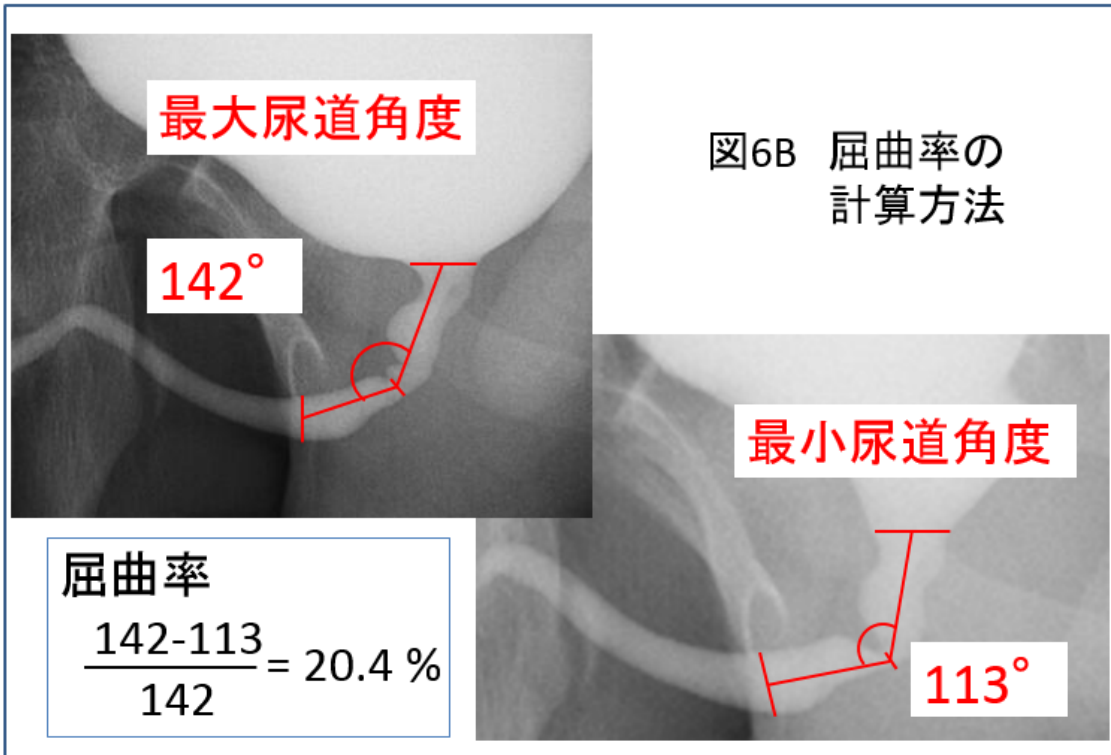
2-5-1. 尿道角度、屈曲の定量化

図 6A に示すように VCUG 排尿相で膀胱頸部、膜様部尿道の閉塞部位、尿道球部の生理的彎曲が最大の部位の 3 点を結んだ角度を尿道角度と定義した。



排尿中に最も尿道角度が小さくなる地点を最小尿道角度、排尿早期の屈曲出現前の尿道角度を最大尿道角度と定義した。最大尿道角度と最小尿道角度を比較するために、最大尿道角度と最小尿道角度の差を最大尿道角度で除した値を屈曲率と定義し、尿道の角度が変化した割合を測定した (図 6B)。図 7 のように TUI 前後で最小尿道角度と屈曲率を比較した。

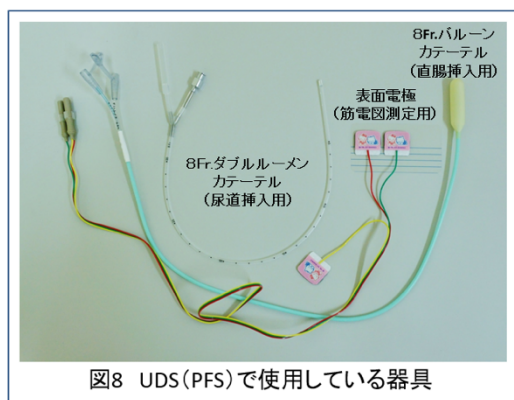
尿道角度測定の実現性については、当院の小児泌尿器科医 4 名に任意の 10 症例の尿道角度の測定を依頼し、尿道角度計測の検者間信頼性を検討した。級内相関係数と変動係数を測定した。



2-5-2. 排尿機能の客観的評価

排尿機能の客観的評価として尿水力学的検査（UDS）を行った。その中で具体的には、UFM と排尿時圧流量測定（PFS）を行った。

- ① PFS：MMS（Medical Measurement Systems）社製の Solar Urodynamic System を用いた。膀胱内圧（Pves）を測定するために、18-G（4.5-Fr.）の中心静脈栄養用のダブルルーメンカテーテル（図 8）を外尿道口から挿入して、膀胱内に先端がある状態で固定した。腹腔内圧（Pabd）を測定するために、直腸内圧測定用のバルーンカテーテルを肛門より逆行性に挿入し、固定した。尿道カテーテルを留置したまま、尿意があれば排尿するように指示し、測定を行った（図 9 に検査室の機器設定状況を示した）。排尿筋圧（Pdet）は Pves から Pabd を差し引いた（ $Pves - Pabd$ ）で算出した。PFS では最大尿流時の排尿筋圧（Pdet: cmH₂O）を測定した。PFS は長時間のカテーテル留置下の検査協力を必要とするため、男児 29 例のうち、PFS を完遂することができたのは 23 例であった。これらの症例において、TUI 前と TUI 後 3-4 カ月の変化を解析した。



② UFM：MMS社製のFlowmasterを用いて、外来で患児に水分を300ml以上摂取してもらい、十分に利尿を促した上で、同日に3回の連続した最大尿意排尿でのUFMをおこなった。残尿測定は原則排尿後5分以内にブラッダースキャン（BVI9400：ベラソンメディカル株式会社）を用いて行った。以下3項目のパラメータを評価した。

(1) 膀胱容量：UFMで測定された排尿量と残尿量の和を膀胱容量（ml）とした。年齢により膀胱容量は異なるため、測定された膀胱容量（ml）を年齢推定膀胱容量（ml）で除した値（%）で比較した。年齢推定膀胱容量はHamanoらが報告した日本人小児の公式を使用し、 $25 \times \{\text{年齢（年）} + 2\}$ mlで計算した¹³⁾。

(2) 残尿量：測定された残尿量（ml）を膀胱容量（ml）で除した値を残尿率（%）として評価した。

(3) 最大尿流率（Qmax）：尿流率の最大値（ml/s）で評価した。

3項目に1項目でも記載が不十分であった2例を除き、すべての項目が有効であった27例を評価対象とし、TUI前とTUI後3-4ヵ月の変化を解析した。

2-5-3. 臨床症状の評価

臨床症状の評価について、TUI 3ヵ月後と6ヵ月後で、DI、NEの改善率をInternational Children's Continence Society（ICCS）の基準で評価した^{14,15)}。complete response（CR）：完全消失、partial response（PR）：部分改善（50-99%の頻度の改善）、no response（NR）：改善なし（50%以下の頻度改善）、に分類し評価した。50%以上の頻度の改善を認めるCR、PRを有効とし、その割合を有効率とした。短期成績としてTUI 3ヵ月、6ヵ月での評価を行った。

2-5-4. 倫理的配慮

上記研究は自治医科大学倫理委員会の承諾を得た（臨 A15-246）。この研究に関しては、厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針に従い、当該臨床研究の目的を含む研究の実施について、インターネット、病院への掲示にて情報を公開した。

2-5-5. 統計学的解析

統計学的解析は paired Student's t-test を用いて両側有意水準 $p < 0.05$ を有意水準とした。

3. 結果

対象 29 例中、DI 症例は 22 例、NE 症例は 27 例（重複有）だった。PUV の内視鏡的形態については、PUV type I のみ認めた症例が 10 例、PUV type III のみ認めた症例が 9 例、PUV type I と type III を合併していた症例は 10 例だった。全ての症例で尿道の 12 時方向に病変を認め、内視鏡的に切開した。5 時、7 時方向のヒダの切開を追加した症例は 2 例、5 時方向のみのヒダの切開を追加した症例を 1 例認めた。

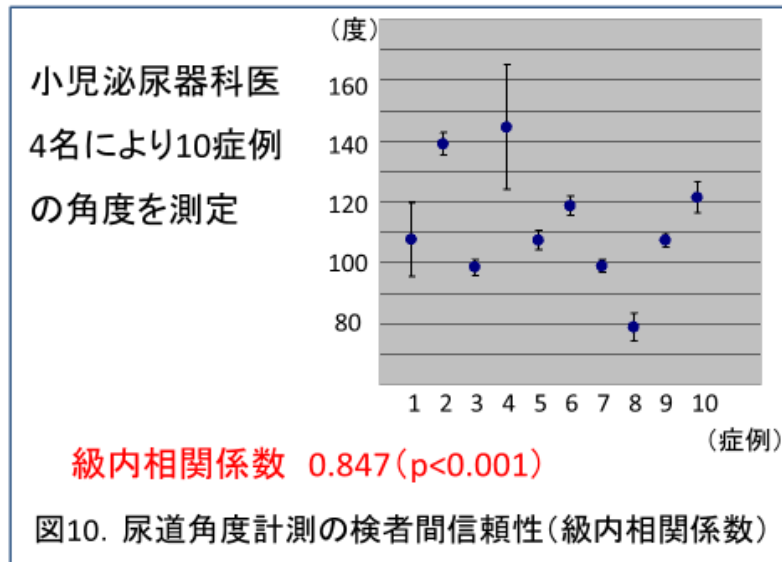
3-1. 尿道角度、屈曲の定量化

術前の最小尿道角度の平均は 112.7 ± 12.8 度、術後は 124.5 ± 13.7 度だった。術後で最小尿道角度は有意に増大し ($p < 0.001$)、切開により角度が鈍角となった。屈曲率は、術前の平均が $11.8 \pm 7.8\%$ 、術後は $4.1 \pm 2.9\%$ だった。有意に排尿中の尿道の屈曲が減弱した ($p < 0.001$)、つまり排尿中に尿道の角度の変化が緩徐となった（表 1）。

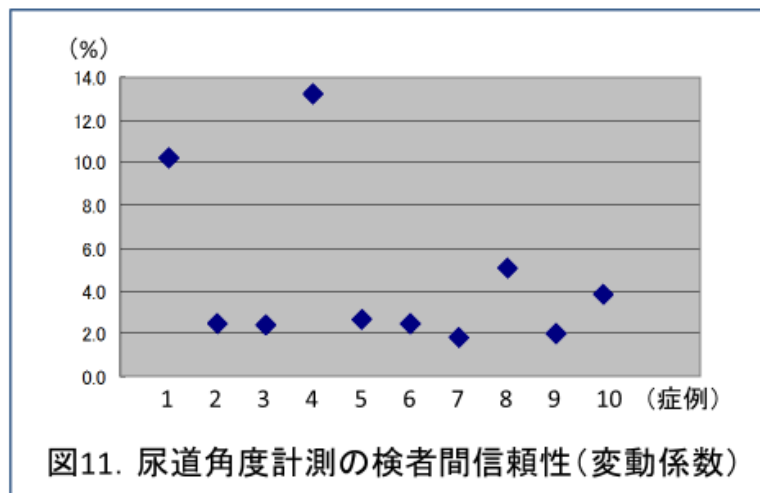
	TUI前	TUI3-4ヵ月後	P value
最小尿道角度 (度: n=29)	112.7 ± 12.8	124.5 ± 13.7	<0.001
屈曲率 (%: n=29)	11.8 ± 7.8	4.1 ± 2.9	<0.001

表1 尿道角度、屈曲率の結果

尿道角度計測の検者間信頼性を検討した。級内相関係数については図 10 に結果を示した。図中の点は 4 人の測定値の平均で、測定範囲を示した。症例により測定値にばらつきがあるものもあるが、級内相関係数は 0.847 と尿道角度測定に関して信頼性は良好であった。



変動係数については図 11 に示した。変動係数は多くの症例で 2%前後、高くても 10%程度と低値となり、測定値にばらつきはみられなかった。VCUG の画像を用いて測定した尿道角度が、客観的指標になりうることを確認できた。



3-2. 排尿状態の客観的評価

TUI 前後の UDS パラメータについては表 2 に示す。PFS で測定した最大尿流時の Pdet は TUI 後で有意に低下した ($p<0.001$)。TUI 後で排尿時に膀胱にかかる圧が低下した。UFM では膀胱容量と残尿量に関しては TUI 前後で変化はなかったが、 Q_{max} は TUI 後で有意に上昇した ($p<0.001$)。TUI により尿勢が改善したことを示した。

	TUI前	TUI3-4ヵ月後	P value
排尿筋圧 (Pdet) (cm H ₂ O: n=23)	50.3 ± 15.1	37.3 ± 9.8	<0.001
最大膀胱容量 / 年齢推定膀胱容量 (%: n=27)	70.4 ± 28.1	71.3 ± 23.8	0.840
残尿率 (%: n=27)	10.2 ± 8.6	11.6 ± 9.2	0.569
Q_{max} (mL/s: n=27)	20.5 ± 5.9	23.6 ± 5.8	<0.001

表2 UDSパラメータ結果

3-3. 臨床症状の評価

DI 症例 22 例、NE 症例 27 例（重複有）を対象とした。いずれの症例も TUI 前に、半年以上にわたり保存的治療を行ったが、治療効果は無効であった。DI、NE 症例に対する TUI の臨床成績を表 3 に示した。術後 3 ヶ月から臨床症状が改善し、術後 6 ヶ月では、DI 症例は 68%、NE 症例は 56%の症例で改善を認めた。

		TUI後3ヵ月	TUI後6ヵ月
昼間尿失禁 n=22	CR	6 / 22 (27%)	10 / 22 (45%)
	PR	5 / 22 (23%)	5 / 22 (23%)
	total	11 / 22 (50%)	15 / 22 (68%)
夜尿症 n=27	CR	2 / 27 (7%)	3 / 27 (11%)
	PR	5 / 27 (19%)	12 / 27 (44%)
	total	7 / 27 (26%)	15 / 27 (56%)

表3 TUIの臨床成績

4. 考察

4-1. DI、NE の難治例において発見される軽症後部尿道弁 (PUV) の診断の現状と問題点

先天性尿道閉塞性病変の歴史は古く、1919年に Young が Posterior urethral valve として報告したことから始まった¹⁶⁾。Young らは胎児、乳児の剖検所見をもとに、type I から III まで分類した。その後、Stephens により type IV が加えられ、4 つに分類された¹⁷⁾。type II は現在では過剰分類とされている。その後も Cobb's Collar (1968 年)、Moormann's ring (1972 年)、尿道リング (1989 年)、Congenital Obstructive Posterior Urethral Membrane (COPUM : 1992 年) など、様々な名称で表現されてきた^{18,19,20)21)}。この中でも COPUM という名称と疾患概念は、われわれの本研究の開始にあたり、非常に大きな示唆を与えるものであった。これらの軽症の先天性後部尿道閉塞性病変は、弁ではなく中央に孔を有する隔壁であるとする概念である。

PUV の画像診断だけでなく、内視鏡的診断についても検査法、評価法の標準化がまだなされていないことは問題である²²⁾。de Jong らは PUV の内視鏡診断の一致率を 25 名の小児泌尿器科医に対し、17 個の病変について調査している。すべての小児泌尿器科医の答えが一致した箇所は 1 ヶ所のみであり、5 ヶ所で 50-75% の一致にとどまっている²³⁾。この報告のように小児泌尿器科医の中でも、内視鏡的診断が分かれる症例も多く、VCUG における尿道評価の標準化が進むことに呼応して、今後、内視鏡による先天性尿道閉塞性病変の診断基準が洗練され標準化されることが期待される。

我々は、上記の様々な名称を冠された病変は基本的に同一の所見を示しており、すべて PUV type I、type III、もしくは type I と type III の合併例のいずれ

かであることを 2016 年に報告した¹²⁾。また、PUV には重症例から軽症例まで広いスペクトラムが存在することが明らかになってきた現在、長い間汎用されてきた後部尿道“弁”という名称は、先天性尿道閉塞性病変の普遍的な名称ではないことにも言及した¹²⁾。我々は、軽症 PUV の基本形態は“弁”ではないと考えている。

4-2. 軽症 PUV の画像診断における尿道ダイナミズムについて

4-2-1. VCUG での尿道所見について

我々は、軽症 PUV 症例の VCUG 排尿相で、尿道の拡張は軽微ながら、尿道が屈曲することに着目し、VCUG 排尿相を定量化、数値化することで、VCUG の標準化を試みた。

以前から VCUG で排尿時の尿道の形態評価は行われてきたが、それは主観的な評価であり、客観性には乏しいものであった。Kort らは 2 名の小児放射線科医と 2 名の小児泌尿器科医の合計 4 名の医師による VCUG 所見の検者間一致を検討している²⁴⁾。VCUG の尿道閉塞所見の検者間一致の κ 係数の中央値は 0.33 で、再現性に乏しかったと報告している。Kort らの報告には VCUG の方法について詳細な記載はないが、VCUG 排尿相で尿道病変は非連続的な数枚程度の撮影で評価されていることが多い。その場合、軽症 PUV にみられるような、微小な尿道の形態変化を見逃す可能性があり、客観的な評価は困難である。今回われわれは、45° 斜位の秒間 1 枚の連続撮影で VCUG 排尿相を撮影し、尿道を dynamic に評価した。この方法により非連続的な数枚の撮影では評価不可能な、尿道角度の変化を描出できた。器質的な尿道閉塞病変なのか、あるいは一時的な尿道括約筋の収縮なのかなど、一枚の画像で読影が困難な尿道の所見も、連続撮影で角度を測定することで判別が可能となり、診断の精度が向上した。連続撮影

に伴う被爆線量の増加の問題に対しては、1回の連続撮影のシリーズで撮影枚数の上限を20枚とし、flat panel detector (FPD) を用いて、空間解像力を下げ、透視の線量を抑えるように工夫することで対応した。

PUVのVCUGでの定量的評価方法として、Baniらは後部尿道と前部尿道の尿道口径の比をTUI前後で比較した。PUV症例の後部尿道/前部尿道口径比は、正常小児の3.3倍であり、TUIにより比が改善したと報告している^{7,8)}。軽度の後部尿道弁症例においては後部尿道の拡張が軽度のものがあるため、今回我々は尿道のダイナミズムという考えを取り入れて評価することを重視し、尿道角度を測定し、尿道が屈曲する現象に対して、屈曲率という新しい概念を導入することで、VCUGでの尿道像の数値化をBaniとは別の手法で試みた。

4-2-2. 尿道屈曲の発生機序について（小児尿道の成長に伴う変化）

尿道屈曲の発生機序に関して、Hoebekerらは尿道口径が不均衡であることにより、容量依存性に下部尿路の閉塞、そして屈曲が出現したと報告している²⁵⁾。内視鏡所見で最初は器質的な閉塞は認めなかったが、最大膀胱容量時に尿道の12時方向が垂れ下がって、尿道が屈曲してくる様子が確認でき、その屈曲により閉塞が出現したと報告している。後部尿道と膜様部尿道の尿道口径に差があり、排尿中に徐々に後部尿道が拡張する。それに伴い、徐々に屈曲が出現し、容量依存性に尿道が閉塞していくことが機序としてあげられている。この現象は腎盂尿管移行部狭窄で閉塞が起こる機序と類似している。我々は、病変による尿道の前壁12時方向の硬化性変化により、硬い前壁と柔らかい後壁のアンバランスが生じ、尿流率の増大に従って物理的に屈曲が増強するのではないかと推察している。

4-3. 軽症 PUV に対する最も効果的な術式について

以前より TUI の切開方法に関して、学会ガイドライン、既知の報告など多数の意見がある。切開で用いるデバイスは電気メスを用いた切除鏡 (resectoscope)、電気メスを用いる切開 (hot 切開)、あるいは電気メスではなく鎌形切開刀を用いる切開 (cold 切開) のいずれかが選択されている^{22,29,30}。尿道の切開部位に関しては尿道 5 時、7 時あるいは 12 時の切開が報告されている^{31,32}。de Jong らは 12 時方向を TUI すべきと報告している³¹。PUV 症例に TUI を行うことで最小尿道角度がより鈍角となり、屈曲率は減少した。この新しい概念を用いることで、VCUG 画像上でも尿道 12 方向の TUI の有効性が示された。

小児の UDS に関して、特に PFS は尿道にカテーテル挿入を行う手技が必要であり、小児に対しては侵襲的検査であると報告されている^{14,15}。故に、本人が検査に同意し、協力してもらうことが必須である。本人の拒否や、指示に適切な対応ができないことで、検査は困難を極めることもある。検査当日に中止、延期を決定する場合もある。しかしながら、術前後の排尿状態を客観的に評価するためには必要不可欠な検査であり、我々は一貫して、PFS での評価を行ってきた。その結果、尿道 12 時方向の TUI により、排尿筋圧が有意に低下していることから、尿道の閉塞が解除されていることについて証明することができた。

4-4. TUI による臨床症状改善報告の比較

軽症 PUV に対する TUI 治療の成績は短期効果が多く報告されている。Schober らは平均 follow 期間 25 ヶ月で、TUI は DI 症例に 73%、NE 症例には 38% の効果があったと報告している²。我々の報告でも 6 ヶ月の経過観察期間で DI は 7 割程度、NE も 6 割程度で治療効果がみられ、治療効果は良好と考えられる。

4-5. 尿道の閉塞が解除されると何故尿失禁が消失するか

尿失禁症例は尿道閉塞性病変により過活動膀胱（OAB）症状を呈し尿失禁していると考えられ、尿道閉塞性病変をもつ小児に対して閉塞解除を行うことで OAB 症状が改善したと報告されている³¹⁾。Seppo らは PUV を有する乳児 25 例を検討し、VUR の有無を問わず、UDS での最大排尿筋圧が高圧であり、TUI の 1 年後に最大排尿筋圧が有意に低下し、膀胱容量が増大したと報告している³³⁾。DI、NE の幼児、学童期の症例では、PUV を切開することにより最大排尿筋圧が有意に低下したと Nakamura らは報告している³⁴⁾。本研究においても、TUI により臨床症状、UDS parameter は有意に改善し、排尿筋圧の低下は、尿道屈曲の軽減によりもたらされている可能性が示唆された。この現象を理解するためには、尿道求心性神経活動と排尿反射の関係を示している基礎研究の一部を参照することが重要である。尿道が伸展されることによる易刺激性が亢進するとその刺激が求心性神経を介して蓄尿症状、尿意切迫感（urgency）を発生させることはラットやネコの実験で報告されている^{35,36)}。尿道の屈曲や拡張により尿道が伸展されることが原因となり蓄尿症状（尿意切迫感、切迫性尿失禁）が出現する。このことが、PUV により DI、NE が難治性になる理由であると考えられる。尿道 12 時方向の TUI は尿道屈曲および壁の伸展を軽減し、それにより OAB 症状の改善をもたらしたものと推察する。

4-6. 本研究の限界 (limitation)

本研究の limitation としては 2 点挙げられる、一つ目は後方視的研究であり、正常小児の normal control がないことである。Control 群も検証することで、PUV の診断に尿道角度、屈曲率という新しい概念がより有用となることが考えられる。本研究は従来から行われてきた治療方法を標準化したものである。二つ目は今回の研究では VCUG での尿道形態を尿道角度として客観的に評価することを目的として行い、術前後で尿道形態の変化が起きていることを報告した。しかしながら、その改善の程度と臨床症状の改善との相関性の証明までは行うことができなかったことである。症例数の増加も含め、今後の検討課題である。

おわりに

(1) 後部尿道弁症例において、排尿時秒間 1 枚連続撮影で VCUG を行ったところ、病変部位を支点として尿道が屈曲する所見がみられた。

(2) VCUG における排尿中の尿道形態を最小尿道角度、屈曲率という新しい概念をもとに数値化した。尿道 12 方向をメインに内視鏡的切開 (TUI) を行ったところ、最小尿道角度がより鈍角になり、屈曲率も低下した。TUI による排尿中の尿道屈曲所見の改善を定量的に評価できた。

(3) TUI を行うことで DI、NE の臨床症状は改善し、UDS パラメータ (PFS における Pdet、ならびに UFM における Qmax) も改善した。これは、尿道屈曲の改善による尿路閉塞の改善が、軽症 PUV の臨床症状が TUI によって改善するメカニズムである可能性を示している。

この研究は、軽症後部尿道弁の病態を解明する上で、一つの知見となるものである。

文献

[1] Hendren WH: Posterior urethral valves in boys. A broad clinical spectrum. *J Urol* 106:298-307, 1971

[2] Schober JM, Dulabon LM and Woodhouse CR: Outcome of valve ablation in late-presenting posterior urethral valves. *BJU int* 94: 616-619, 2004

[3] Pieretti RV: The mild end of the clinical spectrum of posterior urethral valves. *J Pediatr Surg* 28:701-704; discussion 704-706, 1993

[4] Yohannes P, Hanna M: Current trends in the management of posterior urethral valves in the pediatric population. *Urology* 60:947-953, 2002

[5] Bomalaski MD, Anema JG, Coplen DE, Koo HP, Rozanski T, Bloom DA: Delayed presentation of posterior urethral valves: a not so benign condition. *J Urol* 162:2130-2132, 1999

[6] Kihara T, Nakai H, Mori K, Sato R, Kitahara S, Yasuda K: Variety of congenital urethral lesions in boys with lower urinary tract symptoms and the results of endoscopic treatment. *Int J Urol* 15: 234, 2008

[7] Bani Hani O, Prelog K, Smith GH: A method to assess posterior urethral valve ablation. *J Urol* 176:303-305, 2006

- [8] Gupta RK, Shah HS, Jadhav V, Gupta A, Prakash A, Sanghvi B, Parelkar SV: Urethral ratio on voiding cystourethrogram: a comparative method to assess success of posterior urethral valve ablation. *J Pediatr Urol* 6:32-36, 2010
- [9] 日本小児栄養消化器肝臓学会, 日本小児消化管機能研究会. 小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン. 診断と治療社, 2013
- [10] 日本夜尿症学会. 夜尿症診療ガイドライン. 診断と治療社, 2016
- [11] Hyuga T, Nakamura S, Kawai S, Nakai H: Evaluation of the effectiveness of a short-term treatment and repeat treatment of nocturnal enuresis using an enuresis alarm. *Urology* 105:153-156, 2017
- [12] Nakamura S, Hyuga T, Kawai S, Kubo T, Nakai H: The endoscopic morphological features of congenital posterior urethral obstructions in boys with refractory daytime urinary incontinence and nocturnal enuresis. *Eur J Pediatr Surg* 26(4):368-75, 2016
- [13] Hamano S, Yamanishi T, Igarashi T, Murakami S, Ito H: Evaluation of functional bladder capacity in Japanese children. *Int J Urol* 6(5): 226-228, 1999

[14] Neveus T, von Gontard A, Hoebeke P, Hjalmas K, Bauer S, Bower W, Jorgensen TM, Rittig S, Walle JV, Yeung CK, Djurhuus JC.: The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol* 176(1):314-324, 2006

[15] Austin PF, Bauer SB, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebeke P, Rittig S, Vande Walle J, von Gontard A, Wright A, Yang SS, Neveus T: The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: update report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol* 191(6):1863-1865, 2014

[16] Young H, Frontz W, Baldwin J: Congenital obstruction of the posterior urethra. *J Urol* 3: 289-355, 1919

[17] Stephens DF, Smith ED, Hutson JM: *Congenital anomalies of the kidney, urinary, and genital tracts. 2nd ed. London: Isis Medical Media Ltd; 91-112, 1996*

[18] Cobb BG, Wolf JA Jr, Ansell JS. Congenital stricture of the proximal urethral bulb. *J Urol*; 99(5):629-631, 1968

[19] Moormann JG. Congenital bulbar urethral stenosis as a cause of diseases of the urogenital junction [in German]. *Urologe A*; 11(3):157-160, 1972

[20] 森 義則、松井孝之、荻野敏弘、細川尚三、辻本幸夫、井原英有、寺川知良、島 博基、島田憲次、有間正明、生駒文彦。小児先天性尿道狭窄（尿道リング）の治療 男児の先天性球部尿道狭窄に対する直視下尿道切開。 *日泌尿会誌* 80 巻 5 号 : 704-710、1989

[21] Dewan PA, Keenan RJ, Morris LL, Le Quesne GW. Congenital urethral obstruction: Cobb's collar or prolapsed congenital obstructive posterior urethral membrane (COPUM). *Br J Urol*; 73(1):91-95, 1994

[22] Sarhan O, El-Ghoneimi A, Hafez A, Dawaba M, Ghali A, Ibrahiem el-H: Surgical complications of posterior urethral valve ablation: 20 years experience. *J Pediatr Surg* 45:2222-2226, 2010

[23] De Jong TP, Radmayr C, Dik P, Chrzan R, Klijin AJ, de Kort L: Posterior urethral valves: search for a diagnostic reference standard. *Urology* 72: 1022-1025, 2008

[24] De Kort LM, Uiterwaal CS, Beek EJ, Jan Nievelstein RA, Klijin AJ, de jong TP: Reliability of voiding cystourethrography to detect urethral obstruction in boys. *Urology* 63: 967-971, 2004

[25] Hoebeke PB, Van Laecke E, Raes A, Vande Walle J, Oosterlinck W: Membrano-bulbo-urethral junction stenosis. Posterior urethra obstruction

due to extreme caliber disproportion in the male urethra. *Eur Urol* 32:480-484, 1997

[26] Mahony DT: Studies of enuresis. I. Incidence of obstructive lesions and pathophysiology of enuresis. *J Urol* 106:951-958, 1971

[27] Oelrich TM: The urethral sphincter muscle in the male. *Am J Anat* 158:229-246, 1980

[28] Lu YC, Dewan PA: Congenital urethral obstruction: the video-endoscopic perspective. *BJU Int* 98:953-959, 2006

[29] Barber T, Al-Omar O, McLorie GA: Cold knife valvulotomy for posterior urethral valves using novel optical urethrotome. *Urology* 73:1012-1015, 2009

[30] Babu R, Kumar R: Early outcome following diathermy versus cold knife ablation of posterior urethral valves. *J Pediatr Urol* 9:7-10, 2013

[31] de Jong TP, Kuijper CF, Chrzan R, Dik P, Klijin AJ, Vijverberg MA: Efficacy and safety of urethral de-obstruction in boys with overactive bladder complaints. *J Pediatr Urol* 9:1072-1076, 2013

[32] Radmayr C, Bogaert HS, Dogan HS, Kocvara R, Nijman JM, Stein R, Tegul S: European Association of Urology individual guidelines, Paediatric

Urology.

<https://uroweb.org/guideline/paediatric-urology/>

[33] Taskinen S, Heikkila J and Rintala R: Posterior urethral valves: primary voiding pressures and kidney function in infants. *J Urol* 182: 699-702, 2009

[34] Nakamura S, Kawai S, Kubo T, Kihara T, Mori K, Nakai H: Transurethral incision of congenital obstructive lesions in the posterior urethra in boys and its effect on urinary incontinence and urodynamic study. *BJU Int* 107:1304-1311, 2011

[35] Barrington FJF. The component reflexes of micturition in the cat, Parts I and II. *Brain* 54: 177-188, 1931

[36] Jung SY, Fraser MO, Ozawa H, Yokoyama O, Yoshiyama M, De Groat WC, Chancellor MB: Urethral afferent nerve activity affects the micturition reflex; implication for the relationship between stress incontinence and detrusor instability. *J Urol* 162:204-212, 1999