

論文内容の要旨

Validity of a disposable catheter to drain urine overnight in neurogenic bladder
(神経因性膀胱における夜間膀胱内ディスポーザブルカテーテル留置・排泄の有効性)
(古川ひろみ, 石川健, 土屋繁国, 西見早映子, 佐々木慎, 小野寺千夏, 高田彰, 小山耕太郎,
千田勝一)
(Pediatrics International 2019年2月掲載)

I. 研究目的

二分脊椎症に起因する神経因性膀胱は、昼間の清潔間欠導尿で管理されるが、残尿増加や夜間の膀胱過伸展・高圧膀胱で尿路感染症・膀胱機能・腎機能の増悪がある場合、夜間膀胱内カテーテル留置・排泄 (overnight catheter drainage : OCD) が導入される。成人 OCD 用間欠式バルーンカテーテルはあるが乳幼児用はなく、体動が激しい乳幼児ではバルーンによる尿道損傷も危惧され、バルーンのないディスポーザブルシリコンカテーテル (disposable silicone no-balloon : DSnb カテーテル) を用い、体外側末端をオムツに開放する OCD を発案した。しかし、オムツ内の便・膣分泌物等による逆行性感染が懸念された。

本研究では、乳幼児 OCD 用 DSnb カテーテル遠位端への逆止弁装着が、膀胱内圧・残尿量の低減に影響せず、逆行性感染を低減するとの仮説を立て、これを検証した。

II. 研究対象ならび方法

***in vitro* 実験:**

逆止弁装着が膀胱内圧低減の妨げとならないか、逆流防止に有効かを、*in vivo* 実験前に食用ブタ摘出膀胱を用いて検討した。

実験準備: 摘出膀胱の右尿管に膀胱内圧測定用ダブルルーメンカテーテル (ウロダイナミックカテーテル, コロプラスト社, 東京, 以下: 尿管カテーテル) を、尿道に DSnb カテーテル (サフィードネラトンカテーテル テーパーアダプター付, テルモ社, 東京) を挿入し、左尿管は結紮した。尿管カテーテルに尿流動態検査装置 (Solar Silver, Medical Measurement System 社, エンスヘーデ) を接続した。DSnb カテーテルを鉗子で閉塞し、膀胱内圧が生理的最大圧 (20 cmH₂O) になるまで尿管カテーテルから生理食塩水を注入し実験前状態とした。

実験①: 実験前状態から DSnb カテーテルの閉塞を解除し、膀胱内から生理食塩水を流出させ、生理的最小圧 (5cmH₂O) に達する時間と膀胱内圧を記録した。

実験②: 実験①終了後、再び実験前状態とし DSnb カテーテル先端を着色生理食塩水に浸け、シリンジを尿管カテーテル注入口に装着した。DSnb カテーテルの閉塞を解除し、シリンジで膀胱内へ 10cmH₂O の陰圧をかけ、DSnb カテーテルへの着色生理食塩水の逆流を観察した。

実験①・②を、逆止弁 (カワスミ逆止弁, 川澄化学工業, 東京) 装着と非装着で行った。

*in vivo*実験:

乳児と同等の膀胱容量を持つウサギで、逆止弁装着が細菌叢発生を低減するか、残尿増加を来さないかを検証した。

体重 3.5kg 前後の日本白色ウサギ (オス) に、塩酸キシラジンと塩酸ケタミンの筋注で鎮静・鎮痛し、無菌的に尿道から DSnb カテーテルを挿入し陰茎部にテープで固定した。DSnb カテーテルからシリンジで尿を吸引し膀胱を空にし、尿を細菌培養に提出した。ウサギにオムツを履かせ、DSnb カテーテル遠位端をオムツに開放し、飼育ゲージに戻した。OCD10 時間後に、DSnb カテーテルからシリンジで尿を吸引し残尿量測定し、尿を細菌培養に提出した。オムツは便を除き重量を測定し尿量を算出した。本実験をウサギ 1 羽に対し 1 週間の間隔を空け、無作為順で、逆止弁装着・非装着の交差実験を行った。

統計解析

逆止弁装着と非装着の比較に、*in vitro* 実験では Mann-Whitney U 検定を、*in vivo* 実験の細菌叢発生 (菌量増加、または新細菌種 10^3 CFU/ml 以上) では Fisher's exact 検定を、排尿量・残尿量では Wilcoxon signed-rank 検定を用いた。データは中央値 (範囲) で示し、 $P < 0.05$ を有意とした。

III. 研究結果

in vitro 実験:

実験①: 膀胱内圧 $5\text{cmH}_2\text{O}$ への到達時間は、逆止弁装着群 ($n=6$) で 368.2 (88-1085) 秒、非装着群 ($n=6$) で 344.7 (28-840) 秒で、差は無かった ($p = 0.67$)。

実験②: シリンジの陰圧負荷で非装着群で逆流が観察されたが、装着群では観察されなかった。

in vivo 実験:

ウサギ ($n=8$) の逆止弁装着と非装着の交差実験で、OCD10 時間後の細菌叢発生は、それぞれ 5 例で差はなかった。OCD10 時間の尿量は、逆止弁装着で 48.8 (10-150) mL、非装着で 48.8 (30-80) mL で差はなく、逆止弁装着の残尿 17.1 (0-75) mL は、非装着の残尿 1.2 (0-5) mL に比し多い傾向 ($P=0.055$) であった。

IV. 結 語

in vitro 実験で、DSnb カテーテルへの逆止弁装着は、膀胱内への逆流を防止し、膀胱内低圧化に影響しなかった。しかし、*in vivo* 実験で、OCD10 時間後の細菌叢発生に逆止弁装着・非装着で差はなく、むしろ装着時の残尿は多い傾向であった。OCD における DSnb カテーテルへの逆止弁装着の優位性を確認できず残尿増加が懸念された。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 阿部 貴弥

(泌尿器科学講座)

副査 教授 滝川 康裕

(内科学講座 消化器内科肝臓分野)

副査 教授 旭 浩一

(内科学講座 腎・高血圧内科分野)

二分脊椎症に起因する神経因性膀胱に対し、夜間膀胱内カテーテル留置 (overnight catheter drainage : OCD) が導入される。しかし乳幼児用の OCD カテーテルは存在せず、バルーンカテーテルの留置は就寝時体動による尿道損傷の危険性も伴うことから、申請者らはバルーンのないディスポーザブルシリコンカテーテル (disposable silicone no-balloon : DSnb カテーテル) を用い、対外側末端をオムツに開放する OCD を発案したが逆行性感染が懸念されていた。そのため、乳幼児 OCD 用 DSnb カテーテル遠位端への逆止弁装着が非装着に比し、膀胱内圧や残尿量の低減に影響することなく、逆行性感染を低減するとの仮説を立て、ブタ摘出膀胱を用いた *in vitro* 実験、ウサギを用いた *in vivo* 実験を行い検証した。その結果、*in vitro* 実験で逆止弁装着は膀胱内圧の低減に影響を与えず、*in vivo* 実験で逆止弁装着・非装着で 10 時間の OCD 後の細菌増殖と尿量に差はなかったが、残尿量は逆止弁装着群でむしろ多い傾向にあった。以上の結果より DSnb カテーテルへの逆止弁装着には非装着に対する優位性を確認できず、残尿量増加に伴う感染リスク、長期的な膀胱機能への影響が懸念された。

DSnb カテーテルへの逆止弁装着の是非は、臨床応用上これまで未解決の課題であり、本論文は、神経因性膀胱の乳幼児の膀胱機能の悪化を防ぐ導尿法の検討のために有益な新たな知見を示した研究といえる。以上のことから、学位に値する論文である。

試験・試問の結果の要旨

OCD の標準的な方法や病態モデル動物の詳細、膀胱内圧測定の方法、カテーテル関連尿路感染症の病因などについて試問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると考えられる。

参考論文

- 1) 持続血液透析濾過で改善した重症血球貪食性リンパ球組織球症の小児例 (小野ひろみ, 他 6 名と共著). 日本小児腎臓病学会雑誌 23 巻, 2 号 (2010).
- 2) 排尿障害を合併し急性尿閉をきたしたダウン症候群の 2 例 (古川ひろみ, 他 7 名と共著). 日本小児腎臓病学会雑誌 28 巻, 2 号 (2015).