糖尿病性神経因性膀胱に対する Ganglioside の効果について

大阪市立北市民病院泌尿器科（医長：森川洋二）
田中 重人，森川 洋二
大阪市立大学医学部泌尿器科学教室（主任：前川正信教授）
安 本 亮 二

THE EFFECT OF GANGLIOSIDE ON DIABETIC NEUROGENIC BLADDER

Shigeto Tanaka and Yoji Morikawa
From the Department of Urology, Osaka Municipal Kita Citizen's Hospital
Ryoji Yasumoto
From the Department of Urology, School of Medicine, Osaka City University

The effect of ganglioside was studied in 6 diabetic patients with neurogenic bladder. Ganglioside is glicosphingolipids which seems to be involved in the processes of nerve growth, regeneration and tissue reinnervation. The treatment consisted in the daily intramuscular administration of 20 mg ganglioside. Clinical symptoms, vibration sensation and urodynamic studies were recorded at the beginning and 4 weeks later. The clinical responses assessed by subjective complaints and vibration sensation were effective, but no statistically significant difference in urodynamic studies was obtained. Side effects were not observed. In conclusion, ganglioside treatment seems to have a positive effect on diabetic neurogenic bladder.

(Acta Urol. Jpn. **36**: 661-666, 1990)

Key words: Diabetic neurogenic bladder, Ganglioside

緒 言

糖尿病性神経障害はアキレス腱反射の消失，下肢振動覚の短縮などを指標とした判定では比較的高頻度に見られる合併症である．また，糖尿病性神経因性膀胱は糖尿病の臨床像の一つで，インスリン依存型糖尿病で43～87%，インスリン非依存型糖尿病で平均25%と比較的多く認められ[1]，尿路感染の最大の原因となり，腎症進展にも大きく関与する．また近年，病理組織学的に自律神経線維，あるいは自律神経節の変化などが解明されてきており，Master[2] によればさらに末梢側の膀胱壁内の細い神経軸索や壁内神経節も病理組織学的に変化しているという．

Ganglioside は神経細胞膜を構成する糖脂質の一種で神経細胞の再生，分化，新生に関与しているといわれている．動物実験では ganglioside 投与によって神経軸索の成長，変性の防止，再生やシナプス結合の回復促進効果が認められている[3,4]．臨床的にはアルコール性多発性神経炎，糖尿病性神経障害に投与し，有意の改善効果が報告されており[5]，イタリア（フィデア）ではすでに市販されている薬剤である．この事実をふまえて今回われわれは糖尿病性神経因性膀胱を有する患者の治療に ganglioside（E-0704，エーザイ）を投与し，その有効性について検討した．

対象および方法

対象は64～80歳の当院入院中の糖尿病性神経因性膀胱を有する糖尿病患者6名で男子2名，女子4名，平均年齢72.3歳，平均罹病期間13.7年，ganglioside 投与前後での HbAlC はそれぞれ 7.4±1.8%，7.9±2.0%である．治療の内訳はインスリン治療2名，経口剤治療3名，食事療法のみ1名で，十分な観察期間でコントロール状態が安定しているものを対象とした（Table 1）．患者の了解を得た後，ganglioside 20 mg を連日4週間臀部に筋注した．投与前後で自覚症状，振動覚，膀胱内圧測定（cystometry），尿流測定（uroflowmetry）について比較検討した．その間，食事量，運動量は同一とし，インスリン量，経口剤の投

Table 1. Monitoring of diabetes control

Case	Sex	Age	Duration of diabetes(yrs.)	HbA_1C(%)		Therapy
				Start	End	
1	M	80	15	7.0	8.2	Diet
2	F	72	13	6.5	6.2	Sulfonylurea
3	M	75	10	5.5	5.3	Insulin
4	F	75	18	6.6	7.4	Sulfonylurea
5	F	64	14	10.5	10.8	Sulfonylurea
6	F	68	12	8.5	9.4	Insulin
Mean ±S.D.		72.3±5.2	13.7±2.5	7.4±1.8	7.9±2.0	

与量も原則として同一とした.

測定項目は自覚症状に関しては，自発痛（上肢，下肢，関節，腰部），知覚障害（しびれ，知覚鈍麻，冷感，熱感，皮膚掻痒感），筋力低下症状，自律神経症状（立ちくらみ，めまい，発汗異常，下痢，便秘，性欲減退，インポテンツ），排尿状態（遷延性排尿，再延性排尿，放尿力減退，努力性排尿，残尿感）とし，ganglioside 投与前と投与4週間後を比較した．また，末梢神経状態として，振動感覚測定装置（TM-31A, Medec International）を用いて振動覚閾値を測定した．左右の撓骨茎状突起部および脛骨内果部を測定部位として，測定開始時本機器による振動(40～60 μm）を被験者に感知経験させ，つぎに振動振幅を 0 μm より 1 μm ずつ 150 μm まで増幅し初めて振動を感ずる強さを振動覚閾値とした.結果は3回測定の平均値で求めた．振動覚測定時の温度条件は治療前後でできるだけ一定に保ち，影響が出ないようにこころがけた.

排尿回数は ganglioside 投与前の3日間，投与4週間後の3日間を計測し，昼間，夜間に分けて調べた.

排尿動態は Janus system model 1106 Urolab (Life-Tech, Inc.) を使用し，膀胱内圧測定，尿流測定について調べた．膀胱内圧測定では注入時膀胱内圧 (filling pressure)，最小尿意 (first sensation of fullness)，最大尿意 (sensation of severe urgency)，最大膀胱内圧 (maximum voluntary pressure) について，尿流測定では，排尿量 (voided volume)，残尿量 (residual volume) 最大尿流率 (peak flow)，平均尿流率 (mean flow)，排尿時間 (flow time)，最大尿流到達時間 (time to peak flow) について計測した.

なお，ganglioside 投与前後で末梢血液像，肝機能，腎機能検査を行い，安全性のチェックを行った.

結　　果

Ganglioside 投与前後で HbA1C は有意な変化はなく，糖尿病のコントロールが良好であることを示す.

自覚症状に関しては Table 2 に示すごとく ganglioside 投与後，上肢，下肢の自発痛，性欲減退，インポテンツ以外の項目は明らかに改善した．知覚障害ではしびれ，知覚鈍麻，冷感の改善が著しく，筋力に関しては，しゃがみ立ち因難が全例に認められたが，5例に軽度以上の改善効果が認められた．自律神経症状に関しては，立ちくらみ，めまい，便秘症状の改善が著明であった．インポテンツの改善は認められなかったが，75歳，80歳と高年齢であるためと考えられる.

排尿状態に関しては全例，排尿状態の異常を訴えていたが，ganglioside 投与により遷延性排尿，再延性排尿の改善が著しかった．努力性排尿，残尿感の改善率は50%で，放尿力減退の改善率は33.3%のみに認められた (Table 3)．しかし，症状の完全な消失はどの症例においても認められなかった.

振動覚に関しては，振動覚閾値は左右の撓骨茎状突起部および脛骨内果部においてすべて改善傾向が認められたが，Sudent-t-test において有意差が認められたのは右撓骨茎状突起部においてのみであった (Table 4).

排尿回数は昼間，夜間とも投与前後で排尿回数は減少しており改善傾向を示した．Generalized-Wilcoxon-test で，夜間排尿回数において統計学的有意差 ($p<0.05$) が認められた (Table 5).

膀胱機能の変化は膀胱内圧測定において，注入時膀胱内圧は上昇傾向にあり，最小尿意は減少傾向，最大尿意は上昇傾向，最大膀胱内圧は上昇傾向が認められたが，統計学的有意差は認められなかった．尿流測定において，排尿量の増加，残尿量の減少が認められた．最大尿流率および平均尿流率は増加した．排尿時

Table 2. Subjective complaints

	Item	No. of improved/No. of patient	Ratio(%)
Pain	Upper extremities	0 / 3	0
	Lower extremities	0 / 4	0
	Arthralgia	1 / 5	25.0
	Lumbago	2 / 5	40.0
Paresthesia	Numbness	5 / 6	83.3
	Hypesthesia	6 / 6	100.0
	Cold feeling	6 / 6	100.0
	Hot feeling	2 / 6	33.3
	Itching	4 / 6	66.6
Muscle strength	Weakness	2 / 6	33.3
	Difficulty in rising	5 / 6	83.3
Autonomic nerve disturbance	Orthostatic fainting	4 / 5	80.0
	Dizziness	6 / 6	100.0
	Sweating abnormality	3 / 5	60.0
	Diarrhea	2 / 4	50.0
	Constipation	3 / 4	75.0
	Sexual failing	0 / 2	0
	Impotence	0 / 2	0
Overall subjective symptoms		6 / 6	100

Table 3. Disturbance of micturition

Item	No. of improved/No. of patient	Ratio(%)
Retarded micturition	4 / 6	66.7
Protracted micturition	5 / 6	83.3
Decline of micturiton force	2 / 6	33.3
Forced micturition	3 / 6	50.0
Feeling of residual urine	3 / 6	50.0

Table 4. Vibration sensation

Case	Processus styloideus				Malleolus medialis			
	Right side		Left side		Right side		Left side	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
1	48.0	26.7	45.7	19.0	141.7	105.0	62.0	37.7
2	33.3	22.3	26.7	14.0	129.3	57.7	148.0	78.0
3	23.0	22.0	15.3	11.0	41.3	45.7	18.3	13.3
4	22.0	20.0	14.3	13.0	130.3	119.3	120.7	112.7
5	136.3	122.0	116.7	118.3	129.0	120.3	105.3	98.0
6	42.7	36.0	44.0	41.3	150.0	140.0	150.0	141.0
Mean ±S.D.	50.8 ±43.1	41.5 ±39.9	43.8 ±38.2	36.1 ±41.8	120.3 ±39.6	98.0 ±37.7	100.7 ±51.7	80.1 ±47.7
p-value*	<0.05		N. S.		N. S.		N. S.	

* Student-t-test

間，最大尿流到達時間は短縮し，改善傾向を認めた．しかし，有意差はどの項目においても認められなかった（Table 6）．

副作用は全例とも認められず，投与前後に施行した末梢血液像，肝機能，腎機能などについても検討したが変化を認めなかった．

Table 5. Frequency of daily micturition

Case	Durnal		Nocturnal	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
1	12～14	6～7	8～9	4～5
2	8～9	8～9	8～9	3～4
3	8～10	6～8	3～4	1～2
4	8～9	5～6	6～7	2～3
5	8～9	8～9	1～2	2～3
6	7～8	8～9	2～3	1～2
p-value*	N. S.		<0.05	

* Generalized-Wilcoxon-test

Table 6. Urodynamic studies

Item		Before treatment	After treatment	p-value*
Cystometry	Filling pressure (cmH2O)	7.5±4.6	14.0±8.5	N. S.
	First sensation of fullness (ml)	266.7±82.9	255.0±134.4	N. S.
	Sensation of severe urgency(ml)	463.3±79.2	475.0±35.4	N. S.
	Maximum voluntary pressure(cmH2O)	47.8±15.1	69.0±15.6	N. S.
Uroflowmetry	Voided volume (ml)	228±115	258±103	N. S.
	Residual volume (ml)	133±97	101±94	N. S.
	Peak flow (ml/sec)	9.7±2.9	13.7±4.0	N. S.
	Mean flow (ml/sec)	6.2±1.7	7.3±1.5	N. S.
	Voiding time (sec)	51.0±7.0	46.3±4.0	N. S.
	Flow time (sec)	34.3±4.9	30.7±5.7	N. S.
	Time to peak flow (sec)	16.7±2.4	15.7±3.1	N. S.

* Student-t-test

考　　察

糖尿病に伴う神経障害の原因としてミエリンの主成分である脂質の代謝異常[6]，中枢・末梢神経組織における non-enzymatic glycosilation の増加[7]，axonal transport（軸索輸送）の異常[8]，ソルビトール・ミオシトール代謝の異常[9]などの代謝異常説と神経鞘内小血管基底膜の肥厚などの微小血管の異常とその結果もたらされる神経鞘内の血流量低下，酸素分圧低下などによるとする血管障害説[10]など種々の説がある．

Ganglioside は牛脳から抽出したガングリオシドを成分とし，ガングリオシドのナトリウム塩 GM_1, GD_{1a}, GD_{1b}, GT_{1b} から成る（Fig. 1）．動物実験では，神経切除後の再神経支配に対する効果[11]，神経切除後再縫合に対する効果[12]，神経破砕後の神経伝導速度回復に対する効果[3]，自然発生糖尿病マウスの神経伝導速度に対する効果[4]，自然発症および alloxan 糖尿病ラットの神経障害に対する効果[13]が報告されている．また膜 Na^+/K^+-ATPase の活性上昇を認めるとの報告[14]もあり，糖尿病性神経障害の機序の1つであるミオイノシトール濃度低下による軸索内 Na^+/K^+-ATPase の活性低下の改善[15]が ganglioside の作用機序と考えられる．ganglioside はその生理的役割が不明瞭な点もあるが axon の成長，変性の防止と再生の促進をする画期的な薬剤として注目されている．今回われわれは糖尿病性神経因性膀胱の患者に ganglioside 20 mg 連日4週間筋注し，その前後で効果判定をしたところ，自覚症状では著明な改善が認められた．他覚的所見でも改善傾向が認められ，特に右撓骨茎状突起部での振動覚の改善，夜間排尿回数の減少において有意差が認められた．また，膀胱内圧測定，尿流測定において，有意差はなかったが有効，膀胱容量の増加，膀胱過敏症状の改善，排尿効率の改善がみられたのは ganglioside により自律神経線維，自律神経節，または膀胱壁内の神経線維，神経節の変化が改善されたためと考えられる．

Ganglioside は本来生体内に存在するものであり副作用も理論的には少ないと思われ，われわれの症例においても副作用は認めなかった．

今回は，症例数が6例と少なく，今後，症例数を増やしさらに検討を続けたい．しかし，現段階では投与法は筋注に限られるため，適応および投与期間に限界

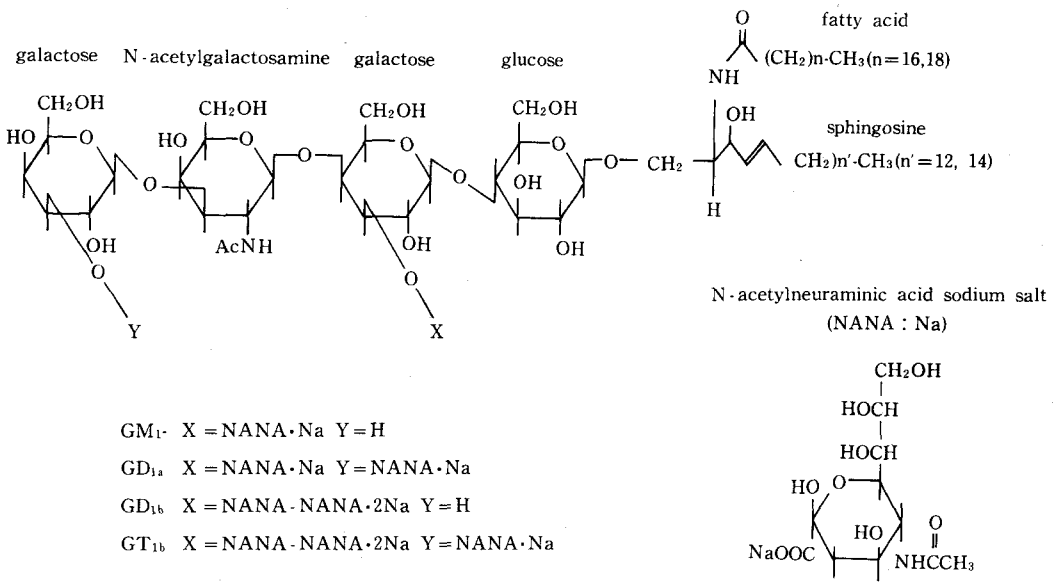

Fig. 1. Structure of ganglioside

があり，また入院患者が通院となり投与回数の減少，投与中止により改善効果の消失傾向を経験している．今後，長期間外来投与可能な経口剤または坐薬等の開発が望まれる．

結　　語

1．糖尿病性神経因性膀胱を有する糖尿病患者6例に ganglioside を投与し，その効果をみた．

2．Ganglioside 投与にて，自覚症状，振動覚，膀胱内圧測定，尿流測定において改善を認めた．

3．Ganglioside 投与に伴う副作用は認めなかった．

文　　献

1) Frimodt-Moller C : Diabetic cystopathy : epidemiology and related disordered. Ann Intern Med **92**: 318-321, 1980

2) Master AR: Neuropathy of diabetic neurogenic bladder. Ann Intern Med **92**: 316-318, 1980

3) Mengs U, Schmidt KF, Wolff HG, Goldshmidt R and Tullner HU: Effect of gangliosides on nerve regeneration in rats. Arch Int Pharmacodyn **271**: 315-323, 1984

4) Norido F, Canella R, Zanoni R and Gorio A: Development of diabetic neuropathy in the C57 BL/Ks (db/db) mouse and its treatment with gangliosides. Exp Neurol **83**: 221-232, 1984

5) Crepaldi G, Fedele D, Tiengo A, Battistin L, Negrin P, Pozza G, Canal N, Comi GC, Lenti G, Pagano G, Bargamini L, Troni W, Frigato F, Ravenna C, Mezzina C, Gallato R, Massari D, Massarotti M, Matano R, Grigoletto F, Davis H and Klein M: Gangliosides treatment in diabetic peripheral neuropathy:a multicenter trial. Acta Diabet Lat **20**: 265-276, 1983

6) Brown MJ, Iwamori M, Kishimoto Y, Rapoport B, Moser HW and Asbury AK : Nerve lipid abnormalities in human diabetic neuropathy: a correlative study. Ann Neurol **5**: 245-252, 1979

7) Ulassara H, Brownlee M and Cerami A : Excessive nonenzymatic glycosylation of peripheral and central nervous system myelin components in diabetic rats. Diabetes **32**: 670-674, 1983

8) Sidenius P and Jakobsen J: Retrograde axonal transport: a possible role in the development of neuropathy. Diabetologia **20**: 110-112, 1981

9) 繁田幸男，吉川隆一：代謝異常面からの糖尿病性ニュウロパチー．神経内科 **23**: 230-236, 1985

10) Tuck RR, Schmelzer JD and Low PA : Endoneurial blood flow and oxygen tension in the sciatic nerves of rats with experimental diabetic neuropathy. Brain **107**: 935-950, 1984

11) Gorio A, Garmignoto G, Facci L and Finesso M: Motor nerve sprouting induced by ganglioside treatment. Possible implications

for ganglioside on neuronal growth. Brain Res **197**: 236-241, 1980

12) Norido F, Canella R and Aporti F: Acceleration of nerve regeneration by gangliosides estimated by the somatosensory evoked potentials. Experientia **37**: 301-302, 1981

13) Gorio A, Aporti F, Gregorio, FD Schiaviano A, Sileprandi R and Vitadello M: Ganglioside treatment of genetic and alloxan-induced diabetic neuropathy. Ganglioside structure, function and biomedical potential-advances. In: Experimental Medicine and Biology. Edited by Ledeen RW. pp. 549-564, Plenum Press, New York and London, 1984

14) Leon A, Facci L, Toffano G, Sonnino S and Tettamanti G: Activation of (Na^+, K^+)-ATPase by nanomolar concentrations of GM_1 ganglioside. J Neurochem **37**: 350-357, 1981

15) Das PK, Bray GM, Aguayo AJ and Rasminsky M: Diminished ovabin-sensitive, sodium-potassium ATPase activity in sciatic nerves of rats with streptozotocin-induced diabetes. Exp Neurol **53**: 285-288, 1976

(Received on January 4, 1990
Accepted on March 8, 1990)
(迅速掲載)