

ロバベロン錠 (KN-7) の排尿障害 に対する長期投与試験

星ヶ丘厚生年金病院泌尿器科

山田 薫・塩見 努・百瀬 均

山本 雅司・岡村 清

県立奈良病院泌尿器科

末 盛 毅

EFFECT OF ROBAVERON TABLET (KN-7) IN THE LONG-TERM THERAPY FOR URINARY DISTURBANCE

Kaoru YAMADA, Tsutomu SHIOMI, Hitoshi MOMOSE,
Masashi YAMAMOTO and Kiyoshi OKAMURA

From the Department of Urology, Hoshigaoka Koseinenkin Hospital

Tsuyoshi SUEMORI

From the Department of Urology, Nara Prefectural Hospital

Long-term therapeutic effect of Robaveron tablet (KN-7) was studied on 10 female patients of middle and old age with ptosis of urinary bladder and 9 patients with neurogenic bladder. The patients had mainly complained of such subjective symptoms as pollakisuria, difficulty of urination, sense of residual urine, lower abdominal discomfort and urinary incontinence.

Robaveron tablet was administered at 2 tablets t.i.d. for 3~26 months. And the drug efficacy was evaluated by residual urine, cystometric findings and subjective symptoms.

A significant decrease in the residual urine rate and a significant increase of pressure amplitude were obtained, and improvement of subjective symptoms was seen with an effective rate of about 70%. Overall effectiveness, rated slightly improved or better was 89.5%. No cases of side effects or abnormalities in laboratory tests were observed.

Robaveron tablet is safe and effective for patients with urinary disturbance accompanied by ptosis of urinary bladder, as a myogenic disorder, as well as neurogenic bladder in the long-term therapy.

Key words: Robaveron tablet, Ptosis of urinary bladder, Neurogenic bladder, Long-term therapy

緒 言

雄豚前立腺抽出物である水溶性注射剤ロバベロンは前立腺肥大症や神経因性膀胱にもなる排尿障害に対して、有効かつ安全であるという報告¹⁻⁵⁾は多数みられる。

手術的に治療可能な前立腺肥大症をはじめとする下部尿路通過障害を除くと、排尿障害の原因として神経原性や筋肉原性の疾患が多く、治療も長期にわたることが多い。このような疾患に対してロバベロン注射剤は有用ではあるが、筋肉注射による投与のため、長期間の連続投与が困難な場合が少なくない。

Table 1. 症 例 一 覧

No.	年齢	性	診断名 (原疾患)	主 訴	投与量 (錠/日)	投与期間	副作用	*効果判定
1	45	女	膀胱下垂	頻尿, 腹圧性尿失禁, 残尿感, 排尿困難	6	6ヵ月	(-)	やや改善
2	69	女	膀胱下垂	排尿困難, 残尿感, 腹圧性尿失禁	6	1年9ヵ月	(-)	改善
3	41	女	膀胱下垂	残尿感, 下腹部不快感	6	5ヵ月	(-)	改善
4	75	女	膀胱下垂	尿失禁, 残尿感, 頻尿	6	1年9ヵ月	(-)	改善
5	40	女	膀胱下垂	残尿感, 頻尿	6	5ヵ月	(-)	改善
6	37	女	膀胱下垂	頻尿, 排尿困難, 下腹部不快感	6	4ヵ月	(-)	不変
7	40	女	膀胱下垂	残尿感, 頻尿	6	3ヵ月	(-)	改善
8	42	女	膀胱下垂	頻尿, 下腹部不快感	6	6ヵ月	(-)	改善
9	60	女	膀胱下垂	尿失禁, 頻尿, 下腹部不快感	6	11ヵ月	(-)	改善
10	55	女	膀胱下垂	腹圧性尿失禁, 頻尿, 残尿感	6	2年2ヵ月	(-)	改善
11	56	男	神経因性膀胱 (脳梗塞)	頻尿, 慢性便秘	6	8ヵ月	(-)	やや改善
12	43	女	神経因性膀胱 (脊髓損傷)	尿失禁, 排尿困難	6	1年5ヵ月	(-)	やや改善
13	55	女	神経因性膀胱 (腰椎症)	排尿困難, 下腹部不快感	6	2年	(-)	やや改善
14	71	男	神経因性膀胱 (脳出血)	尿失禁, 残尿感, 排尿困難	6	11ヵ月	(-)	改善
15	48	男	神経因性膀胱 (脊髓損傷)	排尿困難, 尿失禁, 慢性便秘	6	2年	(-)	改善
16	43	男	神経因性膀胱 (脊髓損傷)	排尿困難, 頻尿	6	2年2ヵ月	(-)	やや改善
17	51	女	神経因性膀胱 (椎間板ヘルニア)	尿失禁, 排尿・排便困難	6	1年5ヵ月	(-)	改善
18	50	女	神経因性膀胱 (小脳脊髄変性症)	排尿困難, 尿失禁	6	1年5ヵ月	(-)	やや改善
19	68	女	神経因性膀胱 (パーキンソン病)	頻尿, 尿失禁	6	5ヵ月	(-)	不変

* 改善、やや改善、不変、やや悪化、悪化の5段階判定。

今回、われわれはロバペロン錠 (KN-7) を神経原性および筋肉原性の排尿障害をもつ症例に長期投与し、その臨床的效果と安全性について検討したので報告する。

対象ならびに方法

対象症例は1981年5月より1984年1月までの間に星ヶ丘厚生年金病院泌尿器科を排尿障害を主訴として受診し、ロバペロン錠の服用に関して承諾の得られた外来患者19例である。

原疾患の内訳は Table 1. に示したごとく、骨盤底

筋肉群の弱化にともなった膀胱下垂症10例、神経因性膀胱9例であった。神経因性膀胱の原因疾患は脳卒中2例、脊髓損傷5例、パーキンソン症候群1例および小脳脊髄変性症1例であった。

性別は男子4例、女子15例で、年齢は37~75歳(平均52歳)であった。19症例の投与期間は3ヵ月から2年2ヵ月で、平均1年2ヵ月であった。

薬剤および投与方法

ロバペロン錠は1錠中に雄豚前立腺抽出物 20 mg を含み、日本商事㈱より提供を受けた。

投与方法は以下の条件でおこなった。

Table 2. 残尿測定

	Mean±S.E.		
	投与前	投与3ヵ月後	差
残尿量 (ml)	165 ± 68.6	59 ± 19.0	-106 ± 54.5 ^Δ
残尿率 (%)	31.7 ± 8.23	15.4 ± 8.19	-16.4 ± 5.89*

Δ : p < 0.10 (n = 8), * : p < 0.05 (n = 5) Paired t-test.

Table 3. 膀胱内圧測定

	Mean±S.E.		
	投与前	投与3ヵ月後	差
膀胱容量 (ml)	347 ± 34.5	350 ± 31.9	3 ± 17.8
最高意識圧 (cmH ₂ O)	39.3 ± 4.94	41.4 ± 5.04	2.2 ± 2.90
最大静止圧 (cmH ₂ O)	13.0 ± 2.45	10.3 ± 1.45	-2.7 ± 2.08
収縮振幅 (cmH ₂ O)	26.3 ± 4.45	31.1 ± 4.63	4.8 ± 1.89*

* : p < 0.05 (n = 19) Paired t-test

Table 4. 自覚症状

(投与3ヵ月後判定)

症状	改善	不変	悪化	計	改善率 (%)
頻尿	13	5	0	18	72.2
排尿困難	11	6	0	17	64.7
残尿感	13	3	0	16	81.3
下腹部不快感	12	4	0	16	75.0
尿失禁	9	3	0	12	75.0

Table 5. 臨床検査値

Mean±S.E.(n=19)

検査項目	投与前	投与3ヵ月後
白血球 /mm ³	5095 ± 187.7	5053 ± 188.2
赤血球 ×10 ⁴ /mm ³	424 ± 4.6	420 ± 5.1
ヘモグロビン g/dl	12.9 ± 0.20	12.9 ± 0.21
BUN mg/dl	14.4 ± 0.73	14.4 ± 0.80
クレアチニン mg/dl	1.0 ± 0.03	0.9 ± 0.04
GOT unit	21 ± 1.18	21 ± 1.27
GPT unit	20 ± 1.50	18 ± 1.73
Al-P KAU	8.2 ± 0.39	8.2 ± 0.41

- 1) ロバペロン錠は1回2錠, 1日3回内服とした。
- 2) 原則として, ロバペロン錠投与前より投与されていた薬剤については, その薬剤の効果内容にかかわらず続けて投与した。
- 3) 尿路感染の治療を目的とした抗生剤や健胃剤など

は症状に応じて自由に変更した。

検査方法および効果判定

投与前に残尿測定, 膀胱内圧測定, 血液検査(肝および腎機能検査)をおこなった。また, 残尿感, 尿失禁, 排尿困難, 頻尿および下腹部不快感などの自覚症

状の程度を強度, 中等度, 軽度, なしの4段階にわけて評価をおこなった. 3カ月間投与の後, 残尿測定, 膀胱内圧測定, 血液検査をおこない, また, 自覚症状を同じく4段階にわけて評価し, 投与前後の比較をおこなった.

効果判定は諸検査結果および自覚症状の改善度に投与終了時点での主治医の意見を加えて改善, やや改善, 不変, やや悪化, 悪化の5段階に分けて判定した.

3カ月の時点で諸検査結果または自覚症状の改善を認め, 血液検査所見に異常を認めない場合は, 患者の希望も考慮して投与を続行した. その後は原則として3カ月に1回の血液検査をおこなった.

安全性の判定は最終投与時に投与期間中の副作用に関する問診や血液検査の結果から, 全く副作用なし, 軽い副作用, 中等度の副作用, 強い副作用の4段階に分けて判定した.

結 果

残尿測定

投与前および投与3カ月後の残尿量を Table 2 に示した. No. 6 および No. 19 の2例では軽度の残尿増加を認めたが, 他の17例では全例とも減少が認められた.

とくに投与前の残尿量が 50 ml 以上認められた8例についてみると, 投与前平均 165 ml であったが, 投与3カ月後に平均 59 ml となり, 平均 106 ml の減少が得られた. また, 真の残尿率を投与前後で比較できた5例についてみると, 投与前平均31.7%, 投与3カ月後平均15.4%であり, 残尿率は有意に低下した.

膀胱内圧測定

投与前および投与3カ月後の膀胱内圧測定結果を Table 3 に示した.

膀胱容量についてみると, 投与前 50 ml から投与後 230 ml と増加した1例 (No. 19) を除き, 投与前と投与3カ月後では差は認められなかった. また, 最高意識圧および最大静止圧についても投与前と投与3カ月後では有意の差は認められなかったが, いっぽう収縮振幅についてみると, 投与前に比べ投与3カ月後では平均 4.8 cmH₂O の増加が認められた.

自覚症状

自覚症状については, 投与前および投与3カ月後の重症度の比較によって, その程度が1段階以上変動したものを改善または悪化とし, 変動のないものを不変として, その結果と改善率を Table 4 に示した.

1) 頻尿

頻尿を訴えたのは投与前18例であり, 投与3カ

月後には13例 (72.2%) に改善がみられた. 5例は不変であり, 悪化例は認められなかった.

2) 排尿困難

排尿困難を訴えたのは投与前17例であり, 投与3カ月後には11例 (64.7%) に改善がみられた. 6例は不変であり, 悪化例は認められなかった.

3) 残尿感

残尿感を訴えたのは投与前16例であり, 投与3カ月後には13例 (81.3%) に改善がみられた. 3例は不変であり, 悪化例は認められなかった.

4) 下腹部不快感

下腹部不快感を訴えたのは投与前16例であり, 投与3カ月後には12例 (75.0%) に改善がみられた. 4例は不変であり, 悪化例は認められなかった.

5) 尿失禁

尿失禁を訴えたのは投与前12例であり, 投与3カ月後には9例 (75.0%) に改善がみられた. 3例は不変であり, 悪化例は認められなかった. とくに本症状では投与後全般的に重症度の低下は認められたが, 軽度になるにつれ若干例 (No. 9, 10, 11, 12) で軽度ながら失禁を繰り返す症例が認められた.

効果判定

膀胱機能に関する諸検査と自覚症状の経過から, 各症例について主治医の最終意見を加えて判定した結果は改善19例中11例 (57.9%), やや改善19例中6例 (31.6%), 不変19例中2例 (10.5%) であった. なお, 膀胱下垂の症例では10例中8例 (80.0%) に改善が認められ, 神経因性膀胱にまさるともおとらない効果がえられた (Table 1).

安全性について

血液検査については投与前および投与3カ月後の結果をまとめて Table 5 に示した. すべての症例において投与前および投与3カ月後で異常値はまったく認められず, その後の経過についても, とくに異常な変動は認められなかった. また, 副作用に関する問診の結果から各症例について投与最終時点までの経過を詳細に調べたが, 全試験期間を通じて, いずれの症例においても本剤に関連した副作用の訴えは認められなかった.

考 察

排尿障害の治療薬ロバベロンは豚前立腺抽出物の筋肉内投与注射剤であり, その効果は中新井ら^{6,7)} および園田ら^{8,9)} の基礎実験ならびに臨床試験により有効

とされている。しかしながら、神経因性膀胱症例や骨盤底筋肉群弱体化ともなる膀胱下垂症例に対する治療は長期にわたり、筋肉内投与方法は長期使用しにくいのが実情であった。

今回、われわれはその欠点を補うべく開発されたロバベロン錠 (KN-7) を神経因性膀胱9症例および膀胱下垂10症例に長期間投与し、遠藤ら¹⁰⁾の臨床試験と同様の評価方法に従ってその効果と安全性を検討した。結果は3カ月後に判定した。残尿率は有意に減少し、自覚症状は約70%の改善が得られた。

われわれは以前より、骨盤底筋肉群の弱体化が主な原因である膀胱下垂にもなった尿失禁および頻尿を訴える中高齢女子症例に対してロバベロン注射剤が有用であることをしばしば経験していた¹¹⁾。Yoshida ら¹²⁾はラットにおいて核下型神経因性膀胱を作製し、膀胱部圧迫にて強制排尿をおこなったところロバベロン経口投与群はコントロール群に比して強制排尿圧が有意に上昇したと報告している。このことはロバベロン経口剤が骨盤底筋肉群強化に有効であることを示唆するものと考えられる。今回のわれわれの結果において膀胱下垂10症例についてみると、改善8例、やや改善1例、不変1例という成績であり、ロバベロン錠は膀胱下垂症例にも有効であった。したがって、われわれの成績は膀胱下垂という筋原性疾患ともなる排尿障害に対しても神経因性膀胱と同様にロバベロン内服薬が残尿量の減少や随伴諸症状の改善に有用であることを示すものであり、筋原性疾患に対する臨床応用の可能性を示唆するものである。

本剤は19症例に平均1年2カ月間連続投与したが、この間血液検査上の異常変動もなく、とくに副作用も認められず、安全に投与することができた。

結 語

中高齢女子によくみられる膀胱下垂ならびに神経因性膀胱ともなる排尿障害患者19例にロバベロン錠を1日6錠平均1年2カ月間連続投与し、これら筋原性ならびに神経原性の排尿障害に対する排尿効率および随伴諸症状の改善に有効であることを認め、筋原性疾患に対する臨床応用の可能性を示唆した。

なお、長期間投与による副作用の発現はまったく認められなかった。

参 考 文 献

1) Ciepielowski J and Kubli F : Two years of experience with the prostate extract Raveron in the treatment of hypertrophy of the

prostate with urinary incontinence. *Urol Int* 5: 310~314, 1957

- 2) Scultety A: Three years' clinical experience of Raveron in urologica practice. *Zeitschrift für Urologie* 55 (4): 209~214, 1962
- 3) 日本商事株式会社：ロバベロン研究会記録。大阪、1973
- 4) 寺杣一徳・石神襲次・大谷三郎：前立腺肥大症に対する Robaveron の使用経験。基礎と臨床 8: 237~240, 1974
- 5) 森 浩一・石部知行・中野 博：前立腺肥大症に対するロバベロンの使用経験。西日泌尿 36: 363~366, 1974
- 6) 中新井邦夫、太田 謙・佐藤義基・下平正文・清水世安：前立腺抽出物 (Robaveron) の排尿機能におよぼす影響についての実験的研究 (Ⅲ) — 神経因性膀胱についての生理学的および生化学的実験成績— 泌尿紀要 20: 645~664, 1974
- 7) 中新井邦夫：実験的 神経因性膀胱 (脊髄下位損傷) の排尿機能改善におよぼす各種薬剤の効果に関する研究。泌尿紀要 21: 823~831, 1975
- 8) 園田孝夫・六条正俊・大堀 勉・久保 隆・沼里進・赤坂俊幸・中野修道・千葉隆一・遠藤博志・武田裕寿・平賀聖悟・宮崎一興・石堂哲郎・増田聡子・河田幸道・鄭 漢彬・山口龍二・西川義雄・坪本 哲・中新井邦夫・紺屋博暉・倉智敬一・奥平吉雄・三浦捷一・川村泰弘・近藤 厚・徳永毅・坂口 浩・岩崎昌太郎・三浦清巒・河村信吾 (ロバベロン研究会 代表：園田孝夫)：神経因性膀胱の排尿効率改善に対するロバベロンの効果についての研究。泌尿紀要 23: 293~307, 1977
- 9) 園田孝夫・六条正俊・兼元敏隆・後藤史郎・大堀勉・久保 隆・大日向充・瀬尾喜久雄・中野修道・吉崎 宏・千葉隆一・遠藤博志・武田裕寿・平賀聖吾・宮崎一興・石堂哲郎・河田幸道・鄭 漢彬・山口龍二・西川義雄・坪本 哲・中新井邦夫・小沢 満・江崎洋二郎・中川清秀・紺屋博暉・平山多秋・佐藤秀生・近藤 厚・坂口 浩・岩崎昌太郎・三浦清巒・河村信吾・内藤周幸・麻生芳郎 (ロバベロン研究会 代表：園田孝夫)：神経因性膀胱に対するロバベロンの治療効果 — 標準薬臭化ジスチグミンならびにプラセボーとの二重盲検法による比較— 泌尿紀要 24: 109~128, 1978
- 10) 遠藤博志・園田孝夫・小柳知彦・丸 彰夫・黒田一秀・高村孝夫・稲田文衛・六条正俊・大堀 勉

- ・久保 隆・高田 耕・鈴木 安・中野修道・武田裕寿・安藤正夫・佐藤昭太郎・高木隆治・上原徹・安藤 徹・黒田恭一・勝見哲郎・村山和夫・津川龍三・山川義憲・近藤厚生・小谷俊一・河田幸道・鄭 漢彬・説田 修・酒井俊助・中新井邦夫・山田 薫・斉藤 泰・岩崎昌太郎・由良守司・丸田耕一：神経因性膀胱に対するロバペロン錠(KN-7)の効果に関する研究. 泌尿紀要 30: 135~144, 1984
- 11) 大園誠一郎・末盛 毅・山田 薫：高齢女子にみられる膀胱下垂にともなう排尿障害の治療について(第31回中部連合総会抄録). 日泌尿会誌 73: 1234, 1982
- 12) Yoshida Y, Akimoto Y, Tatsumi H and Koda A: Experimental neurogenic bladder in rats and effect of Robaveron, a biologicals prepared from swine prostate, on it (Japan. J. Pharmacol. 投稿中)
- (1984年10月29日受付)