

## 神経因性膀胱に対するロバベロンの使用経験

長崎三菱病院泌尿器科

坂 口 浩

長崎労災病院泌尿器科

岩 崎 昌 太 郎

長崎大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 近藤 厚教授)

近 藤 厚

中 野 信 吾

### CLINICAL TRIAL OF ROBAVERON FOR NEUROGENIC BLADDER

Hiroshi SAKAGUCHI

*From the Department of Urology, Nagasaki Mitsubishi Hospital*

Shotaro IWASAKI

*From the Department of Urology, Nagasaki Rosai Hospital*

Atsushi KONDO and Shingo NAKANO

*From the Department of Urology, Nagasaki University School of Medicine*

*(Director: Prof. A. Kondo, M.D.)*

Robaveron was intramuscularly injected to 15 patients suffering from neurogenic bladder.

The results were as follows:

- 1) Residual urine decreased in 9 patients (60.0%).
- 2) Improvement of subjective symptoms was noticed as the reduction of retardation and protraction or the disappearance of urinary incontinence.
- 3) As to cystometry, the remarkable increases of bladder capacity (BC), voiding pressure (VP) and VP-MRP (maximum resting pressure) were observed. The appearance and the increase of the autonomic contraction were also observed in 3 patients.
- 4) Side effects were observed in only one case. This was very slight and disappeared by the discontinuance of administration.

### はじめに

中新井ら<sup>1,2)</sup> は家兔の実験により成熟雄ブタの前立腺抽出物であるロバベロンに膀胱内圧曲線上、膀胱の収縮振幅を増大させる筋原性の作用があり、排尿機能を改善させる効果があることを報告した。われわれは種々の神経因性膀胱の排尿困難を改善するためにロバベロンを使用し、残尿、自覚症状に対する効果、逆行性膀胱内圧曲線におよぼす影響について臨床的に検討

し、興味ある結果を得たので報告する。

Table 1. 総合効果

効 果	例 数	%
著 効	3	20.0
有 効	6	40.0
やや有効	3	20.0
無 効	3	20.0

Table 2. 治療成績

症例 No.	性別	年齢	発症よりの 年月	原因疾患	自覚症状の改善	排尿状態			膀胱内圧曲線の変化					効果	備考
						上：治療前 下：治療後	自尿/残尿ml	残尿率%	残尿の減少 率%	BC	MRP	VP	VP-MRP		
1	男	18	1.6	脊 損 Th <sub>11</sub> 完全	排尿開始時間短縮 排尿時間短縮	323/55 333/28	12 8	49.1	+	+	+	+	+	+	排尿訓練
2	"	43	0.6	脊 損 L <sub>3</sub> 完全	排尿開始時間短縮	150/190 270/120	56 31	36.8	-	-	+	+	±	+	排尿訓練
3	"	50	1.8	脊 損 L <sub>1</sub> 不完全	不 変	820/198 827/160	38 33	14.0	+	-	+	+	±	+	
4	"	53	1.2	脊 損 C <sub>5</sub> 不完全	排尿開始時間短縮 排尿時間短縮 尿失禁 消失	193/47 310/40	20 11	14.9	+	±	+	+	±	+	
5	"	21	1.7	脊 損 C <sub>4</sub> 完全	不 変	153/267 97/307	64 76	-15.0	-	+	+	-	±	±	排尿訓練
6	女	27	0.2	視束脊髄炎	不 変	150/100 180/82	40 31	18.0	±	±	+	+	±	+	排尿訓練
7	"	64	15.0	子宮癌術后	排尿時間短縮 尿失禁 消失	250/107 340/37	30 10	65.4	+	-	-	-	+	+	
8	"	49	0.2	子宮癌術后 L <sub>1</sub> 不完全	不 変	200/200 /117		41.5	+	-	+	+	±	±	排尿訓練
9	"	44	0.2	馬尾腫瘍 術后, S. 完全	排尿開始時間短縮 排尿時間短縮	/167 /14		91.7	+	-	+	+	±	+	排尿訓練
10	男	36	2.6	脊 損 C <sub>5</sub> 不完全	不 変	/327 /423		-29.4	+	+	+	+	±	-	
11	"	22	7.2	脊 損 C <sub>5,6</sub> 完全	不 変	尿 閉	100 100	0	+	+	+	+	+	±	
12	"	44	2.9	脊 損 C <sub>5</sub> 完全	不 変	尿 閉	100 100	0	+	-	±	±	±	-	手足の異常な感覚, 嘔気,
13	"	33	0.8	脊 損 L <sub>5</sub> 完全	不 変	53/66 80/125	56 61	-39.4	+	+	+	+	±	-	
14	女	25		脊椎披裂 L. 不完全	不 変	280/123 277/67	31 19	45.6	-	+	-	-	±	+	
15	"	16		脊椎披裂 L. 不完全	不 変	/137 /140		-2.2	±	+	+	±	±	+	

+ : 増加, ± : 不変, - : 減少

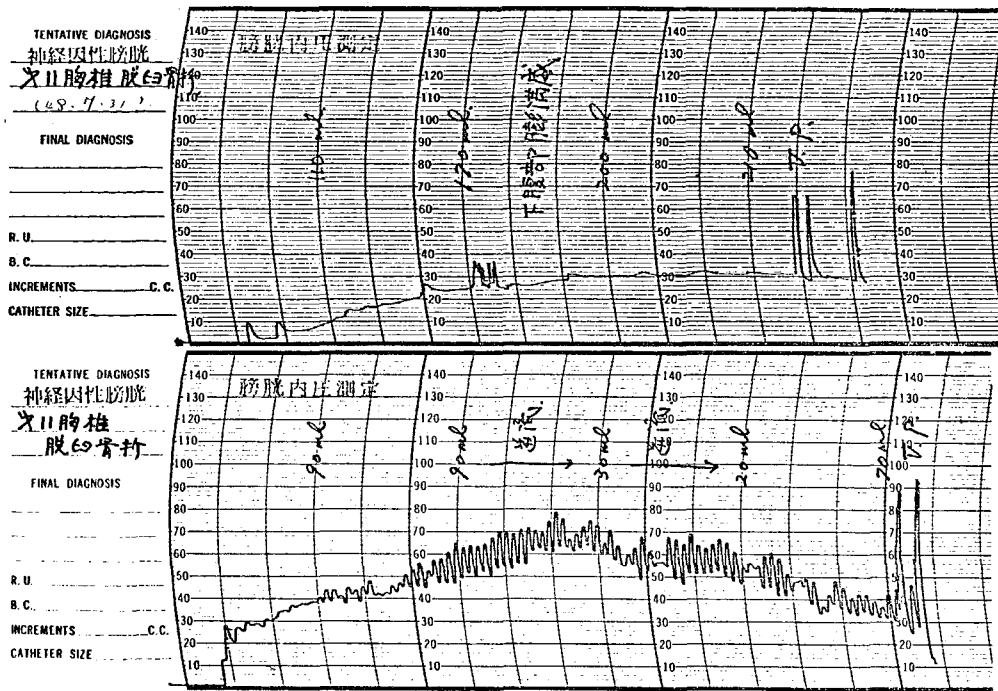


Fig. 1. 症例1の逆行性膀胱内圧曲線 (上：治療前, 下：治療後)

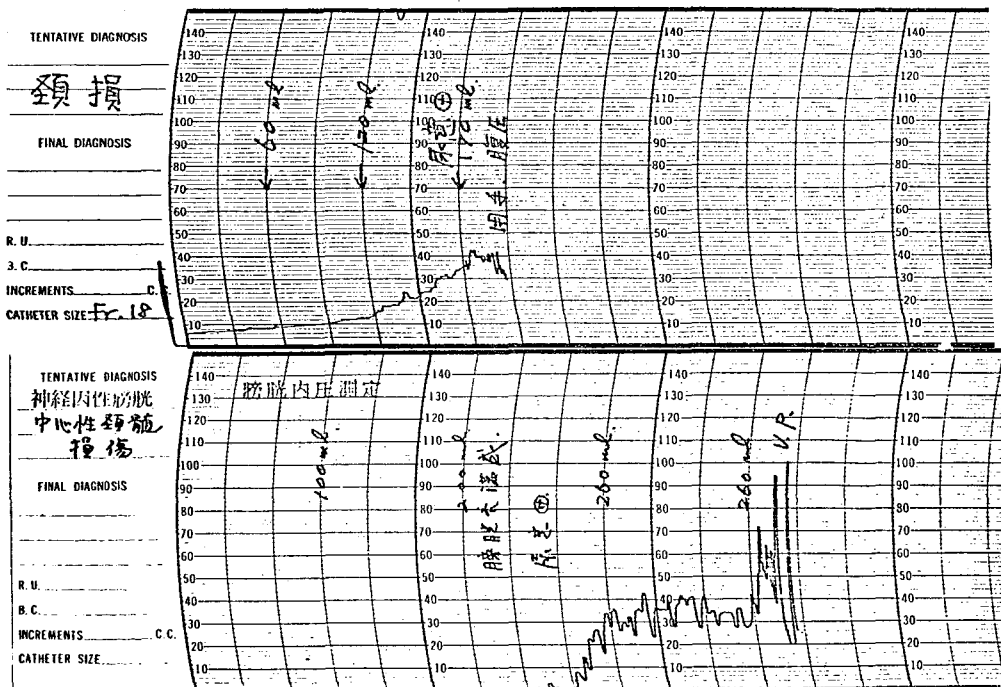


Fig. 2. 症例4の逆行性膀胱内圧曲線 (上：治療前, 下：治療後)

### 症例および投与方法

慢性固定期の神経因性膀胱15例で、その原因疾患は外傷性脊髄損傷（以下脊損と略す）10例、脊椎破裂2例、視束脊髄炎、子宮癌根治術後、脊髄腫瘍術後各1例である。年齢は16～64歳、平均36.7歳、男性9例、女性6例である。

成熟雄豚の前立腺抽出物 16 mg を含む、ロバペロン 1 amp, 1 ml を14～36日、平均23.7日間、毎日筋注した。

### 効果判定

#### 1) 自覚症状

排尿開始時間、排尿時間、尿失禁など排尿状態を患者自身に記載させたものを参考にして検討した。

#### 2) 排尿状態

治療前後に残尿量を3回測定して、その平均値を比較した。5例について、起床時第1回の排尿で患者に排尿開始から終了までの時間をストップウォッチで測定させ、そのときの排尿量を測定し、それらから尿流量 (ml/sec) を算出し比較した。

#### 3) 逆行性膀胱内圧曲線

Lewis の膀胱内圧測定器を用いて、逆行性に持続注入（約 25～30 ml/min）し、治療開始時と治療終了後に膀胱内圧を測定し、最大膀胱容量（以下 BC と略す）、そのときの膀胱内圧、最大静止圧（maximum resting pressure, 以下 MRP と略す）、最大意識圧（VP）、VP-MRP、自律的収縮について比較した。

以上の3項目について、残尿量の変化を主にして、3項目とも改善したものを著効（＋）、2項目改善したものを有効（＋）、1項目改善したものをやや有効（±）、他を無効（－）として、総合的効果を Table 1 に示した。

### 治療成績

Table 1, 2 に示すように著効3例20.0%、有効6例40.0%、やや有効3例20.0%、無効3例20.0%であった。症例1は18歳男子、受傷後1年6カ月の Th<sub>11</sub> 以下完全麻痺の脊損膀胱で、自覚症状は著しく改善し、残尿は 55 ml から 28 ml と約半分になり、残尿率は12%から8%に低下した。Fig. 1 はこの症例の治療前後の膀胱内圧曲線で治療終了後、自律的収縮が出現し、BCの増加、VP、MRP、VP-MRP、の上昇などの影響が認められる。Fig. 2 は症例4の膀胱内圧曲線で同様の変化が認められ、自覚症状、排尿状態も改善した。

残尿の減少率  $\left( \frac{\text{治療前残尿量} - \text{治療後残尿量}}{\text{治療前残尿量}} \times 100 \right)$

Table 3. 残尿の減少率

残尿の減少率	>50%	49~30%	<30%	0%
上型	0	0	1	4
下型	1	3	1	1
子宮癌術後	1	0	0	0
脊椎破裂	0	1	0	1
その他	0	0	1	0
計	2	4	3	6
(%)	(13.3)	(26.7)	(20.0)	(40.0)
排尿訓練例	2	2	0	0

Table 4. 自覚症状に対する効果

	改善	不変	増悪
排尿開始時間	5	9	1
排尿時間	3	12	0
尿失禁	2	13	0
総合判定	5	10	
(%)	(33.3)	(66.7)	

から効果を検討すると Table 3 のように、50%以上減少したものが2例13.3%で、症例8は残尿 167 ml から 14 ml に 153 ml 減少し、その減少率は91.7%であり、症例7は65.4%の残尿減少率であった。49～30%の減少率は4例26.7%で、29%以下の減少率は3例20.0%であった。不変、または増加したものは6例40.0%で、残尿がいくらかでも減少したものは9例60.0%であった。

このうち、残尿の減少率が30%以上のもの、すなわち、治療後残尿が治療前の約2/3以下になった6例について、原因または損傷部位との関係を見ると Table 3 のように全例、末梢神経障害または下型脊損のものであり、上型脊損は1例もなかった。これに反して、無効の症例6例中4例66.7%は上型脊損であった。

自覚症状は Table 4 に示すように、15例中5例33.3%に改善を認め、排尿開始までの時間の短縮5例、排尿時間の短縮3例、尿失禁の消失2例であった。残尿の減少との関係を見ると Table 5 に示すように、自覚症状が改善したものが5例はすべて残尿が減少しており、

このうち4例80.0%は残尿の減少率も30%以上であった。

膀胱内圧曲線に対する影響は Table 6, 7, Fig. 3 に示した。BC は増加したものの10例66.7%で、10~120 ml 平均 65 ml 増加し、減少したものは3例20.0%で、10~140 ml 平均 67 ml 減少した。MRP は上昇したものの7例46.7%で、6~29 mmHg 平均 12 mmHg 上昇し、低下したものの6例40.0%で、4~18 mmHg 平均 8 mmHg 低下した。VP は上昇したものの12例80.0%

%で、8~58 mmHg 平均 30 mmHg 上昇し、低下したものは2例13.3%で、6~20 mmHg 平均 13 mmHg 低下した。VP-MRP は上昇したものの10例66.7%で、

Table 5. 残尿の減少率と自覚症状の改善

自覚症状の改善 残尿の減少	自覚症状の改善	
	+	-
>50% (++)	2	0
49~30% (+)	2	2
<30% (±)	1	2
-	0	6

Table 6. 治療後、膀胱内圧曲線の変化

	+	±	-
	(増加)	(不変)	(減少)
B C	10例 10~120 ml 平均 65 ml	2例	3例 10~140 ml 平均 67 ml
M R P	7例 6~29 mmHg 平均 12 mmHg	2例	6例 4~18 mmHg 平均 8 mmHg
V P	12例 8~58 mmHg 平均 30 mmHg	1例	2例 6~20 mmHg 平均 13 mmHg
V P-M R P	10例 7~58 mmHg 平均 27 mmHg	0例	5例 2~26 mmHg 平均 11 mmHg
自律的収縮出現	3例	12例	0例

Table 7. 治療前後の膀胱内圧検査成績

症例	B C ml		M R P mmHg		V P mmHg		V P-M R P mmHg	
	前	后	前	后	前	后	前	后
1	210	70	32	46	77	94	45	52
2	880	880	44	26	74	110	30	84
3	890	440	24	20	114	150	90	130
4	170	260	42	42	42	100	0	58
5	170	120	46	75	60	80	12	5
6	250	250	14	14	0	23	-14	9
7	250	370	42	37	55	41	13	5
8	320	400	23	18	24	33	1	15
9	830	360	7	2	33	56	26	54
10	190	300	22	48	28	56	6	8
11	170	200	18	24	29	46	11	22
12	140	150	44	36	0	0	-44	-26
13	150	230	48	54	90	110	42	56
14	360	350	24	30	94	74	70	44
15	250	250	30	50	72	80	42	30
範囲	140 ~390	70 ~440	7~48	2~75	0~114	0~150	-44~90	-26~130
平均	245	275	31	35	53	70	20	36

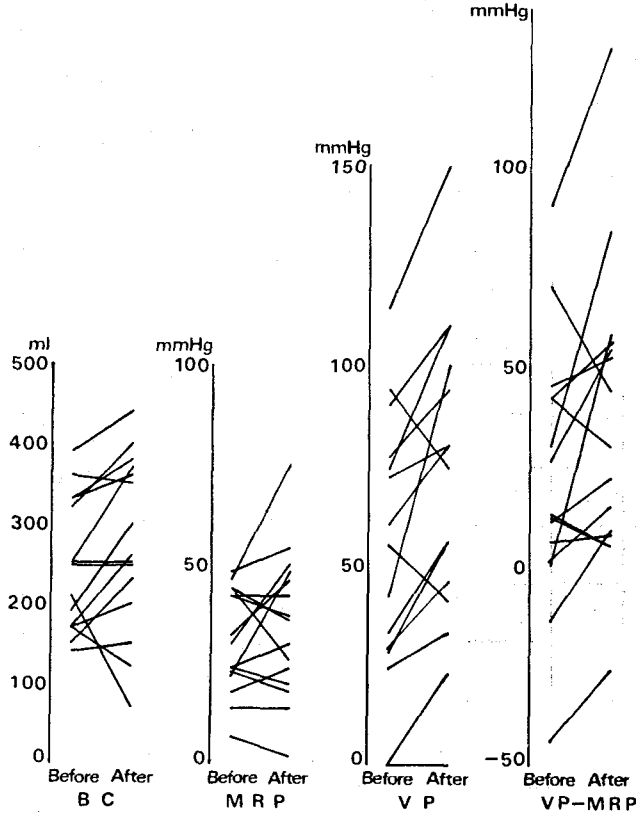


Fig. 3. 治療後, 膀胱内圧曲線の変化

7~58 mmHg 平均 27 mmHg 上昇し, 低下したものの 5 例 33.3% で 2~26 mmHg 平均 11 mmHg 低下した. 自律的収縮の出現ないし増強したものは 3 例 20.0% であった. 結局, ロバペロンの膀胱内圧曲線に対する影響では, BC の増加, VP, VP-MRP の上昇が多くの例で認められ, 自律的収縮の出現ないし増加はわずか 3 例 20.0% で認められたが興味ある変化である. これらの膀胱内圧曲線の変化と残尿減少との関係を見ると Table 8 に示すように, 残尿の減少率 30% 以上の 6 例では, BC は増加したものと不変または減少したものが同数であり, MRP は低下したものが 4 例 66.7% と多く, VP, VP-MRP も両者とも 4 例 66.7% が上昇した. 自律的収縮は 2 例 33.3% に出現した. 残尿の減少率が 29% 以下, および不変または増加したものの 9 例では, BC, MRP, 自律的収縮に対する影響をみると一定の変化は認められず, VP は上昇したものが 8 例 88.7%, VP-MRP は上昇したものが 6 例 66.7% と多く認めた.

尿流量に対する効果は Table 9 に示すように 5 例について, 朝第 1 回の排尿量, それに要した時間, お

Table 8. 治療後, 膀胱内圧曲線の変化と残尿の変化

膀胱内圧曲線の変化	残尿の変化			
	>50% #	49~30% +	<30% ±	-
B				
+	1	2	2	3
±			1	1
-		2		1
M R P				
+		2		5
±			2	
-	2	2	1	1
V				
+	1	3	3	5
±				1
-	1	1		
VP-MRP				
+	1	3	3	3
±				
-	1	1		3
自律的収縮				
+	1	1		1
±	1	3	3	5
-				

Table 9. 尿流量に対する効果

症例 No.	(1) 排尿量 ml	(2) 排尿時間 sec	(3) (1)/(2) 尿流量 ml/sec	備 考
7	250	840	0.7	残尿減少率
	840	820	1.1	65.4%
18	70	55	1.4	残尿増加
	120	60	2.0	
14	280	68	4.4	残尿減少率
	277	57	4.9	45.6%
15	90	117	1.1	残尿増加
	120	48	2.8	
8				治療前尿閉
	120	220	0.55	

上：治療前，下：治療後

よびこれから求めた1秒当りの尿流量を治療前後で比較した。症例7, 14では残尿減少率はそれぞれ, 65.4%, 45.6%と残尿の減少からみると著明に排尿困難は改善したといえるが, 尿流量は0.4 ml/sec, 0.5 ml/secとわずかな増加である。症例13, 15の残尿は増加したが, 尿流量は0.6 ml/sec, 1.7 ml/secとわずかに増加し改善した。症例8は尿閉であったものが, 排尿できるようになったとはいえ, 尿流量は0.55 ml/secときわめて低く, 排尿困難はなお, かなり強い。

## 副 作 用

自覚的副作用は症例12の1例にあり, 注射開始10日目頃から手足がジンジンするような異常な感覚と嘔気を訴え, 注射を継続したところ, 嘔気が増強したため14日で中止し, その後症状は軽快した。Table 10 および Fig. 4, 5 に示すように GOT, GPT, BUN, PSP

Table 10. 治療前後の検査成績

症 例	GOT	GPT	BUN	PSP	RBC	WBC	Hb
			mg/dl	120分%	$\times 10^4/\text{mm}^3$	/mm <sup>3</sup>	g/dl
1	/	/	12.8	95.2	481	13600	16
			11.2	89.6	461	5200	15.4
2	17	12	7.8	86.1	328	9800	9.7
	18	10	12.9	89.4	458	3500	15.1
3	16	18	8.7	68.7	516	6400	15.1
	15	18	16.5	67.7	582	8400	18.6
4	13	12	/	/	433	8100	14.7
	17	10	/	/	396	5900	14.1
5	22	11	7.8	79.6	499	5500	14.9
	19	7	7.3	83.3	495	4800	16.4
6	23	17	10.5	90.5	450	7000	12.7
	15	9	9.4	94.8	376	6100	13.4
7	17	11	9.0	76.5	281	5700	9.9
	15	10	12.1	55.7	354	1900	12.1
8	21	17	/	/	485	5100	14.2
	12	18	/	/	414	6400	12.7
10	16	17	8.5	77.2	444	5200	13.8
	17	12	5.9	79.8	404	3300	13.2
11	15	15	10.4	/	563	6400	14.8
	13	10	8.5	/	524	7200	15.2
12	32	29	5.8	/	435	6600	14.3
	21	25	5.6	/	420	7700	15.0
13	18	13	/	/	476	5000	15.1
	23	14	/	/	439	6400	13.8
14	18	12	11.4	79.2	421	4000	13.0
	16	14	18.7	85.7	428	5400	13.0
15	20	14	8.8	/	400	3300	12.3
	10	9	8.2	/	416	4900	12.5

上：治療前，下：治療後

120分値, RBC, Hb, WBC について治療前後を比較すると, GOT, GPT, BUN, Hb には著しい変化はなかったが, 症例7で PSP 120分値が76.5%から55.7%に低下し, WBC が  $5700/\text{mm}^3$  から  $1900/\text{mm}^3$  に減少した. 尿路感染に対して, アンピシリンとクロキ

サシリンとの合剤を投与しておりロバペロンの副作用と断定できない. 他に WBC が治療前正常範囲内であったもので, 治療後に  $3500, 3300/\text{mm}^3$  と減少した2例があった. 発疹, 発熱は認められなかった.

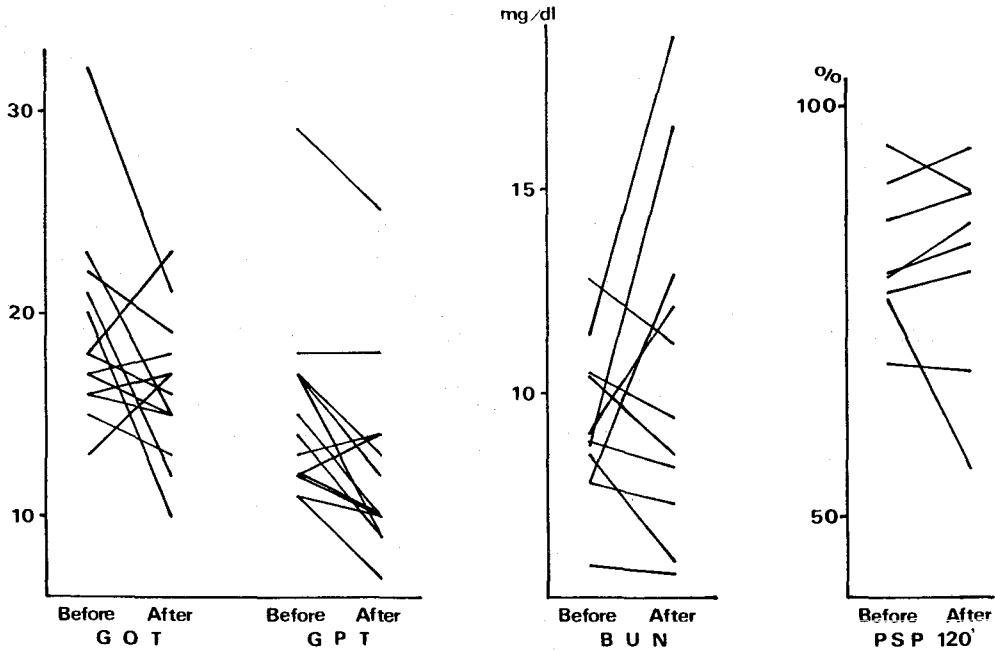


Fig. 4. 肝機能検査成績および腎機能検査成績

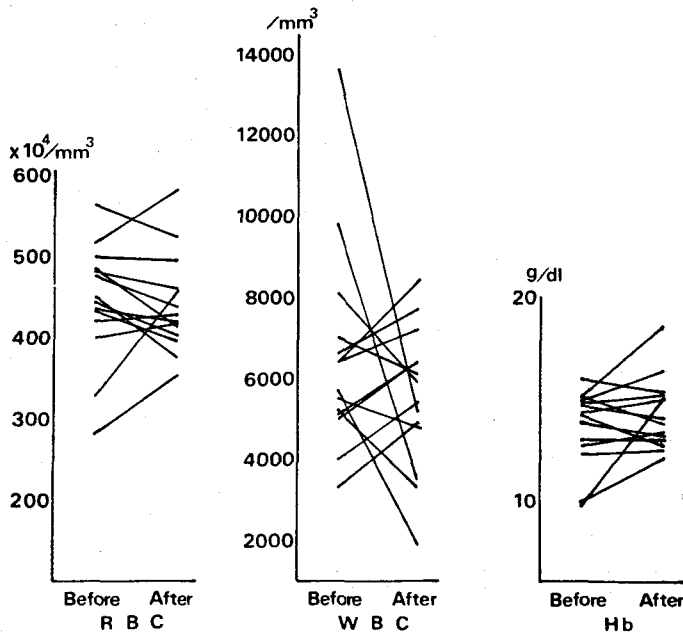


Fig. 5. 血液検査成績



## 考 察

神経因性膀胱では Bors ら<sup>20</sup>のいう balanced bladder すなわち、残尿率を10~20%以下になるように排尿状態を改善させ、catheter free の状態となし、尿路感染がない状態を保持させることが、その治療上最も重要なことである。われわれは神経因性膀胱の排尿困難の改善を目的として、ロバペロンを使用して、残尿量に対する効果を検討したところ、注射後残尿が50%以上減少したものは15例中2例、30~49%減少したものの4例、合わせて15例中6例40.0%であった。これは下位の脊損4例、子宮癌根治術後、脊椎披裂各1例で、いわゆる上型のものは1例もなく、治療前残尿は55~200 ml 平均 143 ml であり、また6例のうち4例66.7%は排尿訓練を施行したものである。治療前後の尿流量では残尿が著しく減少した2例でも、0.7 から 1.1 ml/sec と 0.4 ml/sec、4.4 から 4.9 ml/sec と 0.5 ml/sec とわずかに増加したに過ぎない。黒木<sup>21</sup>によると下型脊損の平均の尿流量は 1.3~13.0 ml/sec 平均 5.4 ml/sec と比較的よいのにくらべ尿流量からみると排尿困難の改善はそれほどよいとはいえない。膀胱内圧曲線におよぼす影響では MRP は上昇したものと低下したものがほぼ同数であるが、VP は上昇したものが12例で圧倒的に多く、そのため排尿に有効な膀胱内圧であると考えられる VP-MRP は上昇したものが10例と多い。しかし、近藤ら<sup>22</sup>が報告したウブレチドの膀胱内圧曲線への影響では反射型、高緊張型に強く、反射性膀胱内圧の上昇の増強または出現、膀胱内圧の上昇が起り、また坂口<sup>23</sup>もベサコリンの膀胱内圧曲線に対する同様の影響を報告している。これらの神経因性膀胱の排尿障害治療剤は、副交感神経刺激剤であり、これらにくらべて、ロバペロンの膀胱内圧曲線への影響は、やや異なっており、BC の増加したものが多く10例であり、減少したものは3例と少なく、BC の増加は排尿効率をたかめるために有利である場合も多いと考えられる。Table 8 に示したように、VP、VP-MRP の上昇したものでも残尿の減少率が小さいか、全くないものもあるが、黒木<sup>21</sup>が指摘するように、下位の脊損で反射でなく手圧、努責のみで排尿している脊損の排尿中の膀胱内圧は開始時 40.5~129.5 mmHg 平均 81.0 mmHg、最高 59.5~130.0 mmHg 平均 98.5 mmHg ときわめて高いのに比し、ロバペロン投与では VP が治療前 0~114 mmHg 平均 53 mmHg から治療後 0~150 mmHg 平均 70 mmHg と低いことによると考えられる。さらに、排尿は膀胱の収縮と内尿道口から後部尿道の開大との協調運動によるものであ

り、ロバペロン注射後の VP、VP-MRP の上昇が排尿困難の改善に効果的であったかどうか、やや疑問も残る。また、意識的に腹圧を加えさせたときの膀胱内圧、すなわち VP の上昇したことが、ロバペロンの効果によるものであるかどうかの問題についても今後さらに詳細に検討しなければならないであろう。Fig. 1, 2 の治療後認められた自律的収縮は排尿状態の改善に効果的であるかどうか疑問はあるが、中新井ら<sup>24</sup>は脊損家兎を使つての実験でロバペロンは膀胱内圧曲線上、膀胱固有の律動的収縮を増強させ、このことは筋電図的にも、スパイク発射の振幅の増大によって裏づけられると報告している。中野<sup>25</sup>によれば、このような自律的収縮は下位の脊損では膀胱内圧を上昇させる働きを示し、排尿収縮を誘導する要素であるといわれており、臨床的に認められた自律的収縮の出現と増強はこれらの実験の結果と一致するもののように考えられ、15例中3例20.0%とごくわずかな症例に認められたとはいえ、ロバペロンの効果とすれば興味深く、このことと、BC の増加は神経因性膀胱の排尿障害の治療上、ロバペロンは特異的で有用な薬剤となるであろう。

自覚的には排尿開始時間の短縮、排尿時間の短縮のほか、尿失禁の消失を2例に認めた。このうち1例は残尿の減少(107 ml→37 ml)によるものと考えるが、他の1例は上型脊損であり、1回排尿量の増加、残尿率の低下と排尿状態は改善したが、残尿そのものはわずかに減少(14.9%減少)したものであり、膀胱内圧曲線でも認められる BC の増加によるものか、尿道抵抗を増大させるような筋原性の作用によるものか明らかではないが、興味をひく効果である。

## 結 語

慢性固定期の神経因性膀胱15例に対しロバペロンを使用し以下のような結果を得た。

- 1) 排尿状態の改善について残尿の減少率では、50%以上減少したものの2例13.3%、49~30%減少したものの4例26.7%、29%以下減少したものの3例20.0%で、いくらかでも残尿が減少したものは9例60.0%であった。
- 2) 自覚症状では排尿開始時間および排尿時間の短縮、尿失禁の消失が15例中5例33.3%に認められた。
- 3) 逆行性膀胱内圧曲線におよぼす影響では BC の増加10例66.7%、VP の上昇12例80.0%、VP-MRP の上昇10例66.7%と多く認められ、自律的収縮の出現ないし増強は3例20.0%に認められた。
- 4) 副作用としては、1例に手足の異常感覚を認め

たが、投薬の中止により消失した。また3例に白血球数の減少傾向を認め、今後の検討が必要であろう。

S. Kager, Basel, München, Paris, New York 1971.

### 文 献

- 1) 中新井邦夫・ほか：泌尿紀要, **18**: 501, 1972.
- 2) 中新井邦夫・ほか：泌尿紀要, **20**: 645, 1974.
- 3) Bors, E. & Comarr, A. E.: Neurological Urology,

- 4) 黒木隆亨：泌尿紀要, **19**: 859, 1973.
- 5) 近藤 厚・ほか：西日泌尿, **31**: 109, 1969.
- 6) 坂口 浩：皮と泌, **30**: 378, 1968.
- 7) 中野修道：日泌尿会誌, **54**: 858, 1963.

(1977年3月14日迅速掲載受付)

### 本論文訂正

Table 2 症例 No. 8 子宮癌術後を脊損に訂正します

Table 5, 8 「残尿の減少」欄 一 の上に0%をつけ加えます

Table 2, 7 のなかの「后」をすべて「後」に訂正します