

神経因性膀胱に対するロバベロンの使用経験

釧路労災病院 泌尿器科
六 条 正 俊

CLINICAL EXPERIENCE WITH ROBAVERON FOR NEUROGENIC BLADDER

Masatoshi ROKUZYO

From the Department of Urology, Kushiro Labor Accident Hospital

Robaveron was administered intramuscularly to 21 patients with neurogenic bladder one ampule per day for successive 21 days. The effect was evaluated by amount of residual urine, cystometric curve and subjective symptoms.

- 1) Forteen out of 21 patients (66%) showed clinical response.
- 2) Residual urine decreased in 12 of 21 patients (57%).
- 3) The maximum voiding pressure rose more than 20 cmH₂O in 11 of 21 (57%).
- 4) Effective detrusor pressure (the maximum voiding pressure minus resting pressure) rose more than 10cmH₂O in 12 of 21 (57%).
- 5) In one case, urinary incontinence became enhanced due to increased spasm and the drug was discontinued. Otherwise, no remarkable side effects were experienced.

結 言

ロバベロンは、スイスで開発された成熟雄豚前立腺抽出物で、従来から前立腺肥大症に使用され好結果を得ていることは周知の事実である（村田ら¹⁾、寺杣ら²⁾、森ら³⁾、藤村ら⁴⁾）。中新井らは動物実験で、このロバベロンが、膀胱利尿筋の活動性自体に作用すると報告している（中新井ら⁵⁻⁸⁾）。もしそうだとすると、このロバベロンは、神経因性膀胱機能障害にも有用な薬剤であると思われ、以下のごとく、臨床効果について検討をしたので報告する。

対 象 症 例

対象とした症例は、1975年7月から1976年2月までに釧路労災病院に入院および通院中の脊髄損傷患者18名〔うち頸椎損傷患者(C)6名、胸椎損傷患者(Th)3名、腰椎損傷患者(L)9名〕および直腸癌手術後の神経因性膀胱3名の合計21名である。

これらの患者はすべて、神経因性膀胱以外は尿道などに通過障害などの合併症のない患者である。

投 与 方 法

投与方法は、ロバベロン1アンプル(1ml)を1日1回筋肉内注射で、連日21日間投与した。

うち1例のみ spasms が強く、10日以後の投与を中止した。また、ほとんどの症例は尿路感染があり、サルファ剤または抗生物質の併用をおこなったが、他の薬剤との併用はいっさいおこなわなかった。

検 査 方 法

- (1) 投与前後の自覚症状（患者自身が排尿が楽になったと感じたか否かを問診した）
- (2) 投与前後の残尿量の測定
- (3) 投与前後の膀胱内圧曲線の測定
- (4) 投与前後の膀胱容量の測定
- (5) その他副作用を調べる目的で、投与前後の尿検査、血液検査、肝機能、腎機能について検討した。

結 果

総体的にみると21例中やや有効以上の症例は14例(66%)、不変6例(29%)、悪化1例(5%)であった。

Table 1. 神経因性膀胱に対するロバペロン投与の影響

No	年齢および性別	原因疾患及び受傷部位	残尿量 ml	最高意識圧 CmH ₂ O	有効収縮圧 CmH ₂ O	膀胱容量 ml	副作用	自覚症状	総合効果	備考
1	52才 ♂	脊損 (C)	30 → 30 (0)	40 → 70 (30)	0 → 0 (0)	150 → 200 (50)	なし	不変	不変	
2	61才 ♂	脊損 (C)	40 → 40 (0)	120 → 110 (-10)	50 → 40 (-10)	170 → 200 (30)	なし	不変	不変	
3	19才 ♂	脊損 (C)	40 → 85 (-5)	130 → 130 (0)	130 → 130 (0)	200 → 300 (100)	なし	不変	不変	
4	41才 ♂	脊損 (C)	60 → 20 (-40)	120 → 130 (10)	110 → 110 (0)	300 → 250 (-50)	なし	軽快	有効	
5	32才 ♂	脊損 (C)	50 → 15 (-35)	40 → 130 (90)	30 → 90 (60)	600 → 800 (200)	なし	軽快	著効	
6	29才 ♂	脊損 (C)	60 → 25 (-35)	70 → 110 (40)	20 → 40 (20)	400 → 450 (50)	なし	軽快	有効	
7	26才 ♂	脊損 (Th)	35 → 30 (-5)	70 → 110 (40)	30 → 30 (0)	200 → 150 (-50)	尿失禁	悪化	悪化	投与10日目にて中止
8	52才 ♂	脊損 (Th)	55 → 25 (-30)	70 → 110 (40)	20 → 40 (20)	400 → 450 (50)	なし	軽快	有効	
9	34才 ♂	脊損 (Th)	100 → 50 (-50)	40 → 80 (40)	20 → 30 (10)	500 → 500 (0)	なし	軽快	有効	
10	34才 ♂	脊損 (L)	40 → 20 (-20)	100 → 130 (30)	80 → 100 (20)	500 → 700 (200)	なし	軽快	有効	
11	21才 ♂	脊損 (L)	20 → 20 (0)	120 → 140 (20)	30 → 30 (0)	370 → 600 (230)	なし	軽快	やや有効	
12	42才 ♂	脊損 (L)	0 → 0 (0)	120 → 130 (10)	100 → 100 (0)	300 → 350 (50)	なし	不変	不変	
13	48才 ♂	脊損 (L)	20 → 20 (0)	120 → 130 (10)	90 → 100 (10)	350 → 400 (50)	なし	不変	不変	
14	48才 ♂	脊損 (L)	40 → 10 (-30)	130 → 130 (0)	130 → 110 (-20)	300 → 350 (50)	なし	不変	有効	
15	49才 ♂	脊損 (L)	60 → 20 (-40)	70 → 130 (60)	50 → 50 (0)	500 → 600 (100)	なし	軽快	有効	
16	33才 ♂	脊損 (L)	48 → 31 (-17)	120 → 120 (0)	80 → 100 (20)	800 → 800 (0)	なし	不変	やや有効	
17	19才 ♂	脊損 (L)	200 → 80 (-120)	70 → 110 (40)	50 → 80 (30)	800 → 800 (0)	なし	軽快	著効	
18	28才 ♂	脊損 (L)	110 → 40 (-70)	50 → 100 (50)	30 → 40 (10)	700 → 750 (50)	なし	軽快	著効	
19	48才 ♂	直腸癌手術後	30 → 9 (-21)	100 → 120 (20)	80 → 100 (20)	250 → 300 (50)	なし	軽快	有効	
20	38才 ♀	直腸癌手術後	40 → 40 (0)	130 → 130 (0)	100 → 125 (25)	500 → 700 (200)	なし	不変	不変	
21	56才 ♂	直腸癌手術後	45 → 10 (-35)	130 → 130 (0)	100 → 125 (25)	250 → 300 (50)	なし	不変	有効	

(Table 1).

悪化の1例は、元来非常に spasms の強い Th 8 損傷の患者であるが、ロバペロン投与4～5日目より尿失禁が強くなり、10日目には尿失禁が強度になったため、投与を9アンプルにて中止した症例である。

結果を項目別にみると、

(1) 自覚症状について改善をみたものは、C 損傷6例中3例(50%)、Th 損傷3例中2例(67%)、L 損傷9例中5例(56%)、直腸癌術後例3例中1例(33%)であり、全体では21例中11例(52.4%)に改善を認めた(Table 1)。

(2) 残尿量が投与前に比較して50%以上減少したものを有効とした場合、C 損傷6例中3例(50%)、Th 損傷3例中2例(67%)、L 損傷9例中5例(56%)、直腸癌術後例3例中2例(67%)であり、全体では21例中12例(57.1%)に改善を認めた(Table 1, Fig. 1)。

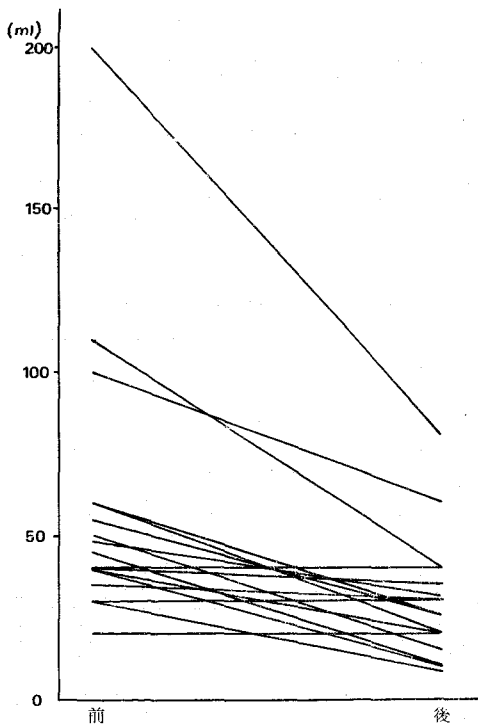


Fig. 1. ロバペロンの残尿量におよぼす影響

(3) 最高意識圧をみると 20 cmH₂O 以上上昇したものを有効とした場合、C 損傷6例中2例(33%)、Th 損傷3例中2例(67%)、L 損傷9例中5例(56%)、直腸癌手術後例3例中1例(33%)であり、全体では21例中12例(57.1%)に有効であった(Table 1, Fig. 2)。一方、最高意識圧-静止時内圧を有効収

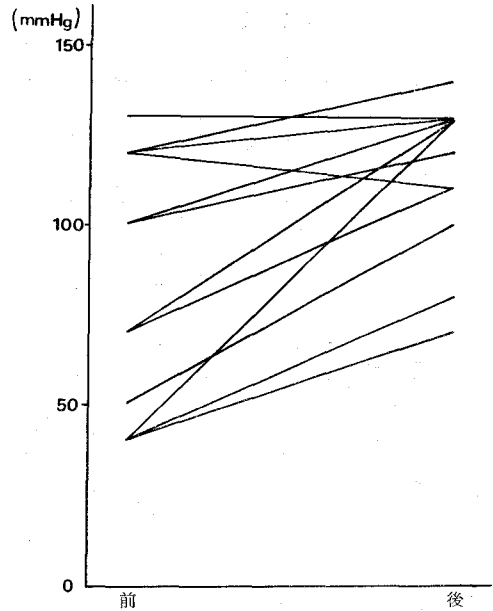


Fig. 2. ロバペロンの膀胱内圧におよぼす影響(最高意識圧)

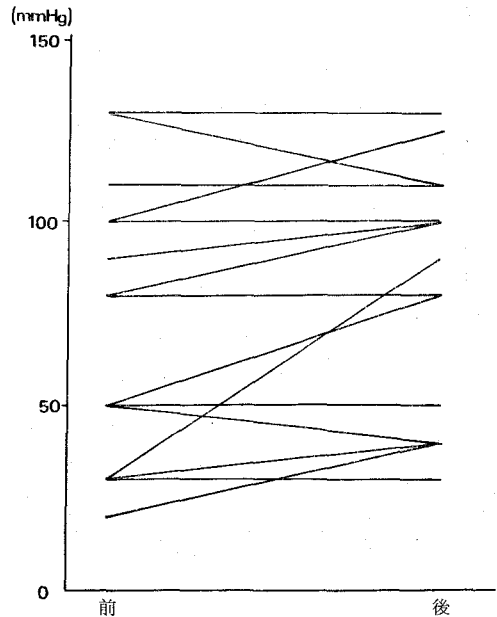


Fig. 3. ロバペロンの膀胱内圧におよぼす影響(有効収縮圧)

縮圧として考え、この差が 10 cmH₂O 以上上昇したものを有効とした場合、C 損傷6例中2例(33%)、Th 損傷3例中2例(67%)、L 損傷9例中5例(56%)、直腸癌術後例3例中3例(100%)であり、全体では21例中12例(57.1%)が有効であった(Table 1, Fig. 3)。

Table 2. ロバペロン投与前後の一般臨床検査成績

No	年齢	性	R. B. C. $\times 10^4$ (/mm ³)		W. B. C. (/mm ³)		ヘモグロビン (g/dl)		BUN (mg/dl)		GOT (U)		GPT (U)		A1-P (K, A, U)		体 温 (°C)		血 圧 (mmHg)	
			前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
1	52	♂	402	405	6800	6200	13.6	13.4	18	16	25	18	28	20	7.5	7.2	36.4	36.4	110/70	110/70
2	61	♂	361	380	2800	4200	12.9	12.8	15	17	32	24	34	20	7.8	6.4	36.8	36.8	100/60	100/60
3	19	♂	422	408	7000	6200	12.9	12.4	17	17	27	18	34	16	8.7	6.8	36.8	36.8	140/80	140/90
4	41	♂	385	364	6200	3800	11.4	10.8	17	18	18	20	19	24	4.8	4.2	36.5	36.5	120/80	120/80
5	32	♂	386	420	4800	6400	11.8	12.8	20	17	22	28	16	20	7.3	6.4	36.8	36.8	110/60	110/60
6	29	♂	364	359	4100	3200	12.9	13.7	17	20	12	18	14	24	6.1	8.6	36.6	36.6	140/90	150/90
7	26	♂	402	408	3100	5000	13.8	13.6	17	17	26	18	24	16	8.3	6.4	36.2	36.4	110/60	110/70
8	52	♂	309	324	4500	6200	9.4	9.2	17	20	18	20	16	24	15.9	12.0	36.2	36.0	100/40	100/40
9	34	♂	320	333	6400	7800	9.8	9.0	17	15	20	12	26	16	6.9	8.9	36.2	36.2	100/40	100/40
10	34	♂	386	394	3400	5800	12.4	12.8	15	15	17	20	18	24	7.8	8.2	36.5	36.5	120/60	120/60
11	21	♂	441	450	6400	4800	13.7	13.2	15	17	18	24	16	18	8.4	6.2	36.5	36.5	120/70	120/70
12	42	♂	389	402	4700	6200	12.9	12.8	20	17	27	30	19	28	6.8	6.4	36.2	36.2	120/60	120/60
13	48	♂	428	430	5600	7200	14.1	13.9	17	16	20	18	24	16	6.4	7.2	36.2	36.2	140/80	140/80
14	48	♂	421	414	6900	3800	13.8	13.6	20	20	18	22	16	26	—	—	36.2	36.2	150/90	140/90
15	49	♂	365	384	6400	5200	11.8	12.0	20	20	18	24	16	26	8.4	8.6	36.2	36.2	160/90	160/90
16	33	♂	408	386	8400	6200	13.6	12.9	20	20	32	34	34	40	8.6	8.4	36.5	36.5	120/90	120/90
17	19	♂	387	380	6100	3900	12.3	13.0	12	18	10	18	10	24	7.5	7.2	36.2	36.2	100/40	100/40
18	28	♂	410	387	6400	3700	12.9	12.6	18	12	18	21	16	24	8.6	10.4	36.0	36.0	120/70	120/70
19	48	♂	421	385	5000	4200	13.9	12.8	17	20	24	18	26	18	6.4	4.2	36.2	36.2	120/80	120/80
20	38	♀	374	385	3200	4600	11.8	12.0	15	18	27	20	19	16	8.3	7.2	36.5	36.5	110/70	110/70
21	56	♂	418	420	5600	6200	13.4	13.6	20	20	20	20	24	22	8.6	8.6	36.2	36.2	140/80	140/80

(4) 膀胱容量についてみるとロバペロン投与後、全般的に多少、増大の傾向を示したが有意の差はみられなかった (Table 1)。

(5) その他血液検査 (赤血球数, 白血球数, Hb, etc), 肝機能, 腎機能については多少の変動はあったが, ロバペロン投与によるものとは考えがたい (Table 2)。副作用としては, 前述の spasms が増強し, 投与中止に至ったもの以外は, 悪心, 嘔吐, 胃腸障害などの他の薬剤にみられるような副作用は, 1例も認められなかったことは注目に値する。

以上の結果をそれぞれの症例について, 残尿量を主体として膀胱内圧曲線ならびに自覚症状を加味し, 総合判定をおこなった結果, 全体として前述のように, 有効14例 (著効: 3例, 有効: 9例, やや有効: 2例), 不変6例, 悪化1例となる (Table 1)。

考 察

ロバペロンは従来から前立腺肥大症に用いられ, よい成績を上げている¹⁻⁴⁾。その作用機序は不明な点が多いが, 報告の多くは, 腺腫の縮小よりも残尿量の減少または, 自覚症状の改善を指摘している。

最近, 中新井らは家兎を用いた動物実験において膀胱内圧, 筋電図ならびに生化学的な面から検討した結果, ロバペロンは直接利尿筋に作用し, その tonus を高めると述べている (中新井ら⁵⁻⁸⁾)。

このことが事実だとすると, ロバペロンは当然, 神経因性膀胱にも有用であることが推察される。臨床結果を実際にみると, やはり残尿量の減少, 膀胱内圧の上昇および自覚症状の改善が認められ, 総合的に考えて70%近くの好成績が得られている。とくに注目すべき点は, 残尿量, 膀胱内圧, 自覚症状ともに好成績を得たのは腰椎損傷群であったことである。一方, 頸椎損傷群をみると受傷後比較的新しい回復期, または固定期の初期にあたる症例には効果が認められたが, 受傷後10年以上を経過した例ではほとんど効果が認められなかった。胸椎損傷群でも同様な結果が得られた。しかし, 腰椎損傷群では受傷後かなり年月のたっている症例にも効果があったことは注目に値する。このことから, ロバペロンの臨床効果がとくに期待される症例はいわゆる下位型の神経因性膀胱だと思われるが, 今後この点についてはじゅうぶんな検討が必要である。

次に各検査項目相互の関係について検討してみると, やや有効以上の14例中, 残尿量, 最高意識圧, 有効収縮圧および自覚症状のすべてに改善が認められた症例は8例 (57%) である。また, 神経因性膀胱の場

合に最も重視すべき検査項目である残尿量と他の検査項目との関係については, 残尿量が改善した12例中, 最高意識圧および有効収縮圧の改善をみたものがそれぞれ9例 (75%), 自覚症状の改善をみたものが10例 (83%) であった。

つまり, 残尿量の改善が認められた12例中9例以上の症例で, 同時に, 他の検査項目でも改善が認められている。一方, 残尿量について不変もしくは悪化の9例では最高意識圧ならびに有効収縮圧の改善がそれぞれ3例に, また, 自覚症状の改善が1例に認められているだけである。

前述したように, ロバペロンの作用機序はまだ不明であるが, その効果は膀胱内圧の上昇に伴い残尿量が減少し, 自覚症状の改善をきたすものと思われる。

今回, 著者は膀胱内圧のみを測定したが, 神経因性膀胱に対する的確な薬剤効果判定のためには, 膀胱内圧の測定とともに尿道抵抗の測定が必要であるので, 今後この点についても検討してみたいと考える。

副作用として1例に spasms が増強し, 尿失禁が強度となったため9アンプルにて中止した。本症例は元来非常に spasms が強い患者であり, むしろロバペロンの薬理効果の一端を示すものが副作用として出現したものと考えられる。

結 語

神経因性膀胱21例に対し, ロバペロンを1日1アンプル連続21日間筋注投与し, 投与前後の効果をその残尿量, 膀胱内圧曲線, 自覚症状より検討した。

- (1) 総合判定で21例中14例に有効 (約66%) であった。
- (2) 残尿量についてみると21例中改善をみたもの12例 (約57%) であった。
- (3) 最高意識圧が上昇したものは (20 cmH₂O 以上) 21例中11例 (約57%) であった。
- (4) 有効収縮圧 (最高意識圧—静止時内圧) が 10 cmH₂O 以上上昇したものは21例中12例 (約57%) であった。
- (5) 副作用として spasms が増強し尿失禁が強度になった症例が1例みられたが, 投与中止により消失した。

以上の結果から, ロバペロンは神経因性膀胱に対し有用な薬剤と考えられる。

文 献

- 1) 村田庄平・ほか: 現代の臨床, 7: 277, 1974.
- 2) 寺杣一徳・ほか: C. Report, 8: 237, 1974.

- 3) 森 浩一・ほか：西日泌尿, **36**: 363, 1974. 7) 中新井邦夫・ほか：泌尿紀要, **20**: 645, 1974.
4) 藤村 宣・ほか：西日泌尿, **36**: 367, 1974. 8) 中新井邦夫：泌尿紀要, **21**: 823, 1975.
5) 中新井邦夫・ほか：泌尿紀要, **18**: 501, 1972. (1977年2月7日迅速掲載受付)
6) 中新井邦夫・ほか：泌尿紀要, **20**: 633, 1974.

本論文訂正

Table 1 備考欄 10日目を9日目に訂正

Table 2 最上段 $\times 10^4$ を () 内に入れる