

神経因性膀胱に対するロバベロンの使用経験

金沢大学医学部泌尿器科学教室（主任：黒田恭一教授）

勝見哲郎・長野賢一
田近栄司・萩中隆博
村山和夫・北川清隆
黒田恭一

社会保険鳴和総合病院泌尿器科
高野学
公立能登総合病院泌尿器科
川口光平

CLINICAL EFFECT OF ROBAVERON ON NEUROGENIC BLADDER

Tetsuo KATSUMI, Kenichi NAGANO, Eiji TAJIKA, Takahiro HAGINAKA
KAZUO MURAYAMA, Kiyotaka KITAGAWA and Kyoichi KURODA
From the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University
(Director: Prof. K. Kuroda)

Manabu, TAKANO
From the Department of Urology, Naruwa General Hospital

Kohei KAWAGUCHI
From the Department of Urology, Noto General Hospital

Robaveron was tried on 21 patients suffering from neurogenic bladder (spinal cord injury 3, operated uterine cancer 3, operated rectal cancer 5, apoplexy 5, brain tumor one, D. M. one, tabetic bladder one, others 2).

The results were as follows;

1. Of 21 cases, 13 responded well and 8 none.
2. Decrease of residual urine was observed in 79% (15 cases), 13 showing the decrease of more than 30%.
3. As to cystometry, remarkable increase of pressure amplitude and maximum voiding pressure were not observed.

緒 言

排尿障害は泌尿器科を受診する患者にとって最も数多い主訴の一つであるが、神経因性膀胱症例においては特に蓄尿、排尿のバランスを保つことが困難で、治療に難渋しているのが現況である。われわれは今回成熟雄豚前立腺抽出物であるロバベロンを神経因性膀胱に使用したので、その治療成績について報告する。

対象症例

対象となった症例は金沢大学医学部附属病院、社会保険鳴和総合病院、公立能登総合病院の各泌尿器科を受診した神経因性膀胱21例で、男子13例、女子8例、年齢は42歳から77歳で、平均63歳であった。神経因性膀胱をきたした原因疾患は脳出血5例、脳腫瘍1例、脊髄上位損傷3例、脊髄癆1例、糖尿病1例、子宮癌

Table 1. Clinical effect of Robaveron

No	Sex	Age	Causative disease	Residual urine (ml)	Residual urine ratio (%)	Cystometry			Subjective complaints	Side effect	Effectiveness
						Max. voiding pressure (mmHg)	Max. resting pressure (mmHg)	Pressure amplitude (mmHg)			
1	M	75	apoplexy	375→400	99→67	38→44	10→8	28→36	improved	nothing	+
2	M	65	apoplexy	36→0	59→0	86→62	12→12	74→50	improved	nothing	+
3	F	64	apoplexy	35→29	28→24	28→42	6→8	22→34	unchanged	nothing	+
4	M	52	apoplexy	100→20	38→5	40→45	10→14	30→31	unchanged	nothing	+
5	M	68	apoplexy	200→30	87→17	25→35	9→14	16→21	improved	nothing	++
6	F	67	brain tumor	46→41	15→12	52→48	10→6	42→42	unchanged	nothing	—
7	M	60	C3 injury	80→200	19→44	96→78	6→15	90→63	aggravated	nothing	—
8	M	44	Th 8 injury	150→150	30→30	38→36	18→18	20→18	unchanged	nothing	—
9	M	45	Th 12 injury	0→0	0→0	100→90	16→18	84→72	unchanged	nothing	—
10	M	74	tabetic bladder	113→3	72→2	35→60	2→5	33→55	improved	nothing	++
11	M	77	D.M.	urinary retention	50→72	34→56	16→16	unchanged	nothing	—	
12	F	63	uterine cancer	700→300	100→100	30→36	30→12	0→24	improved	nothing	++
13	F	42	uterine cancer	220→15	92→4	40→30	12→15	28→15	improved	nothing	+
14	F	62	uterine cancer	300→73	92→40	56→42	26→28	30→14	improved	nothing	+
15	M	47	rectal cancer	565→380	91→88	102→115	17→65	85→50	unchanged	nothing	—
16	M	70	rectal cancer	urinary retention	52→41	35→22	17→19	unchanged	nothing	—	
17	M	74	rectal cancer	150→10	79→17	24→22	8→8	16→14	unchanged	nothing	+
18	F	75	rectal cancer	210→71	100→78	30→14	26→12	4→2	unchanged	nothing	—
19	F	57	rectal cancer	150→0	100→0	40→40	12→8	28→32	improved	nothing	+
20	F	70	unclear	600→15	88→6	38→47	10→8	28→39	improved	nothing	++
21	M	75	unclear	78→12	37→7	64→85	30→32	34→53	improved	nothing	++

術後3例，直腸癌術後5例および原因不明2例であった。また表には示されていないが受傷後1年以内の急性期あるいは回復期と考えられる症例は14例，受傷後1年以上の慢性期の症例は5例であった(Table 1)。

投与 方 法

投与方法はロバベロン3アンプル(3ml)を週2回筋注投与し，投与期間は4週間とし，合計24アンプルを使用した。またほとんどの症例で尿路感染を伴っていたためサルファ剤などの抗菌剤を併用した。

観察方法および効果判定

観察方法はロバベロン投与前後にLewis型膀胱内圧計による内圧曲線の観察，残尿量の測定および自覚症状の変化を聴取し，さらに血液，ルチーンの肝・腎機能検査を行なった。効果判定は鄭および河田¹⁾が採用している排尿障害研究会の基準に準じた。すなわち残尿量の変化，膀胱内圧の振幅の変化で3群に分け，境界値のものについては残尿率の変化，自覚症状を加味して判定した。

- i) 著効：残尿30%以上の減少かつ膀胱内圧の振幅5 mmHg以上の増加
- ii) 有効：a) 残尿30%以上の減少かつ膀胱内圧の振幅0~4 mmHgの増加
b) 残尿1~29%の減少かつ膀胱内圧の振幅10 mmHg以上の増加

c) 自覚症状の著明な改善があり，残尿50%以上の減少または膀胱内圧の振幅10 mmHg以上の増加が認められるもの

iii) 無効：上記以外のもの

結 果

残尿量の減少は，2例のカテーテル留置症例を除く19例中15例(78.9%)に認められ，その平均は124.2 ml(57.4%)であった。残尿量30%以上の減少を認めた有効症例は19例中13例(68.4%)となっている(Fig. 1)。残尿率は平均36.1%の減少がみられた(Fig. 2)。最高意識圧は平均1.0 mmHg(1.9%)の増加を示し(Fig. 3)，最大静止圧は2.1 mmHg(13.3%)の増加が認められた。収縮振幅10 mmHg以上の増加は5例(28.5%)，5~9 mmHgの増加は2例，1~4 mmHgの増加は3例で，21例中10例に収縮振幅の増加が認められたが，平均では0.8 mmHg(2.3%)の低下を示した(Fig. 4)。自覚症状の改善は21例中10例(47.6%)に認められたが，脊損の1例は自・他覚症状ともに悪化を示した。先に示した基準に従った総合判定では，著効5例，有効8例，無効8例となり，有効例は21例中13例(61.9%)であった。

副 作 用

本剤投与中止に至る副作用は認められなかったが，2例にGOT，GPTの軽度上昇が認められた。これ

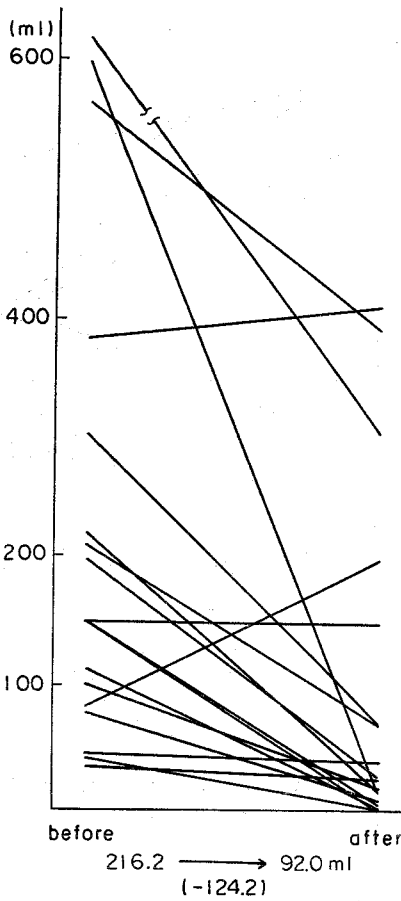


Fig. 1. Effect of Robaveron on residual urine

らは併用薬（抗腫瘍剤）による肝障害と考えられた。

考 察

成熟雄豚の前立腺抽出物であるロバベロンは、これまで前立腺肥大症例に投与され、残尿量の減少、排尿困難の軽減に効果が認められている²⁻⁵⁾。この排尿効率の改善はロバベロンが直接膀胱利尿筋に作用するものであることを、中新井および園田⁶⁾が動物実験により証明し、神経因性膀胱に対しても効果が得られることが予想されていた。実験的には中新井ら⁷⁾が脊髄損傷家兎についての有効性を報告している。

しかし神経因性膀胱は多くの著者が述べているように、脊髄損傷の部位および程度、受傷後（手術後、発病後）の経過期間、尿路感染症の合併などにより病像が複雑であり、残尿量も常に一定でないために、一概に増加あるいは減少と決めつけられず、薬効の判定は困難である。われわれは前述したごとく残尿量と収縮

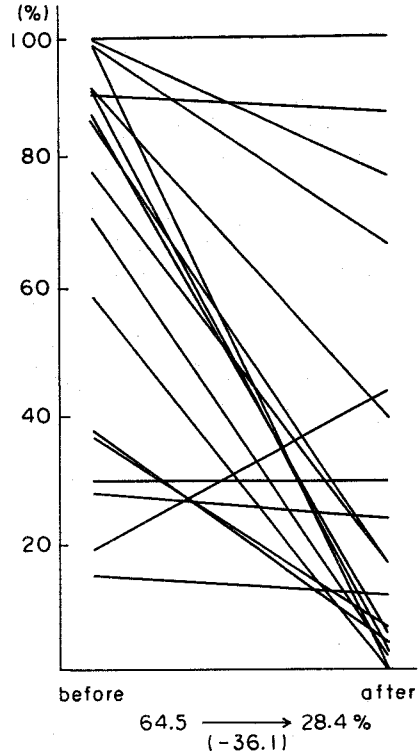


Fig. 2. Effect of Robaveron on residual urine ratio

振幅を重視した効果判定を採用したが、子宮癌術後症例のように投与前の残尿率は高く、本剤投与後も変化は認められないのに、収縮振幅が増加し、残尿量も減少したために著効と判定せざるをえない一見矛盾した結果も得られた。しかし中新井⁸⁾は、膀胱内圧測定によりロバベロン投与後の最大静止圧の低下と最高意識圧の上昇による収縮振幅の増加が排尿効率の改善に関与していると述べ、収縮振幅の増加を重視している。われわれの成績では、21例中13例（61.9%）に総合判定で良効な結果が得られたが、収縮振幅の増加と残尿

Table 2. Relation between decrease ratio of residual urine and pressure amplitude

pressure amplitude	Decreased ratio of residual urine		
	30% ≧	< 30%	unchanged
10mmHg ≧	4 (21%)	1	1
>10mmHg	3	0	0
unchanged	6	1	3

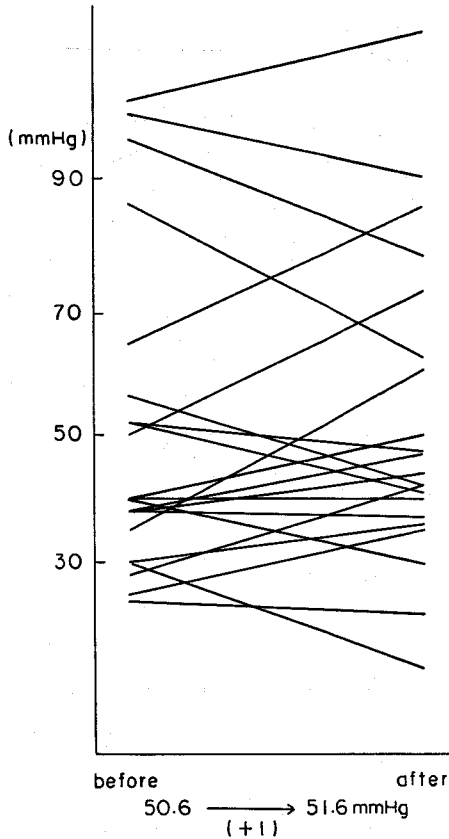


Fig. 3. Effect of Robaveron on cystometric findings (max. voiding pressure)

量の減少との関係を見ると、Table 2のごとくなる。すなわち、残尿量が30%以上減少した13例中収縮振幅の増加は7例(53.8%)に認められ、収縮振幅の増加が認められた9例中7例(77.8%)に30%以上の残尿量の減少が認められた。これは収縮振幅の増加は残尿量の減少をもたらすが、残尿量の減少は必ずしも収縮振幅の増加だけによるものではないためと考えられる。しかし投与前後1回ずつの膀胱内圧測定では、尿路感染の合併などによりかなり誤差もあり、また高齢者に対する本検査法の施行についてはまだ多くの問題もある。いづれにしても残尿量の減少効果が得られることは望ましい結果であり、投与前残尿率が20%以上の症例は16例であったが、投与後は7例に減少した。これは16例中9例(56.3%)がロバベロン投与により、いわゆる balanced bladder になったといえるわけで、神経因性膀胱の治療の目標が balanced bladder にあることから考え、非常に好結果といえることができる。中新井も脊髄損傷に起因する神経因性膀胱で15例中8例(53.3%)と同様の好結果を報告し

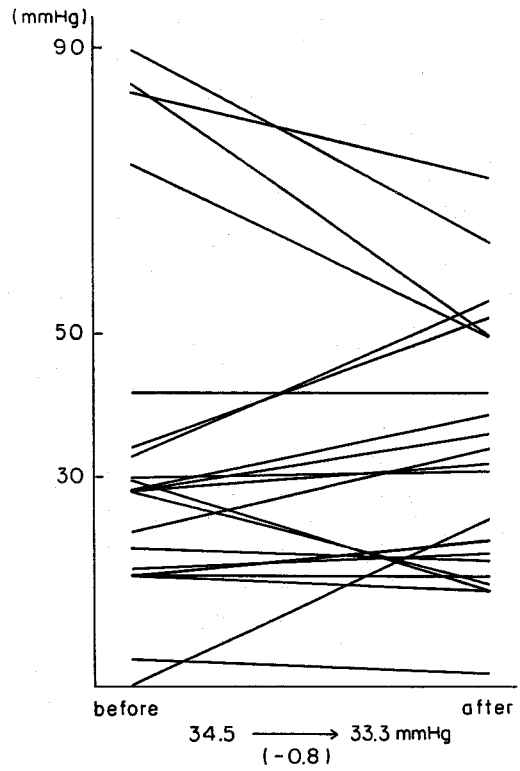


Fig. 4. Effect of Robaveron on cystometric findings (pressure amplitude)

ている。

園田ら⁹⁾は子宮癌術後の症例において、残尿量の減少平均71.1 ml (63.1%)、収縮振幅の上昇平均12.7 mmHg (48.7%)のごとく、脊髄損傷例(上位・下位)よりも優れた成績が得られ、子宮癌術後の症例68例中63例(92.6%)が有効であったと報告している。われわれの直腸癌・子宮癌術後例8例についてみると、残尿量は平均206.6 ml (63.0%)の減少を認めたが、収縮振幅は4.8 mmHg (18.3%)の減少となっており、総合判定では8例中5例(62.5%)に有効で、他疾患による神経因性膀胱に対する本剤の効果よりもやや高い有効性が得られた。われわれの成績が園田らの有効率(92.6%)より低い理由としては、われわれの症例は直腸癌術後例に男子症例が含まれている結果と考えられる。しかし本剤の作用機序から考え、当然これらの疾患による神経因性膀胱に有効性が期待されるので、さらに症例を重ねて検討する予定である。

脊髄損傷例はわずかに3例(症例7, 8, 9)でいづれもほぼ慢性期例と考えられるが、他覚的には全く改善が認められていない。しかし自覚的には一回排尿

量の増加, 排尿時間の短縮がみられ, 膀胱利尿筋の弾力性が増加したと解釈される症例が2例認められた。一方, 他覚的・自覚的に悪化を示した症例7は C₃₋₄の脊髓損傷例で, 残尿量 120 ml (150%) の増加, 残尿率25%の増加, 収縮振幅の減少など排尿障害増悪を認め, ロバベロン投与前の薬剤(臭化ジステグミン)服用時に比し症状が悪化した。これは園田ら¹⁰⁾も述べているように, 脊髄上位損傷では排尿時に利尿筋・外括約筋協同運動の失調により, 排尿困難を感ずることもあり, ロバベロンの筋力増強効果が本症例に対し, 協同運動失調を生じさせた結果と考えられる。

いわゆる脳膀胱は6例(症例1~6)であるが, 総合判定で5例に有効性が認められている。先の脊髓損傷例と比較して良好な成績が得られた原因としてはこれら6例の脳膀胱はほとんどが受傷後1年以内の回復期例であったことによるものと思われる。しかし, ロバベロンが膀胱利尿筋の筋力増強作用を有しているとするれば, 回復期症例の排尿効率を向上させる1方法として排尿訓練などとロバベロンの併用は今後試みるべきものとする。

以上の結果より中新井も述べているようにロバベロンは神経因性膀胱の治療薬として, 単独あるいは尿路保存手術法と組み合わせることにより, さらに治療成績が向上するものと思われる。

結 語

神経因性膀胱21例に対し, ロバベロンを1回3アンプル週2回, 4週間投与(合計24アンプル)することにより, 21例中13例(61.9%)に有効な結果が得られた。また30%以上の残尿量の減少は19例中13例にみられた。膀胱収縮振幅の増加はほとんど認められなかった。脊髄上位損傷の1例に本剤投与により利尿筋・

外括約筋協同運動の失調によると思われる自・他覚所見の悪化が認められた。これらの結果より, ロバベロンは神経因性膀胱に対する保存的療法において有効な薬剤と考えられる。

文 献

- 1) 鄭 漢彬・河田幸道: 神経因性膀胱に対するロバベロンの効果. 泌尿紀要, 23: 279, 1977.
- 2) 黒田恭一・ほか: 前立腺肥大症に対する Raveron の使用経験. 診療, 22: 109, 1969.
- 3) 藤井公也・中山 健: Robaveron の使用経験. 西日泌尿, 36: 632, 1974.
- 4) 植田 賢・ほか: 前立腺肥大症に対する Raveron の使用経験. 西日泌尿, 36: 644, 1974.
- 5) 重松 俊・ほか: 二重盲検法による RAVERON の前立腺肥大症に対する効果の検討. 久留米医誌, 34: 165, 1971.
- 6) 中新井邦夫・園田孝夫: 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. 泌尿紀要, 18: 501, 1972.
- 7) 中新井邦夫・ほか: 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. 泌尿紀要, 20: 645, 1974.
- 8) 中新井邦夫: 神経因性膀胱の排尿機能に対する前立腺抽出物 (Robaveron) の効果に対する研究. 泌尿紀要, 23: 285, 1977.
- 9) 日本商事株式会社. ロバベロン研究会記録. 大阪. 1973.
- 10) 園田孝夫・ほか: 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, 1977.

(1978年11月29日受付)

訂正: Table 2 の30% \geq は \geq 30% の, 10mmHg \geq は \geq 10 mmHg の, >10mmHg は <10mmHg の誤りです。

Fig. 3 の (+1) は (+1.0) の誤りです。