

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

園 田 孝 夫¹⁾

六 条 正 俊 ²⁾	大 堀 勉 ³⁾	久 保 隆 ³⁾
沼 里 進 ³⁾	赤 坂 俊 幸 ³⁾	中 野 修 道 ⁴⁾
千 葉 隆 一 ⁵⁾	遠 藤 博 志 ⁶⁾	武 田 裕 寿 ⁷⁾
平 賀 聖 悟 ⁷⁾	宮 崎 一 興 ⁸⁾	石 堂 哲 郎 ⁸⁾
増 田 聡 子 ⁸⁾	河 田 幸 道 ⁹⁾	鄭 漢 彬 ⁹⁾
山 口 龍 二 ¹⁰⁾	西 川 義 雄 ¹⁰⁾	坪 本 哲 ¹⁰⁾
中新井 邦 夫 ¹¹⁾	紺 屋 博 暉 ¹²⁾	倉 智 敬 一 ¹³⁾
奥 平 吉 雄 ¹³⁾	三 浦 捷 一 ¹³⁾	川 村 泰 弘 ¹³⁾
近 藤 厚 ¹⁴⁾	徳 永 毅 ¹⁴⁾	坂 口 浩 ¹⁵⁾
岩 崎 昌太郎 ¹⁶⁾	三 浦 清 巒 ¹⁷⁾	河 村 信 吾 ¹⁷⁾

EFFECT OF ROBAVERON ON VOIDING EFFICIENCY OF NEUROGENIC BLADDER

Takao SONODA: *Department of Urology, Osaka University Hospital*

Masatoshi ROKUZYU: *Department of Urology, Kushiro Labor Accident Hospital*

Tsutomu OHORI, Takashi KUBO, Susumu NUMASATO and Toshiyuki AKASAKA: *Department of Urology, Iwate Medical University Hospital*

Nobumichi NAKANO: *Department of Urology, Tohoku Labor Accident Hospital*

Ryuichi CHIBA: *Department of Urology, Fukushima Labor Accident Hospital*

Hiroshi ENDO: *Department of Urology, Chiba University Hospital*

Hirohisa TAKEDA and Seigo HIRAGA: *Department of Urology, Tokyo Labor Accident Hospital*

Kazuoki MIYAZAKI, Tetsuo ISHIDO and Satoko MASUDA: *Department of Urology, Kanagawa Rehabilitation Center Hospital*

Yukimichi KAWADA and Kanhin TEI: *Department of Urology, Gifu University Hospital*

Ryuzi YAMAGUCHI, Yoshio NISHIKAWA and Satoru TSUBOMOTO: *Department of Obstetrics and Gynecology, Nara Medical University Hospital*

- 1) 大阪大学医学部泌尿器科学教室
- 2) 釧路労災病院泌尿器科
- 3) 岩手医科大学泌尿器科学教室
- 4) 東北労災病院泌尿器科
- 5) 福島労災病院泌尿器科
- 6) 千葉大学医学部泌尿器科学教室
- 7) 東京労災病院泌尿器科
- 8) 神奈川県総合リハビリテーションセンター泌尿器科
- 9) 岐阜大学医学部泌尿器科学教室

- 10) 奈良県立医科大学産婦人科学教室
- 11) 星ヶ丘厚生年金病院泌尿器科
- 12) 大阪労災病院泌尿器科
- 13) 大阪大学医学部産婦人科学教室
- 14) 長崎大学医学部泌尿器科学教室
- 15) 長崎三菱病院泌尿器科
- 16) 長崎労災病院泌尿器科
- 17) 長崎大学医学部産婦人科学教室

Kunio NAKAARAI: *Department of Urology, Hoshigaoka Welfare Pension Hospital*

Hiroaki KONYA: *Department of Urology, Osaka Labor Accident Hospital*

Keiichi KURACHI, Yoshio OKUDAIRA, Shoichi MIURA and Yasuhiro KAWAMURA: *Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka University Hospital*

Atsushi KONDO and Tsuyoshi TOKUNAGA: *Department of Urology, Nagasaki University Hospital*

Hiroshi SAKAGUCHI: *Department of Urology, Nagasaki Mitsubishi Hospital*

Shotaro IWASAKI: *Department of Urology, Nagasaki Labor Accident Hospital*

Seiran MIURA and Shingo KAWAMURA: *Department of Obstetrics and Gynecology, Nagasaki University Hospital*

Improvement of voiding efficiency with Robaveron was studied on 187 patients suffering from neurogenic bladder. Robaveron was administered intramuscularly for 3 weeks every day.

Clinical efficiency with Robaveron was observed obviously taking the form of decrease in residual urine, obligatory ratio of residual urine and increase in bladder contractile activity. The results were discussed on three groups of neurogenic bladder; the upper motor neuron lesion type, the lower motor neuron lesion type and the patients after operation of uterine cancer. Decrease of residual urine was obtained by Robaveron in 19.6% (25.5ml), 37.0% (43.0ml) and 63.1% (71.9ml) respectively. As to obligatory ratio of residual urine, it decreased 11.5%, 16.4% and 22.3% respectively. And as to the pressure amplitude (the difference between maximum voiding pressure and maximum resting pressure), it increased 28.3% (8.4 mmHg), 21.0% (10.4 mmHg) and 48.7% (12.7 mmHg) respectively.

It was revealed by the cystometric study as well as uroflowmetric study that clinical effect of Robaveron was brought by the increase in active dynamics of detrusor muscle of urinary bladder. This clinical study showed that Robaveron is a reliable agent for improvement of voiding efficiency in neurogenic bladder, without any severe side effect including laboratory studies.

神経因性膀胱の治療の目的は、排尿効率の改善を通じて、上部尿路の機能を正常に維持することにつきる。この目的に用いられる薬物については、これまで多くのものが報告されているが、効果が確実で、副作用が少なく、使いやすい薬物になると、なかなか適切なものが見当たらないのが現状である。

ロバベロンは、当初、前立腺肥大症の排尿困難を改善する目的で開発された薬剤であり、残尿率の改善をはじめとして、排尿効率の改善に明らかな効果が認められたことはすでに報告されているとおりである (Riben ら¹⁾, Baumann²⁾, Kunz³⁾, Ciepielowski ら⁴⁾, Bauer⁵⁾, 村田ら⁶⁾, 寺杣ら⁷⁾, 森ら⁸⁾, 藤村ら⁹⁾, 藤井ら¹⁰⁾, 植田ら¹¹⁾).

この排尿効率改善の効果は脊髄損傷家兎および脳損傷家兎での実験的研究により、神経因性膀胱の場合にも認められており、さらに臨床的にもその有効性が立証されている (ロバベロン研究会記録1973¹²⁾, 中新井ら 1974^{13, 14)}).

今回、われわれは神経因性膀胱に対するロバベロンの臨床的效果を明らかにするために統一されたプロトコールにもとづいて共同研究をおこなったので、その

結果を報告する。

ロバベロンについて

ロバベロンは、スイスのロバファーム社が開発した性ホルモンおよび蛋白質を含まない成熟雄豚前立腺抽出物の水溶性注射剤で、現在は前立腺肥大症に伴う排尿障害の改善を目的として使用されている。その構成物質は、補酵素前駆物質やペプチドを含む核酸誘導体とアミノ酸、有機リン、炭化水素からなり、1アンプル (1 ml) 中に上記エキス 0.016 g とメタクレゾール 0.003 g を含有し、液は特異な臭いのある黄褐色透明な水溶液である。

症 例

著者の所属する各機関で取り扱った神経因性膀胱187例について検討した。膀胱についての脊髄上位損傷60例、脊髄下位損傷59例、および子宮癌手術後の神経因性膀胱68例である。これらの症例は、それぞれ、受傷後あるいは手術後、相当期間を経過し神経因性膀胱としての状態が固定した症例が大部分である (脊髄上位損傷例：受傷後平均4年7ヵ月、脊髄下位損傷

例：受傷後平均5年6ヵ月，子宮癌手術後の症例：手術後平均2年6ヵ月）。

各症例について，残尿量を検討すると Table 1 に示すとおりである。すなわち，脊髄上位損傷例では60例中，残尿 49 ml 以下の症例が14例，残尿 50 ml から 200 ml までの症例が34例であり，残尿 201 ml 以上の症例は12例である。脊髄下位損傷例では59例中，残尿 49 ml 以下の症例が16例，残尿 50 ml から 200 ml までの症例が32例であり，残尿 201 ml 以上の症例は

7例である。子宮癌手術後の症例では残尿 49 ml 以下の症例が25例，残尿 50 ml から 200 ml までの症例が32例であり，残尿 201 ml 以上の症例が11例である。

症例全体としてみると残尿 49 ml 以下の症例は55例，残尿 50 ml から 200 ml までの症例が102例であり，残尿 201 ml 以上の症例が30例となる。全症例の71%が 50 ml 以上の残尿を有している症例であり，神経因性膀胱の保存的治療では比較的難治である症例について検討していることになる。

Table 1. Effect of Robaveron on the volume of residual urine.

unit : ml				
	Spinal cord injury : upper motor neuron lesion type	Spinal cord injury : lower motor neuron lesion type	After operation of uterine cancer	Total
- 49ml	25.6 → 50.2 + 24.6 (+ 96.1%) n = 14	31.9 → 19.5 - 12.4 (- 38.9%) n = 16	25.8 → 11.4 - 14.4 (- 55.8%) n = 25	27.5 → 23.6 - 3.9 (- 14.2%) n = 55
50 - 200ml	108.2 → 74.6 - 33.6 (- 31.1%) n = 34	117.8 → 77.6 - 40.3 (- 34.2%) n = 36	123.0 → 48.8 - 74.2 (- 60.3%) n = 32	116.2 → 67.6 - 48.7 (- 41.9%) n = 102
200ml -	312.8 → 251.5 - 61.0 (- 19.5%) n = 12	300.1 → 173.1 - 127.0 (- 42.3%) n = 7	287.9 → 91.8 - 196.1 (- 68.1%) n = 11	300.7 → 174.7 - 126.0 (- 41.9%) n = 30
Total	129.8 → 104.3 - 25.5 (- 19.6%) n = 60	116.2 → 73.2 - 43.0 (- 37.0%) n = 59	113.9 → 42.0 - 71.9 (- 63.1%) n = 68	119.7 → 71.8 - 47.9 (- 40.0%) n = 187

投与方法と検討方法

投与方法と検討方法に関しては，各機関，共通の方法でおこなった。すなわち，ロバベロンは原則として1日1アンプルを筋注し3週間連続投与をおこなった後に効果を検討した。

投与前後で，残尿量，膀胱内圧検査および自覚症状について検討した。残尿量は，3回の残尿検査について平均値をもって残尿量とした。膀胱内圧計は原則としてLewisの膀胱内圧計を使用した（注入速度：20～30 ml/分），自覚症状については，排尿回数，尿意の有無，排尿開始時間，排尿開始より終了までの時間，残尿感および尿失禁について検討したが，この自覚症状については患者自身に調査表の記入を依頼し医師の主観がはいらないように注意した。

その他，投与の前後における血液および尿の一般検査，ならびに腎機能，肝機能，体温，血圧および脈搏についても検討した。

なお，併用薬剤に関しては原則として神経因性膀胱の治療に通常使用される薬剤など，本治療に影響を及ぼすと考えられる薬剤は使用しないこととしたが合併症の治療剤（抗生物質など）の併用は自由とした。ま

た排尿訓練などの基礎的治療は適宜，実施している。

結 果

(A) 残尿量について

(a) 脊髄上位損傷例 (Fig. 1, Table 1): 投与前の残尿量と比較して全症例については平均19.6% (25.5 ml) の残尿量の減少が認められる。残尿量 50 ml から 200 ml までの群では平均31.1% (33.6 ml) の残尿量の減少が認められる。また，残尿量 201 ml 以上の群では平均19.5% (61.0 ml) の残尿量の減少が認められている。これに対して，残尿量 49 ml 以下の群では逆に平均96.1% (24.6 ml) の残尿量の増加が認められる。残尿量30%以上の減少を有効とすると60例中31例 (51.7%) が有効である。

(b) 脊髄下位損傷例 (Fig. 2, Table 1): 投与前の残尿量と比較して全症例については平均37.0% (43.0 ml) の残尿量の減少が認められる。残尿量 50 ml から 200 ml までの群では平均34.2% (40.3 ml) の残尿量の減少が認められ，残尿量 201 ml 以上の群では平均42.3% (127.0 ml) の残尿量の減少となっている。また，残尿量 49 ml 以下の群では平均38.9% (12.4 ml) の

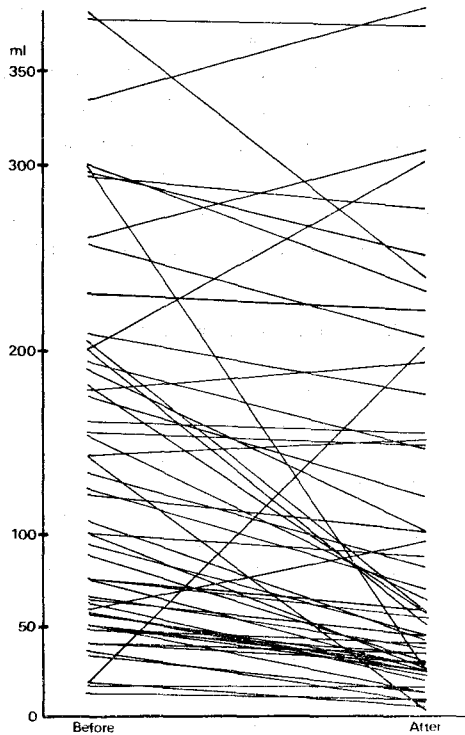


Fig. 1. Effect of Robaveron on residual urine (spinal cord injury: upper motor neuron lesion type).

残尿量の減少が認められている。残尿量30%以上の減少を認めた症例は59例中40例 (67.8%) であった。

(c) 子宮癌手術後の症例 (Fig. 3, Table 1): 投与前の残尿量と比較して全症例については平均 63.1% (71.9 ml) の残尿量の減少が認められる。残尿量 50 ml から 200 ml までの群では平均 60.3% (74.2 ml) の残尿量の減少が認められ、残尿量 201 ml 以上の群では平均68.1% (196.1 ml) の残尿量の減少となっている。また、残尿量 49 ml 以下の群では平均55.8% (14.4ml) の残尿量の減少が認められている。残尿量30%以上の減少を認めた有効症例は68例中57例 (83.8%) となっている。

(B) 便宜的残尿率について

残尿量の記載の際に同時に排尿量を記入してある症例が少なかったため、真の残尿率、

$$\frac{\text{残尿量}}{\text{排尿量} + \text{残尿量}} \times 100$$

の代りに、膀胱内圧検査上の最大膀胱容量を用いて便宜的残尿率として下記のものについて比較した。

$$\frac{\text{残尿量}}{\text{膀胱内圧検査上の最大膀胱容量}} \times 100$$

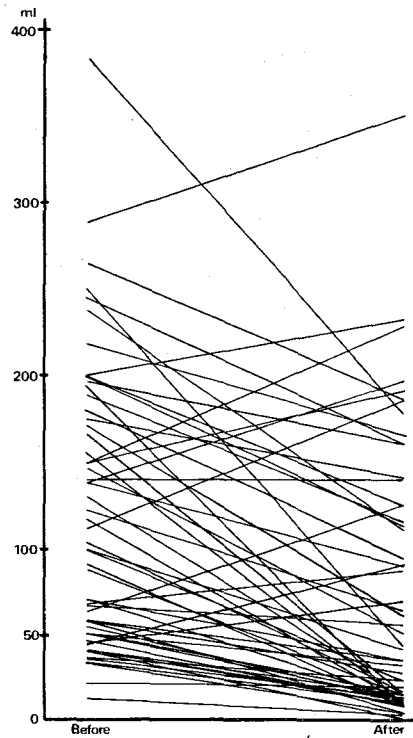


Fig. 2. Effect of Robaveron on residual urine (spinal cord injury: lower motor neuron lesion type).

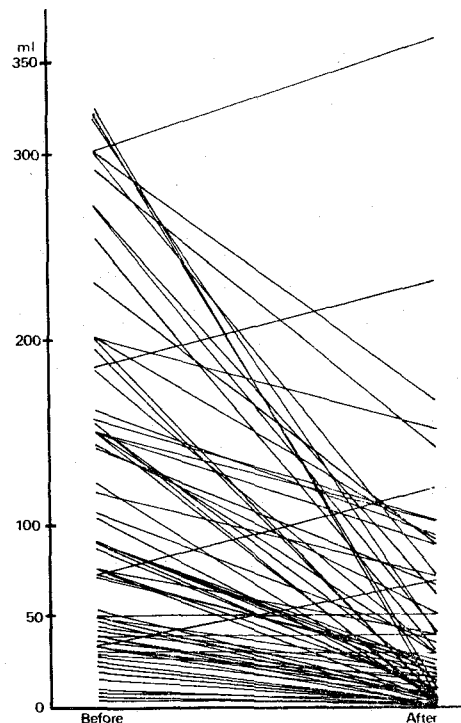


Fig. 3. Effect of Robaveron on residual urine (after operation on uterine cancer).

膀胱内圧検査の際の最大膀胱容量は、カテーテルを挿入したり、カテーテルを通じて生理食塩水を注入したりする操作のため、真の膀胱容量よりも少ない値であられることが一般的であり、この便宜的残尿率は真の残尿率よりも大きな値として示されるものと考え

られる。

今回、この便宜的残尿率で各成績を比較したことは、真の残尿率で検討する場合よりもさらに厳しい条件での比較をおこなったことになるものと思われる。

それぞれの結果は Table 2 に示した。

Table 2. Effect of Robaveron on obligatory ratio of residual urine ($\frac{\text{residual urine}}{\text{bladder capacity}}$).
unit: %

	Spinal cord injury : upper motor neuron lesion type	Spinal cord injury : lower motor neuron lesion type	After operation of uterine cancer
- 49ml	12.6 → 8.6 - 4.0 (n=10)	12.8 → 11.9 - 0.9 (n=14)	5.8 → 2.7 - 3.1 (n=24)
50 - 200ml	43.1 → 31.8 - 11.4 (n=30)	43.9 → 26.4 - 17.5 (n=33)	40.8 → 13.7 - 27.1 (n=32)
201ml -	111.9 → 91.5 - 20.4 (n=9)	80.9 → 38.6 - 42.3 (n=7)	78.3 → 27.8 - 50.5 (n=11)
Total	49.5 → 38.0 - 11.5 (n=49)	40.7 → 24.2 - 16.4 (n=54)	34.4 → 12.1 - 22.3 (n=67)

(a) 脊髄上位損傷例 (Table 2): 全症例では、ロバペロン投与後に平均11.5%の残尿率の減少が認められている。残尿量 50 ml から 200 ml までの群では、平均11.4%の残尿率の減少が認められ、残尿量 201 ml 以上の群では平均20.4%の残尿率の減少が認められる。また、残尿量 49 ml 以下の群では平均4.0%の残尿率の減少となっている。

(b) 脊髄下位損傷例 (Table 2): 全症例ではロバペロン投与後に平均16.4%の残尿率の減少が認められる。残尿量 50 ml から 200 ml までの群では平均 17.5 %の残尿率の減少が認められ、残尿量 201 ml 以上の群では、平均 42.3 %の残尿率の減少となっている。また、残尿量 49 ml 以下の群では平均 0.9 %の残尿率の減少が認められる。

(c) 子宮癌手術後の症例 (Table 2): 全症例ではロバペロン投与後に平均22.3%の残尿率の減少となっている。残尿量 50 ml から 200 ml までの群では平均 27.1%の残尿率の減少が認められ、残尿量 201 ml 以上の群では平均50.5%の残尿率の減少が認められる。また、残尿量 49 ml 以下の群では平均 3.1%の残尿率の減少となっている。

(C) 最高意識圧と最大静止圧について

(a) 脊髄上位損傷例: Fig. 4 ならびに Table 3 に示すように最高意識圧は増加の傾向を示し、全症例で平均 11.0 mmHg (19.3%) の増加が認められている。残尿量 50 ml から 200 ml までの群では平均 12.7

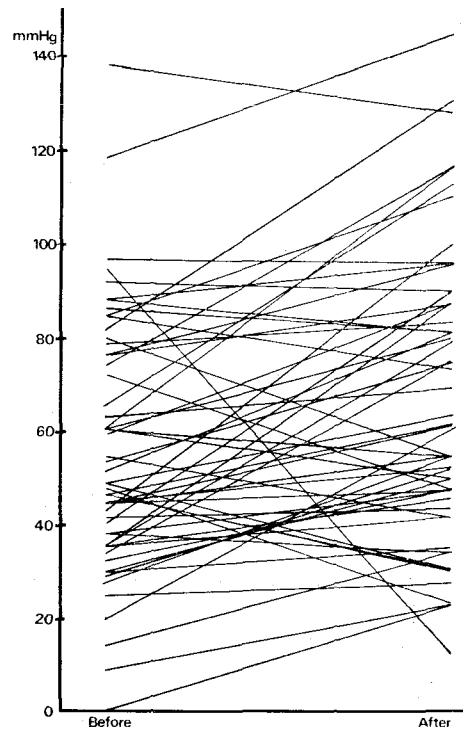


Fig. 4. Effect of Robaveron on cystometric findings (maximum voiding pressure).
Spinal cord injury: upper motor neuron lesion type.

Table 3. Effect of Robaveron on cystometric findings
(spinal cord injury: upper motor neuron lesion type).

	Maximum voiding pressure (mmHg)	Maximum resting pressure (mmHg)	Pressure amplitude (mmHg)
- 49ml (n=13)	53.4 → 64.4 +11.0 (+20.6%)	18.6 → 20.1 +1.5 (+8.1%)	34.8 → 44.3 +9.5 (+27.3%)
50 - 200ml (n=34)	58.4 → 71.0 +12.7 (+21.7%)	28.3 → 31.9 +3.6 (+12.7%)	30.1 → 39.1 +9.1 (+30.2%)
201ml - (n=12)	57.0 → 63.1 +6.1 (+10.7%)	33.8 → 34.6 +0.8 (+2.4%)	23.2 → 28.5 +5.3 (+22.8%)
Total (n=59)	57.0 → 67.9 +11.0 (+19.3%)	27.3 → 29.9 +2.6 (+9.5%)	29.7 → 38.1 +8.4 (+28.3%)

mmHg (21.7%) の増加を示し、残尿量 201 ml 以上の群では平均 6.1 mmHg (10.7%) の増加となっている。また、残尿量 49 ml 以下の群では平均 11.0 mmHg (20.6%) の増加が認められている。

これに対し最大静止圧 (Fig. 5, Table 3) は全体としてはほぼ不変であり、平均 2.6 mmHg (9.5%) の増加が認められる。残尿量 50 ml から 200 ml までの群では平均 3.6 mmHg (12.7%) の増加を示し、残尿量 201 ml 以上の群では平均 0.8 mmHg (2.4%) の増加となっている。また残尿量 49 ml 以下の群では平均 1.5 mmHg (8.1%) の増加が認められている。

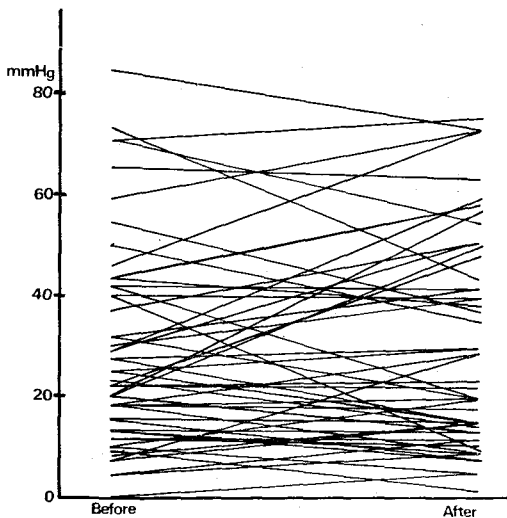


Fig. 5. Effect of Robaveron on cystometric findings (maximum resting pressure). Spinal cord injury: upper motor neuron lesion type.

最高意識圧と最大静止圧との差を膀胱の収縮振幅とすると、上記各成績の結果として、この値は増加している (Fig. 6, Table 3)。全症例については、平均 8.4 mmHg (28.3%) の増加が認められる。残尿量 50 ml から 200 ml までの群では平均 9.1 mmHg (30.2%) の増加を示し、残尿量 201 ml 以上の群では平均 5.3

mmHg (22.8%) の増加となっている。また、残尿量 49 mmHg 以下の群では平均 9.5 mmHg (27.3%) の増加が認められている。5 mmHg 以上の収縮振幅の増加を有効とすると60例中34例 (56.7%) が有効である。

(b) 脊髄下位損傷例：この場合も Fig. 7, Table 4 に示すように最高意識圧の増加の傾向が認められ、全症例については平均 12.8 mmHg (17.4%) の増加となっている。残尿量 50 ml から 200 ml までの群では平均 15.3 mmHg (20.6%) の増加を示し、残尿量 201 ml 以上の群では平均 7.6 mmHg (9.0%) の増加となっている。また、残尿量 49 ml 以下の群では平均 8.9 mmHg

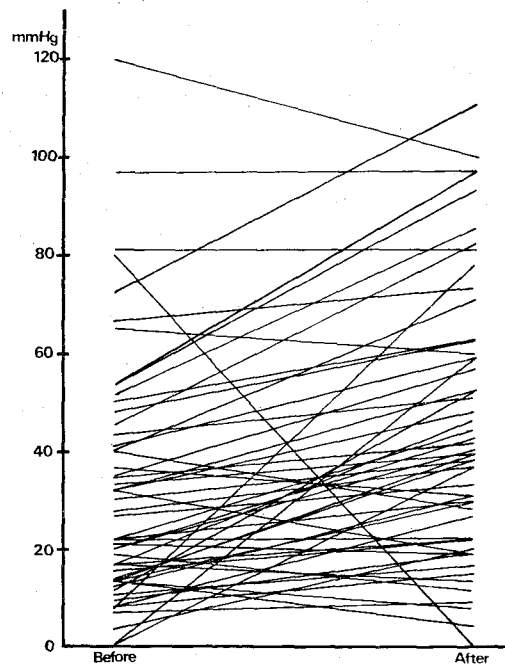


Fig. 6. Effect of Robaveron on cystometric findings (pressure amplitude). Spinal cord injury: upper motor neuron lesion type.

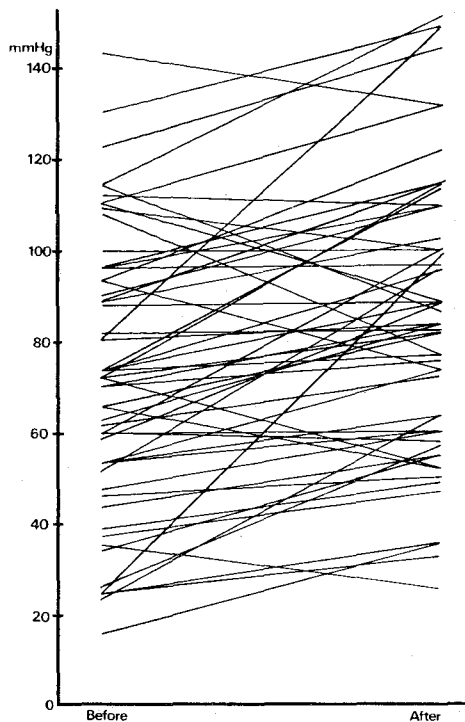


Fig. 7. Effect of Robaveron on cystometric findings (maximum voiding pressure). Spinal cord injury: lower neuron lesion type.

(13.0%) の増加が認められている。

これに対して最大静止圧はやはり全体としてはほぼ不変であり、全症例については平均 2.4 mmHg (10.0%) の増加が認められる (Fig. 8, Table 4). 残尿量 50 ml から 200 ml までの群では平均 2.1 mmHg (8.1%) の増加を示し、残尿量 201 ml 以上の群では平均 4.0 mmHg (17.2%) の増加が認められる。また、残尿量 49 ml 以下の群では平均 2.4 mmHg (12.1%) の増加となっている。

この結果として膀胱の収縮振幅は全体として増加の傾向にあり、全症例については平均 10.4 mmHg (21.0%) の増加が認められる (Fig. 9, Table 4). 残尿量 50 ml から 200 ml までの群では平均 13.2 mmHg (27.3%) の増加となり、残尿量 201 ml 以上の群では平均 3.6 mmHg (5.9%) の増加を示している。また、残尿量 49 ml 以下の群では平均 6.5 mmHg (13.4%) の増加が認められている。5 mmHg 以上の収縮振幅の増加を認めた症例は59例中34例 (57.6%) であった。

(c) 子宮癌手術後の症例：上記各群と同様に、この場合も最高意識圧の増加が認められ、全症例については平均 12.3 mmHg (22.5%) の増加となっている (Fig. 10, Table 5). 残尿量 50 ml から 200 ml までの群では平均 10.4 mmHg (18.6%) の増加を示し、残尿量 201 ml 以上の群では平均 12.5 mmHg (22.3%) の増加が認められている。また、残尿量 49 ml 以下の群では平均 14.7 mmHg (28.2%) の増加となってい

Table 4. Effect of Robaveron on cystometric findings (spinal cord injury: lower motor neuron lesion type).

	Maximum voiding pressure (mmHg)	Maximum resting pressure (mmHg)	Pressure amplitude (mmHg)
- 49ml (n=15)	68.4 → 77.3 +8.9 (+13.0%)	19.9 → 22.3 +2.4 (+12.1%)	48.5 → 55.0 +6.5 (+13.4%)
50 - 200ml (n=35)	74.1 → 89.5 +15.3 (+20.6%)	25.8 → 27.9 +2.1 (+8.1%)	48.3 → 61.5 +13.2 (+27.3%)
201ml - (n= 5)	84.0 → 91.6 +7.6 (+9.0%)	23.2 → 27.2 +4.0 (+17.2%)	60.8 → 64.4 +3.6 (+5.9%)
Total (n=55)	73.4 → 86.2 +12.8 (+17.4%)	23.9 → 26.3 +2.4 (+10.0%)	49.5 → 59.9 +10.4 (+21.0%)

る。

これに対して最大静止圧は不変か、わずかに低下の傾向を示し、全症例の平均では 0.4 mmHg の低下となっている (Fig. 11, Table 5). 残尿量 50 ml から 200 ml までの群では平均 1.4 mmHg (4.5%) の低下が認められ、残尿量 201 ml 以上の群では平均 1.9 mmHg (5.5%) の増加となっている。また、残尿量 49 ml 以下の群では平均 0.05 mmHg (0.2%) の低下が認めら

れている。

これら各成績の結果として、膀胱の収縮振幅は全体として平均 12.7 mmHg (48.7%) の増加となっている (Fig. 12, Table 5). 残尿量 50 ml から 200 ml までの群では平均 11.8 mmHg (47.0%) の増加が認められ、残尿量 201 ml 以上の群では平均 10.6 mmHg (48.8%) の増加となっている。また、残尿量 49 ml 以下の群では平均 14.8 mmHg (49.3%) の増加が認めら

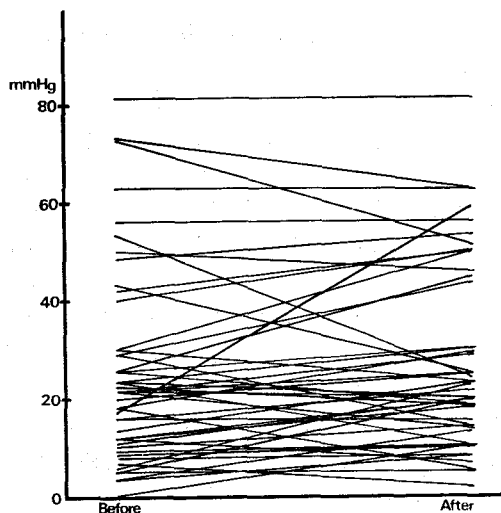


Fig. 8. Effect of Robaveron on cystometric findings (maximum resting pressure). Spinal cord injury: lower motor neuron lesion type.

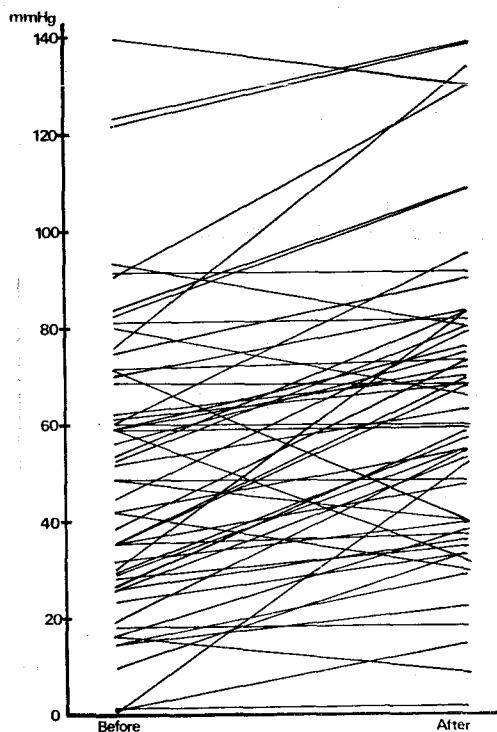


Fig. 9. Effect of Robaveron on cystometric findings (pressure amplitude). Spinal cord injury: lower motor neuron lesion type.

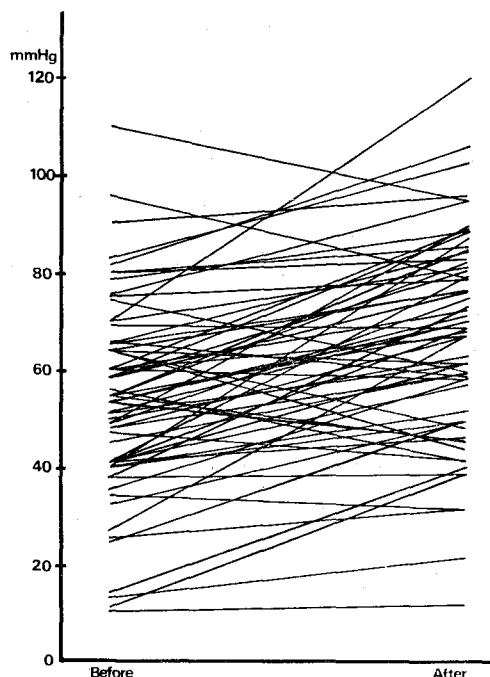


Fig. 10. Effect of Robaveron on cystometric findings (maximum voiding pressure): after operation on uterine cancer.

れる。5 mmHg 以上の収縮振幅の増加を認めた有効症例は68例中46例 (67.6%) となっている。

(D) 単位時間当りの排尿量 (Fig. 13, 14, Table 6)

単位時間当りの排尿量を比較しうる症例は、脊髄上位損傷の15例、脊髄下位損傷の24例である。脊髄上位損傷例では、ロバペロン投与前の平均排尿量は毎秒 2.43 ml であったが投与後には平均排尿量は毎秒 2.95 ml となっている。投与前の値を1とすると投与後の値は1.33倍となっている。脊髄下位損傷例では、投与前の平均排尿量は毎秒 4.77 ml であったが、投与後には平均排尿量は毎秒 6.60 ml となっている。投与前の値を1とすると投与後の値は1.60倍となっている。

(E) 自覚症状について (Table 7): ここで取り扱う症例の自覚症状についての調査は、なかなか困難である。たとえば正確な尿意を欠く症例がほとんどであり排尿は時間を定めている場合がほとんどである。このような問題点があるので、自覚症状については比較的客観的にとらえられる排尿開始時間、排尿時間 (排尿に要する時間) および尿失禁について比較した。

(a) 脊髄上位損傷例 (Table 7): 排尿開始時間について改善 20.9%, 排尿時間については改善 18.4% および尿失禁については改善が30.4%であった。その他は

Table 5. Effect of Robaveron on cystometric findings (after operation on uterine cancer).

	Maximum voiding pressure (mmHg)	Maximum resting pressure (mmHg)	Pressure amplitude (mmHg)
- 49ml (n=22)	52.2 → 66.9 +14.7 (+28.2%)	22.2 → 22.2 -0.05 (-0.2%)	30.0 → 44.7 +14.8 (+49.3%)
50 ~ 200ml (n=32)	56.0 → 66.4 +10.4 (+18.6%)	31.0 → 29.6 -1.4 (-4.5%)	25.1 → 36.8 +11.8 (+47.0%)
201ml - (n=10)	56.1 → 68.6 +12.5 (+22.3%)	34.4 → 36.3 +1.9 (+5.5%)	21.7 → 32.3 +10.6 (+48.8%)
Total (n=64)	54.6 → 66.9 +12.3 (+22.5%)	28.5 → 28.1 -0.4 (-1.4%)	26.1 → 38.8 +12.7 (+48.7%)

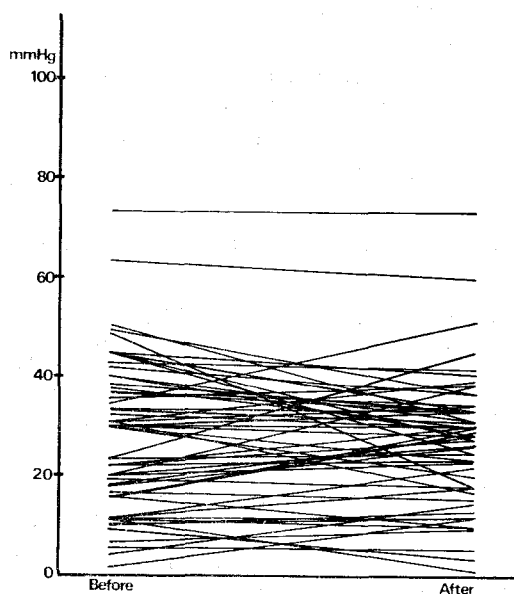


Fig. 11. Effect of Robaveron on cystometric findings (maximum resting pressure): after operation on uterine cancer.

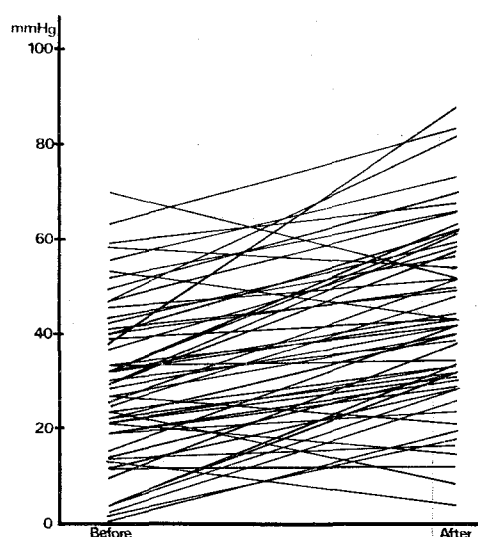


Fig. 12. Effect of Robaveron on cystometric findings (pressure amplitude): after operation of uterine cancer.

大多数が不変であるが、排尿時間と尿失禁についてそれぞれの悪化が2.0%と8.7%に認められた。

(b) 脊髄下位損傷例 (Table 7): 排尿開始時間について改善39.0%, 排尿時間については改善 26.8%および尿失禁については改善が 27.3%であった。これに対して排尿開始時間についての悪化 4.9%, 排尿時間についての悪化 2.4%および尿失禁についての悪化が 13.6%に認められた。

(c) 子宮癌手術後の症例 (Table 7): 排尿開始時間について改善 62.9%, 排尿時間について改善 35.3%および尿失禁についての改善57.5%が認められたが、この群においては自覚症状の悪化はまったく認められなかった。

(F) 副作用について (Table 8): 全症例 187例中、

19例に副作用と考えるべき症例が認められている。消化器症状として、悪心嘔吐 5 例、下痢 1 例、下腹部膨満感 1 例、下腹部痛 1 例が認められた。このうち、悪心嘔吐を訴える 3 例に投薬の中止を要した。神経系の症状として頭痛 1 例、痙攣の増強 1 例、手足のしびれ感 1 例が認められた。このうち痙攣が増強した 1 例では投薬の中止を要した。泌尿器系の症状としては、頻尿 2 例、尿閉 1 例が認められる。この尿閉の 1 例については投薬の中止により緩解した。その他、自律神経反射が増強したと考えられる、発汗 1 例、発熱 3 例および蕁麻疹 1 例などが認められた。

(G) 臨床検査成績について: Table 9 に成績を示したが、血液および尿の一般検査ならびに肝機能および腎機能検査、体温、血圧および脈拍についてロバベ

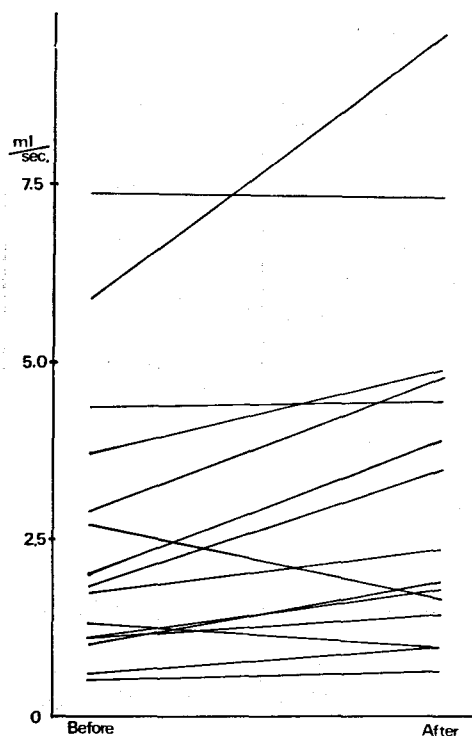


Fig. 13. Urination per unit time (spinal cord injury: upper motor neuron lesion type).

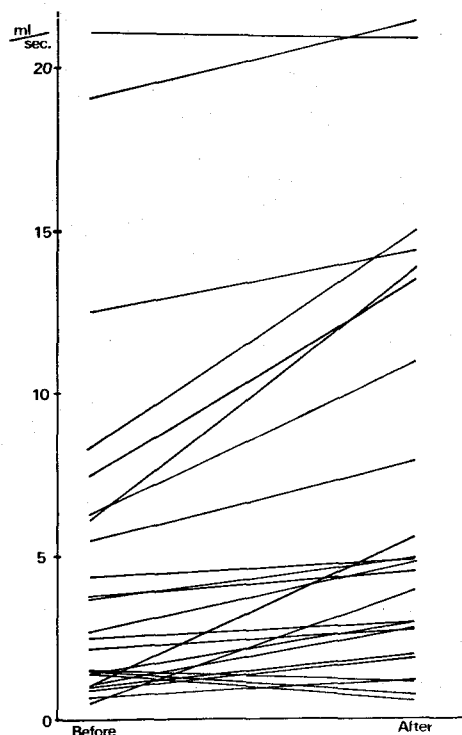


Fig. 14. Urination per unit time (spinal cord injury: lower motor neuron lesion type).

Table 6. Urination per unit time (spinal cord injury).

	Before → After (ml/sec.)	After Before
Upper motor neuron lesion type (n=15)	2.43 → 2.95	1.33
Lower motor neuron lesion type (n=24)	4.77 → 6.60	1.60

ロン投与の前後で認めるべき有意差はなかった。また、男女間の差もなかった。

考 察

(A) 残尿量と便宜的残尿率との関係

脊髄上位損傷、脊髄下位損傷および子宮癌手術後の症例とも、ほとんどが残尿量の減少を認めている。残尿量が増加している場合は、脊髄上位損傷例のうち、残尿量が49 ml以下の群のみである。しかし、この場合でも、この成績で直ちに排尿効率が悪化したとは考えがたい。すなわち、この場合の便宜的残尿率は逆に4%の減少を示している。このことは、ロバペロン投与後に尿を蓄えうる有効な膀胱容量の拡大 (Fig. 15~17) が認められていることから明らかに残尿量の増加は膀胱容量の増加との比では、実際には残尿比が減少する傾向を示しており、結果的には、前述の群においても排尿効率が改善されたことを意味している。

その他の場合はいずれも残尿量の減少が、残尿率の減少と並行し、明らかに排尿効率の改善が認められる (Fig. 1~3: Table 1, 2)。この傾向は、残尿量が201 ml以上というような過大な残尿を有する場合にも同様に認められている。神経因性膀胱の排尿効率の治療上のゴールを balanced bladder (残尿率20~30%) におくとすれば (Bors and Comarr, 1971)¹⁵⁾、残尿率50~40%前後の症例はロバペロンの投与による保存的治療で balanced bladder となりうることとなり、相当多数の症例に保存的治療の効果が期待できるものと考えられる。

(B) 最高意識圧と最大静止圧について

最高意識圧と最大静止圧との差である収縮振幅については、脊髄損傷例および子宮癌手術後の症例ともに収縮振幅の増大が認められており、この結果は、最大静止圧がほとんど増加せず、最高意識圧が増加することによってもたらされている。さらに膀胱内圧検査では、この最高意識圧の増加のみならず膀胱内圧曲線上の自律性収縮波が増強される症例も認められている (Fig. 18)。このことは、膀胱利尿筋の弾力性の増加ないしは筋力の増加を意味するものと考えられ、さきにしるし

Table 7. Effect of Robaveron on subjective symptoms.

	Subjective symptoms	Evaluation		
		Improved	Unchanged	Aggravated
Spinal cord injury : upper motor neuron lesion type	Time to begin voiding (n=43)	9 (20.9%)	34 (79.1%)	0 (0%)
	Voiding time (n=49)	9 (18.4%)	39 (79.6%)	1 (2.0%)
	Urinary incontinence (n=23)	7 (30.4%)	14 (60.9%)	2 (8.7%)
Spinal cord injury : lower motor neuron lesion type	Time to begin voiding (n=41)	16 (39.0%)	23 (56.1%)	2 (4.9%)
	Voiding time (n=41)	11 (26.8%)	29 (70.7%)	1 (2.4%)
	Urinary incontinence (n=22)	6 (27.3%)	13 (59.1%)	3 (13.6%)
After operation of uterine cancer	Time to begin voiding (n=35)	22 (62.9%)	13 (37.1%)	0 (0%)
	Voiding time (n=34)	12 (35.3%)	22 (64.7%)	0 (0%)
	Urinary incontinence (n=40)	23 (57.5%)	17 (42.5%)	0 (0%)

Table 8. Side effects.

	Male	Female	Total
Nausea & Vomiting	3	2	5
Diarrhea		1	1
Fulness in hypogastric region		1	1
Hypogastric pain	1		1
Headache		1	1
Spasm	1		1
Paresthesia of extremities		1	1
Sweating	1		1
Pyrexia	3		3
Urticaria		1	1
Pollakisuria	2		2
Urinary retention	1		1
Total	12(11.4%)	7(8.5%)	19(10.2%)

た排尿効率の改善の効果は、このような筋力の増加によってもたらされている変化であることが結論できる。

脊髄下位損傷例と子宮癌手術後の症例について収縮振幅の増加を比較し、さらにさきに述べた残尿および便宜的残尿率の減少とを比較してみると、収縮振幅の差以上に排尿効率の改善では、子宮癌手術後のほうがすぐれた効果が得られていることに気がつく。これは、脊髄下位損傷例のほとんどが男性であることによる下

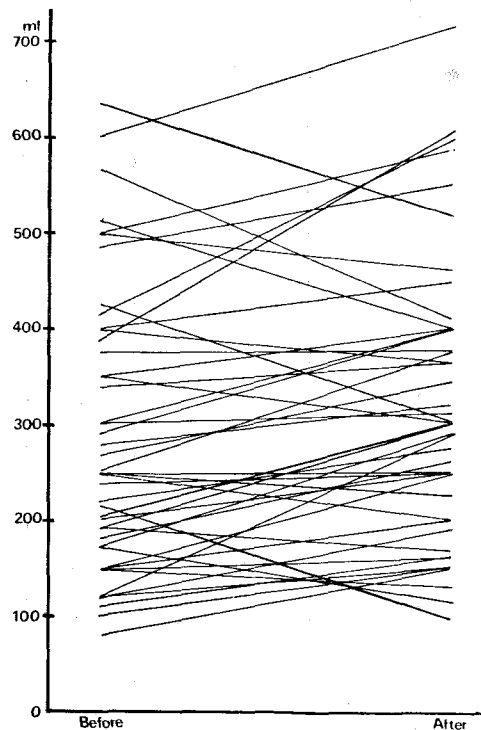


Fig. 15. Effect of Robaveron on bladder capacity (spinal cord injury: upper motor neuron lesion type).

部尿路の尿道抵抗の相違（男子53例，女子6例）にもとづくものと考えられ、この点でこの治療を進めるに当たって下部尿路の器質的抵抗を除く処置はじゅうぶん考慮する必要があるものと思われる。

(C) 単位時間当りの排尿量について

Table 9. Functional findings.

			Male	Female	Total
Blood tests	R. B. C.	before	424 x 10 ⁴ (n=67)	392 x 10 ⁴ (n=41)	412 x 10 ⁴ (n=108)
		after	423 x 10 ⁴ (n=67)	396 x 10 ⁴ (n=41)	412 x 10 ⁴ (n=108)
	W. B. C.	before	6885 (n=67)	6327 (n=41)	6673 (n=108)
		after	6297 (n=67)	5295 (n=41)	5908 (n=108)
	Hemoglobin (g/dl)	before	13.0 (n=62)	12.0 (n=41)	12.6 (n=103)
		after	13.1 (n=62)	12.1 (n=41)	12.7 (n=103)
Liver function	S - GOT (U)	before	21 (n=68)	25 (n=42)	23 (n=110)
		after	18 (n=68)	22 (n=42)	20 (n=110)
	S - GPT (U)	before	16 (n=68)	17 (n=42)	16 (n=110)
		after	17 (n=68)	20 (n=42)	18 (n=110)
	Z T T (U)	before	7.4 (n=40)	11.0 (n=23)	8.7 (n=63)
		after	7.5 (n=40)	9.1 (n=23)	8.1 (n=63)
Renal function	B U N (mg/dl)	before	12.7 (n=60)	11.3 (n=37)	12.2 (n=97)
		after	12.9 (n=60)	10.5 (n=37)	12.0 (n=97)
Others	Body temperature (°C)	before	36.5 (n=36)	36.7 (n=36)	36.6 (n=72)
		after	36.6 (n=36)	36.5 (n=36)	36.6 (n=72)
	Blood pressure (mmHg)	before	125/79 (n=29)	123/78 (n=28)	124/78 (n=57)
		after	126/78 (n=29)	121/74 (n=28)	123/76 (n=57)
	Pulse (per min.)	before	76 (n=29)	75 (n=37)	76 (n=66)
		after	79 (n=29)	74 (n=37)	76 (n=66)

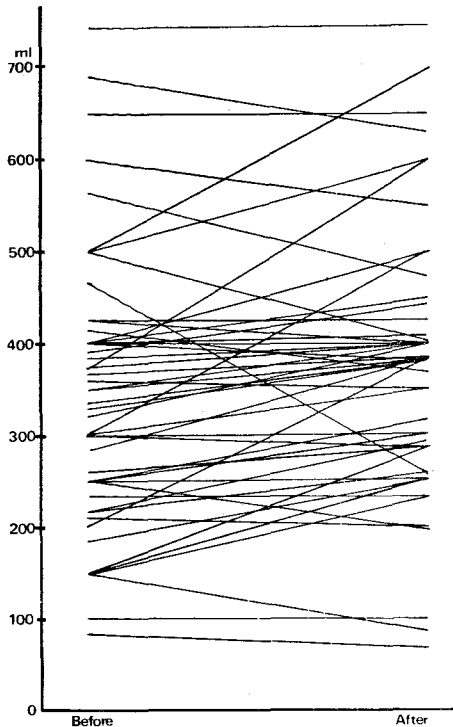


Fig. 16. Effect of Robaveron on bladder capacity (spinal cord injury: lower motor neuron lesion type).

単位時間当りの排尿量が検討された症例は脊髄上位損傷15例、脊髄下位損傷24例と少数例ではあるがそれぞれ改善が認められ、ロバペロン投与前のそれぞれ平均1.33倍、および平均1.60倍となっている。この値は一見、増加が少ないようではあるが、この増加は先に述べた排尿効率の増加と密接に結びついており、Fig. 19の尿流検査成績でも明らかなように、総合的に見地から判定されるべきものである。すなわち、Fig. 19の尿流検査成績では、ロバペロン投与前の最大流量が10 ml/secであるのに対し、投与後には13 ml/secとなっている。この流量の差で、投与前には170 mlを排尿するのに29秒（平均5.9 ml/sec）を要したものが、投与後には300 mlを25秒（平均12.0 ml/sec）で排尿し、しかも残尿量が投与前には70 mlであったものが投与後には2.0 mlとなっている。このように総合的に判定する場合、投与の前後で単位時間当りの排尿量が1.33~1.60倍に増加することは排尿効率の改善としてじゅうぶん意味のある成績であることが理解できる。

(D) 自覚症状と副作用について

自覚症状の中で、排尿開始時間および排尿時間につ

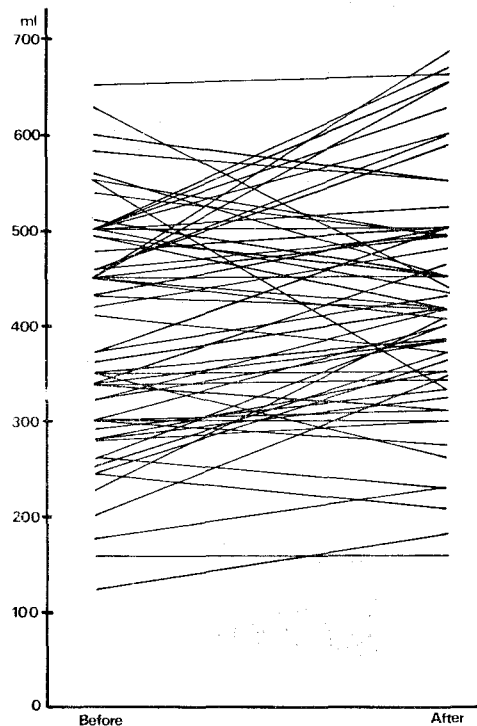


Fig. 17. Effect of Robaveron on bladder capacity (after operation on uterine cancer).

いて、悪化の認められた例が脊髄損傷例の中に少数ながら存在し、子宮癌手術後の症例の中にはこのような例が認められていない事実は興味がある。このことは先に述べたように、脊髄損傷例の大多数が男性であることによる下部尿路の抵抗の差異にもづくものと考えられる。この下部尿路の抵抗については脊髄上位損傷の場合と脊髄下位損傷の場合とは少し異なり、脊髄上位損傷の場合は外括約筋の緊縮作用が著しく膀胱頸部の抵抗を上回り、脊髄下位損傷の場合は膀胱頸部の抵抗が弛緩状態にある外括約筋部の抵抗を上回ることが知られている（中新井ら、1974¹⁴⁾）。前者の場合、腹圧を加えて排尿しようとする際、逆に外括約筋が緊縮し排尿困難を生じる場合があるが、これは利尿筋・外括約筋共同運動の失調である。ロバペロンの筋力増強の効果は、膀胱利尿筋と骨盤底横紋筋群である外括約筋の双方に認められ、ときに利尿筋・外括約筋共同運動の失調を増強する場合があることはすでに指摘されている（ロバペロン研究会記録 1973¹²⁾）。

この外括約筋に対する筋力増強の効果は、ロバペロンによる尿失禁の改善につながる変化ではあるが、一方、ある面では副作用として、排尿困難から尿閉をひ

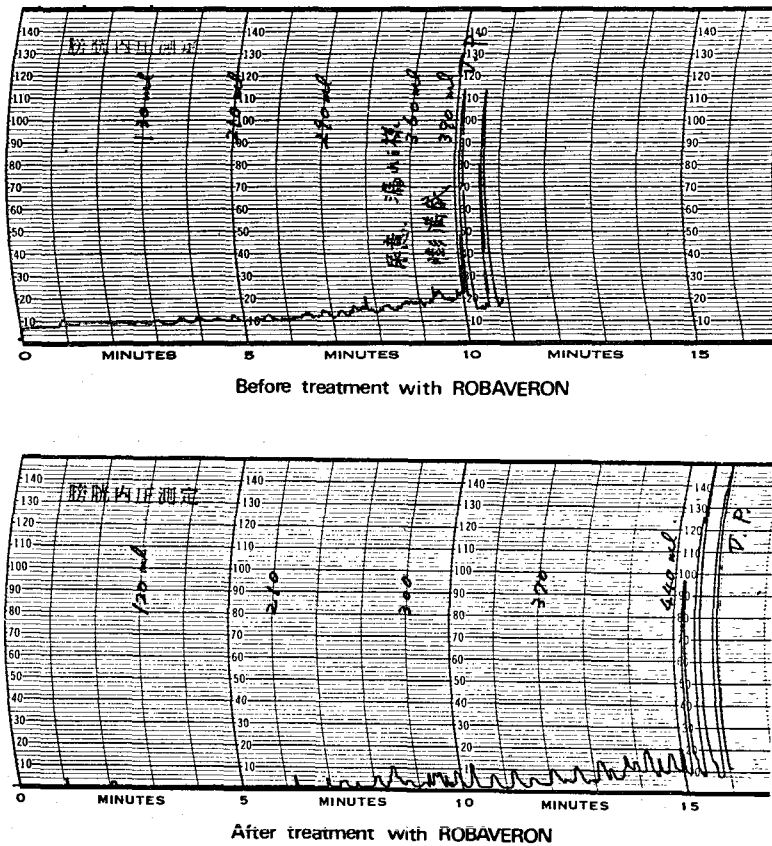


Fig. 18. Effect of Robaveron on cystometry (G.K. 50 M: lower motor neuron lesion type).

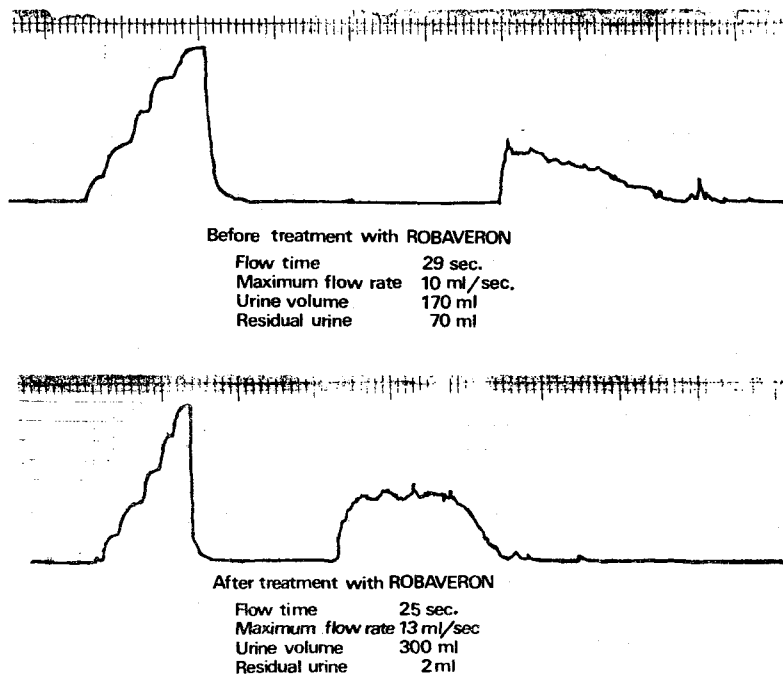


Fig. 19. Effect of Robaveron on uroflowmetry (Y.H. 43M: lower motor neuron lesion type)

き起こしうる可能性のある変化でもある。このような点から、脊髄上位損傷例や、あるいは脊髄下位損傷例のうち、陰部神経に活動性が残り外括約筋群が麻痺状態にない症例で、腹圧あるいは手圧による排尿の場合には、外括約筋部の抵抗を考慮しながら治療を進める必要性が示唆される。さらに、脊髄上位損傷例および脊髄下位損傷例に比較して、子宮癌手術後の症例で尿失禁改善の効果が大きく、排尿困難を生じた例がまったく認められなかった事実も上述の利尿筋・外括約筋共同運動のバランスのなかで考えると、理解できる。

副作用の中で、自律神経反射が増強したと思われる膀胱充満時の発汗の増加および手足のしびれ感や頻尿は、やはり膀胱利尿筋の筋緊張の増加にもとづくものと考えられる。Fig. 18 に認められるように膀胱内圧検査上、自律性収縮波が増強したと考えられる波形や、膀胱の最高意識圧および収縮振幅の増加はこれを裏づけるものである。このような事実を考えると、ロバペロン投与の場合には、排尿効率の改善に伴って少数ながら出現する自律神経反射の増強についても注意を払う必要があり、とくに脊髄上位損傷例の場合がそうであると考えられる。

血液および尿一般検査ならびに肝機能および腎機能の各検査成績では、ロバペロン投与の前後でまったく有意差を認めなかった。この点については、まったく心配なく使用できるものとする。

結 語

神経因性膀胱の排尿効率改善に対するロバペロン投与の効果を187例について検討した。ロバペロンは3週間連続、筋注により投与した。残尿量、残尿率および膀胱の収縮力について明らかに有意の改善が認められた。脊髄上位損傷、脊髄下位損傷、子宮癌手術後の症例について検討した結果、残尿量についてはそれぞれ19.6% (25.5 ml), 37.0% (43.0 ml), 63.1% (71.9 ml) の減少が認められ、残尿率についてはそれぞれ11.5%, 16.4%, 22.3% の減少が認められた。最高意識圧と最大静止圧との差を収縮振幅とすると、収縮振幅はそれぞれ28.3% (8.4 mmHg), 21.0% (10.4 mmHg) 48.7% (12.7 mmHg) の増加が認められる。

ロバペロン投与によってもたらされた、これら排尿効率改善の効果は利尿筋緊張ないしは活動性の増加にもとづくものであると考えられる点を、膀胱内圧曲線上的変化、単位時間当りの排尿量などから検討した。

これらの結果から、ロバペロンの投与によって、確

実に排尿効率の改善が認められることが明らかとなった。臨床検査成績の変化および副作用の点から考えて、この薬剤は神経因性膀胱の保存的治療として安全に用いられ、有効であるものとする。

なお、本論文で取り扱った症例について、われわれの研究機関で相互に総合評価をおこなった結果、脊髄上位損傷例73% (44/60), 脊髄下位損傷例83% (49/59) ならびに子宮癌手術後の症例93% (63/68) に有効であるとの判定がなされた。

文 献

- 1) Rieben, W., Ciepiewski, J., Baumann, W., and Ott, W.: *Urologia Internationalis*, **1**: 440, 1955.
- 2) Baumann, W.: *Urologia Internationalis*, **1**: 427, 1955.
- 3) Kunz, A.: *Wiener Klinische Wochenschrift*, **69**: 124, 1957.
- 4) Ciepiewski, J. and Kubli, F.: *Urologia Internationalis*, **5**: 310, 1957.
- 5) Bauer, K. M.: *Fortschritte der Medizin*, **82**: 786, 1964.
- 6) 村田庄平・岩本 稔・森康行・大江宏・三品輝男：現代の臨床，**7**: 277, 1973.
- 7) 寺杣一徳・石神襄次：大谷三郎：C. Report, **8**: 237, 1974.
- 8) 森 浩一・石部知行・中野 博：西日泌尿，**36**: 363, 1974.
- 9) 藤村宣夫・小川 功・桜井紀嗣・香川 征・多田 羅潔・前林浩次・湯浅正明：西日泌尿，**36**: 367, 1974.
- 10) 藤井公也・中山 健：西日泌尿，**36**: 632, 1974.
- 11) 植田 覚・西村武久・松浦省三：西日泌尿，**36**: 367, 1974.
- 12) 日本商事株式会社：ロバペロン研究会記録，大阪，1973.
- 13) 中新井邦夫・太田 謙・佐藤義基・清水世安・下平正文：泌尿紀要，**20**: 633, 1974.
- 14) 中新井邦夫・太田 謙・佐藤義基・下平正文・清水世安：泌尿紀要，**20**: 645, 1974.
- 15) Bors, E. and Comarr, A. E.: *Neurological Urology*, S. Kager, Basel. Munchen. Paris. New York, 1971.

(1977年1月25日迅速掲載受付)