

排尿障害に対するロバベロン錠 (KN-7) の 長期間投与について

長浜赤十字病院泌尿器科（部長：鄭 漢彬）

鄭 漢 彬

岐阜大学医学部泌尿器科学教室（主任：西浦常雄教授）

土 井 達 朗*
酒 井 俊 助**
藤 本 佳 則***
坂 義 人

LONG-TERM THERAPY WITH ROBAVERON TABLET (KN-7) FOR URINARY DISTURBANCE

Kanhin TEI

From the Department of Urology, Nagahama Red Cross Hospital

(Director: K. Tei, M.D.)

Tatsuo DOI, Shunsuke SAKAI, Yoshinori FUJIMOTO and Yoshihito BAN

From the Department of Urology, Gifu University, School of Medicine

(Director: Prof. T. Nishiura, M.D.)

Sixteen patients with benign prostatic hypertrophy (BPH, 5 cases) and neurogenic bladder (NB, 11 cases) were treated with Robaveron tablets (KN-7) containing an extract of swine prostate gland 20 mg/T. at the dose of 2 tablets t.i.d. for a long term of 6-33 months. Evaluation of drug efficacy and safety were based on decrease of residual urine, improvement of subjective symptoms, complaints of side effects and clinical laboratory tests recorded every three months.

Significant decrease of residual urine rate and good improvement of various subjective symptoms such as difficulty in urination, pollakisuria, urinary incontinence, etc. were obtained and maintained. The overall effectiveness, rated as slightly improved or better on the final evaluation of these cases was 68.8%.

No cases of side effects or abnormal changes in the laboratory tests directly due to the test drug were observed.

Robaveron tablet is both safe and effective for the long-term therapy of urinary disturbance.

Key words: Urinary disturbance, Long-term therapy, Robaveron tablet.

*現：岐阜市民病院泌尿器科

**現：県立岐阜病院泌尿器科

***現：高山赤十字病院泌尿器科

緒 言

排尿障害に対する薬剤は近年新しいものが開発され、外科療法に加え薬物療法も有用性が期待される。泌尿器科領域で日常遭遇する排尿障害の原因にはさまざまなものがあり、また、排尿状態や自覚症状も多種多様である。われわれは従来より前立腺肥大症や神経因性膀胱にともなう排尿障害に対して、これらに適応を有するロバペロン注射剤を用いてその臨床的有用性を経験した¹⁻³⁾。一般に、前立腺肥大症の患者は高齢者が多く、また、神経因性膀胱の重症例では下肢麻痺などを有する者が多いため、日々の通院に難儀をともなう場合も少なくない。また、これらの疾患は慢性に経過するため治療薬を長期間投与する場合も少なくない。このような症例に対しては日常の診療にあたって注射剤よりも経口剤が好ましいが、ロバペロンは経口剤(KN-7)でも注射剤に匹敵する効果を有し、かつ安全であるため⁴⁾、今回はロバペロン錠を長期間用いて、長期連用による効果と安全性について検討したので報告する。

ロバペロン錠(KN-7)について

ロバペロン錠は1錠中に成熟雄ブタ前立腺抽出物20mgを含有する白色糖衣錠である。その有効成分はいまだあきらかではないが、スイスのロバファルム社により当初前立腺肥大症の排尿障害を改善する目的で筋肉内投与注射剤として開発された。国内ではその注射液が膀胱利尿筋に直接作用して筋力増強に寄与するとともに排尿効率を高めることがあきらかにされ²⁾、神経因性膀胱にも有効とされている。最近では、経口投与によってもその臨床効果が期待できることがあきらかにされている。

対 象

症例は1981年5月から1984年5月までに長浜赤十字病院および高山赤十字病院を受診した年齢49～85歳(平均66歳)の外来患者で男性10例、女性6例の計16症例である(Table 1)。その内訳は前立腺肥大症5例、神経因性膀胱11例である。いずれも強度の排尿困難や頻尿を主訴としており、前立腺肥大症患者の直腸内触診は小鶏卵大3例、鶏卵大2例であった。いっぽう、神経因性膀胱患者11例のうち尿意が不完全であったもの3例、まったくないもの3例が含まれ、5例は初診時に尿閉の状態であった。なお、本試験の対象症例は本剤の投与について、患者の同意が得られたものである。

投与方法および効果判定

ロバペロン錠の投与量は原則として1日6錠とし、投与期間は最短6カ月、最長3年を目標として可能な限り継続投与することとした。併用薬剤はできるだけ除けるようにしたが、本剤の投与期間が長期におよぶため尿路感染の治療あるいは予防のための抗菌剤の投与は自由とし、その他、本剤投与前から投与されていた併用薬はその効果のいかにかわらずそのまま投与を継続した。

効果判定は排尿状態、残尿量、残尿率〔残尿量/(残尿量+排尿量)〕、自覚症状〔排尿困難、頻尿、尿失禁、排尿痛、尿意〕および患者の満足度について投与前および投与後1カ月またその後3カ月ごと測定および問診し、その成績から全般改善度をつぎの6段階で判定した。

〔Ⅲ〕：著明改善、	〔Ⅱ〕：改善
〔+〕：やや改善、	〔±〕：不変
〔×〕：やや悪化、	〔××〕：悪化

いっぽう、安全度に関しては患者の受診ごとに副作用の問診をおこない、1カ月目とその後3カ月ごとに臨床検査データの異常をチェックし、両者の成績を考慮してつぎの4段階で判定した。

〔-〕：まったく副作用なし、	〔X〕：軽い副作用
〔XX〕：中等度の副作用、	〔XXX〕：強い副作用

結果および考察

全症例の投与期間は、Table 1に示すごとく6月から2年9カ月(平均1年5カ月)にわたっている。各症例で最終の投与期間は異なっているが、全症例とも最短の投与期間6カ月を満たしており、副作用発現、症状増悪、服薬不履行による脱落・中止例は認められなかった。全般改善度の判定結果は改善6例(37.5%)、やや改善5例(31.3%)、不変5例(31.3%)である。

残尿量の経過について

残尿量はTable 2に示したごとく投与前の平均は111.9ml(n=9)であったが、最終投与日には平均58.6mlに半減していた。また、残尿率は投与前60.8%(n=12)であったが、投与1カ月後、3カ月後、6カ月後および最終投与日にはそれぞれ27.9%(n=7)、32.0%(n=6)、28.0%(n=9)および20.3%(n=9)となった。すなわち、投与1カ月ないし3カ月後に残尿率はすでに半減を示し、投与6カ月後および最終投与日には投与前に比し、それぞれ有意な減少を示した(対応あるt-検定)。なお、前立腺肥大症の1

Table 1. Patients' profile

Case / Age / Sex	Diagnosis/ Complaints	Rectal exam. / Sensation	Residual urine (ml) / Rate (%)	Complications	Dose (T/day)	Duration	Side effect	Effecti- veness
1	61 M BPH/DU,PU	Small hen's egg/ perfect	70 / 28	Chronic hepatitis	6	2 Y 9 M	(-)	(++)
2	73 M BPH/DU	Small hen's egg/ perfect	50 / 21	(-)	6	1 Y 9 M	(-)	(+)
3	73 M BPH/DU,PU	Hen's egg/ perfect	100 / 39	(-)	6	6 M	(-)	(+)
4	78 M BPH/DU,PU	Small hen's egg/ perfect	80 / 44	Diabetes mellitus	6	11 M	(-)	(+)
5	85 M BPH,NB/DU	Hen's egg/ perfect	230 / 70	(-)	6 3	8 M 11 M	(-)	(±)
6	69 M NB/DU,PU, Pain on Ur.	Normal / perfect	50 / 33	(-)	6	1 Y	(-)	(++)
7	72 F NB/DU,PU	- / negative	147 / 100 retention	Heart disease	6	6 M	(-)	(++)
8	71 F NB/DU	- / perfect	140 / 41	Cardiac insuffi- ciency, chronic bronchitis	6	9 M	(-)	(±)
9	57 M NB/PU, Incontinence	Normal / negative	10 / 25	Pyelonephritis, VUR	6	2 Y	(-)	(±)
10	68 M NB/DU	Small hen's egg/ perfect	- / 100 retention	Myocardial infarction	6	2 Y 3 M	(-)	(+)
11	62 F NB/DU	- / perfect	- / 100 retention	Ponshemorrhage	6	11 M	(-)	(++)
12	69 F NB/DU	- / imperfect	8 / 3	Postpanhyste- rectomy	6	1 Y 1 M	(-)	(++)
13	50 F NB/DU	- / imperfect	300 / 98	Diabetes mellitus	6	1 Y	(-)	(+)
14	67 M NB/DU	Normal / imperfect	70 / 25	Postoperation of rectal cancer	6	2 Y 4 M	(-)	(±)
15	54 M NB/DU	Normal / perfect	- / 100 retention	Postoperation of rectal cancer	6	1 Y	(-)	(±)
16	49 F NB/DU	- / negative	- / 100 retention	Postoperation of rectal cancer	6	2 Y 2 M	(-)	(++)

Abbreviations ; BPH : Benign Prostatic Hypertrophy, NB : Neurogenic Bladder, DU : Difficulty of Urination, PU : Pollakisuria.

Table 2. Residual urine

	Before	After			
		1 M	3M	6M	Final
Volume (ml)	111.9±26.28 n=9	93.6±24.02 n=7	48.0±16.55 n=5	45.7±15.60 n=7	58.6±18.83 n=7
Rate (%)	60.8±10.07 n=12	27.9±4.14 n=7	32.0±10.10 n=6	28.0±6.63* n=9	20.3±5.10* n=9

* (p < 0.05) : paired t-test

例 (No. 2) では1回排尿量の増加がみられたが、投与後残尿率の増加 (21→33%) が認められた。この症例は1年9カ月本剤による保存療法の後に患者の希望により前立腺切除術を施行し、薬物療法の限界を思わせた1例である。

自覚症状の経過について

排尿困難を主訴とする症例は Table 3 に示すごとく16例中15例であった。投与後1例に一過性の尿閉の再発があったが、投与継続によりその後1年5カ月まで再発はなく、ほとんどの症例で改善への推移を示した。すなわち、投与前に排尿困難が強度であった症例は16例中12例であり、投与後6カ月までに10例が症状の改善を示し、この内訳は中等度、軽度への移行がそれぞれ7例と2例、および症状の消失が1例に認められた。また、投与前に中等度であった3例は投与後6カ月までに1例の改善が認められたのみであるが、最終投与日には1例が軽度へ移行し、他の1例は症状が消失した。なお、投与前より排尿困難を訴えていなかった1例は強度の頻尿と尿失禁を主訴とする症例である。

頻尿を主訴とする症例は16例中9例であった。投与後症状の悪化例はなく、投与前に強度であった6例は最終投与日まで不変のまま経過した1例を除き、2例は中等度へ、1例は軽度へ推移し、残り2例は消失をみた。また、投与前に中等度の1例と軽度の1例は不変のまま経過した。

尿失禁を主訴とする症例は16例中5例であった。投与後症状の悪化例はなく、投与前に強度であった3例のうち最終投与日までに1例はそのまま経過したが、1例は中等度へ改善し、1例は消失した。また、投与前に軽度の2例は投与後6カ月までに消失をみている。

排尿痛を主訴とする症例は16例中4例であった。投与後症状の悪化例はなく、投与前に強度であった2例

のうち1例は最終投与日までに軽度へ移行し、残り1例は消失をみている。また、投与前に軽度であった2例はいずれも最終投与日までに消失していた。

尿意については、前立腺肥大症の5例は投与前より完全のまま経過した。いっぽう、神経因性膀胱の11例では投与前に尿意がやや強いものを含めた完全例が5例、不完全例が3例、および尿意をまったく感じなかった症例は3例であった。投与前完全例5例のうち4例は最終投与日までそのまま経過し、1例のみ尿意の低下がみられた。投与前不完全例3例のうち2例はそのまま経過し、1例は投与後1カ月目から完全となり最終投与日まで完全のまま経過した。また、投与前に尿意のなかった3例のうち1例は最終投与日まで変化はみられなかったが、残り2例は投与後尿意が不完全ながらも出現し、それぞれ投与後3カ月と1年3カ月目には尿意が完全に回復した。いずれも最終投与日まで完全尿意を維持していた。とくに子宮広汎全摘出術後 (No. 12) および直腸癌手術後 (No. 16) の神経因性膀胱の2例では受傷後1カ月ないし4カ月目から本剤を投与したが、投与後1カ月ないし1年経過するまでに徐々に尿意が回復し、膀胱内圧測定の結果、排尿圧も回復しており、1年～2年経過した現在も順調な排尿が維持されている。

患者の満足度について

全症例の患者の満足度に関する経過を Table 4 に示した。まず、投与前の排尿状態に関しては、すでに排尿障害に対する処置がおこなわれた症例もあり、本剤投与前にわずかに満足している症例も7例みられたが、その他の9例はまったく不満であった。投与後6カ月までに前述の各種自覚症状の改善が得られたためか強く満足した症例が1例、かなり満足であると答えた症例は8例、また、わずかに満足していると答えた症例は4例で、不満の患者は3例に減少した。最終投与日には、投与前わずかに満足しているとした7例

Table 3. Subjective symptoms

Before		After			
Difficulty of urination	Case	1 M	3 M	6 M	Final
Serious	12	11	6	2	2
Moderate	3	4	7	11	8
Slight	0	0	2	2	3
Negative	1	1	1	1	3
Pollakisuria	Case	1 M	3 M	6 M	Final
Serious	6	0	1	1	1
Moderate	1	6	3	4	3
Slight	2	3	4	3	3
Negative	7	7	8	8	9
Urinary incontinence	Case	1 M	3 M	6 M	Final
Serious	3	2	2	2	1
Moderate	0	0	0	0	1
Slight	2	2	2	0	0
Negative	11	12	12	14	14
Pain on urination	Case	1 M	3 M	6 M	Final
Serious	2	2	1	1	0
Moderate	0	0	0	0	0
Slight	2	3	3	2	1
Negative	12	11	12	13	15
Urinary sensation	Case	1 M	3 M	6 M	Final
perfect *	10	11	12	12	12
Imperfect	3	3	3	3	3
Negative	3	2	1	1	1

* including the neurogenic bladder cases with moderate urinary sensation.

Table 4. Patients' satisfaction

Before		After			
Satisfaction	Case	1 M	3 M	6 M	Final
Excellent	0	0	1	1	4
Good	0	3	4	8	8
Fair	7	7	7	4	2
Poor	9	6	4	3	2

75%

25%

Table 5. Laboratory test findings

Case No.	WBC		RBC		Hb		GOT		GPT		Al-P		BUN		CRN	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	8,100	3,400 ¹⁾	449	443	15.3	14.0	102	57	127	53	7.4	15.6	11.1	13.7	1.0	1.2
2	6,300	6,300	438	452	12.9	14.1	16	19	14	16	17.2	10.2	13.4	18.1	1.1	1.1
3	12,500	9,800	429	425	13.3	12.6	19	18	34	32	4.5	4.8	20.3	19.6	1.0	1.1
4	7,200	7,500	360	345	12.1	11.6	18	18	21	13	4.1	5.7	17.6	15.7	1.0	1.1
5	4,600	4,500	416	389	-	31.7	19	44 ⁴⁾	7	18	7.9	9.5	15.8	16.3	1.5	1.4
9	6,800	6,300	498	488	15.6	15.3	25	21	16	24	10.4	10.1	16.1	17.4	1.3	1.2
10	4,300	3,200 ²⁾	426	473	13.2	13.9	30	17	17	7	6.1	8.5	18.1	14.6	1.1	1.0
11	7,800	5,600	484	443	13.6	13.5	20	16	15	15	8.0	9.6	15.8	13.2	0.6	0.7
13	7,900	5,900	351	375	9.3	11.0	20	36	14	29	5.3	6.2	32.8	35.7	2.0	2.3
16	4,600	2,700 ³⁾	483	453	15.0	12.6	18	17	16	9	10.5	11.3	-	9.8	-	1.2

RBC : $\times 10^4$, Hb : g/dl, S-GOT : U/L, S-GPT : U/L, Al-P : KAU, BUN : mg/dl, CRN (creatinine) : mg/dl

Note: The slight changes of 1) - 3) are due to concomitant therapies with chemotherapeutic agents or other against urinary tract infection and rectal cancer. The slight increase of 4) is due to the physiological change.

のうち2例(29%)は強く満足し、4例(57%)はかなり満足であると答え、1例(14%)はわずかに満足したにとどまった。また、投与前に不満と答えた9例は最終投与日には2例(22%)が強く満足し、4例(44%)はかなり満足と答え、1例(11%)はわずかに満足していると答えた。なお、最終投与日まで不満であると答えた症例は2例(22%)であった。

今回われわれが検討した症例は高齢かつ症状の強い患者が多く、自覚症状の訴えも多種多様であった。前立腺肥大症の患者では本剤の長期投与により、おおむね自覚症状の軽減と残尿の減少およびその維持が得られ、手術適応にいたるまでの保存療法に有用であると考えられた。いっぽう、神経因性膀胱の患者では自己間歇導尿、時間排尿、用手排尿などを指導し、下部尿路の管理に努めたが、本剤投与継続中に尿意・排尿圧の回復とともに自己導尿から離脱し、順調な排尿を維持できた症例(No. 12 子宮広汎全摘出術後、No. 16 直腸癌手術後)がある。これは従来から中新井らが基礎実験⁶⁻⁹⁾や臨床試験¹⁰⁾で報告している本剤の膀胱利尿筋への直接作用が著明に現れ、長期投与により膀胱機能の低下を抑制するとともに、排尿効率の改善維持が得られた結果と考えられる。

副作用

今回の検討では16例について6カ月～2年9カ月間本剤を連続投与したが、全期間を通じ自覚的副作用はまったく認められなかった。また、血液検査所見は投与前後で採血できた10例について Table 5 に示したが、本剤が原因で異常値となった症例はまったく認められなかった。また、6カ月ごとの採血データが得られた4例についても異常はまったく認められなかった。

結 語

前立腺肥大症(5例)および神経因性膀胱(11例)にともなう重症の排尿困難や頻尿を主訴とする計16例の排尿障害患者に対し、ロバペロン錠を6カ月から2年9カ月の長期にわたって連続投与して、臨床効果と安全性について検討した。本剤は原則として1日6錠を連続内服とした。全般的な改善度は16例中改善6例(37.5%)、やや改善5例(31.3%)、不変5例(31.3%)であり、やや改善以上を含めた有効率は68.8%であった。

全体として残尿量の減少が得られ、有意の残尿率の減少が得られた。

排尿困難、頻尿、尿失禁、排尿痛、尿意などの自覚症状はそれぞれ軽快に向かい、投与後の患者満足度は全症例の75%に良好な結果が得られた。とくに子宮広

汎全摘出術後および直腸癌手術後の神経因性膀胱2例に尿意、排尿圧の回復とともに排尿が順調に維持されたことが印象的であった。なお、副作用は長期連用してもまったく認められず、きわめて安全な薬剤であると考えられる。

稿を終えるにあたり、ご校閲を賜った西浦常雄教授に深謝します。また、本研究中に御指導、御助言をいただきました福井医科大学泌尿器科教授河田幸道先生に感謝の意を表します。

文 献

- 1) 鄭 漢彬・河田幸道：神経因性膀胱に対するロバペロンの効果。泌尿紀要 23：279～283, 1977
- 2) 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・三浦清麿・河村信吾(ロバペロン研究会代表：園田孝夫)：神経因性膀胱の排尿効率改善に対するロバペロンの効果についての研究。泌尿紀要 23：293～307, 1977
- 3) 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・平賀聖悟・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・三浦清麿・河村信吾・内藤周幸・麻生芳郎(ロバペロン研究会代表：園田孝夫)：神経因性膀胱に対するロバペロンの治療効果—標準薬臭化ジスチグミンならびにプラセボとの二重盲検法による比較—。泌尿紀要 24：109～128, 1978
- 4) 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

- 5) 園田孝夫・遠藤博志・黒田一秀・高村孝夫・稲田文衛・大堀 勉・久保 隆・鈴木 安・中野修道・佐藤昭太郎・高木隆治・上原 徹・安藤 徹・宮崎一興・石堂哲郎・野田起一郎・手島研作・斉藤 泰・岩崎昌太郎・草場泰之・山辺 徹・中島久良・山田 薫・末盛 毅・横川 潔・小柳知彦・丸 彰夫・兼元敏隆・六条正俊・土田正義・西沢 理・白岩康夫・伊達智徳・千葉隆一・藤岡智昭・小野久仁夫・竹内睦男・斉藤良司・志田圭三・柴山勝太郎・平賀聖悟・島崎 淳・安田耕作・服部孝道・武田裕寿・久住治男・勝見哲郎・村山和夫・川口光平・津川龍三・山川義憲・美川郁夫・西浦常雄・河田幸道・鄭 漢彬・島津良一・一条元彦・久間正幸・関場 香・福井秀樹・城仙泰一郎・竹内正文・森田 勝・野田益弘・安東 定・大島一寛・江本侃一・緒方二郎・迫田隆吉・簗田国広・加藤 俊・薬師寺道明・西田敬・小川暢也・神経因性膀胱に対する KN-7 錠の臨床評価—ロバベロン注射剤を対照とした二重盲検比較試験—。泌尿紀要 30: 561~579, 1984
- 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 (I)。泌尿紀要 18: 501~515, 1972
- 7) 中新井邦夫・太田 謙・佐藤義基・清水世安・下平正文: 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 (II)。泌尿紀要 20: 633~644, 1974
- 8) 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 についての生理学のおよび生化学的実験成績—。泌尿紀要 20: 645~664, 1974
- 9) 中新井邦夫: 実験的神経因性膀胱 (脊髓下位損傷) の排尿機能改善に及ぼす各種薬剤の効果にかんする研究。泌尿紀要 21: 823~831, 1975
- 10) 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) の効果に関する研究。泌尿紀要 23: 285~291, 1977

(1984年10月19日迅速掲載受付)