

神経因性膀胱に対するロバベロン の使用成績について

厚生連高岡病院 泌尿器科

美 川 郁 夫
平 野 章 治
中 島 慎 一

EFFECT OF ROBAVERON ON NEUROGENIC BLADDER

Ikuro MIKAWA, Shin-ichi NAKASHIMA and Shoji HIRANO

From the Clinic of Urology, Koseiren Takaoka Hospital

Robaveron was tried on 22 patients suffering from neurogenic bladder showing hypotonic pattern. The results were as follows:

- 1) Volume voided increased from 27.3 ml to 92.3 ml ($p < 0.01$) and maximum voiding pressure increased from 28.2 mmHg to 45.4 mmHg ($p < 0.001$).
- 2) Residual urine volume decreased from 265.8 ml to 117.0 ml ($p < 0.05$), and residual urine ratio decreased from 78.1% to 54.9% ($p < 0.005$).
- 3) Clinical response was excellent in 7 cases, good in 5 cases, poor in 10 cases.
- 4) No side effects were observed except urinary incontinence in 3 cases.

From the results above, Robaveron is considered to be an effective drug for neurogenic bladder showing hypotonic pattern.

緒 言

雄ブタ前立腺抽出物の水溶性注射剤であるロバベロンは従来より前立腺肥大症にともなう排尿障害の治療剤として使用されている。

近年、本剤の薬理学的機序に関して数多くの報告がみられ、本剤が膀胱極尿筋へ直接作用し、前立腺肥大症患者における排尿効率を昂めることが知られてきた¹⁻⁶⁾。

一方、膀胱利尿筋の収縮力減弱により、排尿障害を示すものに低緊張性パターンの神経因性膀胱があり、本剤の作用機序より、その排尿障害が改善されることが期待される。

今回、われわれは主として低緊張性パターンを示す神経因性膀胱に対しロバベロンを投与しその効果を検討したので報告する。

症例および投与方法

22例の低緊張性パターンを示す神経因性膀胱例について検討した。対象症例の性別は、男子17例、女子5例であり (Table 1)、神経因性膀胱の原因疾患あるいは誘因と考えられる疾患は、脳血管障害8例、糖尿病3例、子宮癌手術2例、直腸癌手術2例、腰椎間狭窄手術1例、原因不明6例であった (Table 2)。

ロバベロン1日1回1アンプル連日投与と、1回3アンプル、週2回の2投与方法を採用した。前者は主として入院患者を対象とし、後者は外来通院患者を対象とした投与方法である。1日1アンプル投与例は17例、1回3アンプル週2回投与例は5例であった。なお、投与期間は原則として約30日間としたが症例によってはそれ以上あるいは少ない投与を行なった。

投与前後に自覚症状、排尿量、残尿量、残尿率、膀胱内圧の検査を各症例に施行した。

Table 1.

No	年令・性	投与 方法		基 礎 疾 患 (合 併 症)	自 覚 症 状				
		1A/日	3A×2 /週		頻 尿	尿 意	排尿困難	残尿感	尿失禁
1	64・♂	○		腦 軟 化 (S53.6)	± ↓	+	+	+	-
2	69・♂	○		糖 尿 病 (10年前より)	+	+	+	+	↓
3	53・♂	○		直腸癌手術 (S53.6.20)		-	+	+	↓
4	64・♀	○		子宮癌手術後 (S45)	± ↓	+	+	+	↓
5	73・♂	○		糖 尿 病 腦 軟 化 症 (2年前より)	+	+	+	+	↓
6	81・♂	○		不 明	-	+	(留 置 中)	-	-
7	74・♀	○		糖 尿 病	+	+	+	?	↓
8	83・♂	○		不 明	±	+	(留 置 中)	+	+
9	64・♂	○		〃	-	+	(留 置 中)	-	-
10	65・♂	○		10年前脳疾患、現 在向精神薬使用	+	+	(留 置 中)	+	-
11	79・♂	○		B P H 術 後 尿 道 狹 窄 (S40)			(留 置 中)		
12	90・♂	○		高 血 圧 出 血 (S50.2)	+	+	+	+	↓
13	74・♂	○		腦 血 管 障 害 (S52.6)	± ↓	+	+	+	↓
14	65・♀	○		糖尿病 (S48) 腦 血 栓	± ↓	+	+	-	↓
15	59・♀	○		子宮癌手術後 (S27.11)	↓ ±	+	+	↓	↓
16	48・♀	○		糖 尿 病 (20年前より)	± ↓	+	+	↓	↓
17	53・♂	○		不 明	-	+	+	↓	↓
18	58・♂	○		腰椎間狭窄手術後 (S52.11.7)	+	+	+	+	↓
19	64・♂	○		直腸癌手術後	± ↓	+	+	↓	↓
20	71・♂	○		喉頭癌手術後 (S47)	± ↓	+	+	↓	↓
21	57・♂	○		腦 血 栓 (S52.8)	± ↓	+	+	↓	↓
22	67・♂	○		腦 軟 化 (S52.4)	+	+	+	+	↓

症例

排尿量 (ml)	残尿量 (ml)	残尿率 (%)	膀胱内圧			効果発現量	総投与量	副作用	総合評価
			膀胱容量 (ml)	最大尿意圧 (mmHg)	最高意識圧 (mmHg)				
0 ↓ 180	300 ↓ 220 (26.6%)	100 ↓ 55	520 ↓ 710	8 ↓ 8	32 ↓ 70	20A	20A		有効
0 ↓ 70	60 ↓ 90 (-50%)	100 ↓ 56.2	150 ↓ 110	0 ↓ 8	12 ↓ 50	20A	20A		〃
0 ↓ 125	350 ↓ 530 (-51.4%)	100 ↓ 80.9	500 ↓ 570	0 ↓ 4	18 ↓ 45	—	50A以上		無効
150 ↓ 170	40 ↓ 3 (92.5%)	21 ↓ 1.7	420 ↓ 415	30 ↓ 20	60 ↓ 60	20A	20A		著効
0 ↓ 120	940 ↓ 53 (94.3%)	100 ↓ 30.6	420 ↓ 185	0 ↓ 10	6 ↓ 28	72A	72A		〃
	(留置中)		410 ↓ 280	8 ↓ 8	25 ↓ 25	20A	40A		〃
167 ↓ 90 ↓ 70	100 ↓ 50 (50%)	52.6 ↓ 41.6	500 ↓ 240	0 ↓ 2	30 ↓ 20	20A	20A		やや有効
	(留置中)		290 ↓ 200	0 ↓ 6	32 ↓ 28	—	30A		無効
50 ↓ 20	160 ↓ 260 (留置中)	76.1 ↓ 92.8	300 ↓ 340	2 ↓ 10	20 ↓ 80	20A	28A		著効
	(留置中)		800 ↓ 380	0 ↓ 0	18 ↓ 46	60A	60A		やや有効
233 ↓ 50 ↓ 100	33 ↓ 250 (88%)	12.4 ↓ 23				—	30A		無効
	(留置中)		240 ↓ 30	5 ↓ 6	50 ↓ 90	20A	20A		著効
0 ↓ 0	260 ↓ 250 (3.8%)	100 ↓ 100	260 ↓ 300	0 ↓ 8	58 ↓ 68	—	20A	尿失禁	無効
120 ↓ 80	40 ↓ 120 (-66.6%)	25 ↓ 60	230 ↓ 170	2 ↓ 2	40 ↓ 30	20A	20A		やや有効
0 ↓ 0	280 ↓ 170 (39.2%)	100 ↓ 100	220 ↓ 350	14 ↓ 28	28 ↓ 50	21A	21A	尿失禁	〃
	510 ↓ 180 (64.7%)		600 ↓ 450	28 ↓ 30	58 ↓ 66	21A	21A	〃	有効
	60 ↓ 45 (25%)		800 ↓ 700	6 ↓ 8	34 ↓ 42	21A	21A		やや有効
	670 ↓ 45 (93.2%)		450 ↓ 500	16 ↓ 14	20 ↓ 46	30A	30A		著効
	160 ↓ 50 (68.7%)		550 ↓ 270	0 ↓ 0	17 ↓ 24	50A	50A		有効
	260 ↓ 4 (98.4%)		410 ↓ 540	10 ↓ 6	22 ↓ 20	80A	80A		著効
	140 ↓ 50 (64.2%)		300 ↓ 350	2 ↓ 2	12 ↓ 32	30A	30A		有効
	100 ↓ 100 (0%)		340 ↓ 350	2 ↓ 2	2 ↓ 34	—	30A		無効

投与前後の諸検査成績

22例の投与前後の成績は Table 1 に示した通りである。

1) 排尿量, 残尿量および残尿率 (Table 1, 3~5, Fig. 1)

排尿量を測定しえた15例中, 排尿量の増加したものは10例, 不変3例, 減少2例であった。投与前後で平均 27.3 ml から 92.3 ml (3.4 倍) と増加 ($p<0.01$) を認めている (Table 3)。なお, 留置カテーテル中の症例は排尿0量と考えた。

残尿量について投与前後に測定しえた17例中, 投与

Table 2. 原因疾患あるいは誘因と考えられる疾患

子宮癌根治手術	2 例
直腸癌根治手術	2 例
糖 尿 病	3 例
腰椎間狭窄手術	1 例
脳 血 管 障 害	8 例
原 因 不 明	6 例
合 計	22 例

Table 3. 膀胱機能検査 (投薬前後の対応のある比較)

検 査 項 目	例 数	前 値	後 値	低下率 または 上昇率	t ₀ 値	判 定
		平均±標準偏差	平均±標準偏差			
排 尿 量 (ml)	15	27.3±50.9	92.3±73.0	238.0% ↑	3.073	t _{0.001} = 4.140 NS t _{0.01} = 2.977 SIG
残 尿 量 (ml)	17	265.8±244.3	117.0±129.4	56.0% ↓	2.333	t _{0.02} = 2.583 NS t _{0.05} = 2.120 SIG
残 尿 率 (%)	10	78.1±32.7	54.9±32.2	29.7% ↓	2.321	t _{0.02} = 2.821 NS t _{0.05} = 2.262 SIG
最 高 意 識 圧 (mmHg)	21	28.2±16.8	45.4±20.3	60.9% ↑	4.200	t _{0.001} = 3.850 SIG

前値 に比し 2/3 以上減少した症例は6例 (35.3%), 1/3~2/3 の減少は4例 (23.5%), 1/3 以下の減少は3例 (17.6%) であり, 不変もしくは増加した症例は4例 (23.5%) であった。この17例の投与前残尿量は, 265.8 ml (平均) から投与後 117.0 ml (平均) へと 148.8 ml (56.0%) の減少 ($p<0.05$) が認められた (Table 3, Fig. 1)。

排尿障害が改善したかどうかを最も客観的に判定しうるものは残尿率(残尿量/膀胱容量×100)であるが, 残尿率を測定しえた10例中, 残尿率 0~25% に改善したものは2例, 26~50% に改善したものは2例, 51~75% に改善したものは3例であり, その他の3例は 76~100% の残尿率にとどまった。なお, 残尿率が増加, あるいは不変の症例が3例あった。また, 10例平均では 78.1% から 54.9% へと 23.2% の減少 ($p<0.05$) を認めている (Table 3, 5)。

2) 膀胱内圧検査 (Table 1, 3, 6, Fig. 2)

投与前後の膀胱内圧を測定しえた21例についてみると最高意識圧の上昇15例 (71.4%), 不変2例 (9.5%), 低下4例 (19.0%) であり, 大部分の症例で上昇して

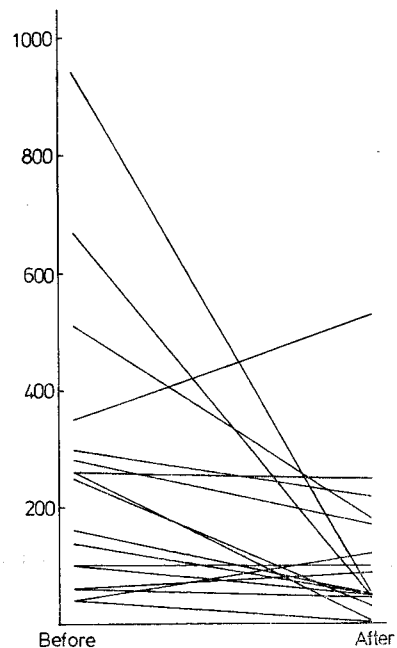


Fig. 1. 残尿量の変化

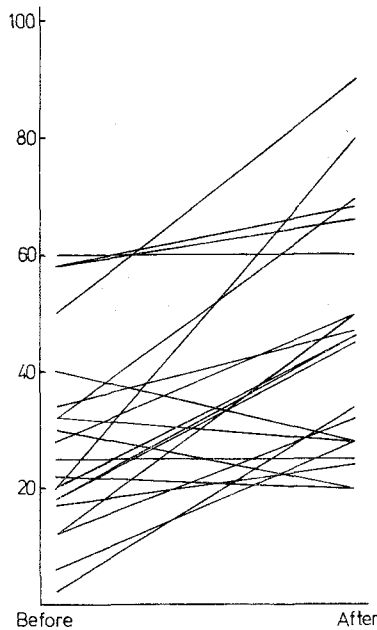


Fig. 2. 膀胱内圧（最高意識圧）の変化

おり，利尿筋の緊張収縮力の向上を示すものである。21例の平均では 28.2 mmHg から 45.4 mmHg と 17.2 mmHg の増加 ($p < 0.001$) をみている。

一方，最大尿意圧は上昇11例 (52.4%)，低下 3 例 (14.3%)，不変 7 例 (33.3%) となっており，低下あるいは不変例が半数を占めている。21例の平均でも 6.3 mmHg から 8.7 mmHg と最高意識圧に比べてわずか 2.4 mmHg の増加であり，最大尿意圧に対してはそれほど影響を示さないようである。

3) 自覚症状 (Table 1)

頻尿を訴えていた患者は15例であったが，このうち幾分でも改善したと感じた症例は 7 例 (46.7%) であり，その他の 8 例は不変であった。尿意を消失していた 1 例に投与後に尿意を感じるようになった。排尿困難を訴えていた17例中13 例 (76.5%) が投与後にはかなり改善した。残尿感については15例中10例 (66.7%) が投与後には消失した。投与前に尿失禁の症状を呈していたのは 2 例であり，1 例は消失したが，1 例は不変であった，また，投与前に尿失禁の症状がなかった，3 例に投与後，尿失禁の症状が出現していた。

4) 副作用および臨床検査

副作用としては泌尿器科的なものとして尿失禁を訴えたものが 3 例あり，ロバペロン本来の薬理作用によるものと考えられる。また血液検査等の検査には影響は認められなかった。

Table 4. 残尿量の変化

判 定	症 例 数
投与前値に比し $\frac{2}{3}$ 以上の減少	6 例 (35.3%)
投与前値に比し $\frac{1}{3} \sim \frac{2}{3}$ の減少	4 例 (23.5%)
投与前値に比し $\frac{1}{3}$ 以下の減少	3 例 (17.6%)
投与前値に比し不変もしくは増加	4 例 (23.5%)
合 計	17例

Table 5. 残尿率の変化

判 定	症 例 数
0 ～ 25 %	2 例 (20.0%)
26 ～ 50 %	2 例 (20.0%)
51 ～ 75 %	3 例 (30.0%)
76 ～ 100 %	3 例 (30.0%)
合 計	10例

Table 6. ロバペロン投与前後の膀胱内圧

最大尿意圧	上 昇	11例
	不 変	7 例
	低 下	3 例
最高意識圧	上 昇	15例
	不 変	2 例
	低 下	4 例

注：投与後に内圧測定できなかった 1 例を除く

5) 投与量と総合評価 (Table 7, 8)

総合評価は残尿率を最も重視したが，残尿率を測定することが困難な外来患者については残尿量を採用した。そのほかに膀胱内圧曲線と自覚症状の改善度をも

Table 7. 総 合 評 価

	著 効	有 効	やや有効	無 効
1クールまでの成績	5	4	4	9
有 効 率	40.9%			
	59.1%			
1クール以上の成績	7	5	5	5
有 効 率	54.5%			
	77.3%			

Table 8. 第1クール無効例における
第2クールの成績

症例	結	果
3	無効 → 無効	
5	無効 → 著効	著効 : 2例 有効 : 1例
10	無効 → やや有効	やや有効 : 1例
19	無効 → 有効	無効 : 1例
21	無効 → 著効	

加味して判定した。今回1クールの投与期間を30日間としたが、20アンブラ投与ですでに効果を示している症例については、1クール以内で投与前後の検査を実施した。また30アンブラ投与終了時に無効であっても患者の希望のあったものは5例には継続投与した。

その結果、第1クールまでの成績では、やや有効以上は22例中13例 (59.1%)、有効以上22例中9例 (40.9%) であったが第2クールまでの成績ではやや有効以上22例中17例 (77.3%)、有効以上22例中12例 (54.5%) となった。

特に1クール投与終了時無効であった5例 (症例3, 5, 10, 19, 20) は著効2例、有効1例、やや有効1例、無効1例となった。

以上のごとく、最終的には22例中著効7例 (31.8%)、有効5例 (22.7%)、やや有効5例 (22.7%)、無効5例 (22.7%) となったが、臨床的には実感としてよくなったと判定してよい症例は著効と有効例だと考えられる。

連日投与群と週2回投与群の間の投与方法による治療効果の差は、週2回投与群の症例が少ないので判定は困難である。

考 察

ロバペロンは従来前立腺肥大症による排尿障害、特にI期、II期の自・他覚症状の改善に効果があると言われていた¹⁻⁶⁾。

本剤の作用機序は不明な点が多いがその報告の多くは腺腫の縮小よりも膀胱機能の改善に伴う残尿量の減少や自覚症状の改善を指摘している。

著者の1人である美川も前立腺肥大症例において本剤が膀胱機能に影響を及ぼすことも明らかにしている¹⁾。また最近では中新井らも動物実験で膀胱機能に対する効果を検討している^{7,9)}。

このようなことから、われわれは低緊張性パターンを示す神経因性膀胱22例について本剤の効果の検討を行なったが、膀胱内圧測定で最高意識圧の上昇が21例中15例 (71.4%) に認められた。これら15例のうち

10 mmHg 以上の増加例は12例と全症例の半数以上を占めており、膀胱利尿筋の収縮力増加が本剤投与により得られたものと考えられる。

一方、最大の尿意圧は上昇と低下あるいは不変例がほぼ同数であり全症例の平均でも 2.4 mmHg の増加でしかなかった。

これらのことから、最高意識圧の改善についてはかなり効果が期待できるが、最大尿意圧に対してはそれほど影響を及ぼさないものと考えられる。

園田ら⁹⁾によれば脊髄上位損傷例、脊髄下位損傷例、子宮癌術後症例について、最高意識圧の上昇はそれぞれ 11.0 mmHg, 12.8 mmHg, 12.3 mmHg であり、排尿直前の圧である最大静止圧は 2.6 mmHg, 2.4 mmHg の増加と 1.4 mmHg の減少が認められたと報告している。すなわち、最高意識圧は上昇し、最大静止圧はほぼ不変であるとしており、われわれの結果でも同様な結果が得られている。

われわれの結果と比較して幾分最高意識圧の上昇が少なかったのはわれわれが主として低緊張性膀胱を対象としたためであろう。

膀胱機能上の効果によってもたらされる排尿量は平均 27.3 ml から 92.3 ml と 3.4 倍の増加、残尿量は平均 265.8 ml から 117.0 ml と 148.8 ml の減少、残尿率は平均 78.1% から 54.9% と 23.2% の減少が認められていた。

総合評価では著効7例 (31.8%)、有効5例 (22.7%)、やや有効5例 (22.7%)、無効5例 (22.7%) であり、やや有効以上は22例中17例 (77.3%)、であった。すこしきびしいようであるが臨床的に確実によくなったと判定してよいのは著効および有効例であり、本剤投与により確実な臨床効果が得られたものは22例中12例 (54.5%) となる。

ロバペロンの投与量については前立腺肥大症例^{1,6)}で5~80アンブル、子宮癌術後の神経因性膀胱^{9,10,12,13)}で10~60アンブル、脊髄障害、脳障害に基づく神経因性膀胱例^{9,11)}では約21アンブルと各著者は報告している。

われわれは前述のごとく、一応の投与期間を30日間 (約30アンブル) としたが、30日間の投与で無効であった5例に再投与を行なったところ、著効2例、有効1例、やや有効1例、無効1例という結果になった。これら5例の投与量は 40~80 アンブルとなっている。

坪本ら¹⁰⁾によれば陳旧例の子宮癌術後症例で1クール投与 (30アンブル) で無効であった6例に第2クールの投与を行なってもあまり効果が期待できなかった。

たと報告しており、個人差に依るためかも知れない。しかし、前立腺肥大症例で多くの著者が一応の基準を20~30アンブル程度としながら、それを越えた投与量でかなりの有効例を見出していることからすれば本剤の投与期間に関する1つのヒントを示していると考ええる。すなわち、自験例からは3クール程度の投与も症例によっては必要のようである。

前立腺肥大症例で藤村ら³⁾は連日投与群7例と週2回投与群14例を比較し、明らかに連日投与群の方が有効性が高いと述べている。自験例では少数ではあるが、それほど著明な違いはないようである。

以上、低緊張性膀胱に対し確実な効果を示す薬剤が現在ほかに見当たらないため、本剤は注射剤であるという不利な点を有しているにも拘らず当面は前立腺肥大症の排尿障害よりも、神経因性膀胱の治療剤としての価値の方が高いであろうと考える。

結 語

低緊張性パターンを示す神経因性膀胱22例についてロバペロンの効果を排尿量、残尿量、残尿率、膀胱内圧曲線、自覚症状より検討した。

1) 総合評価で著効7例(31.8%)、有効5例(22.7%)、やや有効5例(22.7%)、無効5例(22.7%)の結果を得た。

2) 投与前後で排尿量は平均27.3mlから、92.3mlの増加($p<0.01$)、残尿量は平均265.8mlから117.0mlの減少($p<0.05$)、残尿率は平均78.1%から34.9%の減少($p<0.05$)、最高意識圧は平均28.2mmHgから45.4mmHgの増加($p<0.001$)がそれぞれ認められ

た。

3) 第1クール投与(30アンブル)で無効であった5例が追加投与により著効2例、有効1例、やや有効1例、無効1例となった。

4) 副作用として尿失禁が3例に認められたが薬理効果によるものと考えられる。そのほかは特に認められなかった。

以上の結果から低緊張性神経因性膀胱に対し、有効な薬剤が少ない現在、今後この方面でロバペロンは十分使用できうる薬剤と考えた。

文 献

- 1) 黒田恭一・ほか：診療，22：109，1969.
- 2) 森 浩一・ほか：西日泌尿，36：363，1974.
- 3) 藤村宣夫・ほか：西日泌尿，36：367，1974.
- 4) 藤井公也・ほか：西日泌尿，36：632，1974.
- 5) 植田 寛・ほか：西日泌尿，36：644，1974.
- 6) 大島一寛・ほか：西日泌尿，38：790，1976.
- 7) 中新井邦夫・ほか：泌尿紀要，20：645，1974.
- 8) 中新井邦夫：泌尿紀要，21：823，1975.
- 9) 園田孝夫・ほか：泌尿紀要，23：293，1977.
- 10) 坪本 哲・ほか：産婦人科の世界，29：491，1977.
- 11) 鄭 漢彬・ほか：泌尿紀要，23：279，1977.
- 12) 河村信吾・ほか：泌尿紀要，23：319，1977.
- 13) 兼元敏隆・ほか：産婦人科の世界，29：1075，1977.

(1979年11月28日迅速掲載受付)