

前立腺肥大症にともなう排尿障害に対する ロバベロン錠 (KN-7) の効果に関する研究

大阪大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 園田孝夫教授)

園 田 孝 夫

松戸市立病院泌尿器科

遠 藤 博 志

旭川医科大学泌尿器科学教室 (主任: 黒田一秀教授)

黒田 一秀・高村 孝夫・稲田 文衛

岩手医科大学泌尿器科学教室 (主任: 大堀 勉教授)

大堀 勉・久保 隆・安達 雅史

東京労災病院泌尿器科

武田 裕寿・安藤 正夫

金沢大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 黒田恭一教授)

黒田恭一・勝見哲郎・村山和夫・奥村良二

岐阜大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 西浦常雄教授)

河田 幸道・鄭 漢彬・嶋津 良一

酒井 俊助・説田 修

北海道大学医学部泌尿器科学教室

(主任: 小柳知彦教授)

丸 彰夫・佐々木絹子

釧路労災病院泌尿器科

六 条 正 俊

東北労災病院泌尿器科

中 野 修 道

新潟大学医学部泌尿器科学教室

(主任: 佐藤昭太郎教授)

佐藤昭太郎・高木隆治・上原 徹・安藤 徹

金沢医科大学泌尿器科学教室 (主任: 津川龍三教授)

津川 龍三・山川 義憲

長崎大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 斉藤 泰教授)

斉藤 泰・岩崎昌太郎・由良守司・山下修史

THERAPEUTIC EFFECT OF ROBAVERON TABLET (KN-7) ON URINARY DISTURBANCE BY BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY

Takao SONODA

From the Department of Urology, Osaka University, Medical School

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

Hiroshi ENDO

From the Department of Urology, Matsudo Municipal Hospital

Akio MARU and Kinuko SASAKI

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

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

Kazuhide KURODA, Takao TAKAMURA and Fumie INADA

From the Department of Urology, Asahikawa Medical College

(Director: Prof. K. Kuroda, M.D.)

Masatoshi ROKUZYU

From the Department of Urology, Kushiro Rosai Hospital

Tsutomu OHORI, Takashi KUBO and Masashi ADACHI

From the Department of Urology, Iwate Medical University

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

Nobumichi NAKANO

From the Department of Urology, Tohoku Rosai Hospital

Hirohisa TAKEDA and Masao ANDO

From the Urological Clinic, Tokyo Rosai Hospital

Shotaro SATO, Riuji TAKAGI, Toru UEHARA and Tetsu ANDO

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

(Director: Prof. S. Sato, M.D.)

Kyoichi KURODA, Tetsuo KATSUMI, Kazuo MURAYAMA and Ryoji OKUMURA

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

(Director: Prof. K. Kuroda, M.D.)

Ryuzo TSUGAWA and Yoshinori YAMAKAWA

From the Department of Urology, Kanazawa Medical University

(Director: Prof. R. Tsugawa, M.D.)

Yukimichi KAWADA, Kanhin TEI, Ryoichi SHIMAZU,

Shunsuke SAKAI and Osamu SETSUDA

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

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

Yutaka SAITO, Shotaro IWASAKI, Morishi YURA and Shuji YAMASHITA

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

(Director: Prof. Y. Saito, M.D.)

Therapeutic effect of Robaveron tablet (KN-7) was studied on 101 patients with urinary disturbance accompanied by benign prostatic hypertrophy. Robaveron tablet, which contains 20 mg of a swine prostatic extract per tablet, was administered 6 tablets daily for 3 weeks in principle. Evaluation of drug efficacy was based on residual urine, cystometric findings, urethral pressure profile, uroflowmetry and subjective symptoms.

Remarkable decrease of residual urine was observed at all stages of Guyon classification, in parallel with increases of cystometric pressure amplitude and average flow rate. Rate of residual urine reduction rose in proportion to the higher stage or bulkier volume of residual urine. Improvements of subjective symptoms were also obtained. The overall effectiveness, rated slightly improved or better was 76.8%.

Side effects were seen at a low rate of 3.9%, and there were no abnormal changes directly due to the drug in clinical laboratory tests.

These results indicate that Robaveron tablets act on the detrusor muscle and contribute to improve the depressed voiding efficiency and incidental symptoms of the subjects.

Key words: Robaveron tablet, KN-7, Benign prostatic hypertrophy, Urinary disturbance

緒 言

前立腺肥大症の根治療法は外科的摘除術がもっとも確実であるとされているが、本症は高齢者の疾患であり、手術不能の症例も多く、また摘除までにいたらない初期の症例においては必ずしもその対象とはならない。

い。排尿障害にともなう腎障害や愁訴が除去されるならば保存的療法で十分であり、また手術適応にいたるまでの時期においても膀胱機能の維持改善に有用な薬物は必要である。薬剤としては副作用が少なく排尿効率の改善および自覚症状の軽減が期待でき、長期投与に耐えうるものが望ましい。

ロバペロンはスイス ロバファーム社から前立腺肥大症の排尿障害を改善する目的で開発された前立腺抽出物の水溶性注射剤であり^{1~5)}、国内でも前立腺肥大症に対し排尿効率の改善にあきらかな効果の認められた報告がある^{6~12)}。その後、神経因性膀胱に対しても実験的、臨床的な研究がなされ^{12~18)}、有用な薬剤であることが立証された¹⁹⁾。

しかしながら、ロバペロンは注射剤であるため、外来患者に使用しにくいという難点があり、また長期間使用する場合にはむしろ注射剤より経口剤が望ましい。1979年ロバペロン錠が試作され安全性も確認されたので、同年10月から1980年4月にわたって本剤の前立腺肥大症に対する排尿改善薬としてのパイロット臨床試験が実施された。今回はさらに施設数を増し前立腺肥大症に対するロバペロン錠の臨床効果について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成績を報告する。

ロバペロン錠 (KN-7) について

ロバペロンはスイスのロバファーム社が開発した成熟雄ブタ前立腺抽出物で有効成分はいまだあきらかにされていないが、筋原性の作用を有し、膀胱利尿筋の筋力増強に寄与するものと推測されている。ロバペロン錠1錠中には成熟ブタ前立腺抽出物 20 mg が含まれている。

対象および投与方法

今回報告された前立腺肥大症の患者背景は Table 1 に示すごとく、外来・入院比は 82 : 19、年齢は 49 ~ 90歳の男子 101 例であった。直腸内触診の結果は雀卵大 5 例、鳩卵大 22 例、小鶏卵大 41 例、鶏卵大 18 例、超鶏卵大 14 例、鷲卵大 1 例であった。病期は Guyon の分類に従って分類した結果、Ⅰ期 26 例、Ⅱ期 63 例、Ⅲ期 12 例であった。なお、安全性評価に使用された症例は、中止・脱落症例、データ不備症例を含む 103 例について検討した。本剤投与前の残尿量は原則として 50 ml 以上としたが、50 ml 未満 37 例、50 ~ 200 ml 51 例、201 ml 以上 13 例であった。ロバペロン錠の投与方法は原則として 1 回 2 錠、1 日 3 回服用し、3 週間連用後に効果を判定した。なお、この間、ほかの排尿機能改善薬の使用を禁じた。

検査項目および判定方法

ロバペロン錠投与前後の検査項目は残尿量、膀胱内圧測定および自覚症状などであるが、尿流測定、尿道抵抗など実施可能な施設ではこれも参考とした。

残尿量は原則として 3 回の平均値をとった。残尿率

Table 1. 対象患者背景

	合計	101
	外来	82
	入院	19
年齢(歳)	~59	13
	60~69	34
	70~79	48
	80~	6
直腸内触診	雀卵大	5
	鳩卵大	22
	小鶏卵大	41
	鶏卵大	18
	超鶏卵大	14
	鷲卵大	1
	超鷲卵大	0
病期	Ⅰ期	26
	Ⅱ期	63
	Ⅲ期	12
投残 与尿 前量	50ml未満	37
	50~200ml	51
	201ml以上	13
合併症	あり	29
	なし	72

(%)、残尿減少率(%)も算出した。

膀胱内圧検査では最大膀胱容量、最高意識圧、最大静止圧を測定し、(最高意識圧) - (最大静止圧) = (収縮振幅)を求めた。自覚症状は排尿回数、排尿開始時間、排尿時間、排尿方法、尿線および尿失禁の状態などを聴取した。

副作用については詳細に調査し、また投与前後に血液および尿の一般検査、腎機能検査、肝機能検査を実施した。

効果判定は主治医の意見を重視し、残尿量および膀胱内圧測定値を主体とし、尿道抵抗、尿流量曲線、自覚症状などを考慮し、5段階に分けて判定した。

結 果

ロバペロン錠使用前後の機能試験成績を病期別・残尿量別に比較検討した。

1. 病期別機能試験成績 (Table 2, 3)

i) 残尿量測定値

残尿量のもっとも減少した群はⅢ期で平均 135 ml で、以下Ⅱ期、Ⅰ期の順であった。残尿減少率はⅠ期、Ⅱ期、Ⅲ期でそれぞれ 9.4%、29.6%、37.1%であり、病期の進行に応じて大きくなっていった。これは病期の進行に応じて投与前残尿量が大きくなるのに対応している。しかしながら、残尿減少率 30% 以上を有効症例

Table 2. 病期別機能試験成績 (1)

検査 病期	残尿量 (ml)	排尿量 (ml)	残尿率 (%)	残尿減少率 (%)	残尿量 30%以上 減少例の割合
I期 前	27.6±4.52	178.3±21.33	17.1±3.17	9.4±11.50	10/24 (41.7)
I期 後	22.5±4.85	195.9±15.26	11.0±1.91		
II期 前	93.1±9.29	208.6±23.20	31.7±36.57	29.6±6.35	33/61 (54.1)
II期 後	61.8±7.33	222.5±15.4	22.3±2.73		
III期 前	276.5±65.2	67.2±25.35	79.4±7.97	37.1±13.89	4/9 (44.4)
III期 後	141.3±30.75	217.1±50.31	48.1±10.32		

Table 3. 病期別機能試験成績 (2)

検査 病期	最大膀胱 容量 (ml)	最高意識圧 (cmH ₂ O)	最大静止圧 (cmH ₂ O)	振幅 (意識圧— 静止圧)	振幅 5 mmHg 増加例の割合
I期 前	325.6±30.52	77.8±10.92	14.0±2.63	64.6±10.71	8/22 (36.4)
I期 後	313.5±32.21	78.0±7.85	12.7±2.08	66.8±7.71	
II期 前	307.3±18.67	94.0±6.37	23.6±3.17	74.3±17.39	24/49 (49.0)
II期 後	302.6±17.04	103.2±6.72	22.8±2.82	82.2±8.03	
III期 前	446.1±63.37	77.6±14.23	22.7±3.28	54.9±13.56	8/10 (80.0)
III期 後	370.3±39.65	93.1±13.25	19.7±3.78	73.4±11.20	

Table 4. 残尿量別機能試験成績 (1)

検査 残尿量	残尿量 (ml)	排尿量 (ml)	残尿率 (%)	残尿減少率 (%)	残尿量 30%以上 減少例の割合
50ml未満 前	24.5±2.26	177.2±16.25	16.2±2.49	12.3±10.95	17/35 (48.6)
50ml未満 後	18.4±3.66	209.1±15.83	8.42±1.15		
50~200ml 前	89.4±4.86	221.0±19.25	33.0±2.51	24.9±6.17	21/49 (42.9)
50~200ml 後	69.5±8.18	218.0±17.27	26.3±2.92		
201ml以上 前	352.5±41.76	69.9±28.48	84.5±5.73	51.0±12.14	9/11 (81.8)
201ml以上 後	142.5±26.46	218.3±44.40	42.6±9.78		

Table 5. 残尿量別機能試験成績 (2)

検査 残尿量	最大膀胱 容量 (ml)	最高意識圧 (cmH ₂ O)	最大静止圧 (cmH ₂ O)	振幅 (意識圧— 静止圧)	振幅 5 mmHg 増加例の割合
50ml未満 前	286.8±23.37	96.5±9.17	18.4±4.46	83.4±9.16	14/31 (45.2)
50ml未満 後	297.8±25.20	100.8±8.09	18.7±3.85	87.0±7.98	
50~200ml 前	311.9±19.35	91.8±6.74	22.9±2.35	68.0±6.52	17/39 (43.6)
50~200ml 後	302.3±19.36	95.5±7.05	20.7±2.27	73.9±6.76	
201ml以上 前	499.4±55.5	55.3±11.31	22.4±4.64	32.9±7.87	6/9 (66.7)
201ml以上 後	406.3±29.41	73.4±15.13	18.4±4.11	55.0±11.99	

と考え、病期別に例数をみるとⅠ期24例中10例 (41.7%)、Ⅱ期61例中33例 (54.1%)、Ⅲ期9例中4例 (44.4%)であり、いずれも大きな差がなく、平均46.7%と、いずれの病期においても約半数の症例が30%以上の残尿減少をみている。

ii) 膀胱内圧測定値

最大膀胱容量は一般に減少の傾向にあるがその差は少なく、Ⅲ期のみ平均 76 ml の減少を認めた。最大

静止圧はほとんど変化がなく、最高意識圧はいずれの病期においても上昇を示した。振幅が 5 mmHg 以上増加したものは病期の進行に応じて増え、Ⅰ期22例中8例 (36.4%)、Ⅱ期49例中24例 (49.0%)、Ⅲ期10例中8例 (80.0%)であった。

2. 残尿量別機能試験成績 (Table 4, 5)

病期別に機能試験成績を検討した結果、病期の進行に応じて残尿量も増加し、その減少率と収縮振幅も増

Table 6. 病期別その他の機能試験成績

検査 病期	尿道抵抗測定値				尿流量測定値			
	頸部圧 (cmH ₂ O)	筋部圧 (cmH ₂ O)	排尿量 ml	排尿時間 sec	平均排尿率 ml/sec	最高排尿率 ml/sec		
I 期 前	21.3±2.44	63.3±8.73	128.3±14.33	37.3±3.45	3.6±0.45	6.8±0.69		
I 期 後	20.7±2.44	62.7±10.71	169.2±20.28	37.1±4.10	4.7±0.49	9.0±0.74		
II 期 前	31.3±4.13	68.8±4.55	177.7±28.68	44.6±13.98	4.4±0.55	9.6±1.29		
II 期 後	34.8±4.44	73.8±8.93	179.4±20.11	44.7±4.28	4.7±0.53	10.1±1.11		
III 期 前	36.0±15.15	62.8±21.02	110.5±36.00	41.0±10.67	2.9±0.59	6.5±1.48		
III 期 後	35.4±14.34	60.4±15.75	166.3±41.76	33.5±7.58	5.8±2.07	9.6±1.93		

Table 7. 自覚症状

	減少	不変	増加	不明
排 日 中 尿 回 数	35	33	3	22
夜 間	36	36	8	13

	改善	不変・悪化	投与前 異常なし
排尿開始時間	48	30	15
排尿時間	45	40	8
尿 線	55	32	6
尿失禁	6	16	71
残尿感	30	33	30

加したことが見いだされたので、つぎに投与前残尿量別に分類し、投与前 50 ml 未満、50～200 ml、201 ml 以上のそれぞれの群に対する影響を検討した。

i) 残尿量測定値

残尿量のもっとも減少した群は投与前残尿量 201 ml 以上の群で、平均 210 ml であり、以下投与前残尿量の少ない順であった。残尿減少率は投与前残尿量 50 ml 未満、50～200 ml、201 ml 以上の各群でそれぞれ 12.3%、24.9%、51.0% であった。残尿減少率 30% 以上を有効と考え、投与前残尿量別に例数をみると投与前残尿量 50 ml 未満の群 35 例中 17 例 (48.6%)、50～200 ml の群 49 例中 21 例 (42.9%)、201 ml 以上の群 11 例中 9 例 (81.8%) であり、投与前残尿量 201 ml 以上の群がもっとも高い率を示した。

ii) 膀胱内圧測定値

最大膀胱容量は投与前残尿量 50 ml 未満の群と 50～200 ml の群で差がほとんどなく、201 ml 以上の群で平均 93 ml の減少を認めた。最大静止圧はいずれの群でも差はほとんどなく、最高意識圧はいずれの群でも上昇し、201 ml 以上の群で最大の上昇を示した。したがって、収縮振幅は投与前残尿量に比例して上昇を認めた。また振幅 5 mmHg 以上増加したものは投与前残尿量 50 ml 未満の群 31 例中 14 例 (45.2%)、50～200 ml の群 39 例中 17 例 (43.6%)、201 ml 以上

の群 9 例中 6 例 (66.7%) であった。

3. 病期別その他の機能試験成績 (Table 6)

残尿量測定および膀胱内圧測定以外に尿道抵抗測定や尿流量測定も参考データとして実施したので、これらについて検討した。Table 6 に示したように、病期別にみた尿道抵抗測定値は頸部圧、外括約筋部圧ともに、投与前後でいずれも有意な変動は認められなかった。尿流量測定においては、いずれの病期においても排尿量が投与後増加しているにもかかわらず排尿時間は不変ないしは短縮が認められ、とくに III 期では平均 55.8 ml の有効排尿量の増加に対し、排尿時間は平均 7.5 秒短縮され、平均排尿率は 2 倍に上昇した。

4. 自覚症状 (Table 7)

自覚症状は患者の訴えにより主治医が排尿開始時間、排尿時間、尿線、失禁、残尿感の各項目について改善または不変・悪化に分けた。なお、全症例の中には、副作用のため中止したものが 1 例、投与前からカテーテル抜去できなかったもの (不変例) が 2 例、投与後にカテーテル処置が必要になったもの (悪化例) が 1 例、投与後にカテーテル抜去できたもの (著効例) が 4 例あり、これらは、Table 7 から除外した。排尿回数、とくに夜間の回数は重要な指標になるが、不変が 36 例であり、変化したもの 44 例のうち 36 例 (81.8%) が減少した。排尿開始までの時間が短縮したものは 78 例中 48 例 (61.5%)、排尿時間が短縮したものは 85 例中 45 例 (52.9%) で、尿線の状態も 87 例中 55 例 (63.2%) が良好になったものである。尿失禁は、投与前より少ないものが多く 71 例であったが、22 例中 6 例 (27.3%) は改善している。残尿感は約半数 (47.6%) に改善を認めた。

5. 臨床成績 (Table 8)

主治医の効果判定を対象患者の背景因子別に検討した。全対象患者 103 例のうち 2 例は中止・脱落例およびデータ不備のため判定不能の項目に記載し、集計から除外した。対象患者の年齢は 49～90 歳であったが 59

Table 8. 臨床成績

		症例数	著効	有効	やや有効	無効	悪化	判定不能	有効以上の有効率(%)	やや有効以上の有効率(%)
年齢(歳)	～59	13	2	6	3	2	0	0	61.5	84.6
	60～69	34	0	15	12	7	0	0	44.1	79.4
	70～79	48	7	12	16	10	1	2	41.3	76.1
	80～	6	1	1	1	3	0	0	40.0	60.0
直腸内触診	雀卵大	5	0	3	1	1	0	0	60.0	80.0
	鳩卵大	22	2	7	12	1	0	0	40.9	95.5
	小鶏卵大	41	4	16	10	9	1	1	50.0	75.0
	鶏卵大	18	2	6	5	4	0	1	47.1	76.5
	超鶏卵大	14	2	2	4	6	0	0	28.6	57.1
	鶯卵大	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	超鶯卵大	0	0	0	0	0	0	0	—	—
病期	I 期	26	0	7	14	5	0	0	26.9	80.8
	II 期	63	9	22	17	14	0	1	50.0	77.4
	III 期	12	1	5	1	3	1	1	54.5	63.6
投与前残尿量	50ml未満	37	3	11	16	7	0	0	37.8	81.1
	50～200ml	51	5	18	14	12	1	1	46.0	74.0
	201ml以上	13	2	5	2	3	0	1	58.3	75.0
合併症	あり	29	5	7	10	5	1	1	42.9	78.6
	なし	72	5	27	22	17	0	1	45.1	76.1
効果判定		101	10	34	32	22	1	2	44.4	76.8

Table 9. 病期および残尿量別効果判定

() : やや有効以上

残尿量 病期	50ml未満	50～200ml	201ml以上
I 期 比	5/21 (16/21)	2/5 (5/5)	— (—)
%	23.8 (76.2)	40.0 (100.0)	— (—)
II 期 比	9/16 (14/16)	19/40 (29/40)	3/6 (5/6)
%	56.3 (87.5)	47.5 (72.5)	50.0 (83.3)
III 期 比	— (—)	2/5 (3/5)	4/6 (4/6)
%	— (—)	40.0 (60.0)	66.7 (66.7)

歳までの群(13例), 60歳代(34例), 70歳代(48例), 80歳以上(6例)の群の4群に分けた。有効以上, やや有効以上とともに59歳までの群がもっとも高い有効率を示し, それぞれ13例中8例(61.5%), 13例中11例(84.6%)であった。60歳以上では, 歳をおうごとに有効率が低下する傾向にあった。病期別の有効率について, 有効以上と判定されたものは病期の進行とともにI期26例中7例(26.9%), II期62例中31例(50.0%), III期11例中6例(54.5%)であり, また, やや有効以上と判定されたものはI期26例中21例(80.8%), II期62例中48例(77.4%), III期11例中7例(63.6%)であり, 有効以上とやや有効以上で病期の進行とともに有効率の逆転がみられた。直腸内触診は, 雀卵大～超鶯卵大の7スケールに分類した。雀卵大～鶏卵大で

は有効以上と判定されたものは40%以上であり, やや有効以上と判定されたものは75%以上であり, 前立腺の大きさによる一定の傾向は認められなかったが超鶏卵大以上では症例数も少ないが, 有効率は低下した。

投与前残尿量は病期と同様の有効率逆転が認められ, 有効以上と判定されたものの割合は, 投与前残尿量50ml未満の群, 50～200mlの群, 201ml以上の群ではそれぞれ37例中14例(37.8%), 50例中23例(46.0%), 12例中7例(58.3%)であり, やや有効以上と判定されたものの割合はそれぞれ37例中30例(81.1%), 50例中37例(74.0%), 12例中9例(75.0%)であった。合併症は高齢者が多いため高血圧, 消化性潰瘍, 糖尿病, 膀胱炎などがみられたが“あり”と“なし”の両群に有効率の差は認められず, 有効以上の有効率はそれぞれ28例中12例(42.9%), 71例中32例(45.1%), また, やや有効以上の有効率はそれぞれ28例中22例(78.6%), 71例中54例(76.1%)であった。

全症例の効果判定は, 有効以上99例中44例(44.4%), やや有効以上99例中76例(76.8%)であった。

6. 病期および残尿量別効果判定 (Table 9)

主治医の診断および効果判定を, 病期および投与前残尿量別にみて, 有効率について検討した。I期と診断された症例のうち, 投与前残尿量50ml未満で有効以上と判定されたものは23.8%, やや有効以上では

Table 10. 副作用一覧表

(発現率 4/103=3.9%)

年齢	病期	直腸内触診	投与前 残尿量 (ml)	合併症	併用薬	症状	処置	主治医コメント
60	I 期	鳩卵大	2	なし	バクタ	軽度の インポテンツ	継続投与	投与後、インポテンツ気味で 射精時に不快感がある。精子の色 が黄白色に変化等の訴えがあった。
70	II 期	小鶏卵大	50	なし	なし	強度の 頭痛・吐き気	投与中止	投与後、頭痛・吐き気を強く訴えた。 投与中止により症状消失した。
75	III 期	小鶏卵大	150	右遊走腎	ラックB	尿閉	投与中止	投与後、尿閉となった。 本剤との関連は不明。
62	II 期	鶏卵大	67	なし	なし	軽度の 上腹部痛	継続投与	投与量を半量(3T)にしてから 自覚症状の改善を維持した。

Table 11. 臨床検査変動表(施設正常範囲に基づく逸脱例)

検査項目	件数	正常→異常	件数	異常→異常	件数	異常→正常
BUN						
腎機能	2	9.0→7.2 13→25	8	22→23 25→23 23→24 24→26 25→28 23→22 33→30 23→24	6	29→20 29→17 8.3→11.0 25→22 21→17 8.3→10
GOT	1	20→25	6	30→36 32→33 36→35 257→248 373→120 77→69	3	34→17 25→16 59→29
GPT						
肝機能	2	11→14 10→1	6	24→31 257→248 117→48 551→265 44→35 43→31	5	2→4 40→10 21→20 24→20 22→18
能 AI-Pase	1	160→175	5	13.4→12.4 535→425 114→122 170→180 201→250		
γ-GTP	2	11→63 21→86	3	63→78 56→41 412→368	1	38→6

76.2%であり、50~200 ml では40.0%，やや有効以上100%であった。II期では50 ml 未満で有効以上56.3%，やや有効以上87.5%，50~200 ml では有効以上47.5%，やや有効以上72.5%であり、201 ml 以上では、有効以上50.0%，やや有効以上83.3%であった。III期では、50~200 ml で有効以上40.0%，やや

有効以上60.0%，201 ml 以上では有効以上66.7%，やや有効以上66.7%であった。

7 副作用 (Table 10)

ロバペロン錠試験中に発現したすべての副作用をTable 10に表示した。103例中4例(3.9%)に副作用がみられ、2例は投与を中止し、2例は継続投与さ

れた。投与中止された2例のうち、1例は頭痛・吐気を強く訴えた症例であり、投与中止後、症状が消失しており、ほかの1例は投与後、尿閉のため入院になった症例であるが前立腺は小鶏卵大、残尿量は150 mlと腺腫は大きいため本剤投与との関係は不明である。継続投与された2例のうち、1例は軽度のインポテンツを訴えた症例であり、ほかの1例は軽度の上腹部痛を訴えた症例であるが、自覚症状の改善が良いため投与量を半減して試験が継続された。

8. 臨床検査成績 (Table 11)

尿、血液、腎機能、肝機能のそれぞれについて本剤投与前後に検査した。主治医により本剤との関連で異常と認められた項目はなかったため、検査結果を各施設の正常範囲に照らして検討した。

i) 尿検査

尿中の赤血球、白血球、細菌、蛋白、糖、ウロビリノーゲンについて検査した。本剤投与前に異常値を示す項目が散見されたが、投与前後でほとんど変化はみられなかった。また、投与後に膿尿の出現したものがみられたが、経尿道的操作による感染であった。

ii) 血液所見

赤血球、白血球、血小板、ヘモグロビン、ヘマトクリットについて検査した。投与前より貧血などにより正常範囲を軽度逸脱したものが散見されたが、本剤投与前後で大きく変動したものは認められなかった。

iii) 腎機能

BUN およびクレアチニンについて検査した。Table 11 に示したように、BUN については投与後に正常範囲を若干逸脱したものが2件あり、上昇した1件は右遊走腎を合併していた。また、投与前から正常範囲外で軽微変動したものは8件あり、投与後に正常範囲内に回復したものは6件みられた。クレアチニンについては投与後に正常範囲外への逸脱例はなく、投与前後でとくに大きな変動は認められなかった。

iv) 肝機能

GOT, GPT, Al-Pase, γ -GTP などについて検査した。Table 11 に示したように、本剤投与後に正常範囲を若干逸脱したものは GOT, GPT, Al-Pase, γ -GTP にそれぞれ1~2件認められた。また、正常範囲外で変動した項目は GOT 6件, GPT 6件, Al-Pase 5件, γ -GTP 3件に認められたが、投与前より肝機能障害のあったものがあり、投与後は増悪なく改善の方向にむかったものがほとんどであった。異常から正常に回復した項目は GOT 3件, GPT 5件, γ -GTP 1件に認められた。ZTT, 総コレステロールについて投与前後でとくに臨床的意義

を認める検査値の変動はなかった。

考 察

ロバペロンの薬理作用については、国外では Bauermann²⁾ が利尿筋収縮力の増加と利尿筋と括約筋のバランスを調整する効果もあることを報告している。国内では、中新井らが動物実験による筋電図学的な研究により、膀胱壁の弾力性を増加し、膀胱の収縮力に寄与することを証明し¹³⁻¹⁶⁾、膀胱利尿筋自体に効果が得られるものであることを報告している。また、膀胱内圧測定による検索で低緊張型膀胱では、利尿筋のトーンスを高める効果が大きいことを報告している¹⁷⁾。従来の報告⁶⁻¹¹⁾ではロバペロンの効果はⅠ期ないしⅡ期の前立腺肥大症に対し、自覚症状や残尿の改善が期待できるとの報告が多かったが、引地ら¹²⁾はむしろ大量の残尿量があり、正常膀胱容量を越え、利尿筋の伸展した低緊張の膀胱にも著効例が多いことを報告している。これらの実験的ならびに臨床的な研究をもとに、ロバペロンは神経因性膀胱にも使用され、その有用性が実証された¹⁹⁾。

ロバペロンが前立腺肥大症ならびに神経因性膀胱にともなう排尿障害に共通して有用な薬剤であることは、その膀胱利尿筋に対する直接作用により説明ができる。今回は、この意味において残尿測定と膀胱内圧検査を中心に検討し、あわせて尿道抵抗、尿流量測定なども参考にした。

機能検査成績と有効性について

残尿量は平均値でみると病期にかかわらず減少しているが、もっとも著明に減少しているのはⅢ期であった。残尿減少率はⅠ期9.4%, Ⅱ期29.6%, Ⅲ期37.1%であり、病期の進行に応じて大きくなっており、これは投与前残尿量に比例していた。したがって、投与前残尿量別に減少率を検討した場合も同様の結果であった。残尿減少率30%以上を有効症例と考えた場合、病期にかかわらず大差なく平均46.7%の症例割合で有効例が認められたが、投与前残尿量別にみた場合、201 ml以上の群でもっとも有効症例が多く、ほかの2群の約2倍の有効率81.8%を示した。膀胱内圧検査については病期別、残尿別にかかわらず、最大膀胱容量は減少の傾向にあり、とくにⅢ期と残尿量201 ml以上の群で、それぞれ75.8 ml, 93.1 mlと多量の減少を示した。収縮振幅はいずれの病期でも、またいずれの残尿量群でも増加しており、とくにⅢ期と201 ml以上の群で、それぞれ18.5 cmH₂O, 22.1 cmH₂Oの高い増加を示した。収縮振幅の投与前後における差が5 mmHg以上を示す症例割合も同様にⅢ期と201 ml

以上の群で高く、それぞれ80.0%、66.7%を示した。尿道抵抗、尿流量測定については、病期別にみた場合、投与前後における尿道抵抗の成績は頸部圧、外括約筋部圧のいずれも有意の差はなく、尿流量の成績はいずれの病期においても排尿量の増加とともに排尿時間の短縮が認められ、とくにⅢ期における平均排尿率は投与前の2倍に上昇した。

以上の結果、ロバベロン錠は尿道括約筋に対してほとんど作用せず、膀胱利尿筋の収縮力を増加して排尿効率を高めるものと考えられた。とくに、残尿を多量に有するⅢ期の症例に機能検査上著明な効果を示すことがあきらかであった。この結果は主治医判定でも有効以上の有効率がⅠ期26.9%、Ⅱ期50.0%、Ⅲ期54.5%であり、病期の進行とともに上昇していることと一致していた。しかしながら、やや有効以上の有効率ではⅠ期80.8%、Ⅱ期77.4%、Ⅲ期63.6%であり、有効以上とやや有効以上では病期の進行とともに有効率の逆転がみられた。これはⅠ期では投与前残尿量もともと少なく、機能検査上の評価すべきものが少なく、必然的に自覚症状の評価が重視されたため、やや有効の症例数が多くなったことに起因している。

自覚症状と安全性について

自覚症状は排尿回数、排尿開始までの時間（遷延性排尿）、排尿時間（再延性排尿）、尿線の状態、尿失禁について詳細に検討したが、ロバベロン錠の使用により、排尿状態は好転している。とくに排尿開始までの時間、排尿時間、尿線の状態はいずれも半数以上が投与後良好になった項目であった。

副作用としては軽度のインポテンツ、強度の頭痛・吐気、尿閉、軽度の上腹部痛が各1例みられたが、投薬中止をみたものは2例であった。また、GOT、GPT、 γ -GTPの上昇例が数件みられたが、その他の臨床検査成績を含め、とくに増悪例を認めず、安全に使用できる薬剤と考えられる。

結 語

前立腺肥大症103例に対しロバベロン錠を使用し、その臨床効果を検討した。本剤は1日6錠、3週間連続投与を原則とした。残尿量は病期にかかわらず減少をみた。収縮振幅はすべての病期で増加した。残尿減少率はⅠ期、Ⅱ期、Ⅲ期と投与前残尿量に比例して、高い伸び率を示した。膀胱内圧測定、尿道抵抗測定および尿流量測定などからロバベロン錠の効果は膀胱利尿筋に直接作用し、筋力の増強に寄与するためと考えられた。また、主治医の有効性判定から、残尿の少ないⅠ期の症例に対する自覚症状の改善も期待できるこ

とがあきらかであった。副作用はロバベロン注射剤と同種のものが数例みられ、発現率3.9%であった。

以上の結果、ロバベロン錠は前立腺肥大症の保存的治療薬として、注射剤と同等の効果が期待でき、安全に使用できる薬剤と考えられた。

文 献

- 1) Rieben W, Ciepielowski J, Baumann W and Ott W: New ways in the medical treatment of prostatic hypertrophy and of urinary incontinence. *Urologia Internationalis* 1: 440~447, 1955
- 2) Baumann W: Contribution to the conservative treatment of prostatic hypertrophy. *Schweizerische medizinische Wochenschrift* 86: 1029~1032, 1956
- 3) Ciepielowski J and Kubli F: Two years of experience with the prostate extract Raveron in the treatment of hypertrophy of prostate with urinary incontinence. *Urologia Internationalis* 5: 310~314, 1957
- 4) Knipper W: Observations on the treatment of chronic prostatitis. Abstract of the paper read before the 50th meeting of the German Society of Urologists in Vienna, September, 1957
- 5) Scultety A: Three years clinical experience of "Raveron" in urologica practice. *Zeitschrift fur Urologie* 55 (4): 209~214, 1962
- 6) 村田庄平・岩本 稔・森 康行・大江 宏・三品輝男: Robaveron の使用経験。現代の臨床 7: 277~279, 1973
- 7) 寺杣一徳・石神襄次・大谷三郎: 前立腺肥大症に対する Robaveron の使用経験。基礎と臨床 8: 237~240, 1974
- 8) 森 浩一・石部知行・中野 博: 前立腺肥大症に対するロバベロンの使用経験。西日泌尿 36: 363~366, 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: 前立腺肥大症に対するロバベロンの臨床的検討。西日泌尿 36: 367~370, 1974
- 10) 藤井公也・中山 健: Robaveron の使用経験。西日泌尿 36: 632~636, 1974
- 11) 植田 寛・西村武久・松浦省三: 前立腺肥大症に対する Robaveron の使用経験。西日泌尿 36:

- 644~648, 1974
- 12) 日本商事株式会社：ロバベロン研究会記録。大阪, 1973
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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および生化学的実験成績一。泌尿紀要 20: 645~664, 1974
- 16) 中新井邦夫：実験的 神経 因性 膀胱 (脊髄下位損傷) の排尿機能改善におよぼす各種剤の効果に関する研究。泌尿紀要 21: 823~831, 1975
- 17) 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
- 18) 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・三浦清樹・河村信吾 (ロバベロン研究会代表：園田孝夫)：神経因性膀胱の排尿効率改善に対するロバベロンの効果についての研究。泌尿紀要 23: 293~307, 1977
- 19) 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・三浦清樹・河村信吾・内藤周幸・麻生芳郎 (ロバベロン研究会 代表：園田孝夫)：神経因性膀胱に対するロバベロンの治療効果—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一。泌尿紀要 24: 109~128, 1978 (1984年10月11日迅速掲載受付)