

子宮頸癌術後の神経因性膀胱に対する 前立腺抽出物の効果について

長崎大学医学部産科婦人科学教室（主任：山辺 徹教授）

河 村 信 吾
三 浦 清 巒
山 辺 徹

THE EFFECT OF PROSTATIC EXTRACT FOR NEUROGENIC BLADDER AFTER RADICAL HYSTERECTOMY FOR CERVICAL CANCER

Shingo KAWAMURA, Seiran MIURA and Tōru YAMABE

*From the Department of Obstetrics and Gynecology, Nagasaki University School of Medicine
(Director: Prof. T. Yamabe, M. D.)*

Robaveron, the extract of the swine prostate, was administered to the patients with neurogenic dysfunction of the urinary bladder after radical hysterectomy for cervical cancer. The drug is known to have an action of elevating vesical detrusor tonus; therefore its therapeutic use for neurogenic bladder is suggested.

Our cases of neurogenic bladder were divided into two groups. The group I consisted of the cases which passed 4 weeks to one year postoperatively and the group II those more than one year. Robaveron was intramuscularly injected one ampule everyday for three weeks. Improvement of subjective symptoms and decrease of residual urine as well as residual urine ratio were observed as the result of administration. Effective intravesical pressure also increased as much as 18.1 mmHg. These improvements were particularly remarkable in the group I. No side reaction was observed. It was concluded that administration of Robaveron to the patients with neurogenic bladder dysfunction after radical hysterectomy is quite significant.

は じ め に

子宮頸癌術後には、しばしば神経因性膀胱が惹起されるが、その機能損失の状態により自覚症状の程度も種々である¹⁾。これまでにこの神経因性膀胱に対していろいろの治療がおこなわれてきているが、著明な効果を期しがたいのが現状である。

前立腺抽出物（Robaveron, 日本商事）は神経因性膀胱の機能改善に有用であるといわれている。そこで今回、われわれは子宮頸癌術後の神経因性膀胱を有する症例に対してロバベロンを使用し、その臨床的效果について検討したので報告する。

研究方法と対象

1. ロバベロンについて

ロバベロンはスイスの Robapharm 社 (Basel) が開発した成熟ブタの前立腺抽出物で、黄褐色透明な水溶性注射剤である。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、有機リン酸および炭化水素からなる。1 amp (1 ml) 中に成熟動物（雄ブタ）の前立腺抽出物 16 mg を含有し、性ホルモンや蛋白質は含まない。元来は、前立腺肥大症に伴う排尿障害の改善の目的で使用されていたが、最近、家兔の実験的神経因性膀胱で膀胱利尿筋の tonus を高め排尿収縮に有利であることから神経因性膀胱に対して

有用ではないかといわれている物質である^{2,3)}。

2. 対象

子宮頸癌術後に神経因性膀胱を有する20症例を対象にし、これらを次のごとく2群（Ⅰ群、Ⅱ群）に分類して検討した^{4,5,6)}。

1) Ⅰ群

術後4週間以上経過しても残尿が50 ml以上あり、さらに自覚症状を伴う症例で17例。

2) Ⅱ群

術後1年以上経過しても自覚症状が強いもの、または残尿が50 ml以上の症例で3例。

3. 研究方法

原則としてロバペロン1 ampを連日3週間筋注し、その投与前後について下記の検査を施行した。

1) 自覚症状

排尿困難、尿失禁および尿意鈍麻の訴えについて、その程度を高度、中等度および軽度で分類し調査した。高度とは、数回の強い腹圧または手圧を加えないと排尿できない状態や、常に失禁状態にあるもの、または尿意をまったく欠如しているものとした。軽度とは訴えはあるが、術前と比較してそれほど変らないものとし、また中等度とは高度と軽度の中間のものとした。

2) 残尿量および残尿率

投与前後にいずれも3日間残尿量を測定し、それぞれの平均値を残尿量とした。残尿率は（残尿量/自尿量+残尿量）×100とし、自尿の記入なきものは便宜的残尿率つまり（残尿量/膀胱内圧検査時の最大膀胱容量）×100であらわした。

3) 尿道および膀胱内圧

Lewisのcystometerを使用し、逆行性連続注入法により投与前後の尿道内圧、最高意識圧、最大静止圧、振幅（最高意識圧と最大静止圧の差）および最大膀胱容量について比較検討した。注入速度は20~30 ml/minとし、排尿方法は腹圧のみとした。尿道内圧測定には、6号の特製のネラトンカテーテルを使用し、膀胱内圧測定には、18号のバルーンカテーテルを使用した。

4) 副作用ならびに臨床検査

血液および尿の一般検査、肝機能および腎機能等について検討した。

成 績

1. 自覚症状

まず排尿困難について投与前後の変化をみると、Ⅰ群のうち高度と中等度の症例ではそれぞれ6例中6例

(100%)、9例中8例(88.9%)に軽減が認められ、Ⅰ群全体として排尿困難の軽減した症例は17例中15例(88.2%)であった。これに対しⅡ群全体では3例中1例(33.3%)に症状の軽減が認められている(Table 1)。

Table 1. ロバペロン投与前後の症状の変化(その1)

訴え	時期	前		後	
		Ⅰ群 (17例)	Ⅱ群 (3例)	Ⅰ群	Ⅱ群
排 尿 困 難	高 度	6	1	軽 減 100% (6/6) 不 変 0%	0% 100% (1/1)
	中 等 度	9	1	軽 減 88.9% (8/9) 不 変 11.1% (1/9)	100% (1/1) 0%
	軽 度	2	1	軽 減 50.0% (1/2) 不 変 50.0% (1/2)	0% 100% (1/1)
	平 均			軽 減 88.2% (15/17) 不 変 11.8% (2/17)	83.3% (1/3) 66.7% (2/3)

尿失禁では投与前には両群とも高度のものは認められず、またⅠ群では尿失禁を訴えないものが7例に認められた。そこで中等度と軽度の訴えの症例について投与前後を比較してみると、Ⅰ群では10例中6例(60%)に症状の軽減が認められたがⅡ群では全例(3例)とも不変であった(Table 2)。

Table 2. ロバペロン投与前後の症状の変化(その2)

訴え	時期	前		後	
		Ⅰ群 (10例)	Ⅱ群 (3例)	Ⅰ群	Ⅱ群
尿 失 禁	高 度	0	0	軽 減 不 変	
	中 等 度	2	0	軽 減 50.0% (1/2) 不 変 50.0% (1/2)	
	軽 度	8	3	軽 減 62.5% (5/8) 不 変 37.5% (3/8)	0% 100% (3/3)
	平 均			軽 減 60.0% (6/10) 不 変 40.0% (4/10)	0% 100% (3/3)

また尿意鈍麻については、Ⅰ群のうち高度の症例では6例中5例(83.3%)に軽減が認められ、Ⅰ群全体としては17例中11例(64.7%)に症状の改善が認められた。一方、Ⅱ群全体では3例中2例(66.7%)が改

Table 3. ロバペロン投与前後の症状の変化(その3)

訴え	時期	前		後	
		Ⅰ群 (17例)	Ⅱ群 (3例)	Ⅰ群	Ⅱ群
尿 意 鈍 麻	高 度	6	2	軽 減 83.3% (5/6) 不 変 16.7% (1/6)	100% (2/2) 0%
	中 等 度	9	0	軽 減 55.6% (5/9) 不 変 44.4% (4/9)	
	軽 度	2	1	軽 減 50.0% (1/2) 不 変 50.0% (1/2)	0% 100% (1/1)
	平 均			軽 減 64.7% (11/17) 不 変 35.3% (6/17)	66.7% (2/3) 33.3% (1/3)

Table 4. ロバペロン投与前後の残尿と内圧の変化

症例	検査	残尿量 (ml)			残尿率 (%)			尿道内圧 (mmHg)			膀胱内圧 (mmHg)		
		前	後	差 [*]	前	後	差	前	後	差	前	後	差
I 群	1 ^{※※}	55	5	91.0	16.2	1.3	14.9	36	39	3	15	42	27
	2	200	10	95.0	46.5	2.1	44.4	28	32	4	34	42	8
	3	75	5	93.3	37.5	1.4	36.1	22	32	10	40	50	10
	4	70	20	71.4	14.0	3.8	10.2	28	37	14	36	58	22
	5	75	10	86.7	21.4	2.9	18.5	26	26	0	22	32	10
	6 ^{※※}	80	10	87.5	23.5	2.2	21.3	32	34	2	28	42	14
	7	150	5	96.7	62.5	1.9	60.6	32	34	2	34	35	1
	8	80	15	81.3	24.2	4.5	19.7	39	36	△ 3	49	74	25
	9	310	35	88.7	96.9	8.8	88.6	36	35	△ 1	25	28	3
	10	300	70	76.7	83.3	16.7	66.6	36	36	0	8	56	48
	11	55	20	63.6	16.2	6.5	9.7	38	36	△ 2	26	61	35
	12	160	90	43.8	57.1	25.7	31.4	34	38	4	4	34	30
	13	80	20	75.0	34.8	4.9	29.9	36	36	0	32	46	14
	14	150	100	33.3	57.7	25.0	32.7	34	37	3	12	28	16
	15	70	10	85.7	18.9	2.0	16.9	34	37	4	23	40	17
	16	120	5	95.8	34.3	1.3	33.0	26	33	7	1	20	19
	17	150	80	46.7	83.3	36.4	46.9	33	34	1	41	49	8
II 群	18	200	150	25.0	71.4	50.0	21.4	33	38	5	26	40	14
	19	50	25	50.0	16.7	8.9	7.8	26	38	12	25	37	12
	20	50	20	60.0	8.3	3.6	4.7	32	34	2	37	52	15

*: 減少率 (%) **：準広汎術施行例 △：投与後の減少

善されていた (Table 3).

2. 残尿量および残尿率

残尿量および残尿率は全例ともロバペロン投与後に減少が認められた (Table 4, Fig. 1, 2).

残尿量の平均は、I 群ではロバペロン投与前が平均 128.2 ml あったものが投与後は平均 30 ml と急速に減少しており、その減少率は 77.2% であった。また術後かなり長期を経過している II 群では、投与前平均 100 ml から投与後平均 65 ml と減少し、その減少率は 45.0% であったが I 群ほど著明な減少は認められなかった (Table 5, Fig. 1).

また残尿量よりも排尿効率をよりの確にあらわすと思われる残尿率では、I 群は投与前平均 42.8% から投与後平均 8.6% となり、34.2% の減少が認められた。一方、II 群では投与前平均 32.1% から投与後平均 20.8% となり、11.3% の減少であった (Table 5, Fig. 2).

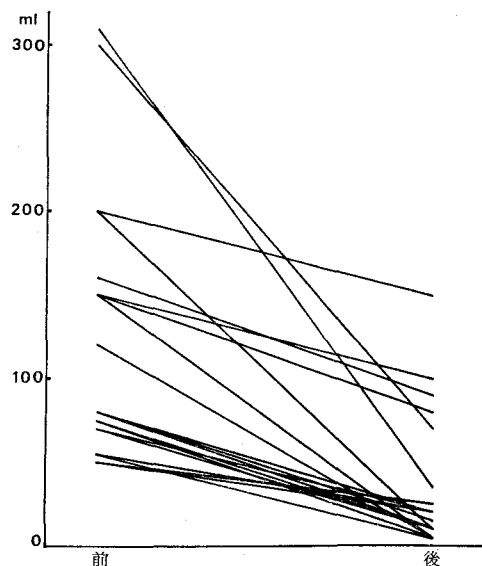


Fig. 1. ロバペロン投与前後の残尿の変化

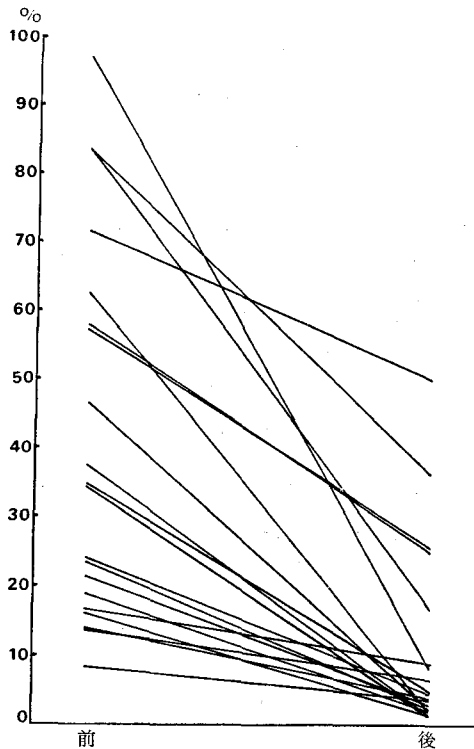


Fig. 2. ロバペロン投与前後の残尿率の変化

Table 5. ロバペロン投与前後の残尿と内圧の各平均値

		I 群		II 群	
		前	後	前	後
残尿量 (ml)	前	128.2	80.0	100.0	65.0
	後	80.0	65.0	65.0	45.0
	差*	77.2	45.0	45.0	11.8
残尿率 (%)	前	42.8	8.6	32.1	20.8
	後	8.6	20.8	20.8	36.7
	差	34.2	11.8	11.8	6.4
尿道内圧 (mmHg)	前	32.1	34.8	30.3	43.0
	後	34.8	43.0	43.0	13.7
	差	2.7	6.4	6.4	13.7
振幅 (mmHg)	前	25.3	43.4	29.3	43.0
	後	43.4	13.7	43.0	13.7
	差	18.1	13.7	13.7	13.7

※ 減少率 (%)

さらに残尿率を balanced bladder の面から20%未満と以上に分けて検討した。I 群では投与前に残尿率20%以上のものが17例中13例 (76.5%) に認められたが投与後には3例 (17.6%) に減少している。これに対しII群では残尿率20%以上のものは3例中1例 (33.3%) に認められたが、投与後も不変であった (Table 6)。

Table 6. ロバペロン投与前後の残尿率の変化

		時期	前	後
残尿率	I 群	20%未満	23.5% (4/17)	82.4% (14/17)
		20%以上	76.5% (13/17)	17.6% (3/17)
	II 群	20%未満	66.7% (2/3)	66.7% (2/3)
		20%以上	33.3% (1/3)	33.3% (1/3)

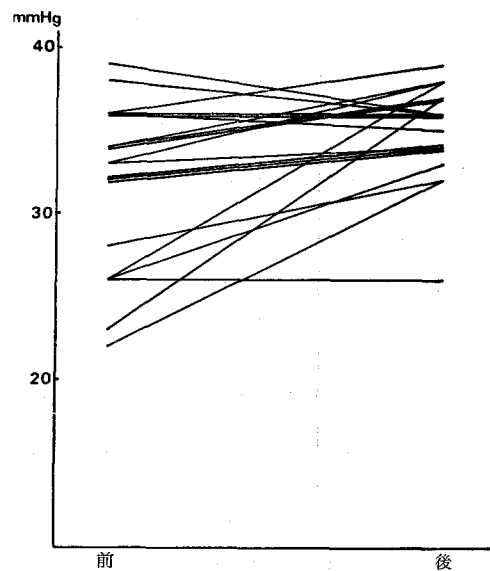


Fig. 3. ロバペロン投与前後の尿道内圧の変化

3. 尿道および膀胱内圧

尿道内圧についてはロバペロン投与後に減少した症例もあるが、いずれも正常範囲内 (33~40 mmHg) であった (Table 4, Fig. 3)。

I 群では投与前平均 32.1 mmHg であったものが投与後には平均 34.8 mmHg となり 2.7 mmHg の増加が認められている。またII群では投与前の平均 30.3 mmHg から投与後平均 36.7 mmHg となり、6.4 mmHg の増加が認められた。いずれも投与後において尿道内圧の上昇が認められ、術前の平均圧 36.1 mmHg⁷⁾ に近づいていた (Table 5)。

膀胱内圧を最高意識圧と最大静止圧の差である振幅について検討した。I 群では投与前に平均 25.3 mmHg であったものが、投与後は平均 43.4 mmHg となり平均 18.1 mmHg の増加が認められた。II群では平均 29.3 mmHg から平均 43.0 mmHg となり平均 13.7

mmHg の増加が認められた。いずれも振幅は投与後において上昇が認められたが、I 群の短期群のほうがより著明であった (Table 5, Fig. 4)。

さらに、排尿障害に改善が認められたと推察できる 2 つの場合、すなわち、①残尿量については、投与前後において30%以上の減少があった場合、②膀胱内圧については、振幅が投与前後において 10 mmHg 以上の増加が認められた場合に分けて検討してみた。著効と考えられる振幅 10 mmHg 以上の増加および残尿量 30%以上の減少が認められたものは I 群で17例中13例 (76.5%)、II 群で 3 例中 2 例 (66.7%) に認められ、全体としては 15 例 (75.0%) がこの範囲にあった。その他の 5 例では振幅あるいは残尿量のいずれかに改善が認められており、無効と考えられるものはなかった (Table 7)。

また投与後において、残尿率20%以上のものと未満のものについて振幅との関係を検討してみた。全例において振幅の増加が認められており、残尿率20%未満の群で 10 mmHg 以上の改善を認めたものは16例中

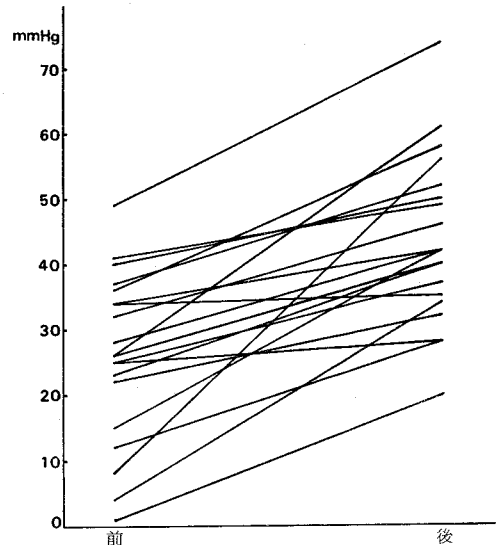


Fig. 4. ロバペロン投与前後の膀胱内圧の変化

Table 7. ロバペロン投与後の振幅と残尿量の減少率との関係

率 圧			残 尿 量 の 減 少 率			
			30% 以上		30% 未満	
振	10mmHg 以上	I 群 (17例)	13例 (76.5%)	15例 (75.0%)	0例 (0%)	1例 (5.0%)
		II 群 (3例)	2例 (66.7%)		1例 (33.3%)	
幅	10mmHg 未満	I 群 (17例)	4例 (23.5%)	4例 (20.0%)	0例 (0%)	0例 (0%)
		II 群 (3例)	0例 (0%)		0例 (0%)	

Table 8. ロバペロン投与後の振幅と残尿率との関係

率 圧			残 尿 率			
			20% 未満		20% 以上	
振	10mmHg 以上	I 群 (17例)	11例 (64.7%)	13例 (65.0%)	2例 (11.8%)	3例 (15.0%)
		II 群 (3例)	2例 (66.7%)		1例 (33.3%)	
幅	10mmHg 未満	I 群 (17例)	3例 (17.6%)	3例 (15.0%)	1例 (5.9%)	1例 (5.9%)
		II 群 (3例)	0例 (0%)		0例 (0%)	

13例であり、残尿率20%以上の群では4例中3例に振幅の改善が認められている。すなわち投与後、残尿率が20%以上で振幅が10 mmHg以下の増加を示した症例はわずかに1例であった (Table 8)。

4. 副作用および臨床検査成績

副作用については1例のみ自覚的に腸蠕動の亢進を訴えるものがあつた以外は認められなかった。

臨床検査成績は血液、尿、肝機能および腎機能において、投与前後に著しい変化は認められなかった

(Table 9, Fig. 5, 6)。

考 察

子宮頸癌術後に発生した神経因性膀胱の大部分に、経時的な機能回復がある程度認められる。このような症例に対してロバペロンを投与し、その効果を判定するのは非常に困難である。

一般に広範性子宮全摘術後の神経因性膀胱の急速な機能回復の期間は約1カ月ぐらいである。そこでわれ

Table 9. ロバペロン投与前後の臨床検査成績

症 例	年 令	RBC($\times 10^3/\text{mm}^3$)		WBC($/\text{mm}^3$)		Hb(g/dl)		BUN(mg/dl)		G O T		G P T	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
1	38	390	386	5600	5800	11.7	12.0	10	9	16	20	8	10
2	53	462	415	10200	4000	13.9	12.1	12	9	18	15	12	18
4	43	483	417	12000	5500	13.4	13.0	13	8	32	21	20	10
5	41	370	427	6300	5400	10.6	12.2	7	6	23	15	12	9
6	51	374	411	9200	6600	12.3	12.2	10	12	39	13	19	14
8	37	301	399	6800	4600	9.2	11.9	—	—	26	32	20	34
9	40	440	359	7100	4700	13.0	10.7	8	7	19	30	13	17
11	60	380	422	7200	5100	11.3	12.6	10	10	32	16	22	10
12	54	337	427	6000	5900	10.0	11.8	5	10	20	18	9	14
13	29	370	382	7100	6600	11.5	11.7	10	9	36	34	28	26
14	28	451	344	7500	4700	14.1	10.6	10	10	17	24	11	21
16	50	495	372	7200	7700	14.6	11.6	12	7	28	25	17	23
17	55	356	382	10200	6500	11.0	11.2	5	10	16	28	10	25

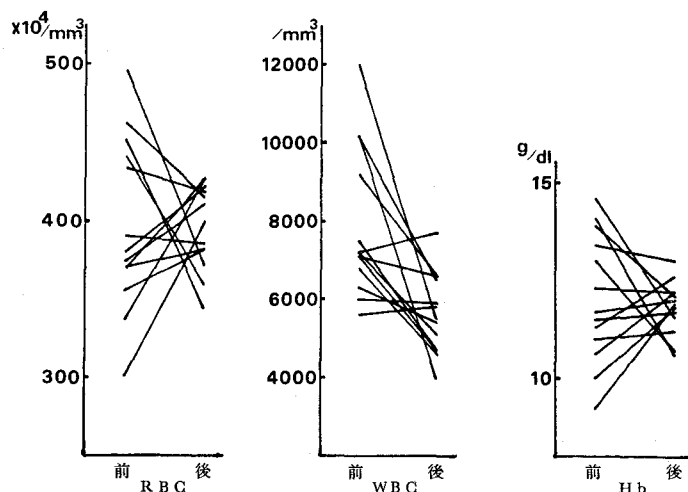


Fig. 5. ロバペロン投与前後の臨床検査 (その1)

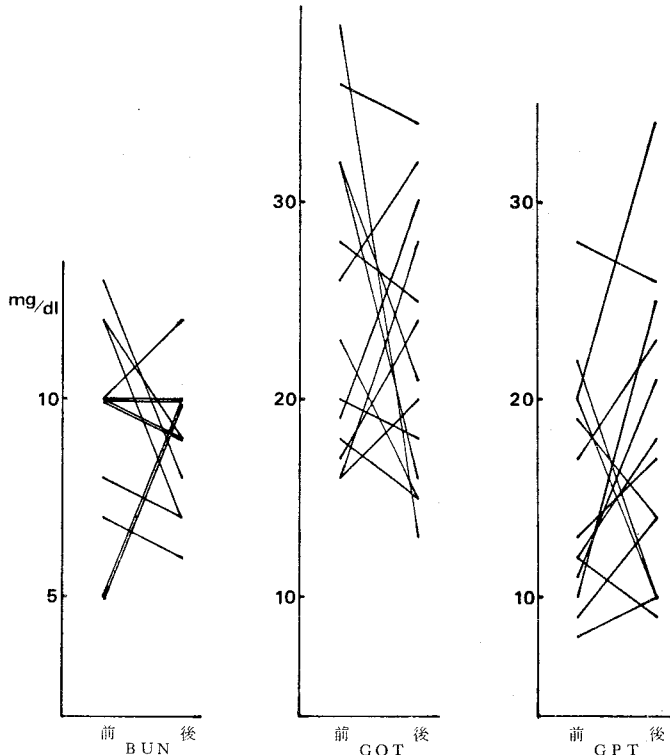


Fig. 6. ロバペロン投与前後の臨床検査（その2）

われは、術後1カ月ぐらいたっても排尿障害のある症例について以下の4項目について検討してみた。

1. 自覚症状について

高度の排尿困難や尿意鈍麻は、ロバペロン投与後に改善が著しかった。しかし、尿意鈍麻の改善は本当の意味での尿意の回復ではなく、膀胱充満による圧迫感を骨盤底諸筋や腹筋によって会得できるようになったと考えられるが、hypogastric nerve や auxiliary accessory pelvic nerve による代償を促進した可能性もある。

また、意識下の尿失禁を留置カテーテル除去直後ではほぼ全例に認めたが、1～数日以内にほとんどの症例で消失した。しかしそのうちの少数例は、中等度ないしは軽度の尿失禁を残した。これら尿失禁の訴えを残した症例に対して、ロバペロンを投与するとI群では約半数以上に症状の軽減を認めた。しかし、これら尿失禁の軽減ないし治癒したと思われる症例でも夜間就寝中の無意識下では、ほとんどの症例に尿失禁がみられた。

これは尿意のうちの触覚が麻痺しているためと、就寝中の膀胱容量の蓄積に対する膀胱利尿筋の hypersensitivity に起因した膀胱内圧の上昇のため、overflow

incontinence となる結果生じるものと思われた。

このようにロバペロンは、子宮頸癌手術後の自覚症状改善にかなり有効であると思われるが、自覚症状の改善は主観的であり、膀胱機能の回復のめやすにはなっても客観性に乏しい。

2. 残尿量および残尿率について

自覚症状が主観的であるのに対して、残尿測定は客観的であり膀胱機能をあらわすひとつの大きなパラメーターである。その残尿量および残尿率はともにロバペロン投与後は著明に減少した。それはとくに残尿率において、balanced bladder の面から20%未満と以上で分類した場合に特徴的であった。しかもI群はII群にくらべて減少が著しかった。

3. 尿道および膀胱内圧について

尿道内圧および膀胱内圧の振幅は、子宮頸癌術後には全例とも術前にくらべて減少していた。そして尿道内圧の著明な減少をきたしている症例では、意識下の尿失禁を訴える症例の多い傾向が認められた。このような症例にロバペロンを投与すると尿道内圧の上昇をきたし、それとともに尿失禁の訴えも軽減してきた。

膀胱内圧検査では、ロバペロン投与前後において最大静止圧の低下はあまり認められなかった。しかし最

高意識圧の上昇が認められたので、結果的には振幅の増大をきたし排尿力が増加したことになる。これは腹圧を上手に加えるようになったこととともに、膀胱利尿筋の機能改善を意味するものと考えられる。

また、振幅と残尿量および残尿率の関係においてもロバベロン投与後振幅 10 mmHg 以上、残尿減少率30%以上、または残尿率20%未満の範囲にはいる症例が65~75%の症例に認められた。このことは、ロバベロンの効果がある程度あったことを意味するものと推察される。

4. 副作用ならびに臨床検査成績について

副作用では、とくにロバベロン投与を中止しなければならぬようなものは認められなかった。ただ投薬が連日の注射であるために、ほとんど全例が注射部位の疼痛を訴えた点や外来患者への投与の繁雑さの点で、内服薬であると非常に便利であることを痛感した。

臨床検査成績では、ロバベロン投与の前後でほとんど有意差は認めなかった。この点についてはあまり心配なく使用できるものと思われる。

しかし、以上述べてきた実験成績からの考察はすべてロバベロン投与症例についてであり、この種の研究は対照との比較による薬効評価も必要と思われるの

で、今後 double blind 方式などの客観的な方法により検討がおこなわれることを期待する。

む す び

子宮頸癌術後の神経因性膀胱を有する20症例について、ロバベロンを投与しその効果を検討した。自覚症状、残尿量、残尿率、尿道内圧および膀胱内圧について改善が認められた。また、われわれの検討症例には重篤な副作用は認められなかった。

これらの結果からは、子宮頸癌術後の神経因性膀胱に対して、ロバベロンを投与することは有意義であるとの印象を抱いている。

文 献

- 1) 三浦清巒・ほか：臨泌，29：481，1975.
- 2) 中新井邦夫・ほか：泌尿紀要，20：633，1974.
- 3) 中新井邦夫・ほか：泌尿紀要，20：645，1974.
- 4) 宿輪亮三：皮と泌，28：769，1965.
- 5) 三谷 靖：産婦治療，24：405，1972.
- 6) 三浦清巒・ほか：産と婦，41：714，1974.
- 7) 河村信吾・ほか：日本癌治療学会誌，11：231，1975.

(1977年3月14日迅速掲載受付)