

神経性頻尿に対する塩酸テロジリンの臨床的検討

近畿大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 栗田 孝教授)

朴 英哲, 内田 亮彦, 大西 規夫, 際本 宏
江左 篤宣, 杉山 高秀, 金子 茂男*, 栗田 孝

CLINICAL STUDY OF TERODILINE HYDROCHLORIDE ON NERVOUS POLLAKISURIA

Young-Chol PARK, Akihiko UCHIDA, Norio OHNISHI,
Hiro KIWAMOTO, Atsunobu ESA, Takahide SUGIYAMA,
Shigeo KANEKO* and Takashi KURITA

From the Department of Urology, Kinki University School of Medicine

TD-758 (12 mg tablets) was given in two tablets daily to 19 patients with nervous pollakisuria. The changes in frequency of daily micturition and in subjective symptoms were studied referring to the diary kept by each patient, along with the occurrence of side effects. Before the medication, urodynamic studies were made on each patient and all the cases were thus confirmed being free from detrusor instability or uninhibited contraction. The wash-out period of other drugs and control observation period, each one week, were set before the medication period which lasted for four weeks.

The frequency of micturition per day showed a significant decrease from the first week of the medication period ($p < 0.05$), and at the fourth week there was noted a significant reduction by twice per day on the average ($p < 0.001$). Subjective efficacy was noted as follows: excellent in 3 cases (15.8%), good in 9 cases (47.7%), unchanged in 7 cases (36.8%), and thus 12 cases (63.2%) showed an efficacy of the rating of good or higher.

In four cases dry mouth and in two cases sense of abdominal distention were noted out of the total of 19 cases, but no side effects of severe degree to stop the medication were noted during the medication period.

In conclusion TD-758 is a clinically useful remedy for treatment of nervous pollakisuria.

(Acta Urol. Jpn. 35: 537-540, 1989)

Key words: Terodiline hydrochloride, Nervous pollakisuria, Clinical effect

緒 言

塩酸テロジリン (TD-758) は、スウェーデンのカビ・ヴィトラム社で開発された新しい頻尿・尿失禁治療薬で Fig. 1 に示した化学構造を持っている。本剤は抗コリン作用 (抗ムスカリン作用) とカルシウム拮抗作用を併せ持ち、家兎摘出膀胱の経壁電気刺激による収縮を強力に抑制する¹⁾。臨床的にもすでに欧米において高い評価を受けており^{2,3)}、本邦においても小川らによる不安定膀胱に対する臨床試験で、頻尿、尿失禁、残尿感の改善、膀胱容量の増加が認められ、1日 24 mg が至適用量とされている^{4,5)}。

今回われわれは、関連する基礎疾患を他覚的に確認することのできない頻尿症候群として神経性頻尿をとりあげ、これら正常膀胱機能を有する頻尿に対する本剤の有用性について検討したので報告する。

対象および方法

1984年9月から1988年8月にかけて、近畿大学医学部附属病院泌尿器科を訪れた神経性頻尿19名 (男7名, 女12名) を対象とした。年齢は19歳から78歳 (平均52歳) であった。全例試験前に膀胱内圧測定, 尿流量測定, 外括約筋筋電図の測定を行い, 排尿筋反射亢進, 無抑制収縮, 不安定波等の detrusor instability を認めない正常膀胱尿道機能を有することを証明した。また, 尿路感染を有する症例は対象から除外し, 必要

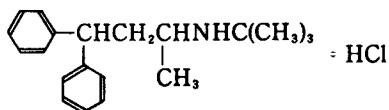
* 現: 旭川医科大学泌尿器科学教室

に応じて膀胱尿道造影，経直腸超音波断層検査，内視鏡検査を行い，頻尿の原因となるべき基礎疾患の検索を行った。全例で主訴に頻尿を有するが，他に残尿感（6名），尿意逼迫（2名），性交時不快感（1名），不眠（1名）等の多彩な愁訴を持つ症例が含まれる。

本試験開始に先立ち，他剤（プラダロン[®]，トフラニール[®]，ブスコパン[®]，プロバンサイン[®]等）の wash out 期間を約1週間設け，その後 TD-758（12 mg 錠）の1日2回投与を行い，4週間投与後に最終評価を行った。患者は wash out 期間より治療日記（Fig. 2）をつけるようにし，排尿回数の変化や各症状の変化を観察した。効果の判定は自覚的な印象によるものと，回収した治療日記より判定したものと別個に評価し，自覚症状については著明改善（excellent），改善（good），不変（unchanged）の3段階評価とした。なお，試験期間の前後で血液学的検査，血清生化学検査，尿検査を行い，安全性のチェックを行った。

成績

全症例の排尿回数の変化とその検定および自覚的改善度を Table 1 に示す。治療日記による排尿回数



化学名：N-tert-butyl-1-methyl-3,3-diphenylpropylamine hydrochloride

Fig. 1. 塩酸テロジリンの化学構造

変化については，投与1週目で5%，2，3週で1%，4週目には0.1%以下の危険率で有意な排尿回数の減少が観察された。投与前の回数に対する実測変化については，Fig. 3 に示したが，1週目で1日あたり平均0.7回，2週目で平均1.4回，3週目で平均1.8回，4週目には平均2.1回の有意な減少が観察された。

自覚的改善度については，著明改善3例（15.8%），改善9例（47.4%），不変7例（36.8%）で，改善以上の症例は12例（63.2%）であった。ただし，日記上の排尿回数の変化と自覚的改善度は必ずしも一致せず，例えば症例13，17では排尿回数の軽減が観察されたが自覚的には不変とされており，逆に症例2では日記上明らかな排尿回数の変化がみられないにもかかわらず，自覚的には残尿感が消失したため著明改善とされた。

副作用として4例に口渇，2例に腹部膨満感の訴えが観察されたが，いずれも軽度であり，試験中に薬剤の投与を中止する程のものではなかった。また，投与前後で臨床検査上明らかな変動を示した症例は認めなかった。

考察

神経性頻尿（nervous pollakisuria）は，心因性頻尿（psychogenic pollakisuria），膀胱神経症（bladder neurosis）とも呼ばれ，器質的，機能的に膀胱・尿道になんら変化を認めないにもかかわらず，執拗に頻尿が持続する状態を指し，その原因として精神身体

		氏名												No.					
日付		月日	月日	月日	月日	月日	月日	月日	月日	月日	月日	月日	月日						
診察日に	○																		
白い錠剤を飲んだら	○	朝	昼	夜	朝	昼	夜	朝	昼	夜	朝	昼	夜	朝	昼	夜	朝	昼	夜
その他の薬を飲んだら	○																		
尿の回数	起きている時																		
	寝ている時																		
残尿感があれば	○																		
尿をもらしたら	○																		
押さえきれない尿意があったら	○																		
変わったことがあれば何でも書いてください。																			
白い錠剤を飲む前に比べた印象は？		大変良くなった，良くなった，少し良くなった，変わらない，悪くなった																	

Fig. 2. 治療日記

Table 1. 排尿回数の変化と自覚的改善度

Case	Age	Sex	Frequency of micturition/day					Subjective efficacy	
			before	1wk	2wk	3wk	4wk		
1.	H.N.	48	F	14.7	10.5	11.3	12.1	11.4	excellent
2.	T.U.	47	M	6.7	7.5	7.0	7.0	6.3	excellent
3.	E.G.	58	F	10.1	8.6	8.1	8.3	7.9	excellent
4.	N.N.	67	M	9.0	9.4	9.3	9.7	9.1	good
5.	S.M.	38	M	14.1	13.4	13.4	12.4	10.9	good
6.	T.T.	69	F	7.0	6.7	6.9	6.6	7.0	good
7.	A.Y.	20	F	9.0	9.1	9.0	6.3	6.3	good
8.	M.Y.	73	F	10.0	8.4	8.1	8.0	7.4	good
9.	I.D.	78	M	12.3	10.7	10.4	8.7	7.4	good
10.	H.K.	45	F	11.1	8.6	6.9	5.7	6.3	good
11.	Y.K.	57	F	12.4	12.5	12.9	11.0	11.1	good
12.	T.I.	28	M	13.9	12.1	8.6	6.6	6.1	good
13.	K.F.	34	F	12.0	11.6	12.5	10.4	9.7	unchanged
14.	N.M.	19	F	17.0	15.4	13.7	17.3	18.3	unchanged
15.	Y.N.	71	F	22.0	20.9	16.9	15.0	18.4	unchanged
16.	K.N.	66	F	13.8	14.9	14.7	14.6	13.1	unchanged
17.	S.O.	41	M	9.4	10.6	8.1	9.1	7.5	unchanged
18.	K.I.	70	F	8.0	6.9	6.6	7.9	8.3	unchanged
19.	N.U.	51	M	10.8	11.9	11.9	12.1	11.6	unchanged
				-	<0.05	<0.01	<0.01	<0.001	Efficacy (63.2%)

P value[‡]

[‡] Student's dependent t-test (vs before value)

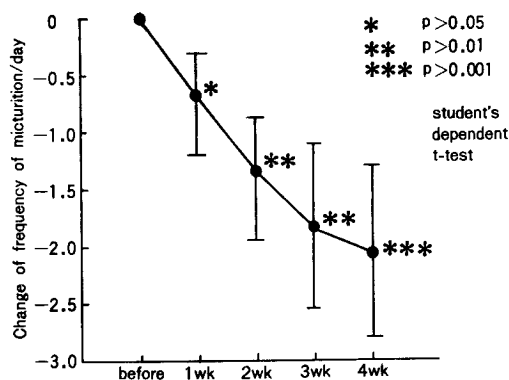


Fig. 3. 排尿回数の変化 (Mean ± S.E.)

的 (psychosomatic) 要素が大きく関与していると考えられる。日常診療でこのような患者に遭遇することは稀ではないが、他覚所見に乏しいため、確定診断は困難であり、現実問題としては原因不明の頻尿が総じて神経性頻尿と呼称されているくらいもある。治療には抗コリン剤、消炎剤、精神安定剤、抗うつ剤などが用いられるが、その効果は必ずしも満足しえるものではなく、医師、患者を悩ませる疾患のひとつといえる。教科書的記載では夜間頻尿を訴えないことが特徴とされるが、このような患者群では不眠を併せ持つ者が多く、今回の検討ではあえて夜間頻尿を除外項目と

しなかった。今回われわれが対象とした症例は、排尿動態機能検査を駆使して detrusor instability を有する症例を除外しており、本質的な神経性頻尿に一步近づいた患者群であるといえる。

さて、正常膀胱機能を持つ症例に対して、TD-758 の抗ムスカリン作用、カルシウム拮抗作用が尿意知覚閾値の変化をもたらしえるであろうか。この問題に関しては、われわれの行った臭化ブチルスコポラミン負荷膀胱内圧測定により、抗コリン剤が正常膀胱機能例の初発尿意容量を増加させることを確認しており⁶⁾、抗ムスカリン作用を有する TD-758 も同様に作用するものと考えられる。今回の検討においても、排尿回数は第1週目より週数を経過するに従い有意に減少しており、これも本剤の効果が placebo 効果ではなく、先述した本剤の薬理作用に由来するものであることを裏づけている。

一方、自覚的改善率については 63.2% と塩酸フラボキサートの神経性頻尿に対する効果を凌ぐ成績であり⁷⁾、頻尿、残尿感を主訴とする患者を対象とした本剤 (1日1回 24 mg 投与) の二重盲検比較試験における効果 62%⁸⁾ と同等の成績であった。この値は detrusor instability を持つ患者を対象とした場合の改善率 75% に比して劣るが⁴⁾、本剤の薬理作用を考えた

場合, detrusor instability を有する症例に対し, より効果的であるのは当然と思われる。

投与方法については, 本剤が長時間作用という特長を有するため, 1日1回投与で十分であり, 過去の検討も1日1回投与が主体であった^{5,6)}。今回はあえて1日2回(12mg×2)の分割投与を行ったが, その成績は1日1回24mg投与の場合と同等であり⁸⁾, 投与方法は1日1回24mg投与でも1日2回(12mg×2)分割投与でもその効果に差はないものと考えられる。

今回の検討において今一つの興味深い点は, 排尿回数の減少が直接自覚症状の改善と結びつかない症例があったこと, 逆に, 排尿回数の変化がないにもかかわらず, 自覚的改善が得られた症例があったことである。これらの現象は, 神経性頻尿が多様な愁訴を持つ疾患のため, 排尿回数の変化が直接的な愁訴の変化につながらなかったものと考えられ興味深い。

結論として, 今回の検討において自覚的改善率が63.2%と, 二重盲検による placebo の効果(48%), 1日12mg投与の効果(48%)⁹⁾, を上回ったこと, 日記上統計的有意差を持って排尿回数の改善が観察されたことより, TD-758は detrusor instability を有する症例のみならず, 正常膀胱機能を有する神経性頻尿に対しても, 今後臨床的有用性が期待できる薬剤であると考えられる。

結 語

1. 神経性頻尿19例に対し, TD-758(12mg錠)1日2錠投与を行い, 排尿回数の変化, 自覚的改善度, 副作用について検討した。
2. Wash out 期間, 対照観察期間は約1週間とし, 投薬観察期間は4週間とした。
3. 排尿回数については, 投与1週目より有意($p < 0.05$)な減少が認められ, 4週目では平均1日2回の有意($p < 0.001$)な排尿回数の減少が観察された。

4. 自覚的改善度は, 著明改善3例(15.8%), 改善9例(47.4%), 不変7例(36.8%)で, 改善以上は12例(63.2%)であった。

5. 4例に口渇, 2例に腹部膨満感を認めたが, 期間中に投与の中止を必要とする重篤な副作用は認めなかった。

6. 以上より, TD-758は神経性頻尿に対し, 臨床的有用性が期待できる薬剤であると結論された。

文 献

- 1) Andersson KE: Clinical pharmacology of terodiline. Scand J Urol Nephrol Suppl 87: 13-20, 1984
- 2) Ekman G and Ulmsten U: The effect of terodiline treatment in women with motor urge incontinence due to unstable bladders. Am J Obstet Gynecol 153: 619-622, 1985
- 3) Macfarlane JR and Tolley DA: The effect of terodiline on patients with detrusor instability. Scand J Urol Nephrol Suppl 87: 51-54, 1984
- 4) 小川秋實, 米山威久, 島崎 淳, 安田耕作, 三矢英輔, 近藤厚生, 宮崎 重, 北川慶幸, 栗田 孝, 金子茂男: 塩酸テロジリンの頻尿・尿失禁に対する効果. 西日泌尿 48: 2115-2125, 1986
- 5) 小川秋實, 島崎 淳, 三矢英輔, 宮崎 重, 栗田 孝, 橋 直矢, 花岡一雄: 頻尿・尿失禁に対する terodiline hydrochloride (TD-758) の臨床薬効評価. 医学のあゆみ 140: 231-247, 1987
- 6) 杉山高秀, 江左篤宣, 朴 英哲, 金子茂男, 栗田 孝: 臭化ブチルスコポラミン負荷膀胱内圧測定とその臨床的意義. 日泌尿会誌 78: 720-725, 1987
- 7) 近藤厚生, 瀧田 徹, 小谷俊一: 頻尿・尿失禁に対するブラダロン(flavoxate hydrochloride)の臨床効果. 泌尿紀要 26: 53-55, 1980
- 8) 小川秋實, 島崎 淳, 三矢英輔, 宮崎 重, 栗田 孝: 頻尿・残尿感に対する塩酸テロジリンの臨床薬効評価—塩酸フラボキサートを対照とした二重盲検比較試験—. 泌尿紀要 34: 739-753, 1988 (1988年9月21日迅速掲載受付)