

頻尿・尿失禁に対する塩酸テロジリンの臨床評価

神戸大学医学部泌尿器科学教室(主任：守殿貞夫教授)

安野博彦, 小川隆義, 荒川創一

松本 修, 守殿貞夫

国立神戸病院泌尿器科 (医長：梅津敬一)

梅津敬一, 山下真寿男, 仙石 淳

関西労災病院泌尿器科 (部長：広岡九兵衛)

広岡九兵衛, 島谷 昇, 井上隆朗, 田中宏和

市立明石病院泌尿器科 (部長：大部 亨)

大部 亨, 吉村光司

市立三木病院泌尿器科 (医長：岡田 弘)

岡田 弘, 源吉顕治

市立西脇病院泌尿器科 (部長：片岡頌雄)

片岡頌雄, 松下全巳, 稲葉洋子

市立加西病院泌尿器科 (医長：泉 武寛)

泉 武寛, 山田裕二

市立赤穂病院泌尿器科 (医長：岡田泰長)

岡田泰長, 川井田徳之

神戸掖済会病院泌尿器科 (医長：杉本正行)

杉本 正行

姫路赤十字病院泌尿器科 (医長：富岡 収)

富岡 収, 藤井 明, 桑山雅行

神鋼病院泌尿器科 (医長：山中 望)

山中 望, 藤沢正人

新須磨病院泌尿器科 (医長 原田益善)

原田益善, 柯 昭仁

淀川キリスト教病院泌尿器科 (医長：羽間 稔)

羽間 稔, 北野喜彦

甲南病院泌尿器科 (医長：小田芳経)

小田 芳経

三菱病院泌尿器科 (医長：田 珠相)

田 珠相

CLINICAL EVALUATION OF TERODILINE HYDROCHLORIDE ON PATIENTS WITH URINARY FREQUENCY OR INCONTINENCE

Hirohiko Yasuno, Takayoshi Ogawa,

Soichi Arakawa, Osamu Matsumoto

and Sadao Kamidono

*From the Department of Urology,
Kobe University School of Medicine*

Keiichi Umezu, Masuo Yamashita

and Atsushi Sengoku

*From the Department of Urology,
Kobe National Hospital*

Kuhei Hirooka, Noboru Shimatani,

Takaaki Inoue and Hirokazu Tanaka

*From the Department of Urology,
Kansai Rosai Hospital*

Toru Obe and Mitsushi Yoshimura

*From the Department of Urology,
Akashi City Hospital*

Hiroshi Okada and Kenji Minayoshi

*From the Department of Urology,
Miki City Hospital*

Nobuo Kataoka, Masami Matsushita

and Yoko Inaba

*From the Department of Urology,
Nishiwaki City Hospital*

Takehiro Izumi and Yuji Yamada

*From the Department of Urology,
Kasai City Hospital*

Yasunaga Okada and Noriyuki Kawaida

*From the Department of Urology,
Akou City Hospital*

Masayuki Sugimoto

*From the Department of Urology,
Kobe Ekisaikai Hospital*

Osamu Tomioka, Akira Fujii and

Masayuki Kuwayama

*From the Department of Urology,
Himeji Red Cross Hospital*

Nozomu Yamanaka and Masato Fujisawa

*From the Department of Urology,
Shinko Hospital*

Masuyoshi Hrada and Akihito Ka

*From the Department of Urology,
Shinsuma Hospital*

Minoru Hazama and Yoshihiko Kitano

*From the Department of Urology,
Yodogawa Kirisutokyo Hospital*

Yoshinori Oda

*From the Department of Urology,
Konan Hospital*

Juso Den

*From the Department of Urology,
Mitsubishi Hospital*

A clinical trial with the collaboration of 15 department of urology was performed to determine the usefulness of terodiline hydrochloride on 99 patients whose chief complaints were of pollakisuria or incontinence due to neurogenic bladder, psychogenic disease or chronic cystitis. The patients were orally given 24 mg once daily for 4 weeks.

The final global improvement rate was 88.5% and the effective rates on subjective symptom were; 66.2% for diurnal urinary frequency, 68.0% for nocturnal urinary frequency, 68.8% for urinary incontinence and 78.3% for nocturnal enuresis. Even for the cases having mild bladder outlet obstructive disease, the clinical effective rates were good. Mild side effects were observed in 10 patients, which were dry mouth and others. The results obtained from this trial suggest that terodiline hydrochloride may be useful for the treatment of urinary frequency and incontinence caused by detrusor instability.

(Acta Urol. Jpn. 37: 431-439, 1991)

Key words: Terodiline hydrochloride, Clinical effect, Urinary frequency, Urinary incontinence, Detrusor instability

緒 言

近年、人口の高齢化に伴い、頻尿、尿失禁を訴える患者が増加の傾向にある。このため多くの高齢者は排尿の自己管理に不安を抱いているのが現状であり、高齢者看護における排泄介護が重大な問題になってきている。これらの患者の頻尿、尿失禁に対処し、健全な社会生活を営めるよう努力するのがわれわれ泌尿器科医の今後の重要な課題と考えられる。

塩酸テロジリン (Fig. 1) は、これらの治療を目的としてスウェーデンのカビヴィトラム社との提携によりキッセイ薬品工業(株)が国内開発した、抗ムスカリン様作用とカルシウム拮抗作用を合わせもつ、新しいタイプの頻尿、尿失禁の治療薬である。膀胱収縮は抗コリン剤またはカルシウム拮抗剤の単独投与のみでは十分に抑制されないことが知られている。本剤はこれらの相加的効果により、膀胱平滑筋に選択的に働き、その過緊張状態をやわらげて膀胱容量を増大させ、頻尿、尿失禁状態を著明に改善させる¹⁾。また、副作用も少なく蓄積効果も認めないことから長期投与による

安全性も確認されている²⁾。

今回、われわれは頻尿、尿失禁に対する塩酸テロジリン(ミクトロール錠[®])の有効性ならびに安全性を検討したのでその結果を報告する。

方 法

1. 対象

対象は1988年8月より1989年1月までに神戸大学および協力病院15施設の泌尿器科に頻尿あるいは尿失禁を主訴として来院した神経因性膀胱、神経性頻尿、および慢性膀胱炎と診断された患者計99例である。ただし、下記項目に該当するものは対象より除外した。

- 1) 幽門、十二指腸および腸管が閉塞している患者
- 2) 重篤な下部尿路閉塞性疾患患者
- 3) 15歳以下
- 4) 医師が本試験の対象として適当でない判断した患者

2. 試験薬剤

塩酸テロジリンとして、12 mgを含有する白色フィルムコート錠を用いた。

3. 投与方法

投与前の症状を十分観察した後、ミクトロール[®] 12 mg, 2錠を1日1回原則として、夕食後経口投与した。ただし、年齢、症状により適宜増減した。

なお、投与期間は4週間とし投与後の症状の推移を観察した。

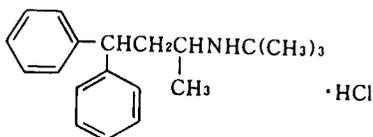


Fig. 1. 塩酸テロジリンの構造式

4. 併用薬剤

本疾患の治療を目的として塩酸フラボキサート製剤, 塩酸オキシブチニン, 副交感神経遮断剤は併用しないこととした。しかし, すでに使用されていた場合には, 原則として1週間の wash out 期間を設けることとした。

5. 観察項目

i) 自覚症状

昼間頻尿, 夜間頻尿, 尿失禁, 夜間遺尿の各症状について外来受診時に問診し, 来院前3日間の平均的な状態を Table 1 に示したように各症状4段階で評価した。評価時期は投与前および投与終了後とし, この間, 可能な限り2週毎に症状を観察した。

ii) 他覚所見

膀胱内圧測定, 尿流量測定あるいは膀胱造影検査など薬剤の客観的な評価が可能とされる検査をできる限り投与前, 後に実施した。

iii) 臨床検査

投与前および後にできる限り臨床検査を実施することにした。

6. 副作用

副作用が発現した場合には, その種類, 程度, 発現時期, 処置, 経過および本剤との因果関係を明記した。

7. 効果判定

効果判定は投与終了時に実施した。

i) 全般改善度

Table 1. 昼間頻尿, 夜間頻尿, 尿失禁および夜間遺尿の程度分類

1) 昼間頻尿および夜間頻尿

程 度	昼間 (回数参考)	夜 間 (回数参考)
1 つらくない	2時間に1回以下	1回以下
2 少しつらい	1時間に1回程度	2回
3 つらい	30分に1回ということがある	3回
4 とてもつらい	30分に1回	4回以上

2) 尿失禁

程 度	参考 (1日の状態)
1 なし	—
2 日常生活にやや支障あり	おむつをあてるほどでもない
3 日常生活に支障あり	おむつをかえる必要がある
4 日常生活にかなり支障あり	おむつをあてていても下着までぬれる

3) 夜間遺尿

1 なし
2 週1回以下
3 2~3日に1回
4 毎日のようにある

投与前後の各症状の推移を総合的に考慮して, 以下の6段階で判定した。

著明改善, 改善, やや改善, 不変, 悪化, 判定不能

ii) 安全度判定

副作用および臨床検査値の推移から安全度を総合的につぎの4段階で判定した。

安全である, ほぼ安全である, 安全に疑問がある, 安全とは思われない

iii) 有用度判定

患者の印象, 全般改善度, 副作用などを総合的に考慮し以下の6段階で判定した。

きわめて有用, 有用, やや有用, どちらとも言えな, 有用でない, 判定不能

8. データの解析

投与前, 後の変化についてt検定とU検定を用いて解析した。検定結果は, 危険率5%以下を有意とした。優劣の表示は結果として優れている方に不等号の向きを開いて示した。

結 果

1 症例

総回収例は99例で, そのうち有効性解析対象例は96例であった。除外3例は, 副作用(口渇および咽頭痛, イライラ感, 両手足のしびれ感, 各1例)のため投与中止した症例であり, 安全性解析対象例にのみ加えた。

2. 患者の背景 (Table 2)

有効性解析の対象となった96例の患者背景を Table 2 に示した。入院外来別には外来86例(89.6%)で, 性別は男47例(48.9%), 女49例(51.1%), 年齢は70歳以上51例(53.1%)と過半数を占め, ついで60歳代が22例(22.9%)と高齢者が多く, 平均年齢67.6歳であった。診断別には神経因性膀胱56例(58.3%)神経性頻尿30例(31.3%), 慢性膀胱炎6例(6.3%)で, その他萎縮膀胱2例, 緊張性尿失禁, 膀胱頸部切除術後が各1例であった。重症度別には重症14例(14.6%), 中等症60例(62.5%), 軽症21例(21.9%)であった。

3. 投与前自覚症状の程度 (Table 3)

投与前の昼間頻尿の段階別症状は, 少しつらい39例(41.5%), つらい21例(22.3%), とてもつらい8例(8.5%)で, 夜間頻尿ではとてもつらいが43例(45.7%)で, つらい16例(17.0%), 少しつらい16例(17.0%)であった。尿失禁は, なし46例(48.9%), 日常生活にやや支障あり28例(29.8%), 支障あり17例(18.1%), かなり支障あり3例(3.2%)で, 夜間遺

Table 2. 患者背景

項目		例数 (%)
性別	男	47 (48.9)
	女	49 (51.1)
年齢	~39	4 (4.2)
	40~49	4 (4.2)
	50~59	15 (15.6)
	60~69	22 (22.9)
	70~79	41 (42.7)
	80~	10 (10.4)
診断名	神経因性膀胱	56 (58.3)
	脳疾患	12 (21.4)
	脊椎疾患	10 (17.9)
	術後	10 (17.9)
	不明	24 (25.0)
	神経性頻尿	30 (31.3)
	慢性膀胱炎	6 (6.2)
	その他	4 (4.2)
	緊張性尿失禁	1 (1.0)
	萎縮膀胱	2 (2.1)
膀胱頸部切除術後	1 (1.0)	
入院外来	入院	4 (4.2)
	外来	86 (89.6)
	入院↔外来	6 (6.2)
重症度	軽症	21 (21.9)
	中等症	60 (62.5)
	重症	14 (14.6)
	不明	1 (1.0)
罹患年数	~6ヶ月	33 (34.4)
	6ヶ月~1年	18 (18.8)
	1年~3年	22 (22.9)
	3年~5年	3 (3.1)
	5年以上	1 (1.0)
	不明	19 (19.8)
合併症	なし	67 (69.8)
	あり	28 (29.2)
	不明	1 (1.0)
過敏体質	なし	93 (96.9)
	あり	1 (1.0)
	不明	2 (2.1)
既往歴	なし	62 (64.6)
	あり	33 (34.4)
	不明	1 (1.0)

尿は、なし71例 (75.5%)、週1回以下5例 (5.3%)、2~3日に1回6例 (6.4%)、毎日のようにある12例 (12.8%)であった。

4. 最終全般改善度 (Table 4)

著明改善25例 (26.0%)、改善33例 (34.4%)、やや改善27例 (28.1%)、不変11例 (11.5%)、悪化症例なしで、改善率88.5%であった。

Table 3. 投与前の自覚症状

項目	症状	例数 (%)
昼間	1	26 (27.7)
	2	39 (41.5)
	3	21 (22.3)
	4	8 (8.5)
夜間	1	19 (20.3)
	2	16 (17.0)
	3	16 (17.0)
	4	43 (45.7)
尿失禁	1	46 (48.9)
	2	28 (29.8)
	3	17 (18.1)
	4	3 (3.2)
夜間遺尿	1	71 (75.5)
	2	5 (5.3)
	3	6 (6.4)
	4	12 (12.8)

Table 4. 最終全般改善度

著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	全体	改善率
25	33	27	11	0	96	88.5%

Table 5. 層別成績

項目	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	合計	改善率
性別	男	5	17	17	8	47	83.0%
	女	20	16	10	3	49	93.9%
年齢	~39	2	2	0	0	4	100%
	40~49	2	1	0	1	4	75.0%
	50~59	4	4	4	3	15	80.0%
	60~69	3	9	7	3	22	86.4%
	70~79	10	15	12	4	41	90.2%
	80~	4	2	4	0	10	100%
診断名	神経因性膀胱	11	18	18	9	56	83.9%
	神経性頻尿	10	9	9	2	30	93.3%
	慢性膀胱炎	3	3	0	0	6	100%
	その他	1	3	0	0	4	100%
合併症	なし	18	21	19	9	67	86.6%
	あり	7	4	10	0	28	92.9%
	不明	0	0	1	0	1	100%
併用薬	なし	24	22	21	7	74	86.5%
	あり	1	11	6	4	22	81.8%

5. 層別成績 (Table 5)

高齢者において、より良好な成績が得られ、疾患別では、神経因性膀胱83.9%、神経性頻尿93.3%、慢性膀胱炎、その他がそれぞれ100%の改善率であった。

6. 自覚症状改善度 (Fig. 2~5)

投与前の自覚症状の段階別症状程度を縦軸に、投与4週後の症状程度を横軸にとり、1段階以上改善(有効以上)した症例を改善例とした。その結果、昼間頻尿の改善率は66.2% (Fig. 2), 夜間頻尿68.0% (Fig. 3), 尿失禁68.8% (Fig. 4), 夜間遺尿78.3% (Fig. 5)

であった。

7. 排尿回数 (Fig. 6)

投与前の程度が2以上の症例の結果をみると昼間頻尿64例において、投与前1日14.0回が4週後9.8回と有意に減少した ($p < 0.01$)。夜間頻尿75例では、投与

		投 与 後 4 週					45/68 (66.2)
投 与 前	程度	程度	4	3	2	1	
	例数	例数					
投 与 前	4	8 (8.5)	1 (12.5)	2 (25.5)	2 (25.5)	3 (37.5)	
	3	21 (22.5)		2 (9.5)	12 (57.1)	7 (33.4)	
	2	39 (41.5)			20 (51.3)	19 (48.7)	
	1	26 (22.7)				26 (100)	

□ 有効以上, □ 不変, ■ 悪化

Fig. 2. 塩酸テロジリン投与前後における昼間頻尿

		投 与 後 4 週					33/48 (68.8)
投 与 前	程度	程度	4	3	2	1	
	例数	例数					
投 与 前	4	3 (3.2)			1 (33.3)	2 (66.7)	
	3	17 (18.1)		2 (11.8)	7 (41.2)	8 (47.0)	
	2	28 (29.8)			13 (46.4)	15 (53.6)	
	1	46 (48.9)				46 (100)	

□ 有効以上, □ 不変, ■ 悪化

Fig. 4. 塩酸テロジリン投与前後における尿失禁

		投 与 後 4 週					51/75 (68.0)
投 与 前	程度	程度	4	3	2	1	
	例数	例数					
投 与 前	4	43 (45.7)	16 (37.2)	17 (39.5)	7 (16.3)	3 (6.9)	
	3	16 (17.0)		1 (6.2)	7 (43.8)	8 (50.0)	
	2	16 (17.0)			7 (51.3)	9 (56.2)	
	1	19 (20.3)			1 (5.3)	18 (94.7)	

□ 有効以上, □ 不変, ■ 悪化

Fig. 3. 塩酸テロジリン投与前後における夜間頻尿

		投 与 後 4 週					18/23 (78.3)
投 与 前	程度	程度	4	3	2	1	
	例数	例数					
投 与 前	4	12 (12.8)	2 (16.7)	3 (25.0)		7 (58.3)	
	3	6 (6.4)			2 (33.3)	4 (66.7)	
	2	5 (5.3)			3 (60.0)	2 (40.0)	
	1	71 (75.3)				71 (100)	

□ 有効以上, □ 不変, ■ 悪化

Fig. 5. 塩酸テロジリン投与前後における夜間遺尿

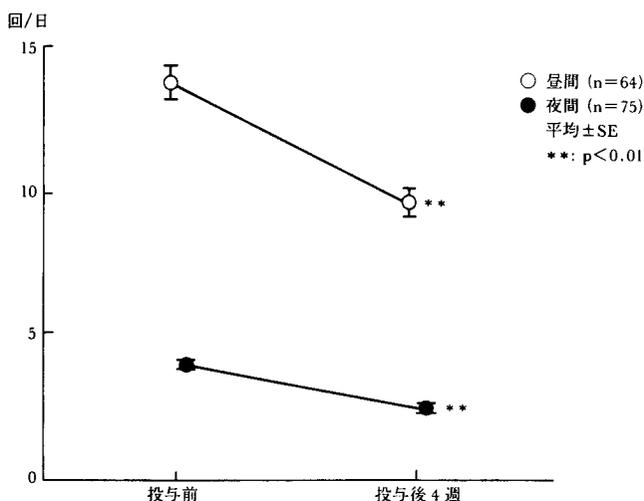


Fig. 6. 排 尿 回 数

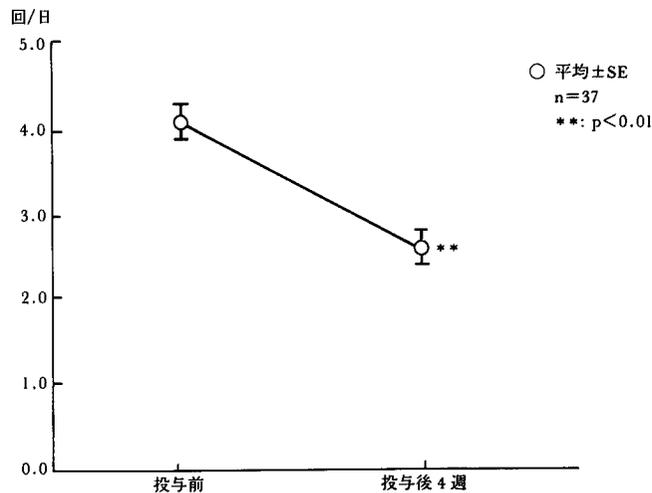


Fig. 7. 尿失禁回数

前1日4.1回が投与4週後2.6回と有意に減少した ($p<0.01$).

8. 尿失禁回数 (Fig. 7)

投与前の程度が2以上の37例の結果をみると投与前1日4.4回の失禁が投与4週後に1.1回と有意に減少した ($p<0.01$).

9. 他覚所見 (Table 6)

投与前後で排尿機能検査を実施しえた症例の検査成績を Table 6 に示した。

膀胱内圧検査が可能であった29例において、初発尿意時膀胱容量が107.2 ml から146.5 ml に、最大尿意時膀胱容量が221.9 ml から254.3 ml に増加し、有意な改善を認めた。9例の尿流量検査では、平均1回排尿量が190.4 ml から247.1 ml に有意に増加した。最大尿意時膀胱内圧、残尿量、尿流量率については有意な変動を認めなかった。

10. 残尿量による症状別改善度 (Table 7)

昼間頻尿、夜間頻尿、尿失禁の各症状に関し投与前

の程度が2以上であった症例について、投与前残尿量が10 ml 未満の群と10~100 ml 未満の2群に分け、症状の改善度を解析した。尿失禁において、残尿10~100 ml 未満群の改善率がやや劣っているものの、投与後排尿回数では両群とも良好な成績を示し、2群間の改善度の比較では有意差を認めなかった。

11. 副作用 (Table 8)

10例 (10.1%) に11件の副作用が認められ、内訳は、口渇8件、イライラ感、手足のしびれ感、咽頭痛の1件であった (Table 8)。投与中止例は計3例で、口渇および咽頭痛の1例、イライラ感、両手足のしびれ感の各1例ずつであり、他の症例については、減量ないしそのまま継続投与にて消失した。

50例に行われた血液生化学検査で本剤が原因と考えられる異常な変動を示した症例は1例もみられなかった。

12. 最終全般有用度 (Table 9)

きわめて有用28例 (29.2%)、有用38例 (39.6%)、

Table 6. 排尿機能検査成績

項目	パラメーター	投与前	投与後 4 週	t-検定
膀胱内圧 (N=29)	初発尿意時膀胱容量 (ml)	107.2±51.3	146.5±62.6	**
	最大尿意時膀胱容量 (ml)	221.9±79.2	254.3±77.3	**
	最大尿意時膀胱内圧 (cmH ₂ O)	83.6±27.2	85.8±30.3	NS
残尿量 (N=35)	残尿量 (ml)	24.5±29.8	24.2±26.3	NS
	排尿量 (ml)	190.4±35.4	247.1±51.9	*
尿流量 (N=9)	最大尿流量 (ml/秒)	6.8±2.3	7.8±0.7	NS
	平均尿流量 (ml/秒)	4.0±0.6	4.1±0.7	NS

平均±SD, **: $p<0.01$, *: $p<0.05$, NS: 有意差なし

Table 7. 投与前残尿量による症状別改善度

症状	投与前残尿量	回数 (投与前の症状が2以上)				自覚症状 (投与前の症状が2以上)				
		例数	投与前	投与後4週	t検定	3段階改善	2段階改善	1段階改善	不変	改善率
昼頻	10 ml 未満	23	13.0±2.9	9.2±2.6	**	1	1	12	9	14/23 (60.9%)
間尿	10~100 ml 未満	20	12.6±5.1	10.4±3.5	NS	1	2	11	6	14/20 (70.0%)
夜頻	10 ml 未満	22	7.7±1.9	5.3±1.9	**	0	4	11	7	15/22 (68.2%)
間尿	10~100 ml 未満	26	4.3±1.2	2.8±1.5	**	3	5	8	10	16/26 (61.5%)
尿失禁	10 ml 未満	8	3.6±4.1	1.5±1.6	NS	0	1	6	3	7/10 (70.0%)
	10~100 ml 未満	14	4.5±4.7	1.2±1.5	*	1	2	7	8	10/18 (55.6%)

平均±SD, **: p<0.01, *: p<0.05, †: p<0.1, 各症状 U 検定: 有意差なし

Table 8. 副作用

内 容	件 数
口 渴	8
イライラ感	1
手足のしびれ感	1
咽頭痛	1
計	11
発現例数 (%)	10/99 (10.1)

Table 9. 最終全般有用度

極めて有用	有用	やや有用	どちらともいえない	有用でない	全体	有用率
28	38	19	9	2	96	88.5%

やや有用19例 (19.8%), どちらともいえない9例 (9.4%), 有用でない2例 (2.1%) で, 有用率は88.5%であった。

考 察

頻尿・尿失禁などの排尿障害をきたす疾患は, 1)脳血管障害, 脊髄損傷などの中樞性神経障害による反射性もしくは無抑制神経因性膀胱, 2)糖尿病, および子宮癌・直腸癌術後などの末梢性神経性障害による自働制もしくは低活動制神経因性膀胱, 3)前立腺肥大症等各種下部尿路閉塞性疾患および各種下部尿路感染症による不安定膀胱, そして4)他覚的に異常所見を認めない神経性頻尿などに大別される。

これらの各状態における頻尿・尿失禁に対する薬物療法として, 従来より抗コリン剤, 平滑筋弛緩剤, 三環系抗うつ剤などが使用されているものの, 十分な効果が得られていないのが現状である。

塩酸テロジリンは, 当初, 狭心症治療薬として開発, 発売された薬剤であるが, カルシウム拮抗作用並びに抗コリン作用 (抗ムスカリン様作用) を有するこ

とから, その後膀胱に対する特異的薬理作用が着目されるようになってきた。

Husted ら¹⁾ は, ウサギ摘出膀胱排尿筋を用い, 本剤が経壁電気刺激による収縮を用量依存的にほぼ 100%抑制すると述べ, 西沢ら²⁾ は, 除脳犬を対象に, pressure flow EMG 法を用い, 本剤の, ウロダイナミクパラメーターに及ぼす影響について検討し, 過活動性膀胱状態を抑制するとし, その有用性を報告している。臨床的には, 1981年 Gerstenberg ら³⁾ が, 18例の urge incontinence を主訴とする女性患者に投与し, 全例に失禁回数の減少ないしは消失, 膀胱容量の増大を認めたと報告している。その後, 排尿反射過敏などのいわゆる detrusor instability による頻尿・尿失禁患者に対する二重盲検比較試験および長期臨床試験^{2,5,6)} でも, 本剤の有用性が示唆されている。

本邦においては, 1986, 年小川ら⁷⁾ が, detrusor instability に基づく頻尿・尿失禁患者を対象に本剤を初めて試用して以来, 小川ら⁸⁾, 北田ら⁹⁾, 石堂ら¹⁰⁾ が神経因性膀胱, 米山ら¹¹⁾ が神経性頻尿, 杉山ら¹²⁾ が慢性膀胱炎, 佐長ら¹³⁾ が前立腺肥大症患者を主たる対象とし, 頻尿・尿失禁および残尿感に対し, 有用であることを報告している。

今回われわれは, 低活動性膀胱や前立腺肥大症などの排尿困難を主訴として併せもつ患者を除外した上で, 頻尿・尿失禁およびその他の膀胱刺激症状を主訴とする患者に対し, 膀胱容量増加, 排尿筋過剰収縮緩和を目的に本剤を投与した。

投与量に関しては, 小川ら^{7,8)} が1日 12 mg, 24mg, 48 mg 投与の3群での比較検討を行い, 全般改善度判定上, 12 mg 群は効果が劣っており, 安全度上, 48 mg 群は他の2群に比し, 副作用の出現率が有意に高く, 1日 24 mg 投与が望ましいと報告していることから, われわれもこの投与方法にて本試験を実施した。

有効性解析可能対象患者96名における，“やや改善”以上の最終全般改善率は88.5%であり，小川ら⁷⁾の70%に勝るとも劣らない良好な成績であった。

層別成績では，高齢者になるに従い，改善率が上昇し，高齢者層における排尿障害に対する苦痛の軽減に大きく寄与するものと考えられた。疾患別では，全体の58%を占める神経因性膀胱患者の改善率は，83.9%であり，これは，同疾患を対象とした小川らの78%⁷⁾，73%⁹⁾，北田ら⁹⁾の90.9%，石堂ら¹⁰⁾の80%とはほぼ同様の結果となった。他疾患においても，いずれも90%以上と良好であった。自覚症状の改善率では，昼間頻尿66.2%，夜間頻尿68.0%，尿失禁68.8%であり，慢性膀胱炎を主たる対象とした杉山ら¹²⁾の62%，21%，25%に比べ，優れた成績であった。

今回注目すべきは，残尿量による症状別改善度の成績である。当初，本試験を実施するにあたり，前述のごとく，低活動性膀胱および重篤な下部尿路閉塞性疾患患者を除外することとしたが，残尿量に関し特別の規定を設けなかった。このため，結果として10 ml以上の残尿を有する患者に対しても本試験が行われた。10 ml以上の残尿群の昼間頻尿，夜間頻尿，尿失禁の各症状の改善率は，10 ml未満の群と有意差を認めず良好な成績が得られた。また投与後の残尿量の増加もみられず，むしろわずかながら減少傾向が認められた。佐長ら¹³⁾は，頻尿・残尿感を主訴とする15名の前立腺肥大症患者に本剤1日24 mgを4週間投与し，残尿量に関する検討を行っていないものの，80%に症状の改善を認めたと報告している。

以上のことより，中等量以下の残尿を有する下部尿路閉塞性疾患においても，これにより惹起される二次的膀胱刺激状態の改善に，本剤が有効であることが示唆された。

副作用は，10例(10.1%)にみられ，口渇が8例と最も多く，口渇および咽頭痛を訴えた1例は，薬剤との因果関係は不明であったが投与中止にて症状は消失した。その他の症例では，減量ないし継続投与にて症状は改善し，重篤なものはみられなかった。

また，血液生化学上，本剤が原因と考えられる異常変動は，1例も認められず，安全性においても優れていると思われた。

結 語

以上，塩酸テロジリンは，神経因性膀胱患者や膀胱刺激症状を主訴とする患者のみならず，下部尿路閉塞性疾患患者においても，頻尿・尿失禁の治療薬として有効であり，重篤な副作用もみられないことより，有

用な薬剤と考えられた。

ま と め

Detrusor instabilityに基づく頻尿・尿失禁患者99例(うち安全性のみ対象例3例を含む)を対象に，塩酸テロジリン1日24 mg，4週間経口投与し，以下の結果が得られた。

1. 最終全般改善率は，88.5%であった。
2. 自覚症状の改善率は，昼間頻尿66.2%，夜間頻尿68.0%，尿失禁68.8%，夜間遺尿78.3%であった。
3. 投与前後の平均1日排尿回数は，昼間で14.0回から9.8回へ。夜間で4.1回から2.6回へ，平均尿失禁回数は，4.4回から1.1回へと有意に減少した。
4. 残尿10 ml未満と残尿10 ml以上100 ml未満の2群間において，症状別改善率に有意差を認めず，両群ともに良好な成績が得られた。
5. 副作用は，10例にみられたが，うち8例は口渇であり，重篤なものはみられなかった。
6. 有用性は，88.5%であった。

文 献

- 1) Husted S, Andersson KE, Sommer L, et al.: Anticholinergic and calcium antagonistic effects of terodiline in rabbit urinary bladder. *Acta Pharmacol Toxicol* **46**: 20-30, 1980
- 2) Fischer-Rasmussen W and The Multicentre Study Group: Evaluation of long-term safety and clinical benefit of terodiline in women with urgencyurge incontinence. A multicentre study. *Scand J Urol Nephrol (Suppl)* **87**: 35-47, 1984
- 3) 西沢 理，中村 久，小浜文男，ほか：テロジリンの下部尿路機能に対する作用。泌尿紀要 **33**: 458-464, 1987
- 4) Gerstenberg TC, Klarskov P, Ramirez D, et al.: The effect of terodiline in women with motor urge incontinence. *Proceedings from Int Cont Soc 11th Annual Meeting*, pp. 23-25, 1981
- 5) Peters D and The Multicentre Study Group: Terodiline in the treatment of urinary frequency and motor urge incontinence. A controlled multicentre trial. *Scand J Urol Nephrol (Suppl)* **87**: 21-33, 1984
- 6) Ulmsten U, Ekman G and Andersson KE: The effect of terodiline treatment in women with motor urge incontinence. Results from a double-blind study and long-term treatment. *Am J Obstet Gynecol* **53**: 619-622, 1985
- 7) 小川秋實，米山威久，島崎 淳，ほか：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
- 8) 小川秋實, 島崎 淳, 三矢英輔, ほか: 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
 - 9) 北田真一郎, 武井実根尾, 熊澤浄一, ほか: 神経因性膀胱に対する塩酸テロジリンの臨床効果. 西日泌尿 **49**: 299-306, 1987
 - 10) 石堂哲郎, 宮崎一興: 塩酸テロジリンの神経因性膀胱患者に対する長期投与試験. 泌尿紀要 **34**: 754-758, 1988
 - 11) 米山威久, 小川秋實, 福井準之介, ほか: 神経性頻尿や膀胱刺激症状に対する塩酸テロジリンの臨床効果. 泌尿紀要 **33**: 319-326, 1987
 - 12) 杉山義樹, 岩田真二, 田中 徹, ほか: 神経性頻尿および刺激膀胱に対する塩酸テロジリンの臨床効果. 診療と新薬 **24**: 1111-1118, 1987
 - 13) 佐長俊昭, 酒徳治三郎: 頻尿・残尿感に対する塩酸テロジリンの臨床的検討. 診療と新薬 **24**: 405-411, 1987

(Received on April 26, 1990)
(Accepted on May 1, 1990)