

## 頻尿, 尿失禁に対する塩酸テロジリン, 塩酸 クレンブテロール併用投与の臨床的観察

国立金沢病院泌尿器科 (医長: 勝見哲郎)

勝見 哲郎, 村山 和夫

富山県立中央病院泌尿器科 (部長: 中村武夫)

田近 英司, 中村 武夫

公立能登総合病院泌尿器科 (医長: 川口光平)

川 口 光 平

### CLINICAL STUDIES OF TERODILINE HYDROCHLORIDE AND CLENBUTEROL HYDROCHLORIDE FOR URINARY FREQUENCY AND INCONTINENCE

Tetsuo Katsumi and Kazuo Murayama

*From the Department of Urology, Kanazawa National Hospital*

Eiji Tajika and Takeo Nakamura

*From the Department of Urology, Toyama Prefectural Central Hospital*

Kouhei Kawaguchi

*From the Department of Urology, Noto General Hospital*

The clinical effectiveness and safety of terodiline hydrochloride and clenbuterol hydrochloride were studied on 51 patients with neurogenic bladder, stress incontinence, unstable bladder and others, the chief complaints of which were urinary frequency or urinary incontinence. Overall improvement was graded as marked in 6 patients (11.8%), moderate in 20 patients (39.2%), slight in 11 patients (21.6%), unchanged in 13 patients (25.5%) and aggravated in one. The patients impression was "good" or better in 56.9%.

There were a total of 13 cases (25.5%) of adverse reactions, namely, 7 cases of finger tremor, 3 cases of dry mouth and others. These reactions disappeared rapidly after the discontinuance of drug administration.

The clinical efficacy in the treatment of subjective symptoms was 71.4% for urinary incontinence, 56.4% for diurnal pollakisuria. The examination of lower urethral functions demonstrated a significant ( $p < 0.01$ ) increase in bladder capacity at first desire and maximum desire to void. However, we found no significant increase in urethral closure pressure.

The findings of this study suggest that terodiline hydrochloride and clenbuterol hydrochloride are very useful for the treatment of urinary frequency and incontinence.

(Acta Urol. Jpn. 37: 1575-1580, 1991)

**Key words:** Terodiline hydrochloride, Clenbuterol hydrochloride, Urinary frequency, Incontinence

#### 緒 言

高齢化社会の到来や衛生観念の向上とともに、最近頻尿や尿失禁に対する話題が多く、泌尿器科のみならず内科、老年科、精神科、産婦人科、脳神経外科領域でも医師、看護婦の発表が目につくようになってきた。

もちろん頻尿や尿失禁をきたす疾患は様々で、原因疾患により治療は異なり外科的療法や内服療法が行われているが、今回われわれは塩酸テロジリンの膀胱平滑筋弛緩作用と塩酸クレンブテロールの膀胱平滑筋の弛緩ならびに尿道閉鎖圧の上昇作用を期待して両薬剤の併用投与を行なったので、その成績を報告する。

## 方 法

## 1) 対象

頻尿, 尿失禁を主訴とする患者51例(男性19例, 女性32例), 平均年齢は65歳を対象とした。その原因疾患は, 神経因性膀胱18例, 腹圧性尿失禁12例, 神経性頻尿10例, 不安定膀胱8例, その他3例であった。

## 2) 試験薬剤の用量ならびに投与方法

塩酸テロジリンは1日24mgを朝, 夕2回, 塩酸クレンプテロールは1日20 $\mu$ g(34例), 40 $\mu$ g(17例)を朝, 夕2回, 2週間以上4週間投与を目標とした。

## 3) 有効性および安全性に関する観察項目

## i) 自覚症状

観察日誌を患者に渡し, 尿失禁, 昼間頻尿, 夜間頻尿, 残尿感等につき記録させ, 医師はこれを参考に問診し, 薬剤投与前, 投与後の状態を記録した。

## ii) 他覚所見

薬剤投与前後で膀胱内圧測定, 尿道内圧測定, 尿流量測定, 残尿量測定検査をできるかぎり実施した。

## iii) 副作用

副作用の有無, 種類, 程度, 発現時期および本剤との関連性, 処置, 経過を記録した。

## iv) 血圧, 脈拍および一般臨床検査

投与前後における循環動態への影響を知る目的で, 血圧, 脈拍を測定した。また尿ならびに一般血液検査をおこなった。

## v) 評価基準

自覚症状は症状ならびに観察日誌を参考にし, 著明改善, 中等度改善, 軽度改善, 不変, 悪化の5段階で評価した。

全般改善度は自他覚所見を総合的に判断して著明改善, 中等度改善, 軽度改善, 不変, 悪化の5段階に評価した。

患者の印象は観察日誌に大変良い, 良い, 少し良い, 不変, 悪いの5段階で患者自身に記録させた。

概括安全度は副作用なし, 軽度の副作用有り, 中等度の副作用有り, 高度の副作用有りの4段階で判定した。

全般有用度は全般改善度および概括安全度を総合してきわめて有用, 有用, やや有用, 有用とは思われない, 好ましくないの5段階で評価した。

## 結 果

## 1) 自覚症状

## i) 尿失禁

Table 1. 尿失禁

著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	前症状よりなし	中改善度以上	軽度改善以上
10 (28.6)	8 (22.9)	7 (20.0)	10 (28.6)	0	35	16	18 (51.4)	25 (71.4)

Table 2. 昼間頻尿

著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	前症状よりなし	中改善度以上	軽度改善以上
1 (2.6)	11 (28.2)	10 (25.6)	17 (43.6)	0	39	12	12 (30.8)	22 (56.4)

Table 3. 夜間頻尿

著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	前症状よりなし	中改善度以上	軽度改善以上
0	9 (24.3)	11 (29.7)	17 (45.9)	0	37	14	9 (24.3)	20 (54.1)

Table 4. 残尿感

著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	前症状よりなし	中改善度以上	軽度改善以上
0	2 (12.5)	5 (31.3)	8 (50.0)	1 (6.3)	16	35	2 (12.5)	7 (43.8)

尿失禁回数の改善率は, Table 1 に示すように中等度改善以上は51.4%で, 軽度改善以上は71.4%であった。

## ii) 昼間頻尿

昼間頻尿の改善率は Table 2 に示すように中等度改善以上は30.8%であった。

## iii) 夜間頻尿

夜間頻尿の改善率は Table 3 に示すように, 中等度改善以上は24.3%であった。

## iv) 残尿感

残尿感の改善率は Table 4 に示すように12.5%と期待できる改善率ではなかった。

## 2) 他覚所見

## i) 初発尿意時膀胱容量

初発尿意時膀胱容量は Table 5 に示すように平均41.5mlと有意の増加が認められた ( $p < 0.01$ ).

## ii) 最大膀胱容量

最大膀胱容量も平均41.2mlと有意の増加が認めら

Table 5. 投与前後における膀胱内圧および尿道内圧

項目	例数	前 (平均±SE)	後 (平均±SE)	差 (後-前) (平均±SE)	t 検定	
膀胱内圧測定	初発尿意時膀胱容量 (ml)	40	114.2±9.8	155.7±10.2	41.5±8.4	**
	最大膀胱容量 (ml)	40	185.5±13.0	226.6±13.0	41.2±9.9	**
	最大静止時圧 (cmH <sub>2</sub> O)	40	23.0±1.9	25.9±2.7	2.9±2.0	NS
	コンプライアンス	40	10.7±1.1	13.2±1.7	2.5±1.1	*
尿道内圧測定	尿道内圧 (cmH <sub>2</sub> O)	24	73.6±6.1	74.0±6.5	0.5±4.4	NS

\*: p<0.05    \*\*: p<0.01

れた (p<0.01) (Table 5).

iii) 最大静止時圧

最大静止時圧の変化は平均 2.9 cmH<sub>2</sub>O とわずかに上昇しているが, 有意差は認められなかった (Table 5).

iv) 膀胱コンプライアンス

膀胱コンプライアンスは平均 2.5 ml/cmH<sub>2</sub>O と有意の増加が認められた (p<0.05) (Table 5).

v) 尿道内圧

最高尿道内圧の変化は平均0.5 cmH<sub>2</sub>Oとわずかに上昇しているが, 有意差は認められなかった (Table 5).

vi) 尿流量

排尿量, 排尿時間, 平均・最大尿流量率は Table 6 に示すように, 排尿量の増加, 尿流量率のわずかな上昇が認められたが, 有意差は認められなかった.

vii) 残尿量

残尿量は平均 16 ml 増加しているが有意の差は認められなかった (Table 6).

3) 血圧, 脈拍

血圧, 脈拍の変化は正常範囲内であった (Table 7).

4) 一般尿・血液検査

一般尿・血液検査で投与後に特記すべき異常は認められなかった.

5) 副作用

副作用は Table 8 に示すごとく塩酸クレンブテロールによると思われる振戦が7例, 塩酸テロジリンによると思われる口渇3例がおもなものであった.

6) 全般改善度

全般改善度は中等度改善以上が51% (26例), 軽度改善以上が72.5% (37例) であった (Table 9).

7) 患者の印象

患者の印象は良くなった以上が29例 (56.9%), 少し良くなった以上は35例 (68.6%) に認められた (Table 10).

8) 概括安全度

Table 6. 投与前後における尿流量および残尿量

項目	例数	前 (平均±SE)	後 (平均±SE)	
尿流量測定	排尿量 (ml)	6	73.8±23.4	90.2±27.3
	排尿時間 (秒)	7	19.7±3.8	23.1±5.0
	平均尿流量率 (ml/秒)	6	3.8±1.3	3.8±1.3
	最大尿流量率 (ml/秒)	7	7.9±1.9	8.0±2.0
残尿量測定	残尿量 (ml)	13	12.2±4.0	28.3±13.5

Table 7. 血圧の推移

	週	例数	血圧 mmHg (平均±SE)	差 (平均±SE)
収縮期	前	14	125.9±5.5	—
	最終	14	129.2±4.0	3.4±6.6
拡張期	前	14	73.0±3.8	—
	最終	14	77.1±2.6	4.1±4.3

Table 8. 副作用

種類	件数
振戦	7
口渇	3
便秘	1
皮疹	1
排尿困難	1
頭痛・不眠	1
副作用発現件数	14
副作用発現例数 (%)	13/51 (25.5%)

概括安全度は安全率が全体としては74.5%であったが, 塩酸クレンブテロール 20  $\mu$ g 投与群で安全率は85.3%と 40  $\mu$ g 投与群の52.9%に比し, 安全率は有

意に高かった ( $p < 0.05$ ) (Table 11).

9) 有用度

有用度は有用以上が28例 (54.9%), やや有用以上が35例 (68.6%) であった (Table 12).

考 察

塩酸テロジリンは、抗コリン作用とカルシウム拮抗作用を併せ持つ新しいタイプの薬剤であり、その臨床成績については数多くの報告<sup>3)</sup>がある。一方塩酸クレムブテロールはいわゆる第三世代の  $\beta_2$  刺激剤で心循環器系への影響が少なく、持続時間が長いことが特徴とされている。塩酸クレムブテロールが頻尿や尿失禁の治療に用いられるのは、膀胱体部に  $\beta_2$  受容体が多く、膀胱平滑筋の弛緩作用が動物実験で認められている事<sup>2,3)</sup>や、臨床的には尿道閉鎖圧の上昇作用が指摘<sup>4)</sup>され、腹圧性尿失禁に使用され、好結果が報告<sup>5)</sup>されていることによる。今回われわれは、膀胱平滑筋の弛緩作用と尿道閉鎖圧の上昇作用を期待して両薬剤を併用し、特に腹圧性尿失禁での治療効果を期待した。全般改善度は中等度改善以上で51%、軽度改善以上が72.5%とまずまずの結果が得られた。これを疾患別に集計すると Table 13 のごとくで、腹圧性尿失禁、不安定膀胱で良い成績が得られた。特に腹圧性尿失禁では中等度改善以上が75%、軽度改善以上では83.3%と好結果が得られ、島崎ら<sup>4)</sup>の塩酸クレムブテロール単独での成績50% (中等度改善以上) や山西ら<sup>6)</sup>の腹圧性尿失禁での改善62%、やや改善86%と比較して充分満足ゆく成績であった。その具体的根拠としての下部尿路機能に対する作用であるが、膀胱内圧測定で、初発尿意時膀胱容量、最大膀胱容量とも薬剤投与後平均41 ml と有意の増加が認められた。最大静止時圧は有意ではないがわずかに上昇し、コンプライアンスも 2.5 ml/cmH<sub>2</sub>O と有意の上昇を示し、膀胱平滑筋が収縮力を保ちながら程よく弛緩しているものと考えられ

た。これを指示するように尿流量測定結果でも排尿量はやや増加しているが、尿流量率の低下傾向は認めら

Table 9. 最終全般改善度

著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	中改善度以上	軽度改善以上
6 (11.8)	20 (39.2)	11 (21.6)	13 (25.5)	1 (2.0)	51	26 (51.0)	37 (72.5)

Table 10. 患者の印象

大良くなった	良くなった	少良くなった	変わらない	悪くなった	計	良くなった以上	少なかった以上
9 (17.6)	20 (39.2)	6 (11.8)	14 (27.5)	2 (3.9)	51	29 (56.9)	35 (68.6)

Table 11. 概括安全度

	全く副作用なし	軽度副作用あり	中等度副作用あり	高度副作用あり	計	副作用発現例
全症例	38 (74.5)	6 (11.8)	5 (9.8)	2 (3.9)	51	13 (25.5)
スピロベント 20 $\mu$ g/日	29 (85.3)	2 (5.9)	1 (2.9)	2 (5.9)	34	5 (14.7)
スピロベント 40 $\mu$ g/日	9 (52.9)	4 (23.5)	4 (23.5)	0	17	8 (47.1)

( $p < 0.05$ )

Table 12 全般有用度

きわめて有用	有用	やや有用	有用と思われない	好ましくない	計	有用以上	やや有用以上
5 (9.8)	23 (45.1)	7 (13.7)	13 (25.5)	3 (5.9)	51	28 (54.9)	35 (68.6)

Table 13. 疾患別最終全般改善度

疾患名	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	中改善度以上	軽度改善以上
神経因性膀胱	0	7 (38.9)	7 (38.9)	3 (16.7)	1 (5.6)	18	7 (38.9)	14 (77.8)
腹圧性尿失禁	2 (16.7)	7 (58.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	0	12	9 (75.0)	10 (83.3)
神経性頻尿	0	1 (10.0)	3 (30.0)	6 (60.0)	0	10	1 (10.0)	4 (40.0)
不安定膀胱	4 (50.0)	3 (37.5)	0	1 (12.5)	0	8	7 (87.5)	7 (87.5)
その他	0	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	3	2 (66.7)	2 (66.7)

れず、残尿量の増加も有意なものではなかった。このことから両薬剤の併用療法を行なった一つの目的は達したが、島崎ら<sup>4)</sup>、山西ら<sup>5)</sup>が指摘し、われわれも期待したような尿道閉鎖圧の上昇傾向は認められなかった。β<sub>2</sub>刺激剤の尿道平滑筋に対する作用は本来弛緩作用<sup>7)</sup>であるが、Bowman と Nott<sup>8)</sup> は β<sub>2</sub> 刺激剤の横紋筋に対する刺激作用を報告している。確かに最高尿道内圧は膜様部尿道の圧を記録しているので尿道内圧の上昇が起こりうるのかも知れない。森田<sup>9)</sup> は本剤により女子尿道内圧曲線上、近位尿道は弛緩し、外括約筋部尿道は収縮するため機能的尿道長は有意に短くなると述べている。われわれの症例でも Fig. 1 のごとき尿道内圧曲線が得られた症例もあるが、女子症例にかぎっても最高尿道内圧の上昇や尿道長の短縮という理想的結果は得られなかった (Fig. 2)。もちろんこれは投与量にも関係し、島崎ら<sup>4)</sup> は適正投与量として 1 日 40 μg 投与を勧めているが、われわれの投与量は 20 μg 投与群が大多数を占めていたためかも知れない。ちなみに塩酸クレムテロールの投与量別の全

般改善度をみると中等度改善以上では 20 μg 投与群で 35.3%、40 μg 投与群で 82.4% と有意に 40 μg 投与群で好結果が得られている (p<0.01) (Table 14)。しかし、Table 11 に示したように 40 μg 投与群で明らかに副作用発生率が上昇しており、改善度を重視するか副作用発生を重視するかが問題となる。われわれは頻尿、尿失禁の保存的治療のごとき対象療法においては、原因疾患としてすでにいろいろな障害を持っている場合が少なくなく、できるだけ副作用の発生を少なくし、薬剤を安全に長期に投与すべきであるとの考えから、20 μg 投与を基本にして治療する予定である。

結 語

頻尿、尿失禁を主訴とする患者 51 例 (神経因性膀胱 18 例、腹圧性尿失禁 12 例、神経性頻尿 10 例、不安定膀胱 8 例、その他 3 例) に対し、塩酸テロジリン 1 日 24 mg、塩酸クレムテロール 20~40 μg を投与し、その結果を検討した。

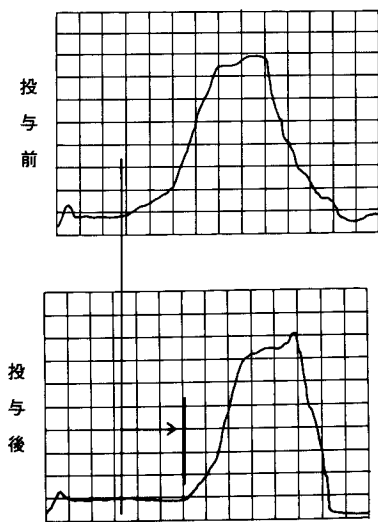


Fig. 1. 尿道内圧曲線

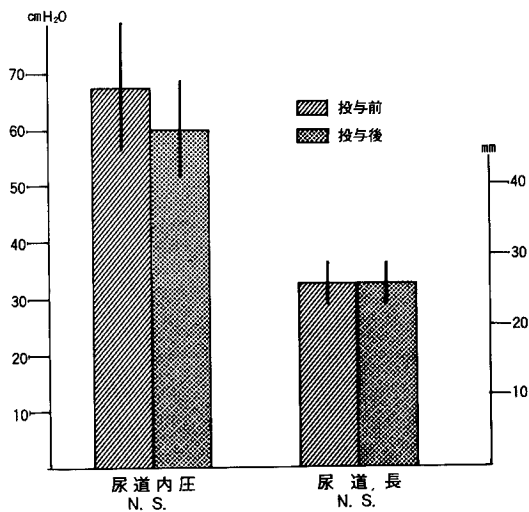


Fig. 2. 女子症例における尿道内圧および尿道長の変化

Table 14. 塩酸クレムテロール投与量別全般改善度

投与量	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	中等度改善以上	軽度改善以上
20 μg	0	12 (35.3)	11 (32.4)	10 (29.4)	1 (2.9)	34	12 (35.3)	23 (67.6)
40 μg	6 (35.3)	8 (47.1)	0	3 (17.6)	0	17	14 (82.4)	14 (82.4)

(p<0.01)

尿失禁の改善度は、中等度改善以上は18例(51.4%)、軽度改善以上は25例(71.4%)であった。

他覚所見では、初発尿意時膀胱容量、最大膀胱容量は平均41 mlと有意に増加した( $p < 0.01$ )。また膀胱コンプライアンスも平均2.5 ml/cmH<sub>2</sub>Oと有意に増加した( $p < 0.05$ )。しかし、最高尿道内圧は0.5 cmH<sub>2</sub>Oとわずかに上昇したのみであった。尿流量測定、残尿量測定結果においても有意な変化は認められなかった。

全般改善度は、著明改善6例(11.8%)、中等度改善20例(39.2%)、軽度改善11例(21.6%)、不変13例(25.5%)、悪化1例(2%)であった。特に腹圧性尿失禁においては、著明改善2例(16.7%)、中等度改善7例(58.3%)と好結果が得られた。

副作用は、13例(25.5%)に認められ、手指振戦が7例と多く、塩酸クレンブテロール1日20 μg投与群に有意に少なかった。

以上より、両薬剤の併用投与は頻尿、尿失禁に有効な治療法と考えられ、特に腹圧性尿失禁に対してはより高い有用性が期待できるものと考えられた。

#### 文 献

- 1) 小川秋實, 島崎 淳, 三矢英輔, ほか: 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
- 2) Kishimoto T, Aoki K, Okamiya Y, et al.: Effects of clenbuterol on resting tension and contractile response in vesicourethral smooth muscle of rabbits. Jpn. J Smooth Muscle Res 25: 13-25, 1989
- 3) 鈴木敦子, 鈴木はる江, 佐藤昭夫:  $\beta_2$ -アドレナリン作動薬 Clenbuterol の麻酔ラットの膀胱機能に及ぼす効果. 自律神経 26: 380-387, 1989
- 4) 島崎 淳, 安田耕作, 永嵐 薫, ほか: 頻尿・尿失禁に対するクレンブテロールの臨床薬効評価—適正投与量および適応疾患を明らかにするための検討—. 西日泌尿 51: 1745-1758, 1989
- 5) 島崎 淳, 安田耕作, 今林健一, ほか: 腹圧性尿失禁に対するクレンブテロールの二重盲検比較試験. 泌尿器外科 2: 1179-1198, 1989
- 6) 山西友典, 安田耕作, 永嵐 薫, ほか: 切迫性尿失禁, 腹圧性尿失禁に対する塩酸クレンブテロールの効果. 泌尿紀要 36: 207-211, 1990
- 7) 村山和夫: 尿道の自律神経支配に関する薬理学的研究. 日泌尿会誌 71: 33-50, 1980
- 8) Bowman WC and Nott NW: Actions of sympathomimetics amines and their antagonists on skeletal muscle. Pharmacol Rev 21: 27-72, 1969
- 9) 森田 隆: 尿失禁に対する基礎的研究: 膀胱尿道機能に対する $\beta_2$ 刺激剤の作用. 日泌尿会誌 80: 1597-1604, 1989

(Received on December 3, 1990)  
(Accepted on December 13, 1990)