

## 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

信州泌尿器科研究会（代表：小川秋實）

北信総合病院泌尿器科（医長：米山威久）

米 山 威 久

信州大学医学部泌尿器科学教室（主任：小川秋實教授）

小川 秋實・福井準之介・和食 正久

富田 泰敬・井川 靖彦

大町総合病院泌尿器科（医長：柳沢 温）

柳 沢 温

篠ノ井総合病院泌尿器科（医長：渡辺健二）

渡 辺 健 二

佐久総合病院泌尿器科（医長：田中正敏）

田中 正敏・藤本 博

国立松本病院泌尿器科（医長：内山俊介）

内 山 俊 介

岡谷市立病院泌尿器科（医長：会田靖夫）

会 田 靖 夫

伊那中央総合病院泌尿器科（部長：福地弘貞）

福地 弘貞・芝 伸彦

昭和伊南総合病院泌尿器科（医長：中本富夫）

中 本 富 夫

飯田市立病院泌尿器科（副院長：渡辺節男）

渡辺 節男・松下 高暁

市立甲府病院泌尿器科（医長：加藤隆司）

加 藤 隆 司

山梨県立中央病院泌尿器科（医長：市川碩夫）

市川 碩夫・竹崎 徹

### CLINICAL EFFECT OF TERODILINE HYDROCHLORIDE ON NERVOUS POLLAKISURIA OR IRRITATIVE BLADDER

Takehisa YONEYAMA

*From the Department of Urology, Hokushin General Hospital*

*(Chief: Dr. T. Yoneyama)*

Akimi OGAWA, Junnosuke FUKUI, Masahisa WAJIKI,  
Yasunori TOMITA and Yasuhiko IGAWA

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

*(Director: Prof. A. Ogawa)*

Atsushi YANAGISAWA

*From the Department of Urology, Omachi General Hospital*

*(Chief: Dr. A. Yanagisawa)*

Kenji WATANABE

*From the Department of Urology, Shinonoi General Hospital*

*(Chief: Dr. K. Watanabe)*

Masatoshi TANAKA and Hiroshi FUJIMOTO

*From the Department of Urology, Saku General Hospital*

*(Chief: Dr. M. Tanaka)*

Shunsuke UCHIYAMA

*From the Department of Urology,*

*National Matsumoto Hospital*

*(Chief: Dr. S. Uchiyama)*

Yasuo AIDA

*From the Department of Urology, Okaya City Hospital*

*(Chief: Dr. Y. Aida)*

Hirosada FUKUCHI and Nobuhiko SHIBA

From the Department of Urology,  
Ina Central General Hospital  
(Chief: Dr. H. Fukuchi)

Tomio NAKAMOTO

From the Department of Urology,  
Showainan General Hospital  
(Chief: Dr. T. Nakamoto)

Setsuo WATANABE and Takaaki MATSUSHITA

From the Department of Urology, Iida City Hospital  
(Chief: Dr. S. Watanabe)

Ryuji KATO

From the Department of Urology, Kofu City Hospital  
(Chief: Dr. R. Kato)

Sekio ICHIKAWA and Toru TAKEZAKI

From the Department of Urology,  
Yamanashi Prefectural Central Hospital  
(Chief: Dr. S. Ichikawa)

The clinical effect of terodiline hydrochloride (TD-758) was studied in 95 patients with nervous pollakisuria or irritative bladder. TD-758 was given per os randomly at a dose of 24 mg or 12 mg once a day for 4 weeks. The symptoms such as urinary frequency, urinary incontinence and sense of residual urine were improved in 74% of the patients taking 24 mg, and in 51% of the patients taking 12 mg. The difference was statistically significant. Side effects such as dry mouth, constipation and heart burn were observed in 15% of the patients in each group and were not serious. The results of this study indicate that TD-758 is useful for these patients and its optimal dosage is 24 mg once a day.

**Key words:** Nervous pollakisuria, Terodiline hydrochloride, Terodiline, Clinical effect

## 結 言

日常の泌尿器科診療において、明らかな神経障害や器質的障害を伴わないにもかかわらず、頻尿や尿失禁を訴える患者は少なくはなく、やむを得ず神経性頻尿、慢性膀胱炎、尿道症候群などの診断がなされることがある。これらの疾患に対しては従来から、排尿筋弛緩剤、精神安定剤などが使用されているが、その臨床効果は必ずしも満足できるものではなく、より有効性の高い薬剤の開発が待たれているのが現状である。

塩酸テロジリン（以下 TD-758）(Fig. 1) は、抗コリン作用とカルシウム拮抗作用を併せ持ち、これら両作用により膀胱排尿筋の経壁電気刺激による収縮を著明に抑制することが認められている<sup>1)</sup>。また、臨床的には国外における試験で不安定膀胱患者に使用して

頻尿、尿失禁の改善とともに、膀胱容量を増大させることも確認されている<sup>2,3)</sup>。小川<sup>4)</sup>は国内において頻尿、尿失禁を主訴とする神経因性膀胱患者に初めて本剤を試用し、1回 24 mg 1日1回投与でほぼ満足すべき成績を得、それ以上の用量では副作用の発生が多くみられることを確認した。これらの成績に基づき、われわれは神経性頻尿および膀胱刺激症状に対し、本剤1回24 mg または 12 mg を1日1回投与し、その有用性、至適用量について検討したのでその結果を報告する。なお、本試験は1985年2月より翌年3月までの14カ月間にわたり、表記多施設共同の well controlled open trial により実施した。

## 試 験 方 法

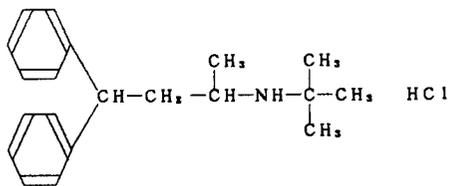
### I. 対 象

16歳以上の頻尿、尿失禁あるいは残尿感を主訴とする神経性頻尿、慢性前立腺炎、慢性膀胱炎などの患者のうち試験の承諾の得られた者を対象とした。

なお、主訴として排尿困難を併せ持つ患者および急性膀胱炎患者、明らかな神経因性膀胱患者および薬剤試験の対象として不適と思われる患者は除外した。

### II. 投与群、投与方法

TD-758 24 mg 錠と 12 mg 錠を使用し、下記のと



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

Fig. 1. 構造式

うに投与群を設けた。

① TD-758 24 mg 錠を1日1回1錠夕食後 投与群 (以下 TD24 と略)

② TD-758 12 mg 錠を1日1回1錠夕食後 投与群 (以下 TD12 と略)

試験薬剤は4週分を1例分として各5例ずつ10例分を無作為に割り付けたものを1組とし、患者の来院順に薬剤番号の若いものから使用した。

なお、継続治療の必要な例については、試験後継続投与し、長期投与における有効性と安全性についても検討した。

### III. 観察項目、評価方法

#### 1. 自覚症状

治療日記により、投与後4週間の排尿回数(昼、夜)および頻尿、尿失禁、夜間遺尿、残尿感の程度を観察した。また、医師は日記と問診により、各症状について投与前、投与2および4週後のそれぞれ来院前3日間の平均的な状態を下記の基準に基づき4段階に分けて評価した (Table 1)。なお、排尿回数の推移は各週末3日間の平均値を算出して検討した。症状の程度については、投与前(±)～(++)の症状を有する症例について、投与後改善した例および(-)となった消失例を集計して検討した。

#### 2. 副作用および臨床検査

受診時の問診および日記から副作用の有無を確認し、副作用と思われる症状が出現した場合はその程

Table 1. 各症状の程度の基準

#### i) 頻尿 (昼間、夜間)

程 度	参 考 (1日の状態)	
	昼	夜
- つらくない	2時間に1回以下	1回以下
± 少しつらい	1時間に1回程度	2 回
+ つ ら い	30分に1回ということもある	3 回
++ 非常につらい	30分に1回以上	4回以上

#### ii) 尿失禁

程 度	参 考 (1日の状態)
- な し	
± 日常生活にやや支障あり	おむつをあてるほどでもない
+ 日常生活に支障あり	おむつをかえる必要がある
++ 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

#### iii) 夜間遺尿

- な し
± 週1回以下
+ 2～3日に1回
++ 毎日のようにある

#### iv) 残尿感

- な し
± 少しある
+ 強 い
++ 極めて強 い

度、出現時期、持続日数などについて観察した。

臨床検査は下記項目について投与前後で実施し、異常変動の有無を確認した。

血液一般検査：赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、白血球数、血小板数

血液生化学検査：GOT, GPT, ALP,  $\gamma$ -GTP, 総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、A/G, BUN, クレアチニン

尿一般検査：蛋白、糖、pH、ウロビリノーゲン、沈渣

### IV. 効果判定

試験終了後医師は患者に本剤服用後の印象を質問し、さらに治療日記の経過を参考にして、本剤の全般改善度判定を行なった。また、副作用調査結果と臨床検査成績から得られた安全度判定を考慮し、最終判定として有用度判定を行なった。

なお、何らかの理由で途中中止した例については中止時点での成績から上記判定を行なった。また、効果のみられた例について、その発現時期の確認を行なった。

Table 2. 症例構成

投 与 群	TD24	TD12	
総 症 例 数	109	59	50
全解析から除外する例 (初回投与後来院せず)	6	4	2
安全性のみ解析する例	8	5	3
神経因性膀胱を対象とした	6	4	2
薬剤を1日2錠ずつ服用した	2	1	1
全 解 析 実 施 例	95	50	45
先 成 例	75	37	38
途 中 中 止 例	20	13	7
1 週 未 満	2	1	1
1 週 ~ 2 週 未 満	4	2	2
2 週 ~ 3 週 未 満	9	6	3
3 週 ~ 4 週 未 満	5	4	1

$\chi^2$ : NS

Table 3. 途中中止理由

投 与 群	TD24	TD12	計 (例)
副 作 用	5	3	8
症状改善または消失	3	1	4
症 状 不 変	2	2	4
他 疾 患 治 療	3	0	3
来 院 せ ず	1	0	1

$\chi^2$ : NS

試験結果

1. 症 例

本試験の対象となった症例は109例であったが、試験薬剤投与後来院せず、その後の経過が全く不明であった6例は集計から完全に除外し、明らかな神経因性

Table 4. 背 景

項 目		投 与 群		計 (例)	z <sup>2</sup> 検定
		TD24	TD12		
性	男	21	21	42	NS
	女	29	24	53	
年 齢 (歳)	~ 49	13	6	19	NS
	50 ~ 59	6	11	17	
	60 ~ 69	12	7	19	
	70 ~	19	21	40	
入 院 外 来	入 院	4	4	8	NS
	外 来	46	41	87	
体 重 (kg)	~ 49	20	16	36	NS
	50 ~ 59	17	24	40	
	60 ~ 69	11	5	16	
	70 ~	2	0	2	
診 断 名	神経性頻尿	22	16	38	NS
	慢性膀胱炎 (前立腺肥大症病後、膀胱腫瘍病後を含む)	6	9	15	
	前立腺肥大症 (膀胱腫瘍病後を含む)	6	8	14	
	前立腺腫瘍	1	3	4	
	慢性前立腺炎	2	1	3	
	尿遺症候群	1	2	3	
	その他 (尿失禁等)	12	6	18	
主 訴	昼間頻尿	32	26	58	NS
	夜間頻尿	29	33	62	
	尿失禁	12	8	20	
	夜間遺尿	1	0	1	
併 症	残尿感	8	7	15	NS
	排尿痛	1	0	1	
併 用 薬	なし	31	29	60	NS
	あり	19	16	35	
投 与 前 の 症 状	なし	23	23	46	NS
	あり	27	22	49	
		9	12	21	
	頻尿	±	22	19	
夜 尿	+	17	13	30	NS
	#	2	1	3	
		12	9	21	
	±	18	8	26	
夜 尿	+	9	14	23	NS
	#	11	14	25	

項 目		投 与 群		計 (例)	z <sup>2</sup> 検定
		TD24	TD12		
投 与 前 の 症 状	尿	-	37	33	70
	失	±	6	10	16
	禁	+	4	2	6
		#	3	0	3
夜 間 遺 尿			47	45	92
	夜	±	1	0	1
	間	+	0	0	0
	遺	#	2	0	2
残 尿 感			27	23	50
	残	±	15	16	31
	尿	+	8	6	14
	感	#	0	0	0

膀胱6例、服薬違反2例の計8例は安全度判定の集計のみに加えた。結局、残り95例について本剤の有用性を検討した (Table 2)。その中には試験薬剤の服用を途中で中止した例 (Table 3) が20例みられたが、いずれも中止時点での判定を集計に加えた。

95例の患者の投与群別の症例配分、性、年齢、体重をはじめ、あらゆる背景因子において両群間に偏りはなかった (Table 4)。

2. 自覚症状の推移

1) 排尿回数

昼間の排尿回数は両群とも投与1週後より有意に減少し、4週後には TD24 群で2.7回、TD12 群で1.3回減少した。また、2週目より TD24 群はTD12 群に比して有意に減少した (Table 5)。

夜間就眠中の排尿回数は両群とも投与1週後より有意に減少し、4週後には TD24 群、TD12 群ともに0.9回減少した。なお、両群間に差は認められなかった (Table 6)。

2) 自覚症状の程度

昼間頻尿では、4週後で TD24 群が TD12 群に比し有意に改善率が高く、改善例はそれぞれ26例 (74%) および12例 (40%)、また症状消失例はそれぞれ19例 (54%) および9例 (30%) であった (Table 7)。

夜間頻尿の改善率は両群間に差はみられず、TD24 群とTD12群の改善例は4週後で22例 (69%) および19例 (59%)、消失例は12例 (38%) および10例 (31%) であった (Table 8)。

尿失禁を有する症例は少数であったが、TD24 群とTD12群の改善例は4週後でそれぞれ7例 (64%) および5例 (42%)、消失例は4例 (36%) および3例 (25%) であった (Table 9)。

夜間遺尿を有する症例は TD24 群の3症例であり、

Table 5. 排尿回数の推移(昼)

週	投与群	例数	排尿回数 (平均 ± SE)	差 (平均 ± SE)	T検定	
					(群内)	(群間)
前	TD24	48	11.0 ± 0.6	/ / / /		
	TD12	45	10.1 ± 0.5			
1	TD24	46	9.9 ± 0.6	-1.1 ± 0.3	p<0.01	NS
	TD12	43	9.3 ± 0.5	-0.5 ± 0.2	p<0.05	
2	TD24	43	9.1 ± 0.6	-1.9 ± 0.4	p<0.01	p<0.05
	TD12	41	9.2 ± 0.6	-0.9 ± 0.3	p<0.01	
3	TD24	37	8.4 ± 0.5	-2.5 ± 0.4	p<0.01	p<0.05
	TD12	38	8.7 ± 0.5	-1.3 ± 0.3	p<0.01	
4	TD24	35	7.7 ± 0.4	-2.7 ± 0.4	p<0.01	p<0.05
	TD12	36	8.9 ± 0.6	-1.3 ± 0.3	p<0.01	

群内：前値との比較

Table 6. 排尿回数の推移(夜)

週	投与群	例数	排尿回数 (平均 ± SE)	差 (平均 ± SE)	T検定	
					(群内)	(群間)
前	TD24	48	2.8 ± 0.3	/ / / /		
	TD12	45	3.7 ± 0.3			
1	TD24	46	2.4 ± 0.3	-0.4 ± 0.2	p<0.05	NS
	TD12	43	3.1 ± 0.3	-0.6 ± 0.2	p<0.01	
2	TD24	43	2.1 ± 0.3	-0.7 ± 0.2	p<0.01	NS
	TD12	41	3.0 ± 0.3	-0.6 ± 0.2	p<0.05	
3	TD24	37	2.2 ± 0.3	-0.8 ± 0.2	p<0.01	NS
	TD12	38	2.7 ± 0.3	-0.9 ± 0.2	p<0.01	
4	TD24	35	2.2 ± 0.3	-0.9 ± 0.2	p<0.01	NS
	TD12	36	2.9 ± 0.3	-0.9 ± 0.1	p<0.01	

群内：前値との比較

Table 7. 頻尿(昼)の改善状況

週	投与群	改善例/対象例 (%)	Fisher	消失例/対象例 (%)	Fisher
2	TD24	25/41 (61)	NS	14/41 (34)	NS
	TD12	14/33 (42)		10/33 (30)	
4	TD24	26/35 (74)	P=0.006	19/35 (54)	P=0.078
	TD12	12/30 (40)		9/30 (30)	

Fisher：Fisherの直接確率計算法

Table 8. 頻尿(夜)の改善状況

週	投与群	改善例/対象例 (%)	Fisher	消失例/対象例 (%)	Fisher
2	TD24	21/38 (55)	NS	11/38 (29)	NS
	TD12	14/36 (39)		8/36 (22)	
4	TD24	22/32 (69)	NS	12/32 (38)	NS
	TD12	19/32 (59)		10/32 (31)	

Table 9. 尿失禁の改善状況

週	投与群	改善例/対象例 (%)	Fisher	消失例/対象例 (%)	Fisher
2	TD24	8/13 (62)	NS	5/13 (38)	NS
	TD12	4/12 (33)		2/12 (17)	
4	TD24	7/11 (64)	NS	4/11 (36)	NS
	TD12	5/12 (42)		3/12 (25)	

Table 10. 夜間遺尿の改善状況

週	投与群	改善例/対象例 (%)	消失例/対象例 (%)
2	TD24	3/3 (100)	1/3 (33)
	TD12		
4	TD24	3/3 (100)	2/3 (67)
	TD12		

TD12投与群に夜間遺尿の症例なし

Table 11. 残尿感の改善状況

週	投与群	改善例/対象例 (%)	Fisher	消失例/対象例 (%)	Fisher
2	TD24	16/23 (70)	NS	10/23 (43)	NS
	TD12	11/22 (50)		9/22 (41)	
4	TD24	13/18 (72)	NS	10/18 (56)	NS
	TD12	9/19 (47)		8/19 (42)	

Table 12. 最終全般改善度

投与群	著明改善	改善	不変	悪化	計(例)	改善以上 (%)	Fisherの直接確率計算法	U検定
TD24	8	29	12	1	0	50	74	
TD12	7	16	21	1	0	45	51	

Table 13. 安全度

投与群	全く副作用なし	軽度の副作用あり	中等度の副作用あり	高度の副作用あり	計(例)	副作用発現率 (%)	Fisherの直接確率計算法	U検定
TD24	47	4	4	0	55	15	NS	NS
TD12	41	4	3	0	48	15		

投与後いずれも改善しており、うち2例は症状が消失した (Table 10).

残尿感では、改善例は4週後にそれぞれ13例 (72%) および9例 (47%), 消失例は10例 (56%) および8例 (42%) であった (Table 11).

3. 総合成績

1) 最終全般改善度

TD24 群は TD12群に比し症状が有意に改善しており、改善例はそれぞれ37例 (74%) および23例 (51%) であった (Table 12).

Table 14. 副作用

種 類	件 数	投 与 群		
		TD24	TD12	程 度
				軽 中 高
口 渴	4	TD24	3 <sup>**</sup>	3 <sup>**</sup>
		TD12	1 <sup>**</sup>	
便 秘	4	TD24	1 <sup>**</sup>	1 <sup>**</sup>
		TD12	1 <sup>**</sup>	1 <sup>**</sup>
胃 部 膨 満 感	1	TD24		
		TD12	1	
胃 部 不 快 感	1	TD24	1	
		TD12		
胃 部 痛	1	TD24		
		TD12		1 <sup>**</sup>
下 腹 部 緊 張	1	TD24		
		TD12	1	
下 腹 部 痛	1	TD24		
		TD12		1
胸 や け	3	TD24	2 <sup>**</sup>	2 <sup>**</sup>
		TD12	1	
げ っ ぶ	1	TD24	1 <sup>**</sup>	
		TD12		
手 が ふ る え る	1	TD24		1 <sup>**</sup>
		TD12		
め ま い	1	TD24		
		TD12		1
残 尿 感	1	TD24		1 <sup>**</sup>
		TD12		
排 尿 痛	1	TD24		1 <sup>**</sup>
		TD12		
目 が ぼ ん や り す る	1	TD24		1 <sup>**</sup>
		TD12		
痰 が 出 に く い	1	TD24		1
		TD12		

\*: 同一症例

2) 安全度

副作用および臨床検査成績の結果を総合的に考慮して得られた安全度判定では、副作用のみられた症例がTD24 群では8例 (15%), TD12 群では7例 (15%) で、いずれも軽度~中等度であり、両群間の出現状況に差を認めなかった (Table 13).

自覚的副作用としては口渇、便秘をはじめとする消化器症状が主であり、その他手のふるえ、目の調節障害、めまいなどを認めたが、いずれも投与継続中あるいは中止後速やかに回復した (Table 14).

また、臨床検査を施行した症例のうち、医師が異常変動を指摘した症例はALP と  $\gamma$ -GTP が軽度上昇した TD24 群の1例のみであり、ALP は投与前 11.0 から 14.5 KA に、 $\gamma$ -GTP は 16 から 77 mU/mlへと変動した.

3) 有用度

TD 24 群は TD 12 群に比して有用性で有意に優れ、有用性の認められた症例はそれぞれ37例 (74%) および23例 (51%) であった (Table 15).

4) 効果発現時期

改善例について試験薬投与後、効果が現れるまでの平均日数を算出した結果、TD 24群および TD 12群ともに9日であった。また、いずれの投与群においても、2週後までにほとんどの症例に効果が認められた (Table 16).

5) 層別成績

最終全般改善度判定を性、年齢、診断名、合併症の有無、併用薬剤の有無別に層別した結果、ほとんどの項目においてTD24 群が高い改善率を示した (Table 17). また診断名別にみると、神経性頻尿は TD24 群

Table 15. 有用度

投 与 群	極めて有用	有用	好ましくない	極めて好ましくない	計 (例)	有用以上 (%)	Fisherの直接確率計算法	U検定
TD24	6	31	11	2	50	74	P=0.03	P<0.10
TD12	5	18	22	0	45	51		

Table 16. 効果発現時期

投 与 群	発 現 週				計 (例)	発 現 日 (平均 ± SE)
	~1	~2	~3	~4		
TD24	2	14	1	1	37	9 ± 1
TD12	14	7	1	1	23	9 ± 1

Table 17. 層別成績

項目	投与群	著明改善	改善	不変	悪化	著明悪化	計(例)	Fisherの 最良確率 計算法	U検定		
性	男	TD24	2	12	7	0	0	21 67	NS	NS	
		TD12	3	9	9	0	0	21 57			
	女	TD24	6	7	5	1	0	29 79	P=0.02	P<0.10	
		TD12	4	2	12	1	0	24 46			
年	~49歳	TD24	3	5	4	1	0	13 62	NS	NS	
		TD12	0	2	4	0	0	6 33			
	50~59	TD24	1	3	2	0	0	6 67	NS	NS	
		TD12	4	2	5	0	0	11 55			
	60~69	TD24	1	9	2	0	0	12 83	P=0.04	P<0.05	
		TD12	0	2	5	0	0	7 29			
	70~	TD24	3	12	4	0	0	19 79	NS	NS	
		TD12	3	10	7	1	0	21 62			
	診断名	神経性頻尿	TD24	3	15	4	0	0	22 82	NS	NS
			TD12	3	6	6	1	0	16 56		
		その他	TD24	5	14	8	1	0	28 68	NS	NS
			TD12	4	10	15	0	0	29 48		
併症	なし	TD24	6	20	5	0	0	31 84	P=0.00	P<0.01	
		TD12	1	12	16	0	0	29 45			
	あり	TD24	2	9	7	1	0	19 58	NS	NS	
		TD12	6	4	5	1	0	16 63			
併用薬	なし	TD24	5	13	5	0	0	23 78	P=0.03	P<0.01	
		TD12	1	9	12	1	0	23 43			
	あり	TD24	3	16	7	1	0	27 70	NS	NS	
		TD12	6	7	9	0	0	22 59			

考 察

TD-758 の国内における臨床試験<sup>4)</sup>では, detrusor instability に基づく頻尿, 尿失禁を訴える主に神経因性膀胱患者を対象に実施し, 本剤の 24 mg/日, 1 日 1 回投与が好ましいと指摘している. 今回われわれは, 明らかな神経因性膀胱を除く頻尿, 尿失禁患者, 主として神経性頻尿, 慢性前立腺炎, 慢性膀胱炎などに対する本剤の有用性及び至適用量を検討したが, 頻尿, 尿失禁, 残尿感の各症状の推移を総合的に考慮して行なった全般改善度判定では 24 mg 群で 74%, 12 mg 群で 51% の例に改善がみられ, 明らかに 24 mg 群が優れた成績であった. なお, 神経性頻尿のみに対する効果では 24 mg 群で 82% と高い改善率がみられており, 十分満足すべき成績であった. なお, 同時期に実施された, 主として神経因性膀胱を対象とした二重盲検比較試験結果<sup>5)</sup>では, TD-758 24 mg/日, 12 mg/日およびプラセボの改善率がそれぞれ 70%, 48%, 44% であり, 今回の試験と同様, 24mg/日投与が他に比し有意に優れており, 本剤は原因疾患にかかわらず, 1 日 24 mg が至適用量であると思われる. Klarskov ら<sup>6)</sup> は安定膀胱機能を有しながらも, 頻尿, 尿失禁を有する症例を対象に, 本剤の有効性を二重盲検比較試験で検討し, 本剤が不安定膀胱患者に対すると同様に有効であると述べているが, われわれの結果も同様であった.

試験中発現した副作用は口渇, 便秘, 胸やけをはじめとする消化器症状がほとんどであり, その他手のふるえ, めまい, 目の調節障害, 残尿感, 排尿痛, 痰が出にくいなどが各 1 例にみられたが, そのほとんどが本剤の抗コリン作用あるいはカルシウム拮抗作用に基づくものであり, 程度も軽く臨床的には特に問題となるものではなかった. 副作用のため, 服薬を中止した例が 8 例にみられたが, 中止後各症状は容易に改善または消失した. 臨床検査成績でも特に問題となる異常変動はなかった. これらを総合して行なった安全度判定では「副作用あり」と判定された例が両群とも 15% であり, 神経因性膀胱を対象とした open trial<sup>4)</sup> でみられた 24 mg/日 の副作用発現率 26% に比しかなり低く, また程度も軽かった. なお, 19例は試験後も継続して本剤を投与したが, その間特記すべき副作用, 臨床検査値の変動は認められず, また薬物の依存性, 視聴覚の異常を思わせる訴えもなかった. このように副作用が少ないことから, 有用度が最終全般改善度と一致した結果となり, 本剤 24 mg/日投与は満足すべき有用性があるといえる.

今回対象とした神経性頻尿および刺激膀胱患者に対

で 82% の症例に改善がみられ, その他慢性膀胱炎を始めとする膀胱刺激症状を訴える疾患群においても約 70% の症例に改善がみられた.

4. 長期投与例

4 週間の試験終了後, さらに服用を継続した症例は 19 例 (TD24 群 10 例, TD 12 群 9 例) であり, そのうち 7 例が 6 カ月以上であり, 最も長い例では 11 カ月であった.

19 例中, 1 例は継続投与にもかかわらず, 効果発現が認められず, 2 カ月で投与を中止したが, その他の例では投与継続中, その効果は持続した. なお, 1 例は 4 週間投与では無効であったが, その後効果が発現した. 副作用は本剤投与後 1.5 カ月目に 2 例に認めた. 1 例は口内炎, 他の 1 例は胃部不快感であり, いずれも本剤投与を中止した後, 速やかに消失した. 継続期間中, 臨床検査を施行した症例は 9 例であり, 最長 9 カ月間の検査成績中, 異常変動のみられた症例は総ビリルビンの上昇 1 例 (前 0.4, 4 カ月後 1.4 mg/dl) のみであった.

する薬剤の臨床治験としては、塩酸フラボキサートについての赤坂ら<sup>7)</sup>や新島ら<sup>8)</sup>の二重盲検比較試験、および多数の open trial<sup>9)</sup>がある。赤坂らによれば、塩酸フラボキサートの有効率は80%で、プラセボに比し有意に優れ、副作用は皆無であったと報告しており、新島らは塩酸フラボキサートの有効率が65%で臭化ブチルスコポラミンに比し有意に優れる傾向を示し、副作用は19%で、主に胃腸症状であったと述べている。その他 open trial でも70~80%の有効率がみられており、塩酸フラボキサートは副作用が少ない薬剤であるとの報告が多い。今回の TD-758 の成績は、試験方法、評価方法が若干異なるが、有効性、安全性において遜色のないものであり、本剤は临床上十分に使用できる薬剤であると考えられる。今後、塩酸フラボキサートとの二重盲検比較試験を実施することにより、より客観的に本剤の有用性が示されるであろう。

### ま と め

神経性頻尿および刺激膀胱患者を対象とし、その頻尿、尿失禁、残尿感などの症状に対する TD-758 の臨床効果を、24mg あるいは 12 mg、1日1回、4週間投与を行なって検討した。

1. 解析対象例は95例で、TD-758 24mg/日と12mg/日との間の症例配分および患者の属性に偏りはみられなかった。

2. 昼間の排尿回数は4週間投与により24 mg/日で2.7回、12 mg/日投与で1.3回減少し、2週目より両投与群間に有意差がみられた。夜間排尿回数は両投与群とも約1回減少したが、両者間に有意差はなかった。

3. 頻尿、尿失禁、残尿感の改善率はいずれにおいても24 mg/日が12 mg/日に比し上回っており、特に昼間頻尿では両投与群間で有意差がみられた。

4. 全般改善度判定では、24 mg/日が12 mg/日に比し有意に優れ、改善例はそれぞれ37例(74%)および23例(51%)であった。

5. 安全度判定で「副作用あり」と判定された例は24 mg/日で8例(15%)、12 mg/日で7例(15%)と同様であり、その内容としては口渇、便秘、胸やけなどの消化器症状が主であった。臨床検査成績では特記すべき異常変動はみられなかった。

6. 有用度判定の結果、24 mg/日投与は12 mg/日投与に比し有意に優れ、有用例はそれぞれ37例(74%)および23例(51%)であった。

7. 4週間の試験終了後、継続投与を行なった症例19例(最長11カ月)では、継続期間中に特記すべき副作用、また臨床検査値の異常は認められなかった。

以上の成績から、TD-758 は神経性頻尿や刺激膀胱患者の頻尿、尿失禁、残尿感に有用であり、至適用量は1日24 mg であることが推察された。

### 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. A J Obstetrics Gynecology 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: 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. 投稿中
- 6) Klarskov P, Gerstenberg TC and Hald T: Bladder training and terodiline in females with idiopathic urge incontinence and stable detrusor function. Scand J Urol Nephrol 20: 41~46, 1986
- 7) 赤坂 裕・安藤 弘・池田直昭・今村一男・入来正躬・川井 博・小林陸生・松本英垂・南 武・中田瑛治・中山孝一・小川由英・東福寺英之・内藤耕二・山内昭正・横川正之: 排尿異常に対する Flavoxate hydrochloride の効果. 泌尿紀要 21: 523~556, 1975
- 8) 新島端夫・藤田幸利・高田元敏・近藤捷嘉・片山泰弘・石 正臣・大森弘之・近藤 淳・小野田康雄・難波克一・白神健志・猪木令三: 膀胱刺激症状に対する Flavoxate 錠の臨床的効果について. 泌尿紀要 21: 557~578, 1975
- 9) 庄司清志: 膀胱刺激症状に対する Flavoxate hydrochloride の使用経験. 新薬と臨床 29: 281~285, 1980 など

(1986年10月24日迅速掲載受付)