

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 —

TD-758 研究会 (代表: 小川秋實教授)

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

千葉大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 島崎 淳教授)

島 崎 淳

名古屋大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 三矢英輔教授)

三 矢 英 輔

大阪医科大学泌尿器科学教室 (主任: 宮崎 重教授)

宮 崎 重

近畿大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 栗田 孝教授)

栗 田 孝

CLINICAL EFFECTS OF TERODILINE HYDROCHLORIDE ON URINARY FREQUENCY AND SENSE OF RESIDUAL URINE

—A DOUBLE BLIND CLINICAL TRIAL USING FLAVOXATE
HYDROCHLORIDE AS A CONTROL—

TD-758 Study Group (Chairman: Prof. A. Ogawa)

Akimi OGAWA

*From the Department of Urology, Shinshu University, School of Medicine
(Director: Prof. A. Ogawa)*

Jun SHIMAZAKI

*From the Department of Urology, School of Medicine, Chiba University
(Director: Prof. J. Shimazaki)*

Hideo MITSUYA

*From the Department of Urology, Nagoya University, School of Medicine
(Director: Prof. H. Mitsuya)*

Shigeru MIYAZAKI

*From the Department of Urology, Osaka Medical College
(Director: Prof. S. Miyazaki)*

Takashi KURITA

*From the Department of Urology, Kinki University School of Medicine
(Director: Prof. T. Kurita)*

A double blind clinical trial was performed as a multicenter study to determine the usefulness of terodiline hydrochloride (HCl), an anticholinergic and calcium antagonistic agent, for urinary frequency or sense of residual urine in patients with psychogenic diseases, chronic prostatitis or chronic cystitis. Either 24 mg of terodiline HCl a day or 600 mg of flavoxate HCl a day was given for 4 weeks. One hundred and ninety-nine patients completed the test. The final global improvement rating was 70% in patients given terodiline HCl and 48% in patients given flavoxate HCl. The difference was

statistically significant ($p < 0.01$). Diurnal and nocturnal urinary frequency and urinary incontinence were less in patients given terodiline HCl than in patients given flavoxate HCl ($p < 0.01$). No difference was noted between the two agents in relieving sense of residual urine. Compared with the control period, the average urinary frequency decreased 2.0 times a day in patients given terodiline HCl and 0.7 times in patients given flavoxate HCl. The difference was statistically significant ($p < 0.01$). Adverse effects were observed in 12% of the patients given terodiline HCl and in 16% of the patients given flavoxate HCl. They included thirst, difficult urination, constipation, slight increase of serum GOT, GPT or alkaline phosphatase, and so forth. They disappeared with discontinued use of the agent. The global utility rating was 68% in patients given terodiline HCl and 45% in patients given flavoxate HCl, the difference being significant ($p < 0.01$). These results indicate that terodiline HCl is useful for the treatment of urinary symptoms in patients with psychogenic diseases, chronic prostatitis or chronic cystitis.

Key words: Double blind test, Terodiline, Flavoxate, Psychogenic disease

はじめに

頻尿, 残尿感は各種原因に基づく症状であり, 原因疾患を治療することで改善する。しかし, 原因疾患が明らかでない場合や原因疾患を根治できない場合も多く, その際是对症的薬物療法の意義が大きい。

塩酸テロジリンはスウェーデンで開発された新しい頻尿, 尿失禁治療薬であり, 薬理作用として抗コリン作用, カルシウム拮抗作用を併せ持ち, その両作用により膀胱排尿筋の経壁電気刺激による収縮を抑制することが知られている¹⁾。臨床的には Peters ら²⁾の不安定膀胱患者を対象とした試験で, 排尿回数や尿失禁回数の有意な減少と膀胱容量の有意な増加を認め, 一方, Klarskov ら³⁾の正常膀胱機能を有する患者を対象とした試験でも同様な効果を認めたことから, 塩酸テロジリンが頻尿, 尿失禁に対し幅広く使用し得る薬であることが示唆された。

われわれは, 主として神経因性膀胱を対象とした一般臨床試験および二重盲検比較試験で塩酸テロジリンの有用性を確認し, 至適用量は 24 mg/日, 1日1回投与であることを明らかにした^{4,5)}。さらに, 神経性頻尿に対しても一般臨床試験の結果, 塩酸テロジリン 24 mg/日の有用性が示唆された⁶⁾。

これらの成績をもとに, 神経性頻尿および慢性前立腺炎, 慢性膀胱炎などに基づく頻尿, 残尿感患者に対する塩酸テロジリンの有用性を客観的に評価するため, Table 1 に示す研究施設により二重盲検比較試験を行ったので報告する。なお, 比較対照薬としては同領域で唯一客観的に有用性が確認されており, 臨床的にも広く使用されている塩酸フラボキサートを選定した。

試験方法

1. 対象

神経性頻尿, 慢性前立腺炎, 慢性膀胱炎などで, 頻尿あるいは残尿感を主訴とする患者を対象とした。ただし, 明らかな神経因性膀胱に基づくものは除外した。患者の年齢は16歳以上とし, 入院・外来, 性別は問わなかったが, 下記項目に該当するものは対象外とした。

- 1) 幽門・十二指腸または腸管が閉塞している患者
- 2) 高度の下部尿路閉塞性疾患患者
- 3) 緑内障患者
- 4) 心・肝・腎に重篤な疾患のみられる患者
- 5) 妊婦または妊娠している可能性のある患者ならびに授乳中の患者
- 6) その他, 薬効評価に支障をきたすと思われる患者

また, 試験開始にあたっては, 患者に試験内容を説明し, 同意を得た。

2. 試験薬

試験薬は1錠中に塩酸テロジリン 24 mg を含有する錠剤およびそのプラセボ錠と, 塩酸フラボキサート 200 mg を含有する錠剤およびそのプラセボ錠で, これらの薬剤の識別不能性はコントローラー(東京大学医学部保健管理学 田中恒男氏)が保証し, 含有量をはじめとする製剤規格などについては, 第三者機関(星薬科大学薬剤学教室教授永井恒司氏)がその適合性を確認した。

試験薬の割り付けはコントローラーが6症例分を1組として無作為に行い, key code はコントローラーが試験終了時まで保管した。

3. 投与方法

試験期間は5週間とし, 最初の1週間は対照観察期間, その後の4週間は試験薬投与期間とした。

対照観察期間にはシングルブラインドにより試験薬と外観の異なったプラセボカプセルを1回1カプセル, 1日3回, 毎食後に経口投与し, 試験薬投与期間では

Table 1. 研究施設

大 学 名	研 究 者 名
北海道大学	小柳 知彦
札幌医科大学	熊本 悦明
旭川医科大学	八竹 直
秋田大学	稲垣 尚人
東北大学	土田 正義
福島県立医科大学	折笠 精一
群馬大学	浪間 孝重
埼玉医科大学	白岩 康夫
千葉大学	山中 英寿
帝京大学	岡田 耕市
東京大学	岡田 島崎 淳*
東京大学分院	豊嶋 穆
順天堂大学	新島 端夫
慶應義塾大学	河辺 香月
東京慈恵会医科大学	北川 龍一
杏林大学	北川 龍一
聖マリアンナ医科大学	町田 寛
横浜市立大学	町田 豊平
東海大学	千野 一郎
新潟大学	長田 尚夫
信州大学	榎坂 正彦
富山医科薬科大学	窪田 吉信
金沢大学	平賀 聖悟
浜松医科大学	佐藤 昭太郎
名古屋大学	小川 秋實*
名古屋市立大学	片山 喬
京都大学	久住 治男
大阪医科大学	阿曾 佳郎
大阪市立大学	三矢 英輔*
近畿大学	大田 黒和生
兵庫医科大学	吉田 修
徳島大学	宮崎 重*
愛媛大学	前川 正信*
岡山大学	栗田 孝*
川崎医科大学	生駒 文彦
広島大学	黒川 一男
鳥取大学	平石 攻治
九州大学	竹内 正文
大分医科大学	大西 洋行
熊本大学	大森 弘之
	田中 啓幹
	仁平 寛巳
	後藤 寛巳 甫
	熊澤 浄一
	緒方 二 郎
	池上 奎一
	山本 敏廣
	坂下 茂夫
	大村 清隆
	徳中 狂平
	山内 薫理
	西沢 健一
	今林 健一
	山口 脩
	今井 強一
	坂本 修一*
	安田 耕作**
	岸 洋一
	杉山 義樹
	美川 正道
	小寺 重行
	木村 光隆
	黒田 俊
	北島 直登
	高木 隆治
	米山 威久**
	寺田 為義*
	長野 賢一
	田島 惇
	近藤 厚生**
	上田 公介
	岡田 謙一郎
	北川 慶幸**
	田中 寛
	金子 茂男**
	島 博基
	香川 征
	松本 充司
	岡本 正紀
	大橋 輝久
	曾根 淳史
	米田 健二
	宮川 征男
	北田 真一郎
	河野 信一
	山崎 浩藏
	山崎 仁
	南谷 正水
	宮田 昌伸
	西村 洋介
	深谷 保男
	清水 嘉門
	荒木 重人
	岩田 真二
	木下 裕三
	井川 靖彦
	中野 優
	伏見 登
	西村 一男
	池内 博和
	朴 英哲**
	辻本 幸夫
	滝川 浩
	森田 勝
	大橋 洋三
	藤原 英祐
	武井 実根雄
	寺田 勝彦
	大森 皓一

*: 世話人

** : 幹 事

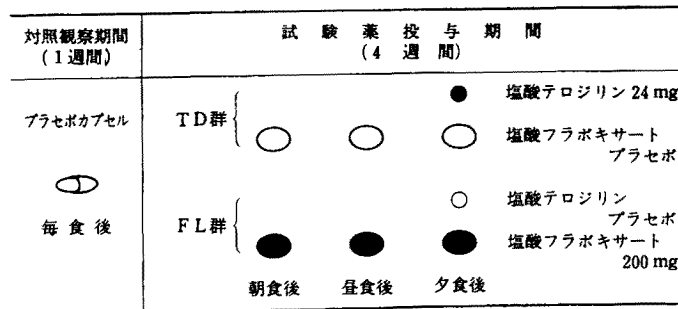


Fig. 1. 投与スケジュール

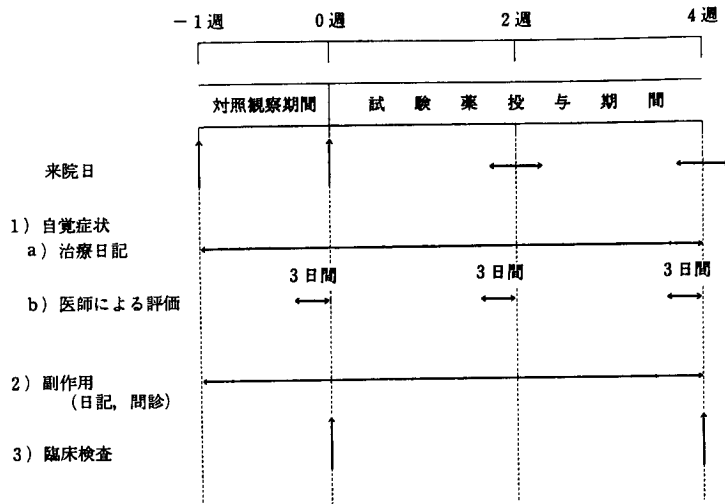


Fig. 2. 観察スケジュール

氏名: _____ Na

日付	月	日	月	日	月	日	月	日	月	日	月	日						
診察日に“○”をつけて下さい。																		
泌尿器科でもらった薬をのんだら“○”をつけて下さい。	朝	昼	夜	朝	昼	夜	朝	昼	夜	朝	昼	夜	朝	昼	夜	朝	昼	夜
白い小さな錠剤	/	/		/	/		/	/		/	/		/	/		/	/	
大きな錠剤																		
その他の薬を飲んだら“○”をつけて下さい。																		
トイレに行った回数を書いて下さい。	起きている時	回	回	回	回	回	回	回	回	回	回	回						
	夜寝ている時	回	回	回	回	回	回	回	回	回	回	回						
トイレの回数が多くてつらいですか?	起きている時は?	1. つかない 2. 少しつかい 3. つらい 4. とてもつかい	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.						
	夜寝ている時は?	1. つかない 2. 少しつかい 3. つらい 4. とてもつかい	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.						
尿が残っている感じはどうか?	1. ない 2. 少しある 3. つよい 4. きわめてつよい	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.						
尿をもらして日常生活で困りますか?	1. ほとんどない 2. ややある 3. かなりある 4. とてもある	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.						
おねしょをしたら“○”をつけて下さい。																		
変わったことがあれば何でも書いて下さい。																		

Fig. 3. 治療日記

Fig. 1 のごとく、塩酸テロジリン投与群（以下 TD 群）には塩酸テロジリン 24 mg 錠と塩酸フラボキサートのプラセボ錠、塩酸フラボキサート投与群（以下 FL 群）には塩酸テロジリンのプラセボ錠と塩酸フラボキサート 200 mg 錠を投与した。

4. 併用薬

抗コリン薬、抗抑うつ薬や精神安定薬などは併用禁止とした。その他、膀胱機能に影響を与える可能性のある薬（カルシウム拮抗薬、交感神経 α-遮断薬、前立腺肥大症治療薬、抗菌薬および抗生物質）は対照観

Table 2. 自覚症状の程度基準

症状	程度	状態	参考 (1日の状態)
頻尿	-	つらくない	昼間2時間に1回以下, 夜間1回以下 昼間1時間に1回程度, 夜間2回 昼間30分に1回ということもある, 夜間3回 昼間30分に1回以上, 夜間4回以上
	±	少しつらい	
	+	非常につらい	
残尿感	-	なし	----- ----- -----
	±	少しある	
	+	極めて強い	
尿失禁	-	なし	----- ----- -----
	±	日常生活にやや支障あり	
	+	日常生活に支障あり	
	+	日常生活にかなり支障あり	おむつをあてるほどでもない, 夜間遺尿週1回以下 おむつをかえる必要がある, 夜間遺尿2~3日に1回 おむつをあてていても下着までぬれる, 夜間遺尿毎日のようにある

Table 3. 症例構成

項目	TD	FL	計
回収例	115	110	225
完成例	88	78	166
途中脱落例	14	19	33
除外例	10	9	19
完全脱落例	3	4	7

Table 4. 除外例の内訳

理由	TD	FL	計
投与前の症状に頻尿 あるいは残尿感がない		2	2
対照観察期間中に症状消失	1	2	3
小さな錠剤と大きな錠剤を 区別せずに服用	1		1
(併用禁止薬使用) 精神安定薬を使用	5	2	7
抗コリン薬を使用	1	1	2
(併用薬使用規定違反) 試験開始時より抗生物質 または抗菌薬を使用	2	1	3
試験開始時より排尿障害 治療薬を使用		1	1

※: 1例, 試験薬服用せず

察期間前から継続投与している場合は用量の増減を行わず継続投与することとし, 試験中は新たに投与しないこととした。

5. 観察項目及び評価方法

1) 観察項目

Fig. 2 のスケジュールに従って観察した。

i) 自覚症状: Fig. 3 に示す治療日記を患者に手渡し, 排尿回数(昼間, 夜間就眠中), 残尿感, 尿失禁(夜間遺尿を含む)について記録させた。また, 日記をもとに患者に問診し, 対照観察期間終了時, 試験薬投与2週後, 4週後の来院日前3日間の平均的な状態を, Table 2 に示した基準を参考にして-~+の4段階で記録した(投与2, 4週後の来院日のずれは3日以内は認めた)。

ii) 副作用: 治療日記および受診時の問診により, 副作用の有無を確認し, 症状が出現した場合は種類, 程度, 発現時期および試験薬との関連性について記録した。

iii) 臨床検査: 試験薬投与前後で血液一般検査, 血清生化学検査, 尿一般検査を実施することとした。

2) 評価方法

i) 患者の印象: 対照観察期間と比較した投与終了時の状態を4段階で確認した。

1. 大変良くなった
2. 良くなった

3. 変わらない
4. 悪くなった

ii) 最終全般改善度: 対照観察期間と比較した投与終了時の状態について, 総合的に考慮して5段階で判定した。途中脱落例は脱落時点での状態から判定した。

1. 著明改善
2. 中等度改善
3. 軽度改善
4. 不変
5. 悪化

iii) 概括安全度: 副作用, 臨床検査の成績を考慮して4段階で判定した。

1. 全く副作用なし
2. 軽度の副作用あり
3. 中等度の副作用あり
4. 高度の副作用あり

iv) 全般有用度: 概括安全度の判定を含め, 全判定項目を総合的に考慮して5段階で判定した。

1. 極めて有用
2. 有用
3. やや有用
4. 有用とは思われない
5. 好ましくない

v) 会議判定: 主治医による判定以外に最終全般改善度, 概括安全度, 全般有用度については, 幹事およびコントローラーの合同会議による判定を行った。

vi) 効果発現時期: 問診あるいは日記の記載内容を

Table 5. 途中脱落例の内訳

項目	理由	会議判定 (最終全般改善度の採否)
副作用	T D (2例) ・排尿困難のため15日目に中止 ・口渴のため15日目に中止	採 採
	F L (5例) ・頭痛のため4日目に中止 ・下痢のため12日目に中止 ・腹痛のため14日目に中止 ・左顎関節痛のため7日目に中止 ・かゆみのため7日目に中止	否 否 否 否 否
症状悪化	T D (1例) ・昼間頻尿, 夜間頻尿が悪化したため8日目に中止	採
	F L (4例) ・残尿感, 尿失禁が出現したため10日目に中止 ・残尿感, 排尿困難が悪化したため7日目に中止 ・頻尿, 尿失禁が悪化したため15日目に中止 ・頻尿が悪化したため5日目に中止	採 採 採 採
症状改善	T D (1例) ・症状改善し試験薬投与の必要がなくなったため15日目に中止	採
他疾患併発	T D (2例) ・夜間不眠が続いたため19日目に中止 ・吐気のため4日目に中止	採 否
	F L (2例) ・肺炎, 気管支拡張症を併発したため3日目に中止 ・口渴, 食欲低下のため6日目に中止	否 否
薬剤併用法違反	T D (3例) ・11日目より症状悪化のため抗菌薬を併用 ・17日目より抗菌薬を併用 ・15日目より精神安定薬を併用	採 採 採
	F L (1例) ・15日目より抗生物質を併用	採
他剤を処方	T D (1例) ・15日目より試験薬にかわり他剤投与	採
来院せず	T D (4例) 7日目以降来院せず, 連絡とれず, 服薬, 症状の経過は不明	否
	8日目以降来院せず, 連絡とれず, 服薬, 症状の経過は不明	否
	15日目以降来院せず, 連絡とれず, 服薬, 症状の経過は不明	採
	15日目以降多忙のため来院せず	採
	F L (7例) 15日目以降連絡するも来院せず	採
	15日以上の都合(海外出張)のため10日目に中止	否
	15日目以降来院せず, 連絡とれず, 服薬, 症状の経過は不明	採
15日目以降来院せず, 連絡とれず, 服薬, 症状の経過は不明	採	
15日目以降多忙のため来院せず	採	
15日目以降来院せず, 連絡とれず, 服薬, 症状の経過は不明	採	
15日目以降来院せず, 効果なく他院受診	採	

Table 6. 会議判定基準

		最終全般改善度				
		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化
概括安全度	全く副作用なし	極めて有用	有用	やや有用	有用とは思われない	有用とは思われない
	軽度の副作用あり	有用	有用	有用とは思われない	有用とは思われない	好ましくない
	中等度の副作用あり	やや有用	有用とは思われない	有用とは思われない	好ましくない	好ましくない
	高度の副作用あり	好ましくない	好ましくない	好ましくない	好ましくない	好ましくない
		全般有用度				

参考に, 試験薬の効果発現時期を確認した。

vii) 自覚症状段階改善度: 試験薬投与前の自覚症状の程度が“±~++”の症例について試験薬投与期間中の変動を下記の基準により分類し, 段階改善度とした。

3段階改善: (-3); ++→-
 2段階改善: (-2); ++→±, +→-
 1段階改善: (-1); ++→+, +→±, ±→-
 不変: (0); ++→++, +→+, ±→±
 1段階悪化: (+1); ±→+, +→++

2段階悪化:(+2); ±→+

viii) 自覚症状消失: 試験薬投与前の自覚症状の程度が“±~+”の症例について, 試験薬投与期間中の自覚症状の程度が“-”になった症例を消失とした。

6. 問題症例の取り扱い

試験中止例, 規約違反例, 副作用発現例など何らかの問題点がある症例については, key code の開封前に幹事およびコントローラーの合同会議によりその採否ならびに取り扱いを決定した。

7. 解析方法

集計ならびに検定法については, 開封前に幹事およびコントローラーとの合同会議により決定した。

検定方法は Mann-Whitney のU検定, t検定, χ^2 検定, Fisher の直接確率計算法を使用した。検定結果は危険率5%以下を有意とした (**: $p < 0.01$, *: $p < 0.05$, NS: 有意差なし)。また試験薬間の優劣の表示は結果として好ましい方に不等号の向きを開いて示した。

試験結果

1. 症例構成

試験の対象となった症例は, Table 3 に示すとおりTD 群115例, FL 群110例の計225例であった。これらの症例のうち開封前にコントローラーを含めた幹事会で検討した結果, 除外の19例と初回投与後来院なく状況の全く確認できなかった完全脱落の7例の計26例については有効性の集計から除外し, 途中脱落例を含めた199例を解析対象とした。

除外理由を Table 4 に示す。19例のうち「併用禁止薬使用」が9例と最も多く, 次いで「併用薬使用規定違反」が4例であった。また, 頻尿あるいは残尿感の訴えのなかった例や, 対照観察期間中に症状が消失した例は薬効評価に支障ありとして解析から除外した。ただし, 除外19例中試験薬を服用していた18例は, 概括安全度判定についてのみ解析に加えた。なお, 完全脱落例についてはすべての解析から除いた。

途中脱落33例についてその理由を Table 5 に示す。これらはいずれも脱落時点までの成績および主治医の判定を採用し全ての解析項目に組み入れた。

会議判定は Table 6 の基準を参考にした。なお, TD 群の3例, FL 群の8例は, 症状悪化あるいは治療以外の理由で試験薬投与2週未満で途中脱落したため, 改善度を判定するには不十分と判断し, 最終全般改善度判定の解析対象から除外した。

2. 患者の背景

解析の対象となった TD 群102例, FL 群97例の計

Table 7. 患者背景

項 目	症 例		数		
	TD	FL		計	
性	男	44	55	99	
	女	58	42	100	
年 齢 (歳)	50 ~ 59	23	34	57	
	60 ~ 69	22	14	36	
	70 ~	25	24	49	
		32	25	57	
入院・外来	入 外	5	5	10	
	院 来	97	92	189	
診断名	神経性頻尿	62	55	117	
	慢性前立腺炎	11	22	33	
	慢性膀胱炎	21	15	36	
	その他*	8	5	13	
主 訴	昼間頻尿	なし	25	24	49
		あり	77	73	150
	夜間頻尿	なし	38	44	82
		あり	64	53	117
	残尿感	なし	75	63	138
		あり	27	34	61
尿失禁 (夜間遺尿を伴う)	なし	83	80	163	
	あり	19	17	36	
その他	なし	96	90	186	
	あり	6	7	13	
合併症	な	71	69	140	
	あ	31	28	59	
併用薬	な	61	56	117	
	あ	41	41	82	
投 与 前	昼間頻尿	-	16	16	32
		±	57	52	109
		+	25	26	51
		+	4	3	7
自 覚 症 状 の 程 度	夜間頻尿	-	25	23	48
		±	25	33	58
		+	28	25	53
		+	24	16	40
併用薬	残尿感	-	41	28	69
		±	46	57	103
		+	13	11	24
		+	2	1	3
併用薬	尿失禁	-	78	74	152
		±	17	18	35
		+	5	3	8
		+	2	2	4
排尿回数 (平均±SE)	昼間 (例数)	9.7±0.3 (83)	9.9±0.4 (85)	—	
	夜間 (例数)	3.1±0.3 (83)	2.7±0.2 (85)	—	
	1 日 (例数)	12.8±0.4 (83)	12.6±0.4 (85)	—	

*: 前立腺肥大症, 膀胱頸部硬化症など 検定結果: NS

199例の患者背景を Table 7 に示す。性別, 年齢, 入院・外来, 診断名, 主訴, 合併症, 併用薬, 投与前の自覚症状の分布, 排尿回数などについて両群間に有意な偏りはみられなかった。合併症では糖尿病, 高血圧症などの成人病が主であり, 併用薬で多いものは抗菌薬, 抗生物質, 降圧薬などであった。

Table 8. 患者の印象

症	例				数	良くなった以上 (%)	U 検 定	Fisherの直接確率計算法
	大良くなった	良くなった	変わらな	悪くなった				
T D	11	52	35	4	102	62	NS	NS
F L	9	39	41	8	97	49		

Table 9. 最終全般改善度

症	例					数	改善率 (%)		U 検 定	Fisherの直接確率計算法	
	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化		中等度改善以上	軽度改善以上		中等度改善以上	軽度改善以上
T D	9	32	30	27	4	102	40	70	TD>FL **	TD>FL **	TD>FL **
F L	5	17	25	44	6	97	23	48			

Table 10. 概括安全度

症	例				数	副作用発現率 (%)	U 検 定	Fisherの直接確率計算法
	全副く作用なし	軽副作用あり	中副作用あり	高副作用あり				
T D	99	11	2	0	112	12	NS	NS
F L	88	11	6	0	105	16		

Table 11. 全般有用度

症	例					数	有用率 (%)		U 検 定	Fisherの直接確率計算法	
	極めて有用	有用	やや有用	有用と思われない	好ましくない		有用以上	やや有用以上		有用以上	やや有用以上
T D	9	32	28	31	2	102	40	68	TD>FL **	TD>FL *	TD>FL **
F L	5	18	21	47	6	97	24	45			

診断名では、両群とも約60%の症例が神経性頻尿であり、残りは慢性前立腺炎、慢性膀胱炎、その他(前立腺肥大症、膀胱頸部硬化症など)であった。

3. 成績

1) 患者の印象

投与終了時の患者の印象に基づいた症例数を Table 8 に示す。「良くなった」以上の症例比率は TD 群で62%、FL 群で49%であったが、推計学的有意差は認められなかった ($0.05 < p < 0.10$)。

2) 最終全般改善度

Table 12. 最終全般改善度 (会議判定)

	症 例 数					改善率 (%)		U 検 定	Fisherの直接確率計算法	
	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	中等度改善以上
TD	9	32	29	25	4	99	41	71	TD>FL **	TD>FL . * TD>FL . *
FL	5	17	24	37	6	89	25	52		

Table 13. 概括安全度 (会議判定)

	症 例 数				計	副作用発現率 (%)	U 検 定	Fisherの直接確率計算法
	全副く作用なし	軽副度作用あり	中副等度作用あり	高副度作用あり				
TD	99	11	2	0	112	12	NS	NS
FL	88	11	6	0	105	16		

Table 14. 全般有用度 (会議判定)

	症 例 数					有用率 (%)		U 検 定	Fisherの直接確率計算法	
	極めて有用	有用	やや有用	有用と思はれない	好ましくない	計	有用以上		やや有用以上	有用以上
TD	8	33	25	35	1	102	40	65	TD>FL **	TD>FL *** TD>FL ***
FL	5	17	22	48	5	97	23	45		

Table 15. 効果発現時期

	症 例 数				効果なし	計	発 現 日 (平均±SE)
	発 現 週						
	~1	~2	~3	~4			
TD	27	35	7	2	31	102	10±1
FL	13	28	6	0	50	97	11±1

Table 9 に示すように, 「中等度改善」以上の症例比率は TD 群で40%, FL 群で23%, 「軽度改善」以上の症例比率は TD 群で70%, FL 群で48%であり, TD 群は FL 群に比して有意に優れていた (p<0.01).

3) 概括安全度

Table 10 に示すように, 副作用の認められた症例比率は TD 群で12%, FL 群で16%で, 両群間に有意差は認められなかった.

4) 全般有用度

Table 16. 症状段階改善度

項 目	評 価 時 期	症 例 数	改 善 ← 不 変 → 悪 化						脱 落	計	改 善 率 (%)	U 検 定	Fisherの 直接確率 計算法
			-3	-2	-1	0	1	2					
			TD		FL		TD						
昼 間 頻 尿	2 週	TD	1	5	33	43	0	0	4	86	48	TD>FL:*	TD>FL:*
		FL	0	2	20	48	2	0	9	81	31		
尿 感	4 週	TD	0	8	38	25	1	0	14	86	64	TD>FL:*	TD>FL:*
		FL	0	6	19	33	2	0	21	81	42		
尿 禁	終了時	TD	1	8	43	32	1	1	0	86	60	TD>FL:**	TD>FL:**
		FL	0	6	21	49	5	0	0	81	33		
夜 間 頻 尿	2 週	TD	1	4	23	43	2	0	4	77	38	NS	NS
		FL	0	3	14	47	3	1	6	74	25		
尿 感	4 週	TD	1	13	20	31	0	0	12	77	52	TD>FL:*	NS
		FL	1	2	22	32	3	0	14	74	42		
尿 禁	終了時	TD	1	13	25	38	0	0	0	77	51	TD>FL:**	NS
		FL	1	2	23	44	3	1	0	74	35		
残 尿 感	2 週	TD	0	1	14	40	3	0	3	61	26	NS	NS
		FL	0	0	13	48	1	0	7	69	21		
尿 禁	4 週	TD	0	3	18	30	1	0	9	61	40	NS	NS
		FL	0	0	20	30	1	1	17	69	38		
尿 感	終了時	TD	0	3	19	38	1	0	0	61	36	NS	NS
		FL	0	0	23	42	3	1	0	69	33		
失 禁	2 週	TD	0	1	11	12	0	0	0	24	50	NS	NS
		FL	0	0	6	14	1	0	2	23	29		
尿 禁	4 週	TD	0	1	13	7	0	0	3	24	67	TD>FL:*	TD>FL:*
		FL	0	0	5	12	0	0	6	23	29		
尿 禁	終了時	TD	0	1	14	9	0	0	0	24	63	TD>FL:**	TD>FL:*
		FL	0	0	6	16	1	0	0	23	26		

Table 11 に示すように、「有用」以上の症例比率は TD 群40%，FL 群24%，「やや有用」以上の症例比率は TD 群で68%，FL 群で45%であり，TD 群は FL 群に比して有意に優れていた ($p<0.01$)。

5) 会議判定

会議判定による最終全般改善度，概括安全度，全般有用度について，それぞれ Table 12, 13, 14に示す。その結果は，主治医による判定結果とほぼ同様であった。

6) 効果発現時期

Table 15 に示すように，両群とも効果の認められた症例の90%近くは2週以内にみられ，効果発現例の平均日数は TD 群10日，FL 群11日であった。

7) 自覚症状段階改善度

各症状別に段階改善度からみた症例数を Table 16 に示す。昼間頻尿については，投与2週ですでに TD 群が FL 群に比して有意に改善症例が多く ($p<0.05$) 投与終了時の改善症例の比率は TD 群で60%，FL

群で33%であり，TD 群が FL 群に比して有意に優れていた ($p<0.01$)。

夜間頻尿と尿失禁については，投与4週で TD 群が FL 群に比して有意に改善症例数が多く ($p<0.05$)，投与終了時の改善症例の比率は TD 群でそれぞれ51%と63%，FL 群でそれぞれ35%と26%であり，TD 群が FL 群に比して有意に優れていた ($p<0.01$)。残尿感については，投与終了時の改善症例の比率が TD 群で36%，FL 群で33%であり，両群間に有意差は認められなかった。

8) 自覚症状消失率

症状の消失の有無による症例数を Table 17 に示す。昼間頻尿については，投与2週で TD 群が FL 群に比して症状が消失した症例が有意に多く ($p<0.01$)，投与終了時には TD 群で49%，FL 群で22%の症例で症状が消失し，TD 群は FL 群に比して有意に優れていた ($p<0.01$)。

夜間頻尿，残尿感，尿失禁については，投与終了時

Table 17. 症状消失率

項 目	評 価 時 期	症 例 数	症 例 数				消 失 率 (%)	Fisherの直接確率計算法
			消 失	消 失 せ ず	脱 落	計		
昼 間 頻 尿	2 週	T D	28	54	4	86	34	TD>R:**
		F L	10	62	9	81	14	
尿 頻	4 週	T D	38	34	14	86	53	TD>FL:*
		F L	18	42	21	81	30	
尿 頻	終 了 時	T D	42	44	0	86	49	TD>R:**
		F L	18	63	0	81	22	
夜 間 頻 尿	2 週	T D	8	65	4	77	11	N S
		F L	6	62	6	74	9	
尿 頻	4 週	T D	17	48	12	77	26	N S
		F L	15	45	14	74	25	
尿 頻	終 了 時	T D	19	58	0	77	25	N S
		F L	15	59	0	74	20	
残 尿 感	2 週	T D	10	48	3	61	17	N S
		F L	10	52	7	69	16	
尿 頻	4 週	T D	18	34	9	61	35	N S
		F L	17	35	17	69	33	
尿 頻	終 了 時	T D	18	43	0	61	30	N S
		F L	17	52	0	69	25	
失 禁	2 週	T D	8	16	0	24	33	N S
		F L	5	16	2	23	24	
尿 頻	4 週	T D	10	11	3	24	48	N S
		F L	5	12	6	23	29	
尿 頻	終 了 時	T D	11	13	0	24	46	N S
		F L	5	18	0	23	22	

に症状が消失した症例の比率は、TD 群でそれぞれ 25%、30%、46%、FL 群でそれぞれ20%、25%、22%であり、両群間に有意差は認められなかった。

9) 排尿回数の変化

1日の平均排尿回数を各週の最後の3日間から算出し、試験薬投与前の排尿回数と比較した変動を Fig. 4に示す。TD 群および FL 群は経時的に排尿回数の有意な減少がみられ、両群間の比較では2週以降TD 群が FL 群に比して有意により大きな減少を示した (p<0.05)。投与終了時には TD 群で平均2.0回の減少、FL 群で平均0.7回の減少がみられ、減少回数は TD 群が FL 群に比し有意に大きかった (p<0.01)。

10) 層別成績

最終全般改善度を性、年齢、入院・外来、診断名、合併症、併用薬などについて層別した結果を Table 18 に示す。性別では男性、年齢では60歳代、診断名では神経性頻尿、および合併症の有無では合併症を有するものに有意差が認められ、いずれも TD 群がFL

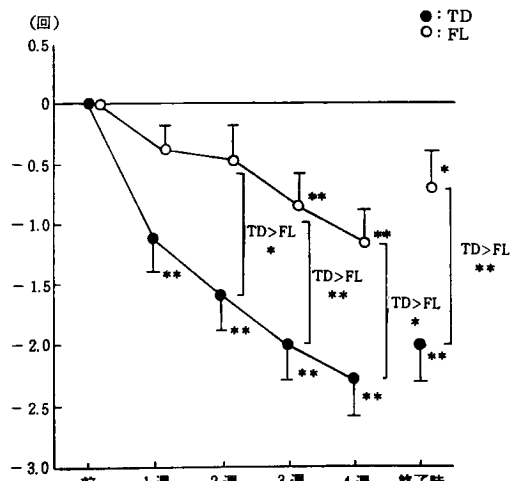


Fig. 4. 1日排尿回数の変動 (平均±SE)

群に比して優れていた。

11) 副作用

試験薬の服用の確認された217例について副作用の

Table 18. 層別成績 (主治医判定の最終全般改善度)

項目		症 例 数					計	改善率 (%)		U 検 定	Fisherの直接確率計算法		
		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化		中等度改善以上	軽度改善以上		中等度改善以上	軽度改善以上	
性	男	TD	4	10	13	15	2	44	32	61	TD>FL:*	NS	NS
	FL	1	8	16	25	5	55	16	45				
女	TD	5	22	17	12	2	58	47	76	NS	NS	TD>FL:*	
	FL	4	9	9	19	1	42	31	52				
年	~49	TD	0	9	8	4	2	23	39	74	NS	NS	TD>FL:*
	FL	2	7	6	17	2	34	26	44				
50~59	TD	5	4	8	5	0	22	41	77	NS	NS	NS	
	FL	0	3	5	5	1	14	21	57				
60~69	TD	3	10	6	6	0	25	52	76	TD>FL:*	TD>FL:*	TD>FL:*	
	FL	1	4	6	12	1	24	21	46				
(歳) 70~	TD	1	9	8	12	2	32	31	56	NS	NS	NS	
	FL	2	3	8	10	2	25	20	52				
入院	TD	0	2	1	2	0	5	40	60	NS	NS	NS	
	FL	0	1	2	2	0	5	20	60				
外来	TD	9	30	29	25	4	97	40	70	TD>FL:**	TD>FL:*	TD>FL:**	
	FL	5	16	23	42	6	92	23	48				
診断名	神経性頻尿	TD	4	22	25	9	2	62	42	82	TD>FL:**	TD>FL:*	TD>FL:**
	FL	2	9	15	25	4	55	20	47				
その他*	TD	5	10	5	18	2	40	38	50	NS	NS	NS	
	FL	3	8	10	19	2	42	26	50				
合併症	なし	TD	6	19	23	20	3	71	35	68	NS	NS	NS
	FL	5	12	18	31	3	69	25	51				
併用薬	あり	TD	3	13	7	7	1	31	52	74	TD>FL:**	TD>FL:*	TD>FL:*
	FL	0	5	7	13	3	28	18	43				
併用薬	なし	TD	4	21	19	15	2	61	41	72	TD>FL:*	NS	NS
	FL	3	11	17	22	3	56	25	55				
併用薬	あり	TD	5	11	11	12	2	41	39	66	TD>FL:*	NS	TD>FL:*
	FL	2	6	8	22	3	41	20	39				

*: 慢性前立腺炎, 慢性膀胱炎など

調査結果を Table 19 に示す。

出現例数は TD 群で 13 例 (12%), FL 群で 17 例 (16%) であった。なお、これらのうち、副作用により投薬を中止した例は Table 5 に示すように排尿困難、口渇 (TD 群)、頭痛、下痢、腹痛、左顎関節痛、かゆみ (FL 群) の計 7 例でいずれも投与中止によりその症状は軽減あるいは消失した。

12) 臨床検査

異常変動のみられた項目と試験薬との関連性を Table 20 に、また「関連あり」、「疑わしい」と判定された症例の検査値を Table 21 に示すが、いずれも重篤なものではなく、投与終了後の検査では軽快あ

Table 19. 副作用

	TD (112例)	FL (105例)
出現例数 (%)	13 (12)	17 (16)
口 渇	6	1
排 尿 困 難	2	
便 秘	2	
胃 部 不 快 感	1*	1
口 内 炎	1*	1
肝 機 能 異 常	1	3
そ の 他*	2	13

*: 同一症例
 *TD: むかつき^②, めまい^② 各 1 件
 FL: 下痢, 吐気^③, ふらつき^③, 浮腫, 頭痛, 腹痛, 不整脈, 心窩部不快感, 背部疼痛^④, 発疹^④, 高血圧, かゆみ, 左顎関節痛 各 1 件

Table 20. 臨床検査成績

項目		例数	異常変動を示した例数	因果関係を疑われた例数
赤血球数	TD	73	0	0
	FL	68	1	0
ヘモグロビン	TD	73	0	0
	FL	68	0	0
ヘマトクリット	TD	74	0	0
	FL	68	0	0
血小板数	TD	72	0	0
	FL	67	0	0
白血球数	TD	74	0	0
	FL	68	0	0
GOT	TD	79	3	1
	FL	71	5	3
GPT	TD	79	3	1
	FL	71	4	3
ALP	TD	78	1	1
	FL	70	0	0
γ-GTP	TD	68	0	0
	FL	60	0	0
総ビリルビン	TD	71	0	0
	FL	65	0	0
総蛋白	TD	77	0	0
	FL	69	0	0
アルブミン	TD	70	0	0
	FL	64	1	0
A/G比	TD	70	0	0
	FL	65	0	0
BUN	TD	79	0	0
	FL	71	0	0
クレアチニン	TD	79	0	0
	FL	70	0	0
尿蛋白	TD	83	0	0
	FL	77	0	0
尿糖	TD	80	0	0
	FL	73	0	0
尿pH	TD	72	0	0
	FL	69	0	0
ウロビリノーゲン	TD	45	0	0
	FL	44	0	0
尿沈渣	TD	81	0	0
	FL	75	0	0

るいは正常に復した。

考 察

本試験における対象患者は225例で、うち26例は解析より除外し、残り199例を解析対象例としたが、症例の構成、背景を含め、両群間の症例配分に問題と思われる偏りは認められず、今回の試験は概ね適切に行われたものと考えられる。

対照薬として選択した塩酸フラボキサートは、神経

Table 21. 臨床検査異常値

項目	検	査	値
TD (1例)	GOT	前投 25 → 投与後 51 → 投与終了後2か月 24 (mU/ml)	
	GPT	29 → 102 → 30 (mU/ml)	
	ALP	235 → 343 → 253 (mU/ml)	
GOT	前投 21 → 投与後 108 → 投与終了後6週 54 (KU)		
	GPT	13 → 98 → 66 (KU)	
FL (3例)	GOT	前投 21 → 投与後 41 → 投与終了後3週 27 (IU/l)	
	GPT	22 → 70 → 30 (IU/l)	
GOT	前投 56 → 投与後 69 (KU)		
	GPT	76 → 124 (KU)	

性頻尿、慢性前立腺炎、慢性膀胱炎に基づく症状に対し有用性が確立されている薬物である^{7,8)}。これと塩酸テロジリンとの二重盲検比較試験の結果、患者の印象では両者に有意差は認められなかったが、主治医、または会議判定による最終全般改善度では改善した症例が塩酸テロジリン投与で約70%、塩酸フラボキサート投与で約50%と有意差がみられ、かつ概括安全度は両者に有意差がなかったため、塩酸テロジリンの臨床的有用性は実証されたといえる。

各症状別の結果では、頻尿、尿失禁に対する効果は、塩酸テロジリンのほうが塩酸フラボキサートより優れ、1日の排尿回数の平均減少回数は両者に有意差がある。一方、残尿感に対する効果は両者に有意差はなかった。

頻尿は、今回対象とした患者のほとんどが主訴としており、昼間頻尿では8割以上の症例に症状がみられていた。その症状に対する成績では改善率、消失率ともに塩酸テロジリン投与が塩酸フラボキサート投与に比して有意に優れていた。特に、塩酸テロジリン投与で頻尿症状の消失が50%近くの症例にみられたことは、塩酸テロジリン投与で、多くの患者の日常生活における不都合を改善し得ることが示唆される。また、夜間頻尿でも塩酸テロジリン投与は優れた成績を示し、患者の生活リズムの改善も期待できる。

尿失禁は社会生活上の支障度あるいは衛生上の問題からすると頻尿とは異なり、最も治療を要する症状の一つである。神経因性膀胱患者を対象とした二重盲検比較試験で、塩酸テロジリン投与は48%の患者で尿失禁が完全に消失したが⁹⁾、本試験でも塩酸テロジリン投与で尿失禁のある症例の46%に完全消失がみられたことは、本薬物の臨床的意義の高いことを示している。

層別成績では、両薬間に有意差があった場合は、いずれも塩酸テロジリンのほうが塩酸フラボキサートよ

り優れた結果が得られたので、全体の最終全般改善度の比較評価に誤りのないことを示している。

神経性頻尿は本来心因性疾患であるから、これに対する塩酸フラボキサートまたは塩酸テロジリンの効果は、その薬理作用を考えれば直接的には期待できないはずである。しかし、診断名による層別成績で、神経性頻尿と診断された症例に対して、塩酸テロジリン投与では82%の症例に改善（軽度改善を含む）がみられ、明らかに塩酸フラボキサート投与より有効であったことは、一つには両薬物がともに持つ膀胱容量増加作用^{5,9)}のほか、塩酸テロジリンの他の薬理作用が関与している可能性が考えられる。また、軽度の器質的疾患に基づく頻尿が神経性頻尿と診断されている可能性も否定できない。

効果発現までの期間は、排尿回数からみると投与1週で効果が現れ、大多数の症例で2週までに効果が発現しているので、本薬での臨床効果を期待するには少なくとも2週の投与が必要である。

塩酸テロジリン投与による副作用は、塩酸フラボキサート投与に比べて、口渇、排尿困難、便秘の発現頻度が高いが、これは塩酸テロジリンの持つ抗コリン作用に基づくものである。しかし、副作用と臨床検査成績に問題となるようなものはなかったため、現在の投与量で安全性に問題はないといえる。

結 語

神経性頻尿、慢性前立腺炎、慢性膀胱炎などに基づく頻尿、残尿感を主訴とする患者225例を対象に、塩酸テロジリン24mg/日投与、あるいは塩酸フラボキサート600mg/日投与の2群による二重盲検比較試験を行い、有用性の検討を行った。

- 1) 患者背景では、両群間に有意な偏りは認められなかった。
- 2) 患者の印象では両群間に有意差は認められなかった。
- 3) 最終全般改善度は、塩酸テロジリン投与で70%、塩酸フラボキサート投与で48%であり、両群間に有意差が認められた。
- 4) 概括安全度では、両群間に有意差は認められなかった。
- 5) 全般有用度は、塩酸テロジリン投与では68%、塩酸フラボキサート投与では45%であり、両群間に有意差が認められた。
- 6) 昼間頻尿、夜間頻尿、尿失禁の改善率並びに昼間頻尿の消失率では塩酸テロジリン投与が塩酸フラボキサート投与に比して有意に優れていた。残尿感は塩

酸テロジリン投与と塩酸フラボキサート投与で同程度の成績であった。

7) 1日の排尿回数については塩酸テロジリン投与が塩酸フラボキサート投与に比して有意な減少を示した。

8) 最終全般改善度判定を層別した結果では、有意差のみられた項目についてはいずれも塩酸テロジリン投与が塩酸フラボキサート投与に比して有意に優れていた。

9) 副作用は塩酸テロジリン投与では13例(12%)、塩酸フラボキサート投与では17例(16%)で、両群間に有意差はなく、また臨床検査成績についても特記すべき変動は認められなかった。

以上の結果から、塩酸テロジリン24mg/日投与は神経性頻尿、慢性前立腺炎、慢性膀胱炎などに基づく諸症状に対して有用な薬物であると考えられる。

文 献

- 1) Andersson KE: Clinical pharmacology of terodiline. *Scand J Urol Nephrol Suppl* **87**: 13-20, 1984
- 2) Peters D & 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
- 3) 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
- 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. おもに神経因性膀胱患者を対象とした多施設二重盲検比較試験による検討. *医学のあゆみ* **140**: 231-247, 1987
- 6) 米山威久, 小川秋實, 福井準之助, 和食正久, 富田泰敬, 井川靖彦, 柳沢 温, 渡辺健二, 田中正敏, 藤本 博, 内山俊介, 会田靖夫, 福地弘貞, 芝 伸彦, 中本富夫, 渡辺節男, 松下高暁, 加藤隆司, 市川碩夫, 竹崎 徹: 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
- 7) 新島端夫, 藤田幸利, 高田元敬, 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. 一二重盲検法による検討. *泌尿紀要* **21**: 555-

578, 1975

- 8) 赤坂 裕, 安藤 弘, 池田直昭, 入来正躬, 川井博, 小林睦雄, 松本英亜, 南 武, 中田瑛治, 中山孝一, 小川由英, 東福寺英之, 内齒耕二, 山内昭正, 横川正之: 排尿異常に対する Flavoxate hydrochloride の効果. 一二重盲検試験による

臨床評価. 泌尿紀要 21: 525-556, 1975

- 9) 宮崎 重, 小野秀太, 古川玄教, 桃井 潔, 金田州弘: 膀胱内圧測定からみた Flavoxate hydrochloride の臨床薬理学的評価(第2報). 泌尿紀要 21: 853-859, 1975

(1987年3月25日受付)