

頻尿・尿失禁患者に対する塩酸テロジリンの長期投与試験

兵庫医科大学泌尿器科学教室（主任：生駒文彦教授）

辻本 幸夫, 藤末 洋, 島 博基, 生駒 文彦

大阪厚生年金病院泌尿器科

明和病院泌尿器科

櫻 井 勲

仲地 研吾*, 田口 恵造

八尾徳州会病院泌尿器科

市立芦屋病院泌尿器科

佐 藤 義 基

西 崎 伸 也

時実クリニック

宝塚市立病院泌尿器科

時 実 昌 泰

黒 田 治 朗

秋山泌尿器科

市立川西病院泌尿器科

秋 山 喜 久 夫

岡本 新司**, 藤末 健

西宮市立中央病院泌尿器科

河 東 鈴 春

CLINICAL EVALUATION OF LONG-TERM ADMINISTRATION OF TERODILINE HYDROCHLORIDE FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH POLLAKISURIA AND INCONTINENCE

Yukio TSUJIMOTO, Hiroshi FUJISUE, Hiroki SHIMA and Fumihiko IKOMA

*From the Department of Urology, Hyogo College of Medicine
(Director: Prof. F. Ikoma)*

Tsutomu SAKURAI

From the Department of Urology, Osaka Koseinenkin Hospital

Yoshiki SATO

From the Department of Urology, Yao Tokushukai Hospital

Masayasu TOKIZANE

Tokizane Clinic

Kikuo AKIYAMA

Akiyama Urological Clinic

Suzuharu KATO

From the Department of Urology, Nishinomiya Municipal Central Hospital

Kengo NAKACHI and Keizo TAGUCHI

From the Department of Urology, Meiwa Hospital

Shinya NISHIZAKI

From the Department of Urology, Ashiya Municipal Hospital

Jiro KURODA

From the Department of Urology, Takarazuka City Hospital

*現：宝塚市立病院

**現：奈良県立医科大学

Shinji OKAMOTO and Ken FUJISUE

From the Department of Urology, Kawanishi City Hospital

We evaluated the effectiveness and side effects of long-term administration of terodiline hydrochloride in patients with chief complaints of pollakisuria or incontinence or both due to unstable bladder or neurogenic bladder associated with uninhibited contraction. The dose was 24 mg once daily. The symptoms such as pollakisuria and incontinence improved in 31 out of 41 patients (76%). Mild side effects were observed in 12 out of 47 patients (26%), which were thirst, dizziness, dysuria, urticaria and gastrointestinal symptoms. An increasing tendency of both maximum desire to void and compliance ($p < 0.10$), and significant difference in maximum static pressure ($p < 0.05$) were observed on urodynamic examinations before and after administration of this medicine. The results obtained from this study suggest that terodiline hydrochloride may be greatly recommended for patients with such symptoms as pollakisuria and incontinence.

Key words: Pollakisuria, Incontinence, Terodiline hydrochloride, Long-term treatment

緒 言

塩酸テロジリン (開発記号: TD-758, 以下テロジリンと略す) は抗コリン作用とカルシウム拮抗作用を同程度に持った2級アミンである (Fig. 1). 頻尿および尿失禁に対する有効性については国内^{1,2)}, 国外³⁻⁵⁾においてすでにさまざまな報告がなされている. また, 投与量についても小川ら¹⁾により 24 mg/日投与は 48 mg/日投与に比べて明らかに副作用が少なく, 同等の有効性が得られたと報告されている. これらの報告に基づき, 今回われわれはテロジリンを原則として 24 mg/日, 6カ月間以上投与し, 長期投与におけるその有効性, 安全性を検討したので報告する.

対象および方法

本試験は頻尿や尿失禁を訴えて兵庫医科大学泌尿器科他表記関連9施設を受診した患者で, 本試験の同意が得られた47例を対象とし, 1985年6月から1987年1月までの20カ月間にわたり実施した. それら疾患の内訳は, 神経因性膀胱21例 (脳膀胱6例, 脊髓損傷13例, 末梢神経障害2例), 不安定膀胱14例, 慢性膀胱炎1例, 間質性膀胱炎1例, 膀胱頸部硬化症・前立腺

肥大症7例, 萎縮膀胱1例, 神経性頻尿1例, 腹圧性尿失禁1例であった (Table 1).

テロジリンは 24 mg 錠を原則として 1日1回夕食後に経口投与した. 投与期間 6カ月~12カ月を目安に実施した結果, 6カ月以上31例, 3カ月以上6カ月未満7例, 3カ月未満9例で, 平均投与期間7.2カ月であった (Table 2).

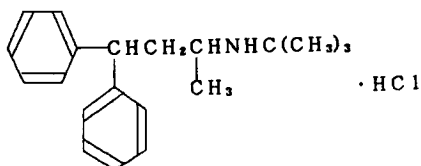
なお, この間, 平滑筋弛緩薬, 抗コリン薬, 抗抑う

Table 1. 症例構成 (診断名別)

回 収 例	47例
神経因性膀胱	6
脳膀胱	13
脊髓損傷	2
末梢神経障害	
不安定膀胱	14
慢性膀胱炎	1
間質性膀胱炎	1
膀胱頸部硬化症・前立腺肥大症	7
萎縮膀胱	1
神経性頻尿	1
腹圧性尿失禁	1

Table 2. 症例構成 (投与期間別)

回 収 例	47例
投与期間	
6カ月以上	31
3~6カ月未満	7
3カ月未満	9
中止理由	
来院せず (患者の都合)	3
来院せず (症状改善せず)	2
転院	1
投与継続中	1
副作用	5
症状改善せず	1
他疾患併発	1
転院	1
患者の希望	1



一般名: 塩酸テロジリン

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

Fig. 1. TD-758 の化学構造

つ薬など、本試験に影響を及ぼすと思われる薬剤は併用を避けた。

なお、47例中、本薬の適応外と考えられた4例、カテーテル留置中の1例、併用薬の使用方法に問題があると思われた1例の計6例は安全性のみ集計に加えた (Table 3)。

有効性集計例41例の背景は、男19例、女22例、年齢は31~90歳 (平均60歳) であり、70歳以上の高齢者は全体の1/3を占めた。投与前の症状は昼間頻尿33例、夜間頻尿31例、尿失禁24例、夜間遺尿10例、残尿感25例であり、その他主訴に排尿困難を併せ持つ症例が7例みられた (Table 4)。

観察項目および評価方法

1. 自覚症状

昼間、夜間就眠中の排尿回数の程度および頻尿の程度、尿失禁、夜間遺尿、残尿感の7項目について症状記録カードを参考にして問診により試験薬投与前および投与開始後概ね3カ月毎に各症状の状態についてⅡ, Ⅲ, Ⅳ, Ⅰの4段階に程度区分し、評価した。各症状の推移は投与前「Ⅳ」~「Ⅱ」の症状を持つ症例

Table 3. 有効性解析除外例の内訳

除外理由	例数
テロジリンの対象外症例*	4
カテーテル留置症例	1
併用薬使用規定違反	1

*: 前立腺肥大症などで排尿困難。また残尿100ml以上の例。膀胱が弛緩型の例

Table 4. 背景

項目	例数
解析例	41
性	
男	19
女	22
年齢	
~49	8
50~59	13
60~69	7
70~	13
入院・外来	
入院	3
外来	38
主訴	
昼間頻尿	32
夜間頻尿	27
尿失禁	22
夜間遺尿	4
残尿感	13
排尿困難	7
投与前の症状の程度	
	Ⅰ Ⅱ Ⅲ Ⅳ 不明*
昼間頻尿	4 5 21 7 4
夜間頻尿	6 2 17 12 4
尿失禁	17 14 7 3 0
夜間遺尿	31 3 2 5 0
残尿感	16 8 13 4 0

*不明: 3例は自己導尿, 1例は尿意不明症例

について投与後改善した例 (改善例) と投与後「Ⅰ」となった症例 (消失例) について集計し、検討した。

2. 他覚所見

膀胱内圧測定、残尿量測定、尿流量測定、尿道内圧測定を投与前と投与開始後3カ月毎の自覚症状の評価時期に合わせて可能な限り測定し、前後での変動について検討した。なお、膀胱内圧測定における圧媒体の注入速度は水の場合約 30 ml/min、ガスの場合約 50 ml/min として各施設間で統一した。その他患者に任意に排尿量と排尿時間の測定を行わせ平均尿流量を算出し、膀胱容量および排尿機能の変動に関する客観的指標の一つとした。また、これらの測定値は paired Student t-test を用いて有意差を検討した。

3. 副作用、理学的検査、臨床検査

受診時の問診および症状記録カード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、その種類、程度、経過などについて調査した。

また、薬剤への依存性を思わせる諸反応の有無についても調査した。

理学的検査 (血圧、脈拍)、臨床検査 (赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、血小板数、白血球数、血沈、GOT、GPT、ALP、 γ -GTP、総ビリルビン、BUN、血清クレアチニン、尿蛋白、尿糖、尿 pH、ウロビリノーゲン、尿沈渣) について投与前と投与開始後可能な限り3カ月毎に実施した。

4. 効果判定

試験薬投与前の状態と比較した投与終了時の印象について患者に問診し、さらに自覚症状の総合的な推移について症状記録カードを参考にして最終全般改善度判定を行った。副作用の有無と理学的検査、臨床検査成績に基づき安全度判定を行い最終的に有用度判定を行った。

結 果

1. 効果判定

最終評価時の患者の印象では「大変良くなった」、
「良くなった」の回答が41例中35例 (85%) であった (Table 5)。自覚症状の推移について判定した最終全般改善度判定では、「著明改善」7例 (17%)、「改善」24例 (59%) で76%の症例に改善が認められた (Ta-

Table 5. 患者の印象

大良 変く な った	良 く な った	変 わ ら な い	悪 く な った	大悪 く な った	計	“良くなった” 以上 (%)
8	27	6	0	0	41	85

Table 6. 最終全般改善度

項目	著明改善	改善	不変	悪化	著明悪化	計	改善率 (%)	
全体	7	24	9	1	0	41	76	
性	男	2	10	6	1	0	19	63
	女	5	14	3	0	0	22	86
年齢	70歳未満	6	14	7	1	0	28	71
	70歳以上	1	10	2	0	0	13	85
投与期間	6ヵ月以上	6	17	6	0	0	29	79
	6ヵ月未満	0	3	2	1	0	6	50
	3ヵ月未満	1	4	1	0	0	6	83
疾患名	神経因性膀胱(脳)	1	2	3	0	0	6	50
	神経因性膀胱(脊髄)	2	8	3	0	0	13	77
	神経因性膀胱(末梢)	0	1	0	0	0	1	100
	不安定膀胱	3	10	0	0	0	13	100
	慢性膀胱炎	0	1	0	0	0	1	100
	間質性膀胱炎	1	0	0	0	0	1	100
	膀胱頸部硬化症・前立腺肥大症	0	0	2	1	0	3	0
	萎縮膀胱	0	0	1	0	0	1	0
	神経性頻尿	0	1	0	0	0	1	100
	腹圧性尿失禁	0	1	0	0	0	1	100

Table 7. 概括安全度

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	副作用発現率 (%)
35	9	2	1	47	26

Table 8. 有用度

極めて有用	有用	どちらともいえない	好ましくない	極めて好ましくない	計	有用率 (%)
7	22	12	0	0	41	71

Table 9. 症状別改善率・消失率(累積)

項目	評価月	改善例/対象例 (%)	消失例/対象例 (%)
昼間頻尿	3	25/33 (76)	8/33 (24)
	6	26/33 (79)	9/33 (27)
	9	28/33 (85)	10/33 (30)
	12	28/33 (85)	9/33 (27)
夜間頻尿	3	23/31 (74)	7/31 (23)
	6	25/31 (81)	9/31 (29)
	9	28/31 (90)	9/31 (29)
	12	26/31 (84)	10/31 (32)
尿失禁	3	18/24 (75)	15/24 (63)
	6	17/24 (71)	14/24 (58)
	9	18/24 (75)	15/24 (63)
	12	18/24 (75)	15/24 (63)
夜間遺尿	3	7/10 (70)	6/10 (60)
	6	9/10 (90)	5/10 (50)
	9	9/10 (90)	6/10 (60)
	12	9/10 (90)	6/10 (60)
残尿感	3	15/25 (60)	8/25 (32)
	6	16/25 (64)	8/25 (32)
	9	16/25 (64)	8/25 (32)
	12	16/25 (64)	7/25 (28)

途中投与中止した症例はその時点の状態を累積した

Table 10. 排尿回数の改善状況 (累積)

項目	評価月	改善例/対象例 (%)	消失例/対象例 (%)
昼間頻尿	3	23/31 (74)	19/31 (61)
	6	24/31 (77)	20/31 (65)
	9	23/31 (74)	19/31 (61)
	12	24/31 (77)	20/31 (65)
夜間頻尿	3	21/33 (64)	8/33 (24)
	6	22/33 (67)	8/33 (24)
	9	22/33 (67)	8/33 (24)
	12	23/33 (70)	10/33 (30)

途中投与中止した症例はその時点の状態を累積した

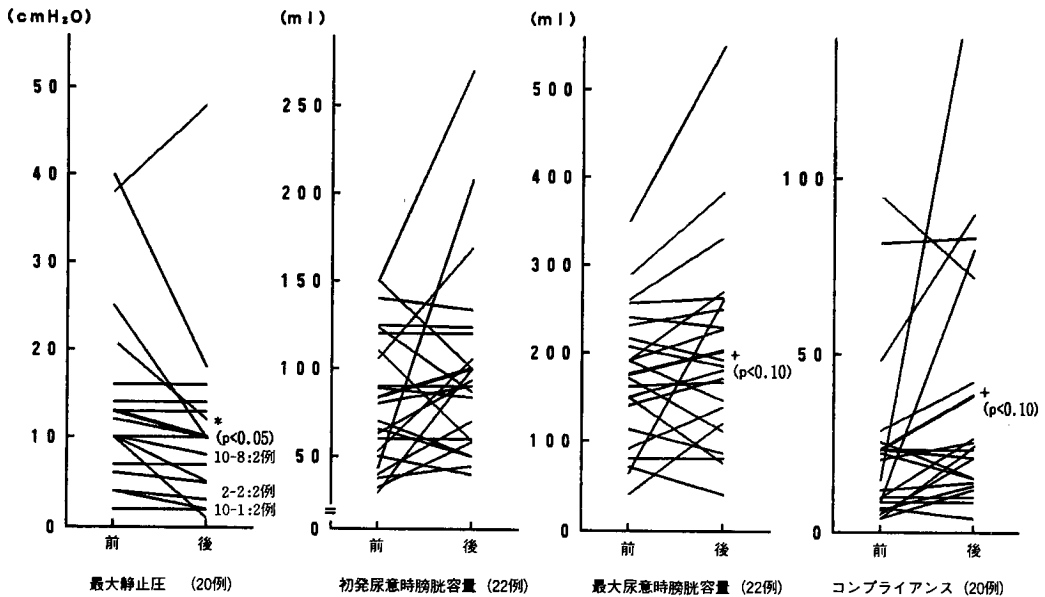


Fig. 2-1. 膀胱内圧測定 (太線は平均値)

ble 6). 「副作用あり」と判定された症例は全症例中12例 (26%) であった (Table 7). 上記判定を総合した有用度判定では「極めて有用」7例 (17%), 「有用」22例 (54%) であり, 71%の症例で有用性が認められた (Table 8).

2. 自覚症状

各症例の投与終了時点までの症状の推移を試験薬投与前と比較した結果, 昼間頻尿が改善した症例は85%, さらに症状が消失した症例は27%であった. 同様に夜間頻尿ではそれぞれ84%および32%, 尿失禁では75%および63%, 夜間遺尿では90%および60%, 残尿感では64%および28%であり, いずれも高い改善率が得られた. 消失率は尿失禁と夜間遺尿に特に高かった. なお, これらの症状の改善および消失は投与開始後3カ月目ですでに定常的であった (Table 9).

排尿回数の程度の推移を同様にみた結果では, 上記の頻尿の推移に対応して改善もしくは正常化してお

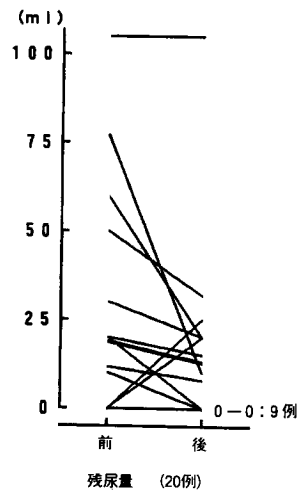


Fig. 2-2. 残尿量測定

り, 昼間の排尿回数ではそれぞれ77%および65%, 夜間

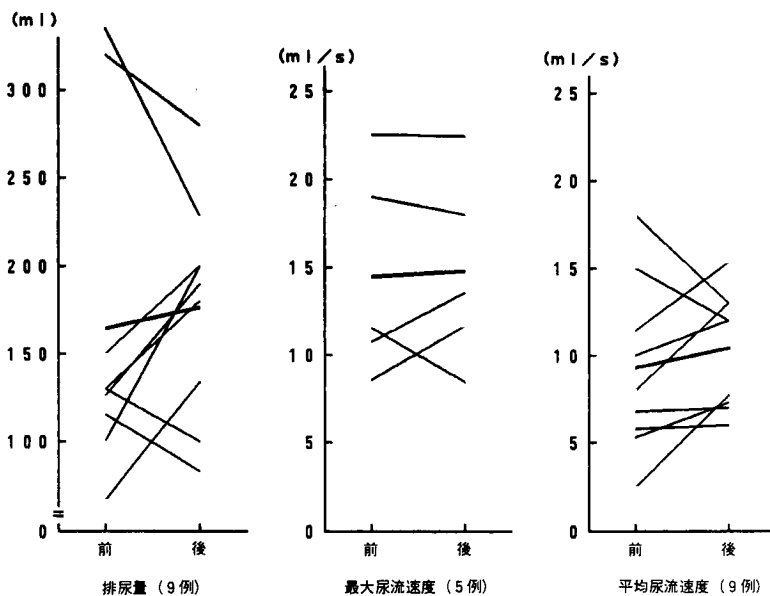


Fig. 2-3. 尿流量測定

の排尿回数ではそれぞれ70%および30%であった (Table 10).

3. 他覚所見

膀胱内圧, 残尿量, 尿流量, 尿道内圧測定の投与前後における変動を Fig. 2-1~Fig. 2-4 に示した. 膀胱内圧測定の結果, 最大静止圧時(収縮の起こる直前)の膀胱内圧は平均 13→10 cmH₂O と有意に減少 ($p < 0.05$) し, また膀胱容量は初発尿意時に 83→100 ml, 最大尿意時に 175→202 ml ($p < 0.10$) と増加し, それに伴いコンプライアンス (収縮の起こる直前の容量を内圧上昇分で割った値) も 23→38 と上昇 ($p < 0.10$) した.

その他, 残尿量は減少, 排尿量は増加する方向にあった. しかしながら尿流速, 尿道内圧についてはテロジリン投与によって大きな変動はみられなかった.

膀胱内圧検査上明らかな変動のみられた症例を Fig. 3-1~Fig. 3-3 に示した.

症例1. T.S. 男55歳 神経因性膀胱 (自己導尿中)

主訴: 尿失禁, 排尿困難

既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 54歳時, 脊椎腫瘍 (L_{4,5}) 摘出術後より排尿困難を認め, 自己導尿施行. 尿失禁に対してテロジリン投与, 投与2週目から尿失禁の消失とともにシストメトリー上無抑制収縮の軽減を認めた.

症例2. N.K. 男74歳 不安定膀胱

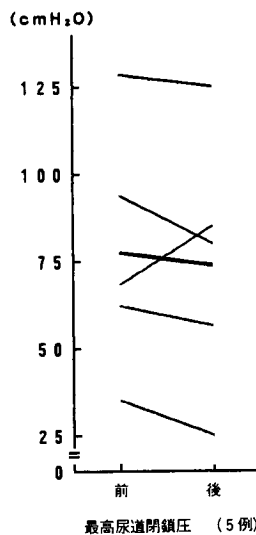


Fig. 2-4. 尿道内圧測定

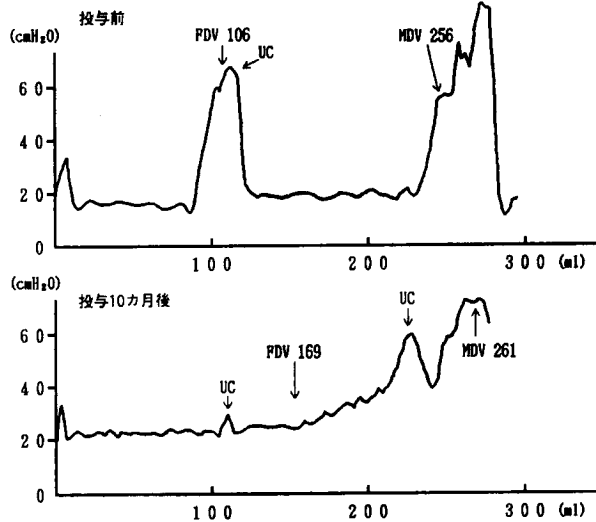
主訴: 昼間および夜間頻尿, 尿失禁

既往歴: 高血圧, 左副睾丸炎

現病歴: 72歳時, 某院にて前立腺肥大症のため経尿道的電氣的な前立腺切除術を施行後, 頻尿, 尿失禁を認め, 当科でテロジリンを投与した. 1カ月後には尿失禁の消失, 頻尿の軽減を認め, 3カ月後のシストメトリーにて膀胱容量の増大と無抑制収縮の消失を認めた.

症例3. M.N. 女71歳 神経性頻尿

主訴: 昼間および夜間頻尿



FDV:初発尿意時膀胱容量 MDV:最大尿意時膀胱容量 UC:無抑制収縮
 Fig. 3-1. 症例1. 男55歳, 神経因性膀胱 (自己導尿中)

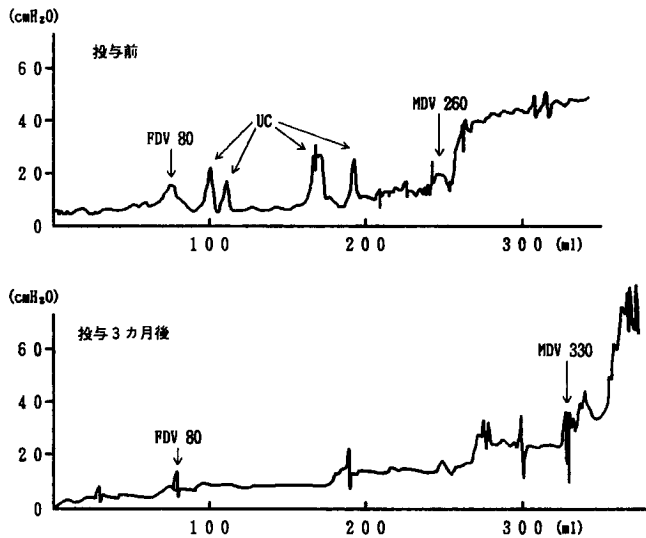


Fig. 3-2. 症例2. 男74歳, 不安定膀胱

既往歴: 65歳時, 鬱病

現病歴: 鬱病にて加療中, 頻尿を訴え当科へ紹介された。テロジリン投与後, 頻尿の軽減とシストメトリー上膀胱容量の増大を認めた。

以上の結果より, 膀胱内圧検査を投与前後で実施した22例における他覚的判定では12例 (55%) に改善が認められた (Table 11)。

4. 副作用

薬剤投与中発現し, その関連性を指摘された副作用は47例中12例 (17件) であった (Table 12)。このうち中等度以上の副作用は排尿困難2例, 膀胱膨満感1

例であり最終的に投与を中止したが, 前者2例は投与前から主訴として排尿困難があり, また後者においても投与前の残尿が100 ml以上の症例であった。

副作用症例12例のうち8例は投与後1カ月以内にその症状が発現しており, 長期投与において発現頻度が増加する傾向はなかった。また, 本薬剤に対する依存性を示唆する所見も認められず, 視聴覚の異常の訴えもなかった。

その他, 投与期間中, 理学的検査, 臨床検査において異常は認められなかった。

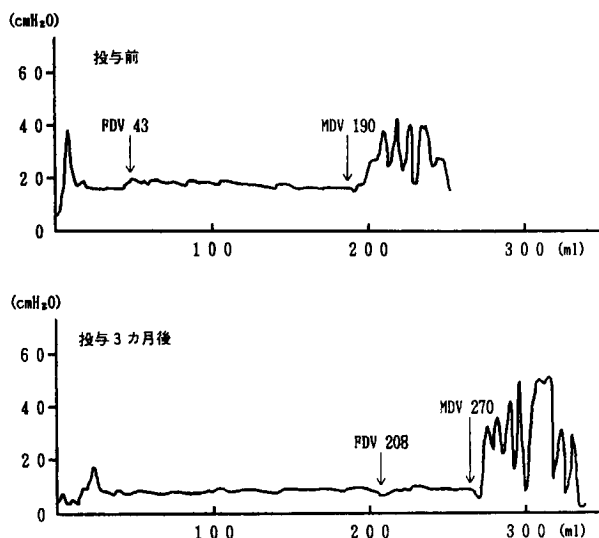


Fig. 3-3. 症例3. 女71歳, 神経性頻尿

考 察

アセチルコリンは膀胱の neurotransmitter として最も重要なものとされているが, 他の transmitter の存在も示唆されている⁶⁾. 特に不安定膀胱の病的収縮にはアセチルコリン以外の neurotransmitter または他の要素が介在していると考えられる. Sjögren ら⁷⁾ はアトロピンで完全に抑制できない電気刺激による膀胱組織片の収縮が存在し, このアトロピン抵抗性の収縮はカルシウム拮抗剤で完全に阻害することができ, またそれらアトロピン抵抗性要素は, 不安定膀胱で増加していると述べている. また, Husted ら⁸⁾はこのアトロピン抵抗性の膀胱括約筋収縮には, neurotransmitter として ATP が作用していると示唆している. それに対して Kinder and Mundy⁹⁾ は不安定膀胱におけるアトロピン抵抗性の膀胱括約筋の収縮は, neurotransmitter によるものではなく, 膀胱壁の自動収縮を安定させる vasoactive intestinal polypeptide (VIP) が不安定膀胱では少ないことがその原因であると述べている. 以上述べたように, 不安定膀胱の病態については, 動物の種類により, また原因疾患によりアトロピンに対する感受性に違いがあり, 一定の見解がなく今後の検討が待たれるところである. アセチルコリン以外の neurotransmitter が存在するか, あるいは neurotransmitter 以外の他の要素が介在するかは別として, 諸家の一致するところでは, 少なくとも不安定膀胱においては正常膀胱よりアトロピンに対する感受性が低いということである. すでに述

Table 11. 他覚所見

改善	不変	悪化	計	改善率 (%)
12	8	2	22	55

Table 12. 副作用

種 類	例数 (47例中)
口渇感	1
口内炎	1
腹部膨満感	1
ふらつき・便秘	1
四肢振戦・全身倦怠感	1
脱力感・傾眠	1
起立性低血圧・脱力感	1
発疹	1
膀胱膨満感	1
排尿困難・残尿	1
排尿困難	2
計	12例 (26%)

べたように, このようなアトロピン抵抗性の膀胱括約筋収縮に対してカルシウム拮抗剤が有効であることは良く知られており^{7,8)}, こういった観点からも, 不安定膀胱に対して抗コリン作用とカルシウム拮抗作用を併せ持つテロジリンは理論的に最も優れた薬剤であると考えられる.

今回われわれは神経因性膀胱, 不安定膀胱に基づく頻尿, 尿失禁, 遺尿に対して6か月間の長期投与におけるテロジリンの有効性, 安全性について検討を行った. 有用度は71%と, 国内の他の報告 (小川ら¹⁾66%, 小川ら²⁾68%), 並びに国外での報告 (Peters ら³⁾63%, Macfarlane ら⁵⁾67%) と大差のない成績であっ

た。他覚所見では投与後最大静止圧の減少 ($p < 0.05$)、最大尿意時膀胱容量の増加 ($p < 0.10$)、コンプライアンスの増大 ($p < 0.10$) を認め、頻尿、尿失禁などの症状の改善は膀胱のコンプライアンス、容量の増大に基づいたものであると考えられる。また尿道内圧測定上、尿道外括約筋に対する効果は認めなかった。

疾患別改善率では膀胱に対して50%と低く、不安定膀胱に対して100%と高い改善率を示した。また、自律型神経因性膀胱で自己導尿を施行しているものに尿失禁を訴えるものが少なくないが、こういった症例3例に対する投与の結果いずれも尿失禁の消失、自己導尿回数軽減などの効果を認めた。

副作用発現率は26%であり、そのほとんどが本剤の薬理作用に基づくもので、重篤なものも認めなかった。また、臨床検査上も投与前後で異常な変化を認められたものはなかった。長期投与による薬剤の蓄積作用および依存性は認めなかった。なお、副作用の発現率は他の報告¹⁻⁵⁾と比較して長期投与のために増加することはない。

結 語

以上により、テロジリンは無抑制収縮に伴う神経因性膀胱や不安定膀胱に基づく頻尿、尿失禁の治療剤として有効な薬剤であり、長期投与においても特に重篤な副作用や依存性を示唆する所見は認められず、これらの疾患に対する長期の管理に有用な薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) 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
- 2) 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

- 3) Rud T, Andersson KE, Boye N and Ulmsten U: Terodiline inhibition of human bladder contraction. Effects in vitro and in women with unstable bladder. Acta Pharmacol et toxicol **46** Suppl **I**: 31-38, 1980
- 4) 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
- 5) Macfarlane JR and Tolle DA: The effect of terodiline on patients with detrusor instability—50mgs versus 37.5mgs versus placebo—. Scand J Urol Nephrol Suppl **87**: 51-54, 1984
- 6) Hindmarsh JR, Idowu OA, Yeates WK and Zar MA: Pharmacology of electrically evoked contractions in human bladder. Br J Pharmacol **61**: 115, 1977
- 7) Sjögren C, Andersson KE, Husted S, Mattiasson A and Madsen BM: Atropine resistance of transmurally stimulated isolated human bladder muscle. J Urol **128**: 1368-1371, 1982
- 8) Husted S, Sjögren C and Andersson KE: Direct effects of adenosine and adenine nucleotides on isolated human urinary bladder and their influence on electrically induced contractions. J Urol **130**: 392-398, 1983
- 9) Kinder RB and Mundy AR: Inhibition of spontaneous contractile activity in isolated human detrusor muscle strips by vasoactive intestinal polypeptide. Br J Urol **57**: 20-23, 1985

(1987年3月17日受付)