

頻尿, 残尿感などに対する塩酸テロジリンの臨床効果

広島大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 仁平寛巳教授)

藤原英祐, 中野博, 仁平寛巳*

中国電力(株)中電病院泌尿器科 (医長: 北野太路)

北野太路

広島鉄道病院泌尿器科 (医長: 鵜飼麟三)

鵜飼麟三

中国労災病院泌尿器科 (医長: 榊知果夫)

榊知果夫

尾道総合病院泌尿器科 (医長: 児玉光人)

大西喜夫, 児玉光人

国立福山病院泌尿器科 (医長: 松木 曉)

畑地康助, 松木 曉

庄原赤十字病院泌尿器科 (医長: 井川幹夫)

井川幹夫

マツダ(株)マツダ病院泌尿器科 (部長: 林 睦雄)

小深田 義勝, 林 睦雄

広島総合病院泌尿器科 (部長: 藤井元広)

岡田克彦, 藤井元広

松山赤十字病院泌尿器科 (医長: 白石恒雄)

米田健二, 中原 満, 白石恒雄

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

Eisuke FUJIWARA, Hiroshi NAKANO and Hiromi NIHIRA

From the Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine

(Director: Prof. H. Nihira)

Taiji KITANO

From the Department of Urology, Chuden Hospital

(Chief: Dr. T. Kitano)

Rinzo UKAI

From the Department of Urology, Hiroshima Railroad Hospital

(Chief: Dr. R. Ukai)

Chikao MASU

From the Department of Urology, Chugoku Rosai Hospital

(Chief: Dr. C. Masu)

Yoshio ONISHI and Mitsuto KODAMA

From the Department of Urology, Onomichi General Hospital

(Chief: Dr. M. Kodama)

* 現: 北九州総合病院院長

Kosuke HATACHI and Akira MATSUKI

From the Department of Urology, National Fukuyama Hospital
(Chief: Dr. A. Matsuki)

Mikio IGAWA

From the Department of Urology, Shobara Red Cross Hospital
(Chief: Dr. M. Igawa)

Yoshikatsu KOBUKATA and Mutsuo HAYASHI

From the Department of Urology, Mazda Hospital
(Chief: Dr. M. Hayashi)

Katsuhiko OKADA and Motohiro FUJII

From the Department of Urology, Hiroshima General Hospital
(Chief: Dr. M. Fujii)

Kenji YONEDA, Mitsuru NAKAHARA and Tsuneo SHIRAISHI

From the Department of Urology, Matsuyama Red Cross Hospital
(Chief: Dr. T. Shiraishi)

The clinical effects of terodiline hydrochloride were evaluated in forty-four patients with urinary frequency and/or sense of residual urine. After a four-week treatment with 24 mg terodiline hydrochloride once daily, subjective symptoms were improved and micturition frequency was decreased significantly. Slight dysuria was reported as a side effect only in one patient. Terodiline hydrochloride is considered to be superiorly effective and safe for the treatment of urinary frequency and sense of residual urine.

Key words: Urinary frequency, Sense of residual urine, Terodiline hydrochloride, Clinical effect

緒 言

泌尿器科診療において、頻尿や残尿感などの膀胱刺激症状を主訴とする患者は少なくない。しかし、細菌感染を伴わない膀胱刺激症状に対しては適切な治療法は確立されておらず、治療に困窮することが多い。

塩酸テロジリンはこのような領域に対する治療薬剤としてスウェーデンのカビ・ヴィトラム社で開発された新しいタイプの頻尿・尿失禁治療剤である。本剤は抗コリン作用とカルシウム拮抗作用を併せ持っており、ウサギより摘出した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¹⁾。

一方、国外における臨床試験では、頻尿および尿失禁の改善とともに膀胱容量の増加も認められ、副作用も少ないことが確認されており²⁾、すでにスウェーデンをはじめイギリスなどで発売されている。

本邦における臨床研究では、頻尿、尿失禁を主訴とする神経因性膀胱患者に対して本剤を使用し、ほぼ満足すべき成績が得られている^{3,4)}。

今回われわれは頻尿、残尿感などの膀胱刺激症状を訴える患者（明らかな神経因性膀胱を除く）に対して塩酸テロジリンを投与し、その有用性を検討したので報告する。

対象および方法

1. 対 象

対象は1986年1月から12月までに、頻尿あるいは残尿感を訴え、表記の広島大学関連病院泌尿器科を外来

Table 1. 患者背景

項 目	カ テ ゴ リー	例 数 (%)
性 別	男 女	18 (40.9) 26 (59.1)
年 齢	～49歳 50～59 60～69 70～79 80～	7 (15.9) 8 (18.2) 14 (31.8) 11 (25.0) 4 (9.1)
	(25～89歳, 平均63.7歳)	
診 断 名	神経性頻尿* 前立腺肥大症** 慢性前立腺炎 慢性膀胱炎 そ の 他	30 (68.2) 6 (13.6) 4 (9.1) 2 (4.5) 2 (4.5)
主 訴	昼 間 頻 尿 夜 間 頻 尿 残 尿 感 尿 失 禁	36 (81.8) 34 (77.3) 12 (27.3) 4 (9.1)
合 併 症	あ り	8 (18.2)
併 用 薬	あ り	11 (25.0)

* 1例前立腺症併発

** 1例神経性頻尿、慢性膀胱炎併発

受診した患者のうち, 本試験に対する同意の得られた44例であった. 背景は Table 1 に示したように, 性別は男18例, 女26例, 年齢は25~89歳(平均63.7歳)である. 診断名は神経性頻尿30例, 前立腺肥大症6例, 慢性前立腺炎4例, 慢性膀胱炎2例, その他(原因不明)2例である. なお, 尿流量測定, IVP あるいは排尿時膀胱尿道造影などで神経因性膀胱が明らかな患者は対象外とした. また, 幽門・十二指腸および腸管が閉塞している患者, 高度の下部尿路閉塞性疾患患者, 緑内障患者, 心・肝・腎に重篤な疾患のみられる患者, 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, その他薬効評価に支障をきたすと思われる患者もあらかじめ対象から除外した.

2. 投与方法

塩酸テロジリン投与前1週間は対照観察期間としてプラセボカプセルを1日1カプセル, 夕食後経口投与し, その後, 塩酸テロジリン 24 mg 錠を1日1錠, 夕食後, 4週間経口投与した.

なお, 塩酸フラボキサート, 抗コリン剤, 抗抑うつ剤および精神安定剤は併用禁止とし, 試験期間中使用しないこととした. また, カルシウム拮抗剤, 交感神経 α -遮断剤, 前立腺肥大症治療剤, 抗菌剤および抗生物質は, 試験開始前より継続使用している例で併用が必要な場合, 薬効評価へ影響を与えないよう試験期間中は用量の増減を行わず継続使用することとした.

3. 評価項目および効果判定

自覚症状として昼間頻尿, 夜間頻尿, 残尿感, 尿失禁の4項目について観察した. 各自覚症状は塩酸テロジリン投与前, 投与2週後, 4週後の程度を Table 2 の基準を参考に4段階で記録し, 投与前の程度が「土」以上の症例について, 程度の改善および症状消失について集計し, 検討した.

排尿回数は, 患者の記録した治療日記より, 投与

前, 投与後1週間ごとに各週最後の3日間の昼間および夜間の平均回数を算出して検討した. さらにその合計を1日排尿回数として検討した.

試験期間中は, 副作用と思われる症状が出現した場合には, その種類, 程度, 経過などについて調査した. また, 投与前後で臨床検査を実施し, 検査値の異常変動の有無を確認した.

最終全般改善度は自覚症状の推移を総合的に考慮し, 著明改善, 改善, 不変, 悪化, 著明悪化の5段階で判定した. 概括安全度は自覚的副作用および臨床検査成績から, 全く副作用なし, 軽度の副作用あり, 中等度の副作用あり, 高度の副作用ありの4段階で判定した. また, 全般有用度は最終全般改善度判定および概括安全度判定より, 極めて有用, 有用, 有用とは思われない, 好ましくない, 極めて好ましくないの5段階で判定した.

結 果

塩酸テロジリンは44例に投与されたが, このうち2例は投与3週目以後, 自己の都合のため全く来院がなかったため, 2週後までの状態から効果判定を行った.

1. 自覚症状

昼間頻尿, 夜間頻尿, 残尿感, 尿失禁の投与前の程度を Table 3 に, また投与2週後, 4週後の自覚症状の改善・消失状況を Table 4 に示した. 投与前頻尿は昼間, 夜間とも全症例の約80%, 残尿感は約55%の症例に認められたが, 尿失禁は約15%の症例に認められたのみであった. 投与後, 昼間頻尿, 夜間頻尿, 残尿感は週を追って改善例, 消失例が増し, 4週後の改善率, 消失率はそれぞれ昼間頻尿で50.0%, 32.4%, 夜間頻尿で50.0%, 11.8%, 残尿感で43.5%, 39.1%であった. 尿失禁を有する例は少数例であり, 2週後, 4週後の改善率(消失率)は28.6%であった.

Table 2. 自覚症状の程度基準

症 状	程 度	状 態	参 考
頻 尿	-	つらくない	昼間2時間に1回以下, 夜間1回以下
	±	少しつらい	昼間1時間に1回程度, 夜間2回
	+	つ ら い	昼間30分に1回ということもある, 夜間3回
	≡	非常につらい	昼間30分に1回以上, 夜間4回以上
残尿感	-	な い	_____
	±	少しある	_____
	+	強 い	_____
	≡	極めて強い	_____
尿失禁	-	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, 夜間遺尿週1回以下
	+	日常生活に 支障あり	おむつをかえる必要がある, 夜間遺尿2~3日に1回
	≡	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, 夜間遺尿毎日のようにある

Table 3. 投与前の自覚症状の程度

項 目	カテゴリー	例 数 (%)
昼間頻尿	—	8 (18.2)
	±	25 (56.8)
	+	9 (20.5)
	++	2 (4.5)
夜間頻尿	—	8 (18.2)
	±	11 (25.0)
	+	12 (27.3)
	++	13 (29.5)
残尿感	—	20 (45.5)
	±	19 (43.2)
	+	5 (11.4)
	++	0 (0.0)
尿失禁	—	37 (84.1)
	±	6 (13.6)
	+	1 (2.3)
	++	0 (0.0)

Table 4. 自覚症状改善・消失状況

症 状	週	例数	改善例 * (%)	消失例 * (%)
昼間頻尿	2	36	13 (36.1)	8 (22.2)
	4	34	17 (50.0)	11 (32.4)
夜間頻尿	2	36	13 (36.1)	2 (5.6)
	4	34	17 (50.0)	4 (11.8)
残尿感	2	24	9 (37.5)	6 (25.0)
	4	23	10 (43.5)	9 (39.1)
尿失禁	2	7	2 (28.6)	2 (28.6)
	4	7	2 (28.6)	2 (28.6)

* 改善例：程度が軽減した症例
消失例：程度が「—」となった症例

Table 5. 診断名別自覚症状改善状況 (4週後)

診 断 名	改 善 例 / 対 象 例 (改 善 率 %)			
	昼間頻尿	夜間頻尿	残尿感	尿失禁
神経性頻尿	16/28 (57.1)	13/20 (65.0)	9/17 (52.9)	2/5 (40.0)
前立腺肥大症	0/3 (0.0)	0/6 (0.0)	1/3 (33.3)	0/1 (0.0)
慢性前立腺炎	1/2 (50.0)	2/4 (50.0)	0/2 (0.0)	—
慢性膀胱炎	0/1 (0.0)	1/2 (50.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)
そ の 他	—	1/2 (50.0)	—	—

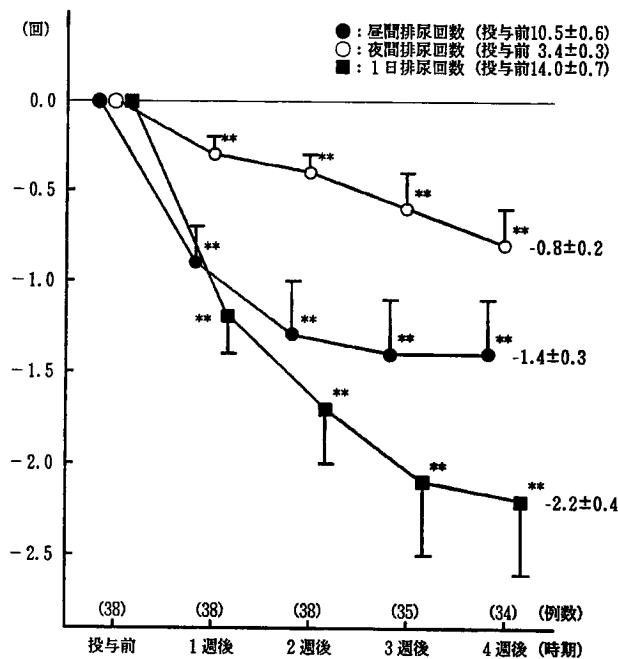


Fig. 1. 排尿回数の変化 (平均値±SE)

診断名別の投与4週後の自覚症状改善状況を Table 5 に示した。症例の多くが神経性頻尿であり、

昼間頻尿で57.1%, 夜間頻尿で65.0%, 残尿感で52.9%, 尿失禁で40.0%の症例に改善がみられた。

2. 排尿回数

塩酸テロジリン投与前に対する投与後1週ごとの排尿回数の変化を Fig. 1 に示した。昼間、夜間および1日排尿回数のいずれにおいても投与1週後より統計的に有意な減少が認められ、4週後の1日排尿回数は投与前と比較し平均 2.2 ± 0.4 回減少した。

3. 最終全般改善度

最終全般改善度判定の結果を Table 6 に示した。44例中、「著明改善」4例、「改善」23例で、61.4%の症例に効果がみられた。疾患名別では神経性頻尿で76.7%、前立腺肥大症で16.7%、慢性前立腺炎で50.0%、その他で50.0%の症例に改善がみられたが、慢性膀胱炎では改善はみられなかった。

Table 6. 最終全般改善度

対 象	著明改善	改善	不変	悪化	著明悪化	計	「改善」以上 (%)
全 症 例	4	23	17	0	0	44	61.4
神経性頻尿	3	20	7	0	0	30	76.7
前立腺肥大症	0	1	5	0	0	6	16.7
慢性前立腺炎	1	1	2	0	0	4	50.0
慢性膀胱炎	0	0	2	0	0	2	0.0
そ の 他	0	1	1	0	0	2	50.0

4. 副作用および概括安全度

副作用は軽度の排尿困難が1例に認められたが、投与終了後速やかに消失しており、重篤なものではなかった。また、臨床検査値の異常変動は全くみられなかった。

概括安全度判定の結果を Table 7 に示した。排尿困難の発現した1例が「軽度の副作用あり」と判定されたのみで、副作用発現率は2.3%であった。

Table 7. 概括安全度

対 象	全副作用なし	軽度副作用あり	中副作用あり	高副作用あり	計	副作用発現率 (%)
全 症 例	43	1	0	0	44	2.3

5. 全般安全度

「極めて有用」4例、「有用」23例、「有用とは思わない」で17例で、61.4%の症例に有用性がみられた。

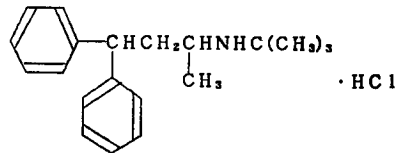
考 察

膀胱排尿筋は副交感神経の興奮により収縮すること

から、副交感神経の伝達物質であるアセチルコリンに拮抗する抗コリン剤が、その収縮抑制に有効であるとされているが、実際には抗コリン剤のみではなく収縮を完全に抑制できない¹⁾。

一方、膀胱異常収縮の認められる患者にカルシウム拮抗剤を投与し、有用であったとする報告もあり、膀胱排尿筋の収縮にはカルシウムも重要な役割を担っていると考えられる。

塩酸テロジリンは Fig. 2 に示す化学構造式を有しており、薬理作用として抗コリン作用とカルシウム拮抗作用とを併せ持っている¹⁾。



一般名: 塩酸テロジリン

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

Fig. 2. 塩酸テロジリンの化学構造

本邦においては Detrusor Instability に基づく頻尿、尿失禁患者（主に神経因性膀胱患者）を対象として塩酸テロジリンを投与した成績が報告されているが、それによれば、約70%の症例に自覚症状の改善が認められている^{3,4)}。

今回われわれは、明らかな神経因性膀胱を除く頻尿、残尿感を訴える患者（主として神経性頻尿）に対する本剤の有用性を検討したが、自覚症状の推移を総合的に考慮して行った最終全般改善度判定では、61.4%の有効率が得られた。なかでも、神経性頻尿患者においては76.7%の症例に改善が認められ、臨床的には、ほぼ満足できる結果であった。

各症状別にみると、1日の排尿回数は投与4週後で平均 2.2 ± 0.4 回減少しており、諸家の報告^{3,4)}と同様の成績であった。Peters ら²⁾は排尿回数が多いもののほど本剤による排尿回数の減少が顕著となると述べているが、今回の検討ではそのような傾向は明らかではなかった。その他の症状では残尿感の改善率が約44%、尿失禁は約29%といずれも排尿回数の改善状況と比較して成績は不良であったが、解析例数が両者ともに少なく、今後さらに症例を重ねて検討する必要がある。

副作用は1例(2.3%)に軽度の排尿困難が認められたが、投与中止により速やかに消失している。他の報告に多くみられた口渴は1例も認められなかった。臨床検査では特に問題となる検査値の異常変動はなかった。

以上より、塩酸テロジリンは頻尿などの膀胱刺激症状の改善に優れた効果を持っており、副作用も少ない有用な薬剤であるといえる。

結 語

頻尿、残尿感を訴える神経性頻尿患者など44例に塩酸テロジリン1日24mgを4週間経口投与した。

1. 頻尿、残尿感は約45～50%の症例で改善しており、うち神経性頻尿患者では約55～65%の改善率であった。

2. 排尿回数は投与1週後より有意に減少し、4週後には2.2回減少した。

3. 最終全般改善度判定の結果61.4%の症例に効果を認め、特に神経性頻尿患者では76.7%と高い有効率であった。

4. 副作用は軽度の排尿困難が1例認められたのみで、臨床検査値の異常変動もなく、概括安全度判定による副作用発現率は2.3%であった。

5. 全般有用度判定では61.4%の症例に有用性を認めた。

6. 塩酸テロジリンは、優れた効果と高い安全性を持ち併せた薬物であり、頻尿、残尿感などの治療に充分有用な薬物であると思われた。

文 献

- 1) Husted S, Andersson KE, Sommer L and Østergaard JR: Anticholinergic and calcium antagonistic effects of terodiline in rabbit urinary bladder. *Acta Pharmacol Toxicol* 46, Suppl I: 20-30, 1980
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) Bodeker J, Salim SA und Nagel R: Wirkungen von Nifedipin bei urologischen Patienten. *Dtsch Med Wschr* 101: 1866-1868, 1976
- 6) Rud T, Andersson KE and Ulmsten U: Effect of nifedipine in women with unstable bladder. *Urol Int* 34: 421-429, 1979

(1987年3月17日受付)