

頻尿, 尿失禁に対する塩酸テロジリンの臨床経験

阪和泉北病院泌尿器科 (医長: 杉山高秀)

杉山高秀*, 際本 宏

近畿大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 栗田 孝教授)

朴 英哲**, 栗田 孝

市立貝塚病院泌尿器科 (部長: 井口正典)

梅川 徹, 高村知諭***, 井口正典

泉大津市立病院泌尿器科 (部長: 片岡喜代徳)

今西正昭, 片岡喜代徳

豊川総合病院泌尿器科 (医長: 辻橋宏典)

石原 宏, 辻橋宏典*

耳原総合病院泌尿器科 (部長: 永井信夫)

内田亮彦****, 永井信夫

P L病院泌尿器科 (部長: 川村正喜)

池上雅久*, 中西 淳, 川村正喜

富田林病院泌尿器科 (部長: 門脇照雄)

大西則夫****, 門脇照雄

神原病院泌尿器科 (部長: 光林 茂)

西岡 伯*, 光林 茂

阪和病院泌尿器科 (部長: 神田英憲)

江左篤宣, 神田英憲

CLINICAL EFFECT OF TERODILINE HYDROCHLORIDE ON POLLAKISURIA AND URINARY INCONTINENCE

Takahide Sugiyama and Hiro Kiwamoto

*From the Department of Urology,
Hanwa Senboku Hospital*

Young-Chol Park and Takashi Kurita

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

Tohru Umekawa, Chisato Takamura
and Masanori Iguchi

*From the Department of Urology,
Kaizuka City Hospital*

Masaaki Imanishi and Kiyonori Kataoka

From the Department of Urology, Izumiotsu City Hospital

Hiroshi Ishihara and Hironori Tsujihashi

*From the Department of Urology,
Toyokawa General Hospital*

Akihiko Uchida and Nobuo Nagai

*From the Department of Urology,
Mimihara General Hospital*

Masahisa Ikegami, Atsushi Nakanishi
and Masaki Kawamura

From the Department of Urology, P L Hospital

Norio Ohnishi and Teruo Kadowaki

*From the Department of Urology,
Tondabayashi Hospital*

Tsukaga Nishioka and
Shiheru Mitsubayashi

From the Department of Urology, Kanbara Hospital

Atsunobu Esa and Hidenori Kanda

From the Department of Urology, Hanwa Hospital

Efficacy and safety of terodiline hydrochloride were studied by treating 38 patients who complained of pollakiuria and incontinence with this drug. Terodiline hydrochloride in a dose of 24 mg once or 12 mg twice a day was administered to these patients for 4 weeks and the conditions of the patients before and after the treatment were evaluated. According to the subjective symptoms, pollakisuria during the daytime and at night, incontinence, anischoria at night and frequency of urination were all reduced significantly. Objective symptoms detected after the treatment a tendency of increase ($p < 0.1$) in the bladder volume at the time of maximum micturition. However, no change in the urination volume and the maximum urine flow was observed before and after the administration. A significant decrease ($p < 0.05$) in residual urine was noted after the treatment.

*現: 近畿大学医学部泌尿器科学教室

**現: 豊川総合病院泌尿器科

***現: 新仁会病院泌尿器科

****現: 阪和泉北病院泌尿器科

*****現: 市立界病院泌尿器科

The results were favorable with overall improvement of 78.4% and efficacy of 75.7%. Side effects were observed in 3 of the 38 cases (7.9%), but all the symptoms were slight.

(Acta Urol. Jpn. 36: 1371-1377, 1990)

Key words: Terodiline hydrochloride, Urinary incontinence, Urinary frequency, Urodynamic study

緒 言

従来、頻尿、尿失禁を訴えて来院する患者に対して、種々の薬物療法が試みられてきたが、その効果および副作用の点から必ずしも満足する結果を得ていなかった。

近年、各種疾患に伴う頻尿・尿失禁に対して抗コリン作用とカルシウム拮抗作用を有する新しいタイプの頻尿治療薬、塩酸テロジリンの臨床検討が行われ、その有用性が示唆されている^{1,2)}。

今回われわれは、頻尿、尿失禁を訴えて来院した患者に対し、塩酸テロジリンを投与し、その有効性と安全性について検討を行ったので、結果を報告する。

対象ならびに方法

1. 対象

対象は1988年6月から1989年2月までに近畿大学医学部泌尿器科および関連9病院を外来受診した頻尿および尿失禁を主訴とする神経因性膀胱、神経性頻尿、慢性膀胱炎、慢性前立腺炎、軽度前立腺肥大症および前

Table 1. 自覚症状の程度

1) 昼間頻尿、夜間頻尿

程 度	昼 間	夜 間
1 つらくない	2時間に1回以下	1回以下
2 少しつらい	1時間に1回程度	2回
3 つらい	30分に1回ということもある	3回
4 非常につらい	30分に1回以上	4回以上

2) 尿失禁

程 度
1 な し
2 日常生活にやや支障あり おむつをあてるほどでもない
3 日常生活に支障あり おむつをかえる必要がある
4 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

3) 夜間遺尿

程 度
1 な し
2 週1回以下
3 2～3日に1回
4 毎日のようにある

Table 2. 患者背景

項 目	例数 (%)
性 別	男 24 (64.9)
	女 13 (35.1)
年 齢	～49 6 (16.2)
	50～59 4 (10.8)
	60～69 11 (29.7)
	70～ 16 (43.3)
	平 均 65.2±12.6
入院・外来	入 院 12 (32.4)
	外 来 24 (64.9)
	入院・外来 1 (2.7)
診断名	神経因性膀胱 19 (51.4)
	神経性頻尿 4 (10.8)
	慢性膀胱炎 3 (8.1)
	慢性前立腺炎 2 (5.4)
	軽度前立腺肥大 3 (8.1)
	TUR-P 6 (16.2)
	脳疾患 9 (24.3)
原疾患 (神経因性膀胱)	脊髄疾患 5 (13.5)
	不 明 5 (13.5)
重症度	軽 症 17 (46.0)
	中等度 18 (48.6)
	重 症 2 (5.4)
	～1年 5 (13.5)
罹病期間	1年～5年 11 (29.7)
	5年～ 5 (13.5)
	不 明 16 (43.3)
合併症	な し 14 (37.8)
	あ り 23 (62.2)
過敏症	な し 31 (83.8)
	あ り 2 (5.4)
既往歴	不 明 4 (10.8)
	な し 24 (64.9)
併用療法	あ り 13 (35.1)
	な し 35 (94.6)
併用薬	あ り 2 (5.4)
	な し 16 (43.2)
	あ り 21 (56.8)

立腺肥大症術後患者のうち、試験の同意の得られた38名である。

なお、あらかじめ、16歳未満の患者、幽門、十二指腸または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は、対象から除外した。

2. 投与方法

投与方法については塩酸テロジリン 24 mg (12 mg 錠2錠)を1日1回ないし2回にわけ食後に経口投与した。本試験開始に先立ち、他剤(ブラダロン®, トフラニール®, プスコパン®, プロバンサイン®等) wash out 期間を1週間以上設け、本剤投与4週間後に最終評価を行った。

なお、本期間中、平滑筋弛緩剤、抗コリン剤、精神安定剤などは使用しなかった。

主観察項目、評価方法

1. 自覚症状

以前われわれが行った検討と同様に治療日記を作成し、投与開始後4週間の排尿回数(昼、夜)および頻尿、尿失禁、夜間遺尿の程度を観察した。また、医師は日記と問診により、各症状について投与前、投与後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 Table 1 に示した基準に基づき4段階に分けて評価した (Table 1)。なお、排尿回数の推移は各終末

3日間の平均値を算出して検討した。

2. 他覚所見

投与前後で尿流量測定、膀胱内圧測定、残尿量測定を行った。膀胱内圧測定は圧媒体に二酸化炭素を使用し、注入速度は 150 ml/min とした。

3. 副作用および臨床検査

受診時の問診および治療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、その程度、種類、経過などについて観察した。

臨床検査は、本剤投与前後で血液学的検査、血清生化学検査、尿検査を実施し、異常変動の有無を確認した。

4. 効果判定

投与終了時に治療日記あるいは問診により観察した後、自覚症状、他覚所見の推移を総合的にみて、最終全般改善度を著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能の6段階に判定し、さらに概括安全度、全般有用度を判定した。なお、何らかの理由で途中で

Table 3. 層別成績

項 目	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	計	改善率 %
性 別	男	6	9	6	3	0	24	87.5
	女	0	4	4	5	0	13	61.5
年 齢	～49	2	2	1	1	0	6	83.3
	50～59	0	2	1	1	0	4	75.0
	60～69	0	5	3	3	0	11	72.7
	70～	4	4	5	3	0	16	81.3
	入 院	2	1	4	5	0	12	58.3
入院・外来	外 来	4	11	6	3	0	24	87.5
	入院・外来	0	1	0	0	0	1	100
診断名	神経因性膀胱	2	5	7	5	0	19	73.7
	神経性頻尿	1	1	1	1	0	4	75.0
	慢性膀胱炎	1	0	1	1	0	3	66.7
	慢性前立腺炎	1	0	1	0	0	2	100
	軽度前立腺肥大	0	3	0	0	0	3	100
	TUR-P	1	4	0	1	0	6	83.3
原疾患 (神経因性膀胱)	脳疾患	2	2	3	2	0	9	77.7
	脊髄疾患	0	1	3	1	0	5	80.0
	不 明	0	2	1	2	0	5	60.0
重症度	軽 症	2	8	2	5	0	17	70.6
	中等度	4	5	7	2	0	18	88.9
	重 症	0	0	1	1	0	2	50.0
罹病期間	～1年	0	3	0	2	0	5	60.0
	1年～5年	4	3	1	3	0	11	72.7
	5年～	0	2	2	1	0	5	80.0
	不 明	2	5	7	2	0	16	87.5
合併症	な し	2	6	3	3	0	14	78.6
	あ り	4	7	7	5	0	23	78.3
併用療法	な し	6	13	8	8	0	35	77.1
	あ り	0	0	2	0	0	2	100

止した例については中止時点の成績から上記判定を行った。

結 果

1. 背景

本検討の対象となった症例は38名であったが、1名は1週間で降来院せず、安全性のみ解析対象とした。また、他の2名は2週間で降来院せず最終来院日に効果判定を行った。配分、性、年齢、診断名をはじめ、37例の患者のあらゆる背景因子においては、特に目立った特色はなく、層別成績でも特記すべき差はみられなかった (Table 2, 3)。

2. 自覚症状の推移

1) 昼間頻尿, 夜間頻尿

昼間頻尿の程度を示すスコアは投与前 2.6 ± 0.7 であったのが、投与2週間後で 1.9 ± 0.7 、4週間後で 1.8 ± 0.7 となった。夜間頻尿については、投与前 2.8

± 0.7 が投与後2週間で 2.0 ± 1.0 、4週間で 1.9 ± 1.1 といずれについても2週目、4週目で有意に改善を認めた (Fig. 1)。

2) 尿失禁, 夜間遺尿

尿失禁を示すスコアは投与前 2.4 ± 0.5 であったが、投与2週間で 1.7 ± 0.7 、投与後4週間で 1.5 ± 0.7 と有意に改善を認めた。夜間遺尿は、投与前 2.3 ± 0.7 であったが、投与後2週間で 1.8 ± 0.8 、4週間で 1.0 ± 0.0 となった (Fig. 2)。

3) 排尿回数の推移

昼間投与前で1日 10.9 ± 5.1 回であったものが、投与2週間目より有意に減少し、 8.5 ± 3.1 回となり4週間後では、 7.4 ± 3.3 回となった。

夜間排尿回数は投与前 3.1 ± 2.0 回、投与後2週間で 2.7 ± 1.7 回、投与後4週間で 2.1 ± 1.2 回となった。昼間、夜間排尿回数とも、投与4週間後には有意に減少した (Fig. 3)。

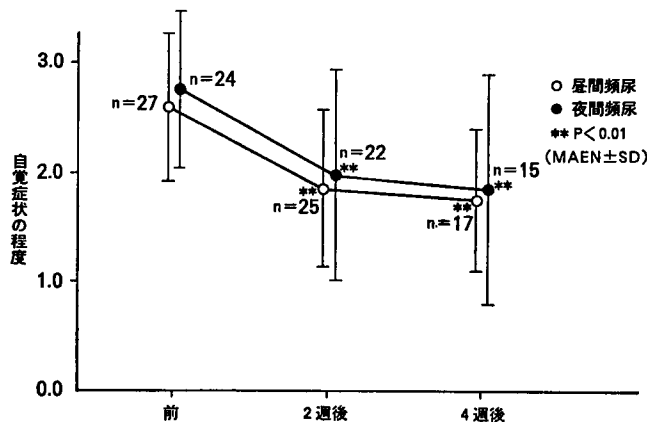


Fig. 1. 自覚症状の推移

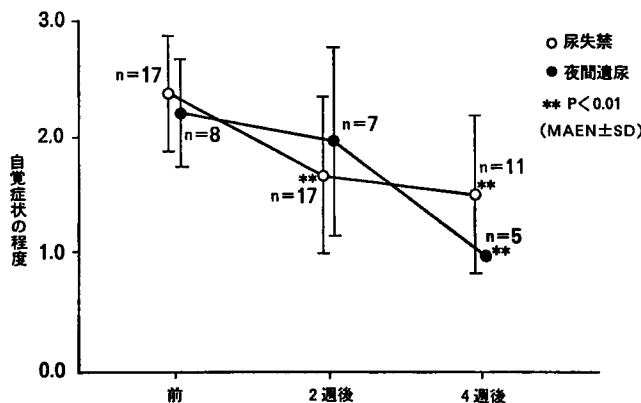


Fig. 2. 自覚症状の推移

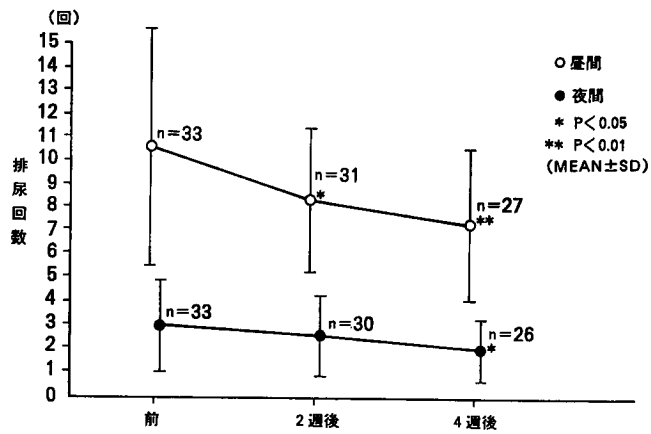


Fig. 3. 排尿回数の推移

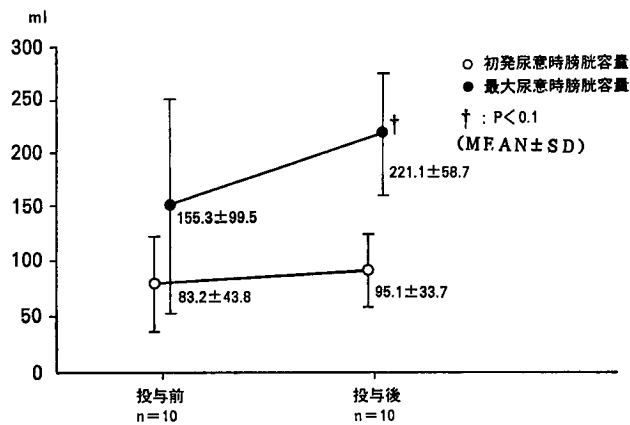


Fig. 4. 初発尿意時膀胱容量と最大尿意時膀胱容量の推移

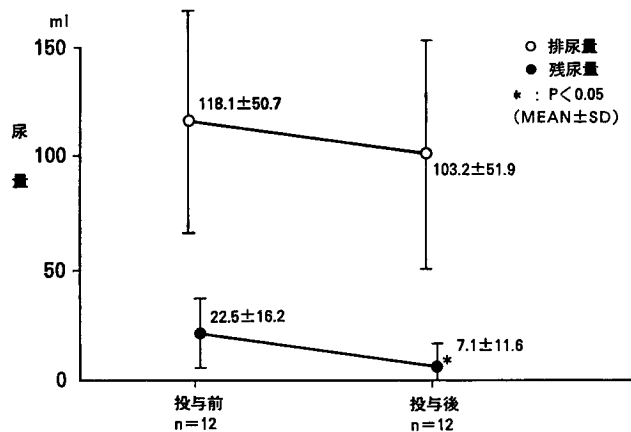


Fig. 5. 排尿量と残尿量の推移

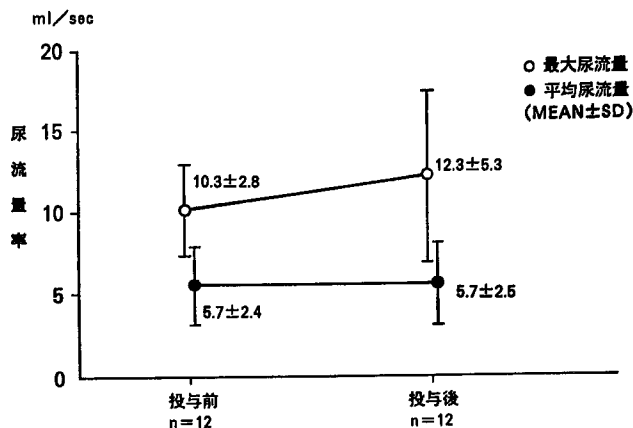


Fig. 6. 尿流量測定各パラメーターの推移

Table 4. 全般改善度

全体	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	改善以上	やや改善以上
37	6	13	10	8	0	0	51.4%	78.4%

Table 5. 安全度

全体	安全である	安全である	ほぼ安全である	安全性に疑問がある	安全に思われない	ほぼ安全である以上
38	35	3	0	0	0	100%

Table 6. 有用度

全体	極めて有用	有用	やや有用	どちらともいえない	有用でない	判定不能	有用以上	やや有用以上
37	5	17	6	9	0	0	59.5%	75.7%

3. 他覚所見

1) 初発尿意時膀胱容量, 最大尿意時膀胱容量

初発尿意時膀胱容量は, 投与前 83.2 ± 43.8 ml, 投与後 95.1 ± 33.7 ml であった。最大尿意時膀胱容量は投与前 155.3 ± 99.5 ml, 投与後 221.1 ± 58.7 ml となり, 増加傾向がみられたが, 有意差は得られなかった (Fig. 4)。

2) 排尿量, 残尿量

排尿量は, 投与前で 118.1 ± 50.7 ml, 投与後で 103.2 ± 51.9 ml であった。残尿量は投与前 22.5 ± 16.2 ml が, 投与後 7.1 ± 11.6 ml と有意に減少した (Fig. 5)。

3) 最大尿流量率, 平均尿流量率

尿流量測定を行った結果, 最大尿流量率についても平均尿流量率についても投与前後で有意な変化はみられなかった (Fig. 6)。

4. 全般改善度

総合的な改善度判定では著明改善 6 例, 改善 13 例, やや改善 10 例であった。改善以上が 51.4%, やや改善以上で 78.4% であった (Table 4)。

5. 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は 38 例中 3 例 (7.9%) であった。いずれも症状は, 口渇, 胃部不快感と軽度なものであった (Table 5)。

6. 有用度

最終全般改善度および概括安全度を総合して有用度を判定したが, 有用以上が 59.5%, やや有用以上が 75.7% であった (Table 6)。

考 察

頻尿, 尿失禁を訴える患者の基礎疾患としては, 神経因性膀胱をはじめ, 膀胱, 尿道の各種炎症性疾患, 下部尿路通過障害といった疾患があげられ, きわめて多岐にわたっている。排尿障害, 特に尿失禁については最近外科的治療法や経皮的電気刺激や排尿訓練などの方法が確立されつつある。一方薬物療法については, 対象の高齢化という意味からもより安全で効果的なものが必要とされてきている。本剤の安全性については, 数多くの臨床検討の報告^{4,5)}からも明らかなように口渇といった軽度のものが大半であるが, 留意すべき副作用として, 下部尿路通過障害の患者における排尿困難の出現と思われる。われわれの今回の検討では, 口渇といった軽度な副作用が 38 人中 3 例 (7.9%) に認められただけで, 排尿困難は認められなかった。しかし, 他施設での臨床試験⁶⁾においては尿閉の出現が報

告されており、投薬前には下部尿路通過障害のチェックは十分にを行い、投与後も定期的に排尿状態を注意深く観察することが大と思われる。膀胱内圧測定の結果、他の報告と同様に最大膀胱容量は増加傾向を認めた⁶⁾。興味深いことに排尿量に変化がないにもかかわらず残尿量については投与後で有意な減少を認めている。この理由は不明であるが、少なくとも排尿効率を悪化させることはないといえよう。尿流量測定の各パラメーターについては、投与前後で変化はなく、排尿に関する利尿筋の生理的な収縮の機能には影響を与えていないことがわかった。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ち、基礎的実験からも膀胱平滑筋の収縮を抑制することが認められている⁷⁾。

われわれの結果では、尿流量率を変えることなく、残尿量を減少させ、なおかつ自覚的症状の有意な改善を認めた。このことより神経因性膀胱患者などでよくみられる無抑制収縮といった異常な収縮を抑制するのに効果的に作用しているものと思われる。以上より、塩酸テロジリンは、尿流量率を変化させることなく、残尿量を低下させ、自覚症状の有意な改善を認め、日常臨床において頻尿、尿失禁の治療薬として有望な薬剤と思われる。

結 語

頻尿、尿失禁を主訴とする各種疾患患者に塩酸テロジリンを投与し、有用性と安全性の検討を行った。

1) 自覚症状については、投与4週間で有意差をもって改善を認めた。他覚所見である残尿量についても減少する結果を得た。排尿量、尿流量率については変化がみられなかった。

2) 改善効果は患者背景の如何にかかわらず、ほぼ同様であった。

3) 37例に29例(78.4%)に塩酸テロジリンの有用性を認めた。

4) 副作用は38例中3例(7.9%)に認めたが、いずれも軽度であった。また、臨床検査上異常変動は認めなかった。

5) 以上の結果、塩酸テロジリンは頻尿、尿失禁を主訴とする各種疾患患者に有用な薬物であると思われる。

文 献

- 1) 米山威久, 小川秋寛, 福井準之介, 和食正之, 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, 市川親夫, 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
- 2) 大森弘之, 大橋輝久, 大橋洋三, 近藤 淳, 近藤捷嘉, 難波克一, 棚橋豊子, 白神健志, 片山泰弘, 朝日俊彦, 赤枝輝明, 吉本 純, 金重哲三, 武田克治: 神経性頻尿および刺激膀胱に対する塩酸テロジリン (TD-758) の臨床的検討. 西日泌尿 **49**: 1947-1952, 1988
- 3) 朴 英哲, 内田克彦, 大西規夫, 際本 宏, 江左篤宣, 杉山高秀, 金子茂男, 栗田 孝: 神経性頻尿に対する塩酸テロジリンの臨床的検討. 泌尿紀要 **35**: 537-540, 1989
- 4) 中野 優, 田島 惇, 阿曾佳郎, 鈴木和雄, 畑昌宏, 塚田 隆, 増田宏昭, 広瀬 淳, 北川元昭, 中原正男, 鈴木明彦, 神林知幸, 三橋 孝, 丸山正昭: 頻尿, 残尿感を主訴とする排尿障害に対する塩酸テロジリン (TD-758) の臨床効果. 泌尿紀要 **34**: 196-200, 1988
- 5) 安田耕作, 長嶋 薫, 島崎 淳, 高野 学, 並木徳重郎, 山城 豊, 遠藤博志, 村山直人, 石川発末, 赤倉功一郎, 片海装吾, 北村 温, 香村衡一, 小西友典, 村上信乃: 無抑制収縮を有する神経因性膀胱患者に対する塩酸テロジリン (TD-758) の長期使用経験. 西日泌尿 **49**: 1957-1967, 1988
- 6) 小川秋寛, 島崎 淳, 三矢英輔, 宮崎 薫, 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. 医学のあゆみ **140**: 231-247, 1987
- 7) Husted S, Andersson K-E, Sommer L and Ostergaard JR: Anticholinergic and calcium antagonistic effects of terodiline in rabbit urinary bladder. Acta Pharmacol Toxicol **46**: Suppl I: 20-30, 1980

(Received on June 4, 1990)
(Accepted on June 8, 1990)

(迅速掲載)