

塩酸テロジリンの神経因性膀胱患者に対する長期投与試験

神奈川県総合リハビリテーションセンター

神奈川リハビリテーション病院泌尿器科（部長：宮崎一興）

石 堂 哲 郎，宮 崎 一 興

CLINICAL EVALUATION OF LONG-TERM ADMINISTRATION WITH TERODILINE HYDROCHLORIDE FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH NEUROGENIC BLADDER

Tetsuro ISHIDO and Kazuoki MIYAZAKI

From the Department of Urology, Kanagawa Prefecture General Rehabilitation Center
Kanagawa Rehabilitation Hospital
(Chief: Dr. K. Miyazaki)

Terodiline HCl was administered in a long-term study to 20 patients with neurogenic bladder and pollakisuria. Its efficacy on urinary frequency and urinary incontinence was studied together with its safety and changes in blood concentration. The dosing period extended from 2 through 53 weeks (21 weeks on the average). The drug was found effective in 62% of diurnal urinary frequency patients, 71% of nocturnal urinary frequency, 73% of urinary incontinence, and 69% of nocturnal enuresis.

Side effects of dizziness and nasal obstruction were seen in only one case. The drug was judged to be useful in 75% of the patients studied.

Terodiline HCl showed no further increase in plasma concentration due to the long-term administration, and it disappeared from plasma within one to two months after the last dosing.

Key words: Terodiline hydrochloride, Neurogenic bladder, Long-term treatment

緒 言

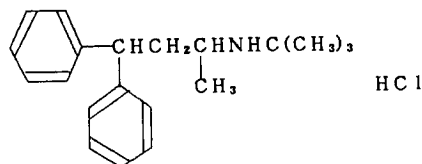
塩酸テロジリンは Fig. 1 の構造式を有する2級アミンであり、薬理的には抗コリン作用（抗ムスカリン作用）、カルシウム拮抗作用を併せ持つ薬物で、これら両作用により膀胱平滑筋の収縮を抑制することが知られており^{1,2)}、臨床的にも頻尿の改善、膀胱容量の増加が期待された。Peters らは多施設による二重盲検試験にて排尿回数の有意な低下、膀胱容量の有意な増加を認め、副作用は口渴などの本剤の薬理作用に基

づく症状が主であると報告し³⁾、また、Fischer-Rasmussen らは、長期臨床試験にて本剤投与3ヵ月後と6ヵ月後の血中濃度がほとんど変わらないことを報告している⁴⁾。本邦でも小川ら^{5,6)}の報告があり、神経因性膀胱に対する本剤の有用性が認められている。

われわれはこれらの結果をもとに、本剤を3ヵ月以上投与した時の有効性、安全性ならびに血中濃度の推移を検討する目的で、1985年8月から翌年12月にかけて神奈川リハビリテーション病院にて臨床検討を実施した。

対象および方法

対象は、当院泌尿器科を受診した膀胱の無抑制収縮に基づく頻尿あるいは尿失禁を主訴にもつ神経因性膀胱および頻尿患者で、本試験の同意が得られた20例である。本剤が抗コリン作用を有することから、緑内障などの抗コリン薬の禁忌とされている患者はあらかじめ除外した。患者の背景は Table 1 に示すとおり、男16例、女4例で年齢は14歳～78歳、平均50歳で、入院6例、外来14例であった。神経因性膀胱の原疾患とし



一般名：塩酸テロジリン

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

Fig. 1. 塩酸テロジリンの化学構造

Table 1. 症 例 一 覧 表

症 例 No	性	年 齢	入 院・ 外 来	診 断 名	原 疾 患	主 訴	罹 病 期 間	合 併 症	投 与 期 間	併 用 薬	自覚症状の推移					副作用	判定		
											頻 尿 量	尿 夜	尿 失 禁	夜 間 遺 尿	残 尿 感		最終 改善 度	概括 安全 度	有用 度
1	男	27	外来	神経因性膀胱	脊髄腫瘍	昼間頻尿	4年	尿感染	2週	なし	前 後	++ ++	++ ++	++ ++	± ±	めまい 鼻閉	改 善	中等度の副作用あり	思われない 有用とはいえない
2	男	38	外来	神経因性膀胱	腰椎椎間板ヘルニア	昼間頻尿 尿失禁	1年	なし	18週	なし	前 後	± -	± -	++ -	± -	なし	著明改善	副作用なし	極めて有用
3	女	76	入院	神経因性膀胱	頸椎症 不全対麻痺	昼間頻尿 夜間頻尿	10年	なし	18週	フェノバル	前 後	± ±	++ ++	- -	- -	なし	不 変	副作用なし	思われない 有用とはいえない
4	女	67	外来	頻尿	慢性関節リウマチ	昼間頻尿 尿失禁	最近	なし	23週	なし	前 後	± -	± -	± -	- -	なし	改 善	副作用なし	有用
5	男	47	入院	神経因性膀胱	くも膜下出血	昼間頻尿 夜間頻尿 尿失禁 夜間遺尿	1年	なし	13週	なし	前 後	± ±	++ +	++ ±	± ±	なし	改 善	副作用なし	有用
6	男	61	外来	神経因性膀胱	多発性脳梗塞	昼間頻尿 夜間遺尿	4年	なし	5週	なし	前 後	++ ++	++ ±	++ +	- -	なし	改 善	副作用なし	有用
7	男	70	外来	神経因性膀胱	多発性脳梗塞 小脳失調 痴呆	昼間頻尿 夜間頻尿	6ヵ月	胃痛	4週	なし	前 後	++ ++	++ ±	++ +	- -	なし	不 変	副作用なし	思われない 有用とはいえない
8	男	42	入院	神経因性膀胱	脳幹部挫傷	尿失禁	7ヵ月	なし	25週	なし	前 後	++ ++	++ -	++ -	- -	なし	改 善	副作用なし	有用
9	男	14	外来	神経因性膀胱	脳性マヒ	昼間頻尿 尿失禁	14年	アトピー性皮膚炎	6週	なし	前 後	++ ±	- -	++ +	± ±	なし	改 善	副作用なし	有用
10	男	35	外来	神経因性膀胱	脊髄炎	尿失禁	2年	なし	41週	なし	前 後	- -	- -	++ ±	- -	なし	改 善	副作用なし	有用
11	男	78	外来	神経因性膀胱	脳出血 右片麻痺	夜間頻尿 尿失禁 夜間遺尿	6ヵ月	なし	17週	なし	前 後	++ ±	++ ±	++ -	++ ±	なし	改 善	副作用なし	有用
12	男	72	外来	神経因性膀胱	脳梗塞 右片麻痺	昼間頻尿	1ヵ月	軽度前立腺肥大症	12週	なし	前 後	± ±	++ ±	++ ±	++ ±	なし	改 善	副作用なし	有用
13	男	52	外来	神経因性膀胱	脳梗塞 右片麻痺	尿失禁	2年	なし	17週	なし	前 後	± ±	± ±	++ ±	++ ±	なし	改 善	副作用なし	有用
14	女	32	外来	神経因性膀胱	脊髄損傷	昼間頻尿 夜間遺尿	9年	なし	48週	なし	前 後	± -	- ±	++ -	++ -	なし	改 善	副作用なし	有用
15	男	48	入院	神経因性膀胱	脊髄空洞症 水頭症	昼間頻尿 夜間頻尿 夜間遺尿	36年	なし	22週	なし	前 後	++ ++	++ ++	++ ++	++ -	なし	不 変	副作用なし	思われない 有用とはいえない
16	男	69	外来	神経因性膀胱	脳梗塞 左片麻痺	昼間頻尿 夜間頻尿	2年	なし	53週	なし	前 後	++ -	++ -	++ -	++ -	なし	著明改善	副作用なし	極めて有用
17	男	62	入院	神経因性膀胱	頸髄損傷	夜間頻尿	3年	なし	29週	なし	前 後	++ ±	++ ±	- -	- -	なし	改 善	副作用なし	有用

18	男	48	外来	神経因性膀胱	脳出血 右片麻痺	昼間頻尿 夜間頻尿	3 ヵ月	なし	13 週	ブラダロン ミニプレス	前 後	+	+	-	-	-	なし	改 善	全副 作用 なし	有 用
19	男	26	外来	神経因性膀胱	腎臓腫瘍	昼間頻尿 夜間頻尿	1 年	なし	30 週	なし	前 後	+	+	-	-	-	なし	改 善	全副 作用 なし	有 用
20	女	31	入院	神経因性膀胱	多発性硬化症	夜間頻尿	19 年	なし	14 週	ステロイド	前 後	+	+	-	-	-	なし	不 変	全副 作用 なし	有 用 と は な い

ては、脳障害11例、脊髄障害7例、脳脊髄障害1例で、約半数が脳障害の患者であった。投与期間は2週から53週、平均21週で、3ヵ月以上の長期に投与されたのは15例であり、そのうち5例は6ヵ月以上投与された。

投与方法は、塩酸テロジリン 24 mg 錠を用い、原則として1日1回夕食後投与(24 mg/日)とした。また、併用薬はできるだけ使用しないこととしたが、やむを得ず使用する場合は必要最小限とした。

効果の検討は、投与前の症状(昼間頻尿、夜間頻尿、尿失禁、夜間遺尿、残尿感)について小川ら⁶⁾の基準によりその程度を+, ++, +-, -の4段階で評価し、投与終了時の程度と比較し、各症状の変化を総合的に評価して行った。安全性は来院時の副作用(自覚症状)の問診、ならびに臨床検査成績(血液一般検査、血液生化学検査、尿一般検査)を参考に検討した。臨床成績は担当医による最終全般改善度(著明改善、改善、不変、悪化、著明悪化)、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)、改善度と安全度を考慮した全般有用度(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)のそれぞれで評価した。

また、塩酸テロジリンの血中濃度の変化の検討は、投与中ならびに投与終了後について行った。すなわち投与中は開始後1, 3, 6ヵ月、投与終了時、投与終了後は1, 2ヵ月後にできるだけ採血した。なお、塩酸テロジリンの血中濃度はキッセイ薬品工業(株)中央研究所にて測定された。

結 果

1. 臨床成績

最終全般改善度、概括安全度、全般有用度の成績をTable 2, 3, 4に示した。その結果、最終全般改善度では80% (16/20)の患者に効果がみられ、概括安全度では5% (1/20)の患者に副作用がみられた。全般

有用度では75% (15/20)の患者に有用性がみられた。

2. 症状に対する効果

各症状に対する改善率についてTable 5に示した。その結果、昼間頻尿では53% (10/19)、夜間頻尿では71% (12/17)、尿失禁では73% (11/15)、夜間遺尿では69% (9/13)の患者に効果がみられた。残尿感では3例の患者にみられたが、いずれも不変であった。

3. 副作用

自覚的副作用は20例中1例(5%)にめまい、鼻閉がみられたのみであった。また、臨床検査成績については、本剤投与による特異的な変化はみられなかった。その他、長期投与により本剤の依存性を示唆する所見(継続使用の欲求、用量増加など)や視聴覚の異常について検討したが、全く異常はみられなかった。

4. 血中濃度

本剤投与後、血中濃度の測定が可能であった9例についてTable 6に示した。その結果、投与後の濃度はいずれも大きな変化を示さず、本剤を長期投与した場合、すでに1ヵ月以内には定常状態に達するものと思われ、経時的な血中濃度の上昇は認められなかった。また、7例についての中止後の変化では投与終了後1ヵ月には血中から消失している例が多く、2ヵ月後には全ての症例で消失した。

考 察

塩酸テロジリンは、抗コリン作用、カルシウム拮抗作用により、頻尿の改善、尿失禁の消失、膀胱容量の増加が認められる薬物である¹⁻⁴⁾。本邦でも、塩酸テロジリン 24 mg/日、4週間投与による神経因性膀胱に対する有用性^{5,6)}、神経性頻尿に対する有用性⁷⁾が検討

Table 2. 最終全般改善度

著明改善	改 善	不 変	悪 化	著明悪化	計	改善以上
2	14	4	0	0	20	16(80)

(): %

Table 3. 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	副作用あり
19	0	1	0	20	1(5)

() : %

Table 4. 全 般 有 用 度

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	計	有用以上
2	13	5	0	0	20	15(75)

() : %

Table 5. 症状改善率

	有症例	改善例
日間頻尿	19	10(53)
夜間頻尿	17	12(71)
尿失禁	15	11(73)
夜間遺尿	13	9(69)

() : %

Table 6. 血中濃度の変化

症例 No.	投与 期間 (週)	投与後 (月)			終了時	投与終了後 (月)	
		1	3	4~6		1	2
10	41	—	—	—	291	—	N D
11	17	330	—	403	403	N D	
13	17	261	—	210	210	N D	
15	22	365	—	261	393	N D	
16	53	1003	796	—	833	69	N D
17	29	—	423	476	476	—	—
18	13	—	193	—	193	12	N D
19	30	502	345	365	296	72*	N D
20	14	837	704	—	704	—	—

— : 採血できず ND : 検出されず

* : 終了後13日目に採血

され、頻尿、尿失禁の新しい治療薬として期待されている。しかしながら、神経因性膀胱などの器質的に異常のみられる場合はあくまで対症療法に頼らざるを得ず、一般の使用に際しては長期的な臨床成績も重要であり、著者らは、神経因性膀胱患者を対象に塩酸テロジリンの長期投与による効果並びに安全性について検討した。さらに、Fischer-Rasmussen ら⁴⁾の報告による塩酸テロジリンの血中濃度の変化についても本邦で確認することを目的に検討した。

今回対象となった20例の神経因性膀胱、頻尿患者については、半数以上が脳障害の原疾患を持つもので、塩酸テロジリンの膀胱の収縮を抑制するという薬理作用から推定すれば、十分効果の期待できる対象群であった。20例中4例ははっきりした効果がみられず、それぞれ4週、14週、18週、22週で中止し、また、1例

は副作用のため2週で中止した。なお、6カ月以上投与できた症例も5例あった。

症状に対する効果は、夜間頻尿は71%、尿失禁は73%の症例に改善がみられており、日常生活での苦痛を考慮すると充分満足のいく結果であり、特に高齢者の生活改善に寄与するものと思われる。また、今回対象とした患者の多くは中高齢者であるが、症例9のように生まれながらにして頻尿、尿失禁に悩まされ続けている患者もあり、年齢は14歳と若く、本来は試験の対象から除外すべきであるが、敢えて対象とし、塩酸テロジリンの効果을期待した。その結果、頻尿、尿失禁の改善が認められており、同様な背景を持つ対象群についてもさらに治療効果が期待できる薬であった。

副作用については1例で投与後5日目よりめまい、鼻閉の訴えがあり、2週間で中止したが、中止後速やかに消失しており、特に問題とは思わなかった。また、臨床検査上の異常もみられず、長期投与により副作用が増加する傾向や依存性を示唆するような臨床症状、ならびに視聴覚機能の異常の訴えなどはなく、さらに平均50歳という対象群を考えれば安全性の面でも優れている薬剤と思われた。また、塩酸テロジリンは原則として、1日1回投与で効果が期待できるため、服薬上も非常に便利であった。

頻尿、尿失禁の症状は患者のみならず家族にとっても深刻なものであり、さらに治療に際しては、長期的に対症療法を受けることが多く、効果もさることながら副作用ならびに薬の服用しやすさも考えなければならず、本剤はその点においても優れていると思われる。

以上より、塩酸テロジリンは神経因性膀胱患者の治療に対し、長期投与の耐薬性も良く、極めて有用な薬剤と思われた。

一方、塩酸テロジリンの長期投与による血中濃度を検討した結果では、投与中は経時的な血中濃度の上昇は認められず、Fischer-Rasmussen ら⁴⁾の報告と同

じく長期投与による薬物の蓄積は否定される結果であった。今回の検討は実際の患者を対象としたこともあり、定期的な採血は患者の同意を得られても難しく、定常状態後の変化を推察するに止まった。また、投与終了後の塩酸テロジリンの血中濃度は、終了後1カ月目の測定ではほとんど消失し、2カ月目の測定では全く消失した。

ま と め

塩酸テロジリンを神経因性膀胱、頻尿患者20例に長期投与を行い、効果、安全性、血中濃度について検討し、以下の結果が得られた。

1. 自覚症状に対する改善率は昼間頻尿53%、夜間頻尿71%、尿失禁73%、夜間遺尿69%であった。
2. 副作用は1例にめまい、鼻閉がみられた。その他、臨床検査では異常はみられなかった。
3. 有用性は75%の症例にみられた。
4. 長期投与による血中濃度の上昇はみられず、投与終了後1～2カ月には消失した。

文 献

- 1) Husted S, Andersson K-E, Sommer L and stergaard JR. Anticholinergic and calcium antagonistic effects of terodiline in rabbit urinary bladder. *Acta Pharmacol et Toxicol* 46 Suppl I: 20-30, 1980
- 2) Rud T, Andersson K-E, 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
- 3) Peters 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
- 4) Fischer-Rasmussen W and The Multicentre Study Group: Evaluation of long-term safety and clinical benefit of terodiline in women with urgency/urge incontinence. A multicentre study. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 87: 35-47, 1984
- 5) 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
- 6) 小川秋實, 島崎 淳, 三矢英輔, 宮崎 重, 栗田孝, 橘 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) 米山威久, 小川秋實, 福井準之介, 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, 松下高曉, 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

(1987年3月25日受付)