

塩酸テロジリンの頻尿，尿失禁に対する 臨床的検討および心循環器系副作用

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室

(主任：前川正信教授)

吉原 秀高，安本 亮二

岸本 武利，前川 正信

豊中市市民病院泌尿器科 (部長：西島高明)

西 島 高 明

吹田市民病院泌尿器科 (部長：柏原 昇)

柏 原 昇

大阪市立住吉市民病院泌尿器科 (医長：千住将明)

千 住 将 明

大阪鉄道病院 (医長：堀井明範)

堀 井 明 範

大阪市立城北市民病院泌尿器科 (医長：杉本俊門)

杉 本 俊 門

大阪市立北市民病院 (部長：辻田正昭)

辻 田 正 昭

八尾市民病院泌尿器科 (部長：江崎和芳)

江 崎 和 芳

大阪市立桃山市民病院泌尿器科 (医長：坂本 亘)

坂 本 亘

大阪通信病院泌尿器科 (部長：早原信行)

早 原 信 行

市立伊丹病院泌尿器科 (部長：山本啓介)

山 本 啓 介

大阪市立十三市民病院泌尿器科 (医長：森川洋二)

森 川 洋 二

生長会府中病院泌尿器科 (部長：西尾正一)

西 尾 正 一

生長会ベルランド病院泌尿器科 (部長：西尾正一)

小早川 等

宝生会 PL 病院泌尿器科 (部長：川村正喜)

川 村 正 喜

仁真会白鷺病院泌尿器科 (医長：入谷純光)

入 谷 純 光

CLINICAL STUDY OF TERODILINE HYDROCHLORIDE FOR THE TREATMENT OF URINARY FREQUENCY AND URINARY INCONTINENCE, AND ITS CARDIOVASCULAR ADVERSE EFFECTS

Hidetaka Yoshihara, Ryouji Yasumoto,
Taketoshi Kishimoto and
Masanobu Maekawa

*From the Department of Urology,
Osaka City University Medical School*

Takaaki Nishijima

*From the Department of Urology,
Toyonaka Municipal Hospital*

Noboru Kashiwara

*From the Department of Urology,
Suita City Hospital*

Masaaki Senjyu

*From the Department of Urology,
Osaka Municipal Sumiyoshi Citizen's Hospital*

Akinori Horii

*From the Department of Urology,
Osaka Railway Hospital*

Toshikado Sugimoto

*From the Department of Urology,
Osaka Municipal Shirokita Citizen's Hospital*

Masaaki Tsujita

*From the Department of Urology,
Osaka Municipal Kita Citizen's Hospital*

Kazuyoshi Esaki

*From the Department of Urology,
Yao City Hospital*

Wataru Sakamoto

*From the Department of Urology,
Osaka Municipal Momoyama Citizen's Hospital*

Nobuyuki Hayahara

*From the Department of Urology,
Osaka Teishin Hospital*

Keisuke Yamamoto

*From the Department of Urology,
Itami City Hospital*

Youji Morikawa

*From the Department of Urology,
Osaka Municipal Jyuso Citizen's Hospital*

Shoichi Nishio

*From the Department of Urology,
Hutyu Hospital*

Hitoshi Kobayakawa

*From the Department of Urology,
Bellando Hospital*

Masaki Kawamura

*From the Department of Urology,
P.L. Hospital*

Yoshiteru Iritani

*From the Department of Urology,
Shirasagi Hospital*

We evaluated the effectiveness and side effects of terodiline hydrochloride in 109 patients with urinary frequency and urinary incontinence. The drug was administered at a dose of 24 mg once a day or 12 mg twice a day for 4 weeks. Symptoms such as urinary frequency and urinary incontinence were alleviated in 101 out of 109 patients (92.7%). Mild side effects such as thirst, dysuria, sense of residual urine, orthostatic hypotension and arrhythmia were observed in 9 out of 109 patients (8.2%).

Side effects such as orthostatic hypotension and arrhythmia were observed on the 28th day or the 20th day of the administration, but these symptoms disappeared with discontinued use of this medicine.

The results obtained from this study suggest that terodiline hydrochloride may be greatly useful for the patients with urinary frequency and urinary incontinence. But we must take account of the side effects such as orthostatic hypotension and arrhythmia.

(Acta Urol. Jpn. 38: 967-972, 1992)

Key words: Urinary frequency, Arrhythmia, Orthostatic hypotension, Urinary incontinence, Terodiline hydrochloride

緒 言

泌尿器科の日常診療において、細菌感染を伴わない頻尿や尿失禁などの膀胱刺激症状を訴える患者は少なくない。また、経尿道的前立腺切除術 (TUR-P) 後に頻尿・尿失禁を訴える患者も少なくなく、頻尿・尿失禁の治療に困窮することもしばしば経験されるところである。

塩酸テロジリン (MICTROL®) は薬理学的に抗コリン作用 (抗ムスカリン作用) とカルシウム拮抗作用を有し、この両作用により家兔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⁾。これらの薬理作用のもとに頻尿・尿失禁の患者に使用され、その臨床的有効性が収米で報告され高い評価を受けている²⁾。本邦においても小川らにより不安定膀胱に基づく頻尿・尿失禁患者に本剤が投与され、頻尿や尿失禁の改善、膀胱容量の増加が報告され、満足すべき成績がえられている^{3,4)}。

今回、われわれは特に慢性膀胱炎、慢性前立腺炎、

TUR-P 後、神経性頻尿など膀胱刺激症状または不安定膀胱を有する患者に塩酸テロジリンを投与し本剤の有効性について検討した。副作用として本邦ではまだ報告されていないが起立性低血圧と不整脈の症例をそれぞれ1例ずつ経験したので併せて報告する。

対象および方法

1. 対象

対象は1989年6月から1990年5月の12カ月間に頻尿・尿失禁を主訴として大阪市立大学およびその関連病院泌尿器科外来を受診した患者もしくは泌尿器科に入院していた患者109例である (Table 1)。性別は男性67例、女性42例、年齢は46~88歳 (平均67.8歳) であった。疾患別では、慢性膀胱炎32例、慢性前立腺炎10例、TUR-P 後53例、神経性頻尿14例であり、残尿のないことを確認したのちに、患者の同意をえて本試験を施行した。

2. 投与方法、評価項目

塩酸テロジリンとして1日24 mg (12 mg 錠2錠)

Table 1. 患者背景

項 目		例数 (%)
性 別	男	67 (61.5)
	女	42 (38.5)
	計	109 (100)
年 齢	40～49歳	6 (5.5)
	50～59歳	15 (13.8)
	60～69歳	28 (25.7)
	70～79歳	52 (47.7)
	80～89歳	8 (7.3)
平 均		67.8歳
疾患分類	慢性膀胱炎	32 (29.4)
	慢性前立腺炎	10 (9.2)
	経尿道的前立腺切除術後	53 (48.6)
	神経性頻尿	14 (12.8)

Table 2. 頻尿・尿失禁のスコア

昼間頻尿, 夜間頻尿のスコア			
スコア	程 度	昼 間	夜 間
1	つらくない	6回/日	1回以下
2	少しつらい	7～8回/日	2回
3	つらい	9～10回/日	3回
4	非常につらい	11回/日以上	4回以上

尿失禁スコア		
スコア	程 度	参考 (1日の状態)
1	なし	
2	1～3回/日	おむつをあてるほどでもない
3	4～7回/日	おむつをかえる必要がある
4	8回/日以上	おむつをあてていても下着までぬれる

を1日1回ないし2回にわけて4週間投与し, 4週間に最終評価を行った. 本試験実施に先立ち約1週間を対照期間とし, さらに本試験に影響すると思われる他剤 (平滑筋弛緩薬, 抗コリン薬, 抗抑うつ薬等) の併用を避けた. TUR-P 後の症例は術後4～7日目に留置カテーテルを抜去し, その後1週間経過観察し, 頻尿・尿失禁の続く症例に塩酸テロジリンを投与した. 評価項目の頻尿・尿失禁の程度を Table 2 のごとく1～4のスコアで点数化し, 効果判定の基準とした. 本試験前後で理学的検査 (血圧, 脈拍), 血液一般検査, 血液生化学検査, 尿検査を行い安全性および副作用の有無を検討した.

結 果

1. 自覚症状改善度

解析対象全症例において, 投与2週後および4週後には投与前に比して, 夜間頻尿・昼間頻尿, 尿失禁とも有意にスコアは改善した (Fig. 1). 夜間頻尿は塩酸テロジリン投与開始前のスコア 3.0 ± 0.1 から投与2週後 2.2 ± 0.1 , 投与4週後 1.8 ± 0.1 に改善し, 昼間頻尿スコアも投与前 2.6 ± 0.1 からそれぞれ 1.9 ± 0.1 と 1.7 ± 0.1 に改善した. 尿失禁も投与前スコア 2.2 ± 0.1 から 1.6 ± 0.1 と 1.5 ± 0.1 に改善した. 特に投与開始2週後の症状改善が著しく, 慢性膀胱炎, 慢性前立腺炎, 神経性頻尿においてもスコアは有意に低下し自覚症状

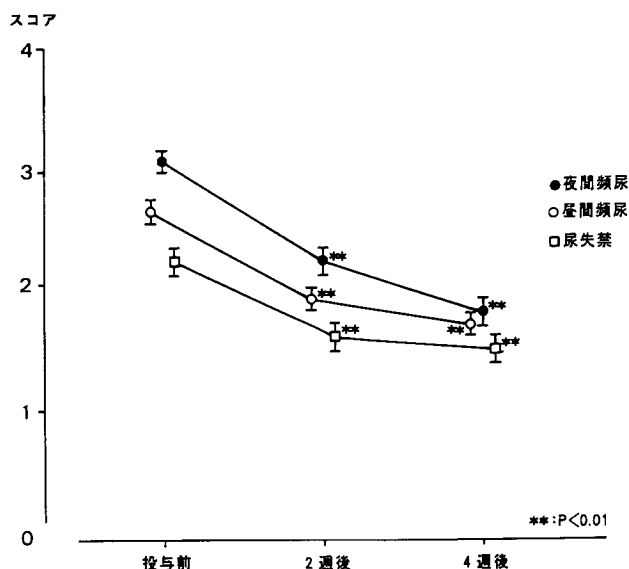


Fig. 1. 昼間頻尿, 夜間頻尿, 尿失禁の症状スコアの推移 (解析全対象)

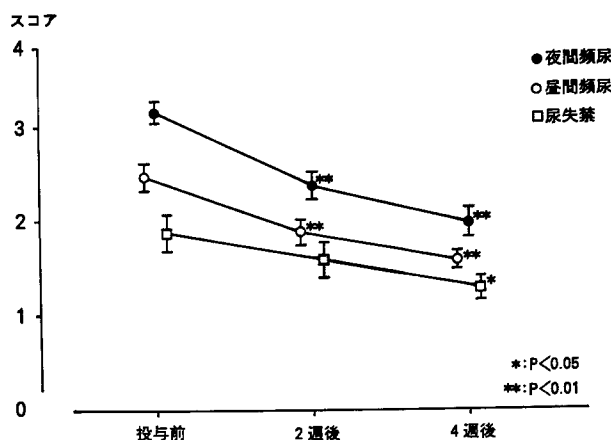


Fig. 2. TUR-P 後の頻尿, 尿失禁スコアの推移

Table 3. 副作用

種 類	例数 (%)
口 渴	4 (3.7)
排尿困難	2 (1.8)
残 尿 感	1 (0.9)
起立性低血圧	1 (0.9)
不 整 脈	1 (0.9)
計	9 (8.2)

は改善した。TUR-P 後の頻尿・尿失禁においても Fig. 2 のごとく有効であった。

2. 副作用

血液一般検査, 血液生化学検査, 尿検査では本剤投与前後で異常を認めなかった。

副作用は109例中9例 (8.2%) に認められ, 副作用のため投与中止に至った症例は4例 (3.7%) であった。副作用の内訳は Table 3 に示すごとく口渇4例, 排尿困難2例, 残尿感1例, 起立性低血圧1例, 不整脈1例であった。口渇, 残尿感を訴えた5症例は投与を継続できたが, 排尿困難2例, 起立性低血圧1例, 不整脈1例の計4例は投与中止に至った。起立性低血圧は塩酸テロジリン投与開始28日目に出現し, 不整脈は投与開始20日目に出現した。塩酸テロジリンとの因果関係が疑われ, 塩酸テロジリンの投与を中止すると, それらの症状は2日後に消失した。起立性低血圧と不整脈の症例を呈示する。

症例1: S.K. 63歳, 男性, TUR-P 後

主訴: 頻尿

既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: TUR-P 後の昼間頻尿, 夜間頻尿治療目的にて塩酸テロジリン 24mg を1日1回投与した。投

与28日目に起立時のめまいを訴えた。併用薬はエノキサシン 600mg/日とセラチオペプチダーゼ 30mg/日であった。薬剤による起立性低血圧と考え, 塩酸テロジリンが原因薬剤としての可能性が高かったため, 投与を中止した。併用薬は継続投与したが, 塩酸テロジリン中止2日後には起立時のめまいは消失した。

症例2: N.F. 83歳, 男性, TUR-P 後

主訴: 夜間頻尿, 尿失禁

既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: TUR-P 後の夜間頻尿と尿失禁の治療目的にて塩酸テロジリン 24mg を1日1回投与した。投与開始20日後に患者自身が軽度の動悸と不整脈を訴えた。併用薬がなかったため塩酸テロジリンとの関係が疑われた。塩酸テロジリンの投与を中止すると2日後に動悸, 不整脈が消失した。

上記2症例とも症状は非常に軽度であり, 塩酸テロジリンの内服中止にてすみやかに症状が軽快したため, 発症時の精査を行っていない。また, 両症例とも術前の血液生化学検査では, 腎機能, 肝機能, 電解質は正常範囲内であり, 心電図でも異常を認めていない。

3. 効果判定 (Fig. 3)

a) 全般改善度

解析対象109例中22例 (20.2%) が著明改善, 50例 (45.9%) が改善, 29例 (26.6%) がやや改善, 不変が7例 (6.4%), 悪化が1例 (0.9%) であった。改善率は92.7%であった。

b) 全般安全度

安全96例 (88.1%), ほぼ安全10例 (9.2%), 安全性に疑問ありが3例 (2.7%) であり, 全体的な安全度は97.3%であった。

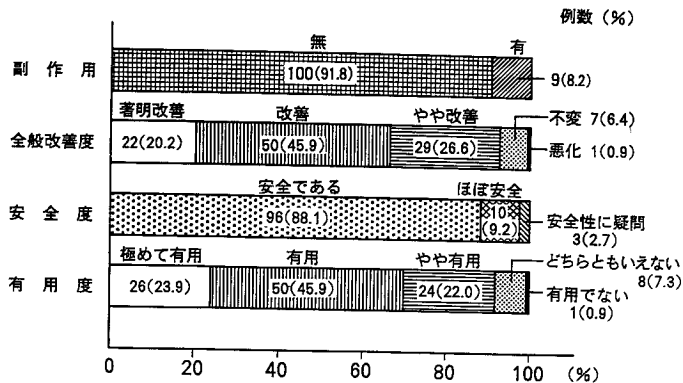


Fig. 3 最終全般改善度, 安全度, 有効度

c) 全般有用度

有用度の評価では, きわめて有用26例 (23.9%), 有用50例 (45.9%), やや有用24例 (22.0%), どちらともいえない8例 (7.3%), 有用でない1例 (0.9%) であり, やや有用まで含めると有用度は91.8%であった。

考 察

各種の尿流動体検査において特に異常を認めないが, 膀胱刺激症状にもとづく頻尿・尿失禁を訴える患者は多い。塩酸テロジリンが臨床応用され始めた後, それらの頻尿・尿失禁に有効であるとの報告が多い^{1, 5)}。われわれも明らかな神経因性膀胱を除く頻尿・尿失禁の患者に塩酸テロジリンを使用し, その有効性を検討し, 結果の項で述べたごとく良好な成績をえた。しかし, 心循環器系の合併症として起立性低血圧と不整脈をそれぞれ1例ずつ認めた。それらは投与開始直後ではなく28日後と20日後に認められ, 投与中止にてすみやかに症状が消失している。

Connolly ら⁶⁾は塩酸テロジリンが原因と考えられる5例の心室性頻脈 Torsade de pointes (TDS) を報告している。TDS は多源性の心室性頻拍の一種であり, 通常一過性であるが, 運が悪いと心室細動に移行し急死の原因となるといわれている。TDS の代表的な原因として, Soffer ら⁷⁾は Q-T 時間の延長をもたらす先天性疾患, 電解質異常 (低カリウム血症) 薬剤性 (抗不整脈剤, 抗うつ剤) などをあげている。Connolly ら⁶⁾の塩酸テロジリンによる TDS の報告では, 投与期間は最短24日の1例を除いて, 4例は数カ月以上投与され最長24カ月である。そのうち, 低カリウム血症1例, 利尿剤投与3例, 三環系抗うつ剤併用投与1例がある。また, かれらは不整脈の初期治療として TDS を発症させる恐れのあるカルシウム拮

抗剤の aminodarone を1例に投与している。低カリウム血症, 三環系抗うつ剤, aminodarone は TDS を発症させる重要な因子であること, 利尿剤は電解質バランスを壊すことは周知の事実である^{7, 8)}。それらの事実を考えると, Connolly ら⁶⁾の報告による塩酸テロジリンと TDS の因果関係には疑問が残る。彼らも認めているごとく, 他の複数の要因も考慮に入れる必要があろう。また, 心電図モニターで不整脈が出現したとき抗不整脈剤もしくはカルシウム拮抗剤を使用し, TDS を発症させ重篤化させてしまった症例の報告も多い⁷⁻⁹⁾。心電図で Q-T の延長した不整脈に aminodarone や quinidine を使用すると TDS を誘発することはよく知られており, aminodarone や quinidine は禁忌であるといわれている⁹⁾。それにもかかわらず1症例に Connolly らは aminodarone を使用し, 人口ペースングを施行せざるをえない状況になっている。しかし, かれらの報告例もわれわれの症例と同様に塩酸テロジリン中止にて TDS は軽快している。かれらの症例の投与量は1日 25 mg が2例, 50 mg が3例でありわれわれの症例の投与量よりも少し多い印象がある。塩酸テロジリンは半減期が長いので, 血液生化学検査で異常がなくとも高齢者では加齢による腎機能, 肝機能の低下があり排泄が遅延し, 蓄積により心循環器系に影響をおよぼす血中濃度に達する懸念がある。Connolly らの報告例も80歳前後の高齢者が3例であり, われわれの症例も1例は83歳と高齢であった。薬剤性 TDS は薬剤の血中への蓄積により出現すると報告されており⁹⁾, 高齢者への薬剤投与は TDS を発症させる恐れのある薬剤のみならず, 他の薬剤の投与にも慎重さが要求されると考える。

抗ムスカリン薬であるアトロピンの大量投与で洞房結節部自動中枢に対する迷走神経効果を遮断すること

によって進行性の頻脈を招き、しばしば不整脈を起こすことが報告されている¹⁰⁾。また、カルシウム拮抗薬であるニフェジピンやベラパミルは動脈の平滑筋を弛緩させ、心筋の A-V 伝導を遅延させ血圧を低下させると報告されている¹¹⁾。

われわれの症例における不整脈、起立性低血圧の原因は、塩酸テロジリンの蓄積により抗ムスカリン作用とカルシウム拮抗作用の弊害が出現したものと解釈している。Connolly ら⁶⁾が報告している TDS は塩酸テロジリンとの因果関係は不明であるが、やはり塩酸テロジリンの抗ムスカリン作用とカルシウム拮抗作用がなんらかの影響をおよぼしているのかもしれない。本邦では1988年から塩酸テロジリンの臨床使用が開始されたが、心循環器系副作用の報告がされておらず、われわれの報告が初めてであると考ええる。塩酸テロジリンの副作用として TDS が報告され⁶⁾、1991年9月から使用中止になっているが頻尿・尿失禁の治療薬として画期的な有効性を示す薬剤であったことを考えると、使用中止は残念である。高齢者や心循環器系、腎機能に問題のある患者には慎重に投与する必要性を痛感しているが、安全性を再確認し、再度使用できる状況になるのが望ましいと考える。

結 語

1. 慢性膀胱炎、慢性前立腺炎、前立腺肥大症の術後などに基ずくと考えられる頻尿、尿失禁を訴える患者109例を対象に塩酸テロジリンの有用性を検討した。
2. 最終全般改善度は92.7%であった。
3. 安全度は97.3%であった。
4. 有用度は91.8%であったが、9例(8.2%)に副作用を認め、そのうち4例(3.7%)は投与中止に至った。心循環器系副作用として起立性低血圧1例、不整脈1例を認めたが、症状は軽度で投与中止にて速やかに消失した。

文 献

- 1) Andersson KE: Clinical pharmacology of

- terodiline. *Scand J Urol Nephrol Suppl* **87**: 13-20, 1984
- 2) Peters D and the multicenter study group: Terodiline in the treatment of urinary frequency and motor urge incontinence. A controlled multicenter trial. *Scand J Urol Nephrol Suppl* **87**: 21-33, 1984
- 3) 小川秋實, 米山威久, 島崎 淳, ほか: 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, ほか: 頻尿・残尿感に対する塩酸テロジリンの臨床薬効評価. *泌尿紀要* **34**: 739-753, 1988
- 5) 朴 英哲, 内田亮彦, 大西規夫, ほか: 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
- 6) Connolly MJ, Astridge PS, White EG, et al.: Torsade de pointes ventricular tachycardia and terodiline. *Lancet* **338**: 344-345, 1991
- 7) Soffer J, Dreifus LS and Michelson FL: Polymorphic ventricular tachycardia associated with normal and long Q-T intervals. *Am J Cardiol* **49**: 2021-2029, 1982
- 8) Fontaine G, Frank R and Grosgeat Y: Torsade de pointes: definition and management. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* **51**: 103-106, 1982
- 9) Keren A, Tzivoni D, Gavish D, et al.: Etiology, warning signs and therapy of torsade de pointes. *Circulation* **64**: 1167-1174, 1981
- 10) Dauchot P and Gravenstein JS: Effects of atropine on the electrocardiogram in different age groups. *Clin Pharmacol Ther* **12**: 274-280, 1971
- 11) Robinson BF, Dobbs RJ and Kelsey CR: Effects of nifedipine on resistance vessels, arteries and veins in man. *Br J Clin Pharmacol* **10**: 433-438, 1980

(Received on October 17, 1991)

(Accepted on November 11, 1991)