

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

浜松医科大学泌尿器科学教室 (主任: 阿曾佳郎教授)

中野 優・田島 惇・阿曾 佳郎*

焼津市立総合病院泌尿器科 (医長: 鈴木和雄)

鈴木 和 雄

榛原総合病院泌尿器科 (医長: 畑 昌宏)

畑 昌 宏・塚 田 隆

遠州総合病院泌尿器科 (医長: 増田宏昭)

増 田 宏 昭・広 瀬 淳**

共立菊川病院泌尿器科 (医長: 北川元昭)

北 川 元 昭

国立療養所天竜病院泌尿器科 (医長: 中原正男)

中 原 正 男

社会保険浜松病院泌尿器科 (医長: 鈴木明彦)

鈴木 明 彦

磐田市立総合病院泌尿器科 (医長: 神林知幸)

神 林 知 幸・三 橋 孝***

国立静岡病院泌尿器科 (医長: 丸山正明)

丸 山 正 明

CLINICAL EFFECT OF TERODILINE HYDROCHLORIDE (TD-758) IN PATIENTS WITH URINARY DISTURBANCE

Masaru NAKANO, Atsushi TAJIMA and Yoshio Aso

*From the Department of Urology, Hamamatsu University School of Medicine
(Chairman: Prof. Y. Aso)*

Kazuo SUZUKI

*From the Department of Urology, Yaizu City General Hospital
(Chief: Dr. K. Suzuki)*

Masahiro HATA and Takashi TSUKADA

*From the Department of Urology, Haibara General Hospital
(Chief: Dr. M. Hata)*

Hiroaki MASUDA and Jun HIROSE

*From the Department of Urology, Enshu General Hospital
(Chief: Dr. H. Masuda)*

Motoaki KITAGAWA

*From the Department of Urology, Kyouritsu Kikugawa Hospital
(Chief: Dr. M. Kitagawa)*

*現: 東京大学医学部泌尿器科学教室教授, **現: 浜松医科大学泌尿器科学教室, ***現: 丸山病院泌尿器科

Masao NAKAHARA

From the Department of Urology, Tenryu National Hospital
(Chief: Dr. M. Nakahara)

Akihiko SUZUKI

From the Department of Urology, Social Insurance Hamamatsu Hospital
(Chief: Dr. A. Suzuki)

Tomoyuki KANBAYASHI and Takashi MITSUHASHI

From the Department of Urology, Iwata City General Hospital
(Chief: Dr. T. Kanbayashi)

Masaaki MARUYAMA

From the Department of Urology, National Shizuoka Hospital
(Chief: Dr. M. Maruyama)

We evaluated the efficacy of terodiline hydrochloride (TD-758) in 23 patients with psychosomatic bladder, chronic prostatitis and chronic cystitis. The drug was administered at a dose of 24 mg once a day for 4 weeks. In 78% of the patients the symptoms such as urinary frequency and sense of residual urine improved. Only mild side effects such as thirst were noted. We concluded that terodiline hydrochloride was effective in this trial.

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

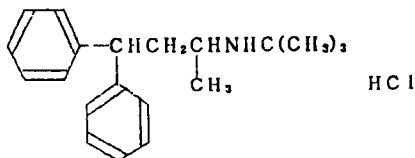
はじめに

神経性頻尿や慢性前立腺炎、慢性膀胱炎などによる頻尿や残尿感に対する治療は、有効な薬剤が少なく困難な場合が多い。当初、狭心症治療薬として用いられていた塩酸テロジリン (TD-758, Fig. 1) は、抗ムスカリン作用とカルシウム拮抗作用を有し、膀胱平滑筋の収縮を著明に抑制することが知られている。既に北欧諸国ではこのような症例に使用され、その有効性について報告されている。今回、われわれも塩酸テロジリンを使用する機会を得、その有効性を検討したので報告する。

対象および方法

1) 対象

1986年2月から8月までの7カ月間に浜松医大泌尿器科関連8病院を外来受診した頻尿あるいは残尿感を



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

Fig. 1. 構造式

主訴とする神経性頻尿、慢性前立腺炎、慢性膀胱炎患者のうち、試験の同意の得られた23名を対象とした。

性別では男性7名、女性16名、年齢別では70歳以上の高齢者が半数近くを占め、平均年齢61歳であった。疾患別では神経性頻尿16例、慢性前立腺炎4例、慢性膀胱炎3例であった (Table 1)。なお、明らかな神経因性膀胱患者とその他本試験の対象として不適と思われる患者はあらかじめ除外した。

2) 薬剤投与方法・期間

Table 1. 背景

性 別		男 女	7例 16例
年 齢 (平均=60.6)		～49	8例
		50～59	1例
		60～69	4例
		70～	10例
入 院 外 来		入 院	0例
		外 来	23例
診 断 名		神 経 性 頻 尿	16例
		慢 性 前 立 腺 炎	4例
		慢 性 膀 胱 炎	3例
主 訴		昼 間 頻 尿	15例
		夜 間 頻 尿	15例
		残 尿 感	6例
		尿 失 禁	1例
		下腹部不快感	1例
合 併 症 既 治 療 併 用 薬		あ り	9例
		あ り	8例
		あ り	6例

対照観察期間：inactive プラセボカプセルを1日1回原則として夕食後、1週間経口投与した。

試験薬剤投与期間：TD-758 12 mg 錠を1日1回2錠夕食後、4週間経口投与した。なお、両期間中、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。

3) 観察項目・評価方法

i) 自覚症状

排尿回数：昼間排尿、夜間排尿ごとに対照観察期間と試験薬剤投与後4週間の各週末3日間の平均値を算出し、t検定により検討した。

症状の程度：頻尿（昼・夜）、残尿感、尿失禁の4項目について問診と治療日記から対照観察期間終了時、試験薬剤投与後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下記基準（Table 2）を参考に4段階に分けて評価した。なお、症状の推移は投与前「±」～「++」の症状を有する症例について試験薬剤投与後改善した例（改善例）と「-」となった例（消失例）について集計して検討した。

ii) 副作用、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、試験薬剤投与前および投与終了時に血液一般検査、血液生化学検査、尿一般検査を実施し、異常変動の有無を確認した。

4) 効果判定

対照観察期間と比較した試験薬剤投与終了時の印象を患者に問診し、さらに自覚症状の状態について治療日記を参考にして全般改善度判定を行った。安全度判定は副作用の有無と臨床検査成績に基づいて行い、最終判定としての有用度判定は全般改善度判定と安全度判定を総合的に考慮して行った。効果のみられた症例

に関してはその発現時期を確認した。なお、なんらかの理由で試験を途中で中止した症例はその時点で上記判定を行った。

結 果

試験薬剤投与を行った23例中1例は神経質な患者で患者の協力が得られず、試験薬剤投与後10日目で中止した。その他3例は試験薬剤投与3週目以降来院せず、その後の経過は不明であった。従って、これら4症例については中止時点もしくは最終来院日に効果判定を行った。

1) 排尿回数の推移

昼間、夜間とも排尿回数は対照観察期間と比較して1週目より有意に減少し、試験薬剤投与4週後には昼間が2.6回、夜間が0.7回それぞれ減少した（Fig. 2）。

2) 自覚症状の程度

昼間頻尿の改善頻度は試験薬剤投与4週後で76%、消失頻度は59%であった。夜間頻尿ではそれぞれ65%および29%、残尿感ではそれぞれ78%および67%の症例の症状が改善あるいは消失した（Table 3）。

3) 患者の印象

試験終了時の患者の印象では、大変良くなった5例（22%）、良くなった14例（61%）であった（Table 4）。

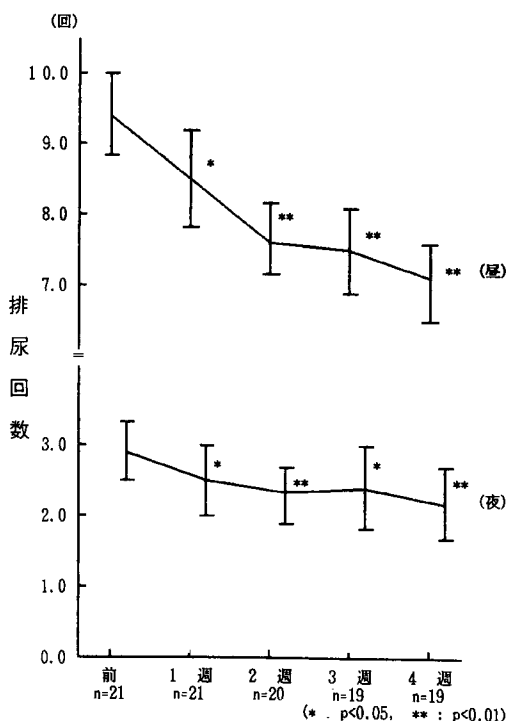


Fig. 2. 排尿回数の推移

Table 2. 自覚症状の程度基準

症 状	程 度	状 態
頻 尿 (昼・夜)	-	つらくない
	±	少しつらい
	+	つらい
	++	非常につらい
残 尿 感	-	な し
	±	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
	+	日常生活に支障あり
	++	日常生活にかなり支障あり

4) 全般改善度

総合的な改善度判定では、著明改善2例(9%)、改善16例(70%)で78%の症例に改善がみられた。また、診断名別の改善度判定では神経性頻尿で16例中12例(75%)が改善しており、また慢性前立腺炎で4例中4例(100%)、慢性膀胱炎で3例中2例(67%)が改善した(Table 5)。

5) 安全度

本剤が関与していると思われる副作用は1例の口渇感のみであり、程度は軽く、試験継続中に症状は消失

した。なお、臨床検査成績においては、異常変動の指摘はなかった(Table 6)。

6) 全般有用度

有用度判定では、極めて有用2例(9%)、有用16例(70%)で、78%の症例で有用性が認められた(Table 7)。

7) 効果発現時期

18例の改善例中、効果発現時期の平均は10.3日であった(Table 8)。

考 察

塩酸テロジリンはスウェーデンのカビ・ヴィトラム社により狭心症治療薬として開発され、抗ムスカリン作用とカルシウム拮抗作用を有し、それぞれの作用はアトロピンやニフェジピンと比較すると弱い¹⁾が、両者の相乗効果により用量依存的に膀胱平滑筋の収縮を抑制する^{1,2)}。従来の頻尿改善薬と異なりカルシウム拮抗作用を有しているのが塩酸テロジリンの特徴である。そのため抗ムスカリン作用だけでは抑制できない膀胱平滑筋の収縮を抑制することが可能である。すで

Table 3. 症状別改善状況

項 目	週	改善例/対象例(%)	消失例/対象例(%)
頻 尿 (昼)	2	11/18 (61)	6/18 (33)
	4	13/17 (76)	10/17 (59)
頻 尿 (夜)	2	12/19 (63)	3/19 (16)
	4	11/17 (65)	5/17 (29)
残 尿 感	2	7/12 (58)	5/12 (42)
	4	7/ 9 (78)	6/ 9 (67)
尿 失 禁	2	0/ 2 (0)	0/ 2 (0)
	4	0/ 2 (0)	0/ 2 (0)

Table 4. 患者の印象

対象	大変良くなった	良くなった	変わらない	悪くなった	大変悪くなった	計 (例)	“良くなった”以上 (%)
全体	5	14	4	0	0	23	83

Table 5. 全般改善度

対 象	著明改善	改善	不変	悪化	著明悪化	計 (例)	“改善”以上 (%)
全 体	2	16	4	1	0	23	78
神経性頻尿	2	10	3	1	0	16	75
慢性前立腺炎	0	4	0	0	0	4	100
慢性膀胱炎	0	2	1	0	0	3	67

Table 6. 安全度

対象	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 (例)	副作用発現率 (%)
全体	22	1	0	0	23	4

Table 7. 全般有用度

対象	極めて有用	有用	有用とは思えない	好ましくない	極めて好ましくない	計 (例)	“有用”以上 (%)
全体	2	16	5	0	0	23	78

Table 8. 効果発現時期

対象	～7	8～14	15～21	22～28	(日)	計(例)	平均(日)
全体	5	6	7	0		18	10.3

にスウェーデン、デンマーク、イギリスなどでは頻尿、尿失禁の治療薬として用いられ効果を認めている³⁻⁵⁾。今回、われわれは神経性頻尿、慢性前立腺炎、慢性膀胱炎などの患者に症状軽減の目的で塩酸テロジリンの投与を行った。

患者の症状では、排尿回数は有意に減少し、頻尿、残尿感とも投与4週後に65%から80%近い改善がみられた。尿失禁のあった2例では、いずれも改善がみられなかったが、Ulmstenらは、urgency incontinenceの症例に塩酸テロジリンを投与し、有効であったと報告している⁶⁾。彼らが投与した量は37.5 mg/日と今回の投与量よりも多く、塩酸テロジリンの効果が用量依存的事であることから、今回無効であった尿失禁例においても投与量を増やすことにより効果が期待できるものと思われる。

主治医判定による全般改善度でも78%に改善を認めた。現在、神経性頻尿や慢性前立腺炎、慢性膀胱炎などに有効な薬剤は少なく、その効果も不十分である。これらの疾患に対して、以上のような成績が得られたことは、十分満足できるものである。

塩酸テロジリンによると思われる副作用は軽度の口渇感が1例でみられたのみで、薬剤投与の障害にはならなかった。本薬剤はアトロピンなどに比べ、抗ムスカリン作用は弱く、副作用も軽度であったと思われる。

全般有用度としては、効果が十分満足でき、副作用がごく軽度であったことから、非常に有用であると思われる。また、服用回数が1日1回でよいことは、患者の負担にならず、確実な投与が可能となり、好ましい点である。

ま と め

神経性頻尿、慢性前立腺炎、慢性膀胱炎の患者に対し、症状改善の目的で塩酸テロジリンを投与した。

1. 排尿回数は有意に減少し、頻尿あるいは残尿感は65%以上改善し、多くの例で症状の消失を認めた。
2. 患者の印象、主治医の判定でも改善率はそれぞれ83%、78%であった。
3. 副作用は軽度の口渇感が1例でみられたのみで、安全性も含め非常に有用であった。

文 献

- 1) Husted S, Andersson K-E, Sommer L and Østergaard JR: Anticholinergic and calcium antagonistic effects of terodiline in rabbit urinary bladder. *Acta Pharmacol et Toxicol* **46**: Suppl I: 20~30, 1980
- 2) Andersson K-E: Clinical pharmacology of terodiline. *Scand J Urol Nephrol* **87** Suppl: 13~20, 1984
- 3) 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
- 4) Sole GM and Arkell DG: A symptomatic and cystometric comparison of terodiline with emepronium in the treatment of women with frequency, urgency and incontinence. *Scand J Urol Nephrol* **87** Suppl.: 55~57, 1984
- 5) Klarskov P, Gerstenberg TC and Hald T: Bladder training and terodiline in females with idiopathic urge incontinence and stable detrusor function. *Scand J Urol Nephrol* **20**: 41~46, 1986
- 6) Ulmsten U, Ekman G and Andersson K-E: The effect of terodiline treatment in women with motor urge incontinence. Results from a double-blind study and long-term treatment. *Am J Obstet Gynecol* **153**: 619~622, 1985

(1987年1月20日受付)