

〈原著論文〉

当院の女性過活動膀胱患者における抗コリン薬とβ3アドレナリン受容体作動薬の内服継続率に関する検討

藤井 智浩, 大平 伸, 覺前 蕉, 森中 啓文, 西下 憲文, 高崎 宏靖,
杉山 星哲, 月森 翔平, 清水 真次朗, 原 綾英, 宮地 禎幸, 永井 敦

川崎医科大学泌尿器科学

抄録 過活動膀胱 (overactive bladder: 以下 OAB) は, 尿意切迫感や頻尿などの下部尿路症状を有し, 加齢とともに増加する傾向がある. OAB 患者の治療薬として, 本邦では抗コリン薬と β3 アドレナリン受容体作動薬が推奨, 使用されている. 今回, 女性 OAB 患者に対する, 抗コリン薬と β3 アドレナリン受容体作動薬の内服継続率, 副作用, 内服中止理由に関して retrospective に検討した. 対象は, 2013年1月から12月の1年間に当院泌尿器科を受診した初診の女性 OAB 患者, 87名とした. β3 アドレナリン受容体作動薬投与群と抗コリン薬投与群の内服継続率は, β3 アドレナリン受容体作動薬投与群は, 12か月で38.8%, 60か月で18.1%, 抗コリン薬投与群は, 12か月18.4%, 60か月で7.9%であり, β3 アドレナリン受容体作動薬投与群の方が若干継続率は良いものの, 両群間に差は認めなかった. 副作用に関しては, 抗コリン薬投与群の方が多く, 口渇が17例 (44.7%), 便秘が15例 (39.5%) であった. 薬剤中止の理由は両群とも自然寛解によるものが多かった.

doi:10.11482/KMJ-J201945055 (令和元年5月28日受理)

キーワード: 女性, 過活動膀胱, 内服継続率

緒言

過活動膀胱 (overactive bladder: 以下 OAB) は, 尿意切迫感や頻尿などの下部尿路症状を有し, 女性成人の10~20%に認められ, 加齢とともに増加する傾向がある¹⁻⁴⁾. OAB 患者の治療薬として, 本邦では抗コリン薬と β3 アドレナリン受容体作動薬が推奨, 使用されている⁵⁾. 抗コリン薬は, 便秘や口内乾燥などの副作用発生率が高く, すべての内服薬のなかでも継続率が悪いとされている⁶⁾. β3 アドレナリン受容体作動薬は, 2011年から OAB 治療として臨床使用され, その有効性と忍容性に関してさまざまな検討が行われている. 男性は前立腺疾患を

合併していることが多く, 様々な排尿障害を来す可能性があり, 検討をより明確にするために女性のみを対象とした. 今回, 川崎医科大学附属病院泌尿器科における女性 OAB 患者に対する, 抗コリン薬と β3 アドレナリン受容体作動薬の内服継続率, 副作用, 内服中止理由に関して retrospective に検討した. 本研究は, 利益相反はなく, 川崎医科大学倫理委員会の承認を得て行った研究である (承認番号: 3402).

対象と方法

2013年1月から12月の1年間に当院泌尿器科を受診した初診の女性 OAB 患者, 87名を

別刷請求先
藤井 智浩
〒701-0192 倉敷市松島577
川崎医科大学泌尿器科学

電話: 086 (462) 1111
ファックス: 086 (463) 4747
Eメール: tfujii@med.kawasaki-m.ac.jp

対象とした。OABの診断は、問診、検尿沈渣、過活動膀胱症状スコア (overactive bladder symptom score: OABSS), 国際前立腺症状スコア (international prostate symptom score: IPSS), QOL index, 超音波検査にて、排尿状態の他覚的評価は、ウロフローメトリーと残尿測定で行った。年齢は40~90歳 (中央値73歳), 合併症 (重複あり) は、高血圧18例, 糖尿病9例, 脂質異常症11例, 心血管障害13例であった。観察期間は1~60か月 (中央値6か月) であった。初回治療薬として, β 3アドレナリン受容体作動薬 (Mirabegron) は49例, 抗コリン薬は38例 (Tolterodine 13例, Imidafenacin 12例, Propiverine 10例, Solifenacin 3例) を使用した。

抗コリン薬投与群と β 3アドレナリン受容体作動薬投与群の2群の比較は, Mann-Whitney U-test で行い, 継続率の比較は, Fisher's exact test にて行った。

結果

今回の対象である87名の患者背景を表1に示す。

β 3アドレナリン受容体作動薬投与群49例, 抗コリン薬投与群は38例で, 平均年齢, OABSS, IPSS, QOL index, 残尿, 最大尿流率に両群間に有意差はなかった。

内服変更を打ち切りにした場合としない場合の内服継続率を図1に示す。

内服薬を変更することで継続率は, 12か月で46%, 60か月で27.6%と改善していた。

β アドレナリン受容体作動薬投与群と抗コリン薬投与群の内服継続率は, β 3アドレナリン受容体作動薬投与群は, 12か月で38.8%, 60か月で18.1%, 抗コリン薬投与群は, 12か月18.4%, 60か月で7.9%であり, β 3アドレナリン受容体作動薬投与群の方が若干継続率は良いものの, 両群間に差は認めなかった (図2)。

表1 患者背景

	B3アドレナリン受容体作動薬 (n=49)	抗コリン薬 (n=38)	P 値
平均年齢(歳) (SD)	71.3(9.7)	71.2(11.8)	0.918
過活動膀胱症状スコア (SD)	10.2(2.6)	9.7(2.7)	0.612
国際前立腺症状スコア (SD)	15.7(6.3)	15.4(6.6)	0.983
QOLindex (SD)	5.0(0.9)	5.0(0.8)	0.911
残尿量(ml) (SD)	7.5(14.1)	10.9(18.8)	0.484
最大尿流量率(ml/s)	19.2(6.3)	17.1(7.6)	0.062

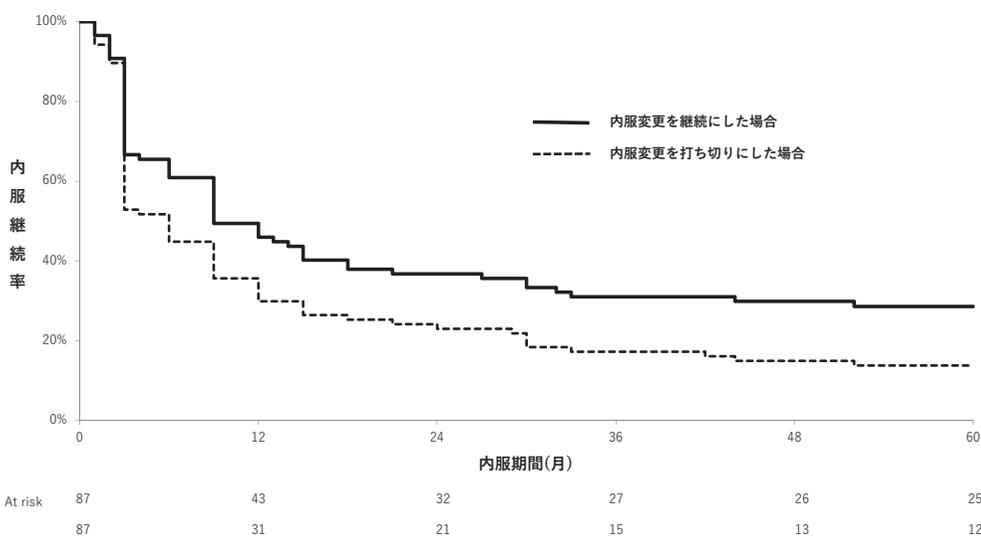
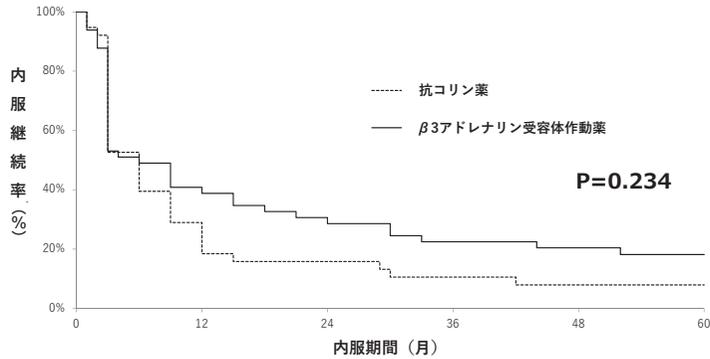


図1 内服継続率 (内服薬全体)



β3アドレナリン受容体作動薬	0M	6M	12M	24M	36M	48M	60M
継続率	100	48.9	38.8	28.6	22.4	20.4	18.1
at risk	49	23	19	14	10	9	8
抗コリン薬	0M	6M	12M	24M	36M	48M	60M
継続率	100	39.5	18.4	15.8	10.5	7.9	7.9
at risk	38	15	7	6	4	3	3

図2 内服継続率 (β3 アドレナリン受容体作動薬 vs 抗コリン薬)

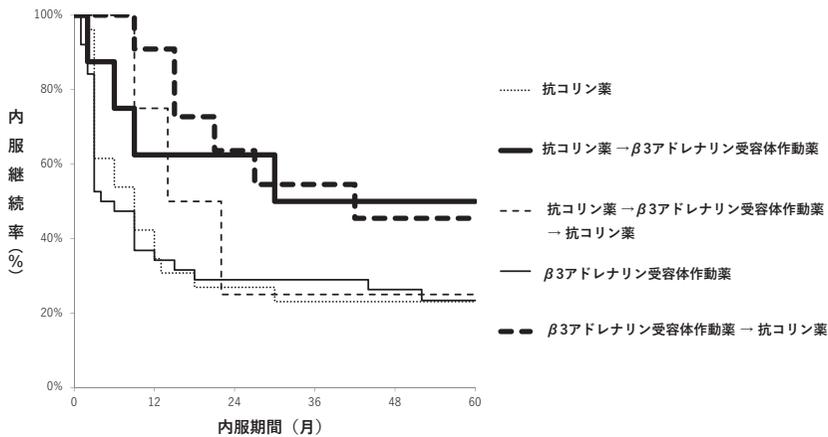


図3 薬剤変更による内服継続率

抗コリン薬とβ3アドレナリン受容体作動薬, どちらの順番でも, 途中で薬剤変更することにより, 服薬期間の延長が認められた (図3).

今回の対象にOABSS 軽症 (5点以下) 例はなく, OABSS 中等症 (6から11点) と重症 (12点以上) の2群にてβ3アドレナリン受容体作動薬投与群と抗コリン薬投与群の内服継続率を検討したがβ3アドレナリン受容体作動薬投与群の方が若干良いものの有意差はなかった (データは示さず).

副作用に関しては, 抗コリン薬投与群において, 口渇が17例 (44.7%), 便秘が15例 (39.5%)

で有意に多かった (表2).

薬剤中止の理由は両群とも自然寛解によるものが多く, 数は少ないものの, 抗コリン薬投与群で効果不十分で中止になった方が有意に多かった. 理由は定かではないが, β3アドレナリン受容体作動薬投与群の方が, Lost follow upが多い傾向であった (表3).

考察

現在, 女性過活動膀胱患者の治療薬として, 主に抗コリン薬とβ3アドレナリン受容体作動薬が使用されているが, その使い分けに明確な

表2 副作用

	β 3アドレナリン 受容体作動薬 (n=49)	抗コリン薬 (n=38)	P 値
口渇	1(2%)	17(44.7%)	0.0001
便秘	3(6.1%)	15(39.5%)	0.0001
残尿感	3(6.1%)	4(10.5%)	0.359
倦怠感	0(0%)	2(5.3%)	0.188
皮膚障害	0(0%)	1(2.6%)	0.898
認知機能増悪	0(0%)	1(2.6%)	0.898
浮腫	1(2%)	2(5.3%)	0.822
眼症状	1(2%)	2(5.3%)	0.822

表3 薬剤中止の理由

	β 3アドレナリン 受容体作動薬 (n=29)	抗コリン薬 (n=16)	P 値
効果不十分	3(10.3%)	5(31.2%)	0.0036
副作用	1(3.4%)	1(6.3%)	0.719
症状寛解	15(51.7%)	7(43.8%)	0.079
Lostfollowup	10(34.5%)	3(18.8%)	0.056

基準はなく重要な検討課題である。

抗コリン薬は OAB 患者の治療薬として有用であり、排尿に関する QOL を改善するが、口渇や便秘などの副作用によりその12か月の内服継続率は12.0~39.4%とされ、すべての内服薬のなかでも継続率が悪いとされている⁶⁾。

β 3アドレナリン受容体作動薬は、2011年9月に世界に先駆けて本邦にて臨床使用されるようになり、抗コリン薬と作用機序が異なり、膀胱平滑筋に存在する β 3アドレナリン受容体に作用することにより、膀胱容量を増大し、頻尿、尿意切迫感などの OAB 症状を改善する。その有用性に関しては、 β 3アドレナリン受容体作動薬は、Placebo と比較し、12週間の治療後、平均1回排尿量を有意に増加し、24時間の尿意切迫感、切迫性尿失禁の頻度を有意に減少させたと報告されている⁷⁻⁹⁾。抗コリン薬と β 3アドレナリン受容体作動薬の OAB 治療薬としての効果は差がないとの報告が多く共に OAB の治療薬としては有用であるとされている¹⁰⁻¹²⁾。副作用に関しては、口渇、便秘などの副作用は抗コリン薬と比較し、 β 3アドレナリン受容体作動薬の方が有意に少ないと報告されており^{10, 13-14)}、自験例においても同様の結果であった。

しかし β 3アドレナリン受容体に作用することより、動悸や高血圧や QT 延長による不整脈などの心血管系のイベントの発生が危惧されるが、抗コリン薬の Solifenacin と比較し、0.1~0.2%しかイベントは増加せず¹⁵⁾、75歳未満と75歳以上の高齢者の2群で比較した場合も心血管系を含めた副作用に2群間で差はなかったと報告され、高齢者においても使用しやすい薬剤とされている¹⁶⁾。

以上より、抗コリン薬と β 3アドレナリン受容体作動薬を比較すると、治療効果は同等であり、副作用は β 3アドレナリン受容体作動薬の方が少ないということになると、 β 3アドレナリン受容体作動薬の方の内服継続率が良いことが推測される。 β 3アドレナリン受容体作動薬の内服継続率に限る検討では、Pindoria らは、前治療歴のある男女も含めて3か月で69%、6か月で48%¹⁷⁾、Wada らは治療歴のない患者で、3年で女性46%、男性51%と良好な内服継続率を報告している¹⁸⁾。抗コリン薬と β 3アドレナリン受容体作動薬の両薬の検討では、Chapple らは、前治療歴のない男女において、 β 3アドレナリン受容体作動薬は12か月で38%、抗コリン薬は12か月で、Solifenacin 25%、Tolterodine 21%、Oxybutynin 25%であった¹⁹⁾。本邦女性

OAB患者における抗コリン薬と β 3アドレナリン受容体作動薬の内服継続率に関する唯一のRCTでKinjoらは、 β 3アドレナリン受容体作動薬は12か月で12.2%、抗コリン薬であるSolifenacinは12か月で20.1%であった¹⁵⁾。自験例は、女性OAB患者で、 β 3アドレナリン受容体作動薬が12か月で38.8%、60か月で18.1%、抗コリン薬は12か月で18.4%、60か月で7.9%であり、諸家らの報告と同様の結果であった。自験例も有意差はないものの β 3アドレナリン受容体作動薬の方が内服継続率は良いように思われる。初回投与の薬剤から抗コリン薬は β 3アドレナリン受容体作動薬に、 β 3アドレナリン受容体作動薬は抗コリン薬に変更することにより自験例は単剤投与群より内服継続率は約2倍になっていた。

薬剤中止の理由は、Kinjoらは、 β 3アドレナリン受容体作動薬は、効果不十分が有意に多く、副作用による中止は抗コリン薬の方が有意に多かったと報告している¹⁵⁾。自験例による検討では、症状寛解によるものが両群とも約半数を占めており、数は少ないものの、抗コリン薬投与群で効果不十分で中止になった症例が有意に多く、 β 3アドレナリン受容体作動薬投与群の方が、Lost follow upが多い傾向であった。その理由は今回の検討では定かではなく、症例を重ね今後さらなる検討が必要と思われる。

抗コリン薬に関して、Grayらは、65歳以上の高齢者を対象にした前向きな検討にて、Oxybutyninの3年分の内服を超える使用量で、認知症の増悪のリスクが54%有意に上昇していたと報告している²⁰⁾。抗コリン薬と認知症に関しては以前より議論されてきたが、本邦では、軽度の認知症を有する高齢者においても、抗コリン薬の有効性と安全性は確立されており、抗コリン薬の投与は可能であるが、認知機能に関して注意深い投与が必要であるとされている²¹⁾。最近のFORTA(fit for the aged)分類においても、Fesoterodine以外はすべてCランク以下であり、その投与に関してはやはり十分な観察が必要と思われる。

今回の検討にて私見であるが、今後の女性OAB患者の治療薬として、まず β 3アドレナリン受容体作動薬を使用し、効果不十分、副作用出現など継続できない症例は、抗コリン薬を使用してはどうかと考える。また β 3アドレナリン受容体作動薬と抗コリン薬の併用の有用性が報告され^{22, 23)}、2018年9月より、本邦でもOABの治療に併用が認められ、特に今後、難治性のOAB患者には推奨されると思われる。今後これらも含めたOAB治療薬の選択、使用の検討が望まれる。

結 語

当院での12か月の内服継続率は、 β 3アドレナリン受容体作動薬38.8%、抗コリン薬18.4%であった。薬剤を変更することで内服継続率が改善していた。薬剤中止の理由は、 β 3アドレナリン受容体作動薬、抗コリン薬ともに自然寛解が最も多かった。副作用は抗コリン薬によるもの口渇、便秘が多かった。今後、OAB治療薬の選択のさらなる検討が望まれる。

引用文献

- 1) Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, *et al.*: An International Urogynecological Association(IUGA)/International Continence Society(ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn* 29: 4-20, 2010
- 2) Homma Y, Yamaguchi O, Hayashi K; Neurogenic Bladder Society Committee: An epidemiological survey of overactive bladder symptoms in japan. *BJU Int* 96: 1314-1318, 2005
- 3) Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, Hunt TL, Wein AJ: Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 20: 327-336, 2003
- 4) Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, *et al.*: Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* 50: 1306-1314, 2006
- 5) 日本排尿機能学会 女性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会: 女性下部尿路症状診療ガイドライン. 東京, リッチヒルメディカル株式会社. 2013,

- pp 1-175
- 6) Veenboer PW, Bosch JL: Long-term adherence to antimuscarinic therapy in everyday practice: a systematic review. *J Urol* 191: 1003-1008, 2014
 - 7) Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, *et al.*: Efficacy and tolerability of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoreceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomized European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol* 63: 283-295, 2013
 - 8) Nitti VW, Auerbach S, Martin N, Calhoun A, Lee M, Herschorn S: Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. *J Urol* 189: 1388-1395, 2013
 - 9) Herschorn S, Barkin J, Castro-Diaz D, Frankel JM, Espuna-Pons M, Gousse AE, Stölzel M, Martin N, Gunther A, Van Kerrebroeck P: A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the β_3 adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. *Urology* 82: 313-320, 2013
 - 10) Kobayashi M, Nukui A, Kamai T: Comparative Efficacy and Tolerability of Antimuscarinic Agents and the Selective β_3 -adrenoceptor Agonist, Mirabegron, for the Treatment of Overactive Bladder: Which is More Preferable as an Initial Treatment? *Low Urin Tract Symptoms* 10: 158-166, 2018
 - 11) Torimoto K, Matsushita C, Yamada A, *et al.*: Clinical efficacy and safety of mirabegron and imidafenacin in women with overactive bladder: A randomized crossover study (the MICRO study). *Neurourol Urodyn* 36: 1097-1103, 2017
 - 12) Vecchioli Scaldazza C, Morosetti C: Comparison of Therapeutic Efficacy and Urodynamic Findings of Solifenacin Succinate versus Mirabegron in Women with Overactive Bladder Syndrome: Results of a Randomized Controlled Study. *Urol Int* 97: 325-329, 2016
 - 13) Chen HL, Chen TC, Chang HM, Juan YS, Huang WH, Pan HF, Chang YC, Wu CM, Wang YL, Lee HY: Mirabegron is alternative to antimuscarinic agents for overactive bladder without higher risk in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol* 36: 1285-1297, 2018
 - 14) Kinjo M, Sekiguchi Y, Yoshimura Y, Nukahara K: Long-term Persistence with Mirabegron versus Solifenacin in Women with Overactive Bladder: Prospective, Randomized Trial. *Low Urin Tract Symptoms* 10: 148-152, 2018
 - 15) White WB, Chapple C, Gratzke C, *et al.*: Cardiovascular Safety of the β_3 -Adrenoceptor Agonist Mirabegron and the Antimuscarinic Agent Solifenacin in the SYNERGY Trial. *J Clin Pharmacol* (E-pub: 2018.4.12), doi: 10.1002/jcph.1107 (Epub ahead of print).
 - 16) Yoshida M, Nozawa Y, Kato D, Tabuchi H, Kuroishi K: Safety and Effectiveness of mirabegron in patients with overactive bladder aged ≥ 75 years: Analysis of a Japanese post-marketing study. *Low Urin Tract Symptoms* 11: 30-38, 2019
 - 17) Pindoria N, Malde S, Nowers J, Taylor C, Kelleher C, Sahai A: Persistence with mirabegron therapy for overactive bladder: A real life experience. *Neurourol Urodyn* 36: 404-408, 2017
 - 18) Wada N, Watanabe M, Banjo H, Tsuchida M, Hori J, Tamaki G, Azumi M, Kita M, Kakizaki H: Long-term persistence with mirabegron in a real-world clinical setting. *Int J Urol* 25: 501-506, 2018
 - 19) Chapple CR, Nazir J, Hakimi Z, Bowditch S, Fatoye F, Guelfucci F, Khemiri A, Siddiqui E, Wagg A: Persistence and Adherence with Mirebegron versus Antimuscarinic Agents in Patients with Overactive Bladder: A Retrospective Observational Study in UK Clinical Practice. *Eur Urol* 72: 389-399, 2017
 - 20) Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R, Yu O, Crane PK, Larson EB: Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 175: 401-407, 2015
 - 21) 日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会: 過活動膀胱診療ガイドライン [第2版]. 東京, リッチヒルメディカル株式会社. 2015, pp 1-220
 - 22) Herschorn S, Chapple CR, Abrams P, *et al.*: Efficacy and safety of combinations of mirabegron and solifenacin compared with monotherapy and placebo in patients with overactive bladder (SYNERGY study). *BJU Int* 120: 562-575, 2017
 - 23) Kelleher C, Hakimi Z, Zur R, Siddiqui E, Maman K, Aballéa S, Nazir J, Chapple C: Efficacy and Tolerability of Mirabegron Compared with Antimuscarinic Monotherapy or Combination Therapies for Overactive Bladder: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Uro* 74: 324-333, 2018

〈Regular Article〉

Study on oral continuation rate of anticholinergic drugs and β_3 adrenalin receptor agonists in women overactive bladder patients in our hospital

Tomohiro FUJII, Shin OHIRA, Sho KAKUMAE, Hirofumi MORINAKA,
Norifumi NISHISHITA, Hiroyasu TAKASAKI, Seitetsu SUGIYAMA, Syohei TSUKIMORI,
Shinjiro SHIMIZU, Ryoei HARA, Yoshiyuki MIYAJI, Atsushi NAGAI

Department of Urology, Kawasaki Medical School

ABSTRACT Overactive bladder (OAB) involves lower urinary tract symptoms such as urinary urgency and polyuria, and tends to increase with age. In Japan, the drugs recommended and used for treatment of OAB patients are anticholinergic agents and β_3 adrenalin receptor agonists. The present study was a retrospective investigation of the rates of long-term administration of anticholinergic agents and β_3 adrenalin receptor agonists, adverse effects with these drugs, and reasons for discontinuation of administration, with female OAB patients. The subjects were 87 female patients who were examined at this hospital's Urology Dept. over 1 year between January and December 2013, and diagnosed as having OAB for the first time. With respect to the rates of long-term administration, in the β_3 adrenalin receptor agonist group the rates of administration for 12 and 60 months, respectively, were 38.8% and 18.1%, and these rates in the anticholinergic agent group were 18.4% and 7.9%, so the long-term administration rates were somewhat higher in the β_3 adrenalin receptor agonist group, but no difference between the groups was found. Adverse effects were more frequent in the anticholinergic agent group, with 17 subjects in that group (44.7%) developing buccal dryness, and 15 (39.5%) developing constipation. In both groups, the most frequent reason for discontinuation of administration was spontaneous remission. *(Accepted on May 28, 2019)*

Key words : **Women, Overactive bladder, Oral continuation rate**

Corresponding author
Tomohiro Fujii
Department of Urology, Kawasaki Medical School,
577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan

Phone : 81 86 462 1111
Fax : 81 86 463 4747
E-mail : tfujii@med.kawasaki-m.ac.jp