

シンポジウム 2 : BPH・OAB におけるそもそもとまっとう

「難治性 OAB の治療」に対するそもそもとまっとうを考える

鳥取大学医学部器官制御外科学講座腎泌尿器学分野

本田正史*・寺岡祥吾・引田克弥・武中 篤

(受付日: 2022 年 1 月 7 日)

抄録:

過活動膀胱 (overactive bladder: OAB) は, 2002 年に International Continence Society によって提唱された症状症候群である。難治性 OAB について国際的にコンセンサスの得られた定義はないが, 過活動膀胱診療ガイドライン第 2 版²⁾では, 「行動療法や薬物療法を単独ないし併用療法として, 少なくとも 12 週間の継続治療を行っても抵抗性である場合」と定義されている。難治性 OAB の治療として, 仙骨神経刺激療法 (sacral neuromodulation: SNM), 磁気刺激療法等の神経変調療法, ボツリヌス療法, 膀胱拡大術等の外科的治療法があり, SNM は 2017 年に, ボツリヌス療法は 2019 年に本邦で保険適用となっている。

(西日泌尿. 84 : 351-355, 2022)

キーワード: 過活動膀胱, ボツリヌス療法, 仙骨神経刺激療法

1. 緒 言

OAB は 2002 年に提唱されて以降¹⁾, 一般にも広く知られてきている。難治性 OAB の定義について国際的にコンセンサスの得られたものはないが, 過活動膀胱診療ガイドライン第 2 版²⁾では, 「行動療法や薬物療法を単独ないし併用療法として, 少なくとも 12 週間の継続治療を行っても抵抗性である場合」と定義されている。難治性 OAB の治療として, 2017 年に SNM, 2019 年にボツリヌス療法が本邦で保険適用となっている。本稿では難治性 OAB に関する「そもそも」を検討するとともに, ボツリヌス療法を中心に, 難治性 OAB に対する「まっとう」な治療について考察する。

2. 「そもそも」を考える

OAB は, 2002 年に International Continence Society によって提唱された症状症候群であり, 「尿意切迫感を主症状とし, これに昼間頻尿や夜間頻尿を伴い, 場合により切迫性尿失禁を伴う病態」と定義される¹⁾。このように症状のみから診断されるため, 明確で均一な病態の疾患に付いた名称ではない。排尿のメカニズムは, まず

膀胱からの求心性入力を受けて排尿反射が発生し, 排尿筋の収縮と尿道括約筋の弛緩が起きることで排尿に至る。そのため, 排尿に関わる経路に存在する膀胱 (尿路上皮, 排尿筋), 求心性神経, 遠心性神経の機能のいずれか一つ, または複数に異常が生じる事で OAB が発症し, 病態は多種多様であると考えられる。実際, 過活動膀胱患者を尿流動態検査で評価した報告によれば, 男性 OAB 患者の 10~31%, 女性 OAB 患者の 42~56% に排尿筋過活動が認められない事が示されている³⁾。以上より, OAB に対しては排尿筋のみならず, 神経 (求心性, 遠心性), 尿路上皮等も標的とした, 作用機序が異なる治療法が必要である。

難治性 OAB については, 海外のガイドラインをみても国際的にコンセンサスの得られた定義は現時点でない。一次治療である行動療法および薬物療法の効果がない場合と, 薬物療法が副作用等のために継続できない場合を, 難治性と考える事に異論はないと思われるが, 一次治療の期間をどの程度に設定すべきかが問題点として残っている。そのような中, 過活動膀胱診療ガイドライン第 2 版²⁾では, 「一次治療である行動療法および各種抗コリン薬 (経口薬, 貼付薬) や β_3 作動薬を含む薬物療法を単独ないしは併用療法として, 少なくとも 12 週間の継続治療を行っても抵抗性である場合」とされている。また, 現在までに報告されているボツリヌス療法のラン

* 〒683-8504 鳥取県米子市西町 36-1
TEL 0859-38-6607, FAX 0859-38-6609
E-mail: honda@tottori-u.ac.jp

ダム化比較試験でも、「行動療法や薬物療法を単独ないし併用療法として、少なくとも12週間の継続治療を行っても抵抗性である場合」を難治性と定義している^{4)~7)}。抗コリン薬や β_3 作動薬を含む薬物療法の継続率が、高血圧や糖尿病等の慢性疾患に対する治療薬と同様に必ずしも高くないことが報告されてきている⁸⁾。各種抗コリン薬とミラベグロンの継続率を、本邦の保険データから解析した報告によれば、ミラベグロンの1年継続率は抗コリン薬と比較して有意に高いことが示されているが、ミラベグロンと抗コリン薬の1年継続率は14.0%, 5.4~9.1%であり、どちらも必ずしも高くない⁸⁾。また、本研究結果をみるとミラベグロンおよび抗コリン薬の90日継続率は約20~40%であり⁸⁾、60%以上が何らかの理由で継続できていないことが分かる。ピベグロンとトルテロジンの効果を長期間(52週間)検討したEMPOWUR試験の結果によれば、1日の切迫性尿失禁回数の変化量は内服12週間後以降、効果はプラトーとなっている⁹⁾。これらのデータを踏まえても、一次治療の効果を判定する期間を12週間とすることには、一定の妥当性があると思われる。

3. 「まっとう」を考える

難治性OABの二次および三次治療として、電気刺激

療法(干渉低周波療法)、磁気刺激療法、SNM、経皮的脛骨神経刺激療法、陰部神経刺激療法を含む神経変調療法、ボツリヌス療法、外科的治療法(膀胱拡大術等)があり、2017年にSNM、2019年にボツリヌス療法が保険適用となっている。

ボツリヌス毒素はコリン作動性神経終末からのアセチルコリン放出阻害作用により、平滑筋および横紋筋の弛緩作用を示す(Fig. 1)¹⁰⁾。この主な作用以外に膀胱の substance P¹¹⁾や adenosine triphosphate (ATP)¹²⁾などの神経伝達物質放出を抑制することや、尿路上皮下神経終末の P2X3 受容体¹³⁾や transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) 受容体¹³⁾に downregulation を起こすことで膀胱求心路を抑制する可能性も報告されている。この事よりボツリヌス療法は排尿筋への作用が主であり、その作用によって尿路上皮および求心性神経の機能にも影響を与えと考えられる(Fig. 2)。一方、SNMの詳細な作用機序については明らかにされていないが、刺入部位からも想定されるように、求心性神経への作用が有力視されている(Fig. 3)¹⁴⁾。

A型ボツリヌス毒素製剤(ボトックス)は本邦承認以前に90カ国以上の国・地域において、OABまたは神経因性膀胱の適応が承認されており、本邦においても2019年12月に適応が承認されている。抗コリン薬、 β_3 作動

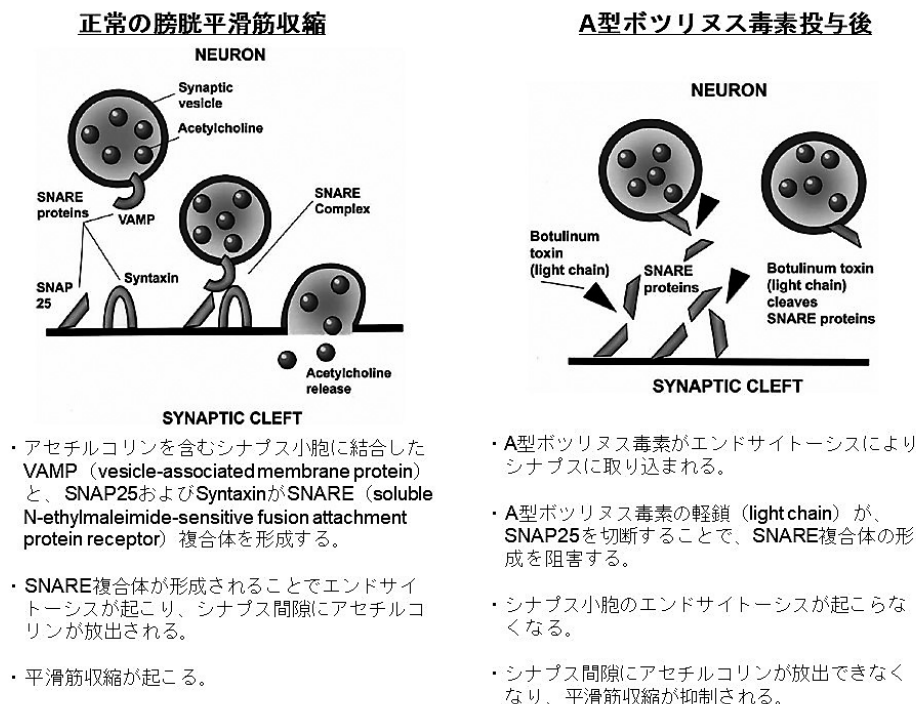


Fig. 1 The action of botulinum toxin A at the neuromuscular junction (cited by reference #10).

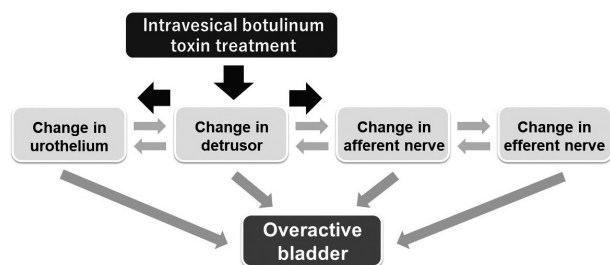


Fig. 2 The action site of botulinum toxin A.

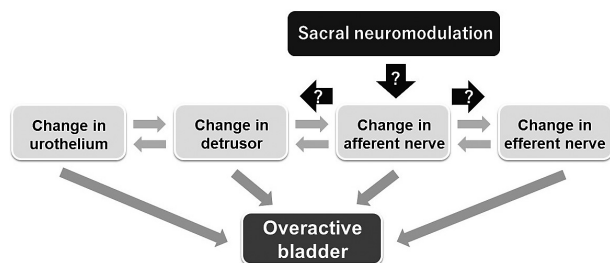


Fig. 3 The action site of sacral neuromodulation.

薬に抵抗性の OAB 248 例に対してボトックス®100 単位、プラセボの効果を比較した国内第 III 相試験では、主要評価項目である 12 週時の 1 日あたりの尿失禁回数変化量はボトックス®群で -3.42 回、プラセボ群で -1.25 回で有意差を認めた⁷⁾。また尿失禁回数の減少率、切迫性尿失禁回数の変化量、尿意切迫感回数の変化量、排尿回数の変化量等で有意な改善を認め⁷⁾、これらは海外第 III 相試験^{4)~6)}の結果と同様であった。複数の報告¹⁵⁾¹⁶⁾で OAB に対する繰り返し治療の安全性および有効性が示されているが、この点については今後明らか

にすべき課題の一つである。

ボツリヌス療法については上記の繰り返し治療の効果以外に、①神経性 OAB に対する効果、②男性 OAB に対する効果、③ SNM 等との使い分け等の課題がある。今までに報告がある代表的なランダム化比較試験の対象者は特発性 OAB となっており (Table 1)^{4)~7)}、神経性 OAB に対する効果は十分には解明されていない。パーキンソン病患者 24 例を対象とした後ろ向き研究では、初回投与 4 週間後で 19 例 (79.2%) に OAB 症状の改善がみられ、7 例 (29.1%) で切迫性尿失禁の消失を認め、概ね良好な成績であった¹⁷⁾。男性 OAB に関する 2021 年の review によれば、男性 OAB のみを評価した報告は 4 編と少なく、そのうち後ろ向き研究が 3 編、前向き研究が 1 編であった¹⁸⁾。そのため有効性ととも、その適応についても十分には解明されていないが、bladder contractility index が高値 (> 150 cmH₂O) であった場合、治療後の清潔間欠自己導尿実施率が有意に低値であること¹⁹⁾や、BOO index 高値が治療後の清潔間欠自己導尿実施の有意な予測因子であること²⁰⁾が報告されており、適応を考える上での参考になり得ると思われる。もう一つの課題としてボツリヌス療法後の神経変調療法、または神経変調療法後のボツリヌス療法の効果がどうかという点がある。Hoag ら²¹⁾は SNM 施行患者 83 例について、ボツリヌス療法治療歴のない患者 47 例と、治療歴のある 36 例の成績を後ろ向きに解析し報告している。治療歴のある患者では、ボツリヌス療法から SNM までの平均間隔が 11.8 カ月 (3~30 カ月) であった。有効率はボツリヌス治療歴なし群が 70.2%、治療歴あり群が 63.9% で両群間に有意差はなく、ボツリヌス療法の

Table 1 Randomised controlled trials of intravesical botulinum toxin treatment for overactive bladder.

Author	Trial Registration	Study Design	Participants	Group Sample
Tincello DG, et al.	ISRCTN 26091555	Randomised, double blinded	Idiopathic overactive bladder and detrusor overactivity	OnabotulinumtoxinA 200 U (n = 122) vs. Placebo (n = 118)
Chapple C, et al.	NCT 00910520	Phase 3, randomised, double blinded	Idiopathic overactive bladder with urgency urinary incontinence	OnabotulinumtoxinA 100 U (n = 227) vs. Placebo (n = 271)
Nitti VW, et al.	NCT 00910845	Phase 3, randomised, double blinded	Idiopathic overactive bladder with urgency urinary incontinence	OnabotulinumtoxinA 100 U (n = 278) vs. Placebo (n = 272)
Yokoyama O, et al.	NCT 02820844	Phase 3, randomised, double blinded	Idiopathic overactive bladder with urgency urinary incontinence	OnabotulinumtoxinA 100 U (n = 124) vs. Placebo (n = 124)

ISRCTN: International Standard Randomised Controlled Trials Number

NCT: National Clinical Trial

既往はSNMの効果に影響しないと報告している。またBaronら²²⁾は後ろ向き多施設研究で、SNM後のボツリヌス療法の効果について報告している。SNM後に、onabotulinumtoxinAまたはabobotulinumtoxinA（本邦未承認）を投与した特発性OAB患者76例（うち女性患者62例）が対象で、初回治療で尿失禁が消失したのは40.9%であった。ボツリヌス療法後の神経変調療法、または神経変調療法後のボツリヌス療法の効果について報告も未だに少なく不明な点も多い。

SNMとボツリヌス療法の効果を2年間で比較したROSETTA試験では、1日の切迫性尿失禁回数の変化量において、SNM群（139例）とボトックス群（159例）の治療2年後の結果に有意差がないことが報告されている²³⁾。なお、本邦でのOABでのボトックス投与量は100単位であるが、本研究のボトックス群では200単位が投与されている事には注意を要する。有害事象で両群間に有意差があったのは尿路感染症のみであり、13～24カ月での尿路感染症発症率はSNM群が8%、ボトックス群が18%であった。SNMおよびボツリヌス療法ともレスポnderを予測する因子については明確になっていないが、OABの病態の多様性を考えれば、作用部位・機序が異なる様々な治療法がある診療環境が望ましく、SNMやボツリヌス療法等、二次・三次治療の適切な組み合わせ方を検討していく事が必要であると考えられる。

4. 結 論

OABは症状で診断される症状候群であり、その病態は多様である。OAB治療の標的として、排尿筋、神経（求心性、遠心性）、尿路上皮等、多様なアプローチが考えられ、作用部位や機序が異なる治療法が必要である。そのような中、ボツリヌス療法、SNMは有効性および安全性に関するエビデンスが構築されてきており、難治性OABに対する治療法として広く普及していくと考えられる。

文 献

- 1) Abrams, P. et al.: The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol. Urodyn.* **21**: 167-178, 2002.
- 2) 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：難治性過活動膀胱と将来の治療法の可能性。過活動膀胱診療ガイドライン第2版。208-209, リッチヒルメディカル, 東京, 2015.
- 3) Hashim, H. et al.: Is the bladder a reliable witness for predicting detrusor overactivity? *J. Urol.* **175**: 191-194, 2006.
- 4) Tincello, D. G. et al.: Botulinum toxin a versus placebo for refractory detrusor overactivity in women: a randomized blinded placebo-controlled trial of 240 women (the RELAX study). *Eur. Urol.* **62**: 507-514, 2012.
- 5) Chapple, C. et al.: OnabotulinumtoxinA 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur. Urol.* **64**: 249-256, 2013.
- 6) Nitti, V. W. et al.: OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J. Urol.* **189**: 2186-2193, 2013.
- 7) Yokoyama, O. et al.: OnabotulinumtoxinA (botulinum toxin type A) for the treatment of Japanese patients with overactive bladder and urinary incontinence: Results of single-dose treatment from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (interim analysis). *Int. J. Urol.* **27**: 227-234, 2020.
- 8) Kato, D. et al.: Persistence and adherence to overactive bladder medications in Japan: a large nationwide real-world analysis. *Int. J. Urol.* **24**: 757-764, 2017.
- 9) Staskin, D. et al.: Once-daily vibegron 75 mg for overactive bladder: long-term safety and efficacy from a double-blind extension study of the international phase 3 trial (EMPOWUR). *J. Urol.* **205**: 1421-1429, 2021.
- 10) Linsenmeyer, L. A.: Use of botulinum toxin in individuals with neurogenic detrusor Linsenmeyer, T. A.: Use of botulinum toxin in individuals with neurogenic detrusor overactivity: state of the art review. *J. Spinal. Cord. Med.* **36**: 402-419, 2013.
- 11) Lucioni, A. et al.: Botulinum toxin type A inhibits sensory neuropeptide release in rat bladder models of acute injury and chronic inflammation. *BJU. Int.* **101**: 366-370, 2008.

- 12) Collins, V. M. et al.: OnabotulinumtoxinA significantly attenuates bladder afferent nerve firing and inhibits ATP release from the urothelium. *BJU. Int.* **112**: 1018-1026, 2013.
- 13) Apostolidis, A. et al.: Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. *J. Urol.* **174**: 977-982, 2005.
- 14) Wachter, S. D. et al.: Sacral neuromodulation: mechanism of action. *Eur. Urol. Focus.* **15**: 823-825, 2020.
- 15) Dowson, C. et al.: Repeated botulinum toxin type A injections for refractory overactive bladder: medium-term outcomes, safety profile, and discontinuation rates. *Eur. Urol.* **61**: 834-839, 2012.
- 16) Nitt, V. W. et al.: Durable efficacy and safety of long-term onabotulinumtoxinA treatment in patients with overactive bladder syndrome: final results of a 3.5-year study. *J. Urol.* **196**: 791-800, 2016.
- 17) Vurture, G. et al.: Outcomes of intradetrusor onabotulinum toxin A injection in Vurture, G. et al.: Outcomes of intradetrusor onabotulinum toxin A injection in patients with Parkinson's disease. *Neurourol. Urodyn.* **37**: 2669-2677, 2018.
- 18) De Nunzio, C. et al.: Beyond antimuscarinics: a review of pharmacological and interventional options for overactive bladder management in men. *Eur. Urol.* **79**: 492-504, 2021.
- 19) Walker, F. N. A. et al.: Onabotulinum toxin A injections in men with refractory idiopathic detrusor overactivity. *Urology.* **123**: 242-246, 2019.
- 20) Arrom, L. M. et al.: Treatment response and complications after intradetrusor Arrom, M. L. et al.: Treatment response and complications after intradetrusor onabotulinumtoxinA injection in male patients with idiopathic overactive bladder syndrome. *J. Urol.* **203**: 392-397, 2020.
- 21) Hoag, N. et al.: Sacral neuromodulation for refractory overactive bladder after prior intravesical onabotulinumtoxinA treatment. *Neurourol. Urodyn.* **36**: 1377-1381, 2017.
- 22) Baron, M. et al.: Efficacy and tolerance of botulinum toxin injections after sacral nerve stimulation failure for idiopathic overactive bladder. *Neurourol. Urodyn.* **39**: 1012-1019, 2020.
- 23) Amudsen C L. et al.: Two-year outcomes of sacral neuromodulation versus onabotulinumtoxinA for refractory urgency incontinence: a randomized trial. *Eur. Urol.* **74**: 66-73, 2018.

FACT AND FICTION ABOUT TREATMENT OF REFRACTORY OVERACTIVE BLADDER

MASASHI HONDA, SHOGO TERAOKA, KATSUYA HIKITA AND ATSUSHI TAKENAKA
Division of Urology, Department of Surgery, Tottori University Faculty of Medicine, Yonago, Japan

Abstract :

OAB is a syndrome diagnosed by symptoms proposed by the International Continence Society in 2002. There is no internationally recognized definition of refractory overactive bladder. However, the Japan Continence Society clinical guidelines for overactive bladder (second edition) state that refractory OAB is a condition adequately managed with behavioral and/or drug therapy, due to insufficient or intolerable side-effects for at least 12 weeks. Treatments for refractory OAB include neuromodulation such as magnetic stimulation or SNM, intravesical botulinum toxin treatment, and surgical treatment such as augmentation cystoplasty. In Japan, SNM has been covered by national insurance since 2017, and intravesical botulinum toxin treatment has been covered by national insurance since 2019.

(Nishinohon *J. Urol.* **84**: 351-355, 2022)

key words : overactive bladder, intravesical botulinum toxin treatment, sacral neuromodulation