

伊藤 秀徳 論文内容の要旨

主 論 文

Impact of Mirabegron Administration on the Blood Pressure and
Pulse Rate in Patients with Overactive Bladder
過活動膀胱患者におけるミラベグロン投与前後の血圧や脈拍数に対する影響
伊藤秀徳、松尾朋博、光成健輔、大庭康司郎、宮田康好

Medicina 58 巻 6 号 825 ページ 2022 年
doi:10.3390/medicina58060825

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 医療科学専攻
(主任指導教員：大庭康司郎)

(緒言)

過活動膀胱 (overactive bladder syndrome: OAB) は尿意切迫感を必須とする症状症候群で、その有症状率は加齢と共に増加し、成人の 16~19%が OAB に罹患していることが広く知られている。OAB に対する第一選択薬としては、抗コリン薬や $\beta 3$ アドレナリン受容体作動薬 ($\beta 3$ 作動薬) が挙げられるが、近年、より有害事象の少ない $\beta 3$ 作動薬の使用が好まれている。一方、 $\beta 3$ 作動薬は血圧上昇や脈拍の増加といった循環器系への影響が懸念されているものの、実臨床においてその詳細は未だ不明である。

そこで、我々は OAB 治療として一般的に頻用される $\beta 3$ 作動薬 (ミラベグロン) が血圧と脈拍数をはじめとした循環器系パラメータに与える影響の詳細を検討した。

(対象と方法)

2015 年 11 月から 2017 年 3 月において、長崎大学病院泌尿器科でミラベグロン 50mg (アステラス製薬、東京、日本) を 1 日 1 回投与した OAB 患者を対象とした。投与前及び投与開始 12 週後の血圧と脈拍数を測定し、前向きに評価した (長崎大学病院倫理委員会承認番号 11120267)。また、これらの結果を、年齢階層別 [若年者群 (65 歳未満)、高齢者群 (65 歳以上)] に 2 群に分け、統計学的解析を行った。さらに、先行論文を参考とし、収縮期血圧 (SBP) 10mmHg 以上の上昇を“臨床上有意味な SBP の上昇”と定義し、ミラベグロン投与後に SBP の有意な上昇を認めた患者の発生状況と、その予測因子について解析した。

(結果)

解析可能な患者は、263 名 (うち男性 131 名) で、平均年齢は 73.1 ± 11.6 歳であっ

た。投与開始時に高血圧を有した患者は 128 名 (48.7%) だった。高齢者群では若年者群と比較し、男性が多く ($P < 0.001$)、高血圧、脂質異常症、慢性腎臓病を有する患者の割合が高かった (それぞれ $P < 0.001$ 、 $P = 0.023$ 、 $P = 0.020$)。全体としてはミラベグロン投与後、SBP に有意な変化は認めなかったが、拡張期血圧 (DBP) は投与前後で 71.2 ± 11.4 から 69.8 ± 10.7 mmHg へ低下していた ($P = 0.041$)。これらの変化を年齢別に解析すると、若年者群では SBP、DBP ともに投与前後で有意差を認めなかった。高齢者群では、SBP は変化がなかった一方、DBP は 71.5 ± 10.6 から 69.5 ± 10.5 mmHg へと有意に低下していた ($P = 0.012$)。脈拍数については、若年者群および高齢者群ともに投与前後で有意な変化を認めなかった。また、臨床上有意な SBP の上昇を認めた患者は全体の 53 名 (20.2%) で、若年者群が 4 名 (7.4%) であったのに対し、高齢者群では 49 名 (23.4%) だった ($P = 0.009$)。単変量解析において、年齢は SBP 上昇のリスク因子であった ($P = 0.024$ 、95%信頼区間 1.13-8.31、オッズ比 2.77)。また傾向スコアマッチング解析でも、臨床上有意な SBP の上昇は、若年者群より高齢者群で有意に多かった ($P = 0.002$ 、95%信頼区間 1.99-20.70、オッズ比 6.410)。

(考察)

本研究では、全体として年齢に関係なく、ミラベグロン投与に伴う SBP の有意な上昇を認めなかったものの、臨床上有意な SBP の上昇を認めた患者を 20.2% に認めた。さらに高齢 (65 歳以上) であることが、ミラベグロン投与後の SBP 上昇の危険因子であることを示した。この事実は、本研究における重要な知見の 1 つであり、特に高齢者ではミラベグロン投与前の血圧が安定していても、その投与中は定期的な血圧測定を施行することの重要性を示している。

一方で、ミラベグロン投与後に DBP や脈拍数の上昇は認めなかった。DBP の上昇に関しては、ミラベグロンが影響するという報告はなく、むしろ、Katoh ら (LUTS, 2021) は、 $\alpha 1$ アドレナリン受容体遮断薬であるタムスロシンにミラベグロンを 12 週間追加投与したところ、DBP がわずかに減少したことを報告している。また、脈拍に関しては、見解が一致しておらず、OAB 治療薬であるミラベグロンが血圧や脈拍数に与える影響については、今後、より詳細で大規模な臨床研究が必要である。

本研究ではサンプル数が比較的少なく、心電図や超音波検査で心機能を評価していない点には注意が必要である。また、降圧剤に関する情報を除き、本研究開始時点の内服薬について完全には把握できていなかった。これらは、本研究における limitation と言えるが、これらが本研究に与えるバイアスを出来る限り避けるために、コントロールされていない心血管、腎、肝疾患を有する患者を除外した。

今回の結果は、OAB 患者において、ミラベグロンが血行動態に与える影響を臨床的に議論する上で有用な情報になると考えられる。ただし、心血管疾患を含む未治療の全身疾患を持つ患者では、同様の解釈は出来ないことに留意する必要がある。

(結論)

OAB 患者へのミラベグロン投与は、血圧および脈拍において臨床的に大きな問題となる影響を与えなかった。ただし、ミラベグロン投与後に収縮期血圧が上昇した患者が存在するため、その投与中は定期的な血圧モニタリングが必要であると考えられる。