

原 著

シロドシン単独療法で改善不十分な 前立腺肥大症合併過活動膀胱に対する ビベグロン追加療法の前向き検討

社会医療法人若弘会 若草第一病院 泌尿器科

林 知行
松 崎 和 炯

要 旨

目的：シロドシン単独療法で症状改善が不十分な前立腺肥大症（Benign Prostatic Hyperplasia：BPH）合併過活動膀胱（Overactive Bladder：OAB）患者に対し、ビベグロン追加投与の短期的有効性および安全性を前向きに評価した。

方法：シロドシン8mg/日を4週間以上投与してもOAB症状が残存する男性30例にビベグロン50mg/日を4週間追加投与し、追加投与前と追加4週後を評価した。主要評価項目は国際前立腺症状スコア（International Prostate Symptom Score：IPSS）およびOAB症状スコア（Overactive Bladder Symptom Score：OABSS）の尿意切迫感項目（OABSS-Q3）、副次評価項目はOABSS、Quality of Life（QOL）スコア、残尿量（Postvoid Residual Urine Volume：PVR）とした。安全性はバイタル測定および患者からの申告で評価し、有害事象はCommon Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）version 5.0に基づき分類した。

結果：ビベグロン追加投与前後でIPSSの中央値は16.5から12.5へ、OABSS-Q3の中央値は3.0から2.0へといずれも有意に低下した。OABSSおよびQOLスコアもそれぞれ有意に低下し、PVRの変化に有意差はなかった。有害事象は1例（3.3%）のPVR増加のみで、ビベグロンの投与中止により改善し重篤例はなかった。

結論：ビベグロン追加療法は、シロドシン単独療法で改善不十分なBPH合併OAB症例において短期間ながら有意な症状改善を示し、安全性もおおむね良好であった。

責任著者連絡先：社会医療法人若弘会 若草第一病院 泌尿器科 林 知行

〒579-8056 大阪府東大阪市若草町1-6

Tel：072-988-1409 Fax：072-982-5425

E-mail：tchaikovsky3530@yahoo.co.jp

キーワード：前立腺肥大症、過活動膀胱、ビベグロン、シロドシン

はじめに

過活動膀胱 (Overactive Bladder : OAB) は、尿意切迫感を必須症状とし、頻尿や夜間頻尿を伴う症候群である¹⁾。

本邦における疫学調査では、40歳以上の男女の約12.4%がOABを有し、加齢とともに有病率が上昇する傾向が報告されている²⁾。

男性では前立腺肥大症 (Benign Prostatic Hyperplasia : BPH) による下部尿路閉塞を背景にOABを合併することが多い^{3,4)}。BPH合併OABの治療では、まず α_1 遮断薬やPDE5阻害薬による排尿障害の改善を行い、残存する蓄尿症状に対して抗コリン薬または β_3 作動薬を追加するのが一般的である^{3,5)}。 β_3 作動薬は膀胱平滑筋の β_3 受容体を刺激して弛緩を促し、膀胱容量を増大させることで頻尿や尿意切迫感を改善することが知られている⁵⁾。

2018年に本邦で発売されたピベグロンは、選択性が高く循環器系への影響が少ない新規 β_3 作動薬であり、安全性にも優れると報告されている^{5,6)}。

これまで、OABに対するタムスロシンとミラベグロンの併用療法に関する報告は多い⁷⁻⁹⁾。一方、ピベグロンの追加投与に関する前向き研究は少なく、特にシロドシン単独療法で改善不十分な症例を対象とした報告は限られている^{10,11)}。ピベグロンの追加療法に関する前向き臨床試験の報告^{11,12)}も多くはなく、臨床現場での位置づけはまだ明確ではない。

本研究では、シロドシン単独療法で症状改善が不十分なBPH合併OAB症例を対象とし、ピベグロン追加投与による有効性および安全性を前向きに評価した。

I 対象と方法

1. 対象

2019年10月～2023年2月に当院を受診したBPH患者のうち、シロドシン8mg/日を4週

間以上内服したにもかかわらずOAB症状が残存した症例を対象とした。OAB症状の残存は、OAB症状スコア (Overactive Bladder Symptom Score : OABSS) 合計 ≥ 3 かつOABSSの尿意切迫感項目 (OABSS-Q3) ≥ 2 と定義した。

選択基準は、①40歳以上の男性、②BPHと診断されシロドシン8mg/日を4週間以上内服していた者、③OABSSの上記基準を満たした者、④本研究内容の説明を受け文書同意が得られた者とした。

除外基準は、①神経因性膀胱、膀胱結石、前立腺癌など他の明確な下部尿路閉塞をきたす疾患を有する者、②急性尿路感染症を有する者、③重度の肝・腎機能障害を有する者、④抗コリン薬または β_3 作動薬の既使用者、⑤主治医が研究参加を不適当と判断した者とした。

2. 方法

選択基準および除外基準を満たした症例を対象に、本研究はオープンラベル前向き単群試験として実施した。統計的検出力および臨床的妥当性を考慮し、目標症例数を30例と設定した。

介入はピベグロン50mg/日とした。

3. 評価項目

BPH合併OABでは蓄尿症状と排尿症状が混在し、下部尿路症状を総合的に評価する必要があるため、主要評価項目を国際前立腺症状スコア (International Prostate Symptom Score : IPSS) およびOABSS-Q3とした。副次評価項目はOABSS、生活の質 (Quality of Life : QOL) スコア、残尿量 (Postvoid Residual Urine Volume : PVR) とした。IPSS、OABSS、QOLスコアは来院時に患者が記入した質問票により評価し、QOLスコアの評価にはIPSSに含まれるQOLに関する項目 (QOL question : 0～6点) を用いた。PVRは来院時、排尿直後3～5分以内に経腹超音波により測定した。いずれの評価項目も中央値をピベグロン

追加投与前と追加4週後で比較した。なお、ビベグロン追加投与前の評価項目は、シロドシン単独療法を4週間以上継続し、ビベグロン追加投与前の最終来院時に評価したものをを用いた。

試験期間中、ビベグロン以外のOAB治療薬の併用は禁止とし、その他の薬剤の用量変更も行わなかった。服薬アドヒアランスは処方記録および問診により確認した。

4. 有害事象

有害事象は、問診で患者申告により収集し、Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0基準 (CTCAE v5.0) に基づいて分類した。さらに来院時に血圧 (自動血圧計)、脈拍を測定した。

5. 統計解析

統計解析はExcel統計 (Statcel3) を用いた。記述統計は中央値 [四分位範囲 (Interquartile Range : IQR)] で示し、前後比較はWilcoxon符号付き順位検定を用いた。主要評価項目が2つであったため、Bonferroni法を用いて有意水準を $0.05/2=0.025$ に設定した。副次評価項目は、 $p<0.05$ を有意とした。

本研究は前向き単群試験として院内倫理委員会の承認を得て実施した (2019年10月7日承認)。ヘルシンキ宣言の精神に則り、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に準拠して実施した。

全対象者に対して研究の目的および内容を説明し、文書によるインフォームドコンセントを取得した。個人情報とは符号化により匿名化し、被験者のプライバシー保護に十分配慮した。

II 結果

最終的に30例が解析対象となり、全例が試験を完遂し、脱落症例は認められなかった。

ビベグロン追加投与前の患者背景を表1に示す。年齢の中央値は75.0歳で、前立腺容積、前立腺特異抗原 (Prostate-Specific Antigen :

表1 ビベグロン追加投与前のBPH合併OAB患者背景 (n=30)

年齢 (歳)	75.0 [72.0-78.8]
前立腺容積 (mL)	23.6 [19.8-33.6]
PSA (ng/mL)	1.6 [0.9-2.1]
IPSS	16.5 [14.3-18.8]
OABSS-Q3	3.0 [2.0-4.0]
OABSS	8.0 [7.0-10.0]
QOLスコア	5.0 [4.3-6.0]
PVR (mL)	24.5 [15.0-43.3]

PSA : Prostate-Specific Antigen

IPSS : International Prostate Symptom Score

OABSS : Overactive Bladder Symptom Score

OABSS-Q3 : OABSSの尿意切迫感項目

QOL : Quality of Life

PVR : Postvoid Residual Urine Volume

ビベグロン追加投与前における患者背景を示す。

年齢 (歳)、前立腺容積 (mL)、PSA (ng/mL)、IPSS、OABSS-Q3、OABSS、QOLスコア、PVR (mL) を示した。

データは中央値 [IQR] で示す。

PSA)、各評価項目の値、PVRを示した。IPSSおよびOABSSの中央値はそれぞれ16.5および8.0であり、いずれも中等症域を示した。QOLスコアは5.0で重症に分類された。

表2に各評価項目のビベグロン追加投与前と追加4週後の変化を示す。主要評価項目であるIPSSは16.5 [14.3-18.8] から12.5 [9.3-16.0] へと低下し、Bonferroni補正後の有意水準 ($p<0.025$) を満たす有意差を認めた ($p=0.004$)。OABSS-Q3も3.0 [2.0-4.0] から2.0 [1.3-3.0] へと低下し、有意差を示した ($p=0.023$) (図1, 2)。副次評価項目では、OABSSが8.0 [7.0-10.0] から6.5 [5.3-8.8] へと低下し、有意差を認めた ($p=0.016$)。また、QOLスコアは中央値としては5.0と変化しなかったが、IQRが [4.3-6.0] から [3.3-5.0] へと低値側へシフトし、分布の改善を反映して統計学的に有意な差が得られた ($p=0.008$)。一方、PVRの中央値は24.5 [15.0-43.3] mLから27.5 [11.3-

表2 ビベグロン追加投与前およびビベグロン追加4週後の各評価項目の変化 (n=30)

		ビベグロン追加投与前	ビベグロン追加4週後	p 値
主要評価項目	IPSS	16.5 [14.3-18.8]	12.5 [9.3-16.0]*	0.004
	OABSS-Q3	3.0 [2.0-4.0]	2.0 [1.3-3.0]*	0.023
副次評価項目	OABSS	8.0 [7.0-10.0]	6.5 [5.3-8.8]*	0.016
	QOL スコア	5.0 [4.3-6.0]	5.0 [3.3-5.0]*	0.008
	PVR (mL)	24.5 [15.0-43.3]	27.5 [11.3-45.0]	0.67

IPSS : International Prostate Symptom Score, OABSS : Overactive Bladder Symptom Score, OABSS-Q3 : OABSSの尿意切迫感項目, QOL : Quality of Life, PVR : Postvoid Residual Urine Volume

最終的に解析対象となった30例の患者について、ビベグロン追加投与前および追加4週後の各項目の変化を示す。

データは中央値 [IQR] で示す。統計解析はWilcoxon符号付き順位検定を用いた。

主要評価項目 (IPSS, OABSS-Q3) はBonferroni補正後の有意水準 ($p < 0.025$), 副次評価項目は $p < 0.05$ を統計学的有意とした。

* : 統計学的に有意な差を示す。

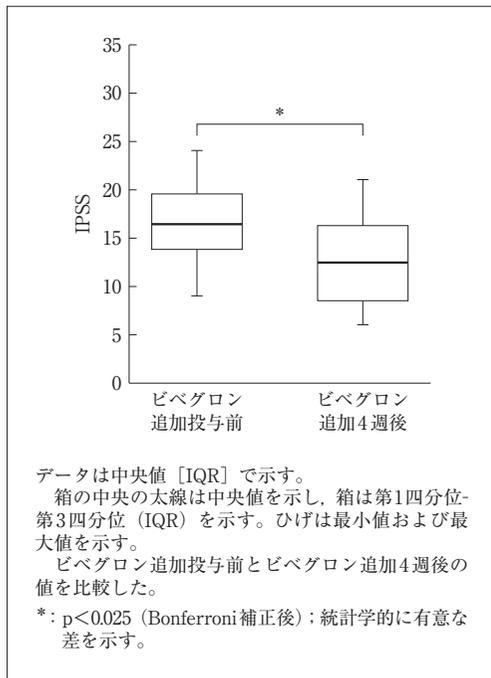


図1 IPSSの変化 (n=30)

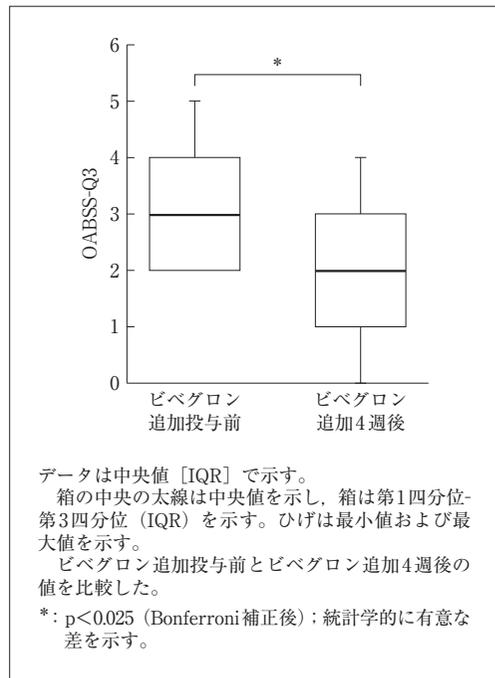


図2 OABSS-Q3の変化 (n=30)

45.0] mLへと変化したが、有意差は認められなかった ($p=0.67$)。個々の前後比較では、PVRが増加したのは1例のみであった。

安全性の評価では、ビベグロン投与前後で収縮期血圧および脈拍の中央値 [IQR] に有意な変化はみられなかった。収縮期血圧は135 [120-148] mmHgから136 [122-150] mmHg ($p=0.62$)、脈拍は72 [68-78]/minから73 [68-79]/min ($p=0.55$)であり、いずれも統計学的に有意差はなかった。有害事象は30例中1例 (3.3%) にPVR増加 (CTCAE v5.0 Grade 2) を認めた。ビベグロンの投与中止により改善し、重篤な有害事象は認められなかった。

Ⅲ 考 察

本研究では、シロドシン単独療法で改善不十分なBPH合併OAB症例に対し、ビベグロンを追加投与することで、主要評価項目 (IPSSおよびOABSS-Q3) ならびに副次評価項目 (OABSSおよびQOLスコア) がいずれも有意に改善した。これらの結果は、ビベグロンが蓄尿症状を中心とする下部尿路症状の改善に寄与することを示唆するものである。

シロドシンは α_1A 受容体選択性が高く、排尿障害の改善には有効である一方、蓄尿症状が残存する症例も少なくない^{1)~3)}。本研究では、IPSSの中央値が16.5から12.5へと4.0点低下した。この変化量は、IPSSの前身であるAUA symptom indexを用いたBarryらの報告で、患者が臨床的改善として認識し得る最小臨床的重要差 (Minimal Important Difference : MID) が約3点と示されている¹³⁾点を踏まえると、患者が臨床的に改善を実感し得る範囲にあると考えられる。さらに、近年の研究でも同様にMIDが約3点と報告されている¹⁴⁾¹⁵⁾ことから、本研究で観察された4.0点の低下は統計学的に有意であるだけでなく、臨床的にも妥当性を有する改善と判断される。本研究の結果は、タムスロシンとミラベグロン併用療

法の有効性を示した先行報告^{7)~9)}や、 α_1 遮断薬あるいはPDE5阻害薬に対するビベグロン追加投与を検討した報告¹¹⁾¹²⁾とおおむね一致していた。さらに、ビベグロンに関する長期的な有効性および安全性を検討したシステムティックレビュー¹⁶⁾の結果とも矛盾しないものであり、これらの知見を支持するものと考えられる。

本研究の意義は、シロドシン単独療法で改善不十分なBPH合併OAB患者において、ビベグロンの追加投与が短期間で有意な症状改善をもたらし、安全性も良好でPVR増加を1例認めた以外に重篤な有害事象はみられなかった点にある。この効果は、シロドシンによる尿道抵抗低下と、ビベグロンによる膀胱平滑筋弛緩作用が相補的に働いた結果と考えられる。

一方で、本研究は単施設・非盲検・対照群非設定の短期観察という限界を有しており、プラセボ効果や評価者バイアスの影響を完全に排除することはできない。今後は盲検化および対照群設定を行い、客観的パラメータを含めた多施設共同無作為化試験による長期的検証が望まれる。

結 論

シロドシン単独療法で改善が不十分であったBPH合併OAB症例において、ビベグロンの追加投与によりIPSSおよびOABSS-Q3がいずれも有意に改善した。重篤な有害事象は認められず、安全性はおおむね良好であった。本研究の結果から、シロドシンとビベグロンの併用療法は、短期間であっても有用な治療選択肢となり得ることが示唆された。今後は、多施設共同研究による長期的な有効性と安全性の検証が望まれる。

利益相反

本研究の著者に利益相反はありません。

資金援助

本研究は特定の資金援助を受けていません。

著者貢献

林 知行：研究構想，データ収集，解析，原稿作成
松崎和炯：文献レビュー，原稿校正

参 考 文 献

- 1) 日本排尿機能学会，日本泌尿器科学会（編）．過活動膀胱診療ガイドライン [第3版]．リッチヒルメディカル：2022.
- 2) Homma Y, Yamaguchi O, Hayashi K. An epidemiological survey of overactive bladder symptoms in Japan. *BJU Int.* 2005 ; **96** : 1314-1318.
- 3) 日本泌尿器科学会（編）．男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン．リッチヒルメディカル：2017.
- 4) Nomiya M, Andersson KE, Yamaguchi O. Chronic bladder ischemia and oxidative stress : new pharmacotherapeutic targets for lower urinary tract symptoms. *Int J Urol.* 2015 ; **22** : 40-46.
- 5) Di Salvo J, Nagabukuro H, Wickham LA, et al. Pharmacological characterization of a novel beta 3 adrenergic agonist, vibegron : evaluation of antimuscarinic receptor selectivity for combination therapy for overactive bladder. *J Pharmacol Exp Ther.* 2017 ; **360** : 346-355.
- 6) Yoshida M, Takeda M, Gotoh M, et al. Vibegron, a novel potent and selective β_3 -Adrenoreceptor agonist, for the treatment of patients with overactive bladder : a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Eur Urol.* 2018 ; **73** : 783-790.
- 7) Ichihara K, Masumori N, Fukuta F, et al. A randomized controlled study of the efficacy of tamsulosin monotherapy and its combination with mirabegron for overactive bladder induced by benign prostatic obstruction. *J Urol.* 2015 ; **193** : 921-926.
- 8) Chapple CR, Cardozo L, Nitti VW, et al. Mirabegron in overactive bladder : A review of efficacy, safety, and tolerability. *Neurourol Urodyn.* 2014 ; **33** : 17-30.
- 9) Herschorn S, McVary KT, Santos JC, et al. Mirabegron vs placebo add-on therapy in men with overactive bladder symptoms receiving tamsulosin for underlying benign prostatic hyperplasia : a safety analysis from the randomized, phase 4 plus study. *Urology.* 2021 ; **147** : 235-242.
- 10) Tachikawa K, Kyoda Y, Fukuta F, et al. Efficacy of vibegron in patients with overactive bladder : multicenter prospective study of real-world clinical practice in Japan, SCCOP study 19-01. *Low Urin Tract Symptoms.* 2022 ; **14** : 109-116.
- 11) Yanagida K, Watanabe D, Yoshida T, et al. The effects of vibegron add-on therapy on alpha 1-blocker therapy for sexual function and overactive bladder symptoms in benign prostatic hyperplasia : a prospective, open-label study. *J Clin Med.* 2024 ; **13** : 3940.
- 12) Ishikawa K, Tsujimura A, Miyoshi M, et al. Efficacy and Safety of Vibegron Add-on Therapy in Men With Persistent Storage Symptoms After Receiving Alpha 1-Blocker or Phosphodiesterase 5 Inhibitor : A Preliminary Study. *Urol.* 2021 ; **153** : 256-263.
- 13) Barry MJ, Williford WO, Chang Y, et al. Benign prostatic hyperplasia specific health status measures in clinical research : how much change in the American Urological Association symptom index and the benign prostatic hyperplasia impact index is perceptible to patients?. *J Urol.* 1995 ; **154** : 1770-1774.
- 14) Lepor H, Williford WO, Barry MJ, et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 1996 ; **335** : 533-540.

- 15) Blanker MH, Alma HJ, Devji TS, et al. Determining the minimal important differences in the international prostate symptom score and overactive bladder questionnaire : results from an observational cohort study in Dutch primary care. *BMJ Open*. 2019 ; 9 : e032795.
- 16) Kennelly M, Wielage R, Shortino D, et al. Long-term efficacy and safety of vibegron versus mirabegron and anticholinergics for overactive bladder : a systematic review and network meta-analysis. *Drugs in Context*. 2022 ; 11 : 2022-4-2.

**A Prospective Study of Add-on Vibegron Therapy in Patients
with Overactive Bladder Associated with Benign Prostatic Hyperplasia
Insufficiently Controlled by Silodosin Monotherapy**

Tomoyuki HAYASHI and Tomoaki MATSUZAKI

Department of Urology, Wakakusa Daiichi Hospital, Higashi-Osaka, Osaka, Japan

Corresponding author : Tomoyuki HAYASHI
Department of Urology, Wakakusa Daiichi Hospital
1-6 Wakakusa-cho, Higashi-Osaka, Osaka 579-8056, Japan
Tel : +81-72-988-1409 Fax : +81-72-982-5425
E-mail : tchaikovsky3530@yahoo.co.jp

Abstract

Objective : To evaluate the short-term efficacy and safety of add-on vibegron therapy in patients with Overactive Bladder (OAB) associated with Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) whose symptoms were insufficiently improved by silodosin monotherapy.

Methods : Thirty male patients who continued to experience OAB symptoms after ≥ 4 weeks of silodosin 8mg/day were enrolled, and vibegron 50mg/day was added for an additional 4 weeks. Assessments were performed at baseline and after 4 weeks of combination therapy. The primary endpoints were the International Prostate Symptom Score (IPSS) and the urgency subscore of the Overactive Bladder Symptom Score (OABSS-Q3). Secondary endpoints included total OABSS, Quality of Life (QOL) score, and Postvoid Residual Urine Volume (PVR). Adverse events were assessed based on vital sign measurements and patient reports, and were classified according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0.

Results : The median IPSS decreased significantly from 16.5 to 12.5, and the OABSS-Q3 also decreased from 3.0 to 2.0. Total OABSS and QOL score also significantly decreased, whereas no significant change was observed in PVR. The only adverse event observed was an increase in PVR in one patient (3.3%), which resolved following discontinuation of vibegron, and no serious adverse events were observed.

Conclusion : Add-on therapy with vibegron to silodosin was effective and well tolerated

at the short-term evaluation in patients with OAB associated with BPH whose symptoms were insufficiently controlled by silodosin monotherapy.

Key words : benign prostatic hyperplasia, overactive bladder, vibegron, silodosin

(受理日 : 2025年12月15日)