

脊髄損傷における下部尿路機能障害の診療ガイドライン [2019 年版] のアップデート

本ガイドライン (GL) は 2019 年 7 月に発行され、既に 3 年半が経過した。そこで、この間の新知見を踏まえて、以下の 1)～3) に示すアップデートを行った。担当委員をはじめ関係諸氏に深謝申し上げる。

2023 年 1 月

脊髄損傷における下部尿路機能障害の診療ガイドライン作成委員長 関戸哲利
中外医学社

1) 言語的妥当性の検証が行われた神経因性膀胱症状スコアの日本語版が完成されたので、以下のアップデートを行なった。

41 頁 下段	
現状	近年のレビューにおいて、脊髄損傷による NLUTD 患者に対して妥当性の検証された質問票として、Qualiveen（および Short-Form (SF) Qualiveen)、the neurogenic bladder symptom score (NBSS)、the Incontinence Quality of Life (I-QOL)などがあげられている[10, 11]。これらの質問票のなかで、日本語版の妥当性の検証されたものは、Qualiveen のみである(表 3)[12]。Qualiveen は、下部尿路機能障害のある脊髄損傷患者の QOL を評価するためのツールとして開発された疾患特異的質問票[13]であり、「現在の膀胱の問題」について悩み事、制約、心配事、感情の 4 つの項目から成る 30 の質問で構成されている。
アップデート後	近年のレビューにおいて、脊髄損傷による NLUTD 患者に対して妥当性の検証された質問票として、Qualiveen（および Short-Form (SF) Qualiveen)、the neurogenic bladder symptom score (神経因性膀胱症状スコア, NBSS)、the Incontinence Quality of Life (I-QOL)などがあげられている[10, 11]。これらの質問票のなかで、日本語版の妥当性の検証されたものに、NBSS と Qualiveen がある (表 3)[a, 12]。NBSS は、9 つの神経疾患特異的な QOL 質問票と 29 の下部尿路症状特異的な質問票の個々の質問項目を吟味した上で、患者との自由形式半構造化面接と専門家の意見に基づいて作成された 24 項目から成る質問票である (標準版) a)。なお、複数の患者報告アウトカム関連質問票を用いる臨床研究等における、対象者への負担軽減のために 10 項目から成る短縮版もある a)。Qualiveen は、下部尿路機能障害のある脊髄損傷患者の QOL を評価するためのツールとして開発された疾患特異的質問票[13]であり、「現在の膀胱の問題」について悩み事、制約、心配事、感情の 4 つの項目から成る 30 の質問で構成されている。

	a) 関戸哲利、橘田岳也、仙石淳、他. The Neurogenic Bladder Symptom Score の日本語訳の作成. 日泌尿会誌 (印刷中).
--	--

2) 抗コリン薬であるフェソテロジンの効能又は効果に、体重 25kg を超える小児の「神経因性膀胱における排尿管理」が 2022 年 9 月に追加されたので、以下のアップデートを行った。

90 頁 上段	
現状	現在「神経因性膀胱」に適用のある薬物は抗コリン薬のオキシブチニン経口薬とプロピペリン、 $\alpha 1$ 遮断薬のウラピジル、コリン作動薬のジスチグミン、ベサコリンのみである。
アップデート後	現在「神経因性膀胱」に適用のある薬物は抗コリン薬のオキシブチニン経口薬、プロピペリン、 フェソテロジン (25kg 超の小児) 、 $\alpha 1$ 遮断薬のウラピジル、コリン作動薬のジスチグミン、ベサコリンのみである。

93 頁 第 2 段落	
現状	オキシブチニン経口剤、プロピペリンは神経因性膀胱が適応病名となっている。一方、オキシブチニン 貼付剤、トルテロジン、ソリフェナシン、イミダフェナシン、フェソテロジンは過活動膀胱 (OAB) のみに適応がある。
アップデート後	オキシブチニン経口剤、プロピペリン、 フェソテロジン (25kg 超の小児) は神経因性膀胱が適応病名となっている。一方、オキシブチニン 貼付剤、トルテロジン、ソリフェナシン、イミダフェナシン、 フェソテロジン は過活動膀胱 (OAB) のみに適応がある。

94 頁 第 1 段落の後に追加	
現状	オキシブチニンも同様にプラセボに対する有意性が認められた。全体として有害事象の発現は低かった ¹⁰⁾ 。
アップデート後	オキシブチニンも同様にプラセボに対する有意性が認められた。全体として有害事象の発現は低かった ¹⁰⁾ 。 フェソテロジンに関しては 6 歳以上 18 歳未満の排尿筋過活動を有する神経因性下部尿路機能障害の患者を対象として、最大膀胱容量を主要評価項目としたオープンラベル無作為第 III 相臨床試験が実施された a)。本邦で効能又は効果に追加されたのと同じ体重 25kg 超の対象者には、フェソテロジン 4 mg (n=42)、同 8 mg (n=42)、オキシブチニン徐放剤 (n=40, 本邦未承認) が投与され、12 週時点で最大膀胱容量はベースラインから、それぞれ平均 58.1 mL、83.4 mL、87.2 mL といずれも有意に増加し、オキシブチニンとの差はフェソテロジン 4 mg で -29.1 mL (95%CI, -71.4, 13.3)、同 8 mg で -3.8 mL (95% CI, -45.9, 38.2) であった。治療関連有害事象は、フェソテロジン 4 mg 群、同 8 mg 群、オキシブチニン徐放剤群のそれぞれ 28.6%、23.8%、37.5%で認められ、最多の有害事象は口内乾燥 (それぞれ 7.1%、9.5%、27.5%)、便秘 (4.8%、7.1%、12.5%) であった。また、12 週から 24 週までの安全性

	試験期間中、臨床的に問題となる視機能障害、認知機能障害は認められなかった。 a) Kitta T, Darekar A, Malhotra B, et al. Fesoterodine treatment of pediatric patients with neurogenic detrusor overactivity: A 24-week, randomized, open-label, phase 3 study. J Pediatr Urol. 2022 Nov 29; S1477-5131(22)00535-6. doi: 10.1016/j.jpuro.2022.11.020. (II)
--	--

193 頁 本文の最後に追加	
現状	2011 年以降における RCT では、ソリフェナシン、オキシブチニンとプラセボとの大規模 RCT が 1 編あったが、プラセボに対する有意な改善は UDS の各種パラメーター (§4-3-I. 抗コリン薬を参照) とソリフェナシン 5m g のみにおける尿失禁回数の改善 (10m g では有意差なし) であった²⁾。
アップデート後	2011 年以降における RCT では、ソリフェナシン、オキシブチニンとプラセボとの大規模 RCT が 1 編あったが、プラセボに対する有意な改善は UDS の各種パラメーター (§4-3-I. 抗コリン薬を参照) とソリフェナシン 5m g のみにおける尿失禁回数の改善 (10m g では有意差なし) であった²⁾。フェソテロジンに関しては 6 歳以上 18 歳未満の排尿筋過活動を有する神経因性下部尿路機能障害の患者を対象とした、最大膀胱容量を主要評価項目とするオープンラベル無作為第 III 相臨床試験が実施されているが、プラセボ対照ではなくオキシブチニン徐放剤 (本邦未承認) が対照薬となっている a)。 a) Kitta T, Darekar A, Malhotra B, et al. Fesoterodine treatment of pediatric patients with neurogenic detrusor overactivity: A 24-week, randomized, open-label, phase 3 study. J Pediatr Urol. 2022 Nov 29; S1477-5131(22)00535-6. doi: 10.1016/j.jpuro.2022.11.020. (II)

194 頁 第 2 段落	
現状	なお、本邦で使用可能な抗コリン薬のうち、オキシブチニン経口剤、プロピペリンは神経因性膀胱が適応病名となっている。一方、オキシブチニン貼付剤、トルテロジン、ソリフェナシン、イミダフェナシン、フェソテロジンは過活動膀胱 (OAB) のみに適応があるので注意が必要である。
アップデート後	なお、本邦で使用可能な抗コリン薬のうち、オキシブチニン経口剤、プロピペリン、フェソテロジン (25kg 超の小児) は神経因性膀胱が適応病名となっている。一方、オキシブチニン貼付剤、トルテロジン、ソリフ

	エナシン、イミダフェナシン、 フェソテロジン は過活動膀胱（OAB）のみに適応があるので注意が必要である。
--	--

3) β_3 受容体作動薬に関する系統的レビューが複数報告されたので、95～96 頁の「II β_3 アドレナリン受容体作動薬 (β_3 受容体作動薬)」の部分に対して以下のアップデートを行なった。なお、90～91 頁の表 4-2 の β_3 受容体作動薬に関する記載、195～196 頁の β_3 受容体作動薬に関する CQ15、137～141 頁の「SECTION 7 高齢者の脊髄損傷」などもこのアップデートと関連するが、煩雑になるので項目毎の変更は提示していない。このため、表 4-2、CQ15、SECTION 7 の β_3 受容体作動薬関連の記載内容は、以下のアップデートの内容に準じるものとご理解頂きたい。

95 頁 要約	
現状	蓄尿期には交感神経の活動が優位になり、膀胱平滑筋は β アドレナリン受容体 (β 受容体) を介して弛緩する。β 受容体は β_1, β_2, β_3 の 3 つのサブタイプに分類され、ヒト膀胱では β_3 受容体が多く、β_3 受容体作動薬は、蓄尿時における膀胱平滑筋の弛緩に作用するとされている。脊髄損傷における有効性を示す RCT は少数例における 2 編のみである [レベル 3, 推奨グレード C1]
アップデート後	β_3 受容体作動薬は、ヒト膀胱に多く発現している β_3 受容体に作用して膀胱の平滑筋である排尿筋を弛緩させ蓄尿機能を改善させるとされている。脊髄損傷患者のみを対象とした RCT は少ないものの、β_3 受容体作動薬は、系統的レビューとメタ解析において、神経因性膀胱症状スコア、尿失禁 QOL 質問票などの患者報告アウトカム、排尿筋過活動出現時の膀胱容量、最大膀胱容量、膀胱コンプライアンスなどの尿流動態検査所見を改善させることが示されている。T6 以上の脊髄障損傷患者に対しては、頻脈などの心血管系有害事象の発現に注意すべきであるが、全体としては臨床的に問題となる心血管系有害事象の発生頻度は低い。高齢者においては認知機能の面で抗コリン薬よりも安全性が高い可能性が示唆されている。 [レベル 2, 推奨グレード B]

96 頁 本文の最後に追加	
現状	なお、本邦で使用可能な β_3 受容体作動薬であるミラベグロン、ビベグロンとも、神経因性膀胱は適応病名となっておらず、過活動膀胱 (OAB) のみに適応があるので注意が必要である。
アップデート後	なお、本邦で使用可能な β_3 受容体作動薬であるミラベグロン、ビベグロンとも、神経因性膀胱は適応病名となっておらず、過活動膀胱 (OAB) のみに適応があるので注意が必要である。 2019 年 7 月に本ガイドラインが発刊されて以降、神経因性下部尿路機能障害に対する β_3 受容体作動薬の有効性・安全性が相次いで報告され、ミラベグロンに関しては少なくとも 4 つの系統的レビューも報告された a～c, f)。

Helou ら a)は、3 つの RCT、それぞれ 2 つずつの前向き及び後向き研究の合計 7 研究を対象とした系統的レビューを実施している。ミラベグロンは、膀胱コンプライアンス、最大膀胱容量、排尿筋過活動出現時の膀胱容量などの尿流動態検査所見、尿失禁 QOL 質問票、国際前立腺症状スコア、神経因性膀胱症状スコアなどの患者報告アウトカムを改善させ、認容性も良好であると結論されている。

Zhang ら b)は、4 つの RCT を対象とした系統的レビューとメタ解析を実施している。ミラベグロンは、膀胱コンプライアンスと尿失禁 QOL 質問票のスコアをプラセボと比較して有意に改善させ、尿失禁回数をプラセボあるいは対照薬と比較して有意に改善させた。一方、有害事象に関しては、全有害事象の頻度、心拍数、血圧、残尿量はプラセボとの間で有意な違いは認められなかった。

Akkoc c)は 4 つの RCT、4 つの前向き研究、3 つの後向き研究の合計 11 研究を対象とした系統的レビューを実施している。ミラベグロンは、神経因性膀胱症状スコア、the patient perception of bladder condition、尿失禁 QOL 質問票、treatment satisfaction-visual analogue scale、排尿日誌指標などをプラセボあるいは治療前と比べて有意に改善させた。一方、尿流動態検査所見では満足の行く改善が得られなかったと結論している。これに関しては、Akkoc が考察中で「蓄尿相での排尿筋圧を 25 cmH₂O 未満にすることによる上部尿路障害の防止」が重要であると述べており、この基準を満たす低圧化を「満足の行く改善」としているため、このような結論になっていると考えられる。しかし、実際には、尿流動態検査所見の改善を認めなかったとする研究が 3 つある一方、何らかの指標に改善を認めたとする研究も 5 つ含まれており、満足の行く改善が得られていないとは断定出来ない。安全性の観点では、重篤な心血管系有害事象は認められなかった。

なお、この系統的レビューには、心血管系有害事象 d)と中枢神経系有害事象 e) に関する論文が含まれている。Krhut ら d) の 71 名の脊髄損傷患者 (T6 以上 25 名を含む) と多発性硬化症患者を対象とした研究では、ミラベグロンあるいはプラセボ投与後 4 週までの血圧、心拍数や QT 間隔を含む心電図指標において、ミラベグロン群で治療前あるいはプラセボ群と比較して有意な変化は認められなかった。ただし、1 名の頸髄損傷患者でミラベグロン投与後 4 日目に動悸が生じミラベグロン中止後速やかに回復したと報告されている。このため、特に、自律神経過緊張反射のリスクのある患者に対しては、少量から投与するなどの注意が必要であると結論している d)。Trbovich ら e)は、60 歳以上の脊髄損傷患者を対象として、抗コリン薬からミラベグロンへの変更時と変更後 6 ヶ月時点での認知機能関連の指標を評価している。変更前後で、認知機能

	に関する 5 つの主要評価項目の内、記憶に関する指標である Weschler Memory Scale IV logical memory recall stories A 及び B、遂行機能の指標である The Telephone Executive Assessment Scale に有意な改善が認められた。 Kim ら f)は小児に対するミラベグロンの有効性と安全性に関する系統的レビューとメタ解析を実施している。対象となった 8 研究の内 3 研究が神経因性下部尿路機能障害に関する研究であり (ミラベグロン: 2 研究, ビベグロン:1 研究)、治療前後での比較で最大膀胱容量、尿禁制率に有意な改善が認められた。安全性に関しては、非神経因性下部尿路機能障害を含む全体での解析結果のみ提示されているが、血圧、心拍数、心電図所見、肝機能において臨床的に意味のある変化は稀であったとしている。 以上の系統的レビューには、脊髄損傷以外の患者も含まれていること、抗コリン薬との併用や抗コリン薬からの変更、すなわち二次治療も含まれている点には注意が必要であるが、作成委員会で検討した結果、$\beta 3$ 受容体作動薬に関しては要約のエビデンスレベルを 3 から 2 へ、推奨グレードを C1 から B へ変更することが妥当であると結論した。なお、抗コリン薬に関しても薬剤別のエビデンスレベルや推奨グレードは提示していないので、$\beta 3$ 受容体作動薬の要約においても薬剤別に提示していない。ただし、大部分のエビデンスはミラベグロンに関するものである点に注意が必要である。 ビベグロンに関しては、二分脊椎患者 g)、カテーテル留置 h)や清潔間欠導尿 i)で尿路管理が行われている脊髄損傷患者に対する有効性、安全性の報告があるものの、現時点では系統的レビューは報告されていない。 なお、上記の系統的レビューには $\beta 3$ 受容体作動薬と抗コリン薬の併用療法が行われている研究も含まれているが、脊髄損傷患者を対象とした併用療法と抗コリン薬あるいは $\beta 3$ 受容体作動薬単独療法との有効性と安全性に関する十分なエビデンスは無い。 a) El Helou E, Labaki C, Chebel R, et al The use of mirabegron in neurogenic bladder: a systematic review. World J Urol. 2020; 38: 2435-42. (系統的レビュー) b) Zhang D, Sun F, Yao H, et al. The Efficacy and Safety of Mirabegron for the Treatment of Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis. Front Pharmacol. 2021 Nov 18; 12: 756582. doi: 10.3389/fphar.2021.756582. (系統的レビュー)
--	--

	c) Akkoc Y. Efficacy and safety of mirabegron for treatment of neurogenic detrusor overactivity in adults with spinal cord injury or multiple sclerosis: a systematic review. <i>Spinal Cord</i>. 2022; 60: 854-61. (系統的レビュー) d) Krhut J, Wohlfahrt P, Pudich J, et al. Cardiovascular safety of mirabegron in individuals treated for spinal cord injury- or multiple sclerosis-induced neurogenic detrusor overactivity. <i>Int Urol Nephrol</i>. 2021; 53: 1089-95. (II) e) Trbovich M, Romo T, Polk M, et al. The treatment of neurogenic lower urinary tract dysfunction in persons with spinal cord injury: An open label, pilot study of anticholinergic agent vs. mirabegron to evaluate cognitive impact and efficacy. <i>Spinal Cord Ser Cases</i>. 2021 Jun 10; 7(1): 50. doi: 10.1038/s41394-021-00413-6. (IV) f) Kim JK, De Jesus MJ, Lee MJ, et al. β3-Adrenoceptor Agonist for the Treatment of Bladder Dysfunction in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>J Urol</i>. 2022; 207: 524-33. (系統的レビュー) g) Aoki K, Momose H, Gotoh D, et al. Video-urodynamic effects of vibegron, a new selective β3-adrenoceptor agonist, on antimuscarinic-resistant neurogenic bladder dysfunction in patients with spina bifida. <i>Int J Urol</i>. 2022; 29: 76-81. (V) h) Matsuda K, Teruya K, Uemura O. Urodynamic effect of vibegron on neurogenic lower urinary tract dysfunction in individuals with spinal cord injury: A retrospective study. <i>Spinal Cord</i>. 2022; 60: 716-21. (V) i) Lee K, Takahashi R, Imada K, et al. Initial experience with vibegron for the treatment of neurogenic lower urinary tract storage dysfunction in patients with spinal cord injury. <i>Continence</i>. 4, 2022, 100516, https://doi.org/10.1016/j.cont.2022.100516. (V)
--	--