

## $\beta_3$ アドレナリン受容体刺激薬

日本大学泌尿器科学系主任教授

高橋 悟

(聞き手 池脇克則)

---

$\beta_3$ アドレナリン受容体刺激薬についてご教示ください。  
過活動膀胱の治療で、従来の抗コリン薬に加え上記の薬も使用されるよう  
です。

<大阪府開業医>

---

**池脇** 高橋先生、2年ほど前に過活動膀胱の治療でお話をうかがったときには、抗コリン薬が中心で、新薬ができましたとおっしゃっていましたが、その新しい薬についての質問をいただきました。 $\beta_3$ アドレナリン受容体刺激薬ですが、どういう薬なのでしょう。

**高橋** ご存じのように、過活動膀胱の第一選択薬は抗コリン薬です。抗コリン薬というのは、いわゆる蓄尿期、おしっこをためているときのフェーズに膀胱が過剰な収縮をしてしまうのを、アセチルコリンの働きを抑制することによって膀胱の過剰な収縮を抑える薬なのです。それに対して、いわゆるアドレナリンの $\alpha \cdot \beta$ 受容体がありますが、特に $\beta$ 受容体というのは平滑筋を弛緩させる作用があります。膀胱の平

滑筋には $\beta_3$ 受容体が非常に選択的に多く分布していることがわかりました。では、この $\beta_3$ 受容体に選択的な刺激薬をつくってあげれば、いわゆる蓄尿期に膀胱が大きく弛緩して、排尿期にはあまり影響が出ない、そういう薬がつかれるだろうと始まったのが、この新しい $\beta_3$ アドレナリン受容体刺激薬です。

実際、この薬を使ってあげると、蓄尿期の交感神経を介して膀胱がゆったり大きく、たっぷりおしっこをためられる本来の機能を回復させるというか、増強させる作用があることがわかって、今、過活動膀胱の新しい治療薬になっています。

**池脇** 発売されてどのくらいたちますか。

**高橋** 3年少し経過しました。実際、

国内でも、世界に先駆けて発売された薬なのですが、だいぶいろいろなデータが蓄積されてきて、非常に使える状態になってきています。

**池脇** 私自身も抗コリン薬を中心に使っていますが、どうしても副作用が。

**高橋** そうですね。

**池脇** 副作用をまとめていただけますか。

**高橋** 抗コリン薬は臓器の選択性がムスカリン受容体はないものですから、どうしても膀胱の収縮を抑える抗コリン薬は唾液の分泌を抑えて口内乾燥になる。また、腸管の動きを抑えて便秘になるというのがあります。あと、泌尿器科の領域でいいますと、もしも前立腺肥大症等で出が悪い、いわゆる下部尿路の閉塞もあるような患者さんに使ってしまうと、膀胱の収縮が抑制されるので排尿障害が増悪して、最悪の場合、尿閉になるのです。こういう副作用はどうしても抗コリン薬には避けて通れないということがあります。

**池脇** そういう意味では、後半の部分で触られるかもしれませんが、過活動膀胱の高齢の男性でしたら前立腺肥大もお持ちの方も多いでしょうから、今先生が言われたことが副作用としてはちょっと懸念されることになりますか。

**高橋** おっしゃるとおりです。現在、前立腺肥大症の診療ガイドラインで、

まず肥大型に対する薬物治療の第一選択は $\alpha_1$ ブロッカーとなっています。まずこれで蓄尿症状もよくなるのですが、主には閉塞をとって排尿をスムーズにします。その後、過活動膀胱の症状がまだ残って、患者さんがもう少しよくなりたいというご希望がある場合は、そこに抗コリン薬を $\alpha_1$ ブロッカーに少量併用する。これが今ガイドラインで推奨されている方法ですが、もしかすると $\beta_3$ アドレナリン受容体刺激薬が抗コリン薬にかわって、排尿障害を起こしづらいわけですから、男性の前立腺肥大症に伴う過活動膀胱に使いやすい可能性があるわけです。

**池脇** ちょっと話がそれるかもしれませんが、 $\beta_3$ 受容体というのは2000年少し前に同定されて、脂肪細胞の産生ですから、糖尿病や肥満に対する創薬として注目されたようですが、それが過活動膀胱治療薬となったわけですか。

**高橋** 少しその辺をお話ししますと、当初はいわゆるやせることのできる薬、肥満の治療薬ということで随分開発に力が入っていたのですが、あまり効果がなかったのです。そして、先ほど申し上げたように、膀胱の平滑筋に $\beta_3$ 受容体が非常に多いことがわかったので、そちらから転用されたのです。予想どおり非常に効果があって、世界で初めて日本でこれが発売された経緯があります。

**池脇** これは一般名でミラベグロンという名前ですね。

**高橋** そうです。ミラベグロンという薬です。

**池脇** 日本が先行開発して、世界でも幾つか出ているのでしょうか。

**高橋** 今、27カ国以上で発売されています。当然欧米とか、そういう先進国を含むかたちで、世界中で非常に高い評価を受けています。

**池脇** 日本でも過活動膀胱は45歳以上の方の8人に1人といわれていますが、世界的にも多い。

**高橋** すごく多いです。日本だけでも約810万人の患者さんがいるといわれていますので、非常にシェアとしても大きいと思います。

**池脇** 先生のお話を聞くと、抗コリン薬のような副作用がなくて、効果もあるし、副作用も少ないということで、使いやすい薬のように聞こえるのですが、それなりに気をつけるところもあるのでしょうか。

**高橋**  $\beta_3$ 受容体の刺激薬なので、重篤な不整脈があるような心血管系の合併症をお持ちの方の場合には慎重投与です。不整脈薬と併用が禁忌という薬も何種類かありますので、そちらは注意していただきたい。この薬をのむと、だいたい脈拍は平均して1分間に1拍ぐらい増えるようです。強い不整脈がなければ、そう気にする必要はないのですが、一応そういうことが書いてあ

ります。

**池脇** やや心臓に問題がある方に限っては、心拍数を上げることによって心臓の負荷を増やす可能性がある。

**高橋** そうですね。もともと不整脈が起こる素地のある方の場合には少し不整脈が起こりやすいといわれています。ただ、最近、約1万例の市販後のデータを見てみると、血圧はほとんど影響ないです。本当に重篤な問題になるような副作用が心血管系のイベントの方にもほとんどいないということがわかっています。

**池脇** 血小板凝集抑制でシロスタゾールというものがありまして、けっこう日本では使われていると思います。あれも脈をちょっと速くしますけれども、それほど心臓に対して、禁忌という薬ではないですね。

**高橋** そうですね。禁忌ではありません。ただし、ミラベグロンがCYP2D6の作用を阻害するので、これにより一部代謝されるシロスタゾールの血中濃度が上がる可能性はあるので注意は必要です。

**池脇** いわゆる生殖可能な方に対して慎重な使い方ということがありますが、現状はどうなのでしょうか。

**高橋** 添付文書では生殖可能な患者さんには慎重投与と。これは基礎実験の段階の動物の実験で雄・雌ともに生殖器の萎縮が見られたので、一応そう

いう但し書きがついているのですが、実は世界中でこの但し書きがついているのは日本だけです。FDAも含めて、一切そういうことは書いていないので、現時点であまり気にしなくていいのではないかというのが我々専門医の意見です。

**池脇** 実際には年齢的にもあまりそういうことを気にしない方のほうが多い。

**高橋** そうです。ですから、「お子さんをつくる予定はないですね」ということだけはちょっと確認していただいて、「はい、ありません」と言った場合は、男性でも女性でも、だいたい中高年以降の方が過活動膀胱なので、使っているのではないかなと思っています。

**池脇** 先生もガイドラインには深くかかわっていらっしゃると思うのですが、抗コリン薬、そしてこの新しい薬を含めて、どうやって使ったらいいのでしょうか。

**高橋** 過活動膀胱の第一選択薬は、現時点では抗コリン薬ということになっていますが、最近出ました日本のガイドラインなどでも、これも抗コリン薬と同じ、推奨グレードAで、ほぼ対等になっています。むしろプライマリーケアの、いわゆる専門以外の先生のほうが、先ほど申し上げたような排尿障害を含めて合併症の可能性が低いので、比較的使いやすい薬ではないかと

思います。ですから、男性でも女性でも、過活動膀胱の患者さんに抗コリン薬よりは使いやすい薬という印象を持っています。

**池脇** 前半で先生が触れられた排尿障害、特に前立腺肥大があるような方、当然男性ですけれども、むしろ抗コリン薬よりもこの薬のほうが安心して使えるような気がするのですけれども、どうでしょう。

**高橋** 特に前立腺肥大症で閉塞があるような方の場合には、先ほど申し上げたように、 $\alpha_1$ ブロッカーと抗コリン薬を少量併用しようということになっています。そのときにこの $\beta_3$ の作動薬だったら、あまり排尿障害の増悪を気にしないで使える感じがします。

**池脇** 単純な考え方もかもしれませんけれども、抗コリン薬の作用機序と $\beta_3$ アドレナリン受容体刺激薬の作用機序が違えば、併用のメリットはどうなのかと思うのですけれども。

**高橋** おっしゃるとおりです。実際、我々専門医の間でもこの辺のスタディが進んでいます。海外でも国内でも、抗コリン薬と $\beta_3$ アドレナリン受容体刺激薬の併用療法を見ています。まだ完全に確立はしていませんが、現時点でわかっていることは、併用すると上乘せ効果があるということ。もう一つは、併用することによって新たな問題となる合併症は出ないかということです。現時点では明らかにそういう副作用が

増えるということはないというように、だんだんエビデンスが固まりつつあります。ですから、近い将来、プライマリーの先生を含めて、難治性の過活動膀胱の患者さんにも併用療法がだんだん普及してくる可能性は高いと思います。

**池脇** そういう意味では、薬物療法に関しては選択肢が広がって、一般実地の先生方も治療しやすくなったということでしょうね。

**高橋** まさにそうだと思います。

**池脇** 最後に簡単に、薬物以外に、

例えば生活指導ですとか、あるいは膀胱訓練というのがあると聞いたのですけれども、臨床実地の先生方でやれるようなものが何かあるのでしょうか。

**高橋** 水分を過剰に取っていて頻尿でお困りだったら、飲水を少し制限するという。あと、太っている方は減量すると効果があります。特に女性は効果があります。あとは膀胱訓練と骨盤底筋体操を、継続はなかなかたいへんなのですが、ぜひやっていただきたいということです。

**池脇** ありがとうございます。