

## 特集

## 医薬品使用時に生じる排尿障害

堀田 祐志\*<sup>1</sup> 野田みすず\*<sup>2</sup> 日比 陽子\*<sup>3</sup>

## 内容紹介

排尿障害は尿を十分にためることができず頻尿や尿失禁を生じる蓄尿障害と、尿を排出することができず排尿困難や尿閉を生じる尿排出障害に分けられる。排尿反射は多様な神経伝達物質によって複雑に調節されており、それらに影響する医薬品の使用により副作用としての排尿障害が生じうる。特に高齢男性においては尿閉の発症リスクが高く、注意を要する医薬品が多数存在する。本稿では、まず排尿調節に関わる神経メカニズムについて概説し、次に、医薬品使用による尿排出障害、そして医薬品使用による尿失禁について、その疫学や代表的な原因薬剤、発生機序について論じる。

## はじめに

排尿困難やそれに伴う頻尿、尿失禁といった排尿に関する症状は、患者の生活の質(QOL)を低下させ、社会活動の低下につながる。国内で行われた疫学調査では、下部尿路症状のある患者では40%に社会活動の低下が見られたことが報告されている<sup>1,2)</sup>。排尿に関する症状は加齢に

よって生じることが多いが、その一部には医薬品の使用を原因とするものも存在する。医薬品の副作用として生じる排尿症状は原因薬剤の変更や投与方法の変更によって予防・改善が可能な場合もあり、患者のQOL維持のため早期の対応が求められる。

## I. 排尿のメカニズム

膀胱と尿道により構成される下部尿路の機能は、排尿と蓄尿という相反する2つの機能から構成され、**図1**に示されるような神経支配を受けている。排尿は、副交感神経終末から放出されたアセチルコリンが膀胱体部平滑筋のムスカリン M<sub>3</sub> 受容体に作用することによって引き起こされる。M<sub>3</sub> 受容体の刺激により膀胱平滑筋が収縮し、それと協調して尿道が弛緩することによって尿は排出される。一方、蓄尿時には交感神経系の働きが優位であるため、交感神経終末から放出されるノルアドレナリンが膀胱体部平滑筋のβ<sub>3</sub> 受容体に作用し膀胱平滑筋が弛緩する。また、内尿道括約筋のα 受容体も刺激され、内尿道括約筋が収縮する。さらに、仙髄のオヌフ核を起始核とする体性神経の興奮は外尿道括約筋を収縮させる。これにより、尿道が閉鎖し、尿は膀胱内に貯蔵される。膀胱が伸展すると、求心性神経を介して大脳に情報が伝達される。膀胱内に最大容量に近い尿が溜まると遠心性刺激が前述の副交感神経興奮を引き起こし、排尿反射が生じる<sup>3,4)</sup>。

このように排尿という一連の現象は、様々な神経伝達物質の働きによって複雑にコントロー

— Key words —

尿閉, 抗コリン作用, 前立腺肥大症, 尿失禁

\*<sup>1</sup> Yuji Hotta: 名古屋市立大学 大学院医学研究科 臨床薬剤学分野 准教授

\*<sup>2</sup> Misuzu Noda: 名古屋市立大学 大学院医学研究科 臨床薬剤学分野 大学院生

\*<sup>3</sup> Yoko Furukawa-Hibi: 名古屋市立大学 大学院医学研究科 臨床薬剤学分野 教授

ルされており、薬剤の使用によって神経伝達が抑制ないし促進されると排尿に関する様々な症状を生じうる。

## II. 医薬品と排尿障害

### 1. 医薬品使用による尿排出障害(排尿困難・尿閉)

尿排出障害の一つである尿閉は医薬品の副作用として生じることがある。イタリアの有害事象報告データベースを用いた調査では、合計 506,383 件の有害事象報告のうち 421 件(0.1%)が尿閉に関連するものであると報告されている<sup>5)</sup>。尿路の閉塞は閉塞性腎症および急性腎障害の原因になり得る<sup>6)</sup>ことから临床上重要性の高い病態である。早期発見・早期対応を促すため、尿閉と排尿障害は厚生労働省発行の重篤副作用疾患別対応マニュアルにもその症状や対処法が記載されている<sup>7)</sup>。医薬品による尿閉の原因は、膀胱体部の収縮不全と膀胱出口部の閉塞に大別され、それぞれ原因となる薬剤が異なる。本章では代表的な原因薬剤について、膀胱体部収縮不全と膀胱出口部閉塞に分けて述べる。

膀胱体部の収縮不全は、排尿時に膀胱平滑筋が十分に収縮せず、尿を排出することができない状態である。膀胱平滑筋の収縮不全を起こす可能性があると考えられている薬剤は、抗コリン薬、三環系抗うつ薬、定型抗精神病薬、抗ヒスタミン薬、鎮痙薬、抗パーキンソン病薬、クラス I 抗不整脈薬、麻酔薬、オピオイド系鎮痛薬、Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)、ベンゾジアゼピン系薬、カルシウムチャネル阻害薬などである<sup>8,9)</sup>。

一方で、膀胱出口部閉塞の原因薬剤には、選択的  $\alpha_1$  受容体刺激薬や非選択的  $\alpha$  受容体刺激薬がある。これらの薬剤は、内尿道括約筋のアドレナリン  $\alpha_{1A/1D}$  受容体に作用して尿道閉鎖圧を高め、尿排出を障害する<sup>8,9)</sup>。

それぞれの分類ごとの具体的な薬品名、各社添付文書・インタビューフォームに記載の排尿障害発生率、尿排出障害の発生機序については表 1 に記載した。これら医薬品のなかでも過活動膀胱治療に用いられる抗コリン薬と尿閉の関連

について詳細にみていきたい。

### 2. 過活動膀胱治療に用いられる抗コリン薬と尿閉

現在、過活動膀胱の治療薬としてオキシブチニンやプロピペリンなど 6 成分 7 種類の抗コリン薬が保険適用されている。これらの医薬品は、抗ムスカリン作用によって膀胱平滑筋の  $M_3$  受容体を阻害し、排尿筋収縮を抑制する。過活動膀胱に対する有効性と安全性が示されている一方で、副作用として尿排出障害を生じる可能性があることが報告されている<sup>10)</sup>。抗コリン薬による尿閉は、非高齢者と比較して高齢者において発生リスクが高いことが報告されている<sup>11)</sup>。また、前立腺肥大症は抗コリン薬による尿閉のリスク因子であることが知られている<sup>12)</sup>。メタアナリシスにおいては、前立腺肥大症を有する男性過活動膀胱患者における  $\alpha$  遮断薬と抗コリン薬の併用療法は  $\alpha$  遮断薬単独療法と比較して尿閉の発生リスクが高いことが報告されている<sup>13)</sup>。尿閉のリスクを低減するため、過活動膀胱診療ガイドラインにおいては、前立腺肥大のある男性過活動膀胱患者では  $\alpha$  遮断薬の単独投与から治療を開始し、過活動膀胱症状が残存する場合にのみ抗コリン薬を少量から併用すること、および定期的な残尿量の測定が推奨されている<sup>12,14)</sup>。

## III. 医薬品副作用としての尿失禁

蓄尿症状の一つとして尿失禁があり、原因に応じて腹圧性尿失禁、切迫性尿失禁、溢流性尿失禁の 3 つに分類されている。薬剤の副作用としての尿失禁も同様に、これら 3 つのタイプに分類することができる。本章ではそれぞれの分類ごとに原因となりうる薬剤とその発生機序を述べる。

腹圧性尿失禁は、尿道括約筋の筋力低下が原因と考えられており、尿道の収縮圧を低下させるような薬剤の使用によって誘発されることがある<sup>8,15)</sup>。原因薬剤としては、 $\alpha_1$  受容体遮断薬や抗精神病薬、ベンゾジアゼピン系薬や非ベンゾジアゼピン系の鎮静薬などが報告されている<sup>8)</sup>。切迫性尿失禁は、排尿筋の異常収縮が原因と考

表1 尿排出障害の原因になると考えられている医薬品分類と代表例<sup>8,9)</sup>  
 各医薬品分類のうち処方数量の多いものを中心に一部の医薬品を代表例として記載した。

| 医薬品の分類                | 代表例(一般名)                | 添付文書における排尿関連症状発生率                                | 発生機序   |   |
|-----------------------|-------------------------|--|--|---|
| 抗コリン作用のある医薬品          | 抗コリン薬                   | プロピペリン   | 尿閉(0.62%), 排尿困難, 残尿(0.1~5%)                                  | 膀胱平滑筋のM <sub>3</sub> 受容体を阻害し, 膀胱平滑筋の収縮を低下させる。 |
|                       |                         | オキシブチニン(内服)                                      | 尿閉(0.28%), 排尿困難, 残尿(0.1~5%)                                  |   |
|                       |                         | オキシブチニン(外用)                                      | 尿閉(頻度不明), 排尿困難, 膀胱炎, 残尿(0.1~5%)                              |   |
|                       |                         | ソリフェナシン  | 尿閉(頻度不明), 排尿困難, 排尿躊躇(0.1~5%)                                 |   |
|                       |                         | トルテロジン   | 尿閉0.3%, 排尿障害, 排尿困難, 尿失禁, 膀胱違和感(1%未満)                         |   |
|                       |                         | イミダフェナシン   | 尿閉(頻度不明), 排尿困難, 残尿, 尿路感染(0.1~5%)                             |   |
|                       |                         | フェソテロジン  | 尿閉(2%), 排尿困難, 尿路感染(1~10%), 膀胱炎, 排尿躊躇, 尿流量減少, 残尿, 尿失禁(0.3~1%) |   |
|                       | 抗ヒスタミン薬                 | ジフェンヒドラミン  | 記載なし   |   |
|                       |                         | d-クロルフェニラミン                                      | 多尿, 排尿困難(頻度不明)   |   |
|                       |                         | メキタジン  | 排尿困難(頻度不明)   |   |
|                       | 三環系抗うつ薬                 | アミトリプチリン   | 排尿困難(0.1~5%), 尿閉(頻度不明)                                       |   |
|                       |                         | イミプラミン   | 排尿困難(5%以上), 尿閉(頻度不明)   |   |
|                       |                         | クロミプラミン  | 尿閉(5%以上または頻度不明), 排尿困難(0.1~5%)                                |   |
|                       | 定型抗精神病薬                 | クロルプロマジン   | 尿閉, 無尿, 頻尿, 尿失禁(頻度不明)  |   |
|                       |                         | フルフェナジン(内服)                                      | 記載なし   |   |
|                       |                         | ハロペリドール  | 排尿困難(頻度不明)   |   |
|                       |                         | ピバンペロン   | 記載なし   |   |
|                       |                         | スルピリド  | 排尿困難(0.1~5%), 頻尿(0.1%未満)                                     |   |
|                       | 鎮痙薬                     | チザニジン  | 尿閉(0.1%未満)   |   |
|                       |                         | チメピジウム   | 排尿困難(0.1~5%)   |   |
|                       |                         | ブチルスコポラミン  | 排尿障害(0.1~5%)   |   |
|                       |                         | アトロピン(内服)  | 排尿障害(頻度不明)   |   |
|                       |                         | トリヘキシフェニジル(内服)                                   | 排尿困難, 尿閉(頻度不明)   |   |
| 抗パーキンソン病薬             | ピベリデン(内服)               | 排尿困難, 尿閉(頻度不明)                                   |  |   |
|                       | シベンゾリン                  | 尿閉, 排尿困難等の排尿障害(1%未満)                             |  |   |
| クラスI抗不整脈薬             | メキシレチン                  | 排尿困難, 尿失禁(1%未満), 尿閉(頻度不明)                        |  |   |
|                       | ピルシカイニド                 | 排尿困難(頻度不明)                                       |  |   |
| 麻酔薬                   | プロピバカイン                 | 尿閉(頻度不明)   | 排尿反射を阻害することにより, 膀胱の収縮を抑制する。                                  |   |
|                       | プロポフォール                 | 変色尿(0.1%未満)                                      |  |   |
|                       | リドカイン(注射)               | 記載なし   |  |   |
| オピオイド系鎮痛薬             | モルヒネ(カプセル)              | 排尿障害(1~5%)                                       | μ受容体を介した感覚入力遮断により排尿反射を抑制する。また, 交感神経刺激により膀胱出口部を閉塞させる。         |   |
|                       | ペチジン                    | 排尿障害(頻度不明)                                       |  |   |
|                       | ベンタゾシン                  | 排尿障害, 尿閉(頻度不明)                                   |  |   |
|                       | フェンタニル                  | 排尿困難(0.1~5%)                                     |  |   |
| NSAIDs                | ロキソプロフェン                | 排尿困難, 尿量減少(頻度不明)                                 | プロスタグランジン類の生成を抑制し, 膀胱平滑筋の収縮を抑制する。                            |   |
|                       | セレコキシブ                  | 多尿, 尿閉, 頻尿(0.1%未満)                               |  |   |
|                       | ジクロフェナク                 | 記載なし   |  |   |
| SSRI                  | フルボキサミン                 | 排尿困難, 排尿障害, 頻尿, 乏尿(0.1~5%), 尿失禁, 尿閉(頻度不明)        | セロトニン再取り込み阻害作用により, 交感神経系の活性を亢進させると同時に副交感神経系を抑制する。            |   |
|                       | セルトラリン                  | 排尿困難, 尿閉, 頻尿(1%未満), 尿失禁, 夜尿(頻度不明)                |  |   |
|                       | パロキセチン                  | 排尿困難, 尿閉, 尿失禁(10%未満)                             |  |   |
|                       | エスシタロプラム                | 排尿困難(1~5%), 頻尿, 尿閉(1%未満)                         |  |   |
| ベンゾジアゼピン系薬            | ジアゼパム                   | 記載なし   | 膀胱平滑筋を弛緩させる。   |   |
|                       | クロナゼパム                  | 尿失禁, 排尿困難(0.1~5%)                                |  |   |
| カルシウムチャネル阻害薬          | ジルチアゼム                  | 記載なし   | 膀胱平滑筋へのカルシウムイオンの流入を阻害し収縮を抑制する。                               |   |
|                       | ベラパミル                   | 記載なし   |  |   |
|                       | アムロジピン                  | 頻尿, 夜間頻尿(0.1%未満), 排尿障害(頻度不明)                     |  |   |
| β <sub>3</sub> 受容体刺激薬 | ニフェジピン                  | 頻尿(0.1%未満)                                       | 膀胱平滑筋のβ <sub>3</sub> 受容体を刺激し, 膀胱平滑筋を弛緩させる。                   |   |
|                       | ミラベグロン                  | 尿閉(頻度不明), 残尿(1%未満)                               |  |   |
|                       | ビベグロン                   | 尿閉, 排尿躊躇, 膀胱痛, 遺尿, 排尿困難(頻度不明), 尿路感染, 残尿量増加(1~2%) |  |   |
| α <sub>1</sub> 受容体刺激薬 | フェニレフリン                 | 記載なし   | 内尿道括約筋のα <sub>1</sub> 受容体を刺激し, 尿道を収縮させる。                     |   |
|                       | エチレフリン                  | 記載なし   |  |   |
|                       | プソイドエフェドリン・フェキソフェナジン配合剤 | 頻尿, 排尿困難, 尿閉(頻度不明)                               |  |   |

(※) SSRI : Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (選択的セロトニン再取り込み阻害薬)

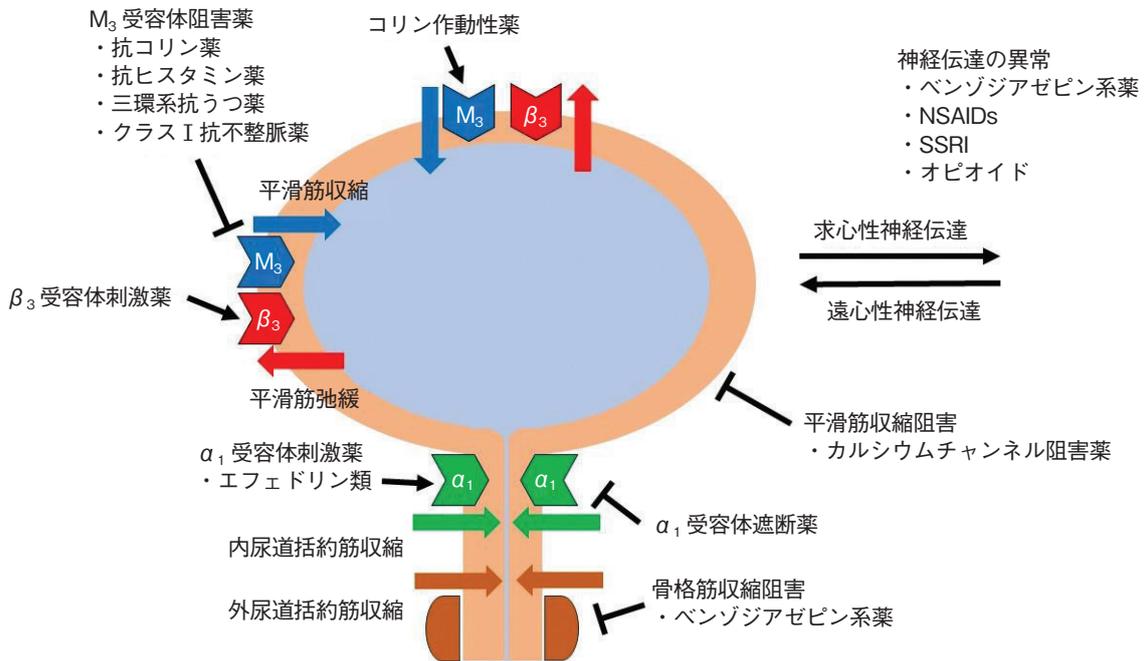


図 1 排尿障害の原因となる医薬品の作用部位<sup>8)</sup>

えられており、排尿筋収縮を引き起こす薬剤の使用によって誘発されることがある<sup>8, 15)</sup>。原因薬剤としては、ムスカリン M<sub>3</sub> 受容体作動薬やコリンエステラーゼ阻害薬、一部の抗うつ薬、5-HT<sub>4</sub> 受容体作動薬などが報告されている<sup>8)</sup>。

溢流性尿失禁は尿排出の障害によって膀胱に尿が貯まり、上昇した膀胱内圧が尿道閉鎖圧を超えて尿が溢れる病態である。尿失禁の一種ではあるが、その発生機序は尿排出の障害である。このことから、表 1 に示したような尿排出障害を引き起こす可能性のある医薬品では、溢流性尿失禁を引き起こす可能性もあり注意が必要である<sup>8, 15)</sup>。

## おわりに

図 1 に今回取り上げた医薬品の作用部位をまとめた。図 1 にあるように、排尿に関する副作用を生じる医薬品の種類や作用部位は多岐にわたる。高齢者ではポリファーマシーの状態にある患者が多く<sup>16)</sup>、これらの医薬品を複数使用

している可能性も考えられる。排尿に関する悩みは他人に相談しにくく対応が遅れやすいことが知られており、排尿障害の発生頻度が高い医薬品を処方する場合には排尿状況に関するフォローアップが必要であろう。

## COI (利益相反)

本論文に関して、筆者らに開示すべき COI はない。

## 文献

- 1) 日本排尿機能学会 / 日本泌尿器科学会：女性下部尿路症状診療ガイドライン [第 2 版]。リッチヒルメディカル、東京、2019
- 2) Homma Y, et al ; Neurogenic Bladder Society Committee : Epidemiologic survey of lower urinary tract symptoms in Japan. *Urology* 2006 ; 68(3) : 560-564.
- 3) 後藤百万：下部尿路機能障害へのアプローチ。中外医学社、東京、2007
- 4) 西澤理：よくわかって役に立つ排尿障害のすべて。永井書店、大阪、2007
- 5) Crisafulli S, et al : Drug-induced urinary retention : an analysis of a national spontaneous adverse drug

- reaction reporting database. *Eur Urol Focus*. 2022 ; 8(5) : 1424-1432.
- 6) Chávez-Iñiguez JS, et al : Acute kidney injury caused by obstructive nephropathy. *Int J Nephrol* 2020 ; 2020 : 8846622.
- 7) 厚生労働省 : 重篤副作用疾患別対応マニュアル 尿閉・排尿困難. 2021.
- 8) Dobrek L : Lower urinary tract disorders as adverse drug reactions - a literature review. *Pharmaceuticals (Basel)* 2023 ; 16(7) : 1031.
- 9) Verhamme KM, et al : Drug-induced urinary retention : incidence, management and prevention. *Drug Saf* 2008 ; 31(5) : 373-388.
- 10) Lin CT, et al : Perspectives of medical treatment for overactive bladder. *Urol Sci* 2020 ; 31(3) : 91-98.
- 11) Usmani SA, et al : Relative risk of adverse events and treatment discontinuations between older and non-older adults treated with antimuscarinics for overactive bladder : a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging* 2019 ; 36(7) : 639-645.
- 12) 日本排尿機能学会 / 日本泌尿器科学会 : 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, 東京, 2022.
- 13) Lenfant L, et al : Role of antimuscarinics combined with alpha-blockers in the management of urinary storage symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia : an updated systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2023 ; 209(2) : 314-324.
- 14) 日本泌尿器科学会 : 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, 東京, 2017.
- 15) Tsakiris P, et al : Drug-induced urinary incontinence. *Drugs Aging* 2008 ; 25(7) : 541-549.
- 16) 厚生労働省 : 高齢者の医薬品適正使用の指針 各論編 (療養環境別). 2019.