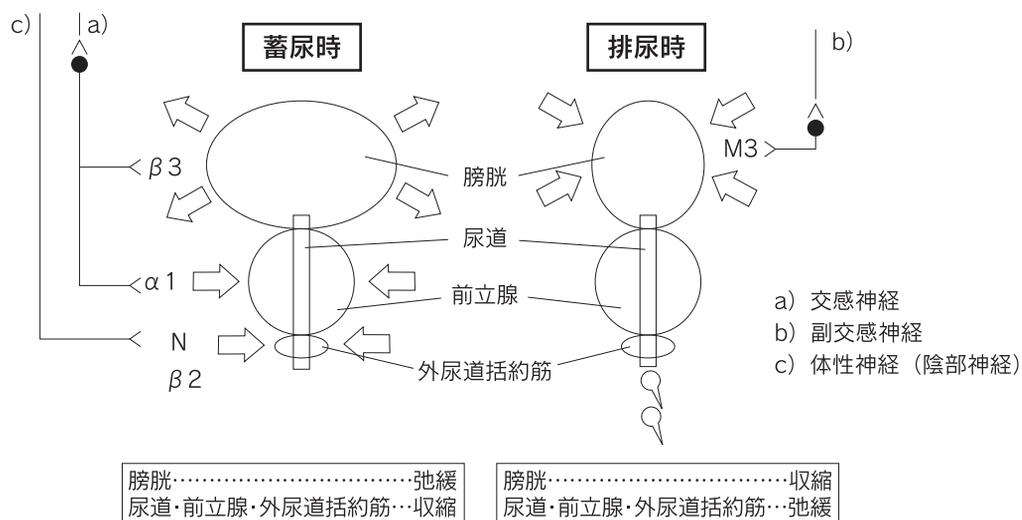


27. 尿の排出障害(排尿困難, 残尿感, 尿閉など)を起こす薬剤

排尿障害は排出障害と蓄尿障害に分けられる。排出障害は、尿意があり排尿しようとしても円滑な排尿ができない状態(排尿困難, 残尿感, 尿閉など)で、蓄尿障害は、排尿を意図するまで一定量の尿を膀胱に蓄えられない状態(頻尿, 尿意切迫, 尿失禁など)である。

〔蓄尿と排尿の調節機構〕

下部尿路(膀胱, 尿道)の機能である蓄尿と排尿は、膀胱平滑筋(排尿筋)と外尿道括約筋により行われる(図1)。両者は相反する生理機能で、副交感神経, 交感神経, 体性神経(陰部神経)の末梢神経系と、仙髄, 脳幹橋部の排尿中枢(PMC), 大脳など上位中枢によりコントロールされている。また中枢では、グルタミン酸, ドパミン, ノルエピネフリン, セロトニン(5-HT), アセチルコリン, γ -アミノ酪酸(GABA), オピオイドなどが、排尿を調節する伝達物質として作用している。



- M3: 副交感神経ムスカリンM3受容体。膀胱平滑筋(排尿筋)に分布。
 $\beta 3$: 交感神経アドレナリン $\beta 3$ 受容体。膀胱平滑筋(排尿筋)に分布。
 $\alpha 1$: 交感神経アドレナリン $\alpha 1$ 受容体。膀胱頸部, 尿道, 前立腺に分布。
 N: 副交感神経ニコチン受容体。外尿道括約筋(横紋筋)に分布。
 $\beta 2$: 交感神経アドレナリン $\beta 2$ 受容体。外尿道括約筋(横紋筋)に分布。

図1 蓄尿と排尿の調節機構

蓄尿時は、膀胱充満に伴い交感神経反射が誘発され、 β アドレナリン受容体を介した膀胱平滑筋(排尿筋)の弛緩、および α アドレナリン受容体を介した尿道平滑筋ならびに前立腺の収縮が起こる。これに加え、交感神経はコリン作動性神経伝達を節前性に抑制し、膀胱の収縮を持続的に抑制する。さらに体性神経(陰部神経)を介した外尿道括約筋の収縮も加わり、尿の排出路は閉鎖する。

一方、排尿時には、副交感神経系が活性化し、ムスカリン受容体を介した膀胱収縮が起こり、交感神経系および体性神経系の抑制により、尿の排出路は開く。

〔尿の排出障害の発現機序〕

通常、排尿時は副交感神経が優位の状態で、膀胱内圧が尿道内圧より高くなる。一方、蓄尿時は交感神経が優位の状態で、膀胱内圧が尿道内圧より低く保たれている。これが逆転して、排尿時に膀胱が弛緩または尿道抵抗が増大すると排出障害が起こり(膀胱内圧 \leq 尿道内圧)、蓄尿時に膀胱が収縮または尿道抵抗が低下すると蓄尿障害(膀胱内圧 \geq 尿道内圧)が起こる(図2)。

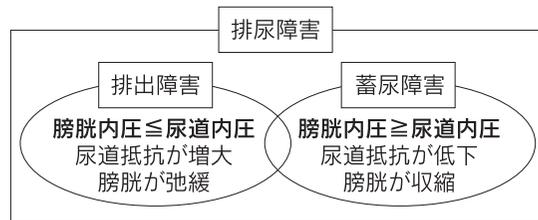


図2 排尿障害の分類

〔尿の排出障害を起こす薬剤〕

膀胱平滑筋（排尿筋）の弛緩作用あるいは外尿道括約筋の収縮により、尿道抵抗が増大する作用を有する薬剤（抗コリン作用を有する薬剤， α_1 受容体刺激薬など）は、副作用で排出障害が起こることが多く、排尿困難や尿線途絶を起こし、高度な場合は残尿が増加して尿閉，溢流性尿失禁（尿がだらだら漏れる）の原因となる。その他，オピオイド鎮痛薬，骨格筋弛緩薬などでも起こる可能性がある。

尿の排出障害を治療する薬剤の多くは蓄尿障害の原因となり，逆に蓄尿障害を治療する薬剤の多くは排出障害を起こす。表1・2に尿の排出障害を起こす主な薬剤を示す。

表1 尿の排出障害を起こす主な薬剤（医療用）

分類	代表的一般名（主な商品名）	発現機序
オピオイド鎮痛薬（麻薬）	アヘンアルカロイド，オキシコドン（オキシコンチン，オキノーム），コデイン，フェンタニル（デユロテップ），ペチジン（オピスタン），モルヒネ（MSコンチン）	排尿中枢のオピオイド受容体（ μ ， σ ）を介した排尿反射の抑制
オピオイド鎮痛薬（非麻薬）	ブプレノルフィン（レパタン）	排尿中枢のオピオイド μ 受容体を介した排尿反射の抑制（ σ には作用しない） ペンタゾシンはオピオイド κ 受容体に作用するので，排出障害を起こしにくい
頻尿・尿失禁治療薬	オキシブチニン（ポラキス），プロピベリン（バップフォー）	抗コリン作用，Ca拮抗作用（膀胱平滑筋直接弛緩作用）
	イミダフェナシン（ウリトス，ステーブラ），ソリフェナシン（ベシケア），トルテロジン（デトルシトール）	抗コリン作用
	フラボキサート（ブラダロン）	膀胱平滑筋直接弛緩作用，排尿反射抑制
抗コリン薬（副交感神経遮断薬）	消化器官用薬 アトロピン，イリコロン ^{TMM} ，コランチル TM ，臭化水素酸スコポラミン（ハイスコ注），臭化チキジウム（チアトン），臭化チメピジウム（セスデン），臭化ブチルスコポラミン（ブスコパン），臭化プトロピウム（コリオパン），臭化メペンゾラート（トランコロン，同-P），ピレンゼピン（ガストロゼピン），メサフィリン TM ，ヨウ化オキサピウム（エスペラン），ロートエキス	抗コリン作用，膀胱平滑筋直接弛緩作用
	気管支喘息用吸入薬 臭化イプラトロピウム（アトロベント），臭化オキシトロピウム（テルシガン），臭化チオトロピウム（スピリーバ）	

分類	代表的一般名（主な商品名）		発現機序
H ₂ 受容体遮断薬	シメチジン（タガメット）		膀胱機能抑制作用
抗ヒスタミン薬 （第1世代）	クロルフェニラミン（ポララミン）、ジフェニルピラリン（ハイスタミン）、ジフェンヒドラミン（レスタミン）、シプロヘプタジン（ペリアクチン）、ホモクロルシクリジン（ホモクロミン）		抗コリン作用および膀胱壁のヒスタミンH ₁ 受容体への拮抗作用による末梢性膀胱弛緩 第2世代の抗ヒスタミン薬は抗コリン作用が弱い
抗めまい薬	ジフェニドール（セファドール）、トラベルミン TM		
抗パーキンソン病薬	レボドパ 類	ドロキシドパ（ドプス）、レボドパ（ドパストン、ドパゾール、ドパール）	α ₁ 受容体刺激作用 （ドパミン作動薬は橋排尿中枢を刺激するため蓄尿期の膀胱容量が減少し、頻尿・尿失禁を起こす可能性があるが、高齢男性で前立腺肥大症などの基礎疾患を有する場合には、排尿障害が優位になる）
	ドパミン 受容体刺 激薬	カベルゴリン（カバサール）、タリペキソール（ドミン）、プラミペキソール（ピ・シフロール）、プロモクリプチン（パーロデル）、ペルゴリド（ペルマックス）、ロピニロール（レキップ）	
	ドパミン 遊離促進 薬	アマンタジン（シンメトレル）	
	MAO-B 阻害薬	セレギリン（エフピー）	
	抗コリン 薬	トリヘキシフェニジル（アーテン）、ビペリデン（アキネトン）	
抗不安薬・睡眠薬 （ベンゾジアゼピン系）	エスタゾラム（ユーロジン）、エチゾラム（デパス）、クロチアゼパム（リーゼ）、ジアゼパム（セルシン、ホリゾン）、トリアゾラム（ハルシオン）、フルニトラゼパム（サイレース、ロヒプノール）、プロマゼパム（レキソタン）		膀胱平滑筋直接弛緩作用および抗コリン作用（中枢性筋弛緩作用を有するため、外尿道括約筋弛緩により尿失禁の可能性もある） ベンゾジアゼピン系薬の抗コリン作用による排尿障害を日常臨床で経験することは少ない
抗うつ薬	三環系	アミトリプチリン（トリプタノール）、アモキサピン（アモキサン）、イミプラミン（トフラニール）、クロミプラミン（アナフラニール）、ドスレピン（プロチアデン）、トリミプラミン（スルモンチール）、ノルトリプチリン（ノリトレン）、ロフェプラミン（アンプリット）	交感神経刺激作用、抗コリン作用および膀胱平滑筋直接弛緩作用 末梢でのカテコラミン作用の増強
	四環系	セチプラチリン（テシプール）、マプロチリン（ルジオミール）、ミアンセリン（テトラミド）	抗コリン作用（三環系抗うつ薬より弱い）
	SNRI	ミルナシبران（トレドミン）	非常に弱い抗コリン作用、α ₁ 受容体刺激作用、抗5-HT ₂ 作用
	5-HT ₂ 受容体遮 断薬	トラゾドン（デジレル、レスリン）	非常に弱い抗コリン作用、抗5-HT ₂ 作用

分類	代表的一般名（主な商品名）		発現機序
抗精神病薬	フェノチアジン系	クロルプロマジン（コントミン）， ゾテピン（ロドピン），レボメプ ロマジン（ヒルナミン）	抗コリン作用（三環系抗うつ薬より弱い）
	ブチロフェノン系	スピペロン（スピロピタン），チ ミペロン（トロペロン），ハロペ リドール（セレネース），ブロム ペリドール（インプロメン），モ ペロン（ルバトレン）	抗ドパミン作用，弱い抗コリン作用
	ドパミン D ₂ ・5-HT ₂ 受容体 遮断薬	アリピプラゾール（エビリファイ）， ペロスピロン（ルーラン），リス ペリドン（リスパダール）	抗ドパミン作用，抗5-HT ₂ 作用
	多受容体 作用薬	オランザピン（ジプレキサ），ク エチアピン（セロクエル）	抗ドパミン作用，抗コリン作用，抗ヒ スタミン作用，抗5-HT ₂ 作用 オランザピンは抗コリン作用が強い
	ベンズア ミド系薬	スルトプリド（バルネチール）， スルピリド（アビリット，ドグマ チール），チアプリド（グラマリ ール），ネモナプリド（エミレース）	抗ドパミン作用
中枢性骨格筋弛緩薬	バクロフェン（ギャバロン，リオレサール）		脳幹のGABA-B受容体を介した膀胱機 能の抑制
	エペリゾン（ミオナール），チザニジン（テ ルネリン）		膀胱平滑筋直接弛緩作用（外尿道括約 筋弛緩作用により尿失禁を生じること もある）
抗悪性腫瘍薬	ビンカアルカロイド系薬（エクザール，オン コビン，ナベルピン，フィルデシン）		長期投与により軸索変性を主とした末 梢神経障害
	カルモフル（ミフロール）		脳幹反射中枢刺激
抗不整脈薬	アプリンジン（アスペノン），ジソピラミド（リ スモダン），ピルジカイニド（サンリズム）， メキシレチン（メキシチール）		抗コリン作用 ジソピラミドは抗コリン作用が強い
気管支拡張薬 （キサントシン系）	テオフィリン（テオドル）		膀胱平滑筋直接弛緩作用，プリン拮抗 作用（プリンは排尿筋収縮を増強させる）
β_2 受容体刺激薬	クレンブテロール（スピロペント），ツロブ テロール（ホクナリン），テルブタリン（ブ リカニール）		外尿道括約筋収縮作用
α 受容体刺激薬	アメジニウム（リズミック），エフェドリン， ミドドリン（メトリジン），メチルエフェド リン（メチエフ）		α_1 受容体刺激作用（膀胱頸部～後部尿 道平滑筋を収縮し尿道内圧を上昇）
漢方薬 （麻黄配合剤）	越婢加朮湯，葛根湯，葛根加朮附湯，葛根湯 加川芎辛夷，桂芍知母湯，桂麻各半湯，五虎 湯，五積散，小青竜湯，神秘湯，防風通聖散， 麻黄湯，麻杏薤甘湯，麻黄附子細辛湯，麻杏 甘石湯，薏苡仁湯		
β 受容体遮断薬	ピンドロール（カルビスケン），プロプラノ ロール（インデラル）		β 受容体遮断作用で相対的に膀胱頸部 α_1 受容体の効果が上昇し，尿道抵抗が増大 （逆に β 受容体遮断作用で内圧が上昇 し尿失禁も起こる）

分類	代表的一般名（主な商品名）	発現機序
前立腺癌治療薬	ゴセレリン（ゾラデックス）、リュープロレリン（リュープリン）	投与直後に一過性の血中テストステロン上昇による排出障害が起こる
抗肥満薬	マジンドール（サノレックス）	神経終末におけるモノアミン（ドパミン、ノルエピネフリン等）の再吸収阻害作用
総合感冒薬	LL TM シロップ、PL TM 顆粒、ペレックス TM 顆粒	抗ヒスタミン薬の配合剤

表2 尿の排出障害を起こす主な薬剤（一般用医薬品）

分類	関与する薬剤名	主な商品名
総合感冒薬 鎮咳去痰薬	α 受容体刺激薬（メチルエフェドリン、プソイドエフェドリンなど）、抗ヒスタミン薬（クロルフェニラミン、ジフェンヒドラミン）、麻薬性鎮咳薬（コデイン、ジヒドロコデイン）	エスタック総合感冒、改源、カコナルカゼブロックUP錠、コルゲンコーワIB錠、コンタック総合感冒薬、ジキニンC、パブロンSゴールド錠、プレコール持続性錠、ベンザブロックIP、エスエスブロン錠、後藤散せきどめ、龍角散せき止め錠
鼻炎用薬	α 受容体刺激薬（メチルエフェドリン、プソイドエフェドリンなど）、抗ヒスタミン薬（クロルフェニラミン、ジフェンヒドラミンなど）、ベラドンナアルカロイド	コンタック鼻炎S、スカイナー鼻炎S錠、パブロン鼻炎カプセルS、プレコール持続性鼻炎カプセルL、ベンザ鼻炎薬
アレルギー用薬	抗ヒスタミン薬（クロルフェニラミン、ジフェンヒドラミン、メキタジン）	リリース錠、レスタミンUコーワ錠
乗り物酔い防止薬	キサンチン系薬（ジプロフィリン、テオフィリンなど）、抗コリン薬（臭化水素酸スコポラミン、ヨウ化イソプロパミド、ロートエキスなど）、抗ヒスタミン薬（クロルフェニラミン、ジフェニドール、ジフェンヒドラミン、プロメタジン、メクリジンなど）	アネロン「ニスキャップ」、アボミンA、センバア内服液、タイザー、トラベルミン
催眠・鎮静薬	抗ヒスタミン薬（ジフェンヒドラミン）	ウット、ドリエル、ナイトール
胃腸薬	抗コリン薬（ジサイクロミン、臭化ブチルスコポラミン、臭化メチルオクタトロピン、ロートエキスなど）	キャベジンコーワS、コランチルA顆粒、三共鎮痛胃腸薬、新中外胃腸薬、パンシロン01、ブスコパンA錠

〔発現までの期間〕

発現までの期間は、鎮咳薬、感冒薬、抗コリン薬で7日未満、抗精神病薬や三環系抗うつ薬などの中枢神経系作用薬では7日以上かかることが多い。

〔高リスクの人〕

薬剤性の尿排出障害を起こす患者は、高齢の男性に多い。すなわち潜在的な前立腺肥大症や加齢による代謝機能、膀胱平滑筋（排尿筋）収縮力の低下などがあり、それに薬剤などの外的因子が加わることで発現する。また、脳血管障害、糖尿病、パーキンソン病などを合併している患者に見られることが多い。

尿の排出障害は患者に自覚されないことがあり、頻尿、尿失禁などの蓄尿障害のみを訴える場合もある。高齢者は複数の科を受診していることが多いので、原因薬剤の特定は容易ではない。

〔対策〕

(1) 原因薬剤の中止

薬剤性の尿排出障害は、膀胱過伸展障害（残尿が200～500mL以上では、膀胱を過伸展し、膀胱平滑筋（排尿筋）や膀胱壁内の神経を伸展・断裂、膀胱収縮力を不可逆的に弱めてしまう可能性がある）に至らない限り、原因薬剤の中止により軽快することが多い。

頻尿・尿失禁治療薬や鎮痛・鎮痙薬などによる排尿困難・尿閉の場合は、ほとんどの患者で中止可能である。オキシブチニンやプロピペリン、臭化チメピジウムなどの抗コリン作用を有する薬剤の場合、排尿困難の程度が軽く残尿がなければ、 α_1 受容体遮断薬との併用が症状軽減に有効なことがある。

(2) 薬物療法（表3）

疾患の治療上、薬剤の中止が困難な場合や、投与を中止しても症状が消失しない場合に、尿道抵抗を低下させる薬剤や膀胱平滑筋（排尿筋）の収縮力を増強する薬剤を使用する。

① 尿道抵抗を低下させる薬剤

α 受容体遮断薬、特に α_1 受容体遮断薬を使用する。これらは交感神経を抑制し、膀胱頸部や前立腺、尿道を弛緩させ、尿道抵抗を低下させ、副交感神経を優位にすることで膀胱平滑筋（排尿筋）収縮を増強する。

② 膀胱平滑筋（排尿筋）の収縮力を増強する薬剤

膀胱平滑筋（排尿筋）は主に副交感神経の刺激によって収縮を起こすので、コリン作動薬やコリンエステラーゼ阻害薬を使用する。単独では十分でなく、 α_1 受容体遮断薬との併用が効果的である。

(3) 間欠的自己導尿，尿道カテーテル留置の処置（尿閉がある場合）。

表3 尿の排出障害の治療に使用される薬剤

作用	薬効分類	一般名（主な商品名）	用法・用量
尿道抵抗を低下	α_1 受容体遮断薬	ウラピジル（エプランチル）	60～90mg/日，2×
		シロドシン（ユリーフ）	8 mg/日，2×
		タムスロシン（ハルナール）	0.2mg/日，1×
		テラゾシン（ハイトラシン，バソメット）	1～2 mg/日，2×
		ナフトピジル（アビショット，フリバス）	25～75mg/日，1×
		プラゾシン（ミニプレス）	1～6 mg/日，2～3×
膀胱平滑筋の収縮力を増強	コリン作動薬	塩化ベタネコール（ベサコリン）	30～50mg/日，3～4×
	コリンエステラーゼ阻害薬	臭化ジスチグミン（ウブレチド）	5～20mg/日，1～4×
		ネオスチグミン（ワゴスチグミン）	1回5～15mg，1日1～3回

〔文献〕

武田正之：臨床成人病 31 (2) : 188, 2001, 日薬理誌 121 (5) : 325, 2003.

榊原隆次ら：臨床と薬物治療 21 (3) : 218, 2002.

金子茂男ら：ibid. 21 (3) : 233, 2002.

北村正樹：ファルマシア 38 (7) : 665, 2002.

宮田桂司：日薬理誌 126 (5) : 341, 2005.

吉村直樹：ibid. 121 (5) : 290, 2003.

渡邊健志ら：臨床と研究 80 (8) : 1466, 2003.

本間之夫：ibid. 80 (8) : 1495, 2003.

鈴木康之：診断と治療 90 (7) : 1073, 2002.

荒木麻由香ら：薬局 57 (11) : 3119, 2006.

柴田聖子ら：ibid. 51 (8) : 1891, 2000.

福井準之助：日本病院薬剤師会雑誌 35 (11) : 1465, 1999.

山下博志ら：排尿障害プラクティス 2 (1) : 214, 1994.