

薬物性排尿障害の臨床研究

中部労災病院泌尿器科

小 谷 俊 一

名古屋大学泌尿器科（主任：三矢英輔教授）

近 藤 厚 生・瀧 田 徹・三 矢 英 輔

CLINICAL STUDIES OF DRUG-INDUCED RETENTION

Toshikazu OTANI

From the Department of Urology, Chuburosai Hospital

Atsuo KONDO, Tohru TAKITA and Hideo MITSUYA

From the Department of Urology, Nagoya University School of Medicine, Nagoya

Thirty-five patients with urinary retention caused by various medicines were seen during the last 2 years. They were 30 males and 5 females; 74% of them were over 60 years. The causative agents were anti-cholinergics, medications for the common cold, tranquilizers, narcotics and beta-adrenergic blockers. Urinary retention developed faster in the patients who had taken anti-cholinergics or common cold remedies than in those who had taken tranquilizers or anti-depressants; they also recovered faster. Complications of colds and lower urinary tract obstruction were seen in 43% and 34% of the patients, respectively. Cystometry disclosed a stable bladder in only 11 out of 23 patients (48%). Treatment consisted of prompt cessation of the causative medicine, intermittent catheterization, and the administration of alpha-adrenergic blockers and parasympathomimetics.

Key words: Drug-induced retention, Anti-cholinergics, Common cold medicines, Tranquilizer, Cystometry.

緒 言

近年、薬剤服用ないし手術に続発する排尿障害、尿閉の症例を少なからず経験するようになった。これらは総括して医原性排尿障害 (iatrogenic retention) と呼ぶことができる。手術後の排尿障害としては、下部尿路支配神経系が機械的損傷を受けたもの（子宮広範全摘除術、直腸癌根治術など）と、手術後の下部尿路の器質的狭窄（前立腺摘出術、TUR など）がある¹⁻³⁾。今回は薬剤の副作用として発生した排尿障害、尿閉 (drug induced retention) についてわれわれの経験例を検討した。

対象および方法

1978年4月より1980年3月までの2年間に中部労災病院泌尿器科および名古屋大学病院泌尿器科を受診した排尿障害患者のうち、問診および前医への問い合わせにより、その原因が明らかに薬剤によると考えられた症例35名について検討した。受診時の主訴は全例尿閉であった。性別は男30名女5名で年齢分布は60歳以上が74%を占め70歳台にピークを示した (Fig. 1)。平均年齢は66歳であった。これらの症例につき、排尿障害の原因となった薬剤、服薬より発症までの期間および回復までの期間、合併症、下部尿路尿流動態検査、治療法について検討を加えた。

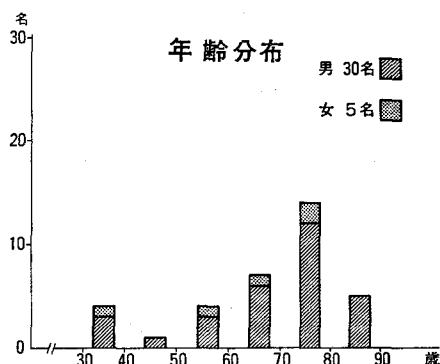


Fig. 1. Age distribution of drug-induced retention

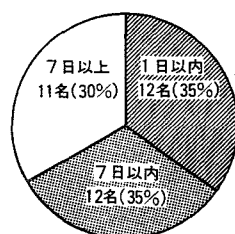
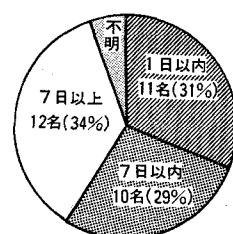
服薬から発症までの時間
(全例, 尿閉)回復までの時間
(回復: 残尿50ml以下)

Fig. 2. Onset time and recovery time

結 果

原因薬剤 (Table 1)

鎮咳・感冒薬が14名 (40%), 抗コリン剤が14名 (40%) と圧倒的に多い (2 剤共に関与したものが5名)。鎮咳・感冒薬には α 交感神経賦活剤または抗ヒスタミン剤が含有されていた。特にダンリッチ (住友化学) による尿閉は7名と全体の20%を占めた。本剤は上気道炎症状に対しきわめて速効性のある薬剤ではあるが、主成分として抗コリン剤, α 交感神経賦活剤, 抗ヒスタミン剤の3成分を含んでおり、きわめて尿閉を

Table 1. Causative agents of urinary retention

medicine	number of cases (%)
Common cold medicine	14 (40%)
Anti-cholinergics	14 (40%)
Tranquilizer	7 (20%)
Anti-depressant	2 (6%)
Others	3 (9%)

ひきおこしやすい。抗コリン剤による尿閉は消化管 X 線透視の前処置としての注射が過半数を占め、さらに消化性潰瘍治療剤, 鎮痛鎮痙剤, パーキンソン治療剤などが含まれた。トランキライザーによる尿閉は7名

で、全例精神科通院中の患者である。抗うつ剤としてはトフラニールによる尿閉を2例経験した。その他に腹腔鏡検査時に使用した麻薬による尿閉が2例, β 交感神経遮断剤 (降圧剤) を服用して尿閉をきたした1例を経験した。

服薬より発症までの期間 (Fig. 2)

1 回の投与量と関係があると考えられるが、今回の症例ではすべて常用量の範囲内であった。内服または注射をうけた当日に12名 (35%) が発症し、7 日以内12名 (35%), 7 日以上11名 (30%) であった。これを原因薬剤との関連で検討すると鎮咳・感冒薬ではその93%が、抗コリン剤では79%がそれぞれ7 日以内に発症していた。一方、トランキライザー, 抗うつ剤では全例が服薬後7 日以上経過しており、常用量では、前者では発症が早く、後者では発症が遅いという傾向が判明した (Table 2)。

発症より回復までの期間

Fig. 2 右に示すごとく、1 日以内11名 (31%), 7 日以内10名 (29%), 7 日以上12名 (34%) であった。回復期間と原因薬剤との関係を調べると、鎮咳・感冒薬および抗コリン剤では7 日以内に回復したものがそれぞれ12名 (86%)、9 名 (64%) と多く、一方トランキライザー, 抗うつ剤では6 名 (67%) の症例が回復までに7 日以上を要した (Table 2)。すなわちここでは鎮咳・感冒薬, 抗コリン剤による短期投与例では

Table 2. Correlation between onset and recovery time and causative agents

medicine	onset time		recovery time	
	≤ 7 days	> 7 days	≤ 7 days	> 7 days
Common cold medicine	13 (93%)	1 (7%)	12 (86%)	2 (14%)
Anti-cholinergics	11 (79%)	3 (21%)	9 (64%)	5 (36%)
Tranquilizer	0	9 (100%)	3 (33%)	6 (67%)

尿閉は回復が早く、トランキライザー、抗うつ剤では長期投与例が多いためか回復が遅い傾向がみられた。

合併症

対象症例の合併症を Table 3 に示した。感冒が15名 (43%) と半数近くを占めるのは原因薬剤で鎮咳・感冒薬が多いのに関連して当然の結果といえる。ここで注目すべきは前立腺肥大症または膀胱頸部硬化症が12名 (34%)、脳血管障害が5名あったことである。これらの疾患群は単独でも排尿障害をひきおこす可能性があるが、薬物性排尿障害の場合は、これらの疾患が素因となって、これに薬剤の服用が誘発因子として作用し尿閉に至ったものと推定される。

Table 3. Complications

complications	number of cases (%)
Common cold	15 (43%)
Lower urinary tract obstruction	12 (34%)
Cerebro-vascular accident	5 (14%)
Psychiatric disease	4 (11%)
Diabetes mellitus	3 (9%)

膀胱内圧曲線

膀胱内圧測定を23名に施行した。この結果を International Continence Society の提案⁴⁾にしたがって分類すると、stable bladder が11名 (48%) と約半数

を占めた。次いで unstable bladder 6名 (26%)、detrusor areflexia 4名 (17%)、detrusor hyperreflexia 2名 (9%) の順であった (Table 4)。

Table 4. Cystometrograms of 23 cases

cystometric type	number of cases (%)
Stable bladder	11 (48%)
Unstable bladder	6 (26%)
Detrusor areflexia	4 (17%)
Detrusor hyperreflexia	2 (9%)

治療法

本症の治療はまず原因薬剤の服用を中止せしめることより開始しなければならない。さらに α 交感神経遮断剤、副交感神経賦活剤、間歇導尿を適宜組み合わせ使用した (Table 5)。諸般の事情によりやむを得ずカテーテル留置した症例が4名あったが、本法は可及的に避けるべきである。

Table 5. Treatment of drug-induced retention

treatment	number of cases (%)
Alpha-adrenergic blocker	14 (40%)
Intermittent catheterization	13 (37%)
Parasympathomimetics	11 (31%)
Indwelling catheter	4 (11%)

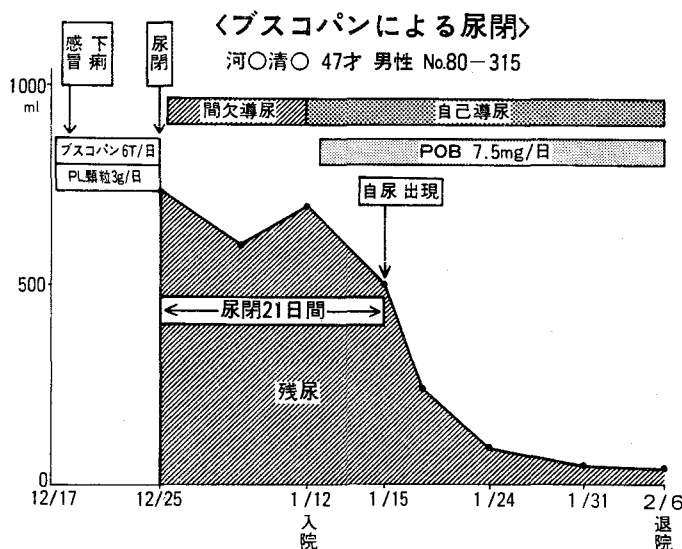


Fig. 3. Clinical course of a 47-year-old male who suffered from urinary retention because of anti-cholinergic drug

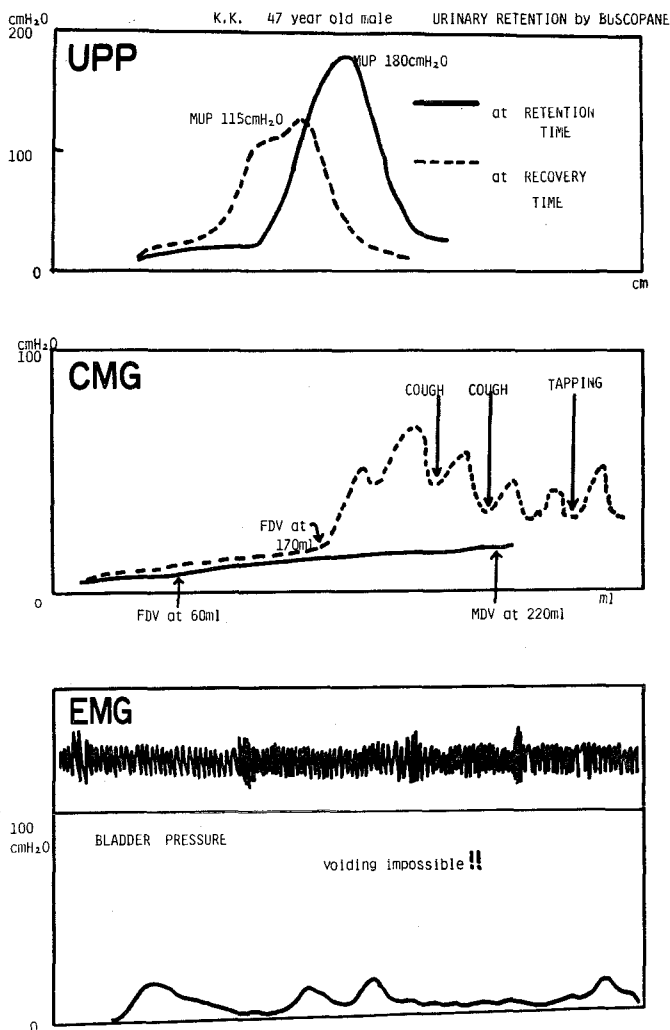


Fig. 4. Urodynamic examination of the case presented

症 例

典型的な医原性尿閉の1例を供覧する (Fig. 3). 47歳男性で感冒と下痢のためブスコパン1日6錠およびPL顆粒1日3gの内服を8日間続け、8日目より尿閉となった。某医に入院、前立腺肥大症と診断され治療を受けていたが改善しないため当科へ紹介された。入院時の一般泌尿器科検査はすべて正常で、前立腺も触診、膀胱鏡、X-Pなどにより正常大と考えられた。間歇自己導尿を指導し、フェノキシベンザミン(α交感神経遮断剤) 7.5 mg/日の併用を続けたところ21日目に自尿出現。以後は順調に回復し、入院後26日目に退院した。本症例の尿流動態検査を Fig. 4 に示した。実線が尿閉中、点線が回復期のものである。尿道内圧曲線 (UPP) は尿閉中、最高尿道閉鎖圧が180 cm H₂O

と高値を示したが、回復期のそれは115 cm H₂O と正常値に回復した。膀胱内圧測定 (CMG) では、尿閉中は尿意も正常にあり、stable bladderであったが、回復期のそれはunstable bladderに変化している。しかも膀胱の無抑制収縮波は咳および下腹部の叩打により誘発された。最下段は尿閉期の排尿努力中の膀胱内圧、外括約筋筋電図の同時測定であり、detrusor-sphincter dyssynergia は認められなかった。本症例では基礎に潜在性神経因性膀胱があり、これがブスコパンにより誘発され尿閉に至ったものと推測される。

考 察

円滑な排尿には膀胱尿道の一体となった協調的作動が必須であり、これらの臓器に分布する cholinergic

排尿障害をもたらす薬剤

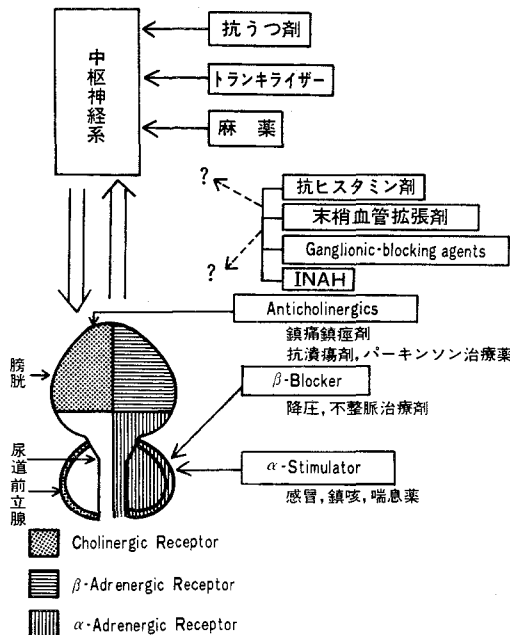


Fig. 5. Various drugs which bring difficulty in urination

receptor, alpha receptor, beta receptor を含む自律神経が重要な役割を果たしている。神経薬理学観点からみて、薬物性尿閉をきたす薬剤はこれら自律神経に拮抗的に作用するもの、および中枢神経系に作用するものとに大別可能である。Fig. 5 は排尿障害をひきおこす薬剤とその作用部位を模式的に示したものである。われわれの症例では抗コリン剤 14 名 (40%)、鎮咳・感冒薬 14 名 (40%) の 2 者が圧倒的多数を占めた。抗コリン剤 (anti-cholinergics) は cholinergic receptor を介して膀胱排尿管筋に弛緩的に働くため排尿障害をもたらす。この内でも鎮痛・鎮痙剤 (ブスコパン、プロバンサインなど)、抗潰瘍治療剤 (メサフィリンなど) が代表的である。特に消化管透視の前処置としてのブスコパンの注射で尿閉になる事実は日常しばしば経験される。また、特殊なものとしてはパーキンソン治療剤 (アテン、ドパール、ドパゾールなど) も抗コリン剤の範疇にはいり、われわれもアテンによる尿閉を 1 例経験した。つぎに鎮咳、感冒薬であるが、これらの大半は α 交感神経賦活剤ないし抗ヒスタミン剤を含有しており、このため排尿障害を惹起する (Fig. 5)。 α 交感神経賦活剤は尿道内圧を上昇させることにより排尿障害をひきおこすわけだが、これには

塩酸エフェドリン、アンフェタミン (ヒロポン) などが代表的である。塩酸エフェドリンはこの性質を逆手にとれば腹圧性尿失禁の治療に使用可能である⁶⁾。抗ヒスタミン剤は抗コリン作用および α 交感神経賦活作用をもつ⁶⁾ ため排尿障害をもたらすとされている。

トランキライザーは 7 名で尿閉をおこした。トランキライザーは中枢神経に抑制的に作用するため 2 次的に排尿障害をひきおこす。一般的には精神分裂病などに使うメジャートランキライザーと、神経症・心身症に使うマイナートランキライザーの 2 者に分類されている。前者はフェノチアジン系薬剤としてクロルプロマジン (ウィンタミン、コントミン、ベゲタミン)、ペルフェナジン (ピーゼットシー、トリオミン)、レボメプロマジン (ヒルナミン) およびブチロフェノン系薬剤としてハロペリドール (セレネース) があり、今回の症例では、セレネース、ベゲタミン、コントミンによる尿閉が 1 例ずつあった。後者では、クロールジアゼポキソイド (バランス、コントロール)、ジアゼパン (セルシン、ホリゾン)、ニトラゼパン (ネルボン、ベンザリン)、エスタゾラム (ユーロジン)、が代表的なものとして挙げられる。三環系抗うつ剤ではイミプラミン (トフラニール) による尿閉を 2 例経験した。これらトランキライザーや抗うつ剤は近年、精神神経疾患の増加に伴い、その使用頻度は増加しており、投与中は排尿状態のチェックが必ず必要と考えられる。特にこれらの薬剤では服薬より尿閉までの発症期間が長く、また尿閉よりの回復期間も遅いため (Table 2)、長期投与例に対しては細心の注意が肝要と思われる。

その他、排尿障害をひきおこす薬剤としては、 β 交感神経遮断剤 (インデラル)、麻薬、副交感神経節遮断剤で高血圧治療に使われるヘキサメトニウム (メトプロミン) およびペントリニウム (アンソライセン)、ヒドララジン (アプレグリン、アピラコール)、抗結核剤の isonicotinic acid hydrazide (INAH) などが報告されている⁴⁻⁶⁾。また、最近では使われないが、水銀利尿剤による機械的尿路閉塞⁹⁾ の報告もある。

つぎに薬物性排尿障害に関する今回の検討で新たに注目すべき事実は、前立腺肥大症などの下部尿路通過障害や、脳血管障害、糖尿病といったそれ単独でも十分尿閉をひきおこす合併症が多数の例にみられたことである (Table 3)。すなわちこれらの合併症は薬物性排尿障害の predisposing factor となっており、これに諸種薬剤が誘発因子として作用し尿閉に至ったと推定される。また、膀胱内圧測定で stable bladder 以外の異常パターンを示した症例が 12 名 (34%) にみら

れたことは明らかに先の推論を裏付けている。以上のようなことから考えると、薬物性排尿障害は器質的下部尿路通過障害および神経因性膀胱とオーバーラップして発症する症例がかなり存在すると思われる (Fig. 6)。

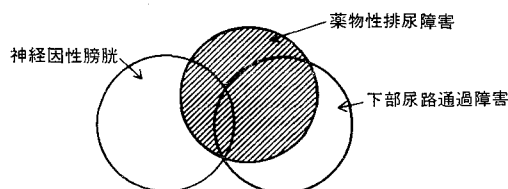


Fig. 6. Correlation among drug induced retention, neurogenic bladder and outlet obstruction

薬物性排尿障害の診断上、最も重要な点は詳細な問診である。特に服薬内容を正確に検索することで大半は診断可能であり、本症を疑ったときは躊躇することなく前医へ投薬内容を照会すべきである。また60歳以上の高齢者で排尿障害を訴える場合は、その原因を安易に前立腺肥大症などの器質的下部尿路通過障害に決めつけることは避け、たえず薬物性排尿障害の可能性も念頭に置くべきである。今回は全症例の74%は60歳以上の高齢者であった (Fig. 1)。これら的高齢者は近年の老人医療無料制度も手伝って、胃腸疾患、高血圧、不眠症などである種の薬物を長期間投与されている例が意外に多いのも事実である。

本症の治療は原因薬剤を即刻中止することがまず重要である。本症では薬剤の中止によりその60%が7日以内に回復しており (Fig. 2) 特に鎮咳・感冒薬、抗コリン剤では回復期間が早い (Table 2)。さらに間歇導尿、 α 交感神経遮断剤、副交感神経賦活剤の投与も有効である。

結 語

- 1) 35例の薬物性排尿障害について臨床的検討を加えた。
- 2) 性別は男30名女5名で、60歳以上の高齢者が74%を占めた。
- 3) 原因薬剤としては鎮咳・感冒薬14名 (40%)、抗コリン剤14名 (40%) の2者が多数を占めた。
- 4) 服薬より発症までの期間には鎮咳・感冒薬および抗コリン剤では短かく (7日以内70%)、トランキライザー、抗うつ剤では長い。発症より回復までの期間も同様の傾向が認められた。
- 5) 下部尿路通過障害は12名 (34%)に合併し、また膀胱内圧測定で正常な膀胱機能を有した症例 (stable

bladder) は半数に満たず48%であった。これらの事実より薬物性排尿障害は下部尿路通過障害および神経因性膀胱とオーバーラップして発症する症例がかなり存在するものと推測された。

6) 本症の治療は原因薬剤を中止し、これに間歇導尿、 α 交感神経遮断剤、副交感神経賦活剤の併用が有効である。

7) 下部尿路通過障害の可能性の強い患者には、排尿障害をきたす薬剤の投与は避けるべきであり、どうしても必要な時は排尿を円滑にするための諸注意を十分おこない、尿閉になるまでに投薬は中止すべきである。

本論文の要旨は、第68回日本泌尿器科学会総会 (1980年4月、於神戸市)、および First Joint Meeting of ICS and UDS (1980年10月、於ロスアンゼルス) にて発表した。

文 献

- 1) McCrea LE, Bacon HE: Management of bladder following abdomino-perineal proctosigmoidectomy and other extensive abdominal surgical procedure. *Amer J Surg* 92: 752~755, 1956
- 2) Waston PC, Williams DI: The urological complications of excision of the rectum. *Brit J Surg* 40: 19~28, 1952
- 3) Bowers JE, Moeckel CW, Yates GL, Wesson HR: A study of bladder function following vaginal hysterectomy. *Surg Gynec Obstet* 104: 287~294, 1957
- 4) International Continence Society Committee on Standardisation of Terminology: Fourth report on the standardisation of terminology of lower urinary tract function. Proposed at the 9th ICS meeting at Rome, 1979
- 5) 近藤厚生・小谷俊一・小林峰生・成田晴紀・瀧田徹: 下部尿路の尿流動態研究 IX エフェドリン (Adrenergic Stimulant) による腹圧性尿失禁の治療。日泌尿会誌 70: 1347~1355, 1979.
- 6) Bissada NK, Finkbeiner AE: Miscellaneous "Nonurologic" Drugs that affect the lower urinary tract. in *Lower urinary tract function & dysfunction*, 1st ed., p.127~132, Appleton-Century Crofts., Newyork, 1978
- 7) Van Duzen RE: Pharmacological effect of various drugs on micturition. *JAMA* 156: 1393~1396, 1954

- 8) Kranin P, Ney C: Disturbances of urination after administration of certain newer drugs. retention due to drugs. J Urol **75**: 342~347, 1956
New Engl J Med **253**: 1111~1114, 1955 (1981年11月20日受付)
- 9) Schneierson SJ, Bergman H: Acute urinary