

(案)

重篤副作用疾患別対応マニュアル

尿閉・排尿困難

平成 2 1 年 月
厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○ 社団法人日本泌尿器学会マニュアル作成委員会

西澤 理	信州大学泌尿器科学教授
横山 修	福井大学医学部泌尿器科学教授
後藤 百万	名古屋大学大学院医学系研究科泌尿器科学教授
武田 正之	山梨大学医学部泌尿器科学講座教授
高橋 悟	日本大学医学部泌尿器科学系泌尿器科学分野 主任教授

(敬称略)

○ 社団法人日本病院薬剤師会

飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部部長補佐
井尻 好雄	大阪薬科大学臨床薬剤学教室准教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学講座准教授
小川 雅史	大阪大谷大学薬学部臨床薬学教育研修センター実 践医療薬学講座教授
大浜 修	福山大学薬学部医療薬学総合研究部門教授
笠原 英城	社会福祉法人恩賜財団済生会千葉県済生会習志野 病院副薬剤部長
小池 香代	名古屋市立大学病院薬剤部主幹
小林 道也	北海道医療大学薬学部実務薬学教育研究講座准教 授
後藤 伸之	名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授
鈴木 義彦	国立病院機構宇都宮病院薬剤科長
高柳 和伸	財団法人倉敷中央病院薬剤部長
濱 敏弘	癌研究会有明病院薬剤部長
林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長

(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

飯島 正文	昭和大学病院長・医学部皮膚科教授
池田 康夫	慶應義塾大学医学部内科教授
市川 高義	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会委員
犬伏 由利子	消費科学連合会副会長
岩田 誠	東京女子医科大学名誉教授
上田 志朗	千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授
笠原 忠	慶應義塾大学薬学部長
栗山 喬之	千葉大学名誉教授
木下 勝之	社団法人日本医師会常任理事
戸田 剛太郎	財団法人船員保険会せんぽ東京高輪病院院長
山地 正克	財団法人日本医薬情報センター理事
林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
※松本 和則	獨協医科大学特任教授
森田 寛	お茶の水女子大学保健管理センター所長

※座長 (敬称略)

本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」（4年計画）として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

患者の皆様へ

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

医療関係者の皆様へ

【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

にようへい

尿閉・排尿困難

英語名 : Urinary retention、Dysuria

同義語 : なし

A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるというものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

ぼうこう

膀胱収縮力と尿道抵抗のバランスがくずれて、尿が膀胱に充満していて尿意があるのに排尿できない尿閉や尿が出づらくなる排尿困難が医薬品によって引き起こされる場合があります。主に抗ムスカリン様作用を有する薬物を含む、過活動膀胱治療薬、胃腸薬、下痢止め薬、抗精神病薬・抗うつ薬、抗不整脈薬などでみられ、総合感冒薬のような市販の医薬品でもみられることがあります。何らかのお薬を服用していて、次のような症状がみられた場合には、放置せずに医師・薬剤師に連絡してください。なお、尿閉の場合には迅速な病院への受診が必要となります。

「尿意があるのに排尿できない」、「尿の勢いが弱い」、「尿をしている間に尿が何度もとぎれる」、「尿が出るまでに時間がかかる」、「尿をし始めるためにお腹に力を入れる必要がある」、「尿をしたあとにまだ尿が残っている感じがある」などがみられ、これらの症状が急に強く自覚されたり、持続したりする。

1. 尿閉と排尿困難とは？

尿閉は尿が膀胱に充満して尿意があるのに排尿できない状態で、苦痛を伴います。排尿困難は尿の勢いが弱い（尿勢低下）、尿が1本ではなく分かれて飛びちる（尿線分割）、尿をしている間に尿がとぎれる（尿線途絶）、尿が出るまでに時間がかかる（排尿開始遅延）、尿をする時にりきむ（腹圧排尿）、尿のおわりぎわに勢いが弱まり尿が滴下する（排尿終末時尿滴下）などの排尿症状が起こる状態です。尿閉と排尿困難は膀胱の収縮力の低下や尿道の締まる強さ（尿道抵抗）の増加を来たす病態のために起こり、膀胱収縮力と尿道抵抗のバランスがくずれると残尿が生じます。膀胱収縮力の低下は、膀胱と尿道を支配する神経の障害により起こる神経因性膀胱や、尿道が塞がって起こる下部尿路閉塞状態の一定期間の継続後に続発して起こります。下部尿路閉塞疾患でもっとも頻度の多い疾患は男性の場合には前立腺疾患（前立腺肥大症、前立腺癌）です。次に認められる疾患は尿道狭窄です。尿閉と排尿困難は医薬品によっても起こります。多くの医薬品が原因になりますが、代表的なものとしては頻尿尿失禁治療薬・過活動膀胱治療薬、抗精神病薬・抗うつ薬、抗不整脈薬などでみられます。総合感冒薬のような市販の医薬品でもみられることがあります。

医薬品によって尿閉と排尿困難が起こる機序として、尿路系を司っている自律神経への影響が知られています。一つめの機序として、膀胱の筋肉（排尿筋）の収縮を司る自律神経（ムスカリン受容体）の働きが抑制を受ける場合と、二つめの機序として、自律神経の中でも別のタイプへの作用（ α アドレナリン作用）により、尿道の収縮を司る筋肉（尿道括約筋）の抵抗が高まる場合もあります。

2. 早期発見と早期対応のポイント

原因と考えられる医薬品を服用してから数時間以内に発症することもありますし、数カ月後に発症することもあります。糖尿病などがあり、排尿筋の収縮力が低下している場合には発症しやすくなります。とくに、前立腺肥大を合併している男性では起こりやすいので、留意が必要です。「尿意があるのに排尿できない」、「尿の勢いが弱い」、「尿をしている間に尿が何度もとぎれる」、「尿が出るまでに時間がかかる」、「尿をする時にりきむ」、「尿をしたあとにまだ尿が残っている感じがある」などがみられた場合で、医薬品を服用している場合には、放置せずに、医師・薬剤師に連絡するか、医師の診察をすみやかに受けて下さい。

尿閉に対しては、尿道からカテーテルを膀胱内に挿入して、膀胱内の尿を導尿することが必要です。また、症状なく進行する場合もあるので、早期発見・早期対応のため、以下の医薬品を服用している方は、担当医から尿閉と排尿困難を含めた副作用とその早期発見のための注意などの説明があると思いますので、その指示に従ってください。

頻尿尿失禁治療薬・過活動膀胱治療薬

胃腸薬、下痢止め薬

抗精神病薬・抗うつ薬

抗不整脈薬

総合感冒薬





※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

B. 医療関係者の皆様へ

1. 早期発見と早期対応のポイント

薬剤投与による尿閉・排尿困難は、前立腺肥大症などの下部尿路閉塞、あるいは膀胱排尿筋の収縮力低下を有する症例において起こりやすい（表 1）。前立腺肥大症は男性特有の疾患であるが、尿道狭窄や膀胱頸部狭窄などの下部尿路閉塞は男女ともにみられることがある。また、膀胱排尿筋の収縮障害は、糖尿病、腰部椎間板ヘルニア、腰部脊椎管狭窄症、直腸癌や子宮癌に対する根治手術などによる末梢神経障害に伴う神経因性膀胱において見られることがある。しかし明らかな神経疾患とは関係なく、加齢による膀胱機能変化として見られることも少なくない。したがって、膀胱機能に影響する可能性のある薬剤投与にあたっては、投与前に排尿障害の有無について評価を行うことが、早期発見と早期対応のために一次的に重要なポイントとなる。

膀胱排尿筋収縮障害を引き起こす可能性のある疾患についての既往歴の聴取に加え、尿勢低下（尿の勢いが弱い）、尿線分割（尿線が1本ではなく分かれて飛び散る）、尿線途絶（排尿中に尿線が途切れる）、排尿遅延（排尿開始までに時間がかかる）、腹圧排尿（排尿する時にりきむ）、終末滴下（排尿の終わりがけに尿が滴下するくらい勢いが悪い）などの排尿症状について、薬剤投与までに十分に問診することが重要である。また、薬剤投与前に残尿測定を行うことにより、薬剤性尿閉・排尿困難の発生リスクの高い患者を除外することができる。残尿測定は、排尿直後に膀胱内に残存する尿量を計測するものであるが、近年の超音波検査機器の普及により、侵襲的にカテーテルによる導尿を行わなくても、非侵襲的に残尿量の評価を行うことが可能となっている（図 1）。尿閉・排尿困難を起こし得る薬剤を投与する場合には、既往歴聴取、排尿症状の問診は必須であり、可能であれば残尿測定を行うことが望ましい。これらの評価により投与前に排尿障害が疑われる場合には、投薬を行わず、泌尿器科専門医を受診させることが望ましい。

薬剤投与中においては、再診時に前述の排尿症状について問診を行い、排尿症状の出現あるいは悪化について評価することが早期発見と早期対応のポイントとなる。排尿障害では、排尿症状がみられるが、排尿困難が重症となり残尿が増加すると、膀胱の機能的容量が減少し、前述の排尿症状に加えて、1回排尿量の減少、頻尿、夜間頻尿などの蓄尿症状もみられるようになるので、注意を要する。また、残尿測定は、少なくとも排尿障害発生リスクの高い患者については、投与後定期的

(例：投与2週後、以後3ヶ月ごと)に施行することが望ましい。

さらに、前述の排尿状態悪化の可能性、その場合の自覚症状について患者に十分に説明を行い、排尿困難にかかわる症状を自覚した場合には、すみやかに受診するように指導することも早期発見、早期対応のポイントである。

2. 副作用の概要

排尿困難は尿排出機能の低下であり、前述の種々の排尿症状を引き起こし、また高度になれば膀胱内の尿を完全に排出することが困難になり残尿をきたすようになる。さらに排尿困難が高度になれば、膀胱内に尿が充満し、強い尿意あるいは痛みがあるにもかかわらず尿が出せない状態、すなわち尿閉を引き起こす。

薬剤投与による尿閉・排尿困難の病態は、膀胱収縮力の低下あるいは尿道抵抗の増大である。膀胱排尿筋にはムスカリン受容体が豊富に存在し、副交感神経刺激によりアセチルコリンが分泌され、ムスカリン受容体刺激により排尿筋収縮を惹起するが、抗ムスカリン作用を有する薬剤の投与により、排尿筋収縮力の低下が起こり得る。尿道および膀胱頸部には交感神経 α 受容体が豊富に存在するため、交感神経 α 受容体刺激作用を有する薬剤の投与により尿道抵抗が増大することがある。

3. 副作用の判別基準

尿閉の判別は容易である。膀胱内に尿が充満しているにもかかわらず、尿排出ができない状態で、強い尿意あるいは下腹痛を伴い、下腹部は充満した膀胱のため膨隆している。超音波検査により、尿の充満した膀胱を容易に確認することができる。尿閉状態で膀胱内に多量の尿が充満し、膀胱の蓄尿機能を凌駕すると、尿道から溢れる状態で尿が持続的に漏れてくることがある(溢流性尿失禁)ので、尿失禁があるからといって尿閉の存在を見逃さないようにすることも重要である。

一般診療における排尿困難の判別では、自覚症状の聴取が重要である。薬剤投与後の尿勢低下、尿線分割、尿線途絶、排尿遅延、腹圧排尿、終末滴下などの排尿症状の出現あるいは悪化は、薬剤による排尿困難の副作用出現と考えるべきである。また、残尿増加による、1回排尿量の減少、頻尿、夜間頻尿の出現や悪化についても注意して判別す

る。客観的な判別基準としては、薬剤投与前後での残尿量の変化の評価が有用である。

4. 副作用の判別が必要な疾患と判別方法

前述の尿閉・排尿困難を起こし得る疾患（表1）においては、薬剤以外に、飲酒、排尿をがまんすることによる膀胱過伸展、心因性要因などが排尿困難の悪化や尿閉をきたすことがあり、また疾患自体の病勢悪化により尿閉が起こることもある。薬剤による副作用との判別については、排尿困難をきたす可能性のある薬剤投与後に排尿状態の悪化がみられる場合には、まず薬剤の副作用を考慮して、後述する治療法に従って対処すべきである。

5. 副作用の治療法

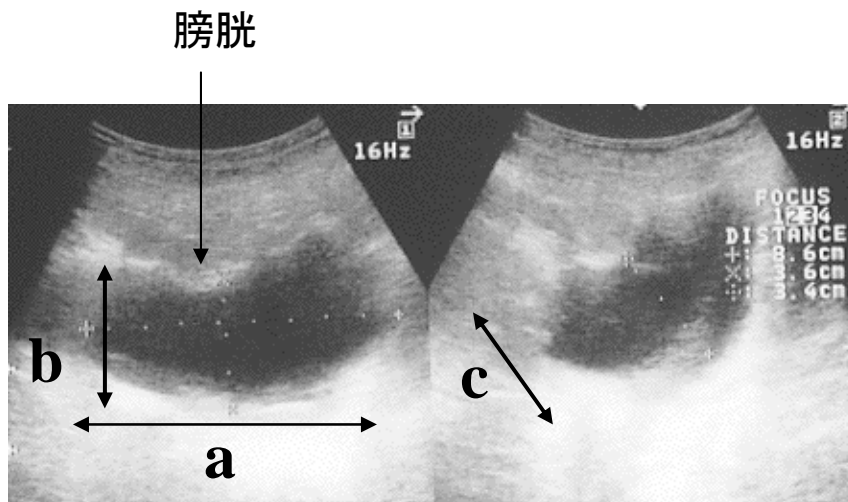
薬剤投与による尿閉・排尿困難では、まず排尿状態悪化に関与すると思われる薬剤を中止する。

次いで、尿閉例では尿道からカテーテルを膀胱内へ挿入して、膀胱内に充満した尿を排出する（導尿）。1回の導尿で自排尿可能となることも多いが、尿閉が持続する場合には清潔間歇自己導尿を指導する。清潔間歇自己導尿は、膀胱容量が300～400mLを超えない範囲で、1日に必要回数だけ自己、あるいは家族により導尿を行う排尿管理方法で、自排尿が回復するまで続行させる。尿道カテーテル留置はできる限り避けるべきではあるが、やむをえない場合は、1～3日程度の留置にとどめる。3日程度の間歇導尿の続行、あるいはカテーテル留置・抜去後も尿閉が改善しない場合、あるいは自排尿が得られても100mL以上の残尿が見られる場合には泌尿器科専門医を受診させる必要がある。

排尿困難が出現した例では、残尿測定を行い残尿が100mL以上みられる場合には泌尿器科専門医を受診させる。

表1 薬剤により尿閉・排尿困難を起こしやすい下部尿路疾患

病態	疾患
下部尿路閉塞	前立腺肥大症 尿道狭窄 膀胱頸部狭窄 尿道括約筋排尿筋協調不全 (脊髄損傷、特に頸髄損傷による神経因性膀胱) など
排尿筋収縮障害	糖尿病性末梢神経障害による神経因性膀胱 腰部椎間板ヘルニアによる神経因性膀胱 腰部脊椎管狭窄症による神経因性膀胱 二分脊椎症による神経因性膀胱 ギラン・バレー (Guillain-Barre) 症候群による神経因性膀胱 直腸癌根治手術後の神経因性膀胱 子宮癌根治手術後の神経因性膀胱 加齢による膀胱収縮障害 長期下部尿路閉塞に伴う膀胱収縮障害 など



冠状断

矢状断

$$\text{残尿量} \doteq \frac{a \text{ cm} \times b \text{ cm} \times c \text{ cm}}{2} \text{ mL}$$

図1 超音波による残尿測定方法

超音波検査装置にて、下腹部にて2方向で（環状断・矢状断）膀胱を描出し、図のように3方向の距離を計測することにより、残尿量を概算することができる。

6. 典型的症例

<尿失禁頻尿治療薬>

[症例 1]

60 歳代、男性

主訴：頻尿

現病歴：1 年半前頻尿にて初診となった。国際前立腺症状スコア (IPSS) 23 点で蓄尿症状が強かった。QOL スコア 6 点。前立腺特異抗原 (PSA) 0.95 ng/mL。前立腺は体積 15mL と小さかった。尿流測定の結果 (図 2)、最大尿流率 18 mL/min、平均尿流率 6 mL/min、残尿 10 mL で、排尿障害 (排尿困難) は軽度と判断した。

受診後経過： α 遮断薬の塩酸タムスロシン (0.2 mg) 1 錠と抗コリン薬の塩酸プロピペリン (10 mg) 1 錠が投与された。この年、受診は一回だけで投薬も 1 ヶ月で終了していた。

半年前、夜間頻尿 (4~5 回) にて再診となった。前立腺体積 15.7 mL (図 3)、残尿 4 mL で、排尿日誌より夜間多尿の傾向も認められた (夜間尿量率 38%)。水分の摂取制限の指導を行うと共に、 α 遮断薬のナフトピジル (25 mg) 2 錠が投与された。しかし夜間頻尿改善せず 3 錠に増量されたがやはり夜間頻尿は不変であった。抗コリン薬が必要と考えられ、4 ヶ月前より塩酸タムスロシン (0.2 mg) 1 錠と塩酸プロピペリン (10 mg) 2 錠が開始された。2 剤の併用が開始された 2 週後、尿意があっても排尿できず、下腹部が膨隆してきたため他院受診、尿閉と診断され尿道バルーンカテーテルが留置された。当科では塩酸プロピペリンを中止し、1 週間カテーテル留置の後、塩酸タムスロシン投与下にカテーテルを抜去した。自排尿は可能となったものの 30 分毎の尿意と常に 200mL 以上の残尿を認めていた。前立腺体積は小さく、これが原因で下部尿路閉塞を生じている可能性は低く、むしろ膀胱平滑筋の収縮障害 (低活動膀胱) と判断し、 α 遮断薬シロドシン (2 mg) 4 カプセルと塩化ベタネコール 30 mg が投与された。しかし排尿は改善されず残尿は常に 200mL 以上で、時々間欠導尿が施行されていた。膀胱の内視鏡検査を行ったところ前立腺部尿道では腺腫による圧排と膀胱への突出がみられ (図 4)、膀胱壁は肉柱形成を認めた。また内圧流量測定 (pressure-flow study) では高圧排尿であった。前立腺体積は小さいが下部尿路閉塞による排尿障害と診断され、経尿道的前立腺切除術を行った。切除重量は 8g であった。

手術後経過 術後 1 週間の尿流測定では最大尿流率 25 mL/min、平均尿流率 8 mL/min、残尿 10 mL と排尿状態は著明に改善し (図 5)、半年経

過した時点でも残尿は認められなかった。

当症例は 159cm、53kg と小柄な体型で、初診時の前立腺体積は 15mL であった。前立腺肥大症診療ガイドラインでは前立腺体積を 20mL で区別しているが、小柄な当症例では 15mL であっても下部尿路閉塞を来たす可能性があることを示唆している。初診時の尿流量測定で排尿障害は軽度と判定されても、下部尿路閉塞に対する膀胱の代償機能が働いて一見正常そうに見えるだけなのかもしれない。加齢に伴う膀胱機能障害（膀胱平滑筋収縮障害）を加味するとやはり高齢者に対する抗コリン薬の投与は十分慎重でなければならないと思われる。抗コリン薬は過活動膀胱に対する第 1 選択薬であるが、50 歳以上の男性では常に前立腺肥大症などの下部尿路疾患の有無をチェックしながら投与しなければならない。

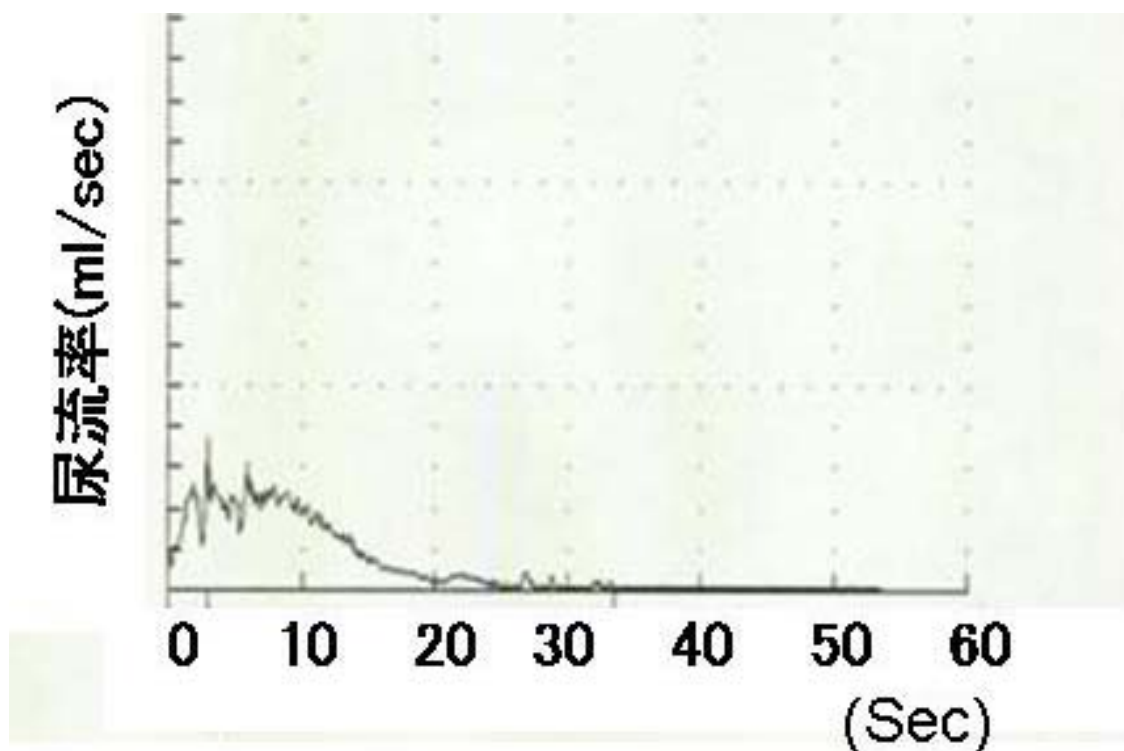


図 2 初診時の尿流測定 排尿障害（排尿困難）は軽度と判断される。