

## 薬物相互作用 (28—過活動膀胱治療薬の薬物相互作用)

晴田 佑介, 河崎 陽一, 北村 佳久, 千堂 年昭\*

岡山大学病院 薬剤部

### Drug interaction (28. combination with therapeutic drugs used to treat overactive bladder)

Yusuke Haruta, Yoichi Kawasaki, Yoshihisa Kitamura, Toshiaki Sendo\*

Department of Pharmacy, Okayama University Hospital

#### はじめに

過活動膀胱 (overactive bladder : OAB) は, 尿意切迫感, 頻尿および切迫性尿失禁などの症状を呈する症状症候群である<sup>1)</sup>. 定義は, 下部尿機能に関する2002年国際禁制学会用語基準報告で“切迫性尿失禁の有無にかかわらず, 尿意切迫感と頻尿の2つの症状の存在による”とされた. この定義の以前には, その診断に膀胱内圧測定などが必要であり専門医が診る疾患と考えられていたが, 自覚症状のみでの診療が可能となり, かかりつけ医の診療対象となる疾患となった. 過活動膀胱の頻度は, 日本の疫学調査において, 40歳以上の人口の12% (約800万人) と推定される<sup>2)</sup>.

病態は, 排尿にかかわる神経回路の障害による神経因性膀胱と, 非神経因性のものとに区別される. 非神経因性として, 前立腺肥大症などの下部尿路閉塞, 加齢, 骨盤底の脆弱化および特発性のものなどがある.

診断は, OAB 症状スコア (表1) で症状を評価する<sup>3)</sup>. 悪性疾患, 炎

表1 過活動膀胱症状質問票 (Overactive Bladder Symptom Score : OABSS)

以下の症状がどのくらいの頻度でありましたか. この1週間のあなたの状態に最も近いものを, 1つだけ選んで, 点数の数字を○で囲んで下さい.

質問	症状	点数	頻度
1	朝起きた時から寝る時まで, 何回くらい尿をしましたか	0	7回以下
		1	8~14回
		2	15回以上
2	夜寝てから朝起きるまでに, 何回くらい尿をするために起きましたか	0	0回
		1	1回
		2	2回
		3	3回以上
3	急に尿がしたくなり, 我慢が難しいことがありましたか	0	なし
		1	週に1回より少ない
		2	週に1回以上
		3	1日1回くらい
		4	1日2~4回
		5	1日5回以上
4	急に尿がしたくなり, 我慢できずに尿をもらすことがありましたか	0	なし
		1	週に1回より少ない
		2	週に1回以上
		3	1日1回くらい
		4	1日2~4回
		5	1日5回以上
	合計点数		点

注1 質問文と回答選択肢が同等であれば, 形式はこのとおりでなくともよい.

注2 この表では対象となる期間を「この1週間」としたが, 使用状況により, 例えば「この3日間」や「この1か月」に変更することは可能であろう. いずれにしても期間を特定する必要がある.

平成25年8月受理

\*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話: 086-235-7640

FAX: 086-235-7794

E-mail: sendou@md.okayama-u.ac.jp

症性疾患および尿路結石症が除外すべき疾患である。検尿で血尿のみを認め、膿尿や排尿痛を伴わない場合は膀胱がんなどの悪性疾患を疑い、尿細胞診を行う。

過活動膀胱は、排尿筋の不随意収縮（排尿筋過活動）を示唆する症状としての尿意切迫感を認めることが必要で、通常頻尿および夜間頻尿を伴い、切迫性尿失禁を伴う場合（OAB wet）と伴わない場合（OAB dry）があると定義される。また、過活動膀胱は「日常診療において経験的に診断し、症状、身体所見などを評価し、器質的疾患を除外した後の、初期の排尿管理のために用いるもの」とされている。過活動膀胱の治療には、行動療法、神経変調療法（neuromodulation）および薬物療法の3つがある。このうち、治療の中心となるのは、抗コリン薬をはじめとする薬物療法である。

### 行動療法

過活動膀胱に対する行動療法には、生活指導、膀胱訓練および骨盤底筋訓練を中心とした理学療法、排泄介助がある。行動療法は低侵襲で副作用もなく、他治療との併用も可能であるので、過活動膀胱に対する初期治療の第1選択として行われるべき治療の1つである。

### 神経変調療法

神経変調療法は、膀胱・尿路機能を支配する末梢神経を種々の方法で刺激し、神経機能変調により膀胱・尿路機能の調節をはかる方法である。神経変調療法には、電気刺激療法、磁気刺激療法および体内植え込み法があるが、現在保険が適応されているのは電気刺激法のうちの干渉低周波療法のみである。

### 薬物療法

薬物療法は、過活動膀胱の治療の根幹をなすもので現在のところ、有用性が確立され、使用可能なものは抗コリン薬である。抗コリン薬は、その抗ムスカリン作用により膀胱の収縮を抑制し、膀胱の知覚を減弱することにより、過活動膀胱に有効である。副作用は、口内乾燥、霧視、便秘および排尿困難などがある。ムスカリン受容体には、M1-M5のサブタイプが存在し、膀胱の収縮のみならず副作用に関係する唾液腺、虹彩および腸などの機能にM3受容体に関係する。しかし膀胱平滑筋にはM2受容体が優位に存在し、交感神経（ $\beta$ アドレナリン受容体）刺激による膀胱弛緩を抑制することで、膀胱収縮を調節している可能性がある<sup>4)</sup>。

前立腺肥大症などの下部尿路閉塞の50~75%に過活動膀胱がみられる。前立腺肥大症の第1選択薬は $\alpha_1$ -遮断薬となっており、尿流の改善のみでなく、過活動膀胱症状も改善する。前立腺肥大症を合併する過活動膀胱に抗コリン薬の併用が有効である可能性があるが、排尿障害や尿閉を起こす危険があり、実際には $\alpha_1$ -遮断薬で過活動膀胱症状が改善されないものには抗コリン薬を併用する人が多い。わが国における $\alpha_1$ -遮断薬と抗コリン薬の併用療法の大規模臨床試験により、併用療法の有効性が報告された。

### 抗コリン薬

このカテゴリーに分類される薬剤は、オキシブチニン、プロピペリン、トルテロジン、ソリフェナシンおよびイミダフェナシンなどがある。オキシブチニンとプロピペリンは抗コリン作用に加え、カルシウム拮抗作用も有する。プロピペリンとトルテロジンは非選択性の抗ムスカリン作用を呈するが、そのほかの薬剤はM3受容体に選択性が高い（表2）。

禁忌に該当するのは、尿閉を有する患者、閉塞性緑内障の患者、腸管閉塞あるいは麻痺性イレウスを有する患者、重篤な心疾患のある患者および重症筋無力症の患者などである。プロピペリンは下部尿路閉塞のある患者、緑内障のある患者となっており、尿閉や閉塞性緑内障に限定されていない。また、ソリフェナシンは重篤な肝障害のある患者でも禁忌である。

いずれの薬剤も抗コリン作用を有する薬剤との相互作用で、口渴、便秘および排尿困難などの副作用が増強する可能性がある。また、CYP3A4により代謝されるため、CYP3A4を阻害する薬剤との併用で血中濃度上昇の可能性がある。トルテロジンはCYP2D6も代謝に関与しているため、CYP2D6阻害薬との併用で血中濃度上昇の可能性がある<sup>5-9)</sup>。

表2 抗コリン薬一覧

薬剤名	用法	抗ムスカリン選択性	代謝に関わる物質
オキシブチニン	1日2~3回	M3 > M1 > M2	CYP3A4
プロピペリン	1日1~2回	M1 - M5	CYP3A4
トルテロジン	1日1回	M1 - M5	CYP3A4, CYP2D6
ソリフェナシン	1日1回	M3 $\geq$ M1 $\geq$ M5	CYP3A4
イミダフェナシン	1日2回	M3 $\geq$ M1 $\geq$ M2	CYP3A4, UGT1A4

## β3 刺激薬

ミラベグロンは、抗コリン薬のような口腔乾燥や排尿困難などの副作用は少ないが、生殖器系への影響や心血管系への影響が否定できないことから、警告欄に「生殖可能な年齢の患者には投与を出来る限り避ける」と注意喚起されている。本剤は一部がCYP3A4により代謝され、CYP2D6を阻害する。また、P-糖蛋白阻害作用を有する。さらに、本剤はQT延長を起こす可能性があるため、催不整脈作用のあるフレカイニド、プロパフェノンとの併用は禁忌である<sup>10)</sup> (表3)。

## 三環系抗うつ薬

弱い抗コリン作用を持つほか、セロトニンとノルアドレナリン再取り込み阻害、抗利尿作用をもつ。イミプラミンとクロミプラミンは遺尿症、アミトリプチリンは夜尿症の適応を持つが、過活動膀胱に対する有用性は十分検討されていない(推奨グレードC)。

モノアミン酸化酵素阻害剤(MAO阻害剤)により代謝が強く阻害され作用が増強するため、併用禁忌となっているほか、CYP2D6をはじめ複数の肝代謝酵素の影響を受けるた

め、各種肝代謝酵素阻害薬・誘導薬との併用も注意が必要である。また、機序は不明であるが、インスリンやスルホニル尿素剤、ワーファリンの作用を増強する可能性があり、併用注意である<sup>11-13)</sup> (表4)。

## α<sub>1</sub>-遮断薬

このカテゴリーに分類される薬剤は、タムスロシン、ナフトピジル、シロドシン、テラゾシン、ウラピジルおよびプラゾシンがある。シロドシンは、α<sub>1A</sub>-受容体を選択的に阻害するため、閉塞症状に対して有効とされる。ナフトピジルは、α<sub>1D</sub>-受容体を選択的に阻害するため、蓄尿症状に有効とされる。

α<sub>1</sub>-遮断薬は、前立腺と膀胱頸部の平滑筋緊張に関係するα<sub>1</sub>-アドレナリン受容体を阻害して前立腺による閉塞の機能的要素を減少させ、症状を軽減させる。症状の改善は、投与1～2週といった比較的早期からみられる。症状緩和は、約2/3にみられるが、反応性を予測することは困難である。主な副作用は、起立性低血圧、易疲労感、射精障害、鼻づまり、頭痛および眠気などがある。テラゾシン、ウラピジルおよびプラゾシンは高血圧に対する適応を有する。また、ウラピジルは神経因性膀

胱で唯一適応を取得しており、女性でも使用できる。

降圧剤、利尿剤およびホスホジエステラーゼ5阻害薬(α<sub>1</sub>-遮断作用を有する)との併用により降圧作用を増強する恐れがあるため併用注意となっている。また、シロドシンはCYP3A4により代謝されるため、CYP3A4阻害作用を有する薬剤との併用で作用が増強される<sup>14-19)</sup>。

## 5α還元酵素阻害薬

デュタステリドは、前立腺腫大の明確な患者(前立腺の容積が30mL以上)に対する有効性を支持する根拠は十分にあるが、前立腺癌の存在下であっても、投与6ヵ月後にPSA値を約50%減少させるため、前立腺癌の検索には注意が必要である。女性と小児、重篤な肝障害のある患者は禁忌である<sup>20)</sup>。

デュタステリドも主としてCYP3A4により代謝されるため、CYP3A4阻害作用を有する薬剤との併用は注意が必要である。

## その他の薬剤

実臨床で汎用されているエビプロスタットは、「有効性を支持する根拠は認めるが、古い研究であり、α<sub>1</sub>-遮断薬との併用において有用との報告を認める。副作用はほとんどない。」と記載され、推奨グレードC1である。セルニルトンは「夜間頻尿などの症状に対する有効性は示唆されているが、他覚的所見の改善効果は認められない。副作用は少ない」とされ、こちらも推奨グレードC1である。

表3 β3 刺激薬

薬剤名	代謝に関わる物質	主な相互作用(代謝関連を除く)
ミラベグロン	CYP3A4 CYP2D6 P-糖蛋白	フレカイニドとプロパフェノンは併用禁忌 カテコールアミンとの併用で作用増強

表4 三環系抗うつ薬の薬物相互作用

薬剤名	代謝酵素	代謝酵素以外が関与する主な相互作用
イミプラミン	主にCYP2D6 その他CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4	MAO阻害剤(作用増強、禁忌)、中枢神経抑制薬(作用増強)、スルファメトキサゾール・トリプトプリム(本剤の作用減弱)、インスリン・経口血糖降下剤(血糖降下作用増強)、ワルファリン(抗凝血作用増強)など
アミトリプチリン		
クロミプラミン		

## おわりに

本邦では、トルテロジンをプロドラッグ化し、薬効の個人差を少なくしたフェソテロジンが2013年2月より販売された。また新しい剤型として、オキシブチニンを貼付剤にした製剤（ネオキシテープ®）が2013年6月より販売されている。これらの新規薬剤が従来の副作用を低減できることを期待したい。

その他、過活動膀胱に対する薬物療法として、カプサイシンの膀胱注入療法（推奨グレードC）、ボツリヌス毒素の膀胱壁内注入療法（推奨グレードC）が欧米において保険適応があり、難治性の神経因性排尿筋過活動などの治療に期待がもたれている。また、前立腺肥大症に対して、ホスホジエステラーゼ5阻害薬が、尿道や前立腺の平滑筋に対する弛緩作用を有するため下部尿路症状も改善させる<sup>21)</sup>。最近米国では、タダラフィルが前立腺肥大症における排尿障害に適応承認されたため、近く日本でも適応承認されることが予想されている。

## 文 献

- 1) Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A; Standardisation Sub-committee of the International Continence Society: The standardization of terminology in lower urinary tract function; report from the Standardization Subcommittee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* (2002) 21, 167-178.
- 2) 本間之夫, 柿崎秀宏, 後藤百万, 武井実根雄, 山西友典, 林 邦夫: 排尿に関する疫学的研究. *日排尿会誌* (2003) 14, 1-12.
- 3) 過活動膀胱診療ガイドライン, 日本排尿機能学会過活動膀胱ガイドライン作成委員会編, ブラックウェルパブリッシング, 東京 (2005).
- 4) Yamanishi T, Capple CR, Chess-Williams R: Which muscarinic receptor is important in the bladder? *World J Urol* (2001) 19, 299-306.
- 5) ポラキス®錠医薬品インタビューフォーム (第5版), サノフィ株式会社, 東京 (2012).
- 6) バップフォー®錠医薬品インタビューフォーム (第5版), 大鵬薬品工業株式会社, 東京 (2011).
- 7) デトルシトール®カプセル医薬品インタビューフォーム (第6版), ファイザー株式会社, 東京 (2012).
- 8) ベシケアOD®錠医薬品インタビューフォーム (第13版), アステラス製薬株式会社, 東京 (2011).
- 9) ウリトスOD®錠医薬品インタビューフォーム (第12版), 杏林製薬株式会社, 東京 (2013).
- 10) ベタニス®錠医薬品インタビューフォーム (第7版), アステラス製薬株式会社, 東京 (2013).
- 11) トフラニール®錠医薬品インタビューフォーム (第1版), アルフレッサファーマ株式会社, 大阪 (2010).
- 12) アナフラニール®錠医薬品インタビューフォーム (第5版), アルフレッサファーマ株式会社, 大阪 (2010).
- 13) トリプタノール®錠医薬品インタビューフォーム (第3版), 日医工株式会社, 富山 (2012).
- 14) ハルナールD®錠医薬品インタビューフォーム (第8版), アステラス製薬株式会社, 東京 (2010).
- 15) フリバス®錠医薬品インタビューフォーム (第16版), 旭化成ファーマ株式会社, 東京 (2011).
- 16) ユリーフ®錠医薬品インタビューフォーム (第3版), 第一三共株式会社, 東京 (2010).
- 17) バソメット®錠医薬品インタビューフォーム (第9版), 田辺三菱製薬株式会社, 大阪 (2011).
- 18) エブランチル®カプセル医薬品インタビューフォーム (第12版), 科研製薬株式会社, 東京 (2013).
- 19) ミニプレス®錠医薬品インタビューフォーム (第6版), ファイザー株式会社, 東京 (2009).
- 20) アボルブ®カプセル0.5mg医薬品インタビューフォーム (第5版), グラクソ・スミスクライン株式会社, 東京 (2013).
- 21) Porst H, McVary KT, Montorsi F, Sutherland P, Elion-Mboussa A, Wolka AM, Viktrup L: Effects of once-daily tadalafil on erectile function in men with erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* (2009) 56, 727-735.