

報告

2022 年度 Lehmann プログラム成果報告

## 2 種類の過活動膀胱治療薬を服用中の患者における便秘が薬剤師の介入により改善した一例

野水弘司<sup>1,2</sup>, 古田 巧<sup>3\*</sup>, 村木優一<sup>4</sup>

<sup>1</sup> 株式会社ユタカファーマシー 薬剤師ソリューション部 調剤教育課

<sup>2</sup> 京都薬科大学 履修証明プログラム

<sup>3</sup> 京都薬科大学 薬化学分野

<sup>4</sup> 京都薬科大学 臨床薬剤疫学分野

問題点 (P) : 過活動膀胱治療薬として抗コリン薬であるイミダフェナシンと  $\beta_3$  刺激薬であるミラベグロンを併用中である患者の娘より, 処方医から指示を受けたとして「便秘時にミラベグロンを中止している」ことを聴取した。

また, 亜鉛含有製剤であるポラプレジントの処方が 1 年半以上継続されていたが, 効果が得られているか全く評価されていなかった。

評価 (A) :  $\beta_3$  刺激薬は抗コリン薬に比べて薬剤性便秘に対する寄与が小さいことが報告されており, 中止する薬剤をイミダフェナシンへ変更した方が患者の便秘症状を改善させる可能性がある。

亜鉛の長期投与は銅の吸収阻害による銅欠乏症を生じるリスクがあり, 不要な漫然投与となっているのであれば中止を検討する必要がある。

実施内容 (P) : 患者の娘に対して, 便秘時に中止する薬剤はミラベグロンではなくイミダフェナシンに変更した方が便秘症状が改善される可能性があることを説明した。

担当薬剤師に対して, ポラプレジントの継続必要性について評価するよう依頼した。

成果 (O) : 便秘時に中止する薬剤がイミダフェナシンに変更され, 便秘症状が改善された。

ポラプレジントは胃粘膜保護効果が得られていると再評価され, 服薬継続されている。

キーワード : 便秘, 過活動膀胱, 抗コリン薬,  $\beta_3$  刺激薬

受付日 : 2023 年 3 月 16 日, 受理日 : 2023 年 3 月 16 日

### 症例の背景

患者 : 70 歳代 女性

処方 : ミラベグロン錠 50 mg 1 錠  
メマンチン塩酸塩口腔内崩壊錠 10 mg 1 錠  
1 日 1 回 夕食後  
イミダフェナシン錠 0.1 mg 2 錠  
エピナスチン塩酸塩錠 20 mg 2 錠  
ポラプレジント口腔内崩壊錠 75 mg 2 錠  
1 日 2 回 朝夕食後

\* 連絡先

〒 607-8414 京都市山科区御陵中内町 5  
京都薬科大学 薬化学分野

テルピナフィン塩酸塩クリーム 1% 10g

1日1回 塗布

現病歴：過活動膀胱の治療にイミダフェナシン及びミラベグロンが、アルツハイマー型認知症の治療にメマンチンが、股部白癬の治療にテルピナフィンクリームがX-2年9月の初回来局以前から継続して処方されていた。また、その4か月後には掻痒の治療にエピナスチンが追加され、10か月後に口にできものができたとの訴えによりポラプレジンクが追加され、以後全ての薬剤が継続して処方されていた。

X年6月3日、患者の娘より「便通が2日なければ止めるように処方医から指示を受けた」としてミラベグロンを何度か休薬していることを聴取した。

## 症例の臨床経過

本症例では、エピナスチン及びポラプレジンクはいずれも一時的な症状に対して処方されていたが、効果判定されることなく継続されていた。また、薬歴にはいずれの薬剤も処方が開始された後に便秘が悪化したという記載は認められなかった。X年6月3日に患者の娘より、患者が便秘時にミラベグロンを休薬していることを聴取したが、便秘時にはイミダフェナシンを休薬した方が改善する可能性が高いことを説明した。

X年6月30日に患者の娘より、ミラベグロンではなくイミダフェナシンを休薬するようにしてから便通がよくなってきており、過活動膀胱の症状は著変ないと報告を受けた。翌年1月、担当薬剤師を通じてポラプレジンクの処方理由を再聴取してもらったところ、亜鉛欠乏による口内炎ではなく胃粘膜の荒れによる悪心を抑えるためであった。開始後は嘔吐がなくなったと述べていたため、担当薬剤師は効果が得られて

いると判断し、服用の継続を指導した。一方、エピナスチンについては翌年3月時点まで全く介入していない。

## 考察

本症例では、漫然投与と薬剤性便秘に対して評価し、介入を行った。まずポラプレジンクおよびエピナスチンの処方の妥当性について評価を行った。ポラプレジンクは亜鉛とL-カルノシンの複合体である。亜鉛は生体内成分であるアルブミンや他の蛋白質と錯体を形成することで潰瘍病巣に特異的に付着、浸透することで粘膜保護作用を発揮する。亜鉛及びL-カルノシンは抗酸化作用や粘膜保護作用を有するが、それぞれを単独で投与すると胃全体に急速に拡散し、大きな抗潰瘍効果は得られない。ポラプレジンクはL-カルノシンと亜鉛が複合体を形成することで安定性を増し、胃内での急速な拡散が抑制されることにより抗潰瘍効果の増強につながっていると考えられている<sup>1)</sup>。

また、ポラプレジンクは吸収過程において亜鉛とL-カルノシンに解離し、別々の体内動態を示す<sup>2)</sup>。解離した亜鉛は腸管細胞でメタロチオネイン(MT)の生成を誘導する<sup>3)</sup>。MTはシステインに富む蛋白質で、チオール基が配位することによる金属キレート作用を持ち、特に銅はMTに対して亜鉛の約1.5倍結合しうるため<sup>4)</sup> MTと結合している亜鉛と置換される。そのため、食物に含まれる銅及び消化液中に分泌され

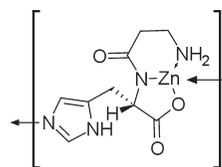


図1 ポラプレジンクの構造式

た内因性の銅は腸管粘膜上皮細胞でトラップされる。MT と結合した銅は吸収されることなく糞便中へ排泄されるため亜鉛の投与は銅の吸収を阻害する。したがって、ポラプレジンクの漫然投与は含有される亜鉛により銅の吸収が阻害され、銅欠乏症を誘発する可能性がある<sup>5,6)</sup>。

患者から聴取した本症例のポラプレジンクの開始理由は1年以上前の口内炎症状であったため、症状が改善していれば服薬継続の必要性はないと考え当該店舗所属の薬剤師に服薬継続の必要性を再評価した上で処方中止の検討を行うよう依頼した。しかし、担当薬剤師が再評価したところ使用目的は妥当であり臨床効果も得られていると判断され、服薬は継続されることとなった。今後、銅欠乏症や高亜鉛血症の症状が出ていないか問診や検査値を用いてモニタリングを継続し、定期的に必要性を評価する必要性がある。一方、エピナスチンには漫然投与による有害事象は特に知られていないが、一過性の痒みに対して開始された薬剤であるため症状が治まっていれば継続の必要性はないと考えられる。そのため、ポラプレジンクと同様に担当薬剤師に継続の必要性を再評価した上で中止を検討してはどうかと依頼したが、介入には至らなかった。

次に薬剤性便秘に対して評価を行った。本症例では、過活動膀胱の治療に対して抗コリン薬であるイミダフェナシン及び $\beta_3$ 刺激薬であるミラベグロンが処方されていた。便秘の発症時期は不明であったが、処方医は薬剤性便秘であると判断し、便通に応じて服薬を調節するよう

患者及び患者の娘に対して指示を出していたことが考えられた。イミダフェナシンは、抗コリン作用により $M_3$ 受容体を遮断することで膀胱平滑筋の不随意収縮を抑制して過活動膀胱における尿意切迫感や切迫性尿失禁、頻尿症状を改善する薬剤である<sup>7)</sup>。一方、イミダフェナシンによる $M_3$ 受容体の遮断作用は腸管平滑筋の収縮を抑制し、大腸蠕動運動抑制を要因とする大腸通過遅延型の薬剤性便秘を引き起こすとされている<sup>8)</sup>。 $\beta_3$ 刺激薬のミラベグロンは、膀胱平滑筋の $\beta_3$ アドレナリン受容体を刺激<sup>9)</sup>して膀胱括約筋を弛緩させる<sup>5)</sup>ことで蓄尿機能を亢進<sup>9,11)</sup>し、過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁を改善する薬剤である。過活動膀胱診療ガイドライン第2版<sup>12)</sup>では、最初に使用した抗コリン薬が口内乾燥や便秘などの有害事象により継続困難な場合、 $\beta_3$ 刺激薬へ変更することはそれらの有害事象も少なく<sup>13,14)</sup>有用な選択肢であるとしている。

本患者に処方されていた薬剤のうち、メマンチン及びポラプレジンクは通常、患者及び家族が服薬を調節するような薬剤ではないため、主治医が服用を調節するよう指示した薬剤としてメマンチン及びポラプレジンクは該当しないと考えた。

また、エピナスチンは痒み止めとして開始されて以降に便秘が出現したという記録は認めなかったことから、本症例における薬剤性便秘の被疑薬としてエピナスチンは該当せず、残るイ

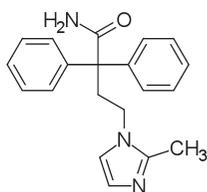


図2 イミダフェナシンの構造式

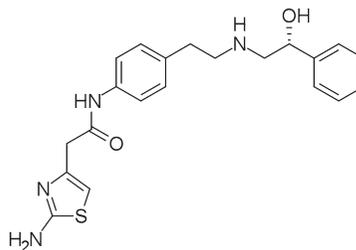


図3 ミラベグロンの構造式

ミダフェナシン及びミラベグロンの作用機序の違いから、薬剤性便秘の被疑薬はイミダフェナシンである可能性が高いと考えた。しかし、患者は便秘時にミラベグロンを休薬しており、患者の娘が医師の調節服用を指示した薬剤を誤解した可能性が考えられた。

患者の娘に対して、便秘時にはミラベグロンよりもイミダフェナシンを休止するよう指導を行ったところ便秘症状が改善しており、介入は妥当であったことが考えられた。一方、今回疑義照会等により医師に指示を確認しなかったため、患者の症状を改善することはできなかったものの、医師の指示と薬剤師の指示が食い違い患者に対して余計な混乱を招く可能性があった。今後はトレーニングレポート等を通じて処方医への情報提供<sup>15,16)</sup>を行い、治療の現状認識を同じくしておくのが望ましいと思われる。

---

## 本症例の成果

---

過活動膀胱治療薬にカテゴライズされている医薬品間での便秘に対する寄与の大きさの違いに関する薬学的知見に基づく服薬指導を行い、患者の便秘症状を改善させることができた。

しかし便の性状や排便頻度など、具体的にどの程度の改善が得られたのかを客観的に示すことができず、本プログラムの受講により患者の症状の程度について普段から数値化して記録しておくことの重要性を痛感した。

---

## Lehmann プログラムを振り返って

---

近年の医療の高度化、専門化に伴い薬局薬剤師にも地域社会において薬物治療の専門家としてチーム医療の一員たることを強く要請されるようになってきた。2015年に厚生労働省より

発表された「患者のための薬局ビジョン<sup>17)</sup>」においては「専門医療機関連携薬局」の認定を通して地域住民に対してその薬局の有する専門性をアピールすることも認められることとなった。こうした流れの中で専門薬剤師、認定薬剤師の資格取得に対するニーズが強くなってきたが、そのために必要となる症例報告や論文執筆に関する知識を有する薬局薬剤師はごく一部に限られている。Lehmann プログラムはまさにそうした時代のニーズに応じた講座であり、私は弊社の薬剤師教育に活用することを目的として本プログラムに参加させていただいた。

私が参加させていただいた症例報告書作成コースにおいては、指導的立場に立つ薬剤師の持つべきメンタルに関する講義や、有機化学、薬物動態等の基礎科目を始めとして、論文の読み方、そして実際に症例報告書を執筆して発表を行うところまで非常に広範な内容を学ばせていただいた。特に後半の症例報告に関する部分では非常に多様なご指摘をいただき、自らの知識や日常業務における取組の不足していた部分を何度も痛感させられることとなった。また同様の立場で参加している他の履修生と協力して課題に取り組むことで議論を通じて理解度も高まり、自分とは違ったポイントに指摘を受けているのを見ることでより多様な注意点に気づくこともできた。

これらの学びを社内に還元し、今後求められる医薬協業や研究発表に関するスキルを身につけた薬剤師を育成していくことで地域医療に貢献していきたいと考える。

---

## 【引用文献】

- 1) Takefumi Matsukura, H Tanaka. Applicability of zinc complex of L-carnosine for medical use. *Biochemistry (MOSC)*. **2000**, 65(7), 817-823.
- 2) ゼリア新薬株式会社. プロマック<sup>®</sup>D錠 75, プロマック<sup>®</sup>顆粒 15% インタビューフォーム (2020年3月改訂 第15版).

- 3) ノーベルファーマ株式会社. ノベルジン<sup>®</sup>錠 25 mg, ノベルジン<sup>®</sup>錠 50 mg, ノベルジン<sup>®</sup>顆粒 5% インタビューフォーム (2023 年 2 月改訂 第 13 版).
- 4) 鈴木和夫. 重金属とメタロチオネイン. 有機合成化学. **1981**, 39(11), 1073–1082.
- 5) ゼリア新薬株式会社. プロマック<sup>®</sup>D 錠 75, プロマック<sup>®</sup>顆粒 15% 添付文書 (2020 年 3 月改訂 第 7 版).
- 6) Harry N. Hoffman II, Robert L. Phyllyk, C. Richard Fleming. Zinc-induced copper deficiency. *Gastroenterology*. **1988**, 94(2), 508–512.
- 7) 小野薬品工業株式会社. ステープラ<sup>®</sup>錠 0.1 mg インタビューフォーム (2020 年 4 月改訂 第 14 版).
- 8) 日本消化器病学会関連研究会 慢性便秘の診断・治療研究会編. 慢性便秘症診療ガイドライン 2017. 南江堂.
- 9) Toshiki Hatanaka, Mashashi Ukai, Mai Watanabe, Akiyoshi Someya, Akiyoshi Ohtake, Masanori Suzuki, Koji Ueshima, Shuichi Sato, Masao Sasamata. In vitro and in vivo pharmacological profile of the selective  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist mirabegron in rats. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **2013**, 386(3), 247–253.
- 10) Toshiyuki Takasu, Masashi Ukai, Shuichi Sato, Tetsuo Matsui, Itsuro Nagase, Tatsuya Maruyama, Masao Sasamata, Keiji Miyata, Hisashi Uchida, Osamu Yamaguchi. Effect of (R)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-4'-{2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl} acetanilide (YM178), a novel selective beta3-adrenoceptor agonist, on bladder function. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2007**, 321(2), 642–647.
- 11) Toshiki Hatanaka, Masashi Ukai, Mai Watanabe, Akiyoshi Someya, Akiyoshi Ohtake, Masanori Suzuki, Koji Ueshima, Shuichi Sato, Noriyuki Masuda. Pharmacological profile of the selective  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist mirabegron in cynomolgus monkeys. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **2013**, 386(11), 1001–1008.
- 12) 日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会編. 過活動膀胱診療ガイドライン [第 2 版], **2015**, リッチヒルメディカル, 東京.
- 13) Osamu Yamaguchi, Eiji Marui, Hidehiro Kakizaki, Yukio Homma, Yasuhiko Igawa, Masayuki Takeda, Osamu Nishizawa, Momokazu Gotoh, Masaki Yoshida, Osamu Yokoyama, Narihito Seki, Yasushi Ikeda, Sumito Ohkawa. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist mirabegron 50 mg once-daily, in Japanese patients with overactive bladder. *BJU Int.* **2014**, 113, 951–960.
- 14) Khaled Maman, Samuel Aballea, Jameel Nazir, Katia Desroziers, Mohamed-Elmoutar Neine, Emad Siddiqui, Isaac Odeyemi, Zalmi Hakimi. Comparative efficacy and safety of medical treatments for the management of overactive bladder: a systematic literature review and mixed treatment comparison. *Eur. Urol.* **2014**, 65, 755–765.
- 15) 高井 靖, 梶間勇樹. 心不全患者に対する病院の薬剤師と保険薬局の薬剤師による協働介入の効果. *医療薬学*. **2020**, 46(5), 279–284.
- 16) 高井 靖, 梶間勇樹. 薬剤管理サマリーと患者のイベント抑制に関する調査. *医療薬学*. **2020**, 46(8), 446–451.
- 17) 厚生労働省. 患者のための薬局ビジョン <https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000102179.html> (閲覧日 2023 年 3 月 4 日).