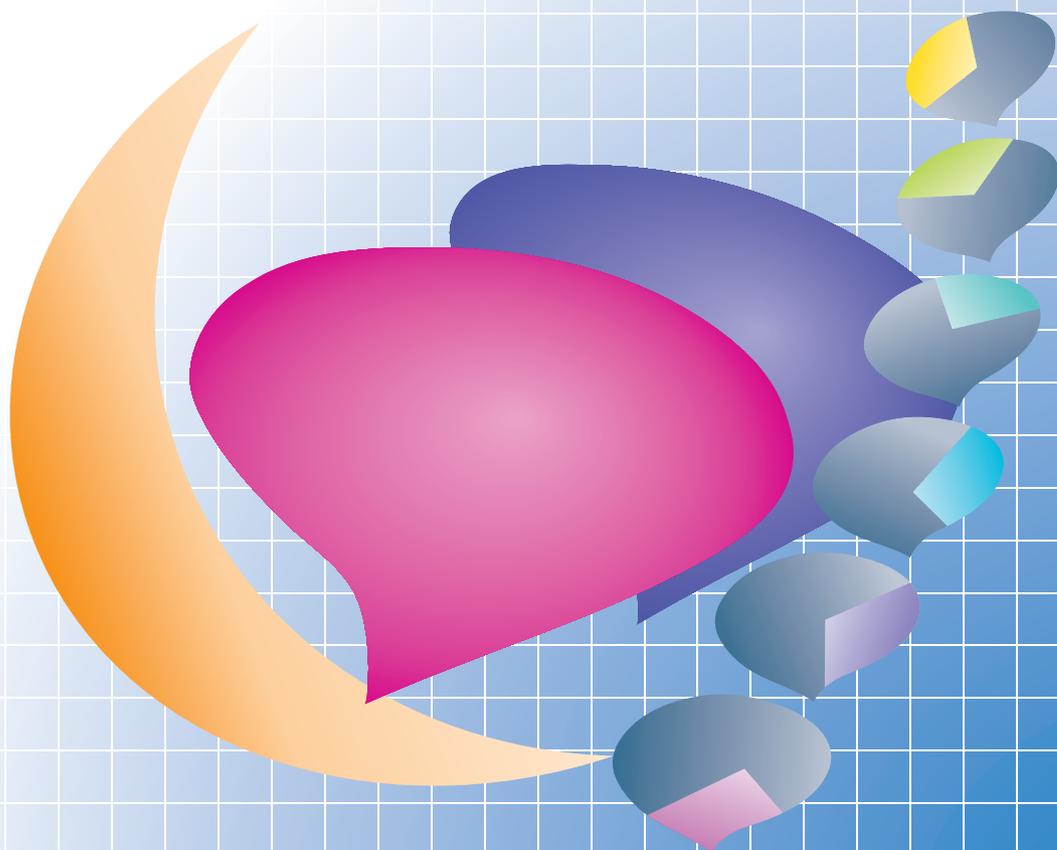


夜間頻尿診療ガイドライン「第2版」

# 夜間頻尿 診療ガイドライン [第2版]

編集 ■ 日本排尿機能学会 / 日本泌尿器科学会

編集 ■ 日本排尿機能学会 / 日本泌尿器科学会



# 夜間頻尿 診療ガイドライン [第2版]

編集 ■ 日本排尿機能学会 / 日本泌尿器科学会

---

## Clinical Guidelines for Nocturia 2nd Edition

### Committee Members:

Masaki Yoshida, Satoru Takahashi, Hirotaka Asakura, Naohisa Uchimura,  
Mitsuru Ohishi, Hidehiro Kakizaki, Akihiro Kawauchi, Yoshiyuki Kojima,  
Momokazu Gotoh, Noritoshi Sekido, Masanori Nomiya, Naoya Masumori,  
Takahiko Mitsui, Tomonori Yamanishi, Osamu Yokoyama

©2020 The Japanese Continence Society

©2020 The Japanese Urological Association

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of the copyright holders.

The Japanese Continence Society (JCS)

Japan Convention Services, Inc.

Daido Seimei Kasumigaseki Building

1-4-2 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0013 Japan

Tel: +81-3-3508-1230 Fax: +81-3-3508-1257

Email: [jcs-sec@convention.co.jp](mailto:jcs-sec@convention.co.jp)

<http://japanese-continence-society.kenkyuukai.jp/special/index.asp?id=16256>

The Japanese Urological Association (JUA)

Saito Bldg. 5F, 2-17-15 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0034 Japan

Tel: +81-3-3814-7921 Fax: +81-3-3814-4117 <https://www.urol.or.jp/>

Publisher: RichHill Medical Inc.

2-14 Kanda-jimbocho, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0051 Japan

Tel: +81-3-3230-3511 Fax: +81-3-3230-3522

ISBN978-4-903849-43-0

---

# 発刊に寄せて

超高齢社会を迎えた我が国では、高齢者の QOL の向上が重要かつ喫緊の課題です。夜間頻尿は泌尿器科領域において最も頻度が高く、かつ QOL を低下させる代表的な主訴であります。夜間頻尿の原因は単一なものではなく、多尿、膀胱蓄尿障害、睡眠障害などの原因が複雑に絡み合うため、系統的なアプローチによる個別化医療が望まれます。主たる原因によっては対応する専門医も変わってきます。最近の研究では夜間頻尿が生命予後にも関連することが明らかになり、適切な治療介入が必須であることが認識されるようになってきました。

夜間頻尿診療ガイドラインの初版が 2009 年に出版されて 11 年が経過しました。夜間頻尿の病態の複雑さへの理解が深まると同時に、新しい薬剤も登場しました。今回の改訂は実地臨床に携わる医師からの強い要望を反映しています。構成についても初版とは異なり、CQ 形式を取り入れ、29 の実践的な CQ と回答および推奨グレードが記されています。さらに、夜間頻尿の定義と関連する用語の解説、病因と発生機序、疫学、QOL について解説されています。最後に夜間頻尿の診断と治療についても各々章が設けられています。

本ガイドラインの最大の特徴は診療アルゴリズムを画一的なものにせず、一般医向けのもの、泌尿器科専門医向けのものに分けたこと、さらには多尿と夜間多尿の有無で分類したことです。夜間頻尿の原因は複雑であり、多尿、膀胱蓄尿障害、睡眠障害などの原因が複雑に絡み合う糸をほどいていく過程をアルゴリズムが可視化しています。是非、活用して下さい。

今回、日本排尿機能学会の作成委員会が中心となって、この数年の知見を取り入れ学問的にしっかりと構成されているだけでなく、使いやすさにも配慮した素晴らしいガイドラインが出来上がりました。日本泌尿器科学会を代表して敬意を表したいと思います。このガイドラインが泌尿器科専門医だけでなく、初期診療に携わる医師、看護師、保健師の方々に広く活用されることを願っております。

最後になりましたが、本ガイドラインの作成にご尽力をいただいた吉田正貴委員長ならびに委員会の皆様に厚く御礼申し上げます。

2020 年 4 月

一般社団法人 日本泌尿器科学会  
理事長 大家 基嗣

# 序

夜間頻尿診療ガイドラインは、2009年4月に日本排尿機能学会から初版が出版されましたが、今回11年を経て、日本排尿機能学会・日本泌尿器科学会から第2版が改訂・発刊されました。

夜間頻尿は下部尿路症状のなかで、男女とも最も頻度が高く、また良好な睡眠を阻害することによりQOLを障害し、困窮度の高い症状です。夜間頻尿の病因は、下部尿路機能障害のみならず、呼吸器疾患、循環器疾患、腎疾患、内分泌疾患などの内科的疾患、睡眠障害、生活習慣など多彩で、適切な治療を選択するためには、病態の正確な把握が必要となります。したがって、本ガイドラインは実践的な29項目のCQに加えて、疫学、病態、診断、治療についても詳細に解説されています。

また、本ガイドラインでは一般医向けと専門医向けの2種類の診療アルゴリズムを提示しています。初版ガイドラインでは、排尿日誌は必須の基本評価に含まれていませんでしたが、昼間・夜間尿量の計測が夜間頻尿の病態評価に必須であるという観点から、第2版の専門医向けアルゴリズムでは、排尿日誌は必須基本評価として位置づけられています。他方、一般医用に排尿日誌を用いない診療アルゴリズムが提示されていますが、一般医の先生におかれましても、できる限り排尿日誌を実施していただきたいと思えます。

さらに、睡眠障害が夜間頻尿の原因になることも少なくないことから、第2版では、多尿・夜間多尿、下部尿路機能障害の治療に加え、不眠の治療についても詳細に解説しています。

夜間頻尿は加齢とともに罹患率が増加し、睡眠の障害のみならず、高齢者の転倒のリスク要因となることから、健康長寿を目指す本邦において重要な疾患症候です。本ガイドラインが夜間頻尿を訴える患者さんの診療に関わる一般医、専門医、看護師などの医療従事者に活用され、適切な夜間頻尿の診療の普及に貢献することを期待いたします。また、本ガイドラインの作成に多大なご尽力をいただきました吉田正貴委員長をはじめ委員の皆様にご心より感謝申し上げます。

2020年4月

一般社団法人 日本排尿機能学会  
理事長 後藤 百万

# はじめに

## 背景と目的

下部尿路症状(lower urinary tract symptoms: LUTS)は、蓄尿症状(storage symptoms)、排尿症状(voiding symptoms)、排尿後症状(post micturition symptoms)、性機能に関連した症状、骨盤臓器の脱出に関連した症状、生殖器痛および下部尿路痛、生殖器・下部尿路痛症候群および下部尿路機能障害を示唆する症状症候群の7種類で構成される<sup>1,2)</sup>。そのうちの蓄尿症状には昼間頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感、尿失禁が含まれるが、夜間頻尿は多くの高齢者を悩ませる代表的な下部尿路症状で、加齢とともに増加し、生活の質(QOL)の低下に強く関与している<sup>3)</sup>。

本「夜間頻尿診療ガイドライン第2版」は、夜間頻尿を有する患者を包括的に診療するために作成された。初版の夜間頻尿診療ガイドライン<sup>3)</sup>は2009年4月に刊行された。初版のガイドライン作成から10年以上が経過し、新しいエビデンスの構築や治療薬の開発が行われ、夜間頻尿診療が変化してきている。そのような中、本ガイドラインの改訂を行うことにより、実臨床に沿ったより適切な夜間頻尿の診療の指針の提示とその普及に貢献することを目指した。

## 対象患者・利用者・使用方法

本ガイドラインの対象患者は夜間頻尿を訴える成人である。未成年の症状は病態がかなり異なるので対象としなかったが、要介護高齢者と認知症患者の夜間頻尿の対処法についてはCQの項で加えた。利用者としては、泌尿器科医師を中心に、広く夜間頻尿を訴える患者の診療に携わる医師・看護師・保健師などの医療従事者を想定した。したがって、本文の記述は日本泌尿器科学会認定専門医(専門医)を含む医師のレベルとする一方、「一般医向け(排尿日誌を使用しない場合)」と「泌尿器科専門医向け(排尿日誌を使用する場合)」の2つの診療アルゴリズムを収載した。

前述のように、本ガイドラインは夜間頻尿の診療を網羅するように作成したが、必要に応じて、すでにある過活動膀胱、男性下部尿路症状・前立腺肥大症、間質性膀胱炎・膀胱痛症候群、女性下部尿路症状などの診療ガイドライン<sup>4-7)</sup>も併せて参照・利用することが望まれる。また、診療ガイドラインの推奨は強制されるべきものではなく、診療行為の選択肢を示すひとつの参考資料であって、患者と医療者は協働して最良の診療を選択する裁量が認められるべきである<sup>8)</sup>。したがって、このガイドラインは診療の方向性を示唆するだけのものであり、規則や法的基準を示すものではない。

## 作成方法

日本排尿機能学会の推薦による作成委員（別掲）が、論文の収集・精読を通して分担部分の原案を書き、メール連絡および委員会会議での委員の意見交換によって修正し、試案を作成した。その後、評価委員（別掲）および日本排尿機能学会理事の校閲を受けた。次いで、日本泌尿器科学会診療ガイドライン評価委員会ならびに同理事の校閲後、ホームページに一般公開して広くパブリックコメントを得て修正して完成とした。

## 論文検索

論文の収集は、PubMed または MEDLINE を用いて、2008 年以降から 2019 年 11 月までの論文を検索した（Epub 掲載も含む）。検索のキーワードの選定は各項目の担当委員が行った。日本語の論文は同じキーワードを用いて同じ期間について医学中央雑誌（医中誌 Web）で検索した。得られた論文の中から証拠のレベルの高い論文を選択し、必要に応じて検索論文に引用された論文やその他の関連論文（2009 年以前および 2019 年以降の論文を含む）も採用した。また、これに前刊の夜間頻尿診療ガイドライン<sup>3)</sup>に引用されている文献の一部など検索以外の方法で得られた論文を加えて記述した。

成書としては、わが国の既存のガイドラインに加え、米国泌尿器科学会（AUA）、欧州泌尿器科学会（EAU）、国際禁制学会（ICS）の夜間頻尿に関するガイドライン<sup>9-11)</sup> および International Consultation on Incontinence（ICI）の Incontinence（6th Edition 2017）<sup>12)</sup> も参照した。成書に引用・評価された論文は、その記述内容の妥当性を確認した上で、特に重要な論文だけを引用した。

## レベルの表示

治療に関する論文のレベルは下表のように定め、文献リストの末尾に記載した。ガイドラインは GL、Meta-analysis は Meta、Systematic review は Syst、Systematic ではない Review は総説と記載した。

論文のレベル	内容
I	大規模の RCT で結果が明らかなもの
II	小規模の RCT で結果が明らかなもの
III	無作為割付けによらない比較対照研究
IV	前向き対照のない観察研究
V	後ろ向きの症例研究か専門家の意見

RCT: 無作為化比較対照試験      大規模とは各群の症例数が 100 例以上を目安とした

根拠のレベルは、論文のレベルから下表のように定めた。

根拠のレベル	内容
1	2つ以上のレベルⅠの研究に裏付けられる
2	1つのレベルⅠの研究か複数のレベルⅡの研究に裏付けられる
3	レベルⅢの研究に裏付けられる
4	レベルⅣの研究に裏付けられる
5	レベルⅤの研究に裏付けられる

## 推奨のグレード

推奨のグレードは、「診療ガイドライン作成の手引き 2007」<sup>13)</sup>「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」<sup>14)</sup>を参考として、論文のレベルとそこから導かれる根拠のレベルに、結論の一貫性、効果の大きさ、適用性、副作用、費用などの治療の特性を加味した。また、夜間頻尿の治療に用いる薬剤の中には夜間頻尿に対して保険適用がない薬剤も多い。しかし、適用はなくとも、夜間頻尿を改善するかという点に注目した。過活動膀胱、前立腺肥大症治療薬の推奨グレードについては、夜間頻尿に対する有効性・安全性を踏まえ、既存の各種診療ガイドラインの記載内容を考慮し、また行動療法は夜間頻尿に対してまず行うべき治療法であることを勘案し、委員の議論と合意を反映させて定めた (Consensual recommendation)。

推奨のグレード	内容
A	行うよう強く勧められる
B	行うよう勧められる
C	行うよう勧めるだけの根拠が十分でない
C1	行ってもよい
C2	行うよう勧められない
D	行わないよう勧められる
保留	推奨のグレードを決められない

## 用語・訳語

2002年の国際禁制学会 (International Continence Society: ICS) による用語基準<sup>1)</sup>と、その和訳「下部尿路機能に関する用語基準：国際禁制学会標準化部会報告」<sup>2)</sup>に準拠した。

## 略語

本文中にしばしば使用される略語を p.x にまとめて示した。本文中に断りなく略語で表記されることがある。

## 利益相反

本ガイドラインは社会貢献を目的として作成されたものである。各委員個人と企業間との講演活動等を通じた利益相反は存在する。しかし、本ガイドラインの勧告内容は、科学的根拠に基づくものであり、特定の団体や製品・技術との利害関係により影響を受けたものではない。作成に要した費用は、日本排尿機能学会のガイドライン作成助成金により賄われた。なお、各委員と理事の利益相反は、日本排尿機能学会の規約に則り学会への開示が行われ、倫理委員会により重大な利益相反状態にないことが確認されている。

## 修正・改定

本ガイドラインは、日本排尿機能学会、日本泌尿器科学会のガイドライン作成指針に従い、5年を目途に改訂を予定する。

## 公開

本ガイドラインは、作成後すみやかに日本泌尿器科学会の限定公開サイトである JUAacademy に公開される。1年後からは、Minds ガイドラインライブラリー (<https://minds.jcqhc.or.jp/>) をはじめ、その他の学術団体の要請があれば公開される予定である。

本ガイドラインが夜間頻尿の診療に少しでも役立てば、作成委員一同の喜びとするところである。

2020年4月

夜間頻尿診療ガイドライン作成委員一同

## 参考文献

- 1) Abrams P, Cardozo L, Fall M et al; Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 167–178
- 2) 本間之夫, 西沢 理, 山口 脩. 下部尿路機能に関する用語基準: 国際禁制学会標準化部会報告. *日排尿機能会誌* 2003; 14: 278–289
- 3) 日本排尿機能学会 夜間頻尿診療ガイドライン作成委員会 編. 夜間頻尿診療ガイドライン. ブラックウェルパブリッシング, 2009
- 4) 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]. リッチヒルメディカル, 2015
- 5) 日本泌尿器科学会 編. 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2017
- 6) 日本間質性膀胱炎研究会/日本泌尿器科学会 編. 間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2019
- 7) 日本排尿機能学会/日本泌尿器科学会 編. 女性下部尿路症状診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2019
- 8) Minds からの提言. 診療ガイドライン作成における法的側面への配慮について. EBM 普及推進事業. 2016. <http://minds4.jcqh.or.jp/minds/guideline/pdf/Proposal1.pdf>
- 9) American Urological Association (AUA)/Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction (SUFU). Surgical Treatment of Female Stress Urinary Incontinence (SUI): AUA/SUFU Guideline (2017). [https://www.auanet.org/guidelines/stress-urinary-incontinence-\(sui\)-guideline](https://www.auanet.org/guidelines/stress-urinary-incontinence-(sui)-guideline)
- 10) EAU Guidelines on Urinary Incontinence in Adults. Burkhard FC (Chair), Bosch JLHR, Cruz F et al eds. European Association of Urology (EAU), 2020  
<https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urinary-Incontinence-2020.pdf>
- 11) Hashim H, Blanker MH, Drake MJ et al. International Continence Society (ICS) report on the terminology for nocturia and nocturnal lower urinary tract function. *Neurourol Urodyn* 2019; 38: 499–508
- 12) Abrams P, Cardozo L, Wagg A, Wein A eds. Incontinence, 6th Edition 2017: 6th International Consultation on Incontinence; 2016 Sep; Tokyo. Bristol, UK: ICUD-ICS. International Continence Society, 2017
- 13) Minds 診療ガイドライン選定部会 監. 診療ガイドライン作成の手引き 2007. 医学書院, 2007
- 14) 福井次矢, 山口直人 監. 森實俊雄, 吉田雅博, 小島原典子 編. Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014. 医学書院, 2014

## 略語一覧 (本文中で断りなく略語を使用することがある)

略語	英語	日本語
AIS	Athens Insomnia Scale	アテネ不眠尺度
AUA	American Urological Association	米国泌尿器科学会
BMI	body mass index	体格指数
BNP (NT-proBNP)	brain (B-type) natriuretic peptide 〔N-terminal fragment of pro-brain (B-type) natriuretic peptide〕	脳性 (B 型) ナトリウム利尿ペプチド 〔脳性 (B 型) ナトリウム利尿ペプチド 前駆体 N 端フラグメント〕
BPH	benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症
BPS	bladder pain syndrome	膀胱痛症候群
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
CLSS	Core Lower Urinary Tract Symptom Score	主要下部尿路症状スコア
CPAP	continuous positive airway pressure	持続陽圧呼吸療法
EAU	European Association of Urology	欧州泌尿器科学会
ED	erectile dysfunction	勃起障害
FVC	frequency volume chart	頻度・尿量記録
HUS	hours of undisturbed sleep	就寝後夜間第一尿 (覚醒) までの時間
HR	hazard ratio	ハザード比
IC	interstitial cystitis	間質性膀胱炎
ICS	International Continence Society	国際禁制学会
IIEF	International Index of Erectile Function	国際勃起機能スコア
IPSS	International Prostate Symptom Score	国際前立腺症状スコア
KHQ	King's Health Questionnaire	キング健康質問票
LUTS	lower urinary tract symptoms	下部尿路症状
NBCi	nocturnal bladder capacity index	夜間膀胱容量指数
Ni	nocturia index	夜間頻尿指数
NO/NOS	nitric oxide/nitric oxide synthase	一酸化窒素/一酸化窒素合成酵素
N-QOL	Nocturia-Quality of Life	夜間頻尿 QOL 質問票
NPi	nocturnal polyuria index	夜間多尿指数
OAB	overactive bladder	過活動膀胱
OABSS	Overactive Bladder Symptom Score	過活動膀胱症状スコア
OAB-q	Overactive Bladder-questionnaire	過活動膀胱質問票
OR	odds ratio	オッズ比
PDE5	phosphodiesterase-type 5	ホスホジエステラーゼ 5
PFS	pressure-flow study	内圧尿流検査
PRO	patient reported outcome assessments	患者報告アウトカム
PSA	prostate specific antigen	前立腺特異抗原
SAS	sleep apnea syndrome	睡眠時無呼吸症候群
SDB	sleep disordered breathing	睡眠呼吸障害
QOL	quality of life	生活の質
RCT	randomized controlled trial	無作為化比較対照試験
TURP	transurethral resection of the prostate	経尿道的前立腺切除術
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index	ピッツバーグ睡眠質問票
95% CI	95 percent confidence interval	95% 信頼区間

## 夜間頻尿診療ガイドライン [第2版]

### 作成委員 (五十音順)

委員長	吉田 正貴	国立長寿医療研究センター 副院長/泌尿器外科 部長
副委員長	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
委員	朝倉 博孝	埼玉医科大学泌尿器科学 教授
	内村 直尚	久留米大学医学部神経精神医学講座 教授
	大石 充	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科心臓血管・高血圧内科学 教授
	柿崎 秀宏	旭川医科大学腎泌尿器外科学講座 教授
	河内 明宏	滋賀医科大学泌尿器科学講座 教授
	小島 祥敬	福島県立医科大学医学部泌尿器科学講座 教授
	後藤 百万	地域医療機能推進機構 JCHO 中京病院 院長/名古屋大学 名誉教授
	関戸 哲利	東邦大学医療センター大橋病院 泌尿器科 教授
	野宮 正範	国立長寿医療研究センター泌尿器外科 医長
	舛森 直哉	札幌医科大学医学部泌尿器科学講座 教授
	三井 貴彦	山梨大学大学院総合研究部泌尿器科学講座 教授
	山西 友典	獨協医科大学泌尿器科学 教授/排泄機能センター長
	横山 修	福井大学医学部器官制御医学講座泌尿器科学 教授

### 協力者 (五十音順)

	畑中 善成	日本大学医学部内科学系腎臓高血圧内分泌内科分野 助手
	松本 悠貴	日本大学医学部社会医学系公衆衛生学分野 助教
	三浦 健一郎	東京女子医科大学腎臓小児科 准教授
	横山 剛志	国立長寿医療研究センター 副看護師長 (排尿機能検査士)

### 評価委員

委員長	本間 之夫	日本赤十字社医療センター 院長
委員	西澤 理	医療法人藤森医療財団 藤森病院泌尿器科/ 北アルプス医療センターあづみ病院 名誉院長
	武田 正之	山梨大学医学部附属病院 院長
	石塚 修	信州大学医学部泌尿器科学教室 教授
	藤本 清秀	奈良県立医科大学泌尿器科学教室 教授
	武井 実根雄	医療法人原三信病院 理事/泌尿器科 部長

# 目次

発刊に寄せて	iii
序	iv
はじめに	v
略語一覧	x
作成委員, 協力者, 評価委員	xi
<b>1 診療アルゴリズム</b>	<b>2</b>
● 一般医向けアルゴリズム (排尿日誌を使用しない場合)	2
● 泌尿器科専門医向けアルゴリズム (排尿日誌を使用する場合)	5
● アルゴリズム 1 (多尿症例の診療アルゴリズム)	7
● アルゴリズム 2 (夜間多尿症例の診療アルゴリズム)	8
● アルゴリズム 3 (多尿も夜間多尿もない症例の診療アルゴリズム)	9
<b>2 Clinical Questions</b>	<b>10</b>
CQ1 ■ 夜間頻尿患者に対して排尿日誌は推奨されるか?	10
CQ2 ■ 夜間頻尿患者に対して QOL 評価は推奨されるか?	11
CQ3 ■ 夜間頻尿患者では生命予後に関するリスクはあるか?	13
CQ4 ■ 夜間頻尿と関連のある生活習慣病にはどのようなものがあるか?	15
CQ5 ■ 夜間頻尿患者に対して残尿測定は推奨されるか?	18
CQ6 ■ 夜間頻尿患者に対して尿流動態検査 (尿流測定も含む) は推奨されるか?	19
CQ7 ■ 夜間多尿を伴う夜間頻尿患者に対して飲水指導 (水分制限) は推奨されるか?	20
CQ8 ■ 夜間多尿を伴う夜間頻尿患者に対して塩分制限は推奨されるか?	22
CQ9 ■ 夜間頻尿患者 (多尿, 夜間多尿以外) に対して生活指導は推奨されるか?	23
CQ10 ■ 夜間頻尿患者 (多尿, 夜間多尿以外) に対して行動療法 (生活指導以外) は推奨されるか?	25
CQ11 ■ 過活動膀胱に伴う夜間頻尿患者に対して抗コリン薬の投与は推奨されるか?	26
CQ12 ■ 過活動膀胱に伴う夜間頻尿患者に対して $\beta_3$ 作動薬の投与は推奨されるか?	32
CQ13 ■ 夜間頻尿患者に対してサプリメントや漢方薬などの代替療法は推奨されるか?	34
CQ14 ■ 前立腺肥大症に伴う夜間頻尿患者に対して $\alpha_1$ 遮断薬の投与は推奨されるか?	37
CQ15 ■ 前立腺肥大症に伴う夜間頻尿患者に対して PDE5 阻害薬の投与は推奨されるか?	40

CQ16 ■ 夜間多尿を伴う夜間頻尿患者に対して V <sub>2</sub> 受容体作動薬の投与は推奨されるか？	42
CQ17 ■ 夜間多尿を伴う夜間頻尿患者に対して利尿薬の投与は推奨されるか？	45
CQ18 ■ 夜間多尿を伴う夜間頻尿患者に対して COX 阻害薬の投与は推奨されるか？	47
CQ19 ■ 夜間頻尿患者に対して行動療法と薬物療法の併用療法は（いずれかの単独療法と比べて）推奨されるか？	48
CQ20 ■ 夜間頻尿患者はどのような場合に泌尿器科専門医などへの紹介を考慮すべきか？	50
CQ21 ■ 認知症患者の夜間頻尿に対してはどのような対処法があるか？	52
CQ22 ■ 要介護状態の患者の夜間頻尿の対処法にはどのようなものがあるか？	57
CQ23 ■ 夜間頻尿患者ではどのような循環器疾患に注意が必要か？	59
CQ24 ■ 降圧薬は夜間頻尿のリスク因子となるか？	63
CQ25 ■ 睡眠障害を有する夜間頻尿患者に対して睡眠薬の投与は推奨されるか？	65
CQ26 ■ 夜間頻尿患者に対して睡眠障害の検査は推奨されるか？	67
CQ27 ■ 夜間頻尿を訴える患者はどのような場合に循環器専門医への紹介を考慮すべきか？	69
CQ28 ■ 夜間頻尿を訴える患者はどのような場合に睡眠障害専門医への紹介を考慮すべきか？	70
CQ29 ■ 夜間頻尿の保険診療上の留意点は何か？	71
<b>3</b> 夜間頻尿の定義と関連する用語	75
1 夜間頻尿とは	75
2 下部尿路症状 (lower urinary tract symptoms: LUTS)	76
1) 蓄尿症状	76
2) 排尿症状	77
3) 排尿後症状	78
4) その他の症状	79
5) 症状症候群	79
a. 膀胱痛症候群 (painful bladder syndrome)	79
b. 過活動膀胱 (overactive bladder: OAB)	80
c. 膀胱出口部閉塞 (bladder outlet obstruction: BOO) を示唆する症状症候群	80
3 下部尿路症状と類似・関連した用語	80
1) 従来から使用されている広義の排尿症状	80
2) 刺激症状 (irritative symptoms), 閉塞症状 (obstructive symptoms)	80
3) 前立腺症 (prostatism)	80
4) 下部尿路機能障害 (lower urinary tract dysfunction: LUTD)	81
5) 低活動膀胱 (underactive bladder)	81
6) 尿閉 (urinary retention)	81
7) 溢流性尿失禁 (overflow incontinence)	81
8) 過知覚膀胱 (hypersensitive bladder)	81

<b>4</b>	<b>病因と発症機序</b>	83
1	多尿, 夜間多尿	83
1)	夜間多尿	83
2)	多尿の原因	84
a.	水利尿	84
(1)	水分過剰摂取	84
(2)	水再吸収障害	84
b.	浸透圧利尿	84
3)	夜間多尿の原因	86
a.	水分過剰摂取	86
b.	抗利尿ホルモン日内変動	86
c.	心血管性	86
d.	薬剤性多尿	86
2	膀胱蓄尿障害	87
1)	過活動膀胱	87
2)	前立腺肥大症	87
3)	間質性膀胱炎・膀胱痛症候群	88
4)	骨盤臓器脱	88
3	睡眠障害	89
4	夜間頻尿と循環器疾患	91
<b>5</b>	<b>疫学</b>	94
<b>6</b>	<b>夜間頻尿と QOL</b>	104
1	QOL の定義	104
2	QOL の評価方法	105
3	夜間頻尿の QOL に対する影響	105
4	夜間頻尿と睡眠障害	106
5	夜間頻尿治療による QOL の改善	106
6	夜間頻尿の QOL 評価質問票	106
<b>7</b>	<b>診断</b>	109
1	基本評価 (一般医・泌尿器科専門医)	110
1)	症状と病歴の聴取	110
a.	症状	110
b.	病歴	110
2)	診察	110
3)	検査	110
4)	排尿記録	110
5)	質問票による症状・QOL 評価	112

2 主な原因に関する診断	112
1) 多尿	112
2) 夜間多尿	115
3) 膀胱蓄尿障害	116
a. 尿検査	117
b. 血清前立腺特異抗原 (prostate specific antigen: PSA) 測定	117
c. 残尿測定	118
3 睡眠障害	119
1) 生活習慣や睡眠環境による不眠 (生理学的不眠)	120
2) 心理学的要因	120
3) 身体疾患による不眠	120
4) 精神疾患による不眠	121
5) 薬剤による不眠	121
6) レストレスレッグス症候群 (むずむず脚症候群)	122
7) 周期性四肢運動障害	122
8) 睡眠時無呼吸症候群	122
• 付図 1 排尿記録の 3 様式	123
• 付図 2 N-QOL 質問票日本語版	124
• 付表 1 主要下部尿路症状スコア (Core Lower Urinary Tract Symptom Score: CLSS)	127
• 付表 2 過活動膀胱症状スコア (Overactive Bladder Symptom Score: OABSS)	128
• 付表 3 国際前立腺症状スコア (IPSS) と QOL スコア質問票	129
<b>8 治療</b>	130
1 多尿, 夜間多尿	130
1) 行動療法 (生活指導も含む)	130
a. 飲水に関する指導	130
b. 塩分制限	131
c. 食事 (Diet)	131
d. 運動療法	131
e. 禁煙	132
f. 統合的生活指導	132
g. 神経変調療法など	132
h. その他	133
2) 夜間多尿に対する薬物療法	134
a. デスマプレシン	134
(1) 治療効果	135
(2) 使用方法	137
(3) 副作用	138
(4) 禁忌	138

b. 利尿薬	139
抗利尿薬と利尿薬との併用療法	140
c. 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs; COX 阻害薬)	141
d. 三環系抗うつ薬	142
e. $\alpha_1$ アドレナリン受容体遮断薬	143
f. 抗コリン薬	144
3) 高血圧に対する治療	145
2 膀胱蓄尿障害	148
1) 過活動膀胱に伴う夜間頻尿	148
a. 抗コリン薬	148
(1) オキシブチニン (oxybutynin)	148
(2) オキシブチニン経皮吸収型製剤 (oxybutynin patch)	150
(3) プロピベリン (propiverine)	150
(4) トルテロジン (tolterodine)	151
(5) ソリフェナシン (solifenacin)	152
(6) イミダフェナシン (imidafenacin)	153
(7) フェソテロジン (fesoterodine)	155
b. $\beta_3$ アドレナリン受容体作動薬 ( $\beta_3$ 作動薬)	156
(1) ミラベグロン (mirabegron)	156
(2) ビベグロン (vibegron)	157
c. その他の薬剤	158
(1) フラボキサート (flavoxate)	158
(2) ボツリヌス毒素 (botulinum toxin)	158
2) 前立腺肥大症に伴う夜間頻尿	159
a. 薬物療法	159
(1) $\alpha_1$ アドレナリン受容体遮断薬 ( $\alpha_1$ 遮断薬)	
[ $\alpha_1$ -adrenoceptor antagonists ( $\alpha_1$ -blockers)]	160
(a) タムスロシン (tamsulosin)	160
(b) ナフトピジル (naftopidil)	161
(c) シロドシン (silodosin)	162
(d) テラゾシン (terazosin)	163
(2) ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬	
(phosphodiesterase-type 5 inhibitors, PDE5 阻害薬)	163
(a) タダラフィル (tadalafil)	164
(b) シルデナフィル (sildenafil)	164
(3) $5\alpha$ 還元酵素阻害薬 ( $5\alpha$ -reductase inhibitors)	165
(a) デュタステリド (dutasteride)	165
(b) フィナステリド (finasteride)	166
(4) 薬剤などの併用療法	166
(5) 抗アンドロゲン薬 (anti-androgen drugs)	167
(a) クロルマジノン (chlormadinone)	167
(b) アリルエストレノール (allylestrenol)	168

(6) アミノ酸製剤, 植物製剤	168
(a) セルニルトン® (cernitine pollen extract, Cernilton®)	168
(b) エビプロスタット® (Eviprostat®)	169
(7) 漢方薬	169
(8) サプリメントなど	170
b. 外科的療法	173
<b>3 不眠に対する治療</b>	<b>174</b>
1) 不眠に対する非薬物療法	174
2) 不眠に対する薬物療法	175
a. ベンゾジアゼピン系睡眠薬	175
b. 非ベンゾジアゼピン系睡眠薬	176
c. メラトニン受容体作動薬	176
d. オレキシン受容体拮抗薬	176
3) 睡眠薬の使用上の注意点	176
a. 高齢者への投与	176
b. 薬物相互作用	177
c. 患者への服薬指導	177
<b>索引</b>	<b>179</b>



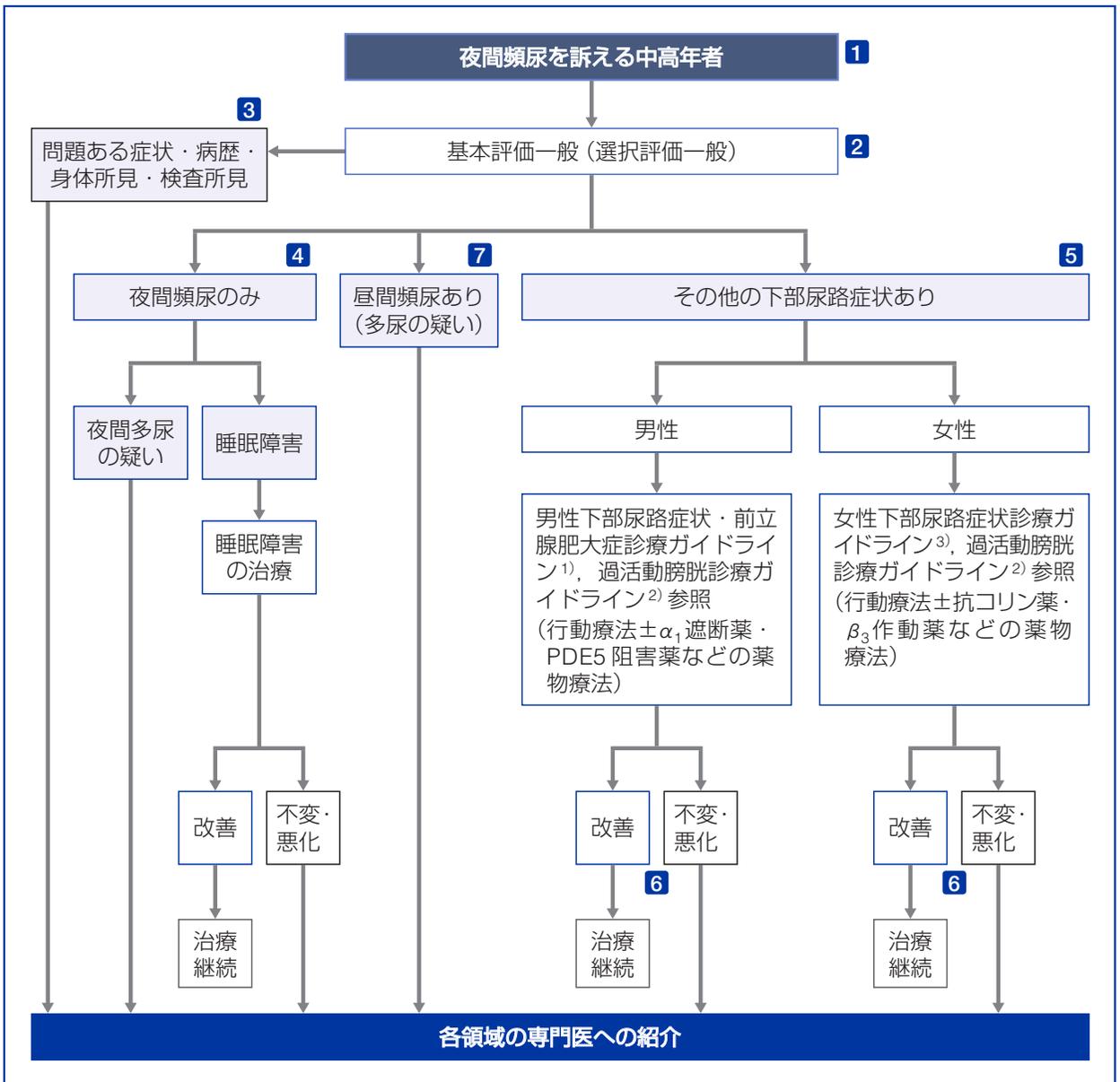
# 夜間頻尿 診療ガイドライン [第2版]

- 1 診療アルゴリズム
- 2 Clinical Questions
- 3 夜間頻尿の定義と関連する用語
- 4 病因と発症機序
- 5 疫学
- 6 夜間頻尿とQOL
- 7 診断
- 8 治療

# 1

# 診療アルゴリズム

## ●一般医向けアルゴリズム (排尿日誌を使用しない場合)



## ● 一般医を対象とした夜間頻尿診療アルゴリズム

- 1** このアルゴリズムは夜間頻尿のために QOL が損なわれ、治療を希望している成人男性および女性を対象とした一般医家向けのアルゴリズムである。主に 50 歳以上の患者を想定しており、未成年者は対象外である。

夜間頻尿の原因は複雑であり、多尿、夜間多尿、膀胱蓄尿障害、睡眠障害が主な要因である。

夜間頻尿の原因となる疾患・病態は多数ある(下記\*)。また、下部尿路症状や夜間多尿を引き起こす可能性のある薬剤の服用歴も聴取する必要がある〔7 章 診断 p.109 参照〕。

\*多尿(水利尿：水分過剰摂取，中枢性・腎性尿崩症，薬剤性など，浸透圧利尿：電解質利尿，糖尿病などの非電解質利尿)，夜間多尿(水分過剰摂取，抗利尿ホルモン日内変動異常，心血管性・薬剤性多尿など)，膀胱蓄尿障害(過活動膀胱，間質性膀胱炎・膀胱痛症候群，前立腺肥大症，骨盤臓器脱など)，睡眠障害(中途覚醒，早朝覚醒，再入眠困難，睡眠呼吸障害など)，循環器疾患(高血圧，心不全，虚血性心疾患など)

- 2** 一般医が行う基本評価には、必ず行うべき評価(基本評価一般)として、症状と病歴の聴取，身体所見，尿検査がある。症例を選択して行う評価(選択評価一般)としては、質問票による症状・QOL 評価，排尿日誌，残尿測定，尿培養，尿細胞診，血清クレアチニン測定，腹部超音波検査，男性では血清前立腺特異抗原(PSA)測定などがある。なお，一般医においても排尿日誌を利用した場合には，次に挙げる泌尿器科専門医向けアルゴリズムを使用してもよい。
- 3** 問題がある症状・病歴・身体所見・検査所見(下記†)がある場合には専門的診療を考慮し，各分野に応じた適切な医師に紹介する。紹介にあたっては，下部尿路機能障害が疑われる場合には泌尿器科専門医，睡眠障害が疑われる場合には睡眠障害診療に精通した精神科医や内科医，糖代謝・電解質異常，腎機能障害，高血圧や心不全が疑われる場合には，それぞれ内分泌・代謝内科医，腎臓内科医，循環器科医などへ紹介する。

† 症状：重症の夜間頻尿，重症の尿失禁(腹圧性，切迫性)，肉眼的血尿。夜間頻尿に加え，尿が膀胱にたまったときに強くなる膀胱痛・会陰痛や，男性で排尿時や射精時に痛みや不快感，尿道や会陰部の痛みや違和感，膀胱部から精巣にかけての不快感がある場合にはそれぞれ，間質性膀胱炎・膀胱痛症候群，慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群の精査と治療が必要と考えられ，泌尿器科専門医へ紹介する。

病歴：尿閉，再発性尿路感染症，前立腺・膀胱を含む骨盤部の手術・放射線治療，神経疾患，重症の睡眠障害など

身体所見：下腹部膨隆(尿閉を示唆)，前立腺の異常(硬結，圧痛，著明な腫大)，女性生殖器の異常，陰外に突出する骨盤臓器脱など

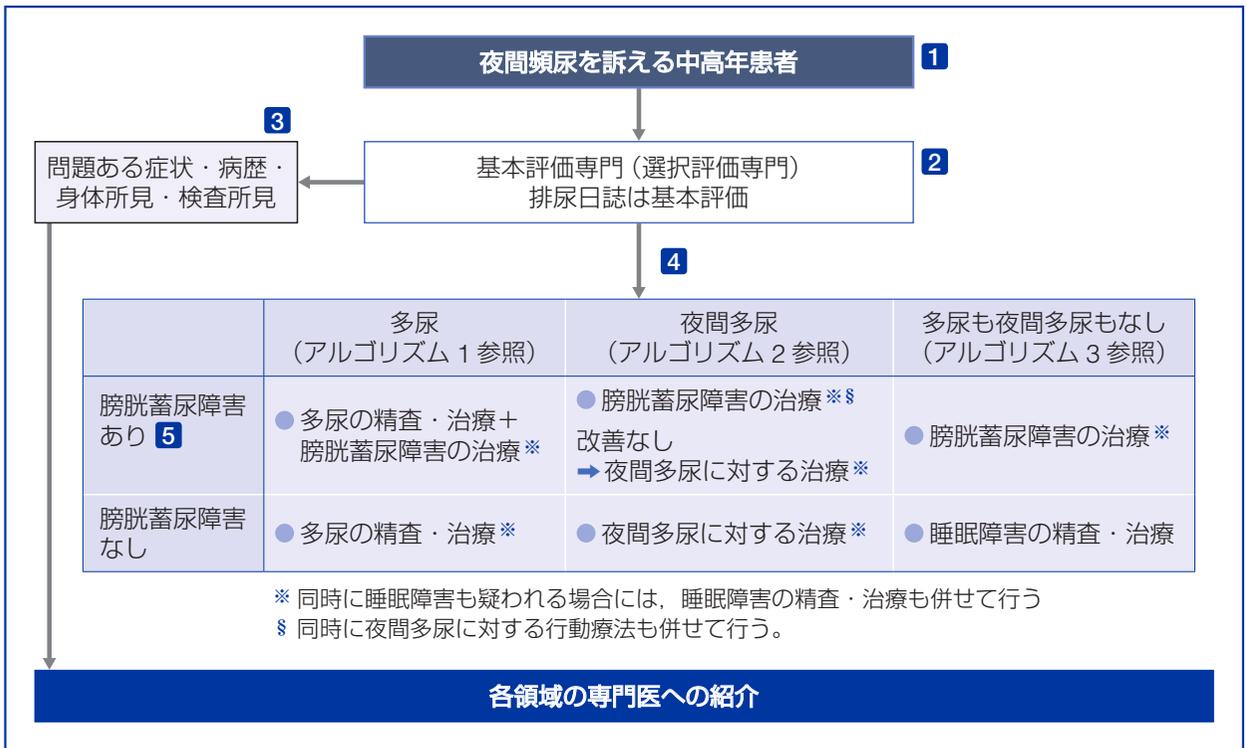
検査所見：血尿，有熱性の膿尿，PSA 高値(4 ng/mL 以上を目安)，尿細胞診陽性，多い残尿量(100 mL 以上を目安)，膀胱結石，尿路系の画像検査異常，重症の糖代謝・電解質異常・腎機能障害・高血圧・心不全など

- 4 症状が夜間頻尿のみの場合で、夜間尿量あるいは夜間の1回排尿量が比較的多いなどの訴えがある場合には、夜間多尿の疑いがある。夜間多尿の診断には排尿日誌の記載が必要なため、泌尿器科医へ紹介する。ただし、排尿日誌を記録・評価できる場合には泌尿器科専門医向けアルゴリズムを使用してもよい。
- 夜間多尿ではないと思われる場合には、睡眠の状態を確認し、睡眠障害の可能性がある際には、睡眠障害の治療を行う〔8章 治療 3 不眠に対する治療 p.174, CQ25 p.65 参照〕。睡眠障害が不変・悪化の際には睡眠障害診療に精通した精神科医や内科医へ紹介する。
- 5 夜間頻尿に加えてその他の下部尿路症状（排尿症状、蓄尿症状、排尿後症状）がみられる場合には、男性では前立腺肥大症か過活動膀胱、女性では過活動膀胱による夜間頻尿の可能性が高い。男性では男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン<sup>1)</sup>や過活動膀胱診療ガイドライン<sup>2)</sup>、女性では女性下部尿路症状診療ガイドライン<sup>3)</sup>や過活動膀胱診療ガイドライン<sup>2)</sup>を参考にして、男性では行動療法や薬物療法（ $\alpha_1$ 遮断薬・PDE5 阻害薬）、女性では行動療法や薬物療法（ $\beta_3$ 作動薬・抗コリン薬）を初期治療として行ってよい〔8章 治療 2 膀胱蓄尿障害 p.148, CQ11 p.26, CQ12 p.32, CQ14 p.37, CQ15 p.40 参照〕。
- 6 治療により症状が改善しても、漫然と治療を継続することなく、定期的に評価を行い、薬剤の中止や減量を含めて治療の変更・修正を考慮する。症状が不変・悪化の際には泌尿器科専門医へ紹介する。
- 7 夜間頻尿に加えて昼間頻尿のみが合併している場合には、多尿の疑いがある。多尿の原因・病態は多彩であり〔4章 病因と発症機序 p.83, 7章 診断 p.109 参照〕、適切な診断のためには泌尿器科専門医、内分泌・代謝内科医などへの紹介が必要となることがある。

#### 参考となるガイドライン

- 1) 日本泌尿器科学会 編. 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2017
- 2) 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〕. リッチヒルメディカル, 2015
- 3) 日本排尿機能学会/日本泌尿器科学会 編. 女性下部尿路症状診療ガイドライン〔第2版〕. リッチヒルメディカル, 2019

## ● 泌尿器科専門医向けアルゴリズム（排尿日誌を使用する場合）



### ● 泌尿器科専門医を対象とした夜間頻尿診療アルゴリズム

**1** このアルゴリズムは夜間頻尿のために QOL が損なわれ、治療を希望している成人男性および女性を対象とした泌尿器科専門医向けのアルゴリズムである。主に 50 歳以上の患者を想定しており、未成年者は対象外である。一般医からの紹介患者、もしくは泌尿器科専門医に直接受診する患者が含まれる。

夜間頻尿の原因となる疾患・病態は多数ある（下記\*）ので、これらを常に念頭に評価を行う。また、夜間頻尿の原因の中には、適切な治療のために一度は各領域の専門医の診察が推奨される場合もあることに注意する。

\* 多尿（水利尿：水分過剰摂取・水再吸収障害、浸透圧利尿）、夜間多尿（水分過剰摂取、抗利尿ホルモン日内変動異常、心血管性・薬剤性多尿など）、下部尿路機能障害（過活動膀胱、前立腺肥大症、間質性膀胱炎・膀胱痛症候群、慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群、骨盤臓器脱、神経因性膀胱など）、睡眠障害（中途覚醒、早朝覚醒、再入眠困難、睡眠呼吸障害など）、循環器疾患（高血圧、心不全、虚血性心疾患など）

**2** 泌尿器科専門医が行う基本評価には、必ず行うべき評価（基本評価専門）として、症状と病歴の聴取、身体所見、尿検査、質問票による症状・QOL 評価、排尿日誌、残尿測定、前立腺超音波検査、男性での血清前立腺特異抗原（PSA）測定がある。症例

を選択して行う評価（選択評価専門）としては、尿培養、尿細胞診、血清クレアチニン測定、尿流測定、尿流動態検査、内視鏡検査、画像検査、上部尿路検査などがある。

- 3** 問題がある症状・病歴・身体所見・検査所見（下記†）がある場合には、他の疾患・病態を常に念頭に評価を行い、各科における専門的診療を考慮する。難治性の下部尿路機能障害が認められる場合には日本排尿機能学会排尿機能専門医、睡眠障害が疑われる場合には睡眠障害診療に精通した精神科医や内科医、糖代謝・電解質異常、腎機能障害、高血圧や心不全が疑われる場合には、それぞれ内分泌・代謝内科医、腎臓内科医、循環器科医へ紹介する。

† 症状：重症の夜間頻尿を含む下部尿路症状、肉眼的血尿。間質性膀胱炎・膀胱痛症候群や慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群を疑う症状がある場合には、その精査と治療を行う。

病歴：尿閉、再発性尿路感染症、前立腺・膀胱を含む骨盤部の手術・放射線治療、神経疾患、重症の睡眠障害など

身体所見：下腹部膨隆（尿閉を示唆）、前立腺の異常（硬結、圧痛、著明な腫大）、女性生殖器の異常、膣外に突出する骨盤臓器脱など

検査所見：血尿、有熱性の膿尿、PSA 高値、尿細胞診陽性、多い残尿量（100 mL 以上を目安）、膀胱結石、尿路系の画像検査異常、重症の糖代謝・電解質異常・腎機能障害・高血圧・心不全など

- 4** 排尿日誌や質問票により膀胱蓄尿障害の有無を評価するとともに、排尿日誌より多尿、夜間多尿の有無を評価する。膀胱蓄尿障害の判断には、排尿日誌にて頻尿、尿意切迫感、尿失禁などがみられ、1回排尿量が少ないなどが参考となる。多尿の基準は24時間尿量が40 mL/kg 体重を超えた場合である。また、夜間尿量が24時間尿量の20%（若年成人）あるいは33%（65歳を超える成人）を超えた場合、夜間多尿と診断される。

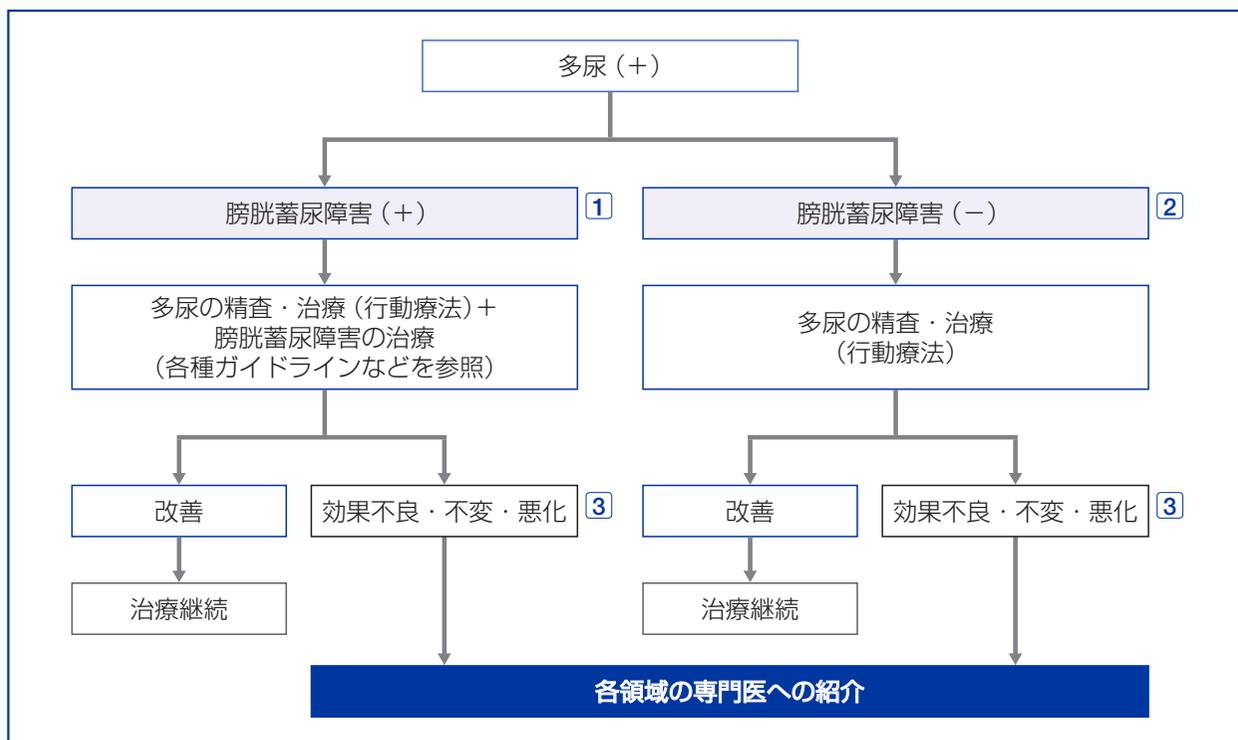
多尿症例はアルゴリズム 1、夜間多尿症例はアルゴリズム 2、多尿も夜間多尿も認めない症例はアルゴリズム 3 に従って診療を行う。なお、夜間頻尿と同時に睡眠障害も疑われる場合には、睡眠障害の精査・治療を併せて行う〔8章治療 3 不眠に対する治療 p.174, CQ25 p.65, CQ26 p.67 参照〕。

- 5** ここでの膀胱蓄尿障害の主な原因は、前立腺肥大症と過活動膀胱である。

#### 参考となるガイドライン

- 1) 日本泌尿器科学会 編. 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2017
- 2) 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]. リッチヒルメディカル, 2015
- 3) 日本排尿機能学会/日本泌尿器科学会 編. 女性下部尿路症状診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2019
- 4) 日本間質性膀胱炎研究会/日本泌尿器科学会 編. 間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2019

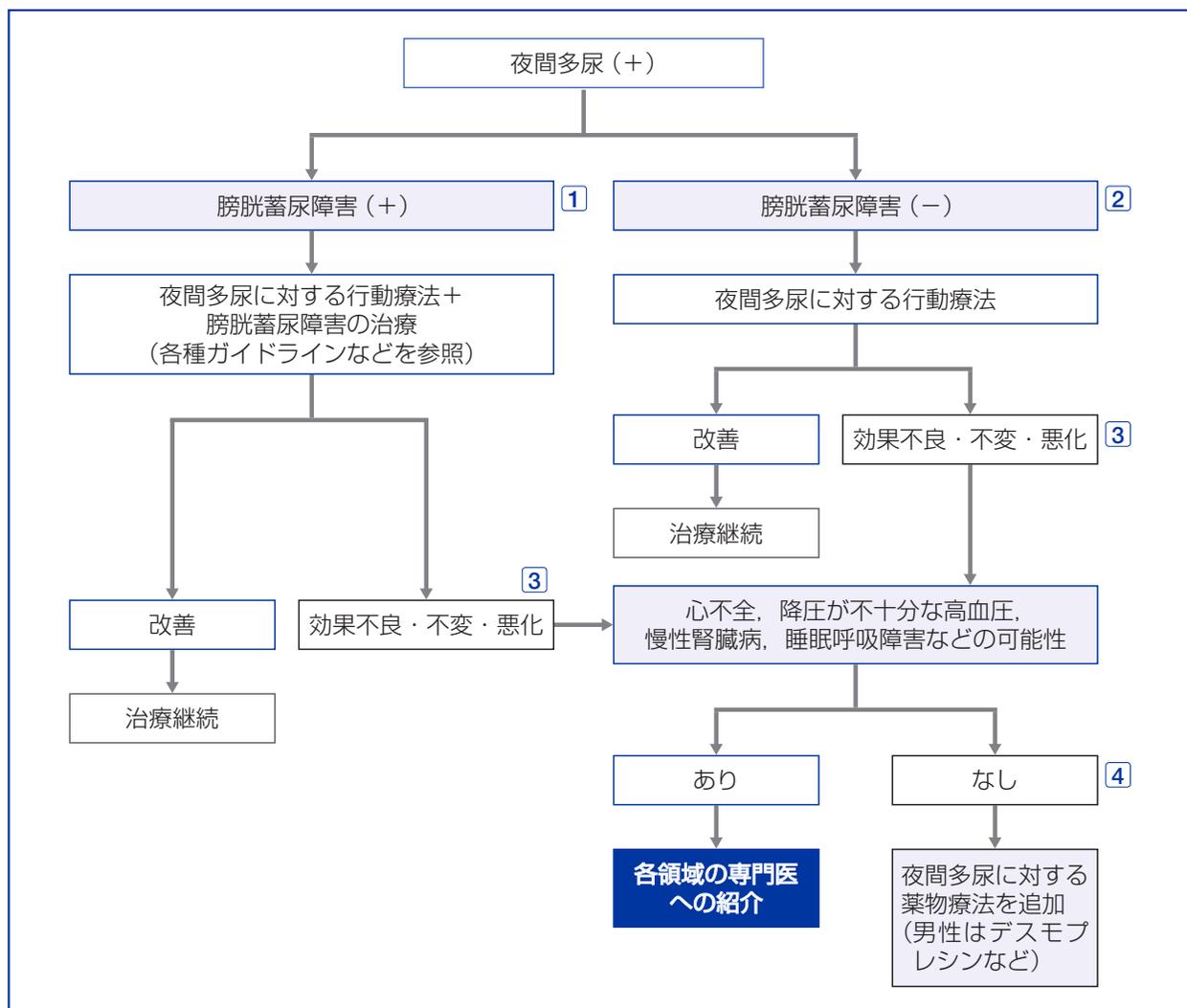
## ● アルゴリズム 1 (多尿症例の診療アルゴリズム)



### ● アルゴリズム 1 (多尿症例の診療アルゴリズム)

- ① 膀胱蓄尿障害の判断には、排尿日誌にて頻尿、尿意切迫感、尿失禁などがみられ、1回排尿量が少ないなどが参考となる。ここでの膀胱蓄尿障害に対する対応は、主に前立腺肥大症と過活動膀胱に分けられる。前立腺肥大症に対しては男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン<sup>1)</sup>、過活動膀胱診療ガイドライン<sup>2)</sup>、過活動膀胱に対しては女性下部尿路症状診療ガイドライン<sup>3)</sup>、過活動膀胱診療ガイドライン<sup>2)</sup>に従う。併せて多尿であるので、多尿の精査〔7章 診断 p.109 参照〕を行い、病態に応じた治療を行う。多尿に対する行動療法は膀胱蓄尿障害の有無にかかわらず行う〔8章 治療 1 多尿, 夜間多尿 1) 行動療法 (生活指導も含む) p.130 参照〕。
- ② 膀胱蓄尿障害がみられない場合には、多尿の精査〔7章 診断 p.109 参照〕を行い、病態に応じた治療を行う。多尿に対する行動療法は膀胱蓄尿障害の有無にかかわらず行う〔8章 治療 1 多尿, 夜間多尿 1) 行動療法 (生活指導も含む) p.130 参照〕。
- ③ 治療効果が不良、症状が不変・悪化の場合あるいは原因が不明または十分な対応ができない場合には、各領域の専門医に紹介する。

## ● アルゴリズム 2 (夜間多尿症例の診療アルゴリズム)

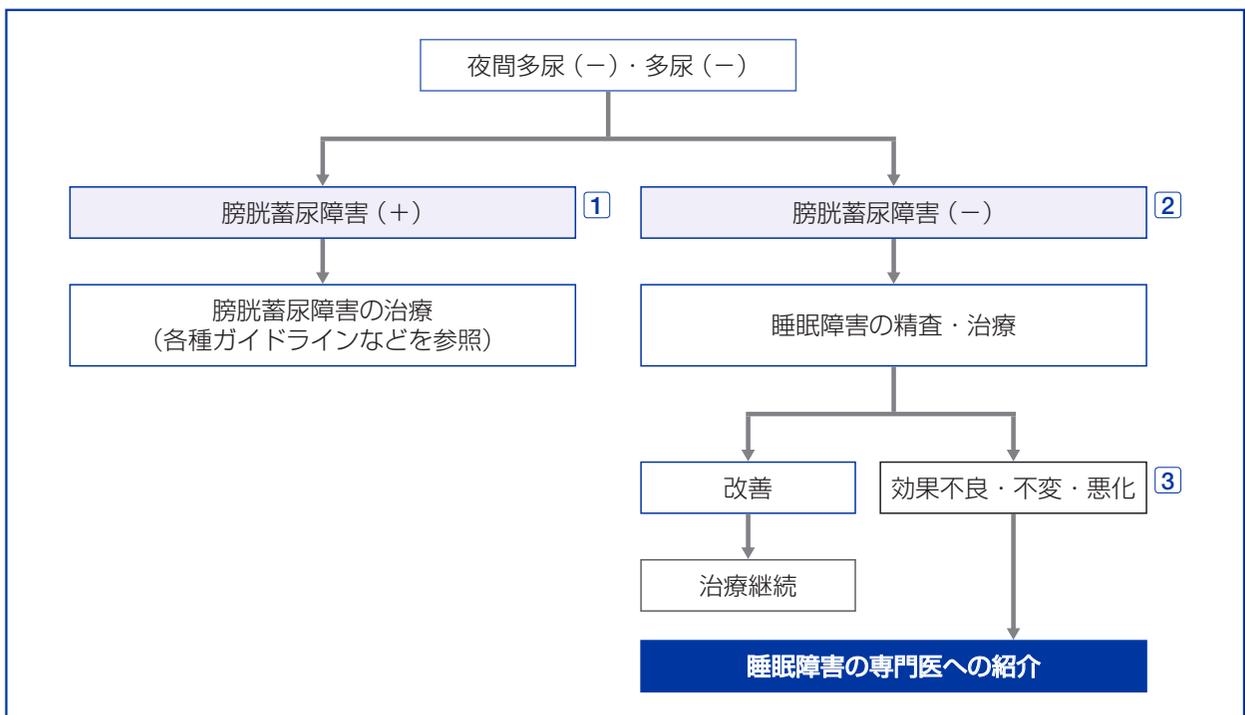


### ● アルゴリズム 2 (夜間多尿症例の診療アルゴリズム)

- ① 膀胱蓄尿障害に対する対応は、アルゴリズム 1 と同様である。併せて夜間多尿があるので、夜間多尿に対する行動療法も行う〔8章 治療 1 多尿, 夜間多尿 1) 行動療法 (生活指導も含む) p.130 参照〕。
- ② 膀胱蓄尿障害がみられない場合には、夜間多尿に対する行動療法を行う〔8章 治療 1 多尿, 夜間多尿 1) 行動療法 (生活指導も含む) p.130 参照〕。
- ③ 夜間多尿に対する行動療法や膀胱蓄尿障害に対する治療効果が不良、症状が不変・悪化の場合には、心不全、降圧が不十分な高血圧、慢性腎臓病、睡眠呼吸障害などの可能性を考慮する。可能性があると判断された場合には各領域の専門医へ紹介する。

- ④ 心不全、降圧が不十分な高血圧、慢性腎臓病、睡眠呼吸障害などの可能性がないと判断された場合には夜間多尿に対する薬物療法〔8章 治療 p.130 参照〕を考慮する。男性ではデスモプレシンの投与が可能である。しかし、デスモプレシンは低Na血症などの重篤な合併症が発生する可能性もあるため、投与前には禁忌事項の確認を行い、投与中は水分制限を徹底させるとともに、低Na血症発現に注意が必要であり、定期的な受診が推奨される〔8章 治療 1 多尿, 夜間多尿 2) 夜間多尿に対する薬物療法 p.134, CQ16 p.42 参照〕。

### ● アルゴリズム 3 (多尿も夜間多尿もない症例の診療アルゴリズム)



### ● アルゴリズム 3 (多尿も夜間多尿もない症例の診療アルゴリズム)

- ① 膀胱蓄尿障害に対する対応は、アルゴリズム 1 と同様である。
- ② 膀胱蓄尿障害がみられない場合には、睡眠障害が原因である可能性が高いので、睡眠障害の精査・治療を行う〔8章 治療 3 不眠に対する治療 p.174, CQ25 p.65, CQ26 p.67 参照〕。
- ③ 治療効果が不良、症状が不変・悪化あるいは原因が不明または十分な対応ができない場合には睡眠障害診療に精通した精神科医や内科医へ紹介する〔CQ28 p.70 参照〕。

# 2

# Clinical Questions

## CQ1

### 夜間頻尿患者に対して排尿日誌は推奨されるか？

排尿日誌により、昼間と夜間の排尿回数、1回排尿量、1日尿量、昼間尿量、夜間尿量、夜間多尿指数、就寝後の第一覚醒時間などの情報を正確に知ることができる。排尿日誌により、多尿、夜間多尿、機能的膀胱容量の低下などの夜間頻尿の病態に関する評価が可能となる。排尿日誌は、夜間頻尿の病態診断、治療選択、治療効果判定に有用であり、夜間頻尿患者に対して推奨される。  
**〔推奨グレードA〕**

Nocturia (夜間頻尿), bladder diary (排尿日誌), frequency volume chart (頻度・尿量記録), voiding diary をキーワードとして検索し、検出された438論文のうち12編と診療ガイドライン1編を引用した。

排尿状態の記録には3様式がある<sup>1)</sup>。排尿時刻記録 (micturition time chart) は、24時間にわたり昼間と夜間 (就寝後から起床時) の毎回の排尿時刻のみを記録する。頻度・尿量記録 (frequency volume chart: FVC) は、24時間にわたり昼間と夜間の毎回の排尿時刻および排尿量を記録する。排尿日誌 (bladder diary) は、排尿時刻と排尿量の記録に加えて、尿失禁回数、水分摂取状況、尿意切迫感、尿失禁の発生状況や程度など、多くの情報を記録する〔7章 診断 付図1 p.123 参照〕。なお、夜間頻尿の診断・治療には水分摂取状況や尿失禁、尿意切迫感などの症状の記録も必要なことが多く、排尿日誌が推奨される。そのため、本ガイドラインでは排尿に関する記録は、排尿日誌という用語で統一することとする。

夜間頻尿の病態には、多尿、夜間多尿、機能的膀胱容量の減少などが関与するため、夜間頻尿患者の評価にあたっては、昼間と夜間の排尿回数、最大1回排尿量 (機能的膀胱容量)、1日尿量、昼間尿量、夜間尿量 (就寝後から起床時の排尿を含めた夜間の尿量)、夜間多尿指数 (夜間尿量/24時間尿量)、就寝後夜間第一尿 (覚醒) までの時間 (HUS) の情報が重要であり、FVCあるいは排尿日誌が使用されている<sup>2-11)</sup>。

排尿日誌の実施期間についてのコンセンサスは<sup>10)</sup>、一般的には連続3日間、最低でも2日間の使用が推奨されている<sup>4,5,11)</sup>。排尿日誌は、正確に記載されれば夜間頻尿の病態診断と治療選択に有用なツールとなる。国際前立腺症状スコア (IPSS) などの自己記入式の症状スコアでの評価は、思い起こしによるバイアスのために、排尿日誌による実際の回数よりも多くなる傾向があることが報告されており<sup>12,13)</sup>、治療効果判定にも排尿日誌を使用することが推奨される。

## 参考文献

- 1) 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]. リッチヒルメディカル, 2015
- 2) Cornu JN, Abrams P, Chapple CR et al. A contemporary assessment of nocturia: definition, epidemiology, pathophysiology, and management — a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2012; 62: 877–890
- 3) Weiss JP. Nocturia: focus on etiology and consequences. *Rev Urol* 2012; 14: 48–55
- 4) Dani H, Esdaille A, Weiss JP. Nocturia: aetiology and treatment in adults. *Nat Rev Urol* 2016; 13: 573–583
- 5) Abrams P, Chapple C, Khoury S et al; International Scientific Committee. Evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in older men. *J Urol* 2009; 181: 1779–1787
- 6) Kowalik CG, Cohn JA, Delpé S et al. Nocturia: evaluation and current management strategies. *Rev Urol* 2018; 20: 1–6
- 7) Gulur DM, Mevcha AM, Drake MJ. Nocturia as a manifestation of systemic disease. *BJU Int* 2011; 107: 702–713
- 8) Van Kerrebroeck P, Andersson KE. Terminology, epidemiology, etiology, and pathophysiology of nocturia. *Neurourol Urodyn* 2014; 33 (Suppl 1): S2–S5
- 9) Udo Y, Nakao M, Honjo H et al. Analysis of nocturia with 24-h urine volume, nocturnal urine volume, nocturnal bladder capacity and length of sleep duration: concept for effective treatment modality. *BJU Int* 2011; 107: 791–798
- 10) Everaert K, Hervé F, Bosch R et al. International Continence Society consensus on the diagnosis and treatment of nocturia. *Neurourol Urodyn* 2019; 38: 478–498
- 11) Jimenez-Cidre MA, Lopez-Fando L, Esteban-Fuertes M et al. The 3-day bladder diary is a feasible, reliable and valid tool to evaluate the lower urinary tract symptoms in women. *Neurourol Urodyn* 2015; 34: 128–132
- 12) Yap TL, Cromwell DA, Brown C et al. The relationship between objective frequency-volume chart data and the I-PSS in men with lower urinary tract symptoms. *Eur Urol* 2007; 52: 811–818
- 13) van Haarst EP, Bosch JL, Heldeweg EA. The International Prostate Symptom Score overestimates nocturia assessed by frequency-volume charts. *J Urol* 2012; 188: 211–215

## CQ2

## 夜間頻尿患者に対して QOL 評価は推奨されるか？

夜間頻尿は下部尿路症状の中でも最も支障度の高い症状の一つであり、特に夜間2回以上の排尿は良好な睡眠を阻害し、QOLを障害する。

夜間頻尿の治療により、睡眠障害およびQOLの改善が得られる。他方、夜間頻尿によるQOLへの影響は個人によって異なるので、夜間頻尿を訴える患者の診療では、治療選択、治療効果判定において病態や症状の評価に加えてQOLへの影響を評価することが推奨される。日常診療においては、十分な問診により夜間頻尿症状の支障度を聞くことが重要であり、より詳細なQOL評価を行うためには夜間頻尿の疾患特異的QOL質問票であるN-QOL日本語版を用いることが推奨される。

【推奨グレードB】

Nocturia (夜間頻尿), quality of life (QOL, 生活の質) をキーワードとして検索した。英文では203編を抽出し、そのうちの19編、和文では174編から9編を引用した。夜間頻尿診療ガイドライン第1版<sup>1)</sup>も参考にした。詳細は「6章 夜間頻尿とQOL p.104」参照。

夜間排尿のために覚醒することが必ずしも支障となっていない患者は少なくない。し

かし、夜間排尿の支障度はその回数と相関することが報告され、2回以上の夜間頻尿はQOLの低下につながり<sup>2-4)</sup>、夜間排尿回数が増加するほどQOLの障害が増加する<sup>1)</sup>。

夜間頻尿は夜間中途覚醒を引き起こし、睡眠障害と密接に関連して支障度の高い症状となり<sup>1,5,6)</sup>、睡眠障害を介してQOLを低下させることが示唆されている<sup>5-9)</sup>。また、夜間頻尿は日常生活の様々な領域でQOLを低下させるが<sup>1,6)</sup>、治療による夜間頻尿の改善により睡眠障害とQOLが改善することが示されている<sup>1,10-24)</sup>。

夜間頻尿に対する疾患特異的QOL質問票としてN-QOL (Nocturia-QOL)が開発され、オリジナルの英語版質問票の妥当性の検証が終了<sup>1,25)</sup>、日本語版が作成され<sup>26)</sup>、計量心理学的な検証が終了している<sup>27,28)</sup>〔7章 診断付図2 p.124 参照〕。

日常診療においては、十分な問診により夜間頻尿症状の支障度、およびQOLへの影響を聞くことが重要であるが、より詳細なQOL評価、あるいは研究においては夜間頻尿の疾患特異的QOL質問票であるN-QOL日本語版を用いることが推奨される<sup>29)</sup>。

## 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 夜間頻尿診療ガイドライン作成委員会 編. 夜間頻尿診療ガイドライン. ブラックウェルパブリッシング, 2009
- 2) Andersson F, Anderson P, Holm-Larsen T et al. Assessing the impact of nocturia on health-related quality-of-life and utility: results of an observational survey in adults. *J Med Econ* 2016; 19: 1200-1206
- 3) Zhang X, Zhang J, Chen J et al. Prevalence and risk factors of nocturia and nocturia-related quality of life in the Chinese population. *Urol Int* 2011; 86: 173-178
- 4) Yu HJ, Chen FY, Huang PC et al. Impact of nocturia on symptom-specific quality of life among community-dwelling adults aged 40 years and older. *Urology* 2006; 67: 713-718
- 5) Abdel Rahman TT, El Gaafary MM. Nocturia among elderly men living in a rural area in Egypt, and its impact on sleep quality and health-related quality of life. *Geriatr Gerontol Int* 2014; 14: 613-619
- 6) Yoo SS, Shim BS, Lee DH et al. Correlation between nocturia and sleep: a questionnaire based analysis. *Korean J Urol* 2010; 51: 757-762
- 7) van Dijk L, Kooij DG, Schellevis FG et al. Nocturia: impact on quality of life in a Dutch adult population. *BJU Int* 2004; 93: 1001-1004
- 8) Yoshimura K, Oka Y, Kamoto T et al. Night-time frequency, sleep disturbance and general health-related quality of life: is there a relation? *Int J Urol* 2009; 16: 96-100
- 9) 末金茂高, 豊澤徳行, 林 篤正 ほか. 夜間頻尿と睡眠障害の包括的健康関連 QOL への影響—SF-8™を用いた調査—. *新薬と臨*, 2014; 63: 1912-1923
- 10) 咲間隆裕, 武信康弘, 五十嵐智博 ほか. 夜間頻尿を有する女性過活動膀胱患者における睡眠障害, 夜間頻尿特異的 QOL に対するソリフェナシンの効果. *泌外* 2012; 25: 353-360
- 11) Yokoyama O, Hiro S, Hotta S et al. Efficacy of fesoterodine on nocturia and quality of sleep in Asian patients with overactive bladder. *Urology* 2014; 83: 750-755
- 12) Kadekawa K, Onaga T, Shimabukuro S et al. Effect of imidafenacin before sleeping on nocturia. *Low Urin Tract Symptoms* 2012; 4: 130-135
- 13) 石田寛明, 野口和美, 寺西淳一 ほか. 夜間頻尿特異的 QOL 質問票を用いた塩酸プロピペリンの治療効果の臨床的検討. *泌外* 2014; 27: 1143-1148
- 14) 武田正之, 高橋 悟, 西澤 理 ほか. 過活動膀胱患者に対するイミダフェナシンの夜間頻尿改善効果は睡眠障害および QOL 改善に貢献する (EVOLUTION Study). *泌外* 2010; 23: 1443-1452
- 15) Choi WS, Son H. The change of IPSS 7 (nocturia) score has the maximum influence on the change of Qol score in patients with lower urinary tract symptoms. *World J Urol* 2019; 37: 719-725
- 16) Miwa K, Nishino Y, Kikuchi M et al. Efficacy of combination therapy with tamsulosin and zolpidem on nocturia in patients with benign prostatic hyperplasia. *Cent European J Urol* 2011; 64: 232-235
- 17) Iwaki H, Narita M, Soga H et al. Efficacy of naftopidil for nocturia and consequent sleep disturbance in patients with benign prostatic hyperplasia. *Hinyokika Kyo* 2010; 56: 209-213

- 18) Yokoyama O, Tsujimura A, Akino H et al. Add-on anticholinergic therapy for residual nocturia in patients with lower urinary tract symptoms receiving  $\alpha$ 1-blocker treatment: a multi-centre, prospective, randomised study. *World J Urol* 2015; 33: 659–667
- 19) 岩澤晶彦, 舛森直哉, 西村昌宏 ほか. 前立腺肥大症患者の夜間頻尿に対するシロドシンの治療効果の検討—夜間頻尿 QOL 質問票 (N-QOL) 日本語版を用いて—. 泌外 2012; 25: 1497–1503
- 20) 高尾徹也, 辻村 晃, 木内 寛 ほか. 前立腺肥大症患者の夜間頻尿に対するナフトピジルの効果: 夜間頻尿特異的 QOL 質問票 (N-QOL 質問票) を用いた評価. 泌外 2012; 25: 1373–1380
- 21) Berges R, Höfner K, Gedamke M, Oelke M. Impact of desmopressin on nocturia due to nocturnal polyuria in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH). *World J Urol* 2014; 32: 1163–1170
- 22) Sand PK, Dmochowski RR, Reddy J, van der Meulen EA. Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in women with nocturia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study. *J Urol* 2013; 190: 958–964
- 23) Weiss JP, Herschorn S, Albei CD, van der Meulen EA. Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in men with nocturia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study. *J Urol* 2013; 190: 965–972
- 24) Miyauchi Y, Okazoe H, Okujyo M et al. Effect of the continuous positive airway pressure on the nocturnal urine volume or night-time frequency in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Urology* 2015; 85: 333–336
- 25) Abraham L, Hareendran A, Mills IW et al. Development and validation of a quality-of-life measure for men with nocturia. *Urology* 2004; 63: 481–486
- 26) 吉田正貴, 池田俊也. 夜間頻尿 QOL 質問票 (ICIQ-Nqol): N-QOL の日本語版の開発. 泌外 2010; 23: 833–838
- 27) 吉田正貴, 後藤百万, 岡田 弘 ほか. 新規夜間頻尿 QOL 質問票 (N-QOL) 日本語版の反応性の検討—前立腺肥大症患者の夜間頻尿に対するタムスロシンの治療効果—. 泌外 2010; 23: 917–925
- 28) 吉田正貴, 後藤百万, 本間之夫 ほか; 夜間頻尿診療ガイドライン作製委員会. Nocturia Quality of Life Questionnaire (N-QOL) の日本語版の作成と言語的妥当性の検討. 日排尿機能会誌 2009; 20: 317–324
- 29) Oelke M, Adler E, Marschall-Kehrel D et al. Nocturia: state of the art and critical analysis of current assessment and treatment strategies. *World J Urol* 2014; 32: 1109–1117

## CQ3

## 夜間頻尿患者では生命予後に関するリスクはあるか？

国内外の疫学調査の結果から、2回あるいは3回以上の夜間頻尿があると転倒や骨折のリスクが高くなり、死亡率も増加することが報告されている。一方、排尿日誌に基づいて夜間頻尿と死亡率との関係を調査した報告では、2回以上の夜間頻尿があっても死亡率とは関連しないことも報告されている。

排尿日誌と思い起こしによる夜間排尿回数とは必ずしも一致しないことから、夜間頻尿に伴うリスクに関する疫学調査の結果の解釈には、注意が必要である。

Nocturia (夜間頻尿), fall (転倒), mortality (死亡率) をキーワードとして検索し、抽出された 134 論文のうち 14 編と他の重要な論文 1 編を引用した。

夜間頻尿には多くの因子が関与する。糖尿病, 高血圧, 脳卒中, 心臓病, 肥満などの生活習慣病の有無と夜間頻尿との関連性が指摘されている [CQ4 p.15 参照]。

米国アラバマ州在住の65歳以上の地域住民のうち無作為に抽出された1,000名を3年間追跡した前向きコホート研究では、もともと一晚に3回以上の夜間頻尿があると、その後の観察期間における転倒のリスクが1.28倍となることが報告されている<sup>1)</sup>。転倒は大腿骨頸部骨折や頭部外傷の原因となり、偶発的死亡にもつながる。海外の報告では、75歳以上の高齢者において、転倒が偶発的死亡の原因の70%を占めることが報告されている<sup>2)</sup>。高齢者における転倒には様々な要因が関与することが知られており、夜間頻尿をはじめとする下部尿路症状や薬物（向精神薬、利尿薬、降圧薬、 $\alpha$ 遮断薬、 $\beta$ 遮断薬など）が含まれる<sup>2)</sup>。

ウィーンで行われた健康スクリーニング調査によると、調査に参加した40～80歳の男性1,820名（平均年齢52歳）を平均6.2年観察した結果、2回以上の夜間頻尿は年齢とは無関係に大腿骨頸部骨折のリスク因子であることが報告されている<sup>3)</sup>。70歳以上の高齢者を対象とした国内の縦断的コホート研究（平均年齢76歳）では、2回以上の夜間頻尿がある高齢者では夜間排尿回数1回以下の高齢者に比べて、すべての骨折のリスクが2.01倍、転倒による骨折のリスクが2.2倍であった<sup>4)</sup>。

一方、米国で遂行された地域在住の65歳以上の男性を対象とした前向きコホート研究では、国際前立腺症状スコア（IPSS）による下部尿路症状の重症度、あるいはIPSSの各スコアは、脊椎以外の骨折のリスクとは無関係であった<sup>5)</sup>。

夜間頻尿は死亡率とも関連することが指摘されている<sup>4,6-8)</sup>。上述した国内の縦断的コホート研究では、年齢、性別、BMI、喫煙歴、糖尿病、既往歴（心疾患、腎臓病、脳卒中）などの他因子の影響を除外しても、2回以上の夜間頻尿がある高齢者では夜間排尿回数1回以下の高齢者に比べて、死亡率が1.98倍であった<sup>4)</sup>。夜間頻尿と死亡率の関係に関するメタ解析では、2回以上の夜間頻尿があると死亡率は29%増加し、特に3回以上の夜間頻尿があると死亡率は46%増加することが指摘されている<sup>7)</sup>。

一方、糖尿病や心疾患の影響を除外すると、3回以上の夜間頻尿があっても死亡率とは関連しないとの報告もある<sup>9)</sup>。50～78歳の男性1,114名を平均13.4年観察した縦断研究では、3日間の排尿日誌に基づいて夜間頻尿と死亡率との関係について解析が行われた。多変量解析の結果、2回以上の夜間頻尿があっても、死亡率とは関連しないことが報告されている<sup>10)</sup>。排尿日誌と思い起こしによる夜間排尿回数は必ずしも一致せず、特に高齢者では思い起こしの回数のほうが多い傾向にあること<sup>11)</sup>などに注意が必要である。

国内からの報告では、BMIが18.5未満の夜間頻尿患者は死亡率が高いことが指摘されている<sup>12)</sup>。

夜間頻尿は心血管系疾患と関連することが知られている<sup>13)</sup>。60歳以下の男性で2回以上の夜間頻尿があると、将来的に冠動脈病変による心疾患を起こすリスクが高くなる可能性があることが指摘されている<sup>14)</sup>。

夜間頻尿はうつ病と関連することも知られている。夜間頻尿とうつ病の関係に関する系統的レビューでは、夜間頻尿のある男性では夜間頻尿のない男性よりうつ病のリスクが約3倍高いことが指摘されている<sup>15)</sup>。

## 参考文献

- 1) Vaughan CP, Brown CJ, Goode PS et al. The association of nocturia with incident falls in an elderly community-dwelling cohort. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 577–583
- 2) Soliman Y, Meyer R, Baum N. Falls in the elderly secondary to urinary symptoms. *Rev Urol* 2016; 18: 28–32
- 3) Temml C, Ponholzer A, Gutjahr G et al. Nocturia is an age-independent risk factor for hip-fractures in men. *Neurourol Urodyn* 2009; 28: 949–952
- 4) Nakagawa H, Niu K, Hozawa A et al. Impact of nocturia on bone fracture and mortality in older individuals: a Japanese longitudinal cohort study. *J Urol* 2010; 184: 1413–1418
- 5) Marshall LM, Lapidus JA, Wiedrick J et al; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Lower urinary tract symptoms and risk of nonspine fractures among older community dwelling U.S. men. *J Urol* 2016; 196: 166–172
- 6) Kupelian V, Fitzgerald MP, Kaplan SA et al. Association of nocturia and mortality: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Urol* 2011; 185: 571–577
- 7) Fan Y, Wei F, Lang Y, Qi W. Meta-analysis of nocturia and risk of all-cause mortality in adult population. *Int J Cardiol* 2015; 195: 120–122
- 8) Cornu JN, Abrams P, Chapple CR et al. A contemporary assessment of nocturia: definition, epidemiology, pathophysiology, and management — a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2012; 62: 877–890
- 9) Endeshaw YW, Schwartz AV, Stone K et al; Health ABC Study. Nocturia, insomnia symptoms and mortality among older men: the Health, Aging and Body Composition study. *J Clin Sleep Med* 2016; 12: 789–796
- 10) van Doorn B, Kok ET, Blanker MH et al. Mortality in older men with nocturia. A 15-year followup of the Krimpen study. *J Urol* 2012; 187: 1727–1731
- 11) Misraï V, Peyronnet B, Charbonneau H et al. Relationship between nocturia and mortality: are we missing the forest for the trees? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2019; 22: 3–4
- 12) Negoro H, Sugino Y, Nishizawa K et al. Underweight body mass index is a risk factor of mortality in out-patients with nocturia in Japan. *BMC Res Notes* 2015; 8: 490
- 13) Parthasarathy S, Fitzgerald M, Goodwin JL et al. Nocturia, sleep-disordered breathing, and cardiovascular morbidity in a community-based cohort. *PLoS One* 2012; 7: e30969
- 14) Lightner DJ, Krambeck AE, Jacobson DJ et al. Nocturia is associated with an increased risk of coronary heart disease and death. *BJU Int* 2012; 110: 848–853
- 15) Breyer BN, Shindel AW, Erickson BA et al. The association of depression, anxiety and nocturia: a systematic review. *J Urol* 2013; 190: 953–957

## CQ4

夜間頻尿と関連のある生活習慣病にはどのようなものがあるか？

糖尿病，高血圧，脳卒中，心臓病，肥満などの生活習慣病と夜間頻尿との関連性が示されている。

Nocturia（夜間頻尿），epidemiology（疫学）をキーワードとして検索し，430編の論文（Reviewを除く）を得た。このうち，夜間頻尿と生活習慣病（糖尿病，高血圧，脳卒中，心臓病，肥満など）との関連を検討した20編を引用した。これに本邦から報告された1論文を加えて解説した。

夜間頻尿の成因は多因子的であり，決定的な単一要因はない<sup>1)</sup>。年齢は夜間頻尿の重要なリスク因子であるが，糖尿病，高血圧，脳卒中，心臓病，肥満などの生活習慣病の有無と夜間頻尿との関連性が示されている<sup>1-21)</sup>。ロジスティック回帰分析を使用して成

人男女における夜間頻尿のリスク因子を解析した3,000名以上の大規模疫学調査の結果を表に示す<sup>2, 17-19, 21)</sup>。検討によりオッズ比のばらつきは認められるものの、糖尿病、高血圧、BMIとの有意な関係を認めている。糖尿病の寄与は男性において顕著な傾向がある。

夜間頻尿なし、あるいは、軽度(2回以下)の50, 60, 70歳のフィンランドの男性1,580名を対象とした縦断的検討では、ベースラインで60, 70歳およびBMI $\geq$ 30の肥満者では5年後に中等度・高度( $\geq$ 3)の夜間頻尿が新規出現する罹患率比が高いことが示されている<sup>7)</sup>。一方、非肥満者ではベースラインの夜間頻尿とその後の肥満発症との関係は認められなかったことから、肥満 $\rightarrow$ 夜間頻尿の一方の因果関係が推測されている。65歳以上の日本人3,685名を1年間観察した報告では、男性およびBMI $\geq$ 30が夜間頻尿新規出現のベースラインでのリスク因子、男性、排尿症状、夜間排尿回数および高齢が夜間頻尿軽快のベースラインでの負のリスク因子であった<sup>15)</sup>。

食生活因子との関係においては、アルコール摂取は夜間頻尿と関係なしとする報告が多い。一方、喫煙に関しては負の相関を示した報告もあり<sup>2, 6, 20)</sup>、結果は一定していない。なお、縦断的検討ではベースライン時のアルコール摂取量や喫煙状況とその後の夜間頻尿の新規発現との関係は認められていない<sup>7, 15)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Tikkinen KA, Auvinen A, Johnson TM 2nd et al. A systematic evaluation of factors associated with nocturia – the population-based FINNO study. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 361–368

表 夜間頻尿 $\geq$ 2回のリスク因子(成人男女3,000名以上の大規模疫学調査:ロジスティック回帰分析)

因子	Yoshimura <sup>2)</sup>		Wang <sup>17)</sup>		Wen <sup>18)</sup>		Madhu <sup>19)</sup>		Chow <sup>21)</sup>	
	男性 n=4,568	女性 n=1,949	男性 n=1,551	女性 n=1,472	男性 n=3,012	女性 n=6,625	男性 n=14,107	女性 n=15,810	男性 n=4,074	女性 n=4,208
糖尿病	1.79	NS	4.351	1.975	1.576	NS	1.41	1.33	1.43	1.30
高血圧	1.72	1.47	2.059	2.174	NS	1.287	1.19	1.24	NS	1.25
心血管障害	NS	NS	NS	NS	1.592	1.290	NS	1.36	1.53	1.36
脳血管障害	NS	NS	NS	NS	NA	NA	NA	NA	NA	NA
BMI	NA	NA	1.704	2.255	NA	NA	NS	1.02	1.06	1.03
脂質異常症	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NS	NS
アルコール	NS	NS	NS	NS	NA	NA	NA	NA	1.19	NS
喫煙	0.79 ( $<$ 20本/日)	NS	NS	2.922	NA	NA	NS	NS	NS	NS
	0.70 ( $\geq$ 20本/日)									

数値: オッズ比(有意差あり), NS: not significant, NA: not available

- 2) Yoshimura K, Terada N, Matsui Y et al. Prevalence of and risk factors for nocturia: analysis of a health screening program. *Int J Urol* 2004; 11: 282–287
- 3) Choo MS, Ku JH, Park CH et al. Prevalence of nocturia in a Korean population aged 40 to 89 years. *Neurourol Urodyn* 2008; 27: 60–64
- 4) Sarma AV, Burke JP, Jacobson DJ et al. Associations between diabetes and clinical markers of benign prostatic hyperplasia among community-dwelling black and white men. *Diabetes Care* 2008; 31: 476–482
- 5) Hsieh CH, Kuo TC, Hsu CS et al. Nocturia among women aged 60 or older in Taiwan. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008; 48: 312–316
- 6) Bing MH, Moller LA, Jennum P et al. Nocturia and associated morbidity in a Danish population of men and women aged 60–80 years. *BJU Int* 2008; 102: 808–814
- 7) Shiri R, Hakama M, Häkkinen J et al. The effects of lifestyle factors on the incidence of nocturia. *J Urol* 2008; 180: 2059–2062
- 8) Kupelian V, Rosen RC, Link CL et al. Association of urological symptoms and chronic illness in men and women: contributions of symptom severity and duration—results from the BACH Survey. *J Urol* 2009; 181: 694–700
- 9) Kupelian V, McVary KT, Kaplan SA et al. Association of lower urinary tract symptoms and the metabolic syndrome: results from the Boston Area Community Health Survey. *J Urol* 2009; 182: 616–624
- 10) Burgio KL, Johnson TM 2nd, Goode PS et al. Prevalence and correlates of nocturia in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 861–866
- 11) Zhang X, Zhang J, Chen J et al. Prevalence and risk factors of nocturia and nocturia-related quality of life in the Chinese population. *Urol Int* 2011; 86: 173–178
- 12) Markland AD, Vaughan CP, Johnson TM 2nd et al. Prevalence of nocturia in United States men: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Urol* 2011; 185: 998–1002
- 13) Parthasarathy S, Fitzgerald M, Goodwin JL et al. Nocturia, sleep-disordered breathing, and cardiovascular morbidity in a community-based cohort. *PLoS One* 2012; 7: e30969
- 14) Yoshimura K, Nakayama T, Sekine A et al; Nagahama Cohort Research Group. B-type natriuretic peptide as an independent correlate of nocturnal voiding in Japanese women. *Neurourol Urodyn* 2012; 31: 1266–1271
- 15) Hirayama A, Torimoto K, Matsushita C et al. Evaluation of factors influencing the natural history of nocturia in elderly subjects: results of the Fujiwara-kyo Study. *J Urol* 2013; 189: 980–986
- 16) Obayashi K, Saeki K, Kurumatani N. Independent associations between nocturia and nighttime blood pressure/dipping in elderly individuals; HEIJO-KYO Cohort. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63: 733–738
- 17) Wang Y, Hu H, Xu K et al. Prevalence, risk factors, and symptom bother of nocturia: a population-based survey in China. *World J Urol* 2015; 33: 677–683
- 18) Wen L, Wen YB, Wang ZM et al. Risk factors of nocturia (two or more voids per night) in Chinese people older than 40 years. *Neurourol Urodyn* 2015; 34: 566–570
- 19) Madhu C, Coyne K, Hashim H et al. Nocturia: risk factors and associated comorbidities; findings from the EpiLUTS study. *Int J Clin Pract* 2015; 69: 1508–1516
- 20) Kim SY, Bang W, Kim MS et al. Analysis of the prevalence and factors associated with nocturia in adult Korean men. *Sci Rep* 2017; 7: 41714
- 21) Chow PM, Liu SP, Chuang YC et al. The prevalence and risk factors of nocturia in China, South Korea, and Taiwan: results from a cross-sectional, population-based study. *World J Urol* 2018; 36: 1853–1862

## CQ5

## 夜間頻尿患者に対して残尿測定は推奨されるか？

尿意切迫感があり、夜間頻尿を伴う患者では、残尿測定は必須である。過活動膀胱の症状がない夜間頻尿患者でも、残尿の存在は機能的膀胱容量の低下につながるため、初期評価として残尿測定が推奨される。**〔推奨グレードA〕**

Nocturia (夜間頻尿), postvoid residual (残尿) をキーワードとして検索し、検出された60論文のうちの5編と診療ガイドライン1編を引用した。

過活動膀胱診療ガイドライン第2版では、過活動膀胱の基本評価として、残尿測定が推奨されている(推奨グレードA)<sup>1)</sup>。したがって、尿意切迫感があり夜間頻尿を伴う患者では、残尿測定は必須である。一方、過活動膀胱の症状がない夜間頻尿患者でも、残尿の存在は機能的膀胱容量の低下につながるため、初期評価として残尿測定が推奨されている<sup>2-5)</sup>。残尿量は同一個人においても変動する可能性があるため、複数回の測定を推奨する意見もある<sup>3)</sup>。特に初回の残尿測定で残尿量が多い場合は、残尿測定を再施行し、治療方針の決定に反映させる配慮が大切である<sup>3)</sup>。

歩行可能な987例の女性(年齢55~75歳)を対象とした2年間の前向きコホート研究では、残尿量が50 mL未満の女性と比較して、残尿量が100 mL, 200 mLを超える女性ではそれぞれ昼間頻尿、切迫性尿失禁のリスクが高くなるものの、腹圧性尿失禁や夜間頻尿のリスクは同等であることが報告されている<sup>6)</sup>。この987例の対象のうち、夜間頻尿回数2回以上の夜間頻尿は305例(30.9%)で認められ、残尿量50 mL未満(780名)、50~99 mL(95名)、100~199 mL(67名)、200 mL以上(45名)の女性のうち、夜間頻尿はそれぞれ29.5%、35.8%、35.8%、37.8%で認められた<sup>6)</sup>。

このように残尿量と夜間頻尿の出現頻度には直接的な相関はないものと判断されるが、夜間頻尿患者の治療方針を検討する上で残尿量は重要な情報であり、基本評価として推奨される。

## 参考文献

- 1) 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]. リッチヒルメディカル, 2015
- 2) Everaert K, Hervé F, Bosch R et al. International Continence Society consensus on the diagnosis and treatment of nocturia. *Neurourol Urodyn* 2019; 38: 478–498
- 3) Abrams P, Chapple C, Khoury S et al. Evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in older men. *J Urol* 2009; 181: 1779–1787
- 4) Nimeh T, Alvarez P, Mufarreh N, Lerner LB. Nocturia: current evaluation and treatment for urology. *Curr Urol Rep* 2015; 16: 66
- 5) Gulur DM, Mevcha AM, Drake MJ. Nocturia as a manifestation of systemic disease. *BJU Int* 2011; 107: 702–713
- 6) Huang AJ, Brown JS, Boyko EJ et al. Clinical significance of postvoid residual volume in older ambulatory women. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 1452–1458

## CQ6

## 夜間頻尿患者に対して尿流動態検査（尿流測定も含む）は推奨されるか？

夜間頻尿患者の基本評価として、尿流動態検査は推奨されない。膀胱蓄尿障害の病態が複雑な場合や難治性の場合には、尿流動態検査を施行することが推奨される。

【推奨グレード C1】

Nocturia（夜間頻尿）、urodynamics（尿流動態）をキーワードとして検索し、検出された 205 論文のうちの 4 編と診療ガイドライン 3 編を引用した。

夜間頻尿の病態には、多尿、夜間多尿、膀胱蓄尿障害、睡眠障害などの様々な因子が関与する。そのため、夜間頻尿患者の基本評価として、尿流動態検査は必須な検査ではない<sup>1)</sup>。過活動膀胱の症状の一つとして夜間頻尿を呈する場合があるが、過活動膀胱は尿意切迫感を必須とした症状症候群と定義されており、過活動膀胱の診断に尿流動態検査は必須ではない<sup>2)</sup>。実際、過活動膀胱の症状と尿流動態検査所見との相関は極めて弱いことが報告されている<sup>3,4)</sup>。一方、男性および女性の下部尿路症状診療ガイドラインでは、専門医による基本評価として非侵襲的な検査である尿流測定が推奨されている<sup>5,6)</sup>。

したがって、夜間頻尿に加えて他の下部尿路症状がある場合には、専門医による尿流動態検査の施行が推奨される。膀胱蓄尿障害の原因には、尿流動態検査で診断される排尿筋過活動や膀胱出口部閉塞が含まれる。排尿筋過活動や膀胱出口部閉塞の診断のためにはカテーテル挿入を必要とする侵襲的な尿流動態検査が必要であり、一方、夜間頻尿を含め下部尿路症状を呈する患者の基本評価としては適さない<sup>5,6)</sup>。

排尿日誌を含む基本評価に基づく初期治療に抵抗性の夜間頻尿があり、特に膀胱蓄尿障害の改善が認められない場合は、専門的な尿流動態検査の施行が推奨される<sup>1)</sup>。尿流動態検査を追加することで、夜間頻尿の原因が特定しやすくなることが報告されている<sup>7)</sup>。

## 参考文献

- 1) Everaert K, Hervé F, Bosch R et al. International Continence Society consensus on the diagnosis and treatment of nocturia. *Neurourol Urodyn* 2019; 38: 478–498
- 2) 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]. リッチヒルメディカル, 2015
- 3) Daan NMP, Schweitzer KJ, van der Vaart CH. Association between subjective overactive bladder symptoms and objective parameters on bladder diary and filling cystometry. *Int Urogynecol J* 2012; 23: 1619–1624
- 4) Al-Zahrani AA, Gajewski JB. Association of symptoms with urodynamic findings in men with overactive bladder syndrome. *BJU Int* 2012; 110: E891–E895
- 5) 日本泌尿器科学会 編. 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2017
- 6) 日本排尿機能学会 女性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会 編. 女性下部尿路症状診療ガイドライン [第 2 版]. リッチヒルメディカル, 2019
- 7) Bing MH, Moller LA, Jennum P et al. Pathophysiological aspects of nocturia in a Danish population of men and women age 60 to 80 years. *J Urol* 2007; 178: 552–557

## CQ7

## 夜間多尿を伴う夜間頻尿患者に対して飲水指導（水分制限）は推奨されるか？

飲水指導は、夜間頻尿患者に対する行動療法（単独あるいは薬物療法との併用）の一環として夜間頻尿の改善に有効な指導であり推奨される〔レベル2〕。 **【推奨グレードA】**

Nocturia（夜間頻尿）、nocturnal polyuria（夜間多尿）、polyuria（多尿）、fluid（水分）、fluid restriction（水分制限）、behavioral therapy（行動療法）、patient education（患者教育）をキーワードとして検索し、216編の論文を得た。このうちの飲水指導が含まれる8編に夜間頻尿診療ガイドライン第1版を加えた9編を引用した。

夜間頻尿診療ガイドライン第1版（2009年）では、24時間尿量が20～25 mL/kgとなるような飲水指導を呈示しており、これは1日飲水量として体重の2～2.5%に相当するとしている<sup>1)</sup>。飲水指導は通常、骨盤底筋訓練、膀胱訓練、適度な運動、就寝時間の是正、寝室の環境調整などを含む行動療法の一環として実施される。このため、夜間頻尿患者に対する行動療法の効果を検討した報告はいくつかあっても、飲水指導のみに特化した報告はないのが実情である。夜間頻尿診療ガイドライン第1版では、「夜間多尿に対する飲水指導でのRCTの報告は今のところなく」との記載があるが<sup>1)</sup>、その状況は今回の改訂時でも同様であった。

必要水分量が体重の約2%という飲水指導を含む行動療法<sup>2)</sup>、24時間尿量を30 mL/kg未満にするような飲水量の是正<sup>3)</sup>、24時間尿量が1,500 mLになるような飲水量の適正化と夕食以降にカフェインや水分を多く含む食物を摂取しないといった内容の教育セッション<sup>4)</sup>を行うことによって、夜間排尿回数は平均1.0～1.5回減少するとされる。さらに、24時間尿量<sup>2,3)</sup>、夜間尿量<sup>2)</sup>、夜間多尿指数<sup>2)</sup>、24時間飲水量<sup>3)</sup>、日中飲水量<sup>3)</sup>も有意に減少することが示された。夜間排尿回数の低下とベースラインの24時間尿量、夜間尿量との間<sup>2)</sup>、あるいは、夜間排尿回数の変化と夜間尿量の変化、夜間尿量の変化と24時間尿量/kg、24時間飲水量、日中飲水量との間<sup>3)</sup>には有意な相関関係が認められた。多変量解析で治療効果に関与した因子は、24時間尿量/kg、日中飲水量であったことも示されており、飲水指導に関しては、夕方以降のみでなく24時間飲水量を是正する指導が必要なことが示唆されている<sup>3)</sup>。教育セッションに関しては、複数回実施しても1回実施した以上の改善は認められず、1回で十分と結論されている<sup>4)</sup>。

これらの報告以外には、薬物療法単独群と行動療法追加群あるいは行動療法単独群との比較検討があるが、これらの研究での行動療法は、飲水指導よりも骨盤底筋訓練や尿意切迫感抑制指導に重点が置かれている。女性切迫性尿失禁患者を対象とした抗コリン薬と行動療法（詳細は不明ながら個別の水分摂取量の管理が含まれる）と抗コリン薬単独とを比較したRCTでは、夜間排尿回数の変化、夜間尿失禁回数の変化に両群間で有意差は認められなかった<sup>5)</sup>。夜間多尿を伴う夜間頻尿患者を対象としたデスマプレシン単独群と教育セッション追加群とのRCTでは、夜間排尿回数とN-QOLの大部分のドメインの変化には両群で有意な違いを認めなかったものの、夜間多尿指数と治療持続率は

教育セッション追加群で有意に良好であった<sup>6)</sup>。

以下の3報はすべて同一研究グループからの報告である。男性夜間頻尿患者を対象とし、行動療法（夜間の飲水制限、カフェインやアルコールの摂取制限を含む）に加え、中等度以上の前立腺肥大症があれば $\alpha_1$ 遮断薬の併用、頻尿があれば抗コリン薬の併用、入眠障害があれば非ベンゾジアゼピン系睡眠薬を併用した前向き試験では、夜間排尿回数の有意な低下が認められた<sup>7)</sup>。夜間頻尿を伴う男性過活動膀胱患者を対象に、少なくとも4週間の $\alpha_1$ 遮断薬投与後に抗コリン薬あるいは午後6時以降の飲水制限を含む行動療法を追加した2群のRCTでは、夜間排尿回数の変化は、行動療法群が抗コリン薬群に比べて有意に大きかった<sup>8)</sup>。しかし、夜間排尿回数の50%以上の低下、1回以上の低下を認めた患者の割合には有意差は認められなかった。夜間頻尿の男性患者を対象とした行動療法（水分摂取量として1.5~2.0L、就寝直前のアルコール摂取量の減量、カフェイン含有飲料の摂取禁止、就寝前1時間以内の水分摂取の禁止などの指導を含む）、 $\alpha_1$ 遮断薬、両者の併用の3群によるRCTでは、夜間排尿回数の変化と夜間排尿回数が1回以上減少した患者の割合には有意差は認められなかったが、治療前後でN-QOLが有意に改善したのは行動療法群のみであった<sup>9)</sup>。

なお、引用した研究において脱水などの有害事象は発生していない。

以上のことから、行動療法の一環として飲水指導（飲水量の適正化）を行うことは夜間頻尿患者に対する一次治療として推奨されるが、夜間多尿患者での有効性に関しては明確ではない。また、検討対象となった臨床研究は、平均年齢が65~70歳前後の男性患者が大部分を占める上に、限られた研究グループからの報告である点に注意が必要である。このため、高齢者あるいは女性における有効性、安全性に関する今後のさらなるエビデンスの蓄積が必要である。

## 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 夜間頻尿診療ガイドライン作成委員会 編. 夜間頻尿診療ガイドライン. ブラックウェルパブリッシング, 2009 (GL)
- 2) Soda T, Masui K, Okuno H et al. Efficacy of nondrug lifestyle measures for the treatment of nocturia. *J Urol* 2010; 184: 1000–1004 (IV)
- 3) Tani M, Hirayama A, Torimoto K et al. Guidance on water intake effectively improves urinary frequency in patients with nocturia. *Int J Urol* 2014; 21: 595–600 (IV)
- 4) Cho SY, Lee SL, Kim IS et al. Short-term effects of systematized behavioral modification program for nocturia: a prospective study. *Neurourol Urodyn* 2012; 31: 64–68 (IV)
- 5) FitzGerald MP, Lemack G, Wheeler T, Litman HJ; Urinary Incontinence Treatment Network. Nocturia, nocturnal incontinence prevalence, and response to anticholinergic and behavioral therapy. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19: 1545–1550 (I)
- 6) Cho SY, Lee KS, Kim JH et al. Effect of combined systematized behavioral modification education program with desmopressin in patients with nocturia: a prospective, multicenter, randomized, and parallel study. *Int Neurourol J* 2014; 18: 213–220 (II)
- 7) Vaughan CP, Endeshaw Y, Nagamia Z et al. A multicomponent behavioural and drug intervention for nocturia in elderly men: rationale and pilot results. *BJU Int* 2009; 104: 69–74 (III)
- 8) Johnson TM 2nd, Markland AD, Goode PS et al. Efficacy of adding behavioural treatment or antimuscarinic drug therapy to  $\alpha$ -blocker therapy in men with nocturia. *BJU Int* 2013; 112: 100–108 (II)
- 9) Johnson TM 2nd, Vaughan CP, Goode PS et al. Pilot results from a randomized trial in men comparing alpha-adrenergic antagonist versus behavior and exercise for nocturia and sleep. *Clin Ther* 2016; 38: 2394–2406.e3 (II)

## CQ8

## 夜間多尿を伴う夜間頻尿患者に対して塩分制限は推奨されるか？

塩分摂取を減少させることによって夜間排尿回数、夜間尿量や夜間多尿指数を減少させることが示されており、夜間多尿を伴う夜間頻尿患者に対して塩分制限を指導することは推奨される〔レベル4〕。〔推奨グレードB〕

Nocturia (夜間頻尿), nocturnal polyuria (夜間多尿), salt restriction or sodium restricted (塩分制限 or 減塩食 or 減塩), polyuria (多尿), behavioral therapy (行動療法), patient education (患者教育) をキーワードとして検索し、1編の論文を得た。この1編を参考に検索した2編を併せて3編を引用し、ICSガイドライン、日本高血圧学会ガイドライン、夜間多尿に関する総説を加えて合計6編を引用した。

夜間頻尿患者に対する行動療法の一環として、塩分過剰摂取がある患者に対する塩分制限は、最新の国際禁制学会 (ICS) のコンセンサスレポートでも推奨されている<sup>1)</sup>。高血圧治療ガイドライン2019によれば、「6g/日未満を目標とした減塩により有効な降圧が得られ、脳心血管イベントの抑制が期待できる」ため、減塩目標値として6g/日未満が推奨されている<sup>2)</sup>。しかし、日本人の平均塩分摂取量は男性が10.8g/日、女性が9.1g/日とされており、本邦では塩分制限は重要な課題となっている<sup>2)</sup>。

夜間多尿の病態生理学的機序には自由水クリアランスとナトリウムクリアランスの亢進が関与している<sup>3)</sup>。塩分摂取過剰は、この機序に関与するとともに、夜間多尿を引き起こす体液量増加と高血圧、さらには夜間の non-dipping 型高血圧にも密接に関連する<sup>3)</sup>。下部尿路症状を有する患者における検討では、推定塩分摂取量が9.2g/日以上 の群はそれ未満の群に比べて、夜間排尿回数、夜間尿量、夜間多尿指数がいずれも有意に高いこと、推定塩分摂取量と夜間排尿回数、夜間尿量、夜間多尿指数との間には有意な相関が認められること、多変量解析において9.2g/日以上 の塩分摂取量は夜間頻尿の独立したリスク因子であることが示されている<sup>4)</sup>。

一方、検索した範囲内では、夜間頻尿患者に対する塩分制限の効果に関する報告は2報しかなくエビデンスは限定的である。

Matsuo らは、推定塩分摂取量が厚生労働省の推奨する1日塩分摂取量の上限 (男性8g、女性7g) を超えている夜間頻尿患者を対象として食事指導を行い、12週間後に推定塩分摂取量が減少した群 (成功群) と減少しなかった群 (不成功群) における比較検討を行っている<sup>5)</sup>。成功群では、夜間排尿回数、夜間尿量、夜間多尿指数が有意に低下したが、不成功群では、夜間排尿回数、夜間尿量がむしろ有意に増加し、夜間多尿指数には変化を認めなかった。Okumura らは、同種腎移植後患者における食事指導の効果を検討し、推定塩分摂取量の変化と夜間尿量の変化との間には有意な相関が認められ、夜間多尿群では、ナトリウム排泄量、夜間尿量、夜間多尿指数が有意に減少したが、夜間多尿を有さない群では有意な変化を認めなかったと報告している<sup>6)</sup>。なお、夜間尿量の変化と夜間排尿回数の変化との間には有意な相関を認めたものの、夜間排尿回数自体は食

事指導前後で有意な低下は認められなかった。

以上のことから、塩分制限は夜間多尿を伴う夜間頻尿患者に対して、行動療法の一環として行う価値があるが、夜間頻尿の改善のためには、どの程度の塩分摂取量まで落とすべきかは明確でなく、今後より大規模な臨床研究が必要である。

なお、生活指導として食生活（塩分，アルコール，カフェインの摂取量）の改善のサポートが期待できるスマートフォン用アプリケーション「ユーサポ」が、下記サイトに無料で公開されている。

Android: <https://play.google.com/store/apps/details?id=jp.welby.yousupp>

iOS: <https://apps.apple.com/jp/app/id1488067443>

### 参考文献

- 1) Everaert K, Hervé F, Bosch R et al. International Continence Society consensus on the diagnosis and treatment of nocturia. *Neurourol Urodyn* 2019; 38: 478–498 (GL)
- 2) 日本高血圧学会 高血圧治療ガイドライン作成委員会 編. 高血圧治療ガイドライン 2019. ライフサイエンス出版, 2019 (GL)
- 3) Goessaert AS, Krott L, Hoebeke P et al. Diagnosing the pathophysiologic mechanisms of nocturnal polyuria. *Eur Urol* 2015; 67: 283–288 (総説)
- 4) Matsuo T, Miyata Y, Sakai H. Daily salt intake is an independent risk factor for pollakiuria and nocturia. *Int J Urol* 2017; 24: 384–389 (III)
- 5) Matsuo T, Miyata Y, Sakai H. Effect of salt intake reduction on nocturia in patients with excessive salt intake. *Neurourol Urodyn* 2019; 38: 927–933 (IV)
- 6) Okumura Y, Asai K, Kobayashi T et al. Dietary sodium restriction reduces nocturnal urine volume and nocturnal polyuria index in renal allograft recipients with nocturnal polyuria. *Urology* 2017; 106: 60–64 (IV)

## CQ9

夜間頻尿患者（多尿，夜間多尿以外）に対して生活指導は推奨されるか？

夜間頻尿の原因として、膀胱蓄尿機能の低下，多尿・夜間多尿，睡眠障害があるのでそれぞれに対する生活指導がある。膀胱蓄尿機能の低下および睡眠障害に伴う夜間頻尿に対する生活指導は、大規模試験のサブ解析および夜間頻尿単独に対する少数の RCT として有用性が示されており推奨される〔レベル 2〕。 **【推奨グレード B】**

Nocturia（夜間頻尿），lifestyle intervention（生活指導）をキーワードとして検索し，109 編の論文を得た。うち RCT は 3 編あり，ガイドラインを加えた合計 4 編を引用した。

膀胱蓄尿機能の低下すなわち機能的膀胱容量の減少の原因は，過活動膀胱，間質性膀胱炎，低コンプライアンス膀胱，腹圧性尿失禁（混合性尿失禁），さらに排尿障害に伴う残尿の増加などがある。

このうち過活動膀胱に対する生活指導は，過活動膀胱診療ガイドライン第 2 版に記載されており，体重減少（推奨グレード A），運動療法，禁煙，食事・アルコール・飲水指導（推奨グレード C1）となっている<sup>1)</sup>。体重減少は腹圧性尿失禁（混合性尿失禁）の

治療としてもエビデンスの高い評価が得られているが、過活動膀胱に伴う夜間頻尿に対する効果（サブ解析）は報告されていない。

喫煙（ニコチン）と過活動膀胱の関係も報告されているが、禁煙が過活動膀胱に伴う夜間頻尿を改善させるという RCT によるエビデンスは報告されていない。

食事・アルコール・飲水指導に関しては過活動膀胱の改善のみでなく、多尿・夜間多尿に対する生活指導として重要である。夜間頻尿の原因が飲水過多による多尿・夜間多尿の場合には生活指導の第一選択は飲水指導である〔CQ7 p.20, 8章 治療 1. 多尿, 夜間多尿 p.130 参照〕。

Hashim らは、過活動膀胱患者 67 例のうちの 24 例に対し、飲水量を通常の 25% 減少、あるいは増量を 4 日間交互に行った群と逆の群（増量から減量を行った群）にクロスオーバーによる RCT を行った結果、減少させた場合には、尿意切迫感と夜間頻尿が改善したと報告した<sup>2)</sup>。尿失禁を伴う肥満女性に食事療法を中心とした行動療法と対照（教育のみ）とを比較した RCT（PRIDE 試験）において、失禁以外の下部尿路症状（全体の 48～62%）に対する症状の改善をサブ解析した結果、治療後 6 カ月では、夜間頻尿患者の比率は行動療法群で 50% から 38% に減少したものの（ $p < 0.01$ ）、対照との群間差はみられなかった<sup>3)</sup>。

Soda らは、夜間頻尿 56 例に対し、生活指導（飲水制限、ベッド上での超過時間臥床の禁止、日常の運動、湯たんぽなどによるベッドの暖房維持）を行ったところ、夜間排尿回数は有意に減少（3.6 回から 2.7 回、 $p < 0.0001$ ）、夜間尿量は有意に減少し（923 mL から 768 mL、 $p = 0.0005$ ）、53% の患者で夜間排尿回数の 1 回以上の減少がみられたと報告した<sup>4)</sup>。

## 参考文献

- 1) 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]. リッチヒルメディカル, 2015 (GL)
- 2) Hashim H, Abrams P. How should patients with an overactive bladder manipulate their fluid intake? *BJU Int* 2008; 102: 62–66 (II)
- 3) Breyer BN, Creasman JM, Richter HE et al. A behavioral weight loss program and nonurinary incontinence lower urinary tract symptoms in overweight and obese women with urinary incontinence: a secondary data analysis of PRIDE. *J Urol* 2018; 199: 215–222 (I)
- 4) Soda T, Masui K, Okuno H et al. Efficacy of nondrug lifestyle measures for the treatment of nocturia. *J Urol* 2010; 184: 1000–1004 (IV)

## CQ10

夜間頻尿患者（多尿，夜間多尿以外）に対して行動療法（生活指導以外）は推奨されるか？

夜間頻尿の原因として，膀胱蓄尿機能の低下，多尿・夜間多尿，睡眠障害がある。過活動膀胱に伴った夜間頻尿に対する行動療法（生活指導以外）は，大規模試験のサブ解析として有用性が報告されており推奨される〔レベル1〕。〔推奨グレードA〕

睡眠障害に伴った夜間頻尿に対する行動療法の有用性のエビデンスは明確でない〔レベル2〕。〔推奨グレードC1〕

Nocturia（夜間頻尿），behavioral therapy（行動療法）をキーワードとして検索し，148編の論文を得た。RCTの6編を含め7編を引用した。

### 膀胱蓄尿機能の低下に伴う夜間頻尿に対する行動療法

膀胱蓄尿機能の低下すなわち機能的膀胱容量の減少の原因は，過活動膀胱，間質性膀胱炎，低コンプライアンス膀胱，腹圧性尿失禁（混合性尿失禁），さらに排尿障害に伴う残尿の増加などがある。このうち過活動膀胱に対する行動療法は膀胱訓練（狭義の計画療法），骨盤底筋訓練などの理学療法である。過活動膀胱を伴った夜間頻尿に対する行動療法のほとんどは過活動膀胱を対象とした試験のサブ解析である。

切迫性または切迫性優位の混合性尿失禁を認める女性197例のうちの夜間頻尿を認めた131例に対し，行動療法（バイオフィードバック補助骨盤底筋訓練）と抗コリン薬（オキシブチニン2.5～5mg1日3回）およびプラセボとの比較試験を行い，排尿日誌により夜間頻尿に対する効果を検討した結果，行動療法は夜間排尿回数を0.5回/night減少させ，有意にオキシブチニン（0.3回/night減少， $p=0.02$ ），プラセボ（0回/night減少， $p<0.01$ ）よりも減少させた<sup>1)</sup>。切迫性尿失禁を認める女性に，抗コリン薬（トルテロジン）と骨盤底筋訓練，定時排尿などの行動療法との併用と，抗コリン薬単独との効果を比較したBehavior Enhances Drug Reduction of Incontinence（BE-DRI）試験において，夜間頻尿および夜間尿失禁を認めた305例に対する効果を検討した報告では，両群とも軽度ながら有意な改善がみられたが，群間で差はみられなかった<sup>2)</sup>。

前立腺肥大症（下部尿路閉塞）に過活動膀胱を伴う男性で $\alpha_1$ 遮断薬が無効であった143例に行動療法または抗コリン薬（オキシブチニン）投与を行ったRCT（MOTIVE試験）では，行動療法により夜間頻尿が0.7回，抗コリン薬により0.32回減少した（ $p=0.05$ ）<sup>3)</sup>。139例の過活動膀胱患者に対し，膀胱訓練，トルテロジン，両者の併用を比較したRCTでは，夜間頻尿の改善がそれぞれ56%，65%，66%であった（ $p<0.05$ ）<sup>4)</sup>。

### 睡眠障害に伴う夜間頻尿に対する行動療法

夜間頻尿は睡眠障害の原因になるが，逆に睡眠障害が夜間頻尿の原因にもなる。また，睡眠障害が夜間多尿を引き起こす可能性も報告されている。睡眠の突然の障害では，20例の成人に排尿日誌を記録させ，突然睡眠を阻害したところ，尿量は増加し腎ナトリウム排泄量が特に男性で増加した。尿中メラトニン，プロスタグランジン $E_2$ 分泌は両群

とも同じであった。以上から特に男性では、睡眠障害はナトリウム利尿、浸透圧利尿により夜間尿量が増加すると結論された<sup>5)</sup>。

Tyagiらは、慢性睡眠障害患者79例を夜間頻尿を有する群〔30例：説明のみのIC群16例、行動療法(BBTI)群14例〕と有さない群(49例：IC群24例、BBTI群25例)で層別解析した。BBTI(brief behavioral treatment of insomnia)は、①ベッド上の時間を制限(睡眠時間の30分以上および6時間以上ベッドにいない)、②規則正しい時間に起床、③眠いときのみベッドに行く、④眠くなければベッドから離れる、という指導方法であった。その結果、BBTIは夜間頻尿のある群では両群で効果に差がなく、夜間頻尿のない群では差がみられた。したがって、睡眠行動療法は、夜間頻尿のない群に効果があると結論した<sup>6)</sup>。しかし、彼らはさらに79例の不眠患者のうち、少なくとも夜間1回はトイレに行く30例を対象として、BBTIを行った群と情報のみの対照(IC)とを比較した。その結果、14日間の夜間排尿回数は、前者では6.5回の減少、後者では1.3回の増加( $p=0.04$ )であったので、BBTIは夜間頻尿にも効果があると結論した<sup>7)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Johnson TM 2nd, Burgio KL, Redden DT et al. Effects of behavioral therapy on nocturia in older incontinent women. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 846–850 (I)
- 2) FitzGerald MP, Lemack G, Wheeler T, Litman HJ; Urinary Incontinence Treatment Network. Nocturia, nocturnal incontinence prevalence, and response to anticholinergic and behavioral therapy. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19: 1545–1550 (I)
- 3) Burgio KL, Goode PS, Johnson TM et al. Behavioral versus drug treatment for overactive bladder in men: the Male Overactive Bladder Treatment in Veterans (MOTIVE) Trial. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 2209–2216 (I)
- 4) Song C, Park JT, Heo KO et al. Effects of bladder training and/or tolterodine in female patients with overactive bladder syndrome: a prospective, randomized study. *J Korean Med Sci* 2006; 21: 1060–1063 (II)
- 5) Kamperis K, Hagstroem S, Radvanska E et al. Excess diuresis and natriuresis during acute sleep deprivation in healthy adults. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299: F404–F411 (IV)
- 6) Tyagi S, Resnick NM, Perera S et al. Behavioral treatment of chronic insomnia in older adults: does nocturia matter? *Sleep* 2014; 37: 681–687 (II)
- 7) Tyagi S, Resnick NM, Perera S et al. Behavioral treatment of insomnia: also effective for nocturia. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62: 54–60 (II)

### CQ11

過活動膀胱に伴う夜間頻尿患者に対して抗コリン薬の投与は推奨されるか？

抗コリン薬は、過活動膀胱に伴う夜間頻尿に対して、夜間排尿回数を減少させQOLや睡眠の質を改善させる効果があり、その投与は推奨される〔レベル1〕。ただし、薬剤間にはエビデンスの質的・量的な違いが存在する。〔推奨グレードA〕

Nocturia(夜間頻尿)、anticholinergics(抗コリン薬)をキーワードとして検索し、404編の論文を得た。このうちの過活動膀胱を対象とし、原則的に夜間頻尿が試験の選択基準に含まれる37編を引用した。

過活動膀胱治療薬として保険収載されているイミダフェナシン、オキシブチニン経皮吸収型製剤、ソリフェナシン、トルテロジン、フェソテロジン、プロピペリン(五十音順)に関して検討した。

なお、推奨グレードは過活動膀胱治療に関する推奨グレードを考慮して定めた。

## イミダフェナシン

### 推奨グレード：A

夜間頻尿を伴う過活動膀胱患者を対象としたプラセボ対照 RCT は行われていないが、第 III 相試験の post-hoc 解析が 2 報ある。また、ソリフェナシンとの RCT が 2 報、前立腺肥大症に合併する過活動膀胱患者の夜間頻尿に対する  $\alpha_1$  遮断薬単独とイミダフェナシン併用との RCT が 1 報、RCT の post-hoc 解析が 1 報ある。さらに、夜間頻尿を有する過活動膀胱患者に対する対照のない前向き臨床試験は既存の抗コリン薬の中で最も多く行われている。

第 III 相試験の post-hoc 解析によれば、イミダフェナシンは、過活動膀胱に伴う夜間排尿回数をプラセボおよびベースラインと比較して有意に低下<sup>1,2)</sup> させるのみでなく、夜間多尿患者において、夜間排尿回数<sup>1,2)</sup>、夜間 1 回排尿量<sup>2)</sup>、夜間尿産生量<sup>2)</sup>、夜間尿量<sup>2)</sup>、夜間多尿指数<sup>1)</sup>、就寝後夜間第一尿(覚醒)までの時間(HUS)<sup>1,2)</sup>を有意に改善させる効果が示された。また、夜間排尿回数と夜間尿生成速度、夜間尿量との間、HUS と夜間排尿回数、夜間尿生成速度との間には有意な相関が認められた<sup>2)</sup>。

ソリフェナシンとの 2 つの RCT に関しては、どちらの報告とも夜間排尿回数と N-QOL の変化量には群間で有意な違いを認めなかった<sup>3,4)</sup>。

前立腺肥大症に合併する過活動膀胱患者の夜間頻尿に対する RCT においては、用法(1 日 2 回投与あるいは就寝前投与)による効果に若干の相違が認められるものの、 $\alpha_1$  遮断薬単独群と比較してイミダフェナシンの併用は、夜間排尿回数<sup>5)</sup>、N-QOL スコア<sup>5)</sup>、HUS<sup>5,6)</sup>、夜間 1 回排尿量<sup>5)</sup>、夜間尿量<sup>5)</sup>を有意に改善させることが示されている。対照を有さない前向き試験においても類似の結果が示され<sup>7,8)</sup>、PSQI スコア(Pittsburgh Sleep Quality Index)の改善<sup>7)</sup>も報告されている。

対照のない比較的大規模な前向き臨床試験としては、EPOCH 試験( $n=121$ )<sup>9)</sup>、EVOLUTION 研究( $n=165$ )<sup>10)</sup>がある。これらの試験では、夜間排尿回数<sup>9,10)</sup>、HUS<sup>9,10)</sup>、PSQI スコア<sup>9,10)</sup>、ESS スコア(Epworth Sleepiness Scale)<sup>9)</sup>、N-QOL スコア<sup>10)</sup>に有意な改善が認められ、夜間排尿回数と PSQI スコア<sup>9,10)</sup>、ESS スコア<sup>9)</sup>、N-QOL スコア<sup>10)</sup>との間には有意な相関が認められた。さらに、イミダフェナシンは、性別<sup>11)</sup>、ベースラインの夜間排尿回数<sup>12)</sup>にかかわらず改善効果を示した。特に、夜間排尿回数 3 回以上の患者では、夜間排尿回数の変化と N-QOL、PSQI スコアの変化との間に有意な相関が認められた<sup>12)</sup>。小規模な前向き試験である F'Y'USION 研究でも、夜間排尿回数、HUS、アテネ不眠尺度(Athens Insomnia Scale: AIS)、SF-8 などの改善が示されている<sup>13)</sup>。イミダフェナシンの増量に関しては、就寝前 0.1 mg から 0.2 mg<sup>14)</sup>、就寝前 0.2 mg から 0.3 mg あるいは 0.4 mg<sup>15)</sup>、朝夕 0.1 mg から夕に 0.2 mg<sup>16)</sup>などが有効であったことが報告

されている。4週間のミラベグロンの投与によっても夜間排尿回数が1回以上の過活動膀胱患者を対象にイミダフェナシン併用の有用性を検討した報告では、夜間排尿回数とHUSが改善したものの、有意差は認めなかった<sup>17)</sup>。

以上のことから、夜間頻尿を対象としたプラセボ対照 RCT はないものの、イミダフェナシンには対照を有さない前向き研究が豊富にあり、それらの結果から、過活動膀胱に伴う夜間頻尿に対してイミダフェナシンは有効であると考えられた。また、イミダフェナシンの作用機序としては、膀胱容量増加効果のほかに夜間尿量減少効果が関与している可能性が示唆された。

### オキシブチニン経皮吸収型製剤

#### 推奨グレード：A

過活動膀胱に伴う夜間頻尿に対する検討としては、本邦で実施された第 III 相試験の post-hoc 解析が 1 報ある。オキシブチニン経皮吸収型製剤はプラセボに比べて、夜間排尿回数、夜間平均 1 回排尿量、夜間初回排尿量、HUS を有意に改善させた<sup>18)</sup>。

オキシブチニン経皮吸収型製剤の夜間頻尿に対する有効性に関してさらなるエビデンスの蓄積が望まれる。

### トルテロジン

#### 推奨グレード：A

夜間頻尿を伴う過活動膀胱患者に対するプラセボ対照大規模 RCT が 1 報、デスマプレシン口腔内崩壊錠（本邦での効能・効果は「男性における夜間多尿による夜間頻尿」）併用との RCT が 1 報ある。また、トルテロジン単剤と行動療法の併用との RCT から夜間排尿回数に関する報告が 1 報、用法に関する後ろ向き研究が 1 報ある。

プラセボ対照大規模 RCT では、トルテロジンは尿意切迫感に関連する夜間排尿のみをプラセボに比べて有意に減少させることが示された<sup>19)</sup>。トルテロジン単剤群を対照としたデスマプレシン口腔内崩壊錠 25  $\mu\text{g}$ （本邦での効能・効果は「男性における夜間多尿による夜間頻尿」）併用との RCT では、夜間排尿回数、夜間尿量、HUS の変化量には両群間で有意差は認められなかったが、夜間多尿を有する患者に限定すると、併用療法群において、夜間尿量の低下、HUS の延長、奏効（夜間排尿回数の 33% 以上の減少と 3 日間の排尿日誌記録中に少なくとも一晚夜間排尿なし）達成率に有意差が認められた<sup>20)</sup>。切迫性尿失禁女性を対象とした行動療法併用との RCT においては、夜間排尿回数の変化に群間で有意差は認められなかった<sup>21)</sup>。

トルテロジンの午前 8 時と午後 8 時投与の夜間頻尿に対する効果を後方視的に検討した報告では、夜間の 1 回排尿量を増加させ夜間排尿回数を低下させるという観点からは夜間投与が勧められると考えられた<sup>22)</sup>。

以上のことから、トルテロジンは、1 つではあるがプラセボ対照大規模 RCT を有し、尿意切迫感に関連する夜間排尿回数を減少させる効果があることから、過活動膀胱に伴

う夜間頻尿に対して有効であると考えられた。

## ソリフェナシン

### 推奨グレード：A

夜間頻尿を伴う過活動膀胱患者を対象としたプラセボ対照 RCT は行われていないが（第 III 相試験の post-hoc 解析はあり）、用法に関する RCT が 1 報、前立腺肥大症患者におけるデスマプレシンの無作為化クロスオーバー試験が 1 報ある。また、対照のない前向き臨床試験はイミダフェナシンに次いで多く行われている。

欧米<sup>23)</sup> および本邦<sup>24)</sup> で実施された第 III 相試験から夜間排尿回数 1 回以上の患者を抽出し、夜間頻尿に対するソリフェナシンの効果を検討した post-hoc 解析では、ソリフェナシンはプラセボと比較して夜間排尿回数<sup>23,24)</sup>、夜間 1 回排尿量<sup>24)</sup>、HUS<sup>24)</sup>、KHQ (King's Health Questionnaire) の睡眠/活力のドメインを有意に改善させた<sup>24)</sup>。夜間多尿指数への有意な影響は認められなかった<sup>24)</sup>。夜間排尿回数が 50% 以上低下した割合と 1 回以上低下した割合もプラセボに比較して高値であった<sup>23)</sup>。夜間多尿の有無で層別化すると、非夜間多尿群では、プラセボと比較して有意に夜間排尿回数を低下させたが、夜間多尿群では有意な低下は認められなかった<sup>23)</sup>。夜間排尿回数が 1 回以上減少した割合は、非夜間多尿群ではプラセボに比べて有意に多かったが、夜間多尿群では有意差を認めなかった<sup>23)</sup>。

ソリフェナシンを朝食後あるいは夕食後に投与する RCT では、いずれの用法でもソリフェナシンは夜間頻尿と睡眠の質を改善させ、用法による効果の違いは認められなかった<sup>25)</sup>。

夜間排尿回数 1 回以上の前立腺肥大症患者（過活動膀胱合併の有無は不明）に対して、タムスロシンを 4 週間投与後に夜間頻尿が残存した症例を対象に、ソリフェナシンあるいはデスマプレシン 0.3 mg（本邦では未承認の製剤）に無作為に割り付けて 4 週間投与し、これをクロスオーバーして、さらに 4 週間投与した臨床試験では、夜間多尿群ではデスマプレシンが、夜間膀胱容量低下群ではソリフェナシンが有効であった<sup>26)</sup>。夜間頻尿を有する前立腺肥大症に伴う過活動膀胱を対象とした研究はほかに 2 報ほどあり、夜間排尿回数<sup>27,28)</sup>、AIS<sup>26)</sup> の有意な低下が報告されている。

以上のほかにも、いくつかの対照を有さない前向き研究があり、夜間排尿回数の有意な低下<sup>29,30)</sup>、夜間排尿回数が 3 回以上の患者の割合の有意な減少<sup>29)</sup>、N-QOL スコア<sup>29,30)</sup>、PSQI スコア<sup>30)</sup> の有意な改善を認めた。さらに、イミダフェナシン 4 週間以上の投与で効果不十分な過活動膀胱患者におけるソリフェナシンへの切り替え効果を検討した報告では、夜間排尿回数の有意な低下、夜間排尿回数 3 回以上の患者の割合の有意な減少が示された<sup>31)</sup>。

以上のことからソリフェナシンは、夜間排尿回数、QOL、睡眠の質を改善させる効果を有し、過活動膀胱患者の膀胱容量低下による夜間頻尿に対して有効であると考えられた。

## フェソテロジン

### 推奨グレード：A

夜間頻尿を伴う過活動膀胱患者を対象としたプラセボ対照大規模 RCT が1つとその post-hoc 解析，第 II 相試験の post-hoc 解析がある。

プラセボ対照大規模 RCT では，フェソテロジンはプラセボに比べて，夜間排尿回数，尿意切迫感に関連する夜間排尿回数，夜間の frequency-urgency sum を有意に低下させた<sup>32)</sup>。夜間排尿回数が1回以上減少した群（奏効群）と非奏効群とに層別化すると，奏効群では夜間膀胱容量指数，夜間尿量，夜間頻尿指数，夜間多尿指数，夜間排尿回数がベースラインに比べて有意に低下し，過活動膀胱質問票（OAB-q）の睡眠尺度も最小臨床重要差（minimally important difference: MID）を超えて有意な改善を示した<sup>33)</sup>。フェソテロジン群はプラセボ群より奏効群になる可能性が高く，奏効群になる可能性はベースラインの夜間頻尿指数や夜間膀胱容量指数と相関したが，ベースラインの最大1回排尿量や夜間尿量とは相関しなかった<sup>33)</sup>。

アジアでの第 II 相試験の post-hoc 解析では，フェソテロジン 4 mg および 8 mg とプラセボとの間で夜間1回排尿量および KHQ の睡眠/活力スコアの有意な改善が認められた<sup>34)</sup>。4 mg 群ではプラセボと比べ HUS は有意に改善した。夜間多尿患者を除外した解析では，8 mg 群はプラセボと比して夜間排尿回数が有意に改善した。

以上のことから，フェソテロジンは，過活動膀胱患者の膀胱容量低下による夜間頻尿に対して有効であると考えられた。なお，その改善機序には，夜間尿量低下も寄与する可能性も示唆された。

## プロピペリン

### 推奨グレード：A

過活動膀胱に伴う夜間頻尿のみを対象とした RCT や第 III 相試験の post-hoc 解析は実施されていない。夜間頻尿に対する検討は小規模の研究が3報みられ，その対象は，男性夜間頻尿患者<sup>35)</sup>，ナフトピジル4週間投与後に2回以上の夜間排尿回数を認める前立腺肥大症患者<sup>36)</sup>，1回以上の夜間頻尿を有する患者<sup>37)</sup>であり，過活動膀胱患者に限定されていない。これらの報告では，夜間排尿回数<sup>35-37)</sup>，N-QOL スコア<sup>37)</sup>の有意な改善が認められている。

以上から，プロピペリンに関しては，さらなるエビデンスの蓄積が必要であると考えられた。

## 有害事象

引用した研究における有害事象は，抗コリン薬ですでに報告されている有害事象と同等であったが，トルテロジンにおいては就寝前4時間以内の投与で有害事象が軽減される可能性が示唆された<sup>19, 22)</sup>。

## 参考文献

- 1) Yokoyama O, Homma Y, Yamaguchi O. Imidafenacin, an antimuscarinic agent, improves nocturia and reduces nocturnal urine volume. *Urology* 2013; 82: 515–520 (I)
- 2) 武田正之, 後藤百万, 吉田正貴 ほか. 夜間頻尿かつ夜間多尿を有する過活動膀胱患者の尿生成, 排尿量および第一覚醒時間に対するイミダフェナシンの効果の検討—2 臨床試験の統合解析—. 泌外 2018; 31: 305–311 (I)
- 3) 酒本貞昭, 笠木康弘, 向出智美, 菅 朋子. 夜間頻尿を有する過活動膀胱患者に対するイミダフェナシンとソリフェナシンの比較研究 (Blue Note Study). *Prog Med* 2015; 35: 533–541 (II)
- 4) 山西友典, 榊原隆次, 納谷幸男 ほか. 夜間頻尿に対するイミダフェナシンおよびソリフェナシンの有効性および安全性の無作為比較臨床試験. *医と薬学* 2015; 72: 1219–1226 (II)
- 5) Yokoyama O, Tsujimura A, Akino H et al. Add-on anticholinergic therapy for residual nocturia in patients with lower urinary tract symptoms receiving  $\alpha$ 1-blocker treatment: a multi-centre, prospective, randomised study. *World J Urol* 2015; 33: 659–667 (II)
- 6) 山西友典, 朝倉博孝, 関 成人 ほか. タムスロシン治療によっても OAB 症状が残存する BPH 患者に対する, タムスロシン+デュタステリド+イミダフェナシンの3剤併用 (DirecT Study) の夜間頻尿に対するサブ解析. *日排尿機能会誌* 2017; 28: 338–344 (II)
- 7) Wada N, Watanabe M, Kita M et al. Effect of imidafenacin on nocturia and sleep disorder in patients with overactive bladder. *Urol Int* 2012; 89: 215–221 (V)
- 8) 松下全巳. 前立腺肥大症 (BPH) における夜間頻尿に対するイミダフェナシンの有用性の検討. *Prog Med* 2008; 28: 2961–2963 (IV)
- 9) 武田正之, 高橋 悟, 西澤 理 ほか. 過活動膀胱患者におけるイミダフェナシンの夜間頻尿治療効果と睡眠障害への影響に関する検討 (EPOCH Study). 泌外 2009; 22: 53–60 (IV)
- 10) 武田正之, 高橋 悟, 西澤 理 ほか. 過活動膀胱患者に対するイミダフェナシンの夜間頻尿改善効果は睡眠障害および QOL 改善に貢献する (EVOLUTION Study). 泌外 2010; 23: 1443–1452 (IV)
- 11) 吉田正貴, 武田正之, 高橋 悟 ほか. 夜間頻尿を有する過活動膀胱患者に対するイミダフェナシンの効果—EVOLUTION Study の性別による解析—. *Prog Med* 2012; 32: 2481–2488 (IV)
- 12) 吉田正貴, 武田正之, 高橋 悟 ほか. 夜間頻尿を有する過活動膀胱患者に対するイミダフェナシンの効果に及ぼす夜間排尿回数の影響. *Prog Med* 2012; 32: 2181–2187 (IV)
- 13) 長岡 明, 櫻井俊彦, 内藤 整 ほか. 夜間頻尿を有する OAB 患者に対するイミダフェナシンの有用性の検討—F'Y'USION STUDY—. 泌外 2011; 24: 1649–1656 (IV)
- 14) Kadekawa K, Onaga T, Shimabukuro S et al. Effect of imidafenacin before sleeping on nocturia. *Low Urin Tract Symptoms* 2012; 4: 130–135 (IV)
- 15) 鈴木康之, 小針俊彦, 高山俊政 ほか. 夜間頻尿を有する過活動膀胱患者に対するイミダフェナシン増量に関する検討. 泌外 2016; 29: 537–544 (IV)
- 16) 榊原敏文, 羽田野幸夫, 西尾芳孝 ほか. 夜間頻尿を合併した過活動膀胱患者に対するイミダフェナシンの検討—効果不十分例の増量検討も含めて—. 泌外 2012; 25: 2365–2371 (IV)
- 17) 川原和也, 徳永章二. 夜間頻尿を呈する過活動膀胱患者におけるミラベグロンとイミダフェナシン併用療法の安全性および有効性に関する検討. 泌外 2017; 30: 489–495 (IV)
- 18) Yokoyama O, Yamaguchi A, Yoshida M et al. Once-daily oxybutynin patch improves nocturia and sleep quality in Japanese patients with overactive bladder: post-hoc analysis of a phase III randomized clinical trial. *Int J Urol* 2015; 22: 684–688 (I)
- 19) Rackley R, Weiss JP, Rovner ES et al; 037 Study Group. Nighttime dosing with tolterodine reduces overactive bladder-related nocturnal micturitions in patients with overactive bladder and nocturia. *Urology* 2006; 67: 731–736 (I)
- 20) Rovner ES, Raymond K, Andruczyk E, Juul KV. Low-dose desmopressin and tolterodine combination therapy for treating nocturia in women with overactive bladder: a double-blind, randomized, controlled study. *Low Urin Tract Symptoms* 2018; 10: 221–230 (II)
- 21) FitzGerald MP, Lemack G, Wheeler T, Litman HJ; Urinary Incontinence Treatment Network. Nocturia, nocturnal incontinence prevalence, and response to anticholinergic and behavioral therapy. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19: 1545–1550 (I)
- 22) Tsai KH, Hsiao SM, Lin HH. Tolterodine treatment of women with overactive bladder syndrome: comparison of night-time and daytime dosing for nocturia. *J Obstet Gynaecol Res* 2017; 43: 1719–1725 (V)
- 23) Brubaker L, FitzGerald MP. Nocturnal polyuria and nocturia relief in patients treated with solifenacin for overactive bladder symptoms. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007; 18: 737–741 (I)

- 24) Yokoyama O, Yamaguchi O, Kakizaki H et al. Efficacy of solifenacin on nocturia in Japanese patients with overactive bladder: impact on sleep evaluated by bladder diary. *J Urol* 2011; 186: 170–174 (I)
- 25) Kwon T, Oh TH, Choi S et al. Influence of daytime or nighttime dosing with solifenacin for overactive bladder with nocturia: impact on nocturia and sleep quality. *J Korean Med Sci* 2017; 32: 1491–1495 (II)
- 26) Shin YS, Zhang LT, Zhao C et al. Twelve-week, prospective, open-label, randomized trial on the effects of an anticholinergic agent or antidiuretic agent as add-on therapy to an alpha-blocker for lower urinary tract symptoms. *Clin Interv Aging* 2014; 9: 1021–1030 (I)
- 27) Takao T, Tsujimura A, Yamamoto K et al. Solifenacin may improve sleep quality in patients with overactive bladder and sleep disturbance. *Urology* 2011; 78: 648–652 (IV)
- 28) 宮島茂郎, 坪内和女, 中山一郎 ほか. 夜間頻尿を有する  $\alpha_1$  受容体遮断薬服用中の前立腺肥大症患者に対するソリフェナシン併用療法の有用性の検討. 日排尿機能会誌 2015; 26: 295–300 (IV)
- 29) 吉田正貴, 辻村 晃, 村上房夫 ほか. 過活動膀胱の薬物療法における夜間頻尿 QOL 質問票 (N-QOL) 日本語版の反応性-抗コリン薬 (コハク酸ソリフェナシン) を用いた検討-1. 日排尿機能会誌 2010; 21: 325–331 (IV)
- 30) 咲間隆裕, 武信康弘, 五十嵐智博 ほか. 夜間頻尿を有する女性過活動膀胱患者における睡眠障害, 夜間頻尿特異的 QOL に対するソリフェナシンの効果. 泌外 2012; 25: 353–360 (IV)
- 31) 三橋公美, 松田博幸. 抗コリン薬の切り替えて夜間頻尿はさらに改善するか? イミダフェナシン効果不十分例に対するソリフェナシンコハク酸塩の有用性の検討. PTM (最新の疾患別治療マニュアル) 2011; (12): 11–12 (IV)
- 32) Weiss JP, Jumadilova Z, Johnson TM 2nd et al. Efficacy and safety of flexible dose fesoterodine in men and women with overactive bladder symptoms including nocturnal urinary urgency. *J Urol* 2013; 189: 1396–1401 (I)
- 33) Khusid JA, Weiss JP, Carlsson MO, Mangan EK. Fesoterodine for the treatment of nocturnal urgency in patients with overactive bladder syndrome: an analysis of responders and nonresponders. *J Urol* 2017; 198: 1119–1123 (I)
- 34) Yokoyama O, Hiro S, Hotta S et al. Efficacy of fesoterodine on nocturia and quality of sleep in Asian patients with overactive bladder. *Urology* 2014; 83: 750–755 (I)
- 35) 富士幸蔵, 小川良雄. Male LUTS 患者の夜間頻尿に対するプロピベリン塩酸塩 (主として  $\alpha_1$ -blocker の併用) の効果と安全性評価-1 日投与量 10 mg と 20 mg との比較-1. 排尿障害 2010; 18: 168–173 (IV)
- 36) Kamimura N, Hatakeyama S, Kudo S et al. Additional effect of propiverine for naftopidil-resistant nocturia in the patient with benign prostate hypertrophy. *Hinyokika Kyo* 2011; 57: 71–76 (IV)
- 37) 石田寛明, 野口和美, 寺西淳一 ほか. 夜間頻尿特異的 QOL 質問票を用いた塩酸プロピベリンの治療効果の臨床的検討. 泌外 2014; 27: 1143–1148 (IV)

## CQ12

過活動膀胱に伴う夜間頻尿患者に対して  $\beta_3$  作動薬の投与は推奨されるか？

$\beta_3$  作動薬は、過活動膀胱患者の夜間排尿回数と QOL を改善させる可能性があり、その投与は推奨される〔レベル 1〕。夜間頻尿患者に特化した研究は少なく、さらなるエビデンスの蓄積が必要である。 〔推奨グレード A〕

Nocturia (夜間頻尿),  $\beta_3$  adrenergic receptor agonists ( $\beta_3$  アドレナリン受容体作動薬) をキーワードとして検索し、56 編の論文を得た。このうちの 7 編とビベグロン (vibegron) に関する 2 編を加えた 9 編を引用した。

$\beta_3$  アドレナリン受容体作動薬 ( $\beta_3$  作動薬) は 2011 年にミラベグロンが過活動膀胱治

療薬として世界に先駆けて本邦で承認されて以来、その効果と安全性の観点から過活動膀胱患者に対して広く使われており、2018年にはビベグロンも承認された。特に高齢の過活動膀胱患者に対しては、処方薬の総抗コリン負荷を低減する観点から、抗コリン薬よりも $\beta_3$ 作動薬を考慮すべきという意見もみられる<sup>1)</sup>。

なお、推奨グレードは過活動膀胱治療に関する推奨グレードを考慮して定めた。

## ミラベグロン

### 推奨グレード：A

ミラベグロンに関しては、過活動膀胱を伴う夜間頻尿患者のみを対象とした報告が1報ある。Yoshidaらによる2回以上の夜間排尿回数を有する女性過活動膀胱患者を対象とした研究では、夜間排尿回数、夜間1回排尿量、夜間初回排尿量、N-QOLのすべてのドメイン、PSQIスコアに有意な改善が認められた<sup>2)</sup>。第III相試験のpost-hoc解析として夜間頻尿患者のみを対象とした検討は現在まで報告されていない。

過活動膀胱患者を対象として実施された第III相試験において、プラセボと比較した夜間排尿回数の変化は、日本<sup>3)</sup>、アジア<sup>4)</sup>で実施された試験では有意差が認められず、欧州とオーストラリア<sup>5)</sup>、欧州と北米<sup>6)</sup>で実施された試験では評価項目に含まれていない。KHQの睡眠/活力のドメインに関しては、日本で実施された試験ではプラセボに比べて有意な改善を示したが<sup>3)</sup>、アジアで実施された試験では、最小臨床重要差(MID)には達したもののプラセボとの間に有意差を認めなかった<sup>4)</sup>。なお、その後の総説において、欧州とオーストラリアで実施された試験では夜間排尿回数がプラセボに比べて有意に減少したことが報告されている<sup>7)</sup>。

8つのプラセボ対照RCTのメタ解析においては<sup>8)</sup>、ミラベグロンはプラセボに比べて有意に夜間排尿回数を減少させ[WMD (weighted mean difference) -0.13,  $p=0.003$ ]、トルテロジン ER 4 mg よりも若干有意な改善を示した(WMD -0.07,  $p=0.03$ )。

## ビベグロン

### 推奨グレード：A

ビベグロン(50 mg)に関しては、本邦で過活動膀胱患者を対象として実施された第III相試験から夜間排尿回数1回以上の患者に対してpost-hoc解析がなされている<sup>9)</sup>。プラセボと比べて夜間排尿回数、夜間1回排尿量、夜間初回排尿量は有意に改善し、就寝後夜間第一尿(覚醒)までの時間(HUS)の変化は夜間排尿回数および夜間初回排尿量の変化と有意な相関を認めた。夜間排尿回数の減少に関連する因子は、ビベグロン投与、1年以内の抗コリン薬による治療歴なし、1日12回以上の排尿回数、HUSが180分未満であった。

以上のことから、 $\beta_3$ 作動薬は過活動膀胱患者の夜間排尿回数と睡眠に関するQOLを改善させる可能性があるが、さらなるエビデンスの蓄積が必要である。

## 参考文献

- 1) Wagg A, Nitti VW, Kelleher C et al. Oral pharmacotherapy for overactive bladder in older patients: mirabegron as a potential alternative to antimuscarinics. *Curr Med Res Opin* 2016; 32: 621–638 (総説)
- 2) Yoshida M, Gotoh M, Kageyama S et al; Study Group of N-QOL. Mirabegron improves nocturia, nocturia-associated quality of life, and sleep quality in female patients with overactive bladder. *Austin J Urol* 2017; 4: 1054 (IV)
- 3) Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H et al. Phase III, randomised, 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 (I)
- 4) Kuo HC, Lee KS, Na Y et al. Results of a randomized, double-blind, parallel-group, placebo- and active-controlled, multicenter study of mirabegron, a  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder in Asia. *NeuroUrol Urodyn* 2015; 34: 685–692 (I)
- 5) Khullar V, Amarenco G, Angulo JC et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol* 2013; 63: 283–295 (I)
- 6) Herschorn S, Barkin J, Castro-Diaz D et al. A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the  $\beta_3$  adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. *Urology* 2013; 82: 313–320 (I)
- 7) Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D et al. Mirabegron 50 mg once-daily for the treatment of symptoms of overactive bladder: an overview of efficacy and tolerability over 12 weeks and 1 year. *Int J Urol* 2014; 21: 960–967 (総説)
- 8) Sebastianelli A, Russo GI, Kaplan SA et al. Systematic review and meta-analysis on the efficacy and tolerability of mirabegron for the treatment of storage lower urinary tract symptoms/overactive bladder: comparison with placebo and tolterodine. *Int J Urol* 2018; 25: 196–205 (Syst/Meta)
- 9) Yoshida M, Takeda M, Gotoh M et al. Efficacy of novel  $\beta_3$ -adrenoreceptor agonist vibegron on nocturia in patients with overactive bladder: a post-hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Int J Urol* 2019; 26: 369–375 (I)

## CQ13

夜間頻尿患者に対してサプリメントや漢方薬などの代替療法は推奨されるか？

様々なサプリメントや漢方薬が存在し、夜間頻尿に効果的との報告はあるが、複数の大規模 RCT で裏付けられたものはなく、効果に一貫性があるとはいえない。また、適切な摂取量が明確でなく有害事象もあり、推奨に至る十分なエビデンスがあるとはいえない。  
〔レベル 1～4〕 【推奨グレード C2】

Supplement (サプリメント), alternative therapy (代替療法), saw palmetto/*Serenoa repens* (ノコギリヤシ), vitamin (ビタミン), herb (ハーブ), nocturia (夜間頻尿) をキーワードとして検索し、175 編の論文を得た。このうちの 23 編を引用し、男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドラインを参考にした。

男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドラインにおいて、男性下部尿路症状に対して、健康食品・サプリメントなどの代替療法(亜鉛, リコピン, ビタミン D, ビタミン C, イソフラボン, ノコギリヤシ)については、「有効性を示す報告はあるが、効果の一貫性が十分でない。また、適切な摂取量が明確でなく有害事象もあり、推奨する根

扱は十分でない」との記載がある<sup>1)</sup>。

ノコギリヤシ (*saw palmetto, Serenoa repens*) の夜間頻尿に関する論文はいくつか散見される。男性下部尿路症状・前立腺肥大症を対象としたシステマティックレビュー/メタ解析は6編存在し、夜間排尿回数に対する有効性を示している<sup>2-7)</sup>。しかしながら、研究の多くに研究デザイン等に問題があることも指摘されている<sup>2,6,7)</sup>。

最新の男性下部尿路症状・前立腺肥大症を対象としたシステマティックレビュー/メタ解析では、ノコギリヤシはプラセボ群に比較して投与後の夜間排尿回数が0.64回有意に少なく(95% CI -0.98 - -0.3,  $p < 0.001$ )、投与前から1.56回減少した(95% CI -2.16 - -0.97,  $p < 0.001$ )と報告されている<sup>6)</sup>。本メタ解析では、 $Q_{max}$ の改善もプラセボに比較して良好で、タムスロシンとの比較では、短期の $5\alpha$ 還元酵素阻害薬の下部尿路症状改善効果と同等であり、男性下部尿路症状・前立腺肥大症患者に対してノコギリヤシは有効な選択肢であると結論付けている。男性下部尿路症状患者を対象とした大規模RCTでは、プラセボ群と比較して、夜間頻尿を含めた下部尿路症状の有意な改善はみられなかったと報告されている<sup>8)</sup>。

そのほか様々な植物抽出物の有効性を示した報告もある。前立腺肥大症を有する患者を対象として、植物抽出物(サバル抽出物、イラクサ抽出物)が夜間排尿回数の減少、夜間頻尿改善率をプラセボ群に比較して有意に改善し、タムスロシンやフィナステリドと同等であったと報告されている<sup>9)</sup>。前立腺肥大症患者に対する植物抽出物(ニオイスマミレ、ムラサキ科植物、ナス科植物)の効果を検討した小規模RCTでは、プラセボ群に比較して有意に下部尿路症状のみならず夜間頻尿を改善したと報告されている<sup>10)</sup>。セイヨウトウキ(SagaPro<sup>®</sup>)の夜間頻尿に対する効果をプラセボ群と比較した小規模RCTが存在するが、有意差を認めなかったと報告されている<sup>11)</sup>。同様に前立腺肥大症患者に対して植物抽出物(Pluvio<sup>®</sup>: アボカド、大豆油、セイヨウイラクサ)が夜間頻尿に有用であったとの報告がある<sup>12)</sup>。Peucedanum japonicum抽出物およびノコギリヤシ抽出物が男性下部尿路症状を有する患者の夜間頻尿を改善させたとの報告もある<sup>13)</sup>。下部尿路症状を有する患者に対して植物抽出物(ノコギリヤシ、セイヨウイラクサ、フランスカイガンショウ)が夜間頻尿に対して一定の評価があったとの報告もある<sup>14)</sup>。過活動膀胱と尿失禁を有する患者を対象とした複合ハーブサプリメント(Urox<sup>®</sup>)の効果を検討した小規模RCTでは、夜間頻尿を有意に改善したと報告している<sup>15)</sup>。

切迫性尿失禁を有する閉経後女性に対するビタミンDの効果を検討した報告では、プラセボ群に比較して夜間頻尿の改善には有意差を認めなかったとされている<sup>16)</sup>。

心不全患者にコエンザイムQ10(CoQ10)を投与して心不全症状とともに夜間頻尿が改善したとの報告がイタリアから2報ある<sup>17,18)</sup>。

複合サプリメントの夜間頻尿への効果に関する報告も散見される。過活動膀胱を有する女性に対して代替療法(ビタミンC、ビタミンD、ハーブ、グルタミン)とソリフェナシンの効果を比較した小規模RCTでは、ソリフェナシンより有意に夜間頻尿が改善していたという報告がある<sup>19)</sup>。多種栄養食品(セルニチン、ノコギリヤシ、 $\beta$ -シトステロール、ビタミンE)がプラセボ群に比較して有意に夜間排尿回数を減少させたとの報

告もある<sup>20)</sup>。多種のサプリメント (Virherbe®/Rekupros®) を含む栄養食品が、夜間頻尿に効果的で標準治療に効果がない患者に対して有用であるかもしれないとの報告もある<sup>21)</sup>。外陰腔萎縮症を有する閉経後女性に対してヒアルロン酸、AC コラーゲン、イソフラボン、ビタミンを含む外用クリーム (Perilei Pausa®) の影響を検討した報告では、外陰腔症状のみならず、夜間頻尿を改善させたとしている<sup>22)</sup>。

紫苓湯<sup>23)</sup> と牛車腎気丸<sup>24)</sup> が夜間排尿回数を減少させたとの報告はあるが、最近新たなエビデンスの報告はない。

以上のように、様々な健康食品の夜間頻尿に対する有用性を報告した論文は存在するが、複数の大規模 RCT で裏付けられたものはなく、十分なエビデンスがあるとはいえない。

## 参考文献

- 1) 日本泌尿器科学会 編. 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2017 (GL)
- 2) Wilt TJ, Ishani A, Stark G et al. Saw palmetto extracts for treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *JAMA* 1998; 280: 1604–1609 (Syst)
- 3) Boyle P, Robertson C, Lowe F, Roehrborn C. Meta-analysis of clinical trials of permixon in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2000; 55: 533–539 (Meta)
- 4) Boyle P, Robertson C, Lowe F, Roehrborn C. Updated meta-analysis of clinical trials of *Serenoa repens* extract in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2004; 93: 751–756 (Meta)
- 5) MacDonald R, Tacklind JW, Rutks I, Wilt TJ. *Serenoa repens* monotherapy for benign prostatic hyperplasia (BPH): an updated Cochrane systematic review. *BJU Int* 2012; 109: 1756–1761 (Syst)
- 6) Vela-Navarrete R, Alcaraz A, Rodríguez-Antolín A et al. Efficacy and safety of a hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BJU Int* 2018; 122: 1049–1065 (Syst/Meta)
- 7) Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2: CD001423 (Syst)
- 8) Barry MJ, Meleth S, Lee JY et al; Complementary and Alternative Medicine for Urological Symptoms (CAMUS) Study Group. Effect of increasing doses of saw palmetto extract on lower urinary tract symptoms: a randomized trial. *JAMA* 2011; 306: 1344–1351 (I)
- 9) Oelke M, Berges R, Schläfke S, Burkart M. Fixed-dose combination PRO 160/120 of sabal and urtica extracts improves nocturia in men with LUTS suggestive of BPH: re-evaluation of four controlled clinical studies. *World J Urol* 2014; 32: 1149–1154 (I)
- 10) Beiraghdar F, Einollahi B, Ghadyani A et al. A two-week, double-blind, placebo-controlled trial of *Viola odorata*, *Echium amoenum* and *Physalis alkekengi* mixture in symptomatic benign prostate hyperplasia (BPH) men. *Pharm Biol* 2017; 55: 1800–1805 (II)
- 11) Sigurdsson S, Geirsson G, Gudmundsdottir H et al. A parallel, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the effect of SagaPro on nocturia in men. *Scand J Urol* 2013; 47: 26–32 (II)
- 12) Bercovich E, Saccomanni M. Analysis of the results obtained with a new phytotherapeutic association for LUTS versus control. *Urologia* 2010; 77: 180–186 (II)
- 13) Kageyama S, Beppu M, Ohnogi H et al. Clinical effects of formulated food of *Peucedanum japonicum* extract and saw palmetto extract in male patients with lower urinary tract symptoms. *Low Urin Tract Symptoms* 2018; 10: 167–174 (IV)
- 14) Pavone C, Abbadessa D, Tarantino ML et al. Associating *Serenoa repens*, *Urtica dioica* and *Pinus pinaster*. Safety and efficacy in the treatment of lower urinary tract symptoms. Prospective study on 320 patients. *Urologia* 2010; 77: 43–51 (V)
- 15) Schoendorfer N, Sharp N, Seipel T et al. Urox containing concentrated extracts of *Crataeva nurvala* stem bark, *Equisetum arvense* stem and *Lindera aggregata* root, in the treatment of symptoms of overactive bladder and urinary incontinence: a phase 2, randomised, double-blind placebo controlled trial. *BMC Complement*

- Altern Med* 2018; 18: 42 (II)
- 16) Markland AD, Tangpricha V, Mark Beasley T et al. Comparing vitamin D supplementation versus placebo for urgency urinary incontinence: a pilot study. *J Am Geriatr Soc* 2019; 67: 570–575 (II)
  - 17) Baggio E, Gandini R, Plancher AC et al; CoQ10 Drug Surveillance Investigators. Italian multicenter study on the safety and efficacy of coenzyme Q10 as adjunctive therapy in heart failure. *Mol Aspects Med* 1994; 15 (Suppl): s287-s294 (V)
  - 18) Berman M, Erman A, Ben-Gal T et al. Coenzyme Q10 in patients with end-stage heart failure awaiting cardiac transplantation: a randomized, placebo-controlled study. *Clin Cardiol* 2004; 27: 295–299 (II)
  - 19) Vecchioli-Scaldazza C, Morosetti C, Maruccia S et al. A randomized, multicenter, controlled study, comparing efficacy and safety of a new complementary and alternative medicine (CAM) versus solifenacin succinate in women with overactive bladder syndrome. *Arch Ital Urol Androl* 2017; 89: 296–300 (II)
  - 20) Preuss HG, Marcusen C, Regan J et al. Randomized trial of a combination of natural products (cernitin, saw palmetto, B-sitosterol, vitamin E) on symptoms of benign prostatic hyperplasia (BPH). *Int Urol Nephrol* 2001; 33: 217–225 (II)
  - 21) Perri A, Ilacqua A, Valenti M, Aversa A. Effects of nutraceuticals on sexual satisfaction and lower urinary tract symptoms in a cohort of young-old men. *Phytother Res* 2018; 32: 284–289 (IV)
  - 22) Tersigni C, Di Simone N, Tempestilli E et al. Non-hormonal treatment of vulvo-vaginal atrophy-related symptoms in post-menopausal women. *J Obstet Gynaecol* 2015; 35: 835–838 (IV)
  - 23) Sugiyama T, Oonishi N, Onoe M, Kurita T. Kampo preparations for prostatic hyperplasia: usefulness of Saireito for nocturia. *Hinyokika Kyo* 2002; 48: 343–346 (IV)
  - 24) Watanabe A, Akashi T, Fujiuchi Y et al. The efficacy of Gosyajinkigan for pollakisuria. *Hinyokika Kyo* 2006; 52: 197–201 (IV)

## CQ14

前立腺肥大症に伴う夜間頻尿患者に対して $\alpha_1$ 遮断薬の投与は推奨されるか？

$\alpha_1$ 遮断薬は、前立腺肥大症に対する第一選択薬であり、前立腺肥大症に伴う夜間頻尿に対しては一定の効果が期待でき、その投与は推奨される〔レベル 1〕。ただし、夜間頻尿の原因は多岐にわたるため、個々の症例においては単一要因でないことがありうることを念頭に置きながら、治療を行うことが重要である。

【推奨グレード タムスロシン, シロドシン, ナフトピジル : B】

【推奨グレード テラゾシン : C1】

$\alpha_1$ -blocker ( $\alpha_1$ 遮断薬), tamsulosin (タムスロシン), naftopidil (ナフトピジル), silodosin (シロドシン) と nocturia (夜間頻尿) および nocturnal polyuria (夜間多尿) をキーワードとして検索し、のべ 150 編の論文を得、うち 29 編を引用した。男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン、過活動膀胱診療ガイドライン第 2 版も参考とした。また、推奨グレードの決定にはこれらのガイドラインも参考にした。

夜間頻尿は、前立腺肥大症 (BPH) において最も頻度の高い症状で、71~88% に認められる<sup>1)</sup>。 $\alpha_1$ 遮断薬は、BPH 患者の排尿症状のみならず蓄尿症状も改善することが、様々な RCT により示されている<sup>2,3)</sup>。各種 $\alpha_1$ 遮断薬は、夜間頻尿への効果も認められるという報告が多い<sup>4-16)</sup>。シロドシンを用いた大規模 RCT では、有意に多くの患者において夜間排尿回数を 1 回以上減少させ、2 回以下に改善させたと報告している<sup>13)</sup>。し

かし、IPSSの7項目のうち、夜間頻尿は最も $\alpha_1$ 遮断薬による改善度は低いとされている<sup>6,17)</sup>。より多くの夜間排尿回数を有する患者において、 $\alpha_1$ 遮断薬の効果がより期待できるとの報告もある<sup>18)</sup>。

一方で、 $\alpha_1$ 遮断薬は、夜間頻尿に対して効果がないという報告もある<sup>19)</sup>。効果はあるものの、TURPほどの効果は期待できないとの報告もある<sup>5)</sup>。タムスロシンに比較してナフトピジル<sup>5,7,9,11,20,21)</sup>、シロドシン<sup>10)</sup>、ドキサゾシン GIST<sup>4)</sup>が夜間頻尿に対して効果的であるという報告もあるが、差を認めないとの報告もあり<sup>22,23)</sup>、各種 $\alpha_1$ 遮断薬ごとの効果の差には十分なエビデンスがあるとはいえない<sup>19)</sup>。また、ナフトピジルの投与は、朝よりも夜間において夜間頻尿の改善に有用であるとの報告がある<sup>8)</sup>。

$\alpha_1$ 遮断薬が夜間頻尿を改善するメカニズムは諸説ある。 $\alpha_1$ 遮断薬が尿道抵抗の改善、尿道求心性活動の抑制や血流の増加を介して膀胱蓄尿機能を改善することが、夜間頻尿改善の一因であると考えられている<sup>12,16)</sup>。

また、 $\alpha_1$ 遮断薬が夜間多尿を改善させるという報告も散見される<sup>14-16,24)</sup>。夜間多尿患者に対してタムスロシンを投与すると、昼間尿量を増加させ、夜間尿量を減少させるとの報告がある<sup>15)</sup>。これは $\alpha_1$ 遮断薬が昼間の腎血流を増加させ昼間尿量を増加させることで体液バランスが改善され、結果的に夜間尿量を減少させることによると推察されている。同様に、シロドシンの夜間多尿に対する効果を排尿日誌により検討し、シロドシンは有意に夜間多尿患者の夜間排尿回数と夜間多尿を改善させたとの報告もある<sup>14)</sup>。また、ナフトピジルは夜間多尿の有無にかかわらず、夜間頻尿を改善させると報告されている<sup>25)</sup>。一方で、タムスロシンやテラゾシンは夜間尿量を減少させることなく、夜間頻尿を改善するとの報告もある<sup>26,27)</sup>。

$\alpha_1$ 遮断薬はBPH患者の睡眠障害(特に睡眠の質と睡眠困難)を改善するとの報告もある<sup>28,29)</sup>。タムスロシンにより夜間頻尿が改善した患者においては、夜間頻尿とともに就寝後から覚醒するまでの時間を改善するという報告がある<sup>16)</sup>。また、ナフトピジルは睡眠障害の有無にかかわらず夜間尿量を有意に減少させ、ナフトピジル投与により特に睡眠障害を有する患者においては、睡眠障害が有意に改善するという報告がある<sup>24)</sup>。さらに、 $\alpha_1$ 遮断薬による夜間頻尿の改善は睡眠障害の改善に相関があるとの報告もある<sup>28)</sup>。また、夜間頻尿は睡眠の質の改善に影響する因子であると報告されている。アクティウォッチモニタリングを用いて睡眠の質を測定したところ、 $\alpha_1$ 遮断薬による尿意切迫感の改善が、夜間の脳への刺激を減少させることにより、睡眠の改善が認められるという報告がある<sup>29)</sup>。一方、夜間頻尿を有する男性患者への $\alpha_1$ 遮断薬投与は、夜間頻尿およびそれに伴う困窮度やQOLには効果があるものの、睡眠そのものには影響しないという報告もある<sup>30)</sup>。

女性の夜間頻尿に対する $\alpha_1$ 遮断薬の効果に関する報告はほとんどない。Kimらは、排尿障害・排尿症状( $Q_{max}$  15 mL/s以下、IPSS 8以上)を有する女性患者にタムスロシンを投与し、排尿障害・排尿症状のみならず、夜間頻尿や睡眠の質を改善させたと報告している<sup>31)</sup>。本邦では、タムスロシン、ナフトピジル、シロドシンなどの女性に対する保険適用はない。

## 参考文献

- 1) Montorsi F, Mercedante D. Diagnosis of BPH and treatment of LUTS among GPs: a European survey. *Int J Clin Pract* 2013; 67: 114–119 (III)
- 2) 日本泌尿器科学会 編. 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2017 (GL)
- 3) 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]. リッチヒルメディカル, 2015 (GL)
- 4) Zhang K, Yu W, Jin J et al. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system 4 mg vs tamsulosin 0.2 mg on nocturia in Chinese men with lower urinary tract symptoms: a prospective, multicenter, randomized, open, parallel study. *Urology* 2011; 78: 636–640 (I)
- 5) Simaioforidis V, Papatouris AG, Chrisofos M et al. Tamsulosin versus transurethral resection of the prostate: effect on nocturia as a result of benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 2011; 18: 243–248 (II)
- 6) Yoshimura K, Ohara H, Ichioka K et al. Nocturia and benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003; 61: 786–790 (III)
- 7) Nishino Y, Masue T, Miwa K et al. Comparison of two alpha1-adrenoceptor antagonists, naftopidil and tamsulosin hydrochloride, in the treatment of lower urinary tract symptoms with benign prostatic hyperplasia: a randomized crossover study. *BJU Int* 2006; 97: 747–751 (II)
- 8) Tanaka T, Kuratsukuri K, Yoshimura R et al. Efficacy of naftopidil for nocturia in male patients with lower urinary tract symptoms: comparison of morning and evening dosing. *Int J Urol* 2015; 22: 317–321 (II)
- 9) Kwon SY, Lee KS, Yoo TK et al. Comparison of the effect of naftopidil 75 mg and tamsulosin 0.2 mg on the bladder storage symptom with benign prostatic hyperplasia: prospective, multi-institutional study. *Urology* 2018; 111: 145–150 (II)
- 10) Chapple CR, Montorsi F, Tammela TL et al; European Silodosin Study Group. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe. *Eur Urol* 2011; 59: 342–352 (I)
- 11) Shigemura K, Yamamichi F, Matsumoto M et al. Comparison of naftopidil 75 mg with tamsulosin hydrochloride 0.2 mg in the treatment of lower urinary tract symptoms with benign prostatic hyperplasia. *Low Urin Tract Symptoms* 2012; 4: 136–139 (III)
- 12) Cho KJ, Lee JZ, Song YS et al. Evaluating the efficacy and safety of silodosin on nocturia in patients with benign prostatic hyperplasia: a multicenter, prospective, open-label, single-arm, phase IV trial. *Urology* 2018; 121: 153–157 (IV)
- 13) Eisenhardt A, Schneider T, Cruz F, Oelke M. Consistent and significant improvement of nighttime voiding frequency (nocturia) with silodosin in men with LUTS suggestive of BPH: pooled analysis of three randomized, placebo-controlled, double-blind phase III studies. *World J Urol* 2014; 32: 1119–1125 (I)
- 14) Kim YW, Park J, Chung H et al. The effectiveness of silodosin for nocturnal polyuria in elderly men with benign prostatic hyperplasia: a multicenter study. *Int Neurourol J* 2015; 19: 190–196 (IV)
- 15) Kojima Y, Sasaki S, Imura M et al. Tamsulosin reduces nighttime urine production in benign prostatic hyperplasia patients with nocturnal polyuria: a prospective open-label long-term study using frequency-volume chart. *Neurourol Urodyn* 2012; 31: 80–85 (III)
- 16) Yoshida M, Inadome A, Masunaga K et al. Effectiveness of tamsulosin hydrochloride and its mechanism in improving nocturia associated with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia. *Neurourol Urodyn* 2010; 29: 1276–1281 (IV)
- 17) Xue Z, Lin Y, Jiang Y et al. The evaluation of nocturia in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia and the analysis of the curative effect after medical or placebo therapy for nocturia: a randomized placebo-controlled study. *BMC Urol* 2018; 18: 115 (II)
- 18) Lee CL, Kuo HC. Male patients with a higher frequency of nocturnal urinary episodes are more likely to benefit from alpha-blocker therapy for bothersome nocturia. *Low Urin Tract Symptoms* 2019; 11: O174–O179 (IV)
- 19) Schneider T, de la Rosette JJ, Michel MC. Nocturia: a non-specific but important symptom of urological disease. *Int J Urol* 2009; 16: 249–256 (総説)
- 20) Ukimura O, Kanazawa M, Fujihara A et al; Kyoto Prefectural University of Medicine Benign Prostatic Hypertrophy Research Group. Naftopidil versus tamsulosin hydrochloride for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia with special reference to the storage symptom: a prospective

- randomized controlled study. *Int J Urol* 2008; 15: 1049–1054 (II)
- 21) Oh-oka H. Effect of naftopidil on nocturia after failure of tamsulosin. *Urology* 2008; 72: 1051–1055 (IV)
  - 22) Momose H, Hosokawa Y, Kishino T et al. Crossover comparison study on the therapeutic effects of tamsulosin hydrochloride and naftopidil in lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Drugs Today (Barc)* 2007; 43 (Suppl A): 1–10 (II)
  - 23) Kojima Y, Sasaki S, Kubota Y et al. Expression of  $\alpha_1$ -adrenoceptor subtype mRNA as a predictor of the efficacy of subtype selective alpha1-adrenoceptor antagonists in the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2008; 179: 1040–1046 (II)
  - 24) Yokoyama O, Aoki Y, Tsujimura A et al.  $\alpha_1$ -adrenoceptor blocker naftopidil improves sleep disturbance with reduction in nocturnal urine volume. *World J Urol* 2011; 29: 233–238 (III)
  - 25) Takahashi S, Tajima A, Matsushima H et al. Clinical efficacy of an  $\alpha_{1AD}$ -adrenoceptor blocker (naftopidil) on overactive bladder symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 2006; 13: 15–20 (IV)
  - 26) Koseoglu H, Aslan G, Ozdemir I, Esen A. Nocturnal polyuria in patients with lower urinary tract symptoms and response to alpha-blocker therapy. *Urology* 2006; 67: 1188–1192 (IV)
  - 27) Paick JS, Ku JH, Shin JW et al.  $\alpha$ -blocker monotherapy in the treatment of nocturia in men with lower urinary tract symptoms: a prospective study of response prediction. *BJU Int* 2006; 97: 1017–1023 (IV)
  - 28) Sakuma T, Sato K, Nagane Y et al. Effects of  $\alpha$ 1-blockers for lower urinary tract symptoms and sleep disorders in patients with benign prostatic hyperplasia. *Low Urin Tract Symptoms* 2010; 2: 119–122 (IV)
  - 29) Takao T, Tsujimura A, Kiuchi H et al. Improvement of nocturia and sleep disturbance by silodosin in male patients with lower urinary tract symptoms. *Int J Urol* 2015; 22: 236–238 (IV)
  - 30) Johnson TM 2nd, Vaughan CP, Goode PS et al. Pilot results from a randomized trial in men comparing alpha-adrenergic antagonist versus behavior and exercise for nocturia and sleep. *Clin Ther* 2016; 38: 2394–2406 (II)
  - 31) Kim SO, Choi HS, Kwon D. The  $\alpha_1$  adrenoceptor antagonist tamsulosin for the treatment of voiding symptoms improves nocturia and sleep quality in women. *Urol J* 2014; 11: 1636–1641 (IV)

**CQ15**

## 前立腺肥大症に伴う夜間頻尿患者に対して PDE5 阻害薬の投与は推奨されるか？

PDE5 阻害薬は、前立腺肥大症に対する第一選択薬であり、前立腺肥大症に伴う夜間頻尿に対してはある程度の効果は期待できるものの〔レベル 2〕、臨床的意義についてのさらなる検討が必要である。【推奨グレード C1】

PDE5 inhibitor (PDE5 阻害薬)、nocturia (夜間頻尿) および nocturnal polyuria (夜間多尿) をキーワードとして検索し、11 編の論文を得、うち 2 編を引用した。その他関連する重要と思われる論文 5 編と男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドラインを引用した。

PDE5 阻害薬は、前立腺肥大症に伴う下部尿路症状に対する第一選択薬の一つである<sup>1)</sup>。しかしながら、夜間頻尿を主要評価項目とした報告はほとんどない。男性下部尿路症状に対する PDE5 阻害薬の有用性を示した大規模 RCT はいくつか存在するが<sup>2-6)</sup>、夜間頻尿の改善の程度については詳細に調べられていない。

Oelke らは、タダラフィルの上記 4 つの大規模 RCT<sup>2-5)</sup> の IPSS の 7 つ目の項目 (夜間頻尿) に着目し、タダラフィルの夜間頻尿に対する効果について、post-hoc 解析を行っ

た<sup>7)</sup>。IPSS の夜間頻尿スコアは、プラセボ群では 0.4、タダラフィル群では 0.5 の改善を認め、タダラフィルで有意な改善を認めたと報告している。プラセボ群、タダラフィル群それぞれの改善度の割合は、改善 41.3%、47.5%、変化なし 44.8%、41.0%、悪化 13.9%、11.5% であったと報告している。また、IPSS の夜間頻尿スコアが 5 であった患者が 1 になった患者は、プラセボ群、タダラフィル群でそれぞれ 8.1%、28.3% であったものの、4 以下の患者では、差を認めなかったと報告している。本論文では、統計学的に IPSS 夜間頻尿の項目はタダラフィル群において有意に改善しているもののわずかで、IPSS 全項目改善度からみると、他の項目と比較しても夜間頻尿の改善度の貢献度が低く、多くの患者においては、臨床的意義は小さいと報告している。

シルденаフィル 50 mg が前立腺肥大症患者の夜間頻尿をプラセボ群に比較して有意に改善したという報告はある<sup>8)</sup>。NO-cGMP 経路は、腎臓における圧ナトリウム利尿やサーカディアンリズムに関係していることから、PDE5 阻害薬が夜間頻尿や夜間多尿を改善させる可能性があるかと推察しているが、その病態を解明している報告はない。なお、本邦ではシルденаフィルは、前立腺肥大症に対する保険適用はない。

#### 参考文献

- 1) 日本泌尿器科学会 編. 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2017 (GL)
- 2) Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A, Viktrup L. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *J Urol* 2008; 180: 1228–1234 (I)
- 3) Porst H, Kim ED, Casabé AR et al; LVHJ study team. Efficacy and safety of tadalafil once daily in the treatment of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: results of an international randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2011; 60: 1105–1113 (I)
- 4) Oelke M, Giuliano F, Mironé V et al. Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. *Eur Urol* 2012; 61: 917–925 (I)
- 5) Egerdie RB, Auerbach S, Roehrborn CG et al. Tadalafil 2.5 or 5 mg administered once daily for 12 weeks in men with both erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Sex Med* 2012; 9: 271–281 (I)
- 6) Yokoyama O, Yoshida M, Kim SC et al. Tadalafil once daily for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a randomized placebo- and tamsulosin-controlled 12-week study in Asian men. *Int J Urol* 2013; 20: 193–201 (I)
- 7) Oelke M, Weiss JP, Mamoulakis C et al. Effects of tadalafil on nighttime voiding (nocturia) in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a post hoc analysis of pooled data from four randomized, placebo-controlled clinical studies. *World J Urol* 2014; 32: 1127–1132 (I)
- 8) Ko WJ, Han HH, Ham WS, Lee HW. Daily use of sildenafil 50mg at night effectively ameliorates nocturia in patients with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: an exploratory multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Aging Male* 2017; 20: 81–88 (II)

## CQ16

夜間多尿を伴う夜間頻尿患者に対して V<sub>2</sub> 受容体作動薬の投与は推奨されるか？

V<sub>2</sub> 受容体作動薬であるデスマプレシンは、経口による投与が行われるが、夜間多尿を伴う夜間頻尿患者に対して長期成績を含めて有用性の報告があり、その投与は推奨される。高齢者では低 Na 血症、頭痛などの有害事象も懸念される。重篤なものは少ないが、注意深い経過観察が必要である。〔レベル 1〕

【推奨グレード 男性：A】

【推奨グレード 女性：保留（保険適用外）】

Nocturia（夜間頻尿）、desmopressin（デスマプレシン）をキーワードとして検索し、204 編の論文を得、18 編を引用した。

下垂体後葉から分泌されるバソプレシン（arginine vasopressin: AVP）は、腎臓の集合管またはヘンレ上行脚にある AVP-V<sub>2</sub> 受容体に作用し、水の再吸収を増加させることで尿量減少、尿浸透圧増加をきたす。AVP-V<sub>2</sub> 受容体に作用するデスマプレシンは、経口または経鼻による投与が行われる。夜間多尿を伴う夜間頻尿患者に対して多くの有益な報告があるが、本邦ではデスマプレシン口腔内崩壊錠（orally disintegrating tablet: ODT）が男性に対してのみ「夜間多尿による夜間頻尿」の適用を取得している。

Weiss らは、4 週間の RCT で夜間頻尿を伴う 757 例の患者（夜間排尿回数 2 回以上、90% 程度の対象者で夜間多尿を認める）を対象にデスマプレシン OD 錠 10 μg、25 μg、50 μg、100 μg とプラセボの有効性と安全性について検討した<sup>1)</sup>。この検討では、プラセボに比べてデスマプレシン OD 錠の投与により、濃度依存的に夜間排尿回数の減少、夜間多尿の割合の減少、就寝後夜間第一尿（覚醒）までの時間（HUS）の延長、夜間尿量の減少、睡眠に関連した QOL の向上を認めた。男性では、100 μg で夜間排尿回数の有意な減少を認めたのに対し、女性では 25 μg でも夜間排尿回数は有意に減少した。

長期成績については Juul らが 3 つの RCT による夜間頻尿に対するデスマプレシン（経口薬）長期投与について報告している<sup>2)</sup>。351 例の患者を対象に 40～56 週投与し、夜間排尿回数、HUS について検討した<sup>2)</sup>。夜間排尿回数は、短期投与に加えて長期投与でも減少し、HUS も延長した状態を維持していた。有害事象については長期投与でも短期投与と同様であった。

デスマプレシンに対する感受性に性差がみられることから<sup>3)</sup>、デスマプレシン OD 錠において男女別に検討が行われている。Weiss らは、約 85% に夜間多尿を伴う夜間頻尿（2 回以上）の男性患者 385 例に対し、3 カ月の RCT においてデスマプレシン OD 錠 50 μg、75 μg とプラセボを比較検討したところ、デスマプレシン OD 錠の 50 μg と 75 μg 投与では、夜間排尿回数が有意に減少し、3 カ月の段階で 33% 以上夜間排尿回数が減少した割合も増加した<sup>4)</sup>。また、デスマプレシン OD 錠は、3 カ月の段階で HUS をプラセボよりも 40 分延長し QOL も有意に改善した。一方、Sand らは、夜間頻尿を伴う 261 例の女性について 3 カ月の RCT で、デスマプレシン OD 錠 25 μg 投与とプラセボについて検

討した<sup>5)</sup>。デスマプレシン OD 錠では、主要評価項目である夜間排尿回数が有意に減少し、3カ月の段階で33%以上夜間排尿回数が減少した割合は増加した。デスマプレシン OD 錠は、3カ月の段階でHUSをプラセボに比べて49分延長しQOLも有意に改善した。

本邦でも、夜間多尿による夜間頻尿に対するデスマプレシン OD 錠の有効性と安全性について検討が行われている。2つのRCTをもとに夜間多尿を伴う夜間頻尿患者を対象に、デスマプレシン OD 錠 25  $\mu$ g と 50  $\mu$ g (男性のみ) の12週間投与の有効性と安全性について検討が行われた<sup>6)</sup>。男性では、25  $\mu$ g, 50  $\mu$ g ともに夜間排尿回数の有意な減少を認め、HUSは有意に延長していた。一方、女性ではHUSの有意な延長を認めたものの、夜間排尿回数についてはプラセボと比べて有意な減少を認めなかったと報告されている。

これら以外にも、夜間多尿を伴う夜間頻尿患者に対するデスマプレシンの有効性と安全性を示唆するRCTの論文が報告されている<sup>7-13)</sup>。

一方、デスマプレシンの有害事象として、低ナトリウム (Na) 血症、頭痛、嘔気、下肢浮腫などが挙げられる。プラセボとの間に有意な差は認めないといった報告がある一方で、Ebellらのシステマティックレビューでは、重症な有害事象は稀であるもののデスマプレシンの使用によって低Na血症、頭痛の発現頻度が増加すると報告している<sup>14)</sup>。特に低Na血症については、生理機能が低下している65歳以上の高齢者で多くみられ<sup>3,6,15)</sup>、同用量では男性に比べて女性で頻度が高いと報告されている<sup>4,5,16)</sup>。Juulらは用量、年齢、治療前の血清Na値、腎機能が、デスマプレシン投与におけるリスク因子と報告している<sup>17)</sup>。そのため、最小限の用量で効果が得られる適量(口腔内崩壊錠として男性50  $\mu$ g, 女性25  $\mu$ g)での使用や65歳以上の高齢者では投与後の厳密な血清Na値のモニタリングが推奨されている。

本邦におけるミニリンメルト®OD錠の添付文章によると、①投与開始前に血清Na値の測定を行い、投与の可否を判断すること、②投与中は投与開始または増量から1週間以内(3~7日)、1カ月後、およびその後は定期的に血清Na値の測定を行い血清Na値が急激な低下を認めた場合や目安として135 mEq/L未満と認めた場合には投与を中止すること、③投与中は定期的に患者の状態を観察し、水中毒を示唆する症状(倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐など)が認められた場合には直ちに投与を中断し、血清Na値を測定すること、と記載されており<sup>18)</sup>、定期的な経過観察が推奨される。

以上より、 $V_2$ 受容体作動薬であるデスマプレシン OD 錠投与の有効性が確認されていることから、夜間多尿を伴う夜間頻尿患者に対してデスマプレシン OD 錠投与は推奨される。ただし、本邦での臨床試験の結果によると高齢者に50  $\mu$ gを投与した場合、非高齢者に比べて低Na血症の頻度が高くなることから<sup>6)</sup>、実臨床で高齢者にデスマプレシン OD 錠を投与する場合には、投与量や投与後の経過観察に注意が必要である。本邦におけるミニリンメルト®OD錠は、25  $\mu$ g 錠、50  $\mu$ g 錠の2製剤あり用量調節が可能となっていることから、本ガイドラインでは高齢者に対して25  $\mu$ gから開始することを推奨する。

## 参考文献

- 1) Weiss JP, Zinner NR, Klein BM, Nørgaard JP. Desmopressin orally disintegrating tablet effectively reduces nocturia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurourol Urodyn* 2012; 31: 441–447 (I)
- 2) Juul KV, Klein BM, Nørgaard JP. Long-term durability of the response to desmopressin in female and male nocturia patients. *Neurourol Urodyn* 2013; 32: 363–370 (I)
- 3) Juul KV, Klein BM, Sandström R et al. Gender difference in antidiuretic response to desmopressin. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300: F1116–F1122
- 4) Weiss JP, Herschorn S, Albei CD, van der Meulen EA. Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in men with nocturia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study. *J Urol* 2013; 190: 965–972 (I)
- 5) Sand PK, Dmochowski RR, Reddy J, van der Meulen EA. Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in women with nocturia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study. *J Urol* 2013; 190: 958–964 (I)
- 6) Yamaguchi O, Juul KV, Falahati A et al. Efficacy and safety of 25 and 50 µg desmopressin orally disintegrating tablets in Japanese patients with nocturia due to nocturnal polyuria: results from two phase 3 studies of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled parallel-group development program. *Low Urin Tract Symptoms* 2020; 12: 8–19 (I)
- 7) Asplund R, Sundberg B, Bengtsson P. Oral desmopressin for nocturnal polyuria in elderly subjects: a double-blind, placebo-controlled randomized exploratory study. *BJU Int* 1999; 83: 591–595 (II)
- 8) Mattiasson A, Abrams P, van Kerrebroeck P et al. Efficacy of desmopressin in the treatment of nocturia: a double-blind placebo-controlled study in men. *BJU Int* 2002; 89: 855–862 (II)
- 9) Cannon A, Carter PG, McConnell AA, Abrams P. Desmopressin in the treatment of nocturnal polyuria in the male. *BJU Int* 1999; 84: 20–24 (II)
- 10) Hvistendahl GM, Riis A, Nørgaard JP, Djurhuus JC. The pharmacokinetics of 400 µg of oral desmopressin in elderly patients with nocturia, and the correlation between the absorption of desmopressin and clinical effect. *BJU Int* 2005; 95: 804–809 (II)
- 11) Johnson TM, Burrige A, Issa MM et al. The relationship between the action of arginine vasopressin and responsiveness to oral desmopressin in older men: a pilot study. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 562–569 (II)
- 12) van Kerrebroeck P, Rezapour M, Cortesse A et al. Desmopressin in the treatment of nocturia: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur Urol* 2007; 52: 221–229 (II)
- 13) Lose G, Lalos O, Freeman RM, van Kerrebroeck P; Nocturia Study Group. Efficacy of desmopressin (Minirin) in the treatment of nocturia: a double-blind placebo-controlled study in women. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1106–1113 (II)
- 14) Ebell MH, Radke T, Gardner J. A systematic review of the efficacy and safety of desmopressin for nocturia in adults. *J Urol* 2014; 192: 829–835 (Syst)
- 15) Weiss JP, Blaivas JG, Blanker MH et al. The New England Research Institutes, Inc. (NERI) Nocturia Advisory Conference 2012: focus on outcomes of therapy. *BJU Int* 2013; 111: 700–716 (総説)
- 16) Yamaguchi O, Nishizawa O, Juul KV, Nørgaard JP. Gender difference in efficacy and dose response in Japanese patients with nocturia treated with four different doses of desmopressin orally disintegrating tablet in a randomized, placebo-controlled trial. *BJU Int* 2013; 111: 474–484 (I)
- 17) Juul KV, Malmberg A, van der Meulen E et al. Low-dose desmopressin combined with serum sodium monitoring can prevent clinically significant hyponatraemia in patients treated for nocturia. *BJU Int* 2017; 119: 776–784 (Meta)
- 18) デスマプレシン酢酸塩水和物口腔内崩壊錠 ミニリンメルト®OD錠 25 µg, 同 50 µg. 添付文書. 2019年6月(第1版)

## CQ17

夜間多尿を伴う夜間頻尿患者に対して利尿薬の投与は推奨されるか？

夜間多尿を伴う夜間頻尿患者に対して、午後に利尿薬を投与することで就寝前に体内に蓄積された水を尿として排泄させ、その後の夜間尿量を減少させることで夜間排尿回数を減少させることができるため、その投与は推奨される〔レベル2〕。しかし、エビデンスは十分ではなく、さらなる検証が必要である。**〔推奨グレード C1〕**

Nocturia (夜間頻尿), diuretic (利尿薬) をキーワードとして検索し、91 編を得、8 編を引用した。

利尿薬の投与によって、体内に蓄積された水や Na などの電解質などを強制的に尿として体外に排泄させることができる。利尿薬の効果が切れたあとは、利尿作用に基づく細胞外液の減少によってレニン分泌が刺激されるためにレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系が活性化され、集合管における Na<sup>+</sup>再吸収が促進される。そのため、体液貯留に傾くことから、尿量が減少する。夜間多尿を伴う夜間頻尿患者に対する効果として、午後に利尿薬を投与することで就寝前に体内に蓄積された水を尿として強制的に排泄させ、その後の夜間尿量を減少させることで夜間排尿回数を減少させることができる。その効果については、2017 年に欧州泌尿器科学会から下部尿路症状を伴う男性夜間頻尿に対する治療のシステマティックレビューとして報告されている<sup>1)</sup>。

夜間多尿を伴う夜間頻尿患者に対する利尿薬の効果について、2つの RCT が報告されている。Pedersen らは、夜間多尿を含む 28 例の夜間頻尿患者 (夜間排尿回数が 2 回以上) を対象に、ループ利尿薬であるブメタニド 1 mg とプラセボによる無作為盲検の 2 週間のクロスオーバー試験を行った<sup>2)</sup>。前立腺肥大症のない男性と女性において夜間排尿回数の減少が認められた。

Reynard らは、夜間多尿を伴う 50 歳以上の男性患者を対象に、フロセミド 40 mg とプラセボの 2 群に無作為に分けて検討を行った<sup>3)</sup>。プラセボ群では夜間排尿回数、夜間尿量の変化がなかったのに対し、フロセミド群では、それぞれ夜間排尿回数は 0.5 回、夜間尿量は 18% 減少した。主観的評価でも、フロセミド群では 21 例中 14 例 (67%) で効果があると判定されたのに対し、プラセボ群では 22 例中 5 例 (23%) にとどまった。このように就寝 6 時間前にフロセミド 40 mg を投与することで、夜間頻尿、夜間多尿の改善を認めた。

さらに、他剤と比較した RCT では、Fujikawa らは、夜間頻尿を伴う 51 例を対象にアゾセミド 60 mg の昼間投与 (21 例) で夜間頻尿に効果を認め、特に血清 hANP (ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド) 値が高い患者でより高い効果を認めた<sup>4)</sup>。

一方、他剤との併用による効果の報告もある。Fu らは、対象者の多くが夜間多尿を伴う 60 歳以上の夜間頻尿の患者 (夜間排尿回数が 2 回以上) を対象に、デスマプレシンの適量を決めたのちに、フロセミド 20 mg (就寝 6 時間前) + デスマプレシン (就寝時に 0.1 mg, 0.2 mg, 0.4 mg のいずれかを内服) またはプラセボに無作為に割り付けて検討を

行った<sup>5)</sup>。投与後3週間の段階で、プラセボ群に比べて、フロセミド+デスマプレシン群では、夜間排尿回数、就寝後夜間第一尿(覚醒)までの時間、夜間尿量のいずれも有意に改善していた。有害事象は、重篤なものは認められなかった。このようにフロセミドとデスマプレシンの併用は夜間多尿を伴う夜間頻尿患者に有効である。しかし、本邦では保険収載されたデスマプレシン口腔内崩壊錠についてはサイアザイド系利尿薬、サイアザイド系類似薬、ループ利尿薬との併用は禁忌となっている。Choらは、4週間のテラゾシン4mgによる治療にもかかわらず夜間頻尿(夜間排尿回数が2回以上)を認める男性53例を対象に、ヒドロクロロチアジド25mgを追加投与した<sup>6)</sup>。22例(42%)で夜間頻尿は改善し、夜間多尿を認める52例のうち6例(12%)で夜間多尿が改善した。

このように有効性が報告されている一方で、高血圧の患者で利尿薬が投与されている場合は、夜間頻尿の頻度が高いという報告もある<sup>7,8)</sup>。

以上より、夜間多尿を伴う夜間頻尿患者に対して、利尿薬の投与により夜間頻尿が改善する可能性がある。しかし、そのエビデンスは十分でないことや、本邦では利尿薬は夜間多尿に保険適用は認められていないため、十分検討した上で投与することが薦められる。

#### 参考文献

- 1) Sakalis VI, Karavitakis M, Bedretidnova D et al. Medical treatment of nocturia in men with lower urinary tract symptoms: systematic review by the European Association of Urology Guidelines Panel for Male Lower Urinary Tract Symptoms. *Eur Urol* 2017; 72: 757–769 (Syst)
- 2) Pedersen PA, Johansen PB. Prophylactic treatment of adult nocturia with bumetanide. *Br J Urol* 1988; 62: 145–147 (II)
- 3) Reynard JM, Cannon A, Yang Q, Abrams P. A novel therapy for nocturnal polyuria: a double-blind randomized trial of frusemide against placebo. *Br J Urol* 1998; 81: 215–218 (II)
- 4) Fujikawa K, Kasahara M, Matsui Y, Takeuchi H. Human atrial natriuretic peptide is a useful criterion in treatment of nocturia. *Scand J Urol Nephrol* 2001; 35: 310–313 (II)
- 5) Fu FG, Lavery HJ, Wu DL. Reducing nocturia in the elderly: a randomized placebo-controlled trial of staggered furosemide and desmopressin. *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 312–316 (II)
- 6) Cho MC, Ku JH, Paick JS.  $\alpha$ -blocker plus diuretic combination therapy as second-line treatment for nocturia in men with LUTS: a pilot study. *Urology* 2009; 73: 549–553 (II)
- 7) Rembratt A, Norgaard JP, Andersson KE. Nocturia and associated morbidity in a community-dwelling elderly population. *BJU Int* 2003; 92: 726–730 (IV)
- 8) Hall SA, Chiu GR, Kaufman DW et al. Commonly used antihypertensives and lower urinary tract symptoms: results from the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *BJU Int* 2012; 109: 1676–1684 (IV)

## CQ18

## 夜間多尿を伴う夜間頻尿患者に対して COX 阻害薬の投与は推奨されるか？

夜間多尿を伴う夜間頻尿患者に対する COX 阻害薬の有効性が報告されている一方で、長期間にわたる投与による胃腸障害、腎機能障害、血小板機能障害、心血管障害など有害事象も懸念される〔レベル 2〕。  
**〔推奨グレード 保留 (保険適用外)〕**

Nocturia (夜間頻尿), nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, 非ステロイド性抗炎症薬) をキーワードとして検索し、27 編の論文を得、このうち 6 編を引用した。

抗炎症薬である COX 阻害薬は、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) であり、一般的にプロスタグランジン (PG) の産生を抑制することで、解熱、鎮痛薬として広く使用されている。一方、PG の作用として尿細管におけるナトリウムの再吸収抑制や抗利尿ホルモンの産生を抑制する。さらに、アルドステロンの分泌抑制や糸球体における血管拡張作用、利尿作用もある。そのため、COX 阻害薬によって PG 産生が抑制されることで、尿量の減少が期待される。夜間多尿を伴う夜間頻尿患者に対する効果が報告されている。

COX 阻害薬については、2 つの RCT が報告されている。

Addla らは、対象者の多くが夜間多尿を伴う夜間頻尿患者 (夜間 2 回以上) 26 例 (男性 20 例, 女性 6 例) に対してプラセボとジクロフェナク 50 mg のクロスオーバー試験を行った<sup>1)</sup>。夜間排尿回数がプラセボでは 2.7 回であったのに対し、ジクロフェナク 50 mg では、2.3 回と有意に減少していた。さらに、日中の排尿回数、24 時間尿量には有意差はないものの、夜間尿量、就寝後夜間第一尿 (覚醒) までの時間は、プラセボに比べてジクロフェナクで有意に改善していた。一方、重篤な有害事象は認められなかった。

Falahatkar らは、夜間多尿患者の割合は不明であるが、夜間排尿回数が 2 回以上で夜間多尿指数が 40% 未満の前立腺肥大症患者を対象に無作為割り付け後、セレコキシブ 100 mg またはプラセボを投与した<sup>2)</sup>。投与 1 カ月後には、プラセボ群では有意な改善はみられなかったが ( $5.30 \pm 2.4 \rightarrow 5.12 \pm 1.9$ )、セレコキシブ群では夜間排尿回数が有意に減少しており ( $5.17 \pm 2.1 \rightarrow 2.5 \pm 1.9$ )、プラセボ群との間に有意差を認めた。患者の主観的評価も excellent であったものは、プラセボ群で 7.5% であったのに対し、セレコキシブ群では 70% であった。有害事象は、セレコキシブ群で胃部不快感を 4 例 (10%) で認めたが、重篤なものは認められなかった。

そのほかの報告として、本邦から夜間多尿を伴う夜間頻尿を有する男性患者に対してロキソプロフェンの就寝前投与の有効性が報告されている<sup>3-6)</sup>。いずれも、24 時間尿量は変わらないものの、夜間尿量が減少し、それに伴って夜間排尿回数が減少し、その有効率は 71~87% であった。有害事象は、一部の患者で胃部不快感を訴えたが、重篤なものは認められなかった。

このように夜間多尿を伴う夜間頻尿患者に対する COX 阻害薬の有効性が報告されている一方で、長期間にわたる投与による有害事象も懸念される。一般的な COX 阻害薬

の有害事象として、胃潰瘍などの胃腸障害、腎機能障害、血小板機能障害、心血管障害などが挙げられ、夜間多尿を伴う夜間頻尿患者の多くが高齢者であることから、その頻度が増加する可能性がある。なお、COX 阻害薬は夜間頻尿に対する保険適用を有していない。

#### 参考文献

- 1) Addla SK, Adeyoku AB, Neilson D, O'Reilly P. Diclofenac for treatment of nocturia caused by nocturnal polyuria: a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Eur Urol* 2006; 49: 720–725 (II)
- 2) Falahatkar S, Mokhtari G, Pourreza F et al. Celecoxib for treatment of nocturia caused by benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Urology* 2008; 72: 813–816 (II)
- 3) Okada S, Watanabe H, Kojima Y et al. Loxoprofen sodium treatment for elderly men with refractory nocturia: effect on night-time urine production. *Int J Urol* 2008; 15: 462–464 (IV)
- 4) Saito M, Kawatani M, Kinoshita Y et al. Effectiveness of an anti-inflammatory drug, loxoprofen, for patients with nocturia. *Int J Urol* 2005; 12: 779–782 (IV)
- 5) Araki T, Yokoyama T, Kumon H. Effectiveness of a nonsteroidal anti-inflammatory drug for nocturia on patients with benign prostatic hyperplasia: a prospective non-randomized study of loxoprofen sodium 60 mg once daily before sleeping. *Acta Med Okayama* 2004; 58: 45–49 (IV)
- 6) Araki T, Yokoyama T, Araki M, Furuya S. A clinical investigation of the mechanism of loxoprofen, a non-steroidal anti-inflammatory drug, for patients with nocturia. *Acta Med Okayama* 2008; 62: 373–378 (IV)

### CQ19

夜間頻尿患者に対して行動療法と薬物療法の併用療法は(いずれかの単独療法と比べて)推奨されるか？

生活習慣の是正や行動療法は先ず行うべき初期治療であり、薬物療法導入後も継続することが推奨される。行動療法と薬物療法の併用療法はそれぞれの単独療法に比べ夜間排尿回数を減少させ、最大膀胱容量や夜間多尿指数を改善するとの報告がある〔レベル2〕。しかし一方では、併用療法の単独療法に対する有用性については差がないとの報告もある〔レベル2〕。

〔推奨グレード 保留〕

Nocturia (夜間頻尿), behavioral therapy (行動療法), drug therapy (薬物療法) をキーワードとして検索し、74 編の論文を得た。このうちの 3 編の RCT とその他の RCT 1 編を含む合計 9 編を引用した。

Johnson らは、男性過活動膀胱症例を対象に  $\alpha_1$  遮断薬を 4 週間投与し、1 回以上の夜間排尿回数を有する過活動膀胱 127 症例 (年齢 42~88 歳) を行動療法 (multicomponent behavioral treatment) とオキシブチニン (5~30 mg) 併用療法群 (64 例) とオキシブチニン単独療法群 (63 例) に無作為に分けて比較検討した<sup>1)</sup>。介入前の平均夜間排尿回数は、併用療法群 2.50 回、単独療法群 2.31 回であった。8 週間の介入後、ベースラインからの夜間排尿回数の減少は、単独群 -0.56 回と比較し併用療法群 -0.97 回であり、併用療

法群で有意 ( $p=0.05$ ) な改善を認めた。

同じ施設において, Johnson らは, 夜間排尿回数 2 回以上を有する前立腺肥大症 72 症例 (平均年齢 65.8 歳) を行動療法群 (multicomponent behavioral treatment and exercise therapy, 23 例),  $\alpha_1$  遮断薬群 (25 例), 行動療法と  $\alpha_1$  遮断薬併用療法群 (24 例) の 3 群に無作為に分けて比較検討した<sup>2)</sup>。介入前の平均夜間排尿回数は, 行動療法群 3.27 回,  $\alpha_1$  遮断薬群 2.75 回, 併用療法群 2.78 回であった。12 週間の介入後, ベースラインからの夜間排尿回数の減少は, 行動療法群  $-1.39$  回,  $\alpha_1$  遮断薬群  $-0.59$  回, 併用療法群  $-1.03$  回であり, 3 群ともに介入前と比較し有意な改善を示したが, 3 群間の比較では有意差を認めなかった ( $p=0.41$ )。睡眠の質や夜間頻尿による苦痛や QOL に関する評価では, 行動療法群で有意な改善効果を認めた。

FitzGerald らは, 女性過活動膀胱 307 症例 (72% が夜間尿失禁症例) をトルテロジン (4 mg) 単独療法群 (153 例, 平均年齢 58.0 歳) とトルテロジンと行動療法併用療法群 (154 例, 平均年齢 55.8 歳) の 2 群に無作為に分けて比較検討した<sup>3)</sup>。介入前の平均夜間排尿回数は, トルテロジン単独療法群 1.72 回, 併用療法群 1.64 回であった。8 週間の介入後, ベースラインからの夜間排尿回数の減少は, トルテロジン単独療法群  $-0.28$  回, 併用療法群  $-0.51$  回であり, 両群ともに介入前に比べ有意に改善したが, 両群間に統計学的有意差を認めなかった ( $p=0.08$ )。切迫性尿失禁を伴う女性過活動膀胱症例において, トルテロジンに行動療法を併用することは, 明らかな夜間排尿回数の減少に寄与しなかった。

Cho らは, 夜間多尿による夜間頻尿症例 124 例をデスマプレシン (0.1~0.2 mg) 単独療法群 (68 例: 男性 51 例, 女性 17 例, 平均年齢 67.0 歳) とデスマプレシンと行動療法 (systematized behavioral modification program) 併用療法群 (56 例: 男性 44 例, 女性 12 例, 平均年齢 66.5 歳) に無作為に割り付け比較検討した<sup>4)</sup>。介入前の平均夜間排尿回数は, デスマプレシン単独療法群 2.5 回, 併用療法群 2.8 回であった。3 カ月間の介入後, ベースラインからの夜間排尿回数の減少は, デスマプレシン単独療法群  $-1.2$  回, 併用療法群  $-1.5$  回であり, 両群ともに介入前と比較し有意に改善したが, 両群間に有意差を認めなかった ( $p=0.227$ )。副次評価項目における最大膀胱容量と夜間多尿指数に関して, 併用療法群では統計学的に有意な改善効果を示した。治療中止症例数は, デスマプレシン単独療法群 10.3% (7/68 例) に対し併用療法群は 0% (0/56 例) であり, 併用療法は治療完遂率を有意に改善した。以上から, 夜間多尿による夜間頻尿症例において, 行動療法の併用による夜間排尿回数の明らかな減少効果は認められなかったが, 行動療法はデスマプレシン治療継続に寄与した。

Review article (Syst, 総説) では lifestyle modification (生活習慣の是正) と behavioral therapy (行動療法) は先ず行うべき初期治療であり<sup>5-8)</sup>, 薬物療法導入後も継続することが推奨されている<sup>9)</sup>。

## 参考文献

- 1) Johnson TM 2nd, Markland AD, Goode PS et al. Efficacy of adding behavioural treatment or antimuscarinic

- drug therapy to  $\alpha$ -blocker therapy in men with nocturia. *BJU Int* 2013; 112: 100–108 (II)
- 2) Johnson TM 2nd, Vaughan CP, Goode PS et al. Pilot results from a randomized trial in men comparing alpha-adrenergic antagonist versus behavior and exercise for nocturia and sleep. *Clin Ther* 2016; 38: 2394–2406 (II)
  - 3) FitzGerald MP, Lemack G, Wheeler T, Litman HJ; Urinary Incontinence Treatment Network. Nocturia, nocturnal incontinence prevalence, and response to anticholinergic and behavioral therapy. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19: 1545–1550 (I)
  - 4) Cho SY, Lee KS, Kim JH et al. Effect of combined systematized behavioral modification education program with desmopressin in patients with nocturia: a prospective, multicenter, randomized, and parallel study. *Int Neurourol J* 2014; 18: 213–220 (II)
  - 5) Oelke M, Adler E, Marschall-Kehrel D et al. Nocturia: state of the art and critical analysis of current assessment and treatment strategies. *World J Urol* 2014; 32: 1109–1117 (総説)
  - 6) Dani H, Esdaille A, Weiss JP. Nocturia: aetiology and treatment in adults. *Nat Rev Urol* 2016; 13: 573–583 (総説)
  - 7) Yazici CM, Kurt O. Combination therapies for the management of nocturia and its comorbidities. *Res Rep Urol* 2015; 7: 57–63 (総説)
  - 8) Sakalis VI, Karavitakis M, Bedretinova D et al. Medical treatment of nocturia in men with lower urinary tract symptoms: systematic review by the European Association of Urology Guidelines Panel for Male Lower Urinary Tract Symptoms. *Eur Urol* 2017; 72: 757–769 (Syst)
  - 9) Oelke M, De Wachter S, Drake MJ et al. A practical approach to the management of nocturia. *Int J Clin Pract* 2017; 71: e13027 (総説)

## CQ20

夜間頻尿患者はどのような場合に泌尿器科専門医などへの紹介を考慮すべきか？

以下のような場合には泌尿器科専門医などへの紹介を考慮する。

- ① 診療アルゴリズムに沿って初期評価を行い、問題ある症状・病歴・身体所見・検査所見がある場合
- ② アルゴリズムに従って適切な行動療法や薬物療法などを行っても症状が不変あるいは悪化するような場合、また、原因が不明、十分な対応ができないと判断した場合  
専門医への紹介にあたっては、下部尿路機能障害が疑われる場合には泌尿器科専門医、睡眠障害が疑われる場合には睡眠障害診療に精通した精神科医や内科医、糖代謝・電解質異常、腎機能障害、高血圧や心不全が疑われる場合には、それぞれ内分泌・代謝内科医、腎臓内科医、循環器科医などへ紹介する。

Nocturia (夜間頻尿), physician (内科医), management (管理) をキーワードとして検索し、29編の論文を得、これらを参照した上で、男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン<sup>1)</sup>、女性下部尿路症状診療ガイドライン第2版<sup>2)</sup>、過活動膀胱診療ガイドライン第2版<sup>3)</sup>を参考にした。

- ① 症状：重症の夜間頻尿、重症の尿失禁（腹圧性、切迫性）、肉眼的血尿。夜間頻尿に加え、尿が膀胱にたまったときに強くなる膀胱痛・会陰痛や、男性で排尿時や射精時に痛みや不快感、尿道や会陰部の痛みや違和感、膀胱部から精巣にかけての

不快感がある場合にはそれぞれ，間質性膀胱炎・膀胱痛症候群，慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群の精査と治療が必要と考えられ，泌尿器科専門医へ紹介する。

病歴：尿閉，再発性尿路感染症，前立腺・膀胱を含む骨盤部の手術・放射線治療，神経疾患，重症の睡眠障害など

身体所見：下腹部膨隆（尿閉を示唆），前立腺の異常（硬結，圧痛，著明な腫大），女性生殖器の異常，膣外に突出する骨盤臓器脱など

検査所見：血尿，有熱性の膿尿，PSA 高値（4 ng/mL 以上を目安），尿細胞診陽性，多い残尿量（100 mL 以上を目安），膀胱結石，尿路系の画像検査異常，重症の糖代謝・電解質異常・腎機能障害・高血圧・心不全など

② 夜間頻尿に加えてその他の下部尿路症状（排尿症状，蓄尿症状，排尿後症状）がみられる場合には，男性では前立腺肥大症か過活動膀胱，女性では過活動膀胱による夜間頻尿の可能性が高い。男性では男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン<sup>1)</sup>や過活動膀胱診療ガイドライン<sup>2)</sup>，女性では女性下部尿路症状診療ガイドライン<sup>3)</sup>や過活動膀胱診療ガイドライン<sup>2)</sup>を参考にして，男性では行動療法や薬物療法（ $\alpha_1$ 遮断薬・PDE5 阻害薬），女性では行動療法や薬物療法（ $\beta_3$ 作動薬・抗コリン薬）を初期治療として行うが，症状が不変あるいは悪化するような場合には泌尿器科専門医を紹介する。

夜間頻尿に加えて昼間頻尿のみが合併している場合には，多尿の疑いがある。多尿の原因・病態は多彩であり [4 章 病因と発症機序 p.83, 7 章 診断 p.109 参照]，適切な診断のためには内分泌・代謝内科医，泌尿器科専門医などへの紹介が必要となることがある。

どの症例においても睡眠の状態を確認し，睡眠障害の可能性がある際には，睡眠障害の治療を行うが [8 章 治療 3 不眠に対する治療 p.174, CQ25 p.65 参照]，睡眠障害が不変・悪化の際には睡眠障害診療に精通した精神科医や内科医へ紹介する。

#### 参考文献

- 1) 日本泌尿器科学会 編. 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2017
- 2) 日本排尿機能学会/日本泌尿器科学会 編. 女性下部尿路症状診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2019
- 3) 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]. リッチヒルメディカル, 2015

## CQ21

## 認知症患者の夜間頻尿に対してはどのような対処法があるか？

認知症患者の夜間頻尿を対象にした質の高い研究はなく、その対処法や治療も十分なエビデンスが存在せず、認知症のタイプや程度、個々の身体機能に応じた個別の対応が求められる。

過活動膀胱に起因する夜間頻尿の薬物療法では、抗コリン薬は認知機能への影響が懸念されることから、認知症患者に対する抗コリン薬は注意深い投与と観察が必要であり、最小限の使用に留める。 $\beta_3$ 作動薬は認知機能に明らかな影響を認めていないが、さらなるエビデンスの集積が必要である。

Nocturia(夜間頻尿)と dementia(認知症), cognitive(認知), Alzheimer(アルツハイマー), Parkinson(パーキンソン), dementia with lewy body(レビー小体型認知症), vascular dementia(血管性認知症)をキーワードとして検索し、223編の論文を得た。このうちの21編と過活動膀胱診療ガイドライン第2版、パーキンソン病における下部尿路機能障害診療ガイドライン、認知症疾患診療ガイドライン、女性下部尿路症状診療ガイドライン第2版を含む合計35編を引用した。

本邦の65歳以上の高齢者における認知症有病率は約15%である<sup>1)</sup>。認知症や認知様症状をきたす疾患は多岐にわたるが、本邦の認知症疾患の頻度はアルツハイマー型認知症が67.6%で最多であり、次いで血管性認知症が19.5%、レビー小体型認知症/認知症を伴ったパーキンソン病が4.3%である<sup>2)</sup>。

認知症患者では蓄尿症状が主体となり、特に夜間頻尿は最も頻度の高い下部尿路症状の一つである。少数例での検討ではあるがアルツハイマー型認知症患者の44%、血管性認知症患者の84%、レビー小体型認知症患者の81~84%、パーキンソン病患者の34.6~86%に夜間頻尿を認める<sup>3-8)</sup>。また、尿流動態検査による排尿筋過活動の検出頻度は、パーキンソン病やアルツハイマー病に比べ血管性認知症とレビー小体型認知症で高い<sup>6,8-11)</sup>。

認知症患者では、本人が病識に欠けていたり、失禁を隠そうとしたり、夜間排尿回数を過少に申告することもあるため、問診や病態評価には身近な家族や介護者の協力が必要となる<sup>12)</sup>。認知症の大多数は高齢者であり、複数の慢性疾患の併存と多剤併用している場合も多く<sup>1)</sup>、詳細な問診による病歴、合併症、服薬状況、水分摂取習慣などの把握は重要である。

基本評価における排尿日誌は、多くの情報が得られ、診断・治療選択・治療効果判定に有用であり推奨される<sup>13)</sup>。認知症患者では、神経変性疾患のタイプや病期の進行において排尿筋低活動を呈する症例も報告されていることから、残尿測定は基本評価として推奨される<sup>13,14)</sup>。尿流動態検査は、患者の協力が得られない場合も多く、カテーテル操作を伴う侵襲的な検査のため、基本評価において必須の検査ではない<sup>13,14)</sup>。尿路感染症ならびに男性における前立腺肥大症や女性の骨盤臓器脱などの下部尿路疾患を否定し

た上で、上記の基本評価から得られた情報をもとに夜間頻尿の病態を分類し治療とケアを行う。

しかしながら、認知症患者の夜間頻尿に特化した行動療法、薬物療法や対処法については十分なエビデンスが存在しないため、通常の治療法を個々の症例に合わせて工夫しながら行うことになる。

実臨床の観点から、認知症患者の夜間頻尿の対応にあたっては、夜間頻尿そのものではなく、夜間頻尿があることでの問題点を明らかにすることも重要である。その問題点には睡眠障害、転倒などが挙げられ、個々の症例によって異なる。夜間頻尿そのものを改善できないこともあるため、目標はそれらの問題点を解決、予防できるという視点で考えることも必要である。

基本的なことであるが、夜間頻尿の病態（膀胱蓄尿障害、夜間多尿、睡眠障害）の把握に努める。夜間頻尿では排尿日誌により多くの情報が得られ、診断・治療選択・治療効果判定に有用であり推奨される<sup>13)</sup>。しかし、認知症の程度にもよるが、排尿日誌を記録することが困難な症例も多い。そのような場合は、日頃の認知症患者本人の訴えや観察から病態を推測する。トイレへの移動の時に慌てるようなこと、夜間の覚醒時の易怒性などがあれば、過活動膀胱の存在が推測できる。過活動膀胱の主症状である尿意切迫感が、behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) を悪化させるようなこともあるため、可能であればBPSDに対する薬物療法を行うことも検討すべきと考えられる。

また、採尿が困難であっても、排尿の状態は排尿にかかる時間や排尿の際の音を聞くことで尿量が多いか少ないか、下肢の浮腫の有無などでも推測できる。夜間多尿と推測できる場合は、飲水指導や運動療法、下肢挙上などの生活指導を行うと改善することもある。夜間多尿に対する生活指導は副作用がほとんどないため、実践可能であれば試してみる必要があると考えられる。

さらに、トイレに行っても排尿がない、昼夜逆転しているなどであれば睡眠障害と推測できる。睡眠障害に対しては、安易に睡眠導入剤などの薬物療法を行うのではなく、眠りを妨げている要因を避けることや日中に光を浴びるなどを行うことが必要と考えられる。難渋する睡眠障害に対しては、睡眠障害専門医への紹介も考慮すべきである。

実際は複数の病態が存在することが多いため、考えられることから一つずつ対処していくことが必要である<sup>3, 9, 12, 15, 16)</sup>。

## 薬物療法

認知症患者の夜間頻尿に対する薬物療法においては、留意すべき点はいくつか存在する。

### ● コリンエステラーゼ阻害薬の蓄尿機能に与える影響

認知症の薬物療法において、脳内のアセチルコリンの分解を阻害するコリンエステ

ラーゼ阻害薬が推奨される<sup>1)</sup>。

コリンエステラーゼ阻害薬は、膀胱蓄尿機能に影響を及ぼす可能性が指摘されている<sup>9)</sup>。Starr および Gill らは、コリンエステラーゼ阻害薬治療により、尿失禁の悪化を報告している<sup>17, 18)</sup>。Hashimoto らは、94 例のアルツハイマー病患者にドネペジルを投与し、7 例の患者が一過性の尿失禁を発症したことを報告している<sup>19)</sup>。一方、Sakakibara らは、8 例のアルツハイマー病患者にドネペジル 5 mg/日を 3 カ月間投与し、治療前後の排尿動態を比較したところ、尿失禁の発症や排尿状態の悪化を認めなかった<sup>20)</sup>。

明確な結論には至っていないが、コリンエステラーゼ阻害薬投与による過活動膀胱症状の悪化に注意を払う必要がある。

### ●抗コリン薬の認知機能に与える影響

過活動膀胱に伴う夜間頻尿に対する薬物療法の第一選択薬は、膀胱に発現するムスカリン受容体を阻害する抗コリン薬と膀胱の弛緩を促進する $\beta_3$ アドレナリン受容体作動薬( $\beta_3$ 作動薬)である<sup>13)</sup>。

抗コリン薬は、認知機能を低下させる可能性が報告されている<sup>9, 13, 21, 22)</sup>。しかし、抗コリン薬の中枢性副作用に関するエビデンスレベルの高い報告は少ない。Sakakibara らは、軽度認知障害を有する高齢過活動膀胱患者 145 例に対し 1 年間のイミダフェナシン投与による認知機能の推移を前向きに検討した結果、イミダフェナシン投与群は軽度認知症から明らかな認知症への移行率は 3.6% であり、過去に報告された疫学研究における年間の移行率 (6.8~16.1%) を上回っておらず、イミダフェナシンは軽度認知症患者の過活動膀胱に対して安全な治療であると報告している<sup>23)</sup>。

Wagg らは、軽度認知機能障害を有する高齢者を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験において、少数例 (26 例) の検討ではあるが、ソリフェナシンは認知機能への影響を認めないと報告している<sup>24)</sup>。また、フェソテロジンに関しては、65 歳以上の高齢過活動膀胱患者 (794 例) ならびに健康状態が脆弱な 65 歳以上の過活動膀胱患者 (562 例) を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験において、認知機能に影響しないことが報告されている<sup>25, 26)</sup>。

過活動膀胱診療ガイドライン第 2 版では、軽度の認知症を有する高齢過活動膀胱患者に対する抗コリン薬投与に関して、抗コリン薬の有効性と安全性は確認されており、抗コリン薬の投与は可能であるが (レベル 1)、中枢性副作用報告についてはエビデンスレベルの高い報告が少なく、認知機能悪化の例も報告されていることから、注意深い投与が必要である (レベル 5) と記載されている<sup>13)</sup>。認知症疾患診療ガイドライン 2017 では、高齢者における抗コリン薬は認知機能低下や認知症発症のリスクとなると記載されている<sup>1)</sup>。さらに、高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015<sup>27)</sup> においても、過活動膀胱に対する抗コリン薬の使用について注意が喚起されている。

厚生労働省は、2018 年の「高齢者の医薬品適正使用の指針」の中で、抗コリン系薬は「漫然とした使用を避け、最小限の使用に留めることに留意すべきである。」とのコメントを発出し、多剤服用に伴う総抗コリン負荷の重要性について注意を促している<sup>28)</sup>。

抗精神病薬、抗うつ薬、抗パーキンソン病薬、鎮痛薬、抗アレルギー薬、抗不整脈薬など多くの薬剤が抗コリン作用を有し<sup>1)</sup>、65歳以上の高齢者の約50%が抗コリン作用を有する何らかの薬剤を服用しているとの報告がある<sup>29)</sup>。

Yoshidaらは、65歳以上の11,216,126名の調剤レセプトデータベースを用いて、日本人における抗コリン薬の使用実態を調査し、過活動膀胱患者における総抗コリン負荷に関する評価を行った。その結果、過活動膀胱治療に用いられる抗コリン薬は、非過活動膀胱患者に比べて過活動膀胱患者の抗コリン負荷を増大させることを示し、過活動膀胱治療における抗コリン薬の代替薬として $\beta_3$ 作動薬は抗コリン負荷の低減に寄与すると報告している<sup>30)</sup>。

症例報告であるが、認知症患者において、コリンエステラーゼ阻害薬に抗コリン薬を追加することによって認知機能の低下をきたす報告を散見する<sup>31)</sup>。Edwardsらは、コリンエステラーゼ阻害薬が投与されている認知症患者に抗コリン薬（トルテロジン）を追加したところ、せん妄と焦燥性興奮を伴う認知機能の低下をきたし、トルテロジンの中止によって認知機能が投与前の状態に回復したことを報告している<sup>22)</sup>。一方、Sakakibaraらは、過活動膀胱を有する26例の認知症患者に対し、コリンエステラーゼ阻害薬（ドネペジル5mg/日）に抗コリン薬（プロピペリン20mg/日）を追加し、認知機能の増悪なく過活動膀胱症状が改善したことを報告している<sup>32)</sup>。

### ● $\beta_3$ アドレナリン受容体作動薬（ $\beta_3$ 作動薬）の認知機能に与える影響

$\beta_3$ 作動薬のミラベグロンは、これまで認知機能に関する明らかな有害事象報告を認めていない<sup>33-35)</sup>。

認知症患者には、 $\beta_3$ 作動薬の投与が望ましいと思われるが、結論を得るためにはエビデンスの集積が必要である<sup>33)</sup>。

### 参考文献

- 1) 認知症疾患診療ガイドライン 作成委員会 編. 日本神経学会 監. 認知症疾患診療ガイドライン 2017. 医学書院. 2017 (GL)
- 2) 厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）：「都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応」平成23年度～平成24年度（研究代表者 朝田 隆）. 2013
- 3) Winge K. Lower urinary tract dysfunction in patients with parkinsonism and other neurodegenerative disorders. *Handb Clin Neurol* 2015; 130: 335–356
- 4) Barone P, Antonini A, Colosimo C et al; PRIAMO study group. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 1641–1649
- 5) Tateno F, Sakakibara R, Ogata T et al. Lower urinary tract function in dementia with Lewy bodies (DLB). *Mov Disord* 2015; 30: 411–415
- 6) Takahashi O, Sakakibara R, Panicker J et al. White matter lesions or Alzheimer's disease: which contributes more to overactive bladder and incontinence in elderly adults with dementia? *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 2370–2371
- 7) McDonald C, Winge K, Burn DJ. Lower urinary tract symptoms in Parkinson's disease: prevalence, aetiology and management. *Parkinsonism Relat Disord* 2017; 35: 8–16
- 8) Sakakibara R, Ito T, Uchiyama T et al. Lower urinary tract function in dementia of Lewy body type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 729–732
- 9) Averbek MA, Altaweel W, Manu-Marin A, Madersbacher H. Management of LUTS in patients with dementia

- and associated disorders. *Neurourol Urodyn* 2017; 36: 245–252 (総説)
- 10) Ransmayr GN, Holliger S, Schletterer K et al. Lower urinary tract symptoms in dementia with Lewy bodies, Parkinson disease, and Alzheimer disease. *Neurology* 2008; 70: 299–303
  - 11) Mori S, Kojima M, Sakai Y, Nakajima K. Bladder dysfunction in dementia patients showing urinary incontinence: evaluation with cystometry and treatment with propiverine hydrochloride. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi* 1999; 36: 489–494
  - 12) 深谷保男, 橋本 樹. 高齢者の排尿障害の病態と対策—認知症における排尿障害. 排尿障害 2007; 14: 53–59
  - 13) 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]. リッチヒルメディカル, 2015 (GL)
  - 14) 日本排尿機能学会 ガイドライン作成委員会 編. パーキンソン病における下部尿路機能障害診療ガイドライン. 中外医学社, 2017 (GL)
  - 15) Sakakibara R, Panicker J, Finazzi-Agro E et al; Parkinson's disease subcommittee, the Neurourology Promotion Committee in The International Continence Society. A guideline for the management of bladder dysfunction in Parkinson's disease and other gait disorders. *Neurourol Urodyn* 2016; 35: 551–563 (GL)
  - 16) Batla A, Phé V, De Min L, Panicker JN. Nocturia in Parkinson's disease: why does it occur and how to manage? *Mov Disord Clin Pract* 2016; 3: 443–451
  - 17) Starr JM. Cholinesterase inhibitor treatment and urinary incontinence in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 800–801 (V)
  - 18) Gill SS, Mamdani M, Naglie G et al. A prescribing cascade involving cholinesterase inhibitors and anticholinergic drugs. *Arch Intern Med* 2005; 165: 808–813 (V)
  - 19) Hashimoto M, Imamura T, Tanimukai S et al. Urinary incontinence: an unrecognised adverse effect with donepezil. *Lancet* 2000; 356: 568 (IV)
  - 20) Sakakibara R, Uchiyama T, Yoshiyama M et al. Preliminary communication: urodynamic assessment of donepezil hydrochloride in patients with Alzheimer's disease. *Neurourol Urodyn* 2005; 24: 273–275 (IV)
  - 21) Donnellan CA, Fook L, McDonald P, Playfer JR. Oxybutynin and cognitive dysfunction. *BMJ* 1997; 315: 1363–1364 (V)
  - 22) Edwards KR, O'Connor JT. Risk of delirium with concomitant use of tolterodine and acetylcholinesterase inhibitors. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1165–1166 (V)
  - 23) Sakakibara R, Hamano H, Yagi H. Cognitive safety and overall tolerability of imidafenacin in clinical use: a long-term, open-label, post-marketing surveillance study. *Low Urin Tract Symptoms* 2014; 6: 138–144 (IV)
  - 24) Wagg A, Dale M, Tretter R et al. Randomised, multicentre, placebo-controlled, double-blind crossover study investigating the effect of solifenacin and oxybutynin in elderly people with mild cognitive impairment: the SENIOR study. *Eur Urol* 2013; 64: 74–81 (II)
  - 25) Wagg A, Khullar V, Marschall-Kehrel D et al. Flexible-dose fesoterodine in elderly adults with overactive bladder: results of the randomized, double-blind, placebo-controlled study of fesoterodine in an aging population trial. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61: 185–193 (I)
  - 26) Dubeau CE, Kraus SR, Griebing TL et al. Effect of fesoterodine in vulnerable elderly subjects with urgency incontinence: a double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 2014; 191: 395–404 (I)
  - 27) 日本老年医学会 日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究研究班 編. 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015. 日本老年医学会, 2015 (GL)
  - 28) 厚生労働省. 高齢者の医薬品適正使用指針(総論編)について. 2018 (GL)
  - 29) Fox C, Richardson K, Maidment ID et al. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 1477–1483
  - 30) Yoshida M, Kato D, Nishimura T et al. Anticholinergic burden in the Japanese elderly population: Use of antimuscarinic medications for overactive bladder patients. *Int J Urol* 2018; 25: 855–862
  - 31) Piccoro LT, Wermeling DP, Schmitt FA, Ashford JW. Seizures in patients receiving concomitant antimuscarinics and acetylcholinesterase inhibitor. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 1129–1132 (V)
  - 32) Sakakibara R, Ogata T, Uchiyama T et al. How to manage overactive bladder in elderly individuals with dementia? A combined use of donepezil, a central acetylcholinesterase inhibitor, and propiverine, a peripheral muscarinic receptor antagonist. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 1515–1517 (IV)
  - 33) 日本排尿機能学会/日本泌尿器科学会 編. 女性下部尿路症状診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2019 (GL)

- 34) Chen SF, Kuo HC. Therapeutic efficacy of low-dose (25 mg) mirabegron therapy for patients with mild to moderate overactive bladder symptoms due to central nervous system diseases. *Low Urin Tract Symptoms* 2019; 11: O53–O58 (IV)
- 35) Wagg A, Staskin D, Engel E et al. Efficacy, safety, and tolerability of mirabegron in patients aged ≥65yr with overactive bladder wet: a phase IV, double-blind, randomised, placebo-controlled study (PILLAR). *Eur Urol* 2020; 77: 211–220 (I)

## CQ22

要介護状態の患者の夜間頻尿の対処法にはどのようなものがあるか？

要介護状態の患者の夜間頻尿に関して、高いエビデンスレベルの対処法は存在しない。下部尿路機能の評価に加え、多職種チームによる認知機能や運動機能などの包括的な高齢者総合的機能評価と個別な対応が求められる。

Nocturia (夜間頻尿) と disability (身体障害), long-term care (長期介護), nursing home (介護施設) をキーワードとして検索し、91 編の論文を得た。このうちの 1 編と女性下部尿路症状診療ガイドライン第 2 版、フレイル診療ガイド 2018、過活動膀胱診療ガイドライン第 2 版、International Consultation on Incontinence (ICI) レポートを含む合計 10 編を引用した。

介護保険制度における要介護または要支援の認定を受けた人は、2018 年度末で 657.8 万人となっており、2003 年度末 (370.4 万人) から 287.4 万人増加している<sup>1)</sup>。介護が必要になった主な原因についてみると、「認知症」が 18.7% と最も多く、次いで、「脳血管疾患 (脳卒中)」15.1%、「高齢による衰弱」13.8%、「骨折・転倒」12.5%、「関節疾患」10.2% となっている<sup>2)</sup>。

要介護者とその家族や介護者にとって、尿失禁や頻尿・夜間頻尿を含む排泄管理は最も重要な問題の一つである。おむつの使用は 70 歳以降で急激に増加し、介護施設入所の要因となり<sup>3)</sup>、高齢者尿失禁や夜間頻尿は死亡率にも影響を与える可能性が示されている<sup>4)</sup>。

正常な排泄は、①尿意・便意、②トイレ、便器の認識、③移動、④脱衣、⑤便器へのアプローチ、⑥排尿・排便、⑦後始末、⑧着衣、⑨移動といった一連の動作から成り立つ。

まず、要介護者がこの一連の排泄動作を行えるかアセスメントし、介護する側の体制や能力、トイレや住宅環境についても把握する必要がある<sup>5,6)</sup>。高齢要介護者は排泄の問題のみならず様々な症状・徴候や疾患 (老年症候群) を有し、それぞれが双方向性の影響を及ぼし負のスパイラルを加速する可能性がある<sup>7)</sup>。夜間頻尿の原因となる夜間多尿、睡眠障害、過活動膀胱や下部尿路機能の評価に加え、多職種チームによる認知機能や運動機能を含めた包括的な高齢者総合的機能評価と個別な対応が求められる。

次に、患者とその家族や介護者とともに治療やケアの目標を設定する。例えば、

① 生活習慣の見直しや行動療法や理学療法が可能であり改善効果が期待される場合、② 疾患としての治療が可能である場合、③ 治療に対して不可逆的な場合は、社会生活に支障をきたさないような対応を図るなど、患者の状態と取り巻く環境によって個々の症例でゴールは異なってくる<sup>5,6)</sup>。

夜間多尿による夜間頻尿では、水分摂取量や摂取時間の調整を含む行動療法や薬物療法が考慮される。高齢者は、発汗機能や体温調節機能が低下し、口渇も感じにくいので水分を摂取しない傾向がある。そのため、介護者側は認知症患者や介護施設入所者に対して過剰な水分量を提供することにより、夜間多尿を誘発するケースがある。介護者は要介護者の食事や水分摂取状況を把握し、体重を目安とした1日尿量を推測した上で、適正な水分量を提供することが望まれる。夜間多尿による夜間頻尿は患者のみならず、排尿介助を行う介護者への負担も大きい。夜間のみ挿入する間欠式バルーンカテーテル（ナイトバルーン：<http://www.dib-cs.co.jp/intermittent-ballooncath/>）を使用することで、排尿のために起きることがなくなり、患者と介護者の負担軽減が可能となることがある。

一方、夜間頻尿の原因が睡眠障害であれば、安易に睡眠導入剤などの薬物療法を行うのではなく、眠りを妨げている要因を避けることや昼間に睡眠をとらないような指導や日中に光を浴びるなどを勧めることが必要と考えられる。難渋する睡眠障害に対しては、睡眠障害診療に精通した精神科医や内科医への紹介も考慮すべきである。睡眠呼吸障害を伴う夜間頻尿では、持続陽圧呼吸療法（CPAP）が夜間排尿回数を減らす可能性が報告されている<sup>8)</sup>。

排出障害による有意な残尿や溢流性尿失禁を伴う夜間頻尿では、薬物療法、間欠導尿、留置カテーテルなどが選択肢となる<sup>5,6)</sup>。過剰な残尿によって生じる溢流性尿失禁、頻尿、夜間頻尿を過活動膀胱と診断し、過活動膀胱治療薬を投与することで症状悪化や薬剤性尿閉をきたすことがあるので注意が必要である。近年、残尿測定用超音波装置が普及し、簡便で低侵襲的に残尿量を測定できる。排尿日誌や排尿行動の観察とともに残尿量を評価することで多くの情報が得られ、病態の推定に役立つ。多量の残尿を有する患者では泌尿器科専門医への紹介が必要である。

過活動膀胱による夜間頻尿では、行動療法（生活指導、膀胱訓練、骨盤底筋訓練など）、薬物療法が推奨されるが、高齢認知症患者に対する抗コリン薬の使用は認知機能低下やせん妄などの副作用に注意が必要である<sup>4,9)</sup>〔CQ21 p.52 参照〕。

機能性尿失禁を伴う夜間頻尿患者に対して、排尿誘導、環境整備、排泄用具の使用、運動機能訓練が考慮される<sup>6)</sup>。特に、排泄用具には、夜間多尿用のパッド・おむつ、特殊収尿器、コンドーム型収尿器などがある。これらをうまく使用することで、要介護者と介護者の負担を軽減できることがある<sup>10)</sup>。

## 参考文献

- 厚生労働省. 介護保険事業状況報告. 平成 30 年 12 月分. 2018  
<https://www.mhlw.go.jp/topics/kaigo/osirase/jigyo/m18/1812.html>
- 内閣府. 平成 30 年版高齢社会白書. 2018
- 日本排尿機能学会/日本泌尿器科学会 編. 女性下部尿路症状診療ガイドライン [第 2 版]. リッチ

- ヒルメディカル, 2019 (GL)
- 4) Dubeau CE, Kuchel GA, Johnson T et al. Incontinence in frail older persons. In: Abrams P, Cardozo L, Wagg A, Wein A editors. Incontinence, 6th Edition 2017. 6th International Consultation on Incontinence: 2016 Sep: Tokyo, Japan. ICUD ICS; 2016. p.961–1024 (総説)
  - 5) 穴澤貞夫, 後藤百万, 高尾良彦, 本間之夫. 排泄リハビリテーション—理論と臨床. 中山書店, 2009 (総説)
  - 6) 西村かおる; 日本コンチネンス協会. 多職種医療人による超高齢時代の排尿管理. 西日泌 2018; 80: 199–203 (総説)
  - 7) 荒井秀典; 長寿医療研究開発費事業 (27–23): 要介護高齢者, フレイル高齢者, 認知症高齢者に対する栄養療法, 運動療法, 薬物療法に関するガイドライン作成に向けた調査研究班 編. フレイル診療ガイド 2018 年版. ライフサイエンス, 2018 (GL)
  - 8) DuBeau CE, Kuchel GA, Johnson T 2nd et al; Fourth International Consultation on Incontinence. Incontinence in the frail elderly: report from the 4th International Consultation on Incontinence. *Neurourol Urodyn* 2010; 29: 165–178 (総説)
  - 9) 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]. リッチヒルメディカル, 2015 (GL)
  - 10) 西村かおる. 歩行障害・認知症をともなう LUTS の在宅ケア. 排尿障害 2018; 26: 62–69 (総説)

## CQ23

夜間頻尿患者ではどのような循環器疾患に注意が必要か？

夜間頻尿患者では高血圧の合併が多いことを常に念頭に置く必要があり, 心不全や虚血性心疾患の合併も考慮に入れる必要があるが, いずれの場合も病態との関連性については今後の検討が必要である。

### 夜間頻尿と高血圧

夜間頻尿に合併する循環器疾患はいくつか報告されているが, 最も多い合併疾患は高血圧であり, 夜間頻尿と高血圧との関連はこれまで多数報告されている。Nocturia と hypertension をキーワードとし, PubMed で検索したところ, 175 編の論文が検索された。そのうち, 夜間頻尿に関連する因子についてのレビューが 2 編, 夜間頻尿と高血圧の関連についてのレビューが 2 編であり, 縦断研究 1 編, 横断研究 31 編, ケースコントロール研究が 1 編であった。横断研究 31 編のうち, 夜間頻尿と高血圧の関連があると示されたものは 27 編で, 関連が証明されなかったものが 4 編であった。

また, 夜間頻尿に関連する因子についてのレビューでは, 夜間頻尿と関連のある要因について PubMed で検索を行った結果が示されている<sup>1)</sup>。85 編の論文が特定され, そのうち, 3 編はシステマティックレビュー, 2 編はトピックレビュー, 28 編のリスクに言及していない論文を除いた 52 編を分析したところ, 高血圧は男性, 女性にかかわらず夜間頻尿と有意な関連が示されており, 夜間頻尿のある被験者では合併していない被験者に比べ高血圧を合併している可能性がおおよそ 2 倍程度であった。

8,284 名の 40 歳以上の一般住民を対象とした横断研究では, 高血圧は男性ではなく女性において夜間睡眠中の 2 回以上の排尿と関連していることが示された<sup>2)</sup>。本邦における多施設共同研究である OASIS project においても生活習慣病を有する過活動膀胱の女

性においては高血圧がリスク因子となることが示された<sup>3)</sup>。また、2017年に報告された728例の下部尿路症状を有する日本人を対象とした研究では、高血圧は多変量解析においても夜間頻尿と有意な関連があることが示された〔Odds比(OR) 9.79, 95% CI 6.53–14.9,  $p < 0.001$ 〕<sup>4)</sup>。

その他にも、一般住民において、夜間頻尿が高血圧と関連することは多数報告されている<sup>5–15)</sup>。また、夜間頻尿のない高齢者に比べ、夜間頻尿のある高齢者では、有意に血圧が高いことも明らかにされている<sup>12)</sup>。さらに興味深いことに、住民コホートである長浜研究を用いた横断研究では、夜間高血圧と夜間頻尿との関連性が示されている<sup>16)</sup>。

一方で、何らかの疾患を有する患者において、夜間頻尿と高血圧との関連をみた報告は多くはない。一般診療所21カ所において、通院している高齢男性患者2,934例にアンケートを行い、夜間頻尿と関連する因子について検討した報告があり、高血圧は夜間頻尿と有意な関連があることが示された<sup>17)</sup>。糖尿病や睡眠時無呼吸症候群の患者において、夜間頻尿が高血圧と有意な関連があるとの報告があるが<sup>18, 19)</sup>、脳梗塞の既往のある患者51例において、夜間頻尿と高血圧は関連がなかったとの報告もある<sup>20)</sup>。

さらに、泌尿器科に来院した1,240例の男性において、一過性あるいは持続性の夜間頻尿を認めた患者群に分けて、両群を比較した報告がある。65%の患者に持続性夜間頻尿を認め、一過性の夜間頻尿を認めた患者より有意に高血圧が関連していたことが示されている<sup>21)</sup>。

夜間頻尿が将来の高血圧発症に関連しているかをみた研究はほとんどない。40～79歳の一般男性2,447名を対象とした研究では、平均17.1年の観察期間の中で、夜間頻尿は高血圧の発症とは関連せず、60歳未満の若年男性において冠動脈疾患の発症に関連していたと報告されている<sup>22)</sup>。

以上のように、夜間頻尿を訴える症例においては、高血圧の合併を考慮に入れて診療に当たる必要があるが、原疾患によって、その関連性は異なる可能性もある。

## 夜間頻尿と心不全

Nocturia と heart failure をキーワードとし、PubMedで検索したところ、54編の論文が検索された。夜間頻尿に関連する因子についてのレビュー6編、心不全と睡眠障害の関連についてのレビュー1編、横断研究4編、ケースコントロール研究1編であった。

前項にも引用した夜間頻尿に関連する因子についてのレビューでは、PubMedで検索した結果、心不全は男性女性とも夜間頻尿とは有意な関連は示さなかった<sup>1)</sup>。

しかし、その他の報告では夜間頻尿と心不全との関連についての報告がいくつかある。緊急診療部に急性呼吸困難を呈したために来院した452例の患者の臨床データを前向きに調査した報告がある。登録された症例のうち、217例が急性心不全による呼吸困難であったが、それらの患者では、夜間頻尿を有意に合併していた(OR 2.4, 95% CI 1.6–3.7)<sup>23)</sup>。173例の慢性心不全患者を対象とした横断観察研究では、87例が夜間睡眠中1～2回、56例が3回以上の排尿を生じ睡眠障害をきたしたと報告されている<sup>24)</sup>。65歳以上の慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease: COPD)患者53例のう

ち、NT-proBNP (脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント) [CQ29 ⑥ p.72 参照] 1,200 pg/mL 以上を心不全と定義した場合に、その定義を満たした症例が 8 例おり、NT-proBNP が 1,200 pg/mL より低い群と比べ夜間頻尿の割合が有意に多かった<sup>25)</sup>。うっ血性心不全で入院した 74 例を対象とした研究では、39 例で夜間頻尿を認め、夜間頻尿のない群と比べ、有意に BNP が高値であり、心不全の重症度と夜間頻尿が関連している可能性が示された<sup>26)</sup>。

以上のように、夜間頻尿と心不全に関しては、いくつかの論文で報告はされているが、十分明らかにされておらず、今後のさらなる検討が必要である。

### 夜間頻尿と冠動脈疾患

PubMed にて nocturia と coronary artery disease をキーワードとすると 10 編、nocturia と coronary heart disease をキーワードとすると 20 編の論文が検索され、報告は少ないが、夜間頻尿と冠動脈疾患との関連についても報告されている。

1990 年に登録された 1920~1921 年に生まれた 456 名の被験者を対象とし、2002 年までの予後を追跡した研究がある<sup>27)</sup>。夜間頻尿のある症例では夜間頻尿のない症例に比べ 12 年後の生存率が有意に低かったが、夜間頻尿と冠動脈疾患の既往との相互作用は有意な関連を示し ( $p < 0.0001$ )、相互作用変数ハザード比 (HR) は 2.16 (95% CI 1.01–4.61) であった。さらに、夜間頻尿のある患者 ( $n = 54$ ) と夜間頻尿のない患者 ( $n = 65$ ) の生存率は 44% 対 66% ( $p = 0.0201$ ) で、虚血性心疾患の既往のある 70 歳の患者において、夜間頻尿は生命予後の独立した予測因子であった。フィンランドの住民登録簿から無作為に抽出された 18 歳から 79 歳までの 6,000 名に対し、質問票にて夜間頻尿と関連する因子について調査した報告では、女性において、夜間頻尿 (夜間睡眠中 2 回以上の排尿) と冠動脈疾患の既往に関連があることが示されている<sup>28)</sup>。

一方、40 歳から 79 歳までの 2,447 名の一般男性を後ろ向きに検討し、夜間睡眠中に 2 回以上排尿のために覚醒した場合を中等度の夜間頻尿と定義し、平均 17.1 年の経過をみた研究では、60 歳未満の場合、中等度の夜間頻尿のある群は、夜間頻尿のない群に比較し、有意に冠動脈疾患の発生が多かったが (HR 1.68, 95% CI 1.13–2.49)、年齢や BMI、泌尿器科の内服薬を調整すると有意差はなくなった。60 歳以上では、夜間頻尿は年齢や BMI、泌尿器科の内服薬、虚血性心疾患に独立して死亡と関連していたが、虚血性心疾患は夜間頻尿と関連は示さなかった<sup>22)</sup>。

以上のように、夜間頻尿と虚血性心疾患に関する報告は多くはないが関連している可能性があり、夜間頻尿を訴える患者の場合は虚血性心疾患も考慮に入れる必要があるかもしれない。

### 参考文献

- 1) Bower WF, Whishaw DM, Khan F. Nocturia as a marker of poor health: Causal associations to inform care. *Neurourol Urodyn* 2017; 36: 697–705 (Syst)
- 2) Chow PM, Liu SP, Chuang YC et al. The prevalence and risk factors of nocturia in China, South Korea, and Taiwan: results from a cross-sectional, population-based study. *World J Urol* 2018; 36: 1853–1862 (III)

- 3) Yokoyama O, Nishizawa O, Homma Y et al; OASIS Project Group. Nocturnal polyuria and hypertension in patients with lifestyle related diseases and overactive bladder. *J Urol* 2017; 197: 423–431 (II)
- 4) Matsuo T, Miyata Y, Sakai H. Daily salt intake is an independent risk factor for pollakiuria and nocturia. *Int J Urol* 2017; 24: 384–389 (III)
- 5) Kim SY, Bang W, Kim MS et al. Analysis of the prevalence and factors associated with nocturia in adult Korean men. *Sci Rep* 2017; 7: 41714 (III)
- 6) Obayashi K, Saeki K, Negoro H, Kurumatani N. Nocturia increases the incidence of depressive symptoms: a longitudinal study of the HEIJO-KYO cohort. *BJU Int* 2017; 120: 280–285 (III)
- 7) Wang Y, Hu H, Xu K et al. Prevalence, risk factors, and symptom bother of nocturia: a population-based survey in China. *World J Urol* 2015; 33: 677–683 (III)
- 8) Wen L, Wen YB, Wang ZM et al. Risk factors of nocturia (two or more voids per night) in Chinese people older than 40 years. *Neurourol Urodyn* 2015; 34: 566–570 (III)
- 9) Parthasarathy S, Fitzgerald M, Goodwin JL et al. Nocturia, sleep-disordered breathing, and cardiovascular morbidity in a community-based cohort. *PLoS One* 2012; 7: e30969 (III)
- 10) Burgio KL, Johnson TM 2nd, Goode PS et al. Prevalence and correlates of nocturia in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 861–866 (III)
- 11) Bing MH, Moller LA, Jennum P et al. Nocturia and associated morbidity in a Danish population of men and women aged 60–80 years. *BJU Int* 2008; 102: 808–814 (III)
- 12) Sugaya K, Nishijima S, Oda M et al. Biochemical and body composition analysis of nocturia in the elderly. *Neurourol Urodyn* 2008; 27: 205–211 (III)
- 13) Hsieh CH, Chen HY, Hsu CS et al. Risk factors for nocturia in Taiwanese women aged 20–59 years. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2007; 46: 166–170 (III)
- 14) Johnson TM 2nd, Sattin RW, Parmelee P et al. Evaluating potentially modifiable risk factors for prevalent and incident nocturia in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1011–1016 (III)
- 15) Rembratt A, Norgaard JP, Andersson KE. Nocturia and associated morbidity in a community-dwelling elderly population. *BJU Int* 2003; 92: 726–730 (III)
- 16) Matsumoto T, Tabara Y, Murase K et al; Nagahama study group. Nocturia and increase in nocturnal blood pressure: the Nagahama study. *J Hypertens* 2018; 36: 2185–2192 (III)
- 17) Gourova LW, van de Beek C, Spigt MG et al. Predictive factors for nocturia in elderly men: a cross-sectional study in 21 general practices. *BJU Int* 2006; 97: 528–532 (III)
- 18) Liu HY, Chung MS, Wang HJ et al. Nocturia indicates a poor health status and increases mortality in male patients with type 2 diabetes mellitus. *Int Urol Nephrol* 2016; 48: 1209–1214 (III)
- 19) Destors M, Tamisier R, Sapene M et al. Nocturia is an independent predictive factor of prevalent hypertension in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Med* 2015; 16: 652–658 (II)
- 20) Miyazato M, Tana T, Higa A et al. A questionnaire survey to assess lower urinary tract symptoms in patients with chronic stroke. *Neurourol Urodyn* 2017; 36: 1890–1895
- 21) Lim J, Bhoo-Pathy N, Sothilingam S et al. Cardiovascular risk factors and ethnicity are independent factors associated with lower urinary tract symptoms. *PLoS One* 2015; 10: e0130820 (III)
- 22) Lightner DJ, Krambeck AE, Jacobson DJ et al. Nocturia is associated with an increased risk of coronary heart disease and death. *BJU Int* 2012; 110: 848–853 (III)
- 23) Mueller C, Frana B, Rodriguez D et al. Emergency diagnosis of congestive heart failure: impact of signs and symptoms. *Can J Cardiol* 2005; 21: 921–924 (III)
- 24) Redeker NS, Adams L, Berkowitz R et al. Nocturia, sleep and daytime function in stable heart failure. *J Card Fail* 2012; 18: 569–575 (III)
- 25) Kaszuba E, Wagner B, Odeberg H, Halling A. Using NT-proBNP to detect chronic heart failure in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *ISRN Family Med* 2013; 2013: 273864 (III)
- 26) Siniorakis E, Kotsanis A, Kanderakis S et al. Nocturia in males with heart failure: prostatic edema and circadian neurohormonal rhythm. *Int J Cardiol* 2008; 123: 361–363 (III)
- 27) Bursztyjn M, Jacob J, Stessman J. Usefulness of nocturia as a mortality risk factor for coronary heart disease among persons born in 1920 or 1921. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1311–1315 (III)
- 28) Tikkinen KA, Auvinen A, Johnson TM 2nd et al. A systematic evaluation of factors associated with nocturia — the population-based FINNO study. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 361–368 (III)

## CQ24

## 降圧薬は夜間頻尿のリスク因子となるか？

ループ利尿薬およびサイアザイド系利尿薬は病態によっては夜間頻尿を改善させる可能性があるが、病態の違いにより悪化させる可能性もあるため、経過を十分に観察しながら投与する〔レベル 1〕。

Ca拮抗薬は夜間頻尿を悪化させる可能性があり、投与前の下部尿路症状の評価および投与後には医療関係者へ報告するよう指導を行うことが推奨される〔レベル 2〕。

夜間頻尿を呈する患者がどのような降圧薬を内服しているのかについて、nocturia（夜間頻尿）と主要降圧薬である calcium channel blocker (CCB, Ca拮抗薬, 46編), angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blocker (ACE阻害薬/ARB, 7編), diuretics（利尿薬, 70編）, beta blocker (β遮断薬, 10編) をキーワードにして PubMed 検索し、カッコ内の論文数を得た。このうち2編のシステマティックレビューを含む19編を引用した。

## 利尿薬

欧州泌尿器科学会 (EAU) より 2017 年に下部尿路症状を伴う男性夜間頻尿に対する治療のシステマティックレビューが報告された<sup>1)</sup>。これには利尿薬が夜間頻尿治療の一つのオプションとして記載されている。この中では昼間のループ利尿薬 (アゾセミド) の投与が夜間頻尿の治療に有効 ( $n=51$ ) であり、特に hANP (ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド) が高値を示した患者群で有効であったが<sup>2)</sup>、少数例の検討で対照としたジルチアゼム群でも有意に夜間頻尿を抑制していた。また、ループ利尿薬であるブメタニド ( $n=28$ )<sup>3)</sup> およびフロセミド ( $n=49$ , 2群比較<sup>4)</sup>;  $n=82$ , 3群比較<sup>5)</sup>) をいずれも就寝6時間前に投与する群において夜間頻尿を減少させた。

サイアザイド系利尿薬の治療効果に関してもいくつか報告がある。 $\alpha_1$ 遮断薬治療抵抗性の夜間頻尿に対し、サイアザイド系降圧利尿薬 (ヒドロクロロチアジド) を朝投与した研究では、昼間の頻尿・多尿をきたすことなく夜間頻尿を改善した<sup>6)</sup>。また、夜間頻尿悪化の報告のあるレニン-アンジオテンシン系阻害薬 (ロサルタン) にヒドロクロロチアジドを加えたところ夜間頻尿を悪化させなかった<sup>7)</sup>。

一方で、利尿薬の使用が夜間頻尿と関連性がない、もしくは悪化させるとする論文もいくつか認められる。最も人数の登録 (5,503名) が得られている BACH (Boston Area Community Health) Survey<sup>8)</sup> において、利尿薬の使用により1回以上の夜間排尿を認めた (OR 1.38, 95% CI 1.08–1.75)。さらに興味深いことには、サイアザイド系利尿薬で排尿症状の悪化を認めたのに対し、ループ利尿薬は夜間頻尿の悪化を認めた。10,216名の高齢者において、男女差なく夜間頻尿の罹患率が2倍であることを報告した疫学研究<sup>9)</sup> において、利尿薬の使用は3回以上の夜間の排尿回数と有意に相関し、特に女性で35.1%と高率であった ( $p<0.001$ )。他の疫学研究<sup>10)</sup> においても、利尿薬の使用は2回以上の夜間頻尿のリスク因子であった (OR 1.3, 95% CI 1.0–1.7)。

少数の報告ではあるが、他の利尿薬として、炭酸脱水素酵素阻害薬(アセタゾラミド)は夜間頻尿の改善効果を示さないとする報告<sup>11)</sup>やアルドステロン受容体拮抗薬(エプレレノン)がカルシウム(Ca)拮抗薬に比して夜間頻尿改善効果を示したとする報告もある<sup>12)</sup>。

### カルシウム拮抗薬

Ca拮抗薬(CCB)に関しては2017年にシステマティックレビューが報告されている<sup>13)</sup>。これによると、5編の論文が採用されて、そのうちの一つの最も多人数の横断研究BACH SurveyではCCB単独治療が55歳未満の女性で有意に排尿症状と夜間頻尿を悪化させたと報告した(OR 2.11, 95% CI 1.14–3.89)<sup>8)</sup>。また、他の4編もCCB使用群においてIPSSで示される下部尿路症状が悪化したと報告している<sup>14–17)</sup>。以上よりこのシステマティックレビューでは、CCBの投与開始前に下部尿路症状の評価をすべきであること、CCB使用後に下部尿路症状の出現する可能性について言及し、症状が出たら医療関係者に進言するように患者への説明を促している。

さらに、エプレレノンとの比較試験<sup>12)</sup>およびビソプロロールとの比較試験<sup>18)</sup>が報告されているが、いずれもCCBが夜間頻尿の頻度を増加させるとの報告がなされている。

### ACE阻害薬/ARB(アンジオテンシン変換酵素阻害薬/アンジオテンシン受容体拮抗薬)

レニン-アンジオテンシン系阻害薬の夜間頻尿に対する効果を示した論文は1報あり、夜間頻尿に言及している平均年齢73歳の高齢女性284例の因子分析ではACE阻害薬/ARBの使用が夜間頻尿の独立したリスク因子となっていた<sup>19)</sup>。

### 参考文献

- 1) Sakalis VI, Karavitakis M, Bedretdinova D et al. Medical treatment of nocturia in men with lower urinary tract symptoms: systematic review by the European Association of Urology Guidelines Panel for Male Lower Urinary Tract Symptoms. *Eur Urol* 2017; 72: 757–769 (Syst)
- 2) Fujikawa K, Kasahara M, Matsui Y, Takeuchi H. Human atrial natriuretic peptide is a useful criterion in treatment of nocturia. *Scand J Urol Nephrol* 2001; 35: 310–313 (III)
- 3) Pedersen PA, Johansen PB. Prophylactic treatment of adult nocturia with bumetanide. *Br J Urol* 1988; 62: 145–147 (III)
- 4) Reynard JM, Cannon A, Yang Q, Abrams P. A novel therapy for nocturnal polyuria: a double-blind randomized trial of frusemide against placebo. *Br J Urol* 1998; 81: 215–218 (II)
- 5) Fu FG, Lavery HJ, Wu DL. Reducing nocturia in the elderly: a randomized placebo-controlled trial of staggered furosemide and desmopressin. *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 312–316 (II)
- 6) Cho MC, Ku JH, Paick JS.  $\alpha$ -blocker plus diuretic combination therapy as second-line treatment for nocturia in men with LUTS: a pilot study. *Urology* 2009; 73: 549–553 (IV)
- 7) Kojima T, Akishita M, Iijima K et al. Nocturia in elderly people with hypertension—no influence of low-dose thiazide added to losartan. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 2155–2156 (IV)
- 8) Hall SA, Chiu GR, Kaufman DW et al. Commonly used antihypertensives and lower urinary tract symptoms: results from the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *BJU Int* 2012; 109: 1676–1684 (III)
- 9) Johnson TM 2nd, Sattin RW, Parmelee P et al. Evaluating potentially modifiable risk factors for prevalent and incident nocturia in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1011–1016 (III)
- 10) Rembratt A, Norgaard JP, Andersson KE. Nocturia and associated morbidity in a community-dwelling elderly population. *BJU Int* 2003; 92: 726–730 (III)

- 11) Hamidi M, Aghamir SMK, Salavati A, Masoomi A. A pilot randomized study on use of oral acetazolamide in patients with refractory dysuria. *Int Urol Nephrol* 2017; 49: 927–930 (II)
- 12) Hollenberg NK, Williams GH, Anderson R et al. Symptoms and the distress they cause: comparison of an aldosterone antagonist and a calcium channel blocking agent in patients with systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1543–1548 (II)
- 13) Salman M, Khan AH, Syed Sulaiman SA et al. Effect of calcium channel blockers on lower urinary tract symptoms: a systematic review. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 4269875 (Syst)
- 14) Hughes JD, Coles MA, Joyce A. Calcium channel blocker associated lower urinary tract symptoms in males: an Australian retrospective observational study. *Qual Prim Care* 2011; 19: 223–231 (IV)
- 15) Elhebir ES. Calcium antagonists-induced lower urinary tract symptoms. Perth, Western Australia: Curtin University; 2011 (II)
- 16) Ito H, Taga M, Tsuchiyama K et al. IPSS is lower in hypertensive patients treated with angiotensin-II receptor blocker: posthoc analyses of a lower urinary tract symptoms population. *Neurourol Urodyn* 2013; 32: 70–74 (III)
- 17) Kok ET, Schouten BW, Bohnen AM et al. Risk factors for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in a community based population of healthy aging men: the Krimpen Study. *J Urol* 2009; 181: 710–716 (III)
- 18) Bulpitt CJ, Connor M, Schulte M, Fletcher AE. Bisoprolol and nifedipine retard in elderly hypertensive patients: effect on quality of life. *J Hum Hyperten* 2000; 14: 205–212 (II)
- 19) Tyagi S, Perera S, Clarkson BD et al. Nocturnal polyuria in older women with urge urinary incontinence: role of sleep quality, time in bed and medications used. *J Urol* 2017; 197: 753–758 (III)

## CQ25

睡眠障害を有する夜間頻尿患者に対して睡眠薬の投与は推奨されるか？

不眠症状がみられる場合は不眠に対する治療が必要であると考えられるが、まずは非薬物療法から試みる。非薬物療法により不眠症状の改善がみられない場合に対して、睡眠薬の投与が推奨される。ただし、ベンゾジアゼピン系睡眠薬は第一選択としては推奨されない。入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒といった不眠の症状に合わせて睡眠薬を選択し処方することが推奨される。〔レベル5〕 【推奨グレードB】

Nocturia (夜間頻尿), falls (転倒), fractures (骨折) をキーワードとして検索し、検出された76論文のうちの5編と睡眠薬と転倒・骨折の疫学に関する論文1編を引用した。また、nocturia, sleep medication (睡眠薬) をキーワードとして検索し、検出された6論文のうち0編、nocturia, ramelteon, eszopiclone, suvorexant にて検索し、検出された3論文のうち1編を引用した。医中誌にて、夜間頻尿, ラメルテオン, エスゾピクロン, スポレキサントをキーワードとして検索し、検出された18編のうちの4編を引用した。診療ガイドライン2編を引用した。

まず、患者の生活習慣や睡眠環境に改善点がないか詳しく問診し、非薬物療法から始める。その際には厚生労働省研究班より発表された「睡眠障害対処12の指針」<sup>1)</sup>が大いに参考となる。それでも不眠の改善がみられない場合は、入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒など不眠の症状にあった睡眠薬を選択し処方する。しかしながら、夜間頻尿と転倒お

よび骨折に関する疫学調査も発表されており<sup>2-6)</sup>、睡眠薬を処方するにあたっては副作用としての転倒・骨折も懸念される。

一方で、Avidan らの行った大規模コホート研究<sup>7)</sup>によれば、睡眠薬以上に不眠そのものが転倒・骨折のリスク因子となることも指摘されているため、非薬物療法で改善がみられない場合は、不眠を放置するのではなく薬物療法による治療が推奨される。ただし、夜間頻尿に対する睡眠薬の効果を検討した論文は少なく、「睡眠薬の適正使用・休薬ガイドライン」<sup>8)</sup>では、ベンゾジアゼピン系睡眠薬はその筋弛緩作用による転倒および骨折のリスクを上げる不利益がある点を指摘し、第一選択には推奨しない見解が示されている。また、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬においてもゾルピデム、ゾピクロンが強い選択性をもつ GABA<sub>A</sub> 受容体サブユニットの  $\omega_1$  受容体は小脳に多く分布するため、平衡機能障害という別の転倒誘発リスクになることが指摘されている。

推奨される睡眠薬としては、まずエスゾピクロンが挙げられる。エスゾピクロンは  $\omega_1$  受容体への親和性が低く、また半減期が約 5 時間程度であるため、入眠困難だけでなく夜間頻尿に多くみられる中途覚醒に対しても有効である。夜間頻尿合併不眠症患者 26 例を対象とした研究論文では、統計学的有意差はみられなかったもののエスゾピクロン投与により夜間頻尿スコア (IPSS) および不眠スコア (PSQI) の改善が報告されている<sup>9)</sup>。

早朝覚醒を伴う場合はさらに半減期の長いスボレキサントが推奨される。スボレキサントは GABA<sub>A</sub> 受容体に作用しないことから筋弛緩作用は乏しいと考えられ、投与後の排尿回数の有意な改善効果も報告されている<sup>10)</sup>。

明らかに夜間頻尿が不眠よりも先行しており、元々の睡眠には問題がなかったという場合は、半減期が短く抗利尿ホルモンの増加に伴う夜間排尿量の減少も期待できるラメルテオンがよいと考えられる。ラメルテオンはメラトニン受容体作動薬であるが、メラトニンは膀胱容量の増加や抗利尿ホルモンの夜間分泌の亢進といった役割も担っており、ラメルテオン投与前後の睡眠と夜間排尿を検討した報告では、投与 4 週後、不眠は改善し夜間排尿量の有意な低下と夜間膀胱容量の有意な増加が報告されている<sup>11)</sup>。また、不眠症状については 8 週目、N-QOL スコアは 12 週目で最大の効果を示したという報告も存在する<sup>12)</sup>。さらに、前立腺肥大症による夜間頻尿で非ベンゾジアゼピン系睡眠薬を 1 カ月以上服用しているにもかかわらず満足度の低い 20 例へラメルテオンを追加投与した調査報告では、夜間排尿回数および不眠の改善と夜間膀胱容量の増加が認められた<sup>13)</sup>。

ただし、いずれの薬剤においても高齢者では成人より副作用が出やすく半減期が長くなりやすいことや、肝機能および併用している薬剤等についても十分に考慮した上で処方を行うことが求められる。

#### 参考文献

- 1) 内山 真: 睡眠障害の診断・治療ガイドライン研究会 編. 睡眠障害の対応と治療ガイドライン 第 2 版. じほう, 2012 (GL)

- 2) Stewart RB, Moore MT, May FE et al. Nocturia: a risk factor for falls in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 1217–1220
- 3) Vaughan CP, Brown CJ, Goode PS et al. The association of nocturia with incident falls in an elderly community-dwelling cohort. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 577–583
- 4) Asplund R. Hip fractures, nocturia, and nocturnal polyuria in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 2006; 43: 319–326
- 5) Temml C, Ponholzer A, Gutjahr G et al. Nocturia is an age-independent risk factor for hip-fractures in men. *Neurourol Urodyn* 2009; 28: 949–952
- 6) Nakagawa H, Niu K, Hozawa A et al. Impact of nocturia on bone fracture and mortality in older individuals: a Japanese longitudinal cohort study. *J Urol* 2010; 184: 1413–1418
- 7) Avidan AY, Fries BE, James ML et al. Insomnia and hypnotic use, recorded in the minimum data set, as predictors of falls and hip fractures in Michigan nursing homes. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 955–962
- 8) 三島和夫: 睡眠薬の適正使用及び減量・中止のための診療ガイドラインに関する研究班編. 睡眠薬の適正使用・休薬ガイドライン. じほう, 2014 (GL)
- 9) 西本光寿, 清水信貴, 杉本公一 ほか. 夜間頻尿合併不眠症患者に対するエスゾピクロンの検討. 泌外 2015; 28: 1543–1547 (V)
- 10) 末富崇弘, 辻本一平, 北島美紀子 ほか. 夜間頻尿に対するオレキシン受容体拮抗薬スボレキサントの有用性. 西日泌 2019; 81: 17–22 (V)
- 11) Shimizu N, Sugimoto K, Nozawa M et al. Efficacy of ramelteon in patients with insomnia and nocturia. *Low Urin Tract Symptoms* 2013; 5: 69–74 (V)
- 12) 尾畑紘史, 高橋良輔, 江藤正俊 ほか. 夜間頻尿に対するメラトニン受容体アゴニストの有用性と安全性に関する研究. 西日泌 2016; 78: 493–498 (V)
- 13) 梅川 徹, 曾我浩之, 吉岡一実 ほか. 前立腺肥大症患者の夜間頻尿に対するラメルテオン追加投与の有用性. *Prog Med* 2013; 33: 501–506 (V)

## CQ26

## 夜間頻尿患者に対して睡眠障害の検査は推奨されるか？

夜間頻尿患者では睡眠障害を伴うことが多く、QOLの低下にも関与している可能性が考えられるため、睡眠障害の検査を行うことが推奨される〔レベル5〕。睡眠尺度を用いた簡易な検査であれば、一般医家においても実行することが可能である。

【推奨グレード C1】

終夜睡眠ポリグラフ (PSG) を用いた検査は、夜間頻尿のほかに睡眠時無呼吸症候群や周期性四肢運動障害の合併が疑われる際に、睡眠障害を専門とする診療科と連携して行うことを推奨する〔レベル5〕。

【推奨グレード C1】

Nocturia (夜間頻尿), sleep disorder (睡眠障害) をキーワードとして検索し、検出された372論文のうち8編、および和文1編と診療ガイドライン1編を引用した。

夜間排尿回数と中途覚醒の間には強い相関が報告されており<sup>1)</sup>、夜間排尿回数が2回以上でQOLの低下<sup>2)</sup>、3回以上で不眠の影響がより大きく死亡率が高くなることも報告されている<sup>3)</sup>。van Dijkらの研究によれば、夜間に1回以上トイレに行きかつそれを煩わしく感じている群では、そうでない群と比較し精神的健康度や身体的機能の有意な低下がみられていたが、睡眠障害で調整すると有意差は消失している<sup>2)</sup>。

したがって、夜間頻尿患者では睡眠障害の有無についても検査で確認し、睡眠障害が疑われる場合はその治療も必要であると考えられる。終夜睡眠ポリグラフ (PSG) を行う場合は睡眠障害を専門とする科との連携が必要となってくるが、一般医にも簡易に可能な睡眠の検査としては、睡眠障害を自己評価する尺度の使用が薦められる。

睡眠尺度の主流として用いられているものには、ピッツバーグ睡眠質問票 (PSQI) やアテネ不眠尺度 (AIS) がある。いずれも夜間頻尿患者で特に診ておきたい中途覚醒や日中の活動障害についても確認できる。PSQI は採点がやや複雑ではあるが、いびきや痛み、トイレに起きたなどの身体所見に関する質問も含まれている。PSQI における睡眠の質評価は夜間頻尿による QOL を評価するための尺度である夜間頻尿特異的質問票 N-QOL (Nocturia Quality of Life Questionnaire) と相関することも報告されている<sup>4)</sup>。Yokoyama らの報告した介入研究では、ナフトピジル投与による睡眠の質の改善効果が PSQI によって評価されている<sup>5)</sup>。AIS は質問項目数が少なく採点も容易だが、PSQI のような身体所見に関する質問は含まれていない。

より正確に測定したい場合、もしくは夜間の排尿日誌<sup>6)</sup>に覚醒時の自覚的再入眠時間の記載や自己評価が難しい場合は、アクチグラフを装着して客観的な睡眠時間と中途覚醒時間を検査する必要もある。アクチグラフは測定器を腕時計のように手首に巻き、睡眠中の動作を感知して測定器に記録される。入眠時刻や覚醒時刻だけでなく、中途覚醒時間・回数や睡眠効率も算出可能である。アクチグラフを使用し、夜間頻尿治療前後の睡眠効率の改善を報告している介入研究も存在する<sup>7)</sup>。

また、睡眠時無呼吸症候群 (SAS) やレストレスレッグス症候群 (むずむず脚症候群)、周期性四肢運動障害は中途覚醒を生じるため、夜間頻尿との関連性も報告されている<sup>8-10)</sup>。レストレスレッグス症候群は臨床症状で診断が可能であるが、SAS および周期性四肢運動障害の診断には PSG が必要である。

## 参考文献

- 1) 白川修一郎. 高齢者の睡眠障害と夜間頻尿. *Urology View* 2005; 3: 18-22
- 2) van Dijk L, Kooij DG, Schellevis FG et al. Nocturia: impact on quality of life in a Dutch adult population. *BJU Int* 2004; 93: 1001-1004
- 3) Asplund R. Visual impairment, sleep and nocturia in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 2005; 41: 61-67
- 4) Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28: 193-213
- 5) Yokoyama O, Aoki Y, Tsujimura A et al.  $\alpha_1$ -adrenoceptor blocker naftopidil improves sleep disturbance with reduction in nocturnal urine volume. *World J Urol* 2011; 29: 233-238
- 6) 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]. リッチヒルメディカル, 2015
- 7) Takao T, Tsujimura A, Kiuchi H et al. Improvement of nocturia and sleep disturbance by silodosin in male patients with lower urinary tract symptoms. *Int J Urol* 2015; 22: 236-238
- 8) Umlauf MG, Chasens ER, Greevy RA et al. Obstructive sleep apnea, nocturia and polyuria in older adults. *Sleep* 2004; 27: 139-144
- 9) Margel D, Shochat T, Getzler O et al. Continuous positive airway pressure reduces nocturia in patients with obstructive sleep apnea. *Urology* 2006; 67: 974-977
- 10) Pressman MR, Figueroa WG, Kendrick-Mohamed J et al. Nocturia. A rarely recognized symptom of sleep apnea and other occult sleep disorders. *Arch Intern Med* 1996; 156: 545-550

## CQ27

夜間頻尿を訴える患者はどのような場合に循環器専門医への紹介を考慮すべきか？

夜間優位な多尿症例やBNP上昇(≥100 pg/dL, 心不全の既往のある患者は≥200 pg/dL)症例は循環器専門医への紹介を考慮すべきである。

夜間頻尿の患者を循環器専門医へ紹介する基準についての文献は認められなかった。夜間頻尿の患者では、循環器疾患である高血圧、心不全および虚血性心疾患が合併する頻度が高いことが報告されている〔CQ23 p.59 参照〕。これら疾患の中で最も緊急性を要するものは心不全である。心不全において夜間尿量が増加するメカニズムは、立位と臥位による静脈還流量の差や夜間の日中に対するカテコラミンの相対的低値により腎血流量が増加することが原因と考えられている。

これまでに、日本人女性において夜間頻尿とBNPに関連性があることが報告されている<sup>1)</sup>。また、曾根らの報告によると、夜間頻尿の患者をBNP 50 pg/mL未満と以上で分けると、BNP 50 pg/mL以上の群では、昼間尿量や1日尿量は減少しているが、夜間尿量率は増加していることが示されている<sup>2)</sup>。また、2017年の心不全診療ガイドラインでは心不全が疑われた場合にはBNP≥100 pg/dLで更なる精査が必要であるとされている<sup>3)</sup>。心不全の既往のある患者は心不全代償期でもBNPが高値になることが多く、BNP≥200 pg/dLで精査が必要であるとされる。

このことより、文献的エビデンスは乏しいものの、夜間頻尿の中でも、全日多尿型より夜間優位な多尿症例やBNPが≥100 pg/dL(心不全の既往のある患者は≥200 pg/dL)の上昇症例は循環器専門医へ紹介する必要があると考えられる。最近ではNT-proBNPの有用性も指摘されている〔CQ29 ⑥ p.72 参照〕。

虚血性心疾患と夜間頻尿との関連性もいくつか報告されているが病態との関連性が希薄なため、循環器専門医に紹介する基準など明確なコンセンサスを示すことはできない。また、夜間頻尿を合併する循環器疾患として高血圧も知られているが、緊急性を要する疾患ではないので降圧不十分な場合に循環器専門医への紹介を考慮すべきである。

#### 参考文献

- 1) Yoshimura K, Nakayama T, Sekine A et al; Nagahama Cohort Research Group. B-type natriuretic peptide as an independent correlate of nocturnal voiding in Japanese women. *Neurourol Urodyn* 2012; 31: 1266–1271
- 2) 曾根淳史, 近藤典生, 小林達也 ほか. 高齢者夜間頻尿における脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)と相対的夜間多尿の関連. *日泌会誌* 2007; 98: 558–564
- 3) 日本循環器学会/日本心不全学会合同ガイドライン. 急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版). 2018

## CQ28

## 夜間頻尿を訴える患者はどのような場合に睡眠障害専門医への紹介を考慮すべきか？

下記に当てはまる場合は、睡眠障害専門医への紹介を考慮すべきである。

- ① 非薬物療法および睡眠薬による治療を行っても改善がみられない、治療抵抗性の不眠の場合
- ② 睡眠時無呼吸症候群（睡眠呼吸障害）、レストレスレッグス症候群、周期性四肢運動障害といった、睡眠中に起こる異常行動や異常知覚、異常運動による睡眠障害の可能性が考えられる場合

Nocturia（夜間頻尿）、sleep apnea（睡眠時無呼吸）、sleep disordered breathing（睡眠呼吸障害）をキーワードとして検索し、検出された42論文のうち5編を引用した。

循環器疾患、糖尿病、うつ、認知症といった他疾患による不眠の場合は各専門診療科への紹介を考慮する。それらを除外した上で不眠に対する治療を行う場合は、非薬物療法、薬物療法の順で開始し、睡眠薬の服用でも改善がみられない治療抵抗性の不眠の場合は睡眠障害専門医への紹介を考慮する。

また、夜間頻尿と合併頻度が高いものとして睡眠時無呼吸症候群（SAS）やレストレスレッグス症候群（むずむず脚症候群）、周期性四肢運動障害などが挙げられるが、診断には終夜睡眠ポリグラフ（PSG）が有用であるため睡眠障害専門医への紹介を推奨する。

SASでは特に中等症以上の男性において過活動膀胱の頻度が高いことが報告されている<sup>1)</sup>。SASの重症度を表すAHI（Apnea Hypopnea Index: 無呼吸低呼吸指数）と夜間頻尿回数には相関もみられており<sup>2,3)</sup>、多変量解析にて3%酸素飽和度低下指数（3% ODI）と夜間頻尿に有意な関連性がみられたという報告も存在する<sup>4)</sup>。さらに、泌尿器科を受診し睡眠呼吸障害を認めた症例および泌尿器科治療に抵抗性のある症例に対しCPAPにて加療したところ、夜間排尿回数が3.3回から1.5回へ改善したという報告も存在する<sup>5)</sup>。

SASは心血管疾患につながる疾患であり予後にも影響するため、睡眠障害専門医と連携して診療にあたることが重要と考えられる。

## 参考文献

- 1) Kemmer H, Mathes AM, Dilk O et al. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with overactive bladder and urgency incontinence in men. *Sleep* 2009; 32: 271–275
- 2) Umlauf MG, Chasens ER, Greevy RA et al. Obstructive sleep apnea, nocturia and polyuria in older adults. *Sleep* 2004; 27: 139–144
- 3) Margel D, Shochat T, Getzler O et al. Continuous positive airway pressure reduces nocturia in patients with obstructive sleep apnea. *Urology* 2006; 67: 974–977
- 4) Chung JH, Moon HS, Park SY et al. Effect of nocturnal hypoxia on nocturia in patients with obstructive sleep apnea. *Int Neurourol J* 2019; 23: 161–168
- 5) Yamamoto U, Nishizaka M, Yoshimura C et al. Prevalence of sleep disordered breathing among patients with nocturia at a urology clinic. *Intern Med* 2016; 55: 901–905

## CQ29

## 夜間頻尿の保険診療上の留意点は何か？

関連する保険診療において基本的な留意点は以下の通りである<sup>1,2)</sup>。なお、保険適用病名は夜間頻尿症である。

## ① 尿検査と細菌顕微鏡検査

尿沈渣と細菌顕微鏡検査を同時に行った場合は、細菌顕微鏡検査のみを算定する。

[参考]・同一検体について D002 尿沈渣（鏡検法）27 点と D017 細菌顕微鏡検査 3 その他のもの 61 点を併せて行った場合は、主たる（点数の高い）検査の点数のみ算定する。

・同一検体について D002-2 尿沈渣（フローサイトメトリー法）24 点と D017 細菌顕微鏡検査 3 その他のもの 61 点を併せて行った場合は、主たる（点数の高い）検査の点数のみ算定する。

## ② 染色加算

尿沈渣の染色検査は、細胞成分や円柱を染色して見やすくする必要性のある疾患（尿路上皮癌、炎症など）のみに加算できる。

[参考]・染色標本による検査を行った場合は、9 点を加算する。

## ③ 200 床以上の病院での尿定性・尿沈渣

尿定性・尿沈渣の検査料は、200 床以上の病院の再診では外来診療料に含まれるので、算定できない。

[参考]・尿検査 D000 尿定性検査から D002 尿沈渣（鏡検法）27 点と D002-2 尿沈渣（フローサイトメトリー法）24 点は外来診療料 73 点（200 床以上の病院）に含まれる。[D017 細菌顕微鏡検査 3 その他のもの 61 点は含まれない。]

## ④ 尿検査の外来迅速検体検査加算

尿検査の結果を検査当日に文書で提供し説明して診療した場合は、外来迅速検体検査加算が算定できる。尿定性と尿沈渣の結果説明を行えば、尿定性 10 点+尿沈渣 10 点=20 点の外来迅速検体検査加算が可能である。

[参考]・外来迅速検体検査加算については、当日当該保険医療機関で行われた検体検査について、当日中に結果を説明した上で文書により情報を提供し、結果に基づく診療が行われた場合に、5 項目を限度として、検体検査実施料の所定点数にそれぞれ 10 点を加算する。

## ⑤ 残尿測定検査の適応傷病名

残尿測定の算定（超音波によるものは 55 点）には、神経因性膀胱または過活動膀胱の傷病名が必要である。

[参考]・D216-2 残尿測定検査は、患者 1 人につき月 2 回に限り算定する。残尿測定検査は、神経因性膀胱または過活動膀胱の患者に対し、超音波もしくはカテテルを用いて残尿を測定した場合に算定する。

- ・超音波によるものと導尿によるものを同一日に行った場合は、主たる（点数の高い）もの（超音波によるもの55点）のみ算定する。

#### ⑥ 夜間頻尿（多尿・夜間多尿・睡眠障害）の原因検索のための検査

夜間頻尿の原因として、循環器，呼吸器，腎内分泌，代謝疾患，ならびに精神神経疾患などが疑われる場合，その疑い病名を設定して，関連する検査を適切に施行する。

[参考]・BNPとNT-proBNPについて

BNP〔脳性（B型）ナトリウム利尿ペプチド〕：136点

NT-proBNP〔脳性（B型）ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント〕：  
140点

NT-proBNPは，前駆体ホルモンであるproBNPが分解されて生じるホルモン。

両項目はともに心不全の診断などに使用され，両者の有用性はほぼ同等。しかし，NT-proBNPは血清で検査が可能であり，検体の安定性に優れ，生化学検査と同一の採血管で採取可能などの利点がある。また，BNPと異なり，NT-proBNPの代謝経路は腎臓のみのため，糸球体濾過値の低下とともにBNP以上に上昇することから，腎機能も併せて評価できる心腎関連マーカーとして注目されている。

#### ⑦ 排尿自立指導料

##### i) A251 排尿自立支援加算（2020年4月新設，週1回200点）

一定の条件のもとに入院中の尿道カテーテルを留置中の患者に包括的な排尿ケアを行った場合に，排尿自立支援加算200点が加算できる。詳細は排尿自立指導料に関する手引き<sup>3)</sup>を参照のこと。

[参考]・施設基準に適合し地方厚生局長等へ届け出た保険医療機関に入院中の患者で包括的ケアを行った場合に，週1回に限り，患者1人につき12回を限度として所定点数を加算する。

##### ii) B005-9 外来排尿自立指導料（2020年4月新設，週1回200点）

外来患者に一定の条件のもとに包括的な排尿ケアを行った場合に，患者1人につき週1回に限り，上記の排尿自立支援（入院）加算を算定した期間と通算して12週を限度として算定する。ただし，在宅自己導尿指導管理料を算定する場合は算定できない。

[参考]・厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生局長等に届け出た保険医療機関において，入院中の患者以外の患者であって，別に厚生労働大臣が定めるものに対して，包括的な排尿ケアを行った場合に，患者1人につき週1回に限り，区分番号A251に掲げる排尿自立支援加算を算定した期間と通算して12週を限度として算定する。ただし，区分番号C106に掲げる在宅自己導尿指導管理料を算定する場合は算定できない。

#### ⑧ 在宅自己導尿指導管理料と特殊カテーテル加算（2020年4月改定・新設）

##### i) C106 在宅自己導尿指導管理料（1,400点）

在宅自己導尿を行っている入院中の患者以外の患者に対して，在宅自己導尿に関する指導管理を行った場合に算定する。なお，カテーテルの費用は，以下の所定点数により

算定する。

**ii) C163 特殊カテーテル加算 (3月に3回に限り加算)**

1. 再利用型カテーテル 400点 (新設)
2. 間歇導尿用ディスポーザブルカテーテル
  - イ 親水性コーティングを有するもの (親水性コーティングが施されたカテーテルであって、包装内に潤滑剤が封入されており、開封後すぐに挿入可能なもの)
    - (1) 60本以上の場合 1,700点 (新設)
    - (2) 90本以上の場合 1,900点 (新設)
    - (3) 120本以上の場合 2,100点 (新設)
  - ロ イ以外のもの 1,000点
3. 間歇バルーンカテーテル (いわゆるナイトバルーンカテーテル) 1,000点

**⑨ 在宅自己導尿指導管理料算定時の医療材料など**

在宅自己導尿指導管理料算定時には、膀胱洗浄用の生理食塩水、滅菌グリセリン、キシロカインゼリーなどの医療材料は算定できない。院外処方もできない。

[参考]・保険医療機関が在宅療養指導管理料を算定する場合には、当該医療材料は当該保険医療機関が提供する。当該医療材料の費用は別に診療報酬上の加算として評価されている場合を除き所定点数に含まれ、別に算定できない。

**⑩ 入院患者の在宅自己導尿指導管理料**

入院中の患者であっても、退院日に限り在宅自己導尿指導管理料が算定できる。

[参考]・入院中の患者に対して、退院時に退院後の在宅療養指導管理料を算定すべき指導管理を行った場合には、退院の日1回に限り、在宅療養指導管理料を算定できる。

**⑪ 在宅自己導尿指導管理料と在宅療養指導料の算定**

在宅自己導尿指導管理料と在宅療養指導料は、併算定ができる。

**⑫ 抗コリン薬、 $\beta_3$ 作動薬同時処方時の留意事項**

療養担当規則では、一疾患に対する治療薬が1剤で足りる場合は1剤を投与し、必要であれば2剤以上を投与するとされている。なお、ミラベグロン添付文章情報における使用上の注意 (重要な基本注意) には、「過活動膀胱の適応を有する抗コリン剤と併用する際は尿閉などの副作用の発現に十分注意すること」と記載されている。

[参考]・二. 投薬<sup>4)</sup>

- イ 投薬は、必要があると認められる場合に行う。
- ロ 治療上一剤で足りる場合には一剤を投与し、必要があると認められる場合に二剤以上を投与する。
- ハ 同一の投薬は、みだりに反覆せず、症状の経過に応じて投薬の内容を変更する等の考慮をしなければならない。

**⑬ ミニリンメルト OD 錠 25  $\mu$ g, 50  $\mu$ g 処方時の留意事項**

効能または効果は、「男性における夜間多尿による夜間頻尿」である。添付文書の警告に、「本剤の抗利尿作用により過剰な水分貯留に伴う低ナトリウム血症を引き起こす可能性があり、また、デスマプレシン酢酸塩水和物を使用した患者で重篤な低ナトリウム血症による痙攣が報告されていることから、患者及びその家族に対して、水中毒（低ナトリウム血症）が発現する可能性があること、水分摂取管理の重要性について十分説明・指導すること」と記載されている<sup>5)</sup>。処方にあたっては、禁忌、効能または効果に関連する注意、用法および用量に関連する注意、重要な基本的注意などを参照し、適切な使用を心がける必要がある。

**参考文献**

- 1) 医科点数表の解釈 平成 30 年 4 月版. 社会保険研究所, 2018
- 2) 日本臨床泌尿器科医会 編. 泌尿器科保険診療の手引き (平成 30 年 10 月 第 12 版). 2016
- 3) 日本創傷・オストミー・失禁管理学会 編. 平成 28 年度診療報酬改定 排尿自立指導料に関する手引き. 照林社, 2016
- 4) 保険医療機関及び保険医療養担当規則. 厚生労働省, 2019  
[https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc?dataId=84035000&dataType=0&pageNo=1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=84035000&dataType=0&pageNo=1)
- 5) ミニリンメルト OD 錠 25  $\mu$ g/ミニリンメルト OD 錠 50  $\mu$ g 添付文書. 2019 年 9 月改訂 (第 2 版). 医薬品医療機器総合機構  
[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2419001F4022\\_1\\_01/2419001F4022\\_1\\_01?view=body&lang=ja](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2419001F4022_1_01/2419001F4022_1_01?view=body&lang=ja)

# 夜間頻尿の定義と 関連する用語

## 要約

夜間頻尿は蓄尿症状の一つであり、加齢に伴い頻度が上昇し、生活の質を低下させることが知られている。夜間頻尿の定義はこれまで変遷してきているが、本ガイドラインではこれまでの各種ガイドラインで使用されている定義に従うこととした。

下部尿路症状 (lower urinary tract symptoms: LUTS) は、蓄尿症状 (storage symptoms)、排尿症状 (voiding symptoms)、排尿後症状 (post micturition symptoms)、性機能に関連した症状、骨盤臓器の脱出に関連した症状、生殖器痛および下部尿路痛、生殖器・下部尿路痛症候群および下部尿路機能障害を示唆する症状症候群の7種類で構成される<sup>1,2)</sup> (表2参照)。そのうちの蓄尿症状には昼間頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感、尿失禁が含まれるが、夜間頻尿は多くの高齢者を悩ませる代表的な下部尿路症状で、加齢とともに増加し、生活の質 (QOL) の低下に強く関与している<sup>3,4)</sup>。なお、現在日本排尿機能学会用語委員会にて標準用語集を作成中であり、発刊後にはそちらの用語の定義も参照していただきたい。

夜間頻尿およびその他の下部尿路症状について以下に示す<sup>1,2)</sup>。

## 1 夜間頻尿とは

夜間頻尿とは、夜間に排尿のために1回以上起きなければならないという愁訴である。英語では“nocturia”である。その回数は夜間睡眠中の排尿回数であり、その排尿の前後には睡眠していることになる。一方、“night time frequency” (夜間排尿回数) は、就床から離床までの排尿回数である。すなわち、入眠するまでの排尿や早朝に覚醒した後にまだ眠りたいのにそれを妨げる排尿が含まれる。本ガイドライン第1版<sup>5)</sup>でもこの定義が記載されていた。この夜間頻尿に関する定義はいったん2010年に改定され<sup>6)</sup>、さらに2018年に改定された<sup>7)</sup>。この2018年の新しい夜間頻尿に関する定義を表1に示した。この表のそれぞれの用語の日本語訳については、現在、日本排尿機能学会の用語委員会にて作成中である。

夜間多尿に関する定義にも様々なものが挙げられている [4章 病因と発症機序 p.83 参照]。夜間尿産生量の正常範囲は年齢によって異なり、また各年齢の正常範囲も確定されていない。そこで、本ガイドラインでは以下の定義を用いることとする。つまり、夜間多尿指数 [NPI (夜間尿量/24時間尿量) × 100%] が、65歳を超える高齢者では33%を、若年成人では20%をそれぞれ超えた状態と定義される。

## 2 下部尿路症状 (lower urinary tract symptoms: LUTS) (表 2)

### 1) 蓄尿症状

蓄尿相にみられる症状である。昼間頻尿，夜間頻尿，尿意切迫感，尿失禁のほか膀胱知覚が含まれる。

表 1 Definitions of terms related to nocturia and nocturnal lower urinary tract function (2018)<sup>7)</sup>

Term	Definition
Main sleep period (new)	The period from the time of falling asleep to the time of intending to rise for the next "day."
First morning void (changed)	The first void after the main sleep period.
Enuresis (changed)	Symptom: Complaint of intermittent incontinence that occurs during periods of sleep. If it occurs during the main sleep period, then it could be qualified by the adjective "nocturnal." Sign: Intermittent incontinence ("wetting") that occurs during periods of sleep (while asleep). If it occurs during the main sleep period then it could be preceded by the adjective "nocturnal."
Night-time (changed)	Commences at the time of going to bed with the intention of sleeping and concludes when the individual decides they will no longer attempt to sleep and rise for the next "day." It is defined by the individual's sleep cycle, rather than the solar cycle (from sunset to sunrise).
Night-time frequency (changed)	The number of voids recorded from the time the individual goes to bed with the intention of going to sleep, to the time the individual ends their main sleep period with the intention of rising.
Nocturia (changed)	Symptom: The number of times urine is passed during the main sleep period. Having woken to pass urine for the first time, each urination must be followed by sleep or the intention to sleep. This should be quantified using a bladder diary. Sign: The number of times an individual passes urine during their main sleep period, from the time they have fallen asleep up to the intention to rise from that period. This is derived from the bladder diary.
Nocturnal polyuria (changed)	Symptom: Passing large volumes of urine during the main sleep period. This should be quantified using a bladder diary. Sign: Excessive production of urine during the individual's main sleep period. This should be quantified using a bladder diary.
Nocturnal urine volume (changed)	Sign: Total volume of urine produced during the individual's main sleep period including the first void after the main sleep period. This should be quantified using a bladder diary.
24-h voided volume (changed)	Sign: Total volume of urine passed during a 24-h period excluding the first morning void of the period. The first void after rising is discarded and the 24-h period begins at the time of the next void and is completed by including the first void, after rising, the following day.
24-h polyuria (not changed)	Excessive excretion of urine resulting in profuse and frequent micturition. Defined as >40 mL per kg body weight per 24-h.

- **昼間頻尿** 日中の排尿回数が多すぎるといふ愁訴である。英語における pollakisuria と increased daytime frequency とは同義である。
- **夜間頻尿** 夜間に排尿のために1回以上起きなければならないといふ愁訴である。英語では nocturia である。その回数は夜間睡眠中の排尿回数であり、その排尿の前後には睡眠していることになる。一方、night time frequency (夜間排尿回数) は、就床から離床までの排尿回数である。すなわち、入眠するまでの排尿や早朝に覚醒した後にまだ眠りたいのにそれを妨げる排尿が含まれる。
- **尿意切迫感** 急に起こる、抑えられない強い尿意で、我慢することが困難である。徐々に強くなる通常の「強い尿意」ではなく、予測困難で「急に起こる強い尿意」を意味する。
- **尿失禁** 尿が不随意に漏れるといふ愁訴である。尿漏れは、汗や分泌物と鑑別が必要なこともある。
- **腹圧性尿失禁**とは、労作・運動時、咳、くしゃみなどの腹圧が加わる動作時に、不随意に尿が漏れるといふ愁訴である。
- **切迫性尿失禁**とは、尿意切迫感とともに不随意に尿が漏れるといふ愁訴である。
- **混合性尿失禁**とは、尿意切迫感だけではなく、運動・労作・くしゃみ・咳にも関連して、不随意に尿が漏れるといふ愁訴である(腹圧性尿失禁と切迫性尿失禁の両方を認める状態をさす)。
- **夜尿症**とは、睡眠中に不随意に尿が漏れるといふ愁訴である。
- **持続性尿失禁**とは、持続的に尿が漏れるといふ愁訴である。
- **その他の尿失禁**とは、特有の状況で起こるもの、例えば性交中の尿失禁や、笑ったときに起こる尿失禁(哄笑失禁)などがある。
- **膀胱知覚** 病歴聴取により以下の5つに分類する。
  - 正常(膀胱充満感がわかり、それが次第に増して強い尿意に至るのを感じる。)
  - 充進(早期から持続的に尿意を感じる。)
  - 低下(膀胱充満感はわかるが、明らかな尿意を感じない。)
  - 欠如(膀胱充満感や尿意がない。)
  - 非特異的(膀胱に特有の知覚ではないが、膀胱充満を腹部膨満感、自律神経症状、痙性反応として感じる。)

## 2) 排尿症状

排尿相にみられる症状である。同様の意味で、「排出症状」または「尿排出症状」が使われることがある。

- **尿勢低下** 尿の勢いが弱いといふ愁訴であり、通常は、以前の状態あるいは他人との比較による。
- **尿線分割・尿線散乱** 尿線が排尿中に分割・散乱することがある。
- **尿線途絶** 尿線が排尿中に1回以上途切れるといふ愁訴である。
- **排尿遅延** 排尿開始が困難で、排尿準備ができてから排尿開始までに時間がかかると

表2 国際禁制学会 (ICS) による下部尿路症状の分類<sup>1,2)</sup>

<p><b>1. Storage symptoms (蓄尿症状)</b></p> <p>Increased daytime frequency (昼間頻尿)                  Nocturia (夜間頻尿)                  Urgency (尿意切迫感)                  Urinary incontinence (尿失禁)                      Stress urinary incontinence (腹圧性尿失禁)                      Urgency urinary incontinence (切迫性尿失禁)                      Mixed urinary incontinence (混合性尿失禁)                  Nocturnal enuresis (夜尿症)                  Continuous urinary incontinence (持続性尿失禁)                  Other type of urinary incontinence (その他の尿失禁)                  Bladder sensation (膀胱知覚)                      Normal (正常)                      Increased (亢進)                      Reduced (低下)                      Absent (欠如)                      Non-specific (非特異的)</p>
<p><b>2. Voiding symptoms (排尿症状)</b></p> <p>Slow stream (尿勢低下)                  Splitting or spraying (尿線分割, 尿線散乱)                  Intermittent stream (Intermittency) (尿線途絶)                  Hesitancy (排尿遅延)                  Straining (腹圧排尿)                  Terminal dribble (終末滴下)</p>
<p><b>3. Post micturition symptoms (排尿後症状)</b></p> <p>Feeling of incomplete emptying (残尿感)                  Post micturition dribble (排尿後尿滴下)</p>

いう愁訴である。

- **腹圧排尿** 排尿の開始, 尿線の維持または改善のために, 腹圧 (いきみ) を要するという愁訴である。
- **終末滴下** 排尿の終了が延長し, 尿が滴下する程度まで尿流が低下するという愁訴である。

### 3) 排尿後症状

排尿直後にみられる症状である。

- **残尿感** 排尿後に完全に膀胱が空になっていない感じがするという愁訴である。
- **排尿後尿滴下** 排尿直後に不随意的に尿が出てくるという愁訴である。この場合の直後とは, 通常は, 男性では便器から離れた後, 女性では立ち上がった後のことを意味する。

(表 2 続き)

<b>4. 性交に伴う症状</b>
性交痛, 膣乾燥, 尿失禁
<b>5. 骨盤臓器脱に伴う症状</b>
異物感 (何かが下りてくるような感じ), 腰痛, 重い感じ, 引っ張られる感じ, 排便や排尿のために指で脱を整復させる必要があるなど
<b>6. 生殖器痛・下部尿路痛</b>
Bladder pain (膀胱痛) Urethral pain (尿道痛) Vulval pain (外陰部痛) Vaginal pain (膣痛) Scrotal pain (陰嚢痛) Perineal pain (会陰痛) Pelvic pain (骨盤痛)
<b>7. 生殖器・尿路痛症候群および LUTD を示唆する症状症候群</b>
Genito-urinary pain syndromes (生殖器・尿路痛症候群) Painful bladder syndrome (膀胱痛症候群) Urethral pain syndrome (尿道痛症候群) Vulval pain syndrome (外陰痛症候群) Vaginal pain syndrome (膣痛症候群) Scrotal pain syndrome (陰嚢痛症候群) Perineal pain syndrome (会陰痛症候群) Pelvic pain syndrome (骨盤痛症候群) Symptom syndromes suggestive of LUTD (LUTD を示唆する症状症候群) Overactive bladder syndrome (過活動膀胱症候群), Urge syndrome (尿意切迫症候群) または Urgency-frequency syndrome (尿意切迫-頻尿症候群) Lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction (膀胱出口部閉塞を示唆する下部尿路症状)

LUTD: lower urinary tract dysfunction (下部尿路機能障害)

#### 4) その他の症状

その他の症状としては、性交に伴う症状や骨盤臓器脱に伴う症状があるが、これらはほとんど女性に限られる。生殖器痛・下部尿路痛は男性にもみられる。

#### 5) 症状症候群

生殖器・尿路痛症候群および下部尿路機能障害を示唆する症状症候群があり、重要なものとして以下の3つがある。

##### a. 膀胱痛症候群 (painful bladder syndrome)

膀胱充満時に恥骨上部の疼痛 (排尿により軽快することが多い) があり、昼間頻尿・夜間頻尿などの他の症状を伴い、尿路感染症や他の明らかな病的状態 (膀胱上皮内癌など) が認められないものをいう。間質性膀胱炎は特異的な診断名であり、典型的な膀胱鏡的および組織学的所見による確認を要する。

### b. 過活動膀胱 (overactive bladder: OAB)

尿意切迫感 (urgency) を必須とする症候群であり、通常は昼間頻尿と夜間頻尿を伴い、切迫性尿失禁は必須ではない。これらの症状の組み合わせは、尿流動態検査で証明される排尿筋過活動を示唆するが、他の尿道-膀胱機能障害による場合もある。ただし、感染や他の明らかな病的状態が認められないものとする。

### c. 膀胱出口部閉塞 (bladder outlet obstruction: BOO) を示唆する症状症候群

中高年男性が主として訴える排尿症状であり、前立腺肥大症による膀胱出口部閉塞以外に感染や他の明らかな病的状態が認められないものをいう。

下部尿路症状の性質に性差による違いはない。ただし、男性では蓄尿症状に加えて、膀胱出口部閉塞 (前立腺肥大症) による排尿症状、排尿後症状が多い。一方、女性では、骨盤底機能障害による腹圧性尿失禁が多く、蓄尿症状が主体であることが多い。しかし、加齢とともに性差は少なくなる<sup>8,9)</sup>。なお、夜間頻尿は、下部尿路機能障害以外の原因、すなわち夜間多尿や睡眠障害が関与することが多く、症状を有する頻度は男女ともに下部尿路症状の中で最も高い<sup>9)</sup>。

## 3 下部尿路症状と類似・関連した用語

表1に示された下部尿路症状以外の類似・関連した用語を挙げ、その意味と用法を解説する。使用に際しては、以下の内容に沿うことが勧められる。

### 1) 従来から使用されている広義の排尿症状

広く蓄尿相や尿排出相にみられる症状を総称して、排尿症状 (urinary symptoms) と呼ぶことがある。しかし、上述のように総称としては下部尿路症状 (lower urinary tract symptoms) を用いる。狭義の排尿症状 (voiding symptoms) は、排尿相にみられる症状として使用されるべきである。なお、狭義の排尿症状の意味で「排出症状」または「尿排出症状」が使われることがある。

### 2) 刺激症状 (irritative symptoms), 閉塞症状 (obstructive symptoms)

下部尿路症状を刺激症状と閉塞症状に分類することがあった。刺激症状は蓄尿症状、閉塞症状は排尿症状に概ね該当する。しかし、刺激、閉塞という用語は病因を示唆し、診断、治療の際に誤解を生じる可能性がある。そのため、これらの用語は使用すべきでない。

### 3) 前立腺症 (prostatism)

中高年男性における下部尿路症状は、その多くは前立腺疾患が原因と考えられてき

た。そのため、中高年男性の下部尿路症状を意味する用語として、前立腺症(prostatism)が使われることがあった。しかし、中高年男性の下部尿路症状は前立腺肥大症に特異的な症状ではなく、女性にも同様にみられる<sup>10-12)</sup>。1994年に前立腺症から下部尿路症状という名称への変更が提唱され<sup>13)</sup>、2002年の国際禁制学会(ICS)用語基準で前立腺症は廃止された。

#### 4) 下部尿路機能障害 (lower urinary tract dysfunction: LUTD)

下部尿路の機能障害を総称する。蓄尿(機能)障害(storage dysfunction)と排尿(機能)障害(voiding dysfunction)の2つに分類される。ただし、蓄尿障害が蓄尿症状の、排尿障害が排尿症状の原因となるという意味ではない。また、下部尿路機能障害の意味で排尿障害を使うことがあるが、下部尿路症状の意味で排尿症状を使うことが勧められないのと同様に推奨されない。下部尿路機能障害には、膀胱出口部閉塞、膀胱機能障害(排尿筋過活動・排尿筋低活動)、尿道機能障害(過活動・不全)、骨盤底機能障害が含まれる。

#### 5) 低活動膀胱 (underactive bladder)

International Consultation on Incontinence-Research Society 2014におけるコンセンサスグループが試案としてまとめた定義によれば、「低活動膀胱とは排尿筋低活動(detrusor underactivity)を示唆する症状群であり、残尿感を伴うまたは伴わない排尿時間の延長として現れ、通常は排尿開始遅延、膀胱充満感の低下、尿勢低下を伴う」とされた<sup>14)</sup>。すなわち、尿流動態検査により診断される排尿筋低活動とは異なる。今後、明確に定義されることが待たれる。

#### 6) 尿閉 (urinary retention)

膀胱内の尿をまったく排出できないか、排出するのが極めて困難で、多量の残尿(300 mL以上が目安)が常時ある状態をいう。ICS用語基準によれば、「急性尿閉とは、尿をまったく排出できず、膀胱痛が強く、触診や打診で膀胱がわかる状態である。慢性尿閉は膀胱痛はなく、排尿後に触診や打診で膀胱がわかる状態である。」とされている。

#### 7) 溢流性尿失禁 (overflow incontinence)

慢性尿閉に伴い膀胱内圧が上昇し、尿道閉鎖圧を超えて尿が溢れ出てくる状態をいう。尿意切迫感を伴う、体動時(腹圧上昇時)に起こる、尿意がなく無意識に漏れる、夜尿症として起こる、持続的に漏れるなど、その出現様式は多彩である。ICS用語基準では、混乱を生じかねないので溢流性尿失禁という用語の使用を推奨していない。しかし、慢性尿閉を示唆する症状であり、放置すると腎機能障害を招く可能性もある。

#### 8) 過知覚膀胱 (hypersensitive bladder)

ICSによる慢性骨盤痛症候群の用語基準の中で、膀胱痛の原因となる状態として、膀胱痛症候群と間質性膀胱炎に加えて過知覚膀胱があげられた<sup>15)</sup>。過知覚膀胱とは、特

有の症状（過知覚膀胱症状：膀胱の疼痛・不快感，頻尿）を有する膀胱の知覚亢進を示唆する状態である。ただし，感染や他の明らかな病的状態は証明されていないものとする<sup>16)</sup>。

本ガイドラインは ICS 用語基準に準拠している。しかし，ICS 用語基準の問題点や改善すべき点も指摘されており，今後とも科学的妥当性に基づいて，より精緻で使いやすいものに変更されていくことが望まれる<sup>17)</sup>。

## 参考文献

- 1) Abrams P, Cardozo L, Fall M et al; Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 167–178
- 2) 本間之夫, 西沢 理, 山口 脩. 下部尿路機能に関する用語基準：国際禁制学会標準化部会報告. 日排尿機能会誌 2003; 14: 278–289
- 3) Whitfield H ed. Nocturia: towards a consensus. *BJU Int* 1999; 84 (Suppl 1): 1–35
- 4) Swithinbank LV, Donovan J, James MC et al. Female urinary symptoms: age prevalence in a community dwelling population using a validated questionnaire. *Neurourol Urodyn* 1997; 16: 432–434 (59b)
- 5) 日本排尿機能学会 夜間頻尿診療ガイドライン作成委員会 編. 夜間頻尿診療ガイドライン. ブラックウェルパブリッシング, 2009
- 6) Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM et al; International Urogynecological Association; International Continence Society. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn* 2010; 29: 4–20
- 7) Hashim H, Blanker MH, Drake MJ et al. International Continence Society (ICS) report on the terminology for nocturia and nocturnal lower urinary tract function. *Neurourol Urodyn* 2019; 38: 499–508
- 8) Schatzl G, Temml C, Waldmüller J et al. A comparative crosssectional study of lower urinary tract symptoms in both sexes. *Eur Urol* 2001; 40: 213–219
- 9) Homma Y, Yamaguchi O, Hayashi K; Neurogenic Bladder Society Committee. Epidemiologic survey of lower urinary tract symptoms in Japan. *Urology* 2006; 68: 560–564
- 10) Lepor H, Machi G. Comparison of AUA symptom index in unselected males and females between fifty-five and seventy-nine years of age. *Urology* 1993; 42: 36–41
- 11) Chai TC, Belville WD, McGuire EJ, Nyquist L. Specificity of the American Urological Association voiding symptom index: comparison of unselected and selected samples of both sexes. *J Urol* 1993; 150: 1710–1713
- 12) Chancellor MB, Rivas DA. American Urological Association symptom index for women with voiding symptoms: lack of index specificity for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1993; 150: 1706–1709
- 13) Abrams P. New words for old: lower urinary tract symptoms for “prostatism”. *BMJ* 1994; 308: 929–930
- 14) Chapple CR, Osman NI, Birder L et al. The underactive bladder: a new clinical concept? *Eur Urol* 2015; 68: 351–353
- 15) Doggweiler R, Whitmore KE, Meijlink JM et al. A standard for terminology in chronic pelvic pain syndromes: a report from the chronic pelvic pain working group of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2017; 36: 984–1008
- 16) Homma Y. Hypersensitive bladder: a solution to confused terminology and ignorance concerning interstitial cystitis. *Int J Urol* 2014; 21: 43–47
- 17) Homma Y. Lower urinary tract symptomatology: its definition and confusion. *Int J Urol* 2008; 15: 35–43

# 4

## 病因と発症機序

### 要約

夜間頻尿の病因については、夜間多尿、膀胱蓄尿障害、睡眠障害の3要因があり、また循環器疾患も関与し、これらの要因が単一であるいは複数で関与していると考えられる。それぞれの要因の背景に存在する病態も多彩であり、本稿ではそれらについて解説した。

## 1 多尿，夜間多尿

### 1) 夜間多尿

夜間頻尿に関係する多尿には、24時間尿量が多い多尿に伴う夜間多尿と夜間睡眠時の尿量のみが多い夜間多尿がある。夜間多尿の定義は2018年の夜間頻尿と夜間の下部尿路機能についてのICS用語基準<sup>1)</sup>によれば、主睡眠時間における過剰な尿の産生とされている。

夜間多尿の診断基準は多くのものが報告されているが、夜間尿量の正常値は水分摂取量、対象集団、性別などにより異なるため、臨床および研究で使用する際には使用した診断基準を明示する必要がある。また、当然その基準は排尿日誌を用いて判定されるべきである。

以下に過去の報告から夜間多尿の診断基準として使用可能であることを示す。

1. 夜間尿量が10 mL/kg体重を超える<sup>2)</sup>
2. 夜間尿量が90 mL/時間を超える(男性のみ)<sup>3,4)</sup>
3. 夜間多尿指数(夜間尿量/24時間尿量)<sup>5,6)</sup>が
  - a. 33%を超える(65歳を超える)
  - b. 20%を超える(若年者)
4. 夜間頻尿指数(夜間尿量/最大1回排尿量)が1.5を超える<sup>7)</sup>

夜間多尿の定義としては夜間多尿指数を用いることが多いが、注意点として、夜間多尿指数を用いると他の基準では夜間多尿であっても、比として正常値になる場合があることである。このため、夜間多尿指数を用いる際には多尿の患者を除外するとされている<sup>8)</sup>。本ガイドラインにおける夜間多尿の定義は夜間多尿指数とした。

## 2) 多尿の原因

多尿の定義は24時間尿量が40 mL/kg体重を超えるとされており<sup>5)</sup>、その原因としては水利尿と浸透圧利尿がある。

水利尿は自由水が増えることによる利尿で、浸透圧利尿は溶質が増えることにより浸透圧が上昇し、それに伴い尿量が増える利尿である。

多尿をきたす病態と疾患を表3に示す<sup>9,10)</sup>。

### a. 水利尿

水分過剰摂取および水再吸収障害がその原因となる。

#### (1) 水分過剰摂取

脳血管障害、虚血性心疾患、尿路結石などの予防のための水分摂取が過剰で多尿となっている場合を実臨床ではよく経験する。また、精神疾患をもつ場合は心因性多尿(心因性多飲)の可能性があるが、それ以外では症候性多飲症や薬剤性多飲がある。

症候性多飲症の原因としては口渴中枢の障害、いわゆる多渴症とされ、脳腫瘍、脳炎後および頭部外傷や放射線治療などが原因として挙げられる。また、薬剤性では抗コリン薬、クロルプロマジンなどの副作用である口渴が原因で水分摂取量が増加する。

#### (2) 水再吸収障害

バソプレシン(抗利尿ホルモン:ADH)の分泌低下あるいは腎におけるバソプレシンの反応性の低下を原因とした腎集合管での再吸収障害が病態で、病態により中枢性と腎性に分類される。

中枢性尿崩症はバソプレシンの分泌低下が原因で、特発性および常染色体優性遺伝形式をもつ遺伝性と、脳腫瘍や頭部外傷、脳血管障害、ギラン・バレー症候群などを代表とする続発性に分かれる。

腎性尿崩症は、バソプレシン受容体遺伝子異常や水チャネル遺伝子異常などの先天性異常と、腎疾患(慢性腎盂腎炎、間質性腎炎、多発性嚢胞腎、水腎症など)によるもの、低カリウム(K)血症、高カルシウム(Ca)血症などの電解質異常に伴うもの、薬剤性のもなどの続発性異常に分類される。薬剤性のもとしては、心不全や肝硬変に伴う体液貯留(浮腫)および常染色体優性多発性嚢胞腎、異所性ADH産生腫瘍によるバソプレシン分泌過剰症(SIADH)に対して用いられるバソプレシンV<sub>2</sub>受容体拮抗薬の使用が近年増加している。また、妊娠に伴う尿崩症もバソプレシン反応低下に分類される。

### b. 浸透圧利尿

ナトリウム(Na)を中心とした電解質利尿と非電解質利尿に分類される。

電解質利尿には利尿薬、生理食塩水の輸液、急性腎不全の利尿期などがこれにあたる。または、クモ膜下出血などの頭蓋内疾患に合併する塩類喪失症候群も稀にみられる。

非電解質利尿では糖尿病自体の尿糖によるものが多いが、最近その治療薬として尿糖

表3 多尿をきたす病態と疾患 (文献<sup>9)</sup>より一部改変)

1. 水利尿	
1) 抗利尿ホルモン分泌低下	<ul style="list-style-type: none"> <li>・中枢性尿崩症               <ul style="list-style-type: none"> <li>特発性</li> <li>先天性, 家族性</li> <li>続発性 (外傷, 脳腫瘍, 感染, 脳血管障害, サルコイドーシス, リンパ腫, 白血病など)</li> </ul> </li> <li>・抗利尿ホルモン分泌低下をもたらす薬剤 (オピオイド拮抗薬, <math>\alpha_2</math> 受容体刺激薬など)</li> <li>・寒冷利尿</li> </ul>
2) 抗利尿ホルモンの腎での反応性低下	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎性尿崩症               <ul style="list-style-type: none"> <li>遺伝性                   <ul style="list-style-type: none"> <li>アクアポリン 2 欠損症, 抗利尿ホルモン受容体異常</li> </ul> </li> <li>後天性                   <ul style="list-style-type: none"> <li>高 Ca 血症, 低 K 血症</li> <li>鎌状赤血球症</li> <li>シェーグレン症候群や多発性嚢胞腎など</li> <li>薬剤 (バンプレシン <math>V_2</math> 受容体拮抗薬, 炭酸リチウム, アムホテリシン B, デメクロサイクリンなど)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
3) 抗利尿ホルモン分解酵素増加	<ul style="list-style-type: none"> <li>・妊娠中に胎盤で産生が増加することがある</li> </ul>
4) 水分過剰摂取	<ul style="list-style-type: none"> <li>・疾患予防などを目的とした習慣的多飲</li> <li>・心因性多尿 (多飲)</li> <li>・輸液過多</li> <li>・薬剤性 (口渇を生じる): 抗コリン薬, クロルプロマジンなど</li> <li>・症候性多飲症 (口渇中枢の障害): 脳腫瘍, 脳炎後</li> </ul>
2. 浸透圧利尿	
1) 電解質	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生理食塩水投与</li> <li>・利尿薬</li> <li>・腎不全, 慢性間質性腎病変</li> <li>・低アルドステロン症</li> <li>・ナトリウム利尿ペプチド増加時</li> </ul>
2) 非電解質	<ul style="list-style-type: none"> <li>・浸透圧性物質 (マンニトール, 血管造影剤など)</li> <li>・糖尿病, SGLT2 阻害薬 (糖尿病治療薬)</li> <li>・腎性糖尿</li> <li>・尿素 (急性腎障害回復期, 腎移植後利尿, 高タンパク食, 経管栄養, 高カロリー輸液など)</li> </ul>

を増加させる SGLT2 阻害薬の処方が増加している。そのほか造影剤, グリセオール, マンニトールなどの高浸透圧性薬剤性のものがある。また, 高カロリー輸液, 高タンパク食などの尿素が増加する状態によるものもある。

### 3) 夜間多尿の原因

夜間多尿の原因は前項の多尿による24時間尿量の増加に伴うもののほか、夜間のみ尿量が増加するものがある。

#### a. 水分過剰摂取

前項でも述べたが、脳血管障害、虚血性心疾患などの予防のための水分摂取は睡眠前や睡眠中にも行われることがよくあり、夜間の尿量の増加の原因となる。

#### b. 抗利尿ホルモン日内変動

加齢による抗利尿ホルモン（ADH）分泌日内変動パターンの変化も原因として挙げられる<sup>5)</sup>。ADHは昼間に少なく、夜間に多く分泌されることで、昼間尿量の増加と夜間尿量の減少を実現しているが、加齢により夜間のADH分泌が低下すれば、夜間尿量が増加する。

#### c. 心血管性

高血圧は夜間頻尿や夜間多尿と関連していると報告されている。健康な若年者では夜間は血圧が低下するが、この夜間の血圧の低下が少ない高齢者や高血圧患者においては夜間尿量が増加する。

心不全や老化により心機能が低下すると立位が多い日中は下半身に水分が貯留し、浮腫となる。臥位になると心臓への静脈還流量が増加し、腎血流量が増加することにより尿量が増えるとともに、心房性ナトリウム利尿ペプチド（atrial natriuretic polypeptide: ANP）の増加も加わって、さらに利尿状態となり夜間多尿となる<sup>8)</sup>。

#### d. 薬剤性多尿

利尿薬をはじめ多くの薬剤が多尿の原因となるが、服薬の仕方、特に夜間の服薬により夜間多尿を生じる場合がある。抗コリン薬、クロルプロマジンなどを夜間服薬すると、口渇により水分摂取量が増加することがある。また、アルコールの摂取はADHの分泌を抑制し、利尿をきたす。降圧薬のCa拮抗薬も副作用として下肢の浮腫をきたすことがあり、結果として夜間多尿になる可能性がある<sup>8)</sup>。

そのほかにも排尿状態に影響を及ぼす薬剤は数多く存在し、夜間多尿で受診した症例においては他科での処方薬剤、投与方法、投与量などを詳細に問診することが重要である。

#### 参考文献

- 1) Hashim H, Blanker MH, Drake MJ et al. International Continence Society (ICS) report on the terminology for nocturia and nocturnal lower urinary tract function. *Neurourol Urodyn* 2019; 38: 499–508
- 2) Homma Y, Yamaguchi O, Kageyama S et al. Nocturia in the adult: classification on the basis of largest voided volume and nocturnal urine production. *J Urol* 2000; 163: 777–781
- 3) Blanker MH, Bernsen RM, Bosch JL et al. Relation between nocturnal voiding frequency and nocturnal urine production in older men: a population-based study. *Urology* 2002; 60: 612–616
- 4) van Doorn B, Blanker MH, Kok ET et al. Prevalence, incidence, and resolution of nocturnal polyuria in a

- longitudinal community-based study in older men: the Krimpen study. *Eur Urol* 2013; 63: 542–547
- 5) van Kerrebroeck P, Abrams P, Chaikin D et al; Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology in nocturia: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *NeuroUrol Urodyn* 2002; 21: 179–183
  - 6) Hofmeester I, Kollen BJ, Steffens MG et al. Impact of the International Continence Society (ICS) report on the standardisation of terminology in nocturia on the quality of reports on nocturia and nocturnal polyuria: a systematic review. *BJU Int* 2015; 115: 520–536
  - 7) Burton C, Weiss JP, Parsons M et al. Reference values for the Nocturnal Bladder Capacity Index. *NeuroUrol Urodyn* 2011; 30: 52–57
  - 8) Everaert K, Hervé F, Bosch R et al. International Continence Society consensus on the diagnosis and treatment of nocturia. *NeuroUrol Urodyn* 2019; 38: 478–498
  - 9) 日本臨床検査医学会ガイドライン作成委員会 編. 臨床検査のガイドライン JSLM2018—検査値アプローチ/症候/疾患. 日本臨床検査医学会, 2018. p.214–216
  - 10) 矢崎義雄 総編集, 内科学 (第 10 版). 朝倉書店, 2013

## 2 膀胱蓄尿障害

### 要約

膀胱蓄尿障害には膀胱容量自体が低下する場合、残尿の増加により機能的膀胱容量が低下する場合、その両者が関与する場合がある。疾患としては過活動膀胱、間質性膀胱炎・膀胱痛症候群、男性においては前立腺肥大症、前立腺癌、女性においては骨盤臓器脱などが原因となる。

### 1) 過活動膀胱

過活動膀胱 (overactive bladder: OAB) は「尿意切迫感を必須とした症状症候群であり、通常は頻尿と夜間頻尿を伴うものである」と定義されており<sup>1)</sup>、夜間頻尿は OAB に伴うことが多い。夜間排尿回数 1 回以上の夜間頻尿は男性 OAB 患者の 75.3% に認められたと報告されている<sup>2)</sup>。また、18~79 歳の男性 OAB 患者の 56%、女性 OAB 患者の 40% に夜間 2 回以上の夜間頻尿が認められた。一方で、夜間排尿回数 2 回以上の夜間頻尿を訴える男女のうち 31% が OAB 患者であったと報告されている<sup>3)</sup>。

### 2) 前立腺肥大症

中高年男性における夜間頻尿の原因としては、前立腺肥大症 (benign prostatic hyperplasia: BPH) によるものが重要である。膀胱出口部閉塞を生じる BPH が夜間頻尿などの膀胱蓄尿障害を生じる機序としては、BPH においては蓄尿・排尿のサイクルごとに膀胱の伸展・高圧・虚血・再灌流が繰り返され、徐々に上皮・神経・平滑筋に様々な変化がもたらされる。特に膀胱血流障害は酸化ストレスを引き起こし、ラジカルが上皮・神経・平滑筋の障害をもたらすとされている<sup>4)</sup>。

臨床的な検討においては 30,500 名の男性において前立腺の触診上のサイズは夜間頻尿の独立した予測因子であったと報告されている<sup>5)</sup>。

また、下部尿路症状を有する150例に対して、前立腺体積、前立腺移行域体積、移行域の前立腺全体に占める割合(transition zone index: TZ index)と、症状、膀胱内圧検査所見との相関を検討した報告では、夜間頻尿に関する項目と相関を認め、特にTZ indexはよく相関したとされている<sup>6)</sup>。

### 3) 間質性膀胱炎・膀胱痛症候群

間質性膀胱炎・膀胱痛症候群(interstitial cystitis/bladder pain syndrome: IC/BPS)は、「膀胱に関連する慢性の骨盤部の疼痛、圧迫感または不快感があり、尿意亢進や頻尿などの下部尿路症状を伴い、混同しうる疾患がない状態」と定義されている<sup>7)</sup>。

間質性膀胱炎患者において2回以上の夜間頻尿を74.5%に認めたと報告されている<sup>8)</sup>。また、患者の年齢に関連して、30歳未満で49.2%、30～59歳で64.1%、60歳以上で75.7%の夜間頻尿を認めたとされている<sup>9)</sup>。重症度に関しては、広範囲なハンナ病変がある症例は局所的なハンナ病変の患者と比較して夜間の排尿回数が有意に多いと報告されている<sup>10)</sup>。

### 4) 骨盤臓器脱

骨盤臓器脱は陰から骨盤内臓器の下垂を呈する疾患であり、中高年女性に多くみられる。骨盤臓器脱患者は臓器下垂のみならず、頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感、尿失禁および排尿困難などの下部尿路症状を呈することも多い。

骨盤臓器脱患者の67.5%が夜間頻尿に対し何らかの煩わしさを感じており、これは多くの症例で手術により改善すると報告されている<sup>11)</sup>。

#### 参考文献

- 1) 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]. リッチヒルメディカル, 2015
- 2) Irwin DE, Milsom I, Kopp Z et al. Prevalence, severity, and symptom bother of lower urinary tract symptoms among men in the EPIC study: impact of overactive bladder. *Eur Urol* 2009; 56: 14–20
- 3) Tikkinen KA, Tammela TL, Rissanen AM et al. Is the prevalence of overactive bladder overestimated? A population-based study in Finland. *PLoS One* 2007; 2: e195
- 4) 日本泌尿器科学会 編. 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2017
- 5) Stone BV, Shoag J, Halpern JA et al. Prostate size, nocturia and the digital rectal examination: a cohort study of 30 500 men. *BJU Int* 2017; 119: 298–304
- 6) Witjes WP, Aarnink RG, Ezz-el-Din K et al. The correlation between prostate volume, transition zone volume, transition zone index and clinical and urodynamic investigations in patients with lower urinary tract symptoms. *Br J Urol* 1997; 80: 84–90
- 7) 日本間質性膀胱炎研究会/日本泌尿器科学会 編. 間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2019
- 8) Richter B, Hesse U, Hansen AB et al. Bladder pain syndrome/interstitial cystitis in a Danish population: a study using the 2008 criteria of the European Society for the Study of Interstitial Cystitis. *BJU Int* 2010; 105: 660–667
- 9) Rais-Bahrami S, Friedlander JJ, Herati AS et al. Symptom profile variability of interstitial cystitis/painful bladder syndrome by age. *BJU Int* 2012; 109: 1356–1359
- 10) Akiyama Y, Niimi A, Nomiya A et al. Extent of Hunner lesions: The relationships with symptom severity

- and clinical parameters in Hunner type interstitial cystitis patients. *Neurourol Urodyn* 2018; 37: 1441–1447
- 11) Liedl B, Goeschen K, Sutherland SE et al. Can surgical reconstruction of vaginal and ligamentous laxity cure overactive bladder symptoms in women with pelvic organ prolapse? *BJU Int* 2019; 123: 493–510

### 3 睡眠障害

**要約** 夜間頻尿と不眠はどちらが先行しているかは患者背景により異なるが、両者が相互に関係し悪循環をきたすことはどの患者においても共通している。高齢者では不眠と夜間頻尿の両者を呈しやすく、夜間頻尿の主な原因に対する治療とともに、不眠の原因となっている疾患の診断や治療も重要となる。

夜間頻尿と睡眠については、夜間に尿意を感じると中途覚醒する、あるいはその逆に夜間に中途覚醒が生じると尿意を感じるというように、相互の関係にある。すなわち、どちらか一方が惹起されると他方に移行するという関係が成り立つものと思われる。実際、白川らの報告によると、夜間排尿回数と中途覚醒の間には強い相関が示されている<sup>1)</sup>。

高齢者では、若年者と比較して深睡眠の頻度が減り浅睡眠となるため中途覚醒が多くなるが、夜間排尿後の再入眠困難や浅睡眠からの中途覚醒は膀胱内圧の上昇を生じ、膀胱容量低下をきたして尿意の原因となる(図1)。したがって、高齢者においては不眠

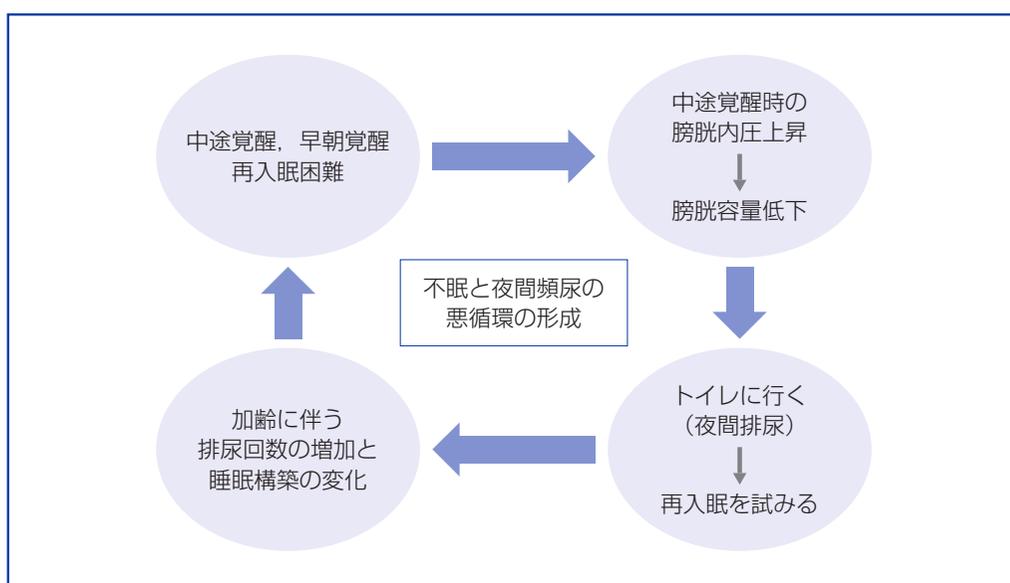


図1 高齢者における不眠と夜間頻尿の相互関連性

および夜間頻尿の両者を呈しやすくなると推定できるが、夜間頻尿と不眠は高齢者の転倒・骨折とも関連し、QOLを低下させる<sup>2,3)</sup>。

入眠困難や中途覚醒は、性格気質や加齢に伴う睡眠構築の変化が原因で生じることが多いが、他の疾患が関与している場合も少なくない。糖尿病、パーキンソン病、レストレスレッグス症候群（むずむず脚症候群）、睡眠時無呼吸症候群（SAS）などは不眠だけでなく夜間頻尿も生じやすく<sup>4-7)</sup>、睡眠時無呼吸症候群では持続陽圧呼吸（CPAP）療法にて夜間頻尿およびQOLともに改善がみられる<sup>8-11)</sup>。

不眠があるから夜間頻尿になるのか、あるいは夜間頻尿があるから不眠になるのかは患者背景により異なるが、両者が悪循環をきたすということはどの患者においても共通している。したがって、夜間頻尿の主な原因に対する治療を行うとともに、不眠の原因となっている疾患の診断や治療も重要である。

#### 参考文献

- 1) 白川修一郎. 高齢者の睡眠障害と夜間頻尿. *Urology View* 2005; 3: 18–22
- 2) Stewart RB, Moore MT, May FE et al. Nocturia: a risk factor for falls in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 1217–1220
- 3) 斎藤浩樹, 山中英壽, 今井強一 ほか. 高齢者における排尿障害と睡眠障害の実態調査. *泌外* 2001; 14: 858–860
- 4) Bruin VM, Bittencourt LR, Tufik S. Sleep-wake disturbances in Parkinson's disease: current evidence regarding diagnostic and therapeutic decisions. *Eur Neurol* 2012; 67: 257–267
- 5) Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, Hirata K. Parkinson's disease and sleep/wake disturbances. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015; 15: 8
- 6) 影山隆之, 黒川佳香, 新田裕史 ほか. 日本人成人男女における周期性四肢運動障害様症状, restless legs 様症状, 睡眠時頻尿の有症率. *厚生の指標* 2000; 47: 12–17
- 7) Endeshaw Y. Clinical characteristics of obstructive sleep apnea in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 1740–1744
- 8) FitzGerald MP, Mulligan M, Parthasarathy S. Nocturic frequency is related to severity of obstructive sleep apnea, improves with continuous positive airways treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 1399–1403
- 9) Guilleminault C, Lin CM, Gonçalves MA, Ramos E. A prospective study of nocturia and the quality of life of elderly patients with obstructive sleep apnea or sleep onset insomnia. *J Psychosom Res* 2004; 56: 511–515
- 10) Margel D, Shochat T, Getzler O et al. Continuous positive airway pressure reduces nocturia in patients with obstructive sleep apnea. *Urology* 2006; 67: 974–977
- 11) Launois SH, Pépin JL, Lévy P. Sleep apnea in the elderly: a specific entity? *Sleep Med Rev* 2007; 11: 87–97

## 4 夜間頻尿と循環器疾患

### 要約

高血圧による夜間多尿・頻尿は Na 排泄のためのものであり、CCB 投与により悪化し、サイアザイド系降圧利尿薬により改善される。心不全による夜間多尿・頻尿は水排泄のためのものであり、ループ利尿薬により改善される。

CQ23 [p.59 参照] で示されているように夜間頻尿と関連性がある疾患として高血圧、心不全および虚血性心疾患が挙げられる。特に高血圧と心不全が重要であるが、頻尿というより尿産生亢進による多尿が夜間頻尿病因の本体であり、さらに夜間多尿・頻尿に対する病態は Na 利尿と水利尿で異なるために注意を要する [本章 1 多尿, 夜間多尿 p.83 参照]。

高血圧が夜間多尿をきたすメカニズムとして重要なものは、Na 貯留と Na 排泄のための尿産生亢進である。生理学で非常に有名な Guyton による圧-Na 利尿曲線という概念が存在する<sup>1)</sup>。通常では収縮期血圧 110~120 mmHg を境として、それ以上に収縮期血圧が上昇して閾値を超えると急激に尿中 Na 排泄量が増加し、十分な Na 排泄が得られれば収縮期血圧は正常化する。

食塩非感受性高血圧は、Na 利尿が開始される閾値が 140 mmHg 以上となるが、わずかな血圧上昇で尿中 Na 排泄が得られることから、大幅に血圧を上げることなく体外に余分な Na を排泄することが可能である。一方で食塩感受性高血圧の場合には、閾値は同じであるが尿中 Na 排泄を得るために血圧をかなり上げなければならず、血圧値は尿中 Na 排泄量に依存する「食塩感受性」高血圧となる。すなわち、Guyton 説によるとヒトは体外に塩分を排泄するために血圧を上げて、尿中塩分濃度を上げていると考えられる。

臨床研究において、食塩感受性高血圧では高食塩食 (12~15 g/日) を 1 週間摂取すると低食塩食 (1~3 g/日) の時に比べて日中の血圧ももちろん上昇するが、夜間血圧の上昇度が極めて高いことが示されている<sup>2)</sup>。さらに、Na 排泄障害による食塩感受性を示す慢性腎臓病患者の血圧を 24 時間自由行動下血圧計で測定したところ、夜間血圧降下が認められない non-dipper 型が早朝まで持続することによって早朝高血圧を呈することが判明した<sup>3)</sup>。夜間高血圧を示さない dipper 型では昼間・夜間ともに大きな降圧を示さないが、夜間高血圧を示す non-dipper 型では、朝サイアザイド系降圧利尿薬を服用すると、効果が発揮されていないと考えられる夜間のほうがより強い降圧効果を示した臨床研究が報告されている<sup>4)</sup>。これはサイアザイド系利尿薬により昼間に Na 排泄されており、夜間 Na 排泄をする必要がないので血圧が上昇しなかったと考えられる。

このような食塩摂取過多が実際の臨床で夜間多尿・頻尿に結びつくことが、近年本邦より報告された<sup>5)</sup>。下部尿路症状を示す 728 例の 1 日推定塩分摂取量は昼間・夜間の排尿回数や尿量と相関があり、特に夜間尿量との相関が強く認められた。さらに、塩分摂取過多群は肥満・高血圧・若年者が多いことが示されたことも大変興味深いことである。

夜間頻尿の独立したリスク因子として、塩分摂取過多 (OR=2.32, 95% CI 1.66–3.25,  $p < 0.001$ ), 男性 (OR=1.66, 95% CI 1.10–2.52,  $p = 0.015$ ), 腎機能障害 (OR=2.66, 95% CI 1.73–4.13,  $p < 0.001$ ) および高血圧 (OR=9.79, 95% CI 6.53–14.9,  $p < 0.001$ ) が採択された。この結果は、塩分摂取過多と夜間高血圧との関係性を示した前述の考え方を大きく支持する内容である。

さらに、Cho らの報告<sup>6)</sup>では、 $\alpha_1$  遮断薬で既に治療された夜間頻尿男性患者に対してサイアザイド系利尿薬を投与すると、効果を発揮している昼間の排尿回数・尿量とも増加せず、夜間の排尿回数・尿量ともに有意に減少することが報告された。

以上より、サイアザイド系利尿薬による Na 排泄がこのような夜間多尿・頻尿に有効で、新しい夜間頻尿に対するアプローチと考えられるが、食塩感受性病態、高血圧、食塩過剰摂取といった病態に対して有効であると考えられる。食塩感受性は、Na 排泄障害として加齢および腎機能障害があり、Na 再吸収亢進型として肥満、糖尿病、閉経後女性が知られている。インスリンは尿細管の間質側の細胞表面に Na-K-ATPase を translocation して尿細管から間質・血管側へ Na を再吸収させるホルモンであり、インスリン抵抗性・高インスリン血症を呈するような病態では夜間高血圧および夜間頻尿を呈することが推測される。上記の臨床研究がこのような病態と関連していることを示している。

心不全が夜間多尿をきたすメカニズムとして重要なものは、水貯留と水排泄のための尿産生亢進である。心不全とは何らかの心機能障害、すなわち心臓に器質的および/あるいは機能的異常が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果、呼吸困難・倦怠感や浮腫が出現し、それに伴い運動耐容能が低下する臨床症候群と定義される<sup>7)</sup>。心収縮力が低下することにより心拍出量が低下すると、それを代償するために前負荷、すなわち静脈還流量を上昇させる。これにより一定の心拍出量を担保することができるが、浮腫や夜間臥床により重力で静脈還流量がさらに増加する(セントラルシフト)ことにより呼吸困難という症状として現れる。また、近年注目を浴びている高齢者、女性および高血圧患者に多いとされる収縮能が保たれた心不全 (heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF) では、後負荷増大による左室拡張末期圧および左房圧上昇による呼吸困難が認められる。呼吸困難とはならないまでも、心不全状態では夜間臥床により静脈還流量の増加や左房圧上昇による心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) の分泌亢進を介して夜間の尿産生が亢進する。これが心不全による夜間多尿・頻尿のメカニズムであり、水分貯留の改善のための尿産生増加であることが高血圧による夜間多尿・頻尿とは異なる。

心不全は症候診断であり非専門医には診断困難なことも多い。急性・慢性心不全診療ガイドラインによると BNP $\geq$ 100 pg/mL が治療対象の可能性があり、BNP $\geq$ 200 pg/mL が治療対象の可能性が高いとされているので<sup>7)</sup>、BNP $\geq$ 100 pg/mL (心不全既往があれば $\geq$ 200 pg/mL) の時には循環器専門医に紹介することが望ましい。

欧州泌尿器科学会 (EAU) より 2017 年に発表された下部尿路症状を伴う男性夜間頻尿に対する治療のシステマティックレビュー<sup>8)</sup>には、利尿薬が夜間頻尿治療の一つのオプ

ションとして記載されているが、昼間のループ利尿薬（アゾセミド）の投与が夜間頻尿の治療に有効（ $n=51$ ）であり、特に ANP が高値を示した患者群で有効であったとの報告もあり<sup>9)</sup>、前述のメカニズムによる夜間多尿・頻尿の治療には、水を中心に利尿をさせるループ利尿薬が効果的であることが証明されている。

#### 参考文献

- 1) Guyton AC. Renal function curve — a key to understanding the pathogenesis of hypertension. *Hypertension* 1987; 10: 1–6
- 2) Uzu T, Ishikawa K, Fujii T et al. Sodium restriction shifts circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation* 1997; 96: 1859–1862
- 3) Mizuno M, Fukuda M, Miura T et al. Morning hypertension in chronic kidney disease is sustained type, but not surge type. *Blood Press Monit* 2012; 17: 20–23
- 4) Uzu T, Kimura G. Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation* 1999; 100: 1635–1638
- 5) Matsuo T, Miyata Y, Sakai H. Daily salt intake is an independent risk factor for pollakiuria and nocturia. *Int J Urol* 2017; 24: 384–389
- 6) Cho MC, Ku JH, Paick JS. Alpha-blocker plus diuretic combination therapy as second-line treatment for nocturia in men with LUTS: a pilot study. *Urology* 2009; 73: 549–553
- 7) 日本循環器学会/日本心不全学会 編. 急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版). 2018
- 8) Sakalis VI, Karavitakis M, Bedretinova D et al. Medical treatment of nocturia in men with lower urinary tract symptoms: systematic review by the European Association of Urology Guidelines Panel for male lower urinary tract symptoms. *Eur Urol* 2017; 72: 757–769
- 9) Fujikawa K, Kasahara M, Matsui Y, Takeuchi H. Human atrial natriuretic peptide is a useful criterion in treatment of nocturia. *Scand J Urol Nephrol* 2001; 35: 310–313

Nocturia (夜間頻尿) と epidemiology (疫学) をキーワードとして検索し (Review 除く), 430 編の論文を得た。このうち, 解析対象集団が 1,000 人以上の下部尿路症状 (LUTS) に関する疫学研究で夜間頻尿についても解析した 28 論文 (表 4 参照<sup>2-29</sup>) と夜間頻尿を標的とした疫学研究の 49 論文 (表 5 参照<sup>30-78</sup>) に基づいて記述した。日本人を対象にした重要な論文は 1,000 人に満たなくとも記述に含めた。これら 77 編に夜間頻尿診療ガイドライン第 1 版<sup>1)</sup> およびそこに掲載された 29 論文 (表 4, 5 参照<sup>A-Z, a-c</sup>) を加えた 107 編を引用した。なお, 夜尿症, 小児を対象とした研究は除外した。

**要約**

夜間頻尿は男女や年齢層を問わず頻度の高い下部尿路症状であり, その頻度は年齢とともに急上昇する。リスク因子として, 年齢以外には, 高血圧, 糖尿病, 脳血管障害, 利尿薬の使用, 心疾患, 腎泌尿器疾患, 肥満, 睡眠障害などがある。死亡との関係は明らかではない。

表 4, 5 に示した主な結果を概観して一貫していることは, 夜間頻尿 (1 回以上) は男女や年齢層を問わず頻度の高い下部尿路症状であること, その頻度は年齢とともに急上昇すること, QOL に悪影響を与えること, 様々な因子と関連があることなどである。

頻度 (prevalence) は報告者や対象者によって異なるが, 若年者で 10~30%, 高齢者で 40~80% である。経時的な発現頻度 (incidence) は, フィンランドの 50~70 歳の男性を 10 年間追跡し (その間, 夜間頻尿の頻度は 56% から 74% に上昇した), 年間約 10% の割合で 1 回以上の夜間頻尿が新たに出現すること, 重度 (3 回以上) の夜間頻尿は後期高齢者で特に急激に頻度が上昇することが示されている<sup>1)</sup>。そのほかの縦断研究においても, 夜間頻尿の新規出現や既存の夜間頻尿の消失などの変動が認められるものの, 時間の経過に従って夜間頻尿の頻度と程度の増悪が観察されている<sup>5, 8, 14-16)</sup>。

性差については, 女性のほうで頻度が高いとの報告が散見される。ただし, 若年者では女性のほうが多く, 徐々にその差が消失し, 高齢者では男性のほうが多くなるとする報告もある<sup>1, 22)</sup>。中高年の男女を検討した本邦の報告では, 男性の頻度のほうが高い<sup>1)</sup>。また, 男性では女性に比較して新規発現のオッズ比が高く, 逆に消失のオッズ比が低いことが示されている<sup>16)</sup>。

QOL への影響は, 1 回の夜間頻尿でも睡眠の質や煩わしさ (bothersomeness), 昼間の倦怠感などに影響が現れはじめ, 回数が増大するとともに他の領域 (社会生活や対応) にも影響が生じるとされる<sup>1)</sup>。

多変量解析で求められた夜間頻尿のリスク因子としては, 年齢以外には, 高血圧, 糖

尿病, 脳血管障害, 利尿薬の使用, 心疾患, 腎泌尿器疾患, 肥満, 睡眠障害などがある。

一方, 夜間頻尿は, 睡眠障害, 性機能障害, 転倒, うつ, メタボリック症候群, 全般健康状態の悪化のリスク因子である。死亡率との関係については, 単変量解析では夜間頻尿と死亡率の有意な関係が認められるが, 高血圧や糖尿病などを含めて多変量解析を行うと有意差は消失するとの報告もある<sup>58, 73)</sup>。

## 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 夜間頻尿診療ガイドライン作成委員会 編. 夜間頻尿診療ガイドライン. ブラックウェルパブリッシング, 2009
- 2) Choo MS, Ku JH, Lee JB et al. Cross-cultural differences for adapting overactive bladder symptoms: results of an epidemiologic survey in Korea. *World J Urol* 2007; 25: 505–511
- 3) Herschorn S, Gajewski J, Schulz J, Corcos J. A population-based study of urinary symptoms and incontinence: the Canadian Urinary Bladder Survey. *BJU Int* 2008; 101: 52–58
- 4) Hsieh CH, Kuo TC, Hsu CS et al. Nocturia among women aged 60 or older in Taiwan. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008; 48: 312–316
- 5) Wennberg AL, Molander U, Fall M et al. A longitudinal population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in women. *Eur Urol* 2009; 55: 783–791
- 6) Kupelian V, Link CL, Hall SA, McKinlay JB. Are racial/ethnic disparities in the prevalence of nocturia due to socioeconomic status? Results of the BACH Survey. *J Urol* 2009; 181: 1756–1763
- 7) Lukacz ES, Whitcomb EL, Lawrence JM et al. Urinary frequency in community-dwelling women: what is normal? *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 552.e1–552.e7
- 8) Malmsten UG, Molander U, Peeker R et al. Urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms: a longitudinal population-based survey in men aged 45–103 years. *Eur Urol* 2010; 58: 149–156
- 9) Burgio KL, Johnson TM 2nd, Goode PS et al. Prevalence and correlates of nocturia in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 861–866
- 10) Lee YS, Lee KS, Jung JH et al. Prevalence of overactive bladder, urinary incontinence, and lower urinary tract symptoms: results of Korean EPIC study. *World J Urol* 2011; 29: 185–190
- 11) Choe JH, Son H, Song YS et al. Prevalence of painful bladder syndrome/interstitial cystitis-like symptoms in women: a population-based study in Korea. *World J Urol* 2011; 29: 103–108
- 12) Martin SA, Haren MT, Marshall VR et al; Members of the Florey Adelaide Male Ageing Study. Prevalence and factors associated with uncomplicated storage and voiding lower urinary tract symptoms in community-dwelling Australian men. *World J Urol* 2011; 29: 179–184
- 13) Markland AD, Vaughan CP, Johnson TM 2nd et al. Prevalence of nocturia in United States men: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Urol* 2011; 185: 998–1002
- 14) van Doorn B, Blanker MH, Kok ET et al. Once nocturia, always nocturia? Natural history of nocturia in older men based on frequency-volume charts: the Krimpen study. *J Urol* 2011; 186: 1956–1961
- 15) Fukuta F, Masumori N, Mori M, Tsukamoto T. Natural history of lower urinary tract symptoms in Japanese men from a 15-year longitudinal community-based study. *BJU Int* 2012; 110: 1023–1029
- 16) Hirayama A, Torimoto K, Matsusita C et al. Evaluation of factors influencing the natural history of nocturia in elderly subjects: results of the Fujiwara-kyo Study. *J Urol* 2013; 189: 980–986
- 17) van Doorn B, Blanker MH, Kok ET et al. Prevalence, incidence, and resolution of nocturnal polyuria in a longitudinal community-based study in older men: the Krimpen study. *Eur Urol* 2013; 63: 542–547
- 18) Abdel Rahman TT, El Gaafary MM. Nocturia among elderly men living in a rural area in Egypt, and its impact on sleep quality and health-related quality of life. *Geriatr Gerontol Int* 2014; 14: 613–619
- 19) Agarwal A, Eryuzlu LN, Cartwright R et al. What is the most bothersome lower urinary tract symptom? Individual- and population-level perspectives for both men and women. *Eur Urol* 2014; 65: 1211–1217
- 20) Kogan MI, Zacheval R, Ozyurt C et al. Epidemiology and impact of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms: results of the EPIC survey in Russia, Czech Republic, and Turkey. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 2119–2130

(参考文献 p.101 に続く)

表4 夜間頻尿を含む下部尿路症状(LUTS)の大規模疫学調査  
(主に community-based あるいは population-based の研究結果を示した)

著者/年	対象者	主な結果
Tan 1997 <sup>A)</sup>	シンガポール 40歳以上男 1,990人	昼間頻尿(22.5%)と夜間頻尿(21.5%)が最も頻度の高いLUTS
Pinnock 1997 <sup>B)</sup>	オーストラリア 18歳以上 2,890人	LUTSで困る:男26%,女39% 夜間頻尿と昼間頻尿が最も困るLUTS
Malmsten 1997 <sup>C)</sup>	スウェーデン 45歳以上男 7,739人	1回以上 56.1% 最も頻度の高いLUTS 年齢とともに悪化
Koskimäki 1998 <sup>D)</sup>	フィンランド 男 3,143人	夜間頻尿と排尿後尿滴下が最も頻度の高いLUTS
Lee* 1998 <sup>E)</sup>	英国 40~49歳男 1,177人	5年間の自然経過で悪化 尿勢低下, 残尿感なども悪化
Schatzl 2000 <sup>F)</sup>	オーストリア 成人 2,468人	2回以上:男10.8%,女11.8% 約65%がQOLに影響あり
Andersson 2004 <sup>G)</sup>	スウェーデン 45~79歳男 39,928人	70歳以上では夜間頻尿が最も多い訴え
Ganpule 2004 <sup>H)</sup>	インド 40歳以上男 2,406人	夜間頻尿が最も多い訴え
Zhang 2005 <sup>I)</sup>	中国 成人女 4,684人	腹圧性尿失禁(16.6%), 昼間頻尿(16.4%)のほうが頻度が高いが, 高齢者では頻度が上昇
Homma 2006 <sup>J)</sup>	日本 40歳以上 4,570人	1回以上 69%, 3回以上 14% 最も影響の大きいLUTS(38%)
Irwin 2006 <sup>K)</sup>	欧州 18歳以上 19,165人	1回以上:男48.6%,女54.5% 2回以上:男20.9%,女24.0%
Häkkinen* 2006 <sup>L)</sup>	フィンランド 50~70歳男 1,368人	10年間の経過で夜間頻尿1回以上の割合は56%から74%に増加 新規出現率:最初の5年と次の5年でそれぞれ75と126/1,000人/年
Choo 2007 <sup>2)</sup>	韓国 40~89歳 2,005人	1回以上:男49.0%,女43.6% 2回以上:男28.7%,女33.2%
Herschorn 2008 <sup>3)</sup>	カナダ 18歳以上 1,000人	夜間頻尿が最も多い訴え 1回以上:男33.2%,女39.4%
Hsieh 2008 <sup>4)</sup>	台湾 60歳以上女 1,523人	1回以上:73.5% 年齢, 糖尿病, 高血圧などがリスク因子
Wennberg* 2009 <sup>5)</sup>	スウェーデン 20歳以上女 1,081人	16年間の自然経過で夜間頻尿1回以上の割合は38%から58%に, 2回以上の割合は20%から41%に増加
Kupelian 2009 <sup>6)</sup>	米国 30~79歳 5,501人	1回以上:黒人男34.8%,ヒスパニック男25.1%,白人男21.5% 1回以上:黒人女41.5%,ヒスパニック女35.7%,白人女24.9%
Lukacz 2009 <sup>7)</sup>	米国 25~84歳女 4,061人	1回以上:72%, 2回以上:33% 2回以上は1回より困窮度が増加
Malmsten* 2010 <sup>8)</sup>	スウェーデン 56~103歳男 3,257人	11年間の自然経過で夜間頻尿1回以上の割合は44.5%から84.3%に, 2回以上の割合は12.8%から50.1%に増加
Burgio 2010 <sup>9)</sup>	米国 65~106歳 1,000人	男は女より頻度が高い(2回以上:63.2% vs. 53.8%) 黒人は白人より頻度が高い(2回以上:66.3% vs. 50.9%)
Lee 2011 <sup>10)</sup>	韓国 18歳以上 2,000人	夜間頻尿≥1が最も頻度が高い 男36.6%,女48.2%
Choe 2011 <sup>11)</sup>	韓国 18~71歳女 2,300人	2回以上:53.6%

(表 4 続き)

著者/年	対象者	主な結果
Martin 2011 <sup>12)</sup>	オーストラリア 35～80 歳男 1,103 人	昼間頻尿 (12.3%) と夜間頻尿 (9.9%) が最も頻度の高い LUTS
Markland 2011 <sup>13)</sup>	米国 20 歳以上男 5,297 人	2 回以上 : 21%, 加齢で増加 (20～34 歳 : 8%, 75 歳以上 : 56%) 年齢, 黒人, 不良な健康状態, うつ, 高血圧などがリスク因子
van Doorn* 2011 <sup>14)</sup>	オランダ 50～78 歳男 1,688 人	2.1 年の観察で 23.9% に夜間頻尿 $\geq$ 2 が新規出現, 36.7% は消失 有病率は, 年齢と観察期間に従って増加
Fukuta* 2012 <sup>15)</sup>	日本 40～79 歳男 135 人	15 年の観察で平均夜間排尿回数は 1.1 回から 1.6 回に有意に増加 最も経時的変化が顕著な LUTS
Hirayama* 2013 <sup>16)</sup>	日本 65 歳以上 3,685 人	1 年間に夜間頻尿 $\geq$ 2 の割合は 47.0% から 50.3% に増加 20% は新規出現, 15.4% は消失
van Doorn* 2013 <sup>17)</sup>	オランダ 50～78 歳男 1,688 人	夜間多尿 (NPI>33%) の頻度は, 6.5 年間に 77.8% から 80.5% に増加 2.1 年の観察で 60.3% に夜間多尿が新規出現, 17.8% は消失
Abdel Rahman 2014 <sup>18)</sup>	エジプト 60 歳以上男 1,200 人	1 回以上 : 63.5%, 2 回以上 : 46.0%
Agarwal 2014 <sup>19)</sup>	フィンランド 18～79 歳 3,727 人	困る LUTS は, 男では排尿後尿滴下, 尿意切迫感, 夜間頻尿, 女では腹圧性尿失禁, 尿意切迫感, 切迫性尿失禁, 夜間頻尿の順に高い
Kogan 2014 <sup>20)</sup>	ロシア, チェコ, トルコ 18 歳以上 3,130 人	1 回以上 : 男 58%, 女 68%, 2 回以上 : 男 31%, 女 36% 加齢とともに増加
Oelke 2014 <sup>21)</sup>	ドイツ 50～80 歳男 1,562 人	平均夜間排尿回数 2.3 回で加齢とともに増加 夜間頻尿と尿意切迫感が最も困る LUTS
Wang 2015 <sup>22)</sup>	中国 18 歳以上 3,023 人	1 回以上 : 57.5%, 2 回以上 : 24.7%, 回数増加とともに困窮度増加 年齢, BMI, 喫煙, 高血圧, 糖尿病がリスク因子
Hsu 2015 <sup>23)</sup>	米国 40 歳以上女 2,016 人	2 回以上 : 34% 夜間排尿回数の増加とともに困窮度と日常生活への支障が増加
Zhang 2015 <sup>24)</sup>	中国 40 歳以上女 18,992 人	夜間頻尿 $\geq$ 2 が最も頻度が高い (23.4%) 加齢とともに増加
Madhu 2015 <sup>25)</sup>	米国, 英国, スウェーデン 40 歳以上 30,000 人	1 回以上 : 男 69%, 女 76%, 2 回以上 : 男 28%, 女 34% 年齢や BMI などがリスク因子
Rohrmann 2016 <sup>26)</sup>	ドイツ 48～79 歳男 8,627 人	夜間頻尿 $\geq$ 2 が最も頻度が高い LUTS
Kim 2017 <sup>27)</sup>	韓国 19～103 歳男 92,692 人	1 回以上 : 41.8%, 2 回以上 : 17.6%, 年齢とともに増加 低収入, ストレス, 低教育などがリスク因子
Chow 2018 <sup>28)</sup>	中国, 韓国, 台湾 40 歳以上 8,284 人	1 回以上 : 男 74.0%, 女 76.1%, 2 回以上 : 男 34.5%, 女 37.3% 女性, 60 歳以上, 糖尿病, 心臓病, BMI などがリスク因子
Plata 2019 <sup>29)</sup>	コロンビア 18 歳以上 1,060 人	夜間頻尿 $\geq$ 1 が最も頻度の高い LUTS (男 50.3% < 女 59.8%)

\* 縦断的検討

文献<sup>A)～L)</sup>は夜間頻尿診療ガイドライン第 1 版<sup>1)</sup>を参考にした(章末参照)。

NPI: nocturnal polyuria index (夜間多尿指数 = 夜間尿量 / 24 時間尿量)

表5 夜間頻尿に関する大規模疫学調査  
(主に一般住民を対象に夜間頻尿のリスク因子や夜間頻尿が及ぼす影響を検討した研究結果を示した)

著者/年	対象者	主な結果
Asplund 2002 <sup>M)</sup>	スウェーデン 高齢者 6,143 人	3 回以上と年齢, 睡眠障害, 不整脈, 糖尿病, 脳血管障害が関連
van Dijk 2002 <sup>N)</sup>	オランダ 18 歳以上 2,506 人	2 回以上: 男 9%, 女 16% 年齢, 全般健康感と関連
Rembratt 2003 <sup>O)</sup>	スウェーデン 65 歳以上 2,081 人	1 回以上 62%, 2 回以上 29% 加齢と関連, 高血圧, 狭心症, 糖尿病, 他の疾患と関連なし
Coyne 2003 <sup>P)</sup>	米国 成人 5,204 人	1 回以上 31%, 2 回以上 14.2% 加齢と睡眠時間と関連, 性差なし, 1 回でも睡眠と煩わしさに影響
Yoshimura 2004 <sup>Q)</sup>	日本 男 4,568 人, 女 1,949 人	1 回以上 28.5% 高血圧と糖尿病と関連, 性差なし
Asplund 2004 <sup>R)</sup>	スウェーデン 女 3,669 人	喫煙, 肥満, 定期的な運動なしと関連 出産歴は関連しない
Asplund 2005 <sup>S)</sup>	スウェーデン 20~64 歳 1,948 人	2 回以上対 1 回以下 年齢, 健康感, 一般的健康状態
Asplund 2005 <sup>T)</sup>	スウェーデン 高齢者 10,216 人	3 回以上で視覚障害 1.7~1.9 倍
Johnson 2005 <sup>U)</sup>	米国 60 歳以上	2 回以上と 1 回以下で比較 高血圧, 利尿薬, 加齢と関連
Liew 2006 <sup>V)</sup>	シンガポール 成人 2,273 人	1 回以上 55.5% 糖尿病, 腎障害, 脳卒中がリスク因子 1 回では約 10%, 2 回以上で約 40% が問題
Tikkinen 2006 <sup>W)</sup>	フィンランド 18~79 歳 3,665 人	男 1 回以上 37%, 2 回以上 12% 女 1 回以上 43%, 2 回以上 13%
Gourova 2006 <sup>X)</sup>	オランダ 55~75 歳男 2,934 人	1 回以上 80%, 2 回以上 32.9% 2 回以上と加齢, 膀胱・前立腺疾患, 脳卒中, アルコール摂取, 心疾患, 高血圧が関連
Tikkinen 2006 <sup>Y)</sup>	フィンランド 18~79 歳 3,744 人	肥満と関連 (特に女性で) 女 BMI<25 で 37.2%, BMI<30 で 48.3%, BMI≥30 で 53.6%
Bing 2006 <sup>Z)</sup>	デンマーク 60~80 歳 2,799 人	1 回以上 77% 性差あまりないが, 2 回以上は男にやや多い
Asplund 2006 <sup>a)</sup>	スウェーデン 高齢者 10,216 人	3 回以上と過去 5 年間の大腿骨頭骨折が関連
FitzGerald 2007 <sup>b)</sup>	米国 30~79 歳 5,506 人	1 回より大 28.4% (男 25.2%, 女 31.3%) 特に精神的な健康に悪影響 加齢, 非白人, 女性, 肥満, 糖尿病, 心疾患と関連
Yoshimura 2007 <sup>c)</sup>	日本 41~70 歳約 1,150 人	季節と関連 (温暖な地区では冬に悪化)
Link 2007 <sup>30)</sup>	米国 30~79 歳 5,506 人	小児期, 思春期・成人期の性的, 肉体的, 精神的虐待が, 頻尿, 尿意切迫感および夜間頻尿に関与
Choo 2008 <sup>31)</sup>	韓国 40~89 歳 2,005 人	1 回以上 33.5%, 2 回以上 48.2% 女性, 年齢, 肥満がリスク因子, 14.6% が日常生活に影響ありと回答
Brookes 2008 <sup>32)</sup>	米国 30~79 歳男 2,301 人	ED (IIEF-5) と LUTS (IPSS) は相関 IPSS の 7 つの LUTS のうち, 夜間頻尿のみが ED の重症度と関係
Sarma 2008 <sup>33)</sup>	米国 40~79 歳男 2,484 人	糖尿病と関連

(表 5 続き)

著者/年	対象者	主な結果
Tikkinen 2008 <sup>34)</sup>	フィンランド 18～79 歳女 2,002 人	出産回数、分娩直後(出産後 6 週から 1 年)、閉経後期間が夜間頻尿や腹圧性尿失禁手術と関連
Bing 2008 <sup>35)</sup>	デンマーク 60～80 歳 2,799 人	夜間頻尿 $\geq 1$ は、年齢、尿失禁、BMI、高血圧、喫煙と関連
Bliwise 2009 <sup>36)</sup>	米国 55～84 歳 1,424 人	不眠および睡眠の質の低下の予測因子
Shiri* 2008 <sup>37)</sup>	フィンランド 50, 60, 70 歳男 1,580 人	ベースラインで肥満の人 (BMI $\geq 30$ ) は、5 年後に夜間頻尿が新規出現、あるいは増悪するリスクが高い
Yoshimura 2009 <sup>38)</sup>	日本 41～70 歳 2,271 人	夜間排尿回数は、健康関連 QOL (SF-8) や睡眠障害 (PSQI) と関連
Kupelian 2009 <sup>39)</sup>	米国 30～79 歳 5,503 人	うつ、心疾患 (男性) および糖尿病 (女性) と関連
Parsons* 2009 <sup>40)</sup>	米国 65 歳以上男 5,872 人	ベースラインの LUTS は、その後 1 年間の転倒に関与 尿意切迫感、腹圧排尿、夜間頻尿が転倒に関与
Temml 2009 <sup>41)</sup>	オーストリア 40～80 歳男 1,820 人	夜間頻尿 $\geq 2$ は、その後約 6 年間の大腿骨骨折のリスク因子
Coyne 2009 <sup>42)</sup>	米国、英国、スウェーデン 40 歳以上 30,000 人	夜間頻尿は、男女とも PPBC や不安 (HADS-A) と関連
Rosen 2009 <sup>43)</sup>	米国 30～79 歳 5,503 人	性欲の低下と、うつ、夜間頻尿および前立腺炎が関連 (男性)
Kupelian 2009 <sup>44)</sup>	米国 30～79 歳 5,502 人	高い血中 CRP レベルと関連した LUTS は、男性では夜間頻尿、 腹圧排尿、女性では残尿感、尿勢低下
Tikkinen 2009 <sup>45)</sup>	フィンランド 18～79 歳 6,000 人	夜間頻尿 $\geq 2$ に関与する因子は、男性では尿意切迫感、前立腺肥大症、 いびき、女性では過体重・肥満、尿意切迫感、いびき
Kupelian 2009 <sup>46)</sup>	米国 30～79 歳男 1,899 人	夜間排尿回数の増加に従ってメタボリック症候群が増加 (60 歳未満)
Yoshimura 2010 <sup>47)</sup>	日本 41～70 歳 2,271 人	夜間頻尿は睡眠障害と関連
Vaughan* 2010 <sup>48)</sup>	米国 65 歳以上 1,000 人	夜間頻尿 $\geq 3$ の人は、その後 3 年間の転倒のリスクが 28% 増加
Nakagawa* 2010 <sup>49)</sup>	日本 70 歳以上 784 人	夜間頻尿 $\geq 2$ の人は、その後 5 年間の転倒による骨折、死亡の リスクが、それぞれ 2.20 倍、1.91 倍に増加
Zhang 2011 <sup>50)</sup>	中国 30 歳以上 1,198 人	夜間頻尿 $\geq 2$ : 34.3% で加齢とともに増加、性差なし 男女とも高血圧と糖尿病がリスク因子、N-QOL 低下
Gates 2011 <sup>51)</sup>	米国 30～79 歳 5,503 人	NSAIDs の使用は、LUTS や夜間頻尿と関係なし
Kupelian 2011 <sup>52)</sup>	米国 20 歳以上 15,988 人	男女とも夜間頻尿の程度と、8.8 年間の観察期間中の死亡が関係 この傾向は 65 歳未満で顕著
Maserejian 2011 <sup>53)</sup>	米国 30～79 歳女 2,060 人	高タンパク食摂取は蓄尿症状、特に夜間頻尿と関連
Tähtinen 2011 <sup>54)</sup>	フィンランド 18～79 歳女 2,002 人	喫煙は、尿意切迫感や頻尿と関係するが、夜間頻尿 $\geq 2$ や腹圧性尿失禁と は関係しない
Kupelian 2012 <sup>55)</sup>	米国 30～79 歳 5,503 人	夜間頻尿 $\geq 2$ は QOL (SF-12) の低下に関与 夜間頻尿 $\geq 2$ はうつと関係
Hall 2012 <sup>56)</sup>	米国 30～79 歳 5,503 人	Ca 拮抗薬とループ利尿薬は、それぞれ女性と男性の夜間頻尿と関係

(次ページに続く)

(表 5 続き)

著者/年	対象者	主な結果
Parthasarathy 2012 <sup>57)</sup>	米国 40 歳以上 6,342 人	夜間頻尿は睡眠呼吸障害 (SDB) と関連 SDB 補正にて、夜間頻尿は高血圧、心血管障害、脳卒中と関係
van Doorn* 2012 <sup>58)</sup>	オランダ 50~78 歳男 1,114 人	13.4 年の観察で、FVC 上の夜間頻尿 $\geq 2$ は単変量では死亡率と関連、 年齢、COPD、喫煙、高血圧を含めた多変量解析では関連なし
Yoshimura 2012 <sup>59)</sup>	日本 平均 52.6 歳女 5,980 人	夜間頻尿 $\geq 2$ は、年齢、睡眠時間、不眠、尿意切迫感、log (BNP)、 腹囲、BMI、閉経、高血圧の既往と関連
Galizia* 2012 <sup>60)</sup>	イタリア 65 歳以上 1,288 人	転倒の有無 (-1 年~ベースライン) は、夜間頻尿 $< 2$ では その後 12 年間の死亡率と関連せず、夜間頻尿 $\geq 2$ では関連
Lightner* 2012 <sup>61)</sup>	米国 40~79 歳男 2,447 人	17.1 年の観察で、夜間頻尿 $\geq 2$ は、40~59 歳では 死亡と関連しなかったが、60 歳以上では死亡と関連
Stenhagen* 2013 <sup>62)</sup>	スウェーデン 60~93 歳 1,763 人	6 年間の転倒を予測する因子は、活動の低下、心臓障害および 夜間頻尿を含む機能障害
Araujo* 2014 <sup>63)</sup>	米国 30~79 歳 4,144 人	ベースラインの不良な睡眠の質は、夜間頻尿の新規発現に関与 ベースラインの夜間頻尿は、不良な睡眠の質の新規発現に関与
van Doorn 2014 <sup>64)</sup>	オランダ 50~78 歳男 1,688 人	夜間頻尿には、年齢、最大排尿量、多尿、夜間多尿および 夜間頻尿を除く IPSS が関与
Breyer 2014 <sup>65)</sup>	米国 40 歳以上男 2,890 人	夜間頻尿 $\geq 2$ は、うつや自殺と関連
Obayashi 2014 <sup>66)</sup>	日本 60 歳以上 861 人	尿中メラトニン濃度と夜間頻尿は逆相関
Wen 2015 <sup>67)</sup>	中国 40 歳以上 9,637 人	2 回以上 : 31.7%、加齢で増加。心血管障害、高い OABSS、 少ないスポーツ活動、糖尿病 (男性)、高血圧 (女性) がリスク因子
Obayashi 2015 <sup>68)</sup>	日本 60 歳以上 862 人	血中 asymmetric dimethylarginine (NOS の内因性阻害物質) と 夜間頻尿は相関
Obayashi 2015 <sup>69)</sup>	日本 60 歳以上 867 人	夜間頻尿 $\geq 2$ は、高い夜間収縮期血圧と低い dipping 割合と関連
Obayashi 2015 <sup>70)</sup>	日本 60 歳以上 1,086 人	夜間排尿回数は、客観的および主観的な睡眠障害と関係
Marshall* 2016 <sup>71)</sup>	米国 65 歳以上男 5,989 人	43,807 人年の観察で、LUTS の重症度のみならず夜間頻尿も 脊椎以外の骨折のリスクと関連なし
Saeki 2016 <sup>72)</sup>	日本 60 歳以上 1,065 人	日中の室温が低いと夜間頻尿のリスクが高い
Endeshaw* 2016 <sup>73)</sup>	米国 70~79 歳男 1,478 人	補正なしでは、夜間頻尿 $\geq 3$ はその後約 10 年の死亡率と関係 睡眠に関する因子で補正してもこの傾向は保たれるが、糖尿病と 心血管障害を加えて補正すると有意差は消失
Vaughan 2016 <sup>74)</sup>	米国 20 歳以上 9,148 人	2 回以上 : 男 21.1% < 女 26.6%、加齢で増加 夜間頻尿は睡眠障害 (FOSQ-gp スコア) と関連し、高齢者ほど著明
Kim 2017 <sup>75)</sup>	韓国 19~103 歳男 92,660 人	夜間排尿回数が増加するほど、過去 1 年間の転倒の既往が増加 この傾向はいずれの年代でも同様
Obayashi* 2017 <sup>76)</sup>	日本 60 歳以上 866 人	夜間頻尿 $\geq 2$ は、その後約 2 年間のうつの新規発症のリスク因子 睡眠を含めて補正すると、この傾向は男性のみで有意
Fantus 2018 <sup>77)</sup>	米国 40 歳以上男 3,071 人	睡眠障害のリスク因子は、夜間頻尿、LUTS、昼間の LUTS
Ito 2019 <sup>78)</sup>	日本 18 歳以上女 18,952 人	低い BMI ( $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ ) と高い BMI ( $> 25 \text{ kg/m}^2$ ) のいずれも、 夜間頻尿 $\geq 2$ のリスク因子

\* 縦断的検討

文献 M)~Z). a)~c) は夜間頻尿診療ガイドライン第 1 版<sup>1)</sup> を参考にした (章末参照)。

IIEF-5: International Index of Erectile Function (国際勃起機能スコア)  
 PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index (ピッツバーグ睡眠質問票)  
 PPBC: patient perception of bladder condition (患者の自覚症状としての膀胱状態)  
 HADS-A: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS Anxiety, HADS Depression)  
 CRP: C-reactive protein (C反応性蛋白)  
 NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs (非ステロイド性抗炎症薬)  
 SDB: sleep-disordered breathing (睡眠呼吸障害)  
 FVC: frequency volume chart (頻度・尿量記録)  
 COPD: chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)  
 BNP: brain (B-type) natriuretic peptide (脳性(B型)ナトリウム利尿ペプチド)  
 NOS: nitric oxide synthase (一酸化窒素合成酵素)  
 FOSQ-gp: Functional Outcomes of Sleep Questionnaire General Productivity subscale

- 21) Oelke M, Wiese B, Berges R. Nocturia and its impact on health-related quality of life and health care seeking behaviour in German community-dwelling men aged 50 years or older. *World J Urol* 2014; 32: 1155–1162
- 22) Wang Y, Hu H, Xu K et al. Prevalence, risk factors, and symptom bother of nocturia: a population-based survey in China. *World J Urol* 2015; 33: 677–683
- 23) Hsu A, Nakagawa S, Walter LC et al. The burden of nocturia among middle-aged and older women. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 35–43
- 24) Zhang L, Zhu L, Xu T et al. A population-based survey of the prevalence, potential risk factors, and symptom-specific bother of lower urinary tract symptoms in adult Chinese women. *Eur Urol* 2015; 68: 97–112
- 25) Madhu C, Coyne K, Hashim H et al. Nocturia: risk factors and associated comorbidities; findings from the EpiLUTS study. *Int J Clin Pract* 2015; 69: 1508–1516
- 26) Rohrmann S, Katzke V, Kaaks R. Prevalence and progression of lower urinary tract symptoms in an aging population. *Urology* 2016; 95: 158–163
- 27) Kim SY, Bang W, Kim MS et al. Analysis of the prevalence and factors associated with nocturia in adult Korean men. *Sci Rep* 2017; 7: 41714
- 28) Chow PM, Liu SP, Chuang YC et al. The prevalence and risk factors of nocturia in China, South Korea, and Taiwan: results from a cross-sectional, population-based study. *World J Urol* 2018; 36: 1853–1862
- 29) Plata M, Bravo-Balado A, Robledo D et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms and overactive bladder in men and women over 18 years old: The Colombian overactive bladder and lower urinary tract symptoms (COBaLT) study. *Neurourol Urodyn* 2019; 38: 200–207
- 30) Link CL, Lutfey KE, Steers WD, McKinlay JB. Is abuse causally related to urologic symptoms? Results from the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *Eur Urol* 2007; 52: 397–406
- 31) Choo MS, Ku JH, Park CH et al. Prevalence of nocturia in a Korean population aged 40 to 89 years. *Neurourol Urodyn* 2008; 27: 60–64
- 32) Brookes ST, Link CL, Donovan JL, McKinlay JB. Relationship between lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: results from the Boston Area Community Health Survey. *J Urol* 2008; 179: 250–255
- 33) Sarma AV, Burke JP, Jacobson DJ et al. Associations between diabetes and clinical markers of benign prostatic hyperplasia among community-dwelling Black and White men. *Diabetes Care* 2008; 31: 476–482
- 34) Tikkinen KA, Auvinen A, Tiitinen A et al. Reproductive factors associated with nocturia and urinary urgency in women: a population-based study in Finland. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 153.e1–153.e12
- 35) Bing MH, Moller LA, Jennum P et al. Nocturia and associated morbidity in a Danish population of men and women aged 60–80 years. *BJU Int* 2008; 102: 808–814
- 36) Bliwise DL, Foley DJ, Vitiello MV et al. Nocturia and disturbed sleep in the elderly. *Sleep Med* 2009; 10: 540–548
- 37) Shiri R, Hakama M, Häkkinen J et al. The effects of lifestyle factors on the incidence of nocturia. *J Urol* 2008; 180: 2059–2062
- 38) Yoshimura K, Oka Y, Kamoto T et al. Night-time frequency, sleep disturbance and general health-related quality of life: is there a relation? *Int J Urol* 2009; 16: 96–100
- 39) Kupelian V, Rosen RC, Link CL et al. Association of urological symptoms and chronic illness in men and women: contributions of symptom severity and duration—results from the BACH Survey. *J Urol* 2009; 181: 694–700

- 40) Parsons JK, Mougey J, Lambert L et al. Lower urinary tract symptoms increase the risk of falls in older men. *BJU Int* 2009; 104: 63–68
- 41) Temml C, Ponholzer A, Gutjahr G et al. Nocturia is an age-independent risk factor for hip-fractures in men. *Neurourol Urodyn* 2009; 28: 949–952
- 42) Coyne KS, Wein AJ, Tubaro A et al. The burden of lower urinary tract symptoms: evaluating the effect of LUTS on health-related quality of life, anxiety and depression: EpiLUTS. *BJU Int* 2009; 103 (Suppl 3): 4–11
- 43) Rosen RC, Link CL, O’Leary MP et al. Lower urinary tract symptoms and sexual health: the role of gender, lifestyle and medical comorbidities. *BJU Int* 2009; 103 (Suppl 3): 42–47
- 44) Kupelian V, McVary KT, Barry MJ et al. Association of C-reactive protein and lower urinary tract symptoms in men and women: results from Boston Area Community Health Survey. *Urology* 2009; 73: 950–957
- 45) Tikkinen KA, Auvinen A, Johnson TM 2nd et al. A systematic evaluation of factors associated with nocturia – the population-based FINNO study. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 361–368
- 46) Kupelian V, McVary KT, Kaplan SA et al. Association of lower urinary tract symptoms and the metabolic syndrome: results from the Boston Area Community Health Survey. *J Urol* 2009; 182: 616–624
- 47) Yoshimura K, Oka Y, Kamoto T et al. Differences and associations between nocturnal voiding/nocturia and sleep disorders. *BJU Int* 2010; 106: 232–237
- 48) Vaughan CP, Brown CJ, Goode PS et al. The association of nocturia with incident falls in an elderly community-dwelling cohort. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 577–583
- 49) Nakagawa H, Niu K, Hozawa A et al. Impact of nocturia on bone fracture and mortality in older individuals: a Japanese longitudinal cohort study. *J Urol* 2010; 184: 1413–1418
- 50) Zhang X, Zhang J, Chen J et al. Prevalence and risk factors of nocturia and nocturia-related quality of life in the Chinese population. *Urol Int* 2011; 86: 173–178
- 51) Gates MA, Hall SA, Chiu GR et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and lower urinary tract symptoms: results from the Boston Area Community Health Survey. *Am J Epidemiol* 2011; 173: 1022–1031
- 52) Kupelian V, Fitzgerald MP, Kaplan SA et al. Association of nocturia and mortality: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Urol* 2011; 185: 571–577
- 53) Maserejian NN, McVary KT, Giovannucci EL, McKinlay JB. Dietary macronutrient intake and lower urinary tract symptoms in women. *Ann Epidemiol* 2011; 21: 421–429
- 54) Tähtinen RM, Auvinen A, Cartwright R et al. Smoking and bladder symptoms in women. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 643–648
- 55) Kupelian V, Wei JT, O’Leary MP et al. Nocturia and quality of life: results from the Boston Area Community Health Survey. *Eur Urol* 2012; 61: 78–84
- 56) Hall SA, Chiu GR, Kaufman DW et al. Commonly used antihypertensives and lower urinary tract symptoms: results from the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *BJU Int* 2012; 109: 1676–1684
- 57) Parthasarathy S, Fitzgerald M, Goodwin JL et al. Nocturia, sleep-disordered breathing, and cardiovascular morbidity in a community-based cohort. *PLoS One* 2012; 7: e30969
- 58) van Doorn B, Kok ET, Blanker MH et al. Mortality in older men with nocturia. A 15-year followup of the Krimpen study. *J Urol* 2012; 187: 1727–1731
- 59) Yoshimura K, Nakayama T, Sekine A et al; Nagahama Cohort Research Group. B-type natriuretic peptide as an independent correlate of nocturnal voiding in Japanese women. *Neurourol Urodyn* 2012; 31: 1266–1271
- 60) Galizia G, Langellotto A, Cacciatore F et al. Association between nocturia and falls-related long-term mortality risk in the elderly. *J Am Med Dir Assoc* 2012; 13: 640–644
- 61) Lightner DJ, Krambeck AE, Jacobsen DJ et al. Nocturia is associated with an increased risk of coronary heart disease and death. *BJU Int* 2012; 110: 848–853
- 62) Stenhagen M, Ekström H, Nordell E, Elmståhl S. Falls in the general elderly population: a 3- and 6- year prospective study of risk factors using data from the longitudinal population study ‘Good ageing in Skane’. *BMC Geriatr* 2013; 13: 81
- 63) Araujo AB, Yaggi HK, Yang M et al. Sleep related problems and urological symptoms: testing the hypothesis of bidirectionality in a longitudinal, population based study. *J Urol* 2014; 191: 100–106
- 64) van Doorn B, Kok ET, Blanker MH et al. Determinants of nocturia: the Krimpen study. *J Urol* 2014; 191: 1034–1039
- 65) Breyer BN, Kenfield SA, Blaschko SD, Erickson BA. The association of lower urinary tract symptoms, depression and suicidal ideation: data from the 2005–2006 and 2007–2008 National Health and Nutrition

- Examination Survey. *J Urol* 2014; 191: 1333–1339
- 66) Obayashi K, Saeki K, Kurumatani N. Association between melatonin secretion and nocturia in elderly individuals: a cross-sectional study of the HEIJO-KYO cohort. *J Urol* 2014; 191: 1816–1821
- 67) Wen L, Wen YB, Wang ZM et al. Risk factors of nocturia (two or more voids per night) in Chinese people older than 40 years. *Neurourol Urodyn* 2015; 34: 566–570
- 68) Obayashi K, Saeki K, Kurumatani N. Relationship between asymmetric dimethylarginine and nocturia in the general elderly population: the HEIJO-KYO cohort. *Neurourol Urodyn* 2015; 34: 769–773
- 69) Obayashi K, Saeki K, Kurumatani N. Independent associations between nocturia and nighttime blood pressure/dipping in elderly individuals: the HEIJO-KYO cohort. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63: 733–738
- 70) Obayashi K, Saeki K, Kurumatani N. Quantitative association between nocturnal voiding frequency and objective sleep quality in the general elderly population: the HEIJO-KYO cohort. *Sleep Med* 2015; 16: 577–582
- 71) Marshall LM, Lapidus JA, Wiedrick J et al; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Lower urinary tract symptoms and risk of nonspine fractures among older community dwelling U.S. men. *J Urol* 2016; 196: 166–172
- 72) Saeki K, Obayashi K, Kurumatani N. Indoor cold exposure and nocturia: a cross-sectional analysis of the HEIJO-KYO study. *BJU Int* 2016; 117: 829–835
- 73) Endeshaw YW, Schwartz AV, Stone K et al; Health ABC Study. Nocturia, insomnia symptoms and mortality among older men: the Health, Aging and Body Composition Study. *J Clin Sleep Med* 2016; 12: 789–796
- 74) Vaughan CP, Fung CH, Huang AJ et al. Differences in the association of nocturia and functional outcomes of sleep by age and gender: a cross-sectional, population-based study. *Clin Ther* 2016; 38: 2386.e1–2393.e1
- 75) Kim SY, Bang W, Kim MS et al. Nocturia is associated with slipping and falling. *PLoS One* 2017; 12: e0169690
- 76) Obayashi K, Saeki K, Negoro H, Kurumatani N. Nocturia increases the incidence of depressive symptoms: a longitudinal study of the HEIJO-KYO cohort. *BJU Int* 2017; 120: 280–285
- 77) Fantus RJ, Packiam VT, Wang CH et al. The relationship between sleep disorders and lower urinary tract symptoms: results from the NHANES. *J Urol* 2018; 200: 161–166
- 78) Ito H, Aoki Y, Oe H et al. Low and high body mass index values are associated with female nocturia. *Neurourol Urodyn* 2019; 38: 2250–2254

● 夜間頻尿診療ガイドライン第1版<sup>1)</sup>を参考にして引用

表2

- A) Tan HY et al. *J Urol* 1997; 157: 890
- B) Pinnock C et al. *Med J Aust* 1997; 167: 72
- C) Malmsten UG et al. *J Urol* 1997; 158: 1733
- D) Koskimäki J et al. *Br J Urol* 1998; 81: 364
- E) Lee AJ et al. *Eur Urol* 1998; 34: 325
- F) Schatzl G et al. *Urology* 2000; 56: 71
- G) Andersson SO et al. *BJU Int* 2004; 94: 327
- H) Ganpule AP et al. *BJU Int* 2004; 94: 332
- I) Zhang W et al. *Eur Urol* 2005; 48: 309
- J) Homma Y et al; members of the Neurogenic Bladder Society Committee. *Urology* 2006; 68: 560
- K) Irwin DE et al. *Eur Urol* 2006; 50: 1306
- L) Häkkinen JT et al. *J Urol* 2006; 176: 2541

表3

- M) Asplund R. *BJU Int* 2002; 90: 533
- N) van Dijk L et al. *BJU Int* 2002; 90: 644
- O) Rembratt A et al. *BJU Int* 2003; 92: 726
- P) Coyne KS et al. *BJU Int* 2003; 92: 948
- Q) Yoshimura K et al. *Int J Urol* 2004; 11: 282
- R) Asplund R, Åberg HE. *Climacteric* 2004; 7: 267
- S) Asplund R et al. *BJU Int* 2005; 95: 816
- T) Asplund R. *Arch Gerontol Geriatr* 2005; 41: 61
- U) Johnson TM 2nd et al. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1011
- V) Liew LC et al. *BJU Int* 2006; 97: 109
- W) Tikkinen KA et al. *J Urol* 2006; 175: 596
- X) Gourova LW et al. *BJU Int* 2006; 97: 528
- Y) Tikkinen KA et al. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 1003
- Z) Bing MH et al. *BJU Int* 2006; 98: 599
- a) Asplund R. *Arch Gerontol Geriatr* 2006; 43: 319
- b) FitzGerald MP et al; BACH Survey Investigators. *J Urol* 2007; 177: 1385
- c) Yoshimura K et al. *Urology* 2007; 69: 864

# 夜間頻尿とQOL

Nocturia, quality of life (QOL), 夜間頻尿, 生活の質をキーワードとしてPubMedおよび医中誌にて検索し, 抽出された英文 203 編のうち 21 編, 和文 174 編のうち 10 編を引用し, 夜間頻尿診療ガイドライン第 1 版<sup>1)</sup>を参考にした。

**要約** 夜間頻尿は下部尿路症状の中で最も支障度の高い症状の一つであり, 特に夜間 2 回以上の排尿は良好な睡眠を阻害し, QOL を障害する。他方, 夜間頻尿による QOL への影響は個人によって異なるので, 夜間頻尿を訴える患者の診療では, 治療選択, 治療効果判定において, 病態や症状の評価に加えて QOL への影響を評価することが重要である。夜間頻尿の QOL 質問票としては, N-QOL 日本語版が推奨される。

夜間頻尿は支障度の高い症状であり, 日常生活における種々の活動に支障を及ぼす<sup>1-7)</sup>。他方, 夜間排尿のために覚醒する者すべてがそれを支障として感じるわけではなく, 特に高齢者では夜間排尿を正常な加齢現象として受容していることも少なくない。

他の下部尿路症状と同様に, 夜間頻尿の生活に対する影響は, 年齢, 性別などの一般的要因以外に, 各個人のライフスタイル, 価値観などにより異なるので, 夜間頻尿を訴える患者の診療では, 治療選択, 治療効果判定において, 病態や症状の評価に加えて, 生活の質 (quality of life: QOL) への影響を評価することが重要となる。

## 1 QOL の定義

疾患に関連する QOL は, WHO (世界保健機構) の健康に関する定義, すなわち, 「単に疾患がないことのみならず, 身体的, 精神的, 社会的に幸福な状態」と対比して健康関連 QOL として述べられることが多い。健康関連 QOL を構成する因子は多因子的であり, 身体的状態のみならず, 社会的状態, 精神的状態, その他多くの因子を包含する。また, 健康関連 QOL は多分に主観的なものであり, 文化や教育など社会的背景因子によっても影響される。

ある疾患における健康関連 QOL の評価においては, 身体的機能, 精神的機能への影響のみならず, 快適さや健康感, 家庭, 職場, あるいは地域での活動参加への影響, 対人関係への影響など, 生活環境における多面的領域について, 各個人の主観的観点に基づく評価が必要となる。

## 2 QOL の評価方法

QOL は個人の価値観、信念、あるいは文化、教育などに影響されるものであり、患者自身により評価されるべきである。QOL の評価は自己記入式の質問票によって行われ、質問票には包括的質問票 (generic questionnaire) と疾患特異的質問票 (disease-specific questionnaire) がある。

包括的質問票は、特定の疾患や状態に限らず、幅広い対象における健康関連 QOL を普遍的に測定するために開発されたもので、日本語で使用することができ、妥当性の検証された包括的質問票としては SF-36 (MOS 36-Item Short-Form Health Survey) が広く用いられる。疾患特異的 QOL 質問票は特定の疾患における QOL への影響や治療による変化を評価するために開発されたものであり、夜間頻尿に対する疾患特異的 QOL 質問票としては後述する Nocturia Quality of Life Questionnaire (N-QOL) の日本語版が開発され<sup>8)</sup>、広く用いられている。

包括的質問票は、異なる疾患や状態における QOL の違いを普遍的に評価するためには有用であるが、ある特定の疾患の評価においては特異性に欠け、臨床的には疾患特異的 QOL 質問票が用いられることが多い。一般的に QOL 質問票は多領域評価を含むことが必要で、身体的機能、社会的活動、対人関係、仕事、精神面、健康感、生活満足度、性生活、睡眠、痛み、疲労・活力などの領域を含む。

QOL を科学的に評価するために用いる QOL 質問票は、信頼性・妥当性が科学的に検証されなければならない。検証は、内的整合性評価、再テスト法などを含む信頼性の検証、また基準関連妥当性、構成概念妥当性などの妥当性の検証、さらに治療前後での変化についての反応性の検証が必要である。さらに、臨床において使用するためには、質問票の簡便性も重要な条件となる。

## 3 夜間頻尿の QOL に対する影響

前述のごとく、夜間排尿のために覚醒することが必ずしも支障となっていない患者は少なくないが、夜間排尿の支障度はその回数と相関することが報告され、2 回以上の夜間頻尿が QOL の低下につながり<sup>9-11)</sup>、夜間排尿回数が増加するほど QOL の障害が増加する<sup>1)</sup>。男性では 3 回以上、女性では 4 回以上で支障度が深刻になることが示されている<sup>1)</sup>。

日本排尿機能学会が行った下部尿路症状に対する疫学調査<sup>1)</sup>では、種々の下部尿路症状の有症状率に加え、下部尿路症状の日常生活における支障度についても包括的な検討が行われており、男性では夜間頻尿が最も支障度の高い症状で、女性では夜間頻尿と腹圧性尿失禁が同等であった。海外の報告でも、夜間頻尿が最も QOL 低下にかかわる下部尿路症状の一つであると報告されている<sup>2-5)</sup>。

夜間頻尿は夜間覚醒を引き起こし、睡眠障害と密接に関連して支障度の高い症状とな

る<sup>1, 12, 13)</sup>。また、包括的質問票を用いた検討では、夜間頻尿の QOL に及ぼす影響の男女差、あるいは年齢による差については一定の見解が得られていない<sup>1, 11)</sup>。夜間頻尿は労働生産性や活気を低下させ<sup>1)</sup>、治療による夜間頻尿の改善によりこれらの影響も改善することが示されている。また、夜間頻尿は身体的要因以外に精神的状態にも関与する<sup>1, 13)</sup>。

高齢者においては、夜間頻尿が転倒の発生要因となり、大腿骨頸部骨折のリスクが増加することが報告されているが<sup>1)</sup>、高齢者における本骨折の発生は QOL を高度に障害することとなる。

## 4 夜間頻尿と睡眠障害

夜間頻尿が QOL を障害する最も大きな要因は、排尿のための夜間中途覚醒が日中の眠気を引き起こし、不眠や日中の活動性低下を起こすためと考えられる。夜間頻尿患者において、ピッツバーグ睡眠質問票 (PSQI) と N-QOL を用いて、睡眠障害と QOL との関連の検討が国内外で行われており、夜間頻尿は睡眠障害を介して QOL を低下させることが示唆されている<sup>4, 6, 12-14)</sup>。

また、抗コリン薬の過活動膀胱症状に対する効果と睡眠障害に対する効果の評価において、抗コリン薬治療は過活動膀胱症状を有意に改善するとともに、睡眠障害と QOL を改善することが示されている<sup>1, 15)</sup>。

## 5 夜間頻尿治療による QOL の改善

過活動膀胱に合併する夜間頻尿に対する抗コリン薬の治療<sup>16-19)</sup>、前立腺肥大症に合併する夜間頻尿に対する $\alpha_1$ 遮断薬による治療<sup>20-25)</sup>、多尿による夜間頻尿に対する抗利尿尿ホルモン薬による治療<sup>26-28)</sup>、睡眠時無呼吸症候群 (SAS) による夜間多尿に対する持続陽圧呼吸療法 (CPAP)<sup>29)</sup> において、夜間頻尿の改善が夜間頻尿にかかわる QOL を改善させることが報告され、QOL 評価では N-QOL などの QOL 質問票が使用されることが多い。

## 6 夜間頻尿の QOL 評価質問票

夜間頻尿に対する疾患特異的 QOL 質問票である N-QOL [7 章 診断 付図 2 p.124 参照] は男性を対象として開発され、オリジナルの英語版質問票の妥当性の検証が終了し<sup>1, 30)</sup>、日本語版が作成され<sup>8)</sup>、計量心理学的な検証が終了している<sup>8, 31)</sup>。

N-QOL 質問票は睡眠・活力に関する 6 項目、悩み・心配に関する 6 項目、全般的な

生活の質に関する1項目の計13項目からなる。

本邦においても、日本語版N-QOLを用いた多くの研究が報告されており、診療における夜間頻尿に関連したQOLの評価、あるいは研究においてはN-QOL質問票を用いることが推奨される<sup>32)</sup>。

夜間頻尿は最もQOLに影響する下部尿路症状の一つではあるが、その影響度は個人差が大きい。日常診療においても、単に夜間排尿回数のみならず、QOLへの影響を勘案した診療が行われることが重要である。

## 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 夜間頻尿診療ガイドライン作成委員会 編. 夜間頻尿診療ガイドライン. ブラックウェルパブリッシング, 2009
- 2) Miranda Ede P, Gomes CM, Torricelli FC et al. Nocturia is the lower urinary tract symptom with greatest impact on quality of life of men from a community setting. *Int Neurourol J* 2014; 18: 86–90
- 3) Kupelian V, Wei JT, O'Leary MP et al. Nocturia and quality of life: results from the Boston Area Community Health Survey. *Eur Urol* 2012; 61: 78–84
- 4) van Dijk L, Kooij DG, Schellevis FG et al. Nocturia: impact on quality of life in a Dutch adult population. *BJU Int* 2004; 93: 1001–1004
- 5) Suekane S, Ueda K, Suyama S et al. Comprehensive health-related quality of life is influenced by nocturia and sleep disturbance: investigation based on the SF-8. *Kurume Med J* 2016; 62: 9–16
- 6) Yoshimura K, Oka Y, Kamoto T et al. Night-time frequency, sleep disturbance and general health-related quality of life: is there a relation? *Int J Urol* 2009; 16: 96–100
- 7) 岡田卓也, 河野有香, 松本敬優 ほか. 男性の下部尿路症状が包括的健康関連 QOL に及ぼす影響の検討. *日泌会誌* 2015; 106: 172–177
- 8) 吉田正貴, 後藤百万, 本間之夫 ほか. 夜間頻尿診療ガイドライン作製委員会. Nocturia Quality of Life Questionnaire (N-QOL) の日本語版の作成と言語的妥当性の検討. *日排尿機能会誌* 2009; 20: 317–324
- 9) Andersson F, Anderson P, Holm-Larsen T et al. Assessing the impact of nocturia on health-related quality-of-life and utility: results of an observational survey in adults. *J Med Econ* 2016; 19: 1200–1206
- 10) Zhang X, Zhang J, Chen J et al. Prevalence and risk factors of nocturia and nocturia-related quality of life in the Chinese population. *Urol Int* 2011; 86: 173–178
- 11) Yu HJ, Chen FY, Huang PC et al. Impact of nocturia on symptom-specific quality of life among community-dwelling adults aged 40 years and older. *Urology* 2006; 67: 713–718
- 12) Abdel Rahman TT, El Gaafary MM. Nocturia among elderly men living in a rural area in Egypt, and its impact on sleep quality and health-related quality of life. *Geriatr Gerontol Int* 2014; 14: 613–619
- 13) Yoo SS, Shim BS, Lee DH et al. Correlation between nocturia and sleep: a questionnaire based analysis. *Korean J Urol* 2010; 51: 757–762
- 14) 末金茂高, 豊澤德行, 林 篤正 ほか. 夜間頻尿と睡眠障害の包括的健康関連 QOL への影響—SF-8™を用いた調査—. *新薬と臨* 2014; 63: 1912–1923
- 15) 咲間隆裕, 武信康弘, 五十嵐智博 ほか. 夜間頻尿を有する女性過活動膀胱患者における睡眠障害, 夜間頻尿特異的 QOL に対するソリフェナシンの効果. *泌外* 2012; 25: 353–360
- 16) Yokoyama O, Hiro S, Hotta S et al. Efficacy of fesoterodine on nocturia and quality of sleep in Asian patients with overactive bladder. *Urology* 2014; 83: 750–755
- 17) Kadekawa K, Onaga T, Shimabukuro S et al. Effect of imidafenacin before sleeping on nocturia. *Low Urin Tract Symptoms* 2012; 4: 130–135
- 18) 石田寛明, 野口和美, 寺西淳一 ほか. 夜間頻尿特異的 QOL 質問票を用いた塩酸プロピペリンの治療効果の臨床的検討. *泌外* 2014; 27: 1143–1148
- 19) 武田正之, 高橋 悟, 西澤 理 ほか. 過活動膀胱患者に対するイミダフェナシンの夜間頻尿改善効果は睡眠障害および QOL 改善に貢献する (EVOLUTION Study). *泌外* 2010; 23: 1443–1452
- 20) Choi WS, Son H. The change of IPSS 7 (nocturia) score has the maximum influence on the change of Qol

- score in patients with lower urinary tract symptoms. *World J Urol* 2019; 37: 719–725
- 21) Miwa K, Nishino Y, Kikuchi M et al. Efficacy of combination therapy with tamsulosin and zolpidem on nocturia in patients with benign prostatic hyperplasia. *Cent European J Urol* 2011; 64: 232–235
  - 22) Iwaki H, Narita M, Soga H et al. Efficacy of naftopidil for nocturia and consequent sleep disturbance in patients with benign prostatic hyperplasia. *Hinyokika Kyo* 2010; 56: 209–213
  - 23) Yokoyama O, Tsujimura A, Akino H et al. Add-on anticholinergic therapy for residual nocturia in patients with lower urinary tract symptoms receiving  $\alpha_1$ -blocker treatment: a multi-centre, prospective, randomised study. *World J Urol* 2015; 33: 659–667
  - 24) 岩澤晶彦, 舩森直哉, 西村昌宏 ほか. 前立腺肥大症患者の夜間頻尿に対するシロドシンの治療効果の検討—夜間頻尿 QOL 質問票 (N-QOL) 日本語版を用いて—. *泌外* 2012; 25: 1497–1503
  - 25) 高尾徹也, 辻村 晃, 木内 寛 ほか. 前立腺肥大症患者の夜間頻尿に対するナフトピジルの効果: 夜間頻尿特異的 QOL 質問票 (N-QOL 質問票) を用いた評価. *泌外* 2012; 25: 1373–1380
  - 26) Berges R, Höfner K, Gedamke M, Oelke M. Impact of desmopressin on nocturia due to nocturnal polyuria in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH). *World J Urol* 2014; 32: 1163–1170
  - 27) Sand PK, Dmochowski RR, Reddy J, van der Meulen EA. Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in women with nocturia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study. *J Urol* 2013; 190: 958–964
  - 28) Weiss JP, Herschorn S, Albei CD, van der Meulen EA. Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in men with nocturia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study. *J Urol* 2013; 190: 965–972
  - 29) Miyauchi Y, Okazoe H, Okujyo M et al. Effect of the continuous positive airway pressure on the nocturnal urine volume or night-time frequency in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Urology* 2015; 85: 333–336
  - 30) Abraham L, Hareendran A, Mills IW et al. Development and validation of a quality-of-life measure for men with nocturia. *Urology* 2004; 63: 481–486
  - 31) 吉田正貴, 後藤百万, 岡田 弘 ほか. 新規夜間頻尿 QOL 質問票 (N-QOL) 日本語版の反応性の検討—前立腺肥大症患者の夜間頻尿に対するタムスロシンの治療効果—. *泌外* 2010; 23: 917–925
  - 32) Oelke M, Adler E, Marschall-Kehrel D et al. Nocturia: state of the art and critical analysis of current assessment and treatment strategies. *World J Urol* 2014; 32: 1109–1117

# 7

## 診断

Nocturia (夜間頻尿), diagnosis (診断), questionnaire (質問票), bladder diary (排尿日誌) をキーワードとして検索し、52 編の文献を得た。「1 基本評価」では、このうちの3 編に他のガイドラインおよび本邦における関連疾患の診断基準などを加えた合計7 編を引用した。「2 主な原因に関する診断」の項では、原因ごとに文献検索について記載した。

### 要約

一般医において夜間頻尿の診断で必ず行うべき評価には、病歴、症状の聴取、身体所見、尿検査がある。症例を選択して行う検査としては、質問票による症状・QOL 評価、排尿日誌、残尿測定、尿培養、尿細胞診、血清クレアチニン測定、腹部超音波検査、男性では血清前立腺特異抗原 (PSA) 測定などがある。泌尿器科専門医においては、一般医で症例を選択して行う評価はすべて必ず行うべき評価に含まれる。特に排尿日誌による評価は重要である〔1 章 診療アルゴリズム p.2 参照〕。また、各病態別の診断法についても記載した。

夜間頻尿の原因は、以下に大別される。すなわち、多尿 (24 時間尿量の増加)、夜間多尿 (夜間尿量の増加)、膀胱蓄尿障害 (1 回排尿量の減少)、睡眠障害である<sup>1)</sup>。もちろん多尿や夜間多尿と膀胱蓄尿障害のように、これらの原因が一人の患者で併存することも少なくない<sup>2)</sup>。したがって、夜間頻尿の診断の第一歩は、夜間頻尿の程度と困窮度、QOL への影響を評価すると同時に、その主な原因を明らかにすることが大切である。

上記4つの原因を鑑別するポイントを次に挙げる。まず、「夜間頻尿が主な症状で、他に明らかな下部尿路症状がない」である。この場合、考えられる原因は夜間多尿あるいは睡眠障害である。

次のポイントは、「昼夜ともに頻尿であるが、他の下部尿路症状はない」である。この場合、考えられる原因は多尿である。

そして残り、すなわち「昼夜ともに頻尿に加えて、尿意切迫感、排尿困難、残尿感などの下部尿路症状が存在する」場合に、考えられる原因は膀胱蓄尿障害であり、主な疾患として過活動膀胱、前立腺肥大症、間質性膀胱炎・膀胱痛症候群、慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群などが挙げられる。もちろん前述のように、この場合、膀胱蓄尿障害に加えて、多尿や夜間多尿が原因として併存する可能性があるので注意が必要である。

以上の診断のポイントを念頭に、以下の手順で基本評価を行う。

# 1 基本評価（一般医・泌尿器科専門医）

## 1) 症状と病歴の聴取

### a. 症状

夜間頻尿とその他の下部尿路症状（LUTS）がいつから始まり、どのように経過してきたかを聞く。さらに、各症状によりどれくらい困っているかを聞く。その他の下部尿路症状については蓄尿症状、排尿症状、排尿後症状を分けて聴取するとよい。夜間頻尿に加え、昼間頻尿、尿意亢進、膀胱・尿道の疼痛・不快感がある場合には間質性膀胱炎・膀胱痛症候群、慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群などの可能性がある。

多尿に伴う多飲、口渇などの症状、夜間多尿で時にみられる下肢のむくみ、労作時の息切れ、日中の眠気などにも注意して聴取する。

### b. 病歴

夜間頻尿の原因となる高血圧、心疾患、腎機能障害、内分泌疾患、不眠症、睡眠呼吸障害などの内科的疾患を含め、全身にかかわる病歴を聴取する。また、夜間頻尿に影響する水分摂取量、アルコール、カフェイン摂取量などの生活歴、生活様式を聴取する。さらに、夜間頻尿を含めた下部尿路症状の原因となる基礎疾患の有無を聞く。神経疾患（脳・脊髄疾患）、糖尿病、骨盤内手術の既往は神経因性膀胱の可能性を示唆する。

男性では、前立腺手術は尿道狭窄あるいは括約筋障害に関連することがある<sup>3)</sup>。女性では、骨盤臓器脱は排尿症状、蓄尿症状の両方の原因となる可能性がある<sup>4)</sup>。骨盤部の放射線照射も下部尿路症状の原因となる。

多尿や夜間多尿を起こす可能性のある薬剤（利尿薬、降圧薬など）の服用がないかを確かめることも重要である。

## 2) 診察

症状と病歴の聴取で認めた所見に応じて、必要な身体所見の有無を確認する。身体所見だけで診断は困難であるが、多尿や夜間多尿を起こしうる疾患と関連する所見、睡眠障害に関連する所見も注意深く観察する。特に夜間多尿が疑われる症例では、下肢の浮腫の有無が重要である。下腹部膨隆は尿閉を示唆する所見の一つである。

なお、膀胱蓄尿障害を起こす病態の有無を確認する際には、男性では直腸指診（DRE）による前立腺の評価、女性では台上診による骨盤底の評価などを必要に応じて行う<sup>5)</sup>。

## 3) 検査

夜間頻尿の主な原因、すなわち、多尿、夜間多尿、膀胱蓄尿障害、睡眠障害の有無を検索する目的で行う。詳細は後述の各原因の項を参照されたい。

## 4) 排尿記録

夜間頻尿の原因を明らかにするために重要な検査である。特に泌尿器科専門医におい

ては必須評価であることを強調したい。排尿記録は排尿のたびに尿を計量カップで計測し、その時刻と排尿量などを24時間記録するものである。就寝時間と起床時間を記載することで睡眠中の排尿回数や尿量（夜間尿量）も知ることができる。夜間頻尿の原因が1回排尿量の減少（膀胱蓄尿障害）か、尿量（夜間尿量）の増加か、その両方の合併なのかを検討する際に役に立つ<sup>1,2)</sup>。調査期間は3日以上が望ましいとされる<sup>3-7)</sup>。日本排尿機能学会では最低2日間の記録が必要としている。

排尿記録には排尿時刻のみを記録する排尿時刻記録 (micturition time chart)、排尿時刻と排尿量を記録する頻度・尿量記録 (frequency volume chart: FVC)、FVCに加え尿失禁や水分摂取量などの情報も記録する排尿日誌 (bladder diary) がある<sup>1,3,4)</sup>。日本排尿機能学会ではこれらの様式をホームページ上に掲載しており、ダウンロードが可能である。  
〔<http://japanese-continenence-society.kenkyuukai.jp/special/?id=15894>〕

なお、夜間頻尿の診断・治療にあたっては、飲水量などの記載も重要であるため、本ガイドラインでは排尿日誌という記載で統一することとした。

排尿日誌から以下の項目が測定できる。

- 昼間排尿回数 (daytime frequency)

起きている間に記録された排尿回数。就寝前の最後の排尿と朝に覚醒して起床した後の最初の排尿を含む。

- 夜間睡眠中排尿回数 (nocturia)

夜間睡眠中に記録された排尿回数。1回以上を夜間頻尿とするが、臨床的には2回以上を問題とすることが多い。

- 24時間排尿回数 (24-hour frequency)

24時間の昼間排尿回数と夜間排尿回数の合計。7回以下を正常とする。

- 24時間尿量 (24-hour production)

24時間の尿量をすべて合計した尿量。採尿は、通常は起床後2回目の排尿から開始し、翌朝の起床後最初の排尿までを合計する。

- 多尿 (polyuria)

24時間で体重 (kg) × 40 mL を超える尿量の場合、多尿と定義する<sup>1,3-5)</sup>。

- 夜間尿量 (nocturnal urine volume)

就寝してから起床するまでの尿量。したがって、就寝前の最後の尿は含まれず、朝に起床後の最初の尿は含まれる。

- 夜間多尿 (nocturnal polyuria)

24時間の尿排出量のうち夜間の割合が多い場合をいう。この夜間尿量には就寝前の最後の尿は含まれず、朝に起床後の最初の尿は含まれる。なお、夜間尿量が24時間尿量の20%（若年成人）あるいは33%（65歳を超える成人）を超えた場合、夜間多尿と診断され、本ガイドラインでこれを夜間多尿の定義とする。また、夜間尿量が10×体重 (kg) mL を超えた場合に夜間多尿とする報告もある<sup>1,5-7)</sup>。

- 最大排尿量 (maximum voided volume)

1回の排尿で排出される最も多い尿量。

## 5) 質問票による症状・QOL 評価

泌尿器科専門医においては必ず行うべき評価に含まれる。質問票を用いた症状・QOL 評価は症状をもれなく把握し、症状やそのQOL への影響を定性的あるいは定量的に評価するのに有用である。患者の症状に応じて、夜間頻尿、男性下部尿路症状、女性下部尿路症状に対する妥当性の検証された日本語版症状・QOL 質問票を使用する<sup>1,3,4)</sup>。

夜間頻尿の評価には、夜間頻尿特異的 QOL 質問票 (Nocturia Quality of Life Questionnaire: N-QOL 質問票) を使用する<sup>1)</sup>。男性下部尿路症状の評価には、国際前立腺症状スコア (International Prostate Symptom Score: IPSS) などを使用する<sup>3)</sup>。女性下部尿路症状の評価には、主要下部尿路症状スコア (Core Lower Urinary Tract Symptom Score: CLSS) などを使用する<sup>4)</sup>。過活動膀胱を疑う場合は、過活動膀胱症状スコア (Overactive Bladder Symptom Score: OABSS) を使用する<sup>6)</sup>。詳細は各ガイドラインを参照されたい<sup>3,4,6)</sup>。

### 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 夜間頻尿診療ガイドライン作成委員会 編. 夜間頻尿診療ガイドライン. ブラックウェルパブリッシング, 2009
- 2) Presicce F, Puccini F, De Nunzio C et al. Variations of nighttime and daytime bladder capacity in patients with nocturia: implication for diagnosis and treatment. *J Urol* 2019; 201: 962–966
- 3) 日本泌尿器科学会 編. 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2017
- 4) 日本排尿機能学会/日本泌尿器科学会 編. 女性下部尿路症状診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2019
- 5) Everaert K, Hervé F, Bosch R et al. International Continence Society consensus on the diagnosis and treatment of nocturia. *Neurourol Urodyn* 2019; 38: 478–498
- 6) 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]. リッチヒルメディカル, 2015
- 7) Hashim H, Blanker MH, Drake MJ et al. International Continence Society (ICS) report on the terminology for nocturia and nocturnal lower urinary tract function. *Neurourol Urodyn* 2019; 38: 499–508

## 2 主な原因に関する診断

### 1) 多尿

Nocturia (夜間頻尿), polyuria (多尿), diagnosis (診断) をキーワードとして検索し、189 編の文献を得た。このうちの3編にガイドラインおよび本邦における関連疾患の診断基準などを加えた合計8編を引用した。

まず、排尿日誌により24時間尿量が40 mL/kg 体重以上 (体重70 kg の場合2,800 mL 以上) であることを確認する。

多尿は、水利尿、浸透圧利尿に大別される<sup>1,2)</sup>[4章 病因と発症機序 p.83 参照]。また実際の臨床では、両者の混合 (混合性利尿) もみられる。水利尿、浸透圧利尿の鑑別には、

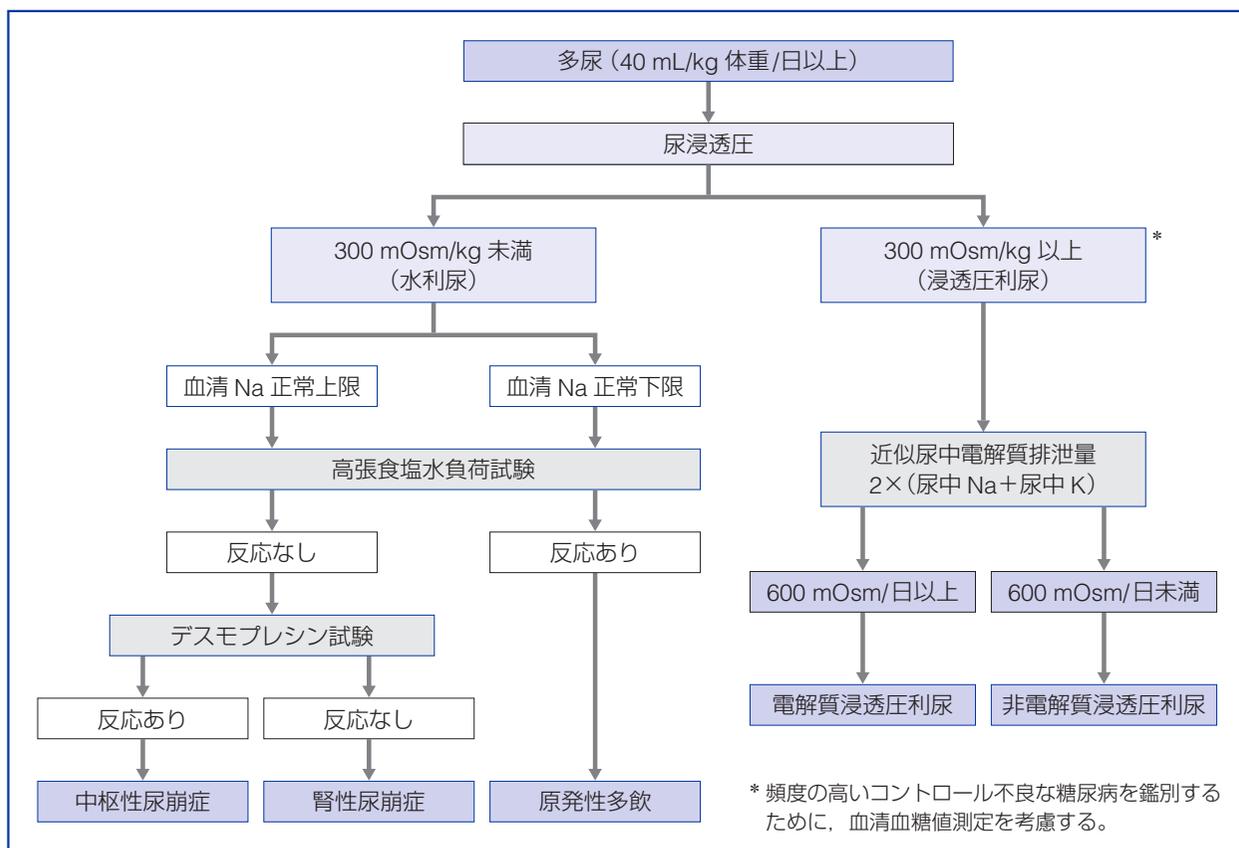


図2 多尿の鑑別手順 (文献<sup>2)</sup>より一部改変)

簡便に行える尿比重検査が有用である。確定診断には尿浸透圧を用いる。等張尿とは血漿と浸透圧が等しい尿のことである。浸透圧 300 mOsm/kg に相当し、尿比重は 1.010 となる。尿浸透圧が 300 mOsm/kg 以下、殊に 150 mOsm/kg 以下、尿比重 1.005 以下の低張尿なら水利尿、300 mOsm/kg 以上の高張尿であれば浸透圧利尿の可能性が高い<sup>2)</sup>(図2)。

水利尿は、抗利尿ホルモンの分泌低下あるいは末梢での反応性低下により、腎臓の遠位尿細管や集合管における水再吸収抑制により生じる。このうち、中枢性尿崩症は抗利尿ホルモンの合成・分泌低下のため多尿となる。臨床的には低張多尿、口渇、多飲を主徴とする。原因としては、①画像診断などで基質的疾患を認めない特発性中枢性尿崩症、②視床下部・下垂体後葉系の器質的病変(脳腫瘍、脳血管障害、外傷など)により発生する続発性中枢性尿崩症、③遺伝性に発症する家族性尿崩症などがある。

腎性尿崩症は、抗利尿ホルモンに対する腎での反応性低下のため多尿となり、遺伝性と後天性〔高カルシウム (Ca) 血症、低カリウム (K) 血症など〕がある。また、薬剤性として炭酸リチウム、アムホテリシン B などがある<sup>2-5)</sup>[4章 病因と発症機序 p.83 参照]。

抗利尿ホルモンの分泌が正常でデスマプレシン感受性も正常な場合、(心因性)多飲と診断される(図2)。

一方、浸透圧利尿では、浸透圧物質がナトリウム (Na) が主体の電解質利尿と尿素、

糖などの非電解質利尿に大別される。その鑑別には $2 \times (\text{尿中 Na} + \text{尿中 K})$  で近似される尿中電解質排泄量が有用である(図2)。前者では電解質排泄量が600 mOsm/日以上、後者では600 mOsm/日以下である<sup>1,2)</sup>。浸透圧利尿の場合、糖尿病での血糖値コントロール不良、高タンパク食、マンニトール輸液、利尿薬などその原因の特定は比較的容易である〔4章 病因と発症機序 p.83 参照〕。

水利尿、殊に尿崩症の場合、通常原因精査と治療のため入院を必要とする。中枢性尿崩症の診断は、

- ① 多尿の確認(3 L/日以上を診断基準とするものが多い)、
  - ② 尿検査：尿糖陰性、尿浸透圧低値(300 mOsm/kg 以下)、
  - ③ 5% 高張食塩水負荷テストによる抗利尿ホルモン分泌障害の確認、
  - ④ 画像診断(MRI)による視床下部・下垂体領域の病変検索、
  - ⑤ デスマプレシン負荷試験による尿濃縮能の確認、
- による。

鑑別すべき尿浸透圧低値を示す疾患として、腎性尿崩症と(心因性)多飲があるが、いずれも③の抗利尿ホルモン分泌能は保たれており、腎性尿崩症では⑤のデスマプレシン投与による尿濃縮がみられないことから鑑別できる(図2)。なお、水制限試験は重篤な脱水を起こす可能性があるため、必要な場合のみ施行すべきである<sup>2-6)</sup>。

実際の診療では、成人で最もよくみられる多尿の原因はコントロール不良の糖尿病のため、多尿を確認したら、まず血清血糖値測定を行うべきとされる<sup>7,8)</sup>。また、高(正常上限)ナトリウム血症( $\text{Na} > 142 \text{ mEq/L}$ )の存在は、中枢性または腎性尿崩症による水の過剰喪失を示唆し、低(正常下限)ナトリウム血症( $\text{Na} < 37 \text{ mEq/L}$ )は、多飲による水の過剰摂取を示唆するとされ、診断の参考となる<sup>2,7-8)</sup>。

## 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 夜間頻尿診療ガイドライン作成委員会 編. 夜間頻尿診療ガイドライン. ブラックウェルパブリッシング, 2009
- 2) 日本臨床検査医学会ガイドライン作成委員会 編. 臨床検査のガイドライン JSLM2018 — 検査値アプローチ/症候/疾患. 日本臨床検査医学会, 2018. p.214-216
- 3) 高橋 裕. 多尿. 成瀬光栄, 平田結喜緒, 島津 章 編. 内分泌代謝専門医ガイドブック 改訂第4版. 診断と治療社, 2016. p.26-27
- 4) 小児慢性特定疾病情報センター 編. 診断の手引き. 内分泌疾患, 8. 尿崩症, 11. 中枢性尿崩症. 2018 [https://www.shouman.jp/disease/instructions/05\\_08\\_011/](https://www.shouman.jp/disease/instructions/05_08_011/)
- 5) 小児慢性特定疾病情報センター 編. 診断の手引き. 内分泌疾患, 8. 尿崩症, 13. 腎性尿崩症. 2018 [https://www.shouman.jp/disease/instructions/05\\_08\\_013/](https://www.shouman.jp/disease/instructions/05_08_013/)
- 6) Hashim H, Blanker MH, Drake MJ et al. International Continence Society (ICS) report on the terminology for nocturia and nocturnal lower urinary tract function. *Neurourol Urodyn* 2019; 38: 499-508
- 7) Everaert K, Hervé F, Bosch R et al. International Continence Society consensus on the diagnosis and treatment of nocturia. *Neurourol Urodyn* 2019; 38: 478-498
- 8) Dani H, Esdaille A, Weiss JP. Nocturia: aetiology and treatment in adults. *Nat Rev Urol* 2016; 13: 573-583

## 2) 夜間多尿

Nocturia (夜間頻尿), nocturnal polyuria (夜間多尿), diagnosis (診断) をキーワードとして検索し、134 編の文献を得た。本ガイドライン第 1 版で引用された文献および検索で得た文献から 7 編、ならびに他のガイドライン、本邦における関連疾患の診断基準などを加えた合計 9 編を引用した。

排尿日誌にて、夜間多尿指数 (夜間尿量/24 時間尿量) が 20% (若年成人) あるいは 33% (65 歳を超える成人) を超えた場合、夜間多尿と診断される<sup>1-5)</sup>。ただし、臨床的意義や汎用性の観点から、現在の定義を再検討すべきであるとの報告もある<sup>6)</sup>。

夜間多尿には、腎機能障害、夜間の抗利尿ホルモン分泌低下などの内分泌環境の変化、心血管障害、水分・塩分などの摂取過多、睡眠時無呼吸症候群などの病態が関与する<sup>1,3-7)</sup>。

多尿のように明確な鑑別診断のフローチャートが存在しないので、病歴・症状の聴取と診察 (身体所見) がより重要である。以下に代表的な注意すべき所見を記す。

病歴の聴取では、腎機能障害 (慢性腎臓病)、糖尿病、心不全、高血圧、睡眠時無呼吸症候群の治療歴、利尿薬や降圧薬などの服用の有無を確認する<sup>3,4,8,9)</sup>。

症状の聴取では、上記病歴に関連する症状を中心に聴取し、必要に応じて疾患特異的質問票を使用する。

身体所見としては、下肢の浮腫が重要である。検査では、血圧測定、尿比重 (尿浸透圧)、血算、生化学 (Na, K, Ca, BUN, Cr, eGFR, 血糖など) を行う<sup>3,4,8,9)</sup>。また、心不全が疑われる場合には BNP や NT-proBNP [2 章 CQ29 ⑥ p.72 参照]、心機能評価を、睡眠時無呼吸症候群が疑われる場合は睡眠ポリグラフ検査を行う<sup>3)</sup>。

BUN: 尿素窒素    Cr: クレアチニン    eGFR: 推算糸球体濾過量  
NT-proBNP: 脳性 (B 型) ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント

### 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 夜間頻尿診療ガイドライン作成委員会 編. 夜間頻尿診療ガイドライン. ブラックウェルパブリッシング, 2009
- 2) Hashim H, Blanker MH, Drake MJ et al. International Continence Society (ICS) report on the terminology for nocturia and nocturnal lower urinary tract function. *Neurourol Urodyn* 2019; 38: 499–508
- 3) Everaert K, Hervé F, Bosch R et al. International Continence Society consensus on the diagnosis and treatment of nocturia. *Neurourol Urodyn* 2019; 38: 478–498
- 4) Dani H, Esdaille A, Weiss JP. Nocturia: aetiology and treatment in adults. *Nat Rev Urol* 2016; 13: 573–583
- 5) Olesen TK, Denys MA, Vande Walle J, Everaert K. Systematic review of proposed definitions of nocturnal polyuria and population-based evidence of their diagnostic accuracy. *Acta Clin Belg* 2018; 73: 268–274
- 6) Bosch JL, Everaert K, Weiss JP et al. Would a new definition and classification of nocturia and nocturnal polyuria improve our management of patients? ICI-RS 2014. *Neurourol Urodyn* 2016; 35: 283–287
- 7) Goessaert AS, Krott L, Hoebeke P et al. Diagnosing the pathophysiologic mechanisms of nocturnal polyuria. *Eur Urol* 2015; 67: 283–288
- 8) Niimi A, Suzuki M, Yamaguchi Y et al. Sleep apnea and circadian extracellular fluid change as independent factors for nocturnal polyuria. *J Urol* 2016; 196: 1183–1189
- 9) 日本臨床検査医学会ガイドライン作成委員会 編. 臨床検査のガイドライン JSLM2018 — 検査値アプローチ/症候/疾患. 日本臨床検査医学会, 2018. p.214–216

### 3) 膀胱蓄尿障害

Nocturia (夜間頻尿), benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症), overactive bladder (過活動膀胱), interstitial cystitis (間質性膀胱炎), diagnosis (診断) をキーワードとして検索し、35 編の文献を得た。本ガイドライン第 1 版で引用された文献および検索で得た文献から 5 編、ならびに他のガイドライン、本邦における関連疾患の診断基準などを加えた合計 10 編を引用した。

夜間頻尿(頻尿)だけでなく、尿意切迫感、排尿困難、残尿感などの下部尿路症状を伴う場合、膀胱蓄尿障害が疑われる。膀胱蓄尿障害には、膀胱容量自体が少なくなる場合と、排尿障害のために多量の残尿が生じて機能的膀胱容量が少なくなる場合があるので注意する。想定される代表的疾患には、過活動膀胱、前立腺肥大症、間質性膀胱炎などがある<sup>1-6)</sup>。

診断の詳細については、「過活動膀胱診療ガイドライン第 2 版」<sup>2)</sup>、「男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン」<sup>3)</sup>、「女性下部尿路症状診療ガイドライン第 2 版」<sup>4)</sup>、「間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドライン」<sup>5)</sup>を参照されたい。以下に簡単に診断の手順を示す。

基本評価には、症状と病歴の聴取、身体所見、尿検査、血清前立腺特異抗原 (PSA) 測定 (男性)、残尿測定がある。症例を選択して行う評価としては、質問票による症状・QOL 評価、男性では直腸指診 (DRE) による前立腺の評価、女性では台上診による骨盤臓器脱、尿道過可動、骨盤底の評価、尿培養、尿細胞診、血清クレアチニン測定、超音波検査などがある<sup>3,4)</sup>。

症状の聴取では、夜間頻尿の評価に加えて、随伴する下部尿路症状をできるだけ網羅的に把握する。前述のように、膀胱蓄尿障害は排尿障害による多量な残尿でも生じるので、排尿・排尿後症状の聴取も重要である。主要下部尿路症状スコア (Core Lower Urinary Tract Symptom Score: CLSS) は、男性・女性下部尿路症状をもれなく把握し QOL を評価するのに有用である<sup>3,4,7,8)</sup>。なお、国際前立腺症状スコア (International Prostate Symptom Score: IPSS) は、前立腺肥大症に伴う下部尿路症状の評価で最も汎用されている<sup>3)</sup>。過活動膀胱の評価には、過活動膀胱症状スコア (Overactive Bladder Symptom Score: OABSS)<sup>2-4,9,10)</sup> が用いられることが多い。昼間頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感、切迫性尿失禁の 4 項目から成り、尿意切迫感スコアが 2 点 (週 1 回以上あり) 以上で、合計スコア 3 点以上で過活動膀胱と診断される。なお、頻尿とともに、尿が膀胱にたまったときに強くなる膀胱痛・会陰痛を認める場合は、間質性膀胱炎の可能性がある<sup>4,5)</sup>。

病歴の聴取では、脳血管障害、神経疾患、糖尿病、骨盤内手術 (特にリンパ節郭清を伴う悪性腫瘍手術) の既往、脊椎疾患などは神経因性膀胱、過活動膀胱の原因となる可能性がある<sup>3,4)</sup>。また、下部尿路症状を起こす可能性のある薬剤の服用がないかを確かめることも重要である (表 6)<sup>3,4)</sup>。

身体所見では、腹部、骨盤、外陰部の診察を行い、神経学的所見を確認する。下腹部正中の膨隆は多量の残尿による拡張した膀胱を示唆する。また、肛門括約筋の緊張の程

表 6 下部尿路症状を起こす可能性のある薬剤<sup>4)</sup>

排尿症状を起こす可能性のある薬剤	蓄尿症状を起こす可能性のある薬剤
オピオイド 筋弛緩薬 ビンカアルカロイド系薬剤 頻尿・尿失禁，過活動膀胱治療薬 鎮痙薬 消化性潰瘍治療薬 抗不整脈薬 抗アレルギー薬 抗精神病薬 抗不安薬 三環系抗うつ薬 抗パーキンソン病薬 抗めまい・メニエール病薬 中枢性筋弛緩薬 気管支拡張薬 総合感冒薬 低血圧治療薬 抗肥満薬	抗不安薬 中枢性筋弛緩薬 抗癌剤 アルツハイマー型認知症治療薬 抗アレルギー薬 交感神経α受容体遮断薬 狭心症治療薬 コリン作動薬

度，会陰部の知覚の有無などを評価し，神経因性膀胱の可能性を検討する。

男性では直腸指診で前立腺を触知し，大きさ，硬さ，硬結の有無を評価する。前立腺に圧痛を認める場合には前立腺炎を疑う<sup>3)</sup>。

女性の場合，骨盤底，生殖器の異常が下部尿路症状と密接に関連するため，必要に応じて患者を碎石位として視診と内診にて評価する。尿道カルンクル，尿道狭窄などの外尿道口の異常，尿道憩室，膣の発赤や萎縮がないかを観察する<sup>4)</sup>。腹圧性尿失禁が疑われる場合は，尿道過可動の有無を評価する。実際に尿失禁の有無を確認する方法として，ストレステストがある。蓄尿状態で碎石位として咳や腹圧をかけさせて，尿の漏出と程度を確認する。また，膀胱瘤，子宮脱，直腸瘤などの骨盤臓器脱の有無を評価する<sup>4)</sup>。

主な検査には以下のものがある。

### a. 尿検査

尿路感染症，膀胱癌，尿路結石など鑑別すべき疾患の診断のために行う。スクリーニングとしては試験紙（テストテープなど）による検査を行うが，より正確には尿沈渣を行う。

膿尿を認める場合には尿路感染症の治療を行う必要があり，血尿を認める場合には膀胱癌や尿路結石などの評価のために泌尿器科的検査が必要となる<sup>3,4)</sup>。

### b. 血清前立腺特異抗原（prostate specific antigen: PSA）測定

前立腺癌のスクリーニング検査として感度の高い検査であり，下部尿路症状を訴えて受診した中高年男性に対してはその測定が強く推奨される<sup>3)</sup>。血清 PSA 値は尿閉，前

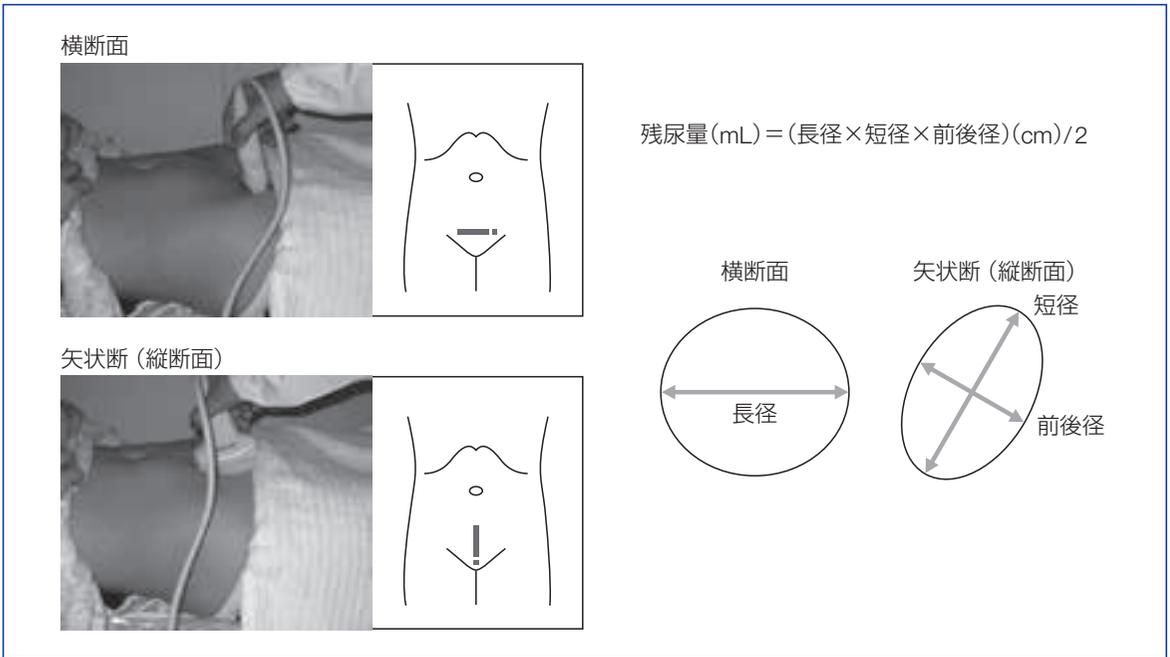


図3 超音波検査による残尿量の測定

立腺炎, 前立腺マッサージ, 尿道カテーテル操作などにより高値を示すことがあるので, その影響が消失した時点で評価する。

5α還元酵素阻害薬や抗アンドロゲン薬の投与により PSA 値が低下するので, 評価において勘案する必要がある<sup>3)</sup>。

### c. 残尿測定

排尿直後の残尿量を測定する。超音波検査による測定が推奨される(図3)。残尿量は排尿時の膀胱容量によって変動し, 個人においても変動するので, 複数回の実施が推奨される。泌尿器科専門医の診療を必要とするカットオフ値について, 既存のガイドラインでは 100 mL とされている<sup>2-4)</sup>。

以上の手順で, 過活動膀胱, 前立腺肥大症と診断された場合は, それぞれ「過活動膀胱診療ガイドライン第2版」<sup>2)</sup>, 「男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン」<sup>3)</sup>における初期診療のアルゴリズムを参照して治療を開始する。

なお, 以下の問題ある症状・病歴・所見を認める場合は, 専門的診療(専門医への紹介)を考慮する<sup>3,4)</sup>。

**症状** 重症の夜間頻尿, 重症の尿失禁(腹圧性, 切迫性), 肉眼的血尿。夜間頻尿に加え, 尿が膀胱にたまったときに強くなる膀胱痛・会陰痛や, 男性で排尿時や射精時に痛みや不快感, 尿道や会陰部の痛みや違和感, 膀胱部から精巣にかけての不快感がある場合にはそれぞれ, 間質性膀胱炎・膀胱痛症候群, 慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群の

精査と治療が必要と考えられ、泌尿器科専門医へ紹介する。

**病歴** 尿閉，再発性尿路感染症，前立腺・膀胱を含む骨盤部の手術・放射線治療，神経疾患，重症の睡眠障害など

**身体所見** 下腹部膨隆（尿閉を示唆），前立腺の異常（硬結，圧痛，著明な腫大），女性生殖器の異常，陰外に突出する骨盤臓器脱など

**検査所見** 血尿，有熱性の膿尿，PSA 高値（4 ng/mL 以上を目安），尿細胞診陽性，多い残尿量（100 mL 以上を目安），膀胱結石，尿路系の画像検査異常，重症の糖代謝・電解質異常・腎機能障害・高血圧・心不全など

### 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 夜間頻尿診療ガイドライン作成委員会 編. 夜間頻尿診療ガイドライン. ブラックウェルパブリッシング, 2009
- 2) 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]. リッチヒルメディカル, 2015
- 3) 日本泌尿器科学会 編. 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2017
- 4) 日本排尿機能学会/日本泌尿器科学会 編. 女性下部尿路症状診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2019
- 5) 日本間質性膀胱炎研究会/日本泌尿器科学会 編. 間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2019
- 6) Dani H, Esdaille A, Weiss JP. Nocturia: aetiology and treatment in adults. *Nat Rev Urol* 2016; 13: 573–583
- 7) Homma Y, Yoshida M, Yamanishi T, Gotoh M. Core Lower Urinary Tract Symptom Score (CLSS) questionnaire: a reliable tool in the overall assessment of lower urinary tract symptoms. *Int J Urol* 2008; 15: 816–820
- 8) Fujimura T, Kume H, Tsurumaki Y et al. Core Lower Urinary Tract Symptom Score (CLSS) for the assessment of female lower urinary tract symptoms: a comparative study. *Int J Urol* 2011; 18: 778–784
- 9) Homma Y, Yoshida M, Seki N et al. Symptom assessment tool for overactive bladder syndrome—Overactive Bladder Symptom Score. *Urology* 2006; 68: 318–323
- 10) 本間之夫, 吉田正貴, 小原健司 ほか. 過活動膀胱症状質問票 (overactive bladder symptom score: OABSS) の開発と妥当性の検討. *日泌会誌* 2005; 96: 182 (APP-181)

## 3 睡眠障害

睡眠障害国際分類 第3版 (International Classification of Sleep Disorders, 3rd Edition: ICSD-3) が2014年に公表された<sup>1)</sup>。ICSD-2では原発性・二次性に焦点が当てられていた分類から、罹病期間と頻度により慢性不眠障害，短期不眠障害，他の不眠障害にまとめられた。しかしながら，臨床的・病態生理的分類として以前の分類も残されており，治療を行うにあたり不眠の原因検索はやはり外せないといえる。

不眠の症状は主に三大症状といわれている入眠困難，中途覚醒，早朝覚醒に加えて，熟眠障害なども挙げられる。これらは通常，いくつか重複して認められることが多い。以下に原因別に大別し<sup>2)</sup> (表7)，図4に鑑別診断の手順を示す<sup>3)</sup>。

表7 不眠の原因

<b>1. 生理学的要因</b> ジェット時差 交代制勤務 短期間の入院 不適切な睡眠衛生	<b>4. 精神医学的要因</b> アルコール依存症 不安神経症 恐慌性障害 うつ病 統合失調症
<b>2. 心理学的要因</b> 精神的ストレス 重篤な疾患による精神的ショック 生活状況の大きな変化	<b>5. 薬理学的要因</b> アルコール 抗癌剤 降圧薬 H <sub>2</sub> ブロッカー (シメチジン, ファモチジン) カフェイン 中枢神経作用薬 ステロイド剤 気管支拡張薬 (テオフィリン) 甲状腺製剤 抗パーキンソン病薬 インターフェロン
<b>3. 身体的要因</b> 疼痛, 掻痒, 頻尿, 呼吸困難などをもたらす身体疾患 熱性疾患 腫瘍 血管障害 心疾患 消化器疾患 内分泌・代謝疾患 喘息・慢性閉塞性肺疾患 中枢神経疾患 (パーキンソン病など)	[文献 <sup>2)</sup> を参考にして作成]

### 1) 生活習慣や睡眠環境による不眠 (生理学的不眠)

就寝時刻, 起床時刻など, 夜間の睡眠に関する習慣についてまず問診する。また, 日中の運動, 昼寝, カフェイン摂取, 喫煙, 飲酒習慣についての情報を得る。さらに, 日常生活上の出来事と関連しているか, 特定の曜日に関わりやすいのか, 女性の場合は性周期との関連などについても聞くことが重要である。

### 2) 心理学的要因

心理学的要因や環境によって生じた不眠が, 時間を経過して心因が消失ないし忘れ去られた後も, 不眠への予期不安や条件付けの結果, 慢性化, 固定化してしまった病態である<sup>4)</sup>。

数日不眠が続くと, 潜在した緊張や不安のために眠れないことを心配し, 入眠を焦り, 眠ろうと努力するようになる。これは逆に脳の興奮を呼び起こし, かえって入眠を困難にしてしまう。このような心理学的不眠を精神生理性不眠と呼び, 一般的な慢性の不眠症に相当する。

### 3) 身体疾患による不眠

様々な身体症状が不眠の原因となる。例えば掻痒感, 夜間頻尿, 夜間の呼吸困難や咳



図 4 フローチャートによる不眠の鑑別診断<sup>3)</sup>

嗽, 胸部痛, 腹痛, 悪心, 嘔吐, 下痢, 発熱, 疼痛, 頭痛や歯痛などである。また, 高血圧, 糖尿病, アルツハイマー病やパーキンソン病などでは不眠の頻度が高い。

#### 4) 精神疾患による不眠

精神疾患の多くでは発症の初期や再燃期に不眠を伴う。代表的なものとしてはうつ病, 神経症, 統合失調症が挙げられる。特にうつ病では 90% 以上にみられ, 早朝覚醒や中途覚醒が多いが, 不安や焦燥感が強いうつ病では入眠も障害される。

#### 5) 薬剤による不眠

身体疾患治療のための薬剤の中には副作用として不眠をもたらすものがあるので注意する必要がある。甲状腺ホルモン製剤, キサンチン誘導体, 抗結核薬, 抗癌剤, ステロイド剤, 降圧薬, パーキンソン病治療薬, 抗潰瘍薬, インターフェロンなどが知られている。

## 6) レストレスレッグス症候群（むずむず脚症候群）

安静時に主として脚，下腿部に生じる不快な異常感覚を特徴とする。この感覚は火照り，むずむず感，ひりひり感，虫が這うような感じなどと患者によって様々な表現で訴えられる。歩いたり，脚を動かすことでこの感覚は軽減する。高齢者に多くみられ，また腎透析患者，鉄欠乏性貧血患者や妊婦で高頻度に出現する。

## 7) 周期性四肢運動障害

主として下肢，稀に上肢に10～90秒の感覚で母趾，足関節の背屈，膝関節，股関節の屈曲などの不随意運動（0.5～5秒の持続）が繰り返し生じる。この異常運動は入眠前の覚醒時や浅いノンレム睡眠の時期に出現するため，入眠障害や中途覚醒を呈する。異常運動が数回起こった後に覚醒反応が誘発されて睡眠を中断させる。その後に再入眠が困難であれば中途覚醒の訴えを引き起こす。

尿毒症，ナルコレプシー，睡眠時無呼吸症候群の患者に高い頻度でみられるが，無自覚のものを含めると高齢者の約半数近くにみられる。診断には睡眠ポリグラフ検査が必要である。

## 8) 睡眠時無呼吸症候群

10秒以上続く無呼吸が睡眠1時間に平均5回以上認められ，かつ日中の眠気や疲労感を認めるものと定義されている。90%以上は気道が閉塞することによって生じる閉塞型である。夜間睡眠中に呼吸が止まるため中途覚醒が増加し，量的，質的に十分な睡眠が得られない。そのため日中の眠気も出現する。

本人は無呼吸や激しいいびきは自覚できないため，家族に確認をする。自覚的には起床時の口渇や頭重感の有無を問診する。診断には睡眠ポリグラフ検査が必要である。

### 参考文献

- 1) American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014
- 2) 内山 真: 睡眠障害の診断・治療ガイドライン研究会 編. 睡眠障害の対応と治療ガイドライン第3版. じほう, 2019
- 3) 内村直尚, 野瀬 巖. 不眠症の診断と治療. 現代医療 2003; 35: 2391-2398
- 4) 内村直尚. 精神生理不眠症. 精神医学症候群 II. 日臨別冊 2003; 39: 49-53

## 排尿時刻記録

排尿時刻記録 (Micturition diary sheet)

月 日 ( ) ①起床時間 午前・午後 \_\_\_\_時 \_\_\_\_分  
②就寝時間 午前・午後 \_\_\_\_時 \_\_\_\_分

病室/病室番号 病室までの経路をこの欄に記入してください。

経過した時刻	備考
1 時 分	
2 時 分	
3 時 分	
4 時 分	
5 時 分	
6 時 分	
7 時 分	
8 時 分	
9 時 分	
10 時 分	
11 時 分	
12 時 分	
13 時 分	
14 時 分	
15 時 分	
16 時 分	
17 時 分	
18 時 分	
19 時 分	
20 時 分	

経過した時刻 備考  
翌日 月 日 ①起床時間 午前・午後 \_\_\_\_時 \_\_\_\_分

## 頻度・尿量記録

頻度・尿量記録 (Frequency volume chart)

月 日 ( ) ①起床時間 午前・午後 \_\_\_\_時 \_\_\_\_分  
②就寝時間 午前・午後 \_\_\_\_時 \_\_\_\_分

病室/病室番号 病室までの経路をこの欄に記入してください。

経過した時刻	尿量(ml)	備考
1 時 分		
2 時 分		
3 時 分		
4 時 分		
5 時 分		
6 時 分		
7 時 分		
8 時 分		
9 時 分		
10 時 分		
11 時 分		
12 時 分		
13 時 分		
14 時 分		
15 時 分		
16 時 分		
17 時 分		
18 時 分		
19 時 分		
20 時 分		

経過した時刻 尿量(ml) 備考  
翌日 月 日 ①起床時間 午前・午後 \_\_\_\_時 \_\_\_\_分

## 排尿日誌

排尿日誌 (Bladder diary)

月 日 ( )  
起床時間 午前・午後 \_\_\_\_時 \_\_\_\_分  
就寝時間 午前・午後 \_\_\_\_時 \_\_\_\_分

(注) 手術中や手術の準備中などは記入しないでください。

時刻	頻度 (回)	尿量 (ml)	漏れ (回)
1 時 分			
2 時 分			
3 時 分			
4 時 分			
5 時 分			
6 時 分			
7 時 分			
8 時 分			
9 時 分			
10 時 分			
11 時 分			
12 時 分			
13 時 分			
14 時 分			
15 時 分			
16 時 分			
17 時 分			
18 時 分			
19 時 分			
20 時 分			
21 時 分			
22 時 分			
23 時 分			
24 時 分			
25 時 分			
26 時 分			
27 時 分			
28 時 分			
29 時 分			
30 時 分			
31 時 分			
32 時 分			
33 時 分			
34 時 分			
35 時 分			
36 時 分			
37 時 分			
38 時 分			
39 時 分			
40 時 分			
41 時 分			
42 時 分			
43 時 分			
44 時 分			
45 時 分			
46 時 分			
47 時 分			
48 時 分			
49 時 分			
50 時 分			
51 時 分			
52 時 分			
53 時 分			
54 時 分			
55 時 分			
56 時 分			
57 時 分			
58 時 分			
59 時 分			
60 時 分			
61 時 分			
62 時 分			
63 時 分			
64 時 分			
65 時 分			
66 時 分			
67 時 分			
68 時 分			
69 時 分			
70 時 分			
71 時 分			
72 時 分			
73 時 分			
74 時 分			
75 時 分			
76 時 分			
77 時 分			
78 時 分			
79 時 分			
80 時 分			
81 時 分			
82 時 分			
83 時 分			
84 時 分			
85 時 分			
86 時 分			
87 時 分			
88 時 分			
89 時 分			
90 時 分			
91 時 分			
92 時 分			
93 時 分			
94 時 分			
95 時 分			
96 時 分			
97 時 分			
98 時 分			
99 時 分			
100 時 分			

時刻 頻度 尿量 漏れ  
翌日 月 日 ①起床時間 午前・午後 \_\_\_\_時 \_\_\_\_分

時刻	頻度 (回)	尿量 (ml)	漏れ (回)
11 時 分			
12 時 分			
13 時 分			
14 時 分			
15 時 分			
16 時 分			
17 時 分			
18 時 分			
19 時 分			
20 時 分			
21 時 分			
22 時 分			
23 時 分			
24 時 分			
25 時 分			
26 時 分			
27 時 分			
28 時 分			
29 時 分			
30 時 分			
31 時 分			
32 時 分			
33 時 分			
34 時 分			
35 時 分			
36 時 分			
37 時 分			
38 時 分			
39 時 分			
40 時 分			
41 時 分			
42 時 分			
43 時 分			
44 時 分			
45 時 分			
46 時 分			
47 時 分			
48 時 分			
49 時 分			
50 時 分			
51 時 分			
52 時 分			
53 時 分			
54 時 分			
55 時 分			
56 時 分			
57 時 分			
58 時 分			
59 時 分			
60 時 分			
61 時 分			
62 時 分			
63 時 分			
64 時 分			
65 時 分			
66 時 分			
67 時 分			
68 時 分			
69 時 分			
70 時 分			
71 時 分			
72 時 分			
73 時 分			
74 時 分			
75 時 分			
76 時 分			
77 時 分			
78 時 分			
79 時 分			
80 時 分			
81 時 分			
82 時 分			
83 時 分			
84 時 分			
85 時 分			
86 時 分			
87 時 分			
88 時 分			
89 時 分			
90 時 分			
91 時 分			
92 時 分			
93 時 分			
94 時 分			
95 時 分			
96 時 分			
97 時 分			
98 時 分			
99 時 分			
100 時 分			

時刻 頻度 尿量 漏れ  
翌日 月 日 ①起床時間 午前・午後 \_\_\_\_時 \_\_\_\_分

(日本排尿機能学会ホームページ <http://japanese-continence-society.kenkyukai.jp/special/?id=15894> より)

付図 1 排尿記録の 3 様式

この質問票は、『夜間、排尿のために起きなければならないこと』が、あなたにどのように影響を及ぼしているかをお尋ねするものです。

あなたの生年月日を書いて下さい 西暦 年 月 日

あてはまる□に✓をつけて下さい □女 □男

この4週間に、夜間、尿をするために起きなければならないことによって、以下のことがどの程度ありましたか？

1. 翌日、ものごとに集中することが難しかった	毎日 <input type="checkbox"/> 4 ほぼ毎日 <input type="checkbox"/> 3 ときどき <input type="checkbox"/> 2 まれに <input type="checkbox"/> 1 全くなかった <input type="checkbox"/> 0
2. 翌日、一般的に活力の低下を感じた	毎日 <input type="checkbox"/> 4 ほぼ毎日 <input type="checkbox"/> 3 ときどき <input type="checkbox"/> 2 まれに <input type="checkbox"/> 1 全くなかった <input type="checkbox"/> 0
3. 日中、昼寝が必要であった	毎日 <input type="checkbox"/> 4 ほぼ毎日 <input type="checkbox"/> 3 ときどき <input type="checkbox"/> 2 まれに <input type="checkbox"/> 1 全くなかった <input type="checkbox"/> 0
4. 翌日、ものごとがはかどらなかつた	毎日 <input type="checkbox"/> 4 ほぼ毎日 <input type="checkbox"/> 3 ときどき <input type="checkbox"/> 2 まれに <input type="checkbox"/> 1 全くなかった <input type="checkbox"/> 0
5. 楽しい活動（余暇活動など）に参加することが減った	非常に <input type="checkbox"/> 4 かなり <input type="checkbox"/> 3 中くらい <input type="checkbox"/> 2 少し <input type="checkbox"/> 1 全くなかった <input type="checkbox"/> 0
6. 水分をいつ、どれくらい飲むかについて気を使わなければならなくなった	常に <input type="checkbox"/> 4 ほぼ常に <input type="checkbox"/> 3 ときどき <input type="checkbox"/> 2 まれに <input type="checkbox"/> 1 全くなかった <input type="checkbox"/> 0

付図2 N-QOL 質問票日本語版<sup>1)</sup>



表 I N-QOL の質問構成

下位尺度の構成 (Q1~Q12)

睡眠/活力		悩み/心配	
質問番号	項目	質問番号	項目
Q1	集中力	Q6	水分摂取の悩み
Q2	活力	Q8	家族へ迷惑をかける心配
Q3	日中の睡眠	Q9	夜間に排尿で起きる悩み
Q4	生産性	Q10	状態悪化の心配
Q5	余暇活動への参加	Q11	有効な治療がない心配
Q7	夜間の睡眠	Q12	夜間排尿の煩わしさ

全体的健康感

Q13：全体的な日常生活の障害

表 II N-QOL 日本語版の得点算出法

- Q1~Q12 の 12 項目の点数の合計を用いて、総得点を算出する。
- 各質問の回答は 4 (最も低い QOL)~0 (最も高い QOL) となっているため、これを 0 (最も低い QOL)~4 (最も高い QOL) となるように点数を逆転させる。
- その上で下記の計算式に当てはめて、最も高い QOL が 100 点満点となるように算出する。
- 欠測が 1 問までは下記の式に当てはめて総得点の算出が可能である。
- Q8：「夜間、尿をするために起きなければならないので、家族や同居者に迷惑をかけているのではないかと気になった」の回答のうち「家族や同居者はいない」と回答した場合には、この質問については欠測とする。

全項目 (12 問) 回答されている場合

$$\text{N-QOL の総得点} = \frac{\text{回答点数の合計}}{4 \times 12 (48)} \times 100$$

1 問欠測があり 11 問しか回答されていない場合

$$\text{N-QOL の総得点} = \frac{\text{回答点数の合計}}{4 \times 11 (44)} \times 100$$

表 III N-QOL 日本語版の下位尺度の得点算出法

- それぞれ 2 つの下位尺度 (睡眠/活力と悩み/心配：表 I) も総得点と同様に、100 点満点が最も高い QOL となるように、下記の式に当てはめて算出する。
- 2 つの下位尺度については、すべての項目について回答されている場合に算出が可能である (1 問でも無回答があった場合には算出できない)。

$$\text{N-QOL の下位尺度の得点} = \frac{\text{下位尺度の回答点数の合計}}{4 \times 6 (24)} \times 100$$

(付図 2 続き)

1) 吉田正貴, 後藤百万, 本間之夫 ほか. Nocturia Quality of Life Questionnaire (N-QOL) の日本語版の作成と言語的妥当性の検討. 日排尿機能会誌 2009; 20: 317-324

付表1 主要下部尿路症状スコア (Core Lower Urinary Tract Symptom Score: CLSS)<sup>1)</sup>

## 主要症状質問票

●この1週間の状態にあてはまる回答を**1つだけ**選んで、数字に○をつけてください。

何回くらい、尿をしましたか					
1	朝起きてから寝るまで	0	1	2	3
		7回以下	8~9回	10~14回	15回以上
2	夜寝ている間	0	1	2	3
		0回	1回	2~3回	4回以上
以下の症状が、どれくらいの頻度でありましたか					
		なし	たまに	時々	いつも
3	我慢できないくらい、尿がしたくなる	0	1	2	3
4	我慢できずに、尿がもれる	0	1	2	3
5	セキ・クシャミ・運動の時に、尿がもれる	0	1	2	3
6	尿の勢いが弱い	0	1	2	3
7	尿をするときに、お腹に力を入れる	0	1	2	3
8	尿をした後に、まだ残っている感じがする	0	1	2	3
9	膀胱(下腹部)に痛みがある	0	1	2	3
10	尿道に痛みがある	0	1	2	3

●1から10の症状のうち、困る症状を**3つ以内**で選んで番号に○をつけてください。

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	0 該当なし
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------

●上で選んだ症状のうち、もっとも困る症状の番号に○をつけてください(**1つだけ**)。

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	0 該当なし
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------

●現在の排尿の状態がこのまま変わらずに続くとしたら、どう思いますか？

0	1	2	3	4	5	6
とても満足	満足	やや満足	どちらでもない	気が重い	いやだ	とてもいやだ

注：この主要症状質問票は、主要下部尿路症状スコア (CLSS) 質問票 (10 症状に関する質問) に、困る症状と全般的な満足度の質問を加えたものである。

1) 日本泌尿器科学会 編. 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2017

付表2 過活動膀胱症状スコア (Overactive Bladder Symptom Score: OABSS)<sup>1,2)</sup>

以下の症状がどれ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、ひとつだけ選んで、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	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
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	

過活動膀胱の診断基準  
過活動膀胱の重症度判定

尿意切迫感スコア(質問3)が2点以上かつOABSS合計スコアが3点以上  
OABSS合計スコア  
軽症：5点以下  
中等症：6～11点  
重症：12点以上

- 1) 本間之夫, 吉田正貴, 小原健司 ほか. 過活動膀胱症状質問票 (overactive bladder symptom score: OABSS) の開発と妥当性の検討. 日泌会誌 2005; 96: 182 (APP-181)
- 2) 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]. リッチヒルメディカル, 2015

付表 3 国際前立腺症状スコア (IPSS) と QOL スコア質問票<sup>1)</sup>

どれくらいの割合で次のような症状がありましたか	全くない	5回に1回の割合より少ない	2回に1回の割合より少ない	2回に1回の割合くらい	2回に1回の割合より多い	ほとんどいつも
この1か月の間に、尿をしたあとにまだ尿が残っている感じがありましたか	0	1	2	3	4	5
この1か月の間に、尿をしてから2時間以内にもう一度しなくてはならないことがありましたか	0	1	2	3	4	5
この1か月の間に、尿をしている間に尿が何度もとぎれることがありましたか	0	1	2	3	4	5
この1か月の間に、尿を我慢するのが難しいことがありましたか	0	1	2	3	4	5
この1か月の間に、尿の勢いが弱いことがありましたか	0	1	2	3	4	5
この1か月の間に、尿をし始めるためにお腹に力を入れることがありましたか	0	1	2	3	4	5
	0回	1回	2回	3回	4回	5回以上
この1か月の間に、夜寝てから朝起きるまでに、ふつう何回尿をするために起きましたか	0	1	2	3	4	5

IPSS \_\_\_\_\_点

	とても満足	満足	ほぼ満足	なんともいえない	やや不満	いやだ	とてもいやだ
現在の尿の状態がこのまま変わらずに続くとしたら、どう思いますか	0	1	2	3	4	5	6

QOL スコア \_\_\_\_\_点

IPSS 重症度：軽症 (0～7点)，中等症 (8～19点)，重症 (20～35点)

QOL 重症度：軽症 (0, 1点)，中等症 (2, 3, 4点)，重症 (5, 6点)

- 1) 本間之夫, 塚本泰司, 安田耕作 ほか. International Prostate Symptom Score と BPH Impact Index の日本語訳の言語的妥当性に関する研究. 日泌会誌 2002; 93: 669-680

## 1 多尿，夜間多尿

### 1) 行動療法（生活指導も含む）（表 8）

**要約** 多尿，夜間多尿に対する行動療法には，飲水に関する指導，塩分制限，食事（Diet），運動療法，禁煙，弾性ストッキングの使用，夕方の下肢の挙上などがある。統合的生活指導の有効性も報告されている。エビデンスは十分ではないが，非侵襲的であり，第一選択とすべき治療である。〔レベル 2〕

Polyuria（多尿）あるいは nocturnal polyuria（夜間多尿）および behavioral therapy（行動療法）をキーワードとして検索し，得られた文献から RCT による 1 編を含め，19 編を引用した。

#### a. 飲水に関する指導

##### 推奨グレード：A

飲水指導としては，夜間の飲水過多，アルコール，カフェイン摂取は夜間多尿の因子と報告されているので，それらを避ける必要がある<sup>1-3)</sup>。特に飲水過多に対しては，飲水のバランスを調節する必要がある<sup>1-3)</sup>。通常，排尿日誌をもとに，まず飲水と尿量の状況を把握し，全日多尿であるか，夜間のみの多尿であるかについても把握する必要がある。

飲水指導において問題となるのは，脱水による脳梗塞の発症または悪化のリスクである。特に高齢者においては，脱水が脳梗塞の発症因子であることは報告されてはいるが，

表 8 行動療法（生活指導も含む）

治療法	推奨グレード
飲水に関する指導	A
塩分制限	B
食事（Diet）	B
運動療法（散歩，ダンベル運動，スクワットなど）	B
禁煙	C1
統合的生活指導	B
神経変調療法など	保留（保険適用外）

過度の飲水がいわゆる“血液をさらさらにする”効果により、脳梗塞や虚血性心疾患の予防になっているというエビデンスはない。

正常成人の平均 24 時間尿量/体重は  $20 \pm 3$  mL/kg と報告されている。20 mL/kg 以下では脱水の危険があり、40 mL/kg 以上は多尿である<sup>4,5)</sup>。したがって、1 日尿量が 20~25 mL/kg (体重) となるように飲水量を調節することが推奨されている<sup>6)</sup>。〔CQ7 p.20 参照〕

## b. 塩分制限

### 推奨グレード：B

夜間頻尿患者に対する行動療法の一環として、塩分過剰摂取がある患者に対する塩分制限は、最新の国際禁制学会 (ICS) のコンセンサスレポートでも推奨されている<sup>7)</sup>。高血圧治療ガイドライン 2019 によれば、「6g/日未満を目標とした減塩により有効な降圧が得られ、脳心血管イベントの抑制が期待できる」ため、減塩目標値として 6g/日未満が推奨されている<sup>8)</sup>。また、9.2g/日以上塩分摂取量は夜間頻尿の独立したリスク因子であることが示されている<sup>9)</sup>。

一方、検索した範囲内では、夜間頻尿患者に対する塩分制限の効果に関する報告は 2 報<sup>10,11)</sup> のみでエビデンスは限定的である。この中で Matsuo らは、厚生労働省の推奨する 1 日塩分摂取量の上限 (男性 8g, 女性 7g) を超えている夜間頻尿患者を対象として食事指導を行い、12 週間後に推定塩分摂取量が減少した群 (成功群) と減少しなかった群 (不成功群) の比較において、成功群では夜間排尿回数、夜間尿量、夜間多尿指数が有意に低下したと報告している<sup>10)</sup>。

塩分制限は夜間多尿を伴う夜間頻尿患者に対して、行動療法の一環として行う価値があるが、夜間頻尿の改善のためには、どの程度の塩分摂取量まで落とすべきかは明確でなく、今後より大規模な臨床研究が必要である。〔CQ8 p.22 参照〕

## c. 食事 (Diet)

### 推奨グレード：B

糖尿病の日本人患者において、野菜摂取と夜間頻尿との関係を検討した報告がある。全体として夜間頻尿 (夜間排尿回数 2 回以上)、重度夜間頻尿 (同 3 回以上)、野菜摂取の習慣のある者の割合はそれぞれ 39.9%, 14.4%, 67.3% で、女性では野菜摂取と夜間頻尿、重度夜間頻尿は逆相関があったが、男性では重度夜間頻尿のみに逆相関があった<sup>12)</sup>。なお、野菜を摂取することにより夜間頻尿が改善したという報告はない。

## d. 運動療法

### 推奨グレード：B

夕方あるいは夜間における運動療法 (散歩, ダンベル運動, スクワットなど) は、間質に貯留した水分を運動による筋肉ポンプ作用で血管内に戻し、また汗として体外に排出する作用のために有効とされている<sup>1-3,6)</sup>。また、ストレス解消など、睡眠障害に対しても効果がありうる。しかし、これらの治療法に対する RCT の報告はない。

## e. 禁煙

### 推奨グレード：C1

糖尿病の日本人患者における喫煙と夜間頻尿の関係を検討した報告では、全体として夜間排尿回数1回、2回、重度夜間頻尿(3回以上)の割合はそれぞれ39.5%、27.1%、14.8%で、現在喫煙している患者は、吸わない、または過去に吸った者と比べて逆相関( $PR=0.47$ )があり、喫煙歴のある者における重度の夜間頻尿は、現在喫煙している者と過去に喫煙した者との間にも逆相関があった<sup>13)</sup>。

## f. 統合的生活指導

### 推奨グレード：B

Sodaらは、夜間頻尿患者56例に対し、生活指導(体重の2~2.5%までの飲水制限、ベッド上での超過時間臥床の禁止、日常の運動、湯たんぽなどによるベッドの暖房維持)を行ったところ、夜間排尿回数は有意に減少し(3.6から2.7回、 $p<0.0001$ )、夜間尿量も有意に減少し(923 mLから768 mL、 $p=0.0005$ )、53%の患者で夜間排尿回数の1回以上の減少がみられた。また、多尿の患者により効果が高かった<sup>14)</sup>。

Choらは、夜間多尿の患者に、専門看護師による30分間の系統的行動療法プログラム〔ビデオによる教育、飲水制限(尿量を1,500 mL/日とし、夕方からの飲水・アルコール・カフェイン摂取を制限)、睡眠の衛生状態を保ち、毎日の運動を指導するなど〕を行ったところ、夜間排尿回数、QOLスコア(IPSS、ICIQ-N: International Consultation on Incontinence Questionnaire-Nocturia)、夜間多尿指数(NPi)、夜間膀胱容量指数が有意に改善したが、夜間尿量は傾向差のみであった。1セッション目で78.5%が満足したが、2セッション目では7.6%のみであった<sup>15)</sup>。

後に200例(うち124例)の夜間頻尿(2回以上)患者に、同様の行動療法プログラムとデスマプレシンの併用とデスマプレシン単独を比較した結果、夜間排尿回数の減少は両群で有意差はみられなかったが(-1.5 vs. -1.2)、夜間多尿指数は有意に減少し(0.29 vs. 0.37、 $p=0.028$ )、最大膀胱容量も有意に増大した(13.3 mL vs. -41.3 mL、 $p<0.001$ )<sup>16)</sup>。したがって、行動療法による夜間多尿患者の夜間排尿回数に対する薬物療法への相加効果はみられなかった。

## g. 神経変調療法など

### 推奨グレード：保留(保険適用外)

仙骨神経刺激療法(SNM)において過活動膀胱患者を対象としたグループA(モニター反応電圧3V以下)とグループB(同4V以上)で、夜間排尿回数が $3.42\pm 1.05 \rightarrow 1.19\pm 0.55$ 、 $3.78\pm 1.22 \rightarrow 1.44\pm 0.64$ に減少したと報告されている<sup>17)</sup>。

多発性硬化症を合併した神経因性過活動膀胱患者に対する経皮的脛骨神経刺激療法(PTNS)( $n=21$ )の前向き長期試験において、夜間排尿回数は、治療前 $3.17\pm 1.76$ 、12週後 $1.09\pm 0.70$ 、12カ月後 $1.09\pm 0.62$ と減少しており、その効果が維持されていた<sup>18)</sup>。

ただし、本邦ではPTNSは保険適用を得ていない。

電気・磁気刺激以外の行動療法として、本邦からの軟質エラストマーローラーによる会陰部刺激の夜間頻尿に対する有効性を評価したプラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験の報告がある<sup>19)</sup>。対象は78～89歳の女性24例で、就寝時に軟質エラストマーローラーにより1分間会陰部皮膚刺激を行った。プラセボには硬質ポリスチレンローラーが用いられ、3日間の事前調査の後、3日間の刺激期間、4日間の休止、さらに3日の刺激期間で行われた。9例が過活動膀胱患者であり、その患者において、夜間排尿回数の減少がプラセボ群に比して有意であった ( $-0.74 \pm 0.7$  回 vs.  $-0.15 \pm 0.8$  回)。

## h. その他

下肢を挙上した30分以内の昼寝、日光浴、弾性ストッキングの使用、利尿薬服薬時間の変更(昼に服用)、なども有効と報告されている<sup>1-3)</sup>。しかし、これらの治療法に対するRCTの報告はない。

### 参考文献

- 1) Kowalik CG, Cohn JA, Delp S et al. Nocturia: evaluation and current management strategies. *Rev Urol* 2018; 20: 1-6 (総説)
- 2) Cornu JN, Abrams P, Chapple CR et al. A contemporary assessment of nocturia: definition, epidemiology, pathophysiology, and management — a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2012; 62: 877-890 (Syst/Meta)
- 3) Robinson D, Hanna-Mitchell A, Rantell A et al. Are we justified in suggesting change to caffeine, alcohol, and carbonated drink intake in lower urinary tract disease? Report from the ICI-RS 2015. *Neurourol Urodyn* 2017; 36: 876-881 (総説)
- 4) Tani M, Hirayama A, Fujimoto K et al. Increase in 24-hour urine production/weight causes nocturnal polyuria due to impaired function of antidiuretic hormone in elderly men. *Int J Urol* 2008; 15: 151-154 (IV)
- 5) van Kerrebroeck P, Abrams P, Chaikin D et al; International Continence Society. The standardization of terminology in nocturia: report from the standardization subcommittee of the International Continence Society. *BJU Int* 2002; 90 (Suppl 3): 11-15
- 6) 日本排尿機能学会 夜間頻尿診療ガイドライン作成委員会 編. 夜間頻尿診療ガイドライン. ブラックウェルパブリッシング, 2009 (GL)
- 7) Everaert K, Hervé F, Bosch R et al. International Continence Society consensus on the diagnosis and treatment of nocturia. *Neurourol Urodyn* 2019; 38: 478-498 (GL)
- 8) 日本高血圧学会 高血圧治療ガイドライン作成委員会 編. 高血圧治療ガイドライン 2019. ライフサイエンス出版, 2019 (GL)
- 9) Matsuo T, Miyata Y, Sakai H. Daily salt intake is an independent risk factor for pollakiuria and nocturia. *Int J Urol* 2017; 24: 384-389 (III)
- 10) Matsuo T, Miyata Y, Sakai H. Effect of salt intake reduction on nocturia in patients with excessive salt intake. *Neurourol Urodyn* 2019; 38: 927-933 (IV)
- 11) Okumura Y, Asai K, Kobayashi T et al. Dietary sodium restriction reduces nocturnal urine volume and nocturnal polyuria index in renal allograft recipients with nocturnal polyuria. *Urology* 2017; 106: 60-64 (IV)
- 12) Furukawa S, Sakai T, Niiya T et al. Dietary intake habits and the prevalence of nocturia in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2018; 9: 279-285 (IV)
- 13) Furukawa S, Sakai T, Niiya T et al. Smoking and prevalence of nocturia in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a post-hoc analysis of the Dogo Study. *Neurourol Urodyn* 2017; 36: 1336-1341 (IV)
- 14) Soda T, Masui K, Okuno H et al. Efficacy of nondrug lifestyle measures for the treatment of nocturia. *J Urol* 2010; 184: 1000-1004 (IV)
- 15) Cho SY, Lee SL, Kim IS et al. Short-term effects of systematized behavioral modification program for nocturia: a prospective study. *Neurourol Urodyn* 2012; 31: 64-68 (III)

- 16) Cho SY, Lee KS, Kim JH et al. Effect of combined systematized behavioral modification education program with desmopressin in patients with nocturia: a prospective, multicenter, randomized, and parallel study. *Int Neurourol J* 2014; 18: 213–220 (I)
- 17) Marinkovic SP, Ford JC. Improving clinical outcomes for women with overactive bladder or urinary retention symptoms: a comparison of motor response voltages (1-9 V) during stage 1 sacral neuromodulation. *BJU Int* 2018; 122: 472–479 (V)
- 18) Canbaz Kabay S, Kabay S, Mestan E et al. Long term sustained therapeutic effects of percutaneous posterior tibial nerve stimulation treatment of neurogenic overactive bladder in multiple sclerosis patients: 12-months results. *Neurourol Urodyn* 2017; 36: 104–110 (IV)
- 19) Iimura K, Watanabe N, Masunaga K et al. Effects of a gentle, self-administered stimulation of perineal skin for nocturia in elderly women: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover trial. *PLoS One* 2016; 11: e0151726 (II)

## 2) 夜間多尿に対する薬物療法 (表 9)

**要約** 最近, 男性の夜間多尿に伴う夜間頻尿に対してデスマプレシンが保険適用となった〔レベル 1〕。その他利尿薬〔レベル 2〕, 非ステロイド性抗消炎薬〔レベル 2~4〕が夜間多尿に有用との報告があるが, さらなる検討が必要である。α<sub>1</sub>遮断薬〔レベル 4〕, 抗コリン薬〔レベル 2, 3〕の中にも夜間尿量の減少作用を有する薬剤もある。

### a. デスマプレシン

推奨グレード〔男性〕: A

〔女性〕: 保留 (保険適用外)

男性において, 夜間多尿による夜間頻尿を有意に改善したという報告〔レベル 1〕もあり本邦においてデスマプレシン 50 μg 製剤が保険適用となった。低ナトリウム血症の患者, 習慣性または心因性多飲症の患者, 腎機能障害のある患者, 利尿薬・副腎皮質ステロイド薬投与中の患者などには投与禁忌であるが, 適応さえ誤らなければ有効性は高い。女性に関しては, 海外から 25 μg 製剤の有効性が報告されているが〔レベル 1〕, 本邦では有意差がみられず今後の検討を待ちたい。

本ガイドライン第 1 版 (2009) 作成時の PubMed 検索は, 1995~2007 年, desmopressin (デスマプレシン), nocturia (夜間頻尿) のキーワードを用い, 対象を 45 歳以上, RCT として 7 編を採用している。今回は 2008~2019 年の同様の検索を行い, 第 1 版を参考に新たに RCT 6 編を引用し, さらに重要と思われる総説を含め 9 編を引用した。

加齢に伴い夜間に下垂体後葉からバソプレシンの分泌が低下し, 夜間尿量は増加するが, これを補うのがバソプレシンの合成アナログ製剤であるデスマプレシンである<sup>1)</sup>。デスマプレシンの抗利尿作用は, 腎集合管に作用し水の再吸収を行い, 尿量を減少させる。細胞レベルでは V<sub>2</sub> 受容体を介して, 細胞内のアデニル酸シクラーゼを活性化させ

表9 夜間多尿の薬物治療

薬剤	用法・用量	推奨グレード
デスマプレシン	男性	1日1回就寝前に50 $\mu$ gを経口服用
	女性	保留(保険適用外)
利尿薬		C1
非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)		保留(保険適用外)
三環系抗うつ薬		保留(保険適用外)

アクアポリン2のリン酸化により、集合管の水分子を再吸収し体内に戻す<sup>1,2)</sup>。デスマプレシンの血管収縮作用は極めて弱く、一方で抗利尿効果はバソプレシンの3~10倍、作用時間(尿浸透圧>200 mOsm/kgを示す時間)は、男性では50 $\mu$ g錠で平均3.45時間である<sup>3)</sup>。

デスマプレシンの剤型は現在、経口製剤、経鼻製剤ならびに注射剤が存在する。経口製剤には錠剤と口腔内崩壊錠(OD錠)があり、消化管の酵素によりbioavailabilityは低下し、経口製剤のそれは皮下注射の0.1%に相当する<sup>4)</sup>。口腔内崩壊錠は一部口腔粘膜から吸収されることで、錠剤の6割の量で同程度の効果が期待できる<sup>5)</sup>。口腔内崩壊錠は水なしで服用することが推奨される。

本邦におけるデスマプレシン製剤としては、1978年点鼻液と1999年スプレー製剤(2.5 $\mu$ g/噴霧)が中枢性尿崩症の適用、1988年注射剤が止血管理薬(血友病Aおよびフォン・ヴィレブランド病治療薬)の適用、2003年スプレー(10 $\mu$ g/噴霧)が夜尿症の適用、2012年経口製剤(口腔内崩壊錠:ミニリンメルトOD錠120 $\mu$ g, 同OD錠240 $\mu$ g)が夜尿症の適用、経口製剤(口腔内崩壊錠:ミニリンメルトOD錠60 $\mu$ g, 同OD錠120 $\mu$ g, 同OD錠240 $\mu$ g)が中枢性尿崩症の適用で製造承認を取得した。

海外での高齢者の夜間頻尿に対するデスマプレシンは、内服薬(錠剤)で0.1~0.4mg、経鼻薬では20 $\mu$ gおよび40 $\mu$ gを使用して臨床試験(治験)が行われてきた。また、口腔内崩壊錠60 $\mu$ g, 120 $\mu$ g, 240 $\mu$ gでも夜間頻尿の適用を取得したが、高齢者の低ナトリウム(Na)血症の発現リスクが高く、65歳以上の使用を禁じた国もあった。

本ガイドライン第1版(2009)<sup>6)</sup>の時点までは100 $\mu$ g以下の用量は検討されていなかった。しかし、夜間頻尿のアンメットニーズの高い65歳以上の高齢者では生理機能が低下していることが多く、低Na血症(水中毒)などの副作用が高頻度に出現するため<sup>7)</sup>、低用量(25 $\mu$ g, 50 $\mu$ g)の口腔内崩壊錠[海外販売名:NOCDURNA<sup>®</sup>]での開発が開始された。これまでに施行された国内外の主な開発治験を表10に示す。

### (1) 治療効果

低用量のデスマプレシン口腔内崩壊錠10 $\mu$ g, 25 $\mu$ g, 50 $\mu$ g, 100 $\mu$ gのプラセボに対する有効性・安全性を最初に評価した4週間の臨床試験(治験)では、対象が夜間頻尿回数2回以上かつ血清Na値135mmol/L以上の男女で、男性では下部尿路閉塞を有する

表 10 低用量デスモプレシンを用いた開発試験

施行国	対象	症例数と期間	用量	至適用量
米国, カナダ Weiss JP, 2012 <sup>8)</sup>	夜間 2 回以上 18 歳以上男女	757 例 (4 週と 26 週) 夜間多尿 90.2%	プラセボ, 10, 25, 50, 100 $\mu$ g	50 $\mu$ g 以上 女性 25 $\mu$ g
米国, カナダ Juul KV, 2013 <sup>5)</sup>	夜間 2 回以上 18 歳以上男女 長期投与	445 例, 長期 (52 週)	25, 50, 100 $\mu$ g	男性 50 $\mu$ g 女性 25 $\mu$ g
米国, カナダ Sand PK, 2013 <sup>10)</sup>	夜間 2 回以上 18 歳以上女性	216 例 (12 週) 夜間多尿 89% (プラセボ), 88% (25 $\mu$ g)	プラセボ, 25 $\mu$ g	女性 25 $\mu$ g
米国, カナダ Weiss JP, 2013 <sup>11)</sup>	夜間 2 回以上 18 歳以上男性	385 例 (12 週) 夜間多尿 89% (プラセボ), 84% (25 $\mu$ g), 86% (75 $\mu$ g)	プラセボ, 25, 75 $\mu$ g	男性 50 $\mu$ g
日本 Yamaguchi O, 2013 <sup>3)</sup>	夜間 2 回以上 55~75 歳男女	116 例 (4 週) 夜間多尿 50% 以上 平均夜間尿量率 35%	プラセボ, 10, 25, 50, 100 $\mu$ g	男性 50 $\mu$ g 女性 25 $\mu$ g

例は除外されている<sup>8)</sup>。

排尿回数の減少は男女併せて 50  $\mu$ g 以上で有意差がみられたが、最小有効量は女性で 25  $\mu$ g であった。低 Na 血症 (125 mmol/L 未満) は少数であったが、性別により至適用量を調整する必要性が認められた。投与量が 60  $\mu$ g 以下では男女で血清中濃度に差がみられない、すなわち本製剤の吸収と排泄に性差はないが、女性は男性に比べ薬剤感受性が高いため低用量で効果が出やすく、また同用量では女性のほうが副作用は出やすいことが示唆された<sup>9)</sup>。

52 週の長期投与試験でも、夜間排尿回数は 1.4~2.1 回の減少を認め、同じ投与量では女性のほうが改善効果は高く、女性では 25  $\mu$ g が至適用量と推測された<sup>5)</sup>。その後、女性に対する 25  $\mu$ g の有効性・安全性を確認する試験が施行された<sup>10)</sup>。261 例 (平均夜間排尿回数 2.84 回) に 12 週間投与し、プラセボとの比較で 0.22 回の有意な減少と、夜間排尿回数 33% 以上の減少を示す症例が有意に増加し、さらにプラセボに比べて就寝後夜間第一尿 (覚醒) までの時間 (HUS) を 49 分延長したと報告している。安全性については、全例が血清 Na 値 125 mmol/L 以上であり、126~129 mmol/L が 3 例であった。

男性でも同様の試験が実施され、385 例をプラセボ、50  $\mu$ g, 75  $\mu$ g の 3 群に割り付け、12 週で有効性・安全性を評価した<sup>11)</sup>。50  $\mu$ g, 75  $\mu$ g はプラセボに比べて夜間排尿回数をそれぞれ 0.29 回, 0.35 回減少させ、またプラセボに比べて HUS を 39 分, 43 分延長し、いずれも有意差を認めた。血清 Na 値 129 mmol/L 以下はそれぞれ 2 例, 9 例にみられた。したがって、男性でも 50  $\mu$ g の有効性・安全性が確認された。

本邦でも、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が夜間排尿回数 2 回以上の 55~75 歳の男女に施行されている<sup>3)</sup> (表 10)。海外試験同様、女性のほうが感受性は高く、25  $\mu$ g, 50  $\mu$ g の抗利尿作用持続期間は男性より長かった。4 週間の治療期における夜間排尿回数は男女とも 25  $\mu$ g で減少がみられた (群内での前後比較)。治療期で血清 Na 値

表 11 本邦での臨床試験一覧

施行国	対象	症例数と期間	用量	至適用量
日本 Yamaguchi O, 2020 <sup>12)</sup>	夜間 2 回以上 夜間多尿指数 33% 以上 20 歳以上男性	342 例 (12 週)	プラセボ, 25 $\mu$ g, 50 $\mu$ g	男性 50 $\mu$ g
日本 Yamaguchi O, 2020 <sup>12)</sup>	夜間 2 回以上 夜間多尿指数 33% 以上 20 歳以上女性	190 例 (12 週)	プラセボ, 25 $\mu$ g	女性の有効性は確認できず
日本 審議報告書 <sup>13)</sup>	夜間 2 回以上 夜間多尿指数 33% 以上 20 歳以上男女	503 例 (52 週)	25 $\mu$ g (男女), 50 $\mu$ g (男性)	男性 50 $\mu$ g (必要に応じて 25 $\mu$ g)

129 mEq/L 以下はみられなかったが、65 歳以上の 2 例に 135 mEq/L 未満が認められた。

続いて夜間多尿を有する夜間頻尿患者に対し、男性 (342 例) では 25  $\mu$ g と 50  $\mu$ g、女性 (190 例) では 25  $\mu$ g を 12 週間投与し、プラセボに対する有効性・安全性が検討された (プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験)<sup>12)</sup> (表 11)。男性では、25  $\mu$ g と 50  $\mu$ g がそれぞれ 1.21 回、0.96 回夜間排尿回数を減少させ (群内比較)、プラセボとの間に有意差がみられた。女性でも 1.11 回の減少が認められたが、プラセボとの比較では有意ではなかった。HUS については男女ともにプラセボと比較して有意な延長が認められた (男性: 25  $\mu$ g と 50  $\mu$ g がそれぞれ 117.6 分、93.4 分の延長)。

この結果を踏まえ、本邦においては男性のみ「夜間多尿による夜間頻尿」の適用を取得した。

## (2) 使用方法

デスモプレシンは、行動療法や生活指導を行っても夜間多尿による夜間頻尿が改善しない男性患者に対する治療薬である。本邦においては夜間多尿による夜間頻尿として、デスモプレシン口腔内崩壊錠 25  $\mu$ g、50  $\mu$ g [販売名: ミニンメルト OD 錠 25  $\mu$ g、50  $\mu$ g] が使用できる。

1 日 1 回就寝前にデスモプレシン 50  $\mu$ g を投与する。低 Na 血症の発現リスクが高いと判断される患者においてはデスモプレシン 25  $\mu$ g から投与開始する。デスモプレシンは、就寝中の尿の産生を減らすためには就寝前に投与する必要がある。国内第 III 相臨床試験および海外の多くの報告では就寝 1 時間前の投与とされているが、高齢者においては就寝時刻がずれることが多いため、就寝直前の投与が望ましい。

国内第 III 相長期試験<sup>13)</sup>にて、投与開始後 8~12 週以降は効果がプラトーになったことから、8~12 週を目安に夜間排尿回数や夜間尿量の変化量を確認する。効果不十分と判断した場合、25  $\mu$ g 投与例においては 50  $\mu$ g への増量を、50  $\mu$ g 投与例においては投与中止を検討する。

また、デスモプレシンの効果が不十分な場合には、水なしで服用しているか (水と一緒に服用していないか)、寝る前に排尿しているか、過剰な飲水がないかについて改め

て確認する。投与開始後、低 Na 血症が認められた場合はすみやかに投与を中止する。その目安は血清 Na 値 135 mEq/L とする。

### (3) 副作用

生理機能が低下している 65 歳以上の高齢者では低 Na 血症（水中毒）などの副作用が出やすい<sup>7,9)</sup>。同用量では男性に比べ女性のほうが血清 Na 値 125 mEq/L 以下の低 Na 血症が多い<sup>3,10,11)</sup>。低 Na 血症の発現は投与開始 1 週間以内に生じることが多く、用量依存性に出現する<sup>8)</sup>。

発症頻度の多い副作用は、頭痛、下肢の浮腫、嘔気、めまい、低 Na 血症が報告されている。副作用の程度は、その多くが軽症または中等症であり、また副作用の多くは薬剤中断または飲水制限により改善している。低用量口腔内崩壊錠開発以前の低 Na 血症に対するシステマティックレビューでは、臨床症状を有さない症例を含めて、7.6% に低 Na 血症が生じると報告されており<sup>14)</sup>、実際の臨床の場ではもっと多くの症例が低 Na 血症を生じる可能性がある<sup>と警鐘を発している</sup>。低 Na 血症による症状は、下肢の痙攣や全身痙攣など全身症状を併発することが多く、低 Na 血症を認めた場合には、直ちに薬剤を中止し、飲水制限を行い、必要に応じて内分泌内科専門医へ紹介する。

副作用の出現を減じるためには、薬剤投与中には飲水制限（1 日飲水量 1 L など）<sup>15)</sup> を徹底する。ただし、飲水量は季節・発汗量を考慮する。また、投与後 1 週間以内に再診の上、全身評価（頭痛、浮腫、体重増加など）ならびに電解質の評価が重要である。治療用量を増量する場合も同様の処置が必要である<sup>2)</sup>。

飲水制限として特に患者に徹底すべき点としては「食事は就寝 2～3 時間前（すなわち、デスマプレシン服用の 2～3 時間前）までに済ませ、その後は口喝がない限り飲水を避ける」ことである。そして、デスマプレシン投与 8 時間後（起床時）までは飲水量を制限することが重要である。

なお、国内臨床試験においては血清 Na 値 125 mEq/L 以下を呈した副作用の発現は 0.8% であった。

### (4) 禁忌<sup>16)</sup>

1. 低 Na 血症の患者またはその既往歴のある患者
2. 習慣性または心因性多飲症の患者（尿生成量が 40 mL/kg/24 時間を超える）
3. 心不全またはその既往歴あるいはその疑いがある患者
4. 利尿薬による治療を要する体液貯留またはその既往歴のある患者
5. 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群の患者
6. 中等度以上の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランスが 50 mL/分未満）
7. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
8. サイアザイド系利尿薬、サイアザイド系類似薬、ループ利尿薬を投与中の患者
9. 副腎皮質ステロイド薬（注射剤、経口剤、吸入剤、注腸剤、坐剤）を投与中の患者

## 参考文献

- 1) Richardson DW, Robinson AG. Desmopressin. *Ann Intern Med* 1985; 103: 228–239 (総説)
- 2) Ferring AB (SE). Desmopressin (Minirin®, DDAVP®): Focus on urological indications. Chester: Adis International, 1998 (総説)
- 3) Yamaguchi O, Nishizawa O, Juul KV, Nørgaard JP. Gender difference in efficacy and dose response in Japanese patients with nocturia treated with four different doses of desmopressin orally disintegrating tablet in a randomized, placebo-controlled trial. *BJU Int* 2013; 111: 474–484 (II)
- 4) Fjellestad-Paulsen A, Höglund P, Lundin S, Paulsen O. Pharmacokinetics of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin after various routes of administration in healthy volunteers. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 38: 177–182
- 5) Juul KV, Klein BM, Nørgaard JP. Long-term durability of the response to desmopressin in female and male nocturia patients. *Neurourol Urodyn* 2013; 32: 363–370 (II)
- 6) 日本排尿機能学会 夜間頻尿診療ガイドライン作成委員会 編. 夜間頻尿診療ガイドライン. ブラックウェルパブリッシング, 2009 (GL)
- 7) Weiss JP, Blaivas JG, Blanker MH et al. The New England Research Institutes, Inc. (NERI) Nocturia Advisory Conference 2012: focus on outcomes of therapy. *BJU Int* 2013; 111: 700–716 (総説)
- 8) Weiss JP, Zinner NR, Klein BM, Nørgaard JP. Desmopressin orally disintegrating tablet effectively reduces nocturia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurourol Urodyn* 2012; 31: 441–447 (I)
- 9) Juul KV, Klein BM, Sandström R et al. Gender difference in antidiuretic response to desmopressin. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300: F1116–F1122 (総説)
- 10) Sand PK, Dmochowski RR, Reddy J, van der Meulen EA. Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in women with nocturia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study. *J Urol* 2013; 190: 958–964 (I)
- 11) Weiss JP, Herschorn S, Albei CD, van der Meulen EA. Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in men with nocturia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study. *J Urol* 2013; 190: 965–972 (I)
- 12) Yamaguchi O, Juul KV, Falahati A et al. Efficacy and safety of 25 and 50 µg desmopressin orally disintegrating tablets in Japanese patients with nocturia due to nocturnal polyuria: Results from two phase 3 studies of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled parallel-group development program. *Low Urin Tract Symptoms* 2020; 12: 8–19 (I)
- 13) 審議報告書. ミニリンメルト OD 錠 25 µg, 同 OD 錠 50 µg. 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課, 令和元年 6 月 3 日
- 14) Rembratt A, Riis A, Norgaard JP. Desmopressin treatment in nocturia; an analysis of risk factors for hyponatremia. *Neurourol Urodyn* 2006; 25: 105–109 (総説)
- 15) Shindel A, Tobin G, Klutke C. Hyponatremia associated with desmopressin for the treatment of nocturnal polyuria. *Urology* 2002; 60: 344 (IV)
- 16) デスモプレシン酢酸塩水和物口腔内崩壊錠 ミニリンメルト®OD 錠 25 µg, 同 50 µg. 添付文書. 2019 年 6 月 (第 1 版)

## b. 利尿薬

## 推奨グレード: C1

半減期の短いループ利尿薬やサイアザイド系利尿薬を就寝 6～8 時間以上前に投与することで夜間多尿に起因する夜間頻尿を改善したとする報告が散見される〔レベル 2〕。大規模な RCT が望まれる。

Nocturia (夜間頻尿), nocturnal polyuria (夜間多尿), diuretics (利尿薬) をキーワードとして検索し, 26 編の論文を得たが RCT は 3 編であった。総説を含め 7 編を引用した。

利尿薬にはその作用機序により、ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬、K 保持性利尿薬、バソプレシン V<sub>2</sub> 受容体アンタゴニスト、浸透圧利尿薬がある。利尿薬は夜間頻尿に対する保険適用はないが、就寝前までに塩分・水負荷を減少させ夜間多尿を改善させる目的で使用される。夜間多尿を改善させる報告があるのはフロセミドとブメタニドであり、その有効性が評価されている<sup>1)</sup>。ともにループ利尿薬で、ブメタニドはフロセミドよりも消化管からの吸収率が高く食事の影響を受けないとされる。

Reynard らは、43 例の 50 歳以上の男性に、就寝 6 時間前にフロセミド 40 mg あるいはプラセボを無作為に割り付けて投与した結果、フロセミド投与群がプラセボ群に対し有意に、夜間排尿回数減少 (0.5 回 vs. 0 回)、夜間排尿量減少 (-18% vs. 0%) を示した<sup>2)</sup>。フロセミド投与群では 19 例中 7 例で夜間排尿回数が 1 回以上減少したが、プラセボ群では 20 例中 1 例のみであった。

Pedersen らは、28 例 (女性 13 例、男性 15 例) にブメタニドあるいはプラセボを 2 週間の間隔で投与する二重盲検クロスオーバー試験を行った<sup>3)</sup>。プラセボ投与期間では夜間排尿回数は週 13.8 回であったが、ブメタニド投与では週 3.8 回減少したと報告されている。また、前立腺肥大症 10 例ではブメタニドは無効であったが、それ以外の 18 例では、ブメタニド投与により夜間頻尿はプラセボに比べて週 4 回減少した。18 例のうち 3 例はプラセボが、11 例はブメタニドが好ましく、4 例はどちらでもないと回答した。

ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド (hANP) 濃度の上昇した症例は潜在性心不全と考えられ、アゾセミド (60 mg) 有効例は無効例に比べ明らかに hANP 値が高かった (27.6 pg/mL vs. 59.4 pg/mL,  $p=0.0026$ ) との報告がある<sup>4)</sup>。正常腎機能下ではフロセミドの半減期が 1~2 時間で、持続時間は 6 時間程度である。ブメタニドもほぼ同様である。アゾセミドは長時間作用型ループ利尿薬で 12 時間の利尿効果があるので、投与時間に注意が必要である。ループ利尿薬は低 Na 血症にはなりにくいですが、カリウム (K) も尿中によく排泄されるため低 K 血症になることがある。

$\alpha_1$  遮断薬 (テラゾシン) を 4 週以上投与しても、夜間排尿回数が改善しなかった男性 53 例 (平均 69 歳) にサイアザイド系利尿薬であるヒドロクロロチアジド 25 mg を就寝 8 時間前に追加したところ、25% 以上の改善が 42%、50% 以上の改善が 32%、夜間多尿指数も 52.3% から 45.9% と有意な減少がみられたと報告されている<sup>5)</sup>。サイアザイド系利尿薬も腎皮質部の遠位尿細管に作用し、Na イオンと水の再吸収を抑えるので、投与時間によっては夜間頻尿を改善させる可能性がある。Na が水に比して多く失われるので、低 Na 血症になる頻度が高い。K 排泄も増加し低 K 血症にもなる。

### 抗利尿薬と利尿薬との併用療法

Fu らは、デスマプレシンとフロセミドの併用療法を 60 歳以上の夜間排尿回数 2 回以上の 82 例に行い有効性を報告している<sup>6)</sup>。すなわち、3 週間でデスマプレシンの至適用量を決定し、その後フロセミド (20 mg を就寝 6 時間前投与) + デスマプレシン、フロセミド + プラセボの 2 群に無作為に割り付けし、3 週間で有効性を評価した。

その結果、2 剤の併用群ではフロセミド + プラセボ群に比べ夜間排尿回数の減少 (43%

vs. 9%), 夜間尿量の減少 (37% vs. 5%), 就寝後夜間第一尿 (覚醒) までの時間 (HUS) の有意な延長 (52% vs. 19%) が認められた。しかし, 保険収載されたデスマプレシン製剤 25  $\mu$ g, 50  $\mu$ g については, サイアザイド系利尿薬, サイアザイド系類似薬, ループ利尿薬との併用は禁忌となっている<sup>7)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Andersson KE, van Kerrebroeck P. Pharmacotherapy for nocturia. *Curr Urol Rep* 2018; 19: 8 (総説)
- 2) Reynard JM, Cannon A, Yang Q, Abrams P. A novel therapy for nocturnal polyuria: a double-blind randomized trial of frusemide against placebo. *Br J Urol* 1998; 81: 215–218 (II)
- 3) Pedersen PA, Johansen PB. Prophylactic treatment of adult nocturia with bumetanide. *Br J Urol* 1988; 62: 145–147 (II)
- 4) Fujikawa K, Kasahara M, Matsui Y, Takeuchi H. Human atrial natriuretic peptide is a useful criterion in treatment of nocturia. *Scand J Urol Nephrol* 2001; 35: 310–313 (III)
- 5) Cho MC, Ku JH, Paick JS. Alpha-blocker plus diuretic combination therapy as second-line treatment for nocturia in men with LUTS: a pilot study. *Urology* 2009; 73: 549–553 (III)
- 6) Fu FG, Lavery HJ, Wu DL. Reducing nocturia in the elderly: a randomized placebo-controlled trial of staggered furosemide and desmopressin. *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 312–316 (II)
- 7) デスマプレシン酢酸塩水和物口腔内崩壊錠 ミニリンメルト®OD 錠 25  $\mu$ g, 同 50  $\mu$ g. 添付文書. 2019年6月 (第1版)

### c. 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs; COX 阻害薬)

推奨グレード: 保留 (保険適用外)

NSAIDs (COX 阻害薬) は糸球体血流を減少させて尿量減少に働き, 夜間多尿に起因する夜間頻尿に有効との報告がみられるが〔レベル 2~4〕, 長期投与にて腎障害をきたすこともある。

Nocturia (夜間頻尿), nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, 非ステロイド性抗炎症薬) をキーワードとして検索を行い, 27 編の論文を得たが, RCT は 2 編であった。総説を含め 7 編を引用した。

プロスタノイド (prostanoids) は過活動膀胱の発生に関与する分子であり, これを抑制する非ステロイド性抗炎症薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs; COX 阻害薬) は, 過活動膀胱の治療にも効果があると推定されている<sup>1)</sup>。

Addla らは, ジクロフェナク 50 mg を用いてプラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験を行っている<sup>2)</sup>。26 例 (平均 72 歳) の夜間多尿症例にジクロフェナク 50 mg を午後 9 時に投与したところ, 夜間排尿回数は 2.7 から 2.3 へと減少し, 夜間尿量率も 44% から 39% へと有意に減少したと報告している。

Araki らも, 抗コリン薬, 三環系抗うつ薬, 睡眠薬, 抗利尿ホルモンに対し治療抵抗性であった前立腺肥大症に伴う夜間頻尿患者 93 例 (夜間排尿回数 2 回以上) に対し, ロキソプロフェン 60 mg/日の就寝時投与により, 夜間頻尿が消失あるいは 1 回以上減少し

た患者は74.2%であったと報告している<sup>3)</sup>。また、Okadaらも、ロキソプロフェン60mgを12例の夜間頻尿患者に投与し、有効であった群では夜間尿量の減少がみられたと報告している<sup>4)</sup>。

夜間2回以上トイレに行く前立腺肥大症患者80例に対し、COX2阻害薬であるセレコキシブ100mg(午後9時投与)をプラセボを対照として1カ月間投与した二重盲検試験が報告されている<sup>5)</sup>。プラセボ群の夜間排尿回数が5.3回から5.1回への減少だったのに対し、セレコキシブ群では5.2回から2.5回へと有意に減少した。また、77歳の男性が各種薬剤を10回服用して夜間頻尿に対する効果をプラセボを対照として比較すると、NSAIDsであるナプロキセンを投与した場合、夜間尿量は666mLから358mLへと有意に減少し、夜間排尿回数も1.6回から0.7回へと減少したと報告されている<sup>6)</sup>。

プロスタグランジンは腎における尿産生に関与しており、NSAIDs(COX阻害薬)は糸球体血流を減少させて尿量減少に働くが腎障害をきたすこともあり<sup>7)</sup>、長期投与は回避すべきである。

## 参考文献

- 1) Andersson KE, van Kerrebroeck P. Pharmacotherapy for nocturia. *Curr Urol Rep* 2018; 19: 8 (総説)
- 2) Addla SK, Adeyolu AB, Neilson D, O'Reilly P. Diclofenac for treatment of nocturia caused by nocturnal polyuria: a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Eur Urol* 2006; 49: 720–725 (II)
- 3) Araki T, Yokoyama T, Kumon H. Effectiveness of a nonsteroidal anti-inflammatory drug for nocturia on patients with benign prostatic hyperplasia: a prospective non-randomized study of loxoprofen sodium 60 mg once daily before sleeping. *Acta Med Okayama* 2004; 58: 45–49 (IV)
- 4) Okada S, Watanabe H, Kojima Y et al. Loxoprofen sodium treatment for elderly men with refractory nocturia: effect on night-time urine production. *Int J Urol* 2008; 15: 462–464 (IV)
- 5) Falahatkar S, Mokhtari G, Pourreza F et al. Celecoxib for treatment of nocturia caused by benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Urology* 2008; 72: 813–816 (II)
- 6) Kaye M. Nocturia: a blinded, randomized, parallel placebo-controlled self-study of the effect of 5 different sedatives and analgesics. *Can Urol Assoc J* 2008; 2: 604–608 (III)
- 7) Wen SF. Nephrotoxicities of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Formos Med Assoc* 1997; 96: 157–171 (総説)

## d. 三環系抗うつ薬

推奨グレード：保留(保険適用外)

小児の遺尿症、夜尿症に適応症のある三環系抗うつ薬あるいはイミプラミンについて、成人の夜間頻尿あるいは夜間多尿に有効という報告はない。

Nocturia(夜間頻尿), nocturnal polyuria(夜間多尿)とanti-depressants(抗うつ薬)およびimipramine(イミプラミン)をキーワードとして検索し、それぞれ7編、5編の論文を得たが、成人夜間頻尿に関するRCT論文はみられなかった。

三環系抗うつ薬であるイミプラミンは、小児の遺尿症、夜尿症に適応症があるのみで、

成人の夜間頻尿，あるいは夜間多尿に対する効果のエビデンスはない。夜尿症小児に対して比較的弱い（中枢性および末梢性）抗コリン作用をもつほか，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<sup>1)</sup>。

また，末梢におけるカテコールアミンの再吸収を阻害するために交感神経刺激作用がある。イミプラミンの夜間多尿に対する抗利尿効果について，抗利尿ホルモンとは独立して抗利尿効果を示し，その効果は主に近位尿細管における $\alpha$ アドレナリン受容体刺激作用によるもので，副次的には遠位尿細管における尿素と水の再吸収の増加によるものであることが報告されている<sup>2)</sup>。

副作用は，不整脈，肝毒性，うつ，などがある。心停止の報告もあるので，成人の夜間頻尿の標準治療として考慮すべきではないとされる<sup>3)</sup>。

#### 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 夜間頻尿診療ガイドライン作成委員会 編. 夜間頻尿診療ガイドライン. ブラックウェルパブリッシング, 2009 (GL)
- 2) Hunsballe JM, Rittig S, Pedersen EB et al. Single dose imipramine reduces nocturnal urine output in patients with nocturnal enuresis and nocturnal polyuria. *J Urol* 1997; 158: 830–836 (III)
- 3) Dani H, Esdaille A, Weiss JP. Nocturia: aetiology and treatment in adults. *Nat Rev Urol* 2016; 13: 573–583 (総説)

#### e. $\alpha_1$ アドレナリン受容体遮断薬

前立腺肥大症に伴う夜間頻尿，特に夜間多尿に対して有効との報告がみられるが，いずれもエビデンスレベルは低く [レベル 4]，大規模 RCT が望まれる。

Nocturnal polyuria (夜間多尿) と alpha blocker ( $\alpha_1$  遮断薬) をキーワードとして検索し，26 編の論文を得，そのうち 5 編を引用した。

前立腺肥大症に対する  $\alpha_1$  アドレナリン受容体遮断薬 ( $\alpha_1$  遮断薬) が夜間頻尿を改善させるだけでなく夜間多尿にも有効であるとの報告が散見される。

Yoshida らは，夜間 2 回以上トイレに行く 160 例の下部尿路症状を伴う前立腺肥大症 (LUTS/BPH) 患者に対し，タムスロシン 0.2 mg を 2 カ月間投与し，夜間頻尿に対し有効性がみられた患者 (97 例) には有意な夜間尿量の減少が観察されたと報告している<sup>1)</sup>。Kojima らも，82 例の前立腺肥大症患者 (平均年齢 70.9 歳) に対して 24 カ月間タムスロシン 0.2 mg による治療を行った結果，夜間多尿群では昼間尿量の増加，夜間尿量の減少がみられたと報告している<sup>2)</sup>。

Kim らも，60 歳以上の夜間多尿を有する前立腺肥大症患者 54 例に対しシロドシンを 12 週間投与し，プロトコルを完遂できた 30 例を解析すると夜間尿量率は 39.0% から 34.9% へと有意な減少 ( $p=0.027$ ) がみられたと報告している<sup>3)</sup>。

Takahashi らは，81 例の過活動膀胱 (1 日 1 回以上の尿意切迫感) を有する前立腺肥大

症患者にナフトピジル 50~75 mg を 6 週間投与し、夜間多尿を有する症例でも夜間多尿のない症例でも有意に夜間排尿回数を減少させたと報告しているが、夜間尿量率については両群ともに有意とはいえない改善であった<sup>4)</sup>。Yokoyama らは、夜間排尿回数 3 回以上の LUTS/BPH 患者 56 例に対しナフトピジル 50~75 mg を 4 週間から 8 週間投与し、睡眠障害のある群でもない群でも有意に夜間尿量率を減少させたと報告している<sup>5)</sup>。

いずれの報告も、前向きではあるが対照のない観察研究(一定のプロトコールに従った介入研究)であり、 $\alpha_1$ 遮断薬の夜間多尿に対する有用性を評価するためのプラセボ対照比較試験が望まれる。

## 参考文献

- 1) Yoshida M, Inadome A, Masunaga K et al. Effectiveness of tamsulosin hydrochloride and its mechanism in improving nocturia associated with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia. *Neurourol Urodyn* 2010; 29: 1276–1281 (IV)
- 2) Kojima Y, Sasaki S, Imura M et al. Tamsulosin reduces nighttime urine production in benign prostatic hyperplasia patients with nocturnal polyuria: a prospective open-label long-term study using frequency-volume chart. *Neurourol Urodyn* 2012; 31: 80–85 (IV)
- 3) Kim YW, Park J, Chung H et al. The effectiveness of silodosin for nocturnal polyuria in elderly men with benign prostatic hyperplasia: a multicenter study. *Int Neurourol J* 2015; 19: 190–196 (IV)
- 4) Takahashi S, Tajima A, Matsushima H et al. Clinical efficacy of an  $\alpha_{1AD}$ -adrenoceptor blocker (naftopidil) on overactive bladder symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 2006; 13: 15–20 (IV)
- 5) Yokoyama O, Aoki Y, Tsujimura A et al.  $\alpha_1$ -Adrenoceptor blocker naftopidil improves sleep disturbance with reduction in nocturnal urine volume. *World J Urol* 2011; 29: 233–238 (IV)

## f. 抗コリン薬

過活動膀胱に伴う夜間頻尿に対し、抗コリン薬は有効であり〔レベル 2〕、特に血中半減期の短い抗コリン薬は夜間尿量を減らす可能性も示唆されている〔レベル 3〕。夜間尿量をエンドポイントにした大規模 RCT が望まれる。

Nocturnal polyuria (夜間多尿) と antimuscarinics (抗コリン薬) をキーワードとして検索し、31 編の論文を得、そのうち 5 編を引用した。

抗コリン薬は夜間排尿回数の減少には有効であるが、その機序は夜間における尿意切迫感の改善に伴う膀胱容量の増大効果によると考えられている<sup>1,2)</sup>。しかし、抗コリン薬の一つであるイミダフェナシンには、夜間多尿を改善する可能性を示唆する報告がある。

Wada らは、過活動膀胱と夜間 2 回以上の排尿を有する男女 60 例にイミダフェナシン 0.1 mg を 1 日 2 回(朝と晩)投与し、75 歳以上の患者では夜間尿量率が 48% から 44% へと有意に減少したと報告している<sup>3)</sup>。Yokoyama らは、イミダフェナシン第 III 相試験の中で夜間排尿回数 1 回以上かつ夜間尿量率 33% 以上の 46 例について解析すると、12 週間の投与前後で夜間尿量率は有意に減少し、プラセボとの間に有意差がみられた

( $p=0.0053$ )と報告している<sup>4)</sup>。

また、Yokoyamaらは、4週間以上の $\alpha_1$ 遮断薬治療歴があり、尿意切迫感週1回以上かつ夜間排尿回数2回以上の前立腺肥大症患者130例を、 $\alpha_1$ 遮断薬継続群、イミダフェナシン0.1mg1日2回(朝と晩)追加投与した群、0.1mgを眠前に追加投与した群に無作為割り付けして、夜間排尿回数、夜間尿量について報告している<sup>5)</sup>。眠前1回追加投与した群で有意に夜間尿量の減少が得られたと報告した。

薬剤の血中半減期の短い抗コリン薬は抗利尿に働く可能性が示唆されているが、夜間尿量をエンドポイントにした臨床研究ではなく、今後の検討を待ちたい。

#### 参考文献

- 1) Brubaker L, FitzGerald MP. Nocturnal polyuria and nocturia relief in patients treated with solifenacin for overactive bladder symptoms. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007; 18: 737–741 (II)
- 2) Yokoyama O, Hiro S, Hotta S et al. Efficacy of fesoterodine on nocturia and quality of sleep in Asian patients with overactive bladder. *Urology* 2014; 83: 750–755 (II)
- 3) Wada N, Watanabe M, Kita M et al. Effect of imidafenacin on nocturia and sleep disorder in patients with overactive bladder. *Urol Int* 2012; 89: 215–221 (IV)
- 4) Yokoyama O, Homma Y, Yamaguchi O. Imidafenacin, an antimuscarinic agent, improves nocturia and reduces nocturnal urine volume. *Urology* 2013; 82: 515–520 (III)
- 5) Yokoyama O, Tsujimura A, Akino H et al. Add-on anticholinergic therapy for residual nocturia in patients with lower urinary tract symptoms receiving  $\alpha 1$ -blocker treatment: a multi-centre, prospective, randomised study. *World J Urol* 2015; 33: 659–667 (III)

### 3) 高血圧に対する治療

Nocturnal polyuria (夜間多尿), nocturia (夜間頻尿), 高血圧 (hypertension), 降圧薬 (anti-hypertensive drug) をキーワードとして検索し、得られた文献から16編を引用した。

**要約** カルシウム拮抗薬は下部尿路症状を悪化させる可能性があるため、投与前には下部尿路症状の評価をして、投与後に下部尿路症状の出現に十分注意をする必要がある。ループ利尿薬は夜間頻尿治療の一つのオプションではあるが、病態によっては頻尿が悪化するので注意が必要である。

2019年に発表された高血圧診療ガイドライン2019においては主要降圧薬としてカルシウム拮抗薬(CCB)、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬/アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)、降圧利尿薬、 $\beta$ 遮断薬が記載されている<sup>1)</sup>。

レセプトデータベースを用いた本邦のリアルワールドデータでは、降圧薬として最も使用されている薬剤はCCBであり、次いでARBが汎用されており、他の降圧薬の使用頻度はそれほど多くない<sup>2)</sup>。CCBが降圧力に優れており、重篤な副作用を有しないため使用しやすいことに起因していると考えられるが、夜間多尿・頻尿に関してはそうでもない。

CCB に関しては2017年にCCBと下部尿路症状との関連性を検討したシステマティックレビューが報告されている<sup>3)</sup>。5編の論文が採用されて、そのうちの一つの下部尿路症状と降圧療法に関する最も大人数の横断研究 Boston Area Community Health (BACH) Survey では、CCB 単独治療が55歳未満の女性で有意に排尿症状と夜間頻尿を悪化させた<sup>4)</sup>と報告された。また、他の4編もCCB 使用群においてIPSSで示される下部尿路症状が悪化したと報告している<sup>5-8)</sup>。以上よりこのシステマティックレビューでは、CCBの投与開始前に下部尿路症状の評価をすべきであること、CCB 使用後に下部尿路症状の出現する可能性について言及し、症状が出たら医療関係者に進言するように患者への説明を促している。

CCBは血管拡張により強い降圧効果を示すため、食塩感受性高血圧に対しては、食塩排出を介さない降圧により昼間の塩分排泄が十分行われないことから夜間まで塩分排泄をせざるを得ないために夜間多尿・頻尿が増加する機序と、腎動脈および腎輸入細動脈の拡張により腎血流が増大して糸球体濾過量の増加による尿産生亢進の機序が考えられている。

次いで使用頻度の高いARBも弱いながら血管拡張作用があるため上記前半の機序は十分考えられるが、輸出細動脈拡張作用を有するため糸球体濾過量はむしろ減少する。夜間多尿・頻尿との関連性は高齢女性に対してACE阻害薬/ARBの使用が夜間頻尿の独立したリスク因子となるという報告のみである<sup>9)</sup>。

降圧利尿薬は夜間多尿・頻尿との関連性を示唆する報告が多い。2017年に欧州泌尿器科学会から報告された下部尿路症状を伴う男性夜間頻尿に対する治療のシステマティックレビュー<sup>10)</sup>によると、主にループ利尿薬が夜間頻尿治療の一つのオプションとして記載されている。昼間のアゾセミドの投与が夜間頻尿の治療、特に心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)が高値を示した患者群で有効であった<sup>11)</sup>。さらに、ブメタニド<sup>12)</sup>およびフロセミド<sup>13,14)</sup>の就寝6時間前の投与は、いずれも夜間頻尿を減少させた。サイアザイド系利尿薬の治療効果に関しては、 $\alpha_1$ 遮断薬治療抵抗性の夜間頻尿に対し、ヒドロクロロチアジドを朝投与した研究では、昼間の頻尿・多尿をきたすことなく夜間頻尿を改善した<sup>15)</sup>。また、夜間頻尿悪化の報告のあるレニン-アンジオテンシン(RA)系阻害薬(ロサルタン)にヒドロクロロチアジドを加えたところ夜間頻尿を悪化させなかった<sup>16)</sup>。

一方で、利尿薬の使用が夜間頻尿と関連性がない、もしくは悪化させるとする論文もいくつか認められる。BACH Surveyにおいて、利尿薬の使用により1回以上の夜間排尿を認めた<sup>4)</sup>。さらに、興味深いことにはサイアザイド系利尿薬で排尿症状の悪化を認めたのに対し、ループ利尿薬は夜間頻尿の悪化を認めた。水貯留を伴わない病態に対するループ利尿薬の過剰投与は、マクラデンサ以降の尿細管におけるナトリウム(Na)再吸収を促進することが知られており、結果としてNa貯留傾向となり、夜間にまでNa排泄をせざるを得ない病態となって夜間頻尿が増加すると推論される。一方で、サイアザイド系降圧利尿薬は水排泄作用がそれほど強くなく、水貯留が顕著な病態では昼夜問わず頻回の利尿により体液を減少させている可能性があり、排尿症状の悪化につながる可

能性が示唆される。

この2つの利尿薬以外に関してはまだまだエビデンスと呼べる報告に乏しく言及することが困難である。

## 参考文献

- 1) 日本高血圧学会 高血圧治療ガイドライン作成委員会 編. 高血圧治療ガイドライン 2019. ライフサイエンス出版, 2019 (GL)
- 2) Ohishi M, Yoshida T, Oh A et al. Analysis of antihypertensive treatment using real-world Japanese data—the retrospective study of antihypertensives for lowering blood pressure (REAL) study. *Hypertens Res* 2019; 42: 1057–1067 (V)
- 3) Salman M, Khan AH, Syed Sulaiman SA et al. Effect of calcium channel blockers on lower urinary tract symptoms: a systematic review. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 4269875 (Syst)
- 4) Hall SA, Chiu GR, Kaufman DW et al. Commonly used antihypertensives and lower urinary tract symptoms: results from the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *BJU Int* 2012; 109: 1676–1684 (III)
- 5) Hughes JD, Coles MA, Joyce A. Calcium channel blocker associated lower urinary tract symptoms in males: an Australian retrospective observational study. *Qual Prim Care* 2011; 19: 223–231 (IV)
- 6) Elhebir ES. Calcium antagonists-induced lower urinary tract symptoms. Perth, Western Australia: Curtin University; 2011 (II)
- 7) Ito H, Taga M, Tsuchiyama K et al. IPSS is lower in hypertensive patients treated with angiotensin-II receptor blocker: posthoc analyses of a lower urinary tract symptoms population. *Neurourol Urodyn* 2013; 32: 70–74 (III)
- 8) Kok ET, Schouten BW, Bohnen AM et al. Risk factors for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in a community based population of healthy aging men: the Krimpen Study. *J Urol* 2009; 181: 710–716 (III)
- 9) Tyagi S, Perera S, Clarkson BD et al. Nocturnal polyuria in older women with urge urinary incontinence: role of sleep quality, time in bed and medications used. *J Urol* 2017; 197: 753–758 (III)
- 10) Sakalis VI, Karavitakis M, Bedretdinova D et al. Medical treatment of nocturia in men with lower urinary tract symptoms: systematic review by the European Association of Urology Guidelines Panel for Male Lower Urinary Tract Symptoms. *Eur Urol* 2017; 72: 757–769 (Syst)
- 11) Fujikawa K, Kasahara M, Matsui Y, Takeuchi H. Human atrial natriuretic peptide is a useful criterion in treatment of nocturia. *Scand J Urol Nephrol* 2001; 35: 310–313 (III)
- 12) Pedersen PA, Johansen PB. Prophylactic treatment of adult nocturia with bumetanide. *Br J Urol* 1988; 62: 145–147 (III)
- 13) Reynard JM, Cannon A, Yang Q, Abrams P. A novel therapy for nocturnal polyuria: a double-blind randomized trial of frusemide against placebo. *Br J Urol* 1998; 81: 215–218 (II)
- 14) Fu FG, Lavery HJ, Wu DL. Reducing nocturia in the elderly: a randomized placebo-controlled trial of staggered furosemide and desmopressin. *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 312–316 (II)
- 15) Cho MC, Ku JH, Paick JS. Alpha-blocker plus diuretic combination therapy as second-line treatment for nocturia in men with LUTS: a pilot study. *Urology* 2009; 73: 549–553 (III)
- 16) Kojima T, Akishita M, Iijima K et al. Nocturia in elderly people with hypertension—no influence of low-dose thiazide added to losartan. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 2155–2156 (III)

## 2 膀胱蓄尿障害

### 1) 過活動膀胱に伴う夜間頻尿 (表 12)

Nocturia (夜間頻尿), overactive bladder (OAB, 過活動膀胱), treatment (治療) および各薬剤をキーワードとして検索し, 得られた文献から 55 編を引用した。薬剤ごとの引用文献数は各々に記載した。

**要約** 過活動膀胱の主体は, 排尿筋過活動と考えられている。夜間の排尿筋過活動は, 夜間頻尿の原因と考えられるが, 通常, 睡眠中には起きないとも報告されている<sup>1)</sup>。

夜間排尿回数は過活動膀胱治療薬などにより改善するとの報告がある。ただし, 夜間排尿回数を主要評価項目とした RCT は少なく, 今後のさらなる検討が必要である。なお, 各薬剤の推奨グレードは, 過活動膀胱治療に関する推奨グレードを考慮して定めた。

#### a. 抗コリン薬

抗コリン薬は, 過活動膀胱に伴う夜間頻尿に対して, 夜間排尿回数を減少させ QOL や睡眠の質を改善させる効果があり, その投与は推奨される。ただし, 薬剤間にはエビデンスの質的・量的な違いが存在する。〔レベル 1〕

2012 年の抗コリン薬のネットワークメタ解析<sup>2)</sup>によると, 夜間排尿回数に関してプラセボより有効とされる抗コリン薬が示されている〔平均減少回数 (95% CI): トロスピウム 40 mg  $-0.24 (-0.39 - -0.08, p=0.002)$ , ソリフェナシン 10 mg  $-0.17 (-0.25 - -0.08, p<0.001)$ , フェソテロジン 8 mg  $-0.14 (-0.23 - -0.05, p=0.002)$ , トルテロジン ER 4 mg  $-0.09 (-0.17 - -0.01, p=0.035)$ 〕。

#### 参考文献

- 1) Krystal AD, Preud'homme XA, Amundsen CL, Webster GD. Detrusor overactivity persisting at night and preceding nocturia in patients with overactive bladder syndrome: a nocturnal cystometrogram and polysomnogram study. *J Urol* 2010; 184: 623–628 (III)
- 2) Buser N, Ivic S, Kessler TM et al. Efficacy and adverse events of antimuscarinics for treating overactive bladder: network meta-analyses. *Eur Urol* 2012; 62: 1040–1060 (Meta)

#### (1) オキシブチニン (oxybutynin)

本薬剤に関連する 3 編を引用した。

#### 推奨グレード: B

プラセボに比較して有効であったとの報告とそうではなかったとの報告がある〔レベル 2〕。高齢者では認知機能への影響も考えられ, 注意が必要である。

表 12 過活動膀胱に伴う夜間頻尿の薬物治療

薬剤	用法・用量	推奨グレード
抗コリン薬		
オキシブチニン	1回2～3mgを1日3回経口服用	B
オキシブチニン経皮吸収型製剤	貼付剤1枚(オキシブチニン73.5mg/枚含有)を1日1回、1枚を下腹部、腰部または大腿部のいずれかに貼付	A
プロピベリン	20mgを1日1回経口服用。20mgを1日2回まで増量可	A
トルテロジン	4mgを1日1回経口服用	A
ソリフェナシン	5mgを1日1回経口服用。1日10mgまで増量可	A
イミダフェナシン	1回0.1mgを1日2回、朝食後および夕食後に経口服用 1回0.2mg、1日2回まで増量可	A
フェソテロジン	4mgを1日1回経口服用。1日8mgまで増量可	A
$\beta_3$ アドレナリン受容体作動薬 ( $\beta_3$ 作動薬)		
ミラベグロン	50mgを1日1回食後に経口服用	A
ビベグロン	50mgを1日1回食後に経口服用	A
その他薬剤		
フラボキサート	1回200mgを1日3回経口服用	C1
ボツリヌス毒素	硬性または軟性膀胱鏡を用いて、膀胱三角部を避けて膀胱壁内に注入する。100単位(薬液10mL)では20カ所、200単位(薬液30mL)では30カ所に分けて注入する	C1

RCTの二次解析において、切迫性尿失禁あるいは切迫性尿失禁優位の混合性尿失禁女性患者を対象に行動療法と薬物療法(オキシブチニンIR)に割り付け8週後に評価したところ、夜間排尿回数の変化は、行動療法群 $-0.5 \pm 0.6$  ( $n=47$ )、オキシブチニンIR群 $-0.2 \pm 0.5$  ( $n=46$ )、プラセボ群 $0.1 \pm 0.7$  ( $n=38$ )で、オキシブチニンIR群はプラセボ群に比し有意に改善した( $p=0.007$ )と報告されている<sup>1)</sup>。

電気刺激療法群( $n=24$ )、オキシブチニン群( $n=23$ )、プラセボ群( $n=21$ )に無作為に割り付けたRCTによると、排尿日誌による夜間排尿回数の12週後の変化は、電気刺激療法群 $1.75$  ( $0-6.5$ ) $\rightarrow 0$  ( $0-3.0$ ) ( $p=0.001$ )、オキシブチニン群 $0$  ( $0-2.5$ ) $\rightarrow 0$  ( $0-2.0$ ) ( $p=0.394$ )、プラセボ群 $0.65$  ( $0-3.1$ ) $\rightarrow 1$  ( $0-3.6$ ) ( $p=0.176$ )であった。電気刺激療法群では有意に夜間排尿回数は減少したが、オキシブチニン群では有意な減少を認めなかった<sup>2)</sup>。

高齢者ではオキシブチニンは認知機能の悪化をきたす可能性もあり、可能な限り使用しないほうがよい<sup>3)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Johnson TM 2nd, Burgio KL, Redden DT et al. Effects of behavioral and drug therapy on nocturia in older incontinent women. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 846-850 (II)

- 2) Wang AC, Chih SY, Chen MC. Comparison of electric stimulation and oxybutynin chloride in management of overactive bladder with special reference to urinary urgency: a randomized placebo-controlled trial. *Urology* 2006; 68: 999–1004 (II)
- 3) 日本老年医学会 日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究 研究班編. 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015. 日本老年医学会, 2015 (GL)

## (2) オキシブチニン経皮吸収型製剤 (oxybutynin patch)

本薬剤に関連する 1 編を引用した。

### 推奨グレード：A

過活動膀胱患者の夜間排尿回数を改善させたとの報告はあるが〔レベル 2〕, エビデンスが少なく, 今後の検討が必要である。

過活動膀胱に伴う夜間頻尿に対する検討としては, 本邦で実施された第 III 相試験の post-hoc 解析が 1 報ある。

オキシブチニン経皮吸収型製剤はプラセボに比べて, 夜間排尿回数, 夜間平均 1 回排尿量, 夜間初回排尿量, 就寝後夜間第一尿 (覚醒) までの時間 (HUS) を有意に改善させた<sup>1)</sup>。

### 参考文献

- 1) Yokoyama O, Yamaguchi A, Yoshida M et al. Once-daily oxybutynin patch improves nocturia and sleep quality in Japanese patients with overactive bladder: post-hoc analysis of a phase III randomized clinical trial. *Int J Urol* 2015; 22: 684–688 (I)

## (3) プロピペリン (propiverine)

本薬剤に関連する 3 編を引用した。

### 推奨グレード：A

過活動膀胱患者の夜間排尿回数を改善させたとの報告はあるが〔レベル 4〕, エビデンスが少なく, 今後の検討が必要である。

過活動膀胱に伴う夜間頻尿のみを対象とした RCT や第 III 相試験の post-hoc 解析は実施されていない。夜間頻尿に対する検討は小規模の研究が 3 つほどあるのみで, その対象は, 男性夜間頻尿患者<sup>1)</sup>, ナフトピジル 4 週間投与後に 2 回以上の夜間排尿回数を認める前立腺肥大症患者<sup>2)</sup>, 1 回以上の夜間頻尿を有する患者<sup>3)</sup>であり, 過活動膀胱患者に限定されていない。

これらの報告では, 夜間排尿回数<sup>1-3)</sup>, N-QOL スコア<sup>3)</sup> の有意な改善が認められている。

### 参考文献

- 1) 富士幸蔵, 小川良雄. Male LUTS 患者の夜間頻尿に対するプロピペリン塩酸塩 (主として  $\alpha_1$ -blocker の併用) の効果と安全性評価—1 日投与量 10 mg と 20 mg との比較—. 排尿障害 2010; 18: 168–173 (V)
- 2) Kamimura N, Hatakeyama S, Kudo S et al. Additional effect of propiverine for naftopidil-resistant nocturia in the patient with benign prostate hypertrophy. *Hinyokika Kyo* 2011; 57: 71–76 (IV)
- 3) 石田寛明, 野口和美, 寺西淳一ほか. 夜間頻尿特異的 QOL 質問票を用いた塩酸プロピペリンの治療効果の臨床的検討. 泌外 2014; 27: 1143–1148 (IV)

### (4) トルテロジン (tolterodine)

本薬剤に関連する 4 編を引用した。

### 推奨グレード：A

過活動膀胱患者の夜間排尿回数を改善させたとの報告がある〔レベル 1〕。夜間投与の有用性も報告されている〔レベル 5〕。

夜間頻尿を伴う過活動膀胱患者に対するプラセボ対照大規模 RCT が 1 報, デスマプレシン口腔内崩壊錠 (本邦での効能・効果は「男性における夜間多尿による夜間頻尿」) 併用との RCT が 1 報ある。また, トルテロジン単独と行動療法の併用との RCT から夜間排尿回数に関する報告が 1 報, 用法に関する後ろ向き研究が 1 報ある。

プラセボ対照大規模 RCT では, トルテロジンは尿意切迫感に関連する夜間排尿回数のみをプラセボに比べて有意に減少させることが示された<sup>1)</sup>。トルテロジン単剤群を対照としたデスマプレシン口腔内崩壊錠 25  $\mu$ g (本邦での効能・効果は「男性における夜間多尿による夜間頻尿」) 併用との RCT では, 夜間排尿回数, 夜間尿量, HUS の変化量には両群間で有意差は認められなかったが, 夜間多尿を有する患者に限定すると, 併用療法群において, 夜間尿量の低下, HUS の延長, 奏効 (夜間排尿回数の 33% 以上の減少と 3 日間の排尿日誌記録中に少なくとも一晩夜間排尿なし) 達成率に有意差が認められた<sup>2)</sup>。切迫性尿失禁女性を対象とした行動療法併用との RCT においては, 夜間排尿回数の変化に群間で有意差は認められなかった<sup>3)</sup>。

トルテロジンの午前 8 時と午後 8 時投与の夜間頻尿に対する効果を後方視的に検討した報告では, 夜間の 1 回排尿量を増加させ夜間排尿回数を低下させるという観点からは夜間投与が勧められると考えられた<sup>4)</sup>。

### 参考文献

- 1) Rackley R, Weiss JP, Rovner ES et al; 037 Study Group. Nighttime dosing with tolterodine reduces overactive bladder-related nocturnal micturitions in patients with overactive bladder and nocturia. *Urology* 2006; 67: 731–736 (I)
- 2) Rovner ES, Raymond K, Andruczyk E, Juul KV. Low-dose desmopressin and tolterodine combination therapy for treating nocturia in women with overactive bladder: a double-blind, randomized, controlled study. *Low Urin Tract Symptoms* 2018; 10: 221–230 (II)
- 3) FitzGerald MP, Lemack G, Wheeler T, Litman HJ; Urinary Incontinence Treatment Network. Nocturia, nocturnal incontinence prevalence, and response to anticholinergic and behavioral therapy. *Int Urogynecol J Pelvic*

*Floor Dysfunct* 2008; 19: 1545–1550 (I)

- 4) Tsai KH, Hsiao SM, Lin HH. Tolterodine treatment of women with overactive bladder syndrome: comparison of night-time and daytime dosing for nocturia. *J Obstet Gynaecol Res* 2017; 43: 1719–1725 (V)

## (5) ソリフェナシン (solifenacin)

本薬剤に関連する9編を引用した。

### 推奨グレード：A

過活動膀胱患者の夜間排尿回数の改善に関する報告が複数ある〔レベル1〕。また、QOLや睡眠の質の改善効果も示されている〔レベル1〕。

夜間頻尿を伴う過活動膀胱患者を対象としたプラセボ対照 RCT は行われていないが (第 III 相試験の post-hoc 解析はあり)、用法に関する RCT が 1 報、前立腺肥大症患者におけるデスマプレシンとの無作為化クロスオーバー試験が 1 報ある。また、対照のない前向き臨床試験はイミダフェナシンに次いで多く行われている。

欧米<sup>1)</sup>および本邦<sup>2)</sup>で実施された第 III 相試験から夜間排尿回数 1 回以上の患者を抽出し、夜間頻尿に対するソリフェナシンの効果を検討した post-hoc 解析では、ソリフェナシンはプラセボと比較して夜間排尿回数<sup>1,2)</sup>、夜間 1 回排尿量<sup>2)</sup>、HUS<sup>2)</sup>、KHQ (King's Health Questionnaire) の睡眠/活力のドメインを有意に改善させた<sup>2)</sup>。夜間多尿指数への有意な影響は認められなかった<sup>2)</sup>。夜間排尿回数が 50% 以上低下した割合と 1 回以上低下した割合もプラセボに比較して高値であった<sup>1)</sup>。夜間多尿の有無で層別化すると、非夜間多尿群では、プラセボと比較して有意に夜間排尿回数を低下させたが、夜間多尿群では有意な低下は認められなかった<sup>1)</sup>。夜間排尿回数が 1 回以上減少した割合は、非夜間多尿群ではプラセボに比べて有意に多かったが、夜間多尿群では有意差を認めなかった<sup>1)</sup>。

ソリフェナシンを朝食後あるいは夕食後に投与する RCT では、いずれの用法でもソリフェナシンは夜間頻尿と睡眠の質を改善させ、用法による効果の違いは認められなかった<sup>3)</sup>。

夜間排尿回数 1 回以上の前立腺肥大症患者 (過活動膀胱合併の有無は不明) に対して、タムスロシンを 4 週間投与後に夜間頻尿が残存した症例を対象に、ソリフェナシンあるいはデスマプレシン 0.3 mg (本邦では未承認の製剤) に無作為に割り付けて 4 週間投与し、これをクロスオーバーして、さらに 4 週間投与した臨床試験では、夜間多尿群ではデスマプレシンが、夜間膀胱容量低下群ではソリフェナシンが有効であった<sup>4)</sup>。夜間頻尿を有する前立腺肥大症に伴う過活動膀胱を対象とした研究はほかに 2 報ほどあり、夜間排尿回数<sup>5,6)</sup>、アテネ不眠尺度 (AIS)<sup>4)</sup> の有意な低下が報告されている。

以上のほかにも、いくつかの対照を有さない前向き研究があり、夜間排尿回数の有意な低下<sup>7,8)</sup>、夜間排尿回数が 3 回以上の患者の割合の有意な減少<sup>7)</sup>、N-QOL スコア<sup>7,8)</sup>、PSQI スコア (Pittsburgh Sleep Quality Index)<sup>8)</sup> の有意な改善を認めた。さらに、イミダフェ

ナシン 4 週間以上の投与で効果不十分な過活動膀胱患者におけるソリフェナシンへの切り替え効果を検討した報告では、夜間排尿回数の有意な低下、夜間排尿回数 3 回以上の患者の割合の有意な減少が示された<sup>9)</sup>。

## 参考文献

- 1) Brubaker L, FitzGerald MP. Nocturnal polyuria and nocturia relief in patients treated with solifenacin for overactive bladder symptoms. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007; 18: 737–741 (I)
- 2) Yokoyama O, Yamaguchi O, Kakizaki H et al. Efficacy of solifenacin on nocturia in Japanese patients with overactive bladder: impact on sleep evaluated by bladder diary. *J Urol* 2011; 186: 170–174 (I)
- 3) Kwon T, Oh TH, Choi S et al. Influence of daytime or nighttime dosing with solifenacin for overactive bladder with nocturia: impact on nocturia and sleep quality. *J Korean Med Sci* 2017; 32: 1491–1495 (II)
- 4) Shin YS, Zhang LT, Zhao C et al. Twelve-week, prospective, open-label, randomized trial on the effects of an anticholinergic agent or antidiuretic agent as add-on therapy to an alpha-blocker for lower urinary tract symptoms. *Clin Interv Aging* 2014; 9: 1021–1030 (I)
- 5) Takao T, Tsujimura A, Yamamoto K et al. Solifenacin may improve sleep quality in patients with overactive bladder and sleep disturbance. *Urology* 2011; 78: 648–652 (IV)
- 6) 宮島茂郎, 坪内和女, 中山一郎 ほか. 夜間頻尿を有する  $\alpha_1$  受容体遮断薬服用中の前立腺肥大症患者に対するソリフェナシン併用療法の有用性の検討. 日排尿機能会誌 2015; 26: 295–300 (IV)
- 7) 吉田正貴, 込村 晃, 村上房夫 ほか. 過活動膀胱の薬物療法における夜間頻尿 QOL 質問票 (N-QOL) 日本語版の反応性—抗コリン薬 (コハク酸ソリフェナシン) を用いた検討—. 日排尿機能会誌 2010; 21: 325–331 (IV)
- 8) 咲間隆裕, 武信康弘, 五十嵐智博 ほか. 夜間頻尿を有する女性過活動膀胱患者における睡眠障害, 夜間頻尿特異的 QOL に対するソリフェナシンの効果. 泌外 2012; 25: 353–360 (IV)
- 9) 三橋公美, 松田博幸. 抗コリン薬の切り替えで夜間頻尿はさらに改善するか? イミダフェナシン効果不十分例に対するソリフェナシンコハク酸塩の有用性の検討. PTM (最新の疾患別治療マニュアル) 2011; (12): 11–12 (IV)

## (6) イミダフェナシン (imidafenacin)

本薬剤に関連する 17 編を引用した。

### 推奨グレード: A

過活動膀胱患者の夜間排尿回数, QOL や睡眠の質を改善させたとの報告が複数ある〔レベル 1, 2, 4〕。最も夜間頻尿に関するエビデンスを有している薬剤である。また、夜間尿量の減少効果も示されている。

夜間頻尿を伴う過活動膀胱患者を対象としたプラセボ対照 RCT は行われていないが、第 III 相試験の post-hoc 解析が 2 報ある。また、ソリフェナシンとの RCT が 2 報、前立腺肥大症に合併する過活動膀胱患者の夜間頻尿に対する  $\alpha_1$  遮断薬単独とイミダフェナシン併用との RCT が 1 報、RCT の post-hoc 解析が 1 報ある。さらに、夜間頻尿を有する過活動膀胱患者に対する対照のない前向き臨床試験は既存の抗コリン薬の中で最も多く行われている。

第 III 相試験の post-hoc 解析によれば、イミダフェナシンは、過活動膀胱に伴う夜間排尿回数をプラセボおよびベースラインと比較して有意に低下<sup>1,2)</sup> させるのみでなく、夜間多尿患者において、夜間排尿回数<sup>1,2)</sup>、夜間 1 回排尿量<sup>2)</sup>、夜間尿産生量<sup>2)</sup>、夜間尿

量<sup>2)</sup>、夜間多尿指数<sup>1)</sup>、HUS<sup>1,2)</sup>を有意に改善させる効果が示された。また、夜間排尿回数と夜間尿生成速度、夜間尿量との間、HUSと夜間排尿回数、夜間尿生成速度との間には有意な相関が認められた<sup>2)</sup>。

ソリフェナシンとの2つのRCTに関しては、どちらの報告とも夜間排尿回数とN-QOLの変化量には群間で有意な違いを認めなかった<sup>3,4)</sup>。

前立腺肥大症に合併する過活動膀胱患者の夜間頻尿に対するRCTにおいては、用法(1日2回投与あるいは就寝前投与)による効果に若干の相違が認められるものの、 $\alpha_1$ 遮断薬単独群と比較してイミダフェナシンの併用は、夜間排尿回数<sup>5)</sup>、N-QOLスコア<sup>5)</sup>、HUS<sup>5,6)</sup>、夜間1回排尿量<sup>5)</sup>、夜間尿量<sup>5)</sup>を有意に改善させることが示されている。対照を有さない前向き試験においても類似の結果が示され<sup>7,8)</sup>、PSQIスコアの改善<sup>7)</sup>も報告されている。

対照のない比較的大規模な前向き臨床試験としては、EPOCH試験( $n=121$ )<sup>9)</sup>、EVOLUTION研究( $n=165$ )<sup>10)</sup>がある。これらの試験では、夜間排尿回数<sup>9,10)</sup>、HUS<sup>9,10)</sup>、PSQIスコア<sup>9,10)</sup>、ESSスコア(Epworth Sleepiness Scale)<sup>9)</sup>、N-QOLスコア<sup>10)</sup>に有意な改善が認められ、夜間排尿回数とPSQIスコア<sup>9,10)</sup>、ESSスコア<sup>9)</sup>、N-QOLスコア<sup>10)</sup>の間には有意な相関が認められた。さらに、イミダフェナシンは、性別<sup>11)</sup>、ベースラインの夜間排尿回数<sup>12)</sup>にかかわらず改善効果を示した。特に、夜間排尿回数3回以上の患者では、夜間排尿回数の変化とN-QOL、PSQIスコアの変化との間に有意な相関が認められた<sup>12)</sup>。小規模な前向き試験であるF'Y'USION研究でも、夜間排尿回数、HUS、AIS、SF-8などの改善が示されている<sup>13)</sup>。

イミダフェナシンの増量に関しては、就寝前0.1 mgから0.2 mg<sup>14)</sup>、就寝前0.2 mgから0.3あるいは0.4 mg<sup>15)</sup>、朝夕0.1 mgから夕に0.2 mg<sup>16)</sup>などが有効であったことが報告されている。4週間のミラベグロンの投与によっても夜間排尿回数が1回以上の過活動膀胱患者を対象にイミダフェナシン併用の有用性を検討した報告では、夜間排尿回数とHUSが改善したものの、有意差は認めなかった<sup>17)</sup>。

## 参考文献

- 1) Yokoyama O, Homma Y, Yamaguchi O. Imidafenacin, an antimuscarinic agent, improves nocturia and reduces nocturnal urine volume. *Urology* 2013; 82: 515–520 (I)
- 2) 武田正之, 後藤百万, 吉田正貴 ほか. 夜間頻尿かつ夜間多尿を有する過活動膀胱患者の尿生成、排尿量および第一覚醒時間に対するイミダフェナシンの効果の検討—2 臨床試験の統合解析—。*泌外* 2018; 31: 305–311 (I)
- 3) 酒本貞昭, 笠木康弘, 向出智美, 菅 朋子. 夜間頻尿を有する過活動膀胱患者に対するイミダフェナシンとソリフェナシンの比較研究 (Blue Note Study). *Prog Med* 2015; 35: 533–541 (II)
- 4) 山西友典, 榊原隆次, 納谷幸男 ほか. 夜間頻尿に対するイミダフェナシンおよびソリフェナシンの有効性および安全性の無作為比較臨床試験. *医と薬学* 2015; 72: 1219–1226 (II)
- 5) Yokoyama O, Tsujimura A, Akino H et al. Add-on anticholinergic therapy for residual nocturia in patients with lower urinary tract symptoms receiving  $\alpha_1$ -blocker treatment: a multi-centre, prospective, randomised study. *World J Urol* 2015; 33: 659–667 (II)
- 6) 山西友典, 朝倉博孝, 関 成人 ほか. タムスロシン治療によってもOAB症状が残存するBPH患者に対する、タムスロシン+デュタステリド+イミダフェナシンの3剤併用 (DRecT Study) の夜間頻尿に対するサブ解析. *日排尿機能会誌* 2018; 28: 338–344 (II)

- 7) Wada N, Watanabe M, Kita M et al. Effect of imidafenacin on nocturia and sleep disorder in patients with overactive bladder. *Urol Int* 2012; 89: 215–221 (V)
- 8) 松下全巳. 前立腺肥大症 (BPH) における夜間頻尿に対するイミダフェナシンの有用性の検討. *Prog Med* 2008; 28: 2961–2963 (IV)
- 9) 武田正之, 高橋 悟, 西澤 理 ほか. 過活動膀胱患者におけるイミダフェナシンの夜間頻尿治療効果と睡眠障害への影響に関する検討 (EPOCH Study). *泌外* 2009; 22: 53–60 (IV)
- 10) 武田正之, 高橋 悟, 西澤 理 ほか. 過活動膀胱患者に対するイミダフェナシンの夜間頻尿改善効果は睡眠障害および QOL 改善に貢献する (EVOLUTION Study). *泌外* 2010; 23: 1443–1452 (IV)
- 11) 吉田正貴, 武田正之, 高橋 悟 ほか. 夜間頻尿を有する過活動膀胱患者に対するイミダフェナシンの効果—EVOLUTION Study の性別による解析—. *Prog Med* 2012; 32: 2481–2488 (IV)
- 12) 吉田正貴, 武田正之, 高橋 悟 ほか. 夜間頻尿を有する過活動膀胱患者に対するイミダフェナシンの効果に及ぼす夜間排尿回数の影響. *Prog Med* 2012; 32: 2181–2187 (IV)
- 13) 長岡 明, 櫻井俊彦, 内藤 整 ほか. 夜間頻尿を有する OAB 患者に対するイミダフェナシンの有用性の検討—F'Y'USION STUDY—. *泌外* 2011; 24: 1649–1656 (IV)
- 14) Kadekawa K, Onaga T, Shimabukuro S et al. Effect of imidafenacin before sleeping on nocturia. *Low Urin Tract Symptoms* 2012; 4: 130–135 (IV)
- 15) 鈴木康之, 小針俊彦, 高山俊政 ほか. 夜間頻尿を有する過活動膀胱患者に対するイミダフェナシン増量に関する検討. *泌外* 2016; 29: 537–544 (IV)
- 16) 榊原敏文, 羽田野幸夫, 西尾芳孝 ほか. 夜間頻尿を合併した過活動膀胱患者に対するイミダフェナシンの検討—効果不十分例の増量検討も含めて—. *泌外* 2012; 25: 2365–2371 (IV)
- 17) 川原和也, 徳永章二. 夜間頻尿を呈する過活動膀胱患者におけるミラベグロンとイミダフェナシン併用療法の安全性および有効性に関する検討. *泌外* 2017; 30: 489–495 (IV)

## (7) フェソテロジン (fesoterodine)

本薬剤に関連する 3 編を引用した。

### 推奨グレード：A

過活動膀胱患者の夜間排尿回数の改善に関する報告が複数ある〔レベル 1〕。また、QOL や睡眠の質の改善効果も示されている〔レベル 1〕。

夜間頻尿を伴う過活動膀胱患者を対象としたプラセボ対照大規模 RCT が 1 報とその post-hoc 解析、第 II 相試験の post-hoc 解析がある。

プラセボ対照大規模 RCT では、フェソテロジンはプラセボに比べて、夜間排尿回数、尿意切迫感に関連する夜間排尿回数、夜間の frequency-urgency sum を有意に低下させた<sup>1)</sup>。夜間排尿回数が 1 回以上減少した群 (奏効群) と非奏効群とに層別化すると、奏効群では夜間膀胱容量指数、夜間尿量、夜間頻尿指数、夜間多尿指数、夜間排尿回数がベースラインに比べて有意に低下し、過活動膀胱質問票 (OAB-q) の睡眠尺度も最小臨床重要差 (minimally important difference: MID) を超えて有意な改善を示した<sup>2)</sup>。フェソテロジン群はプラセボ群より奏効群になる可能性が高く、奏効群になる可能性はベースラインの夜間頻尿指数や夜間膀胱容量指数と相関したが、ベースラインの最大 1 回排尿量や夜間尿量とは相関しなかった<sup>2)</sup>。

アジアでの第 II 相試験の post-hoc 解析では、フェソテロジン 4 mg および 8 mg とプラセボとの間で夜間 1 回排尿量および KHQ の睡眠/活力スコアの有意な改善が認められた<sup>3)</sup>。4 mg 群ではプラセボと比べ HUS は有意に改善した。夜間多尿患者を除外した

解析では、8 mg 群はプラセボと比して夜間排尿回数が有意に改善した。

#### 参考文献

- 1) Weiss JP, Jumadilova Z, Johnson TM 2nd et al. Efficacy and safety of flexible dose fesoterodine in men and women with overactive bladder symptoms including nocturnal urinary urgency. *J Urol* 2013; 189: 1396–1401 (I)
- 2) Khusid JA, Weiss JP, Carlsson MO, Mangan EK. Fesoterodine for the treatment of nocturnal urgency in patients with overactive bladder syndrome: an analysis of responders and nonresponders. *J Urol* 2017; 198: 1119–1123 (I)
- 3) Yokoyama O, Hiro S, Hotta S et al. Efficacy of fesoterodine on nocturia and quality of sleep in Asian patients with overactive bladder. *Urology* 2014; 83: 750–755 (I)

### b. $\beta_3$ アドレナリン受容体作動薬 ( $\beta_3$ 作動薬)

$\beta_3$ 作動薬は、過活動膀胱患者の夜間排尿回数と QOL を改善させる可能性があるが、夜間頻尿患者に特化した研究は少なく、さらなるエビデンスの蓄積が必要である。

#### (1) ミラベグロン (mirabegron)

本薬剤に関連する 7 編を引用した。

#### 推奨グレード：A

過活動膀胱患者の夜間排尿回数を改善し QOL や睡眠の質を改善したとの報告があるが〔レベル 1, 4〕、さらなるエビデンスの蓄積が必要である。

過活動膀胱を伴う夜間頻尿患者のみを対象とした報告が 1 報ある。Yoshida らによる 2 回以上の夜間排尿回数を有する女性過活動膀胱患者を対象とした研究では、夜間排尿回数、夜間 1 回排尿量、夜間初回排尿量、N-QOL のすべてのドメイン、PSQI スコアに有意な改善が認められた<sup>1)</sup>。第 III 相試験の post-hoc 解析として夜間頻尿患者のみを対象とした検討は現在まで報告されていない。

過活動膀胱患者を対象として実施された第 III 相試験において、プラセボと比較した夜間排尿回数の変化は、日本<sup>2)</sup>、アジア<sup>3)</sup>で実施された試験では有意差が認められず、欧州とオーストラリア<sup>4)</sup>、欧州と北米<sup>5)</sup>で実施された試験では評価項目に含まれていない。KHQ の睡眠/活力のドメインに関しては、日本で実施された試験ではプラセボに比べて有意な改善を示したが<sup>2)</sup>、アジアで実施された試験では、最小臨床重要差 (MID) には達したもののプラセボとの間に有意差を認めなかった<sup>3)</sup>。なお、その後の総説において、欧州とオーストラリアで実施された試験では夜間排尿回数がプラセボに比べて有意に減少したことが報告されている<sup>6)</sup>。

8 つのプラセボ対照 RCT のメタ解析においては<sup>7)</sup>、ミラベグロンはプラセボに比べて有意に夜間排尿回数を減少させ〔WMD (weighted mean difference) -0.13,  $p=0.003$ 〕、ト

ルテロジン ER 4 mg よりも若干有意な改善を示した (WMD -0.07,  $p=0.03$ )。

#### 参考文献

- 1) Yoshida M, Gotoh M, Kageyama S et al; Study Group of N-QOL. Mirabegron improves nocturia, nocturia-associated quality of life, and sleep quality in female patients with overactive bladder. *Austin J Urol* 2017; 4: 1054 (IV)
- 2) Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H et al. Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study of the  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist mirabegron, 50mg once daily, in Japanese patients with overactive bladder. *BJU Int* 2014; 113: 951–960 (I)
- 3) Kuo HC, Lee KS, Na Y et al. Results of a randomized, double-blind, parallel-group, placebo- and active-controlled, multicenter study of mirabegron, a  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder in Asia. *Neurourol Urodyn* 2015; 34: 685–692 (I)
- 4) Khullar V, Amarenco G, Angulo JC et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol* 2013; 63: 283–295 (I)
- 5) Herschorn S, Barkin J, Castro-Diaz D et al. A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the  $\beta_3$  adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. *Urology* 2013; 82: 313–320 (I)
- 6) Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D et al. Mirabegron 50 mg once-daily for the treatment of symptoms of overactive bladder: an overview of efficacy and tolerability over 12 weeks and 1 year. *Int J Urol* 2014; 21: 960–967 (総説)
- 7) Sebastianelli A, Russo GI, Kaplan SA et al. Systematic review and meta-analysis on the efficacy and tolerability of mirabegron for the treatment of storage lower urinary tract symptoms/overactive bladder: comparison with placebo and tolterodine. *Int J Urol* 2018; 25: 196–205 (Syst/Meta)

## (2) ビベグロン (vibegron)

本薬剤に関連する 2 編を引用した。

### 推奨グレード：A

過活動膀胱患者の夜間排尿回数を改善し、睡眠の質も改善したとの報告があるが [レベル 2]、さらなるエビデンスの蓄積が必要である。

Yoshida らは、8 回以上の排尿回数、1 回以上の尿意切迫感または切迫性尿失禁を有する患者 1,232 例を対象にした RCT により、ベースラインと比較して 12 週後の夜間排尿回数がビベグロン 50 mg 群で -0.58, 100 mg 群で -0.62 低下し、両ビベグロン群ではプラセボ群 (-0.47) と比較して有意差が認められ、KHQ の睡眠/活力ドメインをプラセボに比し有意に低下させたと報告している<sup>1)</sup>。

上記第 III 相試験から夜間排尿回数 1 回以上の患者に対して post-hoc 解析がなされている<sup>2)</sup>。プラセボと比べて夜間排尿回数、夜間 1 回排尿量、夜間初回排尿量は有意に改善し、HUS の変化は夜間排尿回数および夜間初回排尿量の変化と有意な相関を認めた。夜間排尿回数の減少に関連する因子は、ビベグロン投与、1 年以内の抗コリン薬による治療歴なし、1 日 12 回以上の排尿回数、HUS が 180 分未満であった。

なお、国内承認用量は 50 mg である。

## 参考文献

- 1) Yoshida M, Takeda M, Gotoh M et al. Vibegron, a novel potent and selective  $\beta_3$ -adrenoreceptor agonist, for the treatment of patients with overactive bladder: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Eur Urol* 2018; 73: 783–790 (I)
- 2) Yoshida M, Takeda M, Gotoh M et al. Efficacy of novel  $\beta_3$ -adrenoreceptor agonist vibegron on nocturia in patients with overactive bladder: a post-hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Int J Urol* 2019; 26: 369–375 (I)

## c. その他の薬剤

### (1) フラボキサート (flavoxate)

本薬剤に関連する 1 編を引用した。

#### 推奨グレード：C1

夜間排尿回数を改善させたとの報告はあるが〔レベル 5〕，エビデンスが少なく，今後の検討が必要である。

1,800 例 (59.3±15.3 歳) にフラボキサートを投与し，2 週後に全 1,800 例と尿路感染症または前立腺肥大症患者を除いた 618 例について，夜間排尿回数は，それぞれ 3.5±2.2 → 1.5±1.3, 3.2±2.1 → 1.5±1.2 と有意に減少したことが報告されている<sup>1)</sup>。

## 参考文献

- 1) Fehrmann-Zumpe P, Karbe K, Blessman G. Using flavoxate as primary medication for patients suffering from urge symptomatology. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1999; 10: 91–95 (V)

### (2) ボツリヌス毒素 (botulinum toxin)

本薬剤に関連する 4 編を引用した。

#### 推奨グレード：C1

過活動膀胱患者の夜間排尿回数を改善させたとの報告はあるが〔レベル 2〕，エビデンスが少なく，今後の検討が必要である。

特発性過活動膀胱患者を対象にプラセボ群 (0.9% NaCl,  $n=11$ , A 群), TC-3 gel + onabotulinumtoxinA (OnabotA<sup>®</sup>) 300 U 群 ( $n=9$ , B 群), TC-3 gel + OnabotA 200 U + DMSO 群 ( $n=10$ , C 群), DMSO 群 ( $n=9$ , D 群) に割り付け RCT により比較された<sup>1)</sup>。72 時間後の夜間排尿回数の低下は，それぞれ  $-0.09 \pm 1.97$ ,  $-0.33 \pm 2.18$ ,  $-0.50 \pm 1.84$ ,  $-1.44 \pm 3.84$  と有意差はみられず，OnabotA の夜間頻尿に対する効果は認めなかった。

OnabotulinumtoxinA (Botox<sup>®</sup>,  $n=101$ ) と abobotulinumtoxinA (Dysport<sup>®</sup>,  $n=106$ ) との比較において，治療前後での夜間排尿回数の変化は Botox 群 3 回 → 2 回，Dysport 群 2 回 → 1 回 (ともに中央値,  $p < 0.001$ ) で群間に有意差はなく，Dysport 群で 2 倍の頻度で尿

閉を生じた (42% vs. 23%) と報告されている<sup>2)</sup>。

Miotla らによる夜間多尿を除外した特発性過活動膀胱女性患者 (1 日排尿回数 8 回以上, 夜間排尿回数 2 回以上) 76 例を対象にした onabotulinumtoxinA (Botox<sup>®</sup>) の有効性の検討では, ベースラインと比較して 12 週後に, 夜間排尿回数は  $-0.98$  ( $p < 0.001$ ), 夜間の切迫性尿失禁回数は  $-0.37$  ( $p < 0.001$ ) 減少し, 夜間尿量は 92.6 mL 増加, VAS スコアは 58 ポイント上昇した<sup>3)</sup>。3 例は自己導尿を要する患者であった。

本邦において実施された難治性過活動膀胱患者を対象としたプラセボ対照 RCT において, onabotulinumtoxinA (Botox<sup>®</sup>) 100 U の膀胱壁内注入により, 副次的評価項目の一つである夜間頻尿が有意に改善したとの報告がある<sup>4)</sup>。

## 参考文献

- 1) Krhut J, Navratilova M, Sykora R et al. Intravesical instillation of onabotulinum toxin A embedded in inert hydrogel in the treatment of idiopathic overactive bladder: a double-blind randomized pilot study. *Scand J Urol* 2016; 50: 200–205 (II)
- 2) Ravindra P, Jackson BL, Parkinson RJ. Botulinum toxin type A for the treatment of non-neurogenic overactive bladder: does using onabotulinumtoxinA (Botox<sup>®</sup>) or abobotulinumtoxinA (Dysport<sup>®</sup>) make a difference? *BJU Int* 2013; 112: 94–99 (V)
- 3) Miotla P, Cartwright R, Futyma K et al. Can Botox improve night-time overactive bladder symptoms in women? *Neurourol Urodyn* 2017; 36: 648–652 (IV)
- 4) Yokoyama O, Honda M, Yamanishi T et al. OnabotulinumtoxinA (botulinum toxin type A) for the treatment of Japanese patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of single-dose treatment from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (interim analysis). *Int J Urol* 2020; 27: 227–234 (I)

## 2) 前立腺肥大症に伴う夜間頻尿 (表 13)

### a. 薬物療法

Nocturia (夜間頻尿), benign prostatic hyperplasia (BPH, 前立腺肥大症), treatment (治療) および各薬剤をキーワードとして検索し, 得られた文献から 64 編を引用した。薬剤ごとの引用文献数は各々に記載した。

#### 要約

前立腺肥大症による下部尿路症状を改善するために, 多くの薬剤が使用されている。それらの薬剤の夜間頻尿に対する有効性も報告されている。しかし, 薬剤間にはエビデンスの質的・量的な違いが存在する。なお, 各薬剤の推奨グレードの決定には, 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン, 過活動膀胱診療ガイドライン第 2 版も参考にした。

表 13 前立腺肥大症に伴う夜間頻尿の治療

薬剤など	用法・用量	推奨グレード
タムスロシン	0.2 mg を 1 日 1 回経口服用	B
ナフトピジル	25 mg を 1 日 1 回経口服用。1 日 75 mg まで増量可	B
シロドシン	4 mg を 1 日 2 回経口服用	B
テラゾシン	0.5～1 mg/日を 1 日 2 回経口服用	C1
タダラフィル	5 mg を 1 日 1 回経口服用	C1
シルденаフィル		保留（保険適用外）
デュタステリド	0.5 mg を 1 日 1 回経口服用	B
フィナステリド		保留（保険適用外）
クロルマジノン	25 mg を 1 日 2 回経口服用 50 mg（徐放錠）を 1 日 1 回経口服用	C1
アリルエストレノール	25 mg を 1 日 2 回経口服用	C1
セルニルトン®*1	1 回 2 錠を 1 日 2～3 回経口服用	C1
エビプロスタット®*2	1 回 2 錠（SG 錠）または 1 回 1 錠（DB 錠）を 1 日 3 回経口服用	C1
漢方薬（紫苓湯、牛車腎気丸）	紫苓湯：1 日 9.0 g を 2～3 回分割服用 牛車腎気丸：1 日 7.5 g を 2～3 回分割服用	C1
サプリメントなど		C2
外科的療法		C1

\*1 セルニチンポーレンエキス錠

\*2 オオウメガサソウエキス、ハコヤナギエキス、セイヨウオキナグサエキス、スギナエキス、精製小麦胚芽油配合剤

## (1) $\alpha_1$ アドレナリン受容体遮断薬 ( $\alpha_1$ 遮断薬)

### 〔 $\alpha_1$ -adrenoceptor antagonists ( $\alpha_1$ -blockers)〕

$\alpha_1$  遮断薬は、前立腺肥大症に対する第一選択薬であり、前立腺肥大症に伴う夜間頻尿に対しては一定の効果が期待できる〔レベル 1〕。ただし、夜間頻尿の原因は多岐にわたるため、個々の症例においては単一要因でないことがありうることを念頭に置きながら、治療を行うことが重要である。なお、夜間頻尿や過活動膀胱に対して保険適用になっていない。

#### (a) タムスロシン (tamsulosin)

本薬剤に関連する 3 編を引用した。

#### 推奨グレード：B

前立腺肥大症患者の夜間排尿回数を改善させたとの報告が複数ある〔レベル 1〕。また、夜間尿産生抑制作用も指摘されている〔レベル 4〕。

タムスロシンの研究の歴史は長く、最も検討されている。本ガイドライン第1版においても有効性に関する報告が紹介されていた<sup>1)</sup>。

その後の報告では、Kojimaらは、タムスロシン 0.2 mg を 24 カ月以上投与した患者 82 例 (70.9±7.1 歳) を対象に夜間頻尿について、排尿日誌により夜間多尿群 ( $n=58$ ) と非夜間多尿群 ( $n=24$ ) に分けて評価した<sup>2)</sup>。昼間尿量は、夜間多尿群で上昇し、非夜間多尿群では有意な変化はなかった。最大排尿量は両群で増加していた。24 カ月後の評価で、夜間多尿群では、夜間排尿回数と尿量も減少したが、非夜間多尿群ではその効果は認められなかった。

Yoshida らは、夜間 2 回以上トイレに行く 160 例の下部尿路症状を伴う前立腺肥大症 (LUTS/BPH) 患者に対し、タムスロシン 0.2 mg を 2 カ月間投与し、夜間頻尿に対し有効性がみられた患者 (97 例) には有意な夜間尿量の減少が観察されたと報告している<sup>3)</sup>。

このようにタムスロシンは、夜間多尿を有する BPH 患者において、夜間の尿産生量を抑制する効果もあるとされる。

#### 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 夜間頻尿診療ガイドライン作成委員会 編. 夜間頻尿診療ガイドライン. ブラックウェルパブリッシング, 2009 (GL)
- 2) Kojima Y, Sasaki S, Imura M et al. Tamsulosin reduces nighttime urine production in benign prostatic hyperplasia patients with nocturnal polyuria: a prospective open-label long-term study using frequency-volume chart. *Neurourol Urodyn* 2012; 31: 80–85 (IV)
- 3) Yoshida M, Inadome A, Masunaga K et al. Effectiveness of tamsulosin hydrochloride and its mechanism in improving nocturia associated with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia. *Neurourol Urodyn* 2010; 29: 1276–1281 (IV)

#### (b) ナフトピジル (naftopidil)

本薬剤に関連する 6 編を引用した。

#### 推奨グレード：B

前立腺肥大症患者の夜間排尿回数を改善させたとの報告が複数ある〔レベル 1〕。また、夜間尿量減少作用も指摘されている〔レベル 4〕。

ナフトピジルは夜間頻尿に対して有用とされ、本ガイドライン第1版においても数多くの報告がその有用性を示している<sup>1)</sup>。本ガイドライン第1版以後の報告では、BPH 患者 25 例 (50 歳以上) にナフトピジル 50 mg, 75 mg を 8 週投与した検討では、IPSS 夜間頻尿スコアが  $3.4 \pm 0.9 \rightarrow 2.6 \pm 1.2$ 、排尿日誌における夜間排尿回数が  $3.5 \pm 1.2 \rightarrow 2.3 \pm 1.3$  と有意 (ともに  $p < 0.001$ ) に低下したと報告されている<sup>2)</sup>。

さらに、多施設 RCT において、IPSS 夜間頻尿スコア (ベースライン  $\rightarrow$  2 週  $\rightarrow$  6~8 週) が、ナフトピジル  $3.5 \rightarrow 2.2 \rightarrow 1.6$ 、タムスロシン  $3.4 \rightarrow 2.7 \rightarrow 1.7$  と有意な改善を示したが、4 週ではナフトピジルのみ有意であったと報告されている<sup>3)</sup>。ナフトピジルでは、効果の出現がタムスロシンよりも早かった。

ナフトピジルの投与は、朝よりも夜間において夜間頻尿の改善に有用であるとの報告がある<sup>4)</sup>。ナフトピジルは、睡眠障害の有無にかかわらず夜間尿量を有意に減少させ、特に睡眠障害を有する患者においては、睡眠障害が有意に改善するという報告<sup>5)</sup>や、夜間多尿の有無にかかわらず夜間頻尿を改善させるとの報告<sup>6)</sup>もある。

#### 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 夜間頻尿診療ガイドライン作成委員会 編. 夜間頻尿診療ガイドライン. ブラックウェルパブリッシング, 2009 (GL)
- 2) Iwaki H, Narita M, Soga H et al. Efficacy of naftopidil for nocturia and consequent sleep disturbance in patients with benign prostatic hyperplasia. *Hinyokika Kyo* 2010; 56: 209–213 (IV)
- 3) Ukimura O, Kanazawa M, Fujihara A et al; Kyoto Prefectural University of Medicine Benign Prostatic Hypertrophy Research Group. Naftopidil versus tamsulosin hydrochloride for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia with special reference to the storage symptom: a prospective randomized controlled study. *Int J Urol* 2008; 15: 1049–1054 (IV)
- 4) Tanaka T, Kuratsukuri K, Yoshimura R et al. Efficacy of naftopidil for nocturia in male patients with lower urinary tract symptoms: comparison of morning and evening dosing. *Int J Urol* 2015; 22: 317–321 (II)
- 5) Yokoyama O, Aoki Y, Tsujimura A et al.  $\alpha_1$ -adrenoceptor blocker naftopidil improves sleep disturbance with reduction in nocturnal urine volume. *World J Urol* 2011; 29: 233–238 (III)
- 6) Takahashi S, Tajima A, Matsushima H et al. Clinical efficacy of an  $\alpha_{1A/D}$ -adrenoceptor blocker (naftopidil) on overactive bladder symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 2006; 13: 15–20 (IV)

#### (c) シロドシン (silodosin)

本薬剤に関連する 6 編を引用した。

#### 推奨グレード：B

前立腺肥大症患者の夜間排尿回数を改善させたとの報告が複数ある〔レベル 1〕。  
また、夜間多尿改善作用も指摘されている〔レベル 4〕。

シロドシン (8 mg, 1 日 1 回) の 3 つのプラセボ対照 RCT をまとめた post-hoc 解析がある<sup>1)</sup>。対象は、夜間排尿回数 2 回以上の患者で平均 61 歳であった。IPSS 夜間頻尿スコアの変化は、シロドシン群 ( $n=714$ )  $3.0 \pm 0.98 \rightarrow 2.2 \pm 1.15$  ( $-0.8$ ), プラセボ群 ( $n=552$ )  $3.0 \pm 1.02 \rightarrow 2.4 \pm 1.17$  ( $-0.6$ ) で、群間差は 0.2 ポイントで有意差が認められた ( $p < 0.001$ )。

夜間多尿患者 30 例を対象にシロドシンを 12 週投与し、3 日間の排尿日誌による検討を行った報告では、夜間尿量が  $755 \rightarrow 650$  mL ( $p=0.001$ ), 夜間多尿指数 (NPI) が  $39.0 \rightarrow 34.9$  ( $p=0.027$ ), IPSS 夜間頻尿スコアが  $3 \rightarrow 2$  ( $p < 0.001$ ) と改善したことが示されている<sup>2)</sup>。シロドシン 8 mg 群 ( $n=381$ ), タムスロシン 0.4 mg 群 ( $n=384$ ), プラセボ群 ( $n=190$ ) に割り付けた 12 週間の無作為化前向き試験では、ベースラインからの変化量がそれぞれ  $-0.9$ ,  $-0.8$ ,  $-0.7$  であり、シロドシンのみが有意にプラセボよりも夜間排尿回数を減少させたと報告されている<sup>3)</sup>。

シロドシン投与により、夜間排尿回数の減少 ( $-0.2$ ) が有意であったと報告されており (95% CI  $-0.3$ – $-0.1$ ,  $p < 0.001$ )<sup>4)</sup>, 機能的膀胱容量の増加に加え夜間尿量も減少して

いたとの報告がある<sup>5)</sup>。また、シロドシンの夜間多尿に対する効果を排尿日誌により検討し、シロドシンは有意に夜間多尿患者の夜間排尿回数と夜間多尿を改善させたとの報告もある<sup>6)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Eisenhardt A, Schneider T, Cruz F, Oelke M. Consistent and significant improvement of nighttime voiding frequency (nocturia) with silodosin in men with LUTS suggestive of BPH: pooled analysis of three randomized, placebo-controlled, double-blind phase III studies. *World J Urol* 2014; 32: 1119–1125 (I)
- 2) Kim YW, Park J, Chung H et al. The effectiveness of silodosin for nocturnal polyuria in elderly men with benign prostatic hyperplasia: a multicenter study. *Int Neurourol J* 2015; 19: 190–196 (IV)
- 3) Chapple CR, Montorsi F, Tammela TL et al. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe. *Eur Urol* 2011; 59: 342–352 (I)
- 4) Montorsi F. Profile of silodosin. *Eur Urol Suppl* 2010; 9: 491–495 (総説)
- 5) Roehrborn CG, Cruz F, Fusco F.  $\alpha$ 1-Blockers in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction: Is silodosin different? *Adv Ther* 2016; 33: 2110–2121 (総説)
- 6) Kim YW, Park J, Chung H et al. The effectiveness of silodosin for nocturnal polyuria in elderly men with benign prostatic hyperplasia: a multicenter study. *Int Neurourol J* 2015; 19: 190–196 (IV)

#### (d) テラゾシン (terazosin)

本薬剤に関連する 1 編を引用した。

#### 推奨グレード: C1

前立腺肥大症患者の夜間排尿回数を改善させたとの報告があるが〔レベル 1〕、最近では夜間頻尿に対しての新たな報告はない。

本ガイドライン第 1 版では夜間頻尿に対する有効性を示す報告が示されていたが<sup>1)</sup>、それ以降は夜間頻尿に対しての新たな報告はない。

#### 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 夜間頻尿診療ガイドライン作成委員会 編. 夜間頻尿診療ガイドライン. ブラックウェルパブリッシング, 2009 (GL)

#### (2) ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬

##### (phosphodiesterase-type 5 inhibitors, PDE5 阻害薬)

PDE5 阻害薬は、前立腺肥大症に対する第一選択薬であり、前立腺肥大症に伴う夜間頻尿に対してはある程度の効果は期待できるものの、臨床的意義についてはさらなる検討が必要である。

なお、夜間頻尿や過活動膀胱に対して保険適用になっていない。

**(a) タダラフィル (tadalafil)**

本薬剤に関連する 5 編を引用した。

**推奨グレード：C1**

前立腺肥大症患者の夜間排尿回数を改善させたとの報告が複数ある〔レベル 1〕。その臨床的意義についてはさらなる検討が必要である。

Oelke らは、タダラフィルの 4 つの大規模 RCT<sup>1-4)</sup> の IPSS の 7 つ目の項目 (夜間頻尿) に着目し、タダラフィルの夜間頻尿に対する効果について、post-hoc 解析を行った<sup>5)</sup>。IPSS の夜間頻尿スコアは、プラセボ群では 0.4、タダラフィル群では 0.5 の改善を認め、タダラフィルで有意な改善を認めたと報告している。プラセボ群、タダラフィル群それぞれの改善度の割合は、改善 41.3%、47.5%、変化なし 44.8%、41.0%、悪化 13.9%、11.5% であったと報告している。また、IPSS の夜間頻尿スコアが 5 であった患者が 1 になった患者は、プラセボ群、タダラフィル群でそれぞれ 8.1%、28.3% であったものの、4 以下の患者では差を認めなかったと報告している。

本論文では、統計学的に IPSS 夜間頻尿の項目はタダラフィル群において有意に改善しているもののわずかで、IPSS 全項目改善度からみると、他の項目と比較しても夜間頻尿の改善度の貢献度が低く、多くの患者においては、臨床的意義は小さいと報告している。

**参考文献**

- 1) Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A, Viktrup L. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *J Urol* 2008; 180: 1228–1234 (I)
- 2) Porst H, Kim ED, Casabé AR et al; LVHJ study team. Efficacy and safety of tadalafil once daily in the treatment of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: results of an international randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2011; 60: 1105–1113 (I)
- 3) Oelke M, Giuliano F, Mirone V et al. Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. *Eur Urol* 2012; 61: 917–925 (I)
- 4) Egerdie RB, Auerbach S, Roehrborn CG et al. Tadalafil 2.5 or 5 mg administered once daily for 12 weeks in men with both erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Sex Med* 2012; 9: 271–281 (I)
- 5) Oelke M, Weiss JP, Mamoulakis C et al. Effects of tadalafil on nighttime voiding (nocturia) in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a post hoc analysis of pooled data from four randomized, placebo-controlled clinical studies. *World J Urol* 2014; 32: 1127–1132 (I)

**(b) シルデナフィル (sildenafil)**

本薬剤に関連する 1 編を引用した。

**推奨グレード：保留 (保険適用外)**

前立腺肥大症患者の夜間排尿回数を改善させたとの報告がある〔レベル 2〕。本邦では前立腺肥大症に対する保険適用はない。

シルデナフィル 50 mg が前立腺肥大症患者の夜間頻尿をプラセボ群に比較して有意に

改善したという報告はある<sup>1)</sup>。NO-cGMP経路は、腎臓における圧ナトリウム利尿やサーカディアンリズムに関係していることから、PDE5阻害薬が夜間頻尿や夜間多尿を改善させる可能性があるかと推察しているが、その病態を証明している報告はない。

#### 参考文献

- 1) Ko WJ, Han HH, Ham WS, Lee HW. Daily use of sildenafil 50 mg at night effectively ameliorates nocturia in patients with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: an exploratory multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Aging Male* 2017; 20: 81–88 (II)

### (3) 5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬 (5 $\alpha$ -reductase inhibitors)

テストステロンは前立腺細胞に取り込まれ、細胞質の5 $\alpha$ 還元酵素によって活性型テストステロンである5 $\alpha$ ジヒドロテストステロン(DHT)に変換される。DHTは前立腺肥大症の進行に関連しており、5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬によるDHTの低下は前立腺を縮小させ、前立腺肥大症に伴う夜間頻尿を改善する可能性がある。

なお、夜間頻尿や過活動膀胱に対して保険適用になっていない。

#### (a) デュタステリド (dutasteride)

本薬剤に関連する2編を引用した。

#### 推奨グレード：B

前立腺肥大症患者の夜間排尿回数を改善させたとの報告が複数ある〔レベル1〕。  
 $\alpha_1$ 遮断薬との併用効果が示されている〔レベル2〕。

デュタステリドの第III相試験のpooled解析で、24カ月後のIPSS夜間頻尿スコアの変化は、デュタステリド群(2.4 $\pm$ 1.21 $\rightarrow$ 2.1 $\pm$ 1.25,  $n=2,167$ )でプラセボ群(2.4 $\pm$ 1.23 $\rightarrow$ 2.3 $\pm$ 1.24,  $n=2,167$ )に対して有意な改善であったが、その差は0.17であった<sup>1)</sup>。

また、CombAT試験の4,722例(平均66歳)のデータから、単剤よりも併用療法のほうがよいと報告されている<sup>2)</sup>。デュタステリド( $n=1,578$ )、タムスロシン( $n=1,575$ )、併用療法( $n=1,569$ )の4年後のIPSS夜間頻尿スコアの変化は、デュタステリド群2.4 $\pm$ 1.21 $\rightarrow$ 2.0 $\pm$ 1.16(-0.4)、タムスロシン群2.4 $\pm$ 1.21 $\rightarrow$ 2.1 $\pm$ 1.19(-0.3)、併用療法群2.4 $\pm$ 1.24 $\rightarrow$ 1.8 $\pm$ 1.13(-0.5)で、併用療法群で各単独療法群よりも有意な改善を示した( $p\leq 0.01$ )。

#### 参考文献

- 1) Oelke M, Roehrborn CG, D'Ancona C et al. Impact of dutasteride on nocturia in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): a pooled analysis of three phase III studies. *World J Urol* 2014; 32: 1141–1147 (I)
- 2) Oelke M, Roehrborn CG, D'Ancona C et al. Nocturia improvement in the combination of Avodart® and tamsulosin (CombAT) study. *World J Urol* 2014; 32: 1133–1140 (I)

**(b) フィナステリド (finasteride)**

本薬剤に関連する2編を引用した。

**推奨グレード：保留（保険適用外）**

前立腺肥大症患者の夜間排尿回数の改善作用に関する報告が複数ある。しかし、有効性については明白ではない。

BPH患者1,078例をフィナステリド群、テラゾシン群、併用群、プラセボ群に割り付けたコホート研究において、ベースラインで2.5回であった夜間排尿回数はそれぞれ2.1, 1.8, 2.0, 2.1回に減少しており、併用群でフィナステリド群とプラセボ群より、テラゾシン群で他の3群より有意であった<sup>1)</sup>。

BPH患者をフィナステリド群、ドキサゾシン群、併用群、プラセボ群に無作為に割り付けたRCTでは、1年後の夜間排尿回数の減少は、それぞれ-0.40, -0.54, -0.58, -0.35であった<sup>2)</sup>。4年後の評価ではドキサゾシン群と併用群のみが減少し、フィナステリド群は、1年後、4年後にもプラセボ群よりも有意に減少することはなかった。

以上より、フィナステリドは夜間頻尿に有効であるとはいえない。なお、本邦では、フィナステリドは前立腺肥大症に対する保険適用は得ていない。

**参考文献**

- 1) Johnson TM 2nd, Jones K, Williford WO et al. Changes in nocturia from medical treatment of benign prostatic hyperplasia: secondary analysis of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Trial. *J Urol* 2003; 170: 145-148 (I)
- 2) Johnson TM 2nd, Burrows PK, Kusek JW et al; Medical Therapy of Prostatic Symptoms Research Group. The effect of doxazosin, finasteride and combination therapy on nocturia in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007; 178: 2045-2050 (I)

**(4) 薬剤などの併用療法**

関連する7編を引用した。

夜間頻尿に対する薬剤の併用療法（抗コリン薬と $\alpha_1$ 遮断薬、 $\alpha_1$ 遮断薬と5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬、 $\alpha_1$ 遮断薬とCOX2阻害薬、 $\alpha_1$ 遮断薬とゾルピデムなど）の有用性が報告されている〔レベル1~4〕。

なお、上記の薬剤のうち、抗コリン薬以外は夜間頻尿や過活動膀胱に対して保険適用になっていない。

薬剤の併用療法も有効であり、抗コリン薬と $\alpha_1$ 遮断薬の併用投与が単剤投与あるいはプラセボよりも、夜間頻尿を含む過活動膀胱症状を有する患者に有効であるという様々な研究がシステマティックレビューに示されている<sup>1)</sup>。しかし、トルテロジンERまたはプラセボを $\alpha_1$ 遮断薬に併用した比較試験で、トルテロジンER併用群は夜間尿意切迫感を有意に減少したが（-0.5 vs. -0.3,  $p=0.0378$ ）、夜間排尿回数には差はなかった

との報告もある<sup>2)</sup>。

$\alpha_1$ 遮断薬と5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬の組み合わせが有効であるという報告<sup>3)</sup>，さらに $\alpha_1$ 遮断薬とCOX2阻害薬の併用療法<sup>4)</sup>や $\alpha_1$ 遮断薬とゾルピデムの併用療法<sup>5)</sup>の有効性が高いとの報告もある。薬物療法に行動療法を併用すると有効性が増すという報告もある<sup>6,7)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Füllhase C, Chapple C, Cornu JN et al. Systematic review of combination drug therapy for non-neurogenic male lower urinary tract symptoms. *Eur Urol* 2013; 64: 228–243 (Syst)
- 2) Chapple C, Herschorn S, Abrams P et al. Tolterodine treatment improves storage symptoms suggestive of overactive bladder in men treated with alpha-blockers. *Eur Urol* 2009; 56: 534–541 (I)
- 3) Johnson TM 2nd, Burrows PK, Kusek JW et al; Medical Therapy of Prostatic Symptoms Research Group. The effect of doxazosin, finasteride and combination therapy on nocturia in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007; 178: 2045–2050 (I)
- 4) Gorgel SN, Sefik E, Kose O et al. The effect of combined therapy with tamsulosin hydrochloride and meloxicam in patients with benign prostatic hyperplasia symptoms and impact on nocturia and sleep quality. *Int Braz J Urol* 2013; 39: 657–662 (II)
- 5) Song YS, Ku JH. Zolpidem pharmacotherapy combined with alpha-blocker therapy for nocturia unresponsive to alpha-blocker monotherapy in men with lower urinary tract symptoms: a preliminary study. *Int Urol Nephrol* 2007; 39: 1147–1152 (IV)
- 6) Johnson TM 2nd, Markland AD, Goode PS et al. Efficacy of adding behavioural treatment or antimuscarinic drug therapy to  $\alpha$ -blocker therapy in men with nocturia. *BJU Int* 2013; 112: 100–108 (II)
- 7) Vaughan CP, Endeshaw Y, Nagamia Z et al. A multicomponent behavioural and drug intervention for nocturia in elderly men: rationale and pilot results. *BJU Int* 2009; 104: 69–74 (IV)

### (5) 抗アンドロゲン薬 (anti-androgen drugs)

作用機序は，前立腺細胞へのテストステロンの取り込み阻害，アンドロゲン受容体とジヒドロテストステロンの結合阻害，および視床下部-下垂体-性腺系の抑制による血中テストステロンの低下などである。これらの作用により前立腺が縮小し，夜間頻尿を含む前立腺肥大症の症状が軽減される可能性はある。性機能障害に注意が必要である。

なお，夜間頻尿や過活動膀胱に対して保険適用になっていない。

#### (a) クロルマジノン (chlormadinone)

本薬剤に関連する2編を引用した。

#### 推奨グレード：C1

前立腺肥大症患者の夜間排尿回数に関する報告が複数ある〔レベル4〕。しかし，エビデンスが少なく，さらなるデータの蓄積が必要である。

BPH患者にクロルマジノンを投与し，ベースラインから投与後8, 16, 24, 32, 48週のIPSS夜間頻尿スコアの変化をみたところ， $2.34 \pm 0.12 \rightarrow 2.45 \pm 0.12 \rightarrow 2.45 \pm 0.12 \rightarrow 2.06 \pm 0.11 \rightarrow 2.15 \pm 0.13 \rightarrow 2.11 \pm 0.12$ と推移し，投与後24週に有意な改善 ( $p < 0.05$ ) をみた

が<sup>1)</sup>、クロルマジノンには夜間頻尿には有効でないと報告されている。また、クロルマジノン 50 mg 投与後、26 例中改善したのは 18.9% とわずかであったとの報告もある<sup>2)</sup>。

有効性を判定するには、エビデンスが少なく、さらなるデータの蓄積が必要である。

## (b) アリルエストレノール (allylestrenol)

### 推奨グレード：C1

前立腺肥大症患者の夜間排尿回数に対する有効性に関する報告は、小規模な試験が一報あるのみである〔レベル 4〕。さらなるエビデンスの積み重ねが必要である。

竹内らは、夜間頻尿（1 回以上）の男性患者 19 例を対象に、アリルエストレノールを 3 カ月間投与した後、改善 11 例（58%）、不変 5 例（26%）、悪化 3 例（16%）であったと報告している<sup>3)</sup>。

### 参考文献

- 1) Fujimoto K, Hirao Y, Ohashi Y et al. The effects of chlormadinone acetate on lower urinary tract symptoms and erectile functions of patients with benign prostatic hyperplasia: a prospective multicenter clinical study. *Adv Urol* 2013; 2013: 584678 (IV)
- 2) Suzuki K, Ichinose Y, Hashimoto K et al. Clinical studies on morphological changes in the prostate in patients with benign prostatic hypertrophy after antiandrogen therapy — by means of transrectal ultrasonotomography. *Hinyokika Kyo* 1990; 36: 557–560 (V)
- 3) 竹内弘幸, 山内昭正, 大和田文雄, 福井 巖. 前立腺肥大症に対する Gestanone® (allylestrenol) の臨床効果. *Hinyokika Kyo* 1978; 24: 1095–1099 (IV)

## (6) アミノ酸製剤, 植物製剤

### (a) セルニルトン® (cernitine pollen extract, Cernilton®)

本薬剤に関連する 3 編を引用した。

### 推奨グレード：C1

前立腺肥大症患者の夜間排尿回数に関する報告がある〔レベル 3〕。しかし、有効性についてのエビデンスが少なく、さらなるデータの蓄積が必要である。

BPH 患者における夜間頻尿に関する報告では、プラセボ群に比較して約 30% 夜間排尿回数が減少しており<sup>1)</sup>、またアミノ酸製剤であるパラプロストに比較して夜間排尿回数がより減少したとの報告もある<sup>2)</sup>。

BPH 患者に対するセルニルトンの有効性を検討したシステマティックレビューにおいて、プラセボおよびパラプロストよりも夜間頻尿を減少させることが示されたが<sup>3)</sup>、この *Cochran Database Sys Rev* は、新たなエビデンスの追加はないという理由で、後年取り下げられた。

なお、夜間頻尿や過活動膀胱に対して保険適用になっていない。

## (b) エビプロスタット® (Eviprostat®)

本薬剤に関連する2編を引用した。

### 推奨グレード：C1

前立腺肥大症患者の夜間排尿回数に関する報告がある〔レベル3〕。しかし、有効性については明白ではない。

Yamanishiらは、BPH患者( $n=49$ )をナフトピジル群( $n=36$ )とエビプロスタット群( $n=13$ )に無作為に割り付け、投与4~6週後に評価した<sup>4)</sup>。その結果、ナフトピジル群では全体的にIPSSが低下しているものの夜間頻尿スコアはほとんど変化しておらず、エビプロスタット群でも夜間頻尿スコアを含めてIPSSは全般的に変化を認めなかった。

また、BPH患者をエビプロスタット配合錠DB(1回1錠)群47例とエビプロスタット(1回2錠)群48例に無作為に割り付けて8週後に評価した報告もある<sup>5)</sup>。IPSS夜間頻尿スコアは、 $-0.72$ 、 $-0.56$ とともにベースラインよりも有意( $p<0.001$ )に低下しているが、対象の60%以上を超える症状改善率を示していないので、両剤ともに有効性は認められなかった。

なお、夜間頻尿や過活動膀胱に対して保険適用になっていない。

### 参考文献

- 1) Buck AC, Cox R, Rees RW et al. Treatment of outflow tract obstruction due to benign prostatic hyperplasia with the pollen extract, cernilton. A double-blind, placebo-controlled study. *Br J Urol* 1990; 66: 398–404 (III)
- 2) Maekawa M, Kishimoto T, Yasumoto R et al. Clinical evaluation of Cernilton on benign prostatic hypertrophy — a multiple center double-blind study with Paraprost. *Hinyokika Kyo* 1990; 36: 495–516 (III)
- 3) Wilt TJ, Macdonald R, Ishani A et al. Cernilton for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (5) CD001042 (Syst)
- 4) Yamanishi T, Yasuda K, Kamai T et al. Single-blind, randomized controlled study of the clinical and urodynamic effects of an  $\alpha$ -blocker (naftopidil) and phytotherapy (eviprostat) in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 2004; 11: 501–509 (II)
- 5) Tamaki M, Nakashima M, Nishiyama R et al. Assessment of clinical usefulness of Eviprostat for benign prostatic hyperplasia — comparison of Eviprostat tablet with a formulation containing two-times more active ingredients. *Hinyokika Kyo* 2008; 54: 435–445 (IV)

## (7) 漢方薬

Phytotherapy (漢方薬), nocturia (夜間頻尿), benign prostatic hyperplasia (BPH, 前立腺肥大症) をキーワードとして検索し17編が検出されたが、漢方薬の論文は極めて少なくガイドラインを含めて3編を引用した。

### 推奨グレード：C1

紫苓湯と牛車腎気丸が夜間排尿回数を減少させたとの報告はあるが〔レベル4〕、最近新たなエビデンスの報告はない。

本ガイドライン第1版に紫苓湯<sup>1)</sup>、牛車腎気丸<sup>2)</sup>が夜間排尿回数を減少させたと記載

されている<sup>3)</sup>。しかし、最近漢方薬の夜間頻尿に関する報告はみられていない。

なお、これらの薬剤は夜間頻尿や過活動膀胱に対して保険適用になっていない。

## 参考文献

- 1) Sugiyama T, Oonishi N, Onoe M, Kurita T. Kampo preparations for prostatic hyperplasia: usefulness of Saireito for nocturia. *Hinyokika Kyo* 2002; 48: 343–346 (IV)
- 2) Watanabe A, Akashi T, Fujiuchi Y et al. The efficacy of Gosyajinkigan for pollakisuria. *Hinyokika Kyo* 2006; 52: 197–201 (IV)
- 3) 日本排尿機能学会 夜間頻尿診療ガイドライン作成委員会 編. 夜間頻尿診療ガイドライン. ブラックウェルパブリッシング, 2009 (GL)

## (8) サプリメントなど

Supplement (サプリメント), alternative therapy (代替療法), saw palmetto/*Serenoa repens* (ノコギリヤシ), vitamin (ビタミン), herb (ハーブ), nocturia (夜間頻尿) をキーワードとして検索し、175 編の論文を得た。このうちの 21 編を引用し、男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドラインを参考にした。

### 推奨グレード：C2

様々なサプリメントが存在し、夜間頻尿に効果的との報告はあるが、複数の大規模 RCT で裏付けられたものはなく、効果に一貫性があるとはいえない。また、適切な摂取量が明確でなく有害事象もあり、推奨に至る十分なエビデンスがあるとはいえない。〔レベル 1~3〕

男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドラインにおいて、男性下部尿路症状に対して、健康食品・サプリメントなどの代替療法（亜鉛，リコピン，ビタミン D，ビタミン C，イソフラボン，ノコギリヤシ）については、「有効性を示す報告はあるが、効果の一貫性が十分でない。また、適切な摂取量が明確でなく有害事象もあり、推奨する根拠は十分でない」との記載がある<sup>1)</sup>。

ノコギリヤシ (saw palmetto, *Serenoa repens*) の夜間頻尿に関する論文はいくつか散見される。男性下部尿路症状・前立腺肥大症を対象としたシステマティックレビュー/メタ解析は 6 編存在し、夜間排尿回数に対する有効性を示している<sup>2-7)</sup>。しかしながら、研究の多くに研究デザイン等に問題があることも指摘されている<sup>2,6,7)</sup>。

最新の男性下部尿路症状・前立腺肥大症を対象としたシステマティックレビュー/メタ解析では、ノコギリヤシはプラセボ群に比較して投与後の夜間排尿回数が 0.64 回有意に少なく (95% CI -0.98 - -0.3,  $p < 0.001$ )、投与前から 1.56 回減少した (95% CI -2.16 - -0.97,  $p < 0.001$ ) と報告されている<sup>6)</sup>。本メタ解析では、 $Q_{max}$  の改善もプラセボに比較して良好で、タムスロシンとの比較では、短期の  $5\alpha$  還元酵素阻害薬の下部尿路症状改善効果と同等であり、男性下部尿路症状・前立腺肥大症患者に対してノコギリヤシは有効な選択肢であると結論付けている。男性下部尿路症状患者を対象とした大規模 RCT

では、プラセボ群と比較して、夜間頻尿を含めた下部尿路症状の有意な改善はみられなかったと報告されている<sup>8)</sup>。

そのほか様々な植物抽出物の有効性を示した報告もある。前立腺肥大症を有する患者を対象として、植物抽出物（サバル抽出物、イラクサ抽出物）が夜間排尿回数の減少、夜間頻尿改善率をプラセボ群に比較して有意に改善し、タムスロシンやフィナステリドと同等であったと報告されている<sup>9)</sup>。前立腺肥大症患者に対する植物抽出物（ニオイスマレ、ムラサキ科植物、ナス科植物）の効果を検討した小規模 RCT では、プラセボ群に比較して有意に下部尿路症状のみならず夜間頻尿を改善したと報告されている<sup>10)</sup>。セイヨウトウキ (SagaPro<sup>®</sup>) の夜間頻尿に対する効果をプラセボ群と比較した小規模 RCT が存在するが、有意差を認めなかったと報告されている<sup>11)</sup>。同様に前立腺肥大症患者に対して植物抽出物 (Pluvio<sup>®</sup>: アボカド, 大豆油, セイヨウイラクサ) が夜間頻尿に有用であったとの報告がある<sup>12)</sup>。 *Peucedanum japonicum* 抽出物およびノコギリヤシ抽出物が男性下部尿路症状を有する患者の夜間頻尿を改善させたとの報告もある<sup>13)</sup>。下部尿路症状を有する患者に対して植物抽出物（ノコギリヤシ、セイヨウイラクサ、フランスカイガンショウ）が夜間頻尿に対して一定の評価があったとの報告もある<sup>14)</sup>。過活動膀胱と尿失禁を有する患者を対象とした複合ハーブサプリメント (Urox<sup>®</sup>) の効果を検討した小規模 RCT では、夜間頻尿を有意に改善したと報告している<sup>15)</sup>。

切迫性尿失禁を有する閉経後女性に対するビタミン D の効果を検討した報告では、プラセボ群に比較して夜間頻尿の改善には有意差を認めなかったとされている<sup>16)</sup>。

心不全患者にコエンザイム Q10 (CoQ10) を投与して心不全症状とともに夜間頻尿が改善したとの報告がイタリアから 2 報ある<sup>17,18)</sup>。

複合サプリメントの夜間頻尿への効果に関する報告も散見される。過活動膀胱を有する女性に対して代替療法（ビタミン C, ビタミン D, ハーブ, グルタミン）とソリフェナシンの効果を比較した小規模 RCT では、ソリフェナシンより有意に夜間頻尿が改善していたという報告がある<sup>19)</sup>。多種栄養食品（セルニチン, ノコギリヤシ,  $\beta$ -シトステロール, ビタミン E）がプラセボ群に比較して有意に夜間排尿回数を減少させたとの報告もある<sup>20)</sup>。多種のサプリメント (Virherbe<sup>®</sup>/Rekupros<sup>®</sup>) を含む栄養食品が、夜間頻尿に効果的で標準治療に効果がない患者に対して有用であるかもしれないとの報告もある<sup>21)</sup>。外陰陰萎縮症を有する閉経後女性に対してヒアルロン酸, AC コラーゲン, イソフラボン, ビタミンを含む外用クリーム (Perilei Pausa<sup>®</sup>) の影響を検討した報告では、外陰陰萎縮症のみならず、夜間頻尿を改善させたとしている<sup>22)</sup>。

## 参考文献

- 1) 日本泌尿器科学会 編. 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2017 (GL)
- 2) Wilt TJ, Ishani A, Stark G et al. Saw palmetto extracts for treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *JAMA* 1998; 280: 1604–1609 (Syst)
- 3) Boyle P, Robertson C, Lowe F, Roehrborn C. Meta-analysis of clinical trials of permixon in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2000; 55: 533–539 (Meta)
- 4) Boyle P, Robertson C, Lowe F, Roehrborn C. Updated meta-analysis of clinical trials of *Serenoa repens*

- extract in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2004; 93: 751–756 (Meta)
- 5) MacDonald R, Tacklind JW, Rutks I, Wilt TJ. *Serenoa repens* monotherapy for benign prostatic hyperplasia (BPH): an updated Cochrane systematic review. *BJU Int* 2012; 109: 1756–1761 (Syst)
  - 6) Vela-Navarrete R, Alcaraz A, Rodríguez-Antolín A et al. Efficacy and safety of a hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BJU Int* 2018; 122: 1049–1065 (Syst/Meta)
  - 7) Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2: CD001423 (Syst)
  - 8) Barry MJ, Meleth S, Lee JY et al; Complementary and Alternative Medicine for Urological Symptoms (CAMUS) Study Group. Effect of increasing doses of saw palmetto extract on lower urinary tract symptoms: a randomized trial. *JAMA* 2011; 306: 1344–1351 (I)
  - 9) Oelke M, Berges R, Schläpke S, Burkart M. Fixed-dose combination PRO 160/120 of sabal and urtica extracts improves nocturia in men with LUTS suggestive of BPH: re-evaluation of four controlled clinical studies. *World J Urol* 2014; 32: 1149–1154 (I)
  - 10) Beiraghdar F, Einollahi B, Ghadyani A et al. A two-week, double-blind, placebo-controlled trial of *Viola odorata*, *Echium amoenum* and *Physalis alkekengi* mixture in symptomatic benign prostate hyperplasia (BPH) men. *Pharm Biol* 2017; 55: 1800–1805 (II)
  - 11) Sigurdsson S, Geirsson G, Gudmundsdottir H et al. A parallel, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the effect of SagaPro on nocturia in men. *Scand J Urol* 2013; 47: 26–32 (II)
  - 12) Bercovich E, Saccomanni M. Analysis of the results obtained with a new phytotherapeutic association for LUTS versus control. *Urologia* 2010; 77: 180–186 (II)
  - 13) Kageyama S, Beppu M, Ohnogi H et al. Clinical effects of formulated food of *Peucedanum japonicum* extract and saw palmetto extract in male patients with lower urinary tract symptoms. *Low Urin Tract Symptoms* 2018; 10: 167–174 (IV)
  - 14) Pavone C, Abbadessa D, Tarantino ML et al. Associating *Serenoa repens*, *Urtica dioica* and *Pinus pinaster*. Safety and efficacy in the treatment of lower urinary tract symptoms. Prospective study on 320 patients. *Urologia* 2010; 77: 43–51 (V)
  - 15) Schoendorfer N, Sharp N, Seipel T et al. Urox containing concentrated extracts of *Crataeva nurvala* stem bark, *Equisetum arvense* stem and *Lindera aggregata* root, in the treatment of symptoms of overactive bladder and urinary incontinence: a phase 2, randomised, double-blind placebo controlled trial. *BMC Complement Altern Med* 2018; 18: 42 (II)
  - 16) Markland AD, Tangpricha V, Mark Beasley T et al. Comparing vitamin D supplementation versus placebo for urgency urinary incontinence: a pilot study. *J Am Geriatr Soc* 2019; 67: 570–575 (II)
  - 17) Baggio E, Gandini R, Plancher AC et al; CoQ10 Drug Surveillance Investigators. Italian multicenter study on the safety and efficacy of coenzyme Q10 as adjunctive therapy in heart failure. *Mol Aspects Med* 1994; 15 (Suppl): s287-s294 (V)
  - 18) Berman M, Erman A, Ben-Gal T et al. Coenzyme Q10 in patients with end-stage heart failure awaiting cardiac transplantation: a randomized, placebo-controlled study. *Clin Cardiol* 2004; 27: 295–299 (II)
  - 19) Vecchioli-Scaldazza C, Morosetti C, Maruccia S et al. A randomized, multicenter, controlled study, comparing efficacy and safety of a new complementary and alternative medicine (CAM) versus solifenacin succinate in women with overactive bladder syndrome. *Arch Ital Urol Androl* 2017; 89: 296–300 (II)
  - 20) Preuss HG, Marcusen C, Regan J et al. Randomized trial of a combination of natural products (cernitin, saw palmetto, B-sitosterol, vitamin E) on symptoms of benign prostatic hyperplasia (BPH). *Int Urol Nephrol* 2001; 33: 217–225 (II)
  - 21) Perri A, Ilacqua A, Valenti M, Aversa A. Effects of nutraceuticals on sexual satisfaction and lower urinary tract symptoms in a cohort of young-old men. *Phytother Res* 2018; 32: 284–289 (IV)
  - 22) Tersigni C, Di Simone N, Tempestilli E et al. Non-hormonal treatment of vulvo-vaginal atrophy-related symptoms in post-menopausal women. *J Obstet Gynaecol* 2015; 35: 835–838 (IV)

## b. 外科的療法

Nocturia (夜間頻尿), benign prostatic hyperplasia (BPH, 前立腺肥大症), lower urinary tract symptom (LUTS, 下部尿路症状), surgery (手術) をキーワードとして検索し, 4 編を引用した。

### 推奨グレード: C1

前立腺肥大症に対する外科的療法が夜間頻尿に対して有効であるとの報告がみられるが, いずれの報告もエビデンスレベルは低く [レベル 4], さらなるデータの蓄積が必要である。

BPH を示唆する下部尿路症状患者をタムスロシン 0.4 mg 群 (33 例) と経尿道的前立腺切除術 (TURP) 群 (33 例) に無作為に割り付け, 3 カ月後と 1 年後に 3 日間の排尿日誌により検討したところ, TURP 群のほうが, タムスロシン群よりも IPSS, ICIQ-N, International Consultation on Incontinence Questionnaire Nocturia Quality of Life (ICIQ-Nqol) が改善した<sup>1)</sup>。ベースラインから 3 カ月後, 1 年後の夜間排尿回数の変化は, タムスロシン群  $2.0 \pm 0.68 \rightarrow 1.5 \pm 0.5 \rightarrow 1.4 \pm 0.47$ , TURP 群  $2.4 \pm 0.69 \rightarrow 1.5 \pm 0.58 \rightarrow 1.4 \pm 0.51$  で, TURP 群のほうがタムスロシン群よりも改善していた。

タムスロシン群 ( $n=165$ ) と TURP 群 ( $n=138$ ) で IPSS 夜間頻尿スコアが, それぞれ  $0.5 \pm 0.9$  (中央値 41 日後),  $1.0 \pm 1.3$  (3 カ月後) 減少し, 17.9%, 32.2% の患者で夜間頻尿 ( $\geq 2$ ) が改善したとする報告がある<sup>2)</sup>。前立腺摘出術後 (TURP 36 例, open prostatectomy 20 例) の夜間排尿回数についての検討では, ベースラインの  $3.4 \pm 1.2$  から術後 2.3 (2–3.5) カ月には  $2.6 \pm 0.99$  に減少していた<sup>3)</sup>。

BPH の治療法別に health-related quality of life (HRQoL) の改善を後ろ向きに検討した報告 ( $n=1,258$ ) では<sup>4)</sup>, 治療 6~8 カ月後の IPSS 夜間頻尿スコアは, watchful waiting (WW) 群  $1.8 \pm 1.1 \rightarrow 1.6 \pm 1.0$ ,  $\alpha_1$  遮断薬群  $2.2 \pm 1.1 \rightarrow 1.7 \pm 1.0$ , TURP 群  $2.4 \pm 1.2 \rightarrow 1.5 \pm 1.0$ , 経尿道的マイクロ波高温治療 (TUMT) 群  $2.4 \pm 1.3 \rightarrow 1.3 \pm 0.8$  であり, TURP 群と TUMT 群でより減少していた。

### 参考文献

- 1) Simaioforidis V, Papatsoris AG, Chrisofos M et al. Tamsulosin versus transurethral resection of the prostate: effect on nocturia as a result of benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 2011; 18: 243–248 (II)
- 2) Yoshimura K, Ohara H, Ichioka K et al. Nocturia and benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003; 61: 786–790 (III)
- 3) Margel D, Lifshitz D, Brown N et al. Predictors of nocturia quality of life before and shortly after prostatectomy. *Urology* 2007; 70: 493–497 (IV)
- 4) van Dijk MM, Wijkstra H, Debruyne FM et al. The role of nocturia in the quality of life of men with lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2010; 105: 1141–1146 (V)

## 3 不眠に対する治療

Nocturia (夜間頻尿), insomnia (不眠), sleep medication (睡眠薬), および各薬剤をキーワードとして検索し、得られた文献から 18 編とガイドライン 1 編を引用した。

**要約** 不眠の治療では、まず問診にて入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒など、具体的に不眠のどのような症状および昼間の眠気や倦怠感などの QOL 低下などで困っているのかを把握し、非薬物療法から開始する。薬物療法を行う際には、不眠の症状にあわせた睡眠薬の使い分けが重要であり、高齢者への投与および薬物相互作用には十分注意する。また、睡眠薬への間違ったイメージを是正し不安を軽減させる服薬指導も重要である。

### 1) 不眠に対する非薬物療法

不眠の治療としては原因となるような身体疾患や精神疾患が存在する場合は、まずそれら基礎疾患の治療を行う。また、薬物使用の有無を確認し、不眠の原因となる薬物が判明したときは投与を中止するか、あるいは他剤への変更を行わなければならない。

問診にて入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒など、具体的に不眠のどのような症状で困っているのかを把握する。また、前述した夜間の不眠症状(4章 3 睡眠障害 p.89 参照)とともに、不眠による日中の眠気や QOL の低下などの機能障害を確認する。睡眠についての正しい知識と睡眠環境や生活習慣の指導が重要である。

不眠を訴えるからといって安易に睡眠薬を投与するといった態度は厳に慎まなければならない。表 14 に睡眠の観点からみた夜間頻尿に対する生活指導(夜間頻尿改善 10 力条)を示す<sup>1)</sup>。睡眠薬の使用は、患者が不眠やその恐れのために苦しみ悩んでいるときや、日中の眠気や倦怠感が患者の日常生活に重大な悪影響を与えているときに考えるべきである。

表 14 睡眠の観点からみた夜間頻尿に対する生活指導(夜間頻尿改善 10 力条)<sup>1)</sup>

- ① 就寝前の飲水を控える
- ② 就寝前 3～4 時間のアルコールやカフェイン類(コーヒー、紅茶、日本茶、炭酸飲料など)は避ける
- ③ 就寝前 1 時間、中途覚醒時の喫煙は避ける
- ④ 就寝 1 時間前から部屋の照明を暗くして、音楽、香り(アロマ)などリラックスできるような環境を作る
- ⑤ 昼間に光を浴びる(交感神経刺激による覚醒作用、夜間のメラトニン分泌量増加)
- ⑥ 朝一定の時刻に起床する
- ⑦ 規則正しい食事習慣、特に朝食が重要
- ⑧ 入床 1～2 時間前に入浴(40～41℃で約 20 分間)する  
あるいは足浴(40℃で約 20 分間)
- ⑨ 昼食後に約 30 分の昼寝を行う(午後 3 時以降は行わない)
- ⑩ 夕方に軽い運動を行う

表 15 国内で使用可能な主な睡眠薬 (文献<sup>2)</sup> より一部改変)

分類	一般名	商品名	作用時間	半減期 (hr)	用量 (mg)
オレキシン受容体拮抗薬	スボレキサント	ベルソムラ	—	10	15/20
メラトニン受容体作動薬	ラメルテオン	ロゼレム	—	1	8
非ベンゾジアゼピン系	ゾルピデム	マイスリー	超短時間作用型	2	5~10
	ゾピクロン	アモバン		4	7.5~10
	エスゾピクロン	ルネスタ		5~6	1~3
ベンゾジアゼピン系	トリアゾラム	ハルシオン	短時間作用型	2~4	0.125~0.5
	エチゾラム	デパス		6	1~3
	プロチゾラム	レンドルミン		7	0.25~0.5
	リルマザホン	リスミー		10	1~2
	ロルメタゼパム	ロラメット, エバミール	10	1~2	
	ニメタゼパム	エリミン	中時間作用型	21	3~5
	フルニトラゼパム	サイレース		24	0.5~2
	エスタゾラム	ユーロジン		24	1~4
	ニトラゼパム	ネルボン, ベンザリン		28	5~10
	クアゼパム	ドラール		36	15~30
	フルラゼパム	ダルメート, ベノジール	長時間作用型	65	10~30
	ハロキサゾラム	ソメリン		85	5~10

## 2) 不眠に対する薬物療法

近年, 新しい機序をもつ複数の新薬が開発されたことにより, 睡眠薬を用いた睡眠医療は大きく変わってきた。現在, 日本で睡眠薬の主流として用いられているのは, ベンゾジアゼピン系睡眠薬 (プロチゾラム, トリアゾラムなど), 非ベンゾジアゼピン系睡眠薬 (ゾルピデム, エスゾピクロンなど), メラトニン受容体作動薬 (ラメルテオン), オレキシン受容体拮抗薬 (スボレキサント) である (表 15)<sup>2)</sup>。

入眠障害, 中途覚醒, 早朝覚醒など, 不眠の症状による睡眠薬の使い分けも重要である。

### a. ベンゾジアゼピン系睡眠薬

ベンゾジアゼピン系睡眠薬は最も種類が多く, かつ長らく使用されてきた睡眠薬である。しかしながら, ベンゾジアゼピン系睡眠薬は GABA<sub>A</sub> 受容体のうち催眠作用に関与する  $\omega_1$  受容体と筋弛緩作用に関与する  $\omega_2$  受容体の両者に作用するため, 特に高齢者への処方にあたっては転倒・骨折などの副作用の発現に注意を要する。

2014 年に発表された「睡眠薬の適正使用・休業ガイドライン」では, 高齢者の不眠に対しベンゾジアゼピン系睡眠薬を第一選択には推奨しない見解が示された<sup>2)</sup>。

## b. 非ベンゾジアゼピン系睡眠薬

非ベンゾジアゼピン系睡眠薬は $\omega_1$ 受容体への選択性が高く、ベンゾジアゼピン系睡眠薬よりも筋弛緩作用が少ないとされている。

ゾルピデムでは前立腺肥大症患者の夜間頻尿に対し効果があったことが報告されている<sup>3,4)</sup>。

また、新規の非ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるエスゾピクロンは、 $\omega_2$ 受容体サブユニットである $\alpha_2$ 、 $\alpha_3$ への親和性が高い<sup>5)</sup>といった特徴をもつが、 $\alpha_2$ 、 $\alpha_3$ サブユニットは筋弛緩作用が少なく睡眠・覚醒の調整や抗不安作用を有しており<sup>5,6)</sup>、高齢者の転倒に対する安全性が優れていると報告されている<sup>7)</sup>。夜間頻尿合併不眠症患者26例を対象とした研究論文によると、統計学的有意差はみられなかったもののエスゾピクロン投与により夜間頻尿スコア (IPSS) および不眠スコア (PSQI) の改善が報告されている<sup>8)</sup>。

半減期は約5時間であるが、高齢者ではそれより長くなる場合もあり、翌日の持ち越し効果の有無について注意を要する。

## c. メラトニン受容体作動薬

メラトニン受容体作動薬は、GABA<sub>A</sub>受容体への親和性を示さず、せん妄などの副作用について安全性の高い睡眠薬であり、せん妄の予防効果も報告されている<sup>9,10)</sup>。さらに、メラトニンは膀胱容量の増加や抗利尿ホルモンの夜間分泌の亢進といった役割も担っており、ラメルテオン投与前後の睡眠と夜間排尿を検討した報告では、投与4週後不眠は改善し、夜間排尿量の有意な低下と夜間膀胱容量の有意な増加が観察されている<sup>11)</sup>。また、不眠症状については8週目、QOLスコアは12週目で最大の効果を示したという報告も存在する<sup>12)</sup>。

半減期は約1~2時間と短く入眠作用が期待できる。

## d. オレキシン受容体拮抗薬

オレキシン受容体拮抗薬は、覚醒調節機構にほぼ限局されたオレキシンを抑制することで自然な睡眠状態へと導くため、転倒・骨折やせん妄などの副作用についても安全性が高いとされ、せん妄の予防効果も報告されている<sup>13-15)</sup>。また、オレキシン受容体は脊髄に多く発現しており、動物実験ではオレキシン受容体拮抗薬により膀胱収縮間隔が延長することが示されている<sup>16)</sup>。

スボレキサントは半減期が約10時間と長いため、入眠困難、睡眠維持障害のいずれにも効果があり、単剤で両方の症状を改善しうる。

## 3) 睡眠薬の使用上の注意点

### a. 高齢者への投与

高齢者では、薬剤の代謝や排泄機能が低下し持ち越し効果や蓄積を起こしやすいため、症状・副作用と薬剤の半減期を考慮した処方求められる<sup>17)</sup>。また、高齢者では記憶障害や行動異常、日中の活動量の低下や筋弛緩作用による転倒および転落による大

腿骨頸部骨折も大きな問題である<sup>18,19)</sup>。肝機能が低下している場合は、組織内で直接グルクロン酸抱合され代謝経路が単純なロルメタゼパムが適している。

いずれにせよ、身体的に健康であっても高齢者に睡眠薬を処方する場合は成人よりも副作用が出現しやすいため、成人の半量程度から投与開始するのが原則である。

## b. 薬物相互作用

ゾルピデム、エスゾピクロンおよびスボレキサントは、主として肝薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。そのため、CYP3A4阻害作用を有する薬剤（イトラコナゾールなど）と併用した場合は作用が増強するおそれがあり、スボレキサントでは併用禁忌とされている。逆にCYP3A4誘導作用を有する薬剤（リファンピシンなど）と併用した場合は代謝が促進され、作用が減弱する可能性がある。

ラメルテオンの代謝に関与する主な代謝酵素はCYP1A2であり、抗うつ薬のフルボキサミン（ルボックスなど）との併用は禁忌である。また、キノロン系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬と併用した場合は、ラメルテオンの代謝が阻害され血中濃度が上昇し、作用が増強されるおそれがある。

また、いずれの薬剤においてもアルコールの摂取や中枢神経抑制薬との併用により中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。

## c. 患者への服薬指導

明確な服薬指導を行わず、患者自身の判断に委ねることは、不眠の有無について絶えず注目を強いることになり、それが不眠に対するこだわりを一層強め、不眠が慢性化することにもなりかねない。

また、多くの患者は睡眠薬に対して恐ろしい薬であるという間違ったイメージが強い。「一度でも服用したら睡眠薬なしでは眠れなくなる」、「用量が次第に増える」、「一生飲み続けなければならなくなる」、「ぼけてしまう」、「用量を間違えると生命に危険が及ぶ」などと信じている人が少なくない。

そのため、不眠を自覚しながらも睡眠薬の服用を拒否して寝酒を常用している人が多いのも現状である。しかし、アルコールは睡眠薬よりも耐性や依存性が強く、長期間使用すると睡眠の質を悪化させる。したがって、睡眠薬は少なくともアルコールよりも安全な薬であり、服薬指導の際は副作用が睡眠薬に特に多いという誤解を与えないよう注意し、不安を軽減させ患者を安心させることが重要である。

また、2003年4月より医師の処方箋がなくても薬局で購入できる一般用医薬品の睡眠補助薬が発売されているが、これらの有効成分はヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗薬のジフェンヒドラミンであり、従来、抗アレルギー薬や感冒薬などに使用され、副作用と考えられていた眠気を利用している。一般用医薬品の睡眠補助薬は一過性の不眠には有効であるが、慢性の不眠症などで連日服用すると耐性や依存性が出現しやすいため、連日の使用は控えるべきである。

## 参考文献

- 1) 内村直尚. 高齢者における夜間頻尿による不眠. *Geriatric Medicine* 2015; 53: 1085–1088 (総説)
- 2) 三島和夫: 睡眠薬の適正使用及び減量・中止のための診療ガイドラインに関する研究班編. 睡眠薬の適正使用・休薬ガイドライン. じほう, 2014 (GL)
- 3) Miwa K, Nishino Y, Kikuchi M et al. Efficacy of combination therapy with tamsulosin and zolpidem on nocturia in patients with benign prostatic hyperplasia. *Cent European J Urol* 2011; 64: 232–235 (V)
- 4) Doo SW, Kim JH, Yang WJ, Song YS. Is there any objective improvement of nocturia by combination treatment of zolpidem and alpha-blocker therapy for unresponsive to alpha-blocker monotherapy in men with lower urinary tract symptoms? *Low Urin Tract Symptoms* 2013; 5: 134–139 (V)
- 5) Rudolph U, Knoflach F. Beyond classical benzodiazepines: novel therapeutic potential of GABA<sub>A</sub> receptor subtypes. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10: 685–697
- 6) Sanger DJ. The pharmacology and mechanisms of action of new generation, non-benzodiazepine hypnotic agents. *CNS Drugs* 2004; 18 (Suppl 1): 9–15
- 7) Tom SE, Wickwire EM, Park Y, Albrecht JS. Nonbenzodiazepine sedative hypnotics and risk of fall-related injury. *Sleep* 2016; 39: 1009–1014
- 8) 西本光寿, 清水信貴, 杉本公一 ほか. 夜間頻尿合併不眠症患者に対するエスゾピクロンの検討. *泌外* 2015; 28: 1543–1547 (V)
- 9) Furuya M, Miyaoka T, Yasuda H et al. Ramelteon as adjunctive therapy for delirium referred to a consultation-liaison psychiatry service: a retrospective analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2015; 30: 994–995 (V)
- 10) Hatta K, Kishi Y, Wada K; DELIRIA-J Group. Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry* 2014; 71: 397–403 (II)
- 11) Shimizu N, Sugimoto K, Nozawa M et al. Efficacy of ramelteon in patients with insomnia and nocturia. *Low Urin Tract Symptoms* 2013; 5: 69–74 (V)
- 12) 尾畑紘史, 高橋良輔, 江藤正俊 ほか. 夜間頻尿に対するメラトニン受容体アゴニストの有用性と安全性に関する研究. *西日泌* 2016; 78: 493–498 (V)
- 13) Krystal AD, Benca RM, Kilduff TS. Understanding the sleep-wake cycle: sleep, insomnia, and the orexin system. *J Clin Psychiatry* 2013; 74 (Suppl 1): 3–20 (総説)
- 14) Dubey AK, Handu SS, Mediratta PK. Suvorexant: the first orexin receptor antagonist to treat insomnia. *J Pharmacol Pharmacother* 2015; 6: 118–121
- 15) Hatta K, Kishi Y, Wada K; DELIRIA-J Group. Preventive effects of suvorexant on delirium: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2017; 78: e970-e979 (II)
- 16) Regard JB, Sato IT, Coughlin SR. Anatomical profiling of G protein-coupled receptor expression. *Cell* 2008; 135: 561–571
- 17) 内村直尚. 高齢者に対する睡眠薬の使い方. *Geriatric Medicine* 2007; 45: 747–750 (総説)
- 18) Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005; 331: 1169 (Meta)
- 19) Wang PS, Bohn RL, Glynn R et al. Hazardous benzodiazepine regimens in the elderly: effects of half-life, dosage, and duration on risk of hip fracture. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 892–898 (総説)

# 索引

## あ

アテネ不眠尺度	68, 152
アミノ酸製剤	168
アルコール	110, 174
アルツハイマー型認知症	52
アルツハイマー病	121
アンジオテンシン II 受容体拮抗薬	145
アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬	145
溢流性尿失禁	81
飲水指導	20, 130
うつ	95
運動療法	131
塩分制限	22, 131
オレキシン受容体拮抗薬	176

## か

介護施設	57
過活動膀胱	4, 26, 80, 87, 116, 148
過活動膀胱質問票	155
過活動膀胱症状スコア	112, 116, 128
過知覚膀胱	81
カフェイン	110, 120, 174
下部尿路機能障害	75, 81
下部尿路症状	75, 76
カリウム (K) 保持性利尿薬	140
カルシウム (Ca) 拮抗薬	63, 64, 145
間質性膀胱炎	116
間質性膀胱炎・膀胱痛症候群	88, 118
冠動脈疾患	61
漢方薬	34, 169
機能性尿失禁	58
機能的膀胱容量	10

虚血性心疾患	69
禁煙	132
経尿道の前立腺切除術	173
経尿道のマイクロ波高温度治療	173
経皮的脛骨神経刺激療法	132
外科的療法	173
血清クレアチニン	109
血清前立腺特異抗原	109, 117
血尿	119
降圧薬	63
降圧利尿薬	145
抗アンドロゲン薬	167
高血圧	59, 94, 121, 145
抗コリン負荷	54, 55
抗コリン薬	26, 54, 58, 144, 148
行動療法	25, 48, 130
国際前立腺症状スコア	112, 116, 129
骨折	65, 106, 175, 176
骨盤臓器脱	88, 117
骨盤底筋訓練	25, 58
コリンエステラーゼ阻害薬	53
混合性尿失禁	77

## さ

サイアザイド系利尿薬	92, 140
最大排尿量	111
在宅自己導尿指導管理料	72, 73
再発性尿路感染症	119
サプリメント	34, 170
三環系抗うつ薬	142
残尿感	78
残尿測定	18, 71, 109, 116, 118
残尿量	118
子宮脱	117
刺激症状	80
持続性尿失禁	77

持続陽圧呼吸療法	58, 106
ジドロテストステロン	165, 167
死亡率	13, 95
周期性四肢運動障害	68, 70, 122
終末滴下	78
終夜睡眠ポリグラフ	67, 70
熟眠障害	119
手術	173
主要下部尿路症状スコア	112, 116, 127
循環器疾患	59
食塩感受性高血圧	91
植物製剤	168
神経因性膀胱	116, 117
神経変調療法	132
心疾患	94
浸透圧利尿	84
浸透圧利尿薬	140
腎泌尿器疾患	94
心不全	60, 69, 92
心房性ナトリウム利尿ペプチド	146
水分制限	20
睡眠呼吸障害	58, 70
睡眠時無呼吸症候群	68, 70, 90, 122
睡眠障害	3, 25, 67, 89, 94, 119
睡眠ポリグラフ検査	122
睡眠薬	65, 174
ストレステスト	117
生活指導	23, 130
生活習慣病	15
性機能障害	95, 167
切迫性尿失禁	77
仙骨神経刺激療法	132
せん妄	58, 176
前立腺癌	117
前立腺症	80
前立腺摘出術	173
前立腺肥大症	4, 37, 87, 116, 159
早朝覚醒	119, 174

## た

脱水	130
多尿	3, 7, 84, 111, 112, 130
多発性硬化症	132
蓄尿症状	75, 76
昼間排尿回数	111
昼間頻尿	77
中途覚醒	119, 174
直腸癌	117
低Na血症	138
低活動膀胱	81
定時排尿	25
テストステロン	167
デスマプレシン	42, 134
デスマプレシン負荷試験	114
転倒	65, 95, 106, 175, 176
統合的生活指導	132
糖尿病	90, 94, 121

## な

ナトリウム (Na) 利尿	91
軟質エラストマーローラー	133
24時間尿量	111
24時間排尿回数	111
入眠困難 (入眠障害)	119, 174
尿意切迫感	77
尿検査	117
尿細胞診	109
尿失禁	77
尿勢低下	77
尿線散乱	77
尿線途絶	77
尿線分割	77
尿道カルンクル	117
尿道狭窄	117
尿道憩室	117
尿培養	109
尿閉	81

尿流動態検査	19
尿路感染症	117
尿路結石	117
認知機能(低下)	55, 58, 148
認知症	52, 55, 57
脳血管障害	94
濃尿	119

## は

排泄用具	58
排尿記録	110, 111, 123
排尿後症状	75, 78
排尿後尿滴下	78
排尿時刻記録	10, 111
排尿症状	75, 77
排尿自立指導料	72
排尿遅延	77
排尿日誌	10, 111
排尿誘導	58
パーキンソン病	52, 90, 121
バソプレシン	42, 134
非ステロイド性抗炎症薬	47, 141
ピッツバーグ睡眠質問票	68, 106
ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド	140
非ベンゾジアゼピン系睡眠薬	176
肥満	94
頻度・尿量記録	10, 111
腹圧性尿失禁	77, 117
腹圧排尿	78
腹部超音波検査	109
不眠	174
閉塞症状	80
ベンゾジアゼピン系睡眠薬	175
膀胱癌	117
膀胱訓練	58
膀胱知覚	77
膀胱蓄尿障害	3, 87, 116, 148
——の治療	5
膀胱痛症候群	79

膀胱出口部閉塞	80
膀胱癌	117
保険診療	71
ホスホジエステラーゼ5(PDE5)阻害薬	40, 163
ボツリヌス毒素	158

## ま

慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群	118
水中毒	138
水利尿	84
むずむず脚症候群	68, 70, 90, 122
メタボリック症候群	95
メラトニン受容体作動薬	176

## や

夜間高血圧	92
夜間睡眠中排尿回数	111
夜間多尿	3, 8, 83, 86, 111, 115, 130
夜間多尿指数(NPi)	75, 83
夜間尿量	111
夜間排尿回数	75, 77
夜間頻尿	75, 77
夜間頻尿特異的質問票	68
薬物療法	134
夜尿症	77
要介護状態	57

## ら

利尿薬	45, 63, 139
ループ利尿薬	93, 140
レストレスレッグス症候群	68, 70, 90, 122
レビー小体型認知症	52

欧文

5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬	165	epidemiology	94
$\alpha_1$ (アドレナリン受容体) 遮断薬	37, 143, 160	Epworth Sleepness Scale (ESS) スコア	154
$\alpha_1$ -adrenoceptor antagonists ( $\alpha_1$ -blockers)	160	falls	65
AIS	68, 152	5 $\alpha$ -reductase inhibitors	165
alternative therapy	170	fractures	65
angiotensin converting enzyme inhibitors		frequency volume chart (FVC)	10, 111
(ACE 阻害薬)	63, 64, 145	HUS	10, 151, 152, 154, 155, 157
angiotensin II receptor blocker (ARB)	63, 64, 145	hypersensitive bladder	81
ANP	146	insomnia	174
anti-androgen drugs	167	International Consultation on Incontinence (ICI)	
anticholinergics	26		57
Apnea Hypopnea Index	70	International Prostate Symptom Score (IPSS)	
arginine vasopressin (AVP)	42		112, 116, 129
$\beta$ 遮断薬	63, 145	interstitial cystitis	116
$\beta_3$ アドレナリン受容体作動薬 ( $\beta_3$ 作動薬)		interstitial cystitis/bladder pain syndrome	
	32, 55, 156	(IC/BPS)	88
$\beta_3$ adrenergic receptor agonists	32	irritative symptoms	80
behavioral and psychological symptoms of		King's Health Questionnaire (KHQ)	152
dementia (BPSD)	53	lower urinary tract dysfunction (LUTD)	81
behavioral therapy	48	lower urinary tract symptoms (LUTS)	75, 76
benign prostatic hyperplasia (BPH)		maximum voided volume	111
	37, 87, 116, 159	micturition time chart	10, 111
beta blocker	63	Na 利尿	91
bladder diary	10, 109, 111	night time frequency	75, 77
bladder outlet obstruction (BOO)	80	nocturia	75, 77, 111
BNP	69, 92	Nocturia Quality of Life Questionnaire	68, 105, 112
botulinum toxin	158	nocturnal polyuria	111, 115, 139
calcium channel blocker (Ca 拮抗薬)	63	nocturnal urine volume	111
cognitive	52	nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)	
Core Lower Urinary Tract Symptom Score			47, 141
(CLSS)	112, 116, 127	N-QOL (Nocturia-QOL)	12, 68, 104, 105, 112, 124
COX 阻害薬	47, 141	OAB-q	155
CPAP	58, 106	obstructive symptoms	80
daytime frequency	111	overactive bladder (OAB)	80, 87, 116, 148
dementia	52	Overactive Bladder Symptom Score (OABSS)	
desmopressin	134		112, 116, 128
DHT	165	overflow incontinence	81
diet	131		
disability	57		
diuretic (s)	45, 63, 139		

painful bladder syndrome	79
phosphodiesterase-type 5 (PDE5) inhibitors	40, 163
phytotherapy	169
polyuria	111, 112
post micturition symptoms	75
prostate specific antigen (PSA)	109, 117
prostatism	80
PSG	67, 70
PSQI	68, 106
PTNS	132
QOL 評価	11
quality of life (QOL)	11, 104
SAS	68, 70, 90
SF-36	105
sleep apnea	70
sleep disordered breathing	70
sleep medication	174
SNM	132
storage symptoms	75
supplement	170
surgery	173
TUMT	173
TURP	173
24-hour frequency	111
24-hour production	111
underactive bladder	81
urinary retention	81
V <sub>2</sub> 受容体	134
V <sub>2</sub> 受容体作動薬	42
voiding symptoms	75



## 夜間頻尿診療ガイドライン [第2版]

---

2009年4月30日 第1版 発行  
2020年5月25日 第2版 第1刷 発行

---

編集 日本排尿機能学会／日本泌尿器科学会

---

発行 リッチヒルメディカル株式会社  
代表取締役 村田嘉久  
101-0051 東京都千代田区神田神保町 2-14 朝日神保町プラザ 4F  
電話 03-3230-3511

印刷 小倉美術印刷株式会社

---

©日本排尿機能学会／日本泌尿器科学会, 2020 Printed in Japan

本書の内容を無断で複写・転載することを禁じます。  
落丁・乱丁の場合は、お取替えいたします。

ISBN978-4-903849-43-0

# 夜間頻尿診療ガイドライン [第2版]



9784903849430



1923047045003

ISBN978-4-903849-43-0  
C3047 ¥4500E

リッチヒルメディカル  
定価(本体4,500円+税)