

4月度学術講演会

日	時	令和5年4月15日(土)午後2時
演	題	最新知見から考える夜間頻尿の治療ポイント
講	師	医療法人伯鳳会 大阪中央病院 泌尿器科 部長 木内 寛 先生
出席者数		26名
担	当	富永良子
共	催	キッセイ薬品工業株式会社

夜間頻尿は「起きてトイレに行くのが煩わしい」「トイレに行ったあと寝付けない」「日中眠い」などのQOLを低下させる疾患という側面で見られてきた。しかし現在では「心血管合併症」「うつ」「生命予後」などに関連があることがメタアナリシスでわかり、いわゆる疾患としての側面がクローズアップされつつあります。とくに生命予後との関連は多数の報告がある。一般成人の日本人を対象とし、5年間予後を追跡調査した研究では、夜間排尿回数が2回以上の人は1回以下の人と比較して、ハザード比1.91と有意に高かった。また9762人を対象とした長浜スタディでは、夜間排尿回数0回の人と比較して、1回の人ハザード比1.46、2回の人ハザード比1.85、3回以上の人ハザード比2.06と1回でも夜間排尿回数があると生命予後が悪化すると報告された。

夜間頻尿は様々な原因で起こりうるが、大分すると夜間多尿、蓄尿障害、睡眠障害に分類される。夜間頻尿の治療は、その原因によって異なるため、原因が何であるかを知ることが治療への第一歩である。夜間頻尿の検査の最も大事なものは「排尿日誌」である。これは排尿をした時間と量について、24時間記録したものである。この日誌を3日間記録することで、その人の排尿パターンがわかる。さらに起床時間と就寝時間を記録することで、睡眠中に何回排尿に行っているのか、1回の排尿量はどれくらいなのか、夜間にどのくらいの尿を産生しているのかがわかる。就寝してから起床時までの尿を夜間尿として、1日尿量に対する夜間尿量を「夜間多尿指数」といい、33%を超えると夜間多尿と診断できる。また、1回排尿量は通常睡眠時のほうが増えるが、増えていない、もしくはそもそも1回排尿量がすくなければ、蓄尿障害を疑う。残念ながら、この日誌から睡眠障害はわからない。

まず蓄尿障害に対する治療法である。蓄尿障害に対しては β_3 受容体作動薬と抗コリン薬が重要である。効果について、両者は同等とされるが、副作用のプロファイルが異なる。抗コリン薬は β_3 受容体作動薬よりも副作用が多く、尿閉、口内乾燥、便秘に気をつけなければならない。最近、最も抗コリン薬の使用で危惧されるのは認知症へのリスクである。米国で65歳以上の成人3,434名を対象とした前向きコホート研究で、抗コリン薬を3年以上服薬すると、認知症やアルツハイマー病のリスクが有意に高くなることがわかった。これは抗コリン薬の種類は関係がなく、パーキンソン病で使用する薬剤、うつ病で使用する薬剤、過活動膀胱で使用する薬剤間で差はない。

さらに過活動膀胱の薬であるオキシブチニン、ソリヘナシン、フェソテロジンにおいても薬剤間に差はなく、どれも認知症のリスクは使用期間とともに上昇する。ただし 80 歳未満で使用すると期間が長くなると認知症のリスクは上昇するが、80 歳以上では期間が長くなっても、そのリスクは上昇しないという報告もあり、結論は出ていない。さらに最近では過活動膀胱に対する手術療法も開発され、行動療法や薬物療法を 3 ヶ月以上継続しても症状の改善が見られない難治性過活動膀胱患者に対して、ボツリヌス毒素を膀胱内に直接注射するという治療ができるようになった。とくに尿失禁に対して効果が強く、失禁が消失することもある。

夜間多尿は、現在のところ効果が認められた薬物療法がなく、行動療法がメインの治療となる。まず夜間多尿は塩分排泄や尿素窒素排泄が夜間に過剰におこり、それに伴って尿量が増える「浸透圧利尿型」。水分の過剰摂取や抗利尿ホルモンの分泌不全によって尿量が増える「水利尿型」。その両者が合わさっている「混合型」に分かれ、それぞれ 1/3 ずついると言われている。塩分を摂取しすぎると日中にその塩分を排泄しきれずに夜間に排泄が遅延するため、このようなタイプには塩分の摂取制限が必要であり、その治療効果も高い。しかし、塩分の摂取を制限することは、ダイエットを継続することが難しいことと同様に非常に難しい。しかし、高齢になると塩分の摂取が多くなっても、それが日中に排泄されずに夜間に排泄される「塩分の排泄シフト」が起こることが私たちの基礎研究、臨床研究で証明された。今後、研究でわかった分子メカニズムに基づいた新規治療を開発する予定にしている。また、水利尿型に最も効果のあるのは水分の摂取制限であるが、あまり制限しすぎると脱水にもなるため、その目標が必要である。体重 60kg の人でおおよそ 1500mL の水分摂取が適当であると言われている。飲水制限をしても夜間の水利尿になるのはバソプレシンの分泌障害が考えられる。最近ではこのバソプレシン製剤であるミニリンメルトが夜間多尿の男性に使うことができるようになった。今までの排尿治療薬とは異なり、腎に作用する薬である。注意する副作用は低ナトリウム血症である。そのため投与後 1 週間、1 ヶ月で採血をする必要がある。重症な低ナトリウム血症にならないためには、低ナトリウム血症が引き起こす症状について説明をする必要がある。悪心、頭痛、体重増加などが見られたら、すぐに服薬を止めるように前もって伝えておけば、それほどひどい低ナトリウム血症にはならないと考えている。副作用を知って、上手に使えば、患者の満足度も高く、非常にいい薬である。

夜間頻尿は多くの人がかかえる健康問題であり、マネージメントしうる疾患であることを念頭において、治療をしていただきたいと思います。