

夜間頻尿診療ガイドライン[第2版]（修正・追加 2024）の発刊にあたって

夜間頻尿診療ガイドラインの初版は 2009 年 4 月に発刊され（作成委員長：西澤 理先生）その後 約 11 年が経過して、2020 年 5 月 25 日に第 2 版が発刊された。それから約 4 年が経過しており、ガイドラインの定期的なアップデートの時期となったことや、新しいエビデンスも示されてきていることから、今回アップデート版の公表にいたった。

なお、ご協力いただいた作成委員の先生方には心からお礼を申し上げます。

2024 年 11 月

夜間頻尿診療ガイドライン[第2版]作成委員長
吉田 正貴

修正・追加一覧（ページ数は第2版のページ）

- 修正 1** p.11～13：CQ2「夜間頻尿患者に対して QOL 評価は推奨されるか？」
- 修正 2** p.13～15：CQ3「夜間頻尿患者では生命予後に関するリスクはあるか？」
- 修正 3** p.23～24：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？」
- 修正 4** p.25～26：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？」
- 修正 5** p.42～44：CQ16「夜間多尿を伴う夜間頻尿患者に対して V_2 受容体作動薬の投与は推奨されるか？」
- 修正 6** p.48～50：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？」
- 修正 7** p.59～62：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？」
- 修正 8** p.63～65：CQ24「降圧薬は夜間頻尿のリスク因子となるか？」
- 修正 9** p.65～67：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？」
- 修正 10** p.67～68：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？」
- 修正 11** p.69：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？」
- 修正 12** p.83：4 病因と発生機序
- 修正 13** p.94～103：5 疫学
- 修正 14** p.104～108：6 夜間頻尿と QOL

修正 15 p.110～114 :

- 7. 診断
- 1. 基本評価（一般医・泌尿器科医）
 - 1) 症状と病歴聴取
 - b. 病歴

修正 16 p.130～134 :

- 8. 治療
- 1. 多尿, 夜間多尿
 - 1) 行動療法（生活指導も含む）

修正 17 p.134～139 :

- 8. 治療
- 1. 多尿, 夜間多尿
- 2) 夜間多尿に対する薬物療法（表 9）
 - a. デスモプレシン

修正 18 p.145～147 :

- 8. 治療
- 1. 多尿, 夜間多尿
- 3) 高血圧に対する治療

修正 19 p.158～159 :

- 8. 治療
- 2. 膀胱蓄尿障害
 - 1) 過活動膀胱に伴う夜間頻尿
 - c. その他の薬剤
 - （2）ボツリヌス毒素（botulinum toxin）

修正 20 p.166～167 :

- 8. 治療
- 2. 膀胱蓄尿障害
 - 2) 前立腺肥大症に伴う夜間頻尿
 - a. 薬物療法
 - （4）薬剤などの併用療法

修正 21 p.170～172：

- 8. 治療
- 2. 膀胱蓄尿障害
- 2) 前立腺肥大症に伴う夜間頻尿
- a. 薬物療法
- (8) サプリメントなど

修正 22 p.174～178：

- 8. 治療
- 3. 不眠に対する治療

関連する表の修正・追加

追加 1 p.96～97：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）
（追加分については本アップデート版の p. 45）

追加 2 p.98～101：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）
（追加分については本アップデート版の p. 46～47）

修正 1 p.136：表 10 低用量デスモプレシンを用いた開発試験
本邦の試験削除：表 11 に記載あり（修正された表は本アップデート版の p. 69）

修正 2 p.137：表 11 本邦での臨床試験一覧
掲載文献（試験）の改変（修正された表は本アップデート版の p. 70）

修正 3 p.175：表 15 国内で使用可能な主な睡眠薬
新規薬剤の追加（修正された表は本アップデート版の p. 89）

用語に関する注意事項

本ガイドラインで使用されている用語については、近年 修正されているものもあるので、下記用語集を参考にしていきたい。

日本排尿機能学会用語委員会 編. 一般社団法人日本排尿機能学会 標準用語集 第 1 版.
中外医学社, 2020

修正 1 p.11～13 : CQ2 (修正・追加箇所を赤文字で示した)

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ひとつであり、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¹⁾ も参考にした。詳細は「6 章 夜間頻尿と QOL p.104」参照。

今回のアップデート版では、Nocturia, quality of life (QOL), 夜間頻尿, 生活の質をキーワードとして 2019 年 12 月以降の論文を検索した。英文では 89 編、和文では 5 編を抽出して英文 11 編を採用し、それ以前の論文については夜間頻尿診療ガイドライン第 2 版¹⁾ を参考にした。詳細は「6 章 夜間頻尿と QOL p.104」(本アップデート版 p.51) 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、夜間排尿回数が増加するほど QOL の障害が増加する¹⁻⁴⁾。

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^{1,5,6)}、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⁵⁻¹¹⁾。また、夜間頻尿は日常生活の様々な領域で QOL を低下するが^{1,6,12-14)}、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¹⁵⁻³⁵⁾。

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し^{1,36)}、日本語版が作成され³⁷⁾、計量心理学的な検証が終了している^{38,39)}〔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⁴⁰⁾。

参考文献

- 1) 日本排尿機能学会・日本泌尿器科学会 編. 夜間頻尿診療ガイドライン[第2版]. リッチヒルメディカル, 2020
- 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. 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) Mitsui T, Sekido N, Masumori N et al. Prevalence and impact on daily life of lower urinary tract symptoms in Japan: results of the 2023 Japan Community Health Survey (JaCs 2023) *Int J Urol* 2024; 31: 747-754
- 11) Mittal A, Singh G, Ghorai RP et al. Sleep quality and obstructive sleep apnea among male patients with lower urinary tract symptoms: a prospective observational study. *Indian J Urol* 2024; 40: 56-61
- 12) Chow P, Chuang Y, Uu S et al. Impacts of nocturia on quality of life, mental health, work limitation, and health care seeking in China, Taiwan and South Korea (LUTS Asia): Results from a cross-sectional, population-based study. *J Formos Med Assoc* 2022; 121: 285-293
- 13) Torimoto K, Uchimura N, Roitmann E et al. A large survey of nocturia related to sleep quality and daytime quality of life in a young Japanese population: NOCTURNE study. *Neurourol Urodyn* 2021; 40: 340-347
- 14) Yuen JW, Wong IY, Chiu PK et al. A comprehensive community-based prevalence study on nocturia in Hong Kong male adults. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 9112

- 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, 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 inpatients 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 Kiyo* 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 α 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: 1497-1450
- 25) 高尾徹也, 辻村 晃, 木内 寛 ほか. 前立腺肥大症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)を用いた評価. 泌外 2012; 25: 1373-1380
- 26) Berges R, Höfner K, Gedamke M et al. 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 et al. 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 et al. 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, Okujiyo 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) Petrossian RA, Dynda D, Delfino K et al. Mirabegron improves sleep measures, nocturia, and lower urinary tract symptoms in those with urinary symptoms associated with disordered sleep. *Can J Urol* 2020; 27: 10106-10117
- 31) Takahashi R, Sumino Y, Miyazato M et al. Tadalafil improves nocturia and nocturia-related quality of life in patients with benign prostatic hyperplasia (KYU-PRO Study). *Urol Int* 2020; 104: 587-593
- 32) Michel MC, Schumacher H, Mehlburger L et al. Factors associated with nocturia-related quality of life in men with lower urinary tract symptoms and treated with tamsulosin oral controlled absorption system in a non-interventional study. *Front Pharmacol* 2020; 11: 816
- 33) Wang Q, Alshayyah R, Yang B. The efficacy and safety of desmopressin acetate applied for nocturia in benign prostatic hyperplasia patients: a systematic review and meta-analysis. *Low Urin Tract Symptoms* 2022; 14: 155-162
- 34) Juul KV, Andersson FL, Yamaguchi O. Achieving clinically meaningful quality of life benefits in nocturia takes time: results from a long-term, multicenter phase 3 study of desmopressin in Japanese patients. *Low Urin Tract Symptoms* 2021; 13: 129-138
- 35) Leerasiri P, Pariyaeksut P, Hengrasmee P et al. Effectiveness of melatonin for the treatment of nocturia: a randomized controlled trial. *Int Urogynecol J* 2023; 34: 485-492
- 36) 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
- 37) 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
- 38) 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ー前立腺肥大症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
- 39) 吉田正貴, 後藤百万, 本田和也 ほか. Nocturia Quality of Life Questionnaire (N-QOL) の日本語版の作成と言語学的妥当性の検証. 日排尿機能会誌 2009; 20: 317-324
- 40) 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

修正 2 p.13~15 : CQ3 (修正・追加箇所を赤文字で示した)

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、検出された 134 論文のうち 14 編と他の重要な論文 1 編を引用した。さらに、2019 年 12 月以降の論文 3 編を追加した。

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 (CQ 4 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、もともと一晩に 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¹⁾。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²⁾。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、 α 遮断薬、 β 遮断薬など) が含まれる²⁾。

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³⁾。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⁴⁾。

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⁵⁾。

夜間頻尿は死亡率とも関連することが指摘されている^{4, 6-8)}。上述した国内の縦断的コホート研究⁴⁾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。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⁷⁾。

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⁹⁾。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き解析が行われた。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¹⁰⁾。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方が多い傾向にあること¹¹⁾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¹²⁾。

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¹³⁾。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¹⁴⁾。

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¹⁵⁾。

日本国内で行われた縦断的な疫学調査 (The Nagahama Study) の報告をみると、9,762 名 (年齢中央値 56.8 歳、男性 32.8%) のうち夜間排尿回数が 0 回、1 回、2 回、3 回以上である割合は、それぞれ 44.3%、39.1%、11.7%、4.9%であった。多変量解析の結果、夜間排尿回数が 1 回、2 回、3 回以上の群では夜間排尿回数が 0 回の群と比べて、死亡率はそれぞれ 1.46 倍 (95% CI 1.02-2.09)、1.85 倍 (95% CI 1.23-2.77)、2.06 倍 (95% CI 1.28-3.32) であった¹⁶⁾。

米国住民の健康と栄養状態に関する調査 (National Health and Nutrition Examination Survey) を解析した報告では、9,892 名 (男性 4,758 名、女性 5,134 名) のうち 3,314 名 (33.5%) に夜間頻尿 (夜間排尿回数 2 回以上) を認め、夜間頻尿があると全死亡率が 1.23 倍 (95% CI 1.10-1.39)、心血管疾患による死亡率が 1.55 倍 (95% CI 1.19-2.01) となることが報告されている¹⁷⁾。

夜間頻尿と死亡率との関係についてのメタ解析では、夜間頻尿の定義がそれぞれの報告で異なるものの、夜間頻尿があると死亡率が 1.27 倍 (95% CI 1.16-1.40) となることが報告されている。

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. 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 outpatients 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
- 16) Funada S, Tabara Y, Setoh K et al. Impact of nocturia on mortality: the Nagahama Study. *J Urol* 2020; 204: 996-1002
- 17) Moon S, Kim YJ, Chung HS et al. The relationship between nocturia and mortality: data

- from National Health and Nutrition Survey. *Int Neurol* 2022; 26: 144-152
- 18) Pesonen JS, Cartwright R, Vernooij RWM et al. The impact of nocturia on mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2020; 203: 486-495

修正 3 p.23～24 : CQ9 (修正・追加箇所を赤文字で示した)

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，生活指導の有用性のエビデンスは，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。さらに 2019 年以降の行動療法に関する文献を検索し，夜間頻尿に対する行動療法(生活指導)に関連する 1 編を追加した。

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 3 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¹⁾。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の効果（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，禁煙が過活動膀胱を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（うち 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²⁾。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($p<0.01$)したものの，対照との群間差はみられなかった³⁾。

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 から 2.7 回、 $p<0.0001$ ）、夜間尿量は有意に減少（923mL から 768mL、 $p=0.0005$ ）し、53%の患者で夜間回数の 1 回以上の減少がみられたと報告した⁴⁾。

Kyoda らは、夜間頻尿患者に Self-check sheet を用いて Cognitive behavioral therapy(同じ時間に寝起きし、食事をとる、30 分の昼寝、夕方以降のアルコール、カフェインを避け、就寝 2 時間前以降の飲水を控える、塩分を控える、就寝 2 時間前に入浴する)を行う群 (37 例) と対照 (排尿日誌のみ) 群 (41 例) に分け、比較した。夜間排尿回数は両群とも差はなかった (2.6 対 3.1) が、治療を 50%以上完遂した 6 例においては、夜間排尿回数は有意に少なかったと報告した⁵⁾。

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 3 版]. リッチヒルメディカル, 2022 (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)
- 5) Kyoda Y, Okada M, Kato R et al. Does cognitive behavioral therapy using a self-check sheet improve night-time frequency in patients with nocturia? Results of a multicenter randomized controlled trial. *Int J Urol* 2021; 28: 444-449 (II)

修正 4 p.25～26 : CQ10 (修正・追加箇所を赤文字で示した)

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いる [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），および behavioral therapy（行動療法）のキーワードで検索し 148 編の論文を得た。RCT より 6 編を含め，7 編を引用した。さらに，2019 年以降の行動療法に関する文献を検索し，夜間頻尿に対する行動療法（生活指導以外）に関連する 3 編を追加した。

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見られたが，群間で差は見られなかった²⁾。

前立腺肥大症（下部尿路閉塞）に過活動膀胱を伴う男性で α_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 ($p=0.05$)³⁾。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 ($p<0.05$)⁴⁾。

Wu らは，夜間頻尿，尿意切迫感，頻尿を訴える閉経後の女性に対し，特別監視下でない行動療法と骨盤底筋訓練を 2 時間の対面クラスと，20 分のビデオクラス (DVD) のどちらかを無作為に選択しその効果を比較したところ，どちらの群も有意に夜間頻尿が改善し，排

尿感覚の延長，尿意切迫感回数の減少がみられた。24 カ月後にビデオ群で効果が高かった以外は，両群に有意差はなかった⁵⁾。

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 E₂ 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⁶⁾。

Tyagi らは，慢性睡眠障害患者 79 例を夜間頻尿のある群 (30 例, IC 16 例, BBTI 14 例) と無い群 (49 例, IC 24 例, BBTI 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，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，夜間頻尿のある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⁷⁾。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，行動療法 (BBTI) を行った群と情報のみの対象 (IC) を比較した。その結果，14 日の夜間排尿回数は，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⁸⁾。

その他

弾性ストッキングに関して，Kaga らの報告では，34 例の夜間頻尿患者に弾性ストッキングを日中装着させたところ，夜間および 24 時間の排尿回数は有意に減少した (それぞれ 0.5 回，1.1 回： $p = 0.004$, $p = 0.035$)。第一覚醒時間も有意に改善延長した (0.8 時間： $p = 0.013$)。夜間尿量，24 時間尿量，尿意切迫感，尿失禁回数，最大 1 回排尿量，夜間多尿指数は，有意な変化はみられなかった⁹⁾。

Mizoguchi らは，弾性ストッキング使用群 (85 例) と通常のストッキング使用群 (85 例) の 2 群に分け比較したところ，前者は後者に対して有意に夜間排尿回数が減少した (54.3% 対 30.5%， $p = 0.0004$)¹⁰⁾。

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) Wu C, Newman D, Schwartz TA et al. Effects of unsupervised behavioral and pelvic floor muscle training programs on nocturia, urinary urgency, and urinary frequency in postmenopausal women: secondary analysis of a randomized, two-arm, parallel design, superiority trial (TULIP study). *Maturitas* 2021; 146: 42-48 (II)
- 6) 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)
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) Kaga K, Yamanishi T, Shibata C et al. The Efficacy of compression stockings on patients with nocturia: a single-arm pilot study. *Cureus* 2022 30;14: e28603 (IV)
- 10) Mizoguchi A, Nishimura K, Mimata H et al. The effect of daytime knee-length graduated compression stockings on nocturia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Continence Reports* 2023; 7: 100035 (II)

修正5 p.42～44：CQ16（修正・追加箇所を赤文字で示した）

CQ16 夜間多尿を伴う夜間頻尿患者に対して V₂ 受容体作動薬の投与は推奨されるか？

V₂ 受容体作動薬であるデスモプレシンは、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多くの有益な報告がある。高齢者では低 Na 血症、頭痛などの有害事象も懸念されるため、注意が必要である。[レベル 1]

[推奨グレード男性：A]

[推奨グレード女性：保留（保険適応外）]

2019 年 2 月 24 日までの間で、PubMed で夜間頻尿(nocturia)、デスモプレシン(desmopressin)をキーワードとして検索された 204 編の中から 18 編を引用した。今回は、前回の検索以降 2024 年 7 月 26 日までの間で検索し、有用と考えられる文献を 4 編追加した。

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-V₂ 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-V₂ 受容体に作用するデスモプレシンは、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、本邦ではデスモ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）を対象にデスモプレシン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¹⁾。この検討では、プラセボに比べてデスモプレシン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モプレシン（経口薬）長期投与について報告している²⁾。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²⁾。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。

デスモプレシンに対する感受性に性差がみられることから³⁾、デスモプレシン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においてデスモプレシンOD錠50 μ g, 75 μ gとプラセボを比較検討したところ、デスモプレシンOD錠の50 μ gと75 μ g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⁴⁾。また、デスモプレシン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、デスモプレシンOD錠25 μ g投与とプラセボについて検討した⁵⁾。デスモプレシン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。デスモプレシン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モプレシン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、デスモプレシンOD錠25 μ gと50 μ 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⁶⁾。男性では、25 μ g, 50 μ 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モ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⁷⁻¹³⁾。

本邦での保険収載後にも有益な臨床研究の結果が報告されている。本邦で行われた第Ⅲ相試験で、503例におけるデスモプレシンOD錠25 μ gと50 μ g(男性のみ)について、52週目までの長期にわたる効果と安全性について検討が行われた。夜間排尿回数および第一覚醒時間は、デスモプレシンOD錠25 μ gと50 μ gのいずれにおいても1週目から改善し、投与後52週目まで継続していた。それに伴いQOLも52週目まで継続的な改善がみられた¹⁴⁾。実臨床における検討では、男性の夜間多尿による夜間頻尿患者133例に対するデスモプレシン50 μ gOD錠の52週間にわたる臨床データの解析で、夜間尿量、夜間排尿回数は有意に減少し、9割近い患者で症状の改善が得られたと報告されている¹⁵⁾。また、男性の夜間多尿による夜間頻尿患者118例に対するデスモプレシン25 μ gおよび50 μ gOD錠の使用に関する臨床データの解析で、夜間排尿回数が減少していた一方で、投与後の服薬継続率は、4週目、12週目、48週目でそれぞれ61.9%、51.3%、40.3%であり、中止の理由は主に有害事象が発生したためであり、特に低ナトリウム(Na)血症の発生が関連していた¹⁶⁾。

一方、デスモプレシンの有害事象として、低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モ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¹⁷⁾。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^{3, 6, 18)}、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^{4, 5, 19)}。Juulらは用量、年齢、治療前の血清Na値、腎機

能が、デスモプレシン投与におけるリスク因子と報告している²⁰⁾。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 μ g、女性25 μ 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。

本邦で行われた第Ⅲ相試験の52週間にわたる経過観察では、治療関連有害事象は患者の8.7～12.1%に発生し、デスモプレシンOD錠50 μ gが投与された男性で最も多かった。治療関連有害事象の中で、低Na血症は特に注目すべき有害事象で14例（2.8%）に発生し、25 μ gが投与された男女よりも50 μ gが投与された男性でより多くみられた¹⁴⁾。また、12週目までの本邦における市販後調査でも、デスモプレシンOD錠25 μ gおよび50 μ gを投与した際の345例において、最も多く認められた副作用は低Na血症で、29例（8.4%）であった。低Na血症の発現に関連する因子として、体重、BMI、腎機能、治療前の血清Na濃度が挙げられた²¹⁾。このように、低Na血症の発現には、注意が必要である。

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²²⁾、定期的な経過観察が推奨される。

以上より、V₂受容体作動薬であるデスモプレシン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モプレシン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 μ 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⁶⁾、実臨床で高齢者にデスモプレシン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 μ g錠、50 μ 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 μ 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 μ g 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 μ g 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) Juul K V, Andersson F L, Yamaguchi O. Achieving clinically meaningful quality of life benefits in nocturia takes time: results from a long-term, multicenter phase 3 study of desmopressin in Japanese patients. *Low Urin Tract Symptoms* 2021; 13: 129-138 (IV)
 - 15) Kurose, H, Ueda K, Chikui K et al. Effects of long-term desmopressin treatment for nocturia in older people. *Int J Urol* 2024. doi: 10.1111/iju.15530 (V)
 - 16) Kyoda Y, Kimura M, Shimizu T et al. Efficacy and safety of desmopressin orally

- disintegrating tablets 25 and 50 μ g in male patients with nocturia: a Japanese real-world multicenter clinical study. *Low Urin Tract Symptoms* 2022; 14: 410-415 (V)
17. 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)
 - 18) Weiss JP, Blaivas JG, Blalock 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)
 - 19) 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)
 - 20) 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)
 - 21) Ogawa Y, Murata S, Kuramoto K et al. Long-term safety of desmopressin orally disintegrating tablets in men with nocturia due to nocturnal polyuria: interim results of a specified drug use-results survey in Japan. *Low Urin Tract Symptoms* 2024; 16: e12513. doi: 10.1111/luts.12513 (V)
 - 22) 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 μ g, 同50 μ g. 添付文書. 2019年6月 (第1版)

修正 6 p.48～49 : CQ19 (修正・追加箇所を赤文字で示した)

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。さらに, 2019 年以降の行動療法と薬物療法の併用療法に関連する 1 編を追加した。

Johnson らは, 男性過活動膀胱症例を対象に α_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¹⁾。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), α_1 遮断薬群 (25 例), 行動療法と α_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²⁾。介入前の平均夜間排尿回数は, 行動療法群 3.27 回, α_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, α_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³⁾。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 例をデスモプレシン (0.1~0.2mg) 単独療法群 (68 例: 男性 51 例, 女性 17 例, 平均年齢 67.0 歳) とデスモ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⁴⁾。介入前の平均夜間排尿回数は、デスモ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、デスモ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、デスモ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、行動療法はデスモ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⁵⁻⁸⁾、薬物療法導入後も継続することが推奨されている⁹⁾。

Burgio らは、男性過活動膀胱患者 204 例 (平均年齢 64.1 歳) を対象に、多施設共同で 2 段階の無作為化臨床試験を行った¹⁰⁾。主要評価項目は 24 時間の排尿回数で、夜間排尿回数は副次評価項目とされた。第 1 段階では、患者を行動療法、薬物療法、両者の併用療法の 3 群に割り当て、ベースライン時と 6 週後の排尿状態を評価・解析した。第 2 段階では、行動療法群には薬物療法を、薬物療法群には行動療法を追加して 6 週間の併用療法を実施した。併用療法で開始した群はそのまま 6 週間の治療 (計 12 週間) を継続し、各治療群の有効性を比較検討した。行動療法は骨盤底筋訓練、膀胱訓練、夜間の飲水制限で構成され、薬物療法はトルテロジン 4 mg とタムスロシン 0.4 mg の 2 剤を使用した。

ベースラインの平均夜間排尿回数は、行動療法群が 2.1 回, 薬物療法群が 2.2 回, 併用療法群が 2.1 回であった。第 1 段階での介入 6 週後の平均夜間排尿回数の減少は、行動療法群-0.7 回, 薬物療法群-0.4 回, 併用療法群-0.9 回であり、各群ともにベースラインからの有意な減少が認められた。また、共分散分析では群間に有意差が示され、併用療法群が最も効果的であり、薬物療法群が最も変化量が少ない結果であった。

第 2 段階での介入 12 週後の平均夜間排尿回数の減少は、行動療法先行群-0.9 回, 薬物療法先行群-0.8 回, 併用療法継続群-1.0 回であり、各群ともにベースラインからの有意な減少を認めたが、群間で有意な差は認められなかった。

参考文献

- 1) Johnson TM 2nd, Markland AD, Goode PS et al. Efficacy of adding behavioural treatment or antimuscarinic drug therapy to α -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, 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)
 - 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)
 - 10) Burgio KL, Kraus SR, Johnson TM 2nd et al. Effectiveness of combined behavioral and drug therapy for overactive bladder symptoms in men: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 411 (II)

修正 7 p.59～63 : CQ23 (修正・追加箇所を赤文字で示した)

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 288 編の論文が検索された。そのうち，レビューが 6 編であり，縦断研究 3 編，横断研究 37 編，ケースコントロール研究 1 編が引用可能な論文と判断された。横断研究 37 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 33 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論文では¹⁾，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，高血圧は性別によ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約 2 倍程度であった。本邦からも 2021 年にシステマティックレビューが出されているがほぼ同様の内容であった²⁾。

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³⁾。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⁴⁾。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, $p < 0.001$ 〕⁵⁾。

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⁶⁻¹⁶⁾。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¹³⁾。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¹⁷⁾。

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¹⁸⁾。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^{19, 20)}、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²¹⁾。

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²²⁾。

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生に関連していたと報告されている²³⁾。

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てる必要があるが、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 74 編の論文が検索されて、レビュー13編、横断研究 8 編、ケースコントロール研究 1 編が引用可能な論文と判断された。前項にも引用したレビュー論文では、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¹⁾。

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散見される。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)²⁴⁾。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²⁵⁾。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) [CQ29⑥ 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²⁶⁾。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²⁷⁾。

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 13 編、nocturia と coronary heart disease をキーワードとすると 29 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²⁸⁾。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²⁹⁾。

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性は消失した。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²³⁾。

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) Ohishi M, Kubozono T, Higuchi K, Akasaki Y. Hypertension, cardiovascular disease, and nocturia: a systematic review of the pathophysiological mechanisms. *Hypertens Res* 2021; 44: 733-739 (Syst)
- 3) 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)。
- 4) 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)
- 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 (III)
- 6) 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)
- 7) 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)
 - 8) 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)
 - 9) 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)
 - 10) 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)
 - 11) 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)
 - 12) 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)
 - 13) 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)
 - 14) 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)
 - 15) 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)
 - 16) Rembratt A, Norgaard JP, Andersson KE. Nocturia and associated morbidity in a community-dwelling elderly population. *BJU Int* 2003; 92: 726-730 (III)
 - 17) 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)
 - 18) 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)
 - 19) 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)
 - 20) 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)
 - 21) 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

- 22) 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)
- 23) 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)
- 24) 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)
- 25) 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)
- 26) 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)
- 27) 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)
- 28) Bursztyn 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)
- 29) 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)

修正 8 p.63～65 : CQ24 (修正・追加箇所を赤字で示した)

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 と主要降圧薬である calcium channel blocker (Ca 拮抗薬, 52 編), angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blocker (ACE 阻害薬/ARB, 7 編), diuretics (利尿薬, 113 編), beta blocker (β 遮断薬, 15 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 6 編のシステマティックレビューを含む 29 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¹⁾。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²⁾、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 ($n=28$)³⁾ およびフロセミド ($n=49$, 2 群比較⁴⁾; $n=82$, 3 群比較⁵⁾) 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。 α_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⁶⁾。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) にヒドロクロチアジドを加えたところ夜間頻尿を悪化させなかった⁷⁾。

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。最も多人数の登録 (5,503 名) が得られている BACH (Boston Area Community Health) Survey⁸⁾ 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⁹⁾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¹⁰⁾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¹¹⁾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¹²⁾。

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¹³⁾。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大人数の横断研究 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)⁸⁾。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¹⁴⁻¹⁷⁾。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。また、本邦からもCCBにより夜間頻尿が悪化するとする報告がなされている¹⁸⁾。

さらに、エプレレノンとの比較試験¹²⁾およびビソプロロールとの比較試験¹⁹⁾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²⁰⁾。

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. α -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) Washino S, Ugata Y, Saito K, Miyagawa T. Calcium channel blockers are associated with nocturia in men aged 40 years or older. *J Clin Med* 2021; 10: 1603 (III)
- 19) 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)
- 20) 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)

修正 9 p.65～67 : CQ25 (修正・追加箇所を赤文字で示した)

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には推奨しない。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 145 論文のうち 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, suvorelson, **lemborexant** を検索し、検出された 4 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、スボレキサント、レンボレキサントをキーワードとして検索し、検出された 29 編のうち 4 編を引用した。また、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」¹⁾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²⁻⁶⁾、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⁷⁾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」⁸⁾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持つ GABA_A 受容体サブユニットの ω_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。

一方で、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の中で最も新しいエスゾピクロンは ω_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および不眠スコアの改善が報告されている⁹⁾。エスゾピクロン以降に新しく上市された睡眠薬としてオレキシン受容体拮抗薬であるスボレキサント、レンボレキサントがある。オレキシン神経系は主に覚醒の維持に働いているが、両者はオレキシン受容体に対して抑制的に働くことで睡眠をもたらす。さらに、GABA_A受容体に作用しないことから筋弛緩作用は少ないと考えられている。

早朝覚醒を伴う場合は持続時間の長いスボレキサントが推奨されるが、スボレキサントは、投与後の排尿回数の有意な改善効果も報告されている¹⁰⁾。また、入眠困難を伴う場合は効果の立ち上がり早いレンボレキサントが推奨される。

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良いと考えられる。ラメルテオンはメラトニン受容体作動薬であるが、メラトニンに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¹¹⁾。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¹²⁾。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¹³⁾。

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うえ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)

修正 10 p.67～68 : CQ26 (修正・追加箇所を赤文字で示した)

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、一般的な泌尿器科で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、夜間頻尿の他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, 睡眠測定機器に関する英文 2 編を引用した。

夜間頻尿回数と中途覚醒の間には強い相関が報告されており¹⁾, 夜間頻尿が 2 回以上で QOL の低下²⁾, 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³⁾。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²⁾。

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、一般の泌尿器科で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 は採点がやや繁雑ではあるが、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⁴⁾。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⁵⁾。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⁶⁾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⁷⁾。

また、夜間頻尿においては不眠症状の中でも特に中途覚醒が問題となるが、2022年に開発された腕時計型のウェアラブルデバイス「ACCEL」は中途覚醒に対する特異度が高いことが特徴的である^{8,9)}。一方で、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¹⁰⁻¹²⁾。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. α_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) Katori M, Shi S, Ode KL et al. The 103,200-arm acceleration dataset in the UK Biobank revealed a landscape of human sleep phenotypes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2022; 119: e2116729119
- 9) Ode KL, Shi S, Katori M et al. A jerk-based algorithm ACCEL for the accurate classification of sleep-wake states from arm acceleration. *iScience* 2022; 25: 103727
- 10) Umlauf MG, Chasens ER, Greevy RA et al. Obstructive sleep apnea, nocturia and polyuria in older adults. *Sleep* 2004; 27: 139-144
- 11) 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
- 12) 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

修正 11 p.69: : CQ27 (修正・追加箇所を赤文字で示した)

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¹⁾。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²⁾。また、2023 年に改訂された血中 BNP や NT-proBNP を用いた心不全診療に関するステートメントで BNP ≥ 100 pg/dL で心不全の可能性が高いとされている³⁾。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) 日本心不全学会. 血中 BNP や NT-proBNP を用いた心不全治療に関するステートメン

ト 2023 改訂版, 2023

修正 12 p.83： 4 病因と発生機序（修正・追加箇所を赤文字で示した）

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，その発症機序にはこの 3 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。本稿においてはこの 3 要因を概説する。

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¹⁾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。

5 疫学

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 2-29) と夜間頻尿を標的とした疫学研究の49 論文 (表5 参照 30-78)) 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¹⁾ およびそこに掲載された29 論文 (表4, 5 参照A-Z, a-c)) 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。今回のアップデート版では, 第2版出版以降に報告された重要な文献を中心に30編を追加した。

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。20～99歳の男女を対象に2023年に本邦で行われた大規模疫学調査においても, 加齢に伴う夜間頻尿の頻度と回数の増加が観察されている⁷⁹⁾。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¹⁾。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^{5, 8, 14-16)}。夜間頻尿の自然史を検討したメタ解析においても, 経時的な増悪・寛解が示されている⁸⁰⁾。

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^{1, 22)}。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¹⁾。また, 先の大規模疫学調査では, 20～39歳の若年者における 1 回以上の夜間頻尿の頻度には男女差は

なかったが、2回あるいは3回以上の夜間頻尿の頻度は全年齢を通して男性のほうが高かった⁷⁹⁾。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¹⁶⁾。

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¹⁾。

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。2回以上の夜間頻尿は、15年後の勃起障害を予測する最も強い危険因子であった⁸¹⁾。メタ解析では、夜間頻尿は転倒のリスクを1.2倍に、骨折のリスクを1.3倍に増加させることが示されている⁸²⁾。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^{58, 73)}。夜間頻尿と死亡リスクの関係を検討した11論文のメタ解析では、2回あるいは3回以上の夜間頻尿があると死亡リスクが27%増加 (95% CI 1.16 - 1.40)することが示されているが、エビデンスの質は高くないことに注意が必要である⁸³⁾。

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)

第2版からの追加分

著者/年	対象者	主な結果
Zargham 2020 ⁸⁴⁾	イラン 20歳未満女2,609人	夜間頻尿 ≥ 1 の頻度は60.7%
Anuar 2022 ⁸⁵⁾	マレーシア 40歳以上男2,251人	最も頻度が高い下部尿路症状は夜間頻尿
Takahashi 2022 ⁸⁶⁾	日本 65歳以上916人	補正機能的能力 (functional ability) の低下は、男性では夜間頻尿 ≥ 3 のみと関連、女性では夜間頻尿 ≥ 3 とは関連なし
Mitsui 2024 ⁷⁹⁾	日本 20歳以上6,210人	夜間頻尿 ≥ 2 あるいは ≥ 3 の頻度は全年齢を通して男性のほうが高い 日常生活に最も影響がある下部尿路症状は男女とも夜間頻尿

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)

第2版からの追加分

著者/年	対象者	主な結果
Tabara 2019 ⁸⁷⁾	日本 30～74歳5,683人	コーヒー, 緑黄色野菜の摂取, 遅い就寝時間は, 夜間頻尿と関連する生活習慣因子, 睡眠時間とは関連なし
Funada* 2020 ⁸⁸⁾	日本 30～74歳8,285人	5年間の観察で, ベースラインの夜間排尿回数と新規発症の抑うつ症状との間に明確な用量相関を観察, ベースラインのMental Health Inventoryと新規発症の夜間頻尿との間には弱い相関を観察(双方向性)
Soysal 2020 ⁸⁹⁾	米国 20歳以上	夜間頻尿 ≥ 2 の有意な増加傾向は, 40～59歳の男性でのみ観察
Funada* 2020 ⁹⁰⁾	日本 30～74歳9,762人	1回以上: 39.1%, 2回以上: 11.7%, 3回以上: 4.9% 5年間の観察で, 死亡率は夜間排尿回数依存的に増加
Daugherty 2021 ⁹¹⁾	米国 女7,620人	2回以上: 28.8%, 年齢が高くなること, 黒人, BMIが30以上, 切迫性尿失禁, 全身状態不良が夜間頻尿と関連
Torimoto 2021 ⁹²⁾	日本 18～65歳9,446人(後ろ向き), 605人(前向き)	夜間排尿回数が増加すると, first uninterrupted sleep timeと総睡眠時間が減少
Konishi* 2021 ⁹³⁾	日本 50歳以上268人	PSQI < 5 かつ夜間頻尿 < 1 の268人を5年間観察 PSQI: 2→3, 夜間頻尿: 1→3に増加, 睡眠障害は夜間頻尿を悪化させるが夜間頻尿は睡眠障害を悪化させない
Lazar 2021 ⁹⁴⁾	米国 40～79歳	夜間頻尿 ≥ 2 は, 女ではアテローム性動脈硬化性心血管疾患のリスクと関連, 男では関連なし
Matsuda* 2021 ⁸¹⁾	日本 40歳～79歳男108人	15年の観察で夜間頻尿 ≥ 2 は, 15年後の勃起障害を予測する最も強いリスク因子
Azuero 2021 ⁹⁵⁾	コロンビア 18歳以上1,060人	1回以上: 男46.04%, 女53.96%と女性に多い 多変量解析では, 女では肥満, 男では ≥ 65 歳以上およびEDが関連
Chow 2022 ⁹⁶⁾	中国, 台湾, 韓国 40歳以上8,284人	1回以上: 男35%, 女37% 夜間頻尿はQOL, 仕事の生産性, 精神的幸福に影響
Przydacz 2021 ⁹⁷⁾	ポーランド 40歳以上6,005人	1回以上: 73.7%, 2回以上: 36.1%, 年齢とともに増加 1/3は困窮するも, 治療希望者は1/4のみ

Moon 2021 ⁹⁸⁾	米国 20歳以上14,114人	心血管疾患が夜尿頻尿の有病率と有意に関連 夜間頻尿の重症度が高くなると心血管疾患のリスクが増加
Yow 2021 ⁹⁹⁾	マレーシア 18歳以上4,616人	1回以上: 57.3%, 年齢とともに増加 夜間頻尿で医療機関を受診したことがある人は25.2%
Yuen 2021 ¹⁰⁰⁾	香港 18歳以上男1,239人	1回以上: 63%, 2回以上: 31.2%, 年齢とともに増加 夜間頻尿とN-QOLは相関
Moon 2022 ¹⁰¹⁾	米国 20歳以上9,892人	夜間頻尿は主要交絡因子を調整後, 男女ともに全死亡率および心血管疾患死亡率と有意に関連
Negoro* 2023 ¹⁰²⁾	日本 30~75歳8,075人	睡眠不足と夜間頻尿 ≥ 2 は双方向性の相関 5年間の縦断的検討で ベースラインの夜間頻尿 ≥ 2 は睡眠不足の新規発症と関連, ベースラインの睡眠不足は, 女性および50歳未満においてのみ夜間頻尿 ≥ 2 の新規発症と関連
Chen 2023 ¹⁰³⁾	米国 20歳以上29,505人	夜間頻尿は, 高血圧のリスク因子
Song 2023 ¹⁰⁴⁾	米国 20歳以上12,265人	夜間排尿回数が1回増加すると, eGFRが2.0 mL/分/1.73 m ² 減少 (年齢や慢性腎臓病の有無などで補正)
Chen 2024 ¹⁰⁵⁾	米国 40歳以上男2,516人	睡眠時間 ≤ 6 時間および入眠までの時間 ≥ 30 分は, 夜間頻尿のリスク因子
Kim 2024 ¹⁰⁶⁾	米国 20歳以上男6,137人	低血清テストステロン濃度(<300ng/dL)は, 夜間頻尿 ≥ 2 のリスク因子
Chen* 2024 ¹⁰⁷⁾	米国 20歳以上13,862人	中央値26.7年の観察で, 夜間頻尿は, 回数依存的に全死亡および心血管疾患特異的死亡のリスクを有意に増大
Wang 2024 ¹⁰⁸⁾	米国 20歳以上13,294人	1日5時間以上テレビやビデオを見る人は, 夜間頻尿 ≥ 2 を発症するリスクが高い

第2版からの追加文献

- 79) Mitsui T, Sekido N, Masumori N et al. Prevalence and impact on daily life of lower urinary tract symptoms in Japan: results of the 2023 Japan Community Health Survey (JaCS 2023) *Int J Urol* 2024; 31: 747-754
- 80) Pesonen JS, Cartwright R, Mangera A et al. Incidence and remission of nocturia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2016; 70: 372-381
- 81) Matsuda Y, Kobayashi K, Fukuta F et al. Which happens earlier, lower urinary tract symptoms or erectile dysfunction? *Sex Med* 2021; 9: 100275

- 82) Pesonen JS, Vernooij RWM, Cartwright R et al. The impact of nocturia on falls and fractures: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2020; 203: 674-683
- 83) Pesonen JS, Cartwright R, Vernooij RWM et al. The impact of nocturia on mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2020; 203: 486-495
- 84) Zargham M, Pourmomeny AA, Soltanmohamadi M. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) and incontinence in Iranian women. *Urol J* 2020; 17: 276-280
- 85) Mohamad Anuar MF, Solihin Rezali M, Mohamed Daud MA, Ismail SB. A community-based study on lower urinary tract symptoms in Malaysian males aged 40 years and above. *Sci Rep* 2022; 12: 2345
- 86) Takahashi K, Tanaka T, Yoshizawa Y et al. Lower urinary tract symptoms and functional ability in older adults: a community-based cross-sectional study. *BMJ Open* 2022; 12: e054530
- 87) Tabara Y, Matsumoto T, Murase K et al. Lifestyle habits associated with nocturnal urination frequency: the Nagahama study. *Neurourol Urodyn* 2019; 38: 2359-2367
- 88) Funada S, Tabara Y, Negoro H et al. Longitudinal analysis of bidirectional relationships between nocturia and depressive symptoms: the Nagahama Study. *J Urol* 2020; 203: 984-990
- 89) Soysal P, Cao C, Xu T et al. Trends and prevalence of nocturia among US adults, 2005-2016. *Int Urol Nephrol* 2020; 52: 805-813
- 90) Funada S, Tabara Y, Setoh K et al. Impact of nocturia on mortality: the Nagahama Study. *J Urol* 2020; 204: 996-1002
- 91) Daugherty M, Ginzburg N, Byler T. Prevalence of nocturia in United States women: results from National Health and Nutrition Examination Survey. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2021; 27: e52-e58
- 92) Torimoto K, Uchimura N, Roitmann E et al. A large survey of nocturia related to sleep quality and daytime quality of life in a young Japanese population: NOCTURNE study. *Neurourol Urodyn* 2021; 40: 340-347
- 93) Konishi S, Hatakeyama S, Imai A et al. A longitudinal study of bidirectional relationships between sleep disorder and frequency of nocturia: results from the Iwaki Health Promotion Project. *Urol Int* 2021; 105: 232-239
- 94) Lazar JM, Chobufo MD, Weiss JP et al. Nocturia is associated with high atherosclerotic cardiovascular disease risk in women: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Community Health* 2021; 46: 854-860
- 95) Azuero J, Santander J, Trujillo CG et al. Potential associations of adult nocturia: results from a national prevalence study. *Neurourol Urodyn* 2021; 40: 819-828
- 96) Chow PM, Chuang YC, Hsu KCP et al. Impacts of nocturia on quality of life, mental

- health, work limitation, and health care seeking in China, Taiwan and South Korea (LUTS Asia): results from a cross-sectional, population-based study. *J Formos Med Assoc* 2022; 121: 285-293
- 97) Przydacz M, Chlosta P. Nocturia at the population level in Poland: prevalence, bother, quality of life, and treatment-related behavior. *Healthcare (Basel)* 2021; 9: 555
 - 98) Moon S, Yu SH, Chung HS et al. Association of nocturia and cardiovascular disease: data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Neurourol Urodyn* 2021; 40: 1569-1575
 - 99) Yow HY, Tiong JJL, Mai CW et al. Prevalence of nocturia among community-dwelling adults: a population-based study in Malaysia. *BMC Urol* 2021; 21: 95
 - 100) Yuen JW, Wong IY, Chiu PK et al. A comprehensive community-based prevalence study on nocturia in Hong Kong male adults. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 9112
 - 101) Moon S, Kim YJ, Chung HS et al. The relationship between nocturia and mortality: data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Int Neurourol J* 2022; 26: 144-152
 - 102) Negoro H, Setoh K, Fukunaga A et al. Risk analyses of nocturia on incident poor sleep and vice versa: the Nagahama study. *Sci Rep* 2023; 13: 9495
 - 103) Chen J, Liu Z, Yang L et al. Relationship between nocturia and hypertension: findings from the NHANES 2005-2016. *Front Cardiovasc Med* 2023; 10: 1165092
 - 104) Song J, Ke B, Fang X. Association of nocturia of self-report with estimated glomerular filtration rate: a cross-sectional study from the NHANES 2005-2018. *Sci Rep* 2023; 13: 13924
 - 105) Chen J, Liu Z, Yang L et al. Sleep-related disorders and lower urinary tract symptoms in middle-aged and elderly males: a cross-sectional study based on NHANES 2005-2008. *Sleep Breath* 2024; 28: 359-370
 - 106) Kim SJ, Lee D, Park SG et al. The association between testosterone deficiency and nocturia: insights from the National Health and Nutrition Examination Survey data set. *Neurourol Urodyn* 2024; 43: 486-493
 - 107) Chen M, He W, Cai S et al. Association of nocturia with cardiovascular and all-cause mortality: a prospective cohort study with up to 31 years of follow-up. *Front Public Health* 2023; 11: 1292362
 - 108) Wang J, Zhang A, Ye M et al. Association between TV and/or video time and nocturia in adults: an analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey. *Neurourol Urodyn* 2024; 43: 628-637

6 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 版を参考にした。

本アップデート版でも, 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 2019 年 12 月以降の論文を検索し, 抽出された英文 89 編, 和文 5 編のうち英文 11 編を引用し, それ以前の論文については夜間頻尿診療ガイドライン第 2 版¹⁾を参考にした (2-11、14、15、18、21-31、34-36、40-43)。

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¹⁻⁷⁾。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⁸⁾、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⁹⁻¹¹⁾、夜間排尿回数が増加するほど QOL の障害が増加する¹⁾。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¹⁾。

日本排尿機能学会は、2003 年に本邦初の下部尿路症状に関する疫学調査を実施し、2023 年に再度最新の調査を行った。本疫学調査¹²⁾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、男女とも夜間頻尿が最も支障度の高い症状であった。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^{2-5, 13)}。

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^{1, 14, 15}。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^{1, 11}。夜間頻尿は通常高齢者における症状であるが、若年者にみられる夜間頻尿についても高齢者におけると同様に QOL を低下させる^{16, 17}。夜間頻尿は労働生産性や活気を低下させ^{1, 13}、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^{1, 15}。

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¹、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^{4, 6, 14-16, 18, 19}。

また、抗コリン薬や β_3 作動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、両薬剤とも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^{1, 20, 21}。

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²²⁻²⁵、 β_3 作動薬の治療^{1, 20}、前立腺肥大症に合併する夜間頻尿に対する α_1 遮断薬²⁶⁻³¹、PDE5 阻害薬による治療^{1, 32, 33}、多尿による夜間頻尿に対する抗利尿ホルモン薬による治療³⁴⁻³⁸、メラトニン投与³⁹、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)⁴⁰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〔第2版 7 章 診断 付図 2 p. 124~126 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^{1, 41}、日本語版が作成され⁸、計量心理学的な検証が終了している^{8, 42}。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⁴³⁾。

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・日本泌尿器科学会 編. 夜間頻尿診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2020
- 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 Neurol 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成委員会. 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) Mitsui T, Sekido N, Masumori N et al. Prevalence and impact on daily life of lower urinary tract symptoms in Japan: results of the 2023 Japan Community Health Survey (JaCs 2023). *In J Urol* 2024; 31: 747-754

- 13) Chow P, Chuang Y, Uu S et al. Impacts of nocturia on quality of life, mental health, work limitation, and health care seeking in China, Taiwan and South Korea (LUTS Asia): results from a cross-sectional, population-based study. *J Formos Med Assoc* 2022; 121: 285-293
- 14) 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
- 15) Yoo SS, Shim BS, Lee DH et al. Correlation between nocturia and sleep: a questionnaire based analysis. *Korean J Urol* 2010; 51: 757-762
- 16) Torimoto K, Uchimura N, Roitmann E et al. A large survey of nocturia related to sleep quality and daytime quality of life in a young Japanese population: NOCTURNE study. *Neurourol Urodyn* 2021; 40: 340-347
- 17) Yuen JW, Wong IY, Chiu PK et al. A comprehensive community-based prevalence study on nocturia in Hong Kong male adults. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 9112
- 18) 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-8TM を用いた調査－. *新薬と臨* 2014; 63: 1912-1923.
- 19) Mittal A, Singh G, Ghorai RP et al. Sleep quality and obstructive sleep apnea among male patients with lower urinary tract symptoms: a prospective observational study. *Indian J Urol* 2024; 40: 56-61
- 20) Petrossian RA, Dynda D, Delfino K et al. Mirabegron improves sleep measures, nocturia, and lower urinary tract symptoms in those with urinary symptoms associated with disordered sleep. *Can J Urol* 2020; 27: 10106-10117
- 21) 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
- 22) 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
- 23) Kadekawa K, Onaga T, Shimabukuro S et al. Effect of imidafenacin before sleeping on nocturia. *Low Urin Tract Symptoms* 2012; 4: 130-135
- 24) 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
- 25) 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
- 26) Choi WS, Son H. The change of IPSS 7 (nocturia) score has the maximum influence on the change of Qolscore in patients with lower urinary tract symptoms. *World J Urol* 2019;

37: 719-725

- 27) 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
- 28) Iwaki H, Narita M, Soga H et al. Efficacy of naftopidil for nocturia and consequent sleep disturbance in patients with benign prostatic hyperplasia. *Hinyokika Kiyo* 2010; 56: 209-213
- 29) Yokoyama O, Tsujimura A, Akino H et al. Add-on anticholinergic therapy for residual nocturia in patients with lower urinary tract symptoms receiving α 1-blocker treatment: a multi-centre, prospective, randomized study. *World J Urol* 2015; 33: 659-667
- 30) 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
- 31) 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
- 32) Takahashi R, Sumino Y, Miyazato M et al. Tadalafil improves nocturia and nocturia-related quality of life in patients with benign prostatic hyperplasia (KYU-PRO Study). *Urol Int* 2020; 104: 587-593
- 33) Michel MC, Schumacher H, Mehlburger L et al. Factors associated with nocturia-related quality of life in men with lower urinary tract symptoms and treated with tamsulosin oral controlled absorption system in a non-interventional study. *Front Pharmacol* 2020; 11: 816
- 34) 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
- 35) 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
- 36) 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
- 37) Wang Q, Alshayyah R, Yang B. The efficacy and safety of desmopressin acetate applied for nocturia in benign prostatic hyperplasia patients: a systematic review and meta-

- analysis. *Low Urin Tract Symptoms* 2022; 14: 155-162
- 38) Juul KV, Andersson FL, Yamaguchi O. Achieving clinically meaningful quality of life benefits in nocturia takes time: results from a long-term, multicenter phase 3 study of desmopressin in Japanese patients. *Low Urin Tract Symptoms* 2021; 13: 129-138
- 39) Leerasiri P, Pariyaeksut P, Hengrasmee P et al. Effectiveness of melatonin for the treatment of nocturia: a randomized controlled trial. *Int Urogynecol J* 2023; 34: 485-492
- 40) 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
- 41) 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
- 42) 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ー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ー. 泌外 2010; 23: 917-925
- 43) 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

修正 15 p.110～114 (修正・追加箇所を赤文字で示した)

7 診断

1 基本評価 (一般医・泌尿器科医)

1) 症状と病歴聴取

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³⁾。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⁴⁾。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, SGLT2 阻害薬⁸⁾ など) の服用がないかを確かめることも重要である。

P112

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

- 8) Saijo Y, Okada H, Hata S et al. Reasons for discontinuing treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with diabetes in real-world settings: the KAMOGAWA-A study. *J Clin Med* 2023;12: 6993-7002

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。今回のアップデート版では新たに 1 編を追加した。

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^{1,2)}（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、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²⁾（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^{2,4-6)}〔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^{1, 2)}。浸透圧利尿の場合、糖尿病での血糖値コントロール不良・SGLT2阻害薬服用³⁾、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 デスモ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 のデスモ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^{2,4-7)}。

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^{8,9)}。また，高（正常上限）ナトリウム血症（Na>142 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（Na<137 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^{2,8,9)}。

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) Mordi NA, Mordi IR, Singh JS et al. Renal and cardiovascular effects of SGLT2 inhibition in combination with loop diuretics in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure. The RECODE-CHF Trial. *Circulation* 2020; 142: 1713-1724
- 4) 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
- 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, 11. 中枢性尿崩症. 2018 https://www.shouman.jp/disease/instructions/05_08_011/
- 6) 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/
- 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) 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) Dani H, Esdaille A, Weiss JP. Nocturia: aetiology and treatment in adults. *Nat Rev Urol* 2016; 13: 573-583

修正 16 p.130～134 (修正・追加箇所を赤文字で示した)

8 治療

1 多尿, 夜間多尿

1) 行動療法 (生活指導も含む)

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。さらに, 2019 年以降の 1 編を追加した。

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, カフェインは夜間多尿の因子と報告されているのでそれを避ける必要がある¹⁻³⁾。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¹⁻³⁾。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危険である。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, 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 ± 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^{4,5)}。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⁶⁾。

〔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⁷⁾。高血圧

治療ガイドライン 2019 によれば、「6 g/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 6 g/日未満が推奨されている⁸⁾。また、9.2 g/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⁹⁾。

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^{10,11)} 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 8 g、女性 7 g）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¹⁰⁾。

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¹²⁾。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^{1-3, 6)}。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¹³⁾。

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¹⁴⁾。

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¹⁵⁾。

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、 $p<0.001$ ）¹⁶⁾。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。

Kyoda らは、夜間頻尿患者に Self-check sheet を用いて Cognitive behavioral therapy（同じ時間に寝起きし、食事をとる、30 分の昼寝、夕方以降のアルコール、カフェインを避け、就寝 2 時間前以降の飲水を控える、塩分を控える、就寝 2 時間前に入浴する）を行う群（37 例）と対照（排尿日誌のみ）群（41 例）に分け、比較した。夜間排尿回数は両群とも差はなかった（ 2.6 vs. 3.1 ）が、治療を 50% 以上完遂した 6 例においては、夜間排尿回数は有意に少なかったと報告した¹⁷⁾。

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 $3.42\pm1.05 \rightarrow 1.19\pm0.55$ 、 $3.78\pm1.22 \rightarrow 1.44\pm0.64$ に減少したと報告されている¹⁸⁾。

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 ± 1.76 、12 週後 1.09 ± 0.70 、12 カ月後 1.09 ± 0.62 と減少しており、その効果が維持されていた¹⁹⁾。

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²⁰⁾。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 ± 0.7 回 vs. -0.15 ± 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¹⁻³⁾。

弾性ストッキングに関して、2 編の文献がある。Kaga らは、34 例の夜間頻尿患者に弾性ストッキングを日中装着させたところ、夜間および 24 時間の排尿回数は有意に減少した (それぞれ 0.5 回, 1.1 回: $p = 0.004$, $p = 0.035$)。第一覚醒時間も有意に改善延長した (0.8 時間: $p = 0.013$)。夜間尿量, 24 時間尿量, 尿意切迫感, 尿失禁回数, 最大 1 回排尿量, 夜間多尿指数は、有意な変化はみられなかった²¹⁾。

Mizoguchi らは、弾性ストッキング使用群 (85 例) と通常のストッキング使用群 (85 例) の 2 群に分け比較したところ、前者は後者に対して有意に夜間排尿回数が減少した (54.3% vs. 30.5%, $p = 0.0004$ ²²⁾。

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) Kyoda Y, Okada M, Kato R et al. Does cognitive behavioral therapy using a self-check sheet improve night-time frequency in patients with nocturia? Results of a multicenter randomized controlled trial. *Int J Urol* 2021; 28: 444-449 (II)
- 18) 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)
- 19) 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. *Neurol Urodyn* 2017; 36: 104-110 (IV)

- 20) 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)
- 21) Kaga K, Yamanishi T, Shibata C et al. The Efficacy of compression stockings on patients with nocturia: a single-arm pilot study. *Cureus* 2022; 14: e28603 (IV).
- 22) Mizoguchi A, Nishimura K, Mimata H et al. The effect of daytime knee-length graduated compression stockings on nocturia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Continence Reports* 2023; 7: 100035 (II).

修正 17 p.134～145 (修正・追加箇所を赤文字で示した)

8 治療

1 多尿, 夜間多尿

2) 夜間多尿に対する薬物療法 (表 9)

要約 男性の夜間多尿に伴う夜間頻尿に対して保険適用のある唯一の薬剤はデスモプレシンである〔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_1 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. デスモプレシン

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モプレシン 50 μ g 製剤が保険適用である。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 μ g 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 (デスモプレシン), 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。第 2 版は 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。今回は同様のキーワードに Japan を加え 2019 年以降の検索を行って 18 編を得た。その中から 100 例以上で検討を行った 4 編を引用した。

表 9 夜間多尿の薬物治療

薬剤	用法・用量	推奨グレード
デスモプレシン	男性	1 日 1 回就寝前に 50 μ 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）

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モプレシンである¹⁾。デスモ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 V₂ 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^{1, 2)}。デスモ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 μ g 錠で平均 2.5 時間である³⁾。

デスモ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⁴⁾。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⁵⁾。口腔内崩壊錠は水なしで服用することが推奨される。

本邦におけるデスモ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 μ 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 μ 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 μ g, 同 OD 錠 240 μ 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 μ g, 同 OD 錠 120 μ g, 同 OD 錠 240 μ 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モプレシンは、内服薬（錠剤）で 0.1～0.4 mg、経鼻薬では 20 μ g および 40 μ 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 μ g, 120 μ g, 240 μ 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）⁶⁾ の時点までは 100 μ 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⁷⁾、低用量（25 μ g, 50 μ g）の口腔内崩壊錠〔海外販売名：NOC DURNA®〕での開発が開始された。これまでに施行された国外の主な開発治験を表 10 に示す。

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 ⁸⁾	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 μ g	50 μ g 以上 女性 25 μ g
米国, カナダ Juul KV, 2013 ⁵⁾	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 μ g	男性 50 μ g 女性 25 μ g
米国, カナダ Sand PK, 2013 ¹⁰⁾	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 μ g)	プラセボ, 25 μ g	女性 25 μ g
米国, カナダ Weiss JP, 2013 ¹¹⁾	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 μ g), 86% (75 μ g)	プラセボ, 25, 75 μ g	男性 50 μ g

(1) 治療効果

低用量のデスモプレシン口腔内崩壊錠 10 μ g, 25 μ g, 50 μ g, 100 μ 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, 対象が夜間排尿回数 2 回以上かつ血清 Na 値 135 mmol/L 以上の男女で, 男性では下部尿路閉塞を有する例は除外されている⁸⁾。

排尿回数の減少は男女併せて 50 μ g 以上で有意差がみられたが, 最小有効量は女性で 25 μ 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 μ 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⁹⁾。

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 μ g が至適用量と推測された⁵⁾。その後, 女性に対する 25 μ g の有効性・安全性を確認する試験が施行された¹⁰⁾。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 HUS (hours of undisturbed sleep) 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 μ g, 75 μ g の 3 群に割り付け, 12 週で有効性・安全性を評価した¹¹⁾。50 μ g, 70 μ 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 μ 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³⁾ (表 11)。海外試験同様、女性のほうが感受性は高く、25 μ g, 50 μ 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 μ 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 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。

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, 2013 ³⁾	夜間 2 回以上 平均夜間尿量率 35% 55～75 歳男女	116 例 (4 週)	プラセボ, 10, 25, 50, 100 μ g	男性 50 μ g 女性 25 μ g
日本 Yamaguchi O, 2020 ¹²⁾	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 μ g, 50 μ g	男性 50 μ g
日本 Yamaguchi O, 2020 ¹²⁾	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 μ g	女性の有効性は確認できず

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 μ g と 50 μ g, 女性 (190 例) では 25 μ 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) (表 11)¹²⁾。男性では、25 μ g と 50 μ 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 μ g と 50 μ 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 μ g, 50 μ g [販売名: ミニリンメルト OD 錠 25 μ g, 50 μ g] が使用できる。

1 日 1 回就寝前にデスモプレシン 50 μ 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 μ 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¹²⁾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 μ g 投与例においては 50 μ g への増量を、50 μ 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^{7, 9)}。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^{3, 10, 11)}。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⁸⁾。

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¹³⁾、実際の臨床の間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という警鐘を鳴している。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）¹⁴⁾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²⁾。

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、デスモプレシン服用の 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、デスモプレシン投与 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¹⁵⁾

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

(5) 最近の話題

1. 長期投与試験

日本人対象多施設共同第 III 相長期投与試験では，男性にはデスモプレシン 25 または 50 μ g，女性には 25 μ g が最長 1 年投与された。503 例が登録され，平均夜間排尿回数のベースラインからの減少は，第 1 週からすべての治療群で観察され（-0.62 から -1.00），改善は 52 週まで継続した（-1.39 から -1.71）。N-QOL 合計スコア（11.5 から 22.6）や ISI（Insomnia Severity Index；-3.9 から -7.1）の臨床的に意味のある改善が認められた。デスモプレシン治療を受けた患者の 54.9% で有害事象が報告され，ほとんどは軽度または中等度であった¹⁶⁾。

2. 市販後調査

夜間多尿による夜間頻尿の日本人男性 345 例（平均 74.5 $\pm$ 9.9 歳，88.7%が 65 歳以上）におけるデスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μ g および 50 μ g 12 週間投与の安全性を評価した結果，71 例 102 件の副作用が報告され，そのうち 3 例（0.9%）に 6 件の重篤な副作用が報告された。最も一般的な副作用は，29 例（8.4%）に低 Na 血症がみられた。低 Na 血症 29 例中 21 例では症状は認められず，8 例で低 Na 血症関連症状が認められた（倦怠感が 3 例，頭痛が 2 例，吐き気・嘔吐が 2 例，浮腫が 2 例）。さらに，投与前血清 Na 濃度 140 mmol/L 以上の場合は 217 例中 11 例（5.1%），135～139 mmol/L の場合は 87 例中 13 例（14.9%）で低 Na 血症が発生した。低 Na 血症を早期に発見するには，血清 Na の定期的なモニタリングが必要である¹⁷⁾。

3. 実臨床データ

本邦 27 施設において 2019 年から 2021 年までに 118 例にデスモプレシンが投与され，12 週目の継続率は 51.3%であった。ベースライン時，デスモプレシン投与～1 カ月後および 1～3 カ月後の夜間排尿回数はそれぞれ 4.1 $\pm$ 1.3，2.9 $\pm$ 1.4 ($p < 0.01$)，および 2.6 $\pm$ 1.3

($p < 0.01$)であった。中止の理由は、67例(56.8%)で有害事象の発生であり、特に7例の患者(5.9%)では低Na血症であった¹⁸⁾。また、デスモプレシン50 μ gを133例に長期(52週間)投与した成績も報告されており、87.6%に症状の改善が得られ、ナトリウム利尿ペプチド値は上昇したが心胸郭比に変化は認められなかった¹⁹⁾。

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 μ g 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) 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)
- 14) Shindel A, Tobin G, Klutke C. Hyponatremia associated with desmopressin for the treatment of nocturnal polyuria. *Urology* 2002; 60: 344 (IV)
- 15) 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 μ g, 同 50 μ g. 添付文書. 2019 年 6 月 (第 1 版)
- 16) Juul KV, Andersson FL, Yamaguchi O. Achieving clinically meaningful quality of life benefits in nocturia takes time: results from a long-term, multicenter phase 3 study of desmopressin in Japanese patients. *Low Urin Tract Symptoms* 2021; 13: 129-138 (I)
- 17) Ogawa Y, Murata S, Kuramoto K et al. Long-term safety of desmopressin orally disintegrating tablets in men with nocturia due to nocturnal polyuria: interim results of a specified drug use-results survey in Japan. *Low Urin Tract Symptoms* 2024; 16: e12513 (市販後調査)
- 18) Kyoda Y, Makoto Kimura M et al. Efficacy and safety of desmopressin orally disintegrating tablets 25 and 50 μ g in male patients with nocturia: a Japanese real-world multicenter clinical study. *Low Urin Tract Symptoms* 2022; 14: 410-415 (V)
- 19) Kurose H, Ueda K, Chikui K et al. Effects of long-term desmopressin treatment for nocturia in older people. *Int J Urol* 2024. doi: 10.1111/iju.15530 (V)

8 治療

1 多尿, 夜間多尿

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, 16 編を引用した。また, 今回新たに 1 編を追加した。

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ので, 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も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, β 遮断薬が記載されている¹⁾。

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²⁾。CCB は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・頻尿に関しては副作用として多くの報告がある。

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³⁾。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多人数の横断研究 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と報告された⁴⁾。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⁵⁻⁸⁾。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。また, 本邦からも CCB により夜間頻尿が悪化するとする報告がなされている⁹⁾。

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および腎動脈および腎輸入細動脈の拡張

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、さらには副作用によって下腿浮腫が出現し夜間臥位になって重力により循環系に流れ込んで尿産生が亢進する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¹⁰⁾。

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¹¹⁾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¹³⁾。さらに、ブメタニド¹²⁾およびフロセミド^{14,15)}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、 α_1 遮断薬治療抵抗性の夜間頻尿に対し、ヒドロク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¹⁶⁾。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)にヒドロクロチアジドを加えたところ夜間頻尿を悪化させなかった¹⁷⁾。

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⁴⁾。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) Washino S, Ugata Y, Saito K et al. Calcium channel blockers are associated with nocturia in men aged 40 years or older. *J Clin Med* 2021; 10: 1603 ([III](#))
 - 10) 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](#))
 - 11) 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](#))
 - 12) 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](#))
 - 13) Pedersen PA, Johansen PB. Prophylactic treatment of adult nocturia with bumetanide. *Br J Urol* 1988; 62: 145-147 ([III](#))
 - 14) 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](#))
 - 15) 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](#))
 - 16) 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)

- 17) 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)

修正 19 p.158～159 (修正・追加箇所を赤文字で示した)

8 治療

2 膀胱蓄尿障害

1) 過活動膀胱に伴う夜間頻尿

c. その他の薬剤

(2) ボツリヌス毒素 (botulinum toxin)

本薬剤に関する 4 編を引用した。また、アップデート版では新たに 1 編を追加した。

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〕、今後のさらなる検討が必要である。

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®) 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¹⁾。72 時間後の夜間排尿回数の低下は、それぞれ -0.09 ± 1.97 , -0.33 ± 2.18 , -0.50 ± 1.84 , -1.44 ± 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®, $n=101$) と abobotulinumtoxinA (Dysport®, $n=106$) 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²⁾。

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®) 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³⁾。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®) 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⁴⁾。

また、切迫性尿失禁を伴った過活動膀胱女性患者を対象に onabotulinumtoxinA 毒素投与 12 週後に、排尿日誌・QOL 質問票により有効性を評価した報告がある⁵⁾。onabotulinumtoxinA 投与後の夜間頻尿回数の変化(ベースラインからの術後週の回数の差)

の最小二乗平均(LS mean)の経時的変化は, onabotulinumtoxinA 群($n=128$) vs プラセボ群($n=125$), それぞれ, 1 週 -0.6^* vs -0.3 , 2 週: -0.6 vs -0.4 , 6 週: -0.7^* vs -0.4 , 12 週: -0.7^* vs -0.4 (*: 有意差あり)で, onabotulinumtoxinA 群がプラセボ群より, 夜間頻尿回数を有意に減少させており, その効果は, 術後 1 週まで維持された。

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®) or abobotulinumtoxinA (Dysport®) 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)
- 5) McCammon K, Gousse A, Kohan A et al. Early and consistent improvements in urinary symptoms and Quality of life with onabotulinumtoxinA in patients with overactive bladder and urinary incontinence: results from a randomized, placebo-controlled. Phase IV clinical trial. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2021; 27: 450-456 (I)

8 治療

2 膀胱蓄尿障害

1) 前立腺肥大症に伴う夜間頻尿

a. 薬物療法

(4) 薬剤などの併用療法

関連する 7 編を引用した。また、今回 2 編を追加した。

夜間頻尿に対する薬剤の併用療法（抗コリン薬と α_1 遮断薬、 α_1 遮断薬と β_3 作動薬、 α_1 遮断薬と 5 α 還元酵素阻害薬、PDE5 阻害薬と抗コリン薬、 α_1 遮断薬と COX2 阻害薬、 α_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、抗コリン薬と β_3 作動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 α_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¹⁾。しかし、トルテロジン ER またはプラセボを α_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²⁾。

α_1 遮断薬と 5 α 還元酵素阻害薬の組み合わせが有効であるという報告³⁾，さらに α_1 遮断薬と COX2 阻害薬の併用療法⁴⁾ や α_1 遮断薬とゾルピデムの併用療法⁵⁾ の有効性が高いとの報告もある。

併用療法に関する最近の論文として、前立腺肥大症患者に α_1 遮断薬投与後も継続する蓄尿症状を改善することを期待して、様々な薬物が追加投与(add-on)されることがある。合計 15 の RCT を集計して network meta-analysis の結果、イミダフェナシンとミラベグロンの add-on が有用であるとされた。また、デスマプレシン、トルテロジン、ソリフェナシン、フェソテロジン、プロピペリンも、一部を除き、大部分の蓄尿症状のカテゴリーにおいては有効であるという⁶⁾。SUCRAs (surface under cumulative ranking curves) による治療効果の順位によると、デスマプレシン追加療法が夜間頻尿の改善に最も有効であるとされた。次いで有効であるのはイミダフェナシン、ソリフェナシン、ミラベグロンの順となっていた。

また、デュタステリドを既に投与している前立腺肥大症患者に、タダラフィル 5 mg 単独群($n=107$)、タダラフィル 5 mg+ソリフェナシン 10 mg 群($n=107$)、タダラフィル 5 mg+

ソリフェナシン 20 mg 群($n=112$)に割り付ける RCT がある⁷⁾。夜間頻尿については、タダラフィル単独追加群では過活動膀胱症状を改善しないが、タダラフィル+ソリフェナシン群(10 mg, 20 mg)は過活動膀胱症状を改善し、夜間排尿回数についても(治療前→治療後), $2.3 \pm 0.7 \rightarrow 0.5 \pm 0.5$, $2.4 \pm 0.9 \rightarrow 0.5 \pm 0.4$ と有意に夜間排尿回数を減少させた。

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^{8,9)}。

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) Su YT, Chen HL, Teoh JY et al. Comparison of add-on medications for persistent storage symptoms after alpha-blocker treatment in BPH patients-a network meta-analysis. *BMC Urol* 2023; 23: 154 (Meta)
- 7) Kosilove KV, Kuzina IG, Kuznetsov V et al. Improvement of the symptoms of lower urinary tract and sexual dysfunction with tadalafil and solifenacin after the treatment of benign prostatic hyperplasia with dutasteride. *Prostate Int* 2020; 8: 78-84 (II)
- 8) Johnson TM 2nd, Markland AD, Goode PS et al. Efficacy of adding behavioural treatment or antimuscarinic drug therapy to α -blocker therapy in men with nocturia. *BJU Int* 2013; 112: 100-108 (II)
- 9) 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)

修正 21 p.170～172（修正・追加箇所を赤文字で示した）

8 治療

2. 膀胱蓄尿障害

1) 前立腺肥大症に伴う夜間頻尿

a. 薬物療法

(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。また、今回のアップデートでは 2 編を追加した。

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ではなく、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〕。しかし、エビデンスは蓄積しつつある。

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¹⁾。

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²⁻⁷⁾。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^{2,6,7)}。

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⁶⁾。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 5α 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⁸⁾。

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⁹⁾。前立腺肥大症患者に対する植物抽出物（ニオイスミレ、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¹⁰⁾。セイヨウトウキ（SagaPro[®]）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¹¹⁾。同様に前立腺肥大症患者に対して植物抽出物（Pluvio[®]：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¹²⁾。*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¹³⁾。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¹⁴⁾。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[®]）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¹⁵⁾。

また最近の報告では、ヤナギラン(*Epilobium angustifolium* L)の抽出物((EAE)は、前立腺肥大症治療のサプリメントとして知られており、前立腺肥大症による症状の改善を、排尿後残尿量 (PVR)、前立腺体積 (PV)、PSA、IPSS などで評価している。治療前→治療開始後 6 カ月の夜間頻尿回数は、プラセボ群 ($n=58$)、EAE 群 ($n=70$)は、それぞれ、 $1.1 \pm 0.1 \rightarrow 1.3 \pm 0.1$, $1.2 \pm 0.1 \rightarrow 0.8 \pm 0.1$ であった¹⁶⁾。GLMM (generalized linear mixed models: 線形混合モデル)によると、EAE 投与により、夜間排尿回数は有意に減少したとしている。

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¹⁷⁾。

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^{18, 19)}。

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²⁰⁾。最近の報告では、閉経後女性を対象に、ビタミン D 群とプラセボ群に無作為に割り付けし、8 週後に評価する RCT が報告された²¹⁾。血清ビタミン D レベル < 30ng/mL であることを確認し、ビタミン D3 (50,000 IU)を週 1 回、8 週間内服させた実薬群($n=45$)とプラセボ群 ($n=45$)の下部尿路症状を比較した。尿失禁の程度と夜間排尿回数について、ビタミン D 群はプラセボ群より有意に改善していた。

多種栄養食品（セルニチン，ノコギリヤシ， β -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²²⁾。多種のサプリメント（Virherbe®/Rekupro®）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²³⁾。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²⁴⁾。

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) Esposito C, Santorcangele C, Masselle G et al. *Epilobium angustifolium* L extract with high content in oenotherin B on benign prostatic hyperplasia: a monocentric, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Biomed Pharmacother* 2021; 18: 111414 (II)
 - 17) 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)
 - 18) 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)
 - 19) 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)
 - 20) 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)

- 21) Arjmand M, Abbasi H, Behforouz A. The effect of vitamin D on urgent urinary incontinence in postmenopausal women. *Int Urogynecol J* 2023; 34: 1955-1960 (II)
- 22) 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)
- 23) 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)
- 24) 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)

8 治療

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。今回のアップデートにあたり新たな文献を2 編追加した。

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中止するか、あるいは他剤への変換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 カ条)を示す¹⁾。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。

2) 不眠に対する薬物療法

近年、新しい機序を持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(ブロチゾラム、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(レンボレキサント、スボレキサント)がある(表 15)²⁾。

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。

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)¹⁾

- 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²⁾ 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)
オレキシ受容体拮抗薬	レンボレキサント	デエビゴ	—	50	2.5～10
	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

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_A 受容体のうち催眠作用に関与する ω_1 受容体と筋弛緩作用に関与する ω_2 受容体の両者に作用するため，特に高齢者への処方に当

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・休薬ガイドライン」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³⁾。

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 ω_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^{4,5)}。

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 ω_2 受容体サブユニットである α_2 、 α_3 への親和性が高い⁴⁾といった特徴を持つが、 α_2 、 α_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^{6,7)}、高齢者の転倒に対する安全性が優れているという報告がされている⁸⁾。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⁹⁾。

半減期は約 5 時間だ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_A 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^{10,11)}。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¹²⁾。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¹³⁾。

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¹⁴⁻¹⁶⁾。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¹⁷⁾。

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得る。

上市されている睡眠薬の中で最も新しいレンボレキサントは、ラメルテオンやスボレキ

サントよりもさらに転倒リスクが低いことが報告されている¹⁸⁾。また、夜間頻尿における不眠の症状では特に中途覚醒が問題となるが、中途覚醒に対して専門家の間で最も多く第一選択薬として選ばれているのはレンボレキサントであったと報告されており、入眠困難についても第一選択薬として選ばれている²⁾。

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が求められる¹⁹⁾。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^{20, 21)}。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マレイン酸塩(ルボックスなど)との併用は禁忌である。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い」、「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 H₁ 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) 高江洲義和, 稲田 健 編, 睡眠薬・抗不安薬のエキスパートコンセンサス. 第 2 章 1. エキスパートの睡眠薬治療 (BZD, メラトニン, オレキシン, 適用外の鎮静作用のある向精神薬). 新興医学出版社. 2023. p. 50-55 (総説)
- 3) 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)
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) Rudolph U, Knoflach F. Beyond classical benzodiazepines: novel therapeutic potential of GABAA receptor subtypes. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10: 685-697
- 7) Sanger DJ. The pharmacology and mechanisms of action of new generation, non-benzodiazepine hypnotic agents. *CNS Drugs* 2004; 18 (Suppl 1) : 9-15
- 8) Tom SE, Wickwire EM, Park Y, Albrecht JS. Nonbenzodiazepine sedative hypnotics and risk of fall-related injury. *Sleep* 2016; 39: 1009-1014
- 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) 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)

- 11) 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)
- 12) 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)
- 13) 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)
- 14) 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)
- 15) Dubey AK, Handu SS, Mediratta PK. Suvorexant: the first orexin receptor antagonist to treat insomnia. *J Pharmacol Pharmacother* 2015; 6: 118-121
- 16) 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)
- 17) Regard JB, Sato IT, Coughlin SR. Anatomical profiling of G protein-coupled receptor expression. *Cell* 2008; 135: 561-571
- 18) Sogawa R, Emoto A, Monji A et al. Association of orexin receptor antagonists with falls during hospitalization. *J Clin Pharm Ther* 2022; 47: 809-813 (V)
- 19) 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)
- 20) Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005; 331: 1169 (Meta)
- 21) 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)