

Differential diagnosis of nocturia

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2007-10-26 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 児玉, 浩一, 横山, 修, Kodama, Koichi, Yokoyama, Osamu メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10098/1143

泌尿器疾患と夜間頻尿

児玉 浩一^{*1} 横山 修^{*2}

*1 金沢大学大学院医学系研究科泌尿器科 *2 福井医科大学泌尿器科

要旨: 夜間頻尿を主訴とする患者を診察する機会が多いが、夜間頻尿をきたす原因疾患、患者背景は多岐にわたる。実際の臨床の場においては、夜間頻尿の原因が一つであることはむしろ少なく、夜間頻尿は複数の原因が関与する複雑な病態であると理解される。治療の成否を大きく左右するのは、夜間頻尿の原因をいかに特定するかにある。frequency-volume chart (FVC) は多くの情報を有しており、夜間排尿の原因診断あるいは治療効果判定に役立つ。本稿では、夜間頻尿をきたす泌尿器疾患およびその診断について概説した。

key words 夜間頻尿, 排尿障害, frequency-volume chart

はじめに

泌尿器科の日常診療において、夜間頻尿 (nocturia) を主訴とする患者を診察する機会が多い。夜間頻尿は、もちろん直接生命に関わるものではないが、日常生活の種々の領域に支障を来し、生活の質 (quality of life: QOL) を損なう。夜間頻尿をきたしうる原因疾患、患者背景は多岐にわたるため、診断・治療は慎重に行う必要がある。患者の負担となるような無駄な検査を省いて正確な診断を行うことは、われわれ泌尿器科医にとってきわめて重要な任務の一つと思われる。本稿では、夜間頻尿をきたしうる泌尿器疾患およびその診断を中心に述べる。

Differential diagnosis of nocturia

Koichi Kodama^{*1} and Osamu Yokoyama^{*2}

Department of Urology, Kanazawa University School of Medicine^{*1}; Department of Urology, Fukui Medical School^{*2}

key words: nocturia, urination disorders, frequency-volume chart

*1 金沢市宝町13-1 (076-265-2393) 〒920-8641

I. 夜間頻尿の年齢別頻度

7~15歳の学童の4%に習慣性夜間頻尿がみられたとの報告がある¹⁾。また、50~59歳では女性58%、男性66%に、80歳以上では女性72%、男性91%に夜間頻尿がみられたとの報告がある²⁾。このように、夜間頻尿の頻度は高く、泌尿器疾患はもちろん、他科 (婦人科, 小児科, 内科, 神経科など) の疾患が原因となることも多い。この点も十分考慮に入れて夜間頻尿の診療にあたる必要がある。

II. Nocturiaの定義

これまで下部尿路機能に関わる用語は、各研究者が独自に定義し報告してきたため、結果を単純に比較することが困難であった。2002年国際禁制学会 (International Continence Society: ICS) は、lower urinary tract functionに関わるterminologyを新たに定義した³⁾。今後の臨床研究はこの定義に従って行われることが推奨される。この中でnocturiaは“the complaint that the individual has to wake at night one or more times to void”と定義されている。したがって、たとえば夜間排尿回数が1

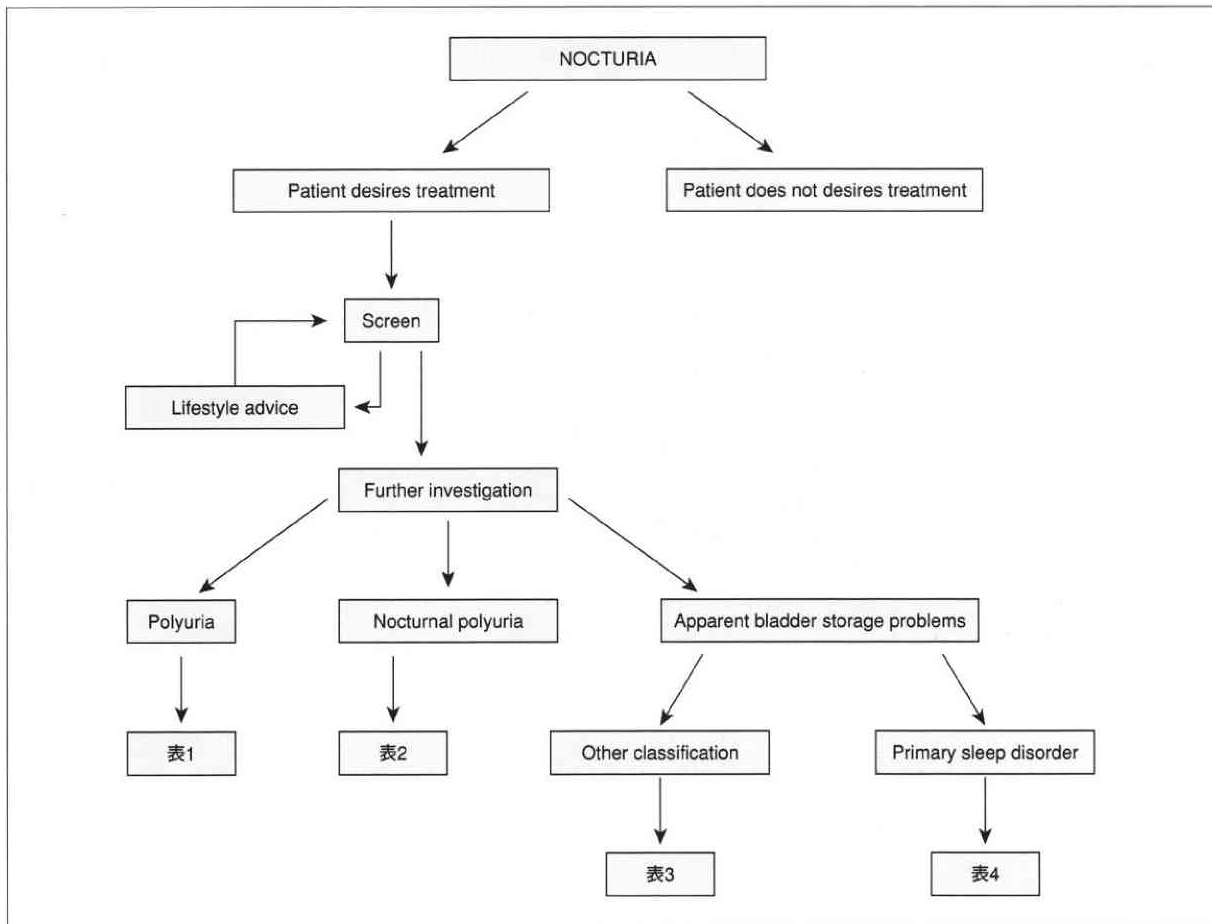


図1 nocturia鑑別のためのアルゴリズム 文献⁴⁾より引用

回であってもQOLを損なうものであればnocturiaということになり、一方夜間排尿回数が3回であってもその人にとってQOLを損なうものとならない場合にはnocturiaとはならない。

Ⅲ. Nocturiaの分類

ICSが示したnocturia鑑別のためのアルゴリズムに従うと、nocturiaはpolyuria, nocturnal polyuria, apparent bladder storage problemsの3つに分類される(図1)⁴⁾。

1. Polyuria (表1)

ICSでは、24時間の排尿量が2800ml以上のとき、polyuriaと定義される。糖尿病(Ⅰ型, Ⅱ型)、尿崩症が代表疾患として挙げられる。

2. Nocturnal polyuria (表2)

年齢にもよるが、夜間尿量が24時間尿量の20~30%以上のときnocturnal polyuriaと定義される。

ヒトには成長とともに夜間(睡眠中)は昼間(覚醒時)に比べて排尿回数を少なくする二つの

メカニズムが発達する。一つは夜間には抗利尿ホルモン(antidiuretic hormone: ADH)の分泌が昼間の2倍程度に増加し、夜間尿量を昼間尿量の60~70%前後に減少させる。もう一つは夜間には副交感神経の興奮が抑制され、膀胱容量が約1.5倍程度に増加する。このような夜間尿量の減少、夜間膀胱容量の増加により、3~4歳を過ぎると大部分が夜間尿量を朝まで膀胱にためることができるようになる⁵⁾。

Sugayaら⁶⁾は、夜間頻尿を訴える高齢者では、夜間の血中心房性ナトリウム利尿ペプチド(human atrial natriuretic peptide: HANP)およびカテコラミンの増加、日中および早朝の尿浸透圧の低下、就寝前のedema ratioの増加が認められたと報告している。高齢者では、腎血流の低下、筋のポンプ作用の機能低下により日中に細胞外腔にプールされた水分が、夜間に血管内に戻ってくるためHANPの分泌が亢進し、結果として夜間尿産生が増加するというメカニズムが夜間頻尿の一因と推測されている。

表1 Causes of Polyuria

<ul style="list-style-type: none"> ● Diabetes mellitus <ul style="list-style-type: none"> Insulin dependent (Type I) Insulin independent (Type II) ● Diabetes insipidus <ul style="list-style-type: none"> Pituitary Renal Gestational Primary polydipsia (Psychogenic, dipsogenic or iatrogenic)

文献⁴⁾より引用

表2 Causes of Nocturnal Polyuria

<ul style="list-style-type: none"> ● Water diuresis <ul style="list-style-type: none"> Circadian defect in secretion or action of antidiuretic hormone <ul style="list-style-type: none"> Primary (Idiopathic) Secondary (Excessive evening intake of fluid, caffeine, alcohol) ● Solute/water diuresis <ul style="list-style-type: none"> ○ Congestive heart failure ○ Autonomic dysfunction ○ Sleep apnoea syndrome ○ Renal insufficiency ○ Oestrogen deficiency

文献⁴⁾より引用

表3 Causes of Problems Related to Bladder Storage

<ul style="list-style-type: none"> ● Reduced functional bladder capacity (e.g., significant post void residual) ● Reduced nocturnal bladder capacity ● Detrusor overactivity <ul style="list-style-type: none"> ○ neurogenic (e.g., multiple sclerosis) ○ non-neurogenic ● Bladder hypersensitivity ● Bladder outlet obstruction with post void residual urine ● Urogenital ageing

文献⁴⁾より引用

表4 Sleep Disorders Potentially Related to Nocturia

<ul style="list-style-type: none"> ● Insomnia ● Obstructive and central apnoea syndrome ● Periodic legs syndrome ● Restless legs syndrome ● Parasomnias ● Sleep disorders related to medical disease, e.g., chronic obstructive lung disease, cardiac diseases etc. ● Sleep disorders related neurological diseases, e.g., Alzheimer's, Alzheimer's, Parkinson's and nocturnal epileptic seizures

文献⁴⁾より引用

また、われわれの検討では、高齢者神経因性膀胱症例では、日常生活動作（activities of daily living：ADL）に高度に制限のある群で夜間尿量の増加傾向が認められた⁷⁾。ADLと内分泌環境の変化との関連も示唆されている。

3. Apparent bladder storage problems

“apparent：見かけ上”となっているとおり、

頻尿（昼間、夜間）は必ずしも蓄尿障害を表現しているのではないことに注意する必要がある。polyuria, nocturnal polyuriaの範疇いずれにも入らない夜間頻尿患者のほとんどは、排尿量の減少あるいは睡眠障害が夜間頻尿の原因として挙げられる。夜間頻尿に関連する睡眠障害の原因は表4に示されるように多岐にわたっており、詳細は他

稿に譲る。ここでは、排尿量の減少の原因について述べたい(表3)。

• Reduced functional bladder capacity

前立腺肥大症などの器質的下部尿路閉塞や膀胱収縮力低下あるいは機能的下部尿路通過障害を呈する神経因性膀胱症例で残尿が多くなれば、実際の膀胱容量が大きくても機能的膀胱容量が減少するため、結果的に頻尿となる。

• Reduced nocturnal bladder capacity

臨床的には前立腺肥大症に代表される下部尿路閉塞の初期症状として夜間頻尿を呈する頻度は高いが、その病因の説明は単純ではない。過活動膀胱を呈する症例において、それが前立腺肥大症によって引き起こされた場合と神経疾患による場合では尿道麻酔に対する反応が異なること⁸⁾、過活動膀胱を有する前立腺肥大症患者の膀胱コンプライアンスは尿道麻酔によって有意に増加すること⁹⁾から、下部尿路閉塞では尿道の知覚神経から脊髄を介し膀胱へ至る経路が刺激されていると考えられている。このほか、年齢が進むにつれて膀胱からの感覚刺激が増大し同時に中枢での抑制が減少するとの説、利尿筋自体のpostjunctional supersensitivityによってコリン作動性伝達物質に対する過剰反応が起こるとの説、さらには利尿筋の α 、 β 受容体の分布が閉塞によって変化し α 受容体の相対的増加によって利尿筋の収縮に促進的に傾く説がある¹⁰⁾。

また、放射線照射後、膀胱結核、間質性膀胱炎などは、膀胱壁の線維化のため器質的膀胱容量が減少し、夜間頻尿の原因となる。妊娠あるいは子宮筋腫などの骨盤内腫瘍は膀胱を直接圧迫し膀胱容量の減少を招く。

• Detrusor overactivity

過活動膀胱の原因は、神経因性膀胱などの神経学的異常に基づくもの(neurogenic)と神経学的異常によらないもの(non-neurogenic)に区別される。前者はdetrusor hyperreflexia、後者はdetrusor instabilityという用語にそれぞれ置き換えることもできる。

neurogenic detrusor overactivityの原因としては、中枢神経系内の排尿反射経路の障害の場合と排尿抑制経路の障害の場合がある。

脊髄損傷などにより本来の排尿反射経路に障害がおこると、慢性期には神経可塑性によって、C線維がA δ 線維に代わって膀胱知覚伝達を司り、

仙髄を排尿中枢とした新たな排尿反射が形成される¹¹⁾。この新たな排尿反射は随意調節ができないため過活動膀胱となる。

また、中枢神経系には排尿促進部位や抑制部位が多数存在するが、橋排尿中枢より上位の大脳皮質、基底核、視床などは、概して、橋排尿中枢に対して抑制系の調節をしていると考えられる。脳梗塞、脳出血などの脳血管障害により過活動膀胱となるのはこの抑制系の障害によるものと考えられているが、われわれは橋排尿中枢にさらに排尿反射を亢進させる長期増強(long term potentiation: LTP)に類似したメカニズムが存在するのではないかと推測している^{12,13)}。

non-neurogenic detrusor overactivityは高齢者女性における頻尿の重要な原因の一つである。潜在性の神経障害、後に述べる閉経後の女性ホルモン低下、加齢に伴う膀胱自体の機能変化などが原因として考えられている。最近では、動脈硬化、尿閉などによって引き起こされる膀胱虚血とdetrusor overactivityとの関連についての報告が散見される¹⁴⁾。

• Bladder hypersensitivity

膀胱から脊髄あるいはさらに上位の排尿中枢への上行性の情報伝達が亢進していることが原因と考えられる。この場合、排尿筋の不随意収縮は伴わない。原因としては、細菌性膀胱炎や前立腺炎などの尿路感染症、間質性膀胱炎、膀胱結石、膀胱腫瘍、下部尿管結石などが挙げられる。

• Bladder outlet obstruction (BOO)

BOOでは、閉塞の程度、閉塞の期間によって頻尿がもたらされるメカニズムが異なる。閉塞の急性期には、尿道抵抗の増大に伴う膀胱排尿筋の代償性変化がみられる。すなわち、夜間の排尿回数 of 有意な増大とそれに平行して発生する排尿筋の収縮力の増大が観察される¹⁵⁾。閉塞が持続した場合、膀胱壁の器質的な硬度の増加がもたらされる。これは膀胱コンプライアンスの低下とよばれる状態で、器質的膀胱容量が減少し頻尿の原因となる。組織学的には、膀胱平滑筋間隙が著明に開大し、その間に著しいコラーゲン線維などの間質の増生がおこっている。

このほか、先にも述べた機能的膀胱容量の減少をもたらし残尿あるいは過活動膀胱など多因子が複雑にからみ合って夜間頻尿を生じさせると考えられる。

時刻	排尿量など
6:20	起床
6:40	410ml
8:20	380ml
10:20	200ml (トイレ行くまでに少量失禁あり)
13:30	420ml
14:30	120ml (外出前に排尿)
⋮	⋮
22:20	180ml (就寝前に排尿)
22:30	就寝
0:10	160ml
2:10	150ml
4:20	120ml
6:30	起床

図2 FVCの実例

・ Urogenital ageing

加齢自体の膀胱尿道機能に及ぼす影響は、頻尿、尿失禁などの排尿障害の罹患率が高齢者で明らかに高いことから、動物実験をはじめとして数多くの研究がなされている。

とくに排尿症状を認めない場合でも、膀胱収縮力の低下、膀胱容量の減少、排尿反射を抑制する能力の低下、女性では尿道閉鎖圧の低下があると報告されている¹⁶⁾。バゾプレッシンの分泌サイクルの変化に代表される内分泌環境の変化、男性では前立腺肥大症など下部尿路閉塞疾患の増加などが病態をより複雑にしている。また、組織学的には、膀胱では加齢に従って膀胱壁内神経の減少、粘膜下のコラーゲンや筋組織の崩壊、蓄尿に重要なβ受容体密度の減少、収縮刺激への反応性の低下が起こると報告されている¹⁷⁾。

また、膀胱および尿道は性ホルモンの標的器官として知られており、閉経後女性ホルモンが低下した状態は、膀胱尿道機能に影響がもたらされると考えられている。エストロゲンの刺激が低下するとムスカリンレセプターの数が増加し、その結果コリン刺激に対して収縮反応性が亢進するため、結果として膀胱の活動性が亢進すると報告されている¹⁸⁾。このため、女性のホルモン補充療法によって、尿失禁、頻尿が改善されるとの期待があるが、臨床的には改善がみられなかったとする報告の方がむしろ多い¹⁹⁾。ヒトの加齢に伴う膀胱尿道機能障害の発生には神経障害、個人的な遺伝背景の差、ストレスを含めた環境因子など多くの要素が総合的に関与していると考えられ、解明には時間がかかると予想される。

IV. 夜間頻尿の診断

-frequency-volume chartの有用性-

夜間頻尿をはじめとした排尿異常を訴える患者の診断に際し、最も重要なのは詳細な問診であることはいうまでもないが、臨床症状の正確な把握とその原因究明のために、近年注目されてきたものにfrequency-volume chart (FVC) がある。

現在使用されているFVCは、被験者に目盛り付き排尿カップを持ってもらい、排尿した時間とそのときの排尿量を24時間にわたって記入してもらう方法である。昼間と夜間を区別するため、起床時刻と就寝時刻は必ず記入し、これに尿意切迫感、尿失禁のエピソード、特別な事情での排尿も併せて記入してもらうことが重要である。実例を図2に示す。

FVCからは次の二つのパラメータを得ることができる。一つは1回排尿量平均値であり、これは残尿のない症例では、そのまま機能的膀胱容量を示すことになる。二つめは、1日尿量、昼間尿量、夜間尿量を評価できることで、尿量を排尿回数で除せば時間尿量も算出できる。これは、尿量が増せば排尿回数も増えることを補正でき、夜間頻尿の原因診断あるいは治療効果判定などに役立つ。

これまで排尿障害の診断に用いられてきた国際前立腺症状スコア (international prostate symptom score: IPSS) の中でも夜間排尿回数が盛り込まれているが、IPSSとFVCの比較から、自己申告する排尿回数の方が、実記録であるFVCから読み取られた回数より多くなる傾向がある²⁰⁾。また、これまで過活動膀胱の診断にはcystometry所見が重要視されてきた。しかし、cystometryを用いた不随意収縮の存在や最大膀胱容量の減少による診断法に再現性、信頼性が乏しいこと²¹⁾ から、FVCを利用した自覚症状を重視した過活動膀胱の診断が求められるようになってきた。したがって、夜間頻尿の診断、治療効果判定において、FVCの重要性が今後さらに増してくると思われる。

Hommaら²²⁾ はFVCを応用し、高齢者夜間頻尿に関する病態判定の基準を提示している。すなわち、FVCから得られた情報から、1) 夜間多尿 (夜間尿量/体重 ≥ 10 ml/kg)、2) 低膀胱容量 (最大排尿量/体重 ≤ 4 ml/kg)、3) 両者 (1+2を満たす)、の三つに夜間頻尿の原因を分類可能な

ことを示し、臨床的により確実な夜間頻尿の治療につながるとしている。今後もFVCをさらに有効に活用する方法の検討が期待される。

まとめ

以上、夜間頻尿をきたす疾患について述べてきたが、実際の臨床場においては、夜間頻尿の原因が一つであることはむしろ少なく、夜間頻尿は複数の原因が関与する複雑な病態であると理解される。夜間頻尿の治療の成否を大きく左右するのは、原因をいかに特定するかにかかっているといっても過言ではない。われわれ泌尿器科医にとって、夜間頻尿の診断、治療の重要性は今後もさらに増すものと考えられる。

文 献

- 1) Mattsson, S. : Urinary incontinence and nocturia in healthy schoolchildren. *Acta Paediatr.*, **83**, 950-954, 1994.
- 2) Middlekoop, H. A., Smilde, van den Doel D. A., Neven, A. K., et al. : Subjective sleep characteristics of 1485 males and female aged 50-93 : effects of sex and age, and factors related to self evaluated quality of sleep. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **51**, 108-115, 1996.
- 3) Abrams, P., Cardozo, L., Fall, M., et al. : The Standardisation of terminology of lower urinary tract function. *Neurourol. Urodyn.*, **21**, 167-178, 2002.
- 4) van Kerrebroeck, P., Abrams, P., Chaikin, D., et al. : The Standardisation of Terminology in Nocturia. *Neurourol. Urodyn.*, **21**, 179-183, 2002.
- 5) 赤司俊二 : 夜尿症児へのアプローチ. *小児科*, **35**, 263-272, 1994.
- 6) Sugaya, K., Nishijima, S., Oda, M., et al. : Biochemical analysis of nocturia in the elderly. *Neurourol. Urodyn.*, **20**, 460-461, abstract 56, 2001.
- 7) 小松和人, 横山 修, 北川育秀, 他 : 高齢者の夜間頻尿における神経疾患の関与. *日神勝会誌*, **8**, 67, 1998.
- 8) Yokoyama, O., Nagano, K., Kawaguchi, K., et al. : The influence of prostatic urethral anesthesia in overactive detrusor in patients with benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.*, **151**, 1554-1556, 1994.
- 9) Yokoyama, O., Mita, E., Ishiura, Y., et al. : Bladder compliance in patients with benign prostatic hyperplasia. *Neurourol. Urodyn.*, **16**, 19-27, 1997.
- 10) Christensen, M. M. and Bruskewitz, R. C. : Clinical manifestation of benign prostatic hyperplasia and indications for therapeutic intervention. *Urol. Clin. North Am.*, **17**, 509-516, 1990.
- 11) de Groat, W. C., Kawatani, M., Hisamitsu, T., et al. : Mechanisms underlying the recovery of urinary bladder function following spinal cord injury. *J. Auton. Nerv. Syst.*, **30**, S71-77, 1990.
- 12) Kodama, K., Yokoyama, O., Kamatsu, K., et al. : Contribution of cerebral nitric oxide to bladder overactivity after cerebral infarction in rats. *J. Urol.*, **167**, 391-396, 2002.
- 13) Yotsuyanagi, S., Yokoyama, O., Komatsu, K., et al. : Expression of neural plasticity related gene in the pontine tegmental area of rats with overactive bladder after cerebral infarction. *J. Urol.*, **166**, 1148-1155, 2001.
- 14) Azadzi, K. M., Tarcan, T., Kozlowski, R., et al. : Overactivity and structural changes in the chronically ischemic bladder. *J. Urol.*, **162**, 1768-1778, 1999.
- 15) Saito, M., Longhurst, P. A., Tammela, T. L. J., et al. : Effects of partial outlet obstruction of the rat urinary bladder on micturition characteristics, DNA synthesis, and the contractile response to field stimulation and pharmacological agents. *J. Urol.*, **150**, 1045-1051, 1993.
- 16) Resnick, N. M. : Geriatric incontinence. *Urol. Clin. North Am.*, **23**, 55-74, 1996.
- 17) 森田 隆 : 排尿障害と疾患. *臨泌*, **50**, 993-1000, 1996.
- 18) Fantl, J. A., Bump, R. C., Robinson, D., et al. : Efficacy of estrogen supplementation in the treatment of urinary incontinence. *Obstet. Gynecol.*, **88**, 745-749, 1996.
- 19) Grady, D., Brown, J. S., Vittinghoff, E., et al. : Postmenopausal hormones and incontinence : the heart and estrogen / progestin replacement study. *Obstet. Gynecol.*, **97**, 116-120, 2001.
- 20) Blaker, M. H., Bohnen, A. M., Groeneveld, F. P., et al. : Normal voiding patterns and determinants of increased diurnal and nocturnal voiding frequency in elderly men. *J. Urol.*, **164**, 1201-1205, 2000.
- 21) Sorensen, S. S., Nielsen, J. B., Norgaard, J. P., et al. : Changes in bladder volumes with repetition of water cystometry. *Urol. Res.*, **12**, 205-208, 1984.
- 22) Homma, Y., Yamaguchi, O., Kageyama, S., et al. : Nocturia in the adult : classification on the basis of largest voided volume and nocturnal urine production. *J. Urol.*, **163**, 777-781, 2000.