

夜間多尿に伴う夜間頻尿に対する酢酸デスモプレシンの 効果に関する検討

寺田 直樹, 新垣隆一郎, 岡田 能幸, 北原 光輝
金子 嘉志, 大森 孝平, 西村 一男
大阪赤十字病院泌尿器科

EFFICACY OF INTRANASAL DESMOPRESSIN IN THE TREATMENT OF NOCTURIA DUE TO NOCTURNAL POLYURIA

Naoki TERADA, Ryuichiro ARAKAKI, Yoshiyuki OKADA, Mitsuteru KITAHARA,
Yoshiyuki KANEKO, Kohei OMORI and Kazuo NISHIMURA
The Department of Urology, Osaka Red Cross Hospital

Older adults often cite nocturia as one of the most bothersome lower urinary tract symptoms (LUTS). We investigated the efficacy and safety of intranasal desmopressin in the treatment of nocturia due to nocturnal polyuria on 12 patients (ten men, two women) ranging in age from 53 to 77 years (mean 67 years). All patients experienced more than two episodes of nocturia per night, and had a nocturnal urine volume greater than 35% of the daily voided volume, measured using a 3-day voiding diary with a frequency-volume chart. They began taking intranasal desmopressin (10 μ g) at bedtime. When compared with the baseline data, the nocturnal urine volume, (928 $\pm$ 307 versus 469 $\pm$ 251 ml, p = 0.0007) and nocturnal frequency (4.8 $\pm$ 2.0 versus 2.8 $\pm$ 1.8, p = 0.0009) were significantly decreased. The daytime urine volume (1,008 $\pm$ 458 versus 930 $\pm$ 419 ml, p = 0.49) did not change significantly. The urine osmolality (420 $\pm$ 143 versus 598 $\pm$ 158 mOsm/kg, p = 0.0065), and urine sodium levels (100 $\pm$ 32 versus 140 $\pm$ 60 mEq/l, p = 0.007) increased significantly, whereas the serum sodium levels (141 $\pm$ 3 versus 135 $\pm$ 7 mEq/l, p = 0.048) decreased significantly. Among the 12 patients, 5 (41.6%) patients reported side effects, including headache in 1, edema in 1 and hyponatremia in 3. The patient with edema discontinued medication, but the other 4 patients continued their medication and the side effects subsided. In conclusion, desmopressin is an effective treatment for adult patients complaining of nocturia due to nocturnal polyuria. One should be aware of the potential side effects including hyponatremia.

(Hinyokika Kiyo 51: 151-154, 2005)

Key words: Nocturia, Nocturnal polyuria, Desmopressin acetate

緒 言

夜間頻尿は、特に高齢者において、QOL を低下させる症状の1つとされているが、その治療戦略はいまだ確立されていない。夜間頻尿の原因は様々であり、睡眠時無呼吸などによる睡眠障害¹⁾、前立腺肥大症や過活動性膀胱などによる膀胱容量の低下²⁾、夜間尿産生の増加³⁾、などが挙げられる。われわれは、夜間多尿に伴う夜間頻尿に対し、夜尿症治療薬である酢酸デスモプレシン鼻腔内噴霧を行い、その治療効果について検討した。

対 象 と 方 法

2003年8月より、2004年4月までに当科にて治療した夜間多尿に伴う夜間頻尿の患者12例を対象とした。重度の心不全、腎不全、肝不全の患者は除外した。全

例外来にて検査および治療を行った。夜間頻尿を訴える患者に対し、frequency-volume chart (FVC) を3日間記載させた。その際、夕方以降の水分制限の指導を行った。就寝時刻以降、起床時刻までの排尿を夜間排尿とした。その平均値が、夜間排尿回数3回以上、夜間尿量が24時間尿量の35%以上の患者に対して治療を行った⁴⁾。自宅にて採取した早朝尿の尿中 Na 濃度、尿浸透圧の測定および、血液生化学検査を行った。デスモプレシン10スプレー® (酢酸デスモプレシン 10 μ g) を処方し、1日1回眠前鼻腔内噴霧を連日2週間続けた (Fig. 1)。使用に際し、2回以上の噴霧をしないこと、眠前の水分摂取を抑えることを指導した。本薬剤開始以前より α ブロッカーや抗コリン剤などの他の薬剤を使用している場合はそのまま使用を続けた。2週間使用した時点で FVC を記載、早朝尿検査、血液検査を行った。治療前後の、夜間尿回数、

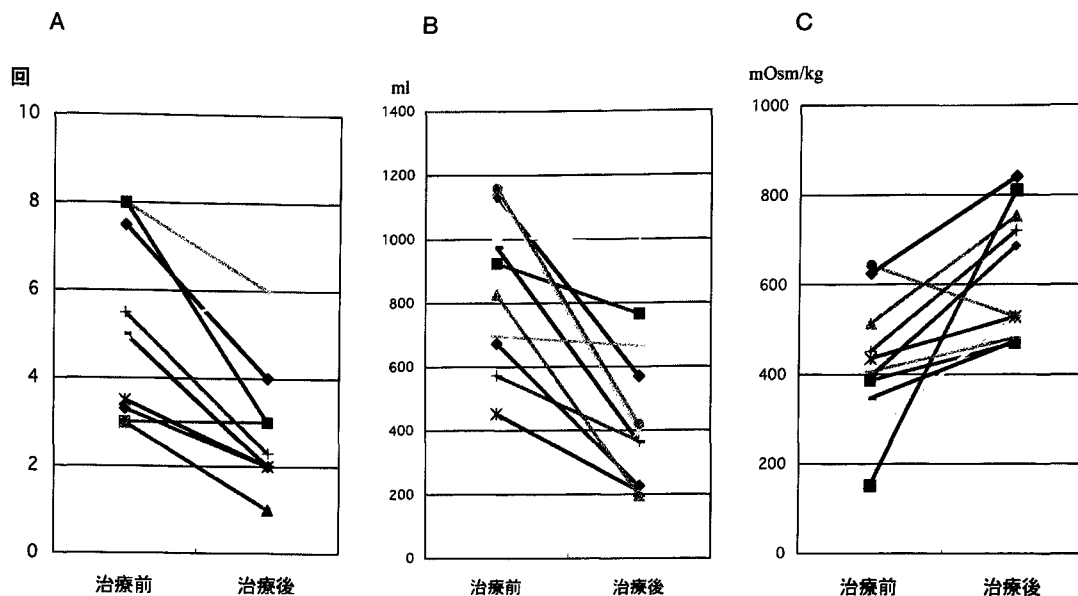


Fig. 1. Changes in the nocturnal frequency (A), nocturnal urine volume (B), and urine osmolality (C) before and after treatment.

夜間尿量, 夜間平均一回排尿量 (夜間機能的膀胱容量), 昼間尿量, 一日尿量, 早朝尿浸透圧, 早朝尿 Na 濃度, 血清 Na 濃度の変化について検討した. また, 使用状況および合併症についても検討した. 統計学処理には, paired t-test を用い, 危険率 5% 以下を有意差ありとした.

結 果

男性10例, 女性2例, 平均年齢67歳 (53~77歳) であった. 就寝時刻から起床時刻までの平均時間 7.6 ± 1.1 時間 (6~10時間), 平均夜間尿回数は 4.8 ± 2.0 (3~8), 平均1日尿量 $1,936 \pm 765$ ml (1,078~3,240 ml), 平均夜間尿量 928 ± 307 ml (453~1,560 ml), 夜間平均一回排尿量 225 ± 108 (89~389 ml) であった. Table 1 に, 使用前後の各パラメータの変化を示す. 平均夜間尿回数4.8回から2.8回に減少 ($p=0.0009$), 平均夜間尿量は 928 ml から 469 ml に減少

した ($p=0.0007$). 平均早朝尿浸透圧は 420 mOsm/kg から 598 mOsm/kg に上昇 ($p=0.0065$), 平均尿中 Na 濃度は 100 mEq/l から 140 mEq/l に上昇した ($p=0.007$). 平均血中 Na 濃度は 141 ± 3 mEq/l から 135 ± 7 mEq/l に低下した ($p=0.048$). 夜間平均一回排尿量, 昼間尿量は前後で変化がなかった. また Fig. 1 に, 各患者における前後の夜間尿回数, 夜間尿量, 早朝尿浸透圧の変化を示す.

平均観察期間5カ月 (2~6カ月) における使用状況および合併症について検討した. 2例 (15%) は, 効果なく中止した. 1例 (8%) は, 顔面の浮腫を認め中止した. 残りの10例 (77%) は効果を認め連日の使用を継続した. うち, 5例は, 患者の希望にて中止したが, 服薬中止後も症状軽快した状態が持続した. 3例 (23%) に一過性の低 Na 血症 (血中 Na 濃度 <130 mEq/l) を認めたが, 夜間水分制限指導下で使用継続し, 軽快した. 1例に軽度の頭痛を認めたが, 使用下に軽快した.

考 察

高齢者の夜間頻尿の原因として, 夜間尿量の増加, 下部尿路障害, あるいはその両方が考えられる³⁾ アルギニン バゾプレシン (AVP) の日内変動が高齢になることにより失われ, それにより夜間尿量が増加する, という報告がある⁵⁾ AVP の誘導体である酢酸デスモプレシンは, 腎遠位尿細管の集合管レセプターに作用して尿濃縮力を高め抗利尿作用を発揮する. その作用により, 尿崩症や夜尿症の治療薬として使用されている^{6,7)}

Mansson ら⁸⁾ は前立腺肥大症に伴う夜間頻尿に, Hilton ら⁹⁾ は女性の夜間頻尿にこの薬剤を使用し,

Table 1. Comparison of the therapeutic effects in the 12 patients between baseline and after treatment

	使用前 (n=12)	使用后 (n=12)	P
夜間排尿回数 (回)	4.8 ± 2.0	$2.8 \pm 1.8^*$	0.0009
夜間一回排尿量 (ml)	225 ± 108	193 ± 90	0.2004
夜間尿量 (ml)	928 ± 307	$469 \pm 251^*$	0.0007
昼間尿量 (ml)	$1,008 \pm 458$	930 ± 419	0.49
一日尿量 (ml)	$1,936 \pm 765$	$1,399 \pm 670^*$	0.01
尿浸透圧 (mOsm/kg)	420 ± 143	$598 \pm 158^*$	0.0065
尿中 Na (mEq/l)	100 ± 32	$140 \pm 60^*$	0.007
血中 Na (mEq/l)	141 ± 3	$135 \pm 7^*$	0.048

* $p < 0.05$ (t 検定).

Table 2. Other reports about the effect of DDAVP in patients complaining of nocturia

	N (M/F)	年齢	夜間尿回数		夜間尿量 (ml)		剤型
			使用前	使用后	使用前	使用后	
小原ら ¹⁰⁾	8 (7/1)	69	4.6	2.5	919	414	点鼻 (5 or 10 μ g/day)
Chancellor, et al. ¹⁴⁾	12 (12/0)	67	3.6	1.8	971	321	スプレー (10 μ g/day)
Kuo, et al. ¹¹⁾	30 (25/5)	75.4	5.6	2.9	949	553	内服 (0.1 mg/day)
Mattiasson, et al. ¹³⁾	83 (83/0)	64.5	3.0	1.7	750	450	内服 (0.1-0.4 mg/day)
Our study	12 (10/2)	67	4.8	2.8	928	469	スプレー (10 μ g/day)

その有効性を報告している。小原ら¹⁰⁾は、高齢者に対し、血漿 AVP の測定を厳密に行いながら使用し、血漿 AVP の夜間上昇の見られない患者に有効であったと報告している。

従来、その有用性は指摘されていたが、点鼻の方法が煩雑であるため、広く一般的に使用されていないのが現状であった。近年、内服薬や鼻腔内噴霧剤が開発され、使用が簡便となったため、その報告も散見されるようになってきた。

Kuo ら¹¹⁾は、65歳以上の高齢者に対して、0.1 mg/日の内服薬が有効であり、副作用もほとんどなかったと報告している。また、使用前の膀胱機能検査の結果は、その効果には影響しなかったとも報告している。

Asplaud ら¹²⁾は、夜間単位時間尿量を厳密に測定し、デスモプレシン内服の至適量を検討しており、また、使用により、長時間の睡眠がえられたと報告している。Mattiasson ら¹³⁾は151例の患者に対し、double-blind placebo-controlled study を行い、その有用性を報告している。Chancellor ら¹⁴⁾は、10 μ g/日の鼻腔内噴霧剤を使用し、有用であったと報告している。それぞれの報告について、Table 2 にまとめた。

副作用としては、低 Na 血症、血圧上昇、水中毒、アレルギー反応、頭痛、嘔気、嘔吐、顔面紅潮、発汗、腹痛、軽度頻脈、鼻粘膜刺激が時に認められるとの報告がある¹⁵⁾ 低ナトリウム血症は、酢酸デスモプレシンを使用する際の副作用として重要であると考えられている。重大な合併症を引き起こした例や、それが原因となり死亡した例も報告されている¹⁶⁾

Shindel らは、健康な体重 70 kg の患者に酢酸デスモプレシンを使用する場合、摂取する水分量は1日1 l とし、就寝2時間前の水分摂取を禁止する、という指導を推奨している。さらに、使用開始後一週間の時点で血中ナトリウム値を測定し、その後も厳重な経過観察が必要であるとしている¹⁷⁾ 当院でも、12例中3例 (25%) の低ナトリウム血症を認めた。いずれも一過性であり、夜間の水分制限を厳重に指導しながら使用を継続したところ、自然に軽快した。また、1例に軽度の頭痛を認めたが、こちらも使用下に軽快している。また、1例に顔面の浮腫を認め、使用を中止し

た。

Kuo ら¹¹⁾は、4週間治療を継続した後に中止しているが、中止後も症状が軽快している症例があると報告している。その理由として、デスモプレシン使用により夜間尿量が減り、夜間尿回数が少ない状態を続けると、その状態に慣れて、膀胱機能が変化してくるのではないかと推測している。本研究においても、5例の患者において使用中止後も症状が軽快していた。こういった症例で中止可能であるのか、また、中止後の状態の詳細については、今後検討していく予定である。

以上より、酢酸デスモプレシン鼻腔内噴霧は、その副作用に十分注意しながら使用することにより、水分制限の指導などに抵抗性の夜間多尿による夜間頻尿に対して、治療の選択肢の1つになりうる薬剤であると考えられた。

結 語

1. 夜間多尿に伴う夜間頻尿の患者12人に対して、酢酸デスモプレシン (10 μ g) 鼻腔内噴霧を行い、その治療効果について検討した。
2. 夜間尿量の有意な減少に伴い、夜間排尿回数も有意に減少した。
3. 使用中止後も効果が持続する患者も見られた。
4. 低ナトリウム血症などの合併症については、十分な注意が必要であった。
5. 夜間多尿に伴う夜間頻尿に対する治療の選択肢の1つに成りえる薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 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 **156**: 545-550, 1996
- 2) Weis JP, Blaivas JG, Stember DS, et al.: Evaluation of the etiology of nocturia in men: the nocturia and nocturnal bladder capacity indices. Neurourol Urodynam **18**: 559-565, 1999
- 3) Weiss JP and Blaivas JG: Nocturia. J Urol **163**: 5-12, 2000
- 4) Weiss JP, Blaivas JG and Stember DS: Nocturia in

- adults: etiology and classification. *Neurourol Urodynam* **17**: 467-472, 1998
- 5) Asplund R and Aberg H: Diurnal rhythm of antidiuretic hormone in elderly subjects with nocturia. *Med Sci Res* **19**: 765-766, 1991
 - 6) Tuveno T: DDAVP in childhood nocturnal enuresis. *Acta Paediatr Scand* **67**: 753-755, 1978
 - 7) Ramsden PD, Hindmarsh JR, Price DA, et al.: DDAVP for adult enuresis-preliminary report. *Br J Urol* **54**: 256-258, 1982
 - 8) Mansson W, Sundin T and Gullberg B: Evaluation of a synthetic vasopressin analogue for treatment of nocturia in benign prostatic hypertrophy. a doubleblind study. *Scand J Urol Nephrol* **14**: 139-141, 1980
 - 9) Hilton P and Stanton SL: The use of Desmopressin (DDAVP) in nocturnal urinary frequency in the female. *Br J Urol* **54**: 252-255, 1982
 - 10) 小原健司, 高橋 等, 武田正之, ほか: 夜間頻尿患者に対する desmopressin (DDAVP) の使用経験. *日泌尿会誌* **84**: 2131-2136. 1993
 - 11) Kuo H: Efficacy of desmopressin in treatment of refractory nocturia in patients older than 65 years. *Urology* **59**: 485-489, 2002
 - 12) Asplund R, Sundberg B and Bengtsson P: Desmopressin for the treatment of nocturnal polyuria in the elderly: a dose titration study. *Br J Urol* **82**: 642-646, 1998
 - 13) Mattiasson A, Abrams P, Kerrebroeck PV, et al.: Efficacy of desmopressin in the treatment of nocturia: a double-blind placebo-controlled study in men. *BJU Int* **89**: 855-862, 2002
 - 14) Chancellor MB, Atan A, Rivas DA, et al.: Beneficial effect of intranasal desmopressin for men with benign prostatic hyperplasia and nocturia: preliminary results. *Techniques in Urology* **5**: 191-194, 1999
 - 15) Shulman LH, Miller JL, Rose L, et al.: Desmopressin for diabetes insipidus, hemostatic disorders and enuresis. *Am Fam Physician* **42**: 1051-1057, 1990
 - 16) Neuhaus TJ and von Heiden-Ranz M: Hyponatraemia and cerebral convulsion after a single dose of intranasal DDAVP. *Pediatr Nephrol* **11**: 527, 1997
 - 17) Shindel A, Tobin G and Klutke C: Hyponatremia associated with desmopressin for the treatment of nocturnal polyuria. *Urology* **60**: 344i-iii, 2002

(Received on May 20, 2004)
(Accepted on September 10, 2004)