

シンポジウム 4: 難治性排尿障害の治療 game changers

デスモプレシンによる高齢者の夜間頻尿治療

佐賀大学医学部泌尿器科学講座

東 武昇平*・野口 満

(受付日: 2021 年 4 月 14 日)

抄録:

夜間頻尿の主な原因は“多尿”“夜間多尿”“睡眠障害”“膀胱蓄尿障害”“その他”に大別することができる。これらのうち“夜間多尿”は従来、有効性が期待できる薬剤は少なく対応が難しい病態の一つである。しかし、その状況はデスモプレシン口腔内崩壊錠が夜間頻尿診療に使用可能となったことで変化しつつある。2020 年 1 月～10 月にかけて夜間頻尿を主訴に当科を受診し、排尿日誌で夜間多尿症例であると診断された男性 18 名に対してデスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μ g を投与した。結果は就眠後第一排尿までの時間 (HUS; hours of undisturbed sleep) は投与前と比較して 78 分の有意な延長を認め、IPSS の QOL スコアは投与前から 0.9 点の有意な低下を認めた。夜間尿量 (NUV; Nocturnal urine volume) は投与前より 239 ml の有意な減少を認め、夜間排尿回数は投与前より 1.2 回の有意な減少を認めた。デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μ g の投与による 1 回程度の夜間排尿回数の減少は処方する立場の泌尿器科医の目にはインパクトに欠けるが患者の QOL は確実に改善している。我々泌尿器科医としては排尿日誌の改善程度だけに注目するのではなく、患者の満足度も十分考慮に入れた上で本薬剤の dose up の是非を検討すべきである。

(西日泌尿. 84: 101-103, 2021)

キーワード: 夜間頻尿, 高齢者, デスモプレシン

緒 言

医療従事者の間では夜間頻尿は“泌尿器科 (ウロ) の疾患”との認識が一般的で、その原因も尿路系の臓器に由来すると考えている医療従事者は少なくない。しかし、実際には原因が一つに特定できる症例は稀で、泌尿器疾患のみならず呼吸器、循環器、腎臓、内分泌などの内科的疾患、睡眠障害、生活習慣などの多彩な要素が複雑に絡み合っているのが通常である。

夜間頻尿ガイドライン (第 2 版)¹⁾を紐解けば、夜間頻尿の主な原因は“多尿”“夜間多尿”“睡眠障害”“膀胱蓄尿障害”“その他”に大別することができるが、これらのうち“睡眠障害”と“膀胱蓄尿障害”に関しては、有効性の高い薬剤が既に存在することから泌尿器科医にとって比較的“与しやすい”病態であると言えるだろう。“多尿”に関しては、尿崩症を含めた全身的な原因検索が必

要で、多くの場合、内科医によってその対応を委ねることとなり泌尿器科医が関与する機会は多くない。

そうすると手つかずの要因として“夜間多尿”が最後に残るわけだが (注; 本稿では上記の“その他”については紙面の制限もあることから触れていない)、従来、期待できる薬剤は少なく対応が難しい病態であったが、その状況はデスモプレシン口腔内崩壊錠の夜間頻尿への適応が追加された 2019 年を機に変化し始めたと筆者は感じている。

2020 年の西日本泌尿器科学会総会におけるワークショップ“難治性排尿障害の治療 game changers”では“デスモプレシンによる高齢者の夜間頻尿治療”とのテーマに沿って自験例を基に、本薬剤の効能や経験した副作用について述べる機会を頂いた。再度、本紙面を借りてその内容を供覧させていただくこととする。

当科での治療経験

2020 年 1 月～10 月にかけて夜間頻尿を主訴に当科を受診し、排尿日誌で夜間多尿症例であると診断された男

* 〒 849-8501 佐賀市鍋島 5-1-1
TEL 0952-34-2344, FAX 0952-34-2060
E-mail: toubu7@cc.saga-u.ac.jp

性 18 名に対してデスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μ g を投与した。患者の内訳は表 1 に記載した。平均年齢は 72.3 歳であった。投与前に HUS の平均値は 147 ($\pm$ 23) 分, NUV の平均は 672 ($\pm$ 129) ml, 夜間多尿指数 (NPI; Nocturnal polyuria index) の平均値は 37.1 ($\pm$ 6.8) %, IPSS の QOL スコアの平均値は 4.7 ($\pm$ 0.5) であった。

投与 2 週間後の再診時に回収した排尿日誌と IPSS より HUS, NUV, QOL スコア, 夜間排尿回数を確認し, それぞれのパラメータの投与前との比較を図 1 にて供覧する。

結果として HUS は投与前と比較して 78 分の有意な延長を認め, IPSS の QOL スコアは投与前から 0.9 点の有意な低下を認めた。NUV は投与前より 239 ml の有意な減少を認め, 夜間排尿回数は投与前より 1.2 回の有意な減少を認めた。いずれのパラメータでもデスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μ g の投与で夜間多尿による夜間頻尿の程度は有意に改善していた。

一方, 服薬中止となった副作用に関しては低 Na 血症 (投与前 136 mEq/l から投与 2 週間後に 120 mEq/l に低下) を 1 例経験した。

副作用を呈した症例以外の 17 例に 2 週間の評価終了時に 50 μ g への投与量増加の希望を尋ねたが, 希望者はいなかったため 25 μ g での経過観察を継続し, 現在まで副作用なく経過している。

デスモプレシンによる夜間頻尿治療は game changer となるのか

デスモプレシンは中枢性尿崩症や夜尿症の治療に標準的に使用される薬剤で, 抗利尿ホルモン“バソプレシン”の誘導体である。元々は点鼻薬として使用されてきた経緯もあり, 噴霧方法, 回数の厳格な順守を求められることから高齢者の使用を危惧する声は少なからず存在していた²⁾が, 口腔内崩壊錠の登場によってその問題は解消しつつある。

但し, 口腔内崩壊錠になったからと言って副作用が全くないわけではないことには注意が必要で, 山口ら³⁾は

130 mEq/l 以下の低 Na 血症の発症頻度は 0.9% と報告し, インタビューフォームでは副作用の出現率は 0.8% と記載されている。高齢者に投与する機会が多い薬剤であることを考慮すれば, 内服開始後の数週間は受診間隔を短めに設定することが必要であろう。

夜間頻尿診療において完璧主義は禁物で, 治療目標を意識しながら投薬を開始することが必要である。Cohn ら⁴⁾は, HUS の目標値は 240 分 (4 時間) 程度に設定することを推奨している。今回の我々の症例ではデスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μ g の投与によって HUS の延長は平均 78 分に留まった。デスモプレシン口腔内崩壊錠は夜間排尿回数をゼロにする“魔法の薬”でないことを事前に伝えておくことが必要で, そのことが不要な合併症を回避することに繋がると思われる。ただ, 今回の結果が示す通り 1 回程度の夜間排尿回数の減少は処方する立場からすれば, 些かインパクトに欠ける結果に感じるが患者の QOL は確実に改善することから, 排尿日誌の改善程度だけに注目するのではなく, 患者の満足度も十分考慮に入れた上で 50 μ g への dose up の是非を検討すべきである。

最 後 に

本ワークショップのテーマは“デスモプレシン口腔内崩壊錠は難治性の高齢者夜間頻尿治療の game changer となりうるか”という課題にお答えするものであったと筆者は理解している。従来の抗コリン薬や β 3 刺激剤のみで夜間頻尿診療を完結できるのなら, そもそも本薬剤の登場は必要なかったであろう。

先にも触れたとおり, 本薬剤は抗コリン薬や β 3 刺激剤で経験する副作用と比して重篤な副作用が出現するリスクを孕んでいることから, 患者の慎重な観察を疎かにした状況下での本薬剤の乱用は厳に慎むべきであると筆者は考えている。しかし, 作用機序の面では従来の薬剤とは全く異なったアプローチであることが大きな魅力であることもまた事実である。

結局のところ, 本薬剤が“game changer”となりうる

表 1 患者背景

投与症例 (n = 18)	平均 $\pm$ SD
平均年齢 (y.o.)	72.3 $\pm$ 6.1
HUS (min)	147 $\pm$ 23
NUV (ml)	672 $\pm$ 129
一日尿量 (ml)	1820 $\pm$ 492
IPSS QOL score	4.7 $\pm$ 0.5
NPI (%)	37.1 $\pm$ 6.8

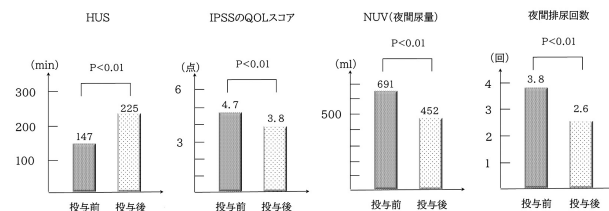


図 1 当科でのデスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μ g 投与前後の変化

か否かに対する筆者の答えは使用する泌尿器科医がどこまで本薬剤のメリットデメリットに精通して、面倒くさがらずに排尿日誌を解析し血清 Na や体重の変化に敏感に反応できるかという点に尽きるということを強調して本稿を閉じたいと思う。

文 献

- 1) 日本排尿機能学会/日本泌尿器科学会：夜間頻尿ガイドライン（第2版），2020，RichHill Medical
- 2) Murakami, T. et al.: Desmopressin orally disintegrating tablet in Japanese patients with central diabetes insipidus: a retrospective study of switching from intranasal desmopressin. *Endocr. J.* **61**: 773-779, 2014.
- 3) Yamaguchi, O. 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*. **12**: 8-19, 2020.
- 4) Cohn, J. A. et al.: Desmopressin acetate nasal spray for adults with nocturia. *Expert Clin. Pharmacol.* **10**: 1281-1293, 2017.

TREATMENT FOR ELDERLY PATIENTS' NOCTURIA BY DESMOPRESSIN

SHOHEI TOBU AND MITSURU NOGUCHI

Department of Urology, Saga University, Saga, Japan

Abstract :

The main causes of nocturia can be broadly broken up into the following categories: polyuria, nighttime polyuria, sleep disorders, over active bladder, and other causes. Among these, to date, there have been few effective pharmacological treatments available for nighttime polyuria, making this particular pathology difficult for urologists to handle. However, this situation is improving following the approval of oral disintegration desmopressin tablets for the treatment of nocturia. From January to December 2020, 18 male patients visiting our department with the chief complaint of nocturia who had been diagnosed with nighttime polyuria using a voiding diary, were prescribed 25 μ g oral disintegration desmopressin tablets. As a result of this treatment the time from sleep to the first instance of urination (HUS; hours of undisturbed sleep) was found to have been significantly extended by 78 minutes, and IPSS QOL scores also showed a significant increase of 0.9 compared to the scores prior to administration. A significant decrease in nighttime urination volume (239 ml) was also identified, and the number of instances of nighttime urination also significantly decreased by 1.2 fold. Although a reduction of just one nighttime urination instance due to the administration of 25 μ g oral disintegration desmopressin tablets may seem to lack sufficient impact from the perspective of a urologist, our data can also be interpreted as an undeniable improvement of QOL for the patients themselves. As urologists, we should not focus entirely on the degree of improvement in urination diary data, but should pay attention to the patients' level of satisfaction as well, and consider increasing the dose of this medication accordingly. (Nishinoh J. Urol. **84**: 101-103, 2021)

key words: Nocturia, Elderly patients, Desmopressin