

夜尿症治療と体内時計



先月は小児の夜尿症の症例検討をしたのですが、今回はその中の話題からになります。

1) 小児の夜尿症治療のアルゴリズムから(夜尿症診療ガイドライン 2016年より)

詳細は省きますが、大まかな治療ステップとしては①生活指導⇒②アラーム療法 and/or デスマプレシン療法⇒③他の薬物療法⇒④他の療法と進んでいきます。生活指導の徹底で約1割の夜尿症患者に夜尿解消がみられるそうです。生活指導などを実施しても3~6カ月改善が見られない時にアラーム療法とデスマプレシン(ミニリンメルト®口中崩壊錠)療法のどちらか一方もしくは併用が実施されます。

1. アラーム療法: 尿漏れを感知する器具をパンツ内に装着し夜間就寝時に尿漏れをするとアラームが作動します。患児が目覚め、アラームを自分で止め、起き、残りの排尿をトイレですませ、患児自身が下着などを着替え、再度アラームをセットし再び眠りにつくという作業をさせます。患児自身でこれらの一連の行為をさせるのが主眼になるようです。親が介入したりするとアラーム療法は不調に終わるケースがあるようです。付き合わされる親も負担なのでアラーム療法の3割は中断してしまうそうです。

2. デスマプレシン療法: 抗利尿ホルモンの誘導体の薬剤で就寝中の尿産生量を減らす作用がありますので、寝る前に服用させて夜尿を抑える薬になります。アラーム療法と比べると親の負担も少なく手軽で、かつ即効性もあるとされていますが、薬物治療になるので副作用には注意が必要になります。夜尿症に利用される薬剤は何種類かありますが、**デスマプレシン**による治療は薬物療法の中では**第一選択薬**になります(関連記事; 本ニュース 275号)。

2) アラーム療法とデスマプレシン療法の利点と欠点

「日経DI医師が処方を決めるまで。2021年4月号」から各療法の利点欠点は下表になります。

	デスマプレシン療法	アラーム療法
利点	<ul style="list-style-type: none">・治療が手軽・即効性あり・夜間飲水制限ができていれば安全(リスクは水中毒の恐れ)	<ul style="list-style-type: none">・治療終了後の再発率がデスマプレシン療法より低い・安価である・安全である
欠点	<ul style="list-style-type: none">・治療終了後の再発率がアラーム療法より高い	<ul style="list-style-type: none">・効果がでる迄に時間がかかる・手間がかかりモチベーションの維持が必要

ここで気になったのは手間のかかるアラーム療法が治療終了後の再発率でデスマプレシン療法よりも低くなる点です。双方ともに生活指導後の第一選択の治療法なのに何故そうなるのでしょうか?

3) 体内時計について

いきなり出てきた体内時計の話ですが、夜尿症の原因の一つに体内時計の一部がうまく機能していないことが挙げられています。体内時計とはサーカディアンリズムの基になる脳内器官です。体内時計によって体の多くの機能はおおよそ1日周期で強弱を繰り返しているというものです。サーカディアンリズム

ムは日本語で**概日リズム**（おおよそ1日のリズム）と略されているように人間の場合は約25時間周期で朝の光を目にすることで24時間にリセットされ地球の自転に合わせた生活が可能になります。

親時計とも言われる体内時計は視床下部にある**視交叉上核**という神経細胞の集まりにあることが分り、その中に**時計細胞**があり、さらにその中に**時計遺伝子**が存在しています。遺伝子といえはリズムを刻むのは蛋白質になりますが、ここでの機序は分子生物学的に解明されており詳細はさまざまな書籍をご覧ください(Foster, R. G. 共著「体内時計のミステリー2020年」など)。

視交叉上核は35の脳部位に直接投射されていると言われ100種類以上の神経伝達物質やサイトカインなどを放出します。視交叉上核がある**視床下部**は、直下にある**下垂体**へ独自のホルモンを供給し、その刺激を受けて下垂体は種々の**下垂体ホルモン**を分泌させます。つまり下垂体ホルモン分泌は視交叉上核にある体内時計の制御をもろに受けると言ってもよいでしょう。

4) 抗利尿ホルモン (ADH: バソプレシン) の分泌パターン

バソプレシンは下垂体**後葉**から分泌されるホルモンですが、**コルチゾール**などの下垂体**前葉**内で合成されるホルモンとは異なり、視床下部内で合成されてから後葉に運ばれるタイプです(ガイトン生理学2018年)。そして視交叉上核には**バソプレシン産生細胞**が多いとされています。バソプレシンは体内時計による調律で分泌されるホルモンになり、通常は夜間就寝中に分泌が多くなり、昼間は分泌が減少するパターンを示します。言い換えると夜間の尿量産生が減るため「おねしょ」をしにくい仕組みになっていると言えます。他の要因として膀胱排尿筋の弛緩による蓄尿も関与しますが、夜尿症の原因の一つとしてバソプレシンの概日リズムに外れた分泌が考えられるわけです。

一般にバソプレシン分泌が夜間に多くなるようにシフトしてくるのは**2歳**くらいからと言われていますから、個人差はあるでしょうが、さらに数年かけてバソプレシン分泌の概日リズムが成熟完成していくものと考えられます。

5) アラーム療法がデスマプレシン療法より夜尿再発率が低い理由とは？

「夜尿症診療ガイドライン2016」から両療法の治療終了後の再発率の項目をみるとデスマプレシン療法とアラーム療法のリスク比は**1.42倍**(95%CI: 1.05~1.91)でデスマプレシン療法の再発率が有意に高いという報告とデスマプレシン療法より再発が1/10少ないとする報告を紹介する一方でアラーム療法終了後の再発率が有意に高い(27%対**54%**、 $p=0.007$)とする報告も紹介されていますが、一般にアラーム療法の再発率が少ないとされています。アラーム療法の作用機序は完全に解明されていませんから、アラーム療法終了後の再発率が低い理由を抗利尿ホルモン分泌と体内時計の関連で**想像**してみましょう。

前提：夜尿症患者の抗利尿ホルモン(バソプレシン)の概日リズムは未熟なままである。

①**デスマプレシン療法**：夜間に分泌不足になっているバソプレシンの代わりに同じ作用をするデスマプレシンを夜間に多くなるように外から体内に入れるので、対症療法的に効果はすぐに出てくる。しかしバソプレシン分泌に関する体内時計には積極的な成熟を促さないか、弱く成熟を促す程度でしかない。治療を終了しても体内時計が成熟しきっていないのでおねしょを再発しやすい。

②**アラーム療法**：夜尿ちよい漏れの時にアラームで覚醒させ、その後の処理も自分で行わせるという一連の完全覚醒状態を作ることが体内時計の成熟につながる。治療を終了した時には体内時計が成熟に近い状態にまで完成しているのでおねしょを再発しにくい。またアラーム療法でも再発を起こしてしまう原因はバソプレシンの概日リズム以外の膀胱排尿筋などを調整する自律神経系の未発達が関与しているのではないかと推察される(これはデスマプレシン療法でも同様と思われる)。

アラーム療法は時間がかかり保護者の手間もかかるため30%がドロップアウトしますが、アラーム療法の失敗例の原因で患児を完全に覚醒させないまま保護者がいろいろと手伝ってしまう点も指摘されているので、ここからも完全覚醒と体内時計成熟には関係があるように思えてきます。(終わり)