

单一症候性夜尿症

2014.5月更新

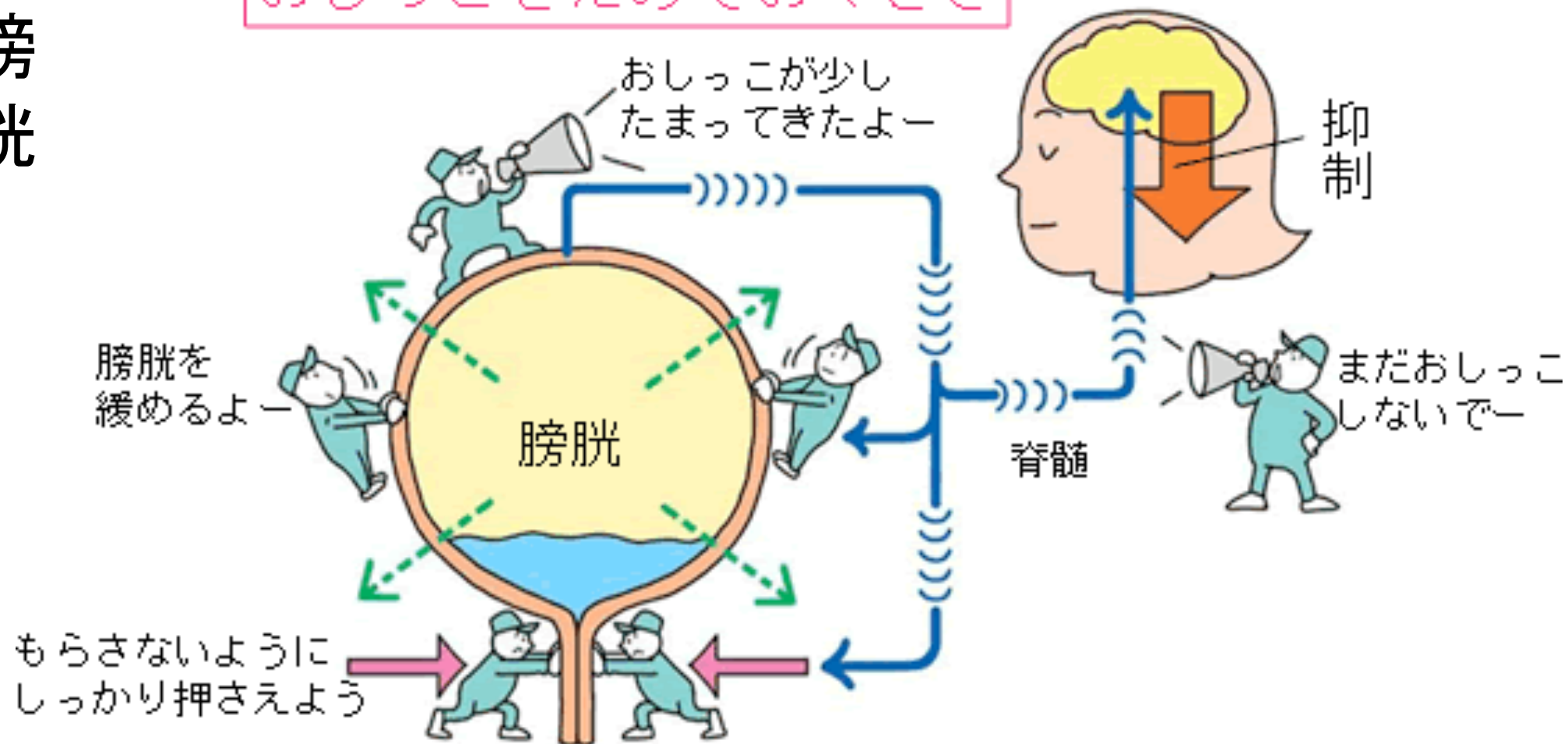
Aichi Children's Health and Medical Center

成人の膀胱

正常な排尿とは？

→ 脳・神経によってコントロールされている

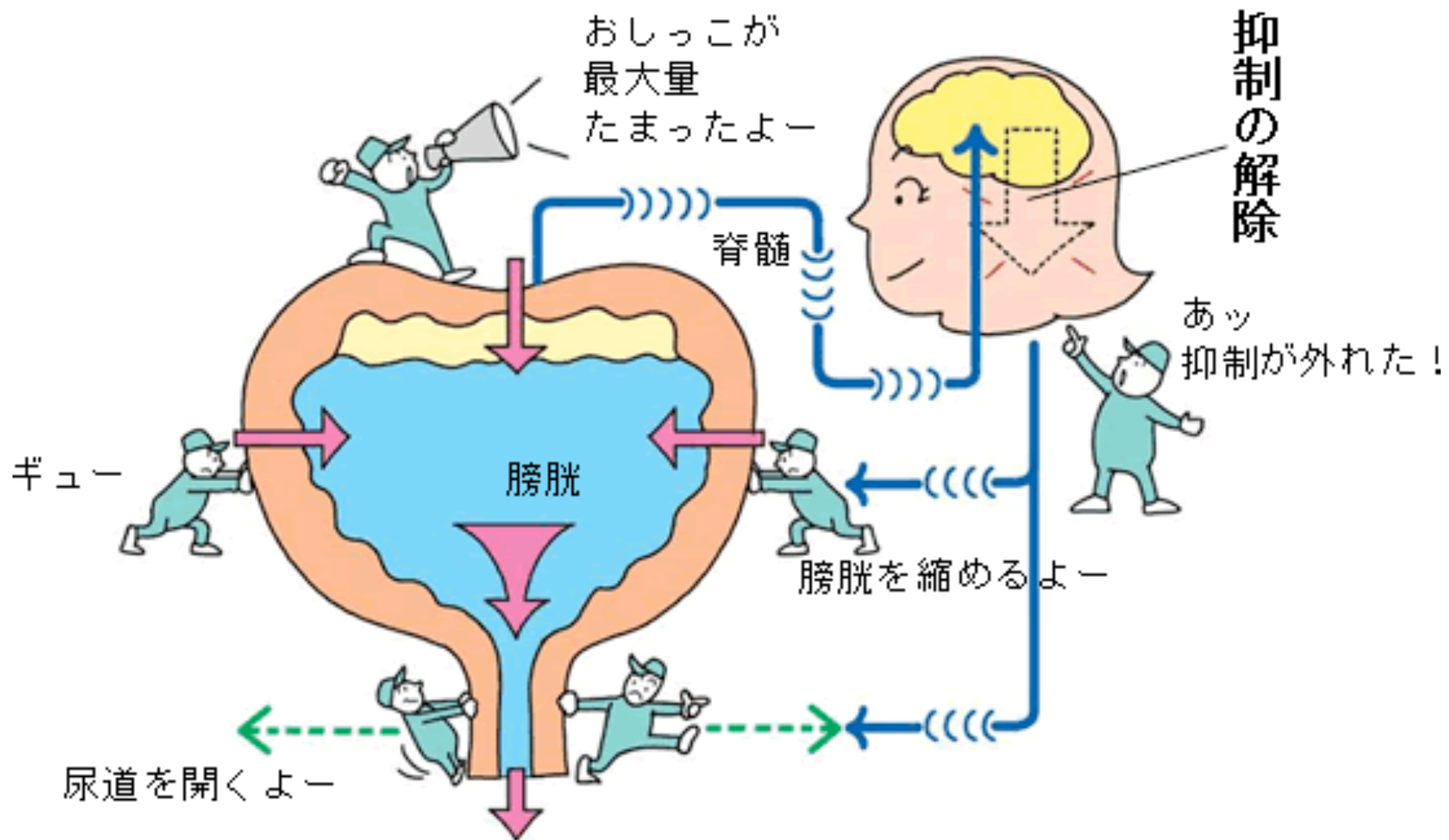
おしっこをためておくとき



成人の膀胱

正常な排尿とは？

おしっこをするとき

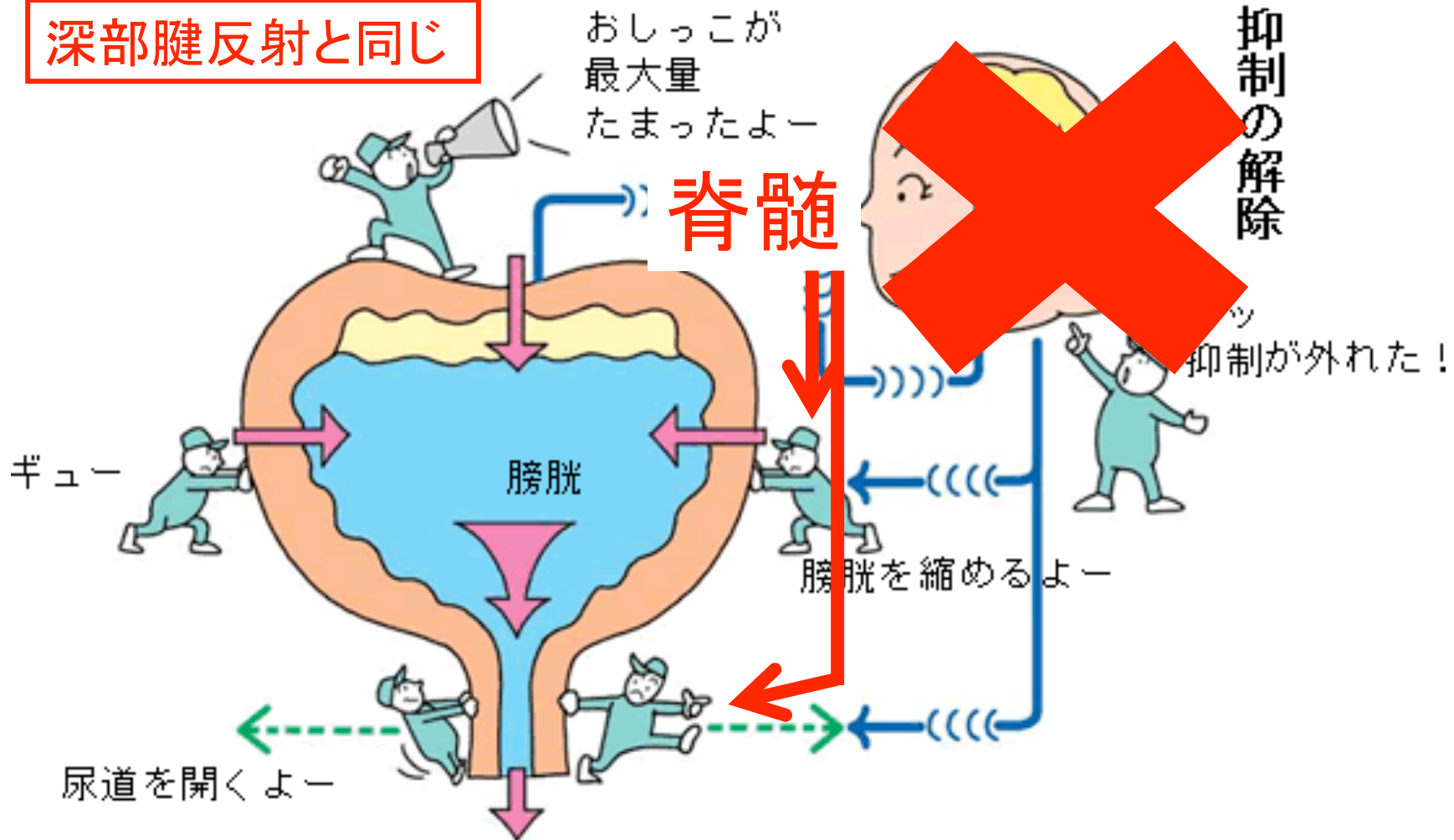


赤ちゃんの膀胱

正常な排尿とは？

おしっこをするとき

深部腱反射と同じ



赤ちゃん膀胱 → 成人膀胱

徐々に移行し、3～4歳で完成する

1. 5歳を超えて、昼間尿失禁があるのを異常とする
2. 決して、トイレット・トレーニングを焦ってはいけない
3. トイレット・トレーニングを焦ると、その後の排尿障害の原因となる
4. では、夜尿はどうか・・・
一応、8歳以上の夜尿を治療の対象とする

強調すべきは

夜尿が普通の(病的ではなく)状態であるということ小児に周知

略語

- ICCS : International Children's Continence Society
NE : nocturnal enuresis
MNE : monosymptomatic NE
NMNE : nonmonosymptomatic NE
UTI : urinary tract infection

MNEという言葉は、
「他のどんな下部尿路症状もない小児の夜尿症」

NCKiDs の夜尿症に対する基本的な考え

1. Monosymptomatic Nocturnal Enuresisは、病的ではなく普通の状態である
2. MNEの主因は睡眠覚醒障害である(上村の考え)
病型分類として、多尿型、膀胱型、混合型に分けられるが、いずれにしても尿意により睡眠覚醒できればNEにはならないからである
3. MNEは家族性であることがほとんどである(上村の考え)
なかなか問診では答えてくれないことが多い、しつこく聞く
両親のどちらかと同じ歴史をたどることが多い(顔かたち同様)
だから、下の子に夜尿がない時に上の子を家族は問題視するが、家族にそのことを説明することで親から子供へのストレスがなくなる
4. 「起こさない」にこだわる必要はない
睡眠覚醒の発達の遅れであり、いずれ発達してくると考えれば、起こすこととは無関係である
5. 小学校高学年の男児の夜尿は、尿道狭窄の可能性がありVCUGを行う
6. イベント時のデスマプレシンが治療の中心、しかし家族の希望を尊重する
7. アラームのみが、一時的でなく治癒に向かわせる可能性があり、今後取り入れるべきである


NCKiDsの診療の流れ(まとめ)

1. 診断は、少なくとも5歳以上であること
2. MNEであることを確定する
3. まず、便秘をはじめとした一般の生活様式アドバイスが重要
4. 夜尿が普通の(病的ではなく)状態であるということを子どもと家族に周知
家族性のあることも、安心の材料になる
この部分が最重要である
5. 8歳以上で、家族も本人も治療したいと考えている場合にのみ、治療する
6. キャンプや旅行がある場合は、デスマプレシンを1週間ほど試してみて、有効であれば使用してもらい、行事以降はやめる
7. アラーム治療のみ治癒の可能性はある・・・他は一時的
8. 治療を希望されるならば、第一選択はアラームかデスマプレシンである
膀胱容量が小さくなく、多尿タイプにはデスマプレシンが第一選択
9. 効果が乏しければ、第一選択の反対の治療を行う
10. 次の選択は、抗コリン作動薬であるが、単一の場合有効性のエビデンスなし
11. 三環抗うつ薬は使用しない

単一症候性夜尿症プロトコルの要点


夜尿症は単一症候性である  No 『排尿障害プロトコル』へ

(5歳以上) ↓ Yes

年齢は8歳以上である  No 治療不要であることをしっかり説明
(後述するICが重要)

↓ Yes

1. 基本的には、「一般の生活様式アドバイス」のみ
2. 家族性の高い疾患であり、同様の歴史をたどることを説明
3. 自尊感情を損なわないよう、母親に指導
4. 11歳以上の男児についてはVCUGを（尿道狭窄の否定）

この方針に納得しない  No 上記の方針で

↓ Yes

第一段階の治療として、デスモプレシンか、アラーム。無効ならもう一方の治療を
(こだわる必要はないが、夜間多尿+正常な膀胱容量⇒デスモプレシンが有効である可能性が高い)

↓ 無効

第二段階の治療として、抗コリン剤を考慮(デスモプレシンとの併用も考慮)

↓ 無効

第三段階の治療として、三環抗うつ薬(副作用もあり使用はできるだけ避ける)

以下は参考です

「夜尿症(MNE)の評価とその治療： 国際小児尿失禁学会(ICCS)からの標準化文 書」

に基づいています

Neveus T, Eggert P, Evans J, Macedo A, Rittig S, Tekgül S, Vande Walle J, Yeung CK, Robson L; International Children's Continence Society.
Evaluation of and treatment for monosymptomatic enuresis: a standardization document from the International Children's Continence Society.
J Urol. 2010; 183: 441-7.

この文書の範囲

1. この文書の対象はMNEである。
2. NMNEについては、この文書の範囲外である。
3. しかし、MNEとNMNEの間に大きなグレーゾーンがある。
4. MNEであるとみなされた多くの小児が、徹底的な評価の後NMNEがあるとわかることもある。
5. この二つの病態の間で病因は重複することもある。
6. 二つの疾患の評価や治療には多くの類似点がある。

背景

1. MNEはすべての夜尿症小児の半分より少ないだろう。
2. 最近の研究は3つの主要病態を確立した。
①夜間多尿, ②排尿筋過活動, ③覚醒閾値の上昇。
3. 夜尿症の多くがバソプレッシン分泌の夜間の正常増加が欠如していて, このために夜間の尿量増加が起こったとされたが, 後の研究は, 夜間多尿はMNEの小児に普通にみられるが, 夜尿症全員に多尿があるというわけではなく, またすべての夜間多尿の患者がバソプレッシン欠乏を有するというわけではないことを示した。
4. 一部の夜尿症小児において, 夜間の排尿筋過活動が示された。
5. 多尿メカニズムも夜間の排尿筋過活動も小児がなぜ目がさめないかについて説明できないので, **睡眠メカニズム**も説明に含まれなければならない。
(上村は, 基本的に睡眠覚醒障害が主病態と考えている)
6. その他の共存症にはしばしば病因としての中心的な役割を果たしている可能性があり, 遺尿の潜在的治療抵抗の理由である可能性がある。
これらの病態の中で傑出したものは, ①便秘と②神経精神障害(例えば注意欠陥多動障害)である。これらの二つの条件は, 治療法の成功のチャンスを減少させる可能性がある。
7. 小児が成長するにつれて遺尿が自然に消える傾向があるにもかかわらず, 有意な率の患者は青春期または成人期に夜尿が続く。夜尿症の小児への影響は主に心理学的であり, 大きい影響である場合もあり, 治療を行うことを正当化するだけでなく必須なものにする。
上村は, MNEが重要な医学的問題ではなく, いずれ治癒する可能性の高い体質に近い問題であることをICすることが重要と考えている。

夜尿症の自然消失

1. 夜尿の自然消失は5歳以降毎年15%程度で、夜尿症で病院を受診した小児の3%が成人まで持ち越す。

(Forstyle WI et.al Arch Dis Child 49: 259-263,1974.)

2. 月一回以上の夜尿が見られる頻度は5-9歳で約11%, 10-14歳で約4%程度になる。

(河内明宏ら 日泌尿会誌 84: 1811-1820, 1993)

3. 成人の夜尿症は0.5%に認められる。

(Hirasing RA, et.al Scand J Urol nephrol 31: 533, 1997)

病歴1

1. 良好な病歴の問診は、評価の礎である(全ての診療において)。高価な検査をどれだけ行ったとしても、劣った既往歴の代わりにはならない。
2. 病歴：尿意切迫，失禁しないような手技(つま先立ち，踵を会陰に押しつける)，途絶する排尿，弱い尿流，腹圧排尿。現在のあるいは過去の昼間遺尿，一日に何回排尿するか，排尿頻度一量の記録：膀胱日記の完成(家族の記憶より非常に信頼性が高いデータを提供)，UTIの既往。
3. 付随する昼間膀胱症状・・・NMNEを持つことを意味し，この文書では取り扱わない。
尿意切迫，排尿回数が増減，昼間尿失禁，弱い尿流，腹圧排尿，連続的尿失禁
専門センターに紹介
4. 排便習慣についての質問。
付随する便秘が最初に治療されなければ，小児の夜尿を治療することは難しいかもしれない。
小児が便通を2日に1回かさらに少ない場合，または便性が固い場合，便秘はありそうである。便失禁は便秘の小児に普通にみられ，そのことは特に質問されなければならない。
5. 家族歴が非常に重要である(上村の考え)。
父親，または母親と同様の歴史をたどることが多い。
兄弟の片方が父親，片方が母親に似るということで，状況を悪化させる。
これらはICに重要。

病歴2

6. 最近疲れやすいか？，体重が減ったか？
腎臓疾患（希釈尿）または糖尿病の小児が検出されなければならないということである。
7. 水分摂取量の評価は，2つの理由のために必要。
①糖尿病，②腎臓疾患による多尿症
デスマプレシン療法は習慣性多飲の小児では危険な場合がある。水分摂取量で最善の評価は，膀胱日記でなされる。
8. 家族の遺尿への対処。
夜に小児を起こすか，夕方水分摂取量を減少させたか？
もしもアラームや薬物治療がなされて不成功であった場合これらの治療法が正しいやり方（特にアラーム）で使われたかどうか。
9. 精神医学的な共存症（特にADHD）。
付随する注意欠陥多動障害の小児は抗遺尿療法と並列に精神治療を必要とするかもしれない。
10. 小児が夜尿症を大きい問題と考えるかどうかを尋ねる。
夜尿症によって悩まされると感じない小児は治療に反応しないかもしれない。
11. 小児と介護者のモチベーションを評価
二次夜尿の場合，夜尿の再発が家族の主要なイベントと同時だったかどうかを，両親に尋ねる。
12. 重症のいびきや睡眠時無呼吸の有無。
上気道閉塞が改善された後に夜尿が改善するということがある。

定義

夜間多尿:

年齢から予想される膀胱容量の130%より大きい夜間の尿産生

正常な膀胱リザーバ機能:

年齢の間の予想される膀胱容量の70%より大きい最大排尿量
(これより小さければ, 低容量膀胱)

年齢から予想される膀胱容量

日本人のデータでは(5歳から15歳)

$$\text{Bladder capacity (ml)} = [\text{age(yr)} + 2] \times 25$$

(Hamano S et al. Int J Urol. 1999; 6: 226-8.)

理学的所見と他の一次検査1

1. 弱い尿流または昼間の重篤なあるいは持続性失禁のような症状は、明確に徹底的な検査を必要とする。
2. 既往歴で便秘が疑わしい場合、直腸膨大部の形成された糞便が強く診断法をサポートするために直腸触診は役立つ。
3. 腰背部と外性器の少なくとも迅速な診察は、UTIまたはNMNEの既往歴がある場合すべての小児になさなくてはならない。
4. MNEをもつ小児における唯一の義務的臨床検査は検尿である。
糖尿は真性糖尿病が直ちに除外されなければならない。蛋白尿は腎疾患の診断のために検査を進めなくてはならない。尿 β 2MGはCAKUTの診断の助けになる。早朝尿尿比重は低張尿の疾患の鑑別に必須。
5. NMNEには血液検査を行う。
6. 腎尿路超音波
膀胱壁厚にも注意する。

理学的所見と他の一次検査2

7. 排尿頻度一量の記録:膀胱日記の完成は,以下の理由により推奨される.
 - 1) 病歴を裏づける客観的なデータを提供する可能性がある.
 - 2) NMNEの小児を検出するのを助ける.
 - 3) 予後の情報を提供する.
 - 4) 更なる検査を必要とする小児を検出する.
 - 5) 多飲の小児を検出する.
 - 6) 保健医療提供者から指示に従わない家族を検出する.
8. 膀胱日記において,水分摂取量と排尿量は少なくとも2日間計量されなければならない,そして,夜尿,昼間遺尿,他の膀胱関連の症状と便通は少なくとも1週間記録されなければならない.
9. 夜間多尿に対しデスマプレシン治療が有効であることが示されてから,夜間尿量はおむつを量ることによって初期に評価される.

治療

1. 一般の生活様式アドバイス
2. アラーム
3. デスモプレシン
4. 抗コリン作働性薬
5. 三環抗うつ薬
6. 他の治療

一般の生活様式アドバイス

•夜尿カレンダー

治療的な介入の効果を判断するための基本
独立した治療効果 (grade Ib evidence)

- 日中に定期的に、就寝時と覚醒時に、排尿するのを助言
朝に、そして少なくとも学校で二回
学校後に、夕食時、消灯して就寝前

- 夜間多尿の児に夕方水分と溶質の摂取量を最少化するアプローチ
社会的活動やスポーツ活動への参加を許可
朝と昼の自由な水分と溶質の摂取

- 便秘の徴候がある場合、これを治療
軽度の運動を毎日、身体活動は推奨されるべき
便を軟化する食品

米国ではポリエチレングリコール(ニフレック) (grade Ia evidence).

- トイレに行くために夜に小児を起こすことは許される
特定の夜の間だけ助けられるということを知らなければならない。
- 夜尿症が小児の失敗でも両親の失敗でもないことを知っていなければならない
小児が通常生活を送ることを奨励
夜尿症が治るまで、我々はあきらめないとい小児に約束
夜尿が普通の(病的ではなく)状態であるということ小児に周知

アラーム

- アラーム治療法は、小児の2/3について、夜尿を改善させる (grade Ia evidence)
 - ①覚醒に対する調節効果, ②夜間の膀胱保持機能の増加アラーム治療法はすべての夜尿症患者に考慮されるべき
特によく動機づけされた両親を持つ患者 (中等度の知的障害は、禁忌症でない)
- 親の援助が重要
小児はアラームに気づき、トイレで排尿して、警報を再び装着
毎回単にアラームを消して、そのまま眠ってしまわないように親は付き添う
警報は毎晩使われなければならない。
- アラームの技術的なしっかし概説し始める日を指定
- 治療法は、最小限の2~3カ月の試験を必要とする
電話による2~3週後の早期のフォローアップ
有効性が見られない場合、治療は中止
少なくとも14日間の連続的な無夜尿期間が成し遂げられるまで続ける
- 再発しても、しばしば再度のアラーム治療法に反応する
過剰な学習は小児が再発のリスクを低下させるのに役立つ (grade Ib evidence)
成功したら就寝の1時間前に適度の余分の水量を飲むように命じる
小児が過剰な学習の1ヵ月後に夜尿がなければ警報は中止する
アラーム治療とデスマプレシンの組合せの証拠は不十分である

日本で購入可能な夜尿アラーム

1. ウェットストップ3 (MDK)
2. ちっちコール4 (石黒メディカル)
3. おねしょアラーム (メディカルプロジェクト)
M03Gなど

デスマプレシン

- 抗利尿のバソプレシンアナログのデスマプレシンは、証拠のある治療法である (grade Ia evidence)
推定として、夜尿小児の30%は完全な応答者で、40%は部分反応がある
- 抗利尿活性がその薬効の主因
夜間多尿は治療反応の陽性予測因子
中枢神経系効果は、付加的な抗夜尿症患者メカニズム？
- 夜間多尿と正常な膀胱リザーバ機能の小児で最も効果的
夜間多尿: 年齢から予想される膀胱容量の130%より大きい夜間の尿産生
正常な膀胱リザーバ機能: 年齢から予想される膀胱容量の70%より大きい最大排尿量
他の候補は、アラーム治療法が失敗したか、アラーム治療法に了承しない場合
- 低リスクの安全な薬であるが、一つの安全懸念がある
過剰な水分摂取量は水中毒と低ナトリウム血症⇒痙攣を起こす
鼻内噴霧が使われるとき、この合併症のリスクがより高いこと
鼻内噴霧薬剤は多くの国で夜尿症の適応を削除された
多飲はデスマプレシン治療に対する禁忌症
経験的には夜間の200ml以下の飲水と、それ以後朝まで飲水しないことを推奨
- デスマプレシン錠剤は就寝前少なくとも1時間前、経口溶融錠剤は就寝前30～60分前に服用
それぞれ、錠剤と溶融製剤の通常用量は、0.2～0.4mgと120～240 μ g
この用量は体重または年齢によらない
抗夜尿効果は、直ちに見られる
有効であれば、家族は毎日の投与か、重要な夜にだけ投与するかを選択
毎日投与の場合、薬物がまだ必要か否か判断のために一定の短い休薬期間を持つことが重要

デスマプレシン製剤

1. デスマプレシン・スプレー10協和
1～2スプレー 眠前 点鼻
初回1スプレー
2. ミニリンメルトOD錠 (120 μ g, 240 μ g)
120～240 μ g 眠前
初回120 μ g

夜間多尿型も、全症例でもRCTの有効率は40%前後
投薬中止後の再発率は40～100%
投薬中止1年後の治療率は約20%

抗コリン作働性薬

- 有効で安全な抗コリン作働性薬はオキシブチニン、トルテロジンとプロピペリンである
排尿筋過活動を抑制(その病態はMNEの小児でさえ存在する場合がある)(grade Ib evidence).
- いくつかの治療は、抗コリン作働性薬治療を考慮する前に考慮されなければならない
 - 1)薬物の目的は排尿筋過活動を減少させること
最初に試されなければならないのは、堅実な、定期的な排尿習慣の確立
 - 2)便秘の除外、または治療
 - 3)排尿後の残尿、機能不全性の排尿または排尿頻度の低下は除外
- 排尿頻度と量の記録の完成が重要
排尿後残尿について、超音波測定と同時のuroflowmetryが行う
- 抗コリン作働性薬は、標準治療が失敗した夜尿の小児のみが適応
我々の経験ではこれらの小児の約40%に役立つ
しばしば標準用量のデスマプレシンによる併用療法が必要である
常用量は就寝時に2mgのトルテロジン、5mgのオキシブチニンまたは0.4mg/kgのプロピペリン
抗夜尿効果は、最大2ヵ月以内に現れる
- 最も大きな副作用は便秘、そのため抗夜尿効果が段々なくなる可能性もある
最も厄介な副作用として排尿後残尿がUTIを引き起こす場合がある.
- 治療中、堅実な排尿習慣を守らなければならない
小児が排尿困難または不可解な熱に注意
気分変化のリスクもあるが、オキシブチニン以外ではこの副作用はまれ
抗コリン性作働薬が唾液分泌を減少させるので口腔清掃の維持が重要
良好な治療反応がある場合、薬物離脱が定期的に(ほぼ3ヵ月ごと)試みられるべき

抗コリン作働性薬の種類

1.オキシブチニン(ポラキス [®])	5mg 眠前
2.トルテロジン(デトルシトール [®])	2mg 夕食後
3.プロピベリン(バップフォー [®])	0.4mg/kg 夕食後
4.ソリフェナシン(ベシケア [®])	2.5mg 夕食後

ただし、MNEに対するDBRCTで有効性証明されず
気分変化のリスクはオキシブチニンのみ
ベシケア[®]は半減期が長いのでMNEではできれば避ける

抗コリン作働性薬について（参考）

夜尿症の治療は、8歳以上でしか考慮しないので、前頁のような投与量になっています。しかし、膀胱の疾患を持つ小さな子に投与する場合もあるので以下を記載しておきます。

	半減期	通常投与量	その他
ポラキス	1-2時間	0.2~0.3mg/kg/(分2~)分3	上限0.4mg/kg
デトルシロール	11時間	成人で2~4mg/分1	
バップフォー	15時間	0.4mg/kg/分2	上限20mg/日
ベシケア	50時間	成人で5mg/分1	上限10mg/日

三環抗うつ薬

- 三環系抗うつ薬のイミプラミン(トフラニール[®])は以前夜尿のために多用され、多くの無作為試験はそれがプラセボより良好であることを示す (grade Ia evidence)
- 任意抽出の夜尿の小児の約50%は本剤に反応
- 安全懸念と副作用により、イミプラミンは三次医療機関の第3選択の治療として考えられる
- アラームに失敗し、家族がデスマプレシンを了承しない場合に使用
用量は就寝時の25～50mgで、50mgは9歳より年長の小児に対して使用
- 治療が成功している場合、最低の有効量に漸減
そして3ヵ月毎に少なくとも2週の一定の休薬期間を置く
耐性のリスクを低下させ、さもなければ高率に耐性が起こる.
- 心毒性があり、過量投与は致命的であるかもしれない
動悸または失神の既往歴が家族の中にあるか、突然の心臓死または不安定な不整脈がある場合、治療前にQT延長症候群を除外する
- 気分変化、嘔気、不眠症などの副作用は、しばしば主作用より早く出現するがしばしば徐々に消える.

三環抗うつ薬

1. イミプラミン (トフラニール®)
2. アミトリプチリン (トリプタノール®)
3. クロミプラミン (アナフラニール®)

心毒性があり過量投与は致命的であるかもしれないので、基本的に使用すべきではない

推奨される治療戦略

単純な症例の治療法

- 一般的アドバイスの外に、夜尿アラームとデスマプレシンの2つの有効な第1選択の治療法がある。それらはかなり有効であるが、患者と家族によりいづれが最初に選択されるべきか異なる
- アラームは、よく動機づけられた家族にとって、また多尿はなく低用量膀胱の小児にとって最善の選択である
- デスマプレシンは、夜間多尿と正常な膀胱リザーバ機能をもつ小児にとって最適であり、アラーム治療が失敗したか、またはアラーム治療を拒否した家族にとって最適である。
- このように、アラームとデスマプレシンの2つの戦略から選択する、そして家族に選択させるか、あるいは日中や夜間の尿の頻度と量の記録を完了させを夜間多尿かつ正常容量膀胱の子どもにはデスマプレシンを勧めてその他の家族には夜尿アラームを勧める。
- 1つの第1選択肢が失敗した小児には他を提供するべきで、逆もまた同じである。

推奨される治療戦略

治療抵抗性小児における評価と治療1

- 2つの第1選択の治療法に抵抗性の夜尿の小児には更なる評価を
 - これらの小児の多くは増加した排尿頻度, 昼間遺尿, 尿意切迫または他の症状によりNMNEがあり, このような場合, 下部尿路の問題を考えなくてはならない
 - 夜尿単一症状である場合. 家族にアラームが正しく使用されたかを尋ねることは重要である.
 - 排尿頻度と量の記録がまだなされていなければ必須である.
 - 潜在性便秘を除外されることを推奨
- 超音波での直腸膨張は明らかに便秘の徴候である.
- 増加した膀胱壁厚による排尿筋過活動を診断するための超音波を実行する

推奨される治療戦略

治療抵抗性小児における評価と治療2

- 精神障害(ADHDなど)を考慮に入れる
- 2つの第一選択に抵抗性の場合の次の治療的な試みは、抗コリン作働性薬である
その場合便秘を除外, または治療. 場合によっては抗コリン作働性薬とデスマプレシンを併用してみる.
- それでも不成功ならば, イミプラミン治療は正当化されるが, すべての安全問題が対処されなければならない.
- 治療抵抗性小児に夜尿アラームの再導入は有効である可能性がある
少なくとも小児に夜間多尿が認められる場合, デスマプレシンを加えることは有益である場合がある.

NCKiDsの診療の流れ（まとめ）

1. 診断は、少なくとも5歳以上であること
2. MNEであることを確定する
3. まず、便秘をはじめとした一般の生活様式アドバイスが重要
4. 夜尿が普通の（病的ではなく）状態であるということを子どもと家族に周知
家族性のあることも、安心の材料になる
この部分が最重要である
5. 8歳以上で、家族も本人も治療したいと考えている場合にのみ、治療する
6. キャンプや旅行がある場合は、デスマプレシンを1週間ほど試してみて、有効であれば使用してもらい、行事以降はやめる
7. アラーム治療のみ治癒の可能性があり・・・他は一時的
8. 治療を希望されるならば、第一選択はアラームかデスマプレシンである
膀胱容量が小さくなく、多尿タイプにはデスマプレシンが第一選択
9. 効果が乏しければ、第一選択の反対の治療を行う
10. 次の選択は、抗コリン作動薬であるが、単一の場合有効性のエビデンスなし
11. 三環抗うつ薬は使用しない

NMNEの基礎疾患(含;今回の文書の範囲外)

1. 腎尿路疾患

低形成／異形成腎, 水腎症, 尿道狭窄, 過活動膀胱, DSD, 尿管異所開口, 高カルシウム尿症, 腎性尿崩症, バーター症候群, ジッテルマン症候群

2. 脊髄脊椎疾患

脊椎披裂(脊髄髄膜瘤など), 脊髄脂肪腫, 脊髄腫瘍, Tethered cord syndrome

3. 内分泌疾患

中枢性尿崩症, 糖尿病

4. 精神神経疾患その他

ADHD, 心身症(神経性多飲症), てんかん, 睡眠時無呼吸症候群