

令和元年6月25日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11041

研究課題名(和文) 夜間頻尿の変動はその関連疾患の変化を察知する代用マーカーとなりうるか？

研究課題名(英文) Natural history of nocturia and the related factors among Japanese men and women

研究代表者

青木 芳隆 (AOKI, YOSHITAKA)

福井大学・学術研究院医学系部門(附属病院部)・講師

研究者番号：30273006

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：最も煩わしい下部尿路症状の1つである夜間頻尿の自然史を、年間約3万人の福井県住民健康診査受診者のデータを横断的、縦断的に解析し、その変動が関連疾患とどのように変動するのかを調べることを目的とした。

4年の間隔を隔てて2年を受診したものを対象とした解析では、夜間頻尿の改善と増悪の変動は、その経変化のパターンは多様であることがわかった。つまり、一度夜間頻尿が出現したとしても、消失する可能性が高く、ここには関連疾患の変動が伴う可能性が示唆された。また、夜間頻尿に尿意切迫感の症状が伴うと、よりメタボリック症候群が関連するリスクが高まることがわかった(オッズ比 1.49)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の解析により、夜間頻尿という症状は、単なる排尿の問題ではなく、そこにはメタボリック症候群と関連があることが明らかとなった。そして、夜間頻尿の変動は、関連疾患の変化に伴っている可能性があることが示唆され、今後の更なる検討が必要であると考えられた。

この結果から、夜間頻尿の診療にあたる泌尿器科医は、その症状の背景に内科疾患が存在していることを意識する必要があるだろう。またさらには、メタボリック症候群あるいは心血管系疾患を扱う実地臨床医においては、夜間頻尿をはじめとする排尿症状が、それらの発見のきっかけとなるマーカーになりうることを意識した診療が必要であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We evaluated the natural history of nocturia and among Japanese men and women in a longitudinal study. Nocturia was defined as two or more voids per night. The present results showed fluctuations in nocturia during the 5-year period. These fluctuations might have been due to the multifactorial etiology of nocturia, including aging, lifestyle, obesity, hypertension and diabetes.

We also analyzed the relationship between overactive bladder (urgency) and age, gender, metabolic syndrome (MetS) among participants who had nocturia. The logistic regression modeling were used for statistical analyses. A significant association was found between nocturia with urgency and MetS. The age and sex-adjusted odds ratio (95%CI) was 1.49 (1.22-1.82). Our study confirmed that individuals who report nocturia with urgency are more at risk of MetS than those with nocturia without urgency. The combination of symptoms should prompt closer attention to cardiovascular health among primary care providers.

研究分野：下部尿路症状

キーワード：下部尿路症状 糖尿病 高血圧 肥満 縦断研究

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

我々はこれまで夜間頻尿とメタボリック症候群との関連について解析を行い、夜間頻尿がメタボリック症候群の予測因子になりうることを提唱してきた<sup>1)</sup>。夜間頻尿の自然史から、そこには出現と寛解というダイナミックな変化が存在することが知られていた。しかし、そこに既知の夜間頻尿関連因子(肥満、糖尿病、高血圧、不眠、脳血管障害など)を含めた夜間頻尿の自然史についてはまだ明らかとなっていない。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、住民健診の縦断的調査データをもとに、データベースを作成し、夜間頻尿とその関連疾患の変動を調べ、夜間頻尿がそれらの疾患の増悪・軽快を自覚させる代用マーカーとなりうるかどうかを統計学的に解析することである。

### 3. 研究の方法

2003年から2015年までに県内で行われた健康診査受診者を対象とし、この健診データを元にデータベースを作成し、多変量解析を含む統計学的手法を用いて、夜間頻尿と各種基礎疾患やメタボリック症候群およびその構成要素との関連を解析した。

### 4. 研究成果

1) 2003年から2007年の追跡調査の結果、夜間頻尿の有病率は加齢とともに男女とも増加するが、その変化をみると、毎年変化していた(図1)。そこには、新たに症状が出現する者と、症状が消失する者とが混在していることがわかった(図1、2)。

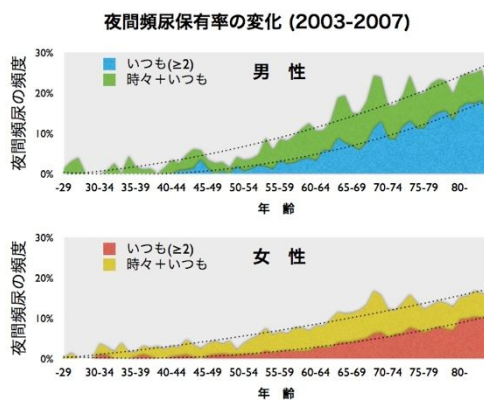


図1 夜間頻尿保有率の変化

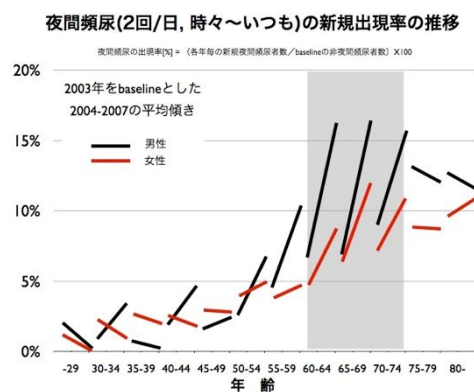


図2 夜間頻尿の新規出現率の推移

2) 夜間頻尿は、尿意切迫感を必須症状とする過活動膀胱に伴っていることも多い。実際に、住民健診において我々が調査し、作成したデータベースをもとに調べてみると、両者は併存することはまれではなかった。2015年度の受診者、12,478名(男5,313名、女7,165名、年齢中央値69歳(19-95))のデータを集計した結果、全体では尿意切迫感13.4%、夜間頻尿は男女ともにそれぞれ年齢とともに増加し、特に夜間頻尿はその上昇率が高かった。尿意切迫感は女性に、夜間頻尿は男性に多い傾向にあった。尿意切迫感と夜間頻尿1日2回以上に関しては、

全体で、両者あり 5.9%、夜間頻尿のみ 22.7%、尿意切迫感のみ 7.6%、両者なし 63.8%であった。夜間頻尿を有する者のうち、21%が尿意切迫感を有していた。

3) 先述のように、夜間頻尿に過活動膀胱は伴う場合と伴わない場合がある。そこで、その両者とメタボリック症候群の関係を調べた。男女とも年齢とともに夜間頻尿は増加し、過活動膀胱が併存する割合は増加した。ロジスティック回帰分析の結果、過活動膀胱を伴わないものを1とした場合に、過活動膀胱を伴う夜間頻尿は、性・年齢で補正後のオッズ比1.49(1.22-1.82)で、有意に関連があった(図3)。

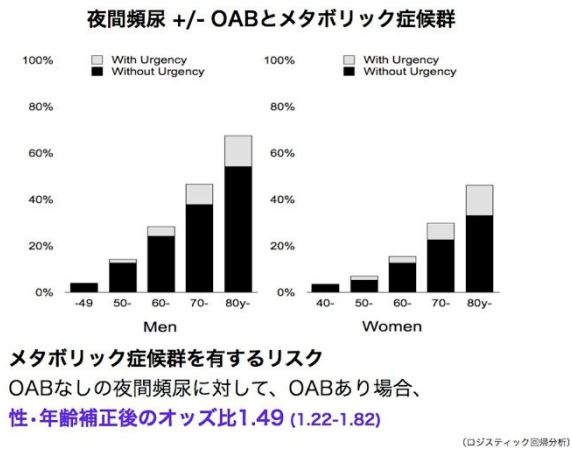


図3 夜間頻尿と過活動膀胱併存の有無別頻度

4) また、過活動膀胱と関連する既知の疾患との関係を調べた。2015年の健診受診者、男性5,313人、女性7,165人を対象に、過活動膀胱の必須症状である尿意切迫感の有無について質問票にて調査し、年齢、高血圧、高血糖、肥満との関係、またメタボリック症候群との関係について調べた。なお診断基準としては、我が国におけるメタボリック症候群の診断基準を用いた。統計解析には、ロジスティック回帰分析を用いた多変量解析も行った。

その結果、加齢、高血圧、高血糖、肥満はそれぞれ過活動膀胱と関連した。多変量解析でも、年齢、肥満が男女とも関連し、さらには女性のみにおいて高血糖が独立した関連因子であることがわかった。またメタボリック症候群が存在すると、過活動膀胱を有する可能性も高くなることがわかった。そのオッズ比は、男性1.22、女性1.49であった(年齢調整後)。また、メタボリック症候群の各構成要素について検討すると、個性においては、肥満と軽度高血糖(空腹時血糖110-125mg/dL、ならびにHbA1c 5.5-5.9%)の状態が尿意切迫感と関連することがわかった(図4)。

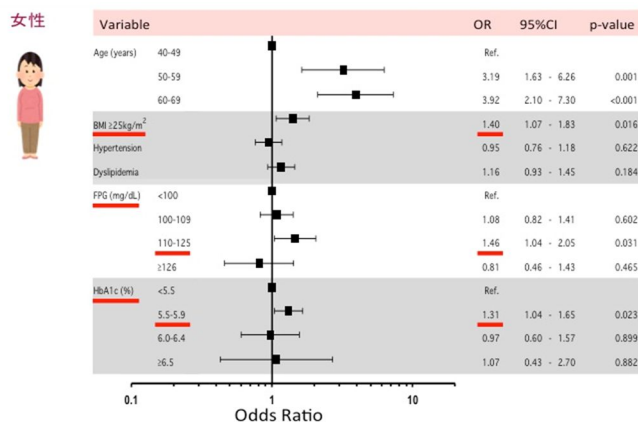


図4 女性の過活動膀胱の関連因子についての多変量解析

これまで、過活動膀胱とメタボリック症候群の関係については、肯定的な報告と否定的な報告とがあり、一定の見解が得られていないが、今回の我々の大規模な調査結果からは、その関連性が見出された。さらには、軽度高血糖の状態（空腹時血糖軽度高値、ならびにHbA1c軽度高値）そしてこのことから、夜間頻尿のみならず、過活動膀胱症状も、基礎疾患の発見マーカーとして有用となる可能性が示唆され、夜間頻尿とあわせて、縦断的解析を行うことが重要であると考えられた。

以上、本研究により、我が国においても夜間頻尿の自然史については、その出現と寛解を比較的高頻度に認めることがわかった。そして夜間頻尿は、とくに尿意切迫感が併存するときには、よりメタボリック症候群との関連が高くなる。過活動膀胱も、糖尿病の前段階で症状が出現する可能性がある。これらのことより、夜間頻尿およびそれに付随する下部尿路症状は、メタボリック症候群あるいはその構成要素の変化を察知するマーカーになりうる可能性が示唆された。しかし、このことを解明するためには、今回作成したデータベースをもとに、縦断的解析を含めたさらなる多角的な解析を行う必要があると考えられた。

引用文献：

- 1) Aoki Y., Yokoyama O. Metabolic syndrome and nocturia. Lower Urinary Tract Symptoms, 2012, S11-15.

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計5件)

Pesonen J.S., Vernooij R.W.M., Cartwright R., Aoki Y., et al. The Impact of Nocturia on Falls and Fractures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Urology*, 2019 (in press). (査読あり)

Aoki, Y., Brown, H. W., Brubaker, L., Cornu, J. N., Daly, J. O., & Cartwright, R. (2017). Urinary incontinence in women. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 17042. (査読あり)  
<https://www.nature.com/articles/nrdp201742>

青木芳隆、岡田昌裕、横山 修. 下部尿路症状とメタボリック症候群. 泌尿器外科、2017, 143-147. (査読なし)

Tähtinen, R. M., Cartwright, R., Tsui, J. F., Aaltonen, R. L., Aoki, Y., et al. (2016). Long-term impact of mode of delivery on stress urinary incontinence and urgency urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. *European urology*, 70(1), 148-158. (査読あり)

<https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838%2816%2900156-1/abstract/long-term-impact-of-mode-of-delivery-on-stress-urinary-incontinence-and-urgency-urinary-incon>

tinence-a-systematic-review-and-meta-analysis

Pesonen, J. S., Cartwright, R., Mangera, A., ... Aoki Y., et al. (2016). Incidence and remission of nocturia: a systematic review and meta-analysis. *European urology*, 70(2), 372-381. (査読あり)

[https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(16\)00189-5/fulltext](https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(16)00189-5/fulltext)

〔学会発表〕(計4件)

青木芳隆、糖尿病と下部尿路症状、第105回日本泌尿器科学会総会、教育セミナー、2019.

Aoki, Y., Okada, M., Ito, H., Kusaka, Y., & Yokoyama, O. A RELATIONSHIP BETWEEN PRE-DIABETES AND OVERACTIVE BLADDER-ANALYSIS OF A HEALTH-SCREENING PROGRAM IN MEN AND WOMEN. 国際禁制学会、2018.

Aoki, Y., Okada, M., Matsuta, Y., ., & Yokoyama, O. (2017, July). IS OVERACTIVE BLADDER ANOTHER FACET OF THE METABOLIC SYNDROME?: A CROSS-SECTIONAL STUDY AMONG JAPANESE MEN AND WOMEN. 国際禁制学会、2017.

Aoki, Y., Okada, M., Yokoi, S., Matsuta, Y., Ito, H., Matsumoto, C., ... & Yokoyama, O. (2016, August). BIDIRECTIONAL RELATIONSHIP BETWEEN NOCTURIA AND INSOMNIA IN A LONGITUDINAL STUDY AMONG JAPANESE MEN AND WOMEN. 国際禁制学会、2016.

〔図書〕(計2件)

浜田きよ子、青木芳隆、大関美里他、株式会社 Gene、はいせつりハ・ケア、2019、256

鈴木基文、青木芳隆(編) 日本医療企画、みんなで取り組む排尿管理 チームづくりから実践指導例まで、2018、152

〔その他〕

ホームページ等 <http://clueworkinggroup.com/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：横山 修

ローマ字氏名：YOKOYAMA OSAMU

所属研究機関名：福井大学

部局名：学術研究院医学系部門

職名：教授

研究者番号(8桁): 90242552

研究分担者氏名：日下 幸則

ローマ字氏名： KUSAKA YUKINORI  
所属研究機関名：福井大学  
部局名：学術研究院医学系部門  
職名：教授  
研究者番号（8桁）：70135680（辞退）

研究分担者氏名：松田 陽介  
ローマ字氏名： MATSUTA YOSUKE  
所属研究機関名：福井大学  
部局名：学術研究院医学系部門(附属病院部)  
職名：講師  
研究者番号（8桁）：90345687

研究分担者氏名：岡田 昌裕  
ローマ字氏名： OKADA MASAHIRO  
所属研究機関名：福井大学  
部局名：学術研究院医学部門  
職名：特別研究員  
研究者番号（8桁）：40572441

研究分担者氏名：松本 智恵子  
ローマ字氏名： MATSUMOTO CHIEKO  
所属研究機関名：福井大学  
部局名：学術研究院教育・人文社会系部門(教員養成)  
職名：准教授  
研究者番号（8桁）：80377043

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。