

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年4月2日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21592064

研究課題名（和文）高齢者における夜間頻尿と死亡率・骨折発生との関連—大規模疫学調査からの検討—

研究課題名（英文）Impact of Nocturia on Bone Fracture and Mortality in Older Individuals: A Japanese Longitudinal Cohort Study

研究代表者

浪間 孝重（NAMIMA TAKASHIGE）

東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：70282069

研究成果の概要（和文）：70歳以上の高齢者に対する疫学調査を行い、夜間頻尿と骨折の発生・死亡率との関連を調査した。5年間の追跡期間中、骨折について、関連する因子を補正した後の夜間頻尿を有する群のハザード比は2.01 (1.04–3.87, $p=0.04$) であり、転倒による骨折のハザード比は2.20 (1.04–4.68, $p=0.04$)であった。5年間の死亡率は、夜間頻尿を有する群で高く、補正後のハザード比は1.98 (1.09–3.59, $p=0.03$)であった。70歳以上の高齢者では夜間頻尿は骨折発生と死亡率上昇の独立した危険因子であった。

研究成果の概要（英文）： We evaluated the association of nocturia with fracture and death in a large, community based sample of Japanese individuals 70 years old or older. We compared the risk of bone fracture and death with or without nocturia in a multivariate Cox proportional hazard model. For all fractures with nocturia the HR was 2.01 (95% CI 1.04–3.87). The mortality rate in individuals with nocturia was significantly higher than in those without nocturia. For mortality in patients with nocturia ¥adjusted HR was 1.98 (95% CI 1.09–3.59, $p=0.03$). During a 5-year observation period elderly individuals with nocturia were at greater risk for fracture and death than those without nocturia.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・泌尿器科学・排尿管学

キーワード：高齢者、夜間頻尿、疫学調査、死亡率、骨折

1. 研究開始当初の背景

高齢者において下部尿路症状は生活を営む上で大きな障害となり、quality of life (QOL) を低下させるといわれている。なかでも頻尿や尿失禁の存在はQOLの低下のみにとどまらず、尿失禁のための皮膚炎の合併、羞恥心による外出の抑制など、高齢者が健康で生き甲斐を持って生活する上で大きな妨げとなり、寝たきり老人の増加にも関連しているといわれている。高齢者において、夜間頻尿は下部尿路症状の中でもQOLを大幅に低下させることが知られており、その影響は計り知れない。

これまで、夜間頻尿はQOLを低下させるだけの疾患と考えられてきた。事実、国際禁制学会は夜間頻尿を「夜間に排尿のために起きなくてはならない愁訴」と定義しており、愁訴：つまり夜間頻尿のために困っていなければ夜間頻尿とは定義しないとしている。しかし、夜間に高齢者がトイレに行く際には様々な問題が生じる可能性があり、その問題を明らかにする事が必要と考えられる。これまで夜間頻尿が高齢者に対して何をもたらすかという視点からの質の高い疫学調査はほとんど行われていない。

2. 研究の目的

本研究は疫学調査に引き続く前向きコホートスタディーにて調査することにより、夜間頻尿が高齢者に対して及ぼす影響を明らかにする事を目的とした。さらに、その結果を解析することにより高齢者において夜間頻尿の治療を行うことの必要性を明らかにする事を目的とした。今回の研究では、高齢者にとって、要介護認定となる原因疾患の中で30%程度を占める骨折の発生について、死亡率について前向きコホートスタディーを行った。

3. 研究の方法

(1) 対象者

宮城県仙台市宮城野鶴ヶ谷地区に居住する70歳以上(2004年4月1日の時点)の男女2925名(男性1211名、女性1714名)を対象に、高齢者総合機能評価「寝たきり予防検診」への参加を呼び掛けた。同地区の70歳以上の住民に案内状を郵送したところ2003年7月に実施した「寝たきり予防健診」には948名(男性431名、女性517名)が参加した。居住住民に対する参加率は32.8%(男性35.8%、女性30.6%)であった。

長期の追跡調査の対象者は、上記の対象者の中で、国民健康保険に加入しており、行政組織からのレセプトの提供、診療録の調査等の追跡調査について文書で同意した784

名(男性357名、女性427名)とした。

(2) 調査方法・調査項目

基本的調査項目

「寝たきり予防健診」の参加者は地域のコミュニティセンターに集まり、身長・体重、血液検査、運動機能検査、歯科健診や1対1の面接による直接問診形式で聞き取り調査を行った。また、参加者は、普段服用している全ての内服薬を健診会場に持参し、1名の薬剤師が服薬内容についても調査した。

泌尿器科的調査項目

泌尿器科症状については、国際前立腺症状スコアに基づき質問票の項目と昼間排尿回数、夜間排尿回数について全対象者に対し聞き取りを行った。聞き取りは、泌尿器科医1名と看護師2名が聞き取り内容・方法について事前に十分検討・準備した上で行った。

(3) 夜間頻尿の背景因子の解析

本研究で用いた背景因子に関する調査項目は、年齢、性別、うつ状態、飲酒状況、喫煙状況、疾患既往歴である。

うつ状態の評価は高齢者うつ病評価尺度(Geriatric Depression Scale; GDS)を使用した。飲酒に関しては、「現在飲酒している」、「以前飲酒していたが今はやめている」、「若いころから飲酒しない」の3通りのどれに当てはまるかを質問した。喫煙に関しても同様に「吸っている」、「以前は吸っていたが、今はやめている」、「若いころから吸わない」のどれかを尋ねた。BMIは、計測した身長・体重から計算した。また、疾患既往歴に関しては、脳卒中、高血圧、虚血性心疾患、糖尿病、悪性疾患、腎疾患の既往の有無を調査した。

(4) 長期追跡の方法

骨折発生の把握と解析

仙台市から、長期追跡調査対象者の国民健康保険レセプトを5年間提供された。このうち入院レセプトの病名欄に骨折病名の存在するものを抽出した。これらの入院について、入院施設の診療録を調査し、骨折による入院であることを確認するとともに、骨折発生の日時、原因、治療について調査を行った。

死亡発生の把握と解析

仙台市から長期追跡調査対象者の国民健康保険の脱退情報を5年間提供された。このなかで、脱退理由が死亡であるものを死亡と判断し、その脱退日を死亡日とした。夜間排尿回数を1回以下と2回以上とで分類し、 Kaplan-Meier法にて生存率を解析した。

(5) 統計解析方法

夜間頻尿の危険因子の解析は χ^2 乗検定、

にて行い、多変量解析についてはロジスティック解析を行った。また、長期の追跡調査に関する夜間頻尿と骨折・死亡との関連についての多変量解析はコックスの比例ハザードモデルを使用した。死亡率に関する Kaplan-Meier 法においては log-rank test を使用した。統計ソフトは SAS ソフトウェア® (バージョン 9.1) を使用し、各検定、解析は両側検定で、p 値 0.05 未満を統計的に有意とした。

4. 研究成果

(1) 夜間頻尿の頻度と背景因子

夜間頻尿（一晩に2回以上）は784名中359名(45.7%)に認められた。その回数分布を図1に示す。

夜間頻尿の背景について表1に示した。男性 (p=0.02, オッズ比 1.56)、虚血性心疾患の既往 (p<0.01, オッズ比 1.87)、悪性疾患の既往 (p<0.01, オッズ比 2.15) が陽性の危険因子であった。また、現在喫煙中 (p=0.02, オッズ比 0.59) は陰性の危険因子であった。

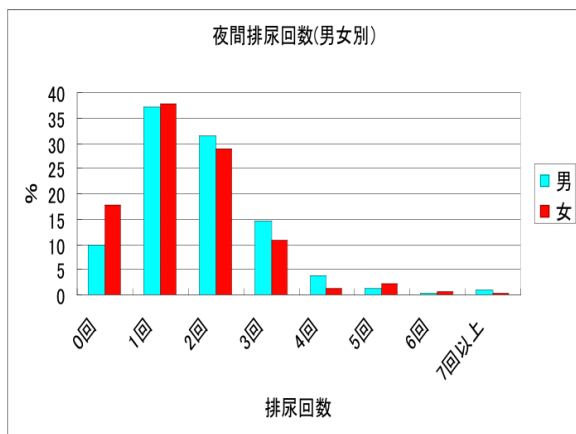


図1：夜間排尿回数分布

	No. No Nocturia (%)	No. Nocturia (%)	p Value (t or chi-square test)	OR (95% CI)
Gender:			0.02	Referent
M	177 (41.7)	180 (50.1)		
F	248 (58.4)	179 (49.9)		0.64 (0.42-0.99)
High blood glucose:			0.2	Referent
No	337 (79.3)	271 (75.5)		
Yes	88 (20.7)	88 (24.5)		1.14 (0.80-1.63)
Tranquilizers:			0.32	Referent
No	370 (88.9)	311 (86.5)		
Yes	47 (11.1)	48 (13.4)		1.14 (0.69-1.83)
Hypnotics:			0.45	Referent
No	389 (91.5)	323 (90.0)		
Yes	36 (8.5)	36 (10.0)		1.37 (0.87-2.15)
Diuretics:			0.18	Referent
No	405 (95.3)	334 (93.0)		
Yes	20 (4.7)	25 (7.0)		1.19 (0.63-2.27)
Renal disease history:			0.47	Referent
No	386 (93.2)	339 (94.4)		
Yes	29 (6.8)	20 (5.6)		0.71 (0.38-1.32)
Myocardial infarction history:			<0.01	Referent
No	354 (82.7)	308 (85.9)		
Yes	31 (7.3)	51 (14.2)		1.87 (1.14-3.08)
Malignant disease history:			<0.01	Referent
No	386 (93.2)	311 (86.6)		
Yes	29 (6.8)	48 (13.4)		2.15 (1.20-3.57)
Smoking status:			0.02	Referent
Never	258 (60.7)	196 (54.6)		
Past	112 (26.4)	129 (35.9)		1.08 (0.69-1.69)
Current	48 (11.3)	27 (7.5)		0.59 (0.32-1.08)

表1：夜間頻尿の背景因子

(2) 夜間頻尿と骨折発生との関連

5年間の追跡期間中、骨折が原因となった

入院は41例(5.3%)の症例で発生した。このうち、夜間排尿回数が1回以下の群では、5年間で骨折による入院症例は3.5%であったのに対して夜間排尿回数が2回以上の群では7.2%であった。

また、転倒による骨折が32例(4.1%)であり、夜間排尿回数が1回以下の群では2.6%、2回以上の群では5.8%であった。

転倒と関連する因子(年齢、性別、Body Mass Index(BMI)、抗うつ剤の使用、眠剤の使用、利尿剤の使用、functional reach testの結果)を補正した結果では、有意に夜間頻尿も有無と骨折発生は関連を認めており、男女を別にしてみた結果でもこの傾向は変わらなかった。骨折発生に関する夜間頻尿を有する群のハザード比は2.01(95%信頼区間:1.04-3.87, p=0.04)であり、転倒による骨折のハザード比は2.20(95%信頼区間:1.04-4.68, p=0.04)であった(表2)。

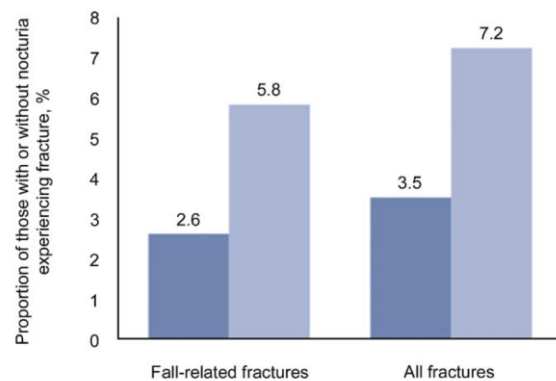


図2：夜間頻尿の有無と5年間の骨折発生の頻度

(3) 夜間頻尿と死亡との関連

5年間の追跡期間における死亡は53例でみられた。このうち、夜間排尿回数が1回以下の群では18例(4.2%)、2回以上の群では35例(9.7%)の死亡が確認された。死亡率は、夜間頻尿を有する群で高い結果であった。性別・年齢を補正後のハザード比は1.91(95%信頼区間:1.07-3.43, p=0.03)であり(表2)、さらに喫煙、糖尿病、虚血性心疾患、腎疾患、脳卒中の既往、抗うつ剤、眠剤、利尿剤の使用の有無で補正した結果も変化がみられなかった(ハザード比:1.98, 95%信頼区間:1.09-3.59, p=0.03)(表2)。

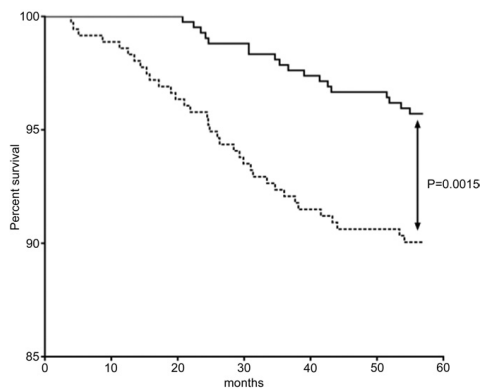


図3：カプランマイヤー法による死亡率
 実線：夜間排尿回数1回以下
 点線：夜間排尿回数2回以上

	No. Nighttime Voids		p Value
	1 or Less	2 or Greater	
<i>All fracture*</i>			
Men:	174	178	
No. fracture	4	9	
HR (95% CI)	1.00	2.61 (0.76–8.95)	0.13
Women:	237	162	
No. fracture	11	17	
HR (95% CI)	1.00	2.07 (0.95–4.51)	0.07
Overall:	425	359	
No. fracture	15	26	
HR (95% CI)	1.00	2.01 (1.04–3.87)	0.04
<i>All cause mortality†</i>			
No. deaths	18	35	
HR (95% CI):			
Crude model	1.00	2.43 (1.38–4.30)	<0.01
Model 2‡	1.00	1.91 (1.07–3.43)	0.03
Model 3‡	1.00	1.98 (1.09–3.59)	0.02

表2：夜間頻尿と骨折発生・死亡率との関連
 骨折に関する補正因子は年齢、性別、Body Mass Index(BMI)、抗うつ剤の使用、眠剤の使用、利尿剤の使用、functional reach testの結果
 死亡率に関する補正因子は
 Model1:年齢、性別
 Model2:年齢、性別、喫煙、糖尿病、虚血性心疾患、腎疾患、脳卒中の既往、抗うつ剤、眠剤、利尿剤の使用

(4) 考察

これまで、夜間頻尿と転倒との関連について示した論文は散見される (Jensen et al. *Ann Int Med.* 2002, Parsons et al. *BJU Int.* 2009) が、骨折との関連を調査した論文は少ない。これまでの報告は hip fracture のみを対象とした後ろ向きのもの (Asplund *Arch Gerontol Geriatr.* 2006) であり、前向き調査は今回の調査が初めての調査である。

今回の調査では診療録により骨折原因を調査したことから診療録に記載のないケースの多かった骨折の発生時刻をはっきりさ

せることはできなかった。そのため、これらの骨折が、夜間に排尿のためにトイレに行った際に発生しているのか、夜間頻尿による睡眠障害により昼間に発生しているのかについては明らかとすることはできなかった。夜間頻尿は日中の活動性が低下させることも報告¹⁷されており、日中に骨折が発生していることも予想される。しかし、夜間頻尿が直接の原因であるか否かは別として夜間頻尿が高齢者にとって骨折に関して独立した危険因子であることが明らかである。

高齢者にとっての骨折は介護保険における要介護認定の原因疾患 9.3%を占める原因疾患であり (厚生労働省 平成19年度国民生活基礎調査の現況)、高齢者にとって非常に重大な問題である。骨折が発生した場合、その後の QOL は著明に低下するだけでなく、運動機能の低下は死期を早めることも知られている。高齢者の夜間頻尿に対して QOL を低下させなければ対処は不要と考えるべきかどうか、改めて十分議論と質の高い研究が必要と考えられる。

夜間頻尿と死亡との関連について論じた論文は非常に少ない。男性では3回以上の夜間頻尿が死亡の危険性を高くするという論文 (Asplund *BJU Int.* 1999)、虚血性心疾患を有する患者群において夜間頻尿が独立した死亡の危険因子であるとした論文、夜間頻尿と死亡率は高齢者よりも若年者でむしろ危険度が上昇するとする論文 (Kupelian et al. *J Urol.* 2011) などの報告のみである。今回の解析においては、夜間頻尿の原因となるリスク因子、死亡の原因となる可能性が高い疾患の既往について補正した後も夜間頻尿は死亡の独立した危険因子であった。夜間頻尿と死亡との直接的な関連は明らかではないが、夜間頻尿は各種の疾患の初期症状となっている可能性²²があり、夜間頻尿に対して原因検索を行うことにより死亡のリスクを減少させることができる可能性が示唆される。今後は早期に夜間頻尿を診断することによりその後の予後の変化が得られるかという視点での研究が待たれる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計4件)

1. 中川晴夫: 泌尿器科疾患の薬物治療 夜間頻尿 薬事新報(0289-3290) 2579号 Page9-14(2009.05) (査読なし)
2. Nakagawa H, Niu K, Hozawa A, Ikeda Y, Kaiho Y, Ohmori-Matsuda K, Nakaya N, Kuriyama S, Ebihara S, Nagatomi R, Tsuji I, Arai Y. **Impact of nocturia on bone fracture and mortality in older individuals: a Japanese longitudinal cohort study.** J Urol. 2010 Oct; 184(4): 1413-1418. (査読有り)
3. 中川晴夫, 海法康裕, 池田義弘, 荒井陽一 【夜間頻尿 Update:もう外来で困らない】夜間頻尿と転倒骨折・死亡リスク Urology View(1347-9636)8巻3号 Page96-99(2010.06) (査読なし)
4. 中川晴夫, 海法康裕, 荒井陽一 【排尿障害 UPDATE】高齢者の夜間頻尿がもたらす影響について UROLOGY TODAY Vol.18 No.3 page 142-146 2011 (査読なし)

[学会発表] (計11件)

1. Nakagawa H, Niu K, Kaiho Y, Nakaya N, Ohmori-Matsuda K, Imanishi R, Nagatomi R, Tsuji I Arai Y. Association between Nocturia and mortality in a Community-dwelling Elderly Population Aged 70 Years and Over: Results of a 3-year prospective cohort study in Japan **American Urological Association Annual Meeting** April 25, 2009 Chicago Illinois, modulated poster session
2. Nakagawa H, Niu K, Kaiho Y, Ohmori-Matsuda K, Nakaya N, Nagatomi R, Tsuji I Arai Y. Mortality in the elderly correlates with the frequency of nighttime voiding: Result of a 5-year prospective cohort study in Japan. **American Urological Association Annual Meeting** May 29, 2010 San Francisco USA, modulated poster session (学会賞受賞: Best of Posters)
3. Nakagawa H, Namima T. Epidemiological Aspect of Nocturia: Increase in Mortality and Fractures 2010 Sep 3. **27th Japan Korea Urological Congress** (Kyoto Japan) (Luncheon Seminar)
4. Nakagawa H, Niu K, Hozawa A, Kaiho Y, Ikeda Y, Imanishi R, Miyazato M, Nagatomi R, Tsuji I, Arai Y Impact of

Nocturia on Fractures and Mortality in Older Population: Correlates with the Night-Time Frequency? International Continence Society 39th Annual Meeting August 28. 2010. (Toronto CANADA), discussion poster

5. 中川晴夫, 海法康裕, 浪間孝重, 池田義弘, 牛凱軍, 寶沢篤, 永富良一, 辻一郎, 荒井陽一 **第98回日本泌尿器科学会総会** (盛岡市) **高齢者の夜間排尿回数と死亡率との関連 高齢者の疫学調査からの5年間の前向きコホートによる解析** 2010. 4 28
6. 中川晴夫, 浪間孝重 24時間在宅ケア研究会 盛岡フォーラム (盛岡市) 「高齢者の夜間頻尿をめぐる諸問題」 2010.11 26
7. 中川晴夫, 浪間孝重 24時間在宅ケア研究会 横浜フォーラム (横浜市) パネルディスカッション: 「高齢者の夜間頻尿をめぐる諸問題」 2010.12 16
8. 中川晴夫 第7回夜間頻尿を考える会(福岡市) 特別講演「夜間頻尿がもたらすこと～疫学調査からの報告～」 2011 2 5
9. 中川晴夫 第24回老年泌尿器科学会 (名古屋市) ランチョンセミナー 「疫学調査から見た高齢者の夜間頻尿の意義」 2011 5 28
10. 中川晴夫 第18回日本排尿機能学会 (福井市) シンポジウム1: 夜間頻尿、特に夜間多尿に注目して: 新たなエビデンスと治療の展望 「夜間頻尿の疫学」 2011 9 24
11. 中川晴夫, 熊井カホル, 川守田直樹, 泉秀明, 海法康裕, 荒井陽一 第18回日本排尿機能学会 (福井市) 夜間頻尿と高齢者の転倒との関連について-24時間在宅ケアにおける調査結果- 2011 9 25

[図書] (計5件)

1. Nakagawa H. Nighttime bathroom trips may signal illness. **Bottomline Health** p1 Vol.23 2009 Number 9 Bottom Line Publications, Stamford Connecticut
2. Nakagawa H, Niu K, Hozawa A, Ikeda Y, Kaiho Y, Ohmori-Matsuda K, Nakaya N, Kuriyama S, Ebihara S, Nagatomi R, Tsuji I, Arai Y. **The Journal of Urology** 日本語版 **ELSEVIER** 高齢者における夜間頻尿が骨折と死亡に及ぼす影響: 日本人を対象として縦断的コホート研究 2011 5 p27
3. 中川晴夫, 海法康裕, 浪間孝重, 荒井陽一 第7回夜間頻尿を考える会記録集 p 11-17 2011
4. 中川晴夫 【ケアマネージャーに必要な疾患の知識と活用】夜間頻尿 達人ケアマ

[その他]

新聞報道

1. 2009.5.21 Medical Tribune 42(24):24
中川晴夫：排尿ケアには職種間の連携が不可欠「排尿ケアでも病態の評価が重要」
2. 2010.1.17 日本経済新聞 14面 健康
「夜間頻尿 年のせい？」
3. 2010.4.3 朝日新聞 家庭面「元気のひけつ
気を付けよう,夜中のおしっこ」
4. 2010.5.2 朝日新聞 26面「夜のおしっこ多
いと危険? 高齢者死亡率上がる傾向」
5. 2012.1.13 読売新聞 20面いきいき健康
生活「夜間頻尿、水分調節を」

テレビ報道

1. 2011.10.30 体の気持ち TBS 夜間頻
尿と骨折との関連 資料提供
2. 2012.3.27 NHK ゆうどきネットワーク
「夜間頻尿」 資料提供

ホームページ

1. **Nocturia Associated With Increased Mortality Risk: Presented at AUA** June 1, 2010 Doctor's Guide Channels
<http://www.docguide.com/news/content.nsf/news/852576140048867C85257735007AEDF5>
2. **AUA: Nocturia Linked to Increased Risk of Mortality** May 31, 2010 Modern Medicine
<http://www.modernmedicine.com/modernmedicine/Modern+Medicine+Now/AUA-Nocturia-Linked-to-Increased-Risk-of-Mortality/ArticleNewsFeed/Article/detail/672136>
3. **Frequent Urination at Night Linked to Raised Death Risk** May 30 2010 HealthDay News.
<http://health.msn.com/health-topics/sleep-disorders/articlepage.aspx?cp-documentid=100259736>
4. **Health Watch: Frequent Urination at Night Linked to Raised Death Risk** May 31, 2010 The Jacksonville Observer
<http://www.jaxobserver.com/2010/05/31/health-watch-frequent-urination-at-night-linked-to-raised-death-risk/>
5. **Frequent Urination at Night Linked to Raised Death Risk** Jun 01, 2010 All Refer .com health
<http://health.allrefer.com/news/20100530639552/frequent-urination-at-night-linked-to-raised-death-risk.html>
6. **Frequent Urination at Night Linked to Raised Death Risk** May. 31, 2010 azcentral.com
<http://www.azcentral.com/health/news/articles/2010/05/30/20100530frequent-urination-at-night-linked-to-raised-death-risk.html>

7. **Nightly Bathroom Trips May Signal Early Death** MAY 30, 2010 AOL Health
<http://www.aolhealth.com/condition-center/bladder-conditions/urinating-frequently-may-cause-early-death>
8. **Mortality** May 31 2010 Skyscape
<http://www.skyscape.com/estore/HealthDayArticle.aspx?categoryName=Nursing&ArticleId=639500>
9. **Frequent Urination at Night Linked to Raised Death Risk** MAY 30, 2010 AOL Health my OptumHealth.com
<http://www.myoptumhealth.com/portal/NewsArchive/item/Frequent+Urination+at+Night+Linked+to+R>
10. **Frequent Urination at Night Linked to Raised Death Risk** May 30 2010 University of Minnesota Medical Center, Fairview
http://www.uofmmmedicalcenter.org/News_and_Updates/healthday/c_537812.asp?ID=639552&Aud=C
11. **Frequent Urination at Night Linked to Raised Death Risk** May 30 2010 COR MEDICAL GROUP
<http://www.healthbanks.com/PatientPortal/MyPractice.aspx?UAID=%7B2401FE88-B51C-4E90-9EA8-BC6D0CB75130%7D&TabID=%7BX%7D&ArticleID=639552>
12. **Frequent Urination at Night Linked to Raised Death Risk** 1 June 2010 UroSource
http://www.urosourc.com/home/conference-reports/conference-reports/view/article/frequent-urination-at-night-linked-to-raised-death-risk/?tx_ttnews%5BbackPid%5D=463&cHash=55a95d43ca6cdac33d0499a842f5325d

6. 研究組織

(1) 研究代表者

浪間 孝重 (NAMIMA TAKASHIGE)

東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：70282069

(2) 研究分担者

中川 晴夫 (NAKAGAWA HARUO)

東北大学・病院・講師

研究者番号：80333574

海法 康裕 (KAIHO YASUHIRO)

東北大学・病院・助教

研究者番号：30447130