

原 著

高齢男性夜間多尿患者におけるデスマプレシン投与後の低Na血症発生リスク因子

ながえ前立腺ケアクリニック

永 江 浩 史

前 堀 直 美

要 旨

背景と目的：夜間多尿に起因する夜間頻尿の改善効果を有するデスマプレシン (DDAVP) は、投与後の低ナトリウム (Na) 血症に留意を要する。DDAVPの臨床効果と低Na血症の発生リスクにつき後方視的に検討した。

対象と方法：対象は、2019年11月～2021年3月までに当院にてDDAVPを投与した60歳以上の男性夜間多尿患者である。投与後8週までの下部尿路症状評価指標の経時的変化、低Na血症の発生状況と転帰、および低Na血症発生リスク因子につき検討した。

結果：50例が解析対象となった (77.6±6.3歳)。下部尿路症状評価指標では、国際前立腺症状スコアの総スコア、夜間排尿回数スコア、およびQOL indexの全てが投与後1週以降有意に改善していた。低Na血症の発生率は24.0%で、発生時期は全例投与後8週以内であった。91.6%が無症状であり、血清Na値は全例で投与中止後4週までに正常域に回復した。低Na血症発生を目的変数とした多変量解析では、DDAVP投与前の低めの血清Na値 (≤ 138 mEq/L, OR 14.44, 95% CI 1.28-163.38, $p=0.031$)、多飲傾向あり (≥ 30 mL/kg/day, OR 41.26, 95% CI 1.49-1144.79, $p=0.028$)、および高血圧の併存なし (併存あり, OR 0.06, 95% CI 0.00-0.83, $p=0.036$) が有意なリスク因子として抽出された。

結論：高齢夜間多尿患者に対するDDAVPの有効性が確認され、その安全使用には、多飲傾向患者への飲水指導の徹底やDDAVP投与前の血清Na値がやや低い患者へのモニタリングが重要であると考えられた。

責任著者連絡先：ながえ前立腺ケアクリニック 永江浩史

〒431-1304 静岡県浜松市北区細江町中川7172-2619

Tel : 053-522-5111 Fax : 053-522-5115 E-mail : qqqq3482nagae@yahoo.co.jp

はじめに

夜間頻尿は、下部尿路症状 (lower urinary tract symptoms : LUTS) の中で最も困窮度の高い症状である¹⁾のみならず、QOLや生存率とも深く関連するため²⁾³⁾、その治療意義は大きい。その中でも、夜間多尿を原因とする夜間頻尿の割合は欧米やアジアの調査で76~88%と極めて高いことが明らかになってきており⁴⁾⁵⁾、臨床現場における各種行動療法⁶⁾と薬物療法⁶⁾の実践率を高める必要がある。薬物療法の選択肢の1つがデスマプレシン (DDAVP) であり、男性夜間多尿患者に対して高い夜間頻尿改善効果を有する^{7)~13)}。ただし、投与後の低ナトリウム (Na) 血症の発生に留意が必要であり^{7)~13)}、特に生理機能が低下していることが多い65歳以上の高齢者では、低Na血症などの副作用が出やすいとされている¹⁰⁾。

低Na血症は、初期には無症状であることが多いが、血清Na値が120~130mEq/Lまで低下すると倦怠感や吐き気の発現率が高まり、120mEq/L未満の重症例では意識障害やけいれんを伴い致死的になり得る有害事象である¹⁰⁾¹²⁾。

DDAVP国内第Ⅲ相臨床試験⁷⁾における低Na血症の発生頻度は極めて低く重症例もほとんど認められていないが、より高齢の患者集団における実臨床報告はまだ多くはなく⁹⁾¹³⁾、発生リスク因子の知見としても十分とはいえない。そこで今回、当院の高齢男性夜間多尿患者におけるDDAVPの臨床効果と低Na血症の発生リスク因子について後方的に検討した。

I 対象と方法

1. 対象

対象は、2019年11月~2021年3月までに当院にてDDAVPを投与した60歳以上の患者のうち、後述の調査項目が全て収集された症例である。DDAVP投与後8週までに低Na血症

以外の有害事象で同剤の投与を中止した症例は除外した。DDAVP投与禁忌事項該当者、行動療法の実践が見込めない患者、血清BNP値が200pg/mL以上の患者、および認知機能低下症例 (問診票自己記入不可) は投与対象外とした。腎機能については、CCrとeGFRがともに<50mL/minの場合は投与対象外、いずれかが \geq 50mL/minであれば投与可能と判断した。血清BNP値が100~200pg/mLの症例では、循環器専門医の意見を踏まえた慎重な経過観察を前提に投与対象に加えた。

2. DDAVPの投与管理方法

DDAVPの投与対象者は、行動療法と膀胱蓄尿障害併存への薬物療法で夜間排尿回数の軽減が不十分 (夜間2回以上) の男性夜間多尿患者である。夜間多尿の診断には、排尿日誌記録 (3日間、飲水量記録を含む) から算出した夜間多尿指数が33%以上との定義⁶⁾を用いた。DDAVPは医師判断で25または50 μ g/dayの開始用量を決定し、用量を変更せず連日投与した。

3. 調査項目

DDAVP投与前には、LUTS評価指標 [国際前立腺症状スコア (International Prostate Symptom Score : IPSS) の総スコア (IPSS-Total)、夜間排尿回数スコア (IPSS-Q7)、およびQOL index] (図1)、血清Na値 (血清Na前値)、血清BNP値、腎機能検査値 [CCr (Cockcroft-Gault式) かつeGFR] を調査・記録した。

DDAVP投与後の再診日は、1週以内、2、4、8週時および以降適時とし、追跡調査としてLUTS評価指標と有害事象に関連する問診・検査を実施した。血清Na値の追跡測定は、投与後1週以内および8週時に実施し、低Na血症が懸念される時には適宜追加採血を行った。経過観察中に低Na血症 (血清Na値<135mEq/Lで定義、<120mEq/Lは重症) を認めた場合には即日投与中止した。

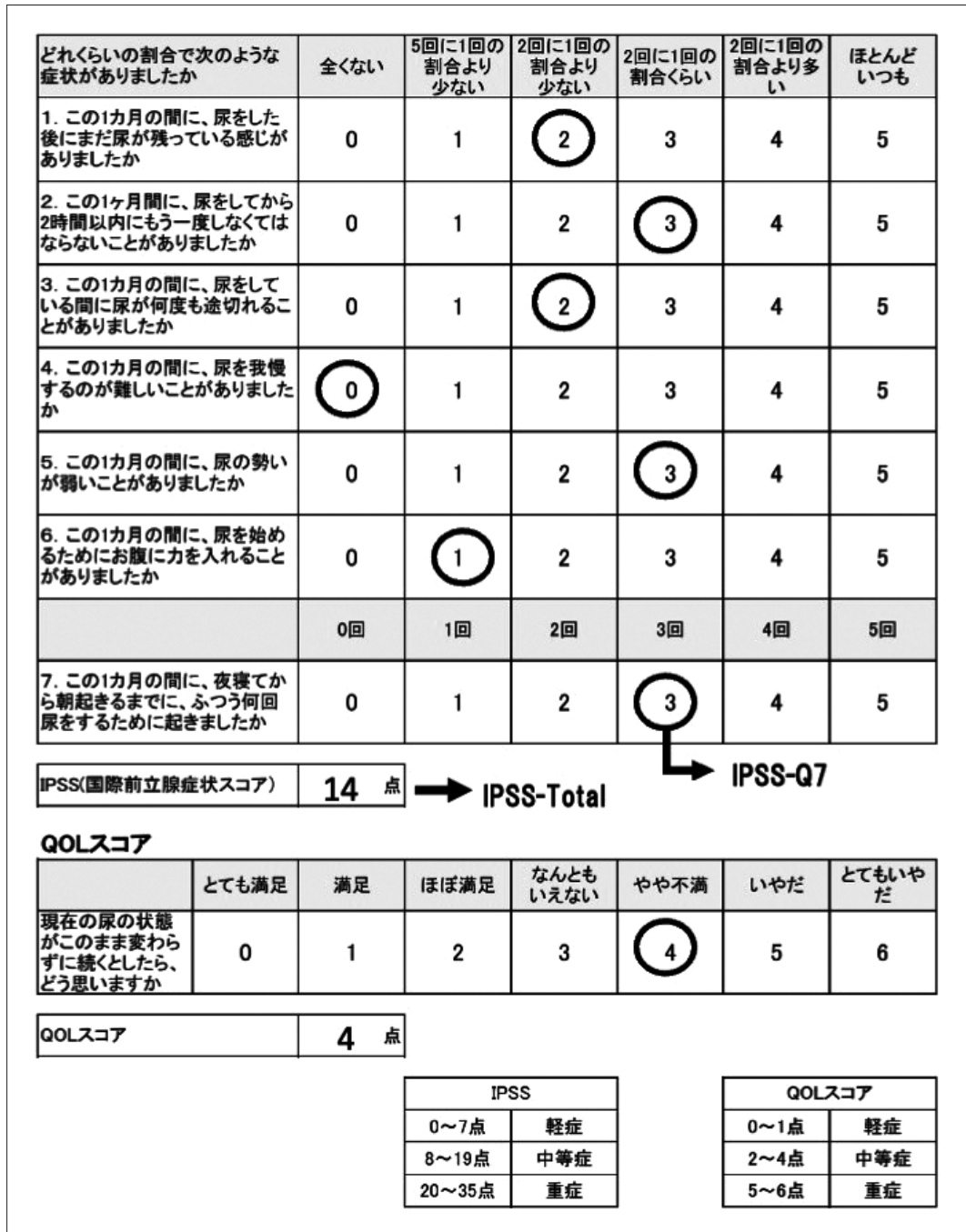


図1 国際前立腺症状スコア (International Prostate Symptom Score : IPSS)

4. 評価項目および解析方法

評価項目および解析方法は以下のとおりである。

1) DDAVP投与後8週までの低Na血症の発生率、発生患者の臨床症状と発生時期、血清Na前値について集計した。

2) DDAVP投与8週完遂症例において、LUTS評価指標の経時的变化と、IPSS-Q7が1回以上減少した症例の割合を評価した。

3) 目的変数を低Na血症発生の有無、説明変数を各ベースライン調査項目〔年齢、血清Na前値 ≤ 138 mEq/L、多尿傾向(≥ 30 mL/kg/day)の有無、腎機能軽度低下(CCrとeGFRのいずれかが < 50 mL/minの場合と定義)の有無、BMI、血清BNP値 ≥ 100 pg/mL、DDAVP開始用量(25 μ g)、併用薬剤数、多飲傾向(≥ 30 mL/kg/day)の有無、高血圧の併存の有無、および睡眠障害の併存(アテネ不眠尺度総スコア ≥ 6)の有無として投入した単変量および多変量解析を行った。

統計学的検討は、Wilcoxon signed-rank test およびロジスティック回帰分析を用いて行い、 $p < 0.05$ を有意水準とした。

本研究は当院倫理委員会の承認下を実施した(承認番号2022-02 承認日2022年1月31日)。

II 結果

50例が解析対象となった(表1)。年齢は 77.6 ± 6.3 歳(以下、mean \pm S.D.で表記)で、49例(98.0%)が65歳以上で、80歳以上の症例も21例(42.0%)含まれた。血清Na前値は 140.0 ± 2.1 mEq/L、CCrは 69.3 ± 17.9 mL/minで、腎機能軽度低下症例(CCrとeGFRのいずれかが < 50 mL/min)が12.0%含まれていた。血清BNP値は 48.2 ± 48.4 pg/mLで、100~200pg/mLの症例が16.0%含まれた。観察期間中の投与継続期間は中央値74週(範囲1~129週)であった。

1) 低Na血症の発生率(図2)は24.0%(12

例)で、 < 120 mEq/Lの重症例はなく、12例中120~125mEq/Lが1例(8.3%)、126~129mEq/Lが3例(25.0%)、130~134mEq/Lが8例(66.6%)であった。12例中11例(91.6%)が無症状であり、有症状例は倦怠感1例(8.3%)のみであった。発生時期は、DDAVP投与後1週以内が3例(25.0%)、1~2週時が7例(58.3%)、4~8週時が2例(16.6%)であった(図2)。投与中止後の血清Na値は12例全例で中止後1~4週までに正常域に回復した。血清Na前値の全体平均は 140.0 ± 2.1 mEq/Lで、低Na血症発症症例の血清Na前値(138.3 ± 2.7 mEq/L)は非発症症例(140.5 ± 1.7 mEq/L)より有意に低かった($p = 0.019$)。

2) 8週投与を完遂した38例において、LUTS評価指標(図3)については、IPSS-Total、IPSS-Q7、およびQOL indexの全てがDDAVP投与後1週以降の全時点で有意に低下していた。1週時にIPSS-Q7が1以上減少した症例の割合は74.0%であった。

3) 単変量解析で有意であった6項目〔血清Na前値 ≤ 138 mEq/L、DDAVP開始用量(25 μ g)、BMI、併用薬剤数、多飲傾向あり、および高血圧の併存なし〕を投入した多変量解析では、血清Na前値 ≤ 138 mEq/L(OR 14.44, 95% CI 1.28-163.38, $p = 0.031$)、多飲傾向あり(OR 41.26, 95% CI 1.49-1144.79, $p = 0.028$)、および高血圧の併存なし(併存あり, OR 0.06, 95% CI 0.00-0.83, $p = 0.036$)が有意であった(表2)。

III 考察

夜間排尿回数をはじめとしたLUTS評価指標の早期改善など、本研究で示されたDDAVPの臨床効果は先行研究^{7)~9)}と比べて遜色のないものと考えられた。一方、本研究における低Na血症の発生率は24.0%で、これまでの国内外の報告^{7)~13)}と比べやや高かったが、重症例はなく臨床症状を呈した症例も非常に少な

表1 患者背景 (n=50)

| 項目 | Mean ± S.D., 該当率 | (下限値-上限値) |
|--------------------------|------------------|--------------|
| 年齢 (歳) | 77.6 ± 6.3 | (62-92) |
| 体重 (kg) | 63.2 ± 9.5 | (46.5-84.5) |
| BMI (kg/m ²) | 23.7 ± 3.2 | (17.5-32.3) |
| IPSS-Total | 12.3 ± 6.6 | (3-33) |
| IPSS-Q7 | 3.3 ± 0.7 | (2-5) |
| QOL index | 3.8 ± 1.0 | (3-6) |
| 多尿傾向 (≥30mL/kg/day) | 20.0% | |
| 多飲傾向 (≥30mL/kg/day) | 8.0% | |
| CCr (mL/min) | 69.3 ± 17.9 | (44.5-106.9) |
| eGFR (mL/min) | 71.7 ± 14.9 | (43.2-116.1) |
| 腎機能軽度低下 ^{*1} | 12.0% | |
| 血清Na前値 (mEq/L) | 140.0 ± 2.1 | (135-143) |
| 血清BNP値 (pg/mL) | 48.2 ± 48.4 | (5.2-198) |
| 高血圧の併存 | 66.0% | |
| 睡眠障害の併存 ^{*2} | 54.0% | |
| 併用薬剤数 | 6.6 ± 2.4 | (2-11) |
| 多剤併用率 (≥6剤) | 54.0% | |
| DDAVP開始用量 (25μg) | 44.0% | |

IPSS : International Prostate Symptom Score, QOL : Quality of Life,

DDAVP : 低用量デスマプレシン

※1 : CCr と eGFR のいずれかが < 50 mL/min

※2 : アテネ不眠尺度総スコア ≥ 6

低Na血症の発生リスクとなる患者要因を検討した多変量解析では、血清Na前値 ≤ 138 mEq/L、多飲傾向、および高血圧の併存なしが有意な因子として抽出された。

かった。発生頻度の高い時期はDDAVP投与後8週間と考えられ、先行研究¹⁰⁾¹¹⁾と同様であった。DDAVP投与後の低Na血症の発生頻度については、国内外の先行研究間で集計基準の相違があり0.8~15.7%とばらつきがみられる^{7)~13)}。Choiら¹²⁾は、泌尿器科クリニックで夜間多尿のためDDAVPを処方した172例の後ろ向き調査にて14%に135mmol/L未満の低Na血症を認め、全体の4%が126mmol/L未満の重症者であったと述べている。またJuul

ら¹⁰⁾のメタアナリシスによれば、130mmol/L未満の低Na血症の発生率は全体(男女計1431例)の4.8%で、10~100μgのDDAVP投与を受けた65歳以上の高齢男性(317例)では10.7%、25および50μgのDDAVP投与患者(156例)では7.7%であったと報告されている。本邦では、国内第Ⅲ相臨床試験⁷⁾における低Na血症発生率がDDAVP 25μg群で0% (0/125例)、50μg群で1.8% (2/109例、ともに65歳以上)とされているのに対し、第Ⅲ相臨床試

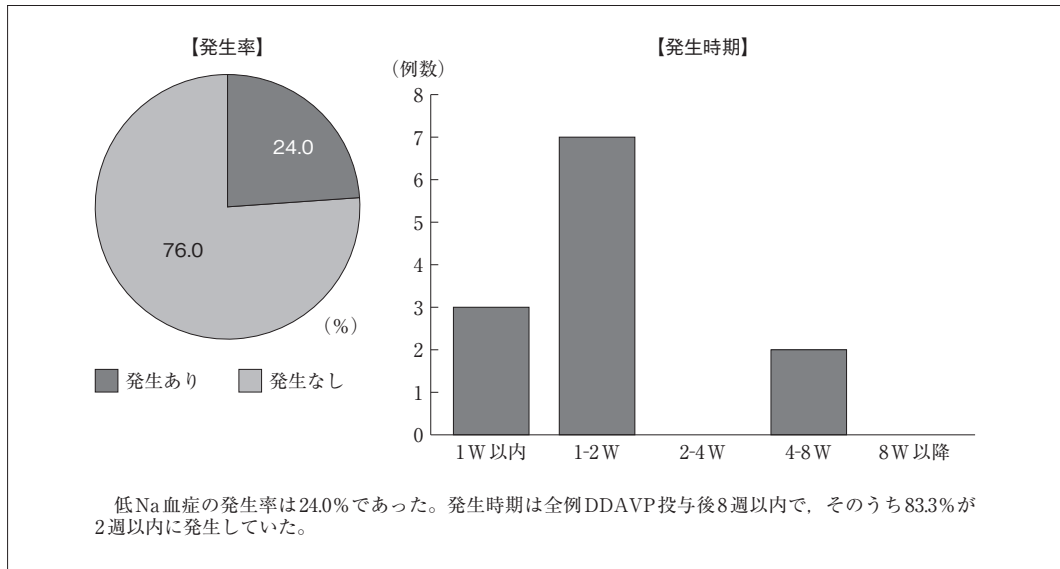


図2 低ナトリウム血症の発生率と発生時期 (n=50)

験よりかなり高齢の患者を対象とした臨床研究⁹⁾ (DDAVP 25 μ g投与症例割合が37%)では15.7%と高い発生率が報告されている。本研究で低Na血症の発生率がやや高かったことには、海外の先行研究より厳しい基準(135mEq/L未満)で集計した点のほか、生理機能の低下が懸念されるフレイル高齢者でも、除外基準にあたらな限り積極的に治療を行ったことが影響したものと考えられる。

本研究では、低Na血症発生リスク因子として血清Na前値がやや低値(≤ 138 mEq/L)、多飲傾向あり(≥ 30 mL/kg/day)、および高血圧の併存なしが因子として抽出された。先行研究^{9)~13)}で報告されている同リスク因子には、高齢(65歳以上)、血清Na低値、50 μ gを超えるDDAVP用量、腎機能低下、低体重、低BMI、骨関節疾患の併存、低ヘモグロビン血症などがある。やや低い血清Na前値に関しては、DDAVP国内市販後調査中間報告¹¹⁾において本研究と同様に低Na血症発生頻度が高い傾向が示されているほか、林ら⁹⁾も低Na血症発生例の血清Na前値が非発生例より有意に低かったと述べており、本研究結果はこ

れらの報告とも矛盾しない。体液調節予備力の低下した高齢者において、特に種々の慢性疾患を合併している場合には、腎における尿希釈力の低下をはじめ様々な機序による水排出能の低下状態にあり、薬剤の影響などの何らかの負荷がかかった時に低Na血症が生じやすいとされている¹⁴⁾ことから、血清Na前値が正常下限に近い高齢者では、より慎重な投薬後モニタリングが必要と考えられた。また、多飲傾向(飲水制限指導後の是正不十分)に関しては、先行研究と違い、本研究では3日間の排尿日誌記録があった患者を対象としたことから判明したリスク因子といえる。DDAVP投与直前の排尿日誌で多飲傾向が確認された症例には、低Na血症のリスクを説明するとともに、DDAVP開始後の飲水制限の徹底を促す指導が重要になると考えられた。高血圧については併存疾患として何らかの影響を想定して検討に加えたものだが、併存なしがリスク因子として抽出された理由については不明であり、今後症例を蓄積しつつ引き続き検討する必要がある。

一方、DDAVP投与後の副作用モニタリン

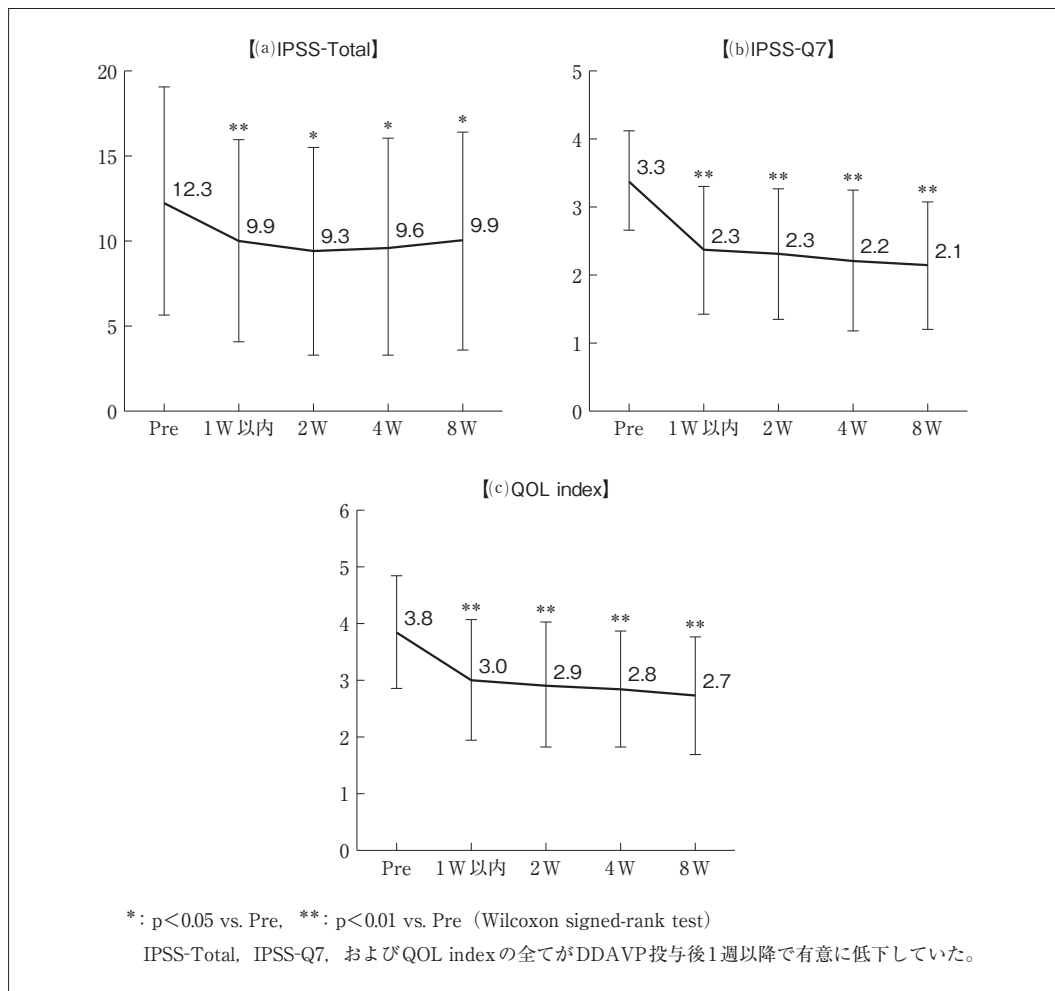


図3 低用量デソプレシン投与前後の下部尿路症状 (LUTS) 評価指標の変化 (n=38)

グに関しては、本研究で低Na血症の発生時期が83.3%で2週以内、全例8週以内であった点に加え、臨床症状発現例が極めて少なかったことより、先行研究¹⁰⁾¹¹⁾と同様に投与初期に重点を置いた本研究のモニタリングプランが適正であることを確認した。

なお本研究の限界として、単一施設の限られた症例数における後方視的研究であることのほか、未調査の既報リスク因子がある点などが挙げられ、結果の解釈の一般化には留意を要する。

結論

本研究の解析結果から、行動療法後の血清Na前値が低めの症例、多飲傾向の是正が不十分な症例、および高血圧非併存症例でDDAVP投与後の低Na血症の発生リスクが高いことが示唆された。DDAVPの有効性も十分検証できたことから、行動療法の徹底と血清Na値測定を含めた適切な投薬後モニタリングを行えば、DDAVPの投与によってより多くの高齢患者の夜間頻尿/多尿の緩和が可能になると考えられた。

表2 低ナトリウム血症の発生リスク因子の検討

| | 単変量 | | | 多変量 | | |
|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------|---------|-------|--------------|---------|
| | 低Na血症 なし (n=38) | 低Na血症 あり (n=12) | p value | OR | 95% CI | p value |
| 年齢 (歳) | 76.8±6.2 | 80.0±6.4 | 0.147 | | | |
| 血清Na前値≤138 (mEq/L) | 12.5% | 70.0% | 0.001 | 14.44 | 1.28-163.38 | 0.031 |
| 多尿傾向 (≥30mL/kg/day) | 17.5% | 50.0% | 0.062 | | | |
| 腎機能低下 (CCrとeGFRの いずれかが<50mL/min) | 25.0% | 16.7% | 0.626 | | | |
| BMI | 24.1±3.1 | 22.0±3.1 | 0.049 | 0.91 | 0.64-1.28 | 0.575 |
| 血清BNP値≥100pg/mL | 21.4% | 37.5% | 0.337 | | | |
| DDAVP開始用量 (25μg) | 35.7% | 9.1% | 0.041 | 0.11 | 0.01-1.81 | 0.123 |
| 併用薬剤数 | 6.2±2.3 | 7.8±2.0 | 0.046 | 1.65 | 0.95-2.87 | 0.074 |
| 多飲傾向 (≥30mL/kg/day) | 19.6% | 75.0% | 0.038 | 41.26 | 1.49-1144.79 | 0.028 |
| 高血圧の併存 (あり) | 41.2% | 15.2% | 0.048 | 0.06 | 0.00-0.83 | 0.036 |
| 睡眠障害の併存 (あり, アテネ 不眠尺度総スコア≥6) | 21.7% | 25.9% | 0.730 | | | |

ロジスティック回帰分析

低Na血症の発生リスク因子を検討した多変量解析では、低めの血清Na前値、多飲傾向あり、および高血圧の併存なしが有意なリスク因子として抽出された。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反状態は存在しない。

文 献

- 1) Homma Y, Yamaguchi O, Hayashi K : Neurogenic Bladder Society Committee. Epidemiologic survey of lower urinary tract symptoms in Japan. *Urology*. 2006 ; **68** : 560-564.
- 2) Tikkinen KAO, Johnson TM II, Tammela TLJ, et al. Nocturia Frequency, Bother, and Quality of Life : How Often Is Too Often? A Population-Based Study in Finland. *Eur Urol*. 2010 ; **57** : 488-498.
- 3) Nakagawa H, Niu K, Hozawa A, et al. Impact of nocturia on bone fracture and mortality in older individuals : a Japanese longitudinal cohort study. *J Urol*. 2010 ; **184** : 1413-1418.
- 4) Weiss JP, van Kerrebroeck PE, Klein BM, Nørgaard JP. Excessive nocturnal urine production is a major contributing factor to the etiology of nocturia. *J Urol*. 2011 ; **186** : 1358-1363.
- 5) Chang SC, Lin ATL, Chen KK, Chang LS. Multifactorial nature of male nocturia. *Urology*. 2006 ; **67** : 541-544.
- 6) 日本排尿機能学会, 日本泌尿器科学会編. 夜間頻尿診療ガイドライン 第2版. リッチヒルメデイカル : 2020. p.83-139.
- 7) Yamaguchi O, Juul KV, Falahati A, et al. Efficacy and safety of 25 and 50μg 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*. 2020 ; **12** : 8-19.
- 8) Juul KV, Andersson FL, Yamaguchi O. Achieving clinically meaningful quality of life benefits in nocturia takes time : Results from a long-term, multicenter phase 3 study of desmopressin in Japanese patients. *Low Urin Tract Symptoms*. 2021 ; **13** : 129-138.
- 9) 林 圭一郎, 富士幸蔵, 大水円夏ほか. 夜間多尿に対する低用量デスマプレシンの有効性と低ナトリウム血症のリスクファクターの検討～日本人男性に対する前向き研究から～. *日泌会誌* 2021 ; **112** : 159-167.
- 10) Juul KV, Malmberg A, van der Meulen E, et al. Low-dose desmopressin combined with serum sodium monitoring can prevent clinically significant hyponatraemia in patients treated for nocturia. *BJU Int*. 2017 ; **119** : 776-784.
- 11) フェリング・ファーマ株式会社, キッセイ薬品工業株式会社. ミニリンメルト® OD錠25 μ g, 50 μ g「男性における夜間多尿による夜間頻尿」特定使用成績調査 中間報告, 2022年5月.
- 12) Choi EY, Park JS, Kim YT, et al. The risk of hyponatremia with desmopressin use for nocturnal polyuria. *Am J Nephrol*. 2015 ; **41** : 183-190.
- 13) 古田 昭, 鈴木康之, 五十嵐太郎ほか. 男性の夜間多尿による夜間頻尿に対する低用量デスマプレシンの効果と血清ナトリウム値の検討. *泌尿器外科* 2021 ; **34** : 1260-1265.
- 14) 次田 誠, 岩崎泰正. 高齢者の体液調節系の特徴. *Fluid Manag Renaiss*. 2016 ; **6** : 307-311.

Risk Factors for Hyponatremia after Administration of Low-dose Desmopressin in Elderly Male Patients with Nocturnal Polyuria

Hiroshi Nagae and Naomi Maehori

Nagae Prostate Care Clinic

Corresponding author : Hiroshi Nagae
Nagae Prostate Care Clinic
7172-2619 Hosoecyo-nakagawa, Kita-ku, Hamamatsu, Shizuoka 431-1304, Japan
Tel : +81-53-522-5111 Fax : +81-53-522-5115
E-mail : qqqq3482nagae@yahoo.co.jp

Abstract

Background and Purpose : Low-dose desmopressin (DDAVP), which has the effect of improving nocturia caused by nocturnal polyuria, requires attention to hyponatremia after administration. We retrospectively investigated the clinical efficacy of DDAVP and the risk of developing hyponatremia.

Subjects and Methods : Subjects were male patients over 60 years old with nocturnal polyuria who received DDAVP from November 2019 to March 2021. We investigated changes over time in lower urinary tract symptoms evaluation index up to 8 weeks

after administration, development and outcome of hyponatremia, and hyponatremia risk factors.

Results : Fifty patients (77.6 ± 6.3 years old) were included in the analysis. In the lower urinary tract symptoms assessment index, the International Prostate Symptom Score total score, nocturia frequency score, and QOL index all decreased significantly after 1 week. The incidence of hyponatremia was 24.0% and occurred within 8 weeks in all cases. 91.6% were asymptomatic, and serum sodium levels returned to the normal range in all cases by 4 weeks after discontinuation of administration. In a multivariate analysis with hyponatremia as the objective variable, low serum sodium levels before DDAVP administration (≤ 138 mEq/L, OR 14.44, 95% CI 1.28-163.38, $p=0.031$), excessive drinking tendency (≥ 30 mL/kg/day, OR 41.26, 95% CI 1.49-1144.79, $p=0.028$), and no hypertension (exist, OR 0.06, 95% CI 0.00-0.83, $p=0.036$) were significant risk factors.

Conclusion : DDAVP is effective for elderly patients with nocturnal polyuria, and for its safe use, it is important to thoroughly instruct patients with excessive drinking tendency and to monitor patients with low serum sodium levels before DDAVP administration.

(受理日 : 2023年3月20日)