

夜間頻尿を体内時計でとらえなおす

重吉康史（しげよしやすふみ）

近畿大学医学部解剖学教授

近畿大学病院呼吸器アレルギー内科睡眠体内時計外来担当医師

E-mail: shigey@med.kindai.ac.jp

### 概日リズムと体内時計

ほとんどの生物が体内時計（生物時計）を備えている。この時計が作り出すリズムが概日リズムであり約1日の周期をもつ。睡眠覚醒、ホルモン分泌、体温、心拍、をはじめとするほとんど全ての生理現象に概日リズムが現れる。また気分や高次脳機能にも概日リズム付与されていることが知られるようになっている。

哺乳類では体内時計の中樞は1箇所視床下部の視交叉上核に存在する。視交叉直上に左右一対存在する視交叉上核は哺乳類体内時計の中樞であり、末梢の概日リズムをもつ生理現象や、末梢組織に存在する時計の位相を支配している。一方で全身のほぼすべての組織が概日リズムを発振することが可能であり末梢時計と呼ばれている(図)。中枢時計からの概日リズムが末梢時計に伝えられるのに対して末梢時計からの中枢へのフィードバックはほとんどなく、体内時計は明瞭な階層を形成している。本稿のテーマである夜間頻尿に関与するすべての臓器も体内時計の仕組みを備えている。健康なヒトでは排尿の回数は夜間には抑えられ睡眠に悪影響を与えないように体内時計がうまく具合にコントロールしている。夜間頻尿の原因は多尿（夜間多尿）、膀胱容量の減少、睡眠障害の3つに分類される（日本泌尿器学会）。このいずれにも概日リズムの障害が関与していること、概日リズムの乱れによって夜間頻尿が起こりえることが示唆されている。

### 尿産生量と体内時計

多尿による夜間頻尿は尿量が多くなるために、夜間トイレに何度も起きるもので、朝起床時の尿量も含めた夜間の尿量が1日総尿量の1/3以上になり、1回の排尿量は正常（150～200ml以上）。その原因としては糖尿病などの内分泌疾患、水分の摂り過ぎなどがある。特に夜間多尿の原因としては高血圧、うっ血性心不全、腎機能障害、睡眠時無呼吸症候群などが考えられている。さらに概日リズムの減弱や乱れが夜間尿量の増加に寄与することも報告されている。本来、昼間に比較して夜間の尿量は減少する。夜間尿量の減少は血中抗利尿ホルモン（アルギニンバソプレッシン, AVP）の概日リズムが関与する。すなわち昼間に低く夜間に高いというリズムが存在する。そのため夜間の尿量が減じて睡眠が保たれるようになっている。しかし、加齢によって、そのリズムが減弱し、夜間のAVP分泌が減少すると夜間尿量が増加する(1, 2)。

AVP分泌リズムの減弱以外に、排尿の概日リズムの減弱はいくつかの原因で起こりうる。加齢に伴う腎濃縮能力の低下、AVPに対する感受性の低下、すなわち「後天性腎性尿崩症」、腎におけるナトリウム保持、再吸収の障害夜間のAVP分泌の減少、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン分泌の減少、心房性ナトリウム利尿ホルモン分泌の増加などの可能性を考慮に入れ、適確な検査、治療を当てはめていくべきである。排尿日誌をつけることが可能なら、排尿量の昼夜差があるかどうかについては明らかになる。排尿量の概日リズムをとらえ、夜間頻尿への解決の一助となり得るかも知れない(筆者、排尿日誌を患者さんにつけていただいたことがないためぼやかしている)。

### 膀胱容量と体内時計

齧歯類での実験であるが、膀胱の蓄尿量に概日リズムがありそれにコネキシンが関与するとの報告もなされている。Negoroら(3)はマウスの排尿を自動記録することによって、一回排尿量に昼夜差があることをあきらかにした。さらに膀胱ギャップ結合タンパク質であるコネキシン43がその発現に概日リズムがあり、膀胱容量の概日リズムを生み出していることをあきらかにした。すなわち、コネキシン43が多く発現する時間帯は蓄尿量が減少して、尿回数が増える。ヒトにあてはめると膀胱が、昼間と比較して夜間にはより拡張することが可能であることになる。概日リズムの減弱は膀胱容量の昼夜差をなくし、夜間頻尿を生み出す可能性がある。もちろん過活動膀胱や前立腺肥大症は膀胱蓄尿障害を起こす代表的な疾患であり、夜間頻尿の原因となり、まずそれらの疾患の医療を行うべきである。しかしこれらの疾患の改善の後にも夜間頻尿が改善しない場合には概日リズムに目をむけるべきである。

### 概日リズムの治療

中枢時計のずれや減弱に対しては高照度光とメラトニン受容体作動薬が効果をもつ(ただしメラトニン受容体作動薬の効果は弱い)。体内時計中枢をリセットする高照度光は5000luxを越える白色光であり、朝に15分以上戸外ですごすことで達成できる。(しばしば光を浴びるという表現が使用されている。体内時計をリセットするのはあくまで網膜に当たった光であるので、浴びる必要はない。日陰にいて日の当たる明るい場所を眺めていればよい。外にでられない状況であれば、窓際で30分以上外を眺めるだけでも効果はあると考えられる。ここでの朝は体内時計の朝であり、主観的朝と呼ばれる。概日リズムが大幅に後退している場合には午後2時が朝であることもありうる。)また食事は中枢時計に影響はおよぼさないが、末梢時計の概日リズム位相をリセットすることができる。規則正しい食事が体調管理のために重要である所以である。

## 睡眠障害と体内時計

日本泌尿器学会の定義における睡眠障害を原因とした夜間頻尿は、“眠りが浅くすぐ目が覚めてしまうため、目が覚めるごとに気になってトイレに行く病態”である。すなわち夜間頻尿が尿量の増加ではなく、夜間に目をさましたためにトイレに行く、泌尿器系の異常ではない睡眠障害からくる夜間頻尿を意味する。

高齢者においては睡眠構造が変化することが報告されている。すなわち、健常成人と比較して高齢者では深い睡眠の量が減少する(4)。睡眠不足になっているのであれば、睡眠を補助することによって夜間頻尿を改善し、ひいては睡眠不足を解消することを考慮すべきである。睡眠障害があるかどうかを知るためには夜眠れないという訴えよりも昼間の状況に注目する。すなわち、昼間の眠気の強さ、居眠りの回数、眠気、だるさによる集中力の低下について質問を投げかけるとよい。さらに、睡眠障害の有無、程度を判定するピッツバーグ睡眠質問票（ネットにあります。）を用いれば簡便に睡眠障害の程度や治療の効果を把握できる。

しんが

## 睡眠障害患者に対する治療、睡眠衛生指導と投薬について

睡眠障害の患者にはまず睡眠衛生指導を行うべきである。厚生労働省が提供している『健康作りのための睡眠指針 2014 ～睡眠12箇条～』（ネットですぐに見つかる。）がわかりやすい。筆者はこれを改訂して、印刷しておき患者さんと一っしょに読み上げながら生活習慣の問題点をお伝えしている。ヒトの体内時計の周期は24時間より長いために連日リセットを行わないと容易に昼夜逆転する(新型コロナウイルスの対策としての在宅が続き、昼夜逆転して通常の学業、勤務にもどれなくなってしまうという状況が頻発している)。体内時計のリセットのために外に出て、高照度光を目に入れることが必要である。

高齢者にベンゾジアゼピン受容体作動薬（ベンゾジアゼピン系といわゆる非ベンゾジアゼピン系を含む。この2つのカテゴリーに含まれる薬剤はGABA受容体における作用点は同一である。）を投薬することは避けたい。GABA受容体に作用する薬剤は、睡眠覚醒系以外に、脊髄の反射機能、小脳機能などを抑制する可能性があり、ふらつきを伴いやすい。よって、転倒などの事故の可能性が増す。

よって、特に高齢者においては新しい薬剤であり、作用点が絞られているメラトニン受容体作動薬、オレキシン受容体拮抗薬によって睡眠の改善を目指すべきである。これらの薬剤はすでに夜間頻尿の回数減少の効果があるとの報告がなされている。ラメルテオンは夜間頻尿で不眠を生じている患者に投与することで、中途覚醒の回数を減らすことができるとの報告がある。(5,6)。また夜間頻尿に対するオレキシン受容体拮抗薬の有用性についても報告がある(7)。

メラトニン受容体作動薬、オレキシン受容体拮抗薬は、入眠に対して、ベンゾジアゼピン受容体作動薬と入眠に到るパターンが異なるようである。ベンゾジアゼピン受容体

作動薬を服用すると眠気を感じる間もなくいつのまにか眠りにはいっていくと話される方が多い。それに対してメラトニン受容体作動薬、オレキシン受容体拮抗薬では眠気を感じた後に布団に入り眠りに到るという自然な入眠経過に近い。そのかわり服用から入眠までタイムラグがあるので、眠気がくるまで床に入らないようお願いしている。布団の中で眠れぬまま長時間横になっていることで焦りが生じることを避けるためである。ラメルテオンは服用後2から3時間後によりやく眠気を感じる方が多く、少なくとも眠気を感じるまで、あるいは3時間以上たつまでは床に入らないように指導している。当初、何時から何時まで寝るのを理想とするのかを患者とディスカッションして決める。たとえば24時に就眠して、7時に起きるのを理想とするなら、ラメルテオンは21時に服用することになる。一方、オレキシン受容体拮抗薬はスボレキサント、レンボレキサントとも服用後30分から1時間、眠気がくるまでかかることが多い。計画した就眠時刻の1時間前に服用するとよい。入眠障害が強く表れるヒトには、21時にラメルテオン、23時にベルソムラを服用していただいて、24時の就眠を促進することもある。これらの薬剤の服用時刻をうまく組み合わせるとよい睡眠がとれるようにもっていく。これは時間治療と呼ばれる治療最適化の一つの例である。

オレキシン受容体阻害薬は悪夢をみやすいという印象があり、これはオレキシン受容体阻害によって生じたREM睡眠の増加によるのかも知れない。悪夢で服用が止まってしまう患者が多い。とくに普段から悪い夢の見ることの多いと訴える患者さんには要注意である。一方、ラメルテオンで問題となるのはもちこしである。すなわち飲み始めの一週間ほど翌日の昼間にもつよい眠気が残るということがしばしば生じる。このもちこし現象、すなわち翌日の強い眠気、倦怠感、薬剤の効果によって睡眠負債が顕わになったものと考えている。投薬時にもちこしがある可能性を患者さんにお伝えし、眠気、倦怠感があってもそれは薬が効いているということなので、眠かったら寝てもよいから、服用を続けてくださいと伝えている。一週間ほど服用していただくともちこしの症状が無くなることが多い。ただ、もちこしによって、通勤通学に支障を来してはいけないので、当初は、休日の前のみ服用してもらって、昼間であっても眠い時は寝てもらい睡眠負債を解消していただいている。睡眠負債が解消したのちならば規則正しい就眠、起床を達成しやすい。

## 最後に

筆者は現在、近大医学部解剖学教室にて哺乳類体内時計の研究を行いながら、近大病院にては”睡眠体内時計外来”を担当して睡眠や概日リズムの問題を抱えた患者さんの治療に当たっています。体内時計は細胞レベルから個体レベルにいたるまでのすべての階層で概日リズムという同じ文脈で記述できるまれな研究領域です(たとえば脳研究において神経細胞と、高次機能の異なる階層を同じ文脈で語る事がほぼ不可能です)。その基盤にはリミットサイクルという非線形開放系に奇跡のように現れた魅力的な振動

現象があります。動物実験や数理的で問題を解き、それを患者さんに応用して生活指導、服薬指導を行う事で治療につなげるということが可能な研究領域です。興味を持たれた方がいらっしゃいましたら、あるいは拙文に疑問（疑惑？）を抱かれた方がいらっしゃいましたらお気軽にご連絡ください。

#### 引用文献

- (1)Duffy et al., *Curr Aging Sci.* 2016, 9, 34-43.
- (2) Suzanne Hood, Shimon Ami, *J Clin Invest.* 2017, 127, 437-446.
- (3)Negoro et al., *Nat Commun.* 2012, 3, Article number 809.
- (4)新野秀人, 日本臨床 2015, 73, 892-894
- (5)Nobutaka Shimizu et al. *Low Urin Tract Symptoms* 2013, 5, 69-74.
- (6)Takashi Kawahara et al. *BMC Urol*2013 12;13:30.
- (7)末富 崇弘他 西日本泌尿器科 2019, 81, 17-22

図

