

夜間頻尿改善を目指す 就寝時刻設定アプリケーションの開発

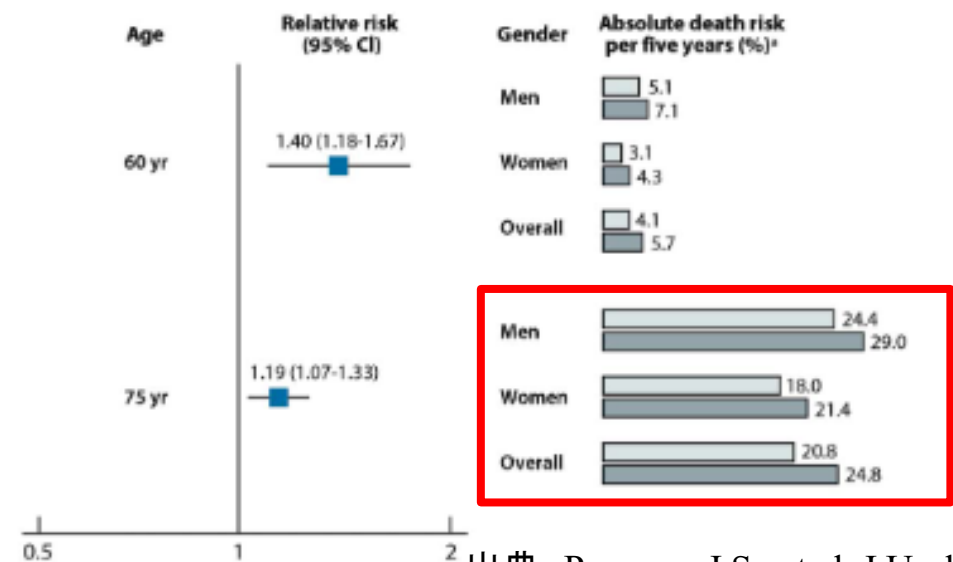
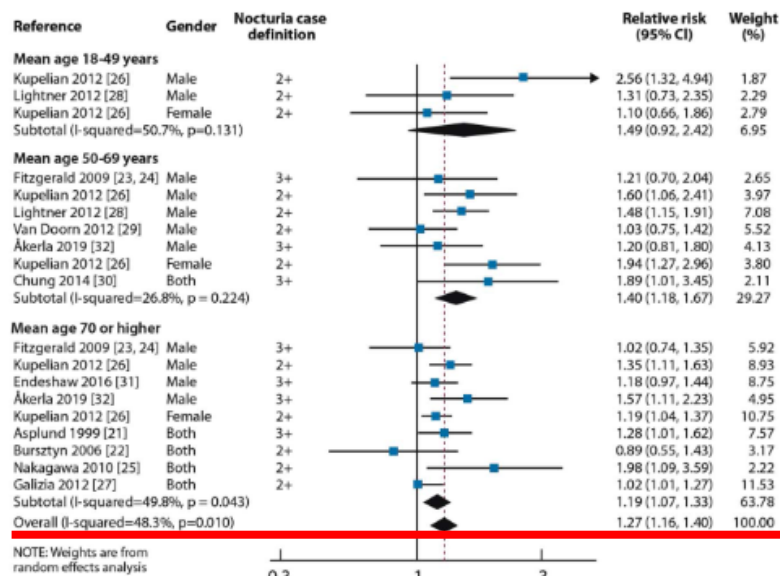
福井大学 学術研究院医学系部門
泌尿器科学

医員 奥村 悦久

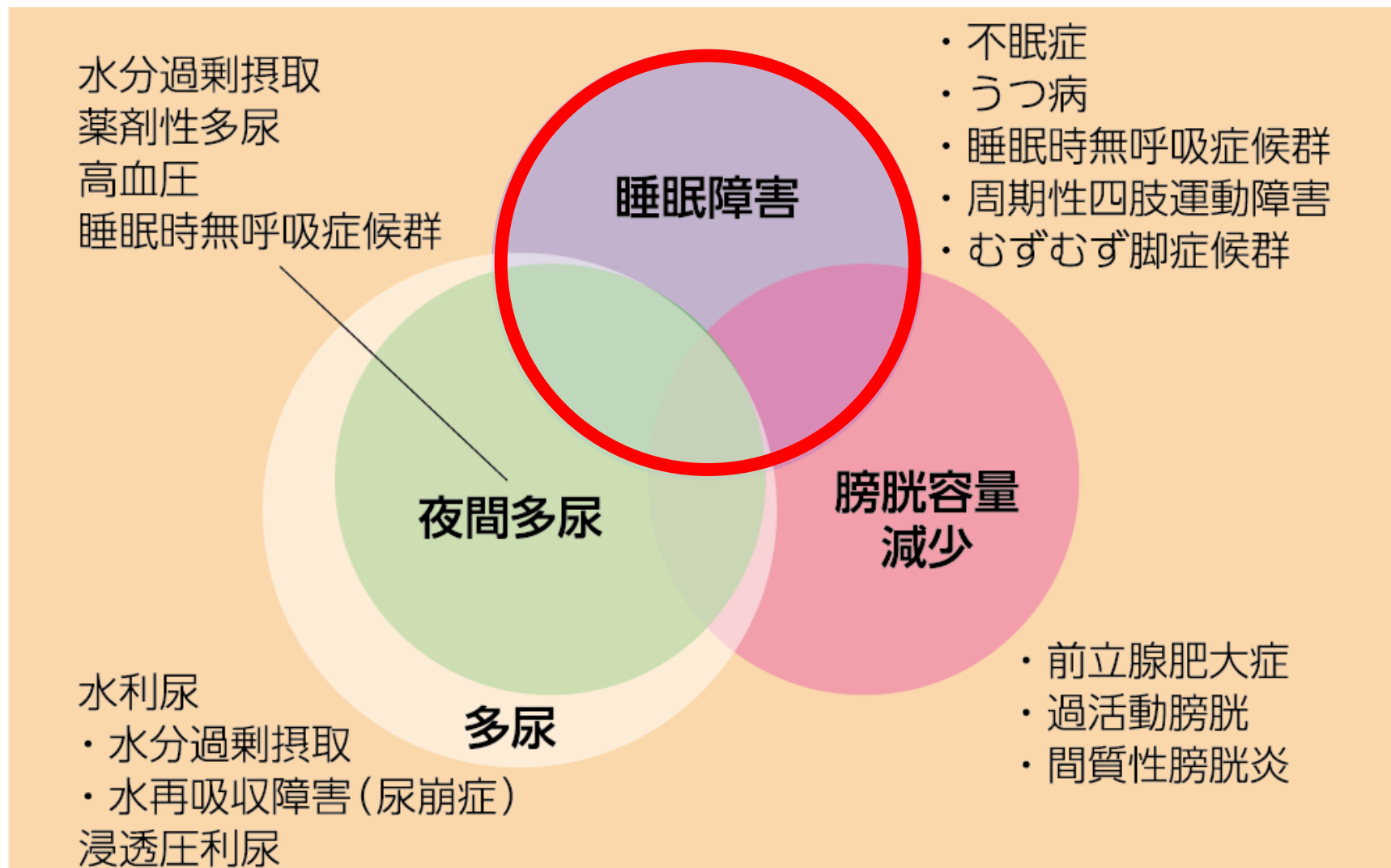
2023年 9月 7日

夜間頻尿とは ???

- 夜中に1回以上排尿のために目覚めることをいう。
- 下部尿路症状の中で最も生活に支障をきたす症状で、日本では約**4500万人**いると推定されている。
出典 Homma, Y., et al, Urology, 2006
- 夜間に何度もトイレで起きることで**睡眠の質は低下しQOLを大きく損なう。**
- 高齢者においては、**転倒や死亡率の上昇**と有意に相関する。

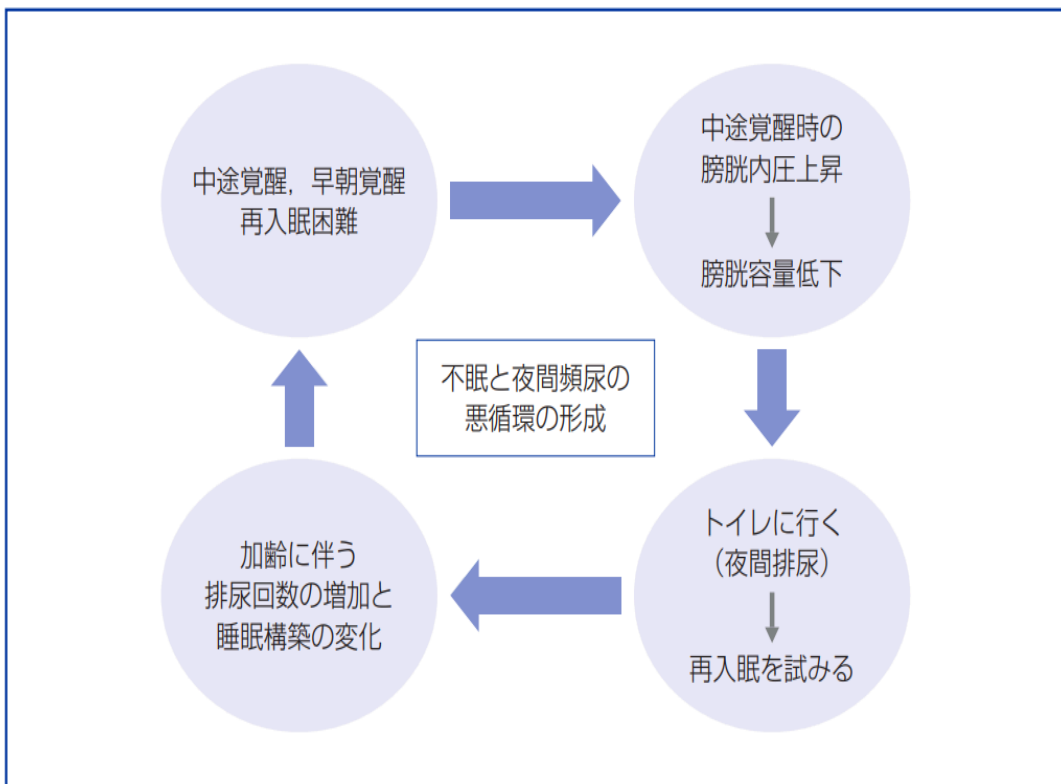


夜間頻尿の原因



夜間頻尿と睡眠障害

- 夜間頻尿と睡眠障害は双方向性の関係



Sleep-related problems and urologic symptoms: Testing the hypothesis of bi-directionality in a longitudinal, population-based study

Andre B. Araujo¹, H. Klar Yaggi², May Yang¹, Kevin T. McVary³, Shona C. Fang^{1,4}, and Donald L. Bliwise⁵

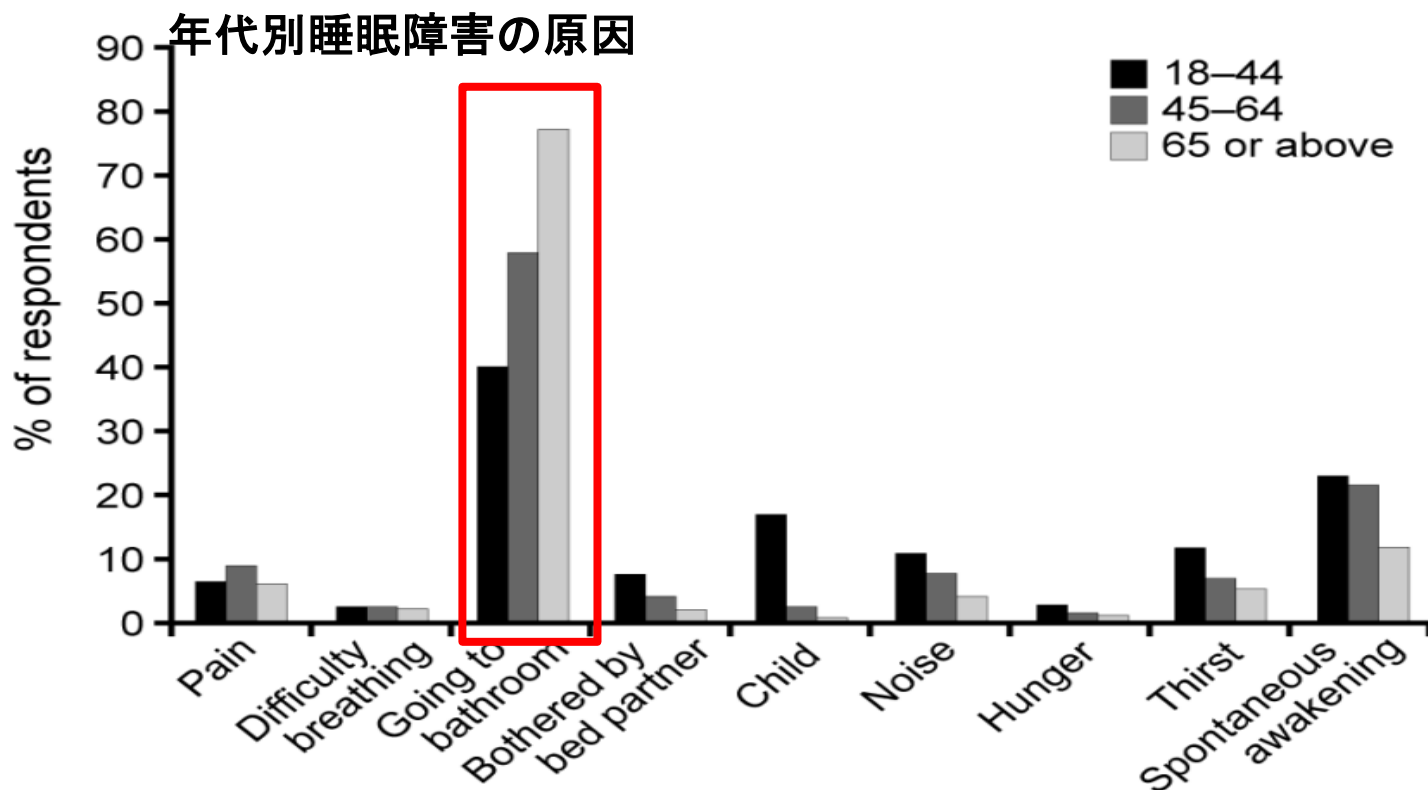
¹New England Research Institutes, Inc., 9 Galen Street, Watertown, MA 02472

Exposure ^a /Model	Incident sleep outcomes					
	Poor sleep quality		Sleep restriction ⁴		Sleep medications	
	OR (95% CI)	p ^b	OR (95% CI)	p ^b	OR (95% CI)	p ^b
Nocturia						
Multivariable-adjusted ^c	1.98 (1.38, 2.85)	<.001	1.12 (0.66, 1.89)	0.67	1.27 (0.82, 1.97)	0.29
Multivariable-adjusted plus BMI	1.98 (1.38, 2.85)	<.001	1.12 (0.67, 1.89)	0.67	1.32 (0.85, 2.04)	0.21

Exposure ^a /Model	Incident urologic symptoms					
	LUTS		UI		Nocturia	
	OR (95% CI)	p ^b	OR (95% CI)	p ^b	OR (95% CI)	p ^b
Poor sleep quality						
Multivariable-adjusted ^c	1.73 (1.20, 2.51)	0.004	1.50 (0.98, 2.31)	0.06	1.42 (1.02, 1.97)	0.04
Multivariable-adjusted plus BMI	1.64 (1.14, 2.35)	0.008	1.39 (0.94, 2.05)	0.10	1.42 (1.02, 1.97)	0.04

睡眠障害における夜間頻尿

- 米国一般成人8937人における睡眠習慣の電話調査。
- あらゆる年代において夜間頻尿は最も多い原因であった。
- 睡眠障害の割合は年齢と共に上昇した。



夜間頻尿における睡眠障害

- 対象: 2015.4-2019.5に下部尿路症状を主訴に当科を受診された1018名
- 方法: 国際前立腺症状スコア (IPSS) と当科で独自に作成した睡眠の質を5段階で評価するスコア (Quality of sleep score; QOSS) を用いて、高度夜間頻尿 (3回以上) と下部尿路症状・QOSSとの関連を検討した。

IPSS

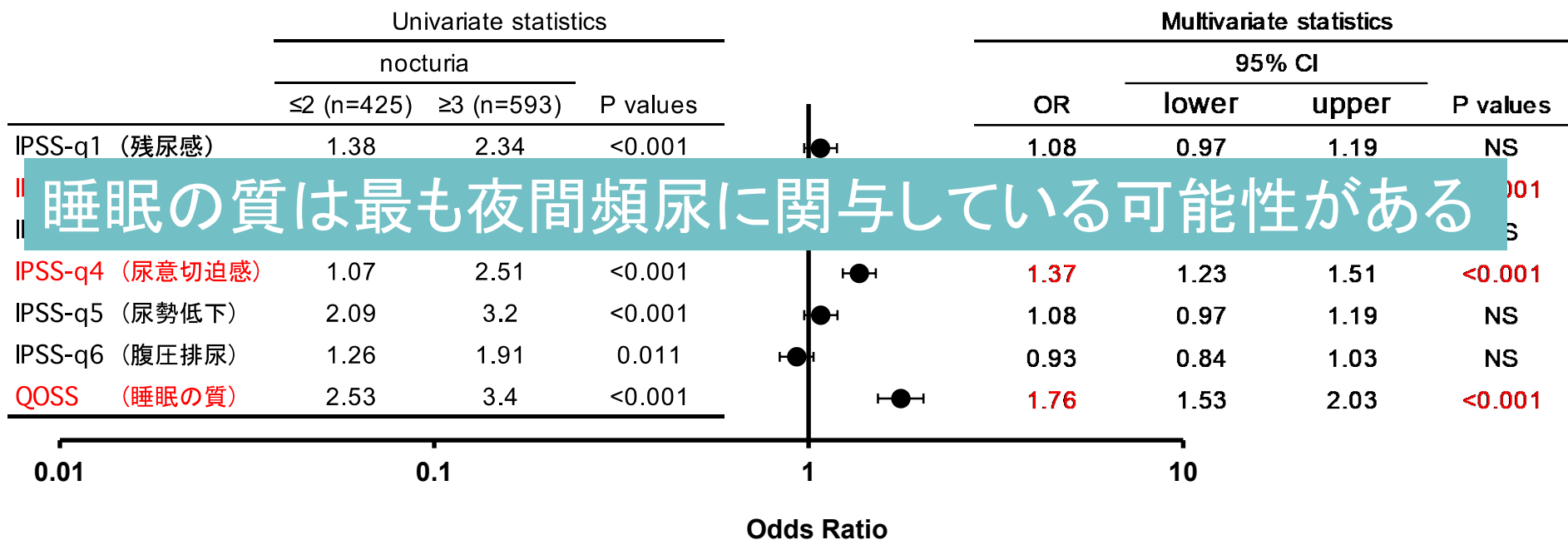
質問1	まだ尿が残っている感じがありましたか
質問2	この1ヶ月の間に、尿をしてから2時間以内にもう一度しなくてはならないことがありましたか
質問3	この1ヶ月の間に、尿をしている間に尿が何度もとぎれることがありましたか
質問4	この1ヶ月の間に、尿を我慢するのが難しいことがありましたか
質問5	この1ヶ月の間に、尿の勢いが弱いことがありましたか
質問6	この1ヶ月の間に、尿をし始めるためにお腹に力を入れることがありましたか
質問7	この1ヶ月の間に夜寝てから朝起きるまでに、ふつう何回尿をするのために起きましたか

QOSS

1	2	3	4	5
よく寝れている	まあまあ寝れている	良くも悪くない	あまり寝れていない	とても寝れていない

夜間頻尿における睡眠障害

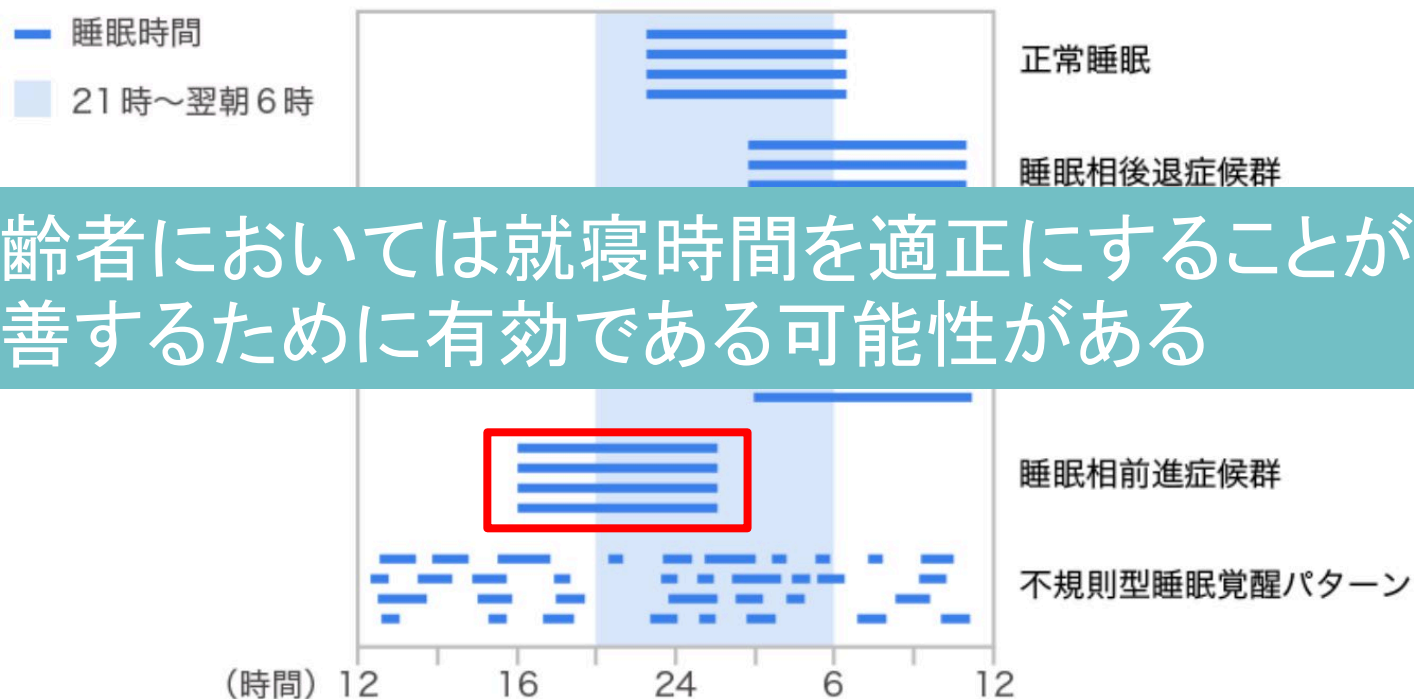
- 尿意切迫感、睡眠の質の低下が夜間排尿回数の有意な関連因子であった。
- 特に睡眠の質が最もオッズ比が高かった。



Okumura. Y. EAU, 老年泌尿器科学会 2022

高齢者の睡眠障害の特徴

- 就寝時間が早すぎる、8時間は寝る必要がある、など不適切な睡眠習慣が蔓延している。



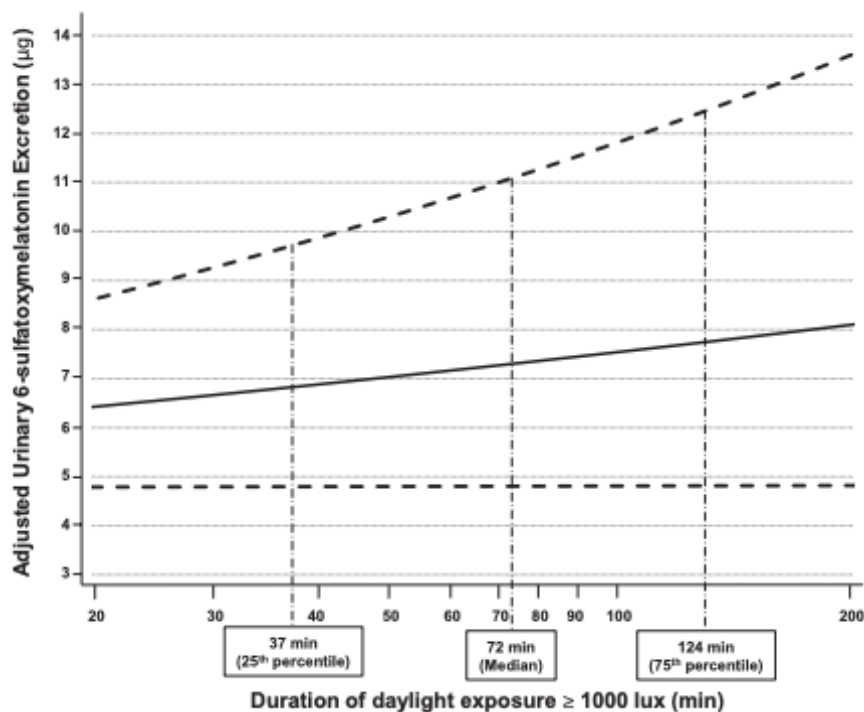
高齢者においては就寝時間を適正にすることが睡眠の質を改善するために有効である可能性がある

光照射と睡眠障害

- 睡眠の質にはメラトニンが関与している。
- 日中に十分な光暴露が得られているとメラトニン分泌量が増える。
- 夜間頻尿は、メラトニン分泌の減少と関連する。

出典 Obayashi K. J Clin Endocrinol Metabo. 2012

出典 Obayashi K. J Urol. 2014



排尿に関連する体内時計

- 循環リズム時計のPer1は腎上皮ENaCの発現を直接調節し尿量に変化する。

出典 Michelle L Gumz. J Clin Invest. 2009

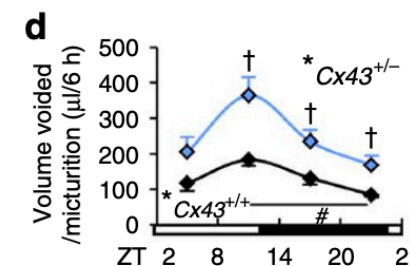
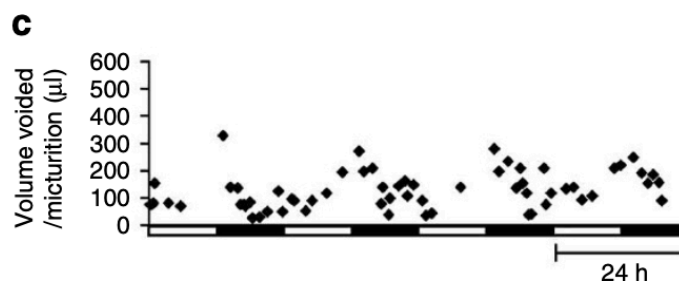
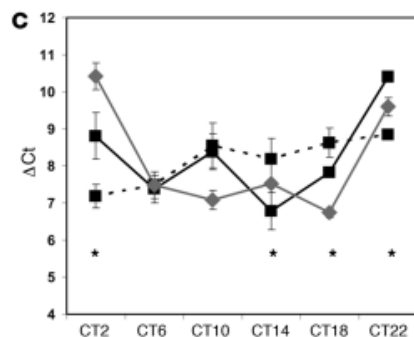
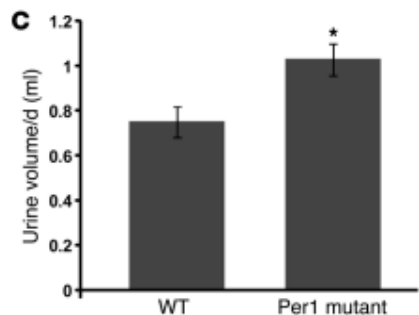
- 膀胱ではCx43が概日リズムを制御し、睡眠中に腎臓で濾過される尿量が減り、膀胱で貯めることのできる量が増える。

出典 Negoro H. Nat Commun. 2012

概日リズムの適正化が夜間尿量を低下させる



通常睡眠中に排尿することが少なくなる。



改善を目的とした仮説

個人にあった適切な就寝時刻の設定
指定時間まで光照射(=起きている)
規則正しい睡眠習慣



メラトニン生成↑⇨ 睡眠の質向上⇨ 尿意の閾値の改善
体内時計正常化 ⇨ 膀胱機能正常化
⇨ 夜間尿量の減少



夜間頻尿が減少

改善に向けた課題

1. 就寝時刻設定方法の確立

2. 実臨床での検証

- 可能な限り簡便に
- 可能な限り質を担保できる方法で

課題に対するアプローチ 1

- Wearable device(Actiwatch®)を用いて、被験者から中途覚醒時間と就寝時刻の記録を収集した。
- 中途覚醒時間が最も短くなる就寝時間を適正就寝時刻として、さまざまな方法でシミュレーションした結果、実現可能性を考慮し、最急降下法を採用した。

$$\hat{X} = X - \alpha \frac{df(X)}{dX}$$

X : 1週間の就寝時刻平均
 $\frac{df(X)}{dX}$: 就寝時間と中途覚醒時間の傾き

- 係数 α は、被験者の調整時間が睡眠の1サイクルである90分を超えないように検証した結果、150が妥当であると考えた。

Actiwatch spectrum®

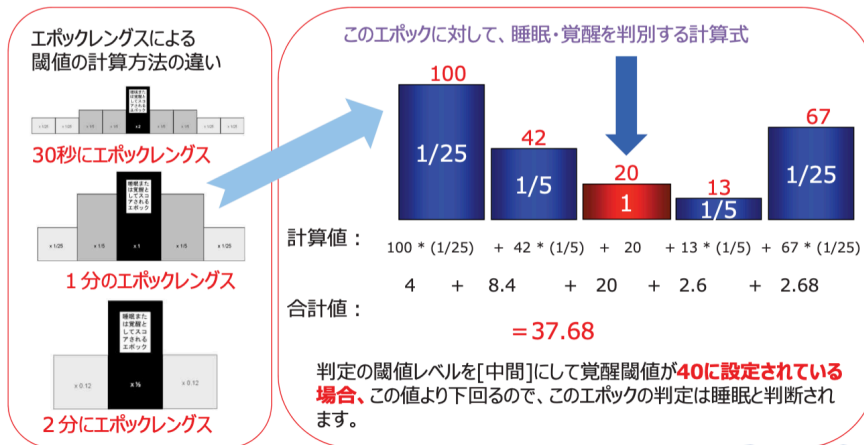


Philips HPより出典

- 腕時計型のwearable端末。
- 体動を加速度センサで捉えサンプリングレート32Hzで連続的に測定記録する。
- 周囲の環境を光における広帯域白色光の光強度および可視光帯域の青・緑・赤色光の放射照度をフォトダイオード内蔵の光センサにより連続的に測定記録する。

睡眠・覚醒の判別方法

その時点の活動量は、前後の値を重み付けして積算して、設定した閾値と比較して、睡眠・覚醒を判断します。活動量とは、動いた距離ではなく、強さ（早さ）を量（回数）として表します。



© 2015 Philips Respironics GK

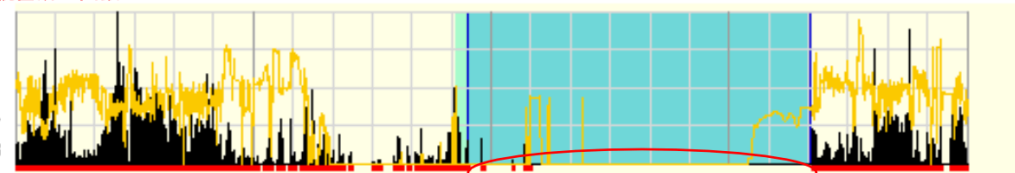
PHILIPS

毎日の統計：

日付	就寝時刻	起床時刻	総就床時間 (時間)	総睡眠時間 (時間)	入眠潜時 (分)	睡眠効率 (パーセン)	中途覚醒時間 (分)	#覚醒の回数
金曜日 2007/08/24	23:08:30	8:04:30	8:56:00	8:25:30	16.50	94.31	13.50	4

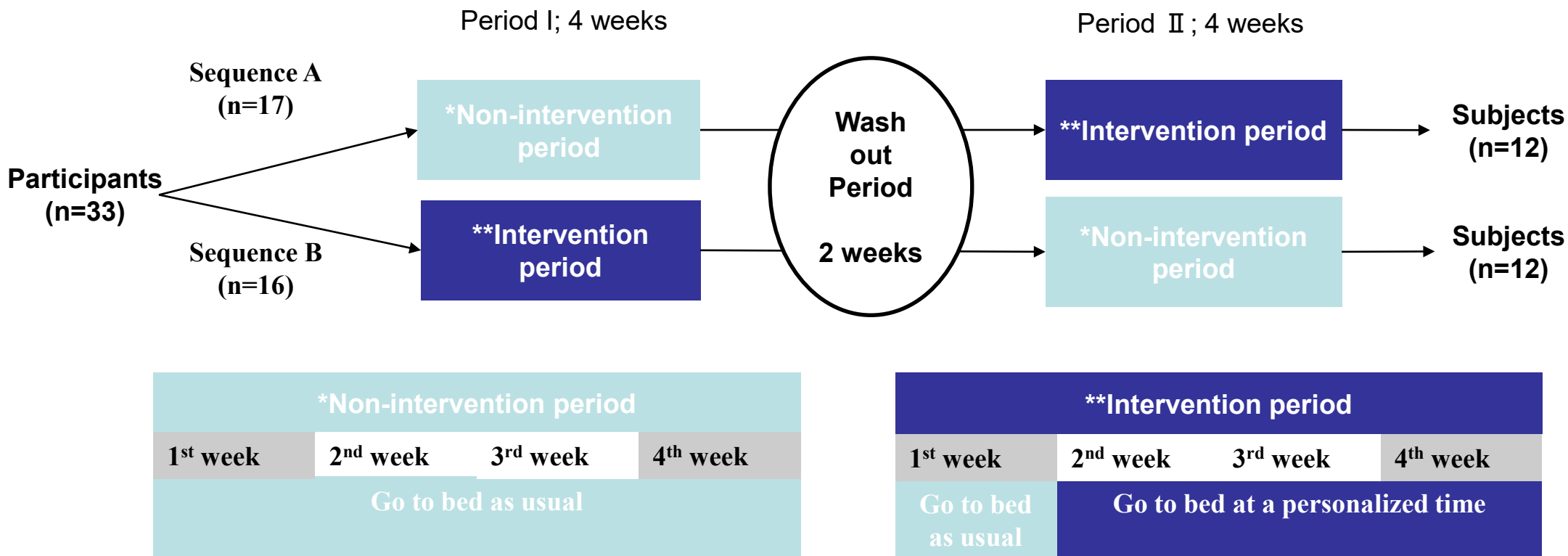
中途覚醒時間 (分) 13.50
→赤丸箇所の時間の合計
#覚醒の回数 4
→赤丸箇所の連続箇所の回数

金曜日
2007/08/24
日3



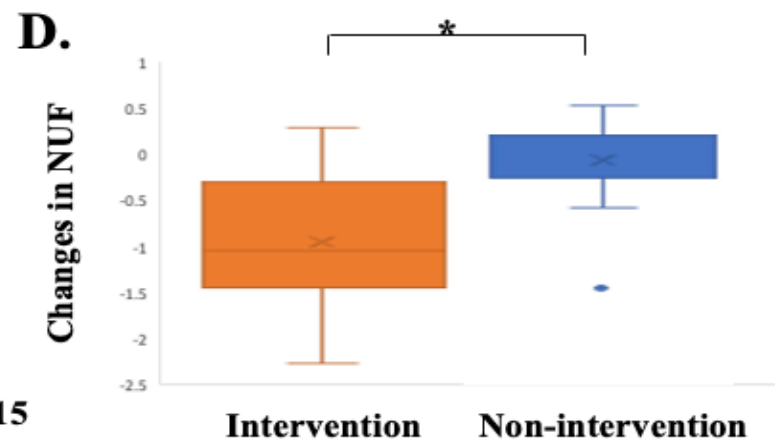
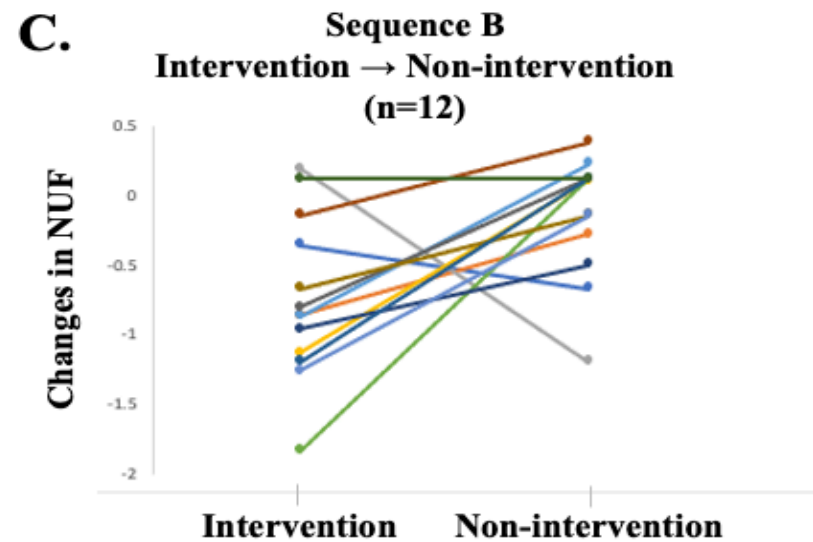
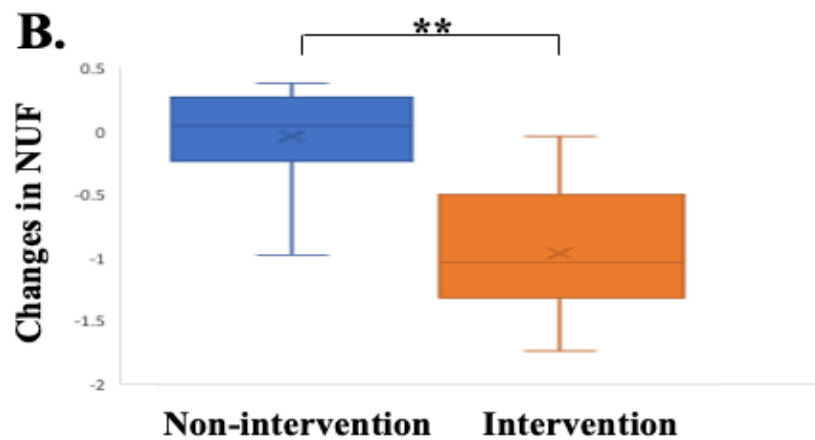
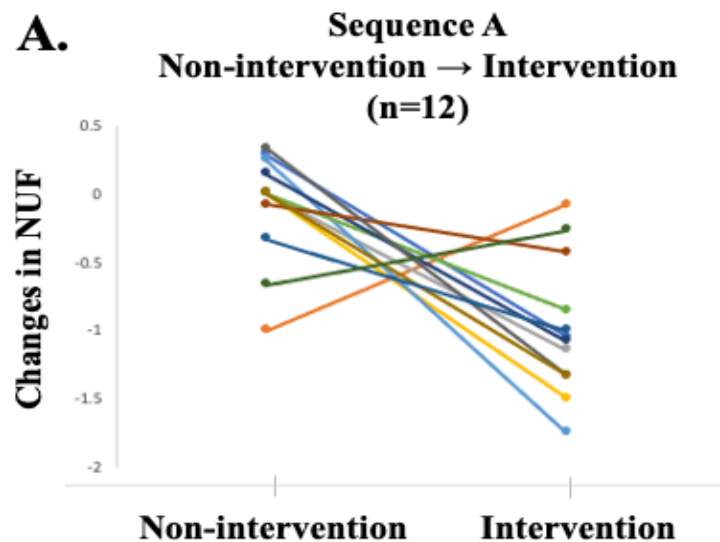
課題に対するアプローチ 2

- 夜間頻尿患者を対象に、先述の方法を用いて、適切な就寝時刻によって、夜間頻尿が改善するかを検討するための前向き臨床研究を行った。



- 介入期間、非介入期間ともに4週間で、その間に2週間のwash out期間を設定
- いずれの期間も1週目と4週目にActiwatch測定、排尿日誌による排尿回数、尿量の記録、および睡眠スコア、排尿状態スコアをアンケートによって記録した。
- 介入期間においては、1週目のデータから最適な就寝時刻を設定し、以後の3週間をその時間に就寝してもらった。

結果2



*p=0.015
**p=0.004

NUF(夜間排尿回数)の変化を比較

A,B群共に、介入期間前後のNUFの差が、非介入期間と比較して有意な減少を認めた。

結果3

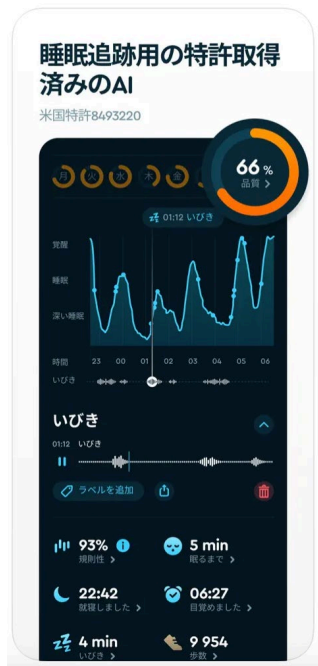
	Intervention period		p value
	Pre	Post	
ピッツバーグ睡眠質問票 ¹	7.6±2.9	5.4±3.2	0.008
過活動膀胱症状スコア ²	5.4±2.7	4.0±2.5	0.052
国際前立腺症状スコア ³	10.6±6.5	8.4±6.6	0.17
国際前立腺症状QOLスコア ⁴	3.8±1.5	3.2±1.8	0.36

- 1: 睡眠の質を18項目で評価するスコア。21点満点。高いほど質が悪い。
カットオフ値は5.5点で、6点以上は「睡眠に障害がある群」とされる。
- 2: 過活動膀胱症状を評価するスコア。15点満点。高いほど重症。
- 3: 前立腺肥大症症状を評価するスコア。35点満点。高いほど重症。
- 4: その時点の下部尿路症状におけるQOLを評価するスコア。5点満点。高いほど重症。

適切な時刻に就寝することで、夜間頻尿だけでなく、睡眠の質もまた有意に改善した。

従来技術とその問題点

- 既に実用化されているアプリケーションは測定するのみ、あるいは傾向から一般的なアドバイスをするのみ。
- Actiwatchと同様に加速度センサーを用いているものもあるが、精度は不明。
- 具体的な就寝時間を提唱するものは存在しない。



Apple App Storeより出典



Apple App Storeより出典



Emoor HPより出典



Toppan life sensing HPより出典

新技術の特徴・従来技術との比較

特徴

- 先述のアルゴリズムを用いて、具体的な就寝時刻を提唱することが可能。
- 本アルゴリズム自体はそれほど複雑でなく技術転用は難しくくない（と思っています）。

従来技術との比較

- 従来技術の中で、具体的な就寝時刻を提唱できるものはない。
- 加速度センサーを用いているものもあるが、精度は不明。

想定される用途

- 本技術の特徴を生かすためには、スマートフォンやスマートウォッチのアプリケーション、あるいはベッドや枕にシステムを内臓することで普及を図る。



夜間頻尿が減少



睡眠の質向上とQOLの改善を望む患者へのサービス提供

実用化に向けた課題

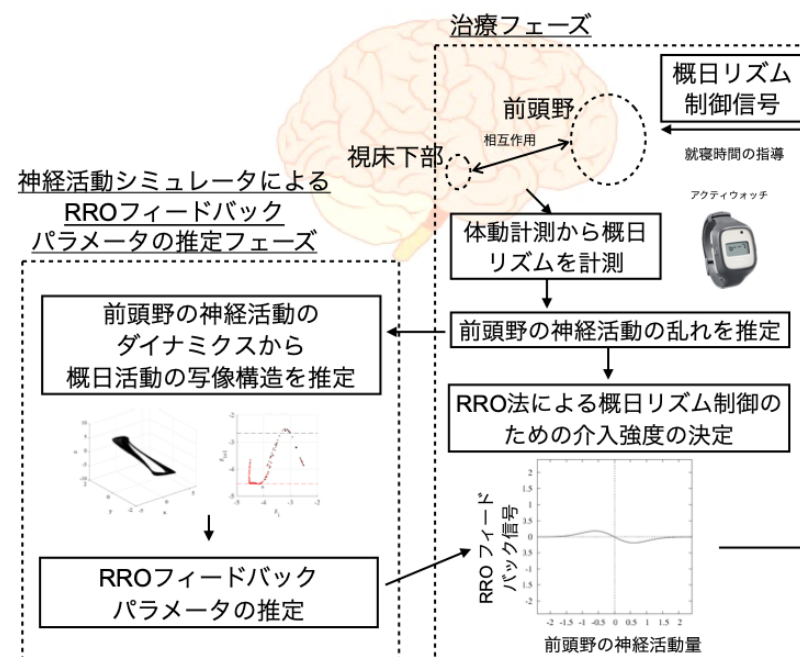
- アルゴリズムの技術転用
- 体動を感知する技術はActiwatchと同等（あるいはそれ以上）の精度
- （場合によっては脳波測定ができれば）

企業への期待

本技術の特徴を生かすため以下の開発が可能な企業

- ①スマートフォンやスマートウォッチのアプリケーション開発
- ②システムを内蔵した寝具や枕の開発
- ◎ 市場への提供窓口 できれば医療機器の製販登録済みの企業

* 得られたデータを用いて、共同研究者らが特許を取得している「カオス制御法」を用いるなど、市販後の製品の検証、および必要に応じバージョンアップにも協力を期待します。



本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 :
就寝時刻推定プログラム、情報処理装置、寝具、
ウェアラブルデバイス及び睡眠環境制御装置
- 出願番号 : 特願2023-056856
- 出願人 : 福井大学・千葉工業大学
- 発明者 : 奥村 悦久、石橋 知明、
高橋 哲也、信川 創
(千葉工業大学)

お問い合わせ先

福井大学 産学官連携本部
コーディネーター 奥野 信男

TEL 0776-27-8956

FAX 0776-27-8955

e-mail office@hisac.u-fukui.ac.jp