

夜尿症に対する Ubretid の使用経験

久留米大学医学部泌尿器科学教室（主任：重松 俊教授）

重 松 俊
増 田 京

USE OF "UBRETID" FOR NOCTURNAL ENURESIS

Shun SHIGEMATSU and Takashi MASUDA

*From the Department of Urology, Kurume University School of Medicine
(Director: Prof. S. Shigematsu, M. D.)*

Nocturnal enuresis is a common disease, but is difficult one to treat. So far many different kinds of therapy have been attempted without satisfactory results. This means that there is no definite way of treatment for this particular disease because of the fact that the cause of the disease is very complicated deriving from many causal factors.

Administration of "Ubretid" was attempted in 13 patients with functional nocturnal enuresis. The result was satisfactory with cure in 5 cases (38.4 %), markedly effective in 2 (15.3 %), effective in 2 (15.3 %), ineffective in 2 (15.3 %) and unknown in 2 (15.3 %). No noticeable side effect was encountered.

It is thought that "Ubretid" is one of preferable new drugs for nocturnal enuresis.

緒 言

夜尿症は、しばしば見られる疾患であるがなかなか治療しがたく、一般家庭のみならず幼児、学童収容施設においても悩ませられている疾患の一つとなっている。したがって数多くの治療法が試みられている。すなわち食餌療法として水分制限、刺激物の禁止、理学療法として赤外線、低周波、腰椎穿刺、パンピング、薬物療法として活性持続型 $V B_1$ 剤、自律神経遮断剤等きりが無いぐらいである。したがってこのように多くの治療法があるということは、そのどれもが満足すべき効果をあげえなく、確立された治療法がないということである。

これは夜尿症の原因が極めて複雑で多種の要因に由来するためである。

夜尿症は、まず器質的なものと、機能的なものに大別され、この治療にあたっては、まず器

質的夜尿症の発見につとめ、これに対して原因に即した療法を行なうことはいうまでもない。しかし臨床的に経験される大部分は、器質的には特に異常所見を認めないいわゆる機能的な夜尿症である。

われわれは今回、鳥居薬品より長時間 anticholinergic の作用を有するといわれる Ubretid の提供をうけ、これを夜尿症に使用し効果のあることを知ったので報告する。

Ubretid について

Ubretid は、化学的に 1-Methyl-3-Hydroxypyridinium bromide-1, 6-Hexamethylene-bis-N-methylcarbamate であり、Österreichische Stickstoffwerke A. G. 研究所で開発されたものである。作用機序として副交感神経および運動神経の刺激伝達物質であるところの acetylcholine は、cholinesterase によって分解されるが、Ubretid がこの cholinesterase

と可逆的に結合してその作用を阻害し、acetylcholine を蓄積させ、作用を増し、かつ持続せしめる。すなわち副交感神経刺激作用および骨格筋の緊張を増加持続するように働くといわれる。副作用として頭痛、腹痛、下痢、発汗、動悸、および筋線維性揺蕩などがおこるが、ムスカリン作用には、アトロピン、神経筋作用には、クラーレが拮抗する。

禁忌として強度の迷走神経緊張症、低血圧、心筋硬塞、気管支喘息、筋硬直症、テタニー、てんかん症、パーキンソン症等がある。

検 査 方 法

治療に先だって膀胱内圧測定、自律神経機能検査、トルコ鞍測定、脳波の測定を行なった。まず膀胱内圧は13例、すべて低緊張症を示した。自律神経機能検査の方法としては、アドレナリン、ピロカルピンおよびアトロピン試験を行ない、結果は上田氏の方法に従って分類した。すなわち Table 2 に示す通り、正常2例、自律神経機能亢進7例、全自律神経不安定2例、副交感神経不安定1例、全自律神経緊張低下1例となる。トルコ鞍および脳波においては、全例ともに異常所見を認めなかった。

治療対象および投与法

夜間の遺尿は3～4才頃までは必ずしも病的とはいえない。だから夜尿症といわれるのは4～5才以後で、特に小学校入学後でも頑固に夜尿がある場合が問題になり、治療の対象となる。われわれが観察した症例は当大学外来を訪れた13例である。年齢は9才から26才の間で男性6例、女性7例であった。この症例の中には、すでに結婚している症例も含まれている (Table 1 参照)。

投与法は、経口投与の場合、腸管からの吸収を確実にするため毎日早朝空腹時に1回 5mg 1錠を1日量として連日投与を行なった。

治 療 成 績

Ubretid の使用量と使用期間および既往の治療は Table 3 に示す通りである。

夜尿症の効果判定はなかなか困難である。主観的に効いたか効かないかといっても、判定に困るので、その効果判定に百瀬らの方法を参考に、初診時までの1週間の夜尿回数を A とし、 $A/7$ を x とし、次いで Ubretid 投与後における単位期間中 (1週間) の夜尿回数を a とし $a/7$ を X とし

$$X/x \geq 3/4 \text{ 無効 (一)}$$

Table 1

症例	年齢	性別	遺伝性および血族結婚	出産時	学業成績
1	14	男	なし	30日早産	
2	9	女	なし	満期	中
3	13	男	なし	満期	
4	17	女	なし	満期	中
5	11	女	なし	42日早産	下
6	12	男	母夜尿症	満期	中
7	15	男	なし	満期	下
8	16	女	なし	満期	中
9	18	女	なし	満期	中
10	18	男	なし	満期	
11	12	男	両親従兄妹同志	満期	中
12	26	女	なし	満期	
13	19	女	なし	満期	中

Table 2

症例	膀胱内圧	自律神経系検査	トルコ鞍	E. E. G
1	低緊張症	全自律神経機能亢進	正常	正常
2	低緊張症	全自律神経機能亢進	正常	正常
3	低緊張症	全自律神経機能亢進	正常	正常
4	低緊張症	全自律神経不安定	正常	正常
5	低緊張症	全自律神経機能亢進	正常	正常
6	低緊張症	全自律神経機能亢進	正常	正常
7	低緊張症	全自律神経機能亢進	正常	正常
8	低緊張症	正常	正常	正常
9	低緊張症	全自律神経機能亢進	正常	正常
10	低緊張症	正常	正常	正常
11	低緊張症	副交感神経不安定	正常	正常
12	低緊張症	全自律神経不安定	正常	正常
13	低緊張症	全自律神経緊張低下	正常	正常

$$3/4 > X/x > 1/4 \text{ 有効 (+)}$$

$$1/4 \geq X/x \text{ 著効 (++)}$$

$$X/x = 0 \text{ 治癒 (卅)} \text{ とした。}$$

これによると、Table 3 に示す通り治癒5例 (38.4%)、著効2例 (15.3%)、有効2例 (15.3%)、無効2例 (15.3%)、不明2例 (15.3%) である。要するに夜尿症の1/3は Ubretid でなおり、1/3は、改善され、残りの1/3は効果がなかったということである。しかしながら学童期以上であるために Ubretid が夜尿症に効くという精神暗示の効果も考慮に入れる必要があると考えられる。

副作用は 0.5mg 連日投与では、これといったものを認めず、かなりの長期間投与しても心配がないように思われた。しかしただ1例に副作用として断定はで

Table 3

症例	既往の治療	夜尿発現率	投与方 法および期 間	経 過	効果	副作用
1	カテラン注 アリナミンF内服	1/7	1日5mg 20日間	1/7	無効	—
2		3/7~4/7	1日5mg 22日間	22日迄 3/7~4/7 23日以後 不明	無効	—
3	バランス内服	2/7~3/7	1日5mg 84日間	40日 不変 以後 1/7	有効	—
4		2/7~3/7	1日5mg 14日間	0/7	治癒	—
5	アリナミンF内服 バランス内服	7/7	1日5mg 90日間	60日迄 2/7 70日迄 1/7 90日迄 0.5/7	著効	—
6		7/7	1日5mg 30日間	20日迄 2/7	有効	—
7	バランス内服	1/7	1日5mg 21日間	0/7	治癒	—
8		1/7	1日5mg 21日間	14日迄 1/7 以後 0/7	治癒	—
9		0.5/7	1日5mg 14日間	14日間 0/7 以後 不明	不明	月経不規則 [?]
10	バランス内服	1/7	1日5mg 75日間	60日迄 1/7 以後 0/7	治癒	—
11		7/7	1日5mg 7日間	0/7	治癒	—
12	アリナミンF内服	1/7~2/7	1日5mg 7日間	7日 1/7 以後 不明	不明	—
13		4/7	1日5mg 70日間	1/7~2/7	著効	—

きないが、月経不規則となるような症例があった。

次に2, 3の代表的症例をあげてみる。

症例4 17才, 女性。

中学2年頃より別に誘因と思われるものもなく、週に2~3回の夜尿があるようになった。季節的影響はなく覚醒時には頻尿、排尿の異常はない。家族中に夜尿はみられず、特記すべき既往症もない。学業成績は中。膀胱内圧測定で低緊張症を示し、脳波、トルコ鞍に異常を認めず、自律神経機能検査で全自律神経不安定状態を示した。

以上の諸検査後に Ubretid 1日1回1錠投与を試みた。投与開始翌日より夜尿は認めなくなった。しかし念のため2週間連日投与を行ない、以後中止した。投与中止後1カ月経過をみたが全く夜尿は認めなくなった。本症例は Ubretid により夜尿が治癒したものと考える。

症例5 11才, 女性。

5才頃より夜尿をみるようになった。この夜尿はほとんど毎夜1回失敗し、季節的には一般に冬に激しいという。出産は42日早産である。覚醒時には、排尿異常は全くみられない。学業成績は下。初診時膀胱内圧測定で低緊張症を示し、脳波、トルコ鞍に異常を認めず。自律神経機能検査で全自律神経機能亢進を示した。

既往の治療として連日の夜尿であるためにアリナミンF、バランス、その他種々の治療を受けているが効果はほとんどなかった。

Ubretid を1日1回1錠連日投与を行なった。最初の2週間は1日おきにみられるようになった。以後2カ月間は3日に1回位の割と減少した。さらに70日目

までは週1回位の割と減少し、90日目までは2週間に1回の割とさらに減少し量も少なくなった。この間全く副作用は認めていない。

現在投与を中止して経過を観察中であるが、中止しても2週間に1回あるかないかで、著効を示した1例である。

症例11 12才, 男性。

4才頃より何等誘因と思われるものではなく、連日夜尿をみるようになった。覚醒時には、排尿異常は全くみられない。学業成績は中。初診時膀胱内圧測定で低緊張症を示し、脳波、トルコ鞍に異常を認めず、自律神経機能検査で副交感神経不安定状態を示した。

なおこの症例の両親は従兄妹同志の結婚である。この Ubretid 症例に1日1回1錠投与を開始する。1週間投与するに、この間1回の夜尿も認めなかった。よって投与を中止し経過を観察するに1カ月間に1回の夜尿も認めなかった。また副作用も全く認めなかった。

考 按

夜尿症、ことに機能的夜尿症の原因は全く複雑であり、臨床上、夜尿症をみてその成因を簡単に説明しうる例は少ない。しかし最近夜尿症と自律神経機能との関連が注目されてきた。すでに Gulasacy が夜尿症は、副交感神経緊張によって起こることを1935年に述べており、その後も夜尿症と自律神経に関する多くの報告がなされている。本邦でも山崎、宮野、百瀬らが、いずれも夜尿症患者に自律神経機能検査を行な

って、副交感神経緊張状態に傾くものの多いことを報告している。

われわれも自律神経機能検査を行なったところ、正常2例で、他はすべて自律神経機能に異常を認めた。

夜尿症に対する Ubretid の効果は、本剤の自律神経に対する anticholinergic の作用に基づくものと思われ、38.4%の治癒率を示したのもうなづける訳である。したがって Ubretid は、臨床的に夜尿症を、取扱う際、自律神経異常を示すものには、充分に使用する価値のある薬剤であると考ええる。

結 語

われわれは、機能性夜尿症13例に対して Ubretid を使用し治癒5例(38.4%)、著効2例(15.3%)、有効2例(15.3%)、無効2例(15.3%)、不明2例(15.3%)ときわめて良好

な成績を収めた。また特記する副作用も認めなかった。本剤は夜尿症治療に推奨に値する一新薬と考える。(Ubretid の提供を受けた鳥居薬品に謝意を表します。)

参 考 文 献

- 1) Brandstetter. et al. : Wien. klin. Wschr. 73: 556. 1961.
- 2) 稲田 務他：泌尿紀要, 13: 429, 1967.
- 3) 楠 隆光他：臨床皮泌, 20: 915, 1966.
- 4) Mermon: Z. Urol., 55: 271, 1962.
- 5) Mermon: Wien. klin. Wschr., 74: 29, 1962.
- 6) 百瀬剛一他：トリプタノール文献集, 夜尿症特輯. 万有製薬株式会社, 52. 1963.
- 7) 松沢真澄他：診療と保険, 8: 578, 1966.
- 8) Müller: J. Urol., 84: 714, 1960.
- 9) 新島端夫他：泌尿紀要, 13: 423, 1967.
- 10) 岡 直友他：泌尿紀要, 13: 42, 1967.

(1968年2月2日 特別掲載受付)