

夜尿症の治療について（第1報）

愛知県厚生連更生病院泌尿器科（医長：和志田裕人）

和志田 裕 人*

上 田 公 介**

名古屋市立大学医学部泌尿器科学教室（主任：岡 直友教授）

津ヶ谷 正 行***

NOCTURAL ENURESIS: RECENT TREATMENT

Hiroto WASHIDA and Kosuke UEDA

*From the Department of Urology, Kosei Hospital, Anjo, Japan**(Chief: Dr. H. Washida, M. D.)*

Masayuki TSUGAYA

*From the Department of Urology, Nagoya City University Medical School**(Director: Prof. N. Oka, M. D.)*

Either the combination of neurotrophin (Neurotrophin) and amitriptyline hydrochloride (Tryptanol) or that of neurotrophin, amitriptyline hydrochloride and T. T. F. D. (Alinamin F) were administered to 28 patients with nocturnal enuresis.

The clinical response was excellent in 11 (39.3%), effective in 9 (32.1%), ineffective and unknown in 6 (21.1%).

Efficacy rates were 88.9% in 9 girls and 63.2% in 19 boys.

緒 言

夜尿症（夜間遺尿症）に関する文献は枚挙にいとまのないほど報告されているが、いまだ決定的な治療法は確立されていない。これは夜尿症が独立した疾患というよりも、むしろ一種の症候群とみなすべきものであり、その原因が複雑多様性に富むためと考えられる。夜尿症は機能的（真性）夜尿症と器質的夜尿症に大別され、臨床的に経験される大部分は機能的夜尿症である。器質的夜尿症はさておき、機能的夜尿症の成因に自律神経失調が大きな役割を果たしているといわれる。

今回、自律神経系ならびに末梢神経系に鎮静的にはたらくといわれる neurotrophin (Neurotrophin: 商品名) と amitriptyline hydrochloride の1剤あるいは amitriptyline hydrochloride と thiamine tetrahydro-

furfuryl disulfide との2剤の併用療法を機能的夜尿症に使用する機会を得たので、その概要を報告する。

対象および投与方法

1974年1月より12月までの1年間に、更生病院泌尿器科を訪れた外来患者のうち夜尿を主訴とする患者28名に使用、検討した。そのうち夜間遺尿症は18名（この中で6名が頻尿症を合併）であり、昼間遺尿症を合併する者は10名（この中で2名が頻尿症を合併）であった。Table 1 に示すごとく、年齢分布は3歳より10歳におよび、6歳が最も多かったがとくに一定の傾向は認められない。男女別では男が19名（67.9%）、女が9名（32.1%）であった。このうち長男11名、次男8名、長女7名、次女2名であり、長男、長女が多かった。なお、われわれの経験した症例では三男ならびに三女以下の子供はなかった。

投与方法は、Neurotrophin 特号 1管（1管：1ml）

* 医長 ** 医員 *** 助手

Table 1. 性および年齢別分布

性 年齡(歳)	男		女		合 計 (名)
	長男	次男	長女	次女	
3	2	2	1	0	5
4	1	1	1	0	3
5	2	0	1	0	3
6	4	2	0	1	7
7	0	0	1	0	1
8	1	1	0	0	2
9	1	1	1	0	3
10	0	1	2	1	4
合 計 名	11名	8名	7名	2名	28名
	19名		9名		

あるいは年齢および症状の程度により2分の1管を筋肉注射した。投与は週に2, 3回施行することを原則とした。また, 全例に amitriptyline hydrochloride (25 mg/day-50 mg/day) 1剤の, あるいは amitriptyline hydrochloride (同上), thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide (25 mg/day-50 mg/day) (以下 TTFD と略す) との2剤の併用をおこなった。

Neurotropin の投与回数は最多21回, 最少1回で, 1回投与は3例あり, このうち2例は初診のみで再来せず, 残りの1例は夜尿症治療中に発熱をきたし, 小児科に転科した症例であった。これらの1回投与のみの症例も検討に加えた。平均投与回数は7.1回であった。

成 績

治療効果の判定は, 治療により遺尿が消失あるいはほぼ消失せるものを著効, 治療前に比し遺尿回数が半分以下に減少せるものを有効, 多少の改善をみるものをやや有効, 治療前に比し遺尿回数の減少がほとんど認められないものを無効とした。以下述べる統計的批判, 操作, 検討において, 治療効果不明の症例は無効例に含めた。

成績は Table 2 に示すごとく, 著効11例 (39.3%), 有効9例 (32.1%), やや有効2例 (7.2%), 無効および不明6例 (21.4%) であった。著効例と有効例を合わせると20例 (71.4%) の成績であった。

年代別成績では, 3歳および4歳では著効3名 (37.5%), 有効2名 (26%) で著効例と有効例の合計は5名 (62.5%), 5歳および6歳では著効5名 (10%), 有効3名 (30%) で著効例と有効例の合計は8名 (80%), 7歳および8歳では著効1名 (33.3%), 有効1

Table 2. 年代別治療成績

年代	効 果 著 効 (名)	有 効 (名)	や や 有 効 (名)	無 効 (名)	効 明 (名)	合 計
3～4歳	3名	2名		2名	1名	8名
	5名					
5～6歳	5名	3名		0	2名	10名
	8名					
7～8歳	1名	1名		0	1名	3名
	2名					
9～10歳	2名	3名		0	2名	7名
	5名					
合 計	11名	9名		2名	6名	28名
	20名					

Table 3. 性別治療成績

性	効 果 著 効 (名)	有 効 (名)	や や 有 効 (名)	無 効 (名)	効 明 (名)
男	長男	4名	3名		
		7名		1名	3名
	次男	3名	2名		
		5名		1名	2名
	計	12名		2名	5名
女	長女	3名	3名		
		6名		0	1名
	次女	1名	1名		
		2名		0	0
	計	8名		0	1名

名 (33.3%) で著効例と有効例の合計は2名 (66.7%), 9歳および10歳では著効2名 (28.5%), 有効3名 (42.9%) で著効例と有効例の合計は5名 (71.4%) であった (Table 2)。

また Table 3 のごとく, 長男11名中, 著効4名 (36.3%), 有効3名 (27.3%) で著効例と有効例の合計は7名 (63.6%), 次男8名中著効3名 (37.5%), 有効2名 (25%) で著効例と有効例の合計は5名 (62.5%), 次に長女7名中, 著効3名 (42.8%), 有効3名 (42.8%) で著効例と有効例の合計は6名 (85.7%), 次女2名中, 著効1名 (50%), 有効1名 (50%) で著効例と有効例の合計は2名 (100%) であった。男

19名中、著効7名(36.8%)、有効5名(26.3%)で著効例と有効例の合計は12名(63.2%)、女9名中著効4名(44.4%)、有効4名(44.4%)で著効例と有効例の合計8名(88.9%)であり女兒のほうが良好な成績であった。

次に2, 3の代表的症例を述べる。図表の夜尿発現率とは、7日間の夜尿回数を示したもので、大田黒らの方法を参考にしたものである。

症例1. 北○克○ 男 4歳

既往歴・家族歴：特記すべきものなし。

現病歴：平均週3回の夜尿をきたす。覚醒時の遺尿はないが、頻尿である。尿所見は正常。腎膀胱部単純撮影ではとくに異常所見は認めず、spina bifida occulta 像も認めない。排泄性腎盂造影(以下 IVP と略す)は両腎とも機能、形態に異常なく、尿管の走行にもとくに異常を認めない。また膀胱像にもとくに異常所見は認めない。初診より3週間 amitriptyline hy-

drochloride 25 mg/day を投与し、経過観察したが、夜尿頻度は変わらず、4週目より週2回の neurotropin 1/2 管投与を併用し、著明な効果をあげた (Fig. 1)。

症例2. 稲○健○ 男 6歳

既往歴：左陰嚢水腫で2回の穿刺吸引を受けて完治し、初診時には認めない。

家族歴：特記すべきものなし。

現病歴：平均週4回の夜尿をきたし、またときどき腹痛を訴える神経質な子どもである。尿所見は正常、腎膀胱部単純撮影はとくに異常所見は認めず spina bifida occulta 像も認めない。IVP は両腎とも機能、形態に異常なく、尿管の走行および膀胱像にもとくに異常は認めない。腹部触診は筋性防御、圧痛などは認めない。初診時より amitriptyline hydrochloride 25 mg/day と neurotropin 1 管の併用療法を施行した。夜尿頻度は第2週目より減少し、第3週目には週1回

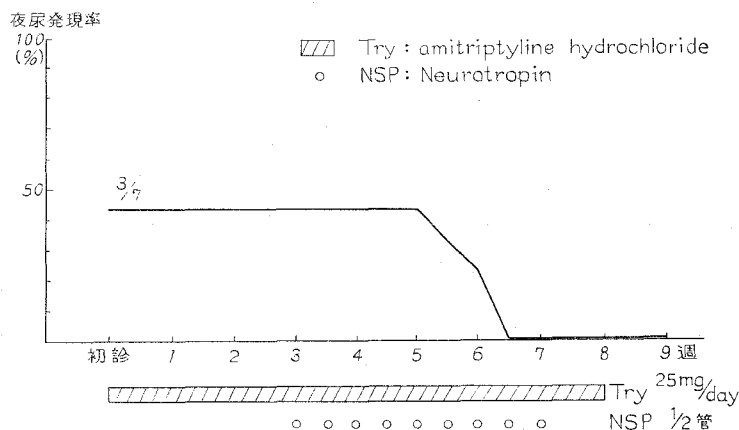


Fig. 1. 症例1 北○克○ 4歳 男

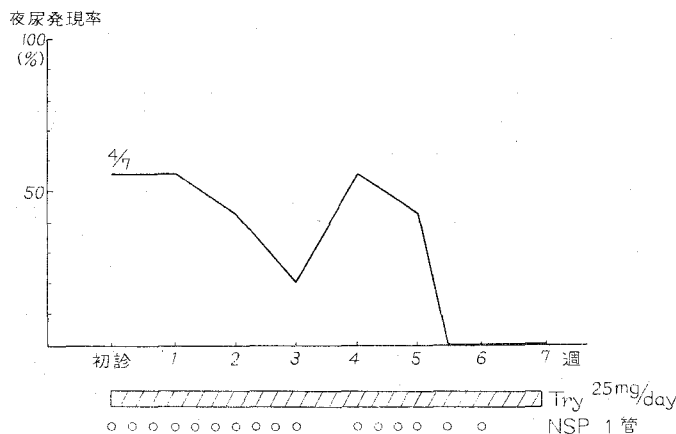


Fig. 2. 症例2 稲○健○ 6歳 男

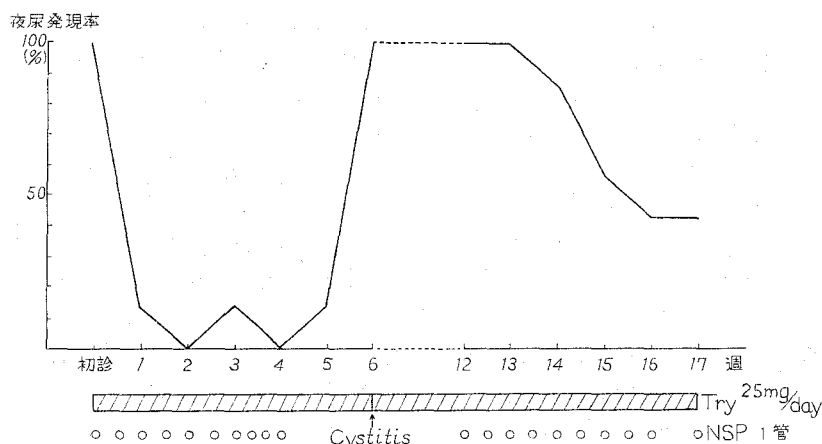


Fig. 3. 症例3 黒○美○子 5歳 女

に改善したため、neurotropin の投与を中止し amitriptyline hydrochloride の単独投与を1週間おこなったところ、夜尿頻度は治療前と同じく週4回に増加したため、第5週目より再度 neurotropin との併用を施行し、併用療法再開後、2週間ほどで夜尿は消失した (Fig. 2).

症例3 黒○美○子 女 5歳

既往歴・家族歴：特記すべきものなし。

現病歴：生来夜尿があり、ほとんど毎夜1回失敗する。覚醒時の遺尿および頻尿なし。尿所見は特記すべきものなし。初診より amitriptyline hydrochloride 25 mg/day と neurotropin 1管の併用療法をおこない、1週目には週1回、2週目には0回、3週目には1回と改善したため、neurotropin を10回施行後、本剤を中止した。6週目に急性膀胱炎に罹患し、同時に夜尿もほとんど毎夜経験するようになった。膀胱炎に対する化学療法を施行し、膀胱炎は治癒せしめたが夜尿は毎夜生じるため、再度 neurotropin を投与し、4週後には夜尿発現頻度は週3回程度に改善した (Fig. 3).

考 察

排尿に関する神経支配はその大部分が自律神経系によることが推測されている。すなわち、胸腰部交感神経の枝である下腹神経 (N. hypogastricus) は主として膀胱括約筋の緊張を高め、一方、仙骨部副交感神経の枝である骨盤神経 (N. pelvicius) は排尿筋の緊張を高める作用を有し、脊髄神経としての陰部神経 (N. pudendus) は外括約筋に関与し、それぞれが排尿機構に関係するものとされている。こうしたことから遺尿症における自律神経系との関係が注目され、幾多の報告がある。1935年、Gulácsy¹⁾ は夜尿症を Vagotonie

の一表現と考えており Klingler²⁾, Staehler³⁾ らも自律神経機能障害、とくに副交感神経機能亢進の症状を示す場合が多いといっている。本邦では1943年山崎⁴⁾ は夜尿症患者13例について「植物神経系機能異常を認めた」ことを報告し、曾⁵⁾ は13例中8例に副交感神経系の緊張亢進ないし不安定を示したことを報告している。小田⁶⁾ は副交感神経機能亢進状態が素因として夜尿症発現の基調をなしているとし、稲田もこれに賛同している。宮野⁷⁾ は「23例に自律神経系の検査を施行し、14例に迷走神経緊張を示し、全植物神経緊張1例であり、全症例とも自律神経系の過敏ないし不安定を示していた」と報告している。また菅原⁸⁾ は夜尿児に対しアシュネル氏眼圧試験、薬物学的検査法、血清マノイロフ反応および electrocardiotachography などをおこない後2者で副交感神経型を示し、electrocardiotachography では健常人との間に有意の差がみられたとしている。百瀬⁹⁾ は夜尿症患者に mecholyl test (M T), Manioff-Kröll test (MKT) をおこない、MT では副交感神経緊張状態に傾き MKT では自律神経不安定状態にあると報告している。このような夜尿症と自律神経系との密接な関係が推測されることから、本症に対し、増野¹⁰⁾ は tetraethylammonium bromide (TEAB) (ニューロギン)、平岩¹¹⁾ は tolazolin hydrochloride (イミダリン) および tetraethylammonium bromide、赤羽¹²⁾ は chlorpromazine hydrochloride (コントミン) と methylatropine bormide (トロピン) の併用およびベルルガル、百瀬⁹⁾ は methantheline bromide (パンサイン) の投与をおこないその治療を試みている。

われわれは、自律神経系に鎮静的に作用するといわれる neurotropin を以下に述べる他剤との併用下に

夜尿症に使用してみた。neurotropin は牛痘苗を家兎の皮膚または睾丸に接種し、その抽出物から分離した polysaccharide を含む成分が有効性を示すといわれ、抗アレルギー作用があるとともに、神経の異常興奮、とくに自律神経系の tonus を減弱せしめて鎮静作用をもつといわれている。しかも健康人の正常な神経への作用はきわめて弱く、ほとんど作用を及ぼさず、病的な神経の異常興奮に対してのみ有効に作用するといわれている。また本剤の副作用、習慣性を示した報告はないようである。夜尿症に対する neurotropin の使用報告は、吉田ら¹³⁾が「6例に使用し有効であったとともに、ほとんどの症例において夜間おむね催尿を訴えなかった」と報告し、稲田ら¹⁴⁾は7例の有効症例を報告している。

われわれは neurotropin 単独使用はおこなわず、amitriptyline hydrochloride ないし TTFD との併用で、相加的あるいは相乗的作用を期待して実施した。amitriptyline hydrochloride は、抗抑うつ作用のほか、抗痙攣作用があり、自律神経系に対しては抗コリン、抗ヒスタミン、抗セロトニン作用を認めるといわれている。本剤を単独使用した報告としては、黒川ら¹⁵⁾が1963年にはじめて夜尿症に用い75.9%の治癒率をあげ、百瀬ら¹⁶⁾は有効89.7%、林ら¹⁷⁾は治癒6.2%、有効81.2%との報告、そのほかにもいくつかの報告がある¹⁸⁻²⁰⁾。他方 TTFD は、自律神経不安定にもとづく疾患に著効するといわれ、稲田ら²¹⁾は13例の夜尿症児童に使用し、著効5例、有効5例、無効3例と報告している。これらの成績に対し、われわれの成績は前述したように、著効11例(39.3%)、有効9例(32.1%)で著効例と有効例を合わせると20例(71.4%)であり、単独療法よりすぐれた効果が得られたわけではないが、単独療法で無効あるいは効果のあまり得られなかったものが併用療法で明らかに改善を示した症例が6例みられた。

夜尿症の年齢分布をみると Table 1 のごとく、6歳が最も多く、次いで3歳となり、一定の傾向は認められない。黒川ら²²⁾が2,944名の児童を対象にアンケート調査をおこなった結果、3~4歳、6~7歳および11~12歳の3カ所に夜尿症頻度の減少推移点が認められ、3~4歳より若い年齢層では50%以上の頻度であるが、それ以後は急激に減少して平均20%内外となり、6~7歳以上になると5%内外、11~12歳以上では3%以下となると報告している。Muellner²³⁾の研究によると排尿機構の発達には4つの段階があり、その第3段階の3~4歳では横隔膜、腹筋などの成熟と関係し、この頃になって膀胱が充満しているとき、排尿

をがまんでできるようになると述べている。子どもによってはこの機構の発達の遅いものもみられるので、黒川らの調査において3~4歳に夜尿症の頻度が高いのは当然なことといえる。われわれの症例では、6歳が最も多かったが、これは小学校入学を前にして両親が夜尿症をとくに考慮し、外来を訪れたためと考えられる。

年代別治療成績は Table 2 に示したごとく、他の年代と比較すると、3~4歳が最も不良であった。前述したように、発育の個人差があることを考慮するとこのような結果は当然といえる。こうした年代において、自然治癒の可能性が大きいため放置する考えもあるが、われわれの成績では、著効、有効例あわせて62.5%に効果を認めたことにより、われわれは積極的に治療をおこなうべきであると考える。

Table 3 のごとく、長男と次男、および長女と次女の治療効果の比較では差は認められなかった。男女別の治療成績では、著効例と有効例の合計は、男12名(63.2%)、女8名(88.9%)であり女兒のほうが良好な成績であった。薬物療法の有効率が男児と女児で異なることは、解剖学的相違のみならず、自律神経系の異常あるいは精神的要因の性差が推測されるが、症例が少ないためこれのみで判定することは困難であり、今後さらに検討してゆきたい。

夜尿症の治療の一つとして、古くからカテラン氏硬膜外注射法が広くおこなわれている。カテラン氏硬膜外注射法は、神経学的効果のみならず、疼痛を伴い懲罰的な効果を示し、暗示療法としての意義を含んでいると考えられる。neurotropin の投与は注射という手段をとるため、疼痛を伴う暗示療法としての効果を含んでいる可能性も考えられる。それゆえ、われわれの併用療法は、薬物療法としての作用と同時に暗示療法的作用を伴っており、薬物自体による効果か、この暗示療法的効果によるか判然としない。こうした暗示療法的効果を含む可能性があるが、今回のわれわれの併用療法はまずまずの良好な成績をおさめた。今後、よりすぐれた夜尿症の治療方法を検討してゆくつもりである。

結 語

1974年1月より12月までの間に、更生病院泌尿器科外来を訪れた機能的夜尿症28名に自律神経系に鎮静的に作用するといわれる、neurotropin と amitriptyline hydrochloride ないし TTFD の併用療法を施行した。その結果、著効11名(39.3%)、有効9名(32.1%)、やや有効2名(7.2%)、無効および不明6名(21.4%)

%)、著効、有効をあわせた有効率は71.4%の成績を得た。著効例、有効例の中で、neurotropin じたいが奏効したと思われる症例がみられた。年代別の治療成績では、著効例と有効例をあわせた有効率は、3～4歳62.5%、5～6歳80%、7～8歳66.7%、9～10歳71.4%であり、5～6歳が最も良く、3～4歳が最も低かった。男女別の著効例と有効例をあわせた有効率は、男63.2%、女88.9%と女兒のほうが良好な成績を得た。

なお、本療法中、副作用と思われるものは全く認められなかった。

参 考 文 献

- 1) Gulásczy, Z. V.: Arch. Kinderhk., 105 : 81～86, 1935.
- 2) Klingler, F.: Wien Klin. Wschr., 126 : 151, 1948.
- 3) Staegler, W.: Zschr. f. Urol. Sonderh. 31 und 59, 1948.
- 4) 山崎 峻：皮と泌, 10 : 483, 1943.
- 5) 曾 匡如：日泌尿会誌, 45 : 619, 1954.
- 6) 小田完五：泌尿紀要, 3 : 478, 1957.
- 7) 宮野 昇：医学研究, 29 : 574, 1959.
- 8) 菅原光雄・西村栄雄・石田昭雄・菅原 亨・後藤 昭・福島 裕：日泌尿会誌, 52 : 235, 1961.
- 9) 百瀬剛一・遠藤博志・田村欣一：泌尿紀要, 10 : 338, 1964.
- 10) 増野 進・土屋義貞：小児臨床, 5 : 27, 1952.
- 11) 平岩 甫：名古屋医誌, 66 : 104, 1949.
- 12) 赤羽千枝子：小児科診療, 21 : 959, 1958.
- 13) 吉田一次・堀田耕三・河島利久：最近医学, 8 : 777, 1953.
- 14) 稲田 務・後藤 薫：ノイロトロピン文献集.
- 15) 黒川一男・大田黒和生：治療, 45 : 72, 1963.
- 16) 百瀬剛一・遠藤博志・田村欣一：新薬と臨床, 12 : 35(145), 1963.
- 17) 林 玲二・壬生敦郎・浦上靱子：小児科臨床, 17 : 92(216), 1964.
- 18) 木村隆夫：新薬と臨床, 13 : 50, 1964.
- 18) 宮崎澄雄, 江本侃一・原 醇・根本 康・新宮 光二・井上四郎：臨床と研究, 50 : 278 (2748), 1973.
- 20) 普木重吉・高橋 洋：小児科臨床, 17 : 193, 1964.
- 21) 稲田 務・後藤 薫・大谷幸郎・本郷美弥：泌尿紀要, 6 : 338, 1960.
- 22) 黒川一男・大田黒和生：日泌尿会誌, 54 : 465, 1963.
- 23) Muellner, S. R.: J. Urol., 84 : 714, 1960.

(1976年4月26日受付)