琉球大学学術リポジトリ

［総説］夜間頻尿の原因と治療

メタデータ	言語: 出版者: 琉球医学会 公開日: 2010-07-02 キーワード (Ja): キーワード (En): nocturia, nocturnal polyuria, sleep disturbance, bladder capacity, hypertension 作成者: 菅谷, 公男, Sugaya, Kimio メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016172

夜間頻尿の原因と治療

菅谷公男

琉球大学医学部器官病態医科学講座
泌尿器科学分野

Causes and treatment of nocturia

Kimio Sugaya

Division of Urology, Department of Organ-oriented Medicine,
Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

ABSTRACT

Nocturia is the complaint that the individual has to wake at night one or more times to void. The frequency of nocturia increases with aging in both males and females. Its etiology is divided into nocturnal polyuria and a decrease of nocturnal bladder capacity. From our previous studies, the causes of nocturnal polyuria include excessive intake of water and/or hypertension. For a decrease of nocturnal bladder capacity, hypertension, sleep disturbance, and/or functional disturbance of the micturition inhibitory mechanism in the brain and spinal cord can be considered as causes. Both nocturnal polyuria and a decrease of nocturnal bladder capacity are involved in the occurrence of nocturia in many elderly persons. A bladder diary is useful for the diagnosis of nocturia and its cause. As treatment of nocturnal polyuria, restriction of water intake, administration of antihypertensive drugs or diuretics in the daytime, administration of vasopressin before sleep, and walking in the evening are performed. As treatment for a decrease of nocturnal bladder capacity, bladder training can be used as well as administration of anticholinergics, naftopidil, flavoxate, or hypnotics. Bladder augmentation therapy is also possible. *Ryukyu Med. J., 23(4) 115～122, 2004*

Key words: nocturia, nocturnal polyuria, sleep disturbance, bladder capacity, hypertension

緒　言

夜間頻尿は多くの高齢者を悩ます代表的排尿障害であり，生活の質（QOL）の低下に強く関連している[1,2]．しかし，夜間頻尿は高齢になって初めて出現するものではなく，50歳代では約60%に，80歳以上では男性の91%と女性の72%に夜間頻尿がみられるとの欧州の報告がある[3]．本邦でも同程度の夜間頻尿の頻度が学会発表されている．このように夜間頻尿は高齢となる前から出現し，加齢とともにその頻度が増加する．

夜間頻尿は2002年にInternational Continence Society（国際尿禁制学会：ICS）から「夜間1回またはそれ以上排尿のために起きなければならない訴え」と定義された[4]．これまで夜間頻尿の原因としては，夜間多尿，膀胱容量の減少，前立腺肥大症，過活動膀胱や睡眠障害などが挙げられていたが，最近，夜間頻尿の成因を夜間多尿と夜間膀胱容量の低下の大きく2群に分けてとらえることが提唱されている[5,6]．この分類は夜間頻尿の治療を考えた場合に有効であるが，夜間頻尿の状態の分類であって原因ではない．睡眠障害の場合に尿意覚醒閾値が低下していることは容易に想像がつくが，それではなぜ夜間多尿になるのか，膀胱容量がなぜ小さくなるのか，前立腺肥大症があってもなくてもどうして夜間頻尿になるのかなどは解明されていない．最近，著者らは夜間排尿に起きない若年健常群，夜間排尿が平均1回未満の高齢健常群と夜間排尿が平均2回を超える高齢夜間頻尿群を対象に排尿日誌，血圧測定，血漿および尿浸透圧測定，血液生化学検査と体組成成分分析を行った[7,8]．それらの結果を交えながら夜間頻尿を夜間多尿と夜間膀胱容量の低下に分け，それぞれの原因と対策を解説する．

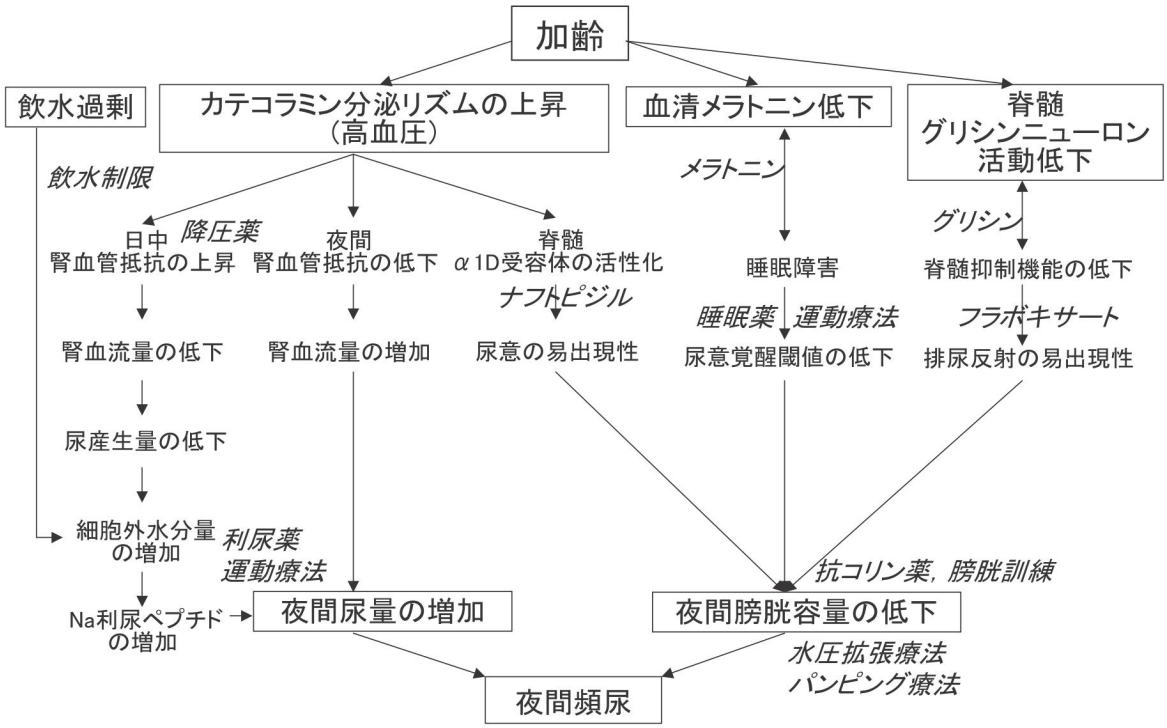

図1．夜間頻尿の原因と治療
斜字は治療法を示す。

夜間多尿の原因

1．水分過剰摂取による夜間多尿－尿浸透圧の低下と細胞外水分量の増加－

夜間の尿量は一般に早朝尿を含めて1日尿量の25-30%であるが，35%以上ある場合を夜間多尿とする報告[5,6]，夜間尿量が0.9ml/min以上の場合[9,10]や10ml/kg以上[11]を夜間多尿とする報告などもある．夜間頻尿者のなかには日中の尿量が少なく，夜間に多尿となると訴える患者もいるが，私達の検討では，高齢夜間頻尿群では高齢健常群に比べて日中の尿量に差がなく，夜間尿量を加えた一日尿量は有意に多かった[7,8]．また，夜間頻尿群の尿浸透圧は日中の尿も早朝尿も有意に低下していた．体内水分量では細胞外水分量の割合（浮腫率）が夜間頻尿群で日中から就寝前にかけて増加していた．したがって，夜間頻尿群では，薄い尿を多量に排泄するほど過剰の水分摂取があると考えられる（図1）．

2．高血圧による夜間多尿

通常，血中のドパミン，ノルアドレナリンやアドレナリンといったカテコラミンのいずれもが日中に高く，夜間就寝中に低下する日内変動がある．これらカテコラミンは加齢に伴って上昇するが，高齢夜間頻尿群では高齢健常群と比べても上昇しており，高齢夜間頻尿群には高血圧症の症例が多い[7,8]．高齢夜間頻尿群も夜間就寝中のカテコラミンは日中より低下しているが，それでも若年健常群の日中のレベルにある．

高血圧症患者はカテコラミンが高値で，腎血管抵抗が高いとの報告がある[12]．したがって，カテコラミン高値では腎血流量が低下し，尿産生量が必要量に満たない可能性があり，この状態がカテコラミン高値の高齢夜間頻尿群の日中の状態を反映していると考えられる．高齢夜間頻尿群では水分過剰摂取と高血圧のため，体内の細胞外水分量の割合が増えて心臓に負荷がかかり，結果としてナトリウム利尿ペプチドのHANPやBNPが上昇する．夜間就寝中に若年健常群の日中レベルまでカテコラミンが低下すると腎血管抵抗が低下し，腎血流量が増え，上昇しているHANPやBNPの作用もあって尿の産生が増加し，夜間多尿の状態になると考えられる．

3．その他の原因による夜間多尿

夜間多尿のその他の原因としては，加齢に伴う腎濃縮能の低下，うっ血性心不全，糖尿病，尿崩症，低カリウム血症や高カルシウム血症，利尿薬の服用，カルシウム拮抗薬，カフェインやアルコール摂取，寒冷刺激，抗利尿ホルモンの日内変動の消失などが考えられる[13]．カルシウム拮抗薬は腎の輸出細動脈より輸入細動脈を拡張するため，糸球体濾過率が増加して多尿となる．寒冷刺激ではバゾプレシンの分泌抑制もあると言われている．低カリウムも高カルシウムもバゾプレシンの反応性低下を来し，腎性尿崩症となる．しかし，これらの原因はうっ血性心不全を除くと，いずれも夜間に限らず尿量が増加

する状態である．抗利尿ホルモンの日内変動の消失は夜間頻尿のある脳疾患患者での報告があるが，私達の検討では夜間頻尿のない健常高齢者でも抗利尿ホルモンの日内変動はほとんど消失していたことから，体内水分の過剰が抗利尿ホルモンの分泌を抑制している可能性もある．

夜間膀胱容量低下の原因

1．高血圧による膀胱容量低下

健常者の早朝起床時の1回排尿量は多く，日中の1回排尿量の1.5－2倍量あるとされている[14]．過活動膀胱や夜尿症児などの膀胱容量の低下している患者には排尿を我慢させて膀胱容量を増やす膀胱訓練が行われるが[15,16]，早朝起床時尿量の増加は夜間頻尿のない健常者にとっては毎日早朝に膀胱訓練していることになる．しかし，夜間頻尿患者では夜間や早朝の1回排尿量の増加はみられず，夜間膀胱容量が低下していることが多い．

前立腺平滑筋にはアドレナリンα1受容体が存在し，前立腺肥大症の治療薬としてα1受容体遮断薬が用いられている[17,18]．作用機序からすると排出障害を改善するのであるが，残尿のない前立腺肥大症患者の日中や夜間の頻尿もα1受容体遮断薬で改善する．その頻尿改善効果を発揮する部位として膀胱と脊髄が考えられる．脊髄にはα1D受容体があり，α1D受容体遮断薬を腰仙髄領域のラット脊髄髄腔内に投与すると排尿反射の主に求心路が抑制され，膀胱容量が増加して排尿頻度が減少する[19,20]．脊髄に投射するカテコラミン系ニューロンは脳幹部にあるので，ラットの脊髄髄腔内投与実験の成績からは脳幹からのカテコラミン投射が排尿を促進している可能性がある．しかし，この排尿抑制作用は胸髄で脊損にしたラットの腰仙髄髄腔内へのα1D受容体遮断薬投与でも認められる[19,20]．したがって，血中のカテコラミンも排尿反射求心路の脊髄内α1D受容体に作用している可能性がある．このことは，緊張して交感神経興奮状態のときに尿意を覚えることを考えると納得できるかもしれない．しかし，このような状態が続くと次第に膀胱の貯留容量の限界は頭打ちになり，カテコラミン高値による膀胱容量の低下が起こると考えられる．

早朝高血圧症の患者では，しばしば早朝の起床前後の時間帯に少量の尿を頻回に排尿するという特徴のある頻尿となる[21]．この時間帯に血圧を測定すると高血圧であることが分かる．高血圧症の治療をされている場合でも，早朝に血圧を測定することがなければ早朝高血圧症の診断がなされていない．この時間帯のカテコラミンの上昇は前述と同様の機序で脊髄内の排尿反射求心路を刺激し，頻尿となることが考えられる．

2．睡眠障害による膀胱容量低下－メラトニン低値と尿意覚醒閾値の関係－

加齢に伴って睡眠障害の頻度は増加する．高齢者の睡眠障害は，除波睡眠やレム睡眠の減少，中途覚醒時間や回数の増加，睡眠効率の低下などで睡眠は質的に低下している[23]．睡眠の中途覚醒の原因としては睡眠時無呼吸90%，いびき76%，下肢運動4%などが挙げられ，軽度の無呼吸やhyponeaは若年者の24%に，65歳以上の81%にみられている[24-26]．中年以上を対象とした，性，年齢，睡眠障害，更年期障害や夜間頻尿などについてのアンケート調査でも，睡眠障害と夜間頻尿が最も強く相関している．

睡眠物質のひとつとしてメラトニンがある．メラトニンは生体が作り出す最も強力な抗酸化物質であり，地球上に光合成植物が誕生して日中の酸素分圧が上昇し始めたときに細菌などが産生能力を持ったと考えられている[28]．そのため，最も酸素分圧が上昇する夕方にメラトニン産生量が増えて，酸素分圧が最も低下する夜明け前に低下する日内変動が形成された．この日内変動は昼行性動物にも夜行性動物にもあるが，ヒトでは睡眠後にピークを有している．ヒトのメラトニンは交感神経の作用により松果体から産生され，網膜への光刺激でその産生は遮断される．ヒトでは睡眠物質としても作用するが，加齢に伴ってその産生量は低下する．

メラトニンの低下は睡眠障害となり，尿意覚醒閾値が低下することは容易に考えられる．若年者では例え尿意で目覚めても排尿せずに眠ることができ，早朝の尿量は日中の1回排尿量より約1.5－2倍多いが[14]，高齢夜間頻尿群では夜間の1回排尿量は日中のそれと変わらない．したがって，夜間の尿産生量が若年者と同量としても，睡眠障害があると少なくとも1回は夜間排尿に起きることになる．このようにして膀胱が大きく膨らむことがなくなると，次第に膀胱の貯留容量の限界は頭打ちになると考えられる．

3．脳脊髄機能障害による膀胱容量低下－血清グリシン低値と排尿反射易出現性の関係－

加齢に伴って脳脊髄機能は低下するので，排尿反射を取り巻く神経系においても加齢に伴う機能障害は十分に考えられる．明らかな脳脊髄障害に伴う排尿障害の多くは排出障害よりも蓄尿障害が主であるが[29]，下部尿路の器質的障害がないかまたは軽度で，MRIによる検査でも明らかな脳障害がないのに蓄尿障害のある高齢者がいる．このような蓄尿障害のある高齢者では通常の画像診断では確認できないような排尿抑制神経機構の機能障害が起こっている可能性がある．

一部のアミノ酸は脳脊髄内では代表的な興奮性または抑制性神経伝達物質として機能している．このようなアミノ酸のうちグルタミン酸やグリシンの血中の濃度は中枢神経系内のグルタミン酸やグリシンニューロンの活動性を反映することがある[30,31]．特にグリシンニューロンは脊髄に多く，脊髄中のグリシン濃度は血清グリシン濃度に反映される[32]．グリシンニューロンは脊髄の代表的

2004年　12月　1日

時刻	排尿量	飲水量		尿失禁・その他のメモ	
0:50	200				
3:10	160				
5:30	150				
6:30	130	150	水	起床、尿の出が悪い	血圧 150/94
8:30	140	240	紅茶	朝食、血圧の薬	
9:45	160	200	珈琲	庭仕事	血圧 130/84
11:50	130			買物	
13:05	210	250	お茶	昼食（味噌汁もあり）	
15:45	180	200	珈琲	昼寝 30分	血圧 128/82
17:30	120			孫の迎	
19:30	140	350	お茶	夕食（味噌汁もあり）	
21:00	200	150	水	風呂	
22:30	130	200	水	就寝	血圧 136/86
合計	2050ml	1740ml			

図2．排尿日誌の例
排尿日誌には、排尿時刻と排尿量、飲水時刻、飲水量とその種類、食事、起床と就寝時刻、血圧など、日々の日誌として記載する。

抑制性介在ニューロンであり，その半数は同時にγアミノ酪酸（GABA）ニューロンでもあり[33]，グリシンとGABAは排尿反射の主に求心路を抑制する[34-36]．脊髄損傷患者や前立腺肥大症患者の血清グリシン濃度は健常者より低下していることから[37,38]，これらの疾患では脊髄の抑制性グリシンニューロン数の減少または活動性の低下が起こり，排尿反射求心路の抑制が不十分となって頻尿になっていると考えられる．前立腺の内視鏡手術（TURP）やアドレナリンα1遮断薬で排出障害の改善した前立腺肥大症患者でも，夜間頻尿は改善しないことが多い[39]．このような患者でも血清グリシン濃度は低下しており，閉塞膀胱状態が解除されても一旦活動性が低下したグリシンニューロンの活動性は十分には回復できない可能性が考えられる．グリシンニューロン活動の低下の原因が，機能的または器質的尿道閉塞状態に打ち勝って排尿しようとする生体反応として抑制性グリシンニューロン活動を抑制したためなのか，脊髄グリシンニューロンに興奮性投射する脳幹網様体機能が低下したためなのかは現時点では明らかにできていない．

4．その他の原因による膀胱容量低下

膀胱容量の低下するその他の原因としては，加齢や下部尿路の慢性炎症に伴う膀胱萎縮，明らかな脳脊髄障害による過活動膀胱，尿道の器質的または機能的閉塞状態と膀胱収縮力低下による残尿の存在，早めに排尿する習慣による機能的膀胱容量の低下，機能的膀胱容量の低下状態の長期持続による器質的膀胱容量の低下などが考えられる．しかし，これらの頻尿となる原因は，特に日中の尿量が少ない状態を除いて，夜間頻尿のみの原因とはならない．

夜間頻尿の治療

夜間頻尿の治療のためには先ずは原因を知ることで，そのために最も適しているのは排尿日誌の記載である（図2）．排尿日誌には1回毎の排尿時刻と排尿量，起床と就寝時刻，尿失禁や尿意切迫感などのエピソード，飲水時刻，飲水量やその種類，血圧などを記載する．排尿日誌の記載を続けることで，自らの生活を客観的に捉えることができ，特に治療をしなくても自ら対処法を考え，夜間頻尿やその他の排尿障害が改善することも珍しくない．

夜間頻尿の原因が水分摂取の過剰による夜間多尿であれば，当然のことながら飲水制限となる．高血圧症の場合は降圧薬であるが，カルシウム拮抗薬は前述の理由で却って夜間頻尿を悪化させる．腎血管の弛緩作用と膀胱や脊髄への作用を考慮すると，アドレナリンα1遮断薬が望ましいと考えられ，テラゾシンによる排出障害と夜間頻尿の改善が報告されている[41,42]．しかし，テラゾシンによる夜間頻尿の改善が夜間尿量の減少によるものかは不明である．

利尿薬も選択枝のひとつであり，フロセミド[43]やアゾセミド[44]の午後の投与による夜間頻尿の改善が報告されている．利尿薬での夜間頻尿の改善は，投与患者の約半数でみられ，これら改善のあった患者では投与前のHANPが高値であった．漢方薬の柴苓湯の朝と昼の投与も有効とされている[45]．これら利尿効果のある薬剤の投与では，日中の投与で日中の尿量を増加させ，夜間尿量を減らしている．

夜間多尿を抗利尿ホルモンのバゾプレシンで治療する報告は多く，経鼻投与でも経口投与でも夜間頻尿に有効で，副作用がないか軽微とされている[46-48]．しかし，数%に低ナトリウム血症や水分貯留の副作用があり[47,48]，そのリスクは高齢，心疾患，1日尿量の多い例で高いとされ[49]，死亡例も報告されている[50]．イギリス医学会では心疾患や高血圧症を有する患者へのバゾプレシン投与には注意すべきことと，夜間頻尿の高齢者には投与を避けるべきことを勧告している[51]．

運動療法も夜間頻尿を改善する．これは夜間頻尿患者の浮腫率を運動療法で下げて夜間尿量を減らし，夜間頻尿の改善を期待したものである．運動は夕方以降の30分以上のウォーキングを行うものであるが，2ヵ月間のウォーキングで浮腫率の低下，ノルアドレナリンとドパミンの低下，総コレステロールの低下が認められ，約半数の患者の夜間頻尿に有効であった[52]．患者の印象では，眠りが深くなったとの回答が67%と最も多く，夕方以降の運動療法は睡眠に対しての効果が加味されている可能性があった．

膀胱容量低下の治療

前立腺肥大症治療薬のアドレナリンα1遮断薬のうち，α1D遮断効果の強いナフトピジルは前立腺肥大症患者の夜間頻尿の改善に優れている[18]．この効果は主に膀胱容量の増加によるものと考えられる．日中の尿量を増加させる腎血管に対する作用は腎血管平滑筋のα1A受容体に対する遮断作用であろうから，夜間多尿もある場合には，必ずしもα1D受容体に対する選択性の高低を問題にする必要はなさそうである．

睡眠薬に関しては，リルマザホン[53]，トリアゾラム[54]，ニトラゼパム[54]，ジアゼパム[44]などの効果が報告されている．トリアゾラムやリルマザホンなどに比べ長時間作動薬のニトラゼパムの方が，体幹失調，健忘，覚醒後の再睡眠障害の割合が低い．また，ジアゼパムで効果のあった患者のHANPは低値である．睡眠薬にはメラトニンを増加させる効果はないが，高齢夜間頻尿者がメラトニン0.6－3 mgを就寝前に摂取すると睡眠薬内服と同程度の夜間頻尿改善効果が得られる．メラトニン自体には筋弛緩作用はない．欧米では合成メラトニンが健康食品として安価で販売されているが，日本では法律上，合成品は健康食品にできず，動物の松果体からの抽出品は狂牛病感染の恐れがあるため発売できない．現状ではインターネット上で購入するしかないが，十分に試みる価値がある．睡眠を深くする意味での運動療法も，可能ならば取り入れるべきである．

グリシンは貝類や甲殻類に多く含まれ，ほのかな甘味があり，使用量に制限のない食品添加物としても販売されている．グリシンを高濃度に配合した健康食品も販売されている．グリシン経口投与による頻尿改善効果は現在検討中であるが，期待できるものと考えている．脊髄のグリシンニューロンは抑制性介在ニューロンであるが，脳幹の網様体からは脊髄の抑制性介在ニューロンに対して興奮性投射がある[55]．つまり，脊髄のグリシンニューロンは脳幹網様体からの投射を受けて抑制効果を発揮する．橋網様体（排尿抑制野）に頻尿治療薬のフラボキサートを局注すると排尿反射が抑制されることから[56]，フラボキサートの作用は橋網様体を興奮させることで脊髄の抑制性グリシンニューロンを活性化して頻尿改善効果をもたらすと考えられる[57]．しかし，グリシンニューロン自体の数が減少している場合は塩酸フラボキサートの効果は期待できない．塩酸フラボキサートは400mgを就寝前に投与するのがよい[58]．

抗コリン薬は現状では最も有効な頻尿治療薬である[59-61]．膀胱平滑筋の緊張をとって尿をより多く貯留できるように作用すると考えられる．しかし，口渇や便秘の副作用があり，十分量を投与できない症例は珍しくない．今後，膀胱平滑筋により特異的な抗コリン薬の開発が望まれる．

膀胱容量の低下に対して最も安価にできる療法は，尿意を我慢して膀胱容量を増やす膀胱訓練である[15,16]．しかし，尿を我慢すると膀胱炎になると信じている患者は多く，尿失禁の不安もあって，膀胱訓練を薦めても積極的に実行する夜間頻尿の患者は稀である．この理由として，夜間頻尿の患者の多くが機能的膀胱容量の低下に加齢に伴う膀胱の変化が加味されて，器質的膀胱容量の低下に移行していることが考えられる．このような低容量膀胱の患者には内服薬による症状の改善には限界があるので，膀胱拡大療法を選択した方がよい．手術による膀胱拡大術以外に，膀胱水圧拡張療法[62]や膀胱パンピング療法[63,64]で拡大する方法があり，簡単には膀胱鏡検査時に尿意をぎりぎりまで我慢させて膀胱内に点滴落下で注水を続ける．この方法でも膀胱容量は結構大きくできる．また，膀胱鏡挿入による尿道のブジー効果も期待されるので，夜間頻尿患者に対する膀胱鏡検査は治療的検査法として有用である．

おわりに

最近は夜間頻尿の原因究明の研究が進み，幾つかの新たな治療法が考えられている．大きく分けると水分摂取制限，運動療法，薬物療法と膀胱拡大療法となる．高齢化社会を考えると先ずは水分摂取制限か膀胱訓練を含む運動療法を推奨したいが，水分摂取制限や運動のできない症例では薬物療法を選択することになる．しかし，厄介なのは，内科医から就寝前に水分摂取を勧められている高齢者が多いことである．就寝前の水分摂取がいわゆる“サラサラ血”にするという根拠はなく，夜間頻尿を悪化させるだけであるが，内科医からの水分摂取の勧めは，泌尿器科医の水分制限の勧めよりも受け入れやすいようである．

文 献

1）Sagnier P.P., MacFarlane G., Teillac P., Botto H., Richard F. and Boyle P.: Impact of symptoms of prostatism on level of bother and quality of life of men in the French community. J/Urol. 153: 669-673, 1995.

2）DuBeau C.E., Yalla S.V. and Resnick N.M.: Implications of the most bothersome prostatism symptom for clinical care and outcomes research. J Am Geriatrcs Soc 43: 985-992, 1995.

3）Middelkoop H.A., Smilde-van den Doel D.A., Neven A.K., Kamphuisen H.A. and Springer C.P.: Subjective sleep characteristics of 1485 males and females aged 50-93: effects of sex and age, and factors related to self evaluated quality of sleep. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 51: 108-115, 1996.

4) Abrams P., Cardozo L., Fall M., Griffiths D., Rosier P., Ulmsten U, van Kerrebroeck P., Victor A. and Wein A.; Standardisation Subcommittee of the International Continence Society.: The standerdisation of terminology of lower urinary tract function. Neurourol Urodyn 21: 167-178, 2002.
5) Weiss J.P., Blaivas J.G., Stember D.S. and Brooks M.M.: Nocturia in adults: Etiology and classification. Neurourol Urodyn 17: 467-472, 1998.
6) Weiss J.P. and Blaivas J.G.: Nocturia. J Urol 163: 5-12, 2000
7) Sugaya K., Nishijima S., Hatano T., Ogawa Y., Kudo T. and Nishizawa O.: Biochemical analysis of nocturia in the elderly. Neurourol Urodyn 20:458-460, 2002.
8) 菅谷公男，西島さおり：夜間頻尿. カレントテラピー, 19: 1367-1371, 2001
9) Asplund R., Sundberg B. and Bengtsson P.: Desmopressin for the treatment of nocturnal polyuria in the elderly: a dose titration study. Br J Urol 82: 642-646, 1998.
10) Asplund R., Sundberg B. and Bengtsson P.: Oral desmopressin for nocturnal polyuria in elderly subjects: a double-blind, placebo-controlled randomized exploratory. BJU Int 83: 591-595, 1999.
11) Homma Y., Yamaguchi O., Kageyama S., Nishizawa O., Yoshida M. and Kawabe K.: Nocturia in the adult: Classification on the basis of largest voided volume and nocturnal urine production. J Urol 163: 777-781, 2000.
12) Galesic K., Brkljacic B., Sabljar-Matovinovic M., Morovic-Vergles J., Cvitkovic-Kuzmic A. and Bozikov V.: Renal vascular resistance in essential hypertension: duplex-doppler ultrasonographic evaluation. Angiology 51: 667-675, 2000.
13) 鳥羽研二：高齢者の夜間頻尿. 泌尿器外科 16: 29-31, 2003.
14) 山口　脩：高齢者における夜間頻尿のメカニズムと治療法. Urological Review 2 (2) :2-5, 1999.
15) Subak L.L., Quesenberry C.P., Posner S.F., Cattolica E. and Soghikian K.: The effect of behavioral therapy on urinary incontinence: A randomized controlled trial. Obstet Gynecol 100: 72-78, 2002.
16) Burgio K.: Influence of behavior modification on overactive bladder. Urology 60 Suppl. 5A: 72-77, 2002
17) Narayan P. and Tewari A.: A second phase III multicenter placebo controlled study of 2 dosages of modified release tamsulosin in patients with symptoms of benign prostatic hyperplasia. United States 93-01 Study Group. J Urol 160: 1701-1706, 1998.
18) 林　哲夫，酒井康之，斉藤一隆：前立腺肥大症に対するナフトピジルと塩酸タムスロシンの臨床効果の比較検討. ー先行薬剤無効例に対する他剤への切り替え効果ー. 泌尿紀要　48: 7-11, 2002
19) Sugaya K., Nishijima S., Miyazato M., Ashitomi K., Hatano T. and Ogawa Y.: Effects of intrathecal injection of tamsulosin and naftopidil, alpha-1A and -1D adrenergic receptor antagonists, on bladder activity in rats. Neurosci Lett 328: 74-76, 2002.
20) 菅谷公男，西島さおり，諸角誠人，小川由英：アドレナリンα1D受容体遮断薬のラット脳脊髄における排尿抑制効果. 日神膀会誌 12: 126-127, 2001.
21) 菅谷公男：泌尿器科SPと他科コンサルテーション. 下部尿路に起因しない高齢者のLUTS（循環器科，内分泌科の方面から）. 排尿障害プラクティス，10: 196-200, 2002.
22) 白川修一郎：老人の睡眠障害. 最新　脳と神経の科学シリーズ第10巻，睡眠とその障害，高橋徹，設楽信行，清水輝夫編，メジカルビュー社，東京，pp.188-196, 1998.
23) Bliwise DL.: Normal aging. In: Principles and practice of sleep medicine. Edited by Kryger MH, Roth T, and Dement WC, W.B. Saunders Co., Philaderphia, pp.26-42, 2000.
24) Pressman M.R., Figueroa W.G., Kendrick-Mohamed J., Greenspon L.W. and Peterson D.D.: Nocturia: a rarely recognized symptom of sleep apnea and other occult sleep disorders. Arch Intern Med 156: 545-550, 1996.
25) Ancoli-Israel S., Kripke D.F., Klauber M.R., Mason W.J., Fell R. and Kaplan O.: Sleep disordered breathing in community dwelling elderly. Sleep, 14: 486-495, 1991.
26) Young T., Palta M., Dempsey J., Skatrud J., Weber S. and Badr S.: The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. New Engl J Med 328: 1230-1235, 1993.
27) Asplund R. and Aberg H.: Nocturnal micturition, sleep and well-being in women of ages 40-64 years. Maturitas 24: 73-81, 1996.
28) Bock S.J. and Boyette M.: Stay young the melatonin way. Lynn Sonberg Book Associates, 1995.

29) Sakakibara R., Hattori T., Yasuda K. and Yamanishi T.: Micturitional disturbance after acute hemispheric stroke: analysis of the lesion site by CT and MRI. J Neurol Sci 137: 47-56, 1996.
30) Castillo J., Davalos A. and Noya M: Progression of ischaemic stroke and excitotoxic aminoacids. Lancet 349: 79-83, 1997.
31) Martinez M., Frank A., Diez-Tejedor E. and Hernanz A.: Amino acid concentrations in cerebrospinal fluid and serum in Alzheimer's disease and vascular dementia. J Neural Transm Park Dis Dement Sect 6: 1-9, 1993.
32) Nishijima S., Sugaya K., Miyazato M., Ashitomi K., Morozumi M. and Ogawa. Y.: Changes of bladder activity and glycine levels in the spinal cord and serum after spinal cord injury in rats. Biomed Res 24: 165-171, 2003.
33) Sie J. A., Blok B. F., de Weerd H. and Holstege G.: Ultrastructural evidence for direct projections from the pontine micturition center to glycine-immunoreactive neurons in the sacral dorsal gray commissure in the cat. J Comp Neurol 429: 631-637, 2001.
34) Miyazato M., Sugaya K., Nishijima S., Ashitomi K., Hatano T. and Ogawa Y.: Inhibitory effect of intrathecal glycine on the micturition reflex in normal and spinal cord injury rats. Exp Neurol 183: 232-240, 2003.
35) Miyazato M., Sugaya K., Nishijima S., Ashitomi K., Ohyama C. and Ogawa Y.: Rectal distension inhibits bladder activity via glycinergic and GABAergic mechanisms in rats. J Urol, 171: 1353-1356, 2004.
36) Igawa Y., Mattiasson A. and Andersson K-E: Effects of GABA-receptor stimulation and blockade on micturition in normal rats and rats with bladder outflow obstruction. J Urol 150:537-542, 1993.
37) Nishijima S., Sugaya K., Koyama Y., Hatano T. and Ogawa Y.: Analysis of serum amino acids in patients with neurogenic bladder. Neurosci Res Suppl 24:S127, 2000.
38) Nishijima S, Sugaya K, Morozumi M, Hatano T. and Ogawa Y.: Changes of amino acid levels in the central nervous system and serum after spinal cord injury. Neurourol Urodyn 20: 371-372, 2001.
39) Yoshimura K., Ohara H., Ichioka K., Terada N., Matsui Y., Terai A. and Arai Y.: Nocturia and benign prostatic hyperplasia. Urology 61: 786-790, 2003.
40) Abrams P. and Klevmark B.: Frequency-volume charts: An indispensable part of lower urinary tract assessment. Scand J Urol Nephrol Suppl 179: 47-53, 1996.
41) Sivkov A.V., Romikh V.V. and Egorov A.A.: Use of alpha 1-adrenergic blockaders in voiding disorders in women. Urologiia 5 Suppl: 52-63, 2002.
42) Sugaya K., Kadekawa K., Ikehara A., Nakayama T., Gakiya M., Nashiro F., Goya M., Hatano T. and Ogawa Y.: Influence of hypertension on lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia. Int J Urol 10: 569-574, 2003.
43) Reynard J.M., Cannon A., Yang Q. and Abrams P.: A novel therapy for nocturnal polyuria: a double-blind randomized trial of frusemide against placebo. Br J Urol 81: 215-218, 1998.
44) Fujikawa K., Kasahara M., Matsui Y. and Takeuchi H.: Human atrial natriuretic peptide is a useful criterion in treatment of nocturia. Scand J Urol Nephrol 35: 310-313, 2001.
45) 杉山高秀，大西規夫，尾上正浩：前立腺肥大症に対する漢方製剤：柴苓湯の有用性の検討．－夜間頻尿症状の改善効果についての検討－．泌尿紀要 48: 343-346, 2002.
46) Asplund R., Sundberg B. and Bengtsson P.: Oral desmopressin for nocturnal polyuria in elderly subjects: a double-blind, placebo-contrlled randomized exploratory study. BJU Int 83: 591-595, 1999.
47) Cannon A., Carter P.G., McConnell A.A. and Abrams P.: Desmopressin in the treatment of nocturnal polyuria in the male. BJU Int 84: 20-24, 1999.
48) Mattiasson A., Abrams P., Van Kerrebroeck P., Walter S. and Weiss J.: Efficacy of desmopressin in the treatment of nocturia: a double-blind placebo-controlled study in men. BJU Int 89: 855-862, 2002.
49) Rembratt A., Norgaard J.P. and Andersson K-E.: Desmopressin in elderly patients with nocturia: short-term safety and effects on urine output, sleep and voiding patterns. BJU Int 91: 642-646, 2003.
50) Shindel A., Tobin G. and Klutke C.: Hyponatremia associated with desmopressin for the treatment

of nocturnal polyuria. Urology 60: 344, 2002.
51) British National Formulary. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, September, 340, 1999.
52) 菅谷公男，小田正美，大湾知子，西島さおり：高齢者夜間頻尿に対する運動療法の効果．デサントスポーツ科学 23: 27-34, 2002.
53) 菅谷公男：各科領域における塩酸リルマザホンの使用法（4）泌尿器科における塩酸リルマザホンの薬効評価．夜間頻尿に対する効果．Pharma Medica 9: 81-86, 1991.
54) Tamaki N. and Okada A.: Triazolam and nitrazepam use in elderly outpatients. Ann Pharmacother 27: 506-509, 1993.
55) Hajnik T., Lai Y.Y. and Siegel J.M.: Atonia-related regions in the rodent pons and medulla. J Neurophysiol 84:1942-1948, 2000.
56) Kimura Y., Ukai Y., Kimura K., Sugaya K. and Nishizawa O.: Inhibitory Influence from the nucleus reticularis pontis oralis on the micturition reflex induced by electrical stimulation of the pontine micturition center in cats. Neurosci Lett 195: 214-216, 1995.
57) Nishijima S., Sugaya K., Miyazato M., Morozumi M. and Ogawa Y.: Activation of the nucleus reticularis pontis oralis inhibits micturition and changes glutamate and glycine levels in the lumbosacral cord. Neurosci Res 46: S135, 2003.
58) 菅谷公男：夜間頻尿に対する塩酸フラボキサート（ブラダロン）の投与法とその効果．排尿障害プラクティス，10: 73-76, 2002.
59) 木下英親，宮北英司，勝岡洋治：頻尿を主訴とする患者に対する塩酸オキシブチニンの使用経験．西日泌尿，48: 2035-2040, 1986.
60) 高安久雄，上野　精，土田正義：頻尿・尿失禁患者に対する塩酸プロピベリン（P4）の臨床薬効評価－至適容量の検討－．臨床医薬，6: 761-776, 1990.
61) 名城文雄，菅谷公男，向山秀樹：尿失禁患者に対する塩酸プロピベリンの臨床効果の検討．泌尿器外科，11: 875-882, 1998.
62) DeLaere K.P., Debruyne F.M., Michiels H.G. and Moonen W.A.: Prolonged bladder distension in the management of the unstable bladder. J Urol 124: 334-337, 1980.
63) Sugaya K., Nishizawa O., Satoh T., Hatano T. and Ogawa Y.: Bladder-pumping therapy for the treatment of low-capacity or low-compliance bladders. Neurourol Urodyn 19:19-28, 2000.
64) Sugaya K., Nishijima S., Hatano T. and Ogawa Y.: Biochemical and morphological effects of bladder pumping on the urinary bladder in rats. Neurourol Urodyn 21: 511-515, 2002.