

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本小児泌尿器科学会雑誌 (2013.06) 22巻1号:11～16.

過活動膀胱と睡眠

柿崎 秀宏, 北 雅史, 和田 直樹, 渡邊 成樹, 橋爪 和純, 松本 成史

過活動膀胱と睡眠

旭川医科大学腎泌尿器外科

柿崎 秀宏、北 雅史、和田 直樹、渡邊 成樹、橋爪 和純、松本 成史

OVERACTIVE BLADDER AND SLEEP

Hidehiro KAKIZAKI, Masafumi KITA, Naoki WADA, Masaki WATANABE, Kazumi HASHIZUME, Seiji MATSUMOTO
Department of Renal and Urologic Surgery Asahikawa Medical University

Abstract

Overactive bladder (OAB) is a syndrome of symptoms defined as urgency, usually with frequency and nocturia, with or without urgency incontinence, in the absence of infection and other obvious pathology. Because OAB has a significant impact on self-esteem and quality of life in affected children, proper evaluation and effective management should be established. Although there are few reports that investigate the relationship between OAB and sleep in children, this review article attempts to collect relevant data from previous studies performed in adult patients.

According to the findings of functional brain imaging, brain centers associated with storage of urine include the insula, anterior cingulate gyrus, putamen, periaqueductal gray, pons and cerebellum. The anterior cingulate gyrus is also critically involved in behavioral tasks. A functional abnormality in the brain can cause lower urinary tract (LUT) dysfunction, while LUT dysfunction causes an altered brain response to bladder filling and induces cortical electroencephalographic activation as central sequelae of LUT dysfunction. In healthy adults and children, the functional bladder capacity increases during sleep. However, a decrease in the functional bladder capacity is often observed at night in adult patients with OAB and in children with refractory nocturnal enuresis. Anticholinergic agents can improve symptoms of OAB as well as sleep disturbance in adult patients with OAB. Improvement of nocturnal polyuria can be expected with pharmacological treatment of LUT dysfunction.

The future direction of clinical studies should include functional brain imaging and analysis of sleep quality in children, to clarify the interrelationship between LUT dysfunction and sleep. Such studies will contribute to a further understanding of the pathophysiology of nocturnal enuresis and will lead to the establishment of more effective treatment of nocturnal enuresis.

Keywords : overactive bladder, sleep disturbance, central nervous system

要 旨

過活動膀胱は尿意切迫感を主体とする蓄尿症状を呈する症状症候群である。小児の過活動膀胱はself-esteemの確立やQOLに多大な影響を与えるため、適切な診断方法および有効な治療体系の確立が望まれる。

機能的脳画像により、蓄尿に重要な中枢は、島、視床、前帯状回、被殻、中脳中心灰白質、橋、小脳などであり、特に前帯状回は行動を調節する部位としても重要であることが判明している。脳の機能異常が膀胱機能に影響する一方、膀胱の機能異常は蓄尿に対する脳の反応を変化させ、脳波の変化をもたらす。睡眠中の覚醒の亢進をもたらす。健常成人では睡眠は膀胱容量を増大させるが、過活動膀胱患者では睡眠による膀胱容量の増大効果が低下し、夜間頻尿につながる。夜尿症のない健常児においても、夜間の機能的膀胱容量は日中の1.6~2.1倍に達するとされているが、小児の治療抵抗性の夜尿症では夜間の機能的膀胱容量の減少が認められている。抗コリン薬を用いて過活動膀胱を治療すると、蓄尿症状の改善とともに睡眠障害が改善し、また夜間多尿指数が改善する可能性があることが報告されている。

今後は、小児を対象とした機能的脳画像や睡眠の質の解析などを行うことで、過活動膀胱が睡眠に及ぼす影響を小児患者で解析することが求められており、このような研究は夜尿症の病態解明やより有効な治療法の確立にも貢献することが期待される。

キーワード：過活動膀胱、睡眠障害、中枢神経

緒 言

尿意切迫感を主症状とし、通常は頻尿および夜間頻尿を伴い、場合によっては切迫性尿失禁を伴う状態は、過活動膀胱(overactive bladder: OAB)と総称される。過活動膀胱は単一の疾患ではなく、尿意切迫感を主体とする蓄尿症状を呈する症状症候群である¹⁾。2002年に国内で行われた排尿に関する疫学調査の結果、40歳以上の成人の12.4%が過活動膀胱の症状を有し、その数は810万人と推定され、加齢とともに有病率が上昇する²⁾。一方、梶原らの調査では、小学生における過活動膀胱の頻度は17.8%と推定されている³⁾。小児

の過活動膀胱はself-esteemの確立やQOLに多大な影響を与えることが示唆されており⁴⁾、適切な診断方法および有効な治療体系の確立が切望されている。

成人の過活動膀胱では、夜間頻尿を伴うことが多く、夜間頻尿による中途覚醒は睡眠障害につながり、日中の眠気や昼間活動性の低下をもたらす。夜間頻尿には、過活動膀胱という下部尿路の病態に加えて、夜間多尿などの下部尿路以外の病態が併存することが少なくないため、夜間頻尿の病態は単純ではない。過活動膀胱に伴う膀胱蓄尿機能障害が夜間頻尿を介して睡眠障害をもたらす一方、もともと睡眠障害があ

ると夜間の尿意覚醒閾値が低下して、夜間頻尿となりやすい。このように、過活動膀胱による膀胱容量の減少や夜間多尿によって夜間頻尿となり、その結果として睡眠障害となる場合もあれば、睡眠障害が先行し、その結果として夜間頻尿に至る場合も少なくない。どちらが先かを臨床の現場で明確に判別することは困難であり、過活動膀胱における夜間頻尿と睡眠障害は双方方向性であることを念頭に置いておく必要がある。

本稿では、小児の下部尿路機能障害を念頭に置きながら、過活動膀胱と睡眠の関係を概説するとともに、過活動膀胱と睡眠の関性に影響する諸因子について解説する。

1. 中枢における排尿制御機構

蓄尿および排尿という下部尿路機能は、下部尿路を構成する膀胱、尿道、末梢神経、中枢神経の協調作用により営まれる。尿意という膀胱知覚は、膀胱からの求心性情報が最終的に大脳に伝達されて感じるものであり、この膀胱求心路のいずれかの部位に障害があると、尿意の低下や亢進が生じる。一方、排尿という行為は、適切な場所とタイミングのもとに、自らの意思で開始するものであり、この排尿を指令する大脳からの遠心性情報が中脳や脳幹部を経て脊髄内を下行し、尿道括約筋を弛緩、膀胱を収縮させて排尿が開始される。排尿制御機構の高位中枢については、1925年のBarringtonの報告以来、動物を用いて種々の検討がなされ、橋排尿中枢(PMC)や橋蓄尿中枢の存在が報告されてきた。近年の研究により、中脳中心灰白質(PAG)も、排尿および蓄尿の中枢として重要な役割を果たしていることが明らかとなった^{5),6)}。近年では機能的脳画像を用いることで、ヒトの膀胱機能を調節する脳の仕組みが理解できるようになってきた。

1) 機能的脳画像による知見

PET(ポジトロン断層撮影法)やfMRI(functional MRI)という機能的脳画像を用いることで、ヒトの中枢における排尿制御機構が研究されてきた^{7),8)}。右利きの健常男性を対象に、PETを用いて最大蓄尿中の脳の賦活部位を検討した結果を図1に、fMRIを加えたこれまでの報告から示唆されている蓄尿中枢を図2に示す。蓄尿時に活動が活発となる脳の部位は、島(とう)、視床、前帯状回、被殻、中脳中心灰白質、橋、小脳などであり、これらの部位が蓄尿に重要な中枢と考えられる。機能的脳画像を用いたヒトにおける排尿・蓄尿中枢に関する研究は、これまでの動物実験の結果と一致している。

下部尿路機能障害を有する患者と健常者との間で、機能的脳画像の情報を比較することにより、下部尿路機能障害の病態解明や新しい治療法の確立につながる可能性が期待されている。図3は、過活動膀胱を有するパーキンソン病患者における最大蓄尿中の脳の賦活部位を示している⁹⁾。健常者における最大蓄尿中の脳の賦活部位(図1、2)と比較すると、パーキンソン病患者では、橋や前帯状回における賦活化が認められない。一方、健常者と異なり、パーキンソン病患者では補足運動野の賦活化がみられている。米国のGriffithsらは、fMRIを用いて女性の特発性過活動膀胱患者と健常女性を比較し、過活動膀胱患者と健常者では蓄尿中の脳の賦活化のパターンが大きく異なること、過活動膀胱患者では蓄尿中の前頭前野の賦活化が弱いことを報告している¹⁰⁾。1960年代のAndrew and Nathanの報告以来、前頭前野は蓄尿のために非常に重要な部位と考えられており、腫瘍や脳血管障害などにより前頭前野が障害されると、典型的な過活動膀胱が発生することが知られている。Griffithsらの報告は、明らかな神経障害のない特発性過活動膀胱患者において、前頭前野の軽

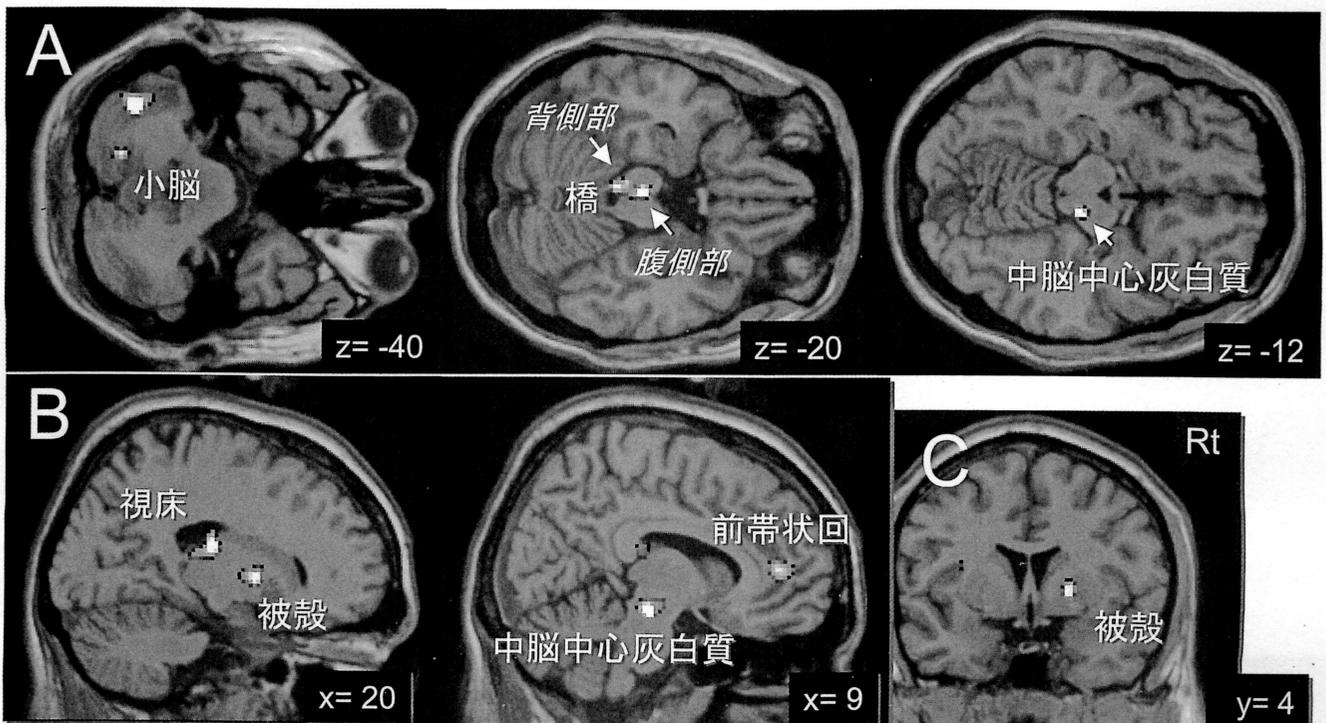


図1: 最大蓄尿時の賦活部位(健常男性)

微な機能低下が過活動膀胱の原因になりうることを示唆しており、きわめて興味深い。

これまでの報告を踏まえて、排尿制御には中枢神経のどの部位が関与し、各部位はどのように接続しているのかが推定

されている(図4)⁸⁾。中脳中心灰白質は、脊髄からの求心性情報と脊髄への遠心性情報のインターフェイスとして重要な役割を果たしている。中脳中心灰白質に入った求心性情報は、脳内の各部位に伝達されるが、このなかでも島と前帯状回が

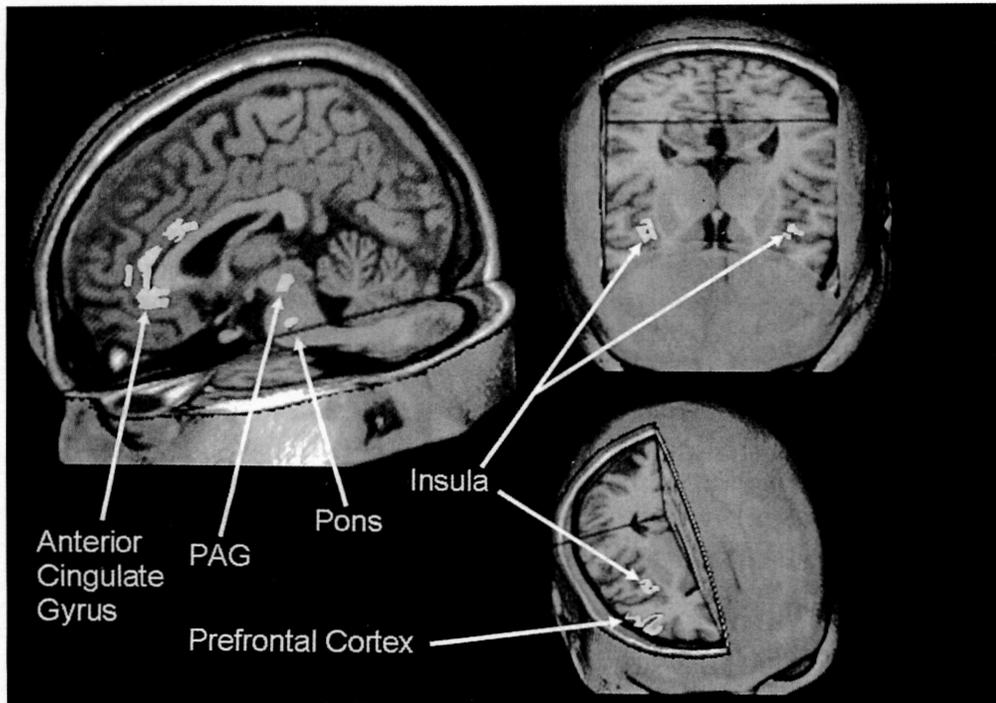


図2：機能的脳画像により推定された蓄尿中枢
Anterior Cingulate Gyrus：前帯状回、PAG：中脳中心灰白質、Pons：橋、Insula：島、Prefrontal Cortex：前頭前野

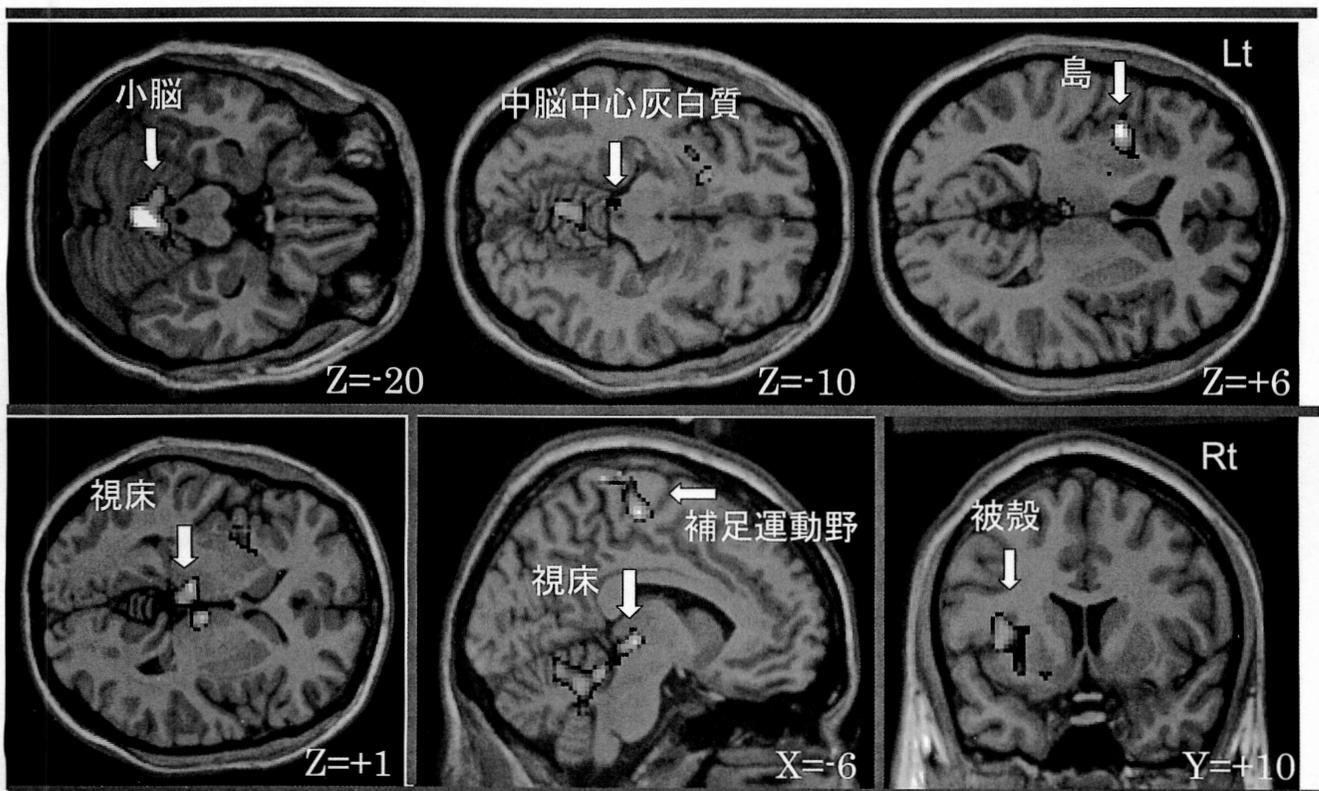


図3：パーキンソン病患者における最大蓄尿中の賦活部位

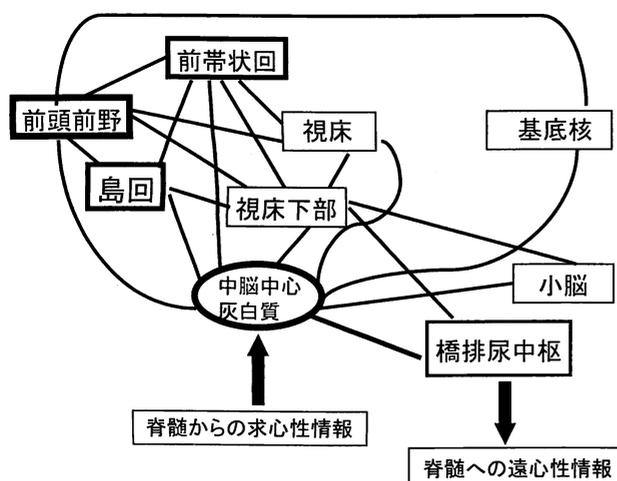


図4：排尿制御に関与する中枢神経の各部位と神経接続

重要な役割を果たしている。両者はもともと大脳辺縁系に属し、島は内臓知覚や自律神経反応に関与し、前帯状回は膀胱知覚に加えて、注意、情動、判断、行動などに関与する。これらの部位は最終的には、前頭前野と密接に連携して蓄尿機能を制御していると考えられている。一方、排尿を意図した時には、大脳からの指令が中脳中心灰白質を介して橋排尿中枢に伝えられ、排尿が開始される。

機能的脳画像を用いた検討により、ヒトの中脳における排尿制御機構が徐々に解明されてきている¹¹⁾。下部尿路機能障害を有する患者と健常者との間で、機能的脳画像の情報を比較することにより、下部尿路機能障害の病態解明や新しい治療法の確立につながる可能性が期待される。

2) 小児の過活動膀胱と中枢神経の機能異常

成人と異なり、小児の下部尿路機能障害における機能的脳画像の報告は皆無である。過活動膀胱を含めた小児の下部尿路機能障害の病態には、脳の機能異常が関与することが示唆されている^{12), 13)}。例えば、注意欠陥多動性障害 (attention-deficit hyperactive disorder: ADHD) では、尿意切迫感、尿失禁、夜尿症などの過活動膀胱を高率に合併するが^{14), 15)}、ADHDの患児における行動異常と過活動膀胱の合併の病態は、中枢神経の機能異常で説明がつく可能性が指摘されている¹³⁾。先述したように、機能的脳画像の所見から、前帯状回は尿意の認識や蓄尿機能の保持に重要な中枢である。一方、前帯状回は行動の調節にも重要な役割を果たしており、前帯状回の機能異常は行動の異常とともに過活動膀胱を発生させることが推測される。すなわちADHDの患児における行動異常と過活動膀胱の合併は、前帯状回の機能異常というひとつの原因に帰結する可能性がある。小児の過活動膀胱をはじめとする下部尿路機能障害に対しては、膀胱を中心とするvesicocentricな視点から、中枢神経系を中心とするcorticocentricな視点にシフトすることが新たな病態解明のために重要であると思われる¹³⁾。

3) 睡眠と膀胱機能

これまでの夜尿症研究の過程で、睡眠中の膀胱機能に関する様々な研究が行われてきた。まず基礎研究からみると、睡眠中の尿意覚醒には、脳幹部橋に存在する青斑核が重要

な役割を果たしている¹⁶⁾。青斑核は中脳にまで達する橋の呼吸中枢で、ノルアドレナリンニューロンが存在する。青斑核は下垂体からのバゾプレッシン分泌の調節に関与する。膀胱や大腸の伸展刺激は橋排尿中枢 (PMC) を介して青斑核に伝達される。青斑核は前脳に広く神経線維を投射し、覚醒、注意変換 (shift in attention)、行動 (involvement in behavioral task) などを調節している。雄ラットでの実験では、膀胱内に生食を注入して膀胱内圧を上昇させると、青斑核の神経活動が増強し、脳波の振幅が減少するとともに低周波から高周波にシフトして脳波が覚醒パターンに移行することが観察されている。これは、睡眠中に尿が溜まって膀胱が伸展すると、この情報は青斑核を介して尿意覚醒につながることを示している。一方、下部尿路閉塞モデルの雄ラットを用いた検討では、膀胱伸展に対する青斑核の反応は正常ラットと下部尿路閉塞ラットではまったく異なるパターンを示すようになる¹⁷⁾。正常ラットでは、膀胱伸展刺激に反応して、Barrington核 (橋排尿中枢) および青斑核の神経活動が増強する。一方、過活動膀胱の状態となる下部尿路閉塞モデルラットでは、膀胱伸展刺激を加えてもBarrington核や青斑核の神経活動の増強は認められない。下部尿路閉塞モデルラットでは、膀胱伸展刺激を加える前の青斑核の神経活動の基礎値が正常ラットより亢進しており、膀胱伸展刺激を加えても青斑核の活動は変化しない。また、下部尿路閉塞モデルラットにおける青斑核の神経活動の変化は脳波の変化をもたらし、下部尿路閉塞モデルラットでは全体に脳波が覚醒パターンにシフトする。すなわち、下部尿路閉塞に伴う過活動膀胱では、睡眠中の覚醒の亢進 (hyperarousal、夜間に尿意覚醒しやすくなる)、睡眠障害、不安、注意障害などの中枢神経症状が出現するようになることを示唆している。このように、1次的に下部尿路に異常が生じると、蓄尿中の中枢神経の反応性が変化して、尿意覚醒の亢進、睡眠障害などが2次的に惹起されることになる。手術的に膀胱容量を低下させたウサギモデルでは、fMRIで評価した蓄尿中の中脳中心灰白質の反応パターンが正常ウサギとは異なることも報告されている¹⁸⁾。これらの基礎研究の結果から、膀胱と中枢神経の機能異常は、双方向性と考えられることができる。

健常成人では、睡眠は膀胱容量を増大させるが、高齢者では一般に睡眠が浅く、分断されるため、睡眠による膀胱容量の増大効果が著明に低下し、夜間頻尿につながる。夜尿症のない健常児においても、夜間の機能的膀胱容量は日中の1.6~2.1倍に達するとされているが¹⁹⁾、小児の治療抵抗性の夜尿症では夜間の機能的膀胱容量の減少が認められている^{20), 22)}。

難治性の重症の夜尿症35例 (年齢6~14歳、平均9.6歳) および健常小児21例を対象として、夜間の持続的膀胱内圧測定と脳波測定を施行した検討では²²⁾、夜尿症の全例において夜間の膀胱容量が減少し、睡眠中に排尿筋過活動が出現することが観察されている。夜尿症の患児では睡眠レベルが浅く、脳波上の覚醒指数 (cortical arousal index) が高いにもかかわらず、完全覚醒には至らない。すなわち難治性の夜尿症の患児では、睡眠中の過活動膀胱により脳波が覚醒パターンに向かうにもかかわらず、完全覚醒に至らない現象が観察されている。夜尿症患児における覚醒障害の詳細な機序は不明であるが、睡眠中の排尿筋過活動 (膀胱平滑筋の不随意

的収縮)により長期間にわたって膀胱からのシグナル(求心性情報)が過剰に中枢神経に伝達されると(overstimulation)、覚醒中枢の機能が逆説的に抑制されて(Bladder-Brain-Dialogueの障害)、浅い睡眠から完全覚醒への移行が障害される機序が推測されている²²⁾。この病態から考察すると、夜間の膀胱機能を正常化することにより、Bladder-Brain-Dialogueが正常化し、夜尿症の改善につながることを期待される。

2. 睡眠時無呼吸症候群と夜間頻尿、夜尿症

睡眠時無呼吸症候群(sleep apnea syndrome : SAS)とは、10秒以上続く無呼吸が7時間の睡眠中に30回、もしくは1時間に平均5回以上認められる状態と定義されている。SASの90%以上は気道が閉塞することによって生じる(閉塞型)。夜間睡眠中に呼吸が止まるため、中途覚醒し、十分な睡眠が得られない。そのため、日中の眠気も出現する。SASでは夜間頻尿を生じやすく、SASと夜間頻尿の重症度は相関する²³⁾。中等度以上のSAS患者では、無呼吸や低酸素血症のために血漿および尿中のANP(心房性ナトリウム利尿ペプチド)値が高くなり、多尿を呈する。SASにおける夜間頻尿の機序として、不眠だけではなく、低酸素血症から心不全を介している可能性が考えられている²⁴⁾。CPAP(continuous positive airway pressure)治療にて夜間頻尿が改善する。

小児のSASにおいても、睡眠障害の程度と夜尿症の頻度が相関することが報告されている²⁵⁾。

3. 過活動膀胱と睡眠障害

成人の過活動膀胱では夜間頻尿を伴うことが多く、夜間頻尿による中途覚醒は睡眠障害の原因となり、日中の眠気や昼間活動性の低下をもたらす。2回以上の夜間頻尿があり、かつ昼間に施行された膀胱内圧測定にて排尿筋過活動のある成人の過活動膀胱患者を対象として、夜間の持続的な膀胱内圧と脳波を同時測定した検討²⁶⁾では、尿意覚醒する10分以内にしばしば排尿筋過活動が生じており、過活動膀胱患者における夜間頻尿には夜間の排尿筋過活動が密接に関与することが示唆されている。

過活動膀胱患者を抗コリン薬で治療すると、過活動膀胱の症状の改善とともに、睡眠障害が改善することが報告されている。2回以上の夜間頻尿がある成人の過活動膀胱患者を対象とした臨床研究では、8週間の抗コリン薬の投与により過活動膀胱の症状の改善とともに、睡眠の質を反映するピッツバーグ睡眠質問票、日中の眠気を評価する尺度であるエップワース睡眠尺度が有意に改善することが報告されている²⁷⁾。成人の過活動膀胱を対象とした別の臨床研究でも、8週間の抗コリン薬の投与により過活動膀胱の症状と睡眠障害が改善し、Actiwatchを用いた睡眠の質の解析でも、総睡眠時間が有意に延長し、睡眠効率も有意に改善することが報告されている²⁸⁾。2回以上の夜間頻尿がある成人の過活動膀胱患者を対象としたわれわれの検討でも、抗コリン薬が過活動膀胱の症状を改善するとともに、睡眠の質を改善することが示されている²⁹⁾。また、75歳以上の患者では夜間多尿の合併頻度が高く、抗コリン薬により夜間多尿指数(1日尿量に占める夜間尿量の比率)の低下が認められている²⁹⁾。前立腺肥大症に伴う過活動膀胱に対しては、 $\alpha 1$ 受容体遮断薬が薬物治療の第1選択となっているが、 $\alpha 1$ 遮断薬により夜間頻尿は改善し、夜間

多尿指数も低下することが報告されている³⁰⁾。抗コリン薬や $\alpha 1$ 遮断薬により夜間多尿指数が低下する機序は不明であるが、これら薬物により膀胱蓄尿機能が改善して夜間頻尿が良くなると、睡眠の質が向上し、これが夜間多尿の改善につながることを推測されている。これらの臨床研究の結果から、過活動膀胱を治療することにより睡眠の質が改善すると考えられる。

小児の過活動膀胱と睡眠の関係については、まだまだ不明な点が多い。成人の過活動膀胱と睡眠の関係についての知見は、小児の病態を理解する上で参考となるものの、成人における病態をそのまま小児に適用することはできないであろう。今後は、小児を対象とした機能的脳画像やActiwatchを用いた睡眠の質の解析などを行うことで、過活動膀胱を含めた下部尿路機能障害が睡眠にどのような影響を与えているのかを小児患者で解析することが求められている。小児における下部尿路機能障害と睡眠の関係が明らかになれば、夜尿症の病態解明やより有効な治療法の確立にも貢献することが期待される。

文 献

- 1) Abrams, P., Cardozo, R., Fall, M., et al : The standardization of terminology of lower urinary tract function : Report from the standardization sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol. Urodyn.*, 21, 167-178, 2002.
- 2) 本間之夫、柿崎秀宏、後藤百万、他 : 排尿に関する疫学的研究. *日本排尿機能学会誌*, 14, 266-277, 2003.
- 3) Kajiwara, M., Inoue, K., Kato, M., et al : Nocturnal enuresis and overactive bladder in children : An epidemiological study. *Int. J. Urol.*, 13, 36-41, 2006.
- 4) Hägglöf, B., Andren, O., Bergström, E., et al : Self-esteem in children with nocturnal enuresis and urinary incontinence : Improvement of self-esteem after treatment. *Eur. Urol.*, 33 (suppl 3), 16-19, 1998.
- 5) Taniguchi, N., Miyata, M., Yachiku, S., et al : A study of micturition inducing sites in the periaqueductal gray of the mesencephalon. *J. Urol.*, 168, 1626-1631, 2002.
- 6) Numata, A., Iwata, T., Iuchi, H., et al : Micturition-suppressing region in the periaqueductal gray of the mesencephalon of the cat. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 294, R1996-R2000, 2008.
- 7) Matsuura, S., Kakizaki, H., Mitsui, T., et al : Human brain region response to distention or cold stimulation of the bladder : A positron emission tomography study. *J. Urol.*, 168, 2035-2039, 2002.
- 8) Kavia, RBC., DasGupta, R., Fowler, CJ. : Functional imaging and the central control of the bladder. *J. Comp. Neurol.*, 493, 27-32, 2005.
- 9) Kitta, T., Kakizaki, H., Furuno, T., et al : Brain activation during detrusor overactivity in patients with Parkinson's disease : A positron emission tomography study. *J. Urol.*, 175, 994-998, 2006.
- 10) Griffiths, D., Derbyshire, S., Stenger, A., et al : Brain control of normal and overactive bladder. *J. Urol.*, 174,

- 1862-1867, 2005.
- 11) Fowler, C. J. And Griffiths, D. J.: A decade of functional brain imaging applied to bladder control. *Neuro-urol. Urodyn.*, 29, 49-55, 2010.
 - 12) Von Gontard, A., Schmelzer, D., Seifen, S., et al: Central nervous system involvement in nocturnal enuresis: Evidence of general neuromotor delay and specific brainstem dysfunction. *J. Urol.*, 166, 2448-2451, 2001.
 - 13) Franco, I.: Overactive bladder in children. Part 1: Pathophysiology. *J. Urol.*, 178, 761-768, 2007.
 - 14) Baeyens, D., Roeyers, H., Hoebeke, P., et al: Attention deficit/hyperactivity disorder in children with nocturnal enuresis. *J. Urol.*, 171, 2576-2579, 2004.
 - 15) Burgu, B., Aydogdu, O., Gurkan, K., et al: Lower urinary tract conditions in children with attention deficit hyperactivity disorder: Correlation of symptoms based on validated scoring systems. *J. Urol.*, 185, 663-668, 2011.
 - 16) Page, M. E., Akaoka, H., Aston-Jones, G., et al: Bladder distention activates noradrenergic locus coeruleus neurons by an excitatory amino acid mechanism. *Neuroscience*, 51, 555-563, 1992.
 - 17) Rickenbacher, E., Baez, M. A., Hale, L., et al: Impact of overactive bladder on the brain: Central sequelae of a visceral pathology. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 105, 10589-10594, 2008.
 - 18) Xiang, B., Biji, S., Liu, J. X., et al: Functional brainstem changes in response to bladder function alteration elicited by surgical reduction in bladder capacity: A functional magnetic resonance imaging study. *J. Urol.*, 184, 2186-2191, 2010.
 - 19) Kawauchi, A., Yamao, Y., Nakanishi, H., et al: Relationships among nocturnal urinary volume, bladder capacity, and nocturia with and without water load in nonenuretic children. *Urology*, 59, 433-437, 2002.
 - 20) Yeung, C. K., Chiu, H. N., Sit, F. K.: Bladder dysfunction in children with refractory monosymptomatic primary nocturnal enuresis. *J. Urol.*, 162, 1049-1055, 1999.
 - 21) Yeung, C. K., Sit, F. K. Y., To, L. K. C., et al: Reduction in nocturnal functional bladder capacity is a common factor in the pathogenesis of refractory nocturnal enuresis. *B.J.U. Int.*, 90, 302-307, 2002.
 - 22) Yeung, C. K., Diao, M., Sreedhar, B.: Cortical arousal in children with severe enuresis. *N. Engl. J. Med.*, 358, 2414-2415, 2008.
 - 23) Kaynak, H., Kaynak, D., Oztura, I.: Does frequency of nocturnal urination reflect the severity of sleep-disordered breathing? *J. Sleep Res.*, 13, 173-176, 2004.
 - 24) 日本排尿機能学会夜間頻尿診療ガイドライン作成委員会: 夜間頻尿診療ガイドライン, pp21-22, Blackwell Publishing, 東京, 2009.
 - 25) Brooks, L. J., Topol, H. I.: Enuresis in children with sleep apnea. *J. Pediatr.*, 142, 515-518, 2003.
 - 26) Krystal, A. D., Preud'homme, X. A., Amundsen, C. L., et al: Detrusor overactivity persisting at night and preceding nocturia in patients with overactive bladder syndrome: A nocturnal cystometrogram and polysomnogram study. *J. Urol.*, 184, 623-628, 2010.
 - 27) 武田正之、高橋 悟、西澤 理、他: 過活動膀胱患者におけるイミダフェナシンの夜間頻尿治療効果と睡眠障害への影響に関する検討(EPOCH Study). *泌尿器外科*, 22, 53-60, 2009
 - 28) Takao, T., Tsujimura, A., Yamamoto, K., et al: Solifenacin may improve sleep quality in patients with overactive bladder and sleep disturbance. *Urology*, 78, 648-652, 2011.
 - 29) Wada, N., Watanabe, M., Kita, M., et al: Effect of imidafenacin on nocturia and sleep disorder in patients with overactive bladder. *Urol. Int.*, 89, 215-221, 2012.
 - 30) Yoshida, M., Inadome, A., Masunaga, K., et al: Effectiveness of tamsulosin hydrochloride and its mechanism in improving nocturia associated with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia. *Neuro-urol. Urodyn.*, 29, 1276-1281, 2010.