

前立腺肥大症の薬物治療最前線

河邊 香月

Latest Frontiers in Pharmacotherapy for Benign Prostatic Hyperplasia

Kazuki KAWABE

Tokyo Teishin Hospital, 2-14-23, Fujimi, Chiyoda-ku, Tokyo 112-8798, Japan

(Received October 18, 2005)

α_1 -Adrenoceptor antagonists, called α_1 -blockers, are the first-line treatment for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (BPH). Nonselective α_1 -blockers like prazosin were mainly used in the past, but prostate-specific α_1 -blockers such as tamsulosin or naftopidil are now the mainstream agents for the management of BPH, based on the function of α_1 -adrenoceptor subtypes. Recent studies on voiding dysfunction have clarified the association between BPH and overactive bladder (OAB), underlining the use of OAB treatment in the management of BPH, inducing the simultaneous administration of antimuscarinic agents. Every aspect of diversified BPH symptom can be controlled individually in a short period.

Key words—benign prostatic hyperplasia; lower urinary tract symptoms; overactive bladder; α_1 -blockers; antimuscarinic agents

1. はじめに

前立腺肥大症 (benign prostatic hyperplasia; BPH) の症状はよく知られているように、腫大した前立腺 (benign prostatic enlargement; BPE) によって膀胱頸部・尿道が圧迫され (bladder outlet obstruction; BOO), 尿が出にくくなって、残尿感、頻尿、排尿困難などの下部尿路症状 (lower urinary tract symptoms; LUTS) が現れるものを言う。本稿では、BPH と BPE は以上のように区別して使用する。

BPH の症状を詳細かつ広範に記載し、疾患単位 (診断名) を確立させれば、治療法はおのずと決まるといった手法、すなわち診断・治療の標準化はどの疾患についても取られてきた。BPH においても例外ではなく、2001 年には診療ガイドラインが発行されている。しかし BPH の症状は多彩であり、特に近年、過活動膀胱 (overactive bladder; OAB) の概念が出てきてからは、BPH を画一的に扱うのではなく、BPH の持っているいろいろな「姿」に対し、それにふさわしい「注文服」を作ること、すなわち個別化が泌尿器科医に要求されるようになってきた。これがいわゆるテイラーメイド・メディシ

ンであり、現在はこの方向へ向かうための経験の集積や実験が精力的に行われている段階と言える。

一方で、BPH は良性疾患であるため、前立腺癌などのように直接生命に関わる病気ではない。誤解を恐れずにあえて言うならば、尿閉などによる苦痛や尿路の器質的変化を来さない限り、手術はできるだけ避け、QOL を改善する治療法を考えればよい。現在は様々な薬剤あるいは治療法が開発されつつあり、臨機応変な対応ができる時代になっているからである。

2. 前立腺肥大症とは

BPH とは、BPE, BOO, LUTS という3つの要素が混在して起こる症候群で、古くは Hald, 新しくは Abrams が改定したダイアグラムによって、この関係を説明できる (Fig. 1)。典型的には3つの輪が重なったところにみられるように、前立腺は大きく (BPE), 尿は出にくく (BOO), 膀胱刺激症状として残尿感、頻尿 (LUTS) などすべて揃っているものでは、診断に迷うことはない。

問題は、これら3つの要素が揃っておらず、1つ又は2つが欠けている場合であろう。例えば BOO と LUTS が揃っていないながら、BPE が認められない場合は prostatism あるいは膀胱頸部硬化症と診断

前立腺肥大症の要因

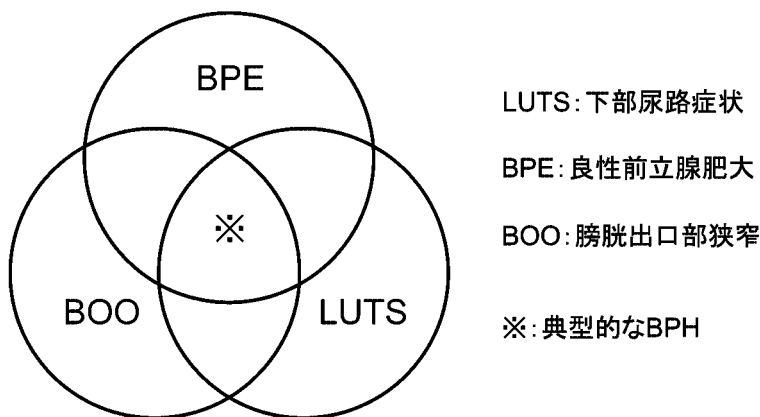


Fig. 1. Triangle of BPH (Abrams)

されていた。しかしながら Abrams のダイアグラムではこのようなタイプも BPH として扱っている。

他方、BPE と LUTS が著明であって、BOO が証明できない症例については、BPH として扱うことには異論はない。しかしこのような場合は BPH に対する手術療法のゴールド・スタンダードである経尿道的前立腺切除術 (TURP) を行っても症状の改善が得られない場合があることが知られている。そこで TURP を行う前に膀胱内圧尿流同時測定を行って BOO を確かめるべきかどうか古くから議論の絶えない問題となっている。確かに、BOO が明らかでないもの、つまり BPE と LUTS だけの場合は、TURP の結果が思わしくないという報告がある一方、TURP に反応しない症例は、あるとしてもその頻度は少ないのであるから、わざわざ侵襲的な検査をする意味がないと考える泌尿器科医もあり、はなはだ controversial である。さらに、BPE のみ、又は LUTS のみを呈する場合はどのように考えたらよいかの問題がある。最近では LUTS のみでも BPH/LUTS 又は aging male LUTS と表記して、従来の BPH に相当するものとして扱う考え方が主流になっているようである。この問題の解決は LUTS の発症機序を解明して初めて結論が出ると思われる。LUTS の pathophysiology は、近年徐々に解明されつつあり、BPH の治療戦略もさらに理論化・個別化していく可能性がある。

3. LUTS とは

下部尿路症状 (LUTS) は、蓄尿相、排尿相、及び排尿後相にみられる症状からなり、それぞれ分け

Table 1. International Prostate Symptom Score (I-PSS)
国際前立腺症状スコア (I-PSS)

症 状	旧分類	分 類
残尿感	閉塞症状	排尿後症状
昼間頻尿	刺激症状	蓄尿症状
尿線途絶	閉塞症状	排尿症状
尿意切迫感	刺激症状	蓄尿症状
尿勢低下	閉塞症状	排尿症状
腹圧排尿	閉塞症状	排尿症状
夜間頻尿	刺激症状	蓄尿症状

て考えると便利である。BPH の重症度を定量的に評価する指標として作られた、国際前立腺症状スコア (I-PSS; International Prostate Symptom Score) では、このうち蓄尿相から 3 つ、排尿相から 3 つ、排尿後相から 1 つ、合わせて 7 つの質問を選び、それを点数化している (Table 1)。このスコアについてはよく知られているので、今回は詳しく触れない。妥当性、再現性などに優れているものの、BPH の他覚的所見などの要因とかならずしも関連しないこと、最近の傾向としては、高齢男性の LUTS は無条件で BPH と診断すること、あるいは “Prostate” という表記があるにも関わらず女性でもこのスコアが高いことがある (もちろん BPH ではない!) ことなどが問題である。そこで、I-PSS のみならず QOL index, 最大尿流率, 残尿量, 前立腺の大きさなどと組み合わせて BPH の重症度判定をする工夫がなされている。¹⁾

LUTS は、2002 年の国際禁制学会 (International Continence Society; ICS) で定義し直され、その際、

OAB の概念が導入された。²⁾ その中で、BPH も OAB の原因となり得ると考えられ、その関連や病因を巡って、活発な研究や議論が繰り広げられた。一筋縄では解決できない、大きな問題を抱える一方で、薬物療法への新しい道を展開することにもなった。

4. 補完的薬物療法

BPH の pathogenesis が今より未解明だった頃、経験的に薬物療法が試みられて一定の効果が得られていた。今でも、ヨーロッパ、特にドイツ、イタリア、スウェーデンなどで草木の抽出物による治療 (phytotherapy) が行われてきた。わが国では漢方薬の八味地黄丸、植物抽出物、エビプロスタット、セルニルトン、アミノ酸製剤のパラプロストなどが使われている。アメリカでも、補完代替医療 (Complementary Alternative Medicine; CAM) として植物製剤がリバイバルし、最近ノコギリヤシが注目を浴びている。³⁾ 従来、ノコギリヤシは、アンドロゲン受容体の結合阻害、前立腺上皮のアポトーシスの促進など前立腺肥大抑制作用が報告されており、⁴⁾ 最近ではラットにおいて α_1 受容体やムスカリン受容体の阻害作用も報告され、⁵⁾ 排尿障害改善作用における作用機序が徐々に解明されつつある。すなわち、まだ不十分ながら、唯一 EBM の枠の中に入った「生薬」と言える。

筆者個人としては、これらの補完代替医療については、有用性が理論的に証明されれば選択肢の 1 つであると考えている。特にノコギリヤシはユニークな作用を持っており、今後より純粋な作用物質が明らかになることに大きな期待を寄せている。

5. α 遮断薬の登場

BOO には、機械的閉塞 (前立腺が物理的に尿の排出を妨げる) と機能的閉塞 (前立腺平滑筋が収縮して機能的に尿道を狭める) があることが知られている。後者の要素はちょうど細小血管が収縮して血流を阻害し、血圧が上がるのと似ている。したがって、平滑筋を弛緩し、尿道を緩めることによって尿流をスムーズにすることが可能で、降圧薬に α 遮断薬を用いたように、BPH にも α 遮断薬が使われるようになった。

20 年ほど前から、 α_1 受容体サブタイプの機能の研究が進み、前立腺の収縮に関与する α_1 受容体は主に α_{1A} サブタイプであることが分かり、血管に多

く存在する α_{1B} サブタイプは、排尿障害にはあまり関与していないことが判明した。そして世界に先駆けて初めて、わが国で前立腺特異的な、すなわち血圧には影響の少ない α_1 遮断薬が創製された。これがタムスロシンで、日本ではハルナールとして 10 年以上前に発売されており (Table 2)、世界中で BPH の第一選択薬として最も広く使われている。タムスロシンの登場により、アメリカでも泌尿器科医のドル箱であった TURP が激減したことは周知の事実である。また最近では、BPH の症状のうち蓄尿症状といわれる頻尿、尿意切迫感等には、 α_{1D} サブタイプが α_{1A} よりも深く関係しているらしいと言われている。⁶⁾ BPH にみられる OAB にも、神経節の α_{1D} 受容体に関与しているようである。

多分に宣伝的要素が強いとはいえ、わが国で α_{1D} に比較的親和性が強い薬剤 (ナフトピジル) が開発されたこともあって (Table 2),⁷⁾ BPH の蓄尿症状にはナフトピジルがタムスロシンに勝るという報告が本邦の学会では多いようである。実際、 α_{1D} ノックアウトマウスでは正常群と比べて排尿回数が減少し、1 回排尿量が増加していたことから α_{1D} は蓄尿症状により強く関係することが報告されている。⁸⁾ しかしながら、最近のランドマイズド・スタディによると、タムスロシン、ナフトピジルの間で、排尿症状、蓄尿症状とも効果に差がないとの報告もあり、⁹⁾ 最終的結論はいまだ出ていない。参考までに、日本において開発あるいは使用されている代表的な α_1 遮断薬とそのサブタイプ選択性を Table 2 及び Table 3 に示す。^{7,10,11)}

今のところ、世界的なコンセンサスは、各種 α_1 遮断薬は相互に臨床的効果の差はなく、副作用の少なさで、選択的な α_1 遮断薬がやや勝っていること

Table 2. α_1 Blockers for BPH
BPH に使用される α_1 遮断薬

一般名	商品名
プラゾシン	ミニプレス
テラゾシン	ハイトラシン, バソメット
タムスロシン	ハルナール
ナフトピジル	フリバス, アビショット
アルフゾシン	海外のみ (日本: PII)
ドキサゾシン	海外のみ
シロドシン	現在申請中

になっている。また、前立腺の収縮すなわち機能的な尿道閉塞に深く関与しているのは α_{1A} サブタイプであることは周知の事実である。最近、 α_1 遮断薬で、 α_{1A} サブタイプに特に強い選択性を持つ α_{1A} 遮断薬（シロドシン：KMD-3213）ができており（Table 3）¹¹⁾ プラセボを対照とした二重盲検試験において排尿症状（残尿感を含む）の改善に加えて、蓄尿症状にも幅広く有効性を示したことは、 α_{1D} が蓄尿症状に強く関与しているという説をかならずしもサポートしない点で興味深い（Fig. 2）¹²⁾

現在までに分かっていることは、BPH になると α_{1A} 及び α_{1D} サブタイプが増加することである。 α_{1A} は排尿症状に、 α_{1D} は蓄尿症状により強く関係するとすれば、患者によって排尿症状と蓄尿症状の程度に違いがあるのは、 α_{1A} と α_{1D} サブタイプの分布に

Table 3. Selectivity of α -Blockers for α_1 AR Subtypes
 α_1 受容体サブタイプに対する α_1 遮断薬の選択性

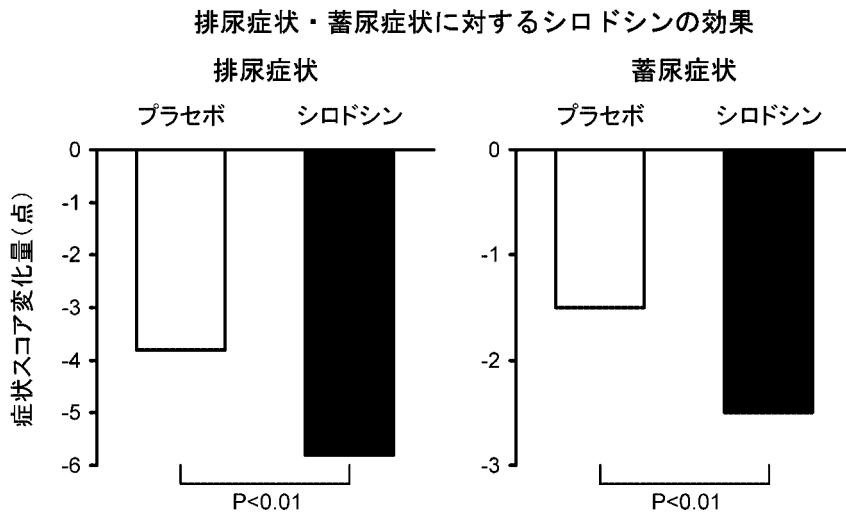
一般名	α_{1A}	α_{1D}
プラゾシン ^{a)}	1.5	3.8
テラゾシン ^{b)}	0.38	1.1
タムスロシン ^{a)}	15.3	4.6
ナフトピジル ^{c)}	5.4	16.7
シロドシン ^{a)}	583	10.5

α_{1B} に対する親和性を 1 として算出 a) Shibata K. et al., *Mol. Pharmacol.*, 48 (2), 250-258 (1995), b) Foglar R. et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 288 (2), 201-207 (1995), c) Takei R. et al., *Jpn. J. Pharmacol.*, 79 (4), 447-454 (1999).

個人差があるからとも考えられる。これが正しいとすれば、前立腺の組織を一部生検で採って、その α_1 受容体サブタイプの mRNA 発現を調べれば、個々の遺伝子発現に合わせた、いわゆるテーラーメイド・メディシンが適用される可能性がある。今のところこれは研究段階に過ぎず、統一見解は得られていない。臨床的な症状と、遺伝子などの分子生物学的情報がそう単純に結び付くか、今後の研究課題と言える。

むしろ α_1 遮断薬による治療の問題点は、BPH という疾患の性質からみても長期に使用しなければならないので、①経済的に見合うか、②手術に移行する例を最初から予見できるか、に集約できる。経済的には、10年のスパンでみれば TURP のほうが有利である。しかし、BPH は全例手術を要する訳ではなく、周術期の苦痛や痛み、出血、さらに術後の尿道狭窄、勃起機能の低下（ED）などを考慮すると、不要な手術を避けられればそれに越したことはない。となれば、 α_1 遮断薬などを使いながら対症的に維持できるか、すなわち最終的な手術の要否を予見することが最も重要となる。

筆者らは、¹³⁾ I-PSS, QOL スコア、最大尿流率 (Q_{max}) などのパラメーターを指標にして BPH を重症度分類すると、重症以外では手術移行率が少なく、かなり長期に α_1 遮断薬（タムスロシン）で維持できることを観察している（Fig. 3）。また、最



投与終了時における観察期からの変化 (t-test)

Fig. 2. Effect of Silodosin

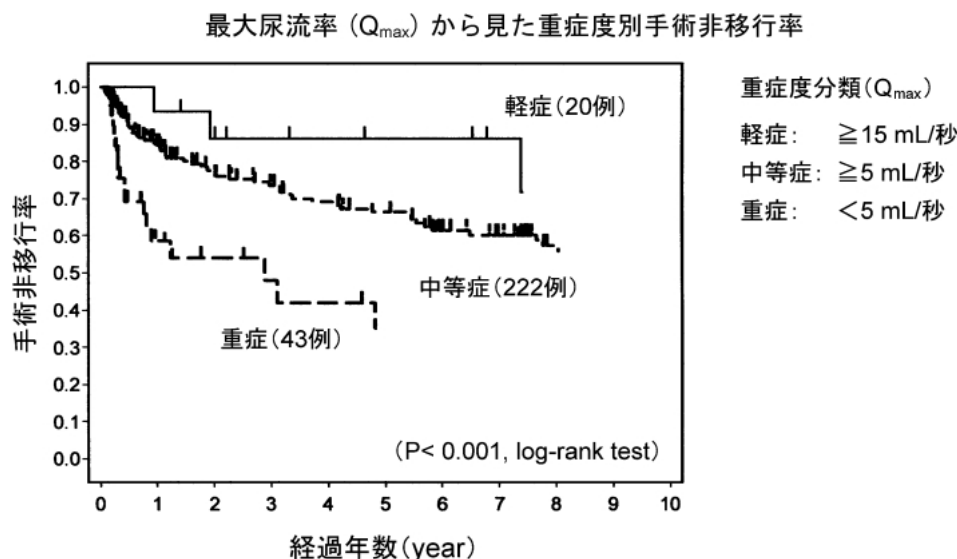


Fig. 3. Transfer to Invasive Treatments in Severities of Maximum Flow Rate (Q_{max})¹³⁾

近の学会報告でも、I-PSS \geq 20かつ前立腺体積 \geq 30 mlの患者では他の患者に比べ手術移行率が高いことが報告されている。¹⁴⁾ またI-PSSが手術移行率の最もよい指標であるとする研究者もある。¹⁵⁾ 実際の臨床では α_1 遮断薬だけで、しかも休薬しても悪化しない例も多いので、手術をしなければならない例は少ないのではないと思われる。今後、薬剤のみでコントロールすることができる症例が予見できるようになり、さらに薬物療法の幅が広がると思われる。泌尿器科医の中には薬物療法の発展に鑑み、尿閉などを経験しない限りTURPは勧めないと言う医師もいるほどである。TURPはBPHの手術にはゴールド・スタンダードであっても、BPH治療のゴールド・スタンダードではないと言えよう。

LUTSとED (Erectile Dysfunction) 関連はよく知られたところであり、 α_1 遮断薬によるLUTSの改善は、同時にEDの改善をもたらすことが報告されている。¹⁶⁾ このことはBPHとEDには一部に共通のメカニズムが働いていることを示唆する。一方、時に α_1 遮断薬は可逆的な射精障害を引き起こすことがあり、タムスロシン、シロドシンは他の α_1 遮断薬に比べ射精障害を来し易いと言われている。実際、海外ではタムスロシン開発時に用量依存的(\sim 0.8 mg)な射精障害発現率の増加が観察されている。¹⁷⁾ 幸いわが国ではそれほど多い訴えではない。最近では、タムスロシン(0.2 mg)により逆行性射精ではなく射精量の減少(射出障害)が観察さ

れたとの報告もある。¹⁸⁾ さらに、わが国では抗男性ホルモン薬がBPHの治療薬(酢酸クロルマジノン、アリルエストレノール)として使われており、これらは性欲低下やEDを引き起こし易い。患者と相談の上、注意して使うべきものであろう。

さらに興味あることに、 α 遮断薬を長期間投与すると従来の認識と異なり、前立腺平滑筋の増殖を抑える作用があることが分かってきた。¹⁹⁾ α_1 遮断薬が前立腺の大きさに影響を与えることなく、 α_1 受容体サブタイプの発現に変化をもたらすようである。

前立腺への男性ホルモンの作用を阻害する5 α -RI (reductase inhibitor)と、 α_1 遮断薬を併用しても相乗効果は認められないというLeporらのショッキングな報告²⁰⁾以来、5 α -RIの使用はやや下火となった。しかし、これに反するデータ²¹⁾も多く存在し、米国前立腺肥大症薬物治療研究(MTOPS)では、ドキサゾシン(α_1 遮断薬)+finasteride(5 α -RI)がよい成績を収めているとの追加報告²²⁾がなされた。また新しい5 α -RIであるdutasterideも登場しており、なかなか有望のようである。²³⁾ このような欧米の状況に対して、わが国ではなぜか5 α -RIは市販されておらず、この方面の開拓が進まないことは気がかりである。

6. OABとBPH

2002年の国際禁制学会(ICS)総会でOABの概念が提唱され、²⁾ わが国でも既に独立した疾患単位として認められるようになった。OABとは尿意切

迫感を主体とする症候群であり、多くは頻尿を伴い、失禁は約半数に認められる。OABの原因としては神経因性膀胱によるもの以外では、特発性、老化、BPH/BOOなどが挙げられている。実際、BPHの症状のうち、患者が最も悩むものはOABの症状であるとも言われている。

では、なぜBPHでOABが出現するのか。完全にはこの発生機序は解明されていない。最近、膀胱組織と尿とを隔てている尿路上皮の関与が注目されている。尿路上皮は移行上皮からなり、従来は膀胱の単なるバリアと考えられていた。しかしながら現在は、BPH/BOOなどによって膀胱に負荷がかかり移行上皮が伸展すると、尿路上皮からATP, prostaglandin (PG), NO, セロトニン (5-HT), アセチルコリン (ACh) などが分泌され、それらが正常では休眠状態にある膀胱のC繊維といわれる求心性知覚神経の興奮性を惹起し、これが蓄尿時の膀胱の感覚を過敏にし、OABを引き起こすと考えられている。また、膀胱平滑筋そのものにも伸展による変化が起こり、そこから分泌されるACh, ATP, NGFといった物質、あるいは平滑筋接合部の異常や、平滑筋に分布する神経の変化が、膀胱平滑筋の収縮性を亢進するとも考えられている (Fig. 4).²⁴⁾

今のところ、BPHに起因するOABの治療には、他の原因によるOABと同様、抗コリン薬を α_1

遮断薬とともに用いている。OABの主な原因である、AChの働きを抑えることが症状改善に有効と考えるからである。現在、日本において開発あるいは使用されている代表的な抗コリン薬をTable 4に示す。

従来、抗コリン薬は膀胱の平滑筋を弛緩して排尿困難を助長し、場合によっては尿閉を引き起こしてしまう恐れがあり、BPHには禁忌とされてきた。しかしながら α_1 遮断薬との投与時間差を設け、低活動膀胱には使わないようにするなど、十分注意工夫して慎重に投与すれば、安全に治療を続けられる。²⁵⁾ 現在 α_1 遮断薬と抗コリン薬の大規模併用試験が進行しておりその結果が待たれる。いずれにしても安易に抗コリン薬をBPH治療に使用することだけは避けるべきであろう。今後、OABの原因究

Table 4. Anti-cholinergic Agents for OAB
過活動膀胱に使用される抗コリン剤

一般名	商品名
プロパンテリン	プロバンサイン
フラボキサート	ブラダロン
オキシブチニン	ポラキス
プロピペリン	バップフォー
トルテロジン	海外のみ (日本: 申請中)
ソリフェナシン	海外のみ (日本: 申請中)
イミダフェナシン	申請中

過活動膀胱の発生における膀胱知覚神経系の役割

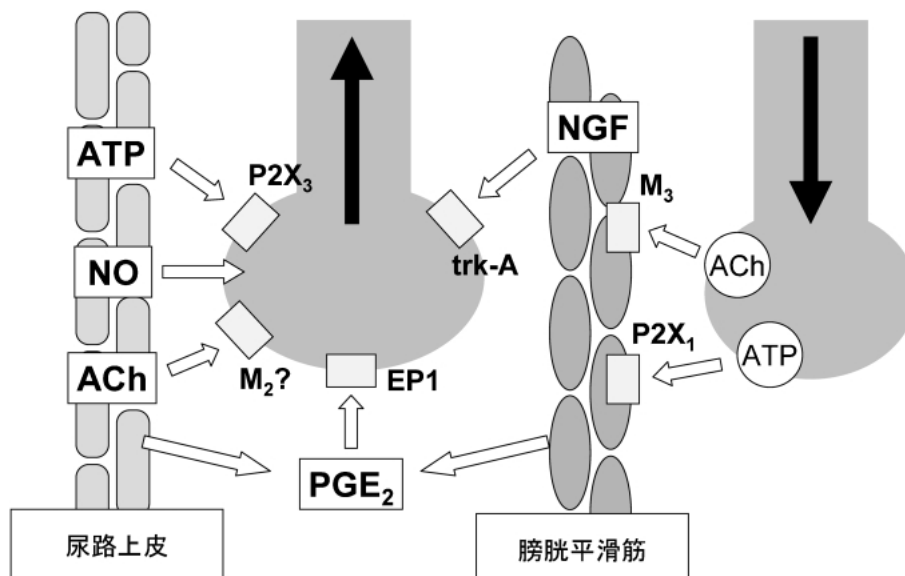


Fig. 4. The Role of Bladder Sensory Nerve on the Pathogenesis of Overactive Bladder.

明が進み、他の治療薬も開発され、より根本的な治療法が開発されることが期待される。

7. 新しい研究の流れ

2005年の日本泌尿器科学会総会では、除神経性の膀胱刺激状態に有効と思える薬物の紹介があった。²⁶⁾ 前述の抗コリン薬にしても、副作用のより少ない、より膀胱に特異的なものが出てくる可能性がある。抗コリン薬の作用部位は膀胱のムスカリン受容体 (M_2 と M_3 , 特に M_3) が主なものと考えられる。さらに、前立腺そのものに存在するムスカリン受容体への作用も無視できない。²⁷⁾ α_1 遮断薬では、先に述べたような、前立腺に対する作用に加えて、膀胱血流の改善作用や尿道求心性知覚神経に働く作用も考えられている。また、エンドセリン及びその受容体 ET_A が、BPHによるOABに関与することも報告された。したがって、 ET_A 拮抗薬は、BPH症状のうち最も治療に難渋するOAB症状に対する有用性が示唆された。²⁸⁾ さらに、膀胱に豊富に存在する β_3 受容体をターゲットとした β_3 刺激薬も開発されており、^{29,30)} BPHに付随するOAB症状を含めた膀胱機能改善に効果が期待される。ただし、いずれも現在のところは動物実験段階であり、臨床的検証が今後の課題であろう。

8. おわりに

前立腺や膀胱についての薬理学的研究が進んで、治療薬は格段の進歩を遂げた。とはいえ、やはり手術に頼らなければならないケースが存在することも確かである。手術が何らかの理由でできないとき、いわば薬物療法と手術療法の間位置するような方法も開発されている。例えば、前立腺内へのアルコール注入やボツリヌストキシンの注入法である。^{31,32)} 前者は組織壊死を引き起こすのであろうし、後者は神経の変性を誘発するのであろう。

泌尿器科医のような外科系の医師にとって、手術を減らす薬物療法はかならずしも歓迎すべきではないかもしれない。しかし、薬物療法の発展と相まって排尿機構の解明が加速され、結果的に手術に頼らないで済むようになったのなら、医学薬学の進歩による必然として受容しなければならないことである。

REFERENCES

1) Homma Y., Kawabe K., Tsukamoto T., Yamaguchi O., Okada K., Aso Y., Watanabe

H., Okajima E., Kumazawa J., Yamaguchi T., Ohashi Y., *Int. J. Urol.*, **3**, 267-273 (1996).

2) Abrams P., Cardozo L., Fall M., Griffiths D., Rosier P., Ulmsten U., van Kerrebroeck P., Victor A., Wein A., *Neurourol. Urodyn.*, **21**, 167-178 (2002).

3) Gerber G. S., Fitzpatrick J. M., *BJU Int.*, **94**, 338-344 (2004).

4) Vela-Navarrete R., Escribano-Burgos M., Farre A. L., Garcia-Cardoso J., Manzarbeitia F., Carrasco C., *J. Urol.*, **173**, 507-510 (2005).

5) Oki T., Suzuki M., Nishioka Y., Yasuda A., Umegaki K., Yamada S., *J. Urol.*, **173**, 1395-1399 (2005).

6) Nakamura Y., Tsujimoto G., Tanoue A., Ikegaki I., Shiozaki S., Nimura T., Matsuda Y., Kawatani M., Abstracts of papers, the 34th Annual Meeting of the Joint Meeting of the International Continence Society and the International Urogynecological Association, Paris, August 2004, No. 77, p. 508.

7) Takei R., Ikegaki I., Shibata K., Tsujimoto G., Asano T., *Jpn. J. Pharmacol.*, **79**, 447-454 (1999).

8) Chen Q., Takahashi S., Zhong S., Hosoda C., Zheng H. Y., Ogushi T., Fujimura T., Ohta N., Tanoue A., Tsujimoto G., Kitamura T., *J. Urol.*, **174**, 370-374 (2005).

9) Matsukawa Y., Gotoh M., Kamihira O., Ono Y., Ohshima S., Abstracts of papers, the 100th Annual Meeting of the American Urological Association, San Antonio, May 2005, No. 1702, p. 461a.

10) Foglar R., Shibata K., Horie K., Hirasawa A., Tsujimoto G., *Eur. J. Pharmacol.*, **288**, 201-207 (1995).

11) Shibata K., Foglar R., Horie K., Obika K., Sakamoto A., Ogawa S., Tsujimoto G., *Mol. Pharmacol.*, **48**, 250-258 (1995).

12) Yoshida M., Kawabe K., Homma Y., Abstracts of papers, the 100th Annual Meeting of the American Urological Association, San Antonio, May 2005, No. 1642, p. 445a.

13) Kawabe K., Homma Y., Kubota K., Sozu T., *Int. J. Urol.* (in press).

14) Akino H., Maekawa M., Shioyama R., Ishida Y., Oyama N., Miwa Y., Yokoyama O., Ab-

- stracts of papers, the 11th Annual Meeting of the Japanese Neurogenic Bladder Society, Tokyo, October 2004, No. 46, p. 101.
- 15) Ichioka K., Ohara H., Terada N., Matsui Y., Yoshimura K., Terai A., Arai Y., *Int. J. Urol.*, **11**, 870–875 (2004).
 - 16) Paick S. H., Meehan A., Lee M., Penson D. F., Wessells H., *J. Urol.*, **173**, 903–907 (2005).
 - 17) Narayan P., Bruskewitz R., *Adv. Ther.*, **17**, 287–300 (2000).
 - 18) Hisasue S., Furuya R., Itoh N., Kato R., Kobayashi K., Takeyama K., Kitamura H., Suzuki K., Honma I., Shimizu T., Hashimoto K., Takahashi A., Matsukawa M., Masumori N., Furuya S., Tsukamoto T., Abstracts of papers, the 100th Annual Meeting of the American Urological Association, San Antonio, May 2005, No. 1069, p. 290a.
 - 19) Foster H. E., Yono M., Shin D., Takahashi W., Latifpour J., Abstracts of papers, the 100th Annual Meeting of the American Urological Association, San Antonio, May 2005, No. 1440, p. 390a.
 - 20) Lepor H., Williford W. O., Barry M. J., Brawer M. K., Dixon C. M., Gormley G., Haakenson C., Machi M., Narayan P., Padley R. J., *N. Engl. J. Med.*, **335**, 533–539 (1996).
 - 21) McConnell J. D., Roehrborn C. G., Bautista O. M., Andriole Jr. G. L., Dixon C. M., Kussek J. W., Lepor H., McVary K. T., Nyberg Jr. L. M., Clarke H. S., Crawford E. D., D'Okno A., Foley J. P., Foster H. E., Jacobs S. C., Kaplan S. A., Kreder K. J., Lieber M. M., Lucia M. S., Miller G. J., Menon M., Milam D. F., Ramsdell J. W., Schenkman N. S., Slawin K. M., Smith J. A., *N. Engl. J. Med.*, **349**, 2387–2398 (2003).
 - 22) Kaplan S. A., Roehrborn C. G., Lee M. W., Abstracts of papers, the 100th Annual Meeting of the American Urological Association, San Antonio, May 2005, No. 1636, p. 443a.
 - 23) Roehrborn C. G., Marks L. S., Fenter T., Freedman S., Tuttle J., Gittleman M., Morrill B., Wolford E. T., *Urology*, **63**, 709–715 (2004).
 - 24) Yokoyama O., Akino H., Miwa Y., Oyama N., Yusup A., Aoki Y., Ishida Y., Shioyama R., Nakai M., Maekawa M., Kusakawa N., Yamauchi H., *Voiding Disorders Digest*, **12**, 297–303 (2004).
 - 25) Athanasopoulos A., Gyftopoulos K., Giannitsas K., Fisis J., Perimenis P., Barbalias G., *J. Urol.*, **169**, 2253–2256 (2003).
 - 26) Liu F., Takahashi N., Yamaguchi O., Suzuki K., Yamada M., Abstracts of papers, the 93rd Annual Meeting of the Japanese Urological Association, Tokyo, April 2005, No. OP2–018, p. 227a.
 - 27) Abdel-khalek M., El-Baz M., Nabieh A., Ibrahim E. H., Abstracts of papers, the 100th Annual Meeting of the American Urological Association, San Antonio, May 2005, No. 1455, p. 394a.
 - 28) Yuyama H., Ukai M., Noguchi Y., Someya A., Watanabe M., Okutsu H., Yoshino T., Ohtake A., Suzuki M., Sato S., Sasamata M., Abstracts of papers, the 100th Annual Meeting of the American Urological Association, San Antonio, May 2005, No. 1446, p. 392a.
 - 29) Igawa Y., Yamazaki Y., Takeda H., Hayakawa K., Akahane M., Ajisawa Y., Yoneyama T., Nishizawa O., Andersson K. E., *Br. J. Pharmacol.*, **126**, 819–825 (1999).
 - 30) Takeda H., Yamazaki Y., Akahane M., Igawa Y., Ajisawa Y., Nishizawa O., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **293**, 939–945 (2000).
 - 31) Goya N., Ishikawa N., Ito F., Kobayashi C., Tomizawa Y., Toma H., *J. Urol.*, **172**, 1017–1020 (2004).
 - 32) Maria G., Brisinda G., Givello I. M., Bentivoglio A. R., Sganga G., Albanese A., *Urology*, **62**, 259–264 (2003).