

前立腺肥大症患者における夜間頻尿の原因と 夜間頻尿に対するナフトピジルの有用性について

—Frequency volume charts を用いた検討—

増田泌尿器科
増田 光伸

広川医院腎 泌尿器科
広川 信

古畑泌尿器科クリニック
古畑 哲彦

中山Uクリニック
中山 孝一

里見腎・泌尿器科
里見 佳昭

池田腎・泌尿器クリニック
池田 彰良

広本クリニック
廣本 泰之

いせはら腎・泌尿器クリニック
白水 幹

川崎泌尿器科クリニック
川崎 千尋

ETIOLOGY OF NOCTURIA AND CLINICAL EFFICACY OF NAFTOPIDIL ON NOCTURIA IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA —ANALYSIS OF FREQUENCY VOLUME CHARTS—

Mitsunobu MASUDA
Masuda Clinic

Makoto HIROKAWA
Hirokawa Clinic

Akihiko FURUHATA
Furuhata Clinic

Koichi NAKAYAMA
Nakayama Clinic

Yoshiaki SATOMI
Satomi Clinic

Akiyoshi IKEDA
Ikeda Clinic

Yasuyuki HIROMOTO
Hiromoto Clinic

Miki SHIRAMIZU
Shiramizu Clinic

Chihiro KAWASAKI
Kawasaki Clinic

The etiology of nocturia in 70 patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) who had nocturia of two or more times were examined based on frequency volume charts (FVC). Nocturia was classified into four groups: nocturnal polyuria, low capacity, combined nocturia, and no evidence of abnormality. Nearly half of the cases had nocturnal polyuria only. A little under 70% of patients had associated nocturnal polyuria (nocturnal polyuria + combined nocturia).

Naftopidil was administered for three months to the patients with BPH who had nocturia with a urinary frequency of two or more times. Clinical efficacy was evaluated in 32 patients based on FVC and naftopidil was shown to improve nocturia. The improvement in nocturia was determined by the increment in voided volume.

(Acta Uroi. Jpn. 50: 309-314, 2004)

Key words: Benign prostatic hyperplasia, Naftopidil, Nocturnal urinary frequency, Urination disorders

緒 言

前立腺肥大症に伴う排尿障害のうち、夜間頻尿を主訴として泌尿器科外来を受診する患者は多い。夜間頻尿には膀胱容量の低下や夜間多尿、あるいはその両者の合併が影響すると考えられている^{1,2)}。しかし、昼夜の排尿時間と排尿量を被験者に記録してもらって Frequency Volume Charts (FVC) を用いて前立腺肥大症患者における夜間頻尿の原因を検討した報告はほとんどない³⁾。

前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する薬物療法の中心は、 α_1 ブロッカーである。最近では、排尿障害の

症状に合わせた α_1 ブロッカーの使い分けや切り替えに関する報告もなされてきている⁴⁻⁶⁾。これら α_1 ブロッカーの中でもナフトピジルは、とくに夜間頻尿に対して優れた効果があると報告されている⁵⁻⁷⁾。しかし、夜間頻尿に対するナフトピジルの作用機序について FVC の観点から解析した報告はない。

今回、FVC を用いて前立腺肥大症患者における夜間頻尿の原因について検討を行った。さらに、FVC が得られた症例のうち治療を要すると判断された前立腺肥大症の患者を対象として FVC の観点から夜間頻尿に対するナフトピジルの作用機序について検討を行った。

対象と方法

1 Frequency Volume Charts (FVC) 対象症例と方法

2001年10月から2003年3月までに、排尿障害にて受診し就寝中に2回以上の夜間頻尿を有する前立腺肥大症患者70例を対象とした。患者の年齢は、56歳から88歳で平均70.7歳であった。前立腺肥大症治療薬 (α_1 ブロッカー, 抗男性ホルモン薬, 植物製剤) および抗コリン薬を服用中の患者とこれら薬剤を治療期間中に追加投与した患者は除外とした。高血圧治療薬および睡眠薬を服用中の患者は試験対象としたが、治療期間中にこれら薬剤の変更および追加投与した患者は除外とした。FVC は、昼夜の排尿時間と排尿量を記載し原則として2日間とした。2日間のFVCの平均値を各個人のFVCとした。起床後最初の排尿は夜間排尿量とし、就寝前の排尿は昼間の排尿量として計算した。

1日の全尿量の35%以上を就寝後の夜間に排尿された際、夜間多尿による夜間頻尿とした^{3,8)} 本間ら²⁾ は、最大1回排尿量を体重で除した値が4 ml/kg以下を低膀胱容量(膀胱容量の減少)と提案している。これに準拠し、体重60 kgで計算し最大排尿量が240 ml以下を低膀胱容量による夜間頻尿とした。

夜間頻尿を夜間多尿による夜間頻尿・低膀胱容量による夜間頻尿 両者の合併による夜間頻尿 異常なしに分類²⁾ し、年齢 国際前立腺スコア (IPSS) QOL スコア 尿流測定 残尿測定・FVC から得られた各因子との関係について検討した。

2. ナフトピジル投与症例の臨床効果

昼夜のFVCを有する前立腺肥大症患者70例のうち経過観察のみとされた5例を除く65例にナフトピジル単独治療が行われた。患者の年齢は、58歳から85歳で平均70.6歳であった。ナフトピジルは25 mg/日よりの投与開始とし、症状に応じて50 mg/日まで増量し

た。治療途中の未来院による脱落12例 薬剤の切り替え1例 副作用による中止1例・併用禁止薬の処方による脱落5例があり、ナフトピジル単独にて3カ月間治療された症例は46例であった。投与前および投与3カ月後に昼夜の2日間のFVC IPSS・QOL スコア 尿流測定 残尿測定を行った。投与3カ月後の時点での昼夜のFVCの不備が14例あり、最終的に32例 (ナフトピジル 25 mg 13例, ナフトピジル 25 mg から 50 mg 増量例 19例) が評価可能な対象症例とされた。

3. 解析方法

夜間頻尿の原因別に見た患者背景および排尿記録の有意差検定には分散分析 (ANOVA) を行い、有意差が認められた場合には多重分析 (Student-Newman-Keuls test) を行った。その他の解析には Paired t-test を用いた。有意水準は5%とした。

結 果

1. 夜間頻尿の原因

昼夜のFVCがある前立腺肥大症患者70例の夜間頻尿の原因別頻度では、夜間多尿が48.5% (34/70例)、低膀胱容量が20.0% (14/70例)、両者の合併が18.6% (13/70例)、異常なしが12.9% (9/70例)であった。

2. 夜間頻尿の原因別にみた患者背景 (Table 1, 2)

夜間頻尿の原因と尿流測定における排尿量および排尿時間との間に有意な関係が認められた。合併群は他の群に比べ有意に排尿量が少なかった。また合併群は、異常なし群に比べ有意に排尿時間が短かった。その他の患者背景に有意な差は認められなかった (Table 1)。

FVCの各因子と夜間頻尿の原因との関係では、昼間の排尿回数と睡眠時間以外のすべての因子で有意な関係が認められた (Table 2)。低膀胱容量群および合併群は、異常なし群に比べ昼夜の平均1回排尿量および最大排尿量が有意に少なかった。同様な傾向は、夜

Table 1. Characteristics in the patients with BPH

	Nocturnal polyuria	Low capacity	Combined nocturia	No abnormality	p value (ANOVA)
Age (Min・Max)	(34) 70.6± 7.6 (55・88)	(14) 69.5± 8.7 (56・85)	(13) 72.9± 8.2 (56・84)	(9) 69.7± 3.6 (65・75)	ns
IPSS	(29) 16.0± 6.8	(14) 16.2± 7.1	(9) 16.9± 7.3	(9) 14.2± 5.7	ns
Quality of life index	(27) 4.5± 1.4	(14) 4.6± 1.0	(9) 4.3± 0.9	(9) 4.7± 1.0	ns
Peak flow rate (ml/sec)	(31) 11.3± 5.2	(13) 10.7± 6.7	(12) 7.3± 3.4	(9) 12.5± 3.8	ns
Average flow rate (ml/sec)	(31) 5.4± 2.2	(13) 5.6± 2.6	(12) 3.8± 1.4	(9) 6.1± 2.0	ns
Voided vol. (ml)	(31) 195.3±116.2	(13) 184.6±75.3	(12) 95.0±46.1	(9) 285.7±115.6	p<0.005
		*		**	
Voiding time (sec)	(31) 43.0± 20.7	(13) 38.3±15.5	(12) 27.7±10.8	(9) 51.8± 9.8	p<0.05
		**			
Post-void residual (ml)	(32) 41.5± 38.8	(13) 36.7±30.1	(11) 29.8±32.3	(9) 40.6± 35.6	ns

(n) mean ± standard deviation, ns: not significant. Student-Newman-Keuls test, **: p<0.01, *: p<0.05.

Table 2. Frequency-volume chart variables in the patients with BPH

	Nocturnal polyuria (n=34)	Low capacity (n=14)	Combined nocturia (n=13)	No abnormality (n=9)	p value (ANOVA)
Daytime urinary frequency	6.9± 2.3	8.4± 2.1	7.7± 1.5	8.8± 3.9	ns
Daytime voided vol. Average (ml)	164.9± 50.5	129.0± 31.5	112.5± 56.5	182.3± 48.0	p<0.005
Largest (ml)	237.3± 64.9	183.9± 40.8	150.0± 63.1	278.0± 62.0	p<0.001
Total (ml)	1,096.4±439.1	1,076.4±363.3	810.0±318.0	1,529.3±568.4	p<0.01
Nocturia	3.6± 1.0	2.8± 0.6	3.9± 0.8	2.6± 0.9	p<0.005
Nocturnal voided vol. Average (ml)	248.8± 65.9	134.7± 35.7	161.2± 36.4	270.0± 56.7	p<0.001
Largest (ml)	315.9± 74.5	158.0± 50.1	194.4± 34.6	331.5± 62.6	p<0.001
Total (ml)	878.0±335.7	363.3±122.5	631.3±188.4	689.1±178.2	p<0.001
Total voided vol. (ml)	1,965.6±720.1	1,434.0±400.3	1,441.3±466.9	2,203.3±738.5	p<0.01
Sleep time (hrs)	8.3± 1.4	7.7± 0.8	8.6± 1.3	7.9± 1.4	ns

(n) mean±standard deviation, ns: not significant. Student-Newman-Keuls test, **: p<0.01, *: p<0.05.

間多尿群との間にも認められた。夜間多尿群、低膀胱容量群、合併群は、異常なし群に比べ有意に昼間の総排尿量が少なかった。また低膀胱容量群は、他の群に比べ有意に夜間の総排尿量が少なかった。低膀胱容量群および合併群は、夜間多尿群および異常なし群に比べ有意に1日排尿量が少なかった。低膀胱容量群および異常なし群は、夜間多尿群および合併群に比べ有意に夜間の排尿回数が少なかった。

3. ナフトピジルの治療効果 (Table 3, 4)

ナフトピジルは、IPSS (合計スコアー 蓄尿症状 排尿症状・排尿後症状)・QOL スコアー 残尿

量において有意な改善が認められた。しかし、尿流測定においては改善傾向を認めたが統計的有意差は見られなかった (Table 3)。

ナフトピジルは、昼間および夜間の排尿回数を有意に減少させた。また昼間および夜間の平均排尿量と昼間および夜間の最大排尿量も有意に増加させた (Table 4)。

4. 夜間頻尿の原因別に見たナフトピジルの治療効果 (Table 5)

ナフトピジル投与前後における夜間多尿合併17例 (夜間多尿単独12例+低膀胱容量合併5例) および低

Table 3. Urinary parameters before and after treatment with Naftopidil in 32 patients

	Before treatment	After treatment	p value (Paired t-test)
IPSS	15.5± 6.9	9.8± 5.7	p<0.001
Storage symptoms	7.1± 0.6	4.3± 0.4	p<0.001
Voiding symptoms	6.3± 0.8	4.5± 0.6	p<0.01
Post micturition symptoms	2.1± 2.0	1.0± 1.1	p<0.005
QOL	4.7± 0.9	2.7± 1.4	p<0.001
Qmax	9.7± 4.9	10.7± 4.1	ns
Qave	4.9± 2.1	5.6± 2.0	ns
Voided vol. (ml)	185.1±103.1	198.1±96.9	ns
Voiding time (sec)	40.2± 14.9	36.8±17.0	ns
Post-void residual (ml)	37.4± 33.4	26.3±30.0*	p<0.05

(n) mean±standard deviation. ***: p<0.001, **: p<0.01, *: p<0.05, ns: not significant. * n=31.

Table 4. Frequency-volume chart variables before and after treatment with Naftopidil in 32 patients

	Before treatment	After treatment	p value (Paired t-test)
Daytime urinary frequency	7.5 ± 2.2	6.3 ± 1.3	p < 0.001
Daytime voided vol. Average (ml)	152.7 ± 54.9	179.3 ± 69.1	p < 0.005
Largest (ml)	219.3 ± 80.0	251.8 ± 86.3	p < 0.05
Total (ml)	1,089.4 ± 429.1	1,093.7 ± 361.0	ns
Nocturia	3.0 ± 0.8	2.5 ± 0.8	p < 0.001
Nocturnal voided vol. Average (ml)	215.6 ± 91.2	247.8 ± 97.9	p < 0.01
Largest (ml)	259.7 ± 110.1	286.4 ± 102.9	p < 0.05
Total (ml)	646.2 ± 332.1	601.0 ± 299.5	ns
Total voided vol. (ml)	1,734.9 ± 682.4	1,698.0 ± 504.5	ns
Sleep time (hrs)	8.1 ± 1.3	7.8 ± 1.3	ns

mean ± standard deviation, ns: not significant.

Table 5. Frequency-volume chart variables before and after treatment with Naftopidil in patients with BPH

	Nocturnal polyuria and combined nocturia (17)			Low capacity and combined nocturia (14)		
	Before treatment	After treatment	p value (Paired t-test)	Before treatment	After treatment	p value (Paired t-test)
Daytime urinary frequency	7.3 ± 2.2	6.2 ± 1.3	p < 0.05	8.1 ± 2.2	6.9 ± 1.3	p < 0.05
Daytime voided vol. Average (ml)	152.1 ± 56.2	170.7 ± 70.4	ns	117.5 ± 47.0	148.8 ± 57.0	ns
Largest (ml)	220.1 ± 84.7	241.6 ± 92.0	ns	170.4 ± 60.8	218.3 ± 76.6	p < 0.05
Total (ml)	1,057.1 ± 481.5	1,001.8 ± 284.3	ns	922.4 ± 377.3	1,018.9 ± 410.1	ns
Nocturia	3.5 ± 0.6	2.7 ± 0.9	p < 0.005	3.1 ± 0.8	2.4 ± 0.7	p < 0.005
Nocturnal voided vol. Average (ml)	234.2 ± 92.6	259.7 ± 111.0	ns	141.8 ± 36.2	187.0 ± 57.7	p < 0.01
Largest (ml)	290.7 ± 112.7	297.2 ± 123.8	ns	169.9 ± 49.4	220.1 ± 51.6	p < 0.05
Total (ml)	802.9 ± 362.8	684.8 ± 358.1	ns	433.1 ± 162.8	436.7 ± 177.7	ns
Total voided vol. (ml)	1,865.9 ± 817.3	1,683.4 ± 523.4	ns	1,355.5 ± 419.4	1,459.8 ± 461.1	ns

mean ± standard deviation, ns: not significant.

膀胱容量合併14例（低膀胱容量単独9例＋夜間多尿合併5例）のFVCの結果をTable 5に示した。ナフトピジルは、昼間および夜間の排尿回数を有意に減少させた。低膀胱容量合併例では、昼間および夜間の排尿回数が有意に減少した。また昼間および夜間の最大排尿量および夜間の平均排尿量も有意に増加した。

考 察

2回以上の夜間頻尿を伴った前立腺肥大症患者70例のFVCの結果から、半数近い患者が夜間多尿による夜間頻尿であることが明らかとなった。また、合併群を含めると7割弱の患者に夜間多尿が関係しているという結果をえた。前立腺肥大症患者を対象としてFVCを検討した報告はほとんどない。Weissら³⁾は、夜間頻尿の原因について男女194例を対象としたFVCでの検討を行っている。前立腺肥大症患者の夜間頻尿は、前立腺肥大症・切迫性尿失禁・腹圧性尿失禁・不安定膀胱などのない夜間頻尿例と比べ有意に夜間多尿が関係していたと報告している。夜間頻尿が2回以上ある60歳以上の下部尿路症状のない日本人男女

38例の検討では²⁾、夜間多尿症例が37%（14/38例）低膀胱容量症例が47%（18/38例）両者の合併例が11%（4/38例）異常なしが5%（2/38例）と報告されている。前立腺肥大症のない55歳以上の日本人男性を対象としたFVCの検討⁹⁾では、年齢による夜間排尿回数の増加は夜間の膀胱容量の低下によるものと述べられている。これらFVCから得られた結果は、基礎疾患あるいは年齢など複数の因子が夜間頻尿に関与していることを示唆している。夜間多尿による夜間頻尿の機序については抗利尿ホルモン^{10,11)}、アンジオテンシン-アルドステロン系¹¹⁾の概日変動の異常・夜間の血中心房性ナトリウム利尿ペプチドの増加¹²⁾などが報告されている。しかし、前立腺肥大症患者に夜間多尿が多い理由については明らかでない。今回の検討より前立腺肥大症患者においてFVCから夜間頻尿の原因を把握する事は、個々の患者の治療を選択する上できわめて重要であると考えられた。

夜間頻尿の原因別にみたFVCから低膀胱容量群は、昼夜の1回の平均排尿量および最大排尿量だけでなく昼夜別の総排尿量および1日の総排尿量も異常な

し群に比べて有意に少ないことが明らかとなった。飲水量の記載も含めた FVC を行えば飲水制限の有無など個々の患者の詳細な排尿実態がより明確になるのではないかと思われた。

ナフトピジル投与前後の治療効果は、IPSS (合計スコアー 蓄尿症状・排尿症状・排尿後症状) QOL スコアー 残尿量において他の報告と同様に有意な改善がみられた^{13~15)} FVC の結果からナフトピジルは、昼夜の1回排尿量を増加させることにより昼間の排尿回数および夜間頻尿などの蓄尿症状を改善させることが明らかになった。低膀胱容量合併群および夜間多尿合併群に分けて層別解析を行った結果でも、昼夜の総排尿量が変わらないにもかかわらずナフトピジルは昼間の排尿回数および夜間頻尿を有意に減少させた。特に低膀胱容量合併群においては、夜間の平均排尿量および最大排尿量の有意な増加が夜間頻尿を改善させるという結果を得た。高橋ら¹⁶⁾は、前立腺肥大患者の膀胱刺激症状に対するナフトピジルの効果について FVC を用いて検討している。そして、昼間排尿回数および夜間排尿回数の有意な減少と平均1回排尿量の有意な増加を報告している。さらに、夜間多尿の影響が示唆される症例に対してもナフトピジルは夜間排尿回数を有意に減少させると報告している。夜間多尿による夜間頻尿が、何故ナフトピジルにより改善されるか不明である。ナフトピジルが夜間多尿による夜間頻尿に対しても有効か否かは、さらなるデータの集積が必要と思われる。

ナフトピジルは α ブロッカーの中でも α_{1d} 受容体に親和性が高いと報告されている¹⁷⁾ ヒト膀胱排尿筋における α_1 受容体サブタイプの検討¹⁸⁾ およびラットを用いた不完全尿道閉鎖モデルでの検討¹⁹⁾ から、膀胱の過活動における α_{1d} 受容体の重要性が示唆されていた。しかし、ヒト膀胱排尿筋では β 受容体の発現に比べ α_1 受容体の発現がきわめて低いことが報告された²⁰⁾ ヒトの脊髄での α_1 受容体サブタイプの検討²¹⁾ から仙髄に α_{1d} 受容体が多く存在し、またラットに対する α_1 ブロッカーの髄腔内投与の実験²²⁾ からナフトピジルが膀胱の過活動性を抑制する事が報告されている。ナフトピジルの髄液移行性などまだ明らかでない点もあるが、ナフトピジルは膀胱および脊髄に働き膀胱の過活動性を抑制する事により1回排尿量を増加し前立腺肥大患者の夜間頻尿を改善する可能性が推察された。

結 語

1) 2回以上の夜間頻尿を伴った前立腺肥大症患者70例に FVC を行い、半数近い患者が夜間多尿による夜間頻尿であり合併群を含めると7割弱の患者に夜間多尿が関係しているという結果をえた。

2) FVC の結果から、ナフトピジルは1回排尿量を増加させることにより夜間頻尿を改善させることが明らかとなった。

文 献

- 1) Weiss JP and Blaivas JG: Nocturia. *J Urol* **163**: 5-12, 2000
- 2) Homma Y, Yamaguchi O, Kageyama S, et al.: Nocturia in the adult; classification on the basis of largest voided volume and nocturnal urine production. *J Urol* **163**: 777-781, 2000
- 3) Weiss JP, Blaivas JG, Stember DS, et al.: Nocturia in adults: etiology and classification. *Neurourol Urodyn* **17**: 467-472, 1998
- 4) Ikemoto I, Kiyota H, Ohishi Y, et al.: Usefulness of tamsulosin hydrochloride and naftopidil in patients with urinary disturbances caused by benign prostatic hyperplasia; a comparative, randomized, two-drug crossover study. *Int J Urol* **10**: 587-594, 2003
- 5) 大岡均至, 堅田明浩, 荒川創一, ほか: 前立腺肥大症に伴う排尿障害に対するナフトピジルの臨床的有用性の検討. *日神因性膀胱会誌* **12**: 179-188, 2001
- 6) 林 哲夫, 酒井康之, 斎藤一隆, ほか: 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—先行薬剤無効例に対する他剤への切り替え効果—. *泌尿紀要* **48**: 7-11, 2002
- 7) 長久保一郎, 堀場優樹, 森川高光・前立腺肥大症に対するナフトピジル (フリバス®) の使用経験—とくに刺激症状に対する治療効果—. *排尿障害* **9**: 76-83, 2001
- 8) Saito M, Kondo A, Kato T, et al.: Frequency-volume charts: comparison of frequency between elderly and adult patients. *Br J Urol* **72**: 38-41, 1993
- 9) Kawachi A, Tanaka Y, Soh J, et al.: Causes of nocturnal urinary frequency and reasons for its increase with age in healthy older men. *J Urol* **163**: 81-84, 2000
- 10) Asplund R and Åberg H: Diurnal rhythm of antidiuretic hormone in elderly subjects with nocturia. *Med Sci Res* **19**: 765-766, 1991
- 11) Matthiesen TB, Rittig S, Nørgaard JP, et al.: Nocturnal polyuria and natriuresis in male patients with nocturia and lower urinary tract symptoms. *J Urol* **156**: 1292-1299, 1996
- 12) Sugaya K, Nishijima S, Oda M, et al.: Biochemical analysis of nocturia in the elderly. *Neurourol Urodyn* **20**: 458-460, 2001
- 13) 町田豊平, 岡本重禮, 板倉宏尚, ほか: 前立腺肥大症に伴う排尿障害に対するナフトピジル (フリバス®錠) の使用経験. *泌尿器外科* **15**: 1041-1047, 2002

- 14) 河村信夫, 木下英親, 宮北英司, ほか: 前立腺肥大症に伴う排尿障害に対するナフトピジルの効果. 泌尿器外科 **15**: 1299-1305, 2002
- 15) 赤坂俊幸, 船木廣英, 平野 繁, ほか: 前立腺肥大症に伴う下部尿路症状に対するナフトピジルの長期投与の臨床的検討—国際前立腺症状スコア (IPSS) の変化, 閉塞症状, 膀胱刺激症状, 夜間頻尿および残尿量に関する検討—. 泌尿紀要 **49**: 189-193, 2003
- 16) 高橋 悟, 武内 巧, 富田京一, ほか: 前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状に対するナフトピジルの臨床的有用性の検討. 日排尿会誌 **14**: 83, 2003
- 17) Takei R, Ikegami I, Shibata K, et al.: Naftopidil, a novel α_1 -adrenoreceptor antagonist, displays selective inhibition of canine prostatic pressure and high affinity binding to cloned human α_1 adrenoreceptors. Jpn J Pharmacol **79**: 447-454, 1999
- 18) Malloy BJ, Price DT, Price RR, et al.: α_1 -adrenoreceptor subtypes in human detrusor. J Urol **160**: 937-943, 1998
- 19) Hampel C, Dolber PC, Savic SL, et al.: Modulation of bladder α_1 -adrenoreceptor subtype expression by bladder outlet obstruction. J Urol **167**: 1513-1521, 2002
- 20) Nomiya M and Yamaguchi O: A quantitative analysis of mRNA expression of α_1 and β -adrenoceptor subtypes and their functional roles in human normal and obstructed bladders. J Urol **170**: 649-653, 2003
- 21) Smith MS, Schambra UB, Wilson KH, et al.: α_1 -adrenoreceptor receptors in human spinal cord: specific localized expression of m-RNA encoding α_1 -adrenoreceptor subtypes at four distinct levels. Mol Brain Res **63**: 254-261, 1999
- 22) Sugaya K, Nishijima S, Miyazato M, et al.: Effects of intrathecal injection of tamsulosin and naftopidil, alpha-1A and -1D adrenoreceptor antagonists, on bladder activity in rats. Neurosci Lett **328**: 74-76, 2002

(Received on January 30, 2004)

(Accepted on March 15, 2004)

(迅速掲載)