

前立腺肥大症に対する八味地黄丸少量 2週間投与の治療成績

倉敷中央病院泌尿器科 (主任部長: 寺井章人教授)

吉村 耕治, 寺井 章人

東北大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 荒井陽一教授)

荒 井 陽 一

TWO-WEEK ADMINISTRATION OF LOW-DOSE HACHIMI- JIO-GAN (BA-WEI DI-HUANG-WAN) FOR PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Koji YOSHIMURA and Akito TERAJ

From the Department of Urology, Kurashiki Central Hospital

Yoichi ARAI

From the Department of Urology, Tohoku University Graduate School of Medicine

We evaluated the efficacy and side effects of two-week administration of low-dose "Hachimi-jio-gan (Ba-Wei Di-Huang-Wan)" for 41 patients with benign prostatic hyperplasia and searched for any predictors of good response to this agent. Although two of the 41 patients could not finish administration due to epigastric discomfort, there were no other side effects. "Hachimi-jio-gan" significantly reduced scores of emptying, weak stream, total score and quality of life score according to the International Prostate Symptom Score, although the degree of reduction was inferior to that induced by tamsulosin administration. "Hachimi-jio-gan" significantly improved max flow rate, and the degree of this improvement was superior to that induced by tamsulosin administration. Approximately 40% of patients were good responders to "Hachimi-jio-gan" therapy. Severe sensation of incomplete emptying was a predictor of good response.

(Acta Urol. Jpn. 49: 509-514, 2003)

Key words: Benign prostatic hyperplasia, International Prostate Symptom Score, Quality of life, Hachimi-jio-gan

緒 言

前立腺肥大症は高齢男性の約50%に罹患すると言われているが¹⁾, 生命予後に影響を与えることは稀なため, その疾患が引き起こす生活の質の低下が主要な問題となる^{2,3)} このため治療の第一選択として保存的な薬剤投与が試みられる。植物製剤として米国などでは saw palmetto (*Serenoa repens*) が頻用され最近ではその効果についての報告も見られるが⁴⁾, 同様に本邦では漢方薬としての八味地黄丸 (以下: 八味丸) が処方されることも多い。以前よりこの薬剤の臨床効果について比較的多数の詳細な検討がなされているが, いずれも1980年前後の報告のため⁵⁻¹²⁾ 国際前立腺症状スコア (以下 I-PSS) のような自覚症状の変化を評価する確立された方法がなかった。現代では I-PSS に加え, 前立腺特異抗原 (以下 PSA) の使用が一般化したため前立腺癌症例が体系的に排除できるようになってきた。またこれらの報告では投薬後の評価時点

が症例により一定でないという共通の問題点を有していた。

今回このような時代背景を基に, プラセボ群をおいた control study ではなくまた患者数も41名と少数ではあるが, 前立腺肥大症に対する八味丸エキス製剤の治療効果についての主観的, 客観的な評価および副作用を検討するとともに, 治療効果の良否を左右する因子につき解析した。

対象と方法

2000年10月より2003年1月までに下部尿路症状を主訴に著者の外来を受診した男性患者のうち, 下記の条件を満たす41名を対象とした。組み入れ条件は, 45歳以上の男性で, 前立腺癌を含む下部尿路の悪性腫瘍や下部尿路結石, 明らかな尿路感染, 明らかな神経因性膀胱を否定し, 経腹部超音波検査にて推定前立腺体積が 20 cm³ 以上でかつ前立腺肥大症としての前治療を受けていない者で, 漢方薬からの内服開始に了解をえ

ることとした。Performance status が不良で尿流量測定が困難な症例は除いた。全例に初診時、血清PSA 値測定、経腹部的超音波検査を施行、PSA 値が4 ng/ml を越えたものは系統的な前立腺針生検にて癌の存在を否定した。これらの患者に、カネボウ八味地黄

丸エキス剤1日4.0gを2週間投与し、その前後で国際前立腺スコア日本語版（以下 I-PSS）と残尿量を含めた尿流量測定を行った。I-PSS は2002年3月まで¹³⁾とそれ以降¹⁴⁾で版を変更した。また投薬前には Table 1 に示す質問表に回答してもらうことにより、虚実の証の判定を行った。2週間の投薬以降は再診時の患者希望により治療終了、投与継続、他剤への変更を決定した。また、その際に副作用の有無についても確認した。治療効果の良否の判定は、1) 患者が症状の改善を自覚し治療終了または投薬の継続を希望したものを良好としそれ以外を不良とする、2) 排尿障害臨床試験ガイドラインの治療効果判定基準に基づき¹³⁾、I-PSS、QOL、機能のいずれかが“有効”以上の効果を認めたものを有効としそれ以外を無効とする、という2つの基準を設け、これらに基づき判定した。治療効果の良否を予測する因子として、年齢、PSA 値、推定前立腺体積、I-PSS の総スコア、蓄尿症状サブスコア、排尿症状サブスコアと各7つの症状スコア、I-PSS QOL スコア、1回排尿量（以下 VV）、最大尿流量（以下 Qmax）、残尿量（以下 PVR）、虚実判定の質問表における総スコアを用いた。

また八味丸による治療効果をより客観的に検討するため、1997年1月より2001年12月までに当院を受診した前立腺肥大症患者で前述の組み入れ基準を満たし、

Table 1. Questionnaire for evaluation of “Sho”

質問	はい	中間	いいえ
①体質は筋肉質ですか	6	3	0
②かた太りのほうですか	6	3	0
③皮膚はつやがありますか	8	4	0
④おなかは弾力的で緊張感がありますか	8	4	0
⑤食べ過ぎても平気なほうですか	6	3	0
⑥食事のスピードは速いほうですか	6	3	0
⑦1日でも便秘をすると不快なほうですか	6	3	0
⑧暑さ寒さに強いほうですか	6	3	0
⑨手足の冷えがありますか	0	3	6
⑩活動的ですか	6	3	0
⑪よく疲れますか	0	3	6
⑫声は力強いほうですか	8	4	0
⑬行動には常に余裕がありますか	8	4	0
⑭胃薬は苦いほうが飲みやすいですか	6	3	0
⑮寝汗をかきますか	8	4	0

合計点にて0～30点を“虚証”、31～60点を“中間証”、61～100点を“実証”とする（小山嵩夫クリニック院長小山嵩夫先生監修の質問票を一部改変して使用）。

Table 2. Patient characteristics and baseline data

	Hachimi-jio-gan (N=41)	Tamsulosin (N=70)	p-value
Age	65.2± 7.4 (47 -83)	66.9± 8.8 (51 -92)	0.296
PSA (ng/ml)	2.078±2.676 (0.165-15.391)	2.718±2.474 (0.260-11.273)	0.206
Prostate volume (cc)	43.1±21.4 (21.3 -94.0)	42.7±17.5 (20.0 -110.0)	0.914
Qmax (ml/sec)	9.1± 4.1 (0 -17.7)	8.9± 5.0 (1.5 -26.5)	0.822
VV (ml)	156 ±94 (0 -479)	180 ±113 (32 -557)	0.272
PVR (ml)	47 ±73 (0 -247)	45 ± 68 (0 -385)	0.848
I-PSS			
Emptying	2.1± 1.7 (0 5)	2.5± 1.7 (0 5)	0.317
Frequency	2.6± 1.6 (0 5)	2.9± 1.4 (0 5)	0.452
Intermittency	2.0± 1.7 (0 5)	2.4± 1.6 (0 5)	0.255
Urgency	2.1± 1.6 (0 5)	2.3± 1.7 (0 5)	0.513
Weak stream	3.2± 1.7 (0 5)	3.6± 1.4 (0 5)	0.207
Hesitancy	1.8± 1.8 (0 5)	2.0± 1.7 (0 5)	0.555
Nocturia	2.2± 1.2 (0 5)	2.5± 1.3 (0 5)	0.227
Voiding subscore	9.0± 4.7 (0 -20)	10.5± 4.6 (3 -20)	0.109
Filling subscore	7.1± 3.4 (1 -13)	7.7± 3.4 (0 -15)	0.423
Total	16.1± 6.4 (7 -29)	18.2± 7.1 (4 -35)	0.139
QOL	4.5± 1.1 (2 6)	4.5± 1.0 (1 6)	0.935
“Sho”			
Score of “Sho”	52.0±13.6 (25 -82)	—	
Distribution of “Sho”			
“Kyo-” : “Chukan-” : “Jitsu”	4 : 26 : 15	—	

PSA: prostate specific antigen, Qmax: maximum flow rate, VV: voiding volume, PVR: post-void residual. Generally, “Kyo-sho” means low physical strength, “Jitsu-sho” means high physical strength, and “Chukan-sho” means intermediate physical strength.

初回治療として塩酸タムスロシン 0.2 mg/日から開始し, かつ2週間の投薬前後の I-PSS, QOL のデータおよび投薬前の尿流量測定データが完全である70名を歴史的コントロールとして投薬後の主観的治療効果を比較検討した. また, このうち35名は2週間投薬後の尿流量測定を施行しておりこのデータを客観的な治療効果の比較として用いた. 両治療群の治療効果における比較は治療前後のデータの差をもとに解析した.

統計学的分析として対応のある, または対応のない t 検定, またはカイ二乗検定を使用し, $p < 0.05$ を有意とした.

結 果

対象患者の背景について Table 2 に示す. これらは排尿障害臨床試験ガイドラインにおける選択基準¹³⁾を厳密に満たしているわけではないが, 前立腺肥大症患者の診断において適正であると考えられる. Table 2 に示すごとく, コントロールとしての塩酸タムスロシン群とベースラインデータに有意差を認めなかった. また表には示していないが, 投薬後の尿流量測定検査を比較する塩酸タムスロシン35例と比較してもベースラインデータに有意差は認めなかった.

(1) 副作用および各因子の変化

41例中2例が胃部不快感のために投与量全量の摂取が不可能であったが, それ以外に特別な副作用を認めなかった. I-PSS, QOL, 尿流量測定検査での各測定値の変化は Table 3 のごとくで, 自覚症状としては尿勢低下および残尿感で有意な改善を認め, I-PSS 総スコア, 排尿症状サブスコア, QOL スコアにおいても有意な改善を認めた. 客観的データとしては

Qmax の有意な改善を認めた.

(2) 塩酸タムスロシンとの比較

Table 3 に示すごとく, 主観的には IPSS 総スコアや QOL を始めとして7つの項目で塩酸タムスロシンの方が有意に良好な結果を示した. しかし, 客観的効果では Qmax において八味丸の方が有意に改善度が高かった.

(3) 八味丸の治療効果の予測に関する検討

前述の2つの治療効果判定基準で評価するとどちらの基準でも有効と判定されたのは40%前後の症例であったが, ともに同じ判定をえたのは29例 (71%) であった (Table 4).

判定基準 (1) の結果を用いた解析では, どの因子も治療効果の予測因子とはなりえなかったが, 有効群の方が虚実スコアの値が高い, つまり実証の傾向が認められた. 判定基準 (2) を用いた解析では有効群の方が無効群に比し投薬前の残尿感スコアが有意に高く, また QOL スコアが高い (つまり QOL が悪い) 傾向を認めた (Table 5).

考 察

八味丸は地黄, 山茱萸, 山薬, 沢瀉, 茯苓, 牡丹皮, 桂皮, 附子の8種類の生薬からなる漢方薬で出典は金匱要略である. 血痺虚劳病篇に「虚劳腰痛, 少腹拘急, 小便不利者, 八味腎気丸主之 (体力が衰え, 腰痛があり, 下腹部の筋肉がひきつれる状態で小便の出てくれないものには, 八味丸がよい)」とある. これが記載された当時は前立腺肥大症という概念がなかったと考えられるが, 他の条文も含めその目的とする症状は高齢者の前立腺肥大症による下部尿路症状に通じるも

Table 3. Degree of improvement of variables after treatment

	Hachimi-jio-gan (N=41)	Pre- vs post-treatment p-values	Tamsulosin (N=70)	Hachimi-jio-gan vs Tamsulosin p-value
*Qmax (ml/sec)	2.9±5.4 (-10.9-13.9)	<0.001	* 0.6±4.3 (-11.5-10.5)	*0.041
*VV (ml)	24 ± 86 (-211 -224)	0.099	* 1 ± 137 (-372 -270)	*0.390
**PVR (ml)	17 ± 59 (-50 -192)	0.100	*17 ± 52 (-92 -138)	*0.965
**I-PSS				
Emptying	0.5±1.5 (- 4 3)	0.028	1.0±1.4 (- 2 5)	0.091
Frequency	0.3±1.2 (- 4 3)	0.080	1.1±1.3 (- 3 4)	0.005
Intermittency	0.4±1.5 (- 3 4)	0.109	0.7±1.4 (- 2 5)	0.251
Urgency	0.3±1.4 (- 4 3)	0.177	0.7±1.5 (- 4 5)	0.197
Weak stream	0.6±1.3 (- 2 4)	0.004	1.2±1.3 (- 2 4)	0.029
Hesitancy	0.3±1.5 (- 4 4)	0.220	0.9±1.4 (- 2 4)	0.046
Nocturia	0.2±1.1 (- 4 3)	0.202	0.5±0.8 (- 2 2)	0.098
Voiding subscore	1.8±3.7 (- 7 9)	0.003	3.7±4.0 (- 3 -15)	0.014
Filling subscore	0.8±2.6 (- 7 7)	0.052	2.2±2.5 (- 2 8)	0.005
Total	2.7±5.2 (- 6 -14)	0.002	6.0±5.5 (- 5 -22)	0.002
QOL	0.6±1.4 (- 3 5)	0.007	1.3±1.4 (- 1 5)	0.011

Qmax: maximum flow rate, VV: voiding volume, PVR: post-void residual. *: Patient number was 35. #: The numbers were calculated as (posttreatment data minus pretreatment data). **: The numbers were calculated as (pretreatment data minus posttreatment data).

Table 4. Distribution of patients exhibiting responses to “Hachimi-jio-gan” therapy

		Criteria 1	
		Good	Poor
Criteria 2	Good	10	7
	Poor	5	19

のがあるため現在でも本邦では前立腺肥大症患者に処方されることが多い。しかしこの処方はいくまで前立腺肥大症のためにあるものではなく、また漢方処方には本来患者の証を診るという作業が必要とされるため、この薬剤の前立腺肥大症に対する治療効果を客観的に評価することは困難と考えられる。一方、evidence-based medicine の機運が高まっている昨今、この汎用されている処方の客観的効果の検討は必要とも考えられる。今回の研究はおしなべて前立腺肥大症患者に使用した場合の治療効果、副作用を調べるとともに、治療効果を左右する因子の有無につき極力客観的なデータをもとに解析し見出すことを目的とした。よって著者が個別にとっての腹証などのデータは解析からは除外した。

今回の検討では、八味丸がある程度主観的症状、特に残尿管や尿勢低下を改善するがその程度は塩酸タムスロシンにおよばない、逆に他覚的には Qmax を有意に改善させその程度は塩酸タムスロシンよりむしろ高い、というものであった。残尿感に関してはこれまでの報告でも効果を認めるということが報告されてい

る¹⁰⁾ 洲加本らはウサギとラットを用いた研究で八味丸が膀胱容量の増大や排尿反射の抑制作用をもつと報告¹⁵⁾、また吉村らは膀胱伸展による感覚性入力の求心性経路に作用して排尿反射を抑制すると報告しており¹⁶⁾、残尿感への影響を示唆している。ただし、浦田ら⁶⁾や北川ら¹⁰⁾の報告では夜間頻尿にも有効とされており、有地らは八味地黄丸によりバソプレシンの日内リズムが正常化すると報告しているが¹⁷⁾、今回の検討では夜間頻尿の改善は認めなかった。Qmax の改善については有意差があるとしても境界域でありプラセボ効果の域を出るものではないとも考えられる。タムスロシン群との比較ではベースラインには差がなくてもタムスロシン群に bias がかかっており、そのためにタムスロシン群での Qmax の改善度が不自然なほど低いことを考慮すると結論を下すのは不可能であるが、少なくとも八味丸が塩酸タムスロシンと遜色のない効果をもっている可能性はある。

治療効果を有効群と無効群に分ける検討では約40%の症例に有効という結果で数字上はこれまでの報告より有効率が低い。前立腺肥大症の症状は無治療やプラセボにても約40%が改善すると報告されていることから¹⁶⁾、数字上はプラセボを越えるものでないとの判断も可能である。しかしこの有効率の低さにはいくつか考慮すべき点がある。まず投与量であるが、通常使用量はカネボウの場合1日6.0gであるが今回は1日4.0gとやや少量で使用した。前立腺肥大症の選択基準に合致した症例すべてに投薬するという研究方法を

Table 5. Analyses for predictors of responses to “Hachimi-jio-gan” therapy

	Criteria 1			Criteria 2		
	Good (N=15)	Poor (N=26)	p-values	Good (N=17)	Poor (N=24)	p-values
Age	64.2± 7.9	65.8± 7.1	0.518	64.5± 8.3	65.6± 6.8	0.632
PSA (ng/ml)	1.287±1.360	2.535±3.135	0.153	2.038±3.637	2.107±1.803	0.937
Prostate volume (cc)	37.6± 19.2	46.3±22.4	0.231	42.5±23.5	43.6±20.3	0.880
Qmax (ml/sec)	9.3± 4.7	8.9± 3.9	0.795	8.2± 4.8	9.7±36	0.266
VV (ml)	157 ±116	156 ±80	0.958	138 ±93	169 ±94	0.313
PVR (ml)	46 ± 84	49 ±67	0.903	68 ±92	56 ±34	0.158
I-PSS						
Emptying	2.7± 1.8	1.8± 1.7	0.132	2.8± 1.6	1.6± 1.7	0.029
Frequency	2.9± 1.7	2.5± 1.6	0.489	3.0± 1.5	2.4± 1.7	0.225
Intermittency	2.0± 1.8	2.0± 1.7	1.000	2.2± 1.8	1.9± 1.7	0.586
Urgency	2.1± 1.6	2.0± 1.6	0.855	2.5± 1.5	1.8± 1.6	0.176
Weak stream	3.5± 1.4	3.1± 1.8	0.402	3.1± 1.7	3.3± 1.7	0.686
Hesitancy	1.5± 1.6	2.0± 1.9	0.431	1.4± 1.7	2.1± 1.8	0.216
Nocturia	2.1± 0.9	2.3± 1.3	0.660	2.2± 1.1	2.3± 1.3	0.970
Voiding subscore	9.7± 3.2	8.6± 5.4	0.459	9.5± 5.0	8.6± 4.6	0.554
Filling subscore	7.1± 3.5	7.2± 3.5	0.986	7.7± 3.0	6.8± 3.8	0.390
Total	16.9± 5.2	15.7± 7.0	0.590	17.2± 5.9	15.4± 6.7	0.364
QOL	4.8± 1.2	4.3± 0.9	0.187	4.9± 0.9	4.3± 1.1	0.057
Score of “Sho”	57.5± 12.3	49.0±13.6	0.071	53.1±12.6	51.3±14.5	0.701

Qmax: maximum flow rate, VV: voiding volume, PVR: post-void residual.

とったため、上部消化管や肝臓、脾臓に慢性的な疾患や手術の既往のある症例が多数いるであろうとの予測のもと、副作用、特に地黄による胃部不快感へ配慮したためである。実際そのような既往歴、現病歴のある症例は10名(24%)あり、1日4.0gの投与量にもかかわらず2名が胃部不快感のため全量摂取が不可能であった。しかし逆に言えばその他特筆すべき副作用はなく、安全な薬剤であると考えられる。八竹らは高用量の方が治療効果の高い傾向があると報告しており¹²⁾、今回の有効率の低さに投与量が関係している可能性は高い。もう1つ考慮すべき点は2週間という投薬期間である。つまり投薬期間を延長すれば有効率が上昇する可能性がある。しかし、今回の研究を開始した当初は保険上漢方薬の1回の投薬は14日分を限度とされていたため2週間後には患者は必ず来診する必要があった。その再診時に患者が本薬の内服継続を希望されなかった場合他剤への変更は、特に前立腺肥大症のようなQOL疾患では、臨床上やむをえないと考えられる。別の見地から考えると、洋の東西を問わず実際の臨床の場では初回の加療後症状の改善度を判定しながら必要があれば治療方針を変更するので、今回の2週間という期間での効果判定は実地の臨床に即しているとも考えられる。

治療効果判定には患者側の希望を前面に出した基準と、排尿障害臨床試験ガイドラインによる基準の2つで検討した。自覚的判定基準については、症状が改善したため“廃薬”した場合と、希望により内服を継続した場合を共に効果“良好”としたが、むしろ他剤への変更を希望された場合を効果“不良”(treatment failure)と考えそれ以外を“不良でない”と考えた方が理解しやすいかも知れない。これら2つの判定基準における治療効果良否の一致率は約70%であった。つまり客観的に効果があっても投薬継続を希望しない場合、つまり味覚などの点から服薬困難を訴えたり、多少の効果があっても更なる効果を求めて他剤を希望する場合などがある反面、客観的に排尿に関する改善が認められないにもかかわらず内服継続を希望する場合、つまり排尿以外の症状や体調の改善などを自覚する場合などがあり、漢方薬の特徴を示していると思われる。

この研究の最大の目的は八味丸の治療効果を予測する因子についての解析であるが、判定基準1の場合は患者のスコアが唯一有意差を示す傾向を見せた。八味丸はいわゆる“腎虚”に用いるとされており一般的には虚証用の薬剤と考えられているが今回の研究では逆の傾向にあった。この結果については患者の証の判定にvalidateされた質問票がなかったため今後の更なる検討が必要である。判定基準2では、有効群の方が有意に投薬前の残尿感が強く排尿に関するQOLの

悪い傾向にあった。北川らは軽度～中等度の前立腺肥大症に有効で高度のものには無効であると報告しているが¹⁰⁾、われわれの検討では超音波計測上の推定前立腺体積は治療効果の予測因子とはならなかった。また患者年齢も治療効果を予測できなかったほか、結果には示さなかったが投薬季節と治療効果の間にも相関関係は見られなかった。以上より、八味丸の投薬にあたっては残尿感に注目してその処方適応について考慮すべきだと考えられた。

結 語

前立腺肥大症患者41例にカネボウ八味地黄丸エキス剤1日4.0gを2週間投与した際の臨床的效果、副作用、効果の予測因子につき検討した。八味丸投与によりI-PSS総スコア、QOLスコア、Qmaxは有意に改善した。約40%の患者に有効であった。残尿感を主訴とする患者がこの薬剤のよい適応であると考えられた。

文 献

- 1) 本間之夫: 泌尿器科疾患. 臨床のためのQOL評価ハンドブック(池上直己編). pp 87-95, 医学書院, 東京, 2001
- 2) Yoshimura K, Arai Y, Ichioka K, et al.: Symptom-specific quality of life in patients with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* **9**: 485-490, 2002
- 3) 吉村耕治, 寺井章人, 荒井陽一: 前立腺肥大症とQOL. *日臨* **60**: 413-416, 2002
- 4) Gerber GS: Phytotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Curr Urol Rep* **3**: 285-291, 2002
- 5) 栗田 孝, 八竹 直, 秋山隆弘, ほか: 排尿障害に対する保存的治療について, 特にツムラ八味地黄丸の検討. *泌尿紀要* **25**: 395-404, 1979
- 6) 浦田英男, 浜野耕一郎, 多田 茂, ほか: 前立腺肥大症における八味地黄丸の使用による排尿動態の観察. *泌尿紀要* **25**: 983-990, 1979
- 7) 有馬正明, 佐川史郎, 園田孝夫, ほか: 排尿障害に対する保存的治療, 八味地黄丸の使用経験について. *泌尿紀要* **25**: 1231-1234, 1979
- 8) 新島端夫, 上野 精, 河辺香月: 前立腺肥大症の自覚症状改善に対する八味地黄丸の効果. *泌尿紀要* **25**: 977-982, 1979
- 9) 後藤 甫, 竹中生昌, 石田晤玲, ほか: 泌尿器科領域における八味地黄丸の治験. *泌尿紀要* **26**: 103-107, 1980
- 10) 北川龍一, 加納勝利, 西浦 弘, ほか: 八味地黄丸の使用経験. *泌尿紀要* **26**: 97-101, 1980
- 11) 山内昭正, 加藤幹雄, 五十嵐一真, ほか: 前立腺肥大症に対する八味地黄丸の治療効果. *西日泌尿* **44**: 227-233, 1982
- 12) 八竹 直, 金子茂男, 松浦 健, ほか: 前立腺肥大症の保存的療法, 八味地黄丸の増量による臨床効果の検討および「証」と臨床効果の関連につい

- て. 泌尿紀要 **31** : 545-551, 1985
- 13) 排尿障害臨床試験ガイドライン作成委員会. 前立腺肥大症. 排尿障害臨床試験ガイドライン. pp 1-17, 医学図書出版, 東京, 1997
 - 14) 本間之夫, 塚本泰司, 安田耕作, ほか : International Prostate Symptom Score と BPH Impact Index の日本語訳の言語的妥当性に関する研究. 日泌尿会誌 **93** : 669-680, 2002
 - 15) 洲加本孝幸, 伊藤敬三, 能勢尚志 : 八味地黄丸エキスの膀胱に対する作用. 基礎と臨 **16** : 179-185, 1982
 - 16) 吉村直樹, 笹 征史, 吉田 修, ほか : 青斑核を介する排尿反射に対する八味地黄丸の抑制作用. 日薬理誌 **99** : 161-166, 1992
 - 17) 有地 滋, 今西義則 : バソプレツシンに対する八味地黄丸の影響. 現代医療学 **4** : 209-212, 1982
 - 18) Direct treatment outcomes-symptom improvement. In : Benign prostatic hyperplasia : diagnosis and treatment. Edited by McConnell JD, Barry MJ, Bruskewitz RC, et al. pp 83-89, AHCPR Publication, Maryland, 1994

(Received on April 2, 2003)

(Accepted on June 8, 2003)