

多施設共同研究による前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する 塩酸タムスロシンおよびセルニチンポーレンエキスの 臨床効果の検討

山口大学医学部泌尿器科学教室（主任：内藤克輔教授） 青木 明彦* ¹ , 内藤 克輔	小郡第一総合病院泌尿器科（部長：橋本 治） 橋 本 治
山口県立中央病院泌尿器科（部長：原 好弘） 山口 政俊* ² , 原 好弘	周東総合病院泌尿器科（部長：馬場良和） 馬 場 良 和
長門総合病院泌尿器科（医長：和田 尚） 和 田 尚* ³	済生会山口総合病院泌尿器科（部長：城甲啓治） 城 甲 啓 治
山口赤十字病院泌尿器科（部長：松山豪泰） 長尾 一公* ³ , 山川弦一郎, 永田 一夫* ⁴ 松山 豪泰* ³	玉名中央病院泌尿器科（部長：陶山健一） 陶 山 健 一
平尾泌尿器科（院長：平尾 博） 平 尾 博	清水泌尿器科（院長：清水芳幸） 清 水 芳 幸
廣中泌尿器科（院長：廣中 弘） 廣 中 弘	宇部興産中央病院泌尿器科（部長：磯山理一郎） 磯 山 理一郎* ⁵
済生会下関総合病院泌尿器科（部長：上領頼啓） 竹本 雅彦* ⁶ , 土田 昌弘* ³ , 加藤 雅久* ⁷ 上領 頼啓	徳山記念病院泌尿器科（部長：白石和孝） 白 石 和 孝
国立山口病院泌尿器科（部長：原田宏行） 原 田 宏 行* ⁸	徳山中央病院泌尿器科（部長：林田重昭） 大塚 知明* ⁹ , 三井 博, 那須 誉人 林 田 重 昭
小倉記念病院泌尿器科（部長：佐長俊昭） 城嶋 和孝, 佐長 俊昭	山口労災病院泌尿器科（部長：越戸克和） 越 戸 克 和
山口大学医学部衛生学教室（主任：原田規章教授） 原 田 規 章	

CLINICAL EVALUATION OF THE EFFECT OF TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE AND CERNITIN POLLEN EXTRACT ON URINARY DISTURBANCE ASSOCIATED WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA IN A MULTICENTERED STUDY

Akihiko AOKI and Katsusuke NAITO From the Department of Urology, Yamaguchi University School of Medicine	Osamu HASHIMOTO From the Department of Urology, Ogori Daiichi General Hospital
Masatoshi YAMAGUCHI and Yoshihiro HARA From the Department of Urology, Yamaguchi Prefectural Central Hospital	Yoshikazu BABA From the Department of Urology, Syuto General Hospital

*¹ 現：益田赤十字病院泌尿器科

*² 現：山口大学泌尿器科クリニック

*³ 現：山口大学医学部泌尿器科学教室

*⁴ 現：ながた泌尿器科

*⁵ 現：磯山泌尿器科

*⁶ 現：三田尻病院泌尿器科

*⁷ 現：かとう泌尿器科

*⁸ 現：はらだ泌尿器科

*⁹ 現：仁心会病院泌尿器科

Takashi WADA

From the Department of Urology, Nagato General Hospital

Kazuhiro NAGAO, Gen-ichiro YAMAKAWA,
Kazuo NAGATA and Hideyasu MATSUYAMA
*From the Department of Urology, Yamaguchi Red Cross
Hospital*

Hiroshi HIRAO

From Hirao Clinic for Urology

Hiroshi HIRONAKA

From Hironaka Clinic for Urology

Masahiko TAKEMOTO, Masahiro TUCHIDA,
Masahisa KATO and Yoriaki KAMIRYO
*From the Department of Urology, Saiseikai Shimonoseki
General Hospital*

Hiroyuki HARADA

*From the Department of Urology, Yamaguchi National
Hospital*

Kazutaka JOJIMA and Toshiaki SACHO
*From the Department of Urology, Kokura Memorial
Hospital*

Noriaki HARADA

*From the Department of Hygiene, Yamaguchi University
School of Medicine*

Keiji JOKO

*From the Department of Urology, Saiseikai Yamaguchi
General Hospital*

Ken-ichi SUYAMA

*From the Department of Urology, Tamana Central
Hospital*

Yoshiyuki SHIMIZU

From Shimizu Clinic for Urology

Riichiro ISOYAMA

*From the Department of Urology, Ube Kosan Central
Hospital*

Kazutaka SHIRAISHI

*From the Department of Urology, Tokuyama Memorial
Hospital*

Tomoaki OTSUKA, Hiroshi MITSUI, Takashi NASU
and Shigeaki HAYASHIDA
*From the Department of Urology, Tokuyama Central
Hospital*

Yoshikazu KOSHIDO

*From the Department of Urology, Yamaguchi Rosai
Hospital*

We evaluated the clinical efficacy and safety of tamsulosin hydrochloride and cernitin pollen extract in 243 patients with urinary disturbance associated with benign prostatic hyperplasia. They were assigned randomly to 3 groups, oral tamsulosin hydrochloride, cernitin pollen extract and their combination were administered for 12 weeks. The international prostate symptom score, post-voided residual urine and uroflowmetrogram were obtained before and after treatment. The international prostate symptom score improved in each group and then the maximum flow rate and average flow rate also increased significantly in the tamsulosin hydrochloride-administered groups.

In conclusion, the administration of only tamsulosin hydrochloride and the combination of tamsulosin hydrochloride and cernitin pollen extract seemed more effective than the administration of only cernitin pollen extract in the treatment of urinary disturbance associated with benign prostatic hyperplasia.

(Acta Urol. Jpn. 48: 259-267, 2002)

Key words : Benign prostatic hyperplasia, Clinical efficacy, Tamsulosin hydrochloride, Cernitin pollen extract

緒 言

前立腺肥大症に対する外科的治療法としては、現在でも経尿道的切除術 (TUR) が gold standard であるが、患者の高齢化や種々の合併症などにより TUR などの外科的治療法を施行するのが困難な場合も多い。このような患者に対しては内服薬を中心とした保存的治療が行われるが、近年開発された α_1 ブロッカーは前立腺および尿道平滑筋の α_1 受容体に作用し

て弛緩させ、尿道内圧を下げることにより前立腺肥大症による排尿障害を改善するといわれている^{1,2)}

塩酸タムスロシン (ハルナール®) はとくに前立腺および尿道平滑筋の α_1 受容体に親和性が高いとされ³⁾、近年汎用されるようになってきたが、従来より使用されている薬剤との併用療法については十分に検討されていない。

今回われわれは従来より使用されている植物製剤セルニチンポーレンエキス単独療法、塩酸タムスロシン

Table 1. Patient characteristics

		H群	C群	M群	検定
症例数		67	73	72	N.S.
年 齢	平均±SD	69.8± 8.9	67.8± 7.1	68.9± 6.9	N.S.
罹病期間	平均±SD (カ月)	21.2±24.8	12.4±32.4	21.0±27.3	*
前立腺の大きさ	栗の実大	9 (13.4%)	15 (20.6%)	7 (9.7%)	N.S.
	小鶏卵大	26 (38.8%)	36 (49.3%)	38 (52.8%)	
	鶏卵大	27 (40.3%)	19 (26.0%)	20 (27.8%)	
	超鶏卵大	5 (7.5%)	3 (4.1%)	7 (9.7%)	
合併症	無	52 (77.6%)	51 (69.9%)	55 (76.4%)	N.S.
	有	15 (22.4%)	22 (30.1%)	17 (23.6%)	
既往歴	無	55 (82.1%)	59 (80.8%)	50 (69.4%)	N.S.
	有	12 (17.9%)	13 (17.8%)	22 (30.6%)	
	不明	0	1 (1.4%)	0	
急性尿閉	無	64 (95.5%)	72 (98.6%)	71 (98.6%)	N.S.
	有	3 (4.5%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	
腎機能異常	無	62 (92.5%)	68 (93.2%)	69 (95.8%)	N.S.
	有	1 (1.5%)	4 (5.5%)	2 (2.8%)	
	不明	4 (6.0%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	
肝機能異常	無	52 (77.6%)	63 (86.3%)	63 (87.5%)	N.S.
	有	11 (16.4%)	8 (11.0%)	7 (9.7%)	
	不明	4 (6.0%)	2 (2.8%)	2 (2.8%)	
前治療	無	61 (91.0%)	68 (93.2%)	67 (93.1%)	N.S.
	有	5 (7.5%)	4 (5.5%)	5 (6.9%)	
	不明	1 (1.5%)	1 (1.4%)	0	
併用薬	無	64 (95.5%)	60 (82.2%)	66 (91.7%)	**
	有	3 (4.5%)	13 (17.8%)	6 (8.3%)	
併用療法	無	66 (98.5%)	60 (82.2%)	66 (91.7%)	N.S.
	有	1 (1.5%)	0	0	
過敏性素因	無	66 (98.5%)	71 (97.3%)	71 (98.6%)	N.S.
	有	1 (1.5%)	2 (2.7%)	1 (1.4%)	
観察期他覚所見					
排尿量 (ml)		157.0±89.2	185.1±92.2	170.9±96.6	N.S.
排尿時間 (秒)		42.1±29.4	43.6±23.2	48.5±24.1	*
最大尿流率 (ml/s)		9.6± 5.2	9.8± 3.6	8.4± 4.4	*
平均尿流率 (ml/s)		4.7± 2.6	4.9± 2.1	4.1± 1.9	*
残尿量 (ml)		43.4±84.9	37.2±51.7	39.5±49.6	N.S.

*: $p < 0.01$ (クラスカル ウォーリスのH検定), **: $p < 0.05$ (χ^2 検定) (有効性解析対象症例)

単独療法およびこれら2剤の併用療法の前立腺肥大症に対する臨床的有効性を検討したので報告する。

対象および方法

1. 対 象 (Table 1)

1994年12月より1996年6月までの間に山口大学およびその関連17施設を受診し、超音波断層法または直腸内指診により前立腺肥大症と診断され、自覚症状として国際前立腺症状スコア (International prostate symptom score, I-PSS) の7項目の合計点数が10点以上であり、他覚所見として次の3項目のうち少なくとも1つを満たす患者を対象とした。

1) 最大尿流率が15.0 ml/sec 未満

2) 平均尿流率が7.5 ml/sec 未満

3) 残尿量が30 ml 以上

また以下の項目に該当する患者は本調査から除外した。

1) 前立腺肥大症を除く器質的疾患 (神経因性膀胱, 膀胱頸部硬化症, 尿道狭窄, 前立腺癌, 膀胱結石, 高度な膀胱憩室) や尿路感染症による排尿障害のある患者。

2) 本調査開始前1年以内に前立腺切除術を受けた患者および尿道バルーン拡張術, 尿道ステント留置術, 温熱療法など受けたことのある患者。

3) 重篤な肝機能障害、腎機能障害、起立性低血圧、老年痴呆などのある患者。

4) 薬物過敏症またはアレルギーのある患者。

5) その他、主治医が本調査に不適当と判断した患者。

なお対象は、調査の内容を説明し同意が得られた症例とした。

2. 試験方法

封筒法によって無作為に3群に割り付けられた投与方法(H群:塩酸タムスロシカプセル0.2mg 1回1カプセル朝食後1日1回, C群:セルニチンポーレンエキス錠1回2錠毎食後1日3回, M群:セルニチンポーレンエキス錠1回2錠毎食後1日3回と塩酸タムスロシカプセル0.2mg 1回1カプセル朝食後1日1回の併用)に従い12週間投与した。患者が高齢などの理由で主治医が必要と判断した場合には、塩酸タムスロシン0.1mgカプセル朝食後1日1回より開始し、2週または4週後に0.2mgカプセル朝食後1日1回に増量することも可能とした。

また、前立腺肥大症に対して治療中の患者および前治療薬として性ホルモン製剤、 α 受容体遮断薬、非ホルモン性排尿改善薬を使用している場合には2週間の休薬期間を設け、調査期間中は併用禁止とした。 α および β 遮断剤、抗コリン剤、コリン剤、抗うつ薬、抗不安薬、睡眠導入剤、抗不整脈薬(リスモダン®)は併用しないことが望ましいが、調査開始前より他の疾患に対して使用している薬剤にかぎり、用法用量を変更しなければ併用可とした。

3. 検査項目および実施時期

1) 自覚症状

自覚症状の指標としてI-PSS質問表を用い、観察期、投与4週後、8週後および12週後または投与中止時に患者に手渡し、来院前1~2週間の平均した症状を調査した。

2) 他覚所見

観察期、投与4週後、8週後および12週後または投与中止時に、排尿量、排尿時間、最大尿流率、平均尿流率、残尿量を測定した。

3) 臨床検査

観察期と投与12週後または投与中止時に全血球計数検査(赤血球数、白血球数、Hb、Ht、血小板数)、血液生化学検査(総蛋白、総ビリルビン、GOT、GPT、AI-p、BUN、クレアチニン、尿酸)、尿検査(糖、蛋白、ウロビリノーゲン、沈渣)を施行した。

4) 副作用

調査期間中に新たに出現した異常所見、合併症の増悪、臨床検査値の異常変動などがあった場合は、発症時期、内容、程度、因果関係、処置、転帰を調査票に記載し、投与薬剤との関連性を明らかに否定できる場

合を除き副作用として扱った。

4. 評価

1) 自覚症状

I-PSS(残尿感、2時間排尿、尿線の中絶、尿意切迫感、尿線の勢いの低下、排尿時のいきみ、夜間排尿回数)の推移について観察期と投与12週後または投与中止時を比較し自覚症状改善度を判断した。

2) 他覚所見

尿流動態(排尿量、排尿時間、最大尿流率、平均尿流率、残尿量)の推移について観察期間と投与12週後または投与中止時に比較し他覚所見改善度を判定した。

3) 主治医判定

主治医により自覚症状改善度、他覚所見改善度を投与12週後または途中中止時に6段階で判定した。

4) 総合評価

主治医により自覚症状改善度および他覚所見改善度を総合して、投与12週後または途中中止時に6段階で判定した。

5) 概括安全度

臨床検査および副作用 異常所見を総合して、投与12週後または途中中止時に6段階で判定した。

5. 中止 脱落

調査期間中に症状の悪化、合併症、副作用 異常所見などのため、主治医の判断で投与を中止した症例、患者の都合で途中から来院しなくなった症例および患者の判断で服薬を中止した症例については詳細を調査した。

6. 解析方法

自覚症状の推移はWilcoxon符号付き順位和検定、他覚所見の推移は対応のあるt検定、主治医判定はWilcoxon符号付き順位和検定(ボンフェローニの調整)で、いずれも投与前と12週後または途中中止時の比較を行った。なお、有意水準は両側5%とした。また本研究は1994年12月開始のため「排尿障害臨床試験ガイドライン」(1997年10月排尿障害臨床試験ガイドライン作成委員会編集)や「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(1997年3月27日付)には準拠していない。

結 果

1 症例の内訳および患者背景

登録総症例数は243例であった。コントローラーの指示のもと効果判定委員会にて症例の取扱いについて検討し、初診時以来受診なしの症例や安全性不明例などの17例を完全除外例として226例について安全性解析を行い、このうち途中中止例や合併症悪化などにより14例を除外した212例について有効性解析を行った。有効性解析対象の患者背景において、罹病期間、併用

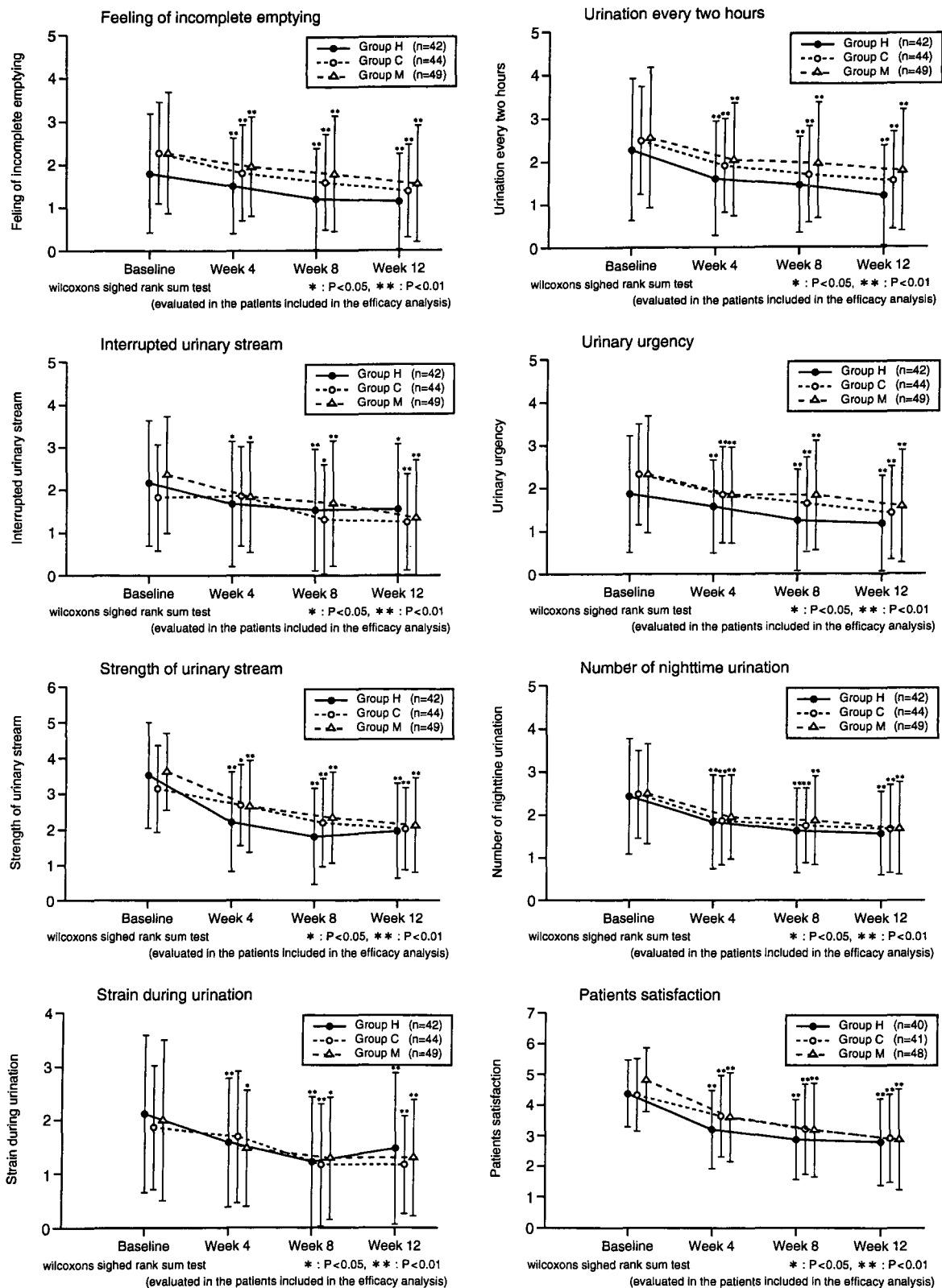


Fig. 1. Changes of subjective symptom scores before and after treatment.

薬の有無, 排尿時間, 最大尿流率, 平均尿流率で群間に偏りが生じた。

2. 自覚症状 (Fig. 1)

自覚症状各項目の投与前後のスコア平均を比較し

た。3群すべてにおいて遅くとも8週後には各項目でスコアが減少し, 有意の改善が認められた。

3. 他覚所見 (Fig. 2)

尿流動態各項目の投与前後の変化については, M

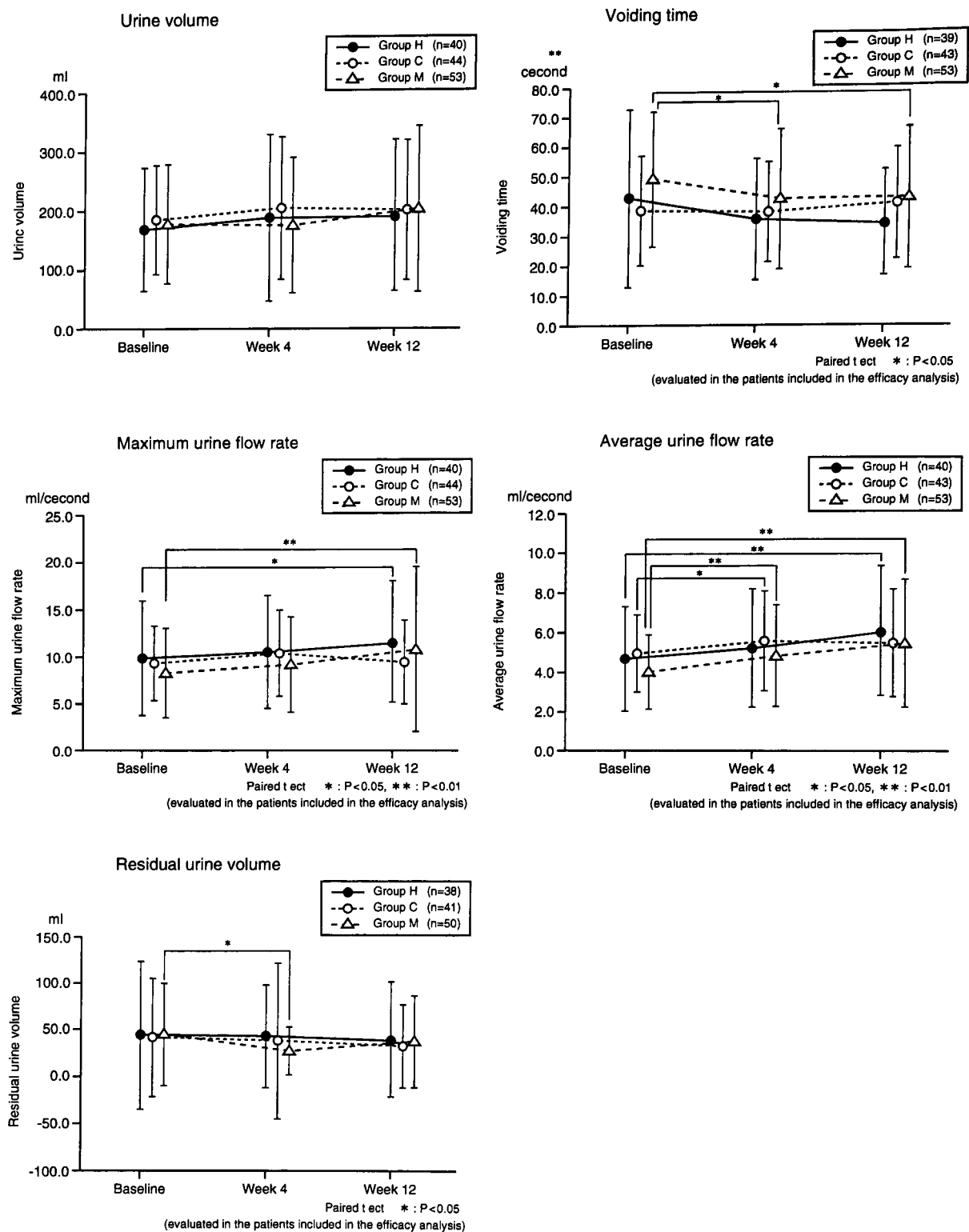


Fig. 2. Changes in objective findings before and after treatment.

群で排尿時間が投与4週後より有意に減少，最大尿流率および平均尿流率はH群およびM群において投与12週後に有意に増加した。残尿量については，M群において投与4週後に有意に減少したが，12週後には有意差は認められなかった。C群では，いずれの項目においても投与前後で有意差は認められなかった。

4 主治医判定 (Fig. 3)

主治医判定による自覚症状改善度は，中等度改善以上がH群では46.3%，C群では27.4%，M群では53.5%であり，C群とH群，C群とM群のあいだに有意差を認めた。他覚所見改善度は，中等度改善以上がH群では35.0%，C群では13.6%，M群では46.3%

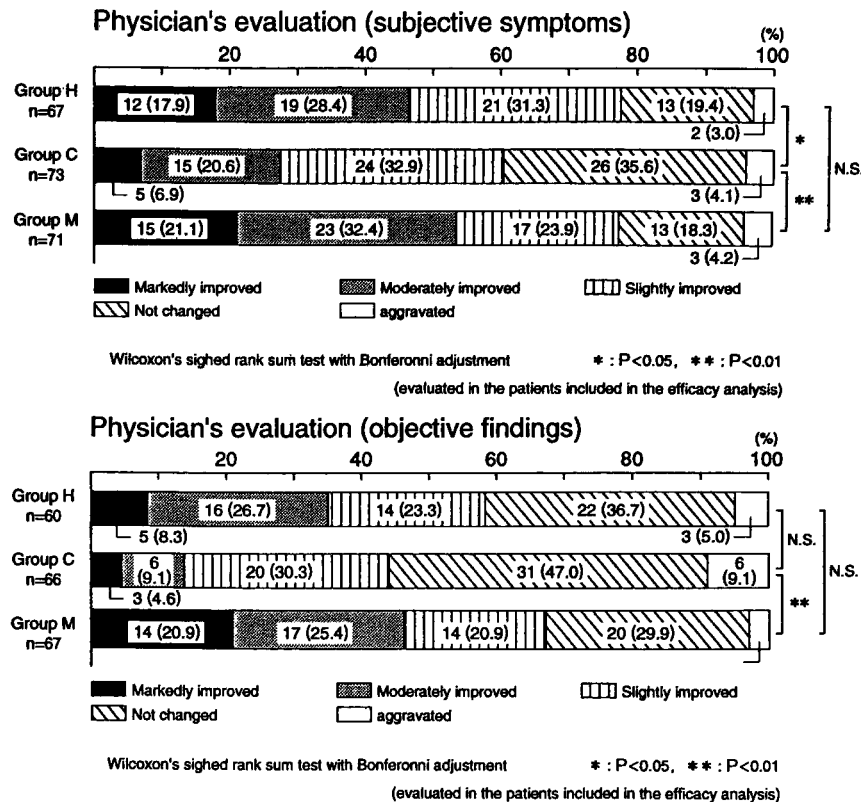


Fig. 3. Clinical efficacy assessed by doctor in charge.

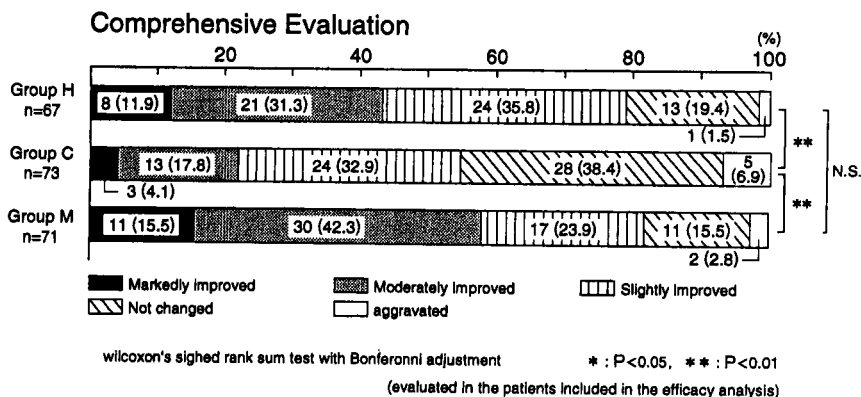


Fig. 4. Comprehensive evaluation.

であり, C群とM群のあいだに有意差を認めた。

5. 総合評価 (Fig. 4)

総合評価は, 中等度改善以上がH群では43.3%, C群では21.9%, M群では57.7%であり, C群とH群, C群とM群のあいだに有意差を認めた。

6. 副作用

安全性解析対象症例226例について検討した。調査期間中に副作用は9例(10症状)に認められ, 発現症例率は4.0%であった。いずれも臨床検査値の異常変動で, 投与薬剤との関連性を明らかに否定できる場合を除き副作用とした。副作用の内訳はH群2例(2症状), C群3例(4症状), M群4例(4症状)であり, いずれも臨床検査値異常でトランスアミナーゼ値上昇(4症状), 貧血(3症状), 血小板減少(1症

状), クレアチニン値上昇(1症状), 尿酸値上昇(1症状)であった。トランスアミナーゼ値が上昇した4症状のうち2症状は投与薬剤との因果関係が疑われ投与を中止, 1症状は因果関係が疑われたが投与は継続され, 以後の受診がなかった。その他の副作用については投与薬剤との因果関係は不明で, 投与は継続された。いずれの副作用も軽度で, 治療は不要であった。

7 概括安全度 (Fig. 5)

概括安全度は, 問題なしまたはほぼ問題なしが, 各群とも98.7%で差は認められなかった。

考 察

前立腺肥大症による排尿障害の原因としては, 腫大した前立腺による機械的閉塞だけでなく, 増加した

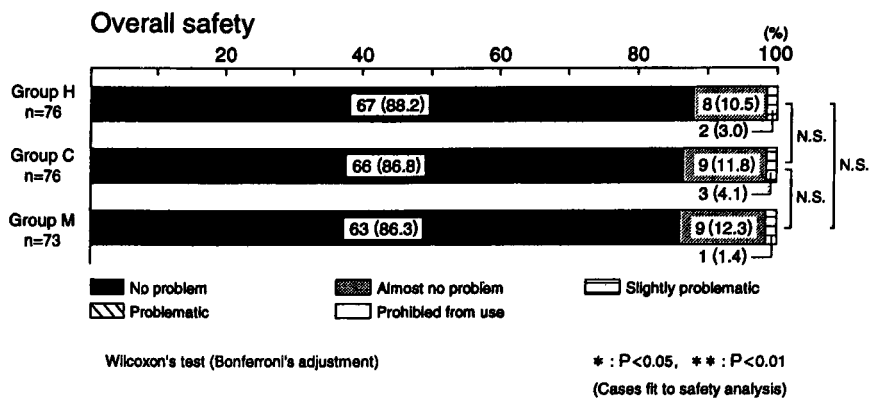


Fig. 5. Overall safety.

α_1 受容体の機能亢進による機能的尿道抵抗の増大もその一因と考えられている⁴⁾。そのため前立腺肥大症による排尿障害に対する治療薬として近年種々の α_1 受容体遮断薬が開発されてきた。

セルニチンポーレンエキスは8種の混合花粉エキスを主成分としており、排尿促進作用、抗前立腺肥大作用、抗炎症作用を有し、前立腺肥大症だけでなく前立腺炎治療薬として広く使用されてきた⁵⁻⁷⁾。本剤のような植物製剤はヨーロッパでも広く使用されており、最近開発された薬剤との比較試験も行われている⁸⁾。

一方塩酸タムスロシンは下部尿路に選択的かつ強力に作用する α_1 受容体遮断薬であり³⁾、前立腺部尿道内圧の低下をもたらすが、血圧に殆ど影響を与えず、前立腺肥大症に伴う排尿障害に対し1日1回の投与で高い有用性を示すことが報告されている⁹⁻¹³⁾。しかし他剤との併用療法については十分に検討されていない。

両剤とも前立腺肥大症の保存的療法においては有効な薬剤であるが、症例によっては併用療法により優れた効果が示されるかどうかをあきらかにするために、今回の前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する患者に対する塩酸タムスロシン単独療法、セルニチンポーレンエキス単独療法およびセルニチンポーレンエキス・塩酸タムスロシン併用療法の検討では、排尿障害に対し全般開善度で中等度改善以上がセルニチンポーレンエキス単独群で21.9%であったのに対し、塩酸タムスロシン単独群では43.3%、セルニチンポーレンエキス・塩酸タムスロシン併用群では57.7%と高い改善が認められた。とくに自覚症状改善度については、中等度改善以上がセルニチンポーレンエキス単独群で27.4%であったのに対し、塩酸タムスロシン単独群では46.3%、セルニチンポーレンエキス・塩酸タムスロシン併用群では53.5%と有意に高い改善効果が得られた。他覚所見では塩酸タムスロシン単独群で最大尿流率および平均尿流率において、セルニチンポーレンエキス・塩酸タムスロシン併用群で最大尿流率、平均尿流率および排尿時間において投与後に有意な改善が認

められた。

これらの結果より前立腺肥大症に伴う排尿障害患者に対して塩酸タムスロシン単独療法、セルニチンポーレンエキス・塩酸タムスロシン併用療法は、セルニチンポーレンエキス単独療法に比べ有効な治療法であると考えられた。

副作用については臨床検査値において4.0%に異変が認められ、2例は薬剤の投与を中止したが、程度はいずれも軽度であり治療の必要性はなかった。

結 語

- 1) 前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する患者243例に対し、塩酸タムスロシン単独 (H群)、セルニチンポーレンエキス単独 (C群) およびこれら2剤の併用 (M群) 療法について有効性を検討した。
- 2) 自覚症状ではH群、C群、M群ともすべての項目において投与前後で有意な改善が認められた。
- 3) 尿流動態検査ではM群において排尿時間、最大尿流率、平均尿流率で、H群において最大尿流率、平均尿流率で改善が認められたが、C群では認められなかった。
- 4) 副作用は9例 (4.0%) に認められたが、いずれも軽度であった。
- 5) 前立腺肥大症に対する塩酸タムスロシン単独療法、塩酸タムスロシン・セルニチンポーレンエキス併用療法は、セルニチンポーレンエキス単独療法に比し有効な治療法であると考えられた。

文 献

- 1) 河邊香月：前立腺肥大症の薬物療法Ⅱ. α -ブロッカー 臨泌 46 : 295-301, 1992
- 2) 村山和夫, 勝見哲郎, 田近栄司, ほか：前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する塩酸タムスロシンの臨床評価：尿道内圧曲線および膀胱内圧曲線に対する効果. 泌尿紀要 43 : 799-803, 1997
- 3) Yamada S, Suzuki M, Tanaka C, et al.: Comparative study on α_1 -adrenoceptor antagonist binding in human prostate and aorta. Clin Exp

- Pharmacol Physiol **21**: 405-411, 1994
- 4) 横山英二, 古屋聖児, 熊本悦明: ヒト前立腺組織中の交感神経受容体に関する研究. 日泌尿会誌 **76**: 325-337, 1985
 - 5) 小野寺禎良, 吉永雅一, 武永邦三, ほか: Cernitin pollen extract (CN-009) の摘出膀胱平滑筋および生体位膀胱内圧に対する作用. 日薬理誌 **97**: 267-276, 1991
 - 6) 伊藤隆太, 石井 誠, 山下彰三, ほか: Cernitin pollen. extraot (Cernilton®) の抗前立腺肥大作用. 応用薬理 **31**: 1-11, 1986
 - 7) 伊藤隆太, 野口桂一, 山下彰三, ほか: Cernitin pollen-extract (Cernilton®) の抗炎症作用. 応用薬理 **28**: 55-65, 1984
 - 8) Carraro JC, Raynaud JP, Koch G, et al.: Comparison of phytotherapy (Permixon®) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: a randomized international study of 1,098 patients. Prostate **29**: 231-240, 1996
 - 9) 角尾道夫, 穴戸 亮, 添石良晃, ほか: 新規 α_1 受容体遮断薬 YM617 の臨床第1相試験—第1報: 健康成人男子における乳糖倍散単回経口投与試験—. 臨医薬 **6**: 2503-2528, 1990
 - 10) 角尾道夫, 穴戸 亮, 添石良晃, ほか: 新規 α_1 受容体遮断薬 YM617 の臨床第1相試験—第2報: 健康成人男子における徐放性製剤単回経口投与試験—. 臨医薬 **6**: 2529-2551, 1990
 - 11) 角尾道夫, 穴戸 亮, 添石良晃, ほか: 新規 α_1 受容体遮断薬 YM617 の臨床第1相試験—第3報: 健康成人男子における徐放性製剤7日間連続経口投与試験—. 臨医薬 **7**: 63-83, 1991
 - 12) 河邊香月, 上野 精, 滝本至得, ほか: 前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する YM617 の至適用量設定試験. 泌尿器外科 **3**: 1247-1259, 1990
 - 13) 河邊香月, 上野 精, 滝本至得, ほか: 前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する YM617 の臨床評価—プラセボを対照薬とした多施設共同二重盲検比較試験—. 泌尿器外科 **4**: 231-242, 1991

(Received on January 9, 2001)
(Accepted on November 12, 2001)