前立腺肥大症における組織構成成分と 交感神経 α 遮断剤の効果

千葉大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 島崎 淳教授)

坂 井 誠 一 島 崎 淳

RELATIONSHIP BETWEEN THE QUANTITATIVE MORPHOMETRY AND THE CLINICAL RESPONSE TO ALPHA ADRENERGIC BLOCKER IN BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Seiichi Sakai and Jun Shimazaki

Department of Urology, Chiba University School of Medicine

(Director: Prof. Jun Shimazaki)

(Background) There have been few reports on the relationship between the prostatic tissue components and the effect of alpha adrenergic blocker on urination. The present study was undertaken to correlate the rates of the prostatic tissue components and the clinical response to alpha adrenergic blocker in benign prostatic hyperplasia.

(Methods) 40 patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia were treated with 0.2 mg/day tamsulosin, a alpha adrenergic blocker, for 4~8 weeks followed by transurethral resection of the prostate. The mean weight of resected prostatic tissues was 25.2 g (range 5~96 g). Specimens were stained with antibodies to muscle-specific actin and to prostate-specific antigen for the detection of the smooth muscle and the glandular epithelium, respectively. Double-immunoenzymatic stained tissue sections were divided into four groups: smooth muscle, connective tissue, glandular epithelium, and glandular lumen. The rates of the areas of respective prostatic tissue components were evaluated with computer-assisted quantitative color image analysis.

(Results) The mean rate of the area of smooth muscle, connective tissue, glandular epithelium, and glandular lumen was 32.7%, 46.9%, 10.8%, and 9.6%, respectively.

International prostatic symptom score, maximum flow rate and residual urine volume before the treatment were not related to the rates of respective prostatic tissue components.

International prostatic symptom score and residual urine volume were reduced and maximum flow rate was increased after the treatment with tamsulosin.

A significant relationship was proved between the rate of smooth muscle and the change in maximum flow rate. The large hyperplastic adenoma contained less smooth muscle and showed a lower sensitivity to alpha adrenergic blocker than the small one.

(Conclusion) The clinical response to alpha adrenergic blocker was related to the rate of smooth muscle in benign prostatic hyperplasia.

Key words: benign prostatic hyperplasia, morphometry, alpha adrenergic blocker

要旨: (背景と目的) 前立腺肥大症における組織構成成分と排尿障害の重症度との関係, および組織構成成分と交感神経 α 遮断剤の効果との関係を検討した。

(対象と方法) 1993年9月から1995年1月までの17カ月間に受診した前立腺肥大症患者40名 (年齢61~84歳, 平均71.9歳) を対象とした。組織構成成分は, 経尿道的前立腺切除術のホルマリン固定パラフィン薄切標本に前立腺特異抗原・アクチン二重染色を加えた顕微鏡像から面積比率を求めた。

(結果) smooth muscle (SM) が平均32.7% (5.1~61.0)・connective tissue (CT) が46.9% (19.6~68.6)・glandular epithelium (GE) が10.8% (2.5~26.7)・glandular lumen (GL) が9.6% (0.6~26.6)であった。切除前立腺重量は平均25.2g (5~96)であった。塩酸タムスロシン0.2mg/dayの4~8週間、平均6.0週間の投与の前後で、自覚症状スコアは19.0から11.0点に、最大尿流率は6.7から8.8ml/sに、残尿量は77から46mlに改善した。

SM・CT・GE・GLおよび切除前立腺重量は、前立腺肥大症による排尿障害の重症度と相関しなかった。SMと最大尿流率の変化とが相関係数0.61であり、交感神経 α 遮断剤の治療効果と関連する組織学的因子として、肥大結節の平滑筋の面積比率が考えられた。すなわち、平滑筋の割合が多いほど交感神経 α 遮断剤の効果が良かった。また、大きな前立腺肥大症ほど平滑筋の割合が減り、交感神経 α 遮断剤の効果が悪かった。

(結論) 前立腺肥大症において交感神経 α 遮断剤の臨床効果は肥大結節の平滑筋の面積比率との相関が認められた。

キーワード：前立腺肥大症，モルフォメトリー，交感神経 α 遮断剤

緒 言

前立腺肥大症は組織構築の観点からみると、上皮成分と間質成分とから成り、この比率は様々である¹⁾²⁾。さらに間質組織は平滑筋とそれ以外に分けられる。近年、排尿障害の改善を目的とした交感神経 α 遮断剤が広く使用されるようになってきている³⁾。交感神経 α 線維の受容体は平滑筋組織に分布する⁴⁾⁵⁾ことから、交感神経 α 遮断剤の効果と組織成分との関係が重要になった。そこで組織構成成分と排尿障害の重症度との関係および組織構成成分と交感神経 α 遮断剤の効果との関係を検討した。

対象・方法

1993年9月から1995年1月までの17カ月間に受診した前立腺肥大症患者で、一定期間交感神経 α 遮断剤を投与され、その後経尿道的前立腺切除術を施行された40名を対象とした。手術は前立腺被膜近傍まで切除し、全切除片の重量を前立腺肥大結節の重量とした。なお、術後超音波断層法により残存肥大結節のないことを確認した。

前立腺特異抗原(PSA)・アクチン二重染色は、経尿道的前立腺切除術で得られた全切除片を、ホルマリン固定・パラフィン包埋し、4 μ mの厚さで薄切した。脱パラフィン処理後、0.3%過酸化水素水/メタノール溶液にて内因性ペルオキシダーゼ活性を抑制した。1次抗体として2,000倍希釈の抗PSAモノクローナル抗体(DAKO社, Copenhagen, Denmark)を30分反応させた。2次抗体として1,000倍希釈ビオチン化抗ウサギIgを室温にて30分反応させた。Vectorstain ABC-AP kit(Funakoshi Co. Tokyo, Japan)を30分、ALP substrate kit(Funakoshi Co. Tokyo, Japan)を遮

光状態で15分反応させ、glandular epitheliumの前立腺特異抗原を赤く発色させた。つぎに余剰のアビジン・ビオチン複合体をブロッキングキット(DAKO社, Copenhagen, Denmark)でブロックした後に、50倍希釈の抗ヒト α -smアクチンモノクローナル抗体(DAKO社, Copenhagen, Denmark)を室温で60分反応させた。ビオチン化抗マウスIgを室温で30分反応させ、Strept AB Complex/HRP(DAKO社, Copenhagen, Denmark)を30分、DAB(diaminobenzidine)反応15分で、smooth muscleのアクチンを茶色に発色させた。アルコール・キシレン系列で脱水透徹後、Eukitt(O. Kindler社, Germany)で封入した。この二重染色標本に対し200倍の顕微鏡写真を無作為に24視野撮り(図1)、この写真をスキャナーで読み込んだ画像のsmooth muscleとglandular epitheliumを強調して、組織構成成分をsmooth muscle・connective tissue・glandular epithelium・glandular lumenに分類し、面積百分率を算出した(図2)。画像処理には、Apple Macintosh LC575・Sharp Color Image Scanner JX-250・Adobe Photoshop 2.5Jを用いた。1例あたり24枚の二重染色標本を処理し、各々の面積を合計して百分率を求め構成比率とした。

交感神経 α 遮断剤の臨床効果は、 α_1 ブロッカーで前立腺平滑筋に親和性の高いとされる⁶⁾塩酸タムスロシン0.2mg/dayを用い、4週から8週の投与の前後における自覚症状・他覚所見の差として求めた。薬剤投与前に2週間の観察期間をおき、自覚症状・他覚所見の安定化をはかった。自覚症状は、International Prostatic Symptom Score⁷⁾に準拠した自覚症状スコアを用い、また他覚所見としては、尿流量測定検査の最大

図1 前立腺特異抗原・アクチン二重染色標本の顕微鏡写真

前立腺特異抗原は赤色、アクチンは茶色に発色。(×200)

図2 画像処理後の顕微鏡写真

前立腺特異抗原の赤色とアクチンの茶色を強調し、組織構成成分の面積百分率を算出。この写真では glandular lumen を水色に着色。smooth muscle 20.9%・connective tissue 35.6%・glandular epithelium 30.0%・glandular lumen 13.5%。(×200)

表1 組織構成成分と排尿障害の重症度との相関関係

相関係数(r)	自覚症状スコア	最大尿流率	残尿量
smooth muscle	0.23	-0.22	-0.24
connective tissue	-0.24	0.18	0.30
glandular epithelium	0.01	0.05	-0.03
glandular lumen	-0.06	-0.02	0.09
切除前立腺重量	-0.05	0.15	-0.07

全て N.S.(t 検定)

表2 組織構成成分と交感神経 α 遮断剤の臨床効果との相関関係

相関係数(r)	自覚症状スコア	最大尿流率	残尿量
smooth muscle	0.25	0.61***	-0.24
connective tissue	-0.29	-0.24	0.30
glandular epithelium	-0.02	-0.35*	-0.07
glandular lumen	0.09	-0.52***	0.03
切除前立腺重量	-0.23	-0.33*	-0.10

***は $p < 0.001$ *は $p < 0.05$ 他は全て N.S.(t 検定)

図3 smooth muscle の面積百分率と交感神経 α 遮断剤投与による最大尿流率の変化

縦軸は交感神経 α 遮断剤投与前後の最大尿流率の差 (投与後の値-投与前の値)

尿流率および残尿量を評価の対象とした。尿流量測定検査には Urolab Janus III (Life Tech 社) を使用し、排尿量150ml 以上のものを採用した⁸⁾。

組織構成成分と排尿障害の重症度との関係および組織構成成分と交感神経 α 遮断剤の効果との関係に対する統計学的検討として、単回帰分析を行い、有意差の判定に t 検定を用いた。

結 果

対象とした40名の年齢は平均71.9歳(61~84歳)、切除前立腺重量は平均25.2g(最少5~最大96、標本標準偏差 (以下SD) 21.5) であった。

組織構成成分の面積百分率は smooth muscle 平均 32.7% (5.1~61.0, SD 14.9)・connective tissue 46.9% (19.6~68.6, SD 12.6)・glandular epithelium 10.8% (2.5~26.7, SD 6.6)・glandular lumen 9.6% (0.6~26.6, SD 7.2) であった。

観察期間の自覚症状スコアは19.0点 (7~33, SD 7.6), 最大尿流率は6.7ml/s (2~14, SD 2.8), 残尿量は77ml (10~300, SD 74) であった。

組織構成成分と排尿障害の重症度との相関関係 (表1) では、組織構成成分4項目は自覚症状スコア・最大尿流率・残尿量のいずれとも相関せず、切除前立腺

重量も自覚症状スコア・最大尿流率・残尿量と相関関係がなかった。

交感神経 α 遮断剤としての塩酸タムロシン0.2 mg/day の投与期間は平均6.0週間（4～8，SD 1.8）であった。この効果を投与前後の差（投与後の値－投与前の値）で表すと、自覚症状スコアの変化は－8.1点（－23～0，SD 6.3，有効35例，不変5例，悪化0例），最大尿流率の変化は2.2ml/s（－3～7，SD 2.3，有効31例，不変5例，悪化4例），残尿量の変化は－37ml（－230～20，SD 61，有効25例，不変9例，悪化6例）であった。観察期間の残尿量が50ml 以上の22例では、残尿量の変化は－65ml（－230～20，SD 69，有効19例，不変2例，悪化1例）であった。

組織構成成分と交感神経 α 遮断剤の臨床効果との

相関関係（表2）では、smooth muscle と最大尿流率の変化との関係が相関係数0.61と最も相関が高く（図3），平滑筋の割合が多いほど交感神経 α 遮断剤の効果が良いと考えた。glandular lumen・glandular epithelium と最大尿流率の変化との関係では、それぞれ負の相関関係を認めた（図4・5）。glandular lumen と smooth muscle あるいは glandular epithelium と smooth muscle との組織構成成分間にそれぞれ－0.52・－0.47と強い負の相関があることが要因と考えられた。

切除前立腺重量は、最大尿流率の変化との間に相関係数－0.33と負の相関があった（図6）。smooth muscle との間にも－0.31と負の相関を認めた（図7）。

残尿量の変化に関しては、組織構成成分のいずれとも相関せず、観察期間の残尿量が50ml 以上であった22例で検討しても同様であった。

図4 glandular lumen の面積百分率と交感神経 α 遮断剤投与による最大尿流率の変化
縦軸は交感神経 α 遮断剤投与前後の最大尿流率の差（投与後の値－投与前の値）

図5 glandular epithelium の面積百分率と交感神経 α 遮断剤投与による最大尿流率の変化
縦軸は交感神経 α 遮断剤投与前後の最大尿流率の差（投与後の値－投与前の値）

図6 切除前立腺重量と交感神経 α 遮断剤投与による最大尿流率の変化
縦軸は交感神経 α 遮断剤投与前後の最大尿流率の差（投与後の値－投与前の値）

図7 切除前立腺重量と smooth muscle の面積百分率

考 察

前立腺肥大症は組織学的には、初発病変の線維性あるいは線維筋性小結節が、腺組織を取り込みながら増大し、上皮成分と間質成分の混合結節をつくると考えられている¹⁾²⁾。また、排尿機能の面からは、結節による圧迫と尿道の変形、交感神経緊張状態、膀胱利尿筋の障害などが排尿障害の原因となっており、前立腺の大きさと排尿障害の重症度とはかならずしも一致しないといわれている³⁾。交感神経 α 受容体が前立腺の筋組織にある⁴⁾⁵⁾⁹⁾ことから、phenoxybenzamine¹⁰⁾、prazosin¹¹⁾¹²⁾、terazosin^{13)~15)}、tamsulosin¹⁶⁾などの交感神経 α 遮断剤が前立腺肥大症の治療に導入された。これらの薬剤の効果は組織構成成分の差により異なると考えられるが、治療効果と組織構成成分との関係をみた研究は少ない。以上より前立腺肥大症における組織構成成分と排尿障害の重症度との関係および組織構成成分と交感神経 α 遮断剤の効果との関係を検討し、組織学的観点から治療効果との関連を検討した。

前立腺肥大の程度の評価として、経尿道的前立腺切除術の切除前立腺重量を肥大結節の重量と同値とした。これは術後の超音波断層法で残存肥大結節がないことから確認した。前立腺重量は、超音波断層法やMRIにより測定されているが、測定誤差が若干みられる¹⁷⁾¹⁸⁾。従って、切除前立腺重量を前立腺肥大結節の重量としたほうが妥当と考えた。

前立腺の組織採取法による組織構成成分の百分率の誤差について、前立腺摘出術と経尿道的前立腺切除術と前立腺針生検との間に stroma の面積百分率の違いはないとしている¹⁹⁾。前立腺の部位による誤差については、正常前立腺の outer glands と submucosal glands と前立腺肥大症の結節との間では、stroma の占める百分率に違いがあるとされており²⁾、また交感神経 α_1 受容体についても経尿道的前立腺切除術の標本で被膜側より尿道側に多いとされており²⁰⁾、経尿道的前立腺切除術の標本を用いる場合に測定部位を無作為に数箇所抽出することの重要性が示唆されている。

また、組織構成成分の面積百分率を評価する時に注意すべき点として、前立腺平滑筋の染色法により平滑筋の測定値が異なる²¹⁾という点がある。アクチンに対する一次抗体を用いた免疫染色では平滑筋の面積百分率は33.8%¹⁹⁾~38.8%²¹⁾であったが、desmin に対する一次抗体を用いた免疫染色では平滑筋の面積百分率は19.0%²¹⁾~21.6%²²⁾と少ない。ヘマトキシリン・エオジン染色を用いた測定では7.2%²³⁾とされている。本研究

ではこれらのうち前立腺平滑筋に最適とされている²¹⁾アクチンに対する抗体で計測した。

組織構成成分の面積百分率の平均は、smooth muscle 32.7%・connective tissue 46.9%・glandular epithelium 10.8%・glandular lumen 9.6%で、Shapiro ら²¹⁾の38.8・38.0・11.9・11.3%とほぼ一致していた。しかし症例によるばらつきが大きく、前立腺肥大症の組織構築の多様性を表わしているものと考えられた。

前立腺肥大症による排尿障害は、肥大結節による尿道の機械的圧迫だけではなく、交感神経の刺激による前立腺平滑筋の収縮に基づく尿道内圧の上昇が関与していることが知られている^{24)~26)}。排尿障害を訴えない951名の高齢者の検討では、加齢とともに前立腺重量の増加する群と変化しない群があり、重量の分布と年齢との関係は排尿障害をもった手術例の場合と排尿障害がないか軽度なものの場合とであまり変わりがなかった²⁷⁾。また前立腺肥大症における前立腺体積と排尿効率とは相関しないという²⁸⁾。本研究においても前立腺重量は治療前の自覚症状スコア・最大尿流率・残尿量と相関しなかった。

自覚症状を訴えない患者よりも、薬物治療あるいは経尿道的前立腺切除術を受けた患者の方が、組織構成成分において stroma が多いとされている²⁹⁾。しかし本研究では、治療前の自覚症状スコア・最大尿流率・残尿量のいずれも組織構成成分4項目と相関関係がなかった。前立腺肥大症による排尿障害には、加齢の影響・肥大結節の位置・慢性前立腺炎・前立腺結石・加齢による膀胱機能障害なども関与しているので単一の相関が出難いのであろう。

交感神経 α 遮断剤の臨床効果は最大尿流率・平均尿流率の増加や残尿量の減少といった閉塞症状の改善が認められ、膀胱刺激症状の改善は認められない¹¹⁾¹⁶⁾³⁰⁾。最大尿流率・平均尿流率は交感神経 α 遮断剤投与1~2日ですでに改善されるとされている³¹⁾。

交感神経 α_1 受容体は subtype として α_{1A} ・ α_{1B} ・ α_{1C} に分けられ^{32)~34)}、塩酸タムスロシンは α_{1C} ・ α_{1A} に対する選択的な交感神経 α 遮断剤で、前立腺での効果は動脈での効果の10倍とされる³²⁾。また、³H塩酸タムスロシンを用いた autoradiography では、macroscopic には前立腺肥大結節に、microscopic には平滑筋に塩酸タムスロシンの結合する受容体があることが示された³²⁾。

組織構成成分と交感神経 α 遮断剤の臨床効果との相関関係では、smooth muscle と最大尿流率の変化と

が相関係数0.61と最も相関が高く、平滑筋の割合が多いほど交感神経 α 遮断剤の効果が良かった。前立腺平滑筋に α_1 受容体が存在し、塩酸タムスロシンが前立腺の α_1 受容体を選択性の高い交感神経 α 遮断剤である⁶⁾ことから、両者の相関が推測できた。

前立腺肥大症では正常前立腺に比べ α_1 受容体数は増加していたが、前立腺重量が大きくなるほど α_1 受容体数は減少する傾向を認めた²⁵⁾。また肥大結節の重量が増大すると phenylephrine の反応性が低下する傾向を認めた²⁶⁾。本研究でも大きな前立腺肥大症ほど平滑筋の割合が減り、交感神経 α 遮断剤の効果が悪くなっており、これは線維筋性小結節が腺組織を取り込みながら増大していく過程を反映しているものと考えた。

結論として、交感神経 α 遮断剤の効果と関連する組織学的因子として、smooth muscle の面積百分率が最も良いと考えられた。

結 語

1) smooth muscle・connective tissue・glandular epithelium・glandular lumen の面積百分率および切除前立腺重量は、前立腺肥大症による排尿障害の重症度と相関しなかった。

2) 交感神経 α 遮断剤の治療効果と関連する組織学的因子として、smooth muscle の面積百分率が考えられた。すなわち、平滑筋の割合が多いほど交感神経 α 遮断剤の効果が良かった。

3) 大きな前立腺肥大症ほど平滑筋の割合が減り、交感神経 α 遮断剤の効果が悪かった。

なお、本論文の要旨は第83回日本泌尿器科学会総会において発表した。

文 献

- 1) Rohr, H.P. and Bartsch, G.: Human benign prostatic hyperplasia: A stromal disease? *Urology*, **16**, 625—633, 1980.
- 2) Bartsch, G., Müller, H.R., Oberholzer, M. and Rohr, H.P.: Light microscopic stereological analysis of the normal prostate and of benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.*, **122**, 487—491, 1979.
- 3) 島崎 淳, 秋元 晋, 正井基之: 高齢者における前立腺肥大症・前立腺癌の最近の動向. *Geriat. Med.*, **30**, 1875—1882, 1992.
- 4) 国沢義隆: α_1 遮断薬のヒト膀胱三角部と前立腺部尿道平滑筋に及ぼす基礎的, 臨床的研究. *日泌尿会誌*, **77**, 600—611, 1986.
- 5) Kobayashi, S., Tang, R. Shapiro, E. and Lepor, H.: Characterization and localization of prostatic α_1 adrenoceptors using radioligand receptor binding on slide-mounted tissue section. *J. Urol.*, **150**, 2002—2006, 1993.
- 6) Yamada, S., Ashizawa, N., Ushijima, H., Nakayama, K., Hayashi, E. and Honda, K.: α_1 adrenoceptors in human prostate: Characterization and alteration in benign prostatic hypertrophy. *J. Pharm. Exp. Ther.*, **242**, 326—330, 1987.
- 7) Barry, M.J., Fowler, F.J. Jr., O'Leary, M.P., Bruskewitz, R.C., Holtgrewe, H.L., Mebust, W. K., Cockett, A.T.K. and The Measurement Committee of the American Urological Association: The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.*, **148**, 1549—1557, 1992.
- 8) 八竹 直: 尿流量測定の臨床的意義について. *泌尿紀要*, **27**, 1019—1024, 1981.
- 9) Raz, S., Zeigler, M. and Caine, M.: Pharmacological receptors in the prostate. *Br. J. Urol.*, **45**, 663—667, 1973.
- 10) Caine, M., Pfau, A. and Perlberg, S.: The use of alpha-adrenergic blockers in benign prostatic obstruction. *Br. J. Urol.*, **48**, 255—263, 1976.
- 11) Hedlund, H., Andersson, K.E. and E.K. A.: Effects of prazosin in patients with benign prostatic obstruction. *J. Urol.*, **130**, 275—278, 1983.
- 12) 北田真一郎: 前立腺肥大結節平滑筋の薬理学的特性とその臨床的意義. *日泌尿会誌*, **74**, 2054—2069, 1983.
- 13) Lepor, H., Baumann, M. and Shapiro, E.: The alpha adrenergic binding properties of terazosin in the human prostate adenoma and canine brain. *J. Urol.*, **140**, 664—667, 1988.
- 14) Shapiro, E., Hartanto, V. and Lepor, H.: The response to alpha blockade in benign prostatic hyperplasia is related to the percent area density of prostate smooth muscle. *The Prostate*, **21**, 297—307, 1992.
- 15) 森田 隆: ヒト前立腺肥大症患者から摘出した肥大前立腺腫の α -receptor の測定と塩酸 terazosin の効果. *J. Smooth Muscle Res.*, **27**, 149—154, 1991.
- 16) Kawabe, K., Ueno, A., Takimoto, Y., Aso, Y., Kato, H. and YM617 Clinical Study Group: Use of an α_1 -blocker, YM617, in the treatment of benign prostatic hypertrophy. *J. Urol.*, **144**, 908—912, 1990.
- 17) 林 俊秀, 那須保友, 荒巻謙二, 城仙泰一郎: 前立腺肥大症における経腹壁の超音波断層法による予

- 測重量の検討。西日泌尿, 51, 845—848, 1989.
- 18) 藤原恭一郎, 井坂茂夫, 島崎 淳: 前立腺癌と肥大症のMRI診断。日泌尿会誌, 80, 1336—1342, 1989.
 - 19) Deering, R.E., Choongkittaworn, M., Bigler, S. A., Aramburu, E., King, J. and Brawer, M.K.: Morphometric quantitation of stroma in human benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 44, 64—70, 1994.
 - 20) 志田原浩二: 前立腺腺腫内の α_1 -receptorの分布に関する検討。西日泌尿, 57, 27—30, 1995.
 - 21) Shapiro, E., Hartanto, V. and Lepor, H.: Anti-desmin vs. anti-actin for quantifying the area density of prostate smooth muscle. *The Prostate*, 20, 259—267, 1992.
 - 22) Shapiro, E., Hartanto, V. and Lepor, H.: Quantifying the smooth muscle content of the prostate using double-immunoenzymatic staining and color assisted image analysis. *J. Urol.*, 147, 1167—1170, 1992.
 - 23) Siegel, Y.I., Zaidel, L., Hammel, I., Korczak, D. and Lindner, A.: Morphometric evaluation of benign prostatic hyperplasia. *Eur. Urol.*, 18, 71—73, 1990.
 - 24) Furuya, S., Kumamoto, Y., Yokoyama, E., Tukamoto, T., Izumi, T. and Abiko, Y.: Alpha-adrenergic activity and urethral pressure in prostatic zone in benign prostatic hypertrophy. *J. Urol.*, 128, 836—839, 1982.
 - 25) 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.
 - 26) Kitada, S. and Kumazawa, J.: Pharmacological characteristics of smooth muscle in benign prostatic hyperplasia and normal prostatic tissue. *J. Urol.*, 138, 158—160, 1987.
 - 27) Kitagawa, N., Ichikawa, T., Akimoto, S. and Shimazaki, J.: Nature course of human benign prostatic hyperplasia with relation to urinary disturbance. *Prostate*, 24, 279—284, 1994.
 - 28) 濱田隆正, 川添和久, 斎藤忠則, 滝本至得, 岡田清己: 前立腺肥大症における前立腺の大きさと排尿効率との検討。泌尿器外科, 7, 689—692, 1994.
 - 29) Shapiro, E., Becich, M.J., Hartanto, V. and Lepor, H.: The relative proportion of stromal and epithelial hyperplasia is related to the development of symptomatic benign prostate hyperplasia. *J. Urol.*, 147, 1293—1297, 1992.
 - 30) Yasuda, K., Yamanishi, T., Tojo, M., Nagashima, K., Akimoto, S. and Shimazaki, J.: Effect of naftopidil on urethral obstruction in benign prostatic hyperplasia: Assessment by urodynamic studies. *Prostate*, 25, 46—52, 1994.
 - 31) 中村昌平, 石山俊次, 小林 裕, 徳江章彦: 前立腺肥大症に対する塩酸テラゾシンの効果—終日尿流量測定による判定—。泌尿器外科, 5, 447—451, 1992.
 - 32) Kawabe, K., Moriyama, N., Yamada, S. and Taniguchi, N.: Rationale for the use of α -blockers in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH). *Int. J. Urol.*, 1, 203—211, 1994.
 - 33) Kenny, B.A., Read, A.M., Naylor, A.M., Greengrass, P.M., Carter, A.J. and Wyllie, M.G.: Effect of α_1 adrenoceptor antagonists on prostatic pressure and blood pressure in the anesthetized dog. *Urology*, 44, 52—57, 1994.
 - 34) Forray, C., Bard, J.A., Wetzel, J.M., Chiu, G. Shapiro, E., Tang, R., Lepor, H., Hartig, P.R., Weinshank, R.L. and Branchek, T.A.: The α_1 -adrenergic receptor that mediates smooth muscle contraction in human prostate has the pharmacological properties of the cloned human α_{1c} subtype. *Mol. Pharmacol.*, 45, 703—708, 1994.

(1995年6月27日受付, 11月27日受理)