

痔核に対するサーカネッテンと 緩下剤との臨床効果の比較

*京都大学医学部外科学教室第2講座（指導：日笠 頼則 教授）

**京都市立病院外科

***大津市民病院外科

****彦根市立病院外科

*****大阪北通信病院外科

*****京都南通信病院外科

里村紀作* 間島正徳** 石黒 稔***
橋地信雄**** 黒田秀夫***** 世良敏行*****

〔原稿受付：昭和50年7月8日〕

A Double Blind Study of the Effect of Circanetten® on Anal Piles in Comparison with a Luxantia

KISAKU SATOMURA, MASANORI MAJIMA, MINORU ISHIGURO, NOBUO KITUJI
HIDEO KURODA and TOSHIYUKI SERA

*Department of 2nd Surgery, Kyoto University Medical School,
(Director : Prof. Dr. YORINORI HIKASA)

**Department of Surgery, Kyoto City Hospital

***Department of Surgery, Otsu City Hospital

****Department of Surgery, Hikone City Hospital

*****Department of Surgery, Osaka Kita Teishin Hospital

*****Department of Surgery, Kyoto Minami Teishin Hospital

A double blind test has been carried out in order to estimate the effect of "Circanetten®" for the treatment of anal piles.

Ingredients of Circanetten® and the Placebo (control) are as follows.

	Circanetten®	Placebo
Paraphlebon	200mg	(-)
Pottasium ditartrate	15mg	15mg

Key word : Hemorrhoid

Present address : *Department of 2nd Surgery, Kyoto University Medical School, Sakyo-ku, Kyoto, Japan. 〒 606

Powdered senna	15mg	15mg
Precipitated sulfur	15mg	15mg

One hundred and thirty three patients in six hospitals were divided into two groups at random, and administered orally either Circanetten[®] or Pracebo in a daily dosis of six tablets for a period of seven days.

Evaluation was done on the effects of improvement of the piles, hemostatt and release from pain.

In 48 cases out of 60 which were administered Circanetten[®] were found to bo effective, while effect was found in 38 cases out of 62 which were administered Pracebo. (p=0.041)

I. はじめに

痔核の本態が Plexus haemorrhoidalis の静脈瘤であることを考えると、他の脈管系疾患の治療と同様に、まず保存的療法を試みた上で手術適応の決定を行なうのが妥当といえる。

しかしながら、保存療法として用いられる内服剤の効果は十分検討する必要がある。

今回、サーカネットテンを取上げ二重盲検法によって検討した。

本剤は、鉄、コレステロール、ケラチンBの複合体型の各種含硫黄高分子ポリペプチドの混合物（パラフレボン）を主成分としており、正常血には影響なく、静脈瘤血に選択的に作用して凝固性を亢進させるといわれる¹⁾。従って、血栓形成、器質化といった自然治癒と同じ経過を促進させることが期待される。

II. 試験方法

昭和48年1月から昭和49年1月までの間、6医療施設において、外来診療した痔核患者133例を対象とした。現症に対し、本治療施行前1週間、他の治療を施行していない症例である。

a) 試験薬剤：投与方法

サーカネットテン（以下Cと略記）および対照薬（以下Sと略）の成分は表1に示す。外観は全く同じで、内服に際しても区別出来ないように製剤され、それぞれのサンプルについて、コントローラによる成分含量と崩壊性についての確認がなされた。

薬剤の投与方法は1日3回食后服用、投与期間は7日間とした。従って、薬剤は42錠を1症例分として包装されており、1組10症例におけるC、Sは均等になようコントローラが乱数表を用い、無作為に割付し、割付順を示す一連番号を付し薬剤番号とした。

表1 試験薬剤の成分・分量および剤型

試験薬剤	成分・分量	剤型
サーカネットテン	パラフレボン 200mg	黒色糖衣錠
	酒石酸水素カリウム 15mg	
	センナ末 15mg	
	沈降イオウ 15mg	
対照薬	酒石酸水素カリウム 15mg	黒色糖衣錠
	センナ末 15mg	
	沈降イオウ 15mg	

b) 観察項目：

表2、表3に示すような質問表、経過調査表を作成し、出血、疼痛、痔核の大きさ、数、浮腫、腫脹の程度について検討した。

c) 効果判定：

各症状に対する効果判定は表4・5によった。症状の改善度に、それに要した期間を併せ考慮し、また、同じ改善巾でも症状の軽快したものより消失したものを高く評価した。

痔核および出血に対する効果を重視し、その他の症状に対する効果を加味して総合的総合効果判定を行なった。

副作用の有無についても当然検討した。

d) 併用薬剤：

試験期間中は他の痔核治療剤は全く使用しないこととし、消炎、鎮痛剤、あるいは抗生剤も使用を避けた。やむを得ず使用した場合は調査表に記入し、暗号表の開封前に解析対象例に組み入れるかどうかを検討の上決定した。

e) 脱落：

次に該当する症例は本試験より脱落させた。

(1) 再診をうけなかったもの

表2 質 問 表

氏 名	才 男 ・ 女
-----	---------

あなたの治療の参考にするため、この一週間のあなたの症状についておききます。それぞれの症状について、あてはまるところに○をつけ、次に未読されたとき、出して下さい。
薬は規則正しくのんで下さい。もし他の薬をのんだときはその薬の名前を書いて下さい。

		初 診	第 1 日	第 2 日	第 3 日	第 4 日	第 5 日	第 6 日	第 7 日
服 薬 状 況	規則正しく薬をのみましたか		ハイ イエ						
	薬をのみ忘れた回数		回	回	回	回	回	回	回
	他の薬をのんだ時はその薬の名前								
排 便 時 の 出 血	ほとぼしる あるいは ポタポタたれる								
	紙につく								
	なし								
疼 痛	じっとしていても いたい あるいは 歩くといたい								
	便をするときだけ いたい								
	なし								

- (2) 試験薬剤を規定通り服用しなかったもの。
- (3) 副作用その他の理由で投薬を中止、あるいは暗号表を開封したもの。
- (4) 他の痔核治療剤を併用したもの。

f) 解析方法：

性別、年齢別等患者の特性についての両群の比較には χ^2 test を、各症状に対する効果判定および総合判定には Ridit analysis を用いて解析した。

III. 試 験 成 績

本試験を実施した症例数は 133 例であったが、経過不明10例、投薬中止 1 例、計11例の脱落例があり、

解析対象は 122 例であった。各医療施設より暗号表を回収し、コントローラおよび担当医全員立会いの上、全ての暗号表が未開封であり、二重盲検試験が完全に実施されたことを確認の上、暗号表を開封した。

解析対象は C 投与例60例、S 投与例62例であった。性別、年齢別等の患者特性についての両群の差は、 χ^2 test で $P > 0.05$ であった。有意差はなく、両群は略々均質と判断された。

各症状に対する効果

各症状に対する C と S との効果 nonparametric な統計法の 1 つである Ridit analysis を用い比較検討した。結果は表 7 に示す。

表 3

Circanetten 経過調査表

病院名				医師名				
薬剤 No.				カルテ No.				
患者氏名				年齢	才	性	男・女	
診断名：	内痔核・外痔核・内外痔核			合併症：				
病歴：	初 発 S. 年 月 日			既往の治療の有無及びその効果：	有・無			
	今回の発症 S. 年 月 日			効果：				
効果発現迄の期間	投与開始後			日 目				
標 [*] 的 症 [*] 状 に 対 す る 効 果	排便時の出血	著効・有効・稍有効・無効			総合効果判定 [*]			
	疼 痛	著効・有効・稍有効・無効			著 効			
	痔 核	著効・有効・稍有効・無効			有 効			
	浮腫・腫長	著効・有効・稍有効・無効			稍 有 効			
薬剤の効果に関する所見：								

*の欄の記載は空欄のままに下さい。

		初 診	第 1 日	第 2 日	第 3 日	第 4 日	第 5 日	第 6 日	第 7 日
服 薬 状 況	規則正しく薬をのみましたか	/	ハイ イエ						
	のみ忘れた回数	/	回	回	回	回	回	回	回
	他の薬をのんだ時は、その薬の名前	/							
排 便 時 の 出 血	ほとぼしる あるいは ポタポタたれる								
	紙ににじむ								
疼 痛	じっとしていても 痛い あるいは 歩くと痛い								
	排便時だけ痛い								
痔 核	示指頭大(20mm×20mm) 以上	コ	/	/	/	/	/	/	コ
	小指頭大(15mm×15mm) 以上	コ	/	/	/	/	/	/	コ
	小豆大(5mm×5mm) 以上	コ	/	/	/	/	/	/	コ
	小豆大(5mm×5mm) 未満	コ	/	/	/	/	/	/	コ
	なし		/	/	/	/	/	/	
浮 腫 ・ 腫 脹	高 度								
	中 等 度		/	/	/	/	/	/	/
	軽 度		/	/	/	/	/	/	/
	なし		/	/	/	/	/	/	/
副 作 用									
備 考									

該当する欄に数字を書きこむか、又は○印をつけて下さい。

表4 各症状の程度

(1) 排便時の出血	卅：ほとばしる或はポタポタたれる +：紙につく -：なし
(2) 疼痛	卅：じっとしていても 痛い或は歩くと痛い +：排便時だけ痛い -：なし
(3) 痔核	卅：示指頭大 (20mm×20mm) 以上 卅：小指頭大 (15mm×15mm) 以上 +：小豆大 (5mm×5mm) 以上 ±：小豆大 (5mm×5mm) 未満 -：なし
(4) 浮腫・腫脹	卅：高度 卅：中等度 +：軽度 -：なし

で有意差を認め、Cの効果が優れていた。(P=0.066<0.10)

(iv) 浮腫、腫脹に対しては、両群に有意な差は認められなかった。(P=0.217>0.10)

総合判定

痔核に対する効果を主とし、その他の症状に対する効果を併せ判定した総合効果の両群の比較は表8に示す。両群の間に危険率5%以下で(P=0.041<0.05)有意差を認め、Cの効果が有意に優れていることが確認された。

副作用：

C群では、嘔気1例、心窩部膨満感と胸やけを訴えた1例、計2例であったが、一過性で投薬中止に至っていない。S群では眩暈が1例あり、投薬を中止、脱落例とした。両群における副作用の発現頻度には全く有意差は認められなかった。

併用薬剤：

表9に示すように胃腸薬、ビタミン剤が大部分であった。C、S両群における併用薬剤の分布に有意差は認められなかった。

表5 効果判定基準

症状	効果	著効	有効	稍有効	無効
排便時の出血	}	第3日までに (卅)→(-)	第5日までに (卅)→(-)	第6日までに (卅)→(-)	第6日以降 (+)→(-)
疼痛		または 第1日目で (+)→(-)	または (+)→(-)	または 第5日までに (卅)→(+)	第7日目で (+)→(-) または 不変
痔核		全 消 失	一部消失、または 明らかな縮小 (卅)→(+), (±) (卅)→(±)	縮 小 (卅)→(卅) (卅)→(+) (+)→(±)	不 変
浮腫・腫脹		消 失 (卅)→(-) (卅)→(-)	消失または明らかな 軽快 (+)→(-) (卅)→(+)	軽 快 (卅)→(卅) (卅)→(+)	不 変

(i) 出血に対する効果、両群は5%以下の危険率(P=0.043<0.05)で有意差を認めた。Cの効果が優れていた。

(ii) 疼痛に対して、Cの効果は10%以下の危険率で有意差を認めた(P=0.093<0.10)。

(iii) 痔核に対する効果、両群の間に危険率7%以下

脱落：

両群の脱落例の発現頻度は χ^2 testによっても有意差は認められなかった。

IV. 考 按

二重盲検試験の実施に際し、対照薬として inert

表6 患者特性

(a) 性別の分布

薬劑	性	男	女	計	検 定
C		46	14	60	$\chi^2=1.619 < 3.841$ $=\chi^2_{0.05(1)}$
S		40	22	62	
計		86	36	122	

(b) 年齢の分布

薬劑	年齢	29才以上	30~49	50~69	70才以上	計	検 定
C		19	24	15	2	60	$\chi^2=1.911 < 7.815$ $=\chi^2_{0.05(3)}$
S		21	27	10	4	62	
計		40	51	25	6	122	

(c) 診断別の分布

薬劑	診断	内痔核	外痔核	内外痔核	計	検 定
C		31	17	12	60	$\chi^2=2.199 < 5.991$ $=\chi^2_{0.05(2)}$
S		32	23	7	62	
計		63	40	19	122	

placebo を用いることは倫理的、医道上重要な問題である。何ら治療効果のないものを投与することは許されるべきでない。当然、薬効の一般的に認められている薬剤で、しかも治療の標準となっているものを選ぶべきである。

成績については Ridit analysis を用いて検討したが、これはデータの正規性が疑わしいとき或はデータの分布が不明なときに用いられる nonparametric な手法の1つであり、今回の如きデータ分析には適した方法と考えられる。⁶⁾

各症状に対する C と S との効果の差について検討してみると、C と S との効果等しいという仮説(帰無仮説)のもとで、今回のような結果の出る確率値は排便時の出血0.043痔核0.066、疼痛0.093、浮腫・腫脹0.217となり、この計算結果より排便時の出血は5%以下、痔核は7%以下、疼痛は10%以下の危険率で、それぞれ仮説を棄却し、C の効果が S の効果より優っていると結論できる。

排便時の出血および痔核に対する効果において C と S との間に有意差が認められたのは C の作用機序から考えて当然予想されるところであり、さらに疼痛に対する効果においても有意差が認められたのは、C の直

表7 各症状に対する効果

症状	薬劑	効果	著 効	有 効	稍 有 効	無 効	検 定
排便時の出血	C		13(27.66)	22(46.81)	6(12.77)	6(12.77)	p=0.043
	S		10(23.81)	10(23.81)	8(19.05)	14(33.33)	
疼 痛	C		4(9.30)	20(46.51)	7(16.28)	12(27.91)	p=0.093
	S		4(8.70)	14(30.43)	6(13.04)	22(47.83)	
痔 核	C		18(30.00)	13(21.67)	15(25.00)	14(23.33)	p=0.066
	S		13(20.97)	8(12.90)	19(30.65)	22(35.48)	
浮腫腫脹	C		12(34.29)	13(37.14)	3(8.57)	7(20.00)	p=0.217
	S		8(25.81)	9(29.03)	4(12.90)	10(32.26)	

表8 総合結果

薬劑	効果	著 効	有 効	稍 有 効	無 効	検 定
C		15(25.00)	23(38.33)	10(16.67)	12(20.00)	p=0.041
S		10(16.13)	20(32.26)	8(12.90)	24(38.71)	

表9 併用薬剤

	C	S	計
ビタミン剤	2	3	5
胃腸剤	5	2	7
肝臓剤	0	3	3
消炎剤	1	1	2
鎮痛剤	1	1	2
抗生剤	0	1	1
降圧剤	0	2	2
動脈硬化用剤	1	1	2
循環改善剤	1	0	1
鎮静剤	0	1	1
結核剤	0	1	1
筋弛緩剤	0	1	1
喘息薬	0	1	1
風邪薬	1	0	1
計	12	18	30
検 定	$X^2=12.798 < 22.362$ $=X_{0.05(13)}$		

表10 脱落例

解析対象例	脱落例	総投与例数	検 定
C	60	6	66
S	62	5	67
計	122	11	133
			$X^2=0.116 < 3.841$ $=X_{0.05(1)}$

接的な効果ではないにしても、痔核の消失、或は縮少を伴う二次的な効果の差によってSとの間に差ができたものと考えられる。また、これがたとえ二次的な効果であっても疼痛が本疾患において患者の最も忌避する症状であるので、本剤は臨床治療上意義のあるものと考えられる。

浮腫・腫脹に対する効果についてはCの方が優れているが、Sの効果が他の症状に比較してかなり高く、症例が少なかったこともあって、CとSとの間に有意差が認められなかった。

概括的な総合判定においてもCとSとの間に危険率が5%以下で有意差が認められ、サーカネットテンが痔核疾患に対して対照薬より優れていることが示され

た。

症例によっては鎮痛剤、消炎剤、抗生剤が併用されていたが、ほとんど無効例において併用されており、これらの薬剤の及ぼす影響はほとんど認められず、担当医師の合議の上いずれも解析対象例とした。

脱落例については初診後來院せず経過不明のため脱落例としたものが10例あった。これは、症状が改善すると放置し、来院しない例があったものと考えられる。しかし全体として11例(8.3%)の脱落は外来における試験としては比較的少なかった。

V. 結 語

痔疾患治療剤サーカネットテンの臨床効果について、緩下剤を成分とする対照薬をおき、多医療施設による二重盲検試験により検討し、Ridit analysis を用いて解して解析し、次の結果を得た。

(1) 排便時の出血については5%以下、痔核については7%以下の危険率でサーカネットテンと対照薬との間に有意差を認めた。

(2) 総合効果判定については5%以下の危険率でサーカネットテンと対照薬との間に有意差を認めた。

(3) 副作用については、サーカネットテン投与群に嘔気1例、心窩部膨満感と胸やけ1例の計2例が認められた。

薬剤の割りつけ、暗号表の作成および開封時の立ち会いなど煩雑な労をいとわず、コントローラをお引き受けいただいた大阪大学歯学部薬理学教室、猪木令三助教授に深謝します。

また、サーカネットテンおよび対照薬は日本新薬株式会社より提供されたことを付記する。

文 献

- 1) 神谷喜作：Circanetten に関する臨床的研究。診療と新薬 2：1169-1177, 1965.
- 2) 萩原 徹：痔疾患に対する内服治療剤 Circanetten の使用経験。外科診療 8：592-595, 1966.
- 3) 齊藤 昭：痔疾患に対する Circanetten の効果。新薬と臨床 15：919-922, 1966.
- 4) 早坂 晃, 他：新経口痔疾治療剤 Circanetten の使用経験。診療と新薬 4：1175-1177, 1967.
- 5) 隅越幸男, 他：痔核のSclerotherapy-PAOSCLEの二重盲検試験。基礎と臨床 8：241-257, 1974.
- 6) 田口玄一：統計解析 (丸善)