

新抗炎症性鎮痛剤 AP-14 の薬効検定

京都大学医学部外科学教室第2講座（指導：木村忠司教授）

熊田 馨・佐藤 真杉・大串 直太・恒川 謙吾

大 羽 病 院

大 羽 喜 雄

〔原稿受付：昭和43年7月10日〕

Clinical Evaluation of a New Antiinflammatory Analgesic, AP-14

by

KAORU KUMADA, MASUGI SATO, NAOHIRO OHGUSHI, YOSHIO OHBA

and KENGO TSUNEKAWA

From the 2nd Surgical Division, Kyoto University Medical School, Kyoto

(Director : Prof. Dr. CHUJI KIMURA)

Clinical evaluation of a new antiinflammatory analgesic, AP-14 (1,3-diphenyl-5-dimethylaminopropionyl-aminopyrazole) was undertaken.

i) AP-14, 225mg a day was orally given to patients with chronic pain by means of the Double blind-Cross over method (As placebo lactose was adopted.).

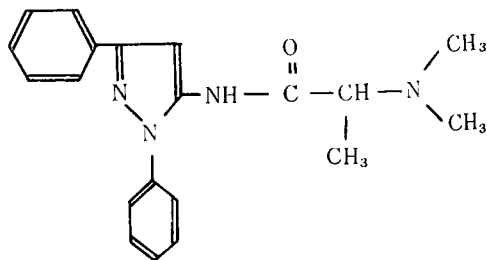
ii) Analgesic effects on the patients were evaluated by means of the Sequential Analysis method, and an analgesic action of AP-14 could be found.

iii) It is accentuated that on evaluation of the analgesics, doctors in Japan are used to neglect the placebo actions and some of them have no consistent idea of the evaluation, though a few trained doctors have found their own method from the abundant experiences which is the same potential as the popular methods in the clinical pharmacology.

iv) As with the selection of the patients, it is discussed that the importance of differentiation with the kinds of pain has no proof, though pain from psychosomatic origin must not be involved.

かの Aspirin が鎮痛薬として極めて優秀であるか或は全く無効であるかという議論に、未だ結末はないようである。このことは、鎮痛薬の意義が、実に薬効検定の方法そのものにかかっていることを示す恰好な例である。

吾国では、鎮痛薬の臨床効果の判定は、殆ど新薬による治験例、それもプラセボ効果を見逃したものがそれに当てられている。本報告は抗炎症性鎮痛薬として新たに開発され、すでに所定の実験的・臨床的基礎試験に耐えて来た AP-14 (1,3-diphenyl-5-dimethylaminopropionyl-aminopyrazole) (図1) について、臨床薬



理学的、推計学的見地から臨床効果の検討をおこなったものである。

実 験 方 法

1) 対象 昭和43年4月、5月中に京都市内某病院に、慢性疼痛性疾患で入院或は外来を訪れたものについて、治癒傾向の顕著でないものを選んだ。慢性疾患を選んだのは、Cross over が可能であり、被検者との communication が容易なためである。

2) 投薬方法 Double blind-Cross over method を用い、placeboとしては、乳糖を用いた。被検者は無作為に A, B 二群に分け、A 群には最初の1週間に AP-14を、引きつづき次の1週間に placebo を投与し、B群ではこの順序を逆におこなった。薬剤は、AP-14, placebo とともにたがいに判別出来ない剤形を用い、被検者・判定医・看護人・処方投薬者とも投与薬剤の内容をすることなく、両剤とも毎食後一錠 (75mg) を

1日3回投与された。

他剤投与による影響を除くため、鎮痛・解熱・消炎剤一般の併用をさせ、鎮痛剤単用を要求するものに対しては、サルファ剤顆粒を与えた。なおAP-14の薬効に直接影響のない薬剤については、被検者の実験による精神的な動揺をおそえて、とくに中断をさせた。

3) 判定基準・成績解析 疼痛の程度の推移については、或るものに対しては表1にしたかつて自身に評点化させ、或るものに対しては一日を四区に分けその

表 1

疼 痛 の 程 度	評 点
非常にいたい	3
かなりいたい	2
すこしいたい	1
いたくない	0

表 2

症例 番号	群	病 名 主 訴	年令 性	罹病 期間	入院 外来	週	疼痛程度の変化	AP-14 の効果	併 用 薬 剤
1	A	頸腕症 候群： 頭痛、頭 重感	34 早	2年	外来	前 1 2	3 3 2 3 3 3 3 3 3 3 1 1 1 1 1 1 1 2 2 2 1	(+)	ビタミンB ₁ 膵臓蛋白分解酵素 ペラドンナ総アルカロイド、 酒石酸エルゴタミン、フェノ バルビタールの合剤
2	B	頸性頭痛	33 否	3年	入院	前 1 2	3 2 2 3 3 3 3 3 3 2 3 3 2 2 1 1 2 1 1 2 1	(+)	ジアゼパム ビタミンB ₁ , B ₆ , B ₁₂ の合剤
3	B	腰部打撲： 腰痛	47 早	2ヵ月	外来	前 1 2	3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 2 2 2 2	(+)	ビタミンB ₁ , B ₆ , B ₁₂ の合剤 膵臓蛋白分解酵素 ハップ剤
4	A	頸椎竹軟骨 症： 頭痛、左前 腕掌上障害	40 早	3年	外来	前 1 2	3 0 0 3 0 0 3 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 2 3 1	(+)	ジアゼパム ビタミンB ₁ , B ₆ , B ₁₂ の合剤
5	A	術後腸管腹 部癒着： 腹痛	42 早	2年	入院	前 1 2	3 3 3 3 3 3 3 2 2 2 3 3 2 2 3 3 3 3 3 2 2	(+)	イミプラミン
6	B	腰痛症： 腰痛	50 早	2年	入院	前 1 2	3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 2 3 2 2 3 2 2 2 2 2 2	(+)	ビタミンB ₁ , B ₆ , B ₁₂ の合剤 膵臓蛋白分解酵素
7	B	関節ロイ マ： 足関節痛	57 否	1年	入院	前 1 2	3 3 3 3 3 3 3 2 2 2 0 2 1 3 3 3 3 2 2 2 0	(+)	なし

間の疼痛を中心とした 愁訴・鎮痛薬（実はサルファ剤）屯用回数などを文章・記号などで詳細に連日記録させ、それをもとに判定医が表1にしたがつて日々の推移を評点化するなど被検者の性格・教育程度によつてそれぞれもつとも訴えやすい方法をとつたが、問診によることを避けて、被検者自身が記録したものを基盤にすることによつて、判定医の投機的な気分が日々の問診に混入する危険を少なくさせたとおもわれる。尚、日々の疼痛程度の記録は、投薬開始に先立つて少なくとも一週間に亘つて行なわれたか、天候その他の環境変化による疼痛程度のうごきの巾を予知し、また一貫した表現に馴れさせることによつて、評点化及び判定の便をはかつた。

以上により投薬後二週間に亘つて評点化のおこなわれたものについて、AP-14が placebo に優る例を(+), 劣る例を(-)と判定した。この結果((+), (-))を、被検者が最少限の員数ですみ、また実験がいつでも中断出来るという人道上の利点もある Sequential analysis method (skewed design, $\alpha=0.05$, $1-\beta=0.95$, $\theta=0.90$)で解析した。

実験成績

各例についての成績は表2に示したとおり7例全てが有効と判定され、したがつて AP-14 が疼痛性疾患に有効であると立証される次第である(図2)。

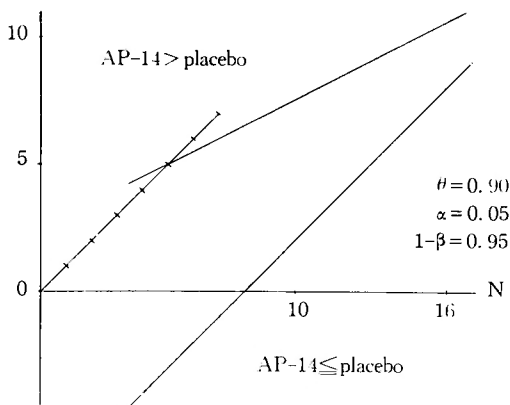


図 2

尚、本剤についての副作用としてはとくに何もみとめられず、実験中の脱落例もなかつた。

考 察

筆者らは、新しく登場する非麻薬性の鎮痛薬に接するたびに、従来の方で投薬、観察を行なつてその薬効を判定することに努めて来たが、多くのものは Trousseau の指摘するほどの効果もないと痛感していたのである。

AP-14 についても、本実験に先立つ約一ヵ月前、6例の慢性疼痛に、Aspirin との Cross over によつて投薬し Aspirin に優る鎮痛効果をみているが、否定的な気分できつて着手したにもかかわらず、意外に有効であることをおもひしらされた。この予備的な検討から来る確信のうえに、更に別の方法で検定を追加する必要性は、一般には理解しがたいところであるかもしれない。

ところが、薬効検定に際しては、placebo 効果が意外に強力なものであり、この効果を除外する操作如何で判定はどのようにでもかえられるとさへいえるのである。Bürger 氏病の間歇性跛行、狭心症に placebo が有効であることを驚かないひとでも、Streptomycin の副作用について placebo のみでも61%に聴力障害、好酸球増多、ウレアクリアランス低下などを観察したという報告をみれば placebo 効果を見直さざるを得まい。もつともこの効果は治効的にばかり働くものではない。たとえば本実験でのB群の二例に、当初約三日間の胃腸障害のあつたことである。すでに幾多の新薬の登場を迎えて来た患者たちにとつて、毎度何らかの副作用を「期待」するのも無理のないことであり、Stress の強い患者には当然の出現とさへいえるのである。

したがつて、placebo 効果を除外するために、Double blind method が採用されるわけである。しかし、習熟した医師、われわれの立場から云えば、疼痛の問題に専心しているものが、患者を「だまし」、自分を「めくら」にしてまでこの方法によらなければ正確な判定は得られないのであろうか。Moyer の指摘するように、未熟なもの、ここでは疼痛の問題に比較的無関心なものには極めて有用な double blind method も習熟したものにとつては、患者・医師の関係を悪化させる危険にさらしてまで採用するほどの利得はない。

だが、placebo 効果を重視し、薬効検定法に充分の検討を払う英米系の臨床薬理学者たちによつて、過去の幾多の薬効に関する報告の内容が丹念にくつがえされつつある現在、double blind method をとらなければ

ば通用しない趨勢を近代科学が生んだ人間不信の風潮とばかり嘆くことも出来ないわけである。

さて、Double blind-Cross over method が採用されたとして、薬効を判定する場合には問題はないのであろうか。他の疾患はともかく、疼痛性疾患ではここに大きな難点がある。患者の訴え以外には何も指標になるものがないからである。しかし患者の訴えばかりが指標であるというのではない。習熟した医師が緊密に患者と接触し、一般の会話・日常の行動の全てからその訴えの変動をよみとらねばならない。したがって、数量化などという途方もない仮定をふり廻して、看護人の記入したカードの数値から判定を下そうとするなどは野辺の花を鉾石にかえる悪魔の所業という他はない。

疼痛の程度を数値にあらわすに当っては、その危険の大きさに絶えずおそれおのいていても過ぎることではない。数量化を一步あやまればドグマの侵入によると同様、判定を狂わせてしまうであろう。

本実験では、AP-14の鎮痛効果はまちがいのないものであることを示したが、本剤がどの種類の疼痛に有効なのか、本実験で対象とした疼痛は全て適当なものであつたか、種類の区々であることはゆるされるのかという疑問にこたえておかねばならない。

所謂発痛物質として、Acetylcholine, Histamin, Serotonin, Bradykinin などがしられていて、疼痛もこれらに類似の種類が出来るようにおもいこまれている傾向がある。しかし少なくとも現在では、臨床的な疼痛のそれぞれを、何らかの発痛物質に対応させることは出来ない。たしかに、抗ヒスタミン作用、抗ブラディキニン作用などのいずれかが鎮痛薬で実験的にみられることはあるが、たとえば、Acetylcholine, Bradykinin などで内臓を刺激し腹痛を惹起させた場合、程度はともかく、性状の区別、連想される腹痛疾患の指摘などは出来ないのである。

ただ、内臓痛と体性痛とは二、三の点で区別することは出来る。しかし、この場合でも、内臓領域の異常が疼痛として表現されるためには、横隔膜神経を含めて体性神経の関与が必要なのであり、体性痛に奏効する薬剤は内臓痛にも奏効するものなのである。このことを、腹部疝痛にピリン剤が有効であるなどといえたと一見奇異にきこえる議論であるが、内臓痛には独自の重篤感・不快感が含まれていて、急性腹痛などで患者が免れたいと望むのは「痛」よりもむしろ「苦」の面であることに注意しなければならない。

したがって、鎮痛効果のみについては疾患の種類によつて、それほど大きな区別をすることは些か無理な注文といわねばならない。

尚、本実験では、心身症的な色彩の濃厚なものは対象から除外してあるが、対象となつたもののうちには疼痛の原因とみられる器質的異常のみとめかたいものも含まれている。しかしこれらが、本実験の対象としては適当でないという考え方には根拠はない。動脈内注入によつて50%以上に発痛のみられる所謂発痛物質について、それらが無効な例をどのように説明したらよいのであろうか。慢性疼痛に対する薬効をかんがえる際には、器質的異常の有無と対象の撰択という問題は placebo 有効者、無効者をどう区別するかという難問とも関連して、たえずなやまされるものである。しかし、われわれは未だにより解決の方法をしらない。

総 括

1) 新抗炎症性鎮痛薬 AP-14 の臨床効果を、第一種の過誤 (α) のみならず、第二種の過誤 (β) も検定出来、人道上の利点のある Sequential analysis method で判定した。

2) 慢性疼痛性疾患を対象として、AP-14 を一日 225mg, Double blind-Cross over method を用いて投与し、placebo (乳糖) と比較することによつて、AP-14 の薬効をみとめた。

3) 新薬、ことに鎮痛薬の臨床効果判定に伴う一、二の問題について考察した。

(本実験の実施について、武田薬品工業株式会社調査開発部宮本義夫・清水忠一両氏の御助力によるところが大きであつた。ここに謝意を表する次第である。)

文 献

- 1) Armitage, P. : Sequential Medical Trials. Blackwell Scientific Publ., 1960.
- 2) Beecher, H. K. : The measurement of pain. Pharmacol. Rev., 9: 59-209, 1957.
- 3) Bissell, S. W. : A trial of a new analgesic in general practice. Practitioner 194 : 817-822, 1965.
- 4) Keele, C. A. : Measurement of responses to chemically induced pain. Touch, Heat and Pain : A Ciba Foundation Symposium, 1966.
- 5) Kimura, C. : Visceral sensation : clinical manifestations and experimental bases. Acta

- Neuroveget. **28** : 405-436, 1966.
- 6) Kumada, K., Tsunekawa, K., Machizuka, A., :
Significance of referred spasm of the abdominal
wall muscles during visceral pain. Arch. Jap.
Chirurg. **35** : 1066-1068, 1966.
- 7) Kumada, K. : Intestinal Pain ; Participation
of other visceral sensations. Arch. Jap. Chirurg.
37 : 286-293, 1968.
- 8) Lasagna. L. : Use of Analgetics in Clinical
Practice. New concepts in pain and its clinical
management 135-141, F.A. Davis, Philadelphia,
1967.
- 9) Machizuka, A., Tsunekawa, K., Furukawa,
H., Kumada, K. : Some Physiological findings
on sensation of the parietal peritoneum. Arch.
Jap. Chirurg. **35** : 462-467, 1966.
- 10) Moyer, J. H. : The psychosomatic problem
in drug evaluation. Arch. Int. Med. **98** : 608-
616, 1956.
- 11) Suzuki, T. : Clinical Pharmacology. Nanko-
Do, Tokyo, 1965. (in Japanese).