脳性および脊髄性痙性麻痺に対する Afloqualone の臨床評価

—— Tolperisone Hydrochloride を対照とする

多施設二重盲検法による検討 ——

小野村 敏信^{*1} 浮田 義一郎^{*2} 加藤 伸勝^{*3}
米川 泰弘^{*4} 津田 治己^{*5} 今井 恭男^{*6}
小川 暢也^{*7}

(受付: 1981 年 2 月 10 日) (特別掲載)

Clinical Evaluation of Afloqualone in the Treatment of Cerebral and
Spinal Spastic Paralysis

—Multi-center Double-blind Study in Comparison with
Tolperisone Hydrochloride—

Toshinobu ONOMURA^{*1} Giichiro UKIDA^{*2} Nobukatsu KATO^{*3}
Yasuhiro YONEKAWA^{*4} Harumi TSUDA^{*5} Yasuo IMAI^{*6}
and Nobuya OGAWA^{*7}

^{*1} Department of Orthopedics, Osaka Medical College

^{*2} Department of Internal Neurology, Kyoto Prefectural Rakuto Hospital

^{*3} Department of Neuropsychiatry, Kyoto Prefectural University of Medicine

^{*4} Department of Neurological Surgery, Kyoto University

^{*5} Department of Internal Neurology, Kyoto Second Red Cross Hospital

^{*6} Department of Internal Neurology, Kyoto First Red Cross Hospital

^{*7} Department of Pharmacology, Ehime University

The efficacy, safety and utility of afloqualone on spastic paralysis were evaluated in comparison with tolperisone hydrochloride by a multi-center double-blind study in which 29 institutions participated throughout the country.

^{*1} 大阪医科大学整形外科

〒569 高槻市大学町 2-7

^{*2} 京都府立洛東病院神経内科

^{*3} 京都府立医科大学神経科

^{*4} 京都大学脳神経外科

^{*5} 京都第二赤十字病院神経内科

^{*6} 京都第一赤十字病院神経内科

^{*7} 愛媛大学薬理学

Afloqualone was given in a dose of 20 mg three times a day and tolperisone in a dose of 100 mg three times a day. A total number of 187 patients with cerebral and spinal spastic paralysis were treated with either drug for 4 weeks. Of them, 80 cases treated with afloqualone and 83 cases with tolperisone were evaluable for group comparison, totalling 163 cases, and 24 cases were excluded from evaluation.

The drug efficacy was assessed both from neurological signs (neurological tests) and improvement in subjective symptoms before the start of and after 4 weeks of treatment. Overall safety rating (OSR) was judged on the basis of side effects and values of laboratory tests. Global utility rating (GUR) was evaluated by weighing both FGIR (final global improvement rating) and OSR. The results obtained were as follows :

1. There were no significant differences in background factors of patients.
2. Afloqualone was significantly superior to tolperisone HCl in terms of GUR and global improvement rating of subjective symptoms at a significant level of 5% as well as in FGIR and global improvement rating of neurological signs at a significant level of 10%.
3. By individual symptoms, improvements of "knee jerk reflex (2W)", "Achilles tendon reflex (2W & 4W)", "pathological reflex of lower extremities (4W)", and "gait (4W)" were significantly better in afloqualone group than in tolperisone group at a significant level of 5%, and afloqualone was also significantly superior to tolperisone HCl at a significant level of 10% in improving "knee jerk reflex (4W)", "clonus in sitting position (2W)" and "stiffness at exercise".
4. Statistical analysis on stratified items of GUR showed significant differences in favour of afloqualone in the items of "cerebral" of diagnosis, "yes" of complications, "incomplete" of the degree of paralysis, "no" of previous drug therapy, "no" of past operation, "yes" of concomitant drugs, "no" of concomitant physical therapy, "more than 3 years" in the duration of illness, and "slight" in the degree of spasticity on passive movement. Multiple regression analysis revealed that the responsible factor for significant differences was only the test drugs of afloqualone and tolperisone HCl.
5. Side effects occurred in 18 cases of afloqualone group (23%) and in 22 cases of tolperisone group (27%). No serious adverse reaction was noted in both groups, but 5 cases of tolperisone group had to be discontinued treatment because of side effects. Laboratory tests disclosed no abnormal findings in either group.

The results obtained showed that afloqualone was a useful drug for the treatment of cerebral and spinal spastic paralysis.

Key words : afloqualone, double-blind study, cerebral spastic paralysis, spinal spastic paralysis, tolperisone

はじめに

脳および脊髄障害における種々の疾患では、その主要症状として痙性麻痺がみられる場合が多く、四肢の痙縮そのものにより疾患の臨床像が修飾あるいは一層増強され、これは運動機能障害として自覚的愁訴のなかでもっともよく患者を悩ませるものである。痙性麻痺の発生機序については、まだ十分に解明されているとは言い難いが錐体路第一次ニューロンの障害によると理解されている。

Afloqualone (HQ-495) は田辺製薬株式会社に

より開発された中枢性筋弛緩剤で下記の構造を有するものである^{1)~3)} (Fig. 1)。本剤の抗痙縮効果については、すでに幾人かの臨床家により報告されている^{4)~11)}が、今回我々は種々の脳および脊髄疾患による痙性麻痺に対する臨床下の有用性を検討

Fig. 1 Structure of afloqualone.

Tab. 1 参加研究施設および研究者

京都府立医科大学	神 経 科	加藤 伸勝*, 谷 直 介
京都府立医科大学	整 形 外 科	榊田喜三郎, 岩破 康博
京都府立医科大学	脳 神 経 外 科	平川 公義, 水川 典彦
京都府立洛東病院	神 経 内 科	浮田義一郎*
京都府立城陽心身障害者福祉センター		森 律
京都第一赤十字病院	神 経 内 科	今井 恭男*
京都第二赤十字病院	神 経 内 科	津田 治巳*
京 都 大 学	脳 神 経 外 科	半 田 肇, 米川 泰弘*
京 都 市 立 病 院	脳 神 経 外 科	寺浦 哲昭
大 阪 医 科 大 学	整 形 外 科	小野村敏信*, 遠 藤 紀
大 阪 大 学	第 四 内 科	荻原 俊男
大阪市立弘済院附属病院	内 科	宮 崎 学
星ヶ丘厚生年金病院	リハビリテーション部	有 川 功
近 畿 大 学	脳 神 経 外 科	井奥 匡彦
近 畿 大 学	整 形 外 科	田中 清介, 広藤 栄一
神 戸 大 学	脳 神 経 外 科	藤田 稠清
神 戸 大 学	第 三 内 科	高橋 桂一
淀川キリスト教病院	脳 神 経 外 科	白方 誠彌
淀川キリスト教病院	内 科	高井 恒夫
有 馬 温 泉 病 院	内 科	井 口 顕
有 馬 温 泉 病 院	整 形 外 科	
兵庫県立リハビリセンター	整 形 外 科	南 久 雄
兵庫県立リハビリセンター	内 科	
兵 庫 医 科 大 学	整 形 外 科	円尾 宗司
川 崎 医 科 大 学	神 経 内 科	寺 尾 章
岡 山 労 災 病 院	内 科	宇垣 公晟, 渡辺 晃次, 尾崎 幸成
山 内 病 院	内 科	山内 育郎
九 州 大 学	脳 神 経 外 科	中垣 博之, 沢田 浩次
福 岡 大 学	第 一 内 科	西丸 雄也, 亀井 博之
愛 媛 大 学	薬 理 学	小川 暢也**

* 世話人, 執筆担当

(順不同)

** コントローラー

する目的で, tolperison hydrochloride を対照に多施設共同の二重盲検試験を行い afloqualone の有用性を証明できたので報告する。

試験方法

1. 試験施設および試験期間

参加研究施設は全国 29 施設 (Tab. 1) で, 試験実施期間は昭和 54 年 3 月より昭和 55 年 5 月まで 14 カ月間であった。

2. 対 象

対象患者は上記施設に入院または外来通院中の痙性麻痺を主要症状とする脳および脊髄疾患々者 187 例で, 年齢は 20~84 歳, 性別では男性 147 例, 女性 40 例であった。

除外規定として原則として精神障害 (特に判断能力の欠けるもの), 意識障害のあるもの, 妊婦, 授乳婦, 妊娠の可能性のある女性, 消化器・肝・心・肺・腎などに重篤な合併症または既往歴のあるもの, 薬剤過敏性のみられるものおよび主治医が本試験対象として不適当と考える患者は除外することとした。また, 発症後 1 カ月以内で痙性麻痺を含む諸症状が未だ不安定なものは対象から除いた。

なお試験開始に際しては同意を得ることとした。

3. 薬 剤

被験者は 1 錠中 afloqualone 20 mg を含有する錠剤, 対照薬は 1 錠中 tolperisone hydrochloride (以下 tolperisone と略) 50 mg を含有する錠剤とし, 別に夫々の薬剤と識別不能な偽薬を用意して組合わせ投与法により, afloqualone 投与群 (以下 A 群と略) には afloqualone+tolperisone 偽薬を, tolperisone 投与群 (以下 T 群と略) には tolperisone+afloqualone 偽薬を投与した。

被験薬, 対照薬と夫々の偽薬の識別不能性は controller (愛媛大学 小川暢也) が確認し, 薬剤含有量, 崩壊性その他の試験は controller が任意に抜取ったサンプルについて大阪府立公衆衛生研究所にて行われ, いずれも規格に適合することが確認された。

薬剤の包装は 1 週間分を 1 箱とし, さらに 4 週間分をまとめて 1 箱に包装し 1 症例分とした。Controller は 4 症例を 1 組とし, 各組には A 群, T 群が 2 例宛になるように無作為に割り付け, key code は controller が保管した。

4. 投与方法

Afloqualone は 1 回 1 錠, tolperisone は 1 回 2 錠を 1 日 3 回, 4 週間投与した。

試験開始に先立って 1 週間以上の観察期間を設け, この期間内は筋弛緩剤, 抗痙縮剤および筋弛緩作用を有する薬剤の投与は中止した。試験期間中の併用薬剤については筋弛緩剤 (chlormezanone, tolperisone, baclofen, dantrolene, afloqualone 等), 筋弛緩作用を有する薬剤 (diazepam, chloxazolam 等) および神経弛緩剤を使用しないこととした。その他の薬剤で試験前より継続して使用中の薬剤は同用量をそのまま使用しても差支えないものとし, 新規薬剤の併用は行わないこととした。併用した薬剤は薬剤名, 用量を所定の調査表に明記することとした。また試験前より実施中の理学療法は継続して実施し, 試験期間中の変更は避けるものとした。

試験薬剤は薬剤番号順に使用するものとした。

試験の中止基準として, 次の場合には投与を中止し, 中止時期および中止理由をできるだけ詳細に調査表に記載することとした。

- (1) 副作用の発現または他の身体疾患の併発により試験継続が不可能な場合
- (2) 原疾患または合併症の増悪により特別な処置を必要とした場合など試験継続が困難な場合
- (3) その他主治医が中止の必要を認めた場合

5. 観察項目および評価方法

調査表 (Tab. 2) にもとづき, 年齢, 性, 診断名, 合併症, 既往歴, 発症年月日, 入院・外来の別, 麻痺の種類, 薬物治療経験等を記載し, 投与前後の他覚的症状 (神経症状), 自覚的症状, 副作用および随伴症状の経時的観察ならびに血液および尿について投与前後の一般検査を行った。他覚的症状および自覚的症状については, 4 週投与終了後に症状別改善度ならびに全般改善度を判定し, ま

Tab. 2-1 調査表(1)

カルテNo	
薬剤番号	

患者名	年	才	性	男・女	病 院 名	主 治 医
診 断 名					入院 外 来	既 往 歴
現 病 歴	発 症 年 月 日	年	月	日	合併 症	2. 手 術 有・無
	初 診 年 月 日	年	月	日		
	麻 痺 の 種 類	(1)・完 全・不完全 (2)・片麻痺(右・左)・四肢麻痺 ・対麻痺・その他()				
	傷害レベル(脊髄性)	・頭 髄()・胸 髄() ・腰 髄()・その他()				
1. 薬物治療 有・無	薬 剤 名				効 果	3. ブロックその他 有・無
					有効や>有効無効	
					有効や>有効無効	
2. 手術 有・無	硬 縮 対 する 治 療 歴				筋 系	有効や>有効無効
					硬 膜 内	有効や>有効無効
					硬 膜 外	有効や>有効無効
					神経幹内	有効や>有効無効

〔今回の治療経過〕

薬 物 治 療	投 与 前		投 与 期 間			
	- 2 週	- 1 週 (W・O期間)	1 週 目	2 週 目	3 週 目	4 週 目
抗 痙 縮 剤	HQ - 495 錠		3 錠/日	3 錠/日	3 錠/日	3 錠/日
	Tolperisone 錠		6 錠/日	6 錠/日	6 錠/日	6 錠/日
併 用 薬						
そ の 他 の 療 法						
備 考						
		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> CONSENT 口 答 ・ 文 書 </div>				

Tab. 2-2 調査表(2)

他覚的症狀および自覚症狀

観察項目	症 状 尺 度 (ランク)						投 与 前 症状の程度 (ランク)	投 与 2 週 後 症状の程度 (ランク)	投 与 4 週 後 症状の程度 (ランク)
	0	1	2	3	4	5			
上 肢 観察肢(右・左)	なし	軽度	軽度	中等度	中等度	高度	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6
	なし	軽度	軽度	中等度	中等度	高度	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6
下 肢 観察肢(右・左)	なし	軽度	軽度	中等度	中等度	高度	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6
	なし	軽度	軽度	中等度	中等度	高度	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6
上腕二頭筋	-2 消失	-1 減弱	0 正常	1 亢進	2 著明亢進	3 亢進	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2
	-2 消失	-1 減弱	0 正常	1 亢進	2 著明亢進	3 亢進	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2
腕 肘 骨 筋	-2 消失	-1 減弱	0 正常	1 亢進	2 著明亢進	3 亢進	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2
	-2 消失	-1 減弱	0 正常	1 亢進	2 著明亢進	3 亢進	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2
肘 膝 蓋 靭 反 射	-2 消失	-1 減弱	0 正常	1 亢進	2 著明亢進	3 亢進	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2
	-2 消失	-1 減弱	0 正常	1 亢進	2 著明亢進	3 亢進	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2
アキレス腱反射	-2 消失	-1 減弱	0 正常	1 亢進	2 著明亢進	3 亢進	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2
	-2 消失	-1 減弱	0 正常	1 亢進	2 著明亢進	3 亢進	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2
上 肢	なし	軽度	軽度	中等度	中等度	高度	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6
	なし	軽度	軽度	中等度	中等度	高度	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6
下 肢	なし	軽度	軽度	中等度	中等度	高度	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6
	なし	軽度	軽度	中等度	中等度	高度	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6
クロアチス	なし	軽度	軽度	中等度	中等度	高度	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6
	なし	軽度	軽度	中等度	中等度	高度	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6
座位	なし	軽度	軽度	中等度	中等度	高度	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6
	なし	軽度	軽度	中等度	中等度	高度	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6
運動	なし	軽度	軽度	中等度	中等度	高度	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6
	なし	軽度	軽度	中等度	中等度	高度	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6
機能	なし	軽度	軽度	中等度	中等度	高度	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6
	なし	軽度	軽度	中等度	中等度	高度	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6
歩行	なし	軽度	軽度	中等度	中等度	高度	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6
	なし	軽度	軽度	中等度	中等度	高度	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6

備考 (投与前後の特記事項など)

1. 著明改善 2. 改善 3. やや改善 4. 悪化 5. 悪化

自覚症状	症 状 尺 度 (ランク)						投 与 前 症状の程度 (ランク)	投 与 2 週 後 症状の程度 (ランク)	投 与 4 週 後 症状の程度 (ランク)
	0	1	2	3	4	5			
安静時	なし	軽度	軽度	中等度	中等度	高度	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6
	なし	軽度	軽度	中等度	中等度	高度	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6
歩行	なし	軽度	軽度	中等度	中等度	高度	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6
	なし	軽度	軽度	中等度	中等度	高度	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6
食事	なし	軽度	軽度	中等度	中等度	高度	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6
	なし	軽度	軽度	中等度	中等度	高度	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6
排泄	なし	軽度	軽度	中等度	中等度	高度	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6
	なし	軽度	軽度	中等度	中等度	高度	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6	0 1 2 3 4 5 6

備考 (投与前後の特記事項など)

1. 著明改善 2. 改善 3. やや改善 4. 悪化 5. 悪化

1. 症状尺度に従い、該当する番号に○印を付けて下さい。

2. () 欄に具体的な症状、程度等を記入して下さい。

内を御記入下さい

Tab. 2-3 調査表(3)

カルテNo	
薬剤番号	

随伴症状および臨床検査

随伴症状

症 状	1 週 目	2 週 目	3 週 目	4 週 目
ふらつき	+++-	+++-	+++-	+++-
めまい	+++-	+++-	+++-	+++-
頭痛	+++-	+++-	+++-	+++-
眠気	+++-	+++-	+++-	+++-
脱力感	+++-	+++-	+++-	+++-
食欲不振	+++-	+++-	+++-	+++-
腹痛	+++-	+++-	+++-	+++-
下痢	+++-	+++-	+++-	+++-
発疹	+++-	+++-	+++-	+++-
	+++-	+++-	+++-	+++-
処置を要した場合、その症状と処置及び経過				

註. ++:極めて強い
+:強い
±:軽度
-:なし

臨床検査

検査項目		正常範囲	投与開始前 (月 日)	投与終了後 (月 日)
血液検査	血圧 (mmHg)	収縮期圧 拡張期圧		
	赤血球数 (×10 ⁹ /mm ³)			
	ヘモグロビン (g/dl)			
	ヘマトクリット (%)			
血液学的検査	白血球数 (/mm ³)			
	好塩基球			
	好酸球			
	好中球			
	リンパ球			
	単核球			
	G O T (U.)			
	G P T (U.)			
	A L P (U.)			
	L D H (U.)			
血液生化学的検査	B U N (mg/dl)			
尿検査	尿蛋白 (定性)			
	尿糖 (定性)			
	ウロビリノーゲン (定性)			
正常範囲をはずれた値に対する所見				

Tab. 2-4 調査表(4)

総合判定（総合改善度，安全度および有用度）

総合改善度	〔他覚的症状および自覚症状の改善度を総合的に評価〕 1. 著明改善 2. 改善 3. 軽度改善 4. 不変 5. 悪化	中止時期 中止時の総合改善度	年 月 日 (週 目)
安全度	〔随伴症状（臨床検査成績を含む）を総合的に評価〕 1. 随伴症状なく安全である。 2. 随伴症状は軽度で処置不要である。 3. 随伴症状はかなり強いが、耐えられる。 4. 随伴症状が極めて強いため処置を要す。	中止理由（できるだけ詳細に記入する）	
有用度	〔総合改善度および安全度を総合的に評価〕 1. 極めて有用 2. 有用 3. やゝ有用 4. 無用 5. 好ましくない		
判定に対する主治医のコメント等			
備考			

た可能な限り2週投与後にも症状別改善度ならびに全般改善度を判定することとした。副作用および随伴症状は毎週記録することとした。

試験終了後の総合判定方法としては、他覚的症状および自覚的症状の全般改善度にもとづく総合改善度 (Final Global Improvement Rating, FGIR), 副作用および随伴症状にもとづく安全度 (Overall Safety Rating, OSR) ならびに有用度 (Global Utility Rating, GUR) について評価判定した。有用度は次の5段階評価とした。

極めて有用, 有用, やや有用, 無用, 好ましくない

他覚的症状としては上肢・下肢の他動伸展・屈曲時の痙縮, 腱反射, 病的反射, 上肢拳上障害, 下肢拳上障害, 起立障害, 歩行障害について観察評価し, 自覚的症状は患部のつばり・こわばり, 歩行動作, 更衣動作, 食事動作, 痛み, 排泄機能について評価を行った。

臨床検査は試験前および終了後に血圧, 血液学的検査 (赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット値, 白血球数など), 血液生化学的検査 (GOT, GPT, AL-P, LDH, BUN など) および尿検査 (尿蛋白, 尿糖, ウロビリノーゲンなど) を実施した。

6. Key code の開票および解析

試験終了後, 全調査表を回収し世話人による検討および全施設の参加による問題症例の検討が実施された。この結果, データの不変性, 問題症例の取扱い, 評価項目および層別法および解析についての検定法等を確認の上, controller により key code の開票が行われた。統計解析は χ^2 -検定法, Fisher の直接確率計算法, Mann-Whitney の U-検定法を用いて行った。

試験結果

1. 両投与群の背景因子

調査表が回収された総症例数は187例であり, 対象疾患の診断名は脳梗塞66例, 脳出血29例, その他の脳血管障害11例, 脳性麻痺, 脳腫瘍, 頭部外傷等の脳疾患11例, 頸椎症性脊髄症33例, 変形性脊椎症, 脊髄外傷, 脊髄腫瘍, 後縦靱帯骨

化症等の脊髄疾患18例, 痙性脊髄麻痺10例, 筋萎縮性側索硬化症, 多発性硬化症, 脊髄小脳変性症等9例であった。

このうち, 除外規定にもとづき精神障害を伴うもの (特に判断能力の欠けるもの) や痙縮が殆んど認められないもの等の対象として不適当な疾患 (6例), 併用禁止薬規定の diazepam を使用したもの (8例), 試験薬と無関係の理由による中止例で改善度, 安全度の判定が不能であったもの (10例) の計24例が開票前の検討により解析対象外とすることが決定され, 解析対象は163例とされた (Tab. 3)。なお, 2週投与後の判定のなされなかった12例 (A群6例, T群6例) は2週判定 (症状別改善度, 全般改善度) の解析対象から除外された。

両投与群の背景因子は Tab. 4 の通りで, 年齢, 性, 入院・外来, 原因疾患, 罹病期間, 麻痺の種類・程度, 合併症・既往歴の有無, 薬物治療経験の有無等において, いずれも A 群と T 群間に差は認められなかった。

また試験薬投与前の他覚的症状および自覚的症状は Tab. 5 の如くであり, いずれも両群間に偏りは認められなかった。

2. 総合判定

(1) 総合改善度 (FGIR)

「やや改善」以上の改善率は A 群 80%, T 群 65% であり, A 群の改善率は T 群に比し高い傾向が認められた。

他覚的症状 (神経症状) 全般改善度 (4 W) は A 群の改善率が T 群に比し高い傾向がみられ, 自覚的症状全般改善度 (4 W) は A 群の改善率が有意に高かった (Tab. 6)。

(2) 安全度 (OSR)

「随伴症状が全くなく安全であった」安全率は A 群 88%, T 群 82% であり, 両群間に差はなかった (Tab. 7)。

(3) 有用度 (GUR)

「やや有用」以上の有用率が A 群 80%, T 群 65%, 「有用」以上の有用率が A 群 40%, T 群 28% であり, 「やや有用」以上の有用率において A 群の有用度が T 群に比し高い傾向が認められ, U-検定

Tab. 3 Cases Excluded (No. of cases)

Reasons	A	T	Total
Inappropriate diseases for study	3	3	6
Prohibited concomitant drugs	3	5	8
Interruption of treatment without relation to the test drug and no judgement on improvement and safety	5	5	10
TOTAL	11	13	24

Tab. 4 Background Factors of the Subjects

Item		A	T	χ^2 -test
Sex	Male	64	66	N.S.
	Female	16	17	
Age (yr.)	20 ~ 29	4	0	N.S.
	30 ~ 39	8	5	
	40 ~ 49	14	20	
	50 ~ 59	27	23	
	60 ~ 69	15	19	
	70 ~ 79	10	14	
	80 ~ 84	2	2	
In - or Out - patient	In	44	43	N.S.
	Out	36	40	
Diagnosis	Cerebral diseases	48	52	N.S.
	Spinal diseases	27	27	
	Cerebral and spinal diseases	5	4	
Complications	No	52	56	N.S.
	Yes	28	27	
Degree of paralysis	Complete	18	21	N.S.
	Incomplete	61	62	
	Others	1	0	
Type of paralysis	Hemiplegia	44	51	N.S.
	Quadriplegia	23	22	
	Paraplegia	12	9	
	Others	1	1	
Previous drug treatment	Yes	27	31	N.S.
	No	53	52	
Duration of illness	1 M ~ 6 M	14	15	N.S.
	6 M ~ 1 Y	14	14	
	1 Y ~ 3 Y	26	29	
	3 Y ~ 5 Y	9	12	
	5 Y ~	17	13	
Concomitant drug	Yes	54	57	N.S.
	No	26	26	

Tab. 5-1 Neurological Signs and Subjective Symptoms before Treatment

Signs and Symptoms			Degree	A	T	χ^2 -test
Neurological signs (他覚的症狀)	Spasticity on passive movement (痙縮)	Upper extremities (上肢)	Absent	10	13	N.S.
			Mild	33	22	
			Moderate	28	32	
			Severe	9	16	
	Lower extremities (下肢)	Lower extremities (下肢)	Absent	6	6	N.S.
			Mild	30	27	
			Moderate	35	34	
			Severe	9	16	
	Tendon reflex (腱反射)	Biceps reflex (上腕二頭筋)	Absent	1	0	N.S.
			Weak	5	5	
			Normal	13	12	
			Hyperactive	41	34	
			Extremely hyperactive	20	32	
		Triceps reflex (上腕三頭筋)	Absent	1	1	N.S.
			Weak	3	4	
			Normal	16	13	
			Hyperactive	40	35	
			Extremely hyperactive	20	30	
		Brachioradialis reflex (腕橈骨筋)	Absent	2	0	N.S.
			Weak	3	5	
			Normal	15	13	
			Hyperactive	41	36	
			Extremely hyperactive	19	29	
		Knee jerk (膝蓋腱)	Absent	1	1	N.S.
			Weak	5	2	
			Normal	3	6	
			Hyperactive	28	27	
			Extremely hyperactive	43	47	
		Achilles tendon (アキレス腱)	Absent	4	1	N.S.
			Weak	6	3	
			Normal	9	13	
			Hyperactive	28	32	
			Extremely hyperactive	33	34	

においては両群間に有意の差が認められた (Tab. 8).

3. 総合判定の層別集計および重回帰分析

(1) 層別集計

総合改善度, 安全度, 有用度を性, 年齢, 診断

名等の 14 因子について層別評価を行った. 薬剤間に有意の差が認められた項目について結果を Tab. 9 に示す.

有用度に関しては, 診断名(脳性), 他動的伸展・屈曲時の痙縮(軽度), 麻痺の種類(不完全), 薬

Tab. 5-2 Neurological Signs and Subjective Symptoms before Treatment

Signs and Symptoms			Degree		A	T	χ^2 -test	
Neurological signs (他覚的症狀)	Pathological reflex (病的反射)	Upper extremities (上肢)	No		34	28	N.S.	
			Yes		46	55		
		Lower extremities (下肢)	No		36	30	N.S.	
			Yes		44	53		
		Clonus (クローヌス)	Lying (臥位)	No		40	47	N.S.
			Yes		40	36		
		Sitting (座位)	No		38	41	N.S.	
		Pseudo		32	37			
		Spontaneous		10	5			
	Disturbance in motor function (運動機能)	Disturbance in raising of upper extremities (上肢挙上障害)	Absent		26	18	N.S.	
			Slight		16	14		
			Moderate		18	30		
			Severe		20	21		
		Disturbance in raising of lower extremities (下肢挙上障害)	Absent		22	22	N.S.	
			Slight		22	17		
Moderate				20	26			
Severe				16	18			
Disturbance in standing (起立障害)		Absent		19	14	N.S.		
		Slight		24	31			
		Moderate		17	18			
		Severe		20	20			
Gait disturbance (歩行障害)	Absent		3	5	N.S.			
	Slight		27	18				
	Moderate		24	37				
	Severe		26	23				
Subjective symptoms (自覚的症狀)	Stiffness (患部のこわばり)	At rest (安静時)	Absent		33	22	N.S.	
			Slight		20	28		
			Moderate		17	22		
			Severe		10	11		
		At exercise (運動時)	Absent		14	14	N.S.	
			Slight		25	21		
			Moderate		29	33		
			Severe		12	15		
		Gait (歩行動作)	Normal		3	3	N.S.	
Slightly difficult			37	30				
Difficult			21	32				
	Almost impossible		19	18				

Tab. 5-3 Neurological Signs and Subjective Symptoms before Treatment

Signs and Symptoms		Degree	A	T	χ^2 -test
Subjective symptoms (自覚的症狀)	Dressing and undressing (更衣動作)	Normal	14	7	N.S.
		Slightly difficult	30	30	
		Difficult	20	28	
		Almost impossible	16	18	
	Eating (食事動作)	Normal	25	18	N.S.
		Slightly difficult	23	35	
		Difficult	19	20	
		Almost impossible	13	10	
	Pain (痛み)	Absent	50	45	N.S.
		Slight	20	25	
		Moderate	6	11	
		Severe	4	2	
	Excretory dysfunction (排泄機能障害)	Absent	48	45	N.S.
		Slight	14	18	
		Moderate	11	10	
		Severe	7	10	

物の治療経験（無），罹病期間（3年以上），手術経験（無），合併症（有），併用療法（無）においてA群が統計的に有意に優れており，性（女性），入院・外来の別（入院，外来），既往歴（有，無），麻痺の種類（片麻痺，四肢麻痺），併用薬（有），他動的伸展・屈曲時の痙縮（高度）においてA群が優れる傾向が認められた（Tab. 10）。

(2)重回帰分析

他覚的症狀全般改善度（4 W），自覚的症狀全般改善度（4 W），総合改善度および有用度に対して，それらに影響する要因を検討するために重回帰分析を行った。とり上げた要因とその水準数は Tab. 11 に示す通りであり，解析対象例は163例を用いた夫々の要因の中で不明なものを除いた。

検査結果は，有意の要因のみについて，Fo 値と誤差分散を Tab. 12 に示す。薬剤以外の要因の影響を取り除いた場合においても，他覚的症狀全般改善度（4 W），自覚的症狀全般改善度（4 W），総合改善度，有用度において薬剤間に差が認められ，A群が優れていた。薬剤以外の要因としては既往歴の「無」群が他覚的症狀全般改善度（4 W），

有用度において「有」群より優れ，薬物治療歴の「有」群が「無」群より自覚的症狀全般改善度（4 W）において優れ，併用薬の「有」群が他覚的症狀全般改善度（4 W）において「無」群より優れていた。

4. 症状別改善度

(1)他覚的症狀（神経症状）

他覚的症狀の全般改善度（4 W）はA群の改善率がT群に比し高い傾向がみられたが，個々の症状に対する改善度においては，「膝蓋腱反射（2 W）」，「アキレス腱反射（2 W，4 W）」，「下肢病的反射（4 W）」においてA群の改善率が高く，「膝蓋腱反射（4 W）」，「坐位クロヌス（2 W）」の改善率においてA群の方が高い傾向がみられた（Tab. 13）。

(2)自覚的症狀

自覚的症狀の全般改善度（4 W）はA群の改善率がT群に比し高かったが，個々の症状に対する改善度は「歩行動作（4 W）」においてA群の改善率が有意に高く，「運動時の患部のつっぱり（4 W）」の改善率においてA群の方が高い傾向が認め

Tab. 6 Final Global Improvement Rating (FGIR)

	Drug	No. of cases							Statistical analysis		
		+++	++	+	o	x	D.O.	total	χ^2 -test		U-test
									$\geq ++$	$\geq +$	
Final global improvement rating	A	1	31	32	14	1	1	80	N.S.	A^+T $\chi^2_0=3.833$	A^+T $Z_0=1.858$
	T	1	24	29	26	1	2	83			
	A	0	14	33	26	0	1	74	N.S.	N.S.	N.S.
	T	1	11	26	37	0	2	77			
Neurological signs	A	0	26	35	18	0	1	80	N.S.	A^+T $\chi^2_0=3.493$	N.S.
	T	1	23	27	22	0	10	83			
	A	0	7	24	42	0	1	74	N.S.	N.S.	N.S.
	T	1	8	19	46	1	2	77			
Subjective symptoms	A	0	23	26	29	1	1	80	A^+T $\chi^2_0=4.124$	A^+T $\chi^2_0=3.899$	A^+T $Z_0=1.747$
	T	1	11	25	35	1	10	83			

1) +++ : remarkably improved

++ : fairly improved

+ : slightly improved

o : unchanged

x : aggravated

D.O.: drop out

2) + : $P < 0.1$ * : $P < 0.05$

Tab. 7 Overall Safety Rating (OSR)

	Drug	No. of cases						%	Statistic analysis	
		0	X	XX	XXX	D.O.	total		χ^2 -test	U-test
Overall safety rating	A	70	9	0	1	0	80	87.5	N.S.	N.S.
	T	68	12	0	3	0	83	81.9		

0 : safe without side effects
 X : mild side effects requiring no treatment
 XX : moderate side effects, but tolerable
 XXX : severe side effects requiring treatment
 D.O. : drop out

Tab. 8 Global Utility Rating (GUR)

	Drug	No. of cases							%		Statistical analysis		
		+++	++	+	0	x	D.O.	total	$\geq++$	$\geq+$	χ^2 -test		U-test
Global utility rating	A	2	30	32	14	1	1	80	40.0	80.0	N.S.	A^+T $\chi^2_6=3.833$	A^+T $Z_0=2.227$
	T	3	20	31	22	6	1	83	27.7	65.1			

+++ : remarkably useful
 ++ : moderately useful
 + : slightly useful
 0 : equivocal
 x : not recommendable
 D.O. : drop out

Tab. 9 List of Data with Significant Difference (Stratification)

Item		G I R					
		Neurological signs (4W)			Subjective signs (4W)		
		χ^2 -test or Fisher		U-test	χ^2 -test or Fisher		U-test
		$\geq ++$	$\geq +$		$\geq ++$	$\geq +$	
Sex	Male					$A>+T$ $X^2_0=3.780$	
	Female			$A>+T$ $Z_0=1.687$			
Age	50Y ~						
Diagnosis	Cerebral				$A>+T$ $X^2_0=5.447$		$A>+T$ $Z_0=1.931$
	Spinal		$A>+T$ $X^2_0=4.352$				
In - or Out - patient	In						
	Out		$A>+T$ $X^2_0=3.945$				
Complications	Yes				$A>+T$ $2 \times P=0.034$		
History of past disease	Yes				$A>+T$ $2 \times P=0.0502$	$A>+T$ $X^2_0=4.727$	$A>+T$ $Z_0=2.161$
	No		$A>+T$ $X^2_0=3.165$				
Degree of paralysis	Incomplete		$A>+T$ $X^2_0=6.342$			$A>+T$ $X^2_0=3.617$	
Type of paralysis	Hemiplegia				$A>+T$ $X^2_0=5.603$		
	Quadriplegia		$A>+T$ $2 \times P=0.008$				
Previous medica- tion	No				$A>+T$ $X^2_0=5.717$	$A>+T$ $X^2_0=5.989$	$A>+T$ $Z_0=2.715$
Previous pro- cedure	No				$A>+T$ $X^2_0=4.411$		$A>+T$ $Z_0=1.767$
Concomitant medication	Yes				$A>+T$ $X^2_0=3.732$		
	No		$A>+T$ $X^2_0=3.996$			$A>+T$ $X^2_0=4.990$	
Concomitant phy- sical therapy	No				$A>+T$ $X^2_0=6.238$	$A>+T$ $X^2_0=3.985$	$A>+T$ $Z_0=1.914$
Duration of illness	< 3Y					$A>+T$ $X^2_0=3.234$	
	3Y ~		$A>+T$ $X^2_0=3.541$		$A>+T$ $2 \times P=0.028$		
Degree of spasti- sity on passive movement	Slight		$A>+T$ $X^2_0=2.758$	$A>+T$ $Z_0=1.970$			
	Severe				$A>+T$ $2 \times P=0.048$		

between Afloqualone and Tolperisone

F G I R			O S R			G U R		
χ^2 -test or Fisher		U-test	χ^2 -test or Fisher		U-test	χ^2 -test or Fisher		U-test
$\geq ++$	$\geq +$		0	0. X		$\geq ++$	$\geq +$	
					$A>*T$ $Z_0=2.003$			$A>*T$ $Z_0=1.923$
			$A>*T$ $2xP=0.059$		$A>*T$ $Z_0=2.158$			
		$A>*T$ $Z_0=1.768$			$A>*T$ $Z_0=1.720$	$A>*T$ $X^2_0=3.086$		$A>*T$ $Z_0=2.203$
								$A>*T$ $Z_0=1.666$
	$A>*T$ $X^2_0=4.298$	$A>*T$ $Z_0=1.679$				$A>*T$ $X^2_0=3.137$		
						$A>*T$ $2xP=0.067$		$A>*T$ $Z_0=2.270$
								$A>*T$ $Z_0=1.701$
								$A>*T$ $Z_0=1.833$
	$A>**T$ $X^2_0=7.513$	$A>*T$ $Z_0=2.125$				$A>**T$ $X^2_0=7.513$		$A>*T$ $Z_0=2.348$
								$A>*T$ $Z_0=1.949$
								$A>*T$ $Z_0=1.781$
$A>*T$ $X^2_0=4.958$	$A>*T$ $X^2_0=3.892$	$A>**T$ $Z_0=2.659$				$A>*T$ $X^2_0=4.958$	$A>*T$ $X^2_0=3.892$	$A>**T$ $Z_0=2.725$
	$A>*T$ $X^2_0=3.143$	$A>*T$ $Z_0=2.133$				$A>*T$ $X^2_0=3.183$	$A>*T$ $X^2_0=3.143$	$A>*T$ $X^2_0=2.337$
								$A>*T$ $Z_0=1.898$
	$A>*T$ $X^2_0=4.158$	$A>*T$ $Z_0=2.123$				$A>*T$ $X^2_0=4.158$		$A>*T$ $Z_0=2.251$
	$A>*T$ $X^2_0=4.644$	$A>*T$ $Z_0=2.234$				$A>*T$ $X^2_0=4.644$		$A>*T$ $Z_0=2.129$
	$A>*T$ $2xP=0.099$	$A>*T$ $Z_0=2.251$				$A>*T$ $2xP=0.042$		$A>**T$ $Z_0=2.793$
$A>*T$ $X^2_0=2.995$						$A>*T$ $X^2_0=2.995$		

Note : ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$, + $P < 0.1$

2xP : Fisher の直接確率計算による両側有意確率値

Tab. 10-1 Stratification of GUR

Items	Drug	No. of cases						Improvement rate (%)	Statistical analysis			U-test
		+++	++	+	0	x	D.O.		≥++	≥+	χ ² -test or Fisher	
Sex	Male	2	23	25	12	1	1	78.1	-	-	-	-
	T	3	17	23	18	4	1	65.2	-	-	-	-
Age	Female	0	7	7	2	0	0	43.8	-	-	-	A > ⁺ T Z = 1.928
	T	0	3	8	4	2	0	64.7	-	-	-	-
Age	~49Y	1	10	10	4	0	1	42.3	-	-	-	-
	T	1	5	11	7	1	0	68.0	-	-	-	-
Age	50Y~	1	20	22	10	1	0	38.9	-	-	-	-
	T	2	15	20	15	5	1	63.8	-	-	-	-
Diagnosis	Cerebral	1	22	17	8	0	0	47.9	A > ⁺ T χ ² =3.086	-	-	A > ⁺ T Z ₀ =2.203
	T	2	13	20	13	4	0	67.3	-	-	-	-
Diagnosis	Spinal	1	7	13	5	1	0	29.6	-	-	-	-
	T	1	6	9	8	2	1	59.3	-	-	-	-
Diagnosis	Others	0	1	2	1	0	1	20.0	-	-	-	-
	T	0	1	2	1	0	0	75.0	-	-	-	-
In - or Out - patient	In -	1	16	17	10	0	0	38.6	-	-	-	A > ⁺ T Z ₀ =1.666
	T	1	9	19	10	4	0	67.4	-	-	-	-
Complication	Out -	1	14	15	4	1	1	41.7	-	A > ⁺ T χ ² =3.137	-	-
	T	2	11	12	12	2	1	62.5	-	-	-	-
Complication	Yes	1	13	12	2	0	0	50.0	-	A > ⁺ T 2xp=0.067	-	A > ⁺ T Z ₀ =2.270
	T	1	6	12	5	3	0	70.4	-	-	-	-
History of past disease	No	1	17	20	12	1	1	34.6	-	-	-	-
	T	2	14	19	17	3	1	63.6	-	-	-	-
History of past disease	Yes	0	7	12	5	1	0	28.0	-	-	-	A > ⁺ T Z ₀ =1.701
	T	0	2	9	5	3	0	57.9	-	-	-	A > ⁺ T Z ₀ =1.833
Degree of paralysis	No	2	23	20	9	0	1	45.5	-	-	-	-
	T	3	18	22	17	3	1	67.2	-	-	-	-
Degree of paralysis	Complete	0	6	6	6	0	0	33.3	-	-	-	-
	T	0	5	12	1	3	0	81.0	-	-	-	-
Degree of paralysis	Incomplete	2	23	26	8	1	1	41.0	-	A > ⁺ T χ ² =7.513	-	A > ⁺ T Z ₀ =2.348
	T	3	15	19	21	3	1	59.7	-	-	-	-

Note : ** : P < 0.01, * : P < 0.05, + : P < 0.1

2×p : Fisher の直接確率計算による両側有意確率値(以下同じ)

Tab. 10-2 Stratification of GUR

Items		Drug	No. of cases							Improvement rate (%)	Statistical analysis			U-test
											χ^2 -test or Fisher		Z_+	
+++	++	+	0	x	D.O.	$\geq ++$	$\geq +$	χ^2 -test or Fisher	Z_+					
Types of paralysis	Hemiplegia	A	1	20	15	8	0	0	47.7	81.8	-	-	A $>^*T$ $Z_0=1.949$	
	T	2	13	20	12	4	0	29.4	88.2				A $>^*T$ $Z_0=1.781$	
	Quadruplegia	A	1	8	11	2	0	1	39.1	87.0				
	T	1	4	9	5	2	1	22.7	63.6	-	-			
Previous drug treatment	Paraplegia	A	0	1	6	4	1	0	8.3	58.3	-	-	-	-
	T	0	3	2	4	0	0	33.3	55.6					
	Yes	A	1	8	13	4	1	0	33.3	81.5	-	-	-	-
	T	1	11	11	6	2	0	38.7	74.2					
Past operation	No	A	1	22	19	10	0	1	43.4	79.2	A $>^*T$ $\chi^2_0=4.958$	A $>^*T$ $\chi^2_0=3.892$	A $>^{**}T$ $Z_0=3.892$	A $>^{**}T$ $Z_0=2.725$
	T	2	9	20	16	4	1	21.2	59.6					
	Yes	A	0	6	11	4	0	0	28.6	81.0	-	-	-	-
	T	0	6	7	3	2	1	31.6	68.4					
Concomitant drug	No	A	2	24	21	10	1	1	44.1	79.7	A $>^+T$ $\chi^2_0=3.183$	A $>^+T$ $\chi^2_0=3.143$	A $>^+T$ $Z_0=2.337$	A $>^+T$ $Z_0=2.337$
	T	3	14	23	19	4	0	27.0	63.5					
	Yes	A	1	24	20	9	0	0	46.3	83.3	-	-	A $>^*T$ $Z_0=1.898$	A $>^*T$ $Z_0=1.898$
	T	1	17	21	14	3	1	31.6	68.4					
Concomitant physical therapy	No	A	1	6	12	5	1	1	26.9	73.1	-	-	-	-
	T	2	3	10	8	3	0	19.2	57.7					
	Yes	A	0	3	3	0	0	0	50.0	100.0	-	-	-	-
	T	0	5	6	0	2	0	38.5	84.6					
Duration of illness	No	A	2	27	29	14	1	1	39.2	78.4	A $>^*T$ $\chi^2_0=4.158$	A $>^*T$ $\chi^2_0=4.158$	A $>^*T$ $Z_0=2.251$	A $>^*T$ $Z_0=2.251$
	T	3	15	25	22	4	1	25.7	61.4	-	-			
	~3Y	A	2	21	20	11	0	0	42.6	79.6	-	-	-	-
	T	3	15	24	12	4	0	31.0	72.4					
Degree of spasticity on passive movement	3Y ~	A	0	9	12	3	1	1	34.6	80.8	-	-	A $>^*T$ $\chi^2_0=4.644$	A $>^*T$ $Z_0=2.129$
	T	0	5	7	10	2	1	20.0	48.0					
	Slight	A	0	11	13	1	0	1	42.3	92.3	-	-	A $>^{**}T$ $2xp=0.042$	A $>^{**}T$ $Z_0=2.793$
	T	0	3	9	6	1	0	15.8	63.2					
Severe	Moderate	A	2	12	18	10	1	0	32.6	74.4			-	-
	T	3	11	11	12	3	1	34.1	61.0					
	Severe	A	0	7	1	3	0	0	63.6	72.7	A $>^+T$ $\chi^2_0=2.995$	A $>^+T$ $\chi^2_0=2.995$	-	-
	T	0	6	11	4	2	0	26.1	73.9					

Tab. 11 とり上げた要因とその水準

要 因	水準数	水 準
薬 剤	2	A, T
年 齢	2	50歳未満, 50歳以上
性 別	2	男, 女
診 断 名	3	脳性, 脊髄性, 脳性+脊髄性
入 外	2	入院, 外来
合 併 症	2	有, 無
既 往 歴	2	有, 無
麻 痺 の 種 類	2	完全, 不完全
麻 痺 の 部 位	3	片麻痺, 四肢麻痺, 対麻痺
薬 物 治 療 歴	2	有, 無
手 術 歴	2	有, 無
併 用 薬	2	有, 無
併 用 療 法	2	有, 無
罹 病 期 間	5	～6ヵ月, 6ヵ月～1年, 1～3年, 3～5年, 5年～
他動的伸展屈曲時痙縮	3	軽度, 中等度, 高度

Tab. 12 Multiple Regression Analysis (Fo-value)

(n=160)

Factor Characteristic d.f.		Drug	History of past disease	Previous drug treatment	Concomitant drugs	Residual	
		1	1	1	1	d.f.	Variance
F G I R		5.395 A > * T	2.633 N.S.	0.888 N.S.	2.619 N.S.	138	0.669
G.I.R. (4M)	Neurological signs	2.887 A > + T	6.460 No > * Yes	2.480 N.S.	5.610 Yes > * No	138	0.600
	Subjective symptoms	6.151 A > * T	1.267 N.S.	3.018 Yes > + No	0.013 N.S.	138	0.661
G U R		6.244 A > * T	3.369 No > + Yes	0.612 N.S.	2.037 N.S.	138	0.813

Note : * P < 0.05

+ P < 0.10

Tab. 13-1 Improvement Rate of Neurological Signs

Item		time	Drug	No. of cases	Improved	Un-changed	Aggravat-ed	Improve-ment rate (%)	χ^2 -test or Fisher
Spas-tisity on pas-sive move-ment (痙縮)	Upper extremities (上肢)	2W	A	64	23	41	0	35.9	N.S.
			T	64	18	46	0	28.1	
	Lower extremities (下肢)	4W	A	70	32	38	0	45.7	N.S.
			T	70	33	37	0	47.1	
		2W	A	68	29	39	0	42.6	N.S.
			T	71	30	41	0	42.3	
Ten-don reflex (腱反射)	Biceps reflex (上腕二頭筋)	2W	A	61	6	55	0	9.8	N.S.
			T	65	6	59	0	9.2	
		4W	A	67	9	58	0	13.4	N.S.
			T	71	12	58	1	16.9	
	Triceps reflex (上腕三頭筋)	2W	A	59	4	55	0	6.8	N.S.
			T	64	7	57	0	10.9	
		4W	A	64	8	56	0	12.5	N.S.
			T	70	11	58	1	15.7	
	Brachio-radialis reflex (腕橈骨筋)	2W	A	60	8	52	0	13.3	N.S.
			T	65	6	59	0	9.2	
		4W	A	65	10	55	0	15.4	N.S.
			T	72	11	60	1	15.3	
	Knee jerk (膝蓋腱)	2W	A	71	13	57	1	18.3	$A >^{**} T$ $2 \times p=0.005$
			T	71	2	69	0	2.8	
		4W	A	77	16	61	0	20.8	$A >^{+} T$ $\chi^2=3.271$
			T	77	7	70	0	9.1	
	Achilles tendon (アキレス腱)	2W	A	65	13	50	2	20.0	$A >^{*} T$ $\chi^2=4.331$
			T	65	4	61	0	6.2	
		4W	A	71	18	53	0	25.4	$A >^{*} T$ $\chi^2=6.067$
			T	71	6	65	0	8.5	
Patho-logical reflex (病的反射)	Upper extremities (上肢)	2W	A	40	3	37	0	7.5	N.S.
			T	50	1	49	0	2.0	
		4W	A	45	5	40	0	11.1	N.S.
			T	56	2	53	1	3.6	
	Lower extremities (下肢)	2W	A	39	6	33	0	15.4	N.S.
			T	49	3	46	0	6.1	
		4W	A	44	9	35	0	20.5	$A >^{*} T$ $2 \times p=0.021$
			T	54	2	52	0	3.7	

られた (Tab. 14).

5. 副作用および随伴症状

試験期間中に発現した副作用または随伴症状を Tab. 14 に示す。A群において 23%, T群におい

て 27%の発現率で、両群間に差はなかった。A群、T群ともに筋弛緩作用に起因すると考えられる脱力感、ふらつき等の症状と食欲不振等の消化器症状が中心であった (Tab. 15)。

Tab. 13-2 Improvement Rate of Neurological Signs

Item			time	Drug	No. of cases	Improved	Un- changed	Aggravat- ed	Improve- ment rate (%)	χ^2 -test or Fisher
Patho- logical reflex (病的反射)	Clonus (クロー ヌス)	Lying (臥位)	2W	A	36	7	29	0	19.4	N.S.
				T	34	3	30	1	8.8	
		4W	A	40	9	31	0	22.5	N.S.	
			T	38	7	31	0	18.4		
		Sit- ting (坐位)	2W	A	37	8	29	0	21.6	A ⁺ T
				T	36	2	34	0	5.6	2 x p=0.094
		4W	A	43	13	30	0	30.2	N.S.	
			T	42	6	36	0	14.3		
Motor func- tion (運動機能)	Disturbance in lifting upper extremities (上肢拳上障害)	2W	A	48	8	40	0	16.7	N.S.	
			T	60	9	51	0	15.0		
		4W	A	54	18	36	0	33.3	N.S.	
			T	65	13	51	1	20.0		
	Disturbance in lifting lower extremities (下肢拳上障害)	2W	A	53	12	41	0	22.6	N.S.	
			T	57	10	47	0	17.5		
		4W	A	59	21	38	0	35.6	N.S.	
			T	62	17	45	0	27.4		
	Standing disturbance (起立障害)	2W	A	55	7	48	0	12.7	N.S.	
			T	64	7	57	0	10.9		
		4W	A	61	15	46	0	24.6	N.S.	
			T	69	12	57	0	17.4		
	Gait disturbance (歩行障害)	2W	A	71	14	57	0	19.7	N.S.	
			T	72	17	53	2	23.6		
		4W	A	77	26	51	0	33.8	N.S.	
			T	80	24	54	2	30.0		

Note : ** : P < 0.01, * : P < 0.05, + : P < 0.1

副作用による中止例は、いずれも T 群「発疹・掻痒感」「頭重・脱力感・食欲不振・腹痛」「掻痒感」「ふらつき・脱力感」「ふらつき・めまい・頭重・不眠」の各 1 例でいずれも中止あるいは中止後 1 週間の処置により消失した。その他の中止例にみられた排尿困難 1 例 (A 群)、蕁麻疹 1 例 (T 群)、脳出血再発作 1 例 (T 群) については試験前から発現の可能性が考えられたもので、今回の試験とは無関係であった (Tab. 16)。

なお、対象として不適当な疾患あるいは併用禁止薬剤の使用等により開票前に除外された 24 例の副作用および随伴症状は Tab. 17 の通りであった。

6. 臨床検査成績

夫々の施設の正常範囲判定基準により、投薬終了後の異常値あるいは正常～異常の境界値を集計すると Tab. 18 の通りであった。また、個々の検査項目について投与前後の値に差があるかどうかを検討した結果、A 群では GPT (減少)、T 群では白血球 (減少) において有意の差がみられたが、その他の項目には投与前後で有意の変動は認められなかった (Tab. 19)。

考 察

本試験は、29 施設において脳性および脊髄性痙性麻痺患者 187 例を対象とし、tolperisone を対照

Tab. 14 Improvement Rate of Subjective Symptoms

Item		Time	Drug	No. of cases	Improved	Un-changed	Aggravated	Improvement rate (%)	X ² -test or Fisher
Stiffness (患つ部ぱのり)	At rest (安静時)	2W	A T	41 55	11 13	30 42	0 0	26.8 23.6	N.S.
		4W	A T	47 62	23 22	24 39	0 1	48.9 35.5	N.S.
	At exercise (運動時)	2W	A T	60 63	19 20	41 43	0 0	31.7 31.7	N.S.
		4W	A T	66 70	33 24	33 45	0 1	50.0 34.3	A > ⁺ T X ₀ ² = 2.830
Pain (痛み)		2W	A T	28 34	6 4	22 30	0 0	21.4 11.8	N.S.
		4W	A T	30 39	11 10	19 28	0 1	36.7 25.6	N.S.
Gait (歩行動作)		2W	A T	71 74	10 11	61 62	0 1	14.1 14.9	N.S.
		4W	A T	77 80	23 12	53 67	1 1	29.9 15.0	A > ⁺ T X ₀ ² = 4.187
Dressing and undressing (更衣動作)		2W	A T	60 70	4 6	56 64	0 0	6.7 8.6	N.S.
		4W	A T	66 76	9 11	57 65	0 0	13.6 14.5	N.S.
Eating (食事動作)		2W	A T	51 60	3 4	48 56	0 0	5.9 6.7	N.S.
		4W	A T	55 65	8 6	48 59	0 0	14.5 9.2	N.S.
Excretory dysfunction (排泄機能障害)		2W	A T	27 34	3 3	24 31	0 0	11.1 8.8	N.S.
		4W	A T	32 38	6 4	26 34	0 0	18.8 10.5	N.S.

Note: ** : p<0.01
 * : p<0.05
 + : p<0.1

として二重盲検法による群間比較法で実施された。

Tolperisone はプラセボを対照とする二重盲検試験により痙性麻痺に対する有用性が確認されており¹²⁾¹³⁾, 最近 baclofen, dantrolene の評価に際しても対照薬として用いられているものである^{14)~16)}。

対象 187 例のうち, 対象として不適当な疾患,

併用禁止規定の薬剤を使用したものおよび試験薬と無関係の理由による中止例で効果, 副作用ともに評価不能であったもの計 24 例が, controller を加えた開票前検討会で検討の結果, 解析対象より除外された。その結果 A 群 80 例, T 群 83 例計 163 例が解析の対象とされた。両投与群の背景因子は, 年齢, 性, 入院・外来, 原因疾患, 罹病期間, 麻痺の種類・程度, 合併症・既往歴の有無, 薬物治

Tab. 16 Cases Dropped Out

No.	Drug	G U R	Reasons
4D	T	X	The patient discontinued to take drugs due to systemic eruption and strong itching at 3rd week, and was treated with oral and external drugs for 1 week followed by improvement.
12C	A	D.O.	The patient suffered from dysuria before the start of administration, and complained of it again at 2nd week. Treatment was discontinued and dysuria improved soon.
18B	T	X	Anorexia and upper abdominal discomfort occurred on 2nd day. S-albumin decreased. Medication stopped at 2nd week and the symptoms disappeared.
22B	T	0	The patient did not come to the hospital and the study was interrupted after 2-week treatment. 4 weeks later, medical examinations revealed no change.
24B	T	0	No subjective and objective changes were noted. Mild urticaria was noted before and during treatment. The patient stopped taking the drug at his own will at 3rd week.
24C	T	0	Sensory disturbance got worse without any improvement in subjective symptom. Treatment was discontinued. Follow-up therapy revealed increased spinal compression and aggravation of neurological signs.
30C	T	X	Itching occurred at 3rd week. The medication was stopped. Itching disappeared with some ointment.
34B	T	0	Cerebral bleeding recurred at 3rd week and the patient was moved to another hospital.
35A	T	D.O.	The patient did not revisit the hospital because of his own inconvenience after 2 weeks of administration.
37A	T	X	The patient felt general dullness and stopped taking the drug at 2nd week.
51D	T	X	The patient felt dizzy, head heaviness and disturbance of induction of sleep, became unable to do gait training and discontinued taking the drug at her own will. The symptoms disappeared.

Tab. 15 Side Effects

No. Yes.	A		T		Statistical analysis
	No. of Cases	%	No. of cases	%	
(Item)	62 18	22.5	61 22	26.5	N.S.
Feeling of muscle weakness	6	7.5	11	14.1	N.S.
Unsteadiness, Vertigo	6	7.5	8	10.3	N.S.
Head heaviness	6	7.5	5	6.4	N.S.
Sleepiness	4	5.0	8	10.3	N.S.
Insomnia	0	0.0	1	1.3	N.S.
Anorexia	4	5.0	7	9.0	N.S.
Abdominal pain	4	5.0	4	5.1	N.S.
Diarrhea	0	0.0	1	1.3	N.S.
Eruption	2	2.5	1	1.3	N.S.
Itching	0	0.0	2	2.6	N.S.
Pollakisuria	1	1.3	0	0.0	N.S.

Tab. 17 Side Effects in Cases Excluded

	A (in 11 cases)	T (in 13 cases)
Feeling of muscle weakness	1	0
Unsteadiness, Vertigo	0	1
Sleepiness	0	3
Anorexia	2	0
Tongue doesn't work smoothly	0	1
Pollakisuria	1	0
Dysuria	0	1

Tab. 18 Cases of Abnormal Finding in Laboratory Test

Item	Drugs	Case No.	Before	4W	Comment
WBC	A	41-D	5300	13500	Returned normal and hardly related to the drug given.
S-GOT	T	12-A	35	46	Had shown to be 30 - 50 since former times.
	A	18-C	48	70	Considered to be due to primary disease (cerebral tumor) and operation.
	T	35-B	33	73.1	Had shown high values since former times.
S-GPT	T		40.3	48.5	
AL-P	T	36-A	10.5	18.4	Had shown high values since former times.
LDH	T	37-A	317	503	Temporarily increased and returned normal thereafter.
BUN	T	31-D	10	28	Caused by pre-dehydration due to primary disease (impediment of swallowing)
	T	32-A	19	24	Had shown to be 20 due to loss of appetite and disorientation since former times.

療経験の有無等においていずれも偏りはなかった。

総合改善度においては、A群がT群に比し優れる傾向が認められた。

神経症状（他覚的症狀）および自覚的症狀については自覚的症狀全般改善度においてA群の改善率が有意に高く、神経症状（他覚的症狀）全般改善度においてもA群の改善率がT群に比し高い傾向が認められた。悪化例がA群、T群各1例に認められたが、これらの症例は痙縮の軽減により、むしろ歩行が困難となったもので、抗痙縮効果という点では有効であった。

安全度は、副作用が全くなく安全であった安全率が両群ともに80%以上と高く、両群間に差はなかった。

有用度は「やや有用」以上の有用率においてA群がT群に比し高い傾向が認められ、U-検定においては両群間に有意の差が認められた。痙性麻痺の原因疾患を脳疾患と脊髄疾患とに層別すると、脳性痙性麻痺においてはA群の自覚的症狀全般改善度および有用度が有意に優れ、脊髄性痙性麻痺においてはA群の他覚的症狀全般改善度が優れていた。

麻痺の種類については、片麻痺においてA群の

Tab. 19 Values of Laboratory Tests

Item		Drug	N	No. of cases			Mean $\pm$ S.D.		Analysis T-test
				↑	0	↓	Before treatment	After treatment	
Syst. B.P.(mg/Hg)		A	51	4	39	8	132.5 $\pm$ 18.2	129.2 $\pm$ 16.3	N.S.
		T	51	7	35	9	132.5 $\pm$ 23.3	132.0 $\pm$ 18.6	N.S.
Dias B.P.(mg/Hg)		A	52	11	32	9	79.8 $\pm$ 12.5	79.0 $\pm$ 11.9	N.S.
		T	52	16	24	12	78.8 $\pm$ 14.2	79.6 $\pm$ 13.6	N.S.
RBC ($\times 10^4$ /mm ³)		A	63	5	57	1	444.4 $\pm$ 60.9	447.1 $\pm$ 57.9	N.S.
		T	63	6	52	5	445.6 $\pm$ 53.2	447.2 $\pm$ 48.7	N.S.
Hemoglobin(g/dl)		A	63	4	57	2	13.7 $\pm$ 1.8	13.7 $\pm$ 1.6	N.S.
		T	63	4	57	2	13.6 $\pm$ 1.8	13.8 $\pm$ 1.7	N.S.
Hematocrit (%)		A	63	8	54	1	40.4 $\pm$ 5.0	40.7 $\pm$ 4.8	N.S.
		T	62	4	57	1	40.1 $\pm$ 4.8	40.5 $\pm$ 4.9	N.S.
WBC (/mm ³)		A	62	16	31	15	6704.8 $\pm$ 2392.3	6845.2 $\pm$ 2395.3	N.S. P<0.05 to=2.329
		T	61	11	29	21	6409.8 $\pm$ 2145.5	5957.4 $\pm$ 1620.4	
Differential count (%)	B A S	A	39	18	5	16	0.9 $\pm$ 1.0	0.7 $\pm$ 0.8	N.S.
		T	44	29	8	7	0.7 $\pm$ 1.8	0.5 $\pm$ 0.7	N.S.
	E O S	A	41	16	7	18	2.4 $\pm$ 3.0	2.2 $\pm$ 2.4	N.S.
		T	44	18	6	20	2.6 $\pm$ 2.4	2.4 $\pm$ 2.2	N.S.
	N E U	A	40	12	18	10	57.2 $\pm$ 10.6	56.6 $\pm$ 11.7	N.S.
	T	44	11	25	8	57.1 $\pm$ 11.6	56.9 $\pm$ 10.8	N.S.	
L Y M	A	41	13	17	11	34.9 $\pm$ 10.6	36.8 $\pm$ 12.5	N.S.	
	T	45	14	19	12	35.2 $\pm$ 10.2	35.4 $\pm$ 10.1	N.S.	
M O N	A	41	17	5	19	4.3 $\pm$ 3.3	3.9 $\pm$ 2.7	N.S.	
	T	45	17	5	23	4.8 $\pm$ 2.7	4.3 $\pm$ 2.8	N.S.	
G O T (U)		A	66	25	16	25	27.1 $\pm$ 22.6	25.7 $\pm$ 19.7	N.S.
		T	63	24	22	17	26.9 $\pm$ 17.5	26.5 $\pm$ 13.0	N.S.
G P T (U)		A	64	20	17	27	24.4 $\pm$ 24.6	21.5 $\pm$ 19.3	P<0.05 to=2.120 N.S.
		T	60	23	10	27	23.1 $\pm$ 19.7	22.7 $\pm$ 16.9	
A L P (a) (U)		A	35	10	14	11	7.6 $\pm$ 4.1	7.4 $\pm$ 3.1	N.S.
		T	33	7	16	10	7.2 $\pm$ 2.2	7.1 $\pm$ 2.7	N.S.
" (b) (U)		A	7	3	2	2	1.8 $\pm$ 0.7	1.8 $\pm$ 0.7	N.S.
		T	6	2	1	3	2.0 $\pm$ 0.7	1.8 $\pm$ 0.4	N.S.
" (c) (U)		A	21	5	9	7	81.4 $\pm$ 27.2	78.8 $\pm$ 23.9	N.S.
		T	23	6	14	3	90.0 $\pm$ 36.5	93.6 $\pm$ 41.1	N.S.
L D H (U)		A	55	13	29	13	274.5 $\pm$ 99.4	264.6 $\pm$ 96.3	N.S.
		T	59	18	25	16	270.3 $\pm$ 115.1	269.5 $\pm$ 95.6	N.S.
B U - N (mg/dl)		A	63	19	23	21	15.8 $\pm$ 8.5	14.6 $\pm$ 4.6	N.S.
		T	63	20	22	21	16.0 $\pm$ 5.7	14.8 $\pm$ 5.2	N.S.

Note : ALP-(a) : Kind-King's method
 ALP-(b) : Bessey-Lowry's method (Bessey-Lowry unit)
 ALP-(c) : " (IU/L)

自覚的症狀全般改善度が優れており、四肢麻痺では他覚的症狀全般改善度においてA群が優れていた。この結果は原因疾患（脳性・脊髄性）についての層別の結果と一致しており、薬剤の特性よりも疾患の差異によるものと考えられる。麻痺の完全・不完全の別では、不完全においてA群の総合改善度、有用度が優れていた。

罹病期間について層別すると3年以上においてA群の総合改善度、有用度が優れており、3年未満では差がなかった。発症後3年以上を経過しているものでは症状が安定しているものが多く、薬剤以外の要因の影響が少ないためではないかと考えられる。

症状の重篤度によって層別評価するために、上

肢および下肢について他動的伸展・屈曲時の他覚的痙縮の強い側の程度によって軽度、中等度、高度に区別して層別した結果、軽度のものの総合改善度、有用度においてA群が優れていた。このことは軽度のものの有用率が中等度～高度のものより高かったことを考え合わせ、抗痙縮剤による薬物治療の適応を示唆するものと考えられる。

その他の因子による層別評価において2、3の項目に差がみられたが、特に意味があるものとは考え難かった。

重回帰分析により、改善度および有用度に影響する因子を検討すると、有意な因子として薬剤(A>T)がいずれも有意であったほか、有用度および他覚的症状全般改善度において既往歴(「無」>「有」)、併用薬(「有」>「無」)、自覚的症状全般改善度において痙縮に対する薬物治療歴(「有」>「無」)が有意またはその傾向がみられた。この結果からA群は試験薬剤以外の要因の影響を除いて検査してもT群に比し有意に優れることが確認できた。

また、既往歴には種々の疾患が含まれ痙性麻痺とは直接の関係はないと考えられるが、「無」群が有意に改善効果が高い結果がみられた。併用薬は抗痙縮効果があるものは含まれておらず、ビタミン剤、脳血管拡張剤、消化器系用薬が中心であったが、「有」群が「無」群より優れていた。痙縮に対する薬物治療歴を有する群の方が優れる傾向がみられたのは薬物治療により効果が期待できる症例が「有」群に多かったためではないかと考えられる。

個々の症状に対する改善度では膝蓋腱反射、アキレス腱反射、下肢病的反射、歩行動作、運動時の患部のつっぱりにおいてA群の改善率が有意に高いかあるいは高い傾向が認められた。全般的に上肢挙上障害、下肢挙上障害、歩行障害など動作の障害に対する改善率が高いようであった。

副作用については、投与期間中に発現した症状で試験薬との関係を否定できなかった随伴症状はすべて副作用として取扱ったが、その発現率はA群23%、T群27%で差はなく、いずれも脱力感、

めまい、ふらつきなど筋弛緩作用に起因すると考えられる症状が中心であり、質的に特に留意すべきものは認められなかった。試験を中止して処置を要した副作用は、T群にみられた発疹、搔痒感の2例のみであり、ともに短期間に消失したものであった。各種臨床検査では数例において正常範囲を越える値が認められたが、薬剤との関連において特に問題とすべきものは両群ともに認められなかった。

結 論

Afloqualoneの痙性麻痺に対する有効性、安全性および有用性をtolperisone hydrochlorideを対照薬として全国29施設において二重盲検法により検討を行った。集計された症例数は187例で除外例24例を除いた解析対象例は163例(A群80例、T群83例)であり、解析の結果次の成績が得られた。

1. 背景因子に関して両群間に偏りはなかった。
2. 総合判定において、「有用度」および「自覚的症状全般改善度」でafloqualone群がtolperisone群に比較し有意に優れており($P<0.05$)、「総合改善度」および「神経症状全般改善度」でafloqualone群が優れる傾向($P<0.1$)があった。
3. 個々の症状では「膝蓋腱反射(2W)」「アキレス腱反射(2W, 4W)」「下肢病的反射(4W)」「歩行動作(4W)」においてafloqualone群がtolperisone群に比較して有意に優れており、「膝蓋腱反射(4W)」「坐位クロウズ(2W)」「運動時の患部のつっぱり(4W)」においてafloqualone群が優れる傾向があった。
4. 層別評価(有用度)では、診断名(原因疾患):「脳性疾患」、合併症:「有」、麻痺の程度:「不完全」、薬物治療歴:「無」、手術歴:「無」、理学療法の併用:「無」、罹病期間:「3年以上」、他動的伸展・屈曲時の痙縮の程度:「軽度」においてafloqualone群がtolperisone群に比し有意に優れていた。しかし、重回帰分析により有用度に影響する要因を検討した結果では、薬剤:「afloqualone>tolperisone」のみが有意であっ

た。

5. 副作用は afloqualone 群 18 例 (23%), tolperisone 群 22 例 (27%) に認められ, 両群ともに重篤な副作用は認められなかった。

副作用による中止例は, tolperisone 群に 5 例認められたが, いずれも中止後 1 週間以内に消失した。

臨床検査では両群ともに特に留意すべき異常所見は認められなかった。

以上の成績より, afloqualone は脳性および脊髄性痙性麻痺に対し有用な薬物と結論される。

文 献

- 1) HQ-495 の薬理作用. 田辺製薬株式会社
- 2) HQ-495 の毒性試験. 田辺製薬株式会社
- 3) HQ-495 の吸収・分布・代謝・排泄. 田辺製薬株式会社
- 4) 井奥匡彦: 抗痙縮剤 HQ-495 の臨床治験例. 一筋電図学的効果検討 I, 正常者に及ぼす筋弛緩効果一. 薬理と治療, **6**: 277-281 (1978).
- 5) 井奥匡彦: 抗痙縮剤 HQ-495 の臨床治験例. 一筋電図学的効果検討 II. 中枢運動系疾患に観られた筋緊張亢進に対する効果一. 薬理と治療, **7**: 207-213 (1979).
- 6) 大井淑雄, 他: 筋トルク曲線の利用による抗痙縮剤の効果判定. -HQ-495 (6-amino-2-fluoromethyl-3-(O-tolyl)-4 (3H)-quinazolinone. 薬理と治療, **6**: 130-140 (1978).
- 7) 藤田稠清, 他: HQ-495 の筋痙縮に対する臨床的検討. 臨床と研究, **56**: 265-269 (1979).
- 8) 森 律, 他: 筋弛緩剤 HQ-495 の臨床治験, 新薬と臨床, **28**: 105-110 (1979).
- 9) 平井敏雄, 他: HQ-495 の抗痙縮作用に関する臨床経験. 薬理と治療, **7**: 343-347 (1979).
- 10) 南 久雄: HQ-495 の臨床使用経験. 新薬と臨床, **28**: 111-113 (1979).
- 11) 小熊忠教, 他: 脊髄症に対する HQ-495 (アクロファロン) の臨床経験. 診療と新薬, **17**: 357-362 (1980).
- 12) 里吉宮二郎, 他: 痙性麻痺に対する NK-7415 の効果. 医学のあゆみ, **78**: 780-796 (1971).
- 13) 矢野博明, 他: 二重盲検法による脳卒中片麻痺患者の Tolperisone Hydrochloride の薬効評価. 臨床薬理, **7**: 171-187 (1976).
- 14) 津山直一, 他: 二重盲検法による Baclofen の脊髄性筋痙縮に対する薬効評価. 新薬と臨床, **26**: 805-824 (1977).
- 15) 里吉宮二郎, 他: 二重盲検法による Baclofen の脳性及び脊髄性痙性麻痺に対する治療効果の検討. 診断と治療, **65**: 1328-1336 (1977).
- 16) 里吉宮二郎, 他: 脳性および脊髄性痙性麻痺に対する dantrolene sodium の治療効果. 医学のあゆみ, **104**: 294-306 (1978).