脳血管障害および軽度老年痴呆例の脳波に対する Lisuride Hydrogen Maleate の効果

—— 多施設二重盲検法による検討 ——

大友 英 一 ^{*1}	長谷川 和 夫 ^{*2}	黒岩 義 五 郎 ^{*3}	板 原 克 哉 ^{*4}
大 藤 高 志 ^{*5}	佐 久 間 正 信 ^{*4}	笹 生 俊 一 ^{*5}	宮 坂 松 衛 ^{*6}
中 野 隆 史 ^{*6}	菅 野 圭 樹 ^{*7}	島 菌 安 雄 ^{*8}	福 沢 等 ^{*8}
一 瀬 邦 弘 ^{*8}	松 浦 雅 人 ^{*8}	森 温 理 ^{*9}	清 水 信 ^{*9}
東 儀 英 夫 ^{*10}	川 尻 徹 ^{*11}	伊 藤 栄 一 ^{*12}	岡 田 次 雄 ^{*13}
宮 崎 元 滋 ^{*14}	寺 尾 章 ^{*15}	梅 崎 博 敏 ^{*16}	加 藤 元 博 ^{*3}
細 川 普 一 ^{*3}	小 川 暢 也 ^{*17}		

(受付：1981 年 7 月 3 日) (特別掲載)

Effects of Lisuride Hydrogen Maleate on EEG in Patients with Cerebral
Vascular Impairments and Mild Senile Dementia

—— Multi-center Double Blind Study ——

Research Group on Evaluation of Effects of Lisuride Hydrogen Maleate
on EEG

Eiichi OTOMO^{*1} Kazuo HASEGAWA^{*2} Yoshigoro KUROIWA^{*3}
Katsuya ITAHARA^{*4} Takashi OOTO^{*5} Masanobu SAKUMA^{*4}
Shunichi SASOO^{*5} Matsue MIYASAKA^{*6} Takashi NAKANO^{*6} Keiju
SUGANO^{*7} Yasuo SHIMAZONO^{*8} Hitoshi FUKUZAWA^{*8} Kunihiro
ICHISE^{*8} Masato MATSUURA^{*8} Atsuyoshi MORI^{*9} Makoto

*1 浴風会病院

*2 聖マリアンナ医科大学

*3 九州大学

*4 東北大学

*5 国立宮城療養所

*6 独協医科大学

*7 針生ヶ丘病院

*8 東京医科歯科大学

*9 東京慈恵会医科大学

*10 東京都立養育院付属病院

*11 青梅成木台病院

*12 国立名古屋病院

*13 常滑市民病院

*14 住友病院

*15 川崎医科大学

*16 九州厚生年金病院

*17 愛媛大学

SHIMIZU*⁹ Hideo TOGI*¹⁰ Tooru KAWAJIRI*¹¹ Eiichi ITO*¹²
 Tsugio OKADA*¹³ Motoji MIYAZAKI*¹⁴ Akira TERAOKA*¹⁵ Hirotoshi
 UMEZAKI*¹⁶ Motohiro KATO*³ Shinichi HOSOKAWA*³ and Nobuya
 OGAWA*¹⁷

- *¹ Department of Internal Medicine, Yokufukai Geriatric Hospital
- *² Department of Moral Science, St. Marianna University, School of Medicine
- *³ Department of Internal Neurology, Kyushu University
- *⁴ Department of Internal Neurology, Tohoku University
- *⁵ Department of Internal Medicine, Miyagi National Hospital
- *⁶ Department of Psychiatry, Dokkyo University, School of Medicine
- *⁷ Haryugaoka Hospital
- *⁸ Department of Psychiatry, Tokyo Medical & Dental University, School of Medicine
- *⁹ Department of Psychiatry, The Jikei University, School of Medicine
- *¹⁰ Department of Internal Neurology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital
- *¹¹ Omenarikidai Hospital
- *¹² Department of Internal Medicine, National Nagoya Hospital
- *¹³ Department of Internal Medicine, Tokoname Citizens' Hospital
- *¹⁴ Department of Internal Neurology, Sumitomo Hospital
- *¹⁵ Department of Internal Neurology, Kawasaki Medical School
- *¹⁶ Department of Internal Neurology, Kyushu Koseinenkin Hospital
- *¹⁷ Department of Pharmacology, Ehime University, School of Medicine

The effects of Lisuride hydrogen maleate (Eunal®, hereinafter called Lisuride) on EEG in patients with cerebral vascular impairments and mild senile dementia were studied by double blind technique using placebo as reference. The duration of treatment was at least 12 weeks or 16 weeks as far as possible. This study was conducted at 15 hospitals throughout Japan. All the EEG were read by EEG specialists. Cinnarizine was given to both groups as a basic drug.

1) Patients whose EEG was subjected to statistical analysis in Lisuride group (hereinafter called E group) and placebo group (hereinafter called P group) numbered 62 and 63, respectively. These patients demonstrated no significant difference in terms of background factors and EEG findings before treatment.

2) The global improvement rates of EEG at 12 weeks were 51% in E group and 39 % in P group, and aggravation rates were 12 % and 28 % respectively. Thus E group tended to be superior to P group. The improvement rates in local wave at 8 weeks were significantly ($P < 0.05$) better in E group.

3) In E group, localized θ wave significantly ($P < 0.01$) decreased at 8 weeks, α wave tended to be increased ($P < 0.10$) at 12 weeks and dominant wave (α wave) was significantly larger than that in P group at 12 weeks.

4) With cerebral arteriosclerosis and cerebral infarction cumulated as ischemic cerebral disease, the improvement rates of EEG in E group was significantly ($P < 0.05$) better at 12 weeks and the improvement rates of local wave also showed significant difference from that of P group.

5) In E group, the cases of a relatively long period of affection being more than 2 years and of the symptoms being stabilized showed good results in respects to global EEG improvement rates, improvement rates of local wave, etc. at 8, 12 and 16 weeks.

6) No significant correlation was observed between improvement of dementia test and EEG improvements.

7) By stochastically examining the various EEG factors which are associated with EEG improvements, the effects on the evaluation of the various factors which could be collectively considered unconsciously upon reading of EEG could be mathematically pointed out.

8) Incidence of side effects was 8.8 % in E group and 8.5 % in P group. The side effects observed were all mild. The various clinical laboratory tests determined were within the normal range.

It is concluded from the above results that Lisuride is a useful and safe drug which enables to improve EEG in patients with cerebral vascular impairments and mild senile dementia.

Key words : double blind EEG trial, lisuride hydrogen maleate (Eunal), cerebral vascular impairments

はじめに

Lisuride hydrogen maleate (Eunal®, 以下 Lisuride と略) は Zikán & Semonský (1960)¹⁾により合成された麦角誘導体で、Fig. 1 の構造式を有し、中枢神経系での dopaminergic action, serotonin 受容体刺激作用等を有する薬剤である。Lisuride が脳血管障害、老年痴呆に対して有効であり²⁾、とくに脳血管障害には有効性が大で安全性の高い薬剤であることは二重盲検法により確かめられている³⁾。また Lisuride は老年者脳波の改善をもたらす得ることも観察されている⁴⁾。

本調査では Lisuride の長期投与(3 カ月間)の脳波に及ぼす影響を脳血管障害および軽度痴呆例

Fig. 1 Lisuride hydrogen maleate.

を対象として、脳波の専門家により検討した。またこれらの脳波についてその改善度と関連する脳波の各種因子の分析をも試みた。

試験方法

本調査は昭和 54 年 7 月より昭和 55 年 10 月までの 1 年 4 カ月間、全国 16 施設において実施され

Tab. 1 調査施設名および研究者名

施 設 名	科 名	責 任 者	研 究 者
東 北 大 学	神 経 内 科	板 原 克 哉	佐久間正信
国 立 宮 城 療 養 所	内 科	笹 生 俊 一	大藤高志
独 協 医 科 大 学	神 経 精 神 科	宮 坂 松 衛	中野隆史
針 生 ヶ 丘 病 院	精 神 科	菅 野 圭 樹	
浴 風 会 病 院	内 科	大 友 英 一*	
東 京 医 科 歯 科 大 学	神 経 精 神 科	島 藺 安 雄	福沢 等, 一瀬邦弘, 松浦雅人
東 京 慈 恵 会 医 科 大 学	精 神 神 経 科	森 温 理	清水 信
東 京 都 養 育 院 付 属 病 院	脳 神 経 内 科	東 儀 英 夫	
聖 マ リ ア ナ 医 科 大 学	神 経 精 神 科	長 谷 川 和 夫**	
青 梅 成 木 台 病 院	神 経 精 神 科	川 尻 徹	
国 立 名 古 屋 病 院	内 科	伊 藤 栄 一	
常 滑 市 民 病 院	内 科	岡 田 次 雄	
住 友 病 院	神 経 内 科	宮 崎 元 滋	
川 崎 医 科 大 学	神 経 内 科	寺 尾 章	
九 州 大 学	神 経 内 科	黒 岩 義 五 郎**	加藤元博, 細川普一
九 州 厚 生 年 金 病 院	神 経 内 科	梅 崎 博 敏	
愛 媛 大 学	薬 理 学	小 川 暢 也***	

*世話人および執筆者 **世話人 ***コントローラー

た (Tab. 1).

1. 対象患者

対象は脳動脈硬化症, 脳出血, 脳梗塞, 脳卒中後遺症 (出血, 梗塞の区別ができないが, 明らかに発作のあった症例) および軽度の老年痴呆を有する患者である. 患者は性, 年齢, 入院, 外来の別は問わず, 脳波に異常のあるものに限定して選択し, 脳卒中後 1 カ月以内であり症状の安定しないものは除いた. また重篤な痴呆 (長谷川式簡易痴呆スケール⁵⁾で 10 点以下) のものも除いた.

また調査に先立ち, 患者または家族から口頭で承諾を得て, その結果を調査表および病歴に記入した.

2. 使用薬剤と投与方法

調査薬剤は 1 錠中 lisuride hydrogen maleate 0.025 mg を含有する Eunal (以下 E と略す) 錠およびこれと同一外観, 味を有する識別不能の placebo (以下 P と略す) 錠を使用した. これら両剤の識別不能性の確認はコントローラーが行った.

各群に E 錠, P 錠各 1 錠を 1 日 3 回毎食後原則として 12 週可及的 16 週間服用させた. 但し, 8 週間以上投薬した症例は解析対象とした. なお,

脳血流障害の治療薬であり, 標準薬の 1 つである cinnarizine を両群ともに基礎薬として使用した. また, 本調査においては先行薬剤の wash out は行わなかった.

3. 併用薬および併用療法

脳代謝賦活剤, 末梢および脳血管拡張剤, 脳圧下降剤, その他本調査に影響のあると考えられる薬物は併用しないこととした. 必要に応じて精神安定剤, 降圧剤, 催眠剤の追加投与が行われた場合は, その理由, 薬剤名, 投与量, 投与期間を明記することとした. また調査期間中処方変更が必要な場合には, その理由と処方内容を記載することとした.

4. 薬剤の割付と抜取検査

割付は, 各群 3 例ずつ 6 症例分を 1 組として無作為割付を行った. Key code はコントローラーにより調査終了時まで保管された. なお, コントローラーが抜取って試験薬について第三者機関 (大阪府立公衆衛生研究所) において確認試験, 含量試験, 崩壊試験等の薬剤学的試験を実施し規格に合致することが確認された.

5. 観察項目および観察時期

観察および評価の時期は投薬開始前、4週、8週、12週、16週および投与中止時であり Tab.2 に示してある。この表のうち◎印をつけた時期には該当する項目を必ず調査することにした。副作用、症状悪化、その他主治医の判断により調査途中で投薬を中止した場合には、その時点で観察を行い、所定の項に記録し評価を必ず行うことにした。

6. 評価方法

1) 脳波診断

基本波、局在波および発作波の量、規則性および脳波賦活法より脳波所見を主治医が 0：正常、1：境界領域、2：軽度異常、3：中等度異常、4：高度異常、の 5 段階法で判定した。

2) 脳波の改善度評価

各評価日の脳波を投与前と比較して、1：著明改善、2：改善、3：やや改善、4：不変、5：やや悪化、6：悪化、の 6 段階法で判定した。なお、その判定の根拠についても詳細に記した。

3) 自覚症状の改善度評価

各評価日の自覚症状を投与前と比較して 1：著明改善、2：改善、3：やや改善、4：不変、5：やや悪化、6：悪化の 6 段階法で判定した。

4) 副作用

副作用が認められた場合にはその種類、程度、発現日、持続期間、処置、経過、薬剤との関連性について詳細に観察記載することにした。

5) 臨床検査

投与開始前および各評価日毎の臨床検査実測値を記し、正常か異常かを判定した。また異常値については、本剤との関連性を記載することにした。

6) 脳波に対する影響の有用性

各評価日毎の脳波異常の改善度を主体にし、副作用および臨床検査などを加味して、1：極めて有用、2：有用、3：やや有用、4：有用とは思われない、5：やや好ましくない、6：好ましくない、の 6 段階法で総合的に判定した。

7. 問題症例の取り扱い

副作用発現、服薬中止、服薬不規則、脳波記録不実施などの問題症例は、Key open 前に、コンローラーを含む世話人会において各症例毎に検討し、主治医の評価並びに意見に基づき、全体の統一をはかった上で最終的な判定を行った。

8. 開票並びに資料の解析

調査表に記載洩れないことを確認し、データの不変更の保持を細部にわたり確実なものとした上で開票した。解析方法は下記の通りである。

1) 手法

背景因子の分布は χ^2 検定、出現率の比較は Fisher の直接確率法、Rating Scale に基づく薬剤間比較は Mann-Whitney U test、群内の投与前との比較は Wilcoxon matched-pairs signed ranks test を用いた。優性 (α 波) の周波数は投与前を説明変数とする共分散分析法によった。脳波の改善度と罹病期間、痴呆点数の変化の相関は Spear-

Tab. 2 観察項目および観察時期

	投与前	4 週後	8 週後	12 週後	16 週後	投与中止時
脳 波	◎		◎	◎	○	○
脳波改善度判定			◎	◎	○	○
自 覚 症 状	◎	○	◎	◎	○	○
臨 床 評 価		○	◎	◎	○	○
副 作 用		◎	◎	◎	○	◎
臨 床 検 査	◎		◎	◎	○	◎
有 用 性(脳波)			◎	◎	○	○

◎：必須 ○：施行可能時

Tab. 3 脱落例

薬剤	患者番号	性	年齢	疾患名	脱落理由	脳波診断† 不実施例
E	3-2	女	79	脳梗塞	尿失禁の増加, 弄便, 睡眠時間の延長が見られた為, 2週間で投与中止.	3
	17-2	男	72	脳梗塞	投与4週に再発作の為, 投与中止.	
	24-5	女	81	老年痴呆	腰部を中心とした発疹発現の為, 投与4週間で投与中止.	
P	7-2	男	74	脳卒中後遺症	投与約4週後より発熱, 嚥下困難, 全身衰弱の為, 服薬が不規則になり中止. 以前より時に同様の症状あり.	6
	9-1	男	58	脳出血	投与後顔面に発疹が出現した為, 1週間で投与中止.	

† 投薬は16週であるが, 脳波は投与前のみ実施(E群1, P群3), 合併症(膀胱炎)の併発(E群1), 来院せず(E群1, P群3)

Tab. 4 中止例の取扱い

薬剤	患者番号	中止時期(W)	理由	取扱い
E	24-5	4	副作用(発疹)	副作用の評価のみ採用
	20-3	8	症状悪化(尿失禁増加)	8週の評価まで採用
	7-6	8	死亡(脳梗塞再発作)	8週の評価まで採用
	21-6	8	合併症併発(膀胱炎)	8週の評価まで採用
	17-2	4	脳卒中再発作	副作用の評価のみ採用
	3-2	2	症状出現(行動異常)	副作用の評価のみ採用
	16-6 22-5 9-3	4 11 11	来院せず 来院せず 来院せず	自覚症状なく, 副作用のみ採用 11週の評価を12週の評価として採用 11週の評価を12週の評価として採用
P	9-1	1	副作用(発疹)	副作用の評価のみ採用
	23-4	8	症状悪化(てんかん発作)	8週の評価まで採用
	8-5	12	死亡(心不全)	12週の評価まで採用
	16-3	3	来院せず	3週の評価を4週の評価として採用
	16-2	4	来院せず	4週の評価を採用
	10-2	8	来院せず	8週の評価まで採用
	14-3	11	来院せず	11週の評価を12週の評価として採用
	7-2	4	服薬不能	副作用の評価のみ採用
	16-4	10	拒薬	10週の評価を12週の評価として採用

mann の順位相関係数を用いた。また、脳波の波形あるいはその変化との相関は parametric な相関係数（単相関係数，偏相関係数）によった。

検定はすべて両側検定で，有意水準は5%とした。なお，***： $P < 0.001$ ，**： $P < 0.01$ ，*： $P < 0.05$ ，+： $P < 0.10$ ，NS： $P \geq 0.10$ と表示した。

試験成績

1. 症例の構成

1) 全症例数および解析対象例数

試験対象はE群68例，P群71例，計139例であった。これらのうちで問題症例があり，コントローラーを含む世話人会議で検討し，その取り扱いを決めた。除外例は両群に1例も存在しなかつ

Tab. 5 背景因子(1)―患者特性―

薬 剤 例 数		E	P	薬 剤 例 数		E	P
項 目		62 (65)	63 (69)	項 目		62 (65)	63 (69)
性	男	36 (38)	32 (37)	前	無	21 (22)	18 (21)
	女	26 (27)	31 (32)		有	41 (43)	43 (48)
年 齢	50歳未満	3 (3)	7 (8)	治 療 種 類	脳血管拡張剤	10 (10)	8 (8)
	50～59歳	14 (14)	12 (13)		脳代謝賦活剤	25 (27)	22 (24)
	60～69歳	15 (16)	16 (19)		両 剤 併 用	3 (3)	7 (7)
	70～79歳	20 (22)	19 (20)		そ の 他	3 (3)	8 (9)
	80歳以上	10 (10)	9 (9)	併 用 薬 種 類	無	20 (22)	21 (22)
病 名	脳動脈硬化症	14 (15)	17 (18)		有	42 (43)	42 (47)
	脳 出 血	5 (5)	7 (10)		神 経 系	14 (14)	22 (26)
	脳 梗 塞	25 (26)	20 (22)		循 環 器 系	30 (31)	25 (29)
	脳卒中後遺症	9 (9)	8 (8)		消 化 器 系	11 (11)	13 (13)
	老 年 痴 呆	9 (10)	11 (11)		そ の 他	17 (17)	19 (23)
罹病期間	～3ヵ月未満	5 (6)	7 (11)	自 覚 症 状	頭 痛	高 度	1 (1)
	3～6ヵ月未満	7 (7)	3 (3)		中 等 度 度	6 (6)	6 (6)
	6ヵ月～1年未満	5 (5)	5 (5)			5 (5)	2 (3)
	1年～2年未満	10 (10)	10 (10)			51 (54)	54 (59)
	2 年 以 上 明	29 (31)	34 (36)	頭 重 感	高 度	2 (2)	2 (3)
麻 痺	不 全 麻 痺	50 (52)	46 (51)		中 等 度 度	12 (12)	12 (3)
	片 麻 痺	5 (5)	9 (10)		高 度	6 (7)	9 (11)
	麻 痺 な し	2 (2)			中 等 度 度	42 (44)	40 (42)
	そ の 他	5 (6)	8 (8)	立 ち づ け 感	高 度	8 (8)	8 (8)
合 併 症	無	26 (28)	23 (23)		中 等 度 度	6 (6)	4 (5)
	有	36 (37)	40 (46)		高 度	48 (51)	51 (56)
	高 血 圧	26 (27)	23 (29)		中 等 度 度	3 (3)	5 (5)
	虚血性心疾患	10 (10)	6 (6)		高 度	6 (6)	2 (2)
種 類	腎 疾 患		1 (1)		中 等 度 度	53 (56)	56 (62)
	糖 尿 病	3 (3)	4 (6)	優 性 周波数	平均±SD (Hz)	8.8±1.06	8.9±1.11
	そ の 他	6 (6)	16 (18)		記 載 な し	3	4

()：臨床効果の解析対象例数

たが、脱落例がE群3例、P群2例計5例、脳波記録不実施例がE群3例、P群6例計9例存在し、結局、臨床効果の解析採用例はE群65例、P群69例および脳波改善度の解析採用例はE群62例、P群63例であった (Tab. 3).

副作用、症状悪化、合併症併発などのため中止した症例がE群9例、P群9例存在した (Tab. 4). このうちE群で8週目に脳卒中再発作で死亡した例、P群で12週目に心不全で死亡した例が存在したが、いずれも薬剤と無関係と判定され、8週お

Tab. 6 背景因子(2)―脳波―

薬 剤			E (62例)					P (63例)				
項 目			4	3	2	1	0	4	3	2	1	0
評 価 尺 度 †			4	3	2	1	0	4	3	2	1	0
重 症 度			3	23	24	12	0	5	18	27	13	0
基 本 波	δ 波	量		2	3	6	51		1	3	9	50
		規則性			6	5	51			10	3	50
	θ 波	量		5	20	33	4		5	14	36	8
		規則性			22	34	6			24	29	10
	α 波	量		15	30	16	1		10	33	18	2
		規則性			6	40	16			11	37	15
	β 波	量		1	7	35	19		1	5	39	18
		規則性			18	23	21			22	22	19
	Low vol. EEG	量		1	2	2	57		1	3	1	58
		規則性			2	3	57			3	1	59
	Diffuse α 波	量		2		4	56		1	2	1	59
		規則性			1	3	58				4	59
局 在 波	δ 波	量		1	9	6	46		3	7	7	46
		規則性			12	4	46			13	4	46
	θ 波	量		3	11	12	36			13	13	37
		規則性			13	12	37			16	9	38
	α 波	量			1		61				1	62
		規則性			1		61					63
	β 波	量					62			2	1	60
		規則性					62				1	62
	Low vol. EEG	量			1	1	60				1	62
		規則性			1	1	60				1	62
発 作 波	Slow burst	量			4	3	55		2	4	2	55
		規則性			1	6	55			3	4	56
	Spike	量			1	6	55			3	4	56
		規則性			1	3	58				5	58
	Spike wave	量				1	61					63
		規則性				1	61					63
	Poly spike wave	量					62					63
		規則性					62					63
	局 所 性	量			1	1	60		1		1	61
		規則性			1		61				1	62

†: 重症度 (4: 高度異常, 3: 中等度異常, 2: 軽度異常, 1: 境界領域, 0: 正常)

波 形 { 量 (3: 多量, 2: 中等量, 1: 少量, 0: なし)
規則性 (2: 不規則, 1: やや不規則, 0: 正常)

Tab. 7 脳波の全般的改善度

評価時期(W)	薬剤	症例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	やや善 や改上 (%)	や化 や下 (%)
8	E	52	0	6	16	21	7	2	42.3	17.3
	P	51	1	3	11	27	7	2	29.4	17.6
	検定	NS							NS	NS
12	E	49	1	6	18	18	4	2	51.0	12.2
	P	54	1	3	17	18	13	2	38.9	27.8
	検定	Zo=1.756 ⁺							NS	P=0.085 ⁺
16	E	24	1	3	9	9	0	2	54.2	8.3
	P	29	0	2	9	14	2	2	37.9	13.8
	検定	NS							NS	NS

注) 検定は Mann-Whitney U test, Fisher の直接確率法

+ : P < 0.10 NS : P > 0.10

よび 12 週評価に採用された。以上のごとく中止例、脳波記録不実施例の割合、理由の分布に両群間の偏りは認められなかった。

2) 背景因子

(1) 患者特性

解析の対象となった 125 例の患者の特性について集計、解析した結果、E 群と P 群の間に、合併症・種類(その他)で Fisher test で P < 0.05 以外、全て薬剤間の偏りはなかった (Tab. 5)。

(2) 脳波の投与前値

基本波、局在波、発作波別の各波形の量および規則性の分布には E 群と P 群間の偏りは認められなかった (U test, χ^2 test) (Tab. 6)。

2. 脳波に対する効果

1) 脳波の全般的改善度

8 週では両群間に有意差はなかったが、12 週では E 群および P 群の改善率はそれぞれ 51%, 39%, また悪化率は 12%, 28% であり改善度の分布 (U test) および悪化率 (Fisher test) において E 群は P 群に比し優る傾向が認められた (P < 0.01)。16 週では E 群, P 群それぞれ改善率は 54%, 38%, 悪化率は 8%, 14% であったが、両

Tab. 8 脳波の波形別改善度

評価時期(W)	薬剤	基本波の改善度						局在波の改善度						発作波の改善度					
		症例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	改善以上(%)	悪化以下(%)	症例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	改善以上(%)	悪化以下(%)
8	E	52	0	2	11	32	5	2	25.0	13.5	27	0	4	8	4	2	0	44.4	11.1
	P	51	0	3	9	30	7	2	23.5	17.6	29	0	0	4	19	4	2	13.8	20.7
	検定	NS						Zo=2.510*						P=0.017*					
12	E	48	1	4	15	23	3	2	41.7	10.4	25	0	1	10	12	1	0	44.0	8.0
	P	54	0	2	14	26	11	1	29.6	22.2	28	0	1	6	15	5	1	25.0	21.7
	検定	Zo=1.732 ⁺						NS (P=0.106)						NS					
16	E	24	1	1	10	11	0	1	50.0	4.2	10	0	1	5	3	0	1	60.0	10.0
	P	29	0	0	8	18	2	1	27.6	10.3	14	0	2	1	8	1	2	21.4	21.4
	検定	Zo=1.841 ⁺						NS						P=0.092 ⁺					

注) 検定は Mann-Whitney U test, Fisher の直接確率法 * : P < 0.05 + : P < 0.10 NS : P > 0.10

群間に有意差は認められなかった (Tab. 7).

2) 脳波の波形別改善度

基本波の改善率はE群で8週, 12週, 16週においてそれぞれ25%, 42%, 50%と高くなるのに対し, P群では24%, 30%, 28%とこの傾向は明らかでなかった. 従って両薬剤間の比較では, 12週および16週の改善度の分布でE群がP群に比し優る傾向が認められた ($P < 0.10$, U test). また悪化率はE群では8週, 12週, 16週それぞれ14%, 10%, 4%と減少傾向を示したが, P群では18%, 22%, 10%と顕著な傾向は認められなかった.

局在波の改善率はすでに8週においてE群

44%, P群14%の改善率をみ, 改善率 (Fisher test) ならびに改善度の分布においてもE群はP群に比し有意にすぐれていた ($P < 0.05$). なお16週においてもE群60%, P群21%であり改善率においてもE群が優る傾向を示した ($P < 0.10$, Fisher test).

発作波の改善度は対象例も少なく改善度を検討するには困難と思われた (Tab. 8).

脳波の量について投与前と各週の変化を薬剤別に Wilcoxon test で検討した結果, P群ではいずれの波形および時期においても有意な変化は認められなかったが, E群では8週で局在性の θ 波の

Tab. 9 脳波の波形別変化(量)

薬剤 時期 変化 波形		E								P								検 定 (2)		
		+3	+2	+1	0	-1	-2	-3	計	検定(1)	+3	+2	+1	0	-1	-2	-3		計	検定(1)
基 本 波	δ 波	8 W		1	1	47	3		52			3	47	1			51		N S	
		12W	1	0	3	43	1	1	49	N S		1	3	47	3			54	N S	N S
		16W		1	1	22			24			3	26				29		N S	
	θ 波	8 W		1	5	40	5	1	52	N S			3	44	4			51	N S	N S
		12W		1	4	34	10		49	N S			6	39	9			54	N S	N S
		16W			1	17	6		24	Zo=1.795 ⁺			2	24	3			29		N S
	α 波	8 W		1	3	47	1		52			2	3	39	7			51	N S	N S
		12W		1	6	40	2		49	Zo=1.668 ⁺		1	6	40	7			54	N S	N S
		16W		1	3	20			24				2	25	2			29		NS(P=0.117)
β 波	8 W		1	2	47	2		52				1	46	3	1		51		N S	
	12W	1	0	4	41	3		49	N S			4	45	5			54	N S	N S	
	16W	1	0	2	20	1		24				3	24	1	1		29		N S	
局 在 波	δ 波	8 W			1	46	5		52	N S		1	3	45	2			51	N S	Zo=1.718 ⁺
		12W			2	44	3		49				3	46	4	1		54	N S	N S
		16W			1	22	1		24				2	24	3			29		N S
	θ 波	8 W				42	9	1	52	Zo=3.051 ^{**}		1	1	47	2			51		Zo=2.729 ^{**}
		12W		1	2	39	7		49	N S		1	2	48	3			54	N S	N S
		16W			1	20	3		24					28	1			29		N S

変化: 投与前に対する変化で+は増加, -は減少, 数字は段階を意味する

検定(1): Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test, 検定(2): Mann-Whitney U test

** : $P < 0.01$, + : $P < 0.10$, NS : $P > 0.10$

有意な減少 ($P < 0.01$), 16週で基本波の θ 波の減少傾向 ($P < 0.10$), 12週で α 波の増加傾向 ($P < 0.10$) が認められた。これらの投与前と比較した変化の分布を U test にて薬剤間で比較すると8週にて局在性の θ 波の減少に有意差 ($P < 0.01$) を認め、 δ 波の減少でも E 群が優る傾向 ($P < 0.10$) を示した (Tab. 9)。

3) 優性 (α 波) 周波数

投与前値 (x) より投与後値 (y) との回帰を求めると、いずれの週でも回帰係数は1より小さい傾向を示した (12週では E 群, P 群それぞれ 0.756, 0.750)。すなわち投与前優性 (α 波) 周波数が高いほど増加しにくい傾向が示唆された。そこで投与前値を考慮する比較で回帰性、両群の平行性等を吟味し共分散分析を行った。8週では両群間に有意差は認められなかったが、12週では両群間に有意差が認められた ($P < 0.05$)。すなわち E 群は P 群に比し投与前値を考慮しても優性 (α 波) 周波数が大であることを示すものと推測され

た。16週では両群間に有意差は認められなかった (Tab. 10, Fig. 2)。

4) 脳波所見の重症度の変化

投与前と比較した各週の脳波所見の重症度の変化を Wilcoxon test にて検討した結果、E 群では8週, 12週, 16週いずれも有意な軽減 ($P < 0.05$)

Fig. 2 優性 (α 波) 周波数 [12 W].

Tab. 10 優性 (α 波) 周波数の比較

時期	共 分 散 分 析 表				
		SS	Df	V	Fo
8 W E = 48例 P = 46例	全体の回帰	67.859	1	67.859	
	薬剤間	0.118	1	0.118	0.206 ^{NS}
	非平行性	0.605	1		
	残 差	51.841	90	0.576	
	計	120.423	93		
12 W E = 45例 P = 50例	全体の回帰	72.670	1	72.670	
	薬剤間	2.038	1	2.038	4.02*
	非平行性	0.001	1		
	残 差	46.617	91	0.507	
	計	121.326	94		
16 W E = 22例 P = 24例	全体の回帰	13.213	1	13.213	
	薬剤間	1.340	1	1.340	2.144 ^{NS}
	非平行性	0.445	1		
	残 差	26.419	42	0.625	
	計	41.427	45		

Tab. 11 脳波所見の重症度の変化

評価時期 (W)	薬 剤	変 化						Wilcoxon matched-pairs Signed-ranks test	Mann-Whitney U test
		対象例	-2	-1	0	+1	+2	+3	
8	E	52	2	10	36	4			NS
	P	51	1	9	39	2			
12	E	49	1	11	34	3			NS
	P	54	1	11	35	7			
16	E	24	2	5	16	1			NS
	P	29	1	7	19	2			

変化は投与前と比した重症度の減少度, 数字は段階を示す

* : $P < 0.05$, + : $P < 0.10$, NS : $P > 0.10$

Tab. 12 診断名別脳波の全般的改善度

薬 剤	診 断 名	8 W										12 W										16 W									
		解 析 対 象	著 明 改 善	改 善	や や 改 善	不 変	や や 悪 化	悪 化	や 善 改 上	や 化 下	解 析 対 象	著 明 改 善	改 善	や や 改 善	不 変	や や 悪 化	悪 化	や 善 改 上	や 化 下	解 析 対 象	著 明 改 善	改 善	や や 改 善	不 変	や や 悪 化	悪 化	や 善 改 上	や 化 下			
E	脳動脈硬化症	9		1	4	2	1	1	56%	22%	22%	13	1	1	5	5	1		54%	8%	6	1	2	4	2						
	脳 梗 塞	24		4	7	8	5		46%	21%	21%	17		4	5	7	0	1	53%	6%	10	1	2	4	0	1	50%	10%			
	脳 出 血	5			1	4						4			3	1					2			1	1						
	脳卒中後遺症	7			1	4	1	1	14%	29%	29%	7			2	2	2	1			3				2	0	1				
	老年痴呆	7		1	3	3						8		1	3	3	1		50%	13%	3		1								
P	脳動脈硬化症	13		1	3	5	3	1	31%	31%	31%	16			5	6	3	1	38%	25%	6			4	2						
	脳 梗 塞	19		1	3	11	3	1	21%	21%	21%	15			3	6	5	1	20%	40%	13			3	7	1	2	23%			
	脳 出 血	17	1	0	1	4	1					5	1	0	3	0	1				3		2	0	1						
	脳卒中後遺症	7		1	1	5			29%			8		2	1	4	1				4			2	2						
	老年痴呆	5			3	2						10			5	2	3		50%	30%	3				2	1					
Mann-Whitney U test		脳動脈硬化症：N S 脳 梗 塞：N S 脳卒中後遺症：N S										脳動脈硬化症：N S 脳 梗 塞：N S 脳卒中後遺症：N S 老 年 痴 呆：N S										脳動脈硬化症：N S 脳 梗 塞：N S (P = 0.120)									
* : P < 0.05, N S : P > 0.10																															

*: P<0.05, N S: P>0.10

をみたが、P群では8週を除き有意な ($P<0.05$) 軽減を認めなかった。なお、両群間には有意差は認められなかった (Tab. 11)。

3. 層別解析成績

1) 診断名別脳波の改善度

脳梗塞の12週における脳波の改善度の分布においてE群はP群に比し有意に優っていた ($P<0.05$, U test)。その他の疾患例では症例数が少なくその成績は明らかではなかった (Tab. 12)。

2) 虚血性脳疾患 (脳動脈硬化症と脳梗塞をまとめて) における脳波の改善度

脳動脈硬化症と脳梗塞を虚血性脳疾患としてまとめた場合で脳波の全般的改善度、基本波の改善度、局在波の改善度および有用性を検討したところ、脳波の改善率は12週においてE群、P群それぞれ、53%、29%であり改善度の分布においてE群はP群より有意に優っていた ($P<0.01$, U test)。局在波においては、E群の改善率は8週、12週、16週それぞれ58%、50%、71%と一貫して高い改善率を示しいずれの週でもP群との間に改善度の分布に有意差を認めた ($P<0.01\sim P<0.05$)。

基本波の改善率はE群で8週、12週、16週でそれぞれ24%、40%、50%に対し、P群25%、29%、37%であり12週において改善度の分布でE群が優る傾向を示した ($P<0.10$)。

Tab. 13 虚血性脳疾患 (脳動脈硬化症と脳梗塞をまとめる) における成績

項 目	薬 剤	8 週	12 週	16 週
		例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
脳波の全般的改善度	E	33 (48)	30 (53)**	16 (56)
	P	32 (25)	31 (29)	19 (37)
基本波の改善度	E	33 (24)	30 (40)+	16 (50)
	P	32 (25)	31 (29)	19 (37)
局在波の改善度	E	19 (58)**	16 (50)*	7 (71)**
	P	18 (6)	17 (12)	10 (0)
有 用 性	E	33 (48)+	30 (53)*	16 (56)
	P	32 (25)	31 (29)	19 (37)

6段階の判定による Mann-Whitney U test により優れる群に有意水準を表示

** : $P<0.01$, * : $P<0.05$, + : $P<0.10$

自覚症状を除いた有用性においては、8週です
でE群がP群より優る傾向をみ ($P < 0.10$), 12
週では同様有意差を認めた ($P < 0.05$) (Tab. 13).

3) 罹病期間と改善度の関連性

罹病期間を3カ月未満, 3カ月～6カ月未満,
6カ月～1年未満, 1年～2年未満, 2年以上と
6段階に区分し, 改善度との関連を Spearman
の順位相関係数にて検討した結果, 脳波の全般的
改善度, 基本波の改善度においてP群では有意な
相関を認めた. すなわち8週では脳波の改善度
0.631, 基本波の改善度0.481, 12週では前者は
0.291, 後者は0.294, 16週ではそれぞれ0.490,
0.444であった.

Tab. 14 罹病期間と改善度の相関

週	脳波の全般的改善度		基本波の改善度		局在波の改善度	
	E	P	E	P	E	P
8 W	.175 (49)	.631** (48)	.159 (49)	.481** (49)	.448* (26)	.606** (28)
12 W	.158 (42)	.292* (50)	.065 (41)	.294* (49)	.037 (23)	.317 (27)
16 W	.133 (20)	.490* (27)	-.096 (21)	.444* (27)	.446 (9)	.615† (13)

(): 例数

相関係数は Spearman の順位相関係数

無相関の検定; **: $P < 0.01$, *: $P < 0.05$,

+: $P < 0.10$

Tab. 15 罹病期間別成績

項目		時期	罹病判定 薬剤	2 年 未 満							2 年 以 上							
				＃	+	±	－	×	×	計	検 定	＃	+	±	－	×	×	計
脳波の全般的改善度	8 W	E		3	8	11	3	1	26	N S		3	6	10	3	1	23	Zo=1.741 ⁺
		P		3	6	12			21		1	0	3	15	7	1	27	
	12W	E		2	8	9			19	N S	1	4	7	7	3	1	23	Zo=1.767 ⁺
		P		3	8	5	5	1	22		1	0	7	12	7	1	28	
	16W	E		2	1	4			7	N S	1	1	6	4	0	1	13	U=62.5 ⁺
		P		1	6	4			11			1	3	8	2	2	16	
基本波の改善度	8 W	E			5	18	2	1	26	N S		2	4	13	3	1	23	N S
		P		3	4	14	0	1	22				4	15	7	1	27	
	12W	E		1	5	13			19	N S	1	3	7	8	2	1	22	Zo=1.951 ⁺
		P		2	5	11	3		21				7	14	7		28	
	16W	E			2	5	0	1	8	N S	1	1	6	5			13	U=49.0 ^{**}
		P			5	6			11				3	10	2	1	16	
局在波の改善度	8 W	E		3	8	3			14	U=38.5 [*]		1	4	7			12	U=38.5 ^{**}
		P			4	7	1		12					11	3	2	16	
	12W	E			5	7			12	N S		1	4	5	0	1	11	U=53.5 ⁺
		P		1	4	4	3		12				2	10	2	1	15	
	16W	E			1	0	1		2				4	2	0	1	7	N S
		P			1	1	2		4			1	0	5	1	2	9	

検定は Mann-Whitney U test ; **: $P < 0.01$, *: $P < 0.05$, +: $P < 0.10$, NS: $P > 0.10$

局在波では、8週で有意な相関(0.606)をみた。一方、E群では局在波の8週で相関をみた(0.448)以外いずれも相関性を認めなかった。これらの結果よりP群の改善度は罹病期間の短いもの程改善しやすく、その影響も比較的早期(8週)において顕著にみられることが示唆された。これに対し、E群は局在波の12週を除き罹病期間に関係なく一貫した改善度を示した(Tab. 14)。

4) 罹病期間別成績

罹病期間2年未満、2年以上の2層に分けて脳波の全般的改善度、基本波の改善度、局在波の改善度をU testにて比較した。2年未満では局在波の8週においてのみE群はP群より優れた成績を認めた。一方、2年以上についてみると基本波の改善度で8週では両群間に有意差はないが、12週でE群がP群に比し優る傾向をみ($P < 0.10$)、16週では有意に優る成績を示した($P < 0.01$)。局在波の改善度では、8週でE群が有意に優り($P < 0.01$)、12週でも優る成績を認めた($P < 0.10$)。

以上の成績より脳波の全般的改善度では8週、12週、16週のいずれの時期においてもE群はP群に比し優る傾向が認められた(Tab. 15)。

4. 痴呆テストと脳波の改善度

脳波の改善度ならびに投与前と該当する時期に痴呆テスト(長谷川式)を実施した全症例を対象として検討した。投与前と比較したWilcoxon testでは、E群において8週、12週、16週とも痴呆テスト点数の有意な増加を認めた($P < 0.05 \sim P < 0.01$)が、P群では、16週においてのみ有意な増加をみた($P < 0.05$)。また、痴呆テスト点数をU testにて投与前を含めて薬剤間比較を行ったが、いずれの時期でも有意差を認めなかった。なお減少例の割合では8週ではほぼ同率であるが、12週、16週ではFisher testにおいてそれぞれ $P = 0.112$ 、 $P = 0.105$ といくぶんE群に少ないことが示唆された。また、痴呆テスト点数の変化量と脳波の改善の相関性をSpearmanの順位相関係数により検討したが、いずれも有意な相関は認められなかった。

5. 自覚症状の改善度

Tab. 16 自覚症状の改善度

評価時期(W)	薬剤	症例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	やや善や以改上
4	E	45		2	10	27	6		26.7
	P	43			12	27	4		27.9
	検定	N S							N S
8	E	43		8	11	20	4		44.2
	P	41		6	15	17	2	1	51.2
	検定	N S							N S
12	E	42		9	15	14	4		57.1
	P	40		6	18	14	2		60.0
	検定	N S							N S
16	E	27		7	9	9	2		59.3
	P	30		6	11	12	1		56.7
	検定	N S							N S

自覚症状なきものを除く症例

検定は Mann-Whitney U test, Fisher の直接確率法, NS: $P > 0.10$

本治験の対象例中、自覚症状を有する患者を対象として改善度を検討した。

E群では4週、8週、12週、16週でそれぞれ27%、44%、57%、59%であり、またP群ではそれぞれ28%、51%、60%、57%と両剤ともに投与期間とともに改善傾向がみられたが、両群間の改善度の分布、改善率において有意差を認めなかった(U test, Fisher test)(Tab. 16)。

6. 副作用

副作用の発現は Tab. 17 に示すとおりである。E群で68例中6例(8.8%)6件、P群で71例中6例(8.5%)9件で有意差はなかった。

副作用の種類についてはめまい、頭痛などの中枢神経系のものはE群で2%、P群で7%、消化器系はE群では発現例はなく、P群のみ4%存在し、いずれも軽度のものであり治療を必要としたものはE群およびP群とも1例も存在しなかった。またE群に4、8週でGOT、GPTの異常上昇

Tab. 17 副作用の種類と発現率

種類	薬剤 頻度 時期	E				種類別 発現率 (%)	P				種類別 発現率 (%)
		件数					件数				
		4 W	8 W	12W	16W		4 W	8 W	12W	16W	
め ま い		1 (+)	1 (+)			1(1.5)	2 (+)	2 (+) 1 (卅)	2 (+)	2 (+)	3(4.2)
発 疹		1 (卅)				1(1.5)	1 (卅)				1(1.4)
頭 痛								1 (卅)			1(1.4)
頭 重 感			1 (+)	1 (+)		1(1.5)					
便 秘							1 (+)	1 (+)	1 (+)	1 (+)	1(1.4)
食 思 不 振							1 (+)				1(1.4)
胃 の も た れ									1 (+)		1(1.4)
ね む け									1 (+)		1(1.4)
口まわりのしびれ				1 (卅)		1(1.5)					
記 銘 力 減 退		1 (+)	1 (+)			1(1.5)					
そ の 他*						1(1.5)					
時期別発現率 (%)		2/65 (3.1)	3/63 (4.8)	3/60 (5.0)	0/39 (0)	〔 6/68 (8.8) 〕	4/70 (5.7)	3/67 (4.4)	3/64 (4.7)	2/48 (4.2)	〔 6/71 (8.5) 〕

*：脱落例(Case No. 3-2)(脱落例一覧参照)

(≡)：中止を必要とする (≡)：治療を行なったら消失した (+)：継続服用しているうちに消失

[]：副作用発現例/副作用対象例(副作用発現%)

があったが、慢性肝炎増悪のために薬剤投与とは無関係であった。なお副作用のため脱落した症例はE群1例、P群1例であった(Tab. 18)。

以上を総括するとE群、P群とも副作用が少なく、かつその程度も軽く、また各種臨床検査値にほとんど影響を与えないことからEは安全性の高い薬剤であるといえる。

なお本調査中死亡した例がE群、P群とも1例ずつ存在した。E群の1例は72歳男子で脳梗塞と診断され、罹病期間3年の合併症のない入院患者で、投与8週で脳梗塞の再発のため死亡した。P群の1例は80歳女子で脳出血と診断され、罹病期間14年7カ月の合併症のない入院患者で投与12週で心不全のため死亡した。いずれの患者も薬剤投与とは無関係であることが主治医により判定されている。

7. 有用性

自覚症状の改善度を除き、脳波の各種改善度、副作用、臨床検査値等を考慮して評価した有用性ではE群において、8週、12週、16週それぞれ40%、49%、54%、P群においてそれぞれ29%、39%、38%であり、12週においてE群はP群に比し有用度の分布において優る傾向を認めた(P<0.10, U test)(Tab. 19)。

8. 脳波の改善度評価(12週)に影響する要因
どのような要因が脳波の改善度(12週)の評価に関与したかを検討するため、E群、P群を合わせ103例(E群49例、P群54例)において全てparametricな扱いにより検討した。

すなわち、投与前の重症度、各脳波の改善度は順位尺度であるが便宜的に数値とした。また各波形の量および規則性も順序尺度であるが数値とし全て投与前-12週の変化として用いた。なお、重症度の変化も同様の扱いを行った。

Tab. 18 副作用の詳細*

E 群	種 類 ・ 経 過 ・ 処 置	P 群	種 類 ・ 経 過 ・ 処 置
3-2	投与2週目に尿失禁、弄便、睡眠時間の延長がみられ中止に至る。 薬剤によるか否かは不明。	8-5	投与12週後、軽度の胃のもたれ、ねむけが出現したが、薬剤とは無関係。 14週目に心不全のため死亡、死亡約10日前より胸内苦悶、不整脈、食思不振、嘔吐あり、薬剤とは無関係
5-5	投与4週目および8週目に記銘力減退が出現したが、服薬継続、12週目には正常に復した、薬剤と関連する可能性がある。	9-1	投与5日目、顔面に発疹が出現したため中止、中止により消失、薬剤と関連する可能性がある。
8-6	投与4週目より軽度のめまいが出現。服薬は継続、薬剤と関連する可能性がある。	19-1	投与4週後、軽度の食思不振が出現、服薬継続により8週目に消失。 薬剤と関連する可能性がある。
15-2	投与12週に口のまわりのしびれが出現。薬剤と関連する可能性がある。	21-2	投与4週目より便秘、めまいが出現。服薬継続により16週目に消失。 薬剤と関連する可能性あり。
18-3	投与8週目より軽度の頭重感が出現。服薬継続、薬剤と関連する可能性がある。	23-3	投与4週目より軽度の立ちくらみが出現。自覚症状悪化とも考えられるが、薬剤と関連する可能性がある。
24-5	投与4週目に腰部を中心に発疹あり。皮膚科医の指示により全ての薬剤を中止。 ミノファージェンCなどの投与で徐々に改善。薬疹と推定されたが、本剤との関連性は不明。	23-4	投与8週目に立ちくらみ、頭痛が出現し、てんかん発作により中止。立ちくらみ、頭痛は薬剤と関連する可能性がある。
5-1	投与16週目に尿糖が出現。糖尿病の既往歴があり、薬剤との関連性なし。	5-2	投与8週目に赤血球が424→394に減少。この患者は貧血傾向があり、薬剤との関連性はないと思われる。
14-4	投与12週目に白血球が7,300→14,400に上昇。上気道炎を併発したため、薬剤との関連性はなし。	* 臨床検査値異常も含める **	
21-4	投与4, 8, 12週目にGOT, GPT**が上昇。慢性肝炎を併発しているためと思われるが、薬剤との関連があるかもしれない。		

	前	4w	8w	12w
GOT	28	60	51	45
GPT	13	27	35	13

1) 改善度・重症度との関連性

単相関係数でみると基本波の改善度、脳波の重症度の軽減、局在波の改善度、発作波の改善と相関し、脳波の投与前重症度（高度な方向）が脳波の改善度（12週）にプラス要因として関連したが、その他の脳波の改善度は有意ではなかった。しかし、これら6要因を考慮して脳波の改善度をみる場合はそれぞれの波形の改善度のみに有意となった。すなわち、投与前の重症度およびその変化は、

これらの波形の改善度の判定に既に考慮されていることが示唆された。なお、これらの6要因で脳波の改善度（12週）の約91%が説明されることが判明した（Tab. 20）。

2) 各波形の変化との関連性

1) と同様に各波形の量および規則性について検討すると単相関係数では、基本波の θ 波、 δ 波、局在波の δ 波、 θ 波、および α 波とも量の変化、また発作波では slow burst の量の変化においてのみ

Tab. 19 有用性

評価時期 (W)	薬剤	症例数	極めて有用	有用	やや有用	無用	やや好ましくない	好ましくない	やや以上有用 (%)	やくない以下 (%)
8	E	52	0	6	15	26	4	1	40.4	9.6
	P	51	1	2	12	29	6	1	29.4	13.7
	検定	NS							NS	NS
12	E	49	1	7	16	22	3	0	49.0	6.1
	P	54	1	2	18	24	8	1	38.9	16.7
	検定	Z ₀ =1.717 ⁺							NS	NS (P=0.128)
16	E	24	1	3	9	10	1	0	54.2	4.2
	P	29	0	1	10	15	2	1	37.9	10.3
	検定	NS (P=0.121)							NS	NS

検定は Mann-Whitney U test, Fisher の直接確率法

⁺: $r' < 0.10$, NS: $P > 0.10$

偏相関係数

(E群, P群を含む103例)

Fig. 3 脳波の全般的改善度評価 (12週) に関連した波形(量)の変化.

Tab. 20 脳波の全般的改善度評価に影響する要因 (12週)
103例 (E群49例, P群54例)

	要因	単相関係数	偏相関係数
改善度・重症度	脳波の投与前重症度	-0.228*	-0.103
	脳波の重症度の変化 ^{注)}	-0.678**	-0.147
	基本波の改善度	0.880**	0.875**
	局在波の改善度	0.526**	0.650**
	発作波の改善度	0.318**	0.272**
	その他の波形の改善度	0.178	0.350**
	重相関係数	0.952**	
注) 各基本波の波形変化	δ	量	-0.471**
		規則性	-0.362**
		量	-0.611**
		規則性	-0.329**
	θ	量	0.350**
		規則性	-0.232*
		量	0.000
		規則性	-0.135
	α	量	-0.374**
		規則性	-0.309**
		量	-0.210*
		規則性	-0.288**
局在波	δ	量	-0.202*
		規則性	-0.181
		量	-0.064
		規則性	-0.112
	重相関係数	0.793**	

注) 投与前-12週

無相関の検定 (**: $P < 0.01$, *: $P < 0.05$)

脳波の改善度との関連性がみられた。すなわち基本波, 局在波ともに徐波の量の減少, α波の量の増加および規則性の正常化さらに発作波 (slow burst) の量の減少が脳波の改善度のプラス要因として関連していた。なお, 関連が有意でなかったβ波および発作波の spike をも加えた16要因を考慮して脳波の改善度をみた場合, 量の変化が主として関与することがわかった。すなわち基本波のθ波の量の減少, α波の量の増加, 局在性のδ波の量の減少が重要視されているものと推測された。なおβ波は現象そのものの変化との関連性には乏しいが, 全要因を考慮してみる場合は重要視される傾向が示唆された。

Tab. 21 痴呆テストと脳波の相関
(投与前の単相関係数)

(E群, P群) 88例		
脳波重症度	-0.257*	
優性周波数	0.151	
基本波	{ δ 波の量	-0.232*
	{ θ 波の量	-0.285**
	{ α 波の量	0.151
	{ β 波の量	0.283**
局在波	{ δ 波の量	-0.117
	{ θ 波の量	-0.009

無相関の検定: ** : $P < 0.01$, * : $P < 0.05$

なお, これらの脳波の波形の変化のみでも脳波の改善度(12週)の約63%が説明された(Fig. 3).

9. 痴呆テスト(長谷川式)点数と脳波の相関

投与前の痴呆テスト点数と各要因(脳波の重症度, 優性(α 波)周波数, 基本波および局在波の各波形の量)の評価とがともに実施された全例88例(E群, P群を含む)において便宜上, 単相関係数により痴呆テスト点数との相関性をみたところ, 痴呆テスト点数の高い方向と, 基本波の影響がある. すなわち β 波の量が多い方向, 徐波(θ 波, δ 波)の量の少ない方向にあった. 従って痴呆テスト点数の高い方向は脳波の重症度の軽い方向にあった.

以上の結果より痴呆テスト点数と脳波の関連性は無いとは言えず, とりわけ基本波(β 波)と関連していた(Tab. 21).

考 案

脳代謝賦活剤, 脳血管拡張剤は脳波にある程度の影響を与え得るが, これらの脳波に対する効果のみを臨床例で検討した研究はいまだにない. 多くはその有用性を調査する二重盲検法において1つの臨床検査として脳波を記録させていることから例数も少なく, 脳波に有意の変化を与えた報告は皆無といえる.

ただ placebo を対象とした塩酸 pyridoxine の有用性を脳血管障害で調査した報告⁹⁾で, 投薬前後の脳波を blind にして大友が判定した成績で

脳波の悪化率が placebo で有意に($P < 0.05$)大であったことのみである.

本調査は cinnarizine を基礎薬として投与し, これに Lisuride および placebo を追加投与する二重盲検法によった. Cinnarizine 投与で Lisuride 単独の効果の評価はできない形となっているが cinnarizine の脳波に及ぼす影響については幾つかの二重盲検法による調査⁷⁾⁸⁾で有意の影響は観察されていない点, placebo 群と比較するという方式から, 本調査に現れた影響は Lisuride によるものと解釈してよいものといえる. Lisuride の投薬期間は少なくとも12週間可及的16週間としたが, これは Lisuride の脳波に及ぼす影響の検討には少なくとも3カ月(12週)が望ましいとの報告³⁾による.

脳波の解析はE群62例, P群63例, 計125例について行われたが, 背景因子ではE群, P群間に問題とする有意差はなく, また投与前の脳波の各種因子にも両群間に有意差は認められなかったことから, 本調査は適切に行われたものといえる.

脳波の全般的改善度は8週からE群に明らかに大であり, 12週, 16週でもこの傾向は大となっており, また悪化率も投与期間が長くなるにつれて減少傾向を示した.

脳波全般的改善度のみではなく局在波の改善度は8週で既にE群がP群に比し有意に大であり, 例えば局在性 θ 波が8週で有意に減少し, また局在性 δ 波の減少傾向, α 波の増加が明らかであった.

優性(α 波)の周波数においても12週でE群では投与前値を考慮してもP群に比し有意に大であり, 脳波所見の重症度の変化もE群では8, 12, 16週のいずれにおいても有意の軽減を示している.

12週と16週の成績に明確な差は乏しかったが, これは16週投与し得た例が12週投与例の約半数という対象例数の少ないことも影響を及ぼしているものと推定される. このことは16週と12週の改善率で前者でやや大であっても推計学的な

有意差を示さなかった事実から確かと思われる。

以上総合すれば Lisuride は脳血管障害例および軽度老年痴呆例の脳波に対してかなり明確な影響を与えることは確かであり、このような効果は従来の脳血管拡張剤、脳代謝賦活剤には認められなかったことであり、注目に値する。

Lisuride の脳波に対する影響を疾患により層別した場合、脳梗塞ではE群に有意の改善があり、とくに脳梗塞と脳動脈硬化症とをまとめて虚血性脳疾患とした場合、投与12週の脳波の全般改善度はE群ではP群に比し有意に大であり、また局在波の改善は8週、12週、16週といずれも一貫してP群に比し有意に大であり、自覚症状を除いた脳波の改善、安全性を考慮した有用性は12週でP群と有意差を示した点が指摘される。脳出血における Lisuride の効果は本剤の有用性評価の際に認められているが¹³⁾今回の脳波に対する影響は明らかではなかった。これは症例数がE群5例、P群7例と少数例であったことが関連しているものと考えられる。

罹病期間で層別した成績ではP群では罹病期間の短い方が改善し易い傾向が認められたが、E群では一般に罹病期間とは関係なく改善が認められる傾向があり、罹病期間2年以上の例ではE群で全般的脳波改善率、局在波の改善率など、いずれもが8週、12週、16週と時期の如何を問わずほぼすぐれた成績を示していた。この所見は Lisuride は罹病期間の比較的長い、症状の固定した症例の脳波に対しても影響を与えることを示している。

痴呆テストと脳波との関連性は今回の調査では乏しかった。

今回の調査はすべて脳波の専門家の判定によって点で従来なかったものであり、脳波の改善度に及ぼす脳波の各種因子の影響を推計学的に検討した。

投与前と投与12週の脳波パターンの分析で投与前の脳波の重症度とその変動は基本波、局在波、発作波の改善度、その他の波の改善度の判定に考慮されていることが示され、またこれらの6因子で脳波の改善度の約91%が説明されているとい

う結果であり、当然と思われることではあるが数学的に証明された点が注目される。

また各波形の変化では、基本波、局在波とも徐波量の減少、 α 波の量の増加および規則性の正常化、発作波 (slow burst) の量の減少が脳波改善にプラス要因として関連しており、さらに β 波および発作波の棘波を加えた16要因では主として量の変化が関連している。

このうちでも基本波の θ 波、局在性 θ 波の減少、 α 波の量の増加が重視されている結果であった。なお、 β 波そのものの変化は重要性に乏しかったが、全要因を考慮した場合は重要視されており、痴呆テストの点数の高い方向は β 波が多い方向、徐波(θ 波、 δ 波)の少ない方向であった。

以上、分析の結果は脳波の判読において経験的に総合して考慮していることを脳波の各因子の影響という分析の方法で証明したものであり、興味深いものといえる。

Lisuride は投与3カ月以上で脳血管障害、老年痴呆の一部の症例など老年者の脳波に変化を与え得るという報告⁴⁾は本調査において確かめられたわけであり、Lisuride の脳機能に及ぼす効果が期待され得る所である。

結 論

脳血管障害および軽度老年痴呆例の脳波に対する Lisuride の影響を placebo を対照とする二重盲検法により調査検討した。投薬期間は少なくとも12週、可及的16週とした。調査は全国14施設で行い、脳波判読はすべて脳波専門家によった。なお、基礎薬として cinnarizine を両群に投与した。

1) 脳波の解析は Lisuride 群 (E群) 62例、placebo 群 (P群) 63例について行われたが、これらの症例の背景因子および投薬前の脳波所見に問題となすべき有意差はなかった。

2) 脳波の全般的改善度は12週でE群51%、P群39%、悪化率はそれぞれ12%、28%でE群はP群に比し優る傾向を認めた。局在波の改善度は8週でE群に有意に ($P < 0.05$) 大であった。

3) E群では8週で局在性 θ 波の有意の減少($P < 0.01$), 12週で α 波の増加傾向($P < 0.10$)などが認められ, また12週でP群に比し優勢(α 波)周波数が有意に大であった。

4) 脳動脈硬化症と脳梗塞をまとめて虚血性脳疾患とした際, 12週の脳波改善率はE群で有意に($P < 0.05$)大であり, 局在波の改善率も有意差を示した。

5) E群では罹病期間2年以上の比較的長い, 症状の固定した例において全般的脳波改善度, 局在波の改善率などいずれも, 8週, 12週, 16週で優る成績を示した。

6) 痴呆テストの変化と脳波改善との間には有意の相関は認められなかった。

7) 脳波改善度に関連する各種脳波因子を推計学的に検討した結果, 脳波判読に際して経験的に総合考慮している各種因子の判定に及ぼす影響を数学的に指摘し得た。

8) 副作用はE群8.8%, P群8.5%に認められたがいずれも軽度であり, また各種臨床検査値に問題となすべき異常を認めなかった。

以上 Lisuride は脳血管障害, 軽度老年痴呆の脳波を改善し得る有用かつ安全性の高い薬剤と結論される。

文 献

- 1) Zikán, V. & Semonský, M.: Collect. Czech. Chem. Commun., **25**: 1922 (1960).
- 2) 五島雄一郎, 田崎義昭, 大友英一: 脳血管障害および老年痴呆に対する Eunal の臨床効果. 老年医学, **16**: 757-764 (1978).
- 3) 沓沢尚之, 大友英一, 後藤文男ほか: 脳血管障害に対する Eunal の有用性—Dihydroergotoxine mesylate を対照とした多施設二重盲検法による調査—. 臨床評価, **8**: 577-628 (1979).
- 4) 大友英一: 老年者脳波に対する Eunal の影響. 老年医学, **17**: 1135-1137 (1979).
- 5) 長谷川和夫, 井上勝也, 守屋國光: 老人の痴呆診察スケールの一検討. 精神医学, **16**: 965-969 (1974).
- 6) 田崎義昭, 尾前照雄, 黒丸正四郎ほか: 脳血管障害に対する塩酸 pyriethoxine の治療効果—二重盲検法による検討—. 臨床評価, **6**: 273-290 (1978).
- 7) 小玉隆一, 本間威, 長谷川重雄ほか: Bencyclane の脳血管障害に対する薬効評価—Cinnarizine, placebo を対照とした多施設二重盲検試験—. 臨床評価, **3**: 329-355 (1975).
- 8) 大友英一, 新城之介, 赫彰郎ほか: Carnaculin の脳血管障害に対する臨床効果—Cinnarizine を対照とした二重盲検法による検討—. 薬理と治療, **7**: 3743-3769 (1979).