一般演題 (8)

Analgesic Efficacy of CL 48, 156 (Imidoline)
in Patients with Episeotomy Pain

石 崎 高 志* S. S. Bloomfield** T. B. Barden***

Aspirin 及び Morphine の鎮痛作用は種々の臨床上における痛みの治療に用いられて、その効果は臨床薬理的に疑う余地のないものとして確認されている¹⁻⁵⁾。しかしながら今まで用いられてきた Aspirin, Morphine を含むすべての鎮痛剤に臨床薬理学上副作用を初めとするいくつかの問題点が指摘されてきた³⁻⁶⁾から新しい鎮痛剤の開発はその必要性を有して行われてきたように思われる。

Imidoline (CL 48156), 1-(m-chlorophenyl)-3-(2-dimethylaminoethyl)-2-imidazolinone・HCL は前臨床薬理学的に広範な研究上、Morphine, Methotrimeprazine 及び aspirin の鎮痛作用に類似するという特異な薬理学的スペクトルを有していることが確認された⁷⁾。又主として open trail による初期の人における臨床試験はこの薬物の dose-dependent な鎮痛効果が示されてきたとされている⁷⁾。しかしながら臨床薬理学上この薬物の2重盲検下における適度の患者割付け並びに良くデザインされた鎮痛効果の検討はなされてこなかった。

我々はこの新薬物の鎮痛効果を厳重な実験条件下で現時点において安全性を保証しえんと考えられる経口投与量を限定された患者数に1人1回限り投与し、過去5年間における当メデカルセンターにおいて、主としてphase IIに相当する条件下における鎮痛剤に関する臨床試験の経験に基づき⁸⁻¹⁰⁾この薬物の鎮痛効果を placebo と比較検討すべく、2重盲検下にこの新薬物は鎮痛剤か否かを副作用との、いわゆる benefit-risk relation という factor を考慮しつつ以下の実験方法に基づき研究したので報告する。

実験方法

(1) 患者選択

患者の選択はこれまで当メデカルセンターの過去5年間において行われてきた鎮痛剤の clinical efficacy に関する protocol に準じて行われ、次のごとくに要約される。(a) 産後48時間以内の患者で episeotomy (mediolateral 又は midline) を受け、かつ所定のコード (以後に述べる) による“中等度 (moderate pain)”以上の痛みを訴える者、(b) 合併者のなかった患者、(c) 母乳を授乳しない者、(d) Aspirin 及びその他の鎮痛剤に hypersensitivity を生じたことがない者、(e) 実験に先立つ6時間以内に他の鎮痛作用を少なくとも生じうるいかなる薬物をも服用していないこと、(f) 承諾書 (いわゆる informed written consent) にサインした者、(g) 18歳以上の者、(h) 一般状態が医学的に良好と考えられた者、等である。

(2) 治療群の設定

4群に分け、錠剤を各群共に3錠を、色、味、大きさ、その他、識別不能の前もって包装 (prepackage tablets) されたものを次のごとくに設定した。

(a) Group I: 1錠 25 mg Imidoline 1錠及び2錠の placebo, (b) Group II: 1錠 25mg Imidoline 2錠及び1錠の placebo, (c) Group III: 1錠 25mg Imidoline 3錠, (d) Group IV: Placebo 3錠。なお各群とも患者数15名、総計60名である。

(3) 各治療群に対する患者割り付けの方法

“中等度 (moderate pain 又は medium と答えた)”以上の痛みの3群が前もって設定された4群の治療群に同じ痛みを訴えたものにそれぞれセットされるように割

* 北海道大学医学部薬理, 前米国国際臨床薬理学フェロー (シンシナチ大学医学部内科臨床薬理部門)

** シンシナチ大学医学部内科臨床薬理部門助教授

*** シンシナチ大学医学部産婦人科助教授

表 1 Treatment group stratification

Pretreatment pain intensity strata	Imidoline			Pl- acebo	Totals
	25mg	50mg	75mg		
Moderate	10	10	10	10	40
Severe	4	4	4	4	16
Very severe	1	1	1	1	4
Total No. of patient	15	15	15	15	60

表 2 Evaluation Method of Response to Analgesic

(1) All interviewed data recorded by one research nurse observer
(2) Subjectively evaluated pain relief and side-effect by patients themselves
(3) Pain intensity difference (PID) scores An ordinal score transposed from the question “How much do the stitches hurt you?” is : 0 no pain 1 mild pain (“a little” or “a bit”) 2 Moderate pain (“medium”) 3 severe pain (“a lot”) 4 very severe or unbearable pain (“a whole lot”) Hourly PID score = (Pretreatment PI) – (Hourly posttreatment PI)
(4) Two different variables measuring pain relief (A) % patients with pain reduction greater than 50% in pretreatment pain intensity score (B) Summed pain intensity difference (SPID) score during treatment period

り付けられた (predetermined enforced allocation). 従って 4 人の同程度の痛みを訴える者がいずれかの組に一回限り、2 重盲検下で割り付けられることになる。又この方法からこの研究は一つの between-patient comparison であることが理解される。なお crossover 法はいわゆる episiotomy pain そのものの比較的短い経過からこの研究のためには不適當であると考えられる。以上の割り付け法による各群への痛みの程度による患者数の分布は表 1 のごとくであつた。

(4) 鎮痛効果並びに副作用判定方法

今日 National analgesic study data form¹¹⁾及び同じく副作用判定方法¹²⁾として広く用いられ、かつ当メデ

カルセンターにおいて過去 5 年間使用され⁸⁻¹⁰⁾確認され¹⁰⁾ている方法に準じて行われた。それを要約すると表 2 のごとくである。なお表 2 に示されていない効果判定に関するいくつかの重要な factor を要約すると——(a) 投薬後に痛みが更に増強し何らかの鎮痛剤を必要としたものは、その時点からインタビューを中止し、その後の痛みの程度は最初のスコアと同じに記載した (本試験では 3 人の患者でのみ、かかる事態が生じた)。 (b) もし患者に adverse drug reaction を含む何らかの emergency care を必要とする場合は code が破られその薬物及び量を確認するか (かかる事態は全くなかつた)。 (c) Supportive perineal care 及び時々起立歩行に関しては投薬後の最後の 4 時間のみ許可する。 (d) 薬物は空腹時一定量の水と共に看護婦立会いの下に与え、投与後 2 時間右腹臥位とする。 (e) 本試験において睡眠せる患者は、“痛みなきは眠りうる”又は“眠りうるは痛みなし”のいずれもが正しくない¹⁴⁾からインタビュー時は覚醒される。なお服作用に関しては leading question を用いず、“Yes”と答えた者につき所定の方法で主観的に訴えたもののみをチェックした。

(5) 統計学的解析法

統計学的に正当化されると考えられる方法¹⁵⁾により表 3 のごとくコンピュータープログラムによつて解析された。

表 3 Statistical analysis of date

(1) Kruskal-Wallis one-way analysis of variance ($\alpha=0.05$) for over-all comparison of effectiveness of 4 treatments with respect to (1) mean hourly PID scores (2) mean 6 hour summed PID scores
(2) Mann-Whitney U test ($\alpha=0.05/4=0.01$) for paired comparison (drug versus placebo)
(3) Chi-square test for all other data for treatment difference (nominal data, side-effect etc.)
(4) Computer analyses by using a specially written program prechecked for accuracy

結 果

表 1 に示すごとく当実験における割り付け法に基づく痛みの程度と患者の分布は完全であつた。これらの各治療群における患者の平均年齢、体重、平均分娩回数、6 時間以上前に服用された barbiturates 又は投与された narcotics、分娩中に使用された anesthetics、分娩後本

図 1 Time Effect Relationships Depicted by Hourly Mean Pain Intensity Difference (PID) Score

図 2 Analgesic Efficacy of Imidoline in Episiotomy Patients as Measured by 6 Hour Summed Pain Intensity Difference (SPID) Scores

実験加入までに要した時間等の間に有意の差はなかった。Pain relief に関する効果判定は図 1, 2, 3 のごとくいくつかの判定法の下に解析されたが、薬物と placebo との間に差は見られない。よつて research nurse observer に analgesic efficacy を識別しうるか否かの疑問が生じた。このようなアプローチはその observer によつて pain score の時間経過に伴うその曲線が異なるかも知れない可能性からも十分に予測されるからである¹⁴⁾。この可能性をテストするため Aspirin とその placebo をほぼ同じ患者数を同一条件下で割り付けしその効果を分析判定した。図 4 のごとく当 research

図 3 Analgesic Efficacy of Imidoline in Patients with > 50% Pain Reduction

observer は明らかに “effective drug” を placebo と識別しうるということがわかった。

副作用のうち訴えの多かったものは dizziness, drowsiness, headache, abdominal discomfort, weakness 等で総計 38 回に記載され、そのうち Imidoline 75mg 群が 17 回を占めたが、各群に訴えの種類による有意の差はなかった。しかしながら 1 人につき 1 回以上の副作用を訴える頻度の上では Imidoline 75mg 群で有意に高かった(表 4)。同じく血圧に対する影響でも Imidoline 75mg 群で起立性低血圧を生ずる傾向が見られたが有意の差はなく、その他体温、呼吸数、脈拍等の理学的所見にも各群で有意差は見られなかった。なお本試験中他の鎮痛剤を必要としたものが 3 名見られたが 3 群に 1 名ずつ割り付けられていた。

考按並びに結語

本試験はいわゆる薬物効果に関する Phase II に相当するものであると考えられる。2 重盲検下に今日までその効果がありとされてきた鎮痛剤の episiotomy pain をモデルとした efficacy study は明らかに感受性の高い再現性を有する方法として確認されている⁸⁻¹⁴⁾。本実験は Imidoline が鎮痛剤なりや否やを between-patient

図 4 Analgesic Efficacy of Aspirin Conducted by the Same Research Nurse Observer in Post-episiotomy Patients

表 4 Analgesic evaluation of imidoline side effects

Treatment group (n)	No. patients with 1 or more	Total number
Placebo (15)	8	10
Imidoline 25mg (15)	6	7
Imidoline 50mg (15)	4	4
Imidoline 75mg (15)	12*	17
Total (60)	30	38

* $p < 0.02$

comparison として比較的嚴重な条件下で実施されたから、この実験条件下におけるこの新薬物に関する結論は次のごとくに要約されよう。

(1) 2重盲検下での Imidoline は placebo に比し、episiotomy pain model という再現性の高い確立された鎮痛効果判定下では efficacy を生じなかった。

(2) 同一条件下における同一 observer による aspirin の efficacy は明らかに証明された。

(3) Imidoline 投与群のうち投与量の高い投与群で副作用の発現頻度が高かった。

従つて鎮痛剤としての Imidoline はその有用性を臨床疑つてよいものと断定される。

文 献

- 1) Beaver, W. T.: Mild analgesics, a review of their clinical pharmacology. *Am. J. Med. Sci.* **250** : 577, (1965).
- 2) Lasagna, L.: The clinical evaluation of morphine and its substitutes as analgesics. *Pharmacol. Rev.* **16** : 47, (1964).
- 3) Beaver, W. T.: The pharmacologic basis for the choice of an analgesic. I and II. Potent analgesics and mild analgesics. *Pharmacol. for Physician.* **4** : No. 10 and 12, (1970).
- 4) Vandam, L. D.: Analgesic drugs. The potent analgetics. *New. Eng. J. Med.* **286** : 249, (1972).
- 5) Smith, M. J. H. and Smith, P. K.: The salicylates, New York, 1966, John Wiley and Sons.
- 6) Tainter, M. L. and Ferris, A. J.: Aspirin in modern therapy, New York, 1969, Sterling Drug Inc.
- 7) CL 48156 brochure for investigators, Lederli Co., Pearl River.
- 8) Bloomfield, S. S., Gaffney, T. E. and Howett, M.: Comparative analgesic efficacy of chlorphenesin carbamate and acetylsalicylic acid after episiotomy. *Anesth. Analg.* **46** : 515, (1967).
- 9) Bloomfield, S. S.: Tourniquet and episiotomy pain as test models for aspirin-like analgesics. *J. Clin. Pharmacol.* **10** : 361, (1970).
- 10) Bloomfield, S. S., Barden, T. P. and Hille, R.: Clinical evaluation of flufenisal, a long-acting analgesic. *Clin. Pharmacol. Therap.* **11** : 747, (1970).
- 11) Bellvielle, J. W., Forrest, W. H. and Brown, B. W.: Clinical and statistical methodology for cooperative clinical assays of analgesics.

- Clin. Pharmacol. Therap. **9**: 290, (1968).
- 12) Bellvielle, J. W., Forrest, W. H., Elashoff, J. and Laska, E.: Evaluating side effects of analgesics in a cooperative clinical study. Clin. Pharmacol. Therap. **9**: 303, (1968).
- 13) Houde, R. W., Wallenstein, S. L. and Rogers, A.: Clinical pharmacology of analgesics. I. A method of assaying an analgesic effect. Clin. Pharmacol. Therap. **1**: 163, (1960).
- 14) Lasagna, L.: The Clinical measurement of pain. Ann. N.Y. Acad. Sci. **86**: 28, (1960).
- 15) Siegel, S.: Nonparametric statistics for behavioral sciences. New York, 1956, McGraw-Hill Book Company, Inc.

質問 関隆(杏林大薬理)

アスピリンの効果は投与後1時間ないし2時間のところが最高になりませんか。

回答

過去の成績では2時間前後です。しかし会陰切開後疼痛そのものの経過が幾つかの observer によつて異なると思う。

質問 斧田大公望(立教大)

50% pain-reduction という御説明がありました。その規準をもう少し詳しく教えて下さい。

回答

今日確立された痛みの強さの定量方法の1つに Beecher, Lasagna¹⁴⁾ 及び Houde¹³⁾ らの方法があつた。すなわち患者の訴えを5段階に分けスコア化して hourly PID, summed PID, 50% reduction of initial pain level などの反応を調べる方法です。50%以上の pain-reduction とは薬物投与前のスコアから投与後のスコアを差し引いて算出したものです。この値は薬がよく効いたということを示す1つの指標として妥当性があることが認められています。

但しこの index 1つをもつてその efficacy を論ずるものではなく多角的にいくつかの phase を経てその efficacy は決定されるべきであると考えられます。