

交替二重盲法에 依한 Lexotan의 臨床的 研究*

A Double Blind Crossover Study of Lexotan

서울大學校醫科大學 神經精神科學教室

李 定 均

緒 論

1951年 Sternbach에 의하여 benzodiazepine compound인 chlordiazepoxide가 합成된以後, diazepam, oxazepam等의 많은 benzodiazepine系의 製劑가 開發되어 臨床의으로 많이 使用하게 되었다.

1968年 開發된 Lexotan은 benzodiazepine系 藥物로서 bromide을 包含하고 있는 pyridylbenzodiazepine群에 屬하며 다른 benzodiazepine系 藥物에 比하여 빨리 吸收되고 規則적으로 一定하게 排泄된다고 밝혀졌다.

化學構造는 다음과 같다.

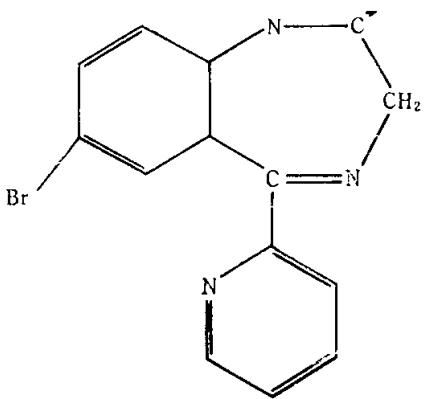


Fig. 1. 7-bromo-5-(2-pyridyl)-1,4-benzodiazepine-2(1H)-one

Peak plasma level은 1時間이고 plasma half life는 20時間이다.

動物實驗에서 Bandall(1968)은 Lexotan이 強力한 tranquilizing, anti-fighting 및 anti-convulsive action이 있고 이런 作用은 chlordiazepoxide나 diazepam 보

다 強하고 特히 筋弛緩作用과 抗痙攣作用은 diazepam 보다 越等하게 強하다고 한다.

各國에서 이루어진 臨床報告들에 依하면 Lexotan은 身體症狀을 수반하는 不安症狀 뿐 아니라 强迫神經症, 恐怖症, 神經症性憂鬱症에도 그 効果가 헌자하다고 한다(Okuma et al., 1971, Kerry et al., 1972, Drapper, 1975, Okuse et al., 1971)

本研究에서는 交替二重盲法 double blind crossover method을 使用하여 調査하였다.

實驗對象 및 方法

本研究는 1978年 11月부터 1979年 6月까지 서울大學病院 神經精神科外來患者 및 入院患者에서 不安神經症, 强迫神經症, 精神身體障礙 및 恐怖神經症이 라고 診斷된 患者 40名을 對象으로 하였고 이들의 診斷에 따른 年齢 및 性別分布는 Table 1과 같다.

診斷은 DSM II의 分類에 따랐다.

Table 1. Age and sex distribution for diagnosis

Age Sex	Anxiety N.		Ob-cmpmp. and phobia		Psychoso- matic		Total
	M.	F.	M.	F.	M.	F.	
18~29	6	4	5	2	3	2	22
30~39	2	1	1	1	3	4	12
40~49	1	1	1	0	1	2	6
Total		15		10		15	40

Lexotan과 placebo의 効果를 比較하기 위하여 二重盲法 交替法을 使用하였다. 各患者에게 각각 3個月間의 實驗을 施行하였다. 患者를 2群으로 나누어서 A群은 Lexotan을 1日 9mg(3分하여 3mg式 3回服用) B群은 1日 18mg(3分하여 6mg式 3回服用) 投與하였다.

A, B群을 또 2群으로 나누어 L-P群은 Lexotan을 6週日 投與하고 1週 無藥日을 두고는 placebo를 6週日

* 本研究의一部는 서울大學病院 臨床研究費로서充當됨.

주는 1週無藥日을 두는 方法으로 3個月間을 觀察하였고 P-L群은 placebo를 먼저 投與하고 다음 Lexotan을 投與하는 方法으로 3個月 觀察하였다.

double blind method으로 患者나 評價하는 醫師도 Lexotan과 placebo를 區別하지 못하도록 하였다.

評價方法은 Global Symptom Checklist(15個 精神症狀과 20個의 身體症狀項目으로 構成)를 使用하였고 각各의 症狀을 4段階로 區分하여 評價하였다(0: no symptom, 1:mild, 2:moderate, 3:severe).

Global Checklist는 藥物投與前과 每2週日마다 各藥物投與後 評價하였다. 또 3週間의 實驗에서 期間이 未達되는 例는 除外하였다.

또 같은 疾患群에서 共通의로 나타나는 가장 많은 4가지 症狀을 Global Checklist에서 추출하여 各疾患의 target symptom으로 보고 각各比較하였다.(McLeod et al., 1970)

實驗結果

1. Table II a의 全體精神症狀 對照群(Global Symp-

Table 2a. Sum of global psychiatric symptom checklist (P-L group)

Symptom/group	Group A(9mg/day, N=10)			Group B(18mg/day, N=10)		
	Pretreat. (control)	Placebo	Lexotan	Pretreat. (control)	Placebo	Lexotan
1. Anxiety	20	17	8	21	16	6
2. Inner tension	20	17	9	20	17	8
3. Restlessness	18	17	13	15	13	9
4. Feeling of inadequacy	13	12	10	18	16	13
5. Depressed mood	18	16	13	17	15	13
6. Poverty of affect	6	5	4	5	4	4
7. Disturbance of concentration	16	13	11	17	13	11
8. Irritability	7	7	3	8	7	4
9. Loss of drive	14	13	11	14	12	9
10. Excitation	3	3	2	2	2	1
11. Impairment of social contact	8	7	4	7	6	4
12. Phobia	13	12	6	14	13	5
13. Compulsive idea	16	14	9	17	15	8
14. Decreased libido	8	8	6	8	7	7
15. Decreased potency	4	4	3	5	5	5
Total	184	165	112	188	161	107
comparison with A and B group				df=2 $\chi^2=0.324$ p>0.5		
comparison with control and placebo				df=1 $\chi^2=0.200$ p>0.5		
comparison with placebo and Lexotan				df=1 $\chi^2=12.156$ p<0.005		

Table 2b. Sum of golobal psychiatric symptom checklist (L-P group)

Symptom/group	Group A (9mg/day, N=10)			Group B (18mg/day, N=10)		
	Pretreat. (Pontrol)	Lexotan	Glacebo	Pretreat. (control)	Lexotan	Placebo
1. Anxiety	21	8	16	22	5	15
2. Inner tension	19	10	16	20	7	16
3. Restlessness	15	10	13	14	8	12
4. Feeling of inadequacy	16	12	14	17	13	14
5. Depressed mood	19	12	14	18	12	14
6. Poverty of affect	7	5	5	6	5	5
7. Disturbance of concentration	17	11	14	16	11	14
8. Irritability	9	5	8	9	4	7
9. Loss of drive	15	9	13	13	9	11
10. Excitation	3	2	2	3	1	1
11. Impairment of social contact	8	4	5	7	4	4
12. Phobia	14	7	12	15	6	12
13. Compulsive idea	17	9	14	18	8	13
14. Decreased libido	9	7	7	9	8	7
15. Decreased potency	5	3	3	7	6	6
Total	194	114	156	194	107	151

comparison with A and B group

 $df=2 \chi^2=0.148 p>0.5$

comparison with control and placebo

 $df=1 \chi^2=0.037 p>0.5$

comparison with placebo and Lexotan

 $df=1 \chi^2=8.373 p<0.005$ Lexotan-placebo group에서 $df=1 \chi^2=0.037 p>0.05$

Comparison of placebo-Lexotan:

placebo-Lexotan group에서 $df=1 \chi^2=12.156 p<0.005$ Lexotan-placebo group에서 $df=1 \chi^2=8.373 p<0.005$

即 A group(Lexotan 9mg/day)와 B group(Lexotan 18mg/day) 사이에는 차이가 없고 control과 placebo 사이에도 차이가 없으며 placebo와 Lexotan 사이에는有意한 차이가 있다.

2. Table IIIa에서 보는 바와 같이 身體症狀에서 보면 placebo-Lexotan群에서 A群 및 B群의 身體症狀의 總點은 Lexotan投與群에서 placebo投與群보다 현저히 낮았다. (A群에서 Lexotan 123, placebo 227, control 256이고 B群에서 Lexotan 111, placebo 228, control 267이었다).

Lexotan-placebo群에서도 A群 및 B群의 身體症狀의 總點은 Lexotan投與群에서 placebo投與群보다 현저히 낮았다(A群에서 Lexotan 124, placebo 222, control 267)며 B群에서 Lexotan 116, placebo 210, control 265이었다).

이 결과를 統計處理해 보면 각群의 差異는 다음과 같다.

Comparison of A group (Lexotan 9mg/day)-B group (Lexotan 18mg/day):

placebo-Lexotan group에서 $df=1 \chi^2=0.85 p<0.5$ Lexotan-placebo group에서 $df=2 \chi^2=0.211 p<0.5$

Comparison of control (pretreatment)-placebo:

placebo-Lexotan group에서 $df=1 \chi^2=2.437 p>0.5$ Lexotan-placebo group에서 $df=1 \chi^2=5.453 p<0.05$

Comparison of placebo-Lexotan:

placebo-Lexotan group에서 $df=1 \chi^2=43.444 p<0.005$ Levotan-placebo group에서 $df=1 \chi^2=34.04 p<0.005$

即 A group와 B group사이에는 차이가 없고 control과 placebo에서 Lexotan-placebo group에서 차이가 있는 것은 Lexotan으로 症狀이 好轉된 다음에 placebo를 投與한 結果라고 生覺된다.

3. 각各의 症狀은 Table IV에서 보는 바와 같이 藥物投與前과 placebo 및 Lexotan投與後를 比較하였고 각 症狀別로 control과 placebo 및 control과 Lexotan을 각各比較하였다.

4. 診斷에 따른 變化는 Table V에서 보는 바와 같이 각 診斷別 target symptom는 다음과 같다.

a) 不安神經症 : anxiety, inner tension restlessness,

Table 3a. Sum of global somatic symptom checklist (P-L group)

Symptom/Group	Group A (9mg/day, N=10)			Group B (18mg/day, N=10)		
	Pretreat. (control)	Placebo	Lexotan	Pretreat. (control)	Placebo	Lexotan
1. Difficulty in falling asleep	12	10	5	12	10	4
2. Disturbance of sleep	18	16	8	17	15	6
3. Fatigue	22	19	14	24	20	12
4. Loss of appetite	10	9	7	10	9	7
5. Increased appetite	4	4	3	3	2	2
6. Dizziness	15	13	8	17	14	8
7. Paresthesia	12	10	6	13	11	5
8. Sensation of pain	15	13	7	16	14	6
9. Hot flush	16	14	7	15	13	5
10. Bout of sweating	13	12	6	11	10	5
11. Headache	25	23	11	27	24	9
12. Dyspnea	12	10	5	11	9	4
13. Precordial pain	6	5	3	10	9	4
14. Palpitation	20	18	7	22	19	6
15. Paroxysmal tachycardia	4	4	2	3	3	2
16. Dysphagia & indigestion	18	15	7	20	16	8
17. Nausea	16	15	6	17	14	6
18. Vomiting	6	5	3	6	5	3
19. Constipation	8	8	6	9	8	7
20. Diarrhea	4	4	2	4	3	2
Total	256	227	123	267	228	111
comparison with A and B group	df=2 $\chi^2 = 0.85$ p>0.5			df=1 $\chi^2 = 2.437$ p>0.5		
comparison with control and placebo	df=1 $\chi^2 = 43.444$ p<0.005					
comparison with placebo and Lexotan						

Table 3b. Sum of global somatic symptom checklist (L-P group)

symptom	A group (9mg/day, N=10)			B group (18mg/day, N=10)		
	Pretreat. (control)	Lexotan	Placebo	Pretreat. (control)	Lexotan	Placebo
1. Difficulty in falling asleep	13	5	11	12	4	10
2. Disturbance of sleep	18	7	15	18	6	14
3. Fatigue	23	14	20	22	14	19
4. Loss of appetite	11	7	9	11	7	9
5. Increased appetite	4	3	4	4	3	4
6. Dizziness	16	8	14	15	9	13
7. Paresthesia	13	7	10	11	6	9
8. Sensation of pain	14	7	12	16	7	12
9. Hot flush	15	7	13	14	6	12
10. Bout of sweating	12	7	11	12	6	10
11. Headache	27	11	23	28	10	22
12. Dyspnea	13	5	11	12	4	9

—Lee, C.K.: A Double blind Crossover Study of Lexotan—

13. Precordial pain	7	3	5	6	3	4
14. Palpitation	25	8	20	23	7	19
15. Paroxysmal tachycardia	3	2	3	3	1	2
16. Dysphagia & indigestion	17	7	14	22	8	15
17. Nausea	15	6	12	17	6	12
18. Vomiting	6	2	4	5	2	4
19. Constipation	9	6	7	7	5	6
20. Diarrhea	6	2	4	7	2	5
Total	267	124	222	265	116	210

comparison with A and B group
 comparison with control and placebo
 comparison with placebo and Lexotan

df=2 $\chi^2=0.211$ p>0.5
 df=1 $\chi^2=5.453$ p<0.025
 df=1 $\chi^2=34.04$ p<0.005

Table 4a. Difference of psychic symptom score for each symptom

Symptom	Score	Comparison	P-value	P - 8	L - 6	C - L	p>0.05
1. Anxiety	C-84 P-64	C-P p>0.05		11. Impairment of social contact	C-30 P-22	C-P L-16	p>0.05
	L-27	C-L p<0.01		12. Phobia	C-56 P-49	C-P L-24	p>0.05
2. Inner tension	C-79 P-66	C-P p>0.05			C-68 P-56	C-P L-34	p<0.01
	L-34	C-L p>0.01		13. Compulsive idea	C-34 P-29	C-P L-28	p>0.05
3. Restlessness	C-62 P-55	C-P p>0.05			C-21 P-18	C-P L-17	p>0.05
	L-40	C-L p>0.05		14. Decreased libido	C-34 P-28	C-P C-L	p>0.05
4. Feeling of inadequacy	C-64 P-56	C-P p>0.05			C-21 P-18	C-P C-L	p>0.05
	L-48	C-L p>0.05		15. Decreased potency	C-21 P-17	C-P C-L	p>0.05
5. Depressed mood	C-72 P-59	C-P p>0.05					
	L-50	C-L p<0.05					
6. Poverty of affect	C-24 P-19	C-P p>0.05					
	L-18	C-L p>0.05					
7. Disturbance of concentration	C-66 P-54	C-P p>0.05					
	L-44	C-L p>0.05					
8. Irritability	C-33 P-29	C-P p>0.05		1. Difficulty in falling asleep	C-49 P-39	C-P L-18	p>0.05
	L-16	C-L p<0.01			C-71 P-57	C-P C-L	p<0.01
9. Loss of drive	C-56 P-49	C-P p>0.05		2. Disturbance of sleep	C-71 P-57	C-P L-27	p>0.05
	L-38	C-L p>0.05			C-91 P-74	C-P C-L	p<0.01
10. Excitation	C-11	C-P p>0.05		3. Fatigue	C-91 P-74	C-P C-L	p>0.05

C : control (pretreatment)

P : placebo

L : Lexotan

Table 4b. Difference of somatic symptom score for each symptom

Symptom	Score	Comparison	P-value
1. Difficulty in falling asleep	C-49 P-39	C-P L-18	p>0.05
2. Disturbance of sleep	C-71 P-57	C-P C-L	p<0.01
3. Fatigue	C-91 P-74	C-P C-L	p>0.05

—李定均：교체이증증법에 의한 Lexotan의 임상적 연구—

	L-54	C-L	p<0.01		P-18		
4. Loss of appetite	C-42	C-P	p>0.05		L-10	C-L	p<0.01
	P-36			19. Constipation	C-33	C-P	p>0.05
	L-28	C-L	p>0.05		P-29		
5. Increased appetite	C-15	C-P	p>0.05		L-24	C-L	p<0.05
	P-14			20. Diarrhea	C-21	C-P	p>0.05
	L-11	C-L	p>0.05		P-16		
6. Dizziness	C-63	C-P	p>0.05		L- 8	C-L	p<0.01
	P-53						
	L-33	C-L	p<0.01				
7. Paresthesia	C-49	C-P	p>0.05				
	P-40						
	L-24	C-L	p<0.01				
8. Sensation of pain	C-61	C-P	p>0.05				
	P-51						
	L-27	C-L	p<0.01				
9. Hotflush	C-60	C-P	p>0.05				
	P-50						
	L-25	C-L	p<0.01				
10. Bout of sweating	C-48	C-P	p>0.05				
	P-43						
	L-24	C-L	p<0.01				
11. Headache	C-107	C-P	p>0.05				
	P-90						
	L-41	C-L	p<0.01				
12. Dyspnea	C-48	C-P	p>0.05				
	P-37						
	L-18	C-L	p<0.01				
13. Precordial pain	C-29	C-P	p>0.05				
	P-23						
	L-13	C-L	p<0.01				
14. Palpitation	C-90	C-P	p>0.05				
	P-76						
	L-28	C-L	p<0.01				
15. Paroxysmal tachycardia	C-13	C-P	p>0.05				
	P-12						
	L- 7	C-L	p>0.01				
16. Dysphagia & indigestion	C-77	C-P	p>0.05				
	P-60						
	L-30	C-L	p<0.01				
17. Nausea	C-65	C-P	p>0.05				
	P-53						
	L-24	C-L	p<0.01				
18. Vomiting	C-23	C-P	p>0.05				

C: control (pretreatment)

P: placebo

L: Lexotan

Table 5. Sum of target symptoms for each diagnosis
a) Anxiety neurosis (N=12)

Target sx	Anxie-ty	Inner ten-sion	Res-tless-ness	Palpi-tation	Total
Pretreatment	28	16	16	20	80
Lexotan	10	11	8	12	41
Placebo	24	13	14	8	69

comparison with Lexotan and placebo...p<0.05

b) Obsesssive-compulsive and phobia (N=9)

Target sx	Anxiety	Poverty of affect	Compul-sive idea	Impair-ment of social contact	Total
Pretreatment	13	10	31	15	69
Lexotan	5	5	17	10	37
Placebo	12	10	29	14	65

comparison with Lexotan and placebo...p<0.05

c) Psychosomatic disorder (N=14)

Target sx	Somatic sx	Anxiety	Decreased potency	Depressed mood	Total
Pretreatment	30	17	21	22	90
Lexotan	10	9	15	16	50
Plaebio	27	15	20	20	82

comparison with Lexotan and placebo...p<0.025

palpitation

b) 強迫神經症 : anxiety, poverty of affect, compulsive idea, impairment of social contact

c) 精神身體障礙 : somatic symptom, anxiety, decreased potency, depressed mood

不安神經症에서 target symptom의 總計는 藥物投與

前이 80, placebo에서 69, Lexotan에서 41로서 placebo와 Lexotan間に有意한 差異가 있음을 알 수 있다.

强迫神經症에서 target symptom의 總計는 藥物投與前이 69, placebo 65, Lexotan 37로서 placebo와 Lexotan間に有意한 差異가 있다.

精神身體障礙에서도 target symptom의 總計는 藥物投與前이 90, placebo 82, Lexotan 50으로서 placebo와 Lexotan사이에는 有意한 差異를 認定할 수 있다.

5. 副作用

Lexotan投與群에서 8例에서副作用이 있었다. 그중 1例는 藥物投與 1日後에 anxiety, agitation等이 더욱 悪化되었다가 5日後부터恢復된 바 있었다. 18mg/day인 B群에서輕度의步行失調ataxia를 2例 보았고 5例에서 drowsiness, dry mouth를 보았으나 모두數日内에 없어지는一時的現象이었다.

投藥을 中斷한 다음 禁斷症狀이나 3個月間의 試驗에서 習慣性을 認定할 만한 症狀은 볼 수 없다.

考 察

여러가지 症狀은 placebo effect에 의하여 어느程度好轉될 수 있으므로(Plutchik et al., 1969, Cromie 1963) 本研究에서는 double blind crossover method를 使用하여 Lexotan의 効果를 관찰했다. 二重盲法의 條件이 藥物의 副作用때문에 完全히 지켜질 수 없고 benzodiazepine系藥物을 먼저 投與했을 경우 그 다음 placebo投與시에 수 어느程度 藥物의 영향을 줄 수 있다는 問題點이 있다(Plutchik et al., 1969, Cromie 1963). 그러나 Lexotan은 比較的 빨리 規則의로 排泄됨으로 本實驗에서는 Lexotan投與가 끝난 다음 1週일의 無藥期를 두고 placebo를 投與하였다.

Rickel等(1966, 1967, 1970, 1971)의 年齡, 性, 治療者의 性格, 治療環境, 藥物의 모양, 治療前 다른 藥物의 服用여부等 非特異的 要因들이 어느程度 藥物의 効果 및 placebo效果를 變化시킨다고 報告하다.

本實驗의 對象者中相當數가 實驗前에 다른 抗不安藥物 또는 抗憂鬱劑로 治療를 받았고(36.5%) 그들의 平均 罹病期間(1.8年) 및 캡슐로 만들어진 藥物을 投與받았다는 等 非特異性要因들이 어느程度 本實驗結果에 영향을 미칠 수 있었으리라고 생각된다.

placebo와 Lexotan의 差異는 穩乏한 効果差異가 있었다. 그러나 placebo의 効果는 다른 研究에서와 같이 輕微하였다.

Rickels等(1971)은 實驗前 다른 抗不安藥物을 使用하

였던 患者, 또는 症狀이 甚하거나 오랫동안 痘을 앓은患者에서 placebo effect가 減少한다고 報告하였고 Lipman等(1969) Rickels et al., (1966, 1970, 1972)은 患者的 年齡, 性, 藥物의 模樣等 非特異的 要素가 placebo 및 藥物에 영향을 미친다고 報告하였다.

Kerry(1972) 및 Okuse(1970)의 報告와 같이 精神症狀中 anxiety, inner tension, restlessness, depressed mood, irritability, phobia, compulsive idea等이 好轉되었다.

身體症狀에서는 insomnia, fatigue, dizziness, paresthesia, sensation of pain, hot flush, bout of sweating, headache, dyspnea, pericardial pain, palpitation, dysphagia, and indigestion, nausea, vomiting, diarrhea, 等에는 治療效果가 있었으나 loss of appetite, increased appetite, paroxysmal tachycardia, constipation等에는 治療效果가 없었다.

不安神經症, 強迫神經症, 精神身體障礙等에 모두 Lexotan의 治療效果를 認定할 수 있었으나 3者間의 好轉度의 差異는 認定할 수 없었다. 上의 結果로 보아 精神疾患의 分類가 原因의 分類가 아니므로 Lexotan과 같은 抗不安劑의 効果 및 治療의 價値는 診斷名보다는 症狀의 種類와 程度에 따라 決定된다고 생각된다.

Kerry等(1972)은 Lexotan을 1日 10mg씩 2週日間使用하였을 때 36%에서 一時의步行失調 및 drowsiness를 經驗하였다고 報告하였고 Okuse等(1971)은 内科患者에게 주었더니 全患者의 60%에서 一時의副作用을 經驗하였다고 報告하였다.

本研究에서는 8例(20%)에서 一時의 anxiety, agitation, ataxia, drowsiness, dry mouth等을 經驗하였는데 48時間內消失하였다. 이것은 다른 報告들보다 적은 것이다. 또 習慣性이나 禁斷症狀의 發現을 認定할 수 없었다.

以上의 結果로 보아 一日 Lexotan 9mg이 韓國人에게는 適當量인 것 같고 18mg은 症狀에 따라 投與할 수 있다고 料된다.

結 語

Lexotan의 精神疾患에 對한 効果를 不安神經症, 強迫神經症 및 恐怖症, 精神身體障礙 患者 40名을 對象으로 placebo를 使用하여 交換二重盲法으로 比較한 바 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. Lexotan은 placebo에 比하여 全般的으로 精神症狀을 好轉시켰다.

2. Lexotan에서 9mg/日인 A group와 18mg/日인 B group間에는 差異를 認定할 수 없었다.
3. control과 placebo의 效果의 差異가 없다.
4. placebo와 Lexotan사이에는 有意한 差異를 認定 할 수 있다.
5. Lexotan을 먼저 投與한 群에서 placebo를 먼저 준 群보다 placebo의 效果가 control에 比하여 若干 좋 은 것은 Lexotan으로 症狀이 好轉된 結果로 思料되나 兩群에서 統計的으로는 差異가 없다.
6. 不安神經症, 强迫神經症 및 恐怖症, 精神身體障礙에서 Lexotan은 현저한 治療效果를 認定할 수 있다.
7. 全患者의 20%(8例)에서 一時的인 anxiety, agitation, ataxia, drowsiness, dry mouth等의 副作用이 있으나 48時間內에 消失되었다.
8. 習慣性이나 禁斷症狀은 認定할 수 없었다.

—ABSTRACT—

A Double Blind Crossover Study of Lexotan

Chung Kyoong Lee

Department of Neuro-Psychiatry, College of Medicine,
Seoul National University, Seoul, Korea

A double blinded crossover study of Lexotan was carried out in 40 patients who had been suffered from anxiety neurosis, obsessive-compulsive neurosis, phobia and psychosomatic disorder.

The results were as follows:

1. It was found that Lexotan was far more effective than placebo in the improving the neurotic symptoms.
2. There was no difference between group A (Lexotan 9mg/day) and group B (Lexotan 18mg/day).
3. No difference was found between control and placebo.
4. There was a significant difference between placebo and Lexotan.
5. The slight effectiveness of placebo in L-P group compared with placebo in P-L group was due to an improvement by Lexotan that was given previously, however there was no statistic difference between them.
6. There was no difference in improvement among

diagnostic group by Lexotan.

7. The incidence of side effect was relatively low (20%) and most of the side effects(anxiety, agitation, ataxia, drowsiness and dry month) were occurred within 48 hours.

8. We had found no abstinence syndromes nor habituation signs in the study.

REFERENCES

- Cromie, B.W.: *The feet of clay of the double-blind trial.* *Lancet*, 2:994, 1963.
- Drapper, R.: *Clinical experience with Ro-5-3350.* *J. Int. Med. Res.*, 3:214, 1975.
- Kerry, R.J., et al.: *A double blind cross over comparison of Ro-5-3350. Bromazepam, Diazepam and Chlordiazepoxide in the treatment of neurotic anxiety.* *Psychopharmatics*, 13:122, 1972.
- Lipman, R.S., et al.: *Medication attitude and drug response.* *Dis. of the Nerv. Syst.*, 30:453, 1969.
- McLeod, W.R. R.M. Mowbray, and B. Davis: *Trial of Ro-5-3350 and Diazepam for anxiety symptoms.* *Cl. Pharmacol. and Therap.* II:856, 1979.
- Okuma, T. et al.: *Effect of 7-Bromo-5-(2-phridyl)-3H1,4-benzodiazepine-2(1H)-one.* *Folia Psychiat., et Neurol. Japonica*, 25:181, 1971.
- Okuse, et al.: *Clinico-pharmacological studies on Bromazepam as therapeutics for internal medical disease.* *Jap. Psychosomatic Society, Vol. II. No. 5. Tokyo* 1971.
- Plutchik, R., S.R. Platmen and R.R. Fieve: *Three alternative to the double-blind.* *Arch. Gen. Psychiatry*, 20:38, 1969.
- Randall, L.O.: *Psychopharmacology*, Academic Press, N.Y. 1968.
- Rickels, K., et al.: *Prev. medication, duration of illness and placebo response.* *Nerv. Ment. Dis.*, 142: 548, 1966.
- Rickels, D., R.W. Downing: *Drug and placebo treated neurotic outpatients.* *Arch. Gen. Psychiat.*, 16:367, 1967.
- Rickels, K., et al.: *Drug treatment in depressive illness (amitriptyline and chlordiazepoxide in two neurotic populations).* *Dis. Nerv. Syst.*, 31:30, 1970.

—Lee, C.K.: A Double blind Crossover Study of Lexotan—

Rickels, K., et al.: *Drug doctor warmth and clinic setting in the symptomatic response to minor tranquilizers.* *Psychopharmacologica*, 20:218, 1971.

in anxious outpatient: a comparison of the normal and treated neurotic patient. *Am.J. Psychiat.*, 128: 1007, 1972.

Rickels, K., et al.: *Evaluating clinical improvement*