上気道炎治療剤ダンリッチ®の使用経験

—二重盲検法による鼻腔抵抗測定—

おか ひろし いつ しき のぶ ひこ こう だ ひろ かず
丘 村 熙*・一 色 信 彦**・甲 田 博 和***

I. は じ め に

上気道の急性炎症性疾患に対しては、従来から対症療法が大きなウエートを占めているが、その治療薬剤の効果判定に当っては、自覚症状を中心とした主観的評価によるものが多い。又、かかる薬剤はしばしば種々の薬物を配合する事により相乗効果をねらっているが、真に配合効果があるや否やの検討が行われているのも少い。

今回、我々は住友化学工業(株)より上気道炎治療剤ダンリッチ®の提供をうけたので、鼻腔抵抗の改善面より客観的検討を行うと共に、ダンリッチを構成する三種の単味成分による鼻腔抵抗の改善度と配合剤によるそれとを二重盲検法により比較検討したので、ここに報告する。

II. 方 法

A. 対象

昭和49年11月より昭和50年2月にかけて鼻閉を主訴とした男21例、女15例、計36例(21~48才)を対象とした。この36例の内訳は急性鼻炎14例、アレルギー性鼻炎3例、急性鼻咽頭炎19例であった。

B. 使用薬剤と投与方法

使用薬剤たるダンリッチは副交感神経遮断剤：イソプロパマイド・アイオダイド(isopropamide iodide)、交感神経刺激剤：塩酸フェニルプロパノールアミン(phenylpropanolamine hydrochloride)及び抗ヒスタミン剤：塩酸ジフェニルピラリン(diphenylpyraline hydrochloride)の3種を徐放製剤のスパンスール型とした配合剤で、鼻汁分泌の抑制と粘膜充血除去を意図している。

これら3成分の配合効果をみる為に、次の如き6製剤を用意し、検討に供した。

A : イソプロパマイド・

アイオダイド… 3.395mg

B : 塩酸フェニルプロパノールアミン… 50mg

C : 塩酸ジフェニルピラリン…………… 5mg

M : B+C

T (ダンリッチ) : A+B+C

P : プラセボ(乳糖)

これらの各製剤は外観、形状の識別が不可能であり、投薬に際してはあらかじめ割りつけられた製剤表に従い、来院時に投薬した。

従って、検者、被検者とも判別できないようにされた。薬剤投与に際しては、一切併用薬剤は使用しなかった。

C. 鼻腔抵抗測定法

鼻腔抵抗は投薬前と投薬後1時間、2時間、及び4時間後の計4回、いずれも安静鼻呼吸時のものを測定した。測定法は柴法によったので、ここではその概略について述べるにとどめ

Objective Assessment of Clinical Effectiveness of Dan-Rich® for Nasal Obstruction.

Hiroshi Okamura, Nobuhiko Isshiki and Hirokazu Kōda.

* 市立宇和島病院耳鼻咽喉科(院長:西河 直博士)

** 京都大学医学部耳鼻咽喉科学教室(主任:森本正紀教授)

*** 甲田クリニック院長

図1 鼻腔抵抗測定のプロックダイアグラム

ておく。図1に示すブロックダイアグラムの如く経鼻気流量は鼻、口をおおうマスクに直結された pneumotach で、鼻咽腔圧は口内に挿入されたビニールチューブにより測定された。なおこの時、口唇部は口内に挿入されたビニールチューブを気密になる様に被わせた。前者

III. 結

試験終了後、薬剤表を開封した所、薬剤別の疾患分布は表1の如くであった。

検査対象36例の投薬前の鼻腔抵抗値を薬剤別にみると表2の通りで、抵抗値は4.2から20.1 cm H₂O/L/sec 迄バラツいていた。ここで、各例の投薬前の抵抗値を1.00と基準化し6種製剤の投薬後の抵抗値を前値で割った相対値を求めた。薬剤別の平均値は表3、図2に示されている。薬剤群間の効力度の差を検定する為に、

表1 薬剤別患者分布

薬剤	疾 患	名
A	アレルギー性鼻炎	1 急性鼻炎 3
	急性鼻咽頭炎	2
B	急性鼻炎	4
	急性鼻咽頭炎	2
C	アレルギー性鼻炎	1 急性鼻炎 2
	急性鼻咽頭炎	3
M	急性鼻炎	1
	急性鼻咽頭炎	5
T	急性鼻炎	4
	急性鼻咽頭炎	2
P	アレルギー性鼻炎	1
	急性鼻咽頭炎	5

は differential pressure transducer, 後者は pressure transducer にて電位変換され、増幅器を経て X-Y レコーダー上に図示され、鼻咽腔圧はY軸方向に、経鼻気流量はX軸方向に示される。従って鼻腔抵抗が高い時はグラフはたち、一方、低い時は傾斜が低くなる。

鼻腔抵抗値の測定法には、鼻腔内の気流が層流でなく、乱流となるので、Rohler の公式等を採用しなければならないが、本報告では便宜上、安静鼻呼吸時の呼気最高流量を示す点にて、オームの法則により測定した。即ち、鼻腔抵抗値 (cm H₂O/L/sec) = 鼻咽腔圧 (cm H₂O) / 経鼻気流量 (L/sec) とした。

果

検査対象36例の時間毎の順位と検定を行った(表4)。

(i) プラセボ群

投薬後の時間経過と共に抵抗値の変動はみら

表2 薬剤別の鼻腔抵抗投薬前値

(単位: cmH₂O/L/sec)

群症例 薬剤	A	B	C	M	P	T
1	6.9	13.9	6.6	10.5	7.1	11.1
2	12.3	16.4	5.9	6.1	14.5	7.6
3	8.0	7.1	15.0	9.6	13.9	9.7
4	4.4	4.7	4.3	17.3	4.2	5.8
5	7.3	5.1	7.8	6.0	4.5	12.3
6	7.9	12.5	4.6	15.2	20.1	12.0
平 均	7.80	9.95	7.37	10.78	10.72	9.75

表3 薬剤群別鼻腔抵抗値の変化(平均)

薬剤	前値	1時間後	2時間後	4時間後
A	1.00	0.92(±0.17)	0.70(±0.17)	0.76(±0.15)
B	1.00	0.97(±0.19)	0.73(±0.17)	0.76(±0.19)
C	1.00	1.01(±0.31)	0.88(±0.20)	0.87(±0.19)
M	1.00	0.69(±0.21)	0.58(±0.08)	0.77(±0.26)
P	1.00	1.11(±0.18)	0.99(±0.27)	1.04(±0.14)
T	1.00	0.68(±0.24)	0.57(±0.14)	0.53(±0.10)

前値を1.00と基準化。()内は標準偏差。

表 4 薬剤群間の有意差検定（順位和検定）

投与 1 時間後					
				A	
				B	N.S.
				C	N.S.
				M	N.S.
				P	N.S.
T	P<0.05	N.S.	P<0.05	P<0.05	P<0.05

投与 2 時間後					
				A	
				B	N.S.
				C	N.S.
				M	N.S.
				P	P<0.05
T	P<0.01	N.S.	P<0.01	N.S.	N.S.

投与 4 時間後					
				A	
				B	N.S.
				C	N.S.
				M	N.S.
				P	P<0.05
T	P<0.01	P<0.1	P<0.05	P<0.1	P<0.05

図 2 薬剤群別鼻腔抵抗値推移（平均値）
（投薬前の鼻腔抵抗を1.00とした時）

図 3 プラセボ投与前後の測定図（症例16）

第Ⅰ象限：呼気 第Ⅲ象限：吸気

* 呼気最高流率時の鼻腔抵抗（cmH₂O/L/sec）

図4 ダンリッチ投与前後の測定図(症例3)
第Ⅰ象限:呼気 第Ⅲ象限:吸気
* 呼気最高流率時の鼻腔抵抗 (cmH₂O/L/sec)

れるが、その平均値は1時間、2時間、4時間後はそれぞれ 1.11, 0.99, 1.04 と鼻腔抵抗は前値(1.00)と比して減少効果はみられなかった。その一例の記録は図3に示されている。

(ii) 単味剤群

塩酸ジフェニルピラリン(C)投薬例6例の平均値をみると、2時間値、4時間値にて極く軽度の鼻腔抵抗減少をみたが、プラセボ群とは有意な差ではなかった。イソプロパミド・アイオダイド(A)及び塩酸フェニルプロパノールアミン(B)はいずれも鼻腔抵抗の減少を示し、2時間値(A:0.70, B:0.73)及び4時間値(A:0.76, B:0.76)はプラセボ群と有意の差を示した。

(iii) 配合剤

塩酸ジフェニルピラリンと塩酸フェニルプロパノールアミンの二種配合剤であるMでは1時間後には 0.69 と既に著明な鼻腔抵抗減少を認め、2時間値では更に 0.58 と減少し、いずれ

もプラセボ群と有意な差を呈した。しかし、単味剤、特にプラセボ群と有意差を示したイソプロパミド・アイオダイド(A)と塩酸フェニルプロパノールアミンとは有意差を示さなかった。

三種配合剤であるダンリッチ(T)では最高の鼻腔抵抗減少を示した。実測値の一例を図4に示す。単味剤と違って、投薬後1時間値で 0.68 と二種配合剤Mと同様にプラセボ群と有意差を示し、2時間値も 0.57 と有意差があった。単味剤、二種配合剤と異なり4時間値でも 0.53 と低い鼻腔抵抗を示し、プラセボ群、単味剤、二種配合剤(P<0.1)いずれも有意の差を呈していた。

(iv) 副作用

二種配合剤(M)投与例1例に一過性の腹痛を訴えた以外には、特記すべき副作用はなかった。

IV. 考 按

上気道炎治療薬剤ダンリッチの薬効効果を鼻腔抵抗の改善面より検討を加えた訳であるが、はじめに鼻腔抵抗測定法につき若干の考察を加えたい。

鼻呼吸時、特に鼻閉時での鼻腔内の気流状態をみると、層流ではなく、乱流状態にあり、気流流率と圧勾配との間の関係は層流時の如く、オームの法則を使用しえず、Rohlerの公式等

を導入せねばならない。又、吸気時と呼気時では鼻腔抵抗は異なるとされている。ここでは便宜上、安静鼻呼吸時の呼気時最高流率を示した点での抵抗値を求めた。即ち、鼻咽腔圧 (cm H₂O) を流率 (L/sec) で割った値 (cm H₂O/L/sec) とした。又、正確な鼻腔抵抗値を求めようとすれば前鼻孔と後鼻孔での圧差を求めなければならない。本稿では鼻咽腔圧と外気圧との差でもって代用した。薬剤による鼻腔抵抗の相対的变化をみる事としているのでさしつかえないものと判断した。

投薬前のコントロールとした鼻腔抵抗値は被検者によりかなり異ったので、前値を一律に 1.00 と基準化し、投薬後の抵抗値は前値に対する比で表わした。自覚症状による鼻閉度と鼻腔抵抗との間に必ずしも直線関係でない事は知られているので、かかる基準化して検討する所に問題はあつた。しかし、本稿では薬剤による鼻腔抵抗度の改善状態を物理学的見地から検討したので、許容されるものであろう。

V. む す び

上気道炎治療剤ダンリッチの配合効果を36例の鼻腔抵抗値の測定により客観的検討を行った。

配合剤及び含有単味成分との二重盲検試験を行った所、ダンリッチはプラセボ群よりも推計学的に有意の差をもって、すぐれた鼻腔抵抗改善効果を示した。又、単味成分服用に比して、鼻腔抵抗改善作用はより早期に発現し、より長期にわたって持続する結果を得た。

尚、副作用としては1例で一過性の腹痛を認めた。

参 考 文 献

- 1) Williams, H.L., et al.: Definition of Terms Used in Rhinometry with Suggested Standard Symbols. American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology, Minnesota, U.S.A.
- 2) 柴 正記: 第1編閉鼻声の空気力学的研究. 耳鼻

さて本稿の目的は副交感神経遮断剤、交感神経刺激剤及び抗ヒスタミン剤三種配合剤であるダンリッチに真の配合効果があるや否やの検討する事にある。投薬後の鼻腔抵抗値は、ダンリッチの配合成分をそれぞれ単味剤として使用した場合に比して明らかに減少しており、特に1時間値で既に有意の差を示していた。4時間値でも尚、鼻腔抵抗は低く、単剤とは明らかに有意の効力を示した。又二種配合剤 (M) と比べても10%の危険率ではあるが有意の差で、鼻腔抵抗改善作用を示していた。即ち、配合剤ダンリッチは三薬剤の配合効果により、単剤として使用する場合に比べて、早期に鼻腔抵抗改善作用を有し、且つ長時間にわたってその効力が持続されている事が立証された。

唯、先述した如く、鼻腔抵抗値と鼻閉度は必ずしも平行しないので、上記の結果より直ちに自覚症状の問題を論じえない事は当然の事と言える。

臨床 68: 増4; 481-500, 1975.

(原稿到着: 昭和50年7月3日
別刷請求先: 丘村 照
〒798 宇和島市御殿町1の1
市立宇和島病院耳鼻咽喉科)