薬 物

慢性副鼻腔炎根治手術後の頬部腫脹に対する
エスベリベン注の効果

—Single Blind 法による薬効検定—

かわもと かずとも たかさか とものり わだ しゆん かんばやしじゆんいち ゆあさ りよう
河本 和友・高坂 知節・和田 淳・神林 潤一・湯浅 涼**
きくた のぶお なかがわ としお そうま きよし
菊田 宣男***・中川 敏男***・相馬 廉****
よこせ ひろまさ たかはし しのお すずき たつろう
横瀬 宏允*****・高橋 忍*****・鈴木 達郎*****

I 緒 言

鼻副鼻腔の根治手術後の頬部腫脹は、患者にとって極めて不快な症状であるばかりでなく、しばしば重症感にもつながる傾向があり、可及的早期に消退させることが望ましい。今日、耳鼻咽喉科領域に限らず、術後性炎症反応に対するこれといった有効な治療が未だに開発されていないのが現状である。しかしながら、このような術後合併症の予防あるいは早期改善を期待する目的でステロイド系消炎剤、あるいは消炎酵素剤など多種にわたるいわゆる消炎鎮痛剤が開発されつつあるのも事実で、ルーチンに使用している臨床医も少なくない。ところで、このような薬剤は、実際に術後腫脹あるいは疼痛の軽減にどの程度の役割を果たし得るものであろうか。少なくとも、現在までの報告には、試験対象患者の個体差や計測方法等にいくつかの問題点を含んでおり、満足すべきデータが得られていないと言っても過言ではない。

今回、私共は、従来の諸問題点に種々の検討を加え、独自の腫脹計測器を考案し、かつ両側慢性副鼻腔炎の症例のみを対象とし、**「エスベリベン」**注の両側慢性副鼻腔炎根治手術後の頬部腫脹に対する治療効果を single blind 法を用いた cross over 法による multiclinical trial にて検討し、興味ある結果が得られたのでここに報告する。

Single Blind Studies on ESBERIVEN® Injection for Post-operative Edema.
Kazutomo Kawamoto, Tomonori Takasaka, Jun Wada, Junichi Kanbayashi, Ryo Yuasa, Nobuo Kikuta, Toshio Nakagawa, Kiyoshi Soma, Hiromasa Yokose, Shinobu Takahashi and Tatsuro Suzuki.
* 東北大学医学部耳鼻咽喉科学教室
** 東北労災病院耳鼻咽喉科
*** 仙台市立病院耳鼻咽喉科
**** 古川市立病院耳鼻咽喉科
***** 町立大河原病院耳鼻咽喉科
***** 長井市立総合病院耳鼻咽喉科
***** 雄勝中央病院耳鼻咽喉科
***** 平鹿総合病院耳鼻咽喉科

Ⅱ 試 験 計 画

薬剤の比較対照試験法においては、二重盲検法にて実施することが理想的である。今回、我々は当初計画として二重盲検法にて実施すべくフナイ薬品工業株式会社に識別不能なプラセーボ注の製剤化研究に努力を重ねてもらった。しかし、実薬のもつ薬臭および色調と全く同一のプラセーボ注を製剤化することが現時点において不可能であることが判明し、止むなく **single blind** 法にて実施することにした。

私共は、本試験に **single blind** 法を用いるに当たり本法に懸念される医師の主観などによる偏りを排除すべく次の点に留意した。

1 効果判定には、患者および医師の主観的な判断に基づく評価項目は採用せず、客観化し得る評価項目についてのみ行なう。

2 実薬投与群とプラセーボ投与群の背景因

子の均一性を計るため、両側慢性副鼻腔炎根治手術患者を対象に **cross over** 法を用い、左右両側とも同一医師が手術すること等、両側均等処置に極力配慮を行なう。

3 頬部腫脹測定者は、投与薬剤判明による心理的作用が計測に影響しないように、投薬者と別人にする。

4 頬部腫脹測定には、新たに考案した「東北大式頬部腫脹計」¹⁾を用い、腫脹測定者は計測ミスを最少限にすべく十分な訓練を受ける。

5 薬剤の概括優劣比較判定に際しては、2名の代表判定医が、調査票上の実薬およびプラセーボの識別を **blind** 状態にして判定する。

以上の諸点を考慮して、試験方法を次の通り決定した。

Ⅲ 試 験 方 法

1 対象患者

昭和49年12月より昭和50年5月までの期間に、東北大学医学部附属病院、東北労災病院、仙台市立病院、町立大河原病院、古川市立病院、長井市立総合病院、雄勝中央病院および平鹿総合病院の計8病院的耳鼻咽喉科に来院し、慢性副鼻腔炎と診断され、レントゲン所見上左右両側の陰影がほぼ同程度である者を選択し、年齢、性別は顧慮しないこととした。

2 試験薬剤

試験薬剤は、エスベリベン注（1管2ml中、メリロートエキス100mg、ルチン 50mg含有）であり、プラセーボ注として生理的食塩水注（1管2ml）を用いた。

薬剤の割りつけは、高坂が無作為に行ない、試験担当医は指定された薬剤番号ならびに投与順序に従って投薬した。

3 手術

副鼻腔炎根治手術は **Caldwell-Luc** 原法に従い、左右両側とも同一医師が同一の術式で実

施した。また、鉤引き、局麻剂量、術後タンポン、冷療法等術後腫脹に関係すると考えられる諸因子は可及的両側同条件化に努めた。一侧手術より対側手術日まで最低7日間の間隔をおいた。ただし、先行手術後の腫脹消退が7日を越えていると判断した場合、先行手術の9日以降に対側の手術を実施した。

4 投薬方法

先行手術日においては、先行治療として術前、術後に各1管を静注し、翌日から4日間、1日2回、朝夕一定時間に各1管を静注した。静注が不可能な場合は筋注としたが、両側同一投与方法によることとした。後行治療も先行治療と同一様式で投薬した。

5 併用薬剤および併用療法

併用薬剤として、抗生物質および止血剤は差し支えないものとし、疼痛に対して止むを得ず鎮痛剤を使用する場合は、フェノバルビタール注またはペンタゾシン注に限定した。これら薬剤を使用する場合、両側治療とも同一様式で使

用することとした。なお、消炎鎮痛剤、消炎酵素剤、抗ヒスタミン剤およびステロイドホルモン剤の使用は禁止した。

タンポン使用は、両側治療とも原則的に術後2日目まで、軟膏付きのシングルガーゼを対孔から洞内に挿入することとした。

6 経過観察

1) 腫脹

これまで、慢性副鼻腔炎根治手術後の頬部腫脹の測定には山下²⁾、堀口³⁾、松永⁴⁾らが報告している方法、即ち、鼻橋付着部～耳垂付着部および外眦～口角間の定点間皮膚面上距離をメジャーにて計測する方法が用いられてきた。今回、私共は河本ら¹⁾が考案した「東北大式頬部腫脹計」を用いて頬部腫脹を測定した。

本方式は、既に報告しているように、眼球突出計の原理⁵⁾を応用したものであり外眼窩縁から約17mm下の一定頬面の高さを直接測定するものである(図1)。本測定法を用いると腫脹度が、(術後頬面の高さ) - (術前頬面の高さ) = 腫脹度、で把握でき、従来の面上距離測定の場合に比し腫脹の変化をより鋭敏にとらえるこ

とができ、測定誤差による計測のバラツキも少なかった。

測定は術前および術後6日間同一測定者が可及的同一時刻に測定した。なお、本試験に先立ち、本試験に携わる測定者に対して、計測手技の習熟を十分に行ない、測定誤差の低減を計った。

2) 疼痛

術後疼痛に対する効果をみるため、そのパラメータとして鎮痛剤の使用量をチェックした。鎮痛剤はフェノバルビタール注またはペンタゾシン注に限定し、その使用量を観察した。

3) 術中出血量

試験薬の術前投与による術中出血量に及ぼす影響を検討するため、術中出血量を測定した。

4) 欠測値の取り扱い

一側治療期間中に止むを得ずある実測値が欠落した場合は対側治療期間中の同一日の実測値も欠測値として取り扱った。

以上の本試験実施要項を図に示すと図2の通りである。

7 効果判定項目および判定基準

経日測定した腫脹の実測値を基にして、次の項目について実薬群とプラセボ群の比較判定を行なった。

- 1) 各日毎の腫脹に対する効果
- 2) 最高腫脹に対する効果
- 3) 累積腫脹(各日腫脹の累積加算)に対する効果
- 4) 腫脹消退日(術前値+1mm未満となるに要する日数)に対する効果

これらの判定項目についてはt-検定にて薬効検定を行なった。

5) 治療効果に対する概括優劣比較判定

1)から4)までの各項目に、疼痛(鎮痛剤使用量にて評価)および出血量を加味して治療効果の概括優劣比較判定を行なった。判定は、高坂と湯浅が担当し、調査票上の実薬およびプラセボの識別をblind状態にして先行と後行治療の優劣判定を行なった。得られた結果は、二項

図1 頬部腫脹測定図

- A : 術前頬面の高さ
B : 術後頬面の高さ
B-A : 腫脹度

図2 試験実施要項図

	先 行 治 療								後 行 治 療							
日 程	術日	1	2	3	4	5	6	wash out 期間	術日	1	2	3	4	5	6	
投 薬	○	○	○	○	○				○	○	○	○	○			
腫脹測定	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	
疼痛観察	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	
出 血 量	○								○							
臨床検査	○						○									
投与薬剤	エスバリベン						→		プラセーボ							
	又は プラセーボ						→		エスバリベン							

検定にて薬効検定を行なった。

8 臨床検査項目

プロトロンビン値、出血時間および凝固時間に対する影響を、先行処置群の術前値および術後6日目値により検討した。他の臨床検査については、特に定めず担当医の判断で施行することとした。

9 脱落および除外

次のいずれかの項目に該当する場合には、脱落および除外として処理することとした。

1) 試験中、副作用の発現あるいは症状の悪化のため投薬継続が不可能となった場合

2) 試験途中において転院した場合

3) 欠測値が多すぎたり、定められた経過観察が施行されていない場合

4) 対象症例選択基準や試験方法の規約に違反した場合

全症例の試験が終了した後、全例について上記各項該当の有無を評価し、代表者間の協議の上脱落および除外例を決定した。

Ⅳ 試 験 成 績

1 薬剤の割りつけおよび投薬順序

各施設より提供された例数は58例で、表1の症例別一覧表に示した。年令・性別例数を投薬順序別にみると、表2の通りで、投薬順序間にはいずれも有意差はみられなかった。そのうち脱落例として決定した症例は2例で、1例は患者要望による転院、他の1例は副作用発現による投薬中止例（実薬先行治療中）であった。解析対象例56例中、エスバリベン（以下、Eと略す場合もある）→プラセーボ（以下、Pと略す場合もある）という投薬順序のもの28例、プラセーボ→エスバリベンというもの28例で投薬順序はバランスがとれていた（表3）。

2 概括優劣比較判定

同一個体についてエスバリベンとプラセーボ

とのいずれの治療効果が優れていたか、優劣比較判定を行なった結果は表3の通りで、エスバリベンの方がプラセーボより優れている（E>P）と判定されたもの33例、エスバリベンよりプラセーボの方が優れている（P>E）と判定されたもの15例、両者の優劣がつかなかったもの（E=P）8例であった。優劣のついた48例について、優劣の現われ方がエスバリベンとプラセーボに関して同等か否かを二項検定によって調べると、帰無仮説のもとに、ここに得られた成績は $P=0.0132$ 、即ち約1.4%となり、エスバリベンの方が有意に優れていた。

3 各日腫脹

両治療の各日腫脹を個体内比較し、その差をもって t- 検定を行なった（表4）。

表1 症例別一覧表

症 例 番 号	氏 名	年 令・ 性	先 行・ 後 行	手 術 時 間 (分)	手 術 時 出 血 (ml)	薬 剤	腫脹度 (mm)						最 高 腫 脹 (mm)	累 積 腫 脹 (mm)	腫 脹 消 退 日 (日)	鎮 痛 剤 使 用 量 (管)	概 括 判 定	備 考
							術 後 日											
							1 日 目	2 日 目	3 日 目	4 日 目	5 日 目	6 日 目						
1		42男	先後	40 40	70 80	E P	3 6	2 5	2 5	1 4	1 3	0 2	3 6	9 25	4 7	0 0	E>P	
2		25女	先後	40 40	50 60	P E	2 5	3 3	3 2	1 2	0 2	0 2	3 5	9 16	4 7	0 0	P>E	
3		17男	先後	30 30	50 60	P E	2 1	2 2	1 1	1 1	1 1	0 0	2 2	7 6	3 3	0 0	E=P	
4		22男	先後	40 40	80 100	E P	5 7	5 5	3 5	3 2	2 2	1 1	5 7	19 22	6 6	0 0	E>P	
5		男	先後	35 30	80 80	E P	2 4	6 4	5 3	3 3	2 1	2 1	6 4	20 16	7 5	0 0	P>E	
6		21女	先後	30 25	60 50	P E	4 3	3 2	2 1	2 1	1 0	1 0	4 3	13 7	5 3	0 0	E>P	
7		26男	先後	35 40	60 80	E P	1 4	2 2	1 2	1 2	1 1	0 1	2 4	6 12	3 5	0 0	E>P	
8		54女	先後	30 25	60 50	P E	2 2	2 2	2 1	1 1	1 0	1 0	2 2	9 6	4 3	0 0	E>P	
9		36男	先後	40 35	80 100	E P	3 5	3 4	2 4	2 4	2 3	2 3	3 5	14 23	7 7	0 0	E>P	
10		48女	先後	50 40	100 80	P E	7 2	7 2	5 2	4 1	3 1	3 1	7 2	29 9	7 4	0 0	E>P	
11		18女	先後	40 40	70 60	E P	1 3	1 3	1 2	1 2	0 2	0 1	1 3	4 13	1 6	0 0	E>P	
12		16男	先後	35 35	60 70	P E	2 3	4 2	4 1	2 0	2 0	1 0	4 3	15 6	6 3	0 0	E>P	
13		37男	先後	30 30	50 60	P E	3 2	2 1	1 1	1 0	1 0	0 -1	3 2	8 3	3 2	0 0	E>P	
14		22女	先後	26 35	50 60	E P	6 3	7 3	7 1	4 1	3 1	3 0	7 3	30 9	7 3	0 0	P>E	
15		19女	先後	25 30	70 90	P E	4 1	3 3	3 2	2 1	1 1	0 0	4 3	13 8	5 4	0 0	E>P	
16		22女	先後	30 40	50 80	E P	6 10	7 10	9 9	7 8	5 5	4 4	9 10	38 46	7 7	0 0	E>P	
17		30男	先後	35 30	80 60	P E	5 5	5 2	4 2	3 1	3 1	2 1	5 5	22 12	7 4	0 0	E>P	
18		33女	先後	60 80	347 360	E P	0 3	0 4	1 2	0	0 0	1	1 4	1 9	3 5	0 0	E>P	
19		47女	先後	75 65		E P	5 3		5 2	4 -0.5	4.5 0	3.5 0	5 3	22 4.5	7 4	0 0	P>E	

20	男	先後	90 35		P E	3	6 2	3.5 3	3 1	2 2		6 3	14.5 8	6 6	0 0	E>P	
21	23男	先後	32 62		P E	-1 1	0	13 1	5 1	5 3	2 1	13 3	24 7	7 6	1 0	E>P	
22	15男	先後	50 45		P E	1.5	1.5	5.5 2.5	2 -0.5	0 -1.5		7 2.5	14.5 2	5 4	0 0	E>P	
23	14女	先後	30	70	E												脱落(副作用発現)
24	14女	先後	30 30	80 80	P E	2 2	3 3	2 3	1 3	1 3	1 3	3 3	10 17	4 7	0 0	P>E	
25	17男	先後	25 25	40 70	P E	2 8	2 4	2 2	1 2	1 2	1 2	2 8	9 20	4 7	0 1	P>E	
26	14男	先後	25 30	100 100	E P	2 2	5 4	5 5	4 2	3 2	3 3	5 5	22 18	7 7	0 0	P>E	
27	31女	先後	25 25	20 30	E P	1 3	1 3	1 4	0 3	0 3	0 1	1 4	3 17	1 6	0 0	E>P	
28	18女	先後	40 35	150 150	P E	1 4	2 6	3 4	2 4	1 2	2 2	3 6	11 22	7 7	0 0	P>E	
29	14男	先後	25 25	50 30	E P	5 2	6 5	3 5	3 4	3 3	2 2	6 5	22 21	7 7	0 0	E=P	
30	17男	先後	35 35	100 100	E P	2 4	2 4	2 3	1.5 2	1 2	1 1	2 4	9.5 16	5 6	0 1	E>P	
31	17男	先後	35 30	100 90	P E	4 7	5 5	4 3	3 3	1 2	1 2	5 7	18 22	5 7	0 0	P>E	
32	18女	先後	40 30	150 100	P E	3 2	6 3	5 0	2 0	0 0	0 0	6 3	16 5	5 1	0 1	E>P	
33	16男	先後	40 40	100 80	P E	9 9	5 2	5 2	5 2	4 1	2 1	9 9	30 17	7 5	0 1	E>P	
34	21男	先後	60 40	50 30	E P	1.5 1	3.5 2.5	3 2.5	2 1.5	1 0.5	0.5 0	3.5 2.5	11.5 8	5 5	1 1	P>E	
35	16男	先後	60 30	80 50	E P	1.5 2.5	3.5 3.5	4 3.5	2 2.5	2 1	0.5 0.5	4 3.5	13.5 13.5	6 5	1 1	E=P	
36	38男	先後	40 30	40 30	P E	3.5 2	3.5 3.5	3 3	2 2	0.5 1	0.5 0	3.5 3.5	13 11.5	5 5	0 0	E=P	
37	25男	先後	40 30	40 30	E P	0.5 0.5	1.0 1.0	1.5 0.5	0.5 0	0 0	0 0	1.5 1	3.5 2	4 2	0 0	E=P	
38	12男	先後	30 30	120 100	E P	3 10	8 12	8 10	6 9	6 8	4 6	8 12	35 55	7 7	0 0	E>P	
39	20男	先後	60 60	30	E P	1 2	1 2	1 4	1 3	1 2	0	1 4	5 13	1 6	0 0	E>P	
40	13女	先後	40 30	160 125	E P	7 6	6 4	5 4	3 2	3 2	1 1	7 6	25 19	6 7	0 0	P>E	
41	19男	先後	59 52	89 95	P E	2 2	0 0	0 -0.2	0 0	-1 0	0 0	2 2	1 1.8	2 2	0 0	E=P	

42	15 女	先後	52 66	88 103	P E	6 2	6 1	5 1	3 0	2 0	1 0	6 2	23 4	6 2	0 0	E>P	
43	62 女	先後	52 62	124 104	E P	1 2	0.5 3	0 1	0 0	0 0	0 0	1 3	1.5 6	1 3	0 0	E>P	
44	16 男	先後	105 65	180 90	E P	10 4	9 9	9 4	6 2	5 0	4 2	10 9	43 21	7 7	0 0	P>E	
45	36 女	先後	45 48	97 77	P E	0 3	2 3	3 3	3 2	2 1	1 0	3 3	11 12	6 5	0 0	E=P	
46	55 女	先後	90 65	262 210	E P	4 2	3 1.5	4 0	4 0.5	2.5 0	3 0.5	4 2	20.5 4.5	7 3	0 0	P>E	
47	12 男	先後	85 75	130 85	P E	2 2	2 5	2 3	2 3	1 2	1 0	2 5	10 15	5 6	0 0	P>E	
48	18 女	先後	59	94	E	2	3	3	0	0	0	3	8	4	0		脱落（転院）
49	55 男	先後	61 55	190 110	P E	6 1	5 4	5 0	3 0	1 1	2 0	6 4	22 6	7 3	0 0	E>P	
50	23 男	先後	68 72	200 230	E P	0 3	2 2	1 0	0 0	0 0	0 0	2 3	3 5	3 3	0 0	E=P	
51	13 男	先後	90 70	105 40	P E	3 2	3 2	1 1	1 1	1 1	1 0	3 2	10 7	3 3	0 0	E>P	
52	41 男	先後	85 65	70 90	E P	6 4	2 4	2 2	1 1	1 1	1 0	6 4	13 12	4 4	1 0	P>E	
53	47 女	先後	35 30	50 20	E P	2 3	3 4	2 3	0 3	0 0	0 0	3 4	7 13	4 5	0 0	E>P	
54	25 女	先後	45 50	25 70	E P	2 3	2 3	2 3	2 3	1 3	1 2	2 3	10 17	5 7	0 0	E>P	
55	23 女	先後	40 60	100 70	P E	2 1	3 2	3 1	2 1	1 1	1 0.5	3 2	12 6.5	5 3	0 0	E>P	
56	14 男	先後	80 50	55 20	E P	2 4	1 3	1 3	1 1	1 2	1 1	2 4	7 14	2 6	0 0	E>P	
57	46 女	先後	65 55	90 30	P E	3 2	3 4	2 2	1 0	1 0	1 0	3 4	11 8	4 4	0 0	E>P	
58	23 女	先後	60 40	230 70	P E	7 3	6 3	6 2	2 1	1 1	1 1	7 3	23 11	5 4	0 0	E>P	

表2 投薬順序, 年齢, 性別例数

	年 令							性	
	10～19	20～29	30～39	40～49	50～59	60～69	不 明	男	女
E→P	11	9	3	4	1	1	1	17	13
P→E	14	5	4	2	2	—	1	15	13

表3 概括優劣比較判定

	E>P	E<P	E=P	計
E→P	15	9	4	28
P→E	18	6	4	28
計	33	15	8	56

P=0.0132

表4および図3にみられるように、両治療とも術後2日目に腫脹は最高となり、以降6日目まで漸次減退していく傾向がみられた。術後6日目においても腫脹は術前値に復帰しなかった。各日ごとに両治療の腫脹についての比較検定を行なうと、術後1日目で既にエスベリベン治療はプラセーボ治療に優れる傾向がみられた($P<0.10$)。2日目($P<0.005$)、3日目($P<0.02$)および4日目($P<0.05$)ではエスベリベン治療がプラセーボ治療に比し有意に優れていた。術後5、6日目においては両群間に有

図3 腫脹経過

表4 各日腫脹における両治療の差の t- 検定 (mm)

	1 日	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目
N	54	54	56	55	56	53
P	3.565	3.926	3.402	2.273	1.554	1.123
E	2.954	3.046	2.496	1.755	1.366	0.981
差	0.611	0.880	0.906	0.518	0.188	0.142
判 定	P<0.10	P<0.005	P<0.02	P<0.05	N. S.	N. S.

意の差は認められなかった。

4 最高腫脹

エスベリベンおよびプラセーボ治療期間中の最高腫脹を全56例について個体内比較し、その差をもって t- 検定を行なった(表5)。その結果、5%有意水準でエスベリベン治療はプラセーボ治療に比し最高腫脹の軽減をもたらすことが認められた。

5 累積腫脹

治療全6日間の全般的な腫脹に対する両治療の効果を比較するため、各日の腫脹を累積加算

表5 最高腫脹、累積腫脹、腫脹消退日に対する両治療の比較 (t-検定)

薬 剤	最高腫脹 (mm)	累積腫脹 (mm)	腫脹消退日 (日)
エスベリベン	3.804	12.389	4.536
プラセーボ	4.545	15.402	5.214
判 定	P<0.05	P<0.05	P<0.05

し、個体内比較をし、その差をもって t- 検定を行なった(表5)。その結果、5%有意水準でエスベリベン治療がプラセーボ治療に比し有

意に累積腫脹を軽減することが認められた。

6 腫脹消退日

腫脹が術前値＋1 mmに消退するまでの所要日数を個体内比較し、その差をもって t- 検定を行なった（表5）。この際、腫脹が測定最終日においてもなおかつ術前値＋1 mmに復帰していない場合、最終測定日の翌日を腫脹消退日として一律に取り扱った。その結果、5%有意水準でエスベリベン治療がプラセボ治療に比し有意に腫脹を速やかに消退せしめることが認められた。

7 疼痛

鎮痛剤投与を必要とした症例は56例中8例と少なく、鎮痛剤使用量はエスベリベン治療群6管（6例）、プラセボ治療群4管（4例）で顕著な差はみられなかった。

8 術中出血量

薬剤の術前投与による術中出血量に対する影響を個体内比較し、その差をもって t- 検定を行なった。その結果、解析対象例は51例で、術中出血量の平均値は、エスベリベン治療群86.9、プラセボ治療群93.9mlで t- 検定の結果両群間に有意の差は認められなかった。

9 順序効果

Self-controlled trial である場合、順序効果が介入して薬剤の効果が影響を受ける可能性が存在する。試験終了後、果たして順序効果が無視し得るものであったか否かを、概括優劣比較判定を行なった全56例の先行、後行治療別効果ならびにエスベリベン治療における先行、後行治療別効果について χ^2 - 検定にて行なった（表6）。その結果、それぞれ有意の差を認めず、本試験における順序効果は無視し得るものであることを確認した。

10 持ち越し効果

cross over 法による投与方法の場合、持ち越し効果（carry over effect）が問題となる。もし、薬物に carry over effect があるならばプラセボの効果は先行治療と後行治療で異なるはずである。よってプラセボについての先

表6 順序効果の検討
先行、後行治療別効果

	優	劣	同等	計
先行治療	21	27	8	56
後行治療	27	21	8	56
計	48	48	16	112

$\chi^2_0 = 1.500 < 5.991$ (P=0.05, n=2)

有意差なし

エスベリベン治療における
先行、後行治療別効果

	優	劣	同等	計
先行治療	15	9	4	28
後行治療	18	6	4	28
計	33	15	8	56

$\chi^2_0 = 0.873 < 5.991$ (P=0.05, n=2)

有意差なし

行、後行治療別の効果を検討したが表7に示す通り χ^2 - 検定によって、先行、後行治療に効果の差を認めず、持ち越し効果はないものとして薬効解析をしても差し支えないと判断した。

11 副作用および臨床検査

エスベリベン治療中、胸部不快感、顔面蒼白等のアレルギー症状の発現を1例にみたが、投薬中止により症状の消失をみた。本症例以外は薬剤による副作用は両治療とも認められなかつ

表7 持ち越し効果の検討
プラセボ治療における
先行、後行治療別効果

	優	劣	同等	計
先行治療	6	18	4	28
後行治療	9	15	4	28
計	15	33	8	56

$\chi^2_0 = 0.873 < 5.991$ (P=0.05, n=2)

有意差なし

た。

臨床検査として、先行治療群全例にプロトロンビン値、出血時間および凝固時間を測定した

V 考 察

術後腫脹に対する薬物効果を正しく臨床評価しようとする場合、腫脹に影響すると考えられる諸因子（術式、手術時間、術後処置、併用薬剤、患者の素因等）に対する十分な配慮が必要である。今回行なった試験の目的は、このような複雑な背景をもつ術後腫脹に対して、現在市販されている植物性消炎・軟部腫脹治療剤エスベリベン注（フナイ薬品）が有効か否かを厳密に検定しようというものであった。

かかる観点から、今回、対象として同一患者でかつ左右両側病変のほぼ同程度のもので、両側とも同一医師が同一の術式で手術を実施したものを選択し、また、鉤引き、局麻剂量、術後タンポン等術後処置の同条件下を計り、可及的に治療のバラツキを少なくするよう努めた。また、より客観性を持たせるため、当初計画では double blind 法にて試験を行なう予定であったが、プラセーボの製剤化が不可能なところから止むなく single blind 法にて行なった。この際、薬剤に対する患者および医師の心理的因子が効果判定に介入するのを排除するため、腫脹測定者は投薬者と別人にし、薬剤の概括優劣比較判定の際には、判定医が実薬およびプラセーボの識別を blind 状態にして優劣を判定するなど工夫をこらした。

さらに、頬部腫脹の測定方法については、従来、定点間の皮膚面上距離を測定する方法^{2) 3) 4) 16)} が採用されているが、私共の予備試験においては、肉眼的に観察される腫脹度の変化に比し測定数値の動きが少なく、測定誤差が介入しやすい印象を受けた。それ故、より精度の高い、鋭敏な測定法の開発の必要性が生じ、写真撮影法や種々の方法を比較検討した結果、河本ら¹⁾ が報告したように、眼球突出計の原理を応用した「東北大式頬部腫脹計」が最も簡便でし

が、エスベリベン治療、プラセーボ治療とも顕著な変化はなく有意の差は認められなかった。

かも測定誤差の少ない優れた測定器であることが判明したので、本器を使用した。なお、「東北大式頬部腫脹計」の特徴とその計測法、利点等については、別に報告してあるのでここでは触れない。

術後の腫脹は、手術侵襲に対する反応炎症の過程で毛細血管や細静脈の拡張、透過性の亢進、リンパ流の障害などによって起こる。本試験に用いた「エスベリベン」は、これらの腫脹誘発諸因子に対して、消炎作用^{6) 7)}、毛細血管透過性抑制作用^{8) 9)}、網内系賦活作用¹⁰⁾、末梢血流増大作用^{11) 12)}、リンパ環流改善作用^{13) 14) 15)} 等を示し、術後反応性炎症の各炎症相に有効な薬剤であるとされている。

今回、私共が可能な限り厳密性を追求した本臨床試験において、本剤がプラセーボ治療群に比し、術後腫脹等に対する概括優劣比較判定、最高腫脹、術後2、3および4日目の腫脹、累積腫脹ならびに腫脹消退日に対して有意に優れていることが推計学的に立証された。

術中出血量について、エスベリベンとプラセーボとの間に有意な差は認めなかった。術中出血量と腫脹との関係について、柳内¹⁶⁾、野間¹⁷⁾、佐藤ら¹⁸⁾ は、術中出血量が頬部腫脹に対し大きく関与すると報告しているが、私共の試験データについて、術中出血量と最高腫脹との相互関連性を相関係数でみると、エスベリベン投与群 $r=0.0513$ 、プラセーボ投与群 $r=0.143$ でいずれも有意な関係は認められなかった（図4、5）。

また、今回、個体差のバラツキを少なくするため、両側鼻根治手術患者を対象としたが、実地临床上、左右の手術侵襲度を完全に同一にすることは不可能に近く、例えば、病変に差があるようなときは、一般に病変の強い方から先に

図4 術中出血量と最高腫脹
—エスベリベン投与群—

図5 術中出血量と最高腫脹
—プラセーボ投与群—

手術されることが多く、後行手術に比し、手術侵襲度が高い傾向が考えられる。この際、先行治療群と後行治療群との間に順序効果が介入する恐れがあるが、本試験においては、無作為に割りつけられた投薬順序はバランスがとれており、各薬剤の効果が各治療期間において有意の差はなく、また、各薬剤の持ち越し効果などによる交互作用も有意に認められず、これらによって試験結果に大きな影響が与えられていないことを認めた。

エスベリベン術後疼痛に対する効果をみる目的で、疼痛に対して止むを得ず使用した鎮痛剤の使用量を指標としてプラセーボ治療群と比較検討したが、鎮痛剤を必要とするほどの術後疼痛を訴えた症例が少なく、明らかな結果を得ることができなかった。本剤の疼痛に対する効果をみるためには、別の実験系で検討する必要があるものと思われる。

副作用はエスベリベン投与中1例に胸部不快感を伴ったアレルギー様の副作用の発現をみた以外は、なんら認められなかった。

以上の臨床試験結果から、**「エスベリベン」**は、術後腫脹の治療に有用な薬剤であると言える。

Ⅵ 結 論

エスベリベン注について、single blind 法を用いた cross over 法による multiclinical trial を行ない、両側慢性副鼻腔炎根治手術後の頬部腫脹に対する臨床効果をプラセーボと比較検討した。

1 総投与例数は58例のうち2例は脱落（1例転院、1例副作用により投薬中止）した。薬効検定対象56例の薬剤投与順序はバランスがとれていた。

2 腫脹の概括優劣比較判定において、エスベリベン治療はプラセーボ治療に比較し有意に優れていた。

3 最高腫脹および累積腫脹に及ぼす影響について検討したところ、エスベリベン治療群はプラセーボ治療群に比較し有意に腫脹を抑制した。

4 各日腫脹に対する影響を経日検討したところ、エスベリベン治療群はプラセーボ治療群に比較し、術後2日目、3日目および4日目において有意に腫脹を抑制した。

5 腫脹消退日に及ぼす影響について検討したところ、エスベリベン治療群はプラセーボ治療群に比較し有意に腫脹消退を促進した。

6 術中出血量および疼痛に対しては両治療間に有意の差は認められなかった。

7 エスベリベン投与中、1例に胸部不快感を伴ったアレルギー症状の副作用の発現をみた。

参 考 文 献

- 1) 河本和友, 他: 「東北大式頬部腫脹計」の試作とその臨床応用. 耳鼻臨床. 投稿中.
- 2) 山下公一, 他: 新非ステロイド性消炎剤 BCP (5-n-Butyl-1-cyclohexyl-2, 4, 6-trioxoperhydropyrimidine) の耳鼻咽喉科領域における使用経験. 耳鼻臨床. 60 : 2 ; 125, 1967.
- 3) 堀口申作, 他: 副鼻腔炎手術 (Caldwell-Luc 術式) 後の頬部腫脹に対する DA-398 の効果. 臨床と研究46 : 7 ; 1671, 1969.
- 4) 松永享, 他: 慢性副鼻腔炎根治手術後の軟部腫脹に対するベノスタジンカプセルの効果. 医学のあゆみ87 : 7 ; 402, 1973.
- 5) 桐沢長徳, 他: 現代診断検査法大系, 耳鼻・咽喉・口腔科—眼科疾患. 眼科部門 ; 138, 1965, 中山書店.
- 6) Shimamoto, K. et al. : Effects of Melilot Extract on the Increased Capillary Permeability and Edema Caused by Phlogistic Agents in the Rabbit and Rat. Acta Med. Univ. Kyoto 39 : 170, 1965.
- 7) Shimamoto, K. et al. : Pharmakologische Untersuchung mit einem Melilotus-Extrakt. Arzneimittel. Forsch. 15 : 8 ; 897, 1965.
- 8) Földi, M. et al. : Experimentelle Thrombophlebitis und deren therapeutische Beeinflussung. Arzneimittel. Forsch. 15 : 8 ; 901, 1965.
- 9) Földi, M. et al. : Die antiphlogistische und ödemhemmende Wirkung von Cumarin aus Melilotus officinalis. Arzneimittel. Forsch. 21 : 12 ; 2025, 1971.
- 10) Földi, M. et al. : Die Wirkung eines Melilotus-Präparates auf die Aktivität des retikuloendothelialen Systems. Ärztl. Forsch. 19 : 11 ; 610, 1965.
- 11) 大原到: アンジオシンチグラフィーによる Esberiven の末梢循環におよぼす影響. 臨床と研究 52 : 2 ; 563, 1975.
- 12) 大原到: 四肢の微小循環—特に Esberiven の薬効について—. 薬理と治療3 : 9 ; 1716, 1975.
- 13) 水沢英甫: Esberiven の胸管淋巴流増大作用. 現代の臨床2 : 2 ; 116, 1968.
- 14) Földi, M. et al. : Die Wirkung des Melilotus-Präparates Esberiven auf die Lymphströmung. Ärztl. Forsch. 16 : 2 ; 99, 1962.
- 15) Földi, M. et al. : Über den Wirkungsmechanismus eines Melilotus-Präparates. Arzneimittel. Forsch. 15 : 8 ; 899, 1965.
- 16) 柳内統, 他: 副鼻腔炎手術後の頬部腫脹に対する Naproxen 錠の使用経験. 耳鼻臨床. 67 : 3 ; 279, 1974.
- 17) 野間弘康, 他: 二重盲検法による Styptanon の術中出血および術後浮腫に対する効果の検討. 日口腔外誌. 18 : 5 ; 553, 1972.
- 18) 佐藤良暢, 他: 慢性副鼻腔炎根治手術後の術後反応に対する FK-1160 の効果. 耳鼻臨床. 65 : 12 ; 1382, 1972.

原稿到着: 昭和51年1月8日
 別刷請求先: 高坂知節
 ☎ 980 仙台市星陵町1-1
 東北大学医学部耳鼻咽喉科学教室