副鼻腔炎に対するセアプローゼS の薬効評価(第一報)

— Placebo との二重盲検比較試験成績 —

馬場 駿吉¹⁾*・波多野 努¹⁾・村井 兼孝¹⁾・森 慶人²⁾
 水越 治³⁾*・斎藤 等³⁾・兵 昇⁴⁾・竹之内 智⁵⁾
 安野 友博⁶⁾・河野 康夫⁷⁾・河本 和友⁸⁾・高坂 知節⁸⁾
 綿貫 幸三⁸⁾・郭 安雄⁹⁾・小林 俊光⁹⁾・柴原 義博⁹⁾
 富岡 幸子⁹⁾・飯野ゆき子¹⁰⁾・遠藤 里見¹⁰⁾・斎藤 成司¹¹⁾
 犬山 征夫¹¹⁾*・坂本 裕¹²⁾・山本 渉¹³⁾・中下 浩壮¹³⁾
 小津 雷助¹⁴⁾・三宅 浩郷¹⁵⁾*・坂井 真¹⁵⁾・藤井 一省¹⁵⁾
 本多 芳男¹⁶⁾・梅沢 祐二¹⁶⁾・遠藤 朝彦¹⁶⁾・関 和夫¹⁷⁾
 島田 和哉¹⁸⁾・奥田 稔¹⁹⁾・牛嶋申太郎¹⁹⁾・山下 公一²⁰⁾
 伊藤 博²⁰⁾・岩田 重信²¹⁾・高須 昭彦²¹⁾・八木沢幹夫²¹⁾
 三吉 康郎²²⁾・坂倉 康夫²²⁾・鶴飼幸太郎²²⁾・山際 幹和²²⁾
 谷口 強²³⁾・谷口知恵子²³⁾・内藤 雋²⁴⁾・松永 亨²⁴⁾
 石田 稔²⁴⁾・古川 裕²⁵⁾・中井 義明²⁶⁾・山根 英雄²⁶⁾
 呉 京訓²⁶⁾・福丸 昌宏²⁶⁾・原田 康夫²⁷⁾*・杉本 嘉郎²⁷⁾
 菊尾 義則²⁷⁾・関谷 透²⁸⁾・奥園 達也²⁸⁾・西川 益利²⁸⁾
 大山 英樹²⁸⁾・石川 哮²⁹⁾・猪川 勉²⁹⁾・大山 勝³⁰⁾*
 大野 郁夫³⁰⁾・勝田 兼司³⁰⁾・昇 卓夫³¹⁾・柳井谷 巧³²⁾
 嘉川須美二³³⁾・名越 好古³⁴⁾**

1) 名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科

3) 京都府立医科大学耳鼻咽喉科

5) 健康保健鞍馬口病院耳鼻咽喉科

7) 河野医院耳鼻咽喉科

9) 長井市立総合病院耳鼻咽喉科

11) 慶応義塾大学医学部耳鼻咽喉科

13) 横浜市立市民病院耳鼻咽喉科

15) 東海大学医学部耳鼻咽喉科

17) 東京慈恵会医科大学附属病院第3分院耳鼻咽喉科

19) 日本医科大学耳鼻咽喉科

21) 名古屋保健衛生大学医学部耳鼻咽喉科

23) 山本総合病院耳鼻咽喉科

25) 大阪厚生年金病院耳鼻咽喉科

27) 広島大学医学部耳鼻咽喉科

29) 熊本大学医学部耳鼻咽喉科

31) 国立鹿児島病院耳鼻咽喉科

33) 鹿児島県立大島病院耳鼻咽喉科

*世話人

**コントローラー

2) 愛知県厚生農業協同組合連合会海南病院耳鼻咽喉科

4) 兵医院耳鼻咽喉科

6) 安野医院耳鼻咽喉科

8) 東北大学医学部耳鼻咽喉科

10) 公立刈田総合病院耳鼻咽喉科

12) 川崎市立川崎病院耳鼻咽喉科

14) 静岡赤十字病院耳鼻咽喉科

16) 東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科

18) 東京慈恵会医科大学附属病院青戸分院耳鼻咽喉科

20) 金沢医科大学耳鼻咽喉科

22) 三重大学医学部耳鼻咽喉科

24) 大阪大学医学部耳鼻咽喉科

26) 大阪市立大学医学部耳鼻咽喉科

28) 山口大学医学部耳鼻咽喉科

30) 鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科

32) 国立都城病院耳鼻咽喉科

34) 東邦大学医学部耳鼻咽喉科

Evaluation of SAP (Seaprose S) in the Treatment of Sinusitis (1st. Report)

—A Double Blind Trial Comparing SAP with Placebo—

Shunkichi Baba, et al.

(Nagoya City University)

The efficacy of SAP was compared in a double blind study with that of a placebo in patients with chronic sinusitis. The daily dose of SAP was 45 mg (3 tablets) and the duration of treatment was 4 weeks. The total number of patients evaluated was 125 in the SAP group and 130 in the placebo group.

The results were as follows:

1. The SAP group had a significantly better in global utility rating than the placebo group.
2. The global improvement rating of the SAP group was significantly better than that of placebo group.
3. The SAP group showed greater improvement than the placebo group in respect to postnasal drip and to the decrease in viscosity of nasal secretion.
4. X-rays of the sinuses showed definitely improvement of the right maxillary sinus in the SAP group.
5. Side-effects were noted in 5.6% of SAP group and in 4.6% of the placebo group, not a significant difference.

The results of this study suggest that SAP is a useful drug in the treatment of chronic sinusitis.

は じ め に

従来、本邦において頻度の高い疾患とされてきた慢性副鼻腔炎は、最近もその患者実数に著明な減少はみせてはいないが、次第に軽症化の傾向をたどりつつある¹⁾。したがって、その治療の重点も手術的治療から次第に保存的薬物療法へと移りつつあるように思われる。

さて、慢性副鼻腔炎の薬物療法には、その複雑な成因から従来種々のものが使われてきたが、なにかんずく、蛋白分解酵素剤の内服療法は最も繁用されているものの一つであり、その臨床的な有用性については多くの報告^{2)~6)}がなされている。

セアプロゼSもすでに手術後および外傷後の腫脹の緩解、種々の下気道疾患における喀痰喀出困難を適応症として市販されている内服用蛋白分解酵素剤であるが、その性状および臨床試験報告^{7)~11)}からして、慢性副鼻腔炎に対する活用の可能性が考えられ、今回まず placebo との二重盲検比較試験を行ったので、その成績について報告する。

試 験 方 法

1) 試験実施施設および期間

本臨床試験に参加した施設は表1に示したとおりであり、試験実施期間は昭和54年7月から

54年12月までの6カ月間であった。

2) 対象

対象は15才以上の慢性副鼻腔炎患者とした。

表1 参加施設

東北大学医学部	耳鼻咽喉科	上野総合市民病院	耳鼻咽喉科
長井市立総合病院	耳鼻咽喉科	国立津病院	耳鼻咽喉科
公立刈田総合病院	耳鼻咽喉科	県立志摩病院	耳鼻咽喉科
鹿島厚生病院	耳鼻咽喉科	山本総合病院	耳鼻咽喉科
慶応義塾大学医学部	耳鼻咽喉科	菰野厚生病院	耳鼻咽喉科
川崎市立川崎病院	耳鼻咽喉科	京都府立医科大学	耳鼻咽喉科
横浜市立市民病院	耳鼻咽喉科	兵 医 院	耳鼻咽喉科
静岡赤十字病院	耳鼻咽喉科	健康保健鞍馬口病院	耳鼻咽喉科
東海大学医学部	耳鼻咽喉科	安 野 医 院	耳鼻咽喉科
東京慈恵会医科大学	耳鼻咽喉科	河 野 医 院	耳鼻咽喉科
東京慈恵会医科大学附属病院第3分院	耳鼻咽喉科	大阪大学医学部	耳鼻咽喉科
東京慈恵会医科大学附属病院青戸分院	耳鼻咽喉科	大阪市立大学医学部	耳鼻咽喉科
日本医科大学	耳鼻咽喉科	広島大学医学部	耳鼻咽喉科
金沢医科大学	耳鼻咽喉科	山口大学医学部	耳鼻咽喉科
名古屋市立大学医学部	耳鼻咽喉科	熊本大学医学部	耳鼻咽喉科
愛知県厚生農業協同組合連合会海南病院	耳鼻咽喉科	鹿児島大学医学部	耳鼻咽喉科
名古屋保健衛生大学医学部	耳鼻咽喉科	国立都城病院	耳鼻咽喉科
蒲郡市民病院	耳鼻咽喉科	鹿児島県立大島病院	耳鼻咽喉科
三重大学医学部	耳鼻咽喉科		

ただし、経手術症例、歯性上顎洞炎症例、大きなポリープあるいはポリープ様変化の高度な症例、重篤な合併症を有する症例、症状の変動の激しい症例および主治医が本試験に導入不適当と判断した症例は除外することとした。

3) 試験薬剤

被験薬剤としてセアプローゼS錠（1錠中セアプローゼS 15mg含有）を、対照薬剤としてplacebo（結晶セルロース等賦形剤のみ含有）を用いた。

両薬剤の外観上の識別不能性はコントローラー（東邦大学耳鼻咽喉科 名越好古）により確認された。また、薬剤の有効成分含量および崩壊性については、コントローラーによって無作為に抜き取られた両薬剤のサンプルを東邦大学附属病院薬剤部に送り、試験薬剤としての妥当性の確認を得た。

4) 投与方法

被験薬剤、対照薬剤とも1回1錠、1日3回毎食後、計1日3錠を4週間内服させた。試験

開始前に酵素剤、粘液溶解剤、抗炎症剤等が投与されていた症例については、試験開始に先立ち1週間の観察期間を設け、これら薬剤の投与を中止することとした。

5) 割り付け方法

試験薬剤4週間分を1箱に詰めて1症例分とした。被験薬剤、対照薬剤ともそれぞれ3症例分ずつ計6症例分を1組とし、コントローラーが6症例単位で無作為に割り付けを行った。

Key table はコントローラーにより保管された。

6) 併用薬剤および併用療法

試験期間中はステロイド剤、非ステロイド性抗炎症剤、抗ヒスタミン剤、酵素剤、抗生物質の全身または局所への併用および上顎洞の洗浄は行わないこととした。しかし、やむを得ず併用薬剤を使用した場合はその薬剤名、併用理由、用法・用量、投与期間等を臨床調査表に記載することとした。

7) 観察項目

本試験開始前, 経過中および終了時の自覚症状, 他覚所見, X線所見の重症度を表2の“1観察項目”の欄に示す規準で観察することとした。また, 全般重症度, 臨床検査, 副作用については次の(4)~(6)に示す規準により観察することとした。

なお, 症状所見に左右差のある場合にはその程度の高い側のものを, 同程度の場合には右側で判定することとした。

(1)自覚症状

鼻漏, 鼻のかみやすさ, 後鼻漏, 後鼻漏のきれ, 鼻閉, 頭重(痛), 嗅覚障害の7項目について問診により0~3の4段階で判定することとした。

なお, 患者自身によって記入できる症状追跡用の副鼻腔日誌を患者に配布して1週間ごとに回収し, 自覚症状の把握に正確を期した。

(2)他覚所見

鼻粘膜の発赤, 鼻粘膜の浮腫, 鼻汁の量, 鼻汁の性状, 後鼻漏の5項目について観察し, 0~3の4段階で判定することとした。

(3)X線所見

本試験開始時および終了時に正面 Waters 法の二方向にて頭部X線単純撮影を行い, 上顎洞, 篩骨洞の陰影を0~4の5段階で判定することとした。

(4)全般重症度

以上の自覚症状, 他覚所見, X線所見を総合的に考慮して次の4段階で判定することとした。

- 3: 重症
- 2: 中等症
- 1: 軽症
- 0: 症状なし

(5)臨床検査

血液検査, 肝機能検査, 尿検査等の臨床検査については主治医がその患者に必要と認めた項目について, できる限り実施することとし, 各項目のうちで試験薬剤投与前後で臨床的に異常を生じたと思われるものについては, 試験薬剤

に起因するものか否かの主治医によるコメントを付すこととした。

(6)副作用

試験期間中に副作用がみられた場合には, その症状の内容, 程度, 発現期間, 処置, その後の経過等を記録し, 試験薬剤に起因するものか否かのコメントを付すこととした。

8) 評価規準

(1)主治医判定

本試験終了時, 各主治医の判断により次の項目について評価することとした。

A 各観察項目別改善度, 自覚症状および他覚所見からみた概括改善度

投与開始時から終了時までの所見の推移により各観察項目別改善度を次の7段階で評価することとし, さらに自覚症状ならびに他覚所見について概括改善度を同様に7段階で評価することとした。

- 1: 著明改善
- 2: 中等度改善
- 3: 軽度改善
- 4: 不変
- 5: 軽度悪化
- 6: 中等度悪化
- 7: 著明悪化
- 0: 投与開始時から判定時まで症状なし

B 全般改善度

投与開始時から終了時までの全般重症度の推移および各観察項目の改善度を参考にして次の7段階で評価することとした。

- 1: 著明改善
- 2: 中等度改善
- 3: 軽度改善
- 4: 不変
- 5: 軽度悪化
- 6: 中等度悪化
- 7: 著明悪化

C 安全性

臨床検査, 副作用の調査結果から, 試験薬剤に起因すると思われる副作用について, 次の4

表2 小委員会判定規準

1. 観 察 項 目

自 覚 症 状

判 定 基 準

(左右差がある場合には重症度)
(の高い側について記載する)

A	鼻 漏	3	始終はなをかむ
		2	よくはなをかむ
		1	1日に2～3回はなをかむ
		0	全くかまない
	後 鼻 漏	3	常にある
		2	時にある
		1	1日に2～3回気がつく
		0	全くない
	鼻 閉	3	全く通らない
		2	よくつまる
		1	つまる気にならない
		0	なし
	頭重(痛)	3	激しい仕事ができない
		2	たびたびおこるが我慢できる
		1	時々気になる程度の頭重(痛)がある
		0	全くない

B	鼻のかみやすさ	3	かんでもかんでもなかなかでない
		2	強くかめばでる
		1	ふつうにかめばすぐでる
		0	全くかまない
	後 鼻 漏 の きれ	3	きれにくい
		2	ややきれにくい
		1	きれやすい
		0	後鼻漏なし
	嗅覚障害	3	臭いが全くわからない
		2	臭いがやっとわかる
		1	臭いが少しわかる
		0	なし

他 覚 所 見

判 定 基 準

(左右差がある場合には重症度)
(の高い側について記載する)

A	鼻 発 赤	3	著しい発赤がある
		2	発赤がある
		1	軽度の発赤がある
		0	発赤なし
	粘 膜 浮 腫	3	高度の浮腫, 中甲介の肥厚も高度
		2	浮腫は中等度, 肥厚は十程度で中鼻道が見えない
		1	中甲介の肥厚が±で中甲介の下縁と外側に浮腫がある
		0	正 常
	鼻 量	3	鼻腔いっぱいにある
		2	中鼻道にある
		1	中鼻道に少しある
		0	全くない
	汁 性 状	3	膿 性
		2	膿粘性
		1	粘性～漿液性
		0	鼻汁なし
B	後鼻漏	3	非常に濃厚なのが層厚くある
		2	あ る
		1	少しある
		0	全くない

<表 2 続き>

X 線 所 見
判 定 基 準

A	顎	上 右	4	洞内陰影が高度で、周囲骨壁との境界が全く識別できない程度のも の。
			3	周囲骨壁との境界が明瞭でなく、洞内陰影も相当著明なもの。
			2	周囲骨壁は限界明瞭であるが、洞内に明らかな陰影を認めるもの。
			1	周囲骨壁は限界明瞭であるが、洞内に多少びまん性のごく軽い陰影 を認めるもの。
			0	洞内影像が明澄で、陰影の認められないもの。
	洞	左	4	洞内陰影が高度で、周囲骨壁との境界が全く識別できない程度のも の。
			3	周囲骨壁との境界が明瞭でなく、洞内陰影も相当著明なもの。
			2	周囲骨壁は限界明瞭であるが、洞内に明らかな陰影を認めるもの。
			1	周囲骨壁は限界明瞭であるが、洞内に多少びまん性のごく軽い陰影 を認めるもの。
			0	洞内影像が明澄で、陰影の認められないもの。
	節	右	4	全体的に真白で、骨陰影との区別がつきがたい程度のもの。
			3	嗅裂は全く閉塞状で、骨梁像は全く消失し、陰影はさらに著明であ り、全般的に斑紋～紋理状を呈しているようなもの。
			2	中鼻甲介の腫脹があり、嗅裂の境界が不明瞭で、骨梁像は見分けが たく、明らかにびまん性の陰影を認めるもの。
			1	骨梁像は多少判然としないが、嗅裂があいており、多少びまん性の ごく軽い陰影を認めるもの。
			0	洞内影像は明澄で、陰影が認められず、骨梁像の明瞭なもの。
	骨	洞 左	4	全体的に真白で、骨陰影との区別がつきがたい程度のもの。
			3	嗅裂は全く閉塞状で、骨梁像は全く消失し、陰影はさらに著明であ り、全般的に斑紋～紋理状を呈しているようなもの。
			2	中鼻甲介の腫脹があり、嗅裂の境界が不明瞭で、骨梁像は見分けが たく、明らかにびまん性の陰影を認めるもの。
			1	骨梁像は多少判然としないが、嗅裂があいており、多少びまん性の ごく軽い陰影を認めるもの。
			0	洞内影像は明澄で、陰影が認められず、骨梁像の明瞭なもの。

2. 重症度分類

鼻閉、鼻漏、後鼻漏、頭重（頭痛）の4項目の重症度の合計を評点とし、下記のごとく決める。

重症： { 12～9点
 { 8～6点 中「3」が2項目あるもの

中等症： { 8～5点 （重症に入るものを除く）
 { 4～3点 中「3」が1項目または「2」が2項目あるもの

軽 症： 4～1点 （中等症に入るものを除く）

＜表 2 続き＞

ただし、4 週後の重症度分類において
すべての項目の合計が 0 点ならば症状なし「0」
上記の 4 項目の合計が 0 点で、他に有症状項目がある場合は軽症とする。

3. 判 定 方 法

自覚症状・他覚所見

各項目ごとに次の 4 段階に判定

消 失：3→0，2→0，1→0

改 善：3→2，3→1，2→1

不 変：3→3，2→2，1→1

悪 化：2→3，1→2，1→3，0→有

X 線所見

著 明 改 善： →0，4→1

中 等 度 改 善： →1，4→2

軽 度 改 善： 1 段階改善（→0，→1，を除く）

不 変： 改善なし

自覚症状・他覚所見からみた効果判定規準

	自 覚 症 状	他 覚 所 見
著明改善	A の項目中、すべての有症状項目が消失したもの（最初の有症状項目の数は問わない）あるいは A の有症状項目のうち 2/3 以上が消失し、他の項目がすべて改善を示したものの。	同 左
中 等 度 改 善	A の有症状項目のうち 2/3 以上の項目が消失または改善し、かつ上記の「著明改善」の規定に合わぬもの。ただし、A の項目中、有症状項目が 1 項目のみであって、それが改善（3→2 の場合を除く）を示したときは「中等度改善」とする。	同 左
軽度改善	A の有症状項目のうち 2/3 未満の項目が改善以上を示し、かつ、「中等度改善」の規定に合わぬものの。	同 左
不 変	A の有症状項目のすべての項目において改善を認めなかったものの。	同 左
＜付則＞	○上記の規準により「軽度改善」と判定されたものの中で、B（「鼻のかみやすさ」・「後鼻漏のきれ」・「嗅覚障害」）のいずれかに改善以上をみたものでは「中等度改善」とする。 ○A の項目中、いずれか 1 つでも悪化したものは「不変」とする。	○上記の規準により「軽度改善」と判定されたものの中で、「鼻汁の症状」が膿性または粘膿性から粘性～漿液性または鼻汁なしに変化したものは「中等度改善」にくり上げる。 また「後鼻漏」に改善以上をみた場合は「中等度改善」とする。 ○A の項目中のいずれか 1 つでも悪化したものは「不変」とする。

＜表2 続き＞
総 合 判 定

他覚所見 \ 自覚症状	著 明 改 善	中 等 度 改 善	軽 度 改 善	不 変
著 明 改 善	著 明 改 善	著 明 改 善	中 等 度 改 善	軽 度 改 善
中 等 度 改 善	著 明 改 善	中 等 度 改 善	軽 度 改 善	軽 度 改 善
軽 度 改 善	中 等 度 改 善	軽 度 改 善	軽 度 改 善	不 変
不 変	軽 度 改 善	軽 度 改 善	不 変	不 変

有 用 性

全般改善度 \ 安全性	著 明 改 善	中 等 度 改 善	軽 度 改 善	不 変
副 作 用 な し (全 く 安 全)	き わ め て 有 用	か な り 有 用	や や 有 用	有 用 で は な い
軽度の副作用出現	か な り 有 用	や や 有 用	有 用 で は な い	やや好ましくない
中等度の副作用出現	や や 有 用	有 用 で は な い	やや好ましくない	かなり好ましくない
重篤な副作用出現	有 用 で は な い	やや好ましくない	かなり好ましくない	きわめて好ましくない

段階で評価することとした。

- 1：副作用なし（全く安全）
- 2：軽度の副作用出現
- 3：中等度の副作用出現
- 4：重篤な副作用出現

D 有用性

全般改善度と安全性とを考え合せて、次の7段階で評価することとした。

- 1：きわめて有用
- 2：かなり有用
- 3：やや有用
- 4：有用ではない
- 5：やや好ましくない
- 6：かなり好ましくない
- 7：きわめて好ましくない

(2)小委員会判定（統一判定）

評価の客観性を得るための一方法として、統一判定小委員会（表3）により表2のごとく小委員会判定規準を設け、各観察項目改善度、自

表3 小委員会

慶 応 大 学	犬 山 征 夫
東 海 大 学	三 宅 浩 郷
京都府立医科大学	水 越 治
広 島 大 学	原 田 康 夫
鹿 児 島 大 学	大 山 勝
東 邦 大 学	名 越 好 古 (コントローラー)
名古屋市立大学	馬 場 駿 吉 (小委員会代表)

覚症状および他覚所見からみた概括改善度、全般改善度、有用性について統一判定を行うこととした。

9）除外，脱落規準

試験終了後、小委員会にて除外，脱落規準を表4のように定めた。

試験薬剤の投与期間が3週間以上であった症例は全結果を解析に採用することとしたが、投与期間が3週間未満の症例，試験規約に違反した症例および鼻アレルギー，感冒等本試験結果

表4 除外・脱落規準

事 項	取 り 扱 い				
	主 治 医 判 定			小委員会判定	
	改善度	安全性	有用性	改善度	有用性
1 試験薬剤の投与期間が3週間以上であった症例	○	○	○	○	○
2 試験薬剤の投与期間が3週間未満であった症例					
①副作用出現により中止した症例	×	○	○	×	×
②症状悪化により中止した症例	○	×	○	×	×
③途中来院しなくなった症例 (転医, 患者の拒薬を含む)	×	×	×	×	×
④合併症の悪化により中止した症例	×	×	×	×	×
3 試験期間中に感冒を併発した症例	×	×	×	×	×
4 試験規約に違反した症例					
①年令が13才以下の症例	×	×	×	×	×
②年令が14才の症例 (ただし, 身長, 体重等により15才と同等と判断された症例のみ)	○	○	○	○	○
③本試験結果に影響を与えと思われる併用薬剤または併用療法を使用した症例	×	×	×	×	×
④本試験結果に影響を与えと思われる合併症を有する症例 (鼻アレルギー, 感冒等)	×	×	×	×	×

○: 採用

×: 不採用

に影響を与えと思われる合併症を有する症例については原則として解析には採用しないこととした。

ただし, 表4に示したように試験薬剤の投与期間が3週間未満であった症例のうち, 副作用出現により中止した症例 (2-①) は安全性および有用性についてのみ, 症状悪化により中止した症例 (2-②) は改善度および有用性についてのみ解析に採用することとした (主治医判定のみ)。

また, 年令が14才の症例 (4-②) で, 身長, 体重等より15才と同等であると判断された症例については全結果を解析に採用することとした。

10) 解析方法

結果の解析は計量値についてはt-検定, 分類データについては χ^2 検定およびFisherの直接確率計算法による検定, 順序分類データについてはMann-WhitneyのU検定を使用することとした。

また, 有意水準は危険率5% ($P=0.05$) を採用することとし, 10% ($P=0.10$) についても参考とすることとした。

11) 開票

試験終了後, 全臨床調査表を小委員会で各症例ごとに表4の規準に基づき, その取り扱いを検討した。その結果について各研究施設の了解を得た上でコントローラーにより症例の固定および開票が行われた。

試 験 成 績

1) 症例構成

本試験に導入された症例は表5に示したように, セアプローゼS投与群 (以下, SAP群と略記) 153例, placebo投与群 (以下, P群と

略記) 158例, 計311例であった。しかし, 除外, 脱落等の理由により解析に採用しなかった症例がSAP群, P群にそれぞれ28例有り, これらを除いた255例 (SAP群125例, P群130

表 5 症例の内訳

内 訳		SAP群	P群	計
総 投 与 症 例		153	158	311
解析採用症例	完 全 症 例	121	130	251
	脱 副 作 用 発 生 例	3	0	3
	落 症 状 悪 化 例	1	0	1
	計	125	130	255
解析不採用症例	脱 患 者 拒 薬	0	1	1
	落 合 併 症 悪 化	1	0	1
	来 院 せ ず	21	19	40
	除 合併症併発(感冒等)	3	4	7
	外 年 令 対 象 外	2	3	5
	使用 禁 止 薬 使用	2(注)	1	3
	計	28	28	56

(注) 1 例合併症併発と重複

例) が解析に採用された。

2) 患者背景

SAP群、P群の性別、年令等患者背景は表 6 に示したとおり、すべての項目についてその分布に有意の偏りは認められなかった。

3) 有効性についての評価

(1)全般改善度

A 主治医判定

全般改善度は表 7 に示したとおり、SAP群がP群に比し有意に優る成績 ($P<0.05$) を認めた。

また、“中等度改善”以上の改善率 1 (以下、改善率 1 と略記) は SAP群22.1%, P群12.3%, “軽度改善”以上の改善率 2 (以下改善率 2 と略記) は SAP群68.9%, P群57.7%であり、ともにSAP群がP群に比し優れているという傾向 ($P<0.10$) が認められた。

B 小委員会判定

SAP群とP群の間に U-test では有意な差は認められなかったが、改善率 1 はSAP群28.1%, P群18.5%でSAP群がP群に比し有

意に優れた傾向 ($P<0.10$) が認められた。

また、改善率 2 はSAP群69.4%, P群68.5%で両群間に有意な差は認められなかった (表 8)。

(2)自覚症状からみた概括改善度

A 主治医判定

自覚症状からみた概括改善度は表 9 に示したとおりであった。改善率 1 および 2 はSAP群24.6%, 69.7%, P群16.2%, 66.9%とSAP群の方が高かったが、両群間に有意な差は認められなかった。

B 小委員会判定

主治医判定と同様にSAP群とP群との間には有意な差は認められなかった (表10)。

(3)他覚所見からみた概括改善度

A 主治医判定

他覚所見からみた概括改善度は表11に示したように、SAP群がP群に比し有意に優れた成績 ($P<0.05$) を認めた。

改善率 1 はSAP群23.0%, P群12.3%であり、SAP群がP群に比し有意に優る成績 ($P<0.05$) を認めた。

しかし、改善率 2 はSAP群62.3%, P群52.3%で両群間に有意な差は認められなかった。

B 小委員会判定

改善率 1 および 2 はSAP群26.4%, 77.7%, P群21.5%, 73.8%で両群間に有意な差は認められなかった (表12)。

(4)各観察項目別判定

自覚症状、他覚所見、X線所見の主治医判定、小委員会判定の結果を総括すると表13のとおりであった。

主治医判定では自覚症状の後鼻漏 ($P<0.10$)、他覚所見の鼻汁の性状 ($P<0.05$)、X線所見の上顎洞の右側 ($P<0.01$) においてSAP群が有意または有意な傾向をもって優れた改善を認めた。しかし、これらの項目以外では有意な差は認められなかった。

一方、小委員会判定では自覚症状の後鼻漏

表6 患者の背景

		SAP群	P群	計	検 定 法	検 定 結 果
性	男	48	55	103	χ^2 -test (2 × 2)	0.258 NS
	女	77	75	152		
年 令	平 均	41.7	40.6		t-test	0.519 NS
	(標準誤差)	(1.6)	(1.4)			
合 併 症	有	22	29	51	χ^2 -test (2 × 2)	0.612 NS
	無	103	101	204		
罹 病 期 間	6ヵ月未満	35	25	60	U-test	1.143 NS
	6ヵ月～1年未満	11	15	26		
	1～3年未満	23	25	48		
	3年以上	29	33	62		
	不 明	27	32	59		
前 治 療	有	41	33	74	χ^2 -test (2 × 2)	1.440 NS
	無	75	88	163		
併 用 薬	有	6	5	11	χ^2 -test (2 × 2)	0.004 NS
	無	119	125	244		
全般重症度	重 症	14	13	27	U-test	0.419 NS
	中 等 症	76	78	154		
	軽 症	35	39	74		
例 数		125	130	255		

NSまたは無印：P>0.1 +：P<0.1 *：P<0.05 **：P<0.01

表7 全般改度 主治医判定

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不 変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	計	改善率1 (%)	改善率2 (%)	悪化率 (%)
SAP群	3	24	57	35	2	1	0	122	22.1	68.9	2.5
P群	1	15	59	53	2	0	0	130	12.3	57.7	1.5
U-test	2.224*							Fisher test	0.0564 +	0.0880 +	0.9400

Fisher test：Fisherの直接確率計算法
による検定

U-test：Mann-WhitneyのU検定

$$\text{改善率1 (\%)} = \frac{\text{著明改善} + \text{中等度改善}}{\text{計}} \times 100$$

$$\text{改善率2 (\%)} = \frac{\text{著明改善} + \text{中等度改善} + \text{軽度改善}}{\text{計}} \times 100$$

$$\text{悪化率 (\%)} = \frac{\text{軽度悪化} + \text{中等度悪化} + \text{著明悪化}}{\text{計}} \times 100$$

表 8 全般改善度 小委員会判定

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不 変	計	改善率 1 (%)	改善率 2 (%)
S A P 群	8	26	50	37	121	28.1	69.4
P 群	9	15	65	41	130	18.5	68.5
U-test	0.976				Fisher test	0.0967 +	0.9784

表 9 自覚症状からみた概括改善度 主治医判定

	著明改善	中等度改 善	軽度改善	不 変	軽度悪化	中等度 悪化	著明悪化	計	改善率 1 (%)	改善率 2 (%)	悪化率 (%)
S A P 群	6	24	55	33	2	2	0	122	24.6	69.7	3.3
P 群	3	18	66	38	5	0	0	130	16.2	66.9	3.8
U-test	1.210							Fisher test	0.1311	0.7395	1.0000

表10 自覚症状からみた概括改善度 小委員会判定

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不 変	計	改善率 1 (%)	改善率 2 (%)
S A P 群	14	36	39	32	121	41.3	73.6
P 群	9	42	48	31	130	39.2	76.2
U-test	0.242				Fisher test	0.8344	0.7417

表11 他覚所見からみた概括改善度 主治医判定

	著明改善	中等度改 善	軽度改善	不 変	軽度悪化	中等度 悪化	著明悪化	計	改善率 1 (%)	改善率 2 (%)	悪化率 (%)
S A P 群	4	24	48	43	2	1	0	122	23.0	62.3	2.5
P 群	0	16	52	56	6	0	0	130	12.3	52.3	4.6
U-test	2.239*							Fisher test	0.0391 *	0.1403	0.5648

表12 他覚所見からみた概括改善度 小委員会判定

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不 変	計	改善率 1 (%)	改善率 2 (%)
S A P 群	2	30	62	27	121	26.4	77.7
P 群	3	25	68	34	130	21.5	73.8
U-test	0.955				Fisher test	0.4455	0.5751

表13 観察項目別判定

評価項目	薬剤	主治医判定										小委員会判定								
		著明改善	中等改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等悪化	著明悪化	改善率(2%)	計	U-test	消失	改善	不変	悪化	計	改善率(2%)	U-test		
鼻漏	SAP群	6	15	26	54	2	0	0	0	103	45.6	0.693	17	31	52	2	102	47.1	1.032	
	P群	6	13	37	49	1	0	0	0	106	52.8		22	34	48	1	105	53.3		
	SAP群	8	17	24	54	4	0	0	0	107	45.8	0.100	22	27	54	4	107	45.8	0.749	
	P群	3	10	45	45	4	0	0	0	107	54.2		18	40	43	4	105	55.2		
後鼻漏	SAP群	8	24	36	38	4	0	0	0	110	61.8	1.844	27	41	38	4	110	61.8	2.163	
	P群	7	17	35	47	7	2	0	0	115	51.3		16	43	47	9	115	51.3		*
	SAP群	9	17	30	47	4	1	0	0	108	51.9	0.566	25	31	47	5	108	51.9	0.817	
	P群	8	15	35	51	7	0	0	0	116	50.0		19	39	50	8	116	50.0		
鼻閉	SAP群	10	12	31	46	2	0	0	0	101	52.5	0.925	26	27	45	2	100	53.0	0.607	
	P群	6	10	40	50	5	0	0	0	111	50.5		23	33	49	4	109	51.4		
	SAP群	9	9	23	30	3	1	0	0	75	54.7	0.336	30	10	29	4	73	54.8	0.400	
	P群	5	10	28	35	2	0	0	0	80	53.8		33	10	31	2	76	56.6		
嗅覚障害	SAP群	2	5	11	33	0	0	0	0	51	35.3	0.085	11	7	32	0	50	36.0	0.329	
	P群	1	3	19	33	0	1	0	0	57	40.4		13	10	32	1	56	41.1		
	SAP群	5	8	31	58	3	0	0	0	105	41.9	0.430	20	24	58	3	105	41.9	0.554	
	P群	5	12	26	72	2	0	0	0	117	36.8		21	22	72	2	117	36.8		
他覚	SAP群	4	8	29	68	2	0	0	0	111	36.9	0.794	15	25	69	2	111	36.0	0.773	
	P群	5	9	36	71	0	0	0	0	121	41.3		17	32	72	0	121	40.5		
	SAP群	4	22	25	51	3	1	0	0	106	48.1	0.452	29	22	50	5	106	48.1	0.306	
	P群	7	15	32	57	5	0	0	0	116	46.6		29	24	57	5	115	46.1		
所見	SAP群	9	21	27	47	1	0	0	0	105	54.3	2.163	26	31	46	2	105	54.3	1.402	
	P群	3	18	30	59	6	0	0	0	16	44.0		25	27	58	6	116	44.8		
	SAP群	11	12	28	41	2	0	0	0	94	54.3	0.794	28	23	41	2	94	54.3	0.378	
	P群	6	15	35	44	5	1	0	0	106	52.8		30	26	43	6	105	53.3		
後鼻漏													著明改善	中等改善	軽度改善	不変	計	改善率(2%)	U-test	
	上顎洞	SAP群	4	11	36	56	3	0	0	0	110	46.4	2.665	8	30	12	60	110	45.5	2.411
	P群	4	9	16	85	1	0	0	0	115	25.2	14		13	2	86	115	25.2	*	
	左側篩骨洞	SAP群	5	13	26	69	0	1	0	0	114	38.6	0.947	9	24	11	70	114	38.6	0.822
P群	2	8	31	79	0	0	0	0	120	34.2	8	22		10	80	120	33.3			
所見	右側篩骨洞	SAP群	3	7	20	75	1	0	0	106	28.3	0.708	11	13	6	76	106	28.3	0.617	
	P群	1	8	19	87	1	0	0	0	116	24.1		9	18	1	88	116	24.1		
	左側篩骨洞	SAP群	4	4	18	78	1	0	0	0	105	24.8	0.819	9	11	5	80	105	23.8	0.984
	P群	0	9	27	81	1	0	0	0	118	30.5	10		17	9	82	118	30.5		

($P<0.05$) およびX線所見の上顎洞右側 ($P<0.05$) においてSAP群が有意に優れた改善を認めた。

4) 安全性についての評価

(1)安全性

表14に示したとおり, SAP群とP群との間には副作用の発生頻度および程度に有意な差は認められなかった。

安全率はSAP群94.4%, P群95.4%であった。

(2)副作用

副作用と思われる症状の発生症例数, 発生件数および発生率を表15に示した。

SAP群では124例中7例(発生率5.6%), 10件の副作用発生が認められた。そのうち, 5件は腹痛, 下痢, 嘔気, 腹部不快感等胃腸障害であった。これらのほか, 薬疹, 眩暈, 舌のしびれ感, 鼻出血が認められた。

P群では130例中6例(発生率4.6%), 10件認められたが, SAP群と同様に胃腸障害の発生が主であった。

これら副作用はいずれも重篤なものではなく, 試験終了後いずれも消失した。なお, 副作用発生により投与を中止したものは3例あり, これらはいずれもSAP投与群であった。

また, 臨床検査成績においては, SAP群, P群とも何ら異常は認められず, 正常域の範囲内での変動であった。

5) 有用性

A 主治医判定

有用性については表16に示したとおり, SAP群がP群に比し有意に優る成績 ($P<0.05$) を認めた。

また, “かなり有用” 以上の有用率1 (以下, 有用率1と略記) はSAP群23.2%, P群13.1%でSAP群が有意に優る傾向 ($P<0.10$) を認めたが, “やや有用” 以上の有用率2 (以下, 有用率2と略記) はSAP群66.4%, P群57.7%で両群間に有意な差は認められなかった。

B 小委員会判定

有用率1はSAP群27.3%, P群18.5%, 有用率2は両群とも66.9%であったが, 両群間に有意な差は認められなかった(表17)。

6) 層別総合評価

有用性, 全般改善度, 安全性, 自覚症状および他覚所見からみた概括改善度の主治医判定に対し, 性別, 合併症の有無, 罹病期間, 前治療の有無, 併用薬使用の有無, 全般重症度等患者の背景因子により層別を行い, 薬効を分析した。

その結果は表18に示したとおり, SAP群とP群の間には安全性を除く4項目のいずれにも有意な差 ($P<0.05$) あるいは有意な傾向 ($P<0.10$) をもってSAP群がP群に優るという成績が認められた。

表14 安全性

	副作用なし (全く安全)	軽度の 副作用出現	中等度の 副作用出現	重篤な 副作用出現	計	安全率 (%)
SAP群	117	4	3	0	124	94.4
P群	124	6	0	0	130	95.4
U-test	0.411				Fisher test	0.9291

安全率 (%) = $\frac{\text{全く安全}}{\text{計}} \times 100$

表15 副作用

項 目	薬剤	発生件数	発生率 (%)	Fisher test	項 目	薬剤	発生件数	発生率 (%)	Fisher test
発 疹	SAP群	2	1.6	0.4747 NS	腹部不快感	SAP群	1	0.8	0.9764 NS
	P群	0	0			P群	0	0	
蕁 麻疹	SAP群	0	0	1.0000 NS	顔面の熱感	SAP群	0	0	1.0000 NS
	P群	1	0.8			P群	1	0.8	
眩 暈	SAP群	1	0.8	1.0000 NS	舌のしびれ感	SAP群	1	0.8	0.9764 NS
	P群	1	0.8			P群	0	0	
頭 痛	SAP群	0	0	1.0000 NS	鼻内乾燥感	SAP群	0	0	1.0000 NS
	P群	1	0.8			P群	1	0.8	
腹 痛	SAP群	2	1.6	0.9644 NS	胸部圧迫感	SAP群	0	0	1.0000 NS
	P群	1	0.8			P群	1	0.8	
下 痢	SAP群	1	0.8	0.6580 NS	鼻 出 血	SAP群	1	0.8	0.9764 NS
	P群	3	2.3			P群	0	0	
嘔 気	SAP群	1	0.8	0.9764 NS	発生症例数	SAP群	7/124	5.6	0.9291 NS
	P群	0	0			P群	6/130	4.6	

表16 有用性 主治医判定

	きわめて 有用	かなり 有用	やや有用	有用では ない	やや 好ましく ない	かなり 好ましく ない	きわめて 好ましく ない	計	有用率1 (%)	有用率2 (%)	有害率 (%)
SAP群	4	25	54	37	5	0	0	125	23.2	66.4	4.0
P群	1	16	58	49	6	0	0	130	13.1	57.7	4.6
U-test	1.995*							Fisher test	0.0520 +	0.1925	1.0000

$$\text{有用率1 (\%)} = \frac{\text{きわめて有用} + \text{かなり有用}}{\text{計}} \times 100$$

$$\text{有用率2 (\%)} = \frac{\text{きわめて有用} + \text{かなり有用} + \text{やや有用}}{\text{計}} \times 100$$

$$\text{有害率 (\%)} = \frac{\text{やや好ましくない} + \text{かなり好ましくない} + \text{きわめて好ましくない}}{\text{計}} \times 100$$

表17 有用性 小委員会判定

	きわめて 有用	かなり 有用	やや有用	有用では ない	やや 好ましく ない	かなり 好ましく ない	きわめて 好ましく ない	計	有用率1 (%)	有用率2 (%)	有害率
SAP群	8	25	48	39	1	0	0	121	27.3	66.9	0.8
P群	9	15	63	39	4	0	0	130	18.5	66.9	3.1
U-test	0.874							Fisher test	0.1299	1.0000	0.4164

表18 個別総合判定

		有 用 性		全 般 改 善 度		安 全 性		自覚症状からみた概括改善度		他覚所見からみた概括改善度	
		U-test		U-test		U-test		U-test		U-test	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
性	男	+SAP									
	女			+SAP				+SAP			+SAP
合併症	有	*SAP		+SAP						*SAP	
	無										+SAP
罹病期間	6 カ月未満										
	6か月~1年未満										
	1~3 年未満										
	3 年 以 上		+SAP					+SAP			
前治療	有										
	無		+SAP			*SAP		*SAP		+SAP	*SAP
併用薬	有										
	無				+SAP					+SAP	
全重症度	重症	*SAP		*SAP		*SAP		*SAP		*SAP	
	中等症										+SAP
	軽症										
全	体	+SAP		+SAP	+SAP					*SAP	*SAP

好ましい方の薬名を示す
(注)：Fisherの直接確率計算法による検定

考

セアプローゼSは *Aspergillus melleus* によって産生される蛋白分解酵素で、分子量約30,000、カゼイン分解に対する作用至適pHは8で、強い蛋白分解能をもっている^{12)~14)}。この物質は1968年、杉浦ら^{15)~16)}により結晶化され、高い純度をもった酵素剤として臨床に供されるようになった。

すでに“手術および外傷後の腫脹の緩解”および“各種下気道疾患の喀痰咯出困難”に対する適応が認められ、内服で使用されてきており、ことに下気道疾患の喀痰の粘稠度を低下させ、その喀出を容易にさせて、病態を改善させるという試験成績^{17)~19)}は、我々、上気道の臨床にたずさわる者の興味をそそるところである。

さて、当耳鼻咽喉科領域における蛋白分解酵素剤の内服療法が主として副鼻腔炎に応用されはじめてすでに20年近くになったが、その間に種々の酵素剤についてその薬効評価が臨床的に行われ、それらが有用であるとの報告も数多くなされている。そして、セラチオペプチダーゼ²⁾やプロナーゼ³⁾⁴⁾などが代表的な蛋白分解酵素剤として繁用されていることも周知のとおりである。前にもふれたようにセアプローゼSもこれらの蛋白分解酵素と同様、極めて強い蛋白分解作用を発揮する物質であり、下気道疾患においてもよい臨床効果^{17)~19)}が認められている。当然慢性副鼻腔炎の保存療法にも有用な薬剤^{7)~11)}ではないかと考え、前述のごとき全国的な広がりを持つ16施設を中心として協同研究として、その薬効評価を行った。

今回はまず、本剤そのものの有効性と安全性を客観的に評価するために placebo（結晶セルロース等賦形剤のみ含有）との二重盲検比較試験を行った。

その成績は、全般改善度では主治医判定にてSAP群が有意に優る成績（ $P<0.05$ ）を認めたほか、“中等度改善”以上の改善率1および

察

“軽度改善”以上の改善2ともにSAP群が有意な傾向をもって優るとの評価（ $P<0.10$ ）がみられており、小委員会判定結果でも“中等度改善”以上の改善率1でやはりSAP群が有意な傾向をもって優るとの結果（ $P<0.10$ ）がみられた。

自覚症状全般について、主治医と小委員会により判定された概括的な改善度は両群間に有意差を認めることができなかった。ただし、各観察項目別にみた場合、後鼻漏については主治医判定、小委員会判定ともにSAP群が優るとの成績を得ているので、全く両者が同等であるとは言えず、やはりSAPの薬効を認めてよい成績と考えられた。

一方、他覚所見についての概括改善度では主治医判定の“中等度改善”以上の改善率1でSAP群が有意に優るとの成績（ $P<0.05$ ）が得られており、各所見別の検討でも鼻汁の性状が粘性あるいは漿液性へと変化していく点で、SAP群がP群に優る成績を得ている。

また、他覚所見とは別個に検討したX線所見の改善についても上顎洞右側で、主治医判定、小委員会判定ともSAP群がP群に明らかに優る成績が得られており、セアプローゼSの薬効が客観的に証明されたものと評価できよう。

各背景因子による層別総合判定成績についてみると前述のごとく、きわめて多くの項目でSAP群がP群に比し優れていることは明らかで、各項目の臨床的意義は別にしてもセアプローゼSの薬効のあらわれとして理解できる結果である。

安全性に関しても副作用の発生率ではSAP群5.6%、P群4.6%で両群間に有意差はなく、その内容についてもSAP群では胃腸障害が主なもので、しかも重篤なものはみられず、あまり問題はないと思われた。また、臨床検査が行われたものについても特に異常値が出現したものはなかった。

したがって、有効性と安全性両者を勘案して判定される有用性判定でも、SAP群の有効性における優位が反映されて、主治医判定でSAP群が有意に優る結果($P<0.05$)が得られている。

以上の成績からして、慢性副鼻腔炎に対し、本剤が明らかに改善効果をもたらす薬剤であることが客観的に証明されたと信ずる次第である。

る。

なお、大山ら²⁰⁾は最近家兎に実験的副鼻腔炎を惹起させ、これに本剤を投与する治療実験を行い、セアプロゼS投与群が無治療群に比し、明らかな粘膜病変の改善所見が得られたとの報告を行っているが、本試験の成績を裏書きする結果であるといえよう。

む す び

蛋白分解酵素セアプロゼSの慢性副鼻腔炎に対する薬効評価を行うために、placebo との二重盲検比較試験を行い、次のごとく結果を得た。

1. 有用性について主治医判定で、セアプロゼS投与群が placebo 投与群に比し有意に優る成績を得た。

2. 全般改善度の主治医判定でセアプロゼS投与群が7段階評価で有意に優り、また、“中等度改善”以上の改善率1、“軽度改善”以上の改善率2ともにセアプロゼS投与群が優れている傾向を認めた。

なお、小委員会判定でも“軽度改善”以上の改善率2でセアプロゼS投与群がやや優るとの成績を得た。

3. 他覚所見からみた概括改善度では、主治医判定でセアプロゼS投与群が7段階評価において優れた成績を得た。

4. 各自覚症状別の改善度では後鼻漏において主治医判定、小委員会判定ともにセアプロゼS投与群が優れているとの成績を得た。

5. 各他覚所見別の改善度では、主治医判定の鼻汁の性状の変化において、セアプロゼS投与群が placebo 投与群に優る成績を得た。

6. X線所見の改善についてみると、上顎洞右側で、主治医判定、小委員会判定ともセアプロゼS投与群が placebo 投与群に明らかに優る成績を得た。

7. 副作用の発生率はセアプロゼS投与群5.6%、placebo 投与群4.6%で、その発生頻度、程度には両群間に有意差はなかった。また、これら副作用は両群とも胃腸障害が主で、重篤なものはない。

臨床検査値についても異常のみられたものはなかった。

以上の結果からセアプロゼSは慢性副鼻腔炎に対し、明らかに改善効果をもたらす有用な蛋白分解酵素剤であることを客観的に証明し得た。

(本研究に際し、セアプロゼS製剤・ゼオエース錠15mgとその placebo を提供された三和化学研究所ならびに本研究に協力された天野製薬、小野薬品工業、杏林製薬、三和化学研究所の各社に感謝の意を表す。)

文 献

- 1) 馬場駿吉, 他: 臨床所見からみた慢性副鼻腔炎病態の年次的変遷. 耳鼻咽喉科展望 17 : 599~605, 1974
- 2) 水越治, 他: 慢性副鼻腔炎に対するダーゼン錠の二重盲検法による臨床検討. 医学のあゆみ 109 : 50~60, 1979.
- 3) 水越治, 他: 慢性副鼻腔炎に対する蛋白分解酵素エンピナース P (K P C) の臨床評価. 耳鼻咽喉科展望 18 : 619~641, 1975.
- 4) 名越好古, 他: 慢性副鼻腔炎に対する K P C の臨床効果—二重盲検法による検討—. 耳鼻咽喉科展望 19 : 221~237, 1976.
- 5) 高橋良, 他: 慢性副鼻腔炎に対する塩化リゾチームの治療効果—二重盲検法による検討—. 耳鼻咽喉科展望 17 : 731~743, 1974.
- 6) 馬場駿吉, 他: 慢性副鼻腔炎に対する塩化リゾチームの治療成績—多施設同一プロトコールによる検討—. 耳鼻咽喉科展望 23 (補) : 55~63, 1980.
- 7) 永井汜, 他: 副鼻腔炎に対するゼオエース錠の使用経験. 新薬と臨床 18 : 1287~1290, 1969.
- 8) 椿茂和: 耳鼻咽喉科疾患に対する Kyorinase の使用経験. 診療と新薬 6 : 1143~1148, 1969.
- 9) 中村文昭, 他: 新消炎酵素剤 Jeoase の耳鼻咽喉科領域における臨床使用経験について. 診療と新薬 7 : 183~192, 1970.
- 10) 宮竹昭, 他: 耳鼻咽喉科領域における Jeoase の使用経験. 診療と新薬 7 : 193~196, 1970.
- 11) 原田康夫, 他: 蛋白分解酵素剤 Onoprose-SA の使用経験. 現代医療 8 : 594~598, 1976.
- 12) 佐藤史郎, 他: 微生物蛋白分解酵素 S A P の動物による浮腫抑制実験. 診療と新薬 4 : 1413, 1967.
- 13) 杉浦衛, 他: *Aspergillus Proteinase* に関する研究 (第 4 報) *Aspergillus melleus* の産生する微アルカリプロティナーゼによる蛋白の加水分解 (酵素剤の研究, 第 42 報). 薬学雑誌 89 : 1325~1333, 1969.
- 14) 杉浦衛, 他: *Aspergillus Prteinase* に関する研究 (第 5 報) *Aspergillus melleus* の産生する微アルカリプロティナーゼの抗炎症作用について (酵素剤の研究, 第 66 報). 東京薬科大学研究年報 21 : 35~42, 1971.
- 15) 伊藤万蔵, 杉浦衛: *Aspergillus Proteinase* に関する研究 (第 1 報) *Aspergillus melleus* の産生する微アルカリプロティナーゼの精製結晶化ならびに酵素化学的性質について (酵素剤の研究, 第 37 報). 薬学雑誌 88 : 1576~1582, 1968.
- 16) 伊藤万蔵, 杉浦衛: *Aspergillus Proteinase* に関する研究 (第 2 報) *Aspergillus melleus* の産生する微アルカリプロティナーゼの精製結晶化ならびに酵素化学的性質について (酵素剤の研究, 第 38 報). 薬学雑誌 88 : 1583~1590, 1968.
- 17) 青木毅, 他: 痰の粘弾性に関する研究 (第 2 報) —薬理作用による痰のレオロジーの性質の変化—. 日本胸部疾患学会雑誌 15 : 13~21, 1977.
- 18) 志村早苗, 他: Seaprose-S 経口投与の喀痰動的粘弾性挙動に及ぼす影響. 現代医療 10 : 1392~1396, 1978.
- 19) 長岡滋, 他: Seaprose-S の去痰作用に対する比較臨床試験報告. 臨床評価 7 : 205~232, 1979.
- 20) 大山勝, 他: 実験的副鼻腔炎に対するセアプロゼ S の治療効果—光顕的ならびに走査電顕的観察成績— (教室最近 3 年の歩み記念論文). 耳鼻咽喉科臨床 74 : 487~498, 1981.

原稿到着: 昭和 58 年 4 月 21 日

別刷請求先: 馬場駿吉

名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄 1 番地

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室