薬 物

蛋白分解酵素の慢性副鼻腔炎に対する効果

増田 佐和子・間島 雄一
斎田 哲・坂倉 康夫

Serratiopeptidase Treatment of Chronic Sinusitis

Sawako Masuda, Yuichi Majima,
Satoshi Saida and Yasuo Sakakura
(Mie University)

The effectiveness of serratiopeptidase, a proteolytic enzyme, in 23 adults with chronic sinusitis was examined. The patients received 30 mg of serratiopeptidase p.o. per day for 4 weeks. Neither antiinflammatory agents nor mucolytic agents were given.

The effectiveness of serratiopeptidase on subjective symptoms and rhinoscopic observations was 39%. X-ray opacity of the maxillary sinus was evaluated with a microdensitometer. The pre- and post-treatment data were compared in 14 patients (28 maxillary sinuses). The improvement of X-ray opacity by serratiopeptidase treatment was noted in 36%. Nasal mucociliary clearance (nasal ST) was measured in 21 patients. Before the treatment, nasal ST was decelerate in 12 patients. After the treatment, their nasal ST had not significantly improved. The general effectiveness of serratiopeptidase on subjective symptoms, rhinoscopic observations and X-ray opacity was 46%.

Key words: chronic sinusitis, serratiopeptidase, nasal muco-ciliary clearance (nasal ST)

はじめに

慢性副鼻腔炎は近年軽症化傾向を示し、上顎洞穿刺洗浄療法、薬物療法などの保存療法も小児や成人の軽、中等度病変に対して積極的に行われてきている¹⁾²⁾。中でも気道粘液調整、粘膜機能正常化を目的とした種々の酵素製剤の開発はめざましく、一般にも広く使用されている。今回われわれは蛋白分解酵素製剤のひとつで

ある serratiopeptidase (ダーゼン®錠)を成人慢性副鼻腔炎患者に経口投与し、投与前後の自、他覚症状から効果判定を行うとともに、マイクロデンストメーターにより上顎洞陰影の黒化度を測定した。また saccharin 顆粒を用いて粘液纖毛通過時間を測定して serratiopeptidase の慢性副鼻腔炎に対する有用性を検討したので報告する。

対象および方法

1. 対 象

1986年1月より同5月までの間に三重大学医学部附属病院および関連病院耳鼻咽喉科を受診し、臨床症状、鼻鏡所見、X線像より慢性副鼻腔炎と診断された23名（男10名、女13名）を対象とした。年齢分布は18～81歳であった。

2. 薬剤投与方法

治療薬として1錠中に serratiopeptidase 10 mg 含有のダーゼン®錠を1回1錠、1日3回を

4週間にわたって経口投与した。全例に基礎療法（鼻処置、鼻内ネビュライザー）を施行し、他の薬剤の併用は行わなかった。

3. 自覚症状と他覚所見

自覚症状及び他覚所見の判定とこれによる総合効果判定は間島ら¹⁾の方法によった。全例について薬剤投与による自覚症状と他覚所見の変化を薬剤投与前、投与4週間目に検討した。自他覚症状の判定項目及び判定基準は表1に示した。なお、各症例の治療前後の判定は同一医師

表1 効果判定のための判定項目と項目別判定基準

自覚症状		他覚所見	
判定項目	項目別判定基準 (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)	判定項目	項目別判定基準 (左右差がある場合には重症度) の高い値について記載する)
1. 鼻 漏	3 始終はなをかむ	鼻 1. 発赤	3 著しい発赤がある
	2 よくはなをかむ		2 発赤がある
	1 1日に2～3回はなをかむ		1 軽度の発赤がある
	0 全くかまない		0 発赤なし
2. 鼻のかみやすさ	3 かんでもかんでもなかなかでない	粘 2. 浮腫	3 高度の浮腫、中甲介の肥厚も高度
	2 強くかめばでる		2 浮腫は中程度、肥厚は+程度で中鼻道が見えない
	1 ふつうにかめばすぐでる		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 全くかまない		0 正 常
3. 後鼻漏	3 常にある	鼻 3. 量	3 鼻腔いっぱいにある
	2 時にある		2 中鼻道にある
	1 1日に2～3回気がつく		1 中鼻道に少しある
	0 全くない		0 全くない
4. 後鼻漏のきれ	3 きれにくい	汁 4. 性状	3 膿 性
	2 ややきれにくい		2 膿粘性
	1 きれやすい		1 粘性～漿液性
	0 後鼻漏なし		0 鼻汁なし
5. 鼻 閉	3 全く通らない	5. 後鼻漏	3 非常に濃厚なのが層厚くある
	2 よくつまる		2 あ る
	1 つまるが気にならない		1 少しある
	0 な し		0 全くない
6. 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		
7. 嗅覚障害	3 嗅いが全くわからない		
	2 嗅いがやっとわかる		
	1 嗅いがだいたいわかる		
	0 な し		

が従事した。各判定項目の判定基準は症状または所見の高度なものから認められないものまで(3, 2, 1, 0)の4段階評価とし、投与前→投与後の評価の変化により以下の基準に従って各判定項目について効果判定を行った。

著 効: 3 → 0, 2 → 0

有 効: 3 → 1, 1 → 0

やや有効: 3 → 2, 2 → 1

無 効: 変化のないもの

悪 化: 投与後数値の上昇したもの

自, 他覚症状ともに判定した各判定項目に著効4点, 有効3点, やや有効2点, 無効1点, 悪化-5点の各点数を与え, 下記の如く自及び他覚症状の判定項目の点数の総和を判定項目数で除することによりそれぞれ自, 他覚症状の効果判定得点を求めた。

自または他覚症状の効果判定得点(x)

$$= \frac{\text{判定項目の点数の総和}}{\text{判定項目数}}$$

この得点xが $3 < x$ の場合, 自または他覚症状の効果判定は著効, $2 < x \leq 3$: 有効, $1 < x \leq 2$: やや有効, $0 < x \leq 1$: 無効, $\leq x < 0$: 悪化とした。このようにして得た自及び他覚症状の効果判定をもとに自他覚症状による効果判定は図1に示すごとき判定基準をもうけ, それぞれ, 著効, 有効, やや有効, 無効, 悪化の判定を行った。なお, 今回の検討では, 各判定項目については著効, 有効, やや有効の判定のあるものを改善

とみなした。

4. X線所見

薬剤投与前後の上顎洞陰影の変化の有無を斎田ら³⁾の方法に従いマイクロデンシトメーターを用いて次の如く客観的に評価した。図2に示す如く Waters 法で撮影したX線写真で眼窩外側線が無名線と交わる点をA, Dとし, 直線ADが眼窩内側縁と交わる点をB, Cとし, 線分AB, 線分CD上の平均黒化度を測定した。また上顎洞最外縁の点E, Hを結ぶ線が上顎洞内側壁と交わる点をF, Gと定め, 線分EF, 線分GH上の黒化度を測定した。黒化度の測定にはマイクロフォトメーターMPM型(ユニオン社)を用い, スリット幅0.3mmで上記の部位を測定し, これより各線分の平均黒化度を算出し, 同一側の眼窩の平均黒化度に対する上顎洞の平均黒化度の比(M/O比)で表現した。対象のうち, 薬剤投与前後のM/O比を検討したのは14例28側中13例26側であった。上顎洞病変が軽度病変, 中等度病変, 高度病変になるに従いそのM/O比の平均値は約0.1ずつ減少していくことから³⁾, 投与前後にM/O比が0.1以上の上昇を認めた症例を上顎洞病変が改善したものとし, 0.1以上の減少を見たものを悪化とし, 他は不変とした。

5. 総合効果判定

間島らの試案¹⁾に従って, 図3に示すごとき判定基準をもうけ, 自, 他覚症状とX線所見よ

自覚 他覚	著 効	有 効	やや 有効	無 効	悪 化
著 効	著効	有効	やや有効	無効	悪化
有 効	著効	有効	やや有効	無効	悪化
やや 有効	著効	有効	やや有効	無効	悪化
無 効	著効	有効	やや有効	無効	悪化
悪 化	著効	有効	やや有効	無効	悪化

図1 自覚, 他覚症状による効果判定基準

図2 Waters 位のX線写真における黒化度測定方法

り著効, 有効, やや有効, 無効, 悪化の総合効果判定を行った. この場合同一症例の自他覚症状の効果判定は左右の上顎洞で共通のものとみなした.

6. 鼻粘膜粘液纖毛輸送機能の測定

鼻粘膜粘液纖毛輸送機能は粘液纖毛通過時間を測定することにより検討した. 粘液纖毛通過時間 (以下 saccharin time, ST と略す) は 2.5×0.5 mm, 5 mg の 50% saccharin 顆粒を鼻中隔粘膜の中甲介前端部の位置におき, 流動

した saccharin が上咽頭で甘さとして感じられるまでの時間を測定することにより求めた. 60 分を経過しても甘さを訴えない場合は60分以上として記録した. 測定は坐位または立位で行った. ST 測定は21名の慢性副鼻腔炎患者に施行し, 両側慢性副鼻腔炎患者では病変の高度な側の鼻腔, またポリープを認める症例ではポリープを認めない側の鼻腔またはポリープの小さい側の鼻腔で測定した. 薬剤投与前と投与後の ST 測定は同一側の鼻腔で行った.

7. 統計学的検討

M/O 比については対になった結果の有意差の検定は paired t test で解析した. ST については McNemar の検定で解析した. また, 文中の値はすべて平均値±1標準偏差で示した.

結 果

1. serratiopeptidase の自覚症状に及ぼす効果 (表 2)

改善が認められたのは, 鼻漏36.8%, 鼻のかみ易さ 40.0%, 後鼻漏 18.2%, 後鼻漏のきれ 31.8%, 鼻閉55.5%, 嗅覚障害5.9%であり, 鼻のかみ易さ, 鼻閉で約半数に改善が認められた

自他覚 X-線	著 効	有 効	やや 有 効	無 効	悪 化
改 善					
不 変					
悪 化

図 3 自他覚症状と X 線写真による総合効果判定基準

表 2 serratiopeptidase の自覚症状に及ぼす効果

判定項目 \ 効 果	著 効	有 効	やや有効	無 効	悪 化	計	症状無し
鼻 漏	1	3	3	10	2	19	4
鼻のかみ易さ	0	4	4	11	1	20	3
後 鼻 漏	0	0	4	17	1	22	1
後鼻漏のきれ	0	2	5	11	4	22	1
鼻 閉	1	2	3	11	1	18	5
頭 痛 (重)	0	3	3	6	0	12	11
嗅 覚 障 害	0	1	0	15	1	17	6

表 3 serratiopeptidase の他覚症状に及ぼす効果

判定項目 \ 効 果	著 効	有 効	やや有効	無 効	悪 化	計	症状無し
鼻 粘 膜 発 赤	0	1	0	17	0	18	5
鼻 粘 膜 浮 腫	0	2	2	16	0	20	3
鼻 汁 量	1	1	7	11	1	21	2
鼻 汁 性 状	0	1	2	18	0	21	2
後 鼻 漏	0	1	4	13	1	19	4

が、後鼻漏、嗅覚障害は大多数の例で改善は認められなかった。また鼻漏10.5%，鼻のかみ易さ5.0%，後鼻漏4.5%，後鼻漏のきれ18.1%，鼻閉5.6%，嗅覚障害5.9%に悪化が認められた。

2. serratiopeptidase の他覚症状に及ぼす効果（表3）

改善が認められたのは鼻粘膜発赤5.6%，鼻粘膜浮腫20.0%，鼻汁量42.9%，鼻汁性状14.3%，後鼻漏26.3%であり、鼻汁量で半数近くに改善

が認められた。また、鼻汁量4.8%，後鼻漏5.3%に悪化が認められた。

3. serratiopeptidase の自、他覚症状による効果判定（図4）

図1に示した判定基準により効果判定を行ったところ、著効0，有効0，やや有効9，無効11，悪化8例で39.1%に有効であった。

4. serratiopeptidase のX線所見に及ぼす効果（表4）

表4 serratiopeptidase のX線所見に及ぼす効果

症 例	性	年齢	上顎洞側	M/O 比			自覚症状 他覚所見 総合評価			
				投 与 前	投 与 後	評 価				
■	M	30	R L	1.414 1.602	1.106 1.168	悪 化 悪 化	無 効	効 無	無 効	効
■	F	69	R L	0.545 0.362	0.405 0.199	悪 化 悪 化	やや有効	やや有効	やや有効	やや有効
■	M	61	R L	0.120 0.213	0.302 0.346	改 善 改 善	やや有効	無 効	無 効	効
■	F	62	R L	1.141 0.887	0.465 0.485	悪 化 悪 化	有 効	効 無	無 効	効
■	M	34	R L	0.808 0.469	0.606 0.500	悪 化 不 変	無 効	効 無	無 効	効
■	M	76	R L	0.664 0.714	0.609 0.644	不 変 不 変	やや有効	無 効	無 効	効
■	M	34	R L	0.622 0.702	0.727 0.808	改 善 改 善	悪 化	悪 化	悪 化	悪 化
■	F	51	R L	0.627 0.627	0.813 0.631	改 善 不 変	無 効	効 無	無 効	効
■	F	58	R L	0.514 0.455	0.361 0.415	悪 化 不 変	やや有効	やや有効	やや有効	やや有効
■	F	66	R L	0.456 0.406	0.478 0.509	不 変 改 善	悪 化	効 無	有 効	効
■	M	28	R L	0.207 0.147	0.224 0.218	不 変 不 変	無 効	効 無	無 効	効
■	F	59	R L	0.208 0.265	0.393 0.468	改 善 改 善	有 効	効 無	やや有効	やや有効
■	F	32	R L	0.288 0.372	0.299 0.281	不 変 不 変	有 効	効 無	やや有効	やや有効
■	M	50	R L	0.357 0.512	0.735 1.072	改 善 改 善	やや有効	やや有効	やや有効	やや有効
平均 ±SD				0.561 0.358	0.546 0.265					

serratiopeptidase 投与前および投与後14例28側のM/O比を表4に示した. 投与前のM/O比は 0.561 ± 0.358 , 投与後のM/O比は 0.546 ± 0.265 で, 投与前後のM/O比に有意の変化は認められなかった. M/O比が改善したもの(0.1以上上昇したもの)は6例10側の上顎洞で, 改善率は35.7%であった. 左右の上顎洞が同時に改善を示した症例は6例中4例であり, 他の2例では他側の上顎洞病変はいずれも不変であった. M/O比が悪化したもの(0.1以上低下したもの)は5例8側の上顎洞であった. 両側上顎洞が同時に悪化した症例は5例中3例であり, 他の2症例では他側の上顎洞病変はいずれも不変であった.

5. serratiopeptidase の自, 他覚症状, X線所見総合効果判定 (図5)

図3に示す判定基準により総合効果判定を行ったところ, 著効0, 有効8, やや有効5, 無効10, 悪化5側で, 46.4%に有効であった.

6. serratiopeptidase の鼻腔 ST におよぼす効果 (表5)

1) 鼻粘膜粘液纖毛輸送機能正常群に対する効果

投与前の鼻粘膜纖毛輸送機能が正常な9例について serratiopeptidase 投与前後のSTを図6に示した. 投与前に比べ投与後のSTが短縮したもの4例, 不変であったもの1例, 延長したもの4例のうち2例は投与後60分以上と, 粘液纖毛輸送機能の低下を示した. 輸送機能正常群において投与4週後のSTは投与前に比べ有意差を示さなかった.

2) 鼻粘膜粘液纖毛輸送機能低下群に対する効果

投与前の鼻粘膜纖毛輸送機能が低下していた12例について薬剤投与前後のSTを図7に示し

自覚 他覚	著効	有効	やや 有効	無効	悪化
著効					
有効					●
やや 有効		●●	●●●●	●	
無効		●	●●●●	●●●●	●●
悪化					●

図4 serratiopeptidase の自他覚症状による効果判定

自他覚 X-線	著効	有効	やや 有効	無効	悪化
改善			●●●● ●●●●	●●	●●
不変			●●●● ●●	●●●● ●●	
悪化			●●●●	●●●● ●●	

図5 serratiopeptidase の自他覚症状とX線所見による総合効果判定

表5 serratiopeptidase 投与前後の粘液纖毛通過時間 (ST)

症 例	性	年齢	粘液纖毛通過時間 (分)	
			投 与 前	投与4週後
	M	30	3	3
	F	69	20	60↑
	F	62	60↑	60↑
	M	34	26	17
	M	76	60↑	60↑
	M	34	23	7
	F	51	20	10
	F	58	60↑	60
	F	66	14	10
	M	28	43	18
	F	59	60	44
	F	32	47	40
	M	50	7	13
	F	74	60↑	60↑
	F	18	30	60↑
	F	35	15	25
	M	81	60↑	60↑
	F	73	60↑	60↑
	F	51	60↑	60↑
	M	45	60↑	60↑
	F	60	36	28

た. 12例中8例は投与前後もともに ST が60分以上と変化を示さなかったが, 4例は投与後 ST

の短縮を認め, うち2例は正常値を示した.

7. 副作用

全例に副作用と思われる症状を認めなかった.

考 案

近年, 慢性副鼻腔炎の軽症化傾向とともに慢性副鼻腔炎に対する保存療法の重要性が認識されてきており, 当科においても種々の酵素製剤を中心とした全身的な薬物療法, ネビュライザーや上顎洞穿刺洗浄による局所療法などが行われている. 特に, 近年純化膿型の慢性副鼻腔炎の減少に伴い, 各種酵素製剤が薬物療法の中心となっており, 種々の蛋白分解酵素製剤の慢性副鼻腔炎に対する臨床的な効果が検討されている⁴⁾⁵⁾.

慢性副鼻腔炎の薬物療法の基本は鼻副鼻腔における消炎効果と同部位の粘液纖毛機能を正常化し, それによる自浄作用を高めることにあるといえる. 今回われわれは蛋白分解酵素製剤の一つである serratiopeptidase (ダーゼン®錠)の有用性を自他覚症状から評価するとともにマイクロデンストメーターによるM/O比の測定値, saccharin 顆粒を用いた粘液纖毛通過時間の測定値から客観的評価を行った.

自, 他覚症状による評価の方法は間島ら¹⁾の方法によった. 即ち, 自覚症状7項目, 他覚所見5項目について, できる限り客観性をもたせるために点数式の評価を行い, その改善度から著効4点, 有効3点, やや有効2点, 無効1点, 悪化-5点の点数を与え, 自, 他覚症状の判定項目の点数の総和を判定項目数で除して得た数値から自, 他覚症状の効果判定を行い, これをもとにして図1に示すような判定基準で自他覚症状による効果を判定した. この結果, serratiopeptidase を用いた今回の検討では39.1%に改善が認められた. 自覚症状ではとくに鼻のかみやすさ, 鼻閉で約半数に改善が認められた. また他覚症状では鼻汁量で約半数に改善が認められた.

Waters 法X線写真による慢性副鼻腔炎の病変度の評価は一般に広く行われている. しかし,

図6 鼻粘膜纖毛機能正常群に対する serratiopeptidase 投与前後の粘液纖毛通過時間 (ST)

図7 鼻粘膜纖毛機能低下群に対する serratiopeptidase 投与前後の粘液纖毛通過時間 (ST)

肉眼による評価は検者の主観に左右されやすい上、撮影条件や頭蓋顔面骨の発育の個体差が客観的な評価をさらに困難なものにしている。近年副鼻腔陰影を客観的に評価するための種々の方法が考案され、当教室においては斎田ら³⁾、増田ら⁷⁾がマイクロデンシトメーターを用いて上顎洞陰影の平均黒化度を測定し、これを眼窩の平均黒化度で除して得た値(M/O比)が客観的な評価に有効であると報告している。彼らは慢性副鼻腔炎の上顎洞病変を最も正確に反映すると言われる上顎洞粘膜機能検査(X-MFT)とM/O比を比較し、X-MFTによる上顎洞病変の判定が軽度、中等度、高度病変群となるに従って、M/O比は各群間で有意に低値を示したとし、M/O比による評価の有用性を指摘している。X-MFTの名病変群の間にはそれぞれM/O比の平均値に約0.1の差があるため、本稿では、M/O比に0.1以上の変化のある場合、明らかな変化があったものとみなした。

この様な方法で慢性副鼻腔炎上顎洞陰影に対する serratiopeptidase の効果を評価すると、M/O比に明らかな改善がみられたものは28例中10例35.7%であったが、一方悪化も8例28.6%に認められた。対象は全例成人であり、小児にしばしばみられる自然変動による改善とは考えがたく、陰影の改善は serratiopeptidase によるものと思われた。

鼻粘膜粘液纖毛機能の測定に saccharin 顆粒を用いる方法は Andersen らが報告して以来、広く使用されてきている。本法は鼻粘膜粘液纖毛機能を知る簡便で有効な方法である⁶⁾とされ、間島ら⁸⁾は慢性副鼻腔炎患者の鼻腔 ST は正常群と同様のSTを持つ群と正常より遅延したSTを持つ群とに分けられ、両群の境界は ST が30分に置くべきとした。今回の検討においても慢性副鼻腔炎患者の鼻腔 ST は30分以内群10例と31分以上群13例とに分けることができた。しかし、いずれの群においても serratiopeptidase の投与により有意差は認められなかった。慢性副鼻腔炎患者の鼻粘膜粘液纖毛機能を低下させ

る因子のひとつとして、纖毛運動や粘液層のレオロジー的性状が知られており、間島ら⁸⁾は本研究で検討した同一患者に serratiopeptidase を経口投与し、投与後慢性副鼻腔炎鼻汁の動的粘性率が投与前に比し有意に低下したことを報告している。しかし本研究で示されたごとく、鼻粘膜粘液纖毛機能は薬剤投与により有意な変化は認められず、本症における鼻粘膜粘液纖毛機能低下の原因として鼻汁のレオロジー的性質ばかりでなく病的状態での in vivo factors の重要性があらためて認識される結果となった。in vivo factors とは慢性副鼻腔炎では periciliary fluid の減少や tethering phenomenon である可能性が示唆されている¹⁰⁾。

現在慢性副鼻腔炎の保存的療法のひとつとして薬物療法は中心的存在であり、中でも酵素製剤は広く使用されている。serratiopeptidase は蛋白分解酵素製剤の一つであり、臨床的には経口投与により鼻汁の粘性率を低下させるとともに鼻汁中の乾燥重量を減少させること¹¹⁾、また実験的気管支炎ウサギにおいて喀痰中の蛋白およびムコ多糖の両方を低下させること⁹⁾が報告されている。本剤の薬理作用の詳細については不明な点も多いが、経口投与された本剤が局所に分泌され蛋白分解作用を発揮する可能性が示唆されており⁸⁾、慢性副鼻腔炎の保存的治療には有効な薬剤と考えられる。しかし今回の検討では有効例も認められた反面、不変例、悪化例も認められた。このことから慢性副鼻腔炎に対して保存的療法を行う場合、盲目的に薬剤を投与するのではなく、厳密に適応を検討した上で各種の酵素製剤を中心とした全身的な薬物療法、上顎洞穿刺洗浄、ネブライザーなどによる局所療法などを慎重に選択し、組み合わせることが大切であると考えられる。

ま と め

慢性副鼻腔炎患者に serratiopeptidase を投与し、次の結果を得た。

1. 自、他覚症状から得た総合効果判定では、23例中、著効0、有効0、やや有効9、無効11、

悪化3例で、39.1%に有効であった。

2. マイクロデンシトメーターによる上顎洞陰影の定量的測定では、14例28側中明らかな改善を示したものは6例10側で、改善率は35.7%であった。

3. 自、他覚症状、X線所見から得た総合効果判定では、14例28側中、著効0、有効8、やや有効5、無効10、悪化5例で、46.4%に有効であった。

4. saccharin 顆粒を用いた粘液纖毛通過時間の測定では有意な変化を認めなかった。

5. 副作用は全例に認められなかった。

参考文献

- 1) 間島雄一, 坂倉康夫, 平田圭甫, 他 : S-carboxymethylcysteine の慢性副鼻腔炎に対する効果. 耳鼻臨床 77 : 2567~2574, 1984.
- 2) 坂倉康夫 : 小児の鼻副鼻腔炎とその周辺. 耳鼻臨床 76 : 1337~1342, 1983.
- 3) 斎田 哲, 間島雄一, 坂倉康夫, 他 : マイクロデンシトメーターによる上顎洞陰影の定量的測定. 耳喉 57 : 1031~1035, 1985.
- 4) 水越 治, 斉藤 等, 仲間一雄, 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 : 50~62, 1979.
- 5) 水越 治, 斉藤 等, 西村武重, 他 : 慢性副鼻腔

炎に対する蛋白分解酵素の臨床評価. 耳展 18 : 619~641, 1975.

- 6) 間島雄一, 坂倉康夫, 松原隆志, 他 : 慢性副鼻腔炎鼻汁の研究 VI. S-carboxymethylcysteine の鼻粘膜粘液纖毛輸送機能に及ぼす影響. 耳鼻臨床 76 : 1791~1799, 1983.
- 7) 増田佐和子, 斎田 哲, 間島雄一, 他 : マイクロデンシトメーターによる小児慢性副鼻腔炎上顎洞の黒化度測定と治療効果の判定. 耳喉 59 : 641~645, 1987.
- 8) Majima Y, Inagaki M, Hirata K, et al : The effect of an orally administered proteolytic enzyme on the elasticity and viscosity of nasal mucus. Arch Otorhinolaryngol 244 : 355~359, 1988.
- 9) 伊藤和彦, 森瀬雅典, 梅田博道, 他 : 慢性呼吸器疾患に伴う喀痰喀出困難に対するダーゼン錠の臨床評価. 医学のあゆみ 109 : 460~472, 1979.
- 10) Majima Y, Sakakura Y, Matsubara T, et al : Possible mechanisms of reduction of nasal mucociliary clearance in chronic sinusitis. Clin Otolaryngol 11 : 55~60, 1986.
- 11) 坂倉康夫, 間島雄一, 大井益一, 他 : 慢性副鼻腔炎鼻汁の研究. 耳鼻臨床 74 : 2689~2699, 1981.

(原稿採択 : 昭和63年10月3日
別刷請求先 : 増田佐和子
〒514 三重県津市江戸橋2-174
三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室)