 薬 物

慢性副鼻腔炎に対するムコダイン®の使用経験

浜口 富美¹⁾・坂倉 健二²⁾・稲垣 政志³⁾
 久保 将彦⁴⁾・村井須美子⁵⁾・伊藤由紀子⁶⁾
 三井 洋⁷⁾・谷口 強⁸⁾・谷口知恵子⁸⁾
 荘司 邦夫⁸⁾

Application of Mucodyne® to Chronic Sinusitis

Fumi Hamaguchi (Chusei General Hospital), Kenji Sakakura
 (Yamamoto Hospital), Masashi Inagaki (Yokkaichi Municipal Hospital),
 Masahiko Kubo (Matsuzaka Central Hospital), Sumiko Murai
 (Ise Municipal Hospital), Yukiko Ito (Tsu National Hospital),
 Hiroshi Mitsui (Mitsui ENT Clinic), Tsuyoshi Taniguchi,
 Chieko Taniguchi and Kunio Shoji (Mie ENT Hospital)

The therapeutic effect of S-carboxymethyl cystein (S-CMC, Mucodyne®) was examined in 54 patients with chronic sinusitis. A dose of 1500 mg/day of S-CMC was administered to the patients for 4 weeks, and its effectiveness was evaluated at the end of treatment.

- 1) The overall efficacy rate was 78.7% and the efficacy rate for good responses was 46.8%.
- 2) An adverse reaction was noted in only one patient (1.9%).

Key words: S-carboxymethyl cystein, chronic sinusitis, therapeutic effect

はじめに

近年、慢性副鼻腔炎は軽症化してきているが、今なお治療頻度の高い代表的な疾患のひとつである。治療方法としては主として保存的治療と手術的治療に分けられるが、重症例および難治例を除いては、前者が多く行なわれているのが現状である。この中で、薬物療法は鼻処置およ

びネブライザー療法と共に中心的な位置を占めており、その薬物選択に関しては、起炎菌に対する抗菌剤の投与と共に、蛋白分解酵素製剤や粘液溶解剤、粘液修復剤、粘液潤滑剤などが広く使われている¹⁾。カルボシステイン(ムコダイン®, 以下 S-CMC)は去痰剤として広く使用されており、気道粘液構成成分の調整作用、気

1) 中勢総合病院耳鼻咽喉科
 3) 市立四日市病院耳鼻咽喉科
 5) 市立伊勢総合病院耳鼻咽喉科
 7) 三井耳鼻咽喉科医院 (三重県亀山市)

2) 山本病院耳鼻咽喉科
 4) 松阪中央病院耳鼻咽喉科
 6) 国立津病院耳鼻咽喉科
 8) 三重耳鼻咽喉科気管食道科病院 (津市)

道粘液の正常化作用等が知られている²⁾。今回、私達は慢性副鼻腔炎患者を対象に S-CMC の有効性および安全性を検討する機会を得たので、その臨床成績について報告する。

対象および試験方法

昭和63年12月から平成元年2月までに中勢総合病院耳鼻咽喉科ならびにその他7病院を受診し、慢性副鼻腔炎と診断された54名を対象とした。図1に示す様に、患者の性別は男25名、女29名、年齢は15歳から77歳までで平均42.6歳であった。患者の重症度分類では軽症8名、中等症以上が46名(85.2%)を示した(図2)。

また副鼻腔根本手術を受けた症例、歯性上顎

図1 患者背景

症例数54 男/女=25/29

図2 重症度分布

洞炎を有する症例、大きなポリープを有する症例、或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、妊婦および授乳中の婦人、その他主治医により本試験に不適当と判定された症例は除外症例とした。本試験にあたっては患者の同意を得て実施した。

投与方法は S-CMC 1 回 2 錠 (500 mg) を 1 日 3 回毎食後経口投与し、投与期間は原則として 4 週間とした。

原則として、ステロイド剤、非ステロイド消炎剤、酵素製剤、粘液溶解剤、抗生剤、漢方製剤等、本試験に影響を及ぼすと考えられる薬剤との併用は避けた。ただし、止むを得ず併用薬剤を使用した場合は、その薬剤名、用法、用量、投与期間を明記することとした。なお、ネブライザー療法は可とした。

今回は 4 週確実に内服し得た症例 47 例を中心に検討を加えた。評価項目および評価時期は、以下の通りとした。

評価項目および評価時期

1) 自覚症状

下記 3 項目について、3 から 0 までの 4 段階に区別し、投与前、投与後 2, 4 週目に観察し評価した。

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

b. 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

c. 鼻閉

- 3 : 全く通らない
- 2 : よくつまる
- 1 : つまるが気にならない
- 0 : つまらない

2) 他覚所見

下記の3項目について、3から0までの4段階に分けて、投与前、投与後2、4週目に観察し評価した。

a. 鼻汁の量

- 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 : まったくない

b. 鼻汁の性状

- 3 : 膿性
- 2 : 粘膿性
- 1 : 粘性～漿液性
- 0 : 鼻汁なし

c. 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 : まったくない

3) X線所見

投与前ならびに投与終了後に、単純撮影法によって頭部正面およびウォーターズ位の二方向についてX線写真を撮影し、上顎洞おのおの左右の陰影を次の4段階に分けて観察し評価した。

- 3 : 高度陰影あり
- 2 : 中等度陰影あり

1 : 軽度陰影あり

0 : 正常

4) 副作用

副作用がみられた場合には、その症状の内容、程度、発現日、処置、転帰、試験薬剤との関係について記載することとした。

効果判定

1) 改善度

各症状別および自覚症状、他覚所見、X線所見改善度は投与開始前から判定時までの各所見の変化を考慮して次の5段階で評価した。

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

なお効果判定基準は各項目を点数化し、投与前後での点数の差で評価した(表1)。

2) 全般改善度

自覚症状、他覚所見の改善度を考慮して次の5段階で評価した。表1に示す様に点数化し、評価した。

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

3) 安全性

副作用、臨床検査成績をもとに次の4段階で評価した。

表1 効果判定基準

自覚症状 (3項目)	〔投与前〕－〔投与後〕＝点		
他覚所見 (3項目)	*ただし		
X線所見	3→0 2→0	＝3点	
	1→0	＝2点	

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化
自覚症状改善度	5点以上	4,3点	2,1点	0点	0点未満
他覚所見改善度	5点以上	4,3点	2,1点	0点	0点未満
全 般 改 善 度 (自・他覚所見)	10点以上	5～9点	1～4点	0点	0点未満
X線所見改善度	3点	2点	1点	0点	0点未満

- 1 : 副作用なし 2 : 副作用あったが継続
- 3 : 副作用あり, 減量または他剤処置
- 4 : 副作用で中止

結 果

1) 自覚症状の症状別改善度(表2)

鼻漏に対する改善度は中等度改善以上が47例中6例で12.8%, 軽度改善以上では37例, 78.7%であった. 後鼻漏に対する改善度は中等度改善以上が47例中8例で17.0%, 軽度改善以上では22例, 46.8%であった. また鼻閉に対しては軽度改善以上で24例, 51.1%であった.

2) 他覚所見の所見別改善度(表3)

鼻汁の量, 性状における改善度は, 量に対し中等度改善以上が47例中7例で14.9%, 軽度改善以上が32例, 68.1%であった. 性状に対しては中等度改善以上が47例中7例で14.9%, 軽度改善以上が27例, 57.4%であった. 後鼻漏に対する改善度は中等度改善以上が47例中14例で29.8%, 軽度改善以上が19例, 40.4%であった.

3) X線所見の改善度(表4)

X線所見における上顎洞の改善度は中等度改善以上が31例中4例で12.9%, 軽度改善以上では11例, 35.5%であった.

4) 自覚症状改善度(図3)

自覚症状の各項目を概略的に評価した自覚症状改善度は中等度改善以上が47例中19例で40.4%, 軽度改善以上は38例で80.8%であった.

5) 他覚所見改善度(図4)

他覚所見の各項目を概略的に評価した他覚所見改善度は中等度改善以上が47例中21例で44.6%, 軽度改善以上は37例で78.7%であった.

6) 全般改善度(図5)

自覚症状, 他覚所見の改善度を考慮して評価した全般改善度は中等度改善以上が47例中22例で46.8%, 軽度改善以上は40例で85.1%であった.

7) 安全性

副作用は1例に認めた. 軽度の胃痛であり,

表 2 自覚症状の症状別改善度

改善度 項目		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計
鼻 漏		4	2	31	9	1	47
後 鼻 漏		2	6	14	24	1	47
鼻 閉		6	4	14	22	1	47

表 3 他覚所見の所見別改善度

改善度 項目		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計
鼻 汁	量	5	2	25	15	0	47
	性状	4	3	20	20	0	47
後 鼻 漏		1	13	5	28	0	47

表 4 X線所見の改善度

著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化
1	3	7	20	0
3.2%	9.7%	22.6%	64.5%	0%

6錠を3錠にして継続可能であった。副作用発現率は1.9%であった。

考 察

慢性副鼻腔炎は近年減少傾向を示すと共に症状自体も軽症化傾向にあるものの、日常臨床においてなお頻度の高い鼻疾患である³⁾。小児や成人の軽、中等度病変の症例に対しては、上顎洞穿刺洗浄療法や種々の酵素製剤、粘液溶解剤を用いた薬物療法が主流をなしている⁴⁾。従来より酵素製剤は鼻汁の主要構成成分である糖蛋白(ムチン)の分解、可溶化によって、鼻汁の排除を促進し慢性副鼻腔炎病態の改善を計るものである⁵⁾。

システイン系の薬剤である S-CMC (ムコダイン®)は呼吸器疾患の去痰剤として使用されており、すでに、その領域における二重盲験試験においても良好な結果が報告されている⁶⁾。

その作用は従来のジスルフィド結合を開裂させて分泌物の粘稠度を低下させるシステイン製剤とは異なり、喀痰中のフコムチンの減少⁷⁾、線毛の短縮・消失の抑制、粘膜肥厚の抑制により気管支粘膜を正常化することが知られている。従って、S-CMCによる鼻副鼻腔粘膜の正常化も期待できる。間島らは慢性副鼻腔炎にS-CMCを投与することにより鼻汁の粘弾性に改善は認められなかったが、低下した鼻粘膜粘液線毛輸送機能は有意に改善したと報告している⁸⁾。また、坂倉は、慢性副鼻腔炎における鼻腔粘液線毛輸送機能低下の原因に鼻汁のレオロジー的性質以外の原因として線毛間液の減少やつなぎ止め現象などの in vivo 因子の関与を指摘している⁹⁾。従って、S-CMCがこの in vivo 因子の改善によって鼻腔粘液線毛輸送機能を改善した可能性も考えられる。

図3 自覚症状改善度

図4 他覚所見改善度

図5 全般改善度

S-CMC を用いた今回の検討では自覚症状で 40.4%, 他覚所見で 44.6% に有効であった。また, 慢性副鼻腔炎患者にとって最も不快とされている後鼻漏に対しても 29.8% の高い改善度がみられた。従って, 粘稠な鼻汁を有し, 粘液線毛輸送機能低下が予測される慢性副鼻腔炎では L-システインの様に粘弾性を改善し得る薬剤⁹⁾と S-CMC の様に粘液線毛輸送機能を改善させる薬剤を併用するのがよいと考えられる。慢性副鼻腔炎の安定期においては S-CMC の投与により慢性炎症病態の改善を計ると共に, 細菌感染を伴った急性増悪期においては起炎菌に合致した抗生物質や抗菌剤を併用し粘膜組織の消炎を図り, 血漿成分の移行を減少させる¹⁰⁾ことが, 粘膜病変の障害およびその進行を最小限に留めるものと思われる。

ま と め

S-CMC を慢性副鼻腔炎患者 54 名に投与し, その臨床成績の検討を行なった結果,

1) 自覚症状, 他覚所見, X線所見の改善度を考慮して評価した全般改善度は中等度改善以上が 47 例中 22 例で 46.8%, 軽度改善以上は 40 例で 85.1% であった。

2) 副作用は軽度の胃痛であり, 発現率は 1.9% であった。

以上より S-CMC は慢性副鼻腔炎の薬物療法のひとつとして効果の期待できる薬剤と思われる。

文 献

- 1) 長岡 滋: 痰と去痰薬. 臨床喀痰学(長岡 滋, Dulfano MJ 編). 1~42 頁, ライフ・サイエンス出版, 東京, 1984.

- 2) 原 三郎, 細川常通: 亜硫酸ガスによるラットの実験的気管支障害に対する S-CMC の治療効果に関する研究. 基礎と臨床 13: 1974~1988, 1979.
- 3) 深水浩三, 大山 勝, 吉田 茂, 他: 慢性副鼻腔炎に対する S-CMC の治療効果. 耳展 補 4: 269~278, 1987.
- 4) 増田佐和子, 間島雄一, 平田圭甫, 他: L-システインの慢性副鼻腔炎に対する効果. 耳鼻臨床 82: 625~633, 1989.
- 5) 藤崎茂巳: 耳鼻咽喉科領域, 酵素療法ハンドブック. 141~148 頁, 科研科学, 東京, 1974.
- 6) 伊藤和彦, 長野 準, 芳賀敏彦, 他: 慢性呼吸器疾患の喀痰咯出困難に対する S-CMC の臨床効果. 臨牀と研究 57: 1296~1309, 1980.
- 7) Degand P: Effect of S-CMC in bronchial secretion. Bull Physio-Pathol Respir 9: 462~463, 1973.
- 8) 間島雄一, 稲垣政志, 平田圭甫, 他: 慢性副鼻腔炎鼻汁の研究 —Ⅳ. 鼻粘膜粘液線毛輸送機能と鼻汁の粘弾性的性状に及ぼす S-CMC の影響—. 耳鼻臨床 80: 1313~1319, 1987.
- 9) 間島雄一, 坂倉康夫, 平田圭甫, 他: 慢性副鼻腔炎鼻汁の研究 —Ⅶ. 鼻汁の粘弾性的性状に及ぼす L-システインエチル塩酸塩の影響—. 耳鼻臨床 81: 909~915, 1988.
- 10) 坂倉康夫: 病的気道液の治療. 上気道液の生理と病態. 247~285 頁, 協和企画通信, 東京, 1989.

(原稿受付: 平成 3 年 8 月 23 日
原稿採択: 平成 3 年 9 月 6 日
別刷請求先: 浜口富美
〒513 鈴鹿市神戸 8-28-30
中勢総合病院耳鼻咽喉科)