レミカット®の鼻アレルギー鼻閉に対する効果

山際 幹和・藤田健一郎

Emedastine Difumarate in Treatment of Perennial Nasal Allergy ;
An Acoustic Study

Mikikazu Yamagiwa and Kenichiro Fujita

(Matsusaka Chuo Hospital)

Emedastine difumarate is a new anti-allergic agent which has been reported to be highly effective for allergy-induced nasal obstruction

We evaluated the efficacy of the agent (Remicut® 2 mg, 2 capsules/day) taken for more than 2 weeks by 10 patients (7 males and 3 females aged 34.2 ± 8.7 years) with perennial nasal allergy. We used a 100 mm linear visual analogue scale (VAS) in the subjective measurement of the nasal sensation of airflow. Objective measurement was done with acoustic rhinometry, a newly developed technic which provides an accurate estimate of the cross-sectional area of the nasal cavity in relation to the distance from the nasal entrance and, by integration, the nasal cavity volume. For the statistical study the paired t test was used.

1) The mean $\pm$ standard error (SE) of the VAS score was 28.0 ± 7.9 before medication, 27.1 ± 8.5 at one week, 25.3 ± 7.6 at two weeks and 31.6 ± 6.9 one week after the end of medication. There were no significant differences.

2) The mean $\pm$ SE of the right + left minimum cross-sectional area of the nose was a) 0.68 ± 0.10 cm² before medication, b) 0.75 ± 0.10 cm² at one week, c) 0.79 ± 0.10 cm² at two weeks and d) 0.75 ± 0.10 cm² one week after the end of medication. The difference between a) and b) c) is significant ($p < 0.005$).

3) The mean $\pm$ SE of the right + left nasal cavity volume was a) 13.8 ± 1.4 cm³ before medication, b) 15.9 ± 1.3 cm³ at one week, c) 16.2 ± 1.2 cm³ at two weeks and d) 13.8 ± 1.1 cm³ one week after the end of medication. The difference between a) and b) c) is significant ($p < 0.01$).

The present acoustic study shows that emedastine difumarate reduces allergy-induced nasal obstruction. However, the subjective sensation of nasal airflow was not significantly improved as shown by the VAS study.

Key words : nasal obstruction, nasal allergy, visual analogue scale, acoustic rhinometry, emedastine difumarate

はじめに

フマル酸エメダスチンは、国内で開発された抗アレルギー剤であり、その薬理特性として、強力な抗アレルギー作用と抗ヒスタミン作用^{1)~3)}、サブスタンス P によるヒスタミン遊離抑制作用²⁾、好酸球遊走阻止作用⁴⁾⁵⁾などを

持ち、1993年8月以来臨床使用されている。

アレルギー性鼻炎に対する効果をみると、自覚症状としてのくしゃみ、鼻汁、鼻閉塞のいずれに対しても、速効性があり⁶⁾⁷⁾、なかでも、難渋することが多い鼻閉塞の改善度が60%近くあることが注目される。

Acoustic Rhinometry は、近年開発された、極めて短時間に、正確に、非侵襲的に、被検者の協力を殆ど必要とせず鼻腔の幾何学的形状を計測することができる画期的な方法である⁸⁾。その原理は、前鼻孔より射入した音波は鼻腔各所の音響インピーダンスの変化にともなって鼻腔外へ反射されてくるが、その入射波と反射波を時間的、空間的にとらえてコンピューター解析することにより、前鼻孔より鼻腔各所までの距離とその部の断面積を求めるもので、積分することにより任意の範囲の鼻腔容積を求めることができる⁸⁾。

今回、われわれは、この Acoustic Rhinometry により、通年性アレルギー性鼻炎患者の鼻閉塞に対するフマル酸エメダスチンの効果の客観的評価を試みたところ、その効果が極めて明白であることを証明し得たので、その成績の概略を述べる。

研究方法

I. 解析対象例

問診、鼻内所見、鼻汁好酸球検査、血清総 IgE 値、血清 IgE 抗体検査法で通年性アレルギー性鼻炎と診断された11名を対象として研究を開始したが、1例は薬剤の副作用と思われる眠気が強く、研究の続行が不可能であった。最終的に、10名(男性7名、女性3名、21~50歳、平均±標準偏差 34.2 ± 8.7 歳)を解析対象とした。これらの患者の主抗原はダニであったが、試験期間内に重複抗原としての花粉の飛散はなく、効果判定の妨げとなる鼻副鼻腔疾患(急性鼻副鼻腔炎など)の合併がなく、効果判定に影響を及ぼす可能性がある治療は受けていなかった。

II. 研究期間ならびに施設

1994年4月より8月までの間に、松阪中央総合病院耳鼻咽喉科で行われた。

III. 使用薬剤、投与量ならびに期間

フマル酸エメダスチンとして、レミカット®カプセル2mgを使用し、1週間以上の無投薬期間をおいたあとで、それを1回1カプセル1日2回、原則として朝食後と就寝前に、2週間以上連日単独経口投与した。

IV. 鼻閉塞の評価方法

1) Visual analogue scale (VAS) を用いた鼻閉塞感の自覚的評価

VASは目盛りのない水平な100mmの線で、両端を短い縦線で閉じ、左端が0点で、閉口経両鼻孔呼吸で全

く鼻閉塞感がない状態、右端は100点でその呼吸状態では鼻閉塞感が強く、口呼吸をせざるを得ない状態と規定した。

被検者に、VASの意義を説明し、後で述べる Acoustic Rhinometry の直前に、VASの線上にその時点の鼻閉塞感の強さを印させた。そして、VASの左端よりその印までの距離をmm単位で計測し、1mm=1点としてVAS-鼻閉塞感得点を求めた。したがって、VAS-鼻閉塞感得点は、0~100点に分布し、大きいほど鼻閉塞感が強いことを意味する。

2) Acoustic Rhinometry による鼻腔幾何学的形態の他覚的評価

Acoustic Rhinometry に用いた装置はデンマークの Aarhus 大学環境職業医学研究所で作製されたもので、主たる部品はGJ Elektronik (Skanderborg, Denmark) 製であり、データの収集と保存のためにコンピュータープログラムNADAPを用いる。装置の詳細に関しては、最近の同研究所よりの論文に記述されている装置⁹⁾と大同小異であるのでそれにゆずるが、被検者の前鼻孔の大きさによって選択されるノーズピース、すなわち、Acoustic Rhinometry の wave tube と前鼻孔の接続部は100×15mmのSARSTEDT試験管(No 55.466, Germany)を加工したもので、前鼻孔部の内径が8, 9, 10mmのものをを用い、同一被検者には同一サイズのものを使用した。

検査は、右鼻、左鼻の順に行い、断面積曲線が、ノーズピース部により形成される基線が水平で、断面積曲線が遠位部で異常に上昇していない異常曲線でないことを確認したうえで、その記録をディスクに保存し、解析資料とした。

鼻閉塞感を評価するためのパラメーターとして、右+左最小鼻腔断面積と右+左鼻腔容積を演算プログラム(Rhino)を用いて算出した。容積を求める範囲は、以前の検討結果¹⁰⁾をふまえて、男性例ではノーズピースの先端より70mm奥まで、女性では65mm奥までとした。

3) アレルギー日記による鼻症状の記録

今回はこれを解析資料とはしなかったが、できるだけ被検者に記入してもらい参考資料とした。

V. 鼻閉塞の評価時期

投薬開始前0~6日の間と投薬開始後1と2週目、ならびに投薬終了後1週目を中心として前後数日間、1日1回、午後2時~6時の間に、できるだけ頻回に鼻閉塞

の評価を行うことを原則とした。そして、投薬開始後の検査予定日 ± 2 日の前述時刻に行われた検査の結果を資料として採用した。

全評価が終了した後に、十分量の血管収縮剤点鼻液(塩酸トラマゾリンまたは硝酸ナフゾリン)を両側鼻腔に点鼻し、鼻腔を最大限に開存させ、その状態でVASとAcoustic Rhinometryによる評価を行い、参照値とした。

VI. 推計学的検討

パラメーターは、対応のあるt検定により、投薬開始前と後で比較検討し、 $p<0.05$ を有意差有りとした。

結 果

解析対象例10例は、全て予定の検査を完遂し、問診とアレルギー日記の記載からは、効果判定に影響を与えるような特別な事項は生じなかったと推察された。

VASとAcoustic Rhinometryを用いた検査は、検者と被検者の条件が許す限りできるだけ頻回に行うこととしたが、効果判定時期と被検者ひとりあたりの検査回数の最少～最多と平均は、投薬開始前で1～4と2.2、投薬開始後1週目で1～3と2.0、2週目で1～4と2.0、投薬終了後1週目で1～4と2.2であった。

1) VASで評価した自覚的鼻閉塞感に対するフマル酸エメダスチンの効果(図1)

VAS-鼻閉塞感得点は投薬開始前では4～81点に分布し、その平均 $\pm$ 標準誤差は 28.0 ± 7.9 点であった。それらは、投薬後1週目には2～83点、 27.1 ± 8.5 点、2週目には4～71点、 25.3 ± 7.6 点と次第に減少する傾向をみせたが、有意ではなかった。しかしながら、投薬終了後1週目のそれは、13～77点、 31.1 ± 6.9 点で、投薬開始前よりも劣った成績となった。ちなみに、血管収縮剤点鼻後のそれらは、0～17点、 3.8 ± 1.8 点であった。

2) Acoustic Rhinometryで評価した右+左最小鼻腔断面積に対するフマル酸エメダスチンの効果(図2)

右+左最小鼻腔断面積は、投薬開始前では $0.15 \sim 1.0$ cm^2 に分布し、その平均 $\pm$ 標準誤差は 0.68 ± 0.10 cm^2 であった。それらは、投薬後1週目には $0.25 \sim 1.17$ cm^2 、 0.75 ± 0.10 cm^2 、となり増加率の平均は21%であった。2週目にそれらは $0.25 \sim 1.21$ cm^2 、 0.79 ± 0.10 cm^2 とさらに増加し、増加率の平均は32%に上昇した。前と1週目、前と2週目の成績の間には、それぞれ

$p<0.005$ で有意差があった。しかしながら、投薬終了後1週目のそれは、 $0.22 \sim 1.13$ cm^2 、 0.75 ± 0.10 cm^2 と幾分減少し、増加率の平均も18%に低下した。この値は投薬開始前の値と比べ有意に優れているとはいえなかった($p=0.08$)。

ちなみに、血管収縮剤点鼻後のそれらは、 $0.55 \sim$

図1 VASで評価した鼻閉塞感に対するフマル酸エメダスチンの効果

(通年性アレルギー性鼻炎10例、対応のあるt検定、平均 $\pm$ 標準誤差)

図2 Acoustic Rhinometryで評価した最小鼻腔断面積に対するフマル酸エメダスチンの効果

(通年性アレルギー性鼻炎10例、対応のあるt検定、平均 $\pm$ 標準誤差)

1.41 cm², 1.06±0.09 cm² で、増加率の平均は115%であった。

3) Acoustic Rhinometry で評価した右+左鼻腔容積に対するフマル酸エメダスチンの効果(図3)

右+左鼻腔容積は投薬開始前では5.9~18.4 cm³ に分布し、その平均±標準誤差は13.8±1.4 cm³ であった。それらは、投薬後1週目には9.9~22.9 cm³, 15.9±1.3 cm³ と増加し、増加率の平均は20%であった。そして、2週目には8.3~20.4 cm³, 16.2±1.2 cm³ とさらに増加し、増加率の平均も24%に上昇した。前と1週目、前と2週目の成績の間には、それぞれ $p<0.01$ で有意差があった。しかしながら、投薬終了後1週目のそれは、7.8~18.2 cm³, 13.8±1.1 cm³ と投薬開始前の値とほぼ等しいところまで低下し、増加率の平均をみても4%に低下し、投薬前の状態に戻っていた。

ちなみに、血管収縮剤点鼻後のそれらは、14.4~30.9 cm³, 22.3±1.6 cm³ で、増加率の平均は73%であった。

4) 代表例(図4)

4~5年来、通年的に、鼻閉を主とするアレルギー性鼻炎の症状があり、鼻汁中に好酸球がかなり群在し、血清IgE抗体検査で、ダニ、スギ花粉、ヒノキ花粉で陽性を呈した高学歴を有する34歳女性例の治療結果を供覧する。

図3 Acoustic Rhinometry で評価した鼻腔容積に対するフマル酸エメダスチンの効果
(通年性アレルギー性鼻炎10例、対応のある t 検定、平均±標準誤差)

第0日の検査後にフマル酸エメダスチンの投薬を開始しているが、2週間の投薬期間中に図4に示したように、変動はあるが、経時的に右+左最小鼻腔断面積と右+左鼻腔容積は顕著に増加し、投薬開始後日数とそれらの値の間には強い正の相関(相関係数(R))はそれぞれ0.876と0.836が認められた。そして、右+左最小鼻腔断面積(cm²)=0.15+0.02×投薬開始後日数、右+左鼻腔容積(cm³)=6.83+0.56×投薬開始後日数の式が成立した。他方、VAS-鼻閉塞感得点も投薬後徐々に下降し、自覚的にも改善していることが明白であったが、それと投薬開始後の日数との間での相関係数は-0.341で著しく高いものではなく、鼻閉塞感の自己評価が容易でないことが示された。すなわち、他覚的検査結果と投薬開始後の日数との相関の高さをみると、ここでも高い相関係数が期待されたが、実際得られた相関係数は低く、鼻閉塞感が評価しにくい感覚であることが示唆された。

ちなみに、この例の血管収縮剤点鼻後の各パラメータの値は、VAS 0点、右+左最小鼻腔断面積0.87 cm²、右+左鼻腔容積18.8 cm³ であった。

考 察

いかなる鼻疾患であれ、鼻閉塞感が主症状のひとつとなり、患者の Quality of life を左右するものであることは、異存のないところである。したがって、その治療効果を評価する際には、鼻閉塞感の評価は必須となる。

従来より、アレルギー性鼻炎の鼻閉塞感に対する薬効の評価に際しては、もっぱら自覚的症状を解析資料とした大まかな評価が行われてきた。

自覚的症状を評価するにしても、こと鼻閉塞感に関しては、ある程度正確に行おうとすると容易ではない。例えば、VAS も、種々の感覚を計測する上で、有用なスケールとされているが、われわれの経験からは、鼻閉塞感の計測は鼻の化学的的刺激感覚や咽喉頭の異常感覚の計測に比べ困難であり、成績の評価に際しては、注意が必要である^{11)~13)}。すなわち、比較的化学的検査成績に著しい異常がない、比較的若年者であるという条件が整ったところで、VAS 測定結果の信頼性が高くなったことを経験している¹²⁾。

他方、他覚的に鼻閉塞感の評価する方法の代表として、Acoustic Rhinometry が登場する以前には鼻腔通気度検査があった。しかしながら、この検査が、検者と被検者双方の十分な訓練を経て、信頼できるデータを提供す

るものであることは衆知の事実であり、日常臨床レベルでは繁用しがたかった。例えば、訓練されていない患者から得られたデータの20%は信頼性に乏しいとの報告があり¹⁴⁾、よく訓練された被検者でも、得られた値の変動係数(標準偏差/平均値)は15%に達し、Acoustic Rhinometryのそれが2%未満であり、極めて再現性が高い点⁸⁾とはきわだった対比をみせている。

Acoustic Rhinometryは、あくまでも形態をみるためのものであり、鼻腔通気度計のように鼻腔の持つ動的機能を評価するものではないとする見解がある。しかしながら、われわれは、VAS-鼻閉塞感得点と鼻腔通気度検

査結果が極端に鼻腔が開存しているか、あるいは、極端に閉塞している場合を除き相関しない¹⁵⁾のに対して、VAS-鼻閉塞感得点とAcoustic Rhinometryで得られた最小鼻腔断面積や鼻腔容積がごく一般的な鼻閉塞患者で相関することを観察してきた¹²⁾。このことと、Acoustic Rhinometryで得られた静的パラメーターは鼻腔通気度検査で得られた鼻腔抵抗値と相関することからも、鼻腔の動的な機能の評価に少なからず役立つ可能性があると考えている。

さらにわれわれは、Acoustic Rhinometryでは鼻腔の形態の微妙な変化、例えば、鼻腔通気感覚に影響を与え

ないような微妙な形態変化をもとらせることが可能であると確信している。すなわち、われわれは、ヒスタミン誘発により生じる鼻腔の最小鼻腔断面積や鼻腔容積の狭小化が、くしゃみや水性鼻漏を生じさせる濃度の1/10のみならず1/100でも生じていることを確認した¹⁶⁾。抗原やヒスタミンによる鼻誘発では、くしゃみや水性鼻漏がまず誘発され、その後に鼻閉塞が生じるとする見解が定説となっている。水性鼻漏はともかくとして、Acoustic Rhinometryで評価した結果からは、くしゃみの発現よりは鼻閉塞が先に始まっているといえる。もちろん、一般的に信じられているように、鼻閉塞感の発現は最後になる。

一般的に、抗アレルギー剤は、くしゃみや水性鼻汁に比べると鼻閉塞感に対する効果が低いと言われている。われわれも、それを少なからず感じている。現に、このフマル酸エメダスチンの鼻閉塞感に対する有効率も、良好とはいえず、60%弱である⁶⁷⁾。にもかかわらず、今回のAcoustic Rhinometryによるフマル酸エメダスチンの鼻腔形態に対する効果の検討結果は、この薬剤が客観的にみて確かに、ほぼ全例で、鼻閉塞を改善させていることを示している。この結果より、今後、鼻閉塞の改善度と鼻閉塞感の改善度がどのような関係にあるのかを、検討する必要があると考える。それには、VAS-鼻閉塞感得点と患者の満足度の関連性の検討や、患者の身体的状況の評価だけでなく、心身医学的アプローチも必要となる¹²⁾。

鼻腔の閉塞が著しく改善すれば、閉塞感も改善することは確かである。例えば、今回の対象例では、血管収縮剤の点鼻により、大半の例で閉塞感はとれ、VAS-鼻閉塞感得点は5以下になった(図1)。その際に、右+左最小鼻腔断面積の増加率の平均は115%(高度の鼻閉塞を認め著しく増加した例が2例あり平均値はこの値になったが、中央値は約50%である)で右+左鼻腔容積のそれは73%になっていた。

フマル酸エメダスチンは、わずか10例を対象とした検討で、推計学的に有意差が認められたことが物語るように、ほぼ全対象例に奏効し、投薬後2週目では、右+左最小鼻腔断面積の増加率の平均は32%、右+左鼻腔容積の増加率の平均は24%になった。この増加率は、今回の対象例での血管収縮剤点鼻後のそれらと比べると、まだかなり低いものの、約60%の患者にある程度の満足を与える⁶⁷⁾ものと推察される。さらに詳細な検討は、今後

の課題であり、それにより、鼻閉塞感に関する身体的事象と精神的事象の相互関係がより明らかになるものと思われる。

今回の研究は、Acoustic RhinometryとVASによる抗アレルギー剤のアレルギー性鼻炎患者の客観的な鼻閉塞の程度あるいは自覚的な鼻閉塞感に対する効果の評価の先駆けとなるものである。Acoustic Rhinometryに関する研究報告は、わが国でも、枚挙にいとまがないほど急増し、その有用性が論じられている^{17)~23)}。その点から、Acoustic Rhinometryが、各種薬剤の鼻閉塞に対する効果を評価する上でも、今後、必須の手段となることは疑いの余地がない。

まとめ

通年性アレルギー性鼻炎男性7名、女性3名(21~50歳、平均34.2歳)を対象として、フマル酸エメダスチン2mgを1回1カプセル1日2回、2週間以上連日単独経口投与し、VASを用いた鼻閉塞感の自覚的評価とAcoustic Rhinometryによる右+左最小鼻腔断面積と右+左鼻腔容積の測定を、投薬開始前と投薬開始後1、2週目と投薬終了後1週目に行った。そして、投薬開始前後の成績を、対応のあるt検定で比較検討し、以下の成績を得た。

1) VAS-鼻閉塞感得点の分布と平均±標準誤差は、投薬開始前で4~81点、 28.0 ± 7.9 点、投薬後次第に減少したが、有意ではなかった。

2) 右+左最小鼻腔断面積の分布と平均±標準誤差は投薬開始前で $0.15 \sim 1.0 \text{ cm}^2$ 、 $0.68 \pm 0.10 \text{ cm}^2$ で、投薬後次第に増加し、前と1週目、前と2週目の成績の間には、それぞれ $p < 0.005$ で有意差があった。しかしながら、投薬終了後1週目のそれは投薬開始前の値と比べ有意差はなかった。

3) 右+左鼻腔容積の分布と平均±標準誤差は投薬開始前では $5.9 \sim 18.4 \text{ cm}^3$ 、 $13.8 \pm 1.4 \text{ cm}^3$ で、投薬後次第に増加し、前と1週目、前と2週目の成績の間には、それぞれ $p < 0.01$ で有意差があった。しかしながら、投薬終了後1週目の値は投薬開始前のそれにもどった。

今回の成績は、フマル酸エメダスチンが鼻閉塞に対して確かに有効であることを客観的に示すものである。

参考文献

- 1) 齊藤忠之, 西村宣泰, 田島 滋, 他 : 1-(2-Ethoxyethyl)-2-(4-methyl-1-homopiperazinyl) benzimidazole difumarate (KB-2413) の抗アレルギー作用. 日薬理誌 **89** : 55~62, 1987.
- 2) Saito T, Hagihara A, Igarashi N, et al : Inhibitory effects of emedastine difumarate on histamine release. Jpn J Pharmacol **62** : 137~143, 1993.
- 3) Fukuda T, Morimoto Y, Iemura R, et al : Effect of 1-(2-Ethoxyethyl)-2-(4-methyl-1-homopiperazinyl)-benzimidazole difumarate (KB-2413), a new antiallergic, on chemical mediators. Arzneimittelforschung **34** : 801~805, 1984.
- 4) 松田直美, 齊藤忠之, 山下 明 : Platelet Activating Factor によるモルモット好酸球遊走に対するフマル酸エメダスチンの作用. 薬理と治療 **21** : 1475~1478, 1993.
- 5) 興和株式会社社内資料
- 6) 奥田 稔, 形浦昭克, 朝倉光司, 他 : 通年性アレルギー性鼻炎に対するフマル酸エメダスチン (KG-2413) の臨床評価—至適用量の検討—. 耳展 **33** 補 2 : 113~131, 1990.
- 7) 奥田 稔, 形浦昭克, 朝倉光司, 他 : 通年性アレルギー性鼻炎に対するフマル酸エメダスチン (KG-2413) の臨床評価—二重盲検群間比較試験—. 耳展 **33** 補 4 : 543~565, 1990.
- 8) Hilberg O, Jackson AC, Swift DL, et al : Acoustic rhinometry; evaluation of nasal cavity geometry by acoustic reflection. J Appl Physiol **66** : 295~303, 1989.
- 9) Lundqvist GR, Pedersen OF, Hilberg O, et al : Nasal reaction to changes in whole body temperature. Acta Otolaryngol (Stockh) **113** : 783~788, 1993.
- 10) Yamagiwa M, Miyahara Y, Yamada T, et al : Nasal septum morphology vs. cavity volume measured before and after nasal decongestion by means of acoustic rhinometer. 日鼻誌 **30** : 127, 1991.
- 11) Lundqvist GR, Yamagiwa M, Pedersen OF, et al : Inhalation of diethylamine -acute nasal effects and subjective response. Am Ind Hyg Assoc J **53** : 181~185, 1992.
- 12) Yamagiwa M : Nasal sensation of airflow and nasal geometry evaluated by acoustic rhinometry. Abstract Book of XIV Congress of the European Rhinologic Society. pp 18~19, Rome, 1992.
- 13) 山際幹和, 坂倉康夫 : Visual Analogue Scale (VAS) で評価した咽喉頭異常感の強さとそれに影響を与える因子の検討. 日耳鼻 **97** : 67~74, 1994.
- 14) Georgitis JW : The applicability of rhinomanometry in nonatopic children; comparison of three techniques. J Allergy **75** : 614~620, 1985.
- 15) Eccles R, Morris S, Jawad MS, et al : Nasal airway resistance and nasal sensation of airflow. 日鼻誌 **30** : 47, 1991.
- 16) Yamagiwa M, Miyahara Y, Ukai K, et al : Histamine-provoked nasal geometry change evaluated by acoustic rhinometry in nasal allergy patients. Abstract Book of XIV Congress of the European Rhinologic Society. pp 17~18, Rome, 1992.
- 17) 海野徳二 編著 : 鼻呼吸障害の解析と機能回復. 第 3 章 Acoustic Rhinometry. 57~70頁, 光文堂, 東京, 1992.
- 18) 加瀬康弘, 市村恵一, 飯沼壽孝 : 鼻副鼻腔手術による鼻閉改善の定量的評価—Acoustic Rhinometry の応用—. 日耳鼻 **96** : 197~202, 1993.
- 19) 加瀬康弘, 市村恵一, 飯沼壽孝 : 副鼻腔検査法としての Acoustic Rhinometry の応用—実験的研究—. 日耳鼻 **96** : 626~631, 1993.
- 20) 加瀬康弘, 田中利善, 飯沼壽孝 : 一側鼻腔容積が他側鼻腔容積に及ぼす影響について. 日耳鼻 **96** : 1073~1078, 1993.
- 21) 田中利善, 沖田 渉, 加瀬康弘, 他 : Acoustic Rhinometry による血管収縮剤の評価. 日耳鼻 **97** : 207~212, 1994.
- 22) 田中利善, 加瀬康弘, 沖田 渉, 他 : 知覚神経伝達物質のヒト鼻粘膜血管反応性 (Acoustic Rhinometry を用いた鼻腔形態変化の検討). 日耳鼻 **97** : 1211~1218, 1994.
- 23) 加瀬康弘, 田中利善, 水野正浩, 他 : Acoustic Rhinometry におけるノーズピース挿入角度の影響. 日耳鼻 **97** : 1464~1471, 1994.

(原稿受付 : 平成 6 年 9 月 20 日
 原稿採択 : 平成 6 年 10 月 19 日 急載
 別刷請求先 : 山際幹和
 〒515 松阪市鎌田町 145
 松阪中央総合病院耳鼻咽喉科)