

10. 慢性副鼻腔炎に対する細菌性多価抗原製剤 Broncasma Berna[®] によるエアロゾル療法の検討

和田 清(信州大学)
納谷 裕(伊那中央病院)

<はじめに>

慢性副鼻腔炎の成因に関し、古くから感染、アレルギー、局所的因子、遺伝的素因等の要因が言われている。しかし、その病態が複雑であると同時に、上記の様々な要因が病態を修飾しているため、現在まで、ほとんど解明されていないのが実状といえる。

アレルギー説に関しても、Hansel が、その説を発表して以来、種々の議論がなされており、特に慢性副鼻腔炎の慢性化に細菌アレルギーが何らかの関わりを有していると考えられている。

このようなアレルギー説の立場を考慮に入れた治療法の一つに、細菌性多価抗原製剤ブロンカスマ・ベルナによる非特異的減感作療法があり、いくつかの施設で行なわれた治験の結果では、比較的有効であるとの結果が得られている。^{(1)~(4)}しかし、かなりの疼痛を伴う皮下注射を毎週、数ヶ月にわたって規則正しく行なう事には、患者側に相当な熱意と根気を要し、脱落する症例も相当あり、適応できる症例が限定される。このような難点を克服する一つの試みとして、細菌製剤のエアロゾル療法による簡便化があり、この結果は、すでにいくつかの施設で報告されている。私達も慢性副鼻腔炎を対象として、本製剤のエアロゾル療法を試み、若干の有用な結果を得たので報告する。

<方 法>

(1)対 象

昭和58年3月より昭和59年9月までの約1年半、町立辰野病院及び信州大学附属病院を受診した慢性副鼻腔炎症例21例を対象にした。ただし、慢性副鼻腔炎急性増悪時、鼻茸を伴うもの、喘息発作期、妊娠例の他、発熱時、腎炎、肝炎、心障害などの重篤な他疾患を合併する症例は除外した。年令分布は8~74歳で、中央値は26歳、性別は男性11人、女性10人であった。

(2)投与方法

ブロンカスマ・ベルナは気道系細菌群による多価抗原製剤で、1ml中に表1のような細菌の死菌及び自己融解物を含んでいる。

表-1 Broncasma Berna の成分 (1cc中)

Staphylococcus	: 500 ($\times 10^6$)
B. pyocyaneus	: 250
M. catarrhalis	: 60
Pneumococcus I, II, III	: 50
Streptococcus	: 40
H. influenzae	: 40
Klebsiella pneumoniae	: 40
M. tetragenus	

全例に、キシロカイン及びボスミンによる鼻処置を行った後、ブロンカスマ・ベルナ原液1ml (1アンブル)を生理食塩水に溶解して6mlとした液のうち3mlを1回当り超音波ネビュライザーで噴霧した。これを2~3日おきに週2回行った。投与期間は、8週間以上とし、投与中は本試験に影響をおよぼすと思われる薬剤は、原則として投与しなかった。

(3)検 査 法

全期間にわたって、自覚症状では、鼻漏、後鼻漏、鼻閉、頭重(痛)、嗅覚障害、の項目に分けて、他覚所見では、鼻粘膜発赤、下甲介粘膜腫脹、下甲介粘膜色調、鼻汁量、鼻汁性状に分けて、X線所見では右上顎洞、左上顎洞、右篩骨洞、左篩骨洞の各項目を、正確に記録した。同時に、皮内反応を、試験開始時、4週間後、8週間後に行い、記録した。

(4)効果判定法

効果判定は、治療開始4週間後及び8週間後に、自覚症状、他覚所見、X線所見、総合判定について、表2に示すようなNose Clinical Score Chart による score 方式を用い効果を判定し、副作用は、全期間を通じて嚴重にチェックを行い記録した。

表-2 Nose Clinic Score Chart (治療前)→(治療後)

自覚症状								
grade	score	1回発作のくしゃみ数	1日のくしゃみ数(1週の平均)	鼻漏	後鼻漏	鼻閉	嗅覚	頭重(痛)
重症	3	5~	10~	1日10回以上鼻をかむ	常にある	1日中口呼吸	全くなし	ひどくて我慢できない
中症	2	3.4	5~9	5~9回	時にある	時々口呼吸	中等度障害	度々起るが我慢できる
軽症	1	1.2	1~4	1~4回	1日2~3回気付く	口呼吸なし	少し障害	時々気になる程度
正常	0	0	0	全くかまない	全くない	鼻閉なし	正常	全くない
scoreの変化	()→()	()→()	()→()	()→()	()→()	()→()	()→()	()→()

鼻鏡所見								* ①くしゃみ・痒痒感 ②粘膜腫脹・蒼白 ③水性鼻漏
grade	score	鼻分泌物(水・粘)	中鼻道(粘・膿)	右下甲介腫脹	左下甲介腫脹	右中甲介腫脹	左中甲介腫脹	
重症	3	鼻腔に充滿	高度流下、後鼻漏濃厚	中甲介見えず		鼻腔一杯に		
中症	2	1, 3の中間	1, 3の中間	1, 3の中間	同左	1, 3の中間	同左	
軽症	1	粘膜に付着のみ	軽度流下、後鼻漏時々	中甲介がかなり見える	同左	軽度腫脹	同左	
正常	0	なし	清浄	なし	同左	なし	同左	
scoreの変化	()→()	()→()	()→()	()→()	()→()	()→()	()→()	

grade	score	レントゲン所見						血中好酸球(%)	鼻汁好酸球(×100 拡大で)	皮内反応(紅斑mm)	誘発反応*
		右上顎洞	左上顎洞	右篩骨洞	左篩骨洞	右前頭洞	左前頭洞				
重症	3	高度陰影						20~	群在(卅)	40~(卅)	①くしゃみ5回以上と②③
中症	2	中等度陰影	同左	同左	同左	同左	同左	10~19	中間(卅)	20~39 < 膨疹10~(卅) ~9(+)	①②③の3つ
軽症	1	軽度陰影						5~9	散在(+)		①②③の中2つ
正常	0	正常						0~4	0(-)	~19(-)	なし
scoreの変化	()→()	()→()	()→()	()→()	()→()	()→()	()→()	()→()	()→()	()→()	()→()

改善度の規定				global judgementの判定基準			
scoreの変化	改善度	scoreの変化	改善度				
3→0	+3	0→3	-3	平均改善度が+2を越え+3まで：著効			
2→0	+3	0→2	-3	" +1 " +2 " :有効			
3→1	+2	1→3	-2	" 0 " +1 " :やや有効			
1→0	+2	0→1	-2	" 0 以下 -1 " :無効			
3→2	+1	2→3	-1	" -1 未満 :悪化			
2→1	+1	1→2	-1				
変化なし	0	変化なし	0	平均改善度：各改善度の合計を、検討項目数(但しscoreの変化0→0は項目数から除外)で除したもの。			

<結 果>

(1)自覚症状

自覚症状の改善度を表3に示した。

表-3 自覚症状の改善度

鼻 漏

	3段階改善	2段階改善	1段階改善	不変	悪化
4週後	0	3(14.3%)	8(52.4%)	10	0
8週後	0	5(26.3%)	7(63.2%)	7	0

後鼻漏

	3段階改善	2段階改善	1段階改善	不変	悪化
4週後	0	3(15.0%)	5(40.0%)	12	0
8週後	0	3(16.7%)	7(55.6%)	8	0

鼻 閉

	3段階改善	2段階改善	1段階改善	不変	悪化
4週後	0	1(5.6%)	2(16.7%)	15	0
8週後	0	1(6.3%)	3(25.0%)	15	0

頭 重

	3段階改善	2段階改善	1段階改善	不変	悪化
4週後	0	0	1(20.0%)	3	1
8週後	0	1(20.0%)	1(40.0%)	3	0

嗅覚障害

	3段階改善	2段階改善	1段階改善	不変	悪化
4週後	0	0	0	3	0
8週後	0	0	1(33.3%)	2	0

鼻漏の減少は4週後52.4%、8週後63.2%に認められ、後鼻漏の減少は4週後40.0%、8週後55.6%に認められ、鼻漏、後鼻漏とも対照期間に比較して有意(P<0.01)に減少した。鼻閉、頭重(痛)、嗅覚障害については、統計的に有意な改善がみられなかった。

(2)他覚所見

他覚所見の改善度を表4に示した。

表-4 他覚所見の改善度

鼻粘膜発赤

	3段階改善	2段階改善	1段階改善	不変	悪化
4週後	0	0	3(15.8%)	16	0
8週後	0	0	3(17.6%)	14	0

下甲介粘膜腫脹

	3段階改善	2段階改善	1段階改善	不変	悪化
4週後	0	0	5(31.2%)	11	0
8週後	0	0	3(21.4%)	11	0

下甲介粘膜色調

	3段階改善	2段階改善	1段階改善	不変	悪化
4週後	0	0	4 (19.0%)	16	1
8週後	0	0	1 (5.3%)	18	0

鼻汁量

	3段階改善	2段階改善	1段階改善	不変	悪化
4週後	0	2 (9.5%)	8 (47.6%)	9	2
8週後	1 (5.3%)	2 (15.8%)	9 (63.2%)	7	0

鼻汁性状

	3段階改善	2段階改善	1段階改善	不変	悪化
4週後	0	4 (19.4%)	7 (52.4%)	9	1
8週後	1 (5.3%)	3 (21.1%)	9 (68.4%)	6	0

鼻粘膜の発赤、下甲介粘膜の腫脹、下甲介粘膜の色調に関しては、改善率は低く有意な改善は認められなかった。これに対し鼻汁の量と性状の改善度は大きく、鼻汁の量では、4週後に、47.6%、8週後63.2%の改善が認められ、鼻汁の性状では、4週後52.4%、8週後68.4%の改善が認められ、鼻汁の量は1%の危険率で、鼻汁の性質は0.1%の危険率で有意の改善が認められた。

(3)X線所見

右上顎洞が、4週後50.0%の改善度、8週後38.9%の改善度で有意な改善が認められたが左上顎洞及び左右篩骨洞は有意な改善が認められなかった。(表5)

表-5 X線所見の改善度

上顎洞 (右)

	3段階改善	2段階改善	1段階改善	不変	悪化
4週後	0	1 (8.3%)	5 (50.0%)	6	0
8週後	0	0	7 (38.9%)	11	0

上顎洞 (左)

	3段階改善	2段階改善	1段階改善	不変	悪化
4週後	0	1 (8.3%)	3 (33.3%)	8	0
8週後	0	0	4 (22.2%)	14	0

篩骨洞 (右)

	3段階改善	2段階改善	1段階改善	不変	悪化
4週後	0	0	1 (9.1%)	10	0
8週後	0	0	2 (11.1%)	16	0

篩骨洞 (左)

	3段階改善	2段階改善	1段階改善	不変	悪化
4週後	0	0	3 (25.0%)	9	0
8週後	0	0	3 (16.7%)	15	0

(4)総合判定

自覚症状と他覚所見の概括ではそれぞれ中等度改善以上が38.1%、38.1%、軽度改善以上が71.4%、62.0%認められた。これに反してX線所見概括では、中等度改善以上が15.0%、軽度改善以上が35.0%と自覚症状、他覚所見を相当下回った。

患者の印象では良くなった以上19.0%、少し良くなった以上76.1%であった。

全般改善度は著明改善が9.5%、中等度改善が28.6%、軽度改善は19.0%で軽度以上の改善は57.1%となった。

副作用は、全期間中を通じて一例も認められなかった。

やや有用以上の有用度は66.7%であった。(表6)

表-6. 総合判定

自覚症状概括

著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化
2 (9.5%)	6 (28.6%)	7 (33.3%)	6 (28.6%)	0

他覚所見概括

著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化
2 (9.5%)	6 (28.6%)	5 (23.9%)	8 (38.0%)	0

X線所見概括

著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化
1 (5.0%)	2 (10.0%)	4 (20.0%)	13 (65.0%)	0

患者の印象

とても良くなった	良くなった	少し良くなった	変わらない	悪くなった
2 (9.5%)	2 (9.5%)	12 (57.1%)	5 (29.9%)	0

全般改善度

著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化
2 (9.5%)	6 (28.6%)	4 (19.0%)	9 (42.9%)	0

有用度

きわめて有用	かなり有用	やや有用	有用性なし	
2 (9.5%)	5 (23.9%)	7 (33.3%)	7 (33.3%)	

<考 察>

気管支喘息、とりわけ感染型の気管支喘息に本製剤が有効であるとの報告がなされている。これは、同じ気道の感染アレルギーが一因と考えられる慢性副鼻腔炎に本製剤が有効ではないかという推論を許し、おそらくこのような発想から慢性副鼻腔炎に対する本製剤による治験が始まったものと推定されるが、その結果は、多くの施設ですでに発表されている。皮内法では、水越らは100%の全般改善度、古内らは79.4%の全般改善度、西村らは65.0%の全般改善度という良い結果を得ている。エアロゾル法でも佐藤らは100%、藤谷らは、87.5%の全般改善率というよい結果を得ている。今回、我々が行った治験においても、全般改善度が57.1%と、前記の水越ら⁽¹⁾、佐藤ら⁽⁵⁾、藤谷ら⁽⁶⁾には及ばないながら、比較的良い成績を得た。しかし、改善の内容を仔細に検討してみると、自覚所見とも、鼻汁の量及び性状に関しては、良い改善率を示したが、その他の項目では、改善度は低く又、X線所見でも、統計的に有意な結果になったとはいえ、やや低い改善率にとどまった。このことは重症例に対しては、本療法が余り有用でないことを示していると思われるが、慢性副鼻腔炎の軽症化が

云々されている現在においては、かなりの適応の範囲があり、従来の非観血的治療法と共に、治療の一つの選択枝となりうるものと考えられる。

- (1)水越 治 他：Broncasma Berna による慢性副鼻腔炎および鼻アレルギーの治療成績集計、耳鼻臨床68：12；1477～1485, 1975
- (2)武田一雄他；慢性副鼻腔炎および鼻アレルギー患者に対する Broncasma Berna の使用経験、診療と新薬13：5；1109～1118, 1976
- (3)古内一郎他：Broncasma Berna の鼻副鼻腔炎に対する二重盲検法 (Double blind test) による検討、耳鼻咽喉科展望20：3；389～406, 1977
- (4)西村忠郎他：慢性副鼻腔炎に対する多価ワクチン療法 (Broncasma Berna[®]) の検討。耳鼻臨床70：6；543～547, 1977
- (5)佐藤良暢他：Broncasma Bernaによる慢性副鼻腔炎および鼻アレルギーに対するエアロゾル療法の検討、耳鼻咽喉科展望25：補4；239～245, 1982
- (6)藤谷哲造他：鼻アレルギー、慢性副鼻腔炎に対するブロンカスマ・ベルナによるエアロゾル療法の検討、新薬と臨床33：5；703～713, 1984