

外科領域軟部組織感染症に対するリゾチーム（ノイチーム） と抗生物質（ampicillin, amoxycillin）の併用について

由良二郎・品川長夫・柴田清人・石川 周
名古屋市立大学第一外科教室

（昭和53年4月3日受付）

Lysozyme は ALEXANDER FLEMING¹⁾ によって 1922 年に発見されたが、その発見の動機が菌の培養実験中に落した鼻汁が菌を溶かしてしまったことに端を発していることは有名な話である。以来この物質についての研究が進められ、本剤は細胞膜のムコ多糖体を加水分解する直接溶菌作用の他に、抗炎症作用、抗浮腫作用、白血球、大喰細胞の食菌能の増強、免疫溶菌能などの種々の作用^{1,2,3)}を有する酵素であることが明らかになった。

また近年ブドウ球菌、緑膿菌その他の細菌に対し、lysozyme と抗生物質の併用によってその抗菌効果が増強^{4,5)}されることも明らかにされている。教室においては早くから各種外科的感染症に対し、蛋白分解酵素と抗生物質の併用療法^{6,7)}が、実験的にも臨床的にも有意義であり、さらに抗癌剤との併用⁸⁾においても効果が認められることを報告して来た。これに関連して外科的軟部組織感染症に対して、lysozyme（ノイチーム）と抗生物質の併用の意義について臨床的検討を試みたので報告する。

研究材料および方法

1) 対象疾患

名古屋市立大学第一外科およびその関連病院の 13 施設において経験した外科的軟部組織感染症、すなわち癰、よう、蜂窩織炎、癰疽、熱性膿瘍、感染性アテローム、化膿性リンパ節炎、創感染、乳腺炎、耳下腺炎などの 146 例について、Ampicillin (ABPC) または Amoxycillin (AMPC) と lysozyme の併用投与を行ない、

1971 年度に検討した ABPC および AMPC の単独投与の成績⁹⁾と比較検討した。なお病巣が明らかに膿瘍化したものや、開放創を有するものに対しては、穿刺、切開排膿、創傷処置などの何等かの外科的処置が加えられている (Table 1)。

2) 薬剤投与方法

Lysozyme としては卵白 lysozyme であるノイチーム顆粒 1g (塩化リゾチーム 100 mg 含有) を 1 日 3 回、計 3g を抗生剤と同時に服用させた。

抗生剤としては ABPC または AMPC 0.75~1.5g を 1 日 3 回に分割、経口投与した。AMPC は ABPC の 1/2 量で同等の臨床効果があると言われている⁹⁾ことから、多くの症例は ABPC は 1 日 1.5g、AMPC は 1 日 0.75g が投与されている。投与期間は 1 週間以内を原則とし、他の消炎剤、ステロイド剤の併用投与例を除外した。

3) 効果の判定

効果の判定には臨床症状として発熱、局所の発赤、浮腫、腫脹、硬結、疼痛、熱感などを詳細に記述し、白血球数の変動、細菌学的検査成績を参考として、次のような著効、有効、やや有効、無効の 4 段階に分類して、その効果を判定し、著効および有効例をもって有効率を算定した。なお切開、排膿などの外科的処置の有無についても検討を加えた。

著効 (excellent) : 主要症状および所見が投薬後 3 日以内に消失したもの。

有効 (good) : 主要症状および所見の過半数が投薬後

Table 1 Combination therapy of antibiotics and lysozyme for soft tissue infections

Antibiotics and lysozyme Surgical treatment Infection	ABPC/AMPC+Lysozyme			ABPC/AMPC		
	untreated	treated	total	untreated	treated	total
Furuncle Carbuncle	18	8	26	19	14	33
Phlegmon (including mastitis, panaris, subcutaneous abscess)	33	39	72	23	25	48
Intected atheroma	13	9	22	5	15	20
Wound infection and others	22	4	26	7	4	11
Total	86	60	146	54	58	112

Table 2 Effects of combination therapy

Antibiotics and lysozyme Clinical effect		ABPC or AMPC+Lysozyme					ABPC or AMPC alone				
		excellent	good	fair	poor	effects	excellent	good	fair	poor	effects
Infection	No.	8	15	3	0	23/26	4	25	3	1	29/33
	%	30.8	57.7	11.5		88.5	12.1	75.8	9.0	3.0	87.9
Furuncle, Carbuncle	No.	19	33	17	3	52/72	9	30	5	4	39/48
	%	26.4	45.8	23.6	4.2	72.2	18.7	62.5	10.4	8.3	81.3
Phlegmon	No.	8	13	1	0	21/22	1	14	4	1	15/20
	%	36.4	59.1	4.5		95.5	5.0	70.0	20.0	5.0	75.0
Infected atheroma	No.	4	11	10	1	15/26	1	6	2	2	7/11
	%	15.4	42.3	38.5	3.8	57.7	9.0	54.5	18.2	18.2	63.6
Wound infection and others	No.	39	72	31	4	111/146	15	75	14	8	90/112
	%	26.7	49.3	21.2	2.8	76.0	13.4	67.0	12.5	7.1	80.4

5日以内に消失したものを。

やや有効 (fair) : 主要症状および所見のうちいずれか1つ以上が7日以内に消失したものを。

無効 (poor) : 7日間の投薬後も一切消失しないか、増悪したものを。

なお症例の集計にあたっては各種軟部組織の感染症を便宜上つぎの4群に分類してその効果を判定した。1) 癰, よう群 26例, 2) 蜂窩織炎群 72例 (これには皮下膿瘍, 癰疽, 乳腺炎も含めた), 3) 感染粉瘤群 22例, 4) 創感染その他 26例 (これには化膿性リンパ節炎, 耳下腺炎などを含む) の4群, 総数 146例で Table 1 に示したとおりである。

治療成績

各種軟部組織感染症の治療成績を群別に Table 2 に示した。対照として 1971 年度に施行した ABPC 1.5g または AMPC 0.75g を単独投与した 112 例の成績と比較検討した。著効および有効例以上をもって有効率とすると, lysozyme 併用群では総数 146 例中 111 例, 76% が有効で, 非併用群では 112 例中 90 例, 80.4% が有効となる。この両群間には有効率については有意の差を認めない。しかしこの両群を著効例について比較すると, lysozyme 併用群では総数 39 例, 26.7% であり, 非併用群では 15 例, 13.4% となり, 両者間に明瞭な差異 ($P=0.01$) が認められる。これを各疾患群についてみると, 感染粉瘤に対する効果をもっとも著明で, lysozyme 併用例では 36.4%, 非併用例では 5.0% が著効例となる。しかし有効率についてみると, 前者は 95.5%, 後者は 75% であった。次いで癰, よう群に著効例が多く認められた。

外科的感染症においては切開, 排膿などの何等かの外科的処置が加えられる機会が多く, これが感染巣の治癒

経過におよぼす影響が大きいことは充分配慮しなければならない。そこで今回の調査における外科的処置の有無を検討したところ, Table 1 に示したとおり今回の lysozyme 併用群では 86 例, 59% が非処置例であり, ABPC または AMPC 単独群では 54 例, 48% が非処置例で, とくに著効例が多く認められた感染粉瘤においては, 22 例中 13 例が何等の外科的処置を加えることなく治癒しており, lysozyme 非併用例では 20 例中 15 例が外科的処置を要している。すなわち lysozyme 併用例に著効例が多いことは, 外科的処置とは全く無関係であり, むしろ併用群では外科的処置を加えることなく治癒する例が多いことを示している。

検出菌の種類と臨床効果

薬剤投与前における菌の検出状況は Table 3 に示すとおりで, 菌を検出し得た 65 例中黄色および表皮ブ菌が

Table 3 Classification of causative bacteria

Causative bacteria	ABPC/AMPC +Lysozyme	ABPC/AMPC
<i>Staph. aureus</i>	34 cases	45 cases
<i>Staph. epidermidis</i>	10	14
<i>E. coli</i>	3	3
<i>Proteus mirabilis</i>	2	1
<i>Klebsiella</i>	2	1
<i>E. coli, Pseudomonas</i>		1
<i>Aerobacter</i>		1
Other GNR (include unidentified GNR)	14	40
Total No. of isolated bacteria	65	106
Bacteria negative	26	6
Not cultured	55	

Table 4 Effects on causative organisms
(Combination therapy of antibiotics and lysozyme)

	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Effect
<i>Staph. aure.</i>	3	23	7	1	34	35 (79.5%)
<i>Staph. epid.</i>	2	7	1	0	10	
Gram-negative bacilli	9	6	5	1	21	15 (71.4%)
Culture negative	5	14	5	2	26	19 (73.1%)
Not cultured	20	22	13	0	55	42 (76.4%)

44例でその大部分を占めている。1971年度に施行したABPC, AMPC 単独治療時における検出菌については、グラム陰性桿菌がやや多くなっている。これらの検出菌種別臨床効果をみると Table 4 に示すとおりである。すなわちグラム陽性球菌、陰性桿菌に対する有効率ならびに菌陰性例、培養非施行例に対する有効率は何れもほぼ同様で有意の差を認めなかった。ただしグラム陰性桿菌検出例に著効例が多い傾向にあり、ABPC, AMPC 単独投与群では、グラム陰性桿菌検出例において1例の著効例も存在しない事実⁹⁾と比較し興味深い。

考 察

以上、外科的軟部組織表在性感染に対する抗生剤、ABPC, AMPC と lysozyme の併用投与成績を、抗生剤単独投与時のそれと比較検討した。その結果、総有効率からみると両者間に有意差を認めなかったが、lysozyme 併用時には著効例が多くなるという結果を得た。比較対照とした ABPC, AMPC 単独投与の成績は 1971 年すなわち 6 年前に施行されたものである関係上、今回の併用投与成績と比べるには多少問題がある。近年 ABPC, AMPC に対するブ菌の感受性は低下傾向にあることが明らかにされている点を考慮すべきである。

Lysozyme の作用機序については、本酵素が各種臓器、分泌物、滲出液などに存在して、種々の薬理作用を示すことが明らかにされてきた。すなわち、ムコ多糖体を加水分解して溶菌を起させる酵素作用と、塩基性蛋白としての特性によって細菌細胞膜を変化させ、喰細胞に喰われ易くする作用³⁾、抗体と補体に協力して抗菌作用²⁾を示すなど種々の作用が報告されている。また中沢等⁴⁾は抗生剤と併用することによって、試験管内においても、実験的マウス感染症においても認むべき効果がある⁴⁾ことを見出し、さらに最近の研究¹⁰⁾ではグラム陽性球菌だけではなく、緑膿菌などのグラム陰性桿菌に対しても効果があることを電顕的に立証している。

このような意味から外科的感染症に対し lysozyme と抗生剤の併用投与を行ない、上記のような治療成績を得

たが、これには lysozyme の抗菌作用や白血球、喰細胞の機能亢進、抗生剤の効果増強作用などの直接感染に及ぼす影響も関与していると考えられるが、このもののもつ抗炎症作用、抗浮腫作用、膿汁分解作用などにより、局所における過剰な炎症性反応を抑制し、抗生剤の存在下において臨床症状ならびに局所所見の改善に役立ち、著効例が増加するという結果となって現われたものと推測される。このように lysozyme のもつ各種の作用が、細菌性炎症巣に対し好影響を及ぼす一方、抗生剤との併用により治療効果をより顕著にするものと思われる。Lysozyme がその抗炎症作用によって病巣局所における早期の炎症性防禦反応を抑制するとしても、そのもののもつ抗菌作用その他の各種作用によって、さらには同時に併用された抗生剤によって、その併用療法が急性化膿性炎症に対し好結果をもたらすことが推論できる。

また一方、lysozyme の抗浮腫作用、膿汁分解作用は炎症巣の血行を改善し、抗生剤の炎症局所への移行を促進させ得る可能性がある。我々は 1952 年¹¹⁾以来 Tryptar, Varidase を初めとする各種の壊死組織融解酵素剤と抗生剤の併用療法について報告してきたが、これらの酵素剤自身の炎症局所に対する作用と、抗生剤の浸透性を亢進させるという両面から、その併用が有意義であることが明らかにされている。これに関連して lysozyme においても、理論的にはこれら酵素剤における場合と同様にその併用療法が期待される訳であるが、今後抗生剤の炎症巣局所への移行性の亢進の有無については検討する余地があると考えている。

なお本剤による副作用と思われるものは 1 例も認めていない。他の非ステロイド性消炎剤に見られる消化器障害や、ステロイド剤投与による免疫抑制作用、ホルモン作用などが無い点は本剤の利点といえよう。

む す び

外科的表在性感染症 146 例に対する lysozyme (ノイチーム) と抗生剤、ABPC, AMPC の併用投与成績について述べた。すなわち癰、よう、蜂窩織炎、創感染などの各種軟部組織感染症に対する有効率は 76% で、1971 年度における ABPC, AMPC 単独投与時の成績と比較すると、総有効率の面では差が認められなかったが、著効例の出現頻度が高いこと、すなわち併用群では 26.7%、単独群では 13.4% で、lysozyme の併用は炎症性病変の早期改善に有用であるとの結果を得た。

本研究に協力を頂いた下記施設の諸先生に深甚の謝辞を申しあげる。

刈谷豊田病院	宮池英夫
尾西病院	木村章二
国立浜松病院	渡辺晋

緑市民病院 佐藤史朗
 多治見市民病院 伊藤忠夫
 東海通信病院 犬飼昭夫
 員弁厚生病院 水野貴男
 臨港病院 田辺克彦
 掛川市民病院 福本育郎
 知多厚生病院 林順一
 菰野厚生病院 榑原修

参考文献

- 1) 谷川 隆：免疫溶菌現象におけるリゾチームの役割。大阪大学医誌 11 : 31~37, 1959
- 2) 倉茂達徳, 大沢伸孝, 川上正也, 三橋 進：実験的チフス症について。日本細菌学会誌 20 (2,3): 131, 1965
- 3) MELDOLESI, MARIA F.: L'influenza del lisozima nei processi di assunzione di materiali da parte degli elementi leucocitari. 1st International Symp. on FLEMING's Lysozyme, 3 April, 1959
- 4) 中沢昭三, 板垣守正, 横田芳武, 大谷好子, 三輪真知子, 鬼武川順子, 中山孝昭, 房岡温子：細菌溶解酵素 Lysozyme の抗生作用に関する基礎的研究。J. Antibiotics, Ser. B 19 : 34~47, 1966
- 5) 鍵富敏郎：酵素と抗生剤の協力作用に関する実験的研究。耳鼻臨床 66 : 319~331, 1973
- 6) 柴田清人, 由良二郎, 石崎峯子：外科創傷の新治療法。治療 42 : 768~776, 1960
- 7) 平山 実：抗生物質と壊死組織融解酵素剤の併用に関する研究。名市大医誌 8 : 76~87, 1957
- 8) SHIBATA, KIYOSHITO; SHIRO SATO, RYUSETSU ESAKI, ASAKATSU FUKUHARA & AKIRA TANAKA : Relation between concentration in tissues and activity of anticancer drug. Nagoya Med. J. 15 : 313~327, 1965
- 9) 柴田清人, 石山俊次, 酒井克治, 石井哲也, 中沢昭三：外科領域における軟部組織の急性感染症に対する Amoxycillin の二重盲検試験。Chemotherapy 21 : 1629~1637, 1973
- 10) 中沢昭三, 杉原芳樹, 山岸純一：Lysozyme と合成ペニシリンの協力効果に関する視覚的解析。Chemotherapy 25 : 1755, 1977
- 11) 柴田清人, 巽 亘, 由良二郎：壊死組織融解酵素 (主として Tryptar) の臨床応用。最新医学 7 : 1084~1090, 1952

CHEMOTHERAPEUTICAL EFFECT OF THE COMBINATION OF LYSOZYME AND ANTIBIOTICS ON THE SOFT TISSUE INFECTIONS IN SURGICAL FIELD

JIRO YURA, NAGAO SHINAGAWA, KIYOHITO SHIBATA and SYU ISHIKAWA

First Department of Surgery, Nagoya City University Medical School, Nagoya

The efficacy of oral administration of lysozyme (Neuzym) in combination with Ampicillin or Amoxycillin to surgical infections in soft tissues was discussed.

Combination therapy in 146 cases of surgical superficial infections such as furuncles, carbuncles, phlegmons, infected atheromas, infected wound revealed an effective rate of 76%, which when compared with the results of the administration of ABPC or AMPC alone, did not show any differences as far as the effective rate was concerned.

But it was to be noted that the combination had more effectiveness in only "excellent" cases.

The results may suggest that lysozyme is attributable to infections with its anti-inflammatory and bacteriolytic action, and the effect of increasing phagocytosis of leukocytes beside the efficacy of the antibiotics.