

耳鼻咽喉科領域の無芽胞嫌気性菌感染症における Thiamphenicol
単独投与と Lysozyme 併用投与の効果についての検討,
および宿主防御能に及ぼす影響について

栗 山 一 夫

獨協医科大学耳鼻咽喉科学教室

(昭和 55 年 12 月 22 日受付)

耳鼻咽喉科領域の無芽胞嫌気性菌（嫌気性菌）感染症に対し、thiamphenicol (TP) 単独投与および lysozyme (Lz) と TP の併用投与を行ない、それぞれの臨床的および細菌学的效果、ならびに投薬前後における両群の宿主防御能の変動について検討した。

その結果、以下の成績が得られた。

- 1) 検出嫌気性菌の 83.0% に対して TP は $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の MIC 分布を示し、*in vitro* における高い抗菌活性がみられた。
 - 2) 臨床的および細菌学的效果は TP 単独投与群ではいずれも 70% 以下であったのに対し、TP + Lz 併用投与群では 80% 以上の効果がみられ、併用投与の優位性が認められた。
 - 3) 投薬前後の宿主防御能の変動については、TP + Lz 併用群で非特異的防御能関連因子に有意の改善的変動が認められた。しかし免疫グロブリンでは対象とした 3 種類での IgG, IgA, IgM の 3 クラスの変動が、TP 単独群および TP + Lz 併用群ともに一定のパターンをとらず、変動の有意性を意義づけることはできなかった。
- したがって今回の検討から考えられることは、抗微生物薬と Lz との併用効果の主役は Lz の貪食・殺菌系に対する賦活作用ではないかと推測される。

近年、感染症が著しい変貌をみせていることは基礎および臨床の各分野からの多くの報告で周知の事実となっており、それに関連した Opportunistic infection という用語も感染用語としての定着をみている。

Opportunistic pathogens としてはかなりの菌種が対象として挙げられるが、無芽胞嫌気性菌（嫌気性菌）もその範疇に入るるものである。

しかも嫌気性菌の検出率は培養法の進歩などもあって、年を追って増加してきており、感染症における検出菌（原因菌を含む）として大きな比率を占めるようになっている。

また上野らの総説¹⁾によれば、臨床材料分離の嫌気性菌のうち 30% 以上を占める *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*) の感染の要因は宿主側に起因することが大きいといふ。

そこで筆者は耳鼻咽喉科領域の嫌気性菌感染症について、嫌気性菌に対して広範な抗菌活性を有する化学療法剤 Thiamphenicol (TP) とムコ多糖体水解酵素で、lysosomal enzymatic effect をもつ lysozyme の analogue である卵白抽出塩化リゾチーム (Lz) の協同効果

を検討したが、併せて薬剤投与前後の非特異的および特異的防御能の変動を観察した。

I. 対象、材料および方法

1) 対象症例

1979 年 9 月 11 日から 1980 年 6 月 10 日までの 9 カ月間に当科外来を受診した患者のうち病巣より嫌気性菌の検出 ($10^6 \text{ cells}/\text{ml}$ 以上) をみた 88 例（年齢 17~53 歳、男子 54 例、女子 34 例）について検討した。対象疾患の内訳は慢性化膿性中耳炎（慢性中耳炎）31 例、慢性副鼻腔炎 48 例、扁桃周囲膿瘍 9 例である。

2) 検体の採取、嫌気性菌の同定および抗菌力試験
すでに報告した方法で検体の採取²⁾ および検出菌の同定³⁾を行なったが、嫌気性菌の同定には既報の方法に加えて HOLDEMAN らの manual⁴⁾ および岡田の記述⁵⁾を参考にして生化学的方法による「属」(genus) までの同定とした。また *in vitro* 抗菌力は日本化学療法学会標準法に準じながら渡辺の論文⁶⁾を参考にして、平板希釈法で最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

3) 薬剤投与法

治験に使用した TP および Lz はいずれもエーザイ株

式会社より提供されたものを用いた。

被験患者を TP 単独投与群 (44例: 男子27例, 女子17例) と TP+Lz 併用投与群 (44例: 男子27例, 女子17例) の2群に分け薬剤投与を行なったが、各病巣に対しては耳漏清拭後の滅菌乾ガーゼ挿入、鼻汁の吸引および腰痛に対する切開排膿以外、薬剤を用いた局所処置は行なわなかった。

薬剤投与方法はいずれも内服で、TP (1回投与量: 250 mg 1カプセル) については毎食後および就寝前の4分割投与とし、Lz (1回投与量: 90 mg 1錠) は毎食後3分割投与とした。なお服薬観察期間は7日間としたが、今回の検討では脱落症例は認められなかった。

4) 宿主防御能の検討

今回の検討対象である嫌気性菌は細胞外寄生性であることから、非特異的防御能としては好中球の貪食殺菌系について、また特異的防御能としては免疫グロブリンのうち IgG, IgA, IgM の3クラスについて検討した。

a) spontaneous NBT test: PARK らの方法¹¹で細菌感染のスクリーニング・テストとして、色素還元を指標とする好中球貪食系の亢進の有無を検討した。なおNBT値は螺良らの見解¹²を参考にして12%以上を陽性とした。

b) 白血球殺菌能テスト: QUIE らの方法¹³に準じて多核白血球殺菌能を検討した。この際、対照には3人の健康成人の新鮮血清を用いたほか、被験菌として *staphylococcus aureus* 209 P 株を使用した。

菌量の変動は60分培養後の培養0分に対する生残菌数を百分率で表わした。

c) 白血球遊走能: 吉永ら¹⁴の BOYDEN 変法 chamber で pore size 3 μm のミリポアフィルターを用いて白血球遊走能を測定したが、 chemoattractant としては、 *Escherichia coli* NIH JC-2 株 20 時間培養液を用いた。

d) 補体蛋白 C3 の定量: C3 の溶血活性測定に代えて C3 蛋白量の測定を市販の免疫拡散板 M-Partigen-C3c (日本ヘキスト株製) で行なった。なお測定に先立ち、別売の標準抗血清 Human-C3c/C3c humain (Behringwerke AG 製) での検量線の作成を行なった。

e) 免疫グロブリンの測定: IgG, IgA, IgM の3クラスについて、 Tri-Partigen-IgG, IgA および-IgM (いずれも日本ヘキスト株製) を用いての一元免疫拡散法で測定した。この場合も測定に先立ち、それぞれの標準抗血清 Ig-Standard (Behringwerke AG 製) での検量線作成を行なった。

5) 効果判定基準

投与効果の判定は著効、有効、やや有効、無効の4段階方式で行なったが、その判定基準を以下に記す。

著効：検査所見を含めて、3日以内に局所および全身の自・他覚症状の消失または著明改善をみたもの

有効：7日以内に上記の条件を満足させるか、あるいは改善傾向の著しいもの

やや有効：7日以内に自・他覚症状のうちいずれかの改善傾向が認められたもの

無効：7日間経過後も上記諸症状の改善が認められないか、あるいは症状の増悪をみたもの

なお著効および有効例をもって臨床効果の明らかであ

Table 1 Isolated anaerobes from clinical sites

Diagnosis (Cases)	Isolated anaerobes*	No. of strains
Chronic otitis media (31 cases)	<i>Bacteroides</i> sp.	19
	<i>Peptococcus</i> sp.	10
	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	7
	<i>microaerophilic Streptococcus</i>	1
Chronic sinusitis (48 cases)	<i>Bacteroides</i> sp.	27
	<i>Peptococcus</i> sp.	16
	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	11
	<i>Fusobacterium</i> sp.	5
	<i>Eubacterium</i> sp.	2
Peritonsillar abscess (9 cases)	<i>Bacteroides</i> sp.	8
	<i>Peptococcus</i> sp.	4
	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1
	<i>Eubacterium</i> sp.	1

* mixed infection included

ったものとして有効率の算定を行なった。

II. 結 果

1) 各病巣の検出嫌気性菌

薬剤投与前の検出嫌気性菌を Table 1 に示したが、いずれの病巣でも *Bacteroides* sp. が首位を占めており、以下 *Peptococcus* sp., *Peptostreptococcus* sp., その他の順になっている。

2) 検出嫌気性菌の TP に対する感受性

被検菌株 112 株中 93 株、すなわち 83% が MIC 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の感受性分布を示し、*in vitro* 抗菌活性の高いことが認められた。

そこで TP 単独投与群 (TP 群) と TP+Lz 併用投与群 (TP+Lz 群) について、投薬前のそれぞれの病巣別分離菌に対する TP 感受性を MIC で表現したもの Table 2, 3 に示す。

3) 臨床効果と細菌学的効果

Table 2 Susceptibility of TP against clinically isolated anaerobes in the group treated with TP alone
(Susceptibility test was performed before treatment)

Diagnosis (Cases)	Isolated anaerobes	No. of strains	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)							
			≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25
Chronic otitis media (15 cases)	<i>Bacteroides</i> sp.	9	2	1	3	1	1	1		
	<i>Peptococcus</i> sp.	5	1	2	1	1				
	<i>Peptostrepto-</i> <i>coccus</i> sp.	3	1	1	1					
Chronic sinusitis (24 cases)	<i>Bacteroides</i> sp.	14	2	5	3	1	2		1	
	<i>Peptococcus</i> sp.	8	1	2	3	1				1
	<i>Peptostrepto-</i> <i>coccus</i> sp.	6	1		1	2	1	1		
	<i>Fusobacterium</i> sp.	3		1	1	1				
Peritonsillar abscess (5 cases)	<i>Eubacterium</i> sp.	1			1					
	<i>Bacteroides</i> sp.	4	1	1	1	1				
	<i>Peptococcus</i> sp.	2	1		1					
	<i>Peptostrepto-</i> <i>coccus</i> sp.	1			1					

Table 3 Susceptibility of TP against clinically isolated anaerobes in the group treated with TP and Lz
(Susceptibility test was performed before treatment)

Diagnosis (Cases)	Isolated anaerobes	No. of strains	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)							
			≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25
Chronic otitis media (16 cases)	<i>Bacteroides</i> sp.	10	2	2	2	2	1			1
	<i>Peptococcus</i> sp.	5	1	2	1				1	
	<i>Peptostrepto-</i> <i>coccus</i> sp., microaerophilic <i>Streptococcus</i>	4	2	1		1				
		1			1					
Chronic sinusitis (24 cases)	<i>Bacteroides</i> sp.	13	2	4	3	1	1	1		1
	<i>Peptococcus</i> sp.	8	1	1	2	1	1	1		1
	<i>Peptostrepto-</i> <i>coccus</i> sp.	5		1	1	2		1		
	<i>Fusobacterium</i> sp.	2				1	1			
	<i>Eubacterium</i> sp.	1					1			
Peritonsillar abscess (4 cases)	<i>Bacteroides</i> sp.	4		1	2		1			
	<i>Peptococcus</i> sp.	2			1	1				
	<i>Eubacterium</i> sp.	1		1						

Table 4 Clinical effect classified according to each site

Diagnosis	TP alone					TP+Lz				
	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate(%)	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate(%)
Chronic otitis media	3	8	2	2	73.3	5	9	2	0	87.5
Chronic sinusitis	3	13	5	3	66.7	8	12	2	1	86.9
Peritonsillar abscess	1	2	1	1	75.0	2	2	1	0	80.0
Total	7	23	8	6	Average 68.2	15	23	5	1	Average 86.4

Table 5 Bacteriological effect classified according to isolated anaerobes

Isolated anaerobes	TP alone					Isolated anaerobes	TP+Lz				
	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate(%)		Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate(%)
<i>Bacteroides</i> sp.	4	9	2	5	65.0	<i>Bacteroides</i> sp.	7	8	1	1	88.2
<i>Bacteroides</i> sp.	2	1	1		50.0	<i>Bacteroides</i> sp.	3	2	1	1	71.4
<i>Peptococcus</i> sp.						<i>Peptococcus</i> sp.	1			1	50.0
<i>Bacteroides</i> sp. <i>Peptostreptococcus</i> sp.	1		1		50.0	<i>Bacteroides</i> sp. <i>Peptostreptococcus</i> sp.					100.0
<i>Bacteroides</i> sp. <i>Fusobacterium</i> sp.		1			100.0	<i>Bacteroides</i> sp. <i>Fusobacterium</i> sp.	1				75.0
<i>Peptococcus</i> sp.	4	5	1	1	81.8	<i>Peptococcus</i> sp.	3	3	1	1	85.7
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	2	4	1	1	75.0	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	3	3	1		100.0
<i>Fusobacterium</i> sp.		1	1		50.0	microaerophilic <i>Streptococcus</i>			1		100.0
<i>Eubacterium</i> sp.		1			100.0	<i>Fusobacterium</i> sp.	1				100.0
Total	11	23	7	8	Average 69.4	Total	19	19	4	4	Average 82.6

TP群とTP+Lz群の臨床効果と細菌学的効果について比較検討した結果をTable 4, 5に示す。

まず疾患別にみた臨床効果を比較してみると、TP群ではその有効率が、慢性中耳炎73.3%，慢性副鼻腔炎66.7%，扁桃周囲膿瘍75.0%に留まったのに対し、TP+Lz群では、慢性中耳炎87.5%，慢性副鼻腔炎86.9%，扁桃周囲膿瘍80.0%の有効率を示し、どの疾患でもTP+Lz群がTP群をしのぐ成績が認められた。

一方、細菌学的効果についてはその判定基準を以下のようにして決めた。すなわち治験開始3日後および7日後に検出嫌気性菌の消失をみたものをそれぞれ著効および有効とし、7日後の菌量が 10^8 cells/ml以下のオーダーまで減少をみたものをやや有効、7日後以降も病巣よ

りの検出菌量が不变あるいは増加していたものを無効とした。

なお今回検討対象とした症例では菌交代症あるいは菌交代現象ともに認められなかった。

その結果、著効および有効例を細菌学的効果の認められたものとして有効率算定を行なってみると、TP単独群では69.4%（49例中34例）の有効率であったのに対し、TP+Lz群では82.6%（46例中39例）となり、全体としては細菌学的効果についての比較でもTP+Lz群の一応の優位性がみられた。

しかし両群とも*Eubacterium* sp., *Fusobacterium* sp., *Bacteroides* sp.+*Peptostreptococcus* sp., *Bacteroides* sp.+*Fusobacterium* sp.など単独および混合検出例で1~2例だけの僅少例もあり、また*Peptococcus*

sp. では TP 単独投与例が TP+Lz 併用投与例よりも高い有効率を示していることからも、今回のこの検討に関しては、納得のゆく有意差を表わしているとは思えない。

だが一方において、最も検出頻度の高かった *Bacteroides* sp. や第3位の *Peptostreptococcus* sp. では TP+Lz 併用投与例が TP 単独投与例よりすぐれた細菌学的效果をみせていることから、症例数を増して検討した場合、併用投与の有意性が立証される可能性を示唆している様相がうかがえた。

いずれにせよ細菌学的効果については、さらに多数の症例について有意差検定を行なうなど、再検討の必要があるものと考える。

4) 宿主防御能関連因子の変動

TP 群および TP+Lz 群について薬剤投与前後の宿主防御能の変動を検討した。

ただし検討を行なうにあたって、全症例の中から統計

的処理の可能であった *Bacteroides* 群 (TP 群, 20例: TP+Lz 群, 17例), *Peptococcus* 群 (TP 群, 11例: TP+Lz 群, 8例) および *Peptostreptococcus* 群 (TP 群, 8例: TP+Lz 群, 7例) の3菌種群だけを対象として選択し、変動の有意差を t 検定で比較検討した。

その結果 TP 群では、非特異的因子に関しては、NBT 値が *Bacteroides* 群 ($P < 0.1$), *Peptococcus* 群 ($P < 0.005$) および *Peptostreptococcus* 群 ($P < 0.01$) で、白血球遊走能が *Bacteroides* 群 ($P < 0.01$) で、また補体蛋白 C3 が *Bacteroides* 群 ($P < 0.1$) で有意変動がみられたほか、特異的因子である免疫グロブリンでは、*Bacteroides* 群での IgG 値 ($P < 0.05$), *Peptococcus* 群での IgA 値 ($P < 0.05$) および IgM 値 ($P < 0.01$) に有意差が認められた (Table 6)。

一方、TP+Lz 群では、非特異的因子の有意変動が *Peptococcus* 群での白血球遊走能と補体蛋白 C3 を除いたすべての因子について大幅な有意差が認められた。ま

Table 6 Statistics associated with host defense mechanisms in treatment with TP alone

Anaerobes			WBC	NBT (%)	Bactericidal capacity(%) (60/0min.)	Chemotaxis	C3c (mg/dl)	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)
<i>Bacteroides</i> sp.	Mean±SD (n=20)	B* A**: "t"test	7135±488.6 6640±212.1 to=2.0451 P=0.055 P<0.1	13.5±1.4 10.9±1.0 to=1.9898 P=0.061 P<0.1	15.7±1.1 17.5±1.5 to=1.0205 P=0.320 N.S.	81.0±5.5 89.3±5.6 to=2.8848 P=0.009 P<0.01	58.0±5.7 52.7±5.4 to=2.0504 P=0.054 P<0.1	2066.4±228.5 1700.6±73.3 to=2.2407 P=0.039 P<0.05	322.5±14.5 302.1±12.1 to=1.7072 P=0.107 N.S.	228.4±44.5 187.5±15.8 to=1.1108 P=0.283 N.S.
<i>Peptococcus</i> sp.	Mean±SD (n=11)	B. A.	8381.8±44.1 6927.3±172.1	17.4±2.4 4.1±1.3	8.3±1.4 6.7±1.4	101.4±5.8 109.6±7.0	86.7±6.2 82.4±8.4	2154.9±363.2 1920.1±158.6	342.8±12.0 306.1±9.6	306.7±50.5 206.8±22.5
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	Mean±SD (n= 8)	B. A.	7657.1±377.8 6985.7±172.3	11.3±1.5 5.3±1.4	9.4±1.2 7.6±0.9	101.8±4.4 114.8±5.0	75.2±8.6 79.1±3.7	1827±308.6 1538.7±78.9	316±26.4 310.4±22.1	212.6±48.3 178.0±38.1

* B.=before, **A.=after

Table 7 Statistics associated with host defense mechanisms in treatment with TP and Lz.

Anaerobes				WBC	NBT (%)	Bactericidal capacity(%) (60/0min.)	Chemotaxis	C3c (mg/dl)	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)
<i>Bacteroides</i> sp.	Mean±SD (n=17)	B*	7588.2±556.7	15.4±1.8	12.5±1.6	86.3±4.8	52.1±5.0	2631.2±259.3	322.0±17.0	247.5±40.0	
		A**	6864.7±152.6	5.4±3.0	8.4±1.7	100.6±5.4	77.4±5.8	1878.4±120.9	313.0±12.6	189.9±18.3	
<i>Peptococcus</i> sp.	"t"test		<i>t</i> =1.9530 P=0.069 P<0.1	<i>t</i> =4.6097 P=0.0003 P<0.0005	<i>t</i> =3.1150 P=0.007 P<0.01	<i>t</i> =5.0985 P=0.00011 P<0.0005	<i>t</i> =4.5801 P=0.0003 P<0.0005	<i>t</i> =3.1966 P=0.0048 P<0.005	<i>t</i> =1.7072 P=0.107 N.S.	<i>t</i> =2.5115 P=0.021 P<0.05	
	Mean±SD (n=8)	B.	8437.5±563.5	19.3±2.6	8.1±1.7	110.1±5.4	74.9±7.2	1629.4±169.3	331.0±28.6	375.5±73.3	
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	"t"test		<i>t</i> =3.2699 P=0.014 P<0.05	<i>t</i> =4.1491 P=0.004 P<0.005	<i>t</i> =2.2055 P=0.063 P<0.1	<i>t</i> =1.7118 P=0.131 N.S.	<i>t</i> =2.6249 P=0.034 P<0.05	<i>t</i> =1.1020 P=0.307 N.S.	<i>t</i> =2.8974 P=0.023 P<0.05	<i>t</i> =2.6026 P=0.035 P<0.05	
	Mean±SD (n=7)	B.	7662.2±515.1	11.0±1.5	8.8±0.8	97.9±6.7	69.3±13.3	2084.6±266.9	358.6±24.1	180.7±45.1	
	"t"test		<i>t</i> =1.8701 P=0.111 N.S.	<i>t</i> =4.1208 P=0.006 P<0.01	<i>t</i> =4.1361 P=0.006 P<0.01	<i>t</i> =6.8688 P=0.00047 P<0.0005	<i>t</i> =3.7124 P=0.0099 P<0.01	<i>t</i> =2.2703 P=0.057 P<0.1	<i>t</i> =1.0323 P=0.342 N.S.	<i>t</i> =0.2051 P=0.844 N.S.	

* B.=before, ** A.=after

た免疫グロブリンでは IgG 値が *Bacteroides* 群 ($P < 0.005$), *Peptostreptococcus* 群 ($P < 0.1$) で, IgA 値が *Peptococcus* 群 ($P < 0.05$) で, また IgM 値が *Bacteroides* 群 ($P < 0.05$) と *Peptococcus* 群 ($P < 0.05$) で有意の減少がみられた (Table 7)。

III. 考 察

各種抗微生物薬と Lz との併用による協同効果についてはすでに多くの報告がなされている^{10~18}。しかし嫌気性菌に関するものは筆者の検索し得た範囲内では見出せなかつた。

そこで緒言で述べたような理由から, TP 単独群と TP+Lz 併用群の効果の比較を臨床的および細菌学的に検討するとともに, 投薬前後における宿主防御能の変動についての観察を併せて行なった。

その結果, TP+Lz 併用群では臨床的にも細菌学的にも TP 単独群をしのぐ効果が認められたほか, 宿主防御能についても併用投与群では関連因子の多くに有意の変

動がみられた。

そこで, このような成績が得られた背景について考察を行なつてみた。

1) 非特異的防御能との関連

堀ら¹⁹のいうように「感染症に対する抗生物質療法の目的は, 薬剤により微生物の増殖を抑え, 活力を低下させてその後の処理は食細胞にある食食・殺菌に委ねることにある」とすれば, 食食・殺菌能の生体での低下は化学療法の効果を著しく減弱させる。

ところで, 今回検討対象とした患者は, 問診の結果そのほとんど (88 例中 82 例) が感冒症候群などの先行で内科医などを受診し, 抗微生物薬を含めて何らかの投薬を受けており, その結果症状の改善がみられないか, あるいは, 菌交代症を推測させるような, いったん軽快した炎症症状が短時日のうちに再燃をみた症例である。またそれに関連してか, 当科での TP および TP+Lz 投薬前の諸検査で, 嫌気性菌はいずれも病巣から 10^6

cells/ml という優位で検出されたにもかかわらず、その他の好気性菌または通性嫌気性菌の検出は 10^3 cells/ml 以下であった。

関心がもたらされたのは、Table 6, Table 7 に示したように、*Bacteroides* 検出群で、投薬前の対象患者の非特異的防御能因子のうち好中球殺菌能、白血球遊走能の低下や補体蛋白 C3 量の全般的な減少傾向がみられたことで、これは上野らが再三にわたって主張している^{1,20,21}、*Bacteroides* sp. の感染の要因が宿主側に起因することを示唆しているように思われた。

しかも検討期間終了後の測定値をみると、これらの非特異的防御能因子が投与前に比べて、TP+Lz 併用群では TP 単独群より有意の改善的変動をみせており、このことは抗微生物薬と Lz の併用で食事・殺菌能が亢進するという見解^{11,16}を裏付けているものと考える。

2) 特異的防御能との関連

免疫グロブリンの変動は検出菌の種類や疾患の stage による影響があり、必ずしも一定のパターンをとるものではないが、今回の検討症例では投薬開始前の IgG と IgM、とりわけ IgG に正常値レベルを上回るもののがかなり認められた。

現在解明されている範囲内では、感染症で体液性免疫に関与する免疫グロブリンは IgG と IgM であり、オブソニン作用がその主体であるといわれている²²。

ところで、TP 単独群と TP+Lz 併用群で各検出菌群の IgG 値と IgM 値が検討期間終了後にはどのように変動したかをみると、TP 単独群では *Bacteroides* 群で IgG が $P < 0.05$ 、*Peptococcus* 群で IgM が $P < 0.05$ とそれぞれ有意の低下を示している。

一方、TP+Lz 併用群では *Bacteroides* 群で IgG が $P < 0.005$ 、IgM が $P < 0.05$ 、また *Peptococcus* 群で IgM が $P < 0.05$ 、さらに *Peptostreptococcus* 群で IgG が $P < 0.1$ となり、いずれも正常値域への有意の低下をみせている。しかし Table 6 と Table 7 との比較でもわかるように、非特異的防御能関連因子でみられたような判然とした有意差が免疫グロブリンに関しては、*Bacteroides* 群以外では見出せなかった。

満足のゆく有意差が得られなかつたことについての解析を不充分ながら試みてみると、1) 免疫グロブリンの変動は、先にも述べたが、菌種の相異のほか疾患の状態による影響が大きいため、*Bacteroides* 以外では症例数が少なく、充分な有意差検定ができなかつたこと、2) 野本²³によれば、微生物の取り込み段階で、抗体の有無にかかわらず、補体が重要な促進因子として働くこと、3) *Bacteroides* 群（グラム陰性桿菌）で投薬前後の有意差が TP+Lz 群でのみ明瞭に認められたのは、2) に

も関連するが、グラム陰性菌とグラム陽性菌 (*Peptococcus* および *Peptostreptococcus* はグラム陽性球菌）との間に細胞壁の構成物質ならびに構築に画然としたちがいがあるため、一般に免疫溶菌がグラム陰性菌ではおこり、グラム陽性菌ではみられないこと²⁴、などが考えられる。

しかしいずれにせよ、現段階では polyclonal disorders では IgG, IgA, IgM の major class の免疫グロブリンについて、ある特定の疾患に特徴的な傾向はつかむことはできない²⁵といわれており、免疫グロブリンの 3 クラスについて、今回の検討でも充分な有意差をみることができなかつたのも、あるいは当然の帰結ともいえよう。

ところで、TP には chloramphenicol(CP) 類似の血球障害作用が副作用として挙げられているが、今回の検討症例については血球異常は認められなかつた。なおすでに報告したように³、筆者が文献的に検索し得た範囲内では、TP は CP に比較して血球障害作用がやや弱いとの印象をうけた。しかし大久保の報告²⁶にもみられるように、その発現頻度は少ないとはいえ、使用に当っては適応を厳にするとともに、短期間投与（なるべく 1 週間以内）に留意する必要があると考える。

3) Lysozyme の生体内動態について

最後に Lz の生体内動態に関してであるが、Lz が臨床に応用されてほぼ 20 年を経過した今日なお不明な点が多いとされている。

しかし臨床的には副鼻腔炎²⁷⁻³⁰、喉頭炎^{31,32}などの耳鼻咽喉科領域疾患を中心にリウマチ性関節炎³³、ウイルス性肝炎^{34,35}に対する効果のはか、呼吸器疾患での喀痰排出困難の緩解についての二重盲検法による有効性³⁶など、臨床的有効性に関する報告は数多く寄せられている。

ところで Lz の生体内動態は、皆川³⁷によれば、仮説であるとしながらも、「卵白リゾチーム製剤の投与によって期待される効果が、理論的にリゾチームの酵素活性に基づくと考えるならば、投与後に血中酵素活性が上昇するという事実は臨床効果を裏付けるための有力な根拠となりうる」としている。そしてヒトに対する消化管経由の卵白リゾチーム投与実験の成績で血清リゾチーム活性の経時的変動のパターンが 2 峰性を示したことについて、その第 1 峰は外因性（卵白）リゾチームに、また第 2 峰は内因性リゾチームに起原を有すると考えられる、と述べており、その第 2 峰の成立機序として 3 通りの可能性を挙げている。すなわちその 1 は外因性リゾチームによる内因性リゾチームの活性化、その 2 は外因性リゾチームの臓器内とり込みの代償としての臓器内（内因性）

リゾチームの血中遊出、その3は外因性リゾチームによる内因性リゾチームの合成促進であり、これらのうちで最も可能性の高いのは第1の外因性リゾチームによる内因性リゾチームの活性化であろうと推論している。

一方、われは enzymoimmunoassay による最近の研究から内因性および外因性リゾチームの分別定量を可能にしており、その結果、上述の皆川の成績を裏付ける報告を行なっている¹⁰⁾。

以上の見解からみて、まだ充分に固定化された概念とはいえないまでも、内因性リゾチームとの関連で、外因性リゾチームの生体内動態を解明する端緒を示唆する傾向がうかがえるように思われ、近い将来臨床的有効性を裏付ける理論的根拠が確立されるものと考える。

稿を終るに臨み、資料の収集等に協力頂いたエーザイ株式会社山本桂嗣氏に深く感謝いたします。

文 献

- 1) 上野一恵、渡辺邦友：嫌気性菌の病原的意義。最新医学 34 : 1429~1434, 1979
- 2) 栗山一夫、馬場廣太郎、奥沢裕二、古内一郎：耳鼻咽喉科外来におけるブドウ糖非酸酵グラム陰性桿菌の検出率と抗微生物薬感受性について。Chemotherapy 27 : 681~688, 1979
- 3) 栗山一夫、馬場廣太郎、奥沢裕二、古内一郎：耳鼻咽喉科領域の病巣、とくに副鼻腔における無芽胞偏性嫌気性菌についての検討。Chemotherapy 27 : 760~766, 1979
- 4) HOLDEMAN, L. V.; E. P. CATO & W. E. C. MORE: Anaerobe Laboratory Manual. 4th Ed., the V.P.I. Anaerobe Laboratory, Virginia Polytechnic Institute and State University, Virginia, 1977
- 5) 岡田淳：嫌気性菌検索の実際。最新医学 35 : 1800~1804, 1980
- 6) 渡辺邦友：嫌気性菌の薬剤感受性試験の標準化について。Chemotherapy 22 : 1459~1465, 1974
- 7) PARK, B. H.; S. M. FIKING & E. M. SMITHWICK: Infection and nitroblue-tetrazolium reduction by neutrophils. Lancet 2 : 532~534, 1968
- 8) 螺良英郎、後東俊博、香西勝人：NBT テスト。臨床と細菌 1 : 92~99, 1974
- 9) QUIE, P. G.; J. G. WHITE, B. HOLMES & R. A. GOOD: *In vitro* Bactericidal Capacity of Human Polymorphonuclear Leukocytes: Diminished Activity in Chronic Granulomatous Disease of Childhood. J. Clin. Invest. 46 : 668~679, 1967
- 10) 吉永秀、林秀男：免疫学・アレルギー学実験法(進藤栄二監修), pp. 401~413, 文光堂, 東京, 1971
- 11) 中沢昭三、板垣守正、横田芳武、大谷好子、三輪真知子、鬼武順子、中山孝昭、房岡温子：細菌溶解酵素 Lysozyme の抗生素作用に関する基礎的研究。J. Antibiotics, Ser. B 19 (1) : 34~47, 1966
- 12) MAGLIULO, E; S. PETROCINI, G. C. FOSSATI & G. SPROVIERI: Effetto di una associazione lisozima-antibiotic: sulla attività fagocitaria dei granulociti neutrofili umani. Arch. Sc. Med. 125 : 329~334, 1968.
- 13) PELLEGRINI, R. & P. VERTOVA: Synergism between Penicillin and Lysozyme (Part 2). Arzneim. Forsch. 19 : 149~153, 1969
- 14) 鎌富敏郎：酵素と抗生素の協力作用に関する実験的研究。耳鼻臨床 66 : 319~331, 1973
- 15) 増谷衛、板倉英子、小川秀典：Penicillin 系薬剤 (Amoxicillin) と溶菌酵素 (lysozyme) との併用効果について——臨床ならびに基盤的研究——。Chemotherapy 21 : 1793~1796, 1973
- 16) 板倉英子：Lysozyme と Amoxicillin による溶菌効果。日皮会誌 88 : 17~22, 1978
- 17) 天野正道、田中啓幹：尿路感染症と白血球機能(特に腎盂腎炎について), 第4報、化学療法剤存在下の白血球貪食能にあたえるリゾチームの影響について。西日泌尿 40 : 352~359, 1978
- 18) 伊藤和彦、他8名：呼吸器感染症に対する抗生素質と塩化リゾチームの併用効果。基礎と臨床 12 : 239~249, 1978
- 19) 由良二郎、品川長夫、柴田清人、石川周：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)と抗生素質 Ampicillin, Amoxicillin の併用について。Chemotherapy 26 : 605~608, 1978
- 20) 堀誠、松永貞一：免疫不全と抗生素質療法。総合臨床 28 : 1539~1544, 1979
- 21) 上野一恵：嫌気性菌感染症——基礎の立場から——。感染症 5 : 1~8, 1975
- 22) 上野一恵、渡辺邦友：注目されている細菌、3. 無芽胞嫌気性菌。臨床病理、特集 37 号 : 48~65 1979
- 23) BUXBAUM, N.: The Biosynthesis, Assembly, and Secretion of Immunoglobulins. Semin. Hematol. 10 : 33~52, 1973
- 24) 野本亀久雄：免疫不全と易感染性の機序、a) 免疫学的機序からみて。感染症誌 54 : 612~613, 1980
- 25) 斎藤和久：感染症と免疫。日医誌 80 : 973~986, 1978
- 26) 河合忠、高木皇輝：免疫グロブリンの測定とその臨床の意義。内科 42 : 378~385, 1978
- 27) 大久保滉：化学療法による血液障害。最新医学 34 : 1504~1507, 1979
- 28) 今村忠司、斎藤等、川本智、鈴木昭政：副鼻腔膿性分泌物に関する組織化学的研究(酵素剤の作用について)。耳鼻臨床 61 : 748~755, 1968
- 29) 高橋良、他(15名)：慢性副鼻腔炎に対する塩化リゾチームの治療効果——二重盲検法による検討——。耳展 17 : 731~743, 1974

- 30) 形浦昭克, 西野目雅晴, 川口栄三: ムコ多糖類分解酵素 Neuzym 内服による慢性副鼻腔炎の治療。耳喉 38 : 765~771, 1966
- 31) 武田一雄, 牧本一男, 竹田楨郎, 指宿照久: 鼻副鼻腔疾患に対する Neuzym 使用経験。耳鼻臨床 58 : 463~470, 1965
- 32) 原田 紀, 川端五十鈴, 梅沢久男, 豊田 修: 慢性喉頭炎に対する Neuzym (Lysozyme) の使用経験。耳鼻臨床 59 : 1027~1031, 1966
- 33) 岩本彦之丞, 赤坂和美, 安住真理子: 喉頭疾患におけるノイチームの使用経験。日耳鼻 71 : 1635 頁, 1968
- 34) 山本 真, 星野鉄士: 関節炎とリゾチーム (lysozyme) の関連と適用。臨床と研究 44 : 2432~2437, 1967
- 35) MAGGI, M & G. FOSSAT: Considerazioni sull'impiego dei cortisonici e del lisozima nella terapia della epattite virale nell'infanzia.
- 36) Minerva Pediatrica 18 : 1958~1960, 1968
- 36) ROGNONI, F; M. NINNI & T. BARBUI: Lysozyme in the therapy of viral hepatitis. "Der vierte internationalen Kongress für Infektionskrankheiten" (Mössner, G. & R. Thomssen ed.), pp. 653~659, Schattauer-Verlag, Stuttgart, West Germany, 1967
- 37) 光井庄太郎, 他 (17 施設): 咳痰喀出困難に対する塩化リゾチームの治療効果——多施設二重盲検法による検討——。日本胸部臨床 34 : 708~716, 1975
- 38) 皆川公延: 卵白リゾチームの投与がヒト血清リゾチーム活性に及ぼす影響。最新医学 31 : 1231~1237, 1976
- 39) YUZURIHA, T; K. KATAYAMA, J. TSUTSUMI & M. KIMURA: Sensitive immunoassay for the measurement of human lysozyme. Chem. Pharm. Bull. 27 : 2802~2806, 1979

TREATMENT OF NONSPORING ANAEROBES WITH THIAMPHENICOL ALONE AND IN COMBINATION WITH LYSOZYME, AND INFLUENCE TO HOST DEFENSE MECHANISMS IN THE OTOLARYNGOLOGICAL FIELD

KAZUO KURIYAMA

Department of Otolaryngology, Dokkyo University, School of Medicine

Thiamphenicol (TP) was used alone and in combination with lysozyme (Lz) in the treatment of otolaryngological infections such as chronic otitis media, chronic sinusitis and peritonsillar abscess due to nonsporing anaerobes in 88 outpatients.

The results as follows:

1. *In vitro* susceptibility test; Most of clinical isolates (93/112 strains; 83.0%) were inhibited by $\leq 1.56 \mu\text{g/ml}$.
2. Clinical and bacteriological response; The efficacy rate of TP alone of clinical and bacteriological responses was 68.2% and 69.4%, respectively. The combination of TP plus Lz, however, was significantly more effective, i.e., 86.4% in clinical and 82.6% in bacteriological response.
3. Host defense mechanisms; As this study, synergism between TP and Lz was observed in non-specific host defense mechanism, that is, bactericidal capacity, chemotaxis and C3 demonstrated significant variability. On the contrary, sufficiently significant difference in immunoglobulin levels could not be observed. These results may suggest that the important factor of host defense mechanism is in the reactivation of several factors of non-specific host defense mechanism caused by Lz rather than immunoglobulins. In addition, further evaluation, however, is necessary to determine its efficacy in the treatment of this form.