

去痰薬 Ambroxol の喀痰中抗菌活性物質への影響についての研究

吉田俊昭・山本真志・田口幹雄・松本慶蔵

長崎大学熱帯医学研究所内科

(昭和62年5月8日受付)

去痰薬 Ambroxol の喀痰中抗菌活性物質の増加作用を検討する目的で、慢性呼吸器感染症 11 症例を対象として、Ambroxol 投与前後の喀痰中 IgG, 分泌型 IgA, Lysozyme 濃度をレーザーネフロメーターにて測定し解析を行なった。喀痰量は Ambroxol 投与により平均値で 31.5 ml から 34.7 ml と増加した。Ambroxol 投与により喀痰中 IgG 量は平均値で 12.9 mg から 16.5 mg に、Lysozyme 量は平均値で 0.68 mg から 1.47 mg と増加傾向が明らかで、さらに本剤投与前値に比べ、投与後に増加を示した症例は 11 症例中各々 10 例 (約 91%)、6 例 (約 55%) であった。喀痰中分泌型 IgA 量の平均値は Ambroxol 投与にても増加を示さなかったが、4 例 (約 36%) に増加が認められた。さらに、Ambroxol 投与による IgG 量の増加率は喀痰量および Albumin 量の増加率を上回るものであった。

以上の成績から Ambroxol による喀痰中抗菌活性物質増加作用の機序として、血中からの IgG の能動的移行を高めるとともに肺局所での産生を促進させ、さらに気管支腺の分泌能亢進作用が示唆された。Ambroxol の喀痰中抗菌活性物質増加作用は気道の感染防禦能を高め、化学療法との併用において臨床的意義のあるものと認められる。

去痰薬は呼吸器感染症の化学療法における気管支分泌物のドレナージを主な目的として併用されている。さらに、去痰薬の一部には抗生物質の臓器内濃度増加作用^{1,2)}が認められており、Bromhexine の代謝経路から単離された Ambroxol にも各種抗生物質の病巣内濃度増加作用^{3,4)}および喀痰中 Rifampicin (RFP) 濃度増加作用^{5,6)}があることが明らかとなっている。また、慢性呼吸器感染症における喀痰中抗菌活性物質が気道感染を予防する上で重要な意味をもつことが推定されている。しかし、気道分泌促進作用を有する去痰薬の喀痰中抗菌活性物質への影響についての詳細な報告はない。そこで、我々は Ambroxol による喀痰中抗菌活性物質への効果を明確にする目的で、慢性呼吸器感染症 11 症例を対象として Ambroxol 投与前後における喀痰中 IgG, 分泌型 IgA, Lysozyme 濃度を測定し、興味ある知見を得たので報告する。

I. 対象および方法

1. 対象

症状が安定し、しかも 1 日喀痰量 10 ml 以上を喀出す慢性呼吸器感染症 11 症例 (Table 1) を対象とした。その内訳は慢性気管支炎 3 例、肺結核 3 例、気管支喘息 2 例、肺気腫 2 例、細気管支炎 1 例で、男性 8 例、女性 3 例であった。年齢は 37 歳から 83 歳に分布していた。

2. 投与方法

Fig. 1 に示すように、3 日間の wash out 期間の後、3 日間の対照期間に続いて Ambroxol (帝人 Mucosolvan[®]) 2 錠 (30 mg) を朝食前 30 分に 3 日間投与した。喀痰採取は試験期間第 1 日目および第 4 日目は喀出した痰を逐次すべて採取し、その他の期間は 24 時間の蓄痰を実施した。なお、肺結核の 3 例は 1 日の対照期間の後 Ambroxol 1 錠 (15 mg) を投与し、喀出した痰を逐次すべて採取した。

3. 測定方法

採取した喀痰は喀痰量を記録後、すべて凍結保存し、測定に際して喀痰量の 5 分の 1 容積の *N*-acetylcysteine リン酸緩衝液と混合し、常温で充分ホモジネートした後 10,000 rpm, 30 分間遠心し、その上清を検体として用いた。

1) IgG 濃度

IgG 濃度測定はレーザーネフロメーター (HYLAND 社, LASER NEPHELOMETER PDQTM) を用いた免疫学的測定法にて行なった。抗体として 3% ポリエチレングリコール生理食塩液で 40 倍に希釈した抗ヒト IgG 血清 (Cappel 社) を、標準血清として 1.5 mg/dl から 20 mg/dl のヒト IgG (Cappel 社) の系列を使用した。また、検体は 10 倍に希釈して測定に供した。

Table 1 Background factors of patients

No.	Name	Sex	Age (yrs)	Disease	Duration of disease (yrs)	Complications	Use of other drugs	Side effect
1	K. I.	M	83	Chronic bronchitis	5	None	Yes	None
2	D.H.	M	61	Bronchial asthma	10	Pulmonary emphysema Hypertention Diabetes mellitus	No	None
3	K.U.	F	77	Chronic bronchitis	4	Bronchial asthma Pulmonary tuberculosis	No	None
4	T.N.	M	66	Bronchial asthma	10	Pulmonary emphysema	Yes	None
5	S.M.	M	81	Pulmonary emphysema	15	Hypertention	No	None
6	M.N.	F	74	Bronchiolitis	15	None	No	None
7	T.T.	M	74	Pulmonary emphysema	15	Hypothyroidism	No	None
8	Z.H.	M	78	Chronic bronchitis	10	After operation on cancer of the large intestine	Yes	None
9	T.M.	F	43	Pulmonary tuberculosis	—	None	Yes	None
10	S.M.	M	37	Pulmonary tuberculosis	—	None	Yes	None
11	K.O.	M	46	Pulmonary tuberculosis	—	None	Yes	None

Fig. 1 Administration and timings of laboratory tests

		Wash out (3 days)	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7~
Administration	Ambroxol					←—————→			
	Laboratory tests								
	Sputum sampling*		○	○	○	○	○	○	
	Blood test	○							○
	Urinalysis	○							○
	Biochemical test in blood	○							○

(1) Wash out: 3 days

(2) Administration: Ambroxol at 15 ~ 30 mg/day for 3 days.

* Sputum collected at every expectoration on Days 1 and 4, and pooled as 24-hr samples on the other days.

抗ヒト IgG 血清希釈液 1 ml と標準血清ヒト IgG ならびに検体希釈液各々 25 μl を混和後 60 分間インキュベートしてレーザーネフロメーターにて測定した。な

お、検体の IgG 濃度の定量は、標準血清ヒト IgG より得られた回帰直線の方程式を用いた。

2) 分泌型 IgA 濃度

Table 2 Sputum volume, IgG, S-IgA and lysozyme before and after administration of ambroxol

No.	Sputum volume (ml)		IgG ($\times 10^{-2}$ mg)		S-IgA ($\times 10^{-2}$ mg)		Lysozyme ($\times 10^{-2}$ mg)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	17.5	13.9	571	594	3,967	3,504	44	78
2	50.0	60.7	1,518	1,554	6,799	7,093	8	8
3	28.1	25.5	881	1,063	5,168	5,072	96	66
4	60.8	44.8	1,043	1,182	11,354	9,077	108	83
5	23.8	30.5	3,841	4,214	8,856	8,684	96	126
6	65.6	68.3	4,842	6,718	7,808	8,845	180	965
7	20.2	15.9	924	847	5,489	3,446	54	49
8	20.3	25.0	248	611	5,288	5,567	59	106
9	26.5	39.0	42	208	587	471	22	39
10	15.5	15.5	57	95	671	543	35	17
11	18.0	42.5	220	1,069	796	1,885	44	80
\bar{x}	31.5	34.7	1,290	1,649	5,162	4,926	68.0	147.0
σ_{n-1}	18.3	18.3	1,593	2,013	3,513	3,230	49.1	273.6

IgG 濃度測定と同様にレーザーネフロメーターを用いて行なった。抗ヒト分泌型 IgA 血清 (Cappel 社) は 50 倍に希釈して用い、標準血清として 2.5 mg/dl から 20 mg/dl のヒト分泌型 IgA (Cappel 社) の系列および 20 倍希釈した検体を用いて測定を行なった。

3) Lysozyme 濃度

Lysozyme 濃度測定もレーザーネフロメーターを用いた。抗 GAH/Lysozyme 血清 (Nordic Immunological Laboratories 社) は 100 倍に希釈して用い、標準血清として 1.25 mg/dl から 10 mg/dl のヒト Lysozyme (Sigma 社) の系列および原検体を用いて測定を行なった。

4) Albumin 濃度

Albumin 濃度測定もレーザーネフロメーターを用いた。抗ヒト Albumin 血清 (Cappel 社) は 30 倍に希釈して用い、標準血清として 1.5 mg/dl から 20 mg/dl のヒト Albumin (Cappel 社) の系列および 10 倍希釈した検体を用いて測定を行なった。

4. 臨床検査

下記の項目について wash out 期間および試験終了時に臨床検査を実施した。

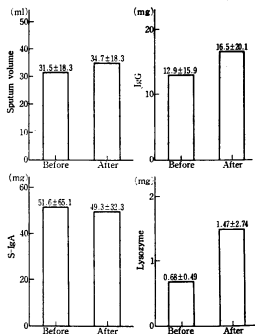
(1) 血液検査

赤血球数、白血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値

(2) 尿検査

蛋白、糖、ウロビリノーゲン、沈渣

Fig. 2 Changes in sputum volume, IgG, S-IgA and lysozyme in sputum before and after administration of ambroxol (11 cases)



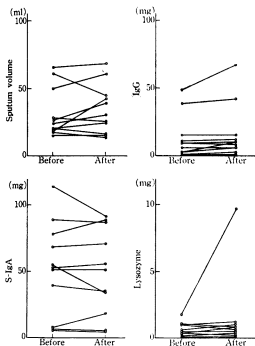
(3) 血液生化学検査

GOT, GPT, ALP, LDH, 総ビリルビン, クレアチニン, BUN

5. 副作用

副作用と思われる症状が発現した場合は、症状の内

Fig. 3 Changes in sputum volume, IgG, S-IgA and lysozyme in sputum before and after administration of ambroxol (11 cases)



容、程度、発現期間、処置および経過、本剤との関連性について詳細に記載することとした。

II. 成 績

1. 喀痰量および喀痰中 IgG、分泌型 IgA、Lysozyme 量の Ambroxol 投与前後における推移

Table 2 に Ambroxol 投与前後における喀痰量および喀痰中 IgG、分泌型 IgA、Lysozyme 量の測定結果を、Fig. 2 および Fig. 3 にその推移を示した。Ambroxol 投与により喀痰量は平均値で 31.5 ml から 34.7 ml に、喀痰中 IgG 量は平均値で 12.9 mg から 16.5 mg に、Lysozyme 量は平均値で 0.68 mg から 1.47 mg に増加した。しかし、喀痰中分泌型 IgA 量の増加はみられなかった。Ambroxol 投与に伴って喀痰量が増加した症例は 11 例中 6 例で約 55% であった。また、喀痰中 IgG、分泌型 IgA、Lysozyme 量が増加した症例は 11 例中各々 10 例 (約 91%)、4 例 (約 36%)、6 例 (約 55%) であり、IgG 量の増加が著明であった。

2. 喀痰中 IgG、分泌型 IgA、Lysozyme 濃度の Ambroxol 投与前後における推移

Table 3 に Ambroxol 投与前後における喀痰中 IgG、分泌型 IgA、Lysozyme 濃度の測定結果を、Fig. 4 にその推移を示した。Ambroxol 投与により喀痰中 IgG 濃度は平均値で 39.0 mg/dl から 44.3 mg/dl に、Lysozyme 濃度は平均値で 2.51 mg/dl から 3.52 mg/dl に増加した。しかし、喀痰中分泌型 IgA 濃度の増加はみられな

Table 3 Concentrations of IgG, S-IgA and lysozyme in sputum before and after administration of ambroxol

No.	IgG (mg/dl)		S-IgA (mg/dl)		Lysozyme (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After
1	39.8	43.1	247.3	231.0	2.95	5.76
2	28.4	25.7	176.3	116.0	1.61	0.31
3	31.0	42.2	192.4	200.3	3.89	2.62
4	16.3	25.3	190.0	202.8	1.99	1.90
5	164.0	137.6	358.7	287.0	3.64	4.18
6	71.8	99.2	119.0	125.4	2.34	12.53
7	46.2	53.0	288.1	213.7	2.84	3.16
8	13.6	24.8	256.4	224.3	2.83	4.27
9	1.6	5.3	22.1	12.1	0.82	1.00
10	3.7	6.1	43.3	35.0	2.25	1.13
11	12.2	25.1	44.2	44.4	2.45	1.88
\bar{x}	39.0	44.3	176.2	153.8	2.51	3.52
σ_{n-1}	46.3	40.3	109.5	92.3	0.87	3.40

Fig. 4 Concentrations of IgG, S-IgA and lysozyme in sputum before and after administration of ambroxol (11 cases)

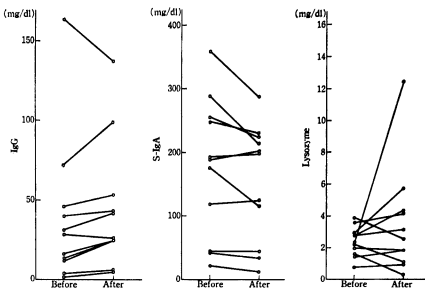
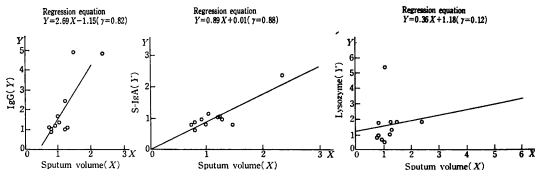


Fig. 5 Relationship between increasing rate of sputum and antibacterial agent in sputa (11 cases)



かった。Ambroxol 投与に伴って喀痰中 IgG 濃度が増加した症例は 11 例中 9 例 (約 82%) であった。また、喀痰中分泌型 IgA, Lysozyme 濃度が増加した症例は 11 例中各々 4 例 (約 36%), 6 例 (約 55%) であった。

3. Ambroxol 投与による喀痰量の増加率と喀痰中 IgG, 分泌型 IgA, Lysozyme 量の増加率との関連性

Fig. 5 に Ambroxol 投与による喀痰量の増加率と喀痰中 IgG, 分泌型 IgA, Lysozyme 量の増加率との関連性を示した。Ambroxol 投与後の喀痰中 IgG 量の増加率は喀痰量の増加率を上回り、かつ両者間に明らかな相関関係が認められた。分泌型 IgA に関しては、その増加率

と喀痰量の増加率との間に相関関係はみられたものの分泌型 IgA の増加率は喀痰量の増加率を上回るものではなかった。Lysozyme 量の増加率と喀痰量の増加率との間には相関はみられなかった。

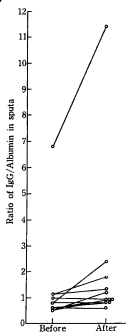
4. Ambroxol 投与前後における喀痰中 IgG 量と Albumin 量の関連性

Table 4 に Ambroxol 投与前後における喀痰中 IgG 量, Albumin 量およびその比の測定結果を、Fig. 6 に喀痰中 IgG 量/Albumin 量の推移を、Fig. 7 に IgG 量の増加率と Albumin 量の増加率との関連性を示した。Ambroxol 投与により喀痰中 IgG 量/Albumin 量は平均値で 1.34 から 2.09 に増加し、Fig. 6 に示すよ

Table 4 IgG, albumin and IgG/albumin before and after administration of ambroxol

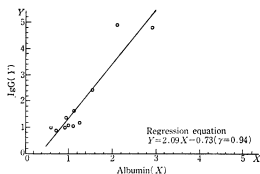
No.	IgG ($\times 10^{-2}$ mg)		Albumin ($\times 10^{-2}$ mg)		IgG/Albumin	
	Before	After	Before	After	Before	After
1	571	594	830	754	0.81	0.82
2	1,518	1,554	2,132	1,280	0.56	1.20
3	881	1,063	1,396	1,750	0.60	0.60
4	1,043	1,162	850	846	1.14	1.34
5	3,841	4,214	4,310	4,788	0.97	0.87
6	4,842	6,718	4,163	3,950	1.14	1.78
7	924	847	1,468	1,074	0.61	0.79
8	248	611	451	697	0.56	0.88
9	42	208	41	87	1.00	2.41
10	57	95	97	110	0.59	0.86
11	220	1,069	32	93	6.78	11.41
\bar{x}	1,290	1,649	1,434	1,403	1.34	2.09
σ_{s-1}	1,593	2,013	1,535	1,566	1.82	3.14

Fig. 6 Ratio of IgG/Albumin in sputa before and after administration of ambroxol (11 cases)



うに Ambroxol 投与に伴って IgG 量/Albumin 量が増加した症例は 11 例中 9 例で約 82% であった。また、Fig. 7 に示すように Ambroxol 投与後の喀痰中 IgG 量の増加率は Albumin 量の増加率を上回り、かつ両者間

Fig. 7 Relationship between albumin and IgG (11 cases)



に明らかな相関関係が認められた。

5. Ambroxol 投与前後の臨床検査値の推移

Table 5 に臨床検査が可能であった 8 症例の症例毎の検査値を示した。血液検査ならびに尿検査では Ambroxol 投与前後で有意な変化は認められなかった。また、肝機能および腎機能の有意な変化もみられなかった。

6. 副作用

Ambroxol 投与後に自・他覚的な異常を認めた症例はなかった。

III. 考 察

呼吸器感染症に対する化学療法において去痰薬の併用が一般的に行なわれており、その目的は主に気管支分泌物のドレナージ効果を促し臨床症状の改善をはかること

Table 5 Laboratory data before and after administration of ambroxol (8 cases)

No.	Name	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		WBC ($/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		Urinary protein		Urinary sugar		Urobilines		GOT (K.A.)		GPT (K.A.)		ALP (IU/l)		LDH (W.U.)		Total bilirubin (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		BUN (mg/dl)			
		B*	A*	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B			
1	K.I.	468	470	6,200	4,000	14.0	13.7	43.0	42.5	(-)	(-)	(-)	(-)	23	22	17	103	56	313	306	0.6	0.5	0.9	0.9	16	16	A	B	A	B	
2	D.H.	457	413	4,100	4,100	15.3	14.5	44.3	40.3	(-)	(-)	(-)	(-)	14	14	11	7	87	94	412	383	0.4	0.4	0.7	0.8	17	17	A	B	A	B
3	K.U.	313	374	5,000	4,800	11.0	11.3	29.6	33.0	(-)	(-)	(-)	(-)	17	14	14	106	117	356	341	0.2	0.2	0.9	0.8	19	19	A	B	A	B	
4	T.N.	537	432	6,600	7,800	13.8	14.4	51.0	42.2	(-)	(-)	(-)	(-)	10	12	13	9	83	68	504	353	0.3	0.5	0.8	0.8	12	15	A	B	A	B
5	S.M.	392	391	5,100	6,300	13.1	13.5	38.2	38.1	(-)	(-)	(-)	(-)	29	24	20	18	107	89	355	392	0.5	0.4	0.9	0.7	17	19	A	B	A	B
6	M.N.	286	291	6,300	6,200	11.6	10.2	29.0	29.0	(-)	(-)	(-)	(-)	20	22	14	15	89	99	337	390	0.3	0.4	0.8	0.8	8	11	A	B	A	B
7	T.T.	442	504	6,500	5,700	11.2	11.4	33.4	37.6	(-)	(-)	(-)	(-)	16	15	13	11	132	132	307	264	0.3	0.2	1.0	1.1	13	14	A	B	A	B
8	Z.H.	445	450	5,200	4,800	11.1	10.5	34.4	34.3	(-)	(-)	(-)	(-)	10	8	4	6	87	83	244	217	0.4	0.4	0.7	0.8	13	10	A	B	A	B

*1: Before study (wash-out).

*2: After study

であるが、一部の去痰薬には去痰効果のほか抗生物質の臓器内濃度を高める作用¹⁴⁾があることが報告されている。Bromhexine の代謝経路から単離された Ambroxol にも気道分泌促進作用以外に動物実験で各種抗生物質の病巣内濃度増加作用¹⁵⁾および陳旧性肺結核患者における喀痰中 RFP 濃度増加作用¹⁶⁾が認められており、さらに肺表面活性物質分泌促進作用⁷⁻¹⁰⁾も明らかとなっている。

IgG はオプソニン作用、好中球遊走能亢進作用を有し、分泌型 IgA および Lysozyme は相互の協力ならびに補体の存在のもとに bactericidal activity¹¹⁾を示し、喀痰中抗菌活性物質として慢性呼吸器疾患の気道感染の防禦に関与していると推定されているが、Ambroxol によるこれらの喀痰中抗菌活性物質の増加作用については今回の報告³⁾にあるように、陳旧性肺結核患者において確かめられている。我々の成績においても Ambroxol 投与により約 55% の症例で喀痰量の増加、さらに約 91% の症例で喀痰中 IgG 量の増加、約 55% の症例で喀痰中 Lysozyme 量の増加が認められた。また、Ambroxol 投与による濃度増加が IgG で約 82% の症例に、Lysozyme で約 55% の症例にみられた。分泌型 IgA については IgG や Lysozyme と比較して低率ではあるが、喀痰中の量および濃度ともに約 36% の症例で増加がみられた。今回の結果から、Ambroxol の喀痰中抗菌活性物質増加作用は肺結核患者のみならず、種々の慢性呼吸器疾患患者においても認められるものと推定される。

抗菌活性物質の喀痰中への移行機序については、IgG は血中からの能動的移行ならびに肺局所での産生、分泌型 IgA および Lysozyme は気管支腺由来¹⁷⁾と考えられている。そこで、我々は Ambroxol の喀痰中 IgG 増加の作用機序を明確にする目的で、喀痰量および肺局所での産生が認められない Albumin と IgG との関連性について検討を行なった。Ambroxol 投与による IgG 量の増加率が Fig. 5 に示すように喀痰量の増加率を上回り、さらに Fig. 6 に示すように Albumin 量の増加率を上回ることより、本剤の IgG 増加機序は単なる血中からの能動移行の促進だけでないことが明らかとなった。さらに、蛍光抗体法にて気管支粘膜内に IgG 産生細胞¹⁸⁾が認められることより、本剤は肺局所においてこれらの細胞からの IgG 産生も促進させることが示唆される。この推論は症例 No. 1 および No. 4 のように Ambroxol 投与にても喀痰量や Albumin 量の増加がみられないにもかかわらず IgG 量の増加が認められた事実と矛盾しない。また、Ambroxol 投与により喀痰中分泌型 IgA および Lysozyme 量の増加を示す症例がみられることより、本剤は気管支腺の分泌能を亢進させる作用を有する

ことが推定される。特に、症例 No. 6 のように喀痰量の増加が軽度にもかかわらず分泌型 IgA, Lysozyme 量の著明な増加を認めたことは、この推論を強く支持するものと考えられる。

ところで、今回の検討に際し、喀痰上清の採取を容易にする目的で *N*-acetylcysteine リン酸緩衝液を使用した。*N*-acetylcysteine は IgG および IgA の S-S 結合を切断することが考えられる。そこで、*N*-acetylcysteine 処理した喀痰中 IgG ならびに分泌型 IgA の測定値は真の値と異なる可能性が推定される。しかし、我々の成績は Ambroxol 投与前後における比較を同一測定条件下で行なったものであることから、その推移については信頼性のあるものと考えられる。レーザーネフュメーターを用いた免疫グロブリン測定への *N*-acetylcysteine の影響に関する検討が今後の課題であろう。

肺表面活性物質は肺胞 II 型細胞から産生され、肺胞から呼吸細気管支領域の気道のクリアランスに関与している。また、肺表面活性物質は、*in vitro* の成績でその存在下でマクロファージの細菌に対する殺菌作用¹⁴⁾を亢進させることが示されており、その機序としてリン脂質の関与^{15,16)}が推定されている。Ambroxol は動物実験で肺表面活性物質の生合成と分泌の促進作用^{8,9)}が認められており、さらに肺胞マクロファージ内のリン脂質の増加作用¹²⁾および臨床例における喀痰中のリン脂質の増加¹⁰⁾も明らかとなっている。したがって、Ambroxol は肺表面活性物質を増加させることにより気道感染の防禦に寄与するものと考えられる。

以上より、Ambroxol は抗生物質の臓器内濃度増加作用⁴⁻⁷⁾、さらに気道病巣局所濃度を反映する喀痰中抗菌剤濃度の増加作用^{3,8)}を示し、また細菌の貪食、殺菌を促す抗菌活性物質⁹⁾および肺表面活性物質の増加作用⁷⁻¹⁰⁾が認められ、これらの相互作用により Ambroxol の併用は慢性呼吸器感染症の化学療法において臨床的に意義あるものと推察される。

文 献

- 1) BACH, H., et al.: The effects of bromhexine on oxytetracycline penetrance into sputum. *South Am. Med. J.* 46: 1512, 1972
- 2) 松本慶蔵: 呼吸器感染症。内科 29: 205, 1972

- 3) WIEMEYER, J. C. M.: Influence of ambroxol on the bronchopulmonary level of antibiotics. *Arzneim-Forsch.* 31: 974, 1981
- 4) 松前昭廣, 他: 気道粘液溶解剤 NA 872 (Ambroxol hydrochloride) 投与時における抗生物質の血中・肺中変化について。Chemotherapy 31: 202, 1983
- 5) 今岡 誠: 呼吸器感染症の化学療法における去痰薬併用効果に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 34: 262, 1986
- 6) 長野 準, 他: 抗結核剤 Rifampicin の病巣局所移行に与える去痰薬 Ambroxol の影響についての研究。Antibiotics and Chemotherapy 2: 109, 1986
- 7) LORENZ, U., et al.: Fetal pulmonary surfactant induction by bromhexine metabolite VIII. *Am. J. Obst. Gynec.* 119: 1126, 1974
- 8) 千田勝一, 他: NA 872 のレセルピン処理ラット肺洗浄液磷脂質組成に及ぼす影響。薬理と治療 9: 483, 1981
- 9) 前多治雄, 他: NA 872 のウサギ新生仔 Pulmonary Surfactant 分泌促進効果。薬理と治療 9: 487, 1981
- 10) 長岡 滋, 他: Ambroxol 投与による喀痰中のリン脂質の変動について。薬理と治療 12: 2483, 1984
- 11) 門 政男: 呼吸器の感染防禦機構に関する研究。京大胸部研紀要 13: 32, 1980
- 12) 千葉博史: 気管支組織における免疫グロブリンの分布と局在に関する研究。日胸誌 14: 250, 1976
- 13) MARTINEZ-TELLO, F. J., et al.: Immunoglobulin production in bronchial mucosa and bronchial lymph nodes, particularly in cystic fibrosis of the pancreas. *J. Immunol.* 101: 989, 1968
- 14) MARCLA FORCE, F., et al.: Inactivation of staphylococci by alveolar macrophages with preliminary observations on the importance of alveolar lining material. *Am. Rev. Resp. Dis.* 108: 784, 1973
- 15) ECKERT, H., et al.: The role of alveolar macrophages in surfactant turnover. *Lung* 161: 213, 1983
- 16) BENJAMIN, Z., et al.: Activation of peritoneal macrophages by lysophosphatidylcholine. *Biochimica et Biophysica Acta* 839: 9, 1985

EFFECT OF AMBROXOL, AN EXPECTORANT, ON ANTIBACTERIAL AGENTS IN SPUTUM

TOSHIAKI YOSHIDA, MASASHI YAMAMOTO, MIKIO TAGUCHI
and KEIZO MATSUMOTO

Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine,
Nagasaki University, Nagasaki

To verify the effect of ambroxol, an expectorant, which increases the amount of antibacterial agent in sputum, we measured the concentration of IgG, secretory IgA and lysozyme in sputum by laser nephelometry in 11 patients with chronic respiratory tract infection before and after administration of ambroxol. On average, the sputum volume increased from 31.5 ml to 34.7 ml, IgG from 12.9 mg to 16.5 mg and lysozyme from 0.68 mg to 1.47 mg. The elevation of these parameters was noted in 10 out of 11 patients (91%) and 6 out of 11 patients (55%). The mean amount of secretory IgA in sputum did not increase after administration of ambroxol, though secretory IgA increased in 4 out of 11 patients (36%). The increase in IgG was greater than that in sputum or albumin.

These results suggest that ambroxol promotes penetration of IgG into sputum from blood, stimulates the production of IgG in the lungs and enhances the secretory function of the bronchial glands. On the basis of our findings, we further suggest that ambroxol, by increasing the amount of antibacterial agent in sputum, reinforces the defensive function of the airways against infection, and is clinically significant in combination with chemotherapy.