

掌蹠膿疱症患者における扁桃陰窩内細菌叢と 血清中抗レンサ球菌抗体に関する検討

久々湊 靖, 志 藤 文 明

札幌医科大学耳鼻咽喉科学教室 (主任: 形浦昭克教授)

INVESTIGATION OF THE BACTERIAL FLORA IN THE TONSILLAR LACUNAE AND SERUM LEVELS OF STREPTOCOCCAL ANTIGEN-SPECIFIC ANTIBODIES IN PATIENTS WITH PUSTULOSIS PALMARIS ET PLANTARIS

YASUSHI KUKUMINATO, M. D. and FUMIAKI SHIDO, M. D.

Department of Otolaryngology, Sapporo Medical College, Sapporo

The purpose of this study was to clarify the relationship between bacterial flora in tonsillar lacunae and antistreptococcal antibody in sera of the patients with pustulosis palmaris et plantaris (PPP).

Since the pustules develops or worsens after tonsillitis in many patients with PPP, a pathogenic role of tonsillar bacteria is suggested, but no significant association has been proven so far.

In this study, the aerobes in the tonsillar lacunae were identified and quantitated in 15 adult patients with PPP and 9 adult patients with chronic tonsillitis (CT). In addition, serum streptococcal antigen-specific antibody levels in 40 adult patients with PPP, 18 adult patients with chronic tonsillitis, and 11 healthy volunteers (controls) were examined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

The results were as follows.

1. A total of 53 strains (17 species) of aerobes were isolated and identified from the tonsillar lacunae in patients with PPP, while 35 strains (12 species) of aerobes were found in the patients with CT.
2. *S. salivarius* and *S. pneumoniae* were the dominant aerobes isolated from patients with PPP or CT.
3. Although the rates of isolation for *Staphylococcus* and *S. pneumoniae* were lower in PPP patients than in CT patients, the rate for *S. sanguis I* was higher in PPP patients than in CT patients.
4. The percentage of α , γ -streptococci to total aerobes in PPP patients was higher than in CT patients.
5. The IgG antibody titers against *S. sanguis* and *S. mitis*, and the IgM antibody titers against all streptococci investigated in PPP patients were higher than those in both CT patients and controls.
6. Moreover, both the IgG antibody titers against *S. pyogenes T4* and *S. sanguis I* and the IgM antibody titers against *S. sanguis I* and *S. sanguis II* of the patients in which PPP markedly improved after tonsillectomy were higher than those in which PPP showed less improvement postoperatively.

These results suggest that sensitization to *S. sanguis* in the tonsillar lacunae may lead to the specific production of anti-*S. sanguis* antibodies in patients with PPP, and that these may cause the occurrence of PPP.

Key words: 掌蹠膿疱症, α , γ レンサ球菌, β 溶レン菌
抗レンサ球菌抗体

A93—0786—52161

I はじめに

口蓋扁桃（以下、扁桃）は上気道と消化管入口部との交点に位置し、陰窩という特有な構造を有するリンパ組織であり、陰窩のリンパ上皮共生部が常に外来より侵入する抗原に曝され、活発な免疫活動を行っている。一方、この特有の構造は細菌感染の温床ともなり、A群 β 溶血性レンサ球菌（以下、 β 溶レン菌）に代表される病原細菌による扁桃自体の炎症の他、扁桃が病巣となって全身の他の部位に二次疾患を引き起こす扁桃病巣感染症を生ずることもある。扁桃病巣感染症の二次疾患として掌蹠膿疱症（以下、PPP）、乾癬、結節性紅斑などの皮膚疾患、胸肋鎖骨過形成症、慢性関節リウマチなどの骨関節疾患、急性糸球体腎炎、IgA腎症などの腎疾患などが挙げられるが、これらの疾患は病巣である扁桃を摘出することにより二次疾患の改善が得られることが知られている^{1)~6)}。

扁桃病巣感染症の発症機序に関してはいまだ不明な点が多いが、代表的二次疾患であるPPPについては、扁桃陰窩内容物に感作された扁桃リンパ球やその結果産生された自己抗体によって遠隔臓器である掌蹠の皮膚に膿疱が形成されるという自己免疫説が有力視されており⁷⁾、この自己免疫を誘発する抗原物質の1つとして扁桃陰窩内細菌が注目されている。

そこで今回著者らはPPP患者扁桃陰窩内の偏性好気性菌および通性嫌（好）気性菌（以下、単に好気性菌）と定性および定量、ならびに血清中抗レンサ球菌特異抗体価の測定を行い、慢性扁桃炎（以下、CT）患者および対照との比較検討を行った。

II 対象と方法

1) 扁桃陰窩内好気性菌の同定および定量

対象：成人PPP患者15例、および成人CT患者9例である。

方法：上気道急性炎症のない時期を選び、滅菌生理食塩水にて含嗽させた後、滅菌綿棒を患者扁桃陰窩内に挿入して検体を採取した。得られた検体は直ちに氷

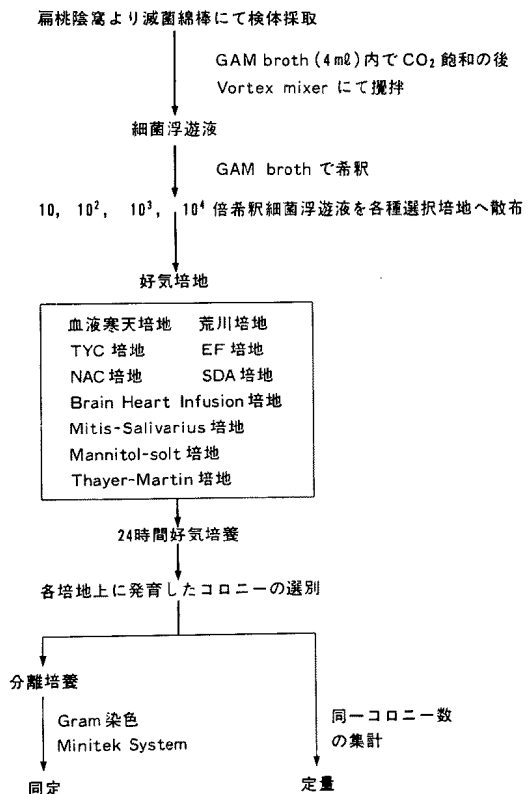


図1 扁桃陰窩内細菌の同定および定量法

温 GAM broth (4ml, ニッスイ社) に保存された。検体中の細菌の培養、同定および定量の手順を図1に示した。

実験操作前の細菌の発育を防止するため、検体を常時氷水に保ち、検体の移動および実験操作を行った。また、培地への散布は検体採取後1時間以内に行った。

培養には血液寒天培地、Mitis-Salivarius 培地、Brain Heart Infusion 培地（以上、DIFCO 社）、TYC 培地、Mannitol-salt 培地、Thayer-Martin 培地、荒川培地、NAC 培地、EF 培地、および SDA 培地（以上、ニッスイ社）の10種類の選択培地を用いた。細菌の同

定は各選択培地での発育の有無、コロニーの形態、Gram 染色および Minitek 同定キット (Gram positive system, BBL 社) により行った。

細菌数は、各選択培地上の同一形態のコロニー数を集計し、検体採取時に用いた GAM broth (4ml) の 1ml あたりのコロニー数 (CFU/ml) として表した。総菌数は各培地に生息した各菌種のコロニー数を加算し求めた。

2) 血清中抗レンサ球菌抗体価の測定

対象：扁桃摘出前に採取した PPP 患者血清40検体、CT 患者血清18検体および対照健康人血清11検体である。

方法：a) レンサ球菌抗原の作製

抗原として、*S. pyogenes* T4 (WHO4990), *S. pyogenes* T12 (WHOSF42), *S. mitis* (NCTC3165), *S. salivarius* (ATCC7073), *S. sanguis* I (ATCC 10556), *S. sanguis* II (ATCC10557), *S. pneumoniae* (JFCC II D553) の7種のレンサ球菌を用いた。これらの菌を Todd-Hewitt 培地 (DIFCO 社) にて24時間培養後、0.1%ホルマリン液に24時間浸し不活化した。ホルマリン処理後、滅菌リン酸緩衝食塩水 (PBS, pH7.35) で5回洗浄しホルマリンの除去を行った上、炭酸緩衝液 (pH9.6) に浮遊させ、吸光度0.2 (600nm) に一致する濃度にしたものをレンサ球菌抗原液とした。

b) 血清中抗レンサ球菌抗体価の測定

特異抗体価の測定は ELISA 法により行った。レンサ球菌抗原液100 μ l を microplate (96穴、平底、Nunc 社) に分注し、室温で24時間保温し、固相に吸着させた。次に検体血清を4000倍に希釈し、その 100 μ l を各 well にのせ、4 $^{\circ}$ Cで一昼夜反応させた後、アルカリフォスファターゼ標識ゴート抗ヒト IgG、IgM 抗体 (KPL 社) にて発色させ吸光度を測定した。

抗体価の求め方は Drew ら⁸⁾の方法に準じ、各々のレンサ球菌抗原液に対して反応する特異抗体価に対応する吸光度の標準曲線を作成し、 5×2^{12} 倍希釈時の健康成人血清 1ml 中に含まれる特異抗体価を 1 単位とした場合の相対値として表現した (図2)。

c) 疾患群間の比較

得られた血清中抗レンサ球菌抗体価について PPP 群、CT 群および対照群間で比較検討した。また、PPP 群のうち扁桃摘出術後6カ月以上経過を観察し、皮疹に対する臨床効果の判定が可能であった患者23例について、扁桃摘出術後の改善度が8割以上のものを著効

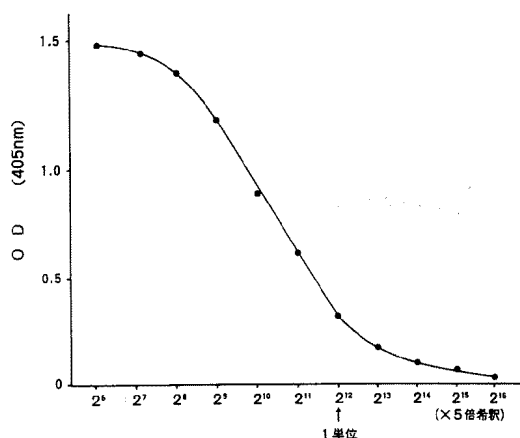


図2 健康成人血清段階希釈液中に含まれる抗レンサ球菌抗体の吸光度と抗体価の単位の設定 (*S. pyogenes* T12 特異的 IgG 抗体の例)

群、4割以下に留まるものを無効群とし、この2群間における抗体価の比較検討を行った。

III 結 果

1) 扁桃陰窩内好気性菌の同定および定量

a) 菌株種の同定とその検出率 (表1)

PPP 患者から17菌種53株、CT 患者から12菌種35株の好気性菌が検出され、中でも *S. salivarius* と *S. pneumoniae* は両患者群とも高率に検出された。また PPP 群では、ブドウ球菌、*S. pneumoniae* の検出率はともに CT 群の約半分であるのに対し、*S. sanguis* I は2倍以上の頻度で検出された。*S. intermedius*, *Neisseria* については CT 群でその検出率が高かった。

b) 検出細菌の定量

PPP 患者および CT 患者より検出された好気性菌総数の平均 (mean \pm SD) はそれぞれ $1.48 \times 10^6 \pm 1.40 \times 10^6$ CFU/ml および $1.31 \times 10^6 \pm 0.74 \times 10^6$ CFU/ml と有意な差はみとめられなかった。

検出された主な好気性菌についてみると、両患者群とも *S. salivarius* と *S. pneumoniae* が検出率と同様に数的にも優位を占めていた。一方、ブドウ球菌は CT 群では検出率が比較的高いにもかかわらず細菌数では少なかった。また、*S. salivarius*, *S. pneumoniae* およびブドウ球菌の細菌数は、CT 群と比較し、その検出率の低い PPP 群の方に多い傾向がみられた (図3)。

検出された各細菌株の患者扁桃陰窩内好気性菌総数に占める割合をみると、PPP 群では α , γ レンサ球菌

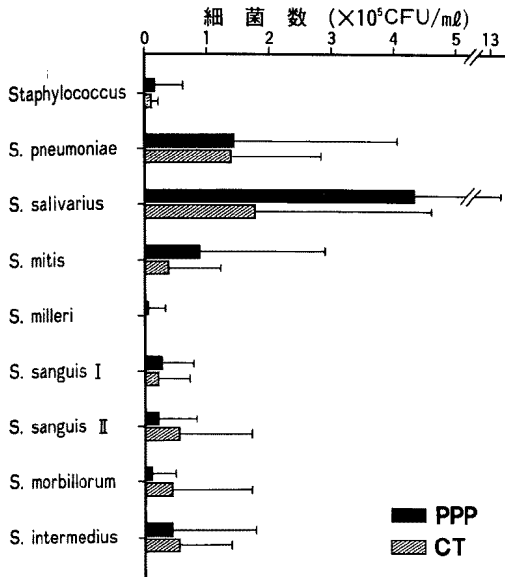


図3 扁桃陰窩内より検出された各菌種の細菌数

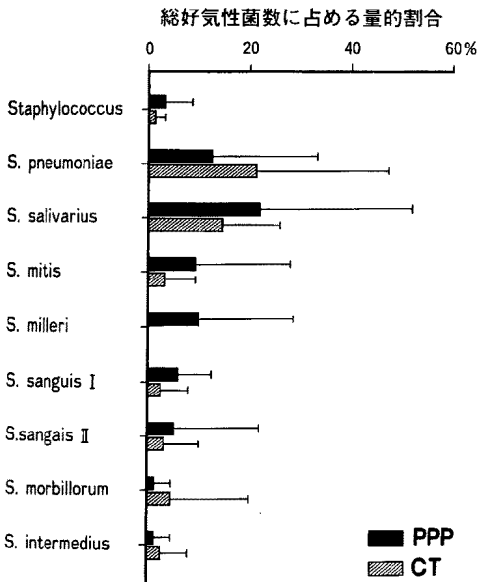


図4 扁桃陰窩内好気性菌総数に占める各菌種の割合

である。S. salivarius, S. sanguis, および S. mitis の割合が多い傾向がみられた (図4)。

2) 血清中抗レンサ球菌抗体価

a) 血清中レンサ球菌特異的 IgG 抗体価 (図5)

PPP 群は対照群と比較し, S. pyogenes T4, S. pyogenes T12, S. pneumoniae に対する特異的 IgG 抗

表1 a, b 扁桃陰窩内より検出された好気性菌種とその検出率

a ブドウ球菌とレンサ球菌		
検出菌	PPP (n=15)	CT (n=9)
Staphylococcus	26.7%	66.7%
S. pneumoniae	46.7	77.8
S. salivarius	80.0	88.9
S. mitis	33.3	22.2
S. milleri	13.3	—
S. sanguis I	46.7	22.2
S. sanguis II	13.3	22.2
S. morbillorum	13.3	22.2
S. durans D	13.3	—
S. cremoris	13.3	11.1
S. intermedius	13.3	—
S. bovis II	6.7	—
S. mutans	6.7	—
S. group CFG	6.7	11.1
S. agalantiae	—	11.1

b その他		
検出菌	PPP (n=12)	CT (n=5)
Neisseria	—	40.0%
Corynebacterium	7.7%	—
Enterobacteriaceae	7.7	20.0
Fungi	7.7	—

体価が有意に高かった。また CT 群は対照群と比較し S. pyogenes T4, S. pyogenes T12 に対する特異的 IgG 抗体価が有意に高かった。扁桃常在菌である他のレンサ球菌に対しては, PPP 群はいずれのレンサ球菌特異的 IgG 抗体価も高い傾向を示し, 対照群と比較して S. sanguis I および S. mitis に対する特異的 IgG 抗体価は有意に高く, また CT 群との比較でも S. sanguis I, S. mitis, および S. salivarius に対する特異的 IgG 抗体価が有意に高かった。しかし, CT 群と対照群との間ではこれらのレンサ球菌に対する特異的 IgG 抗体価に差はみとめられなかった。

b) 血清中レンサ球菌特異的 IgM 抗体価 (図6)

PPP 群は CT 群および対照群と比較し, すべてのレンサ球菌に対する特異的 IgM 抗体価が有意に高かった。これに対し CT 群は対照群と比較し S. pyogenes T12, S. salivarius, S. sanguis I および S. sanguis II

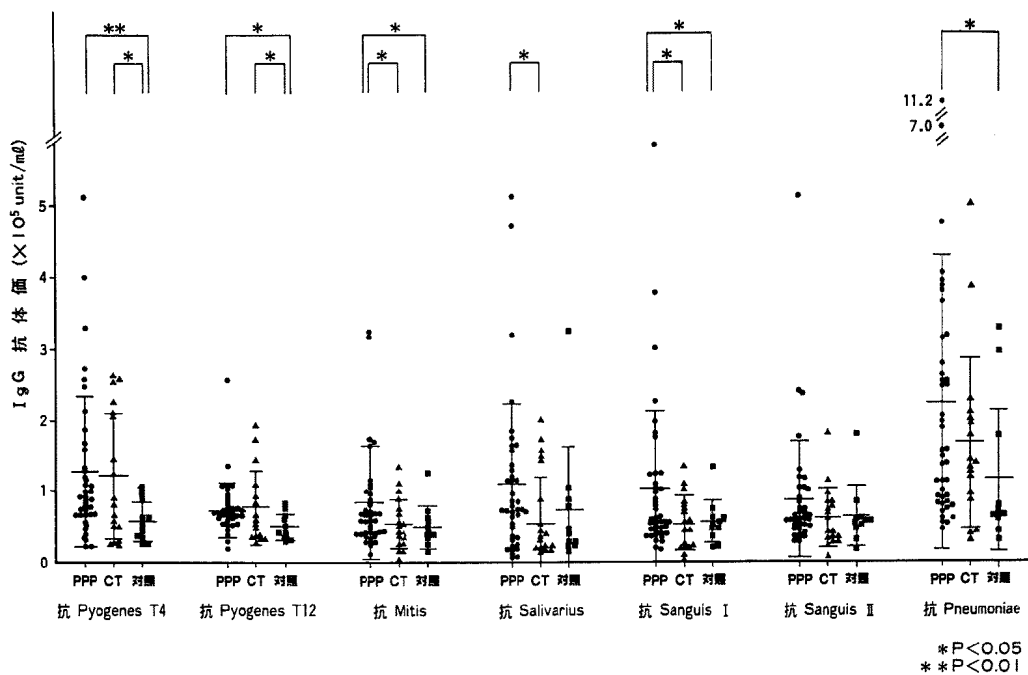


図5 血清中レンサ球菌特異的 IgG 抗体価の疾患別比較

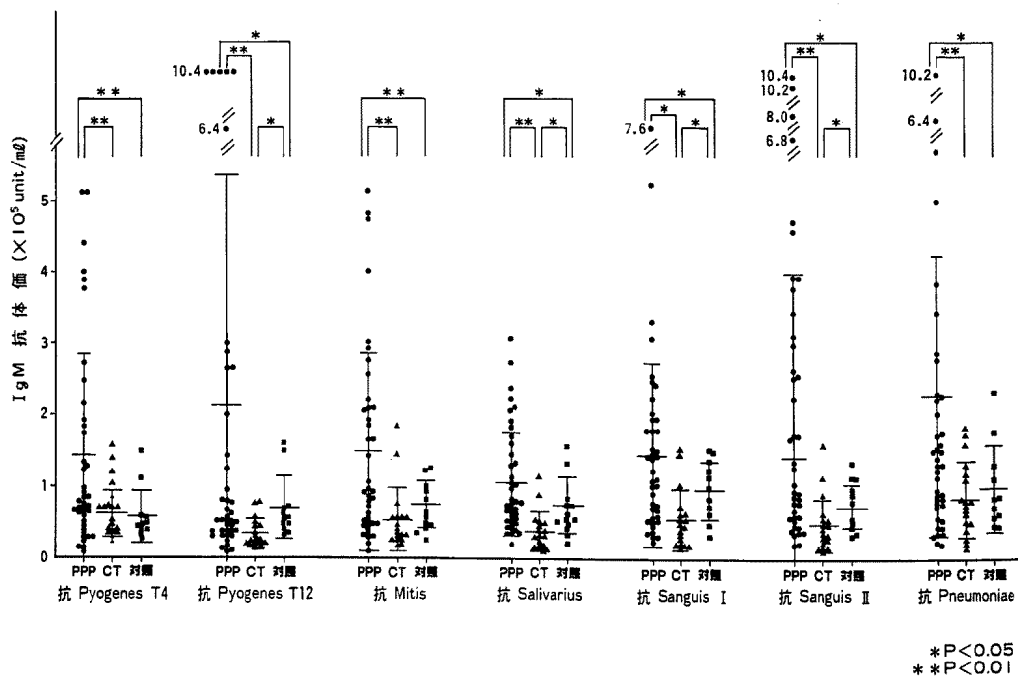
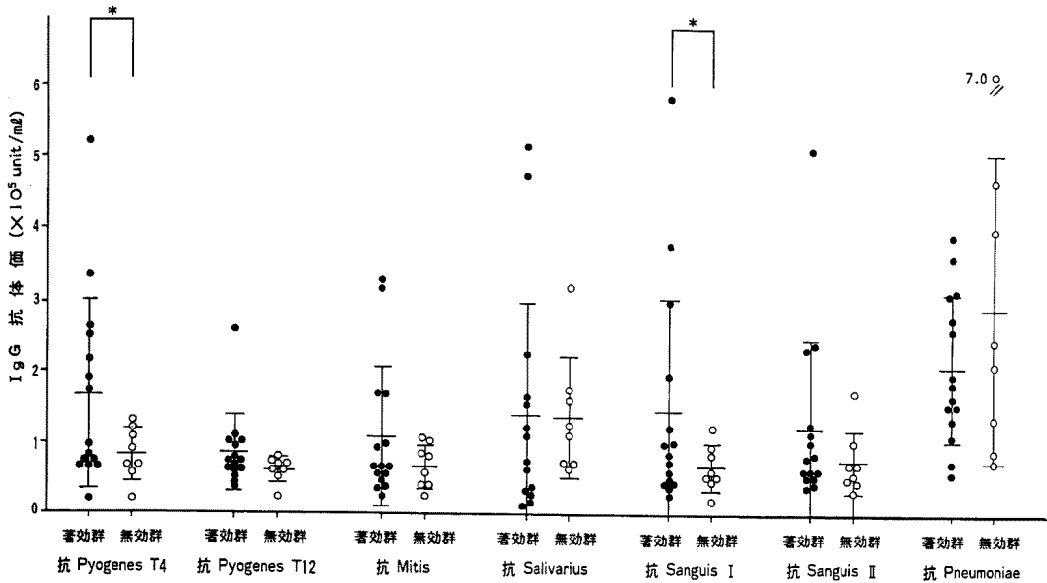


図6 血清中レンサ球菌特異的 IgM 抗体価の疾患別比較

に対する特異的 IgM 抗体価が有意に低値を示した。

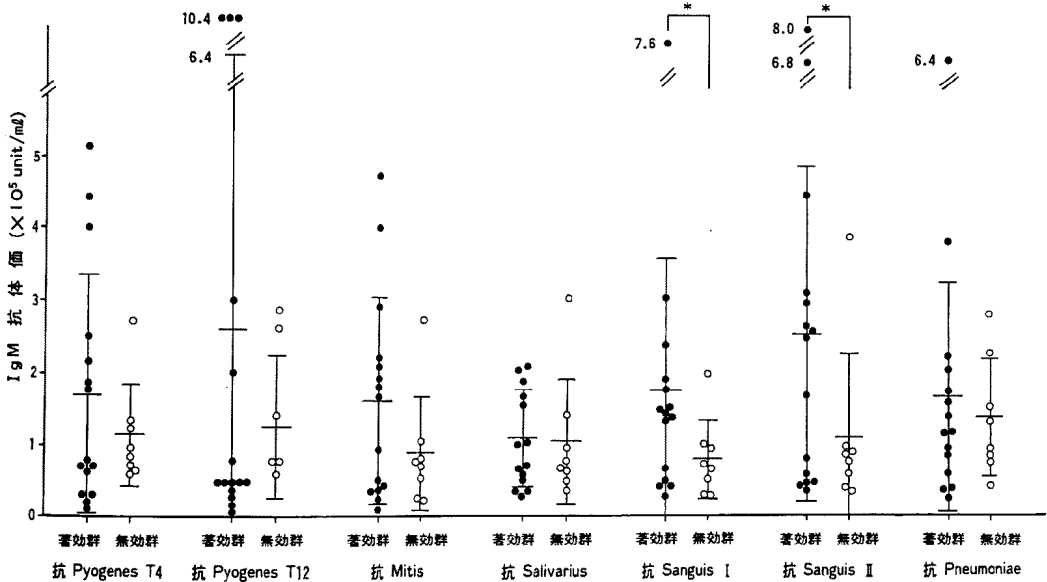
c) 扁桃摘出術の臨床効果と血清抗体価

術後皮疹が著明に改善した PPP 著効群は PPP 無効群にくらべ、*S. pyogenes T4*, *S. sanguis I* に対する



*P<0.05

図7 扁桃摘出著効群における血清中レンサ球菌特異的IgG抗体価



*P<0.05

図8 扁桃摘出著効群および無効群における血清中レンサ球菌特異的IgM抗体価

特異的IgG抗体価が有意に高かった(図7)。また、*S. sanguis I*, *S. sanguis II* に対する特異的IgM抗体価についても著効群は無効群に比し有意に高値を示した(図8)。

IV 考 察

扁桃病巣感染症の代表的二次疾患であるPPPが扁桃における免疫応答の異常に起因する自己免疫疾患と考えられる根拠として、扁桃陰窩上皮と皮膚とに共通

抗原性が存在すること⁹⁾¹⁰⁾、扁桃上皮あるいは皮膚上皮により扁桃リンパ球が幼若化すること¹¹⁾¹²⁾、皮膚上皮により扁桃リンパ球の抗体産生が亢進すること¹³⁾、患者血清中免疫複合体および抗ケラチン抗体が増加していること^{14)~16)}などが挙げられる。扁桃に特有の陰窩構造は細菌やウイルスなどの外来抗原の実質内への侵入を容易とすることから、PPPの自己免疫反応の原因の一つとして抗原性あるいはadjuvant作用を持つ扁桃陰窩内細菌の関与が疑われ、ブドウ球菌、 β 溶レン菌群などの強い抗原性を持つ細菌が注目されてきた。

従来の報告によると、ブドウ球菌の検出率はPPPが23.3~57.1%^{17)~19)}、CTでは17~56.5%^{17)~24)}、対照は9.1~35%^{20)~23)}であるが、ブドウ球菌の検出率をCTと対照とで同時検討した場合、対照よりもCTで高い検出率であることが指摘されている²⁰⁾²¹⁾。これはブドウ球菌がCTの起因菌の1つであるためと考えられ、著者らの結果においてもCT群での検出率が63.5%と、PPP群での26.7%よりも高かった。*S. pneumoniae*の検出率は従来の報告^{19)~22)25)26)}よりも数倍高率であったが、ブドウ球菌の場合と同様にCT群で検出率が高く、これも扁桃炎の起因菌の1つと考えるのが妥当と思われる。今回の著者らの検索では β 溶レン菌は検出されなかった。近年扁桃窩内 β 溶レン菌検出率の低下が指摘されているが²⁵⁾、従来の報告をみても、PPPの β 溶レン菌の検出率は0~12%¹⁷⁾¹⁸⁾²⁷⁾と、CTの4~15.4%^{17)~21)25)26)}や対照での7.5~100%^{20)~23)}の検出率より低い傾向がある。従ってPPP患者の扁桃陰窩内 β 溶レン菌、ブドウ球菌および*S. pneumoniae*の検出率は、むしろ対照群に類似しているものと思われる。

また、*Neisseria*も、CT群では40%の検出率であったのに対してPPP群では検出されなかった。

一方、 α 、 γ レンサ球菌群は扁桃常在菌として一括され、PPP患者の扁桃陰窩内細菌叢におけるこれらの細菌の詳細な検討を行った報告は少ない。しかし、PPPが慢性疾患であることを考えると、扁桃常在菌である α 、 γ レンサ球菌群の役割も本症の病態を検討する上で見逃すことはできない。

著者らの結果では、 α 、 γ レンサ球菌はPPP群、CT群とも全例で検出され、いずれも従来の報告^{17)~23)27)}よりも高い検出率を得た。また、PPP患者から検出された α 、 γ レンサ球菌は12菌種と、CT患者の8菌種に比べ、細菌叢の多様性を示していた。なかでも、*S. sanguis I*がCTにおける検出率の2倍以上の頻度で検出

され、*S. mitis*、*S. milleri*の検出率も高い傾向であったことは、PPPの扁桃陰窩内細菌叢を構成する α 、 γ レンサ球菌の分布に特徴があることを示している。加えて検出菌の総細菌数に占める割合から、PPP患者の扁桃陰窩ではこれらの α 、 γ レンサ球菌群が量的にも優勢な傾向にあることも確認された。

扁桃陰窩内細菌叢の定量に関しては、岡本²⁵⁾や杉田ら²⁶⁾が習慣性扁桃炎について検討しているが、PPPについての報告はこれまでみとめられず、我々の成績から、扁桃常在菌である α 、 γ レンサ球菌が量的に増加していることと*S. sanguis I*の検出率が高いことがPPP患者の扁桃陰窩内細菌叢の特徴と考えられる。

従来より血清学的に溶レン菌感染の既往を調べる方法として、ASO、ASK、ADN-Bが用いられている。しかし、これらは β 溶レン菌の菌体外酵素に対して産生される宿主の抗体であるため、必ずしも β 溶レン菌に対する宿主の免疫応答を反映するものではなく²⁸⁾²⁹⁾、ましてやこれらの菌体外酵素を産生しない α 、 γ レンサ球菌に対する免疫応答についての情報は得られない。近年、ELISA法を用いての細菌に対する血清学的診断法が確立し、様々な菌種に対して応用されている^{8)28)~34)}。レンサ球菌全菌体は多糖体、M蛋白、T蛋白などをはじめとする様々な抗原を含むため、PPP患者の免疫応答を全般的に検討する上で有用と考えられる。野上²⁹⁾はレンサ球菌全菌体を抗原としたELISA法の基礎的実験において血清抗体との反応は細菌群特異的でありかつ細菌型特異的であること、また血清特異抗体量と吸光度との間に容量依存的関係があることを述べている。今回著者らが測定した血清中レンサ球菌特異的抗体価は、全菌体を含む様々な抗原に対する抗体価の総和であり、全菌体に含まれる抗原の種類とその量を反映している。

PPP群およびCT群においては対照群に比べ、*S. pyogenes T4*、*S. pyogenes T12*に対する特異的IgG抗体価が高値を示した。Mohellら³⁰⁾によると、 β 溶レン菌に対する末梢血リンパ球の免疫応答は感作のある場合に亢進することから、*S. pyogenes T4*および*S. pyogenes T12*に対する特異的IgG抗体価が高いことは、両群に β 溶レン菌感染の既往があるためと思われる。さらにPPP群は他の群と比較し概して α 、 γ レンサ球菌に対する特異的IgG抗体価が高く、中でも*S. sanguis I*、*S. mitis*に対する特異的IgG抗体価が有意に高値であったことはPPP群は扁桃常在菌である α 、 γ レンサ球菌に対してCT群や対照群にはみられ

ない過敏反応を生じていることを示している。

また、PPP 群では 7 種のすべてのレンサ球菌に対する特異的 IgM 抗体価も他の群に比べ有意に高値を示した。CT 群ではむしろ特異的 IgM 抗体価は対照群より低値をしめすものが多いことから、各種レンサ球菌に対する特異的 IgM 抗体価の上昇は PPP 患者に特徴的な現象であると思われた。

PPP 群にみられたこれらの血清細菌学的特徴は本症患者扁桃陰窩にみられた細胞学的特徴、つまり α 、 γ レンサ球菌の占める割合の増加傾向と *S. sanguis I* の検出率の高さに一致していることから、扁桃に常在するレンサ球菌に対する免疫応答の異常に起因することが示唆される。

さらに扁桃著効群において *S. sanguis I* に対する特異的 IgG 抗体価および *S. sanguis I*、*S. sanguis II* に対する特異的 IgM 抗体価の上昇が著明にみられたことは、PPP の病態に扁桃陰窩の *S. sanguis* とこれに対する免疫応答が関与していることを示している。既に報告されているレンサ球菌とヒト組織との交叉反応の存在^{36)~40)}はレンサ球菌に対する過敏反応により皮膚、腎、関節に対する自己免疫反応が引き起こされうることを示し、中でも Goroncy-Bermes ら³⁶⁾、Cunningham ら³⁷⁾³⁸⁾、Swierlik ら³⁹⁾の IgM 単クローン抗体による交叉反応性の証明は PPP 患者で増加がみられたレンサ球菌に対する血清中特異的 IgM 抗体が自己免疫に直接関与している可能性をも示唆している。

PPP と同様に扁桃の関与が強く疑われている IgA 腎症でも扁桃リンパ球の免疫応答の異常が報告され^{41)~46)}、また近年、*S. sanguis* がペーチェット病や川崎病の起因菌である可能性が細菌学的、血清学的に指摘されている^{47)~50)}。これらの最近の報告も、抗原性が弱いために従来ほとんど無視されてきた *S. sanguis I* などの α 、 γ レンサ球菌が宿主の免疫応答の異常により病原性をもちうる可能性を支持していると思われる。

V ま と め

PPP 患者および CT 患者の扁桃陰窩内好気性菌の定性および定量的検討、ならびに PPP 患者、CT 患者および対照健康人の血清中レンサ球菌特異的抗体価に関する検討を行い、以下の結果を得た。

1) PPP 患者より 17 菌種、CT 患者より 12 菌種の好気性菌が検出された。

2) A 群 β 溶レン菌は PPP 患者、CT 患者とも検出

されなかった。

3) PPP 患者では CT 患者と比較し、ブドウ球菌、*Neisseria* および *S. pneumoniae* の検出率が低い反面、*S. sanguis I* の検出率が高かった。

4) PPP 患者では CT 患者と比較し、 α 、 γ レンサ球菌の陰窩細菌叢に占める量的割合が多い傾向がみられた。

5) PPP 患者では *S. sanguis I*、*S. mitis* に対する特異的 IgG 抗体価の上昇ならびに検索したすべてのレンサ球菌に対する特異的 IgM 抗体価の上昇がみとめられた。

6) PPP 患者の扁桃著効群は扁桃無効群に比し、*S. pyogenes T4*、*S. sanguis I* に対する特異的 IgG 抗体価ならびに *S. sanguis I*、*S. sanguis II* に対する特異的 IgM 抗体価が上昇していた。

以上のことから、PPP の病態には扁桃陰窩内 α レンサ球菌、特に *S. sanguis* に対する宿主免疫応答の異常が関与していることが示唆された。

参 考 文 献

- 1) 小野友道：掌蹠膿疱症一特に扁桃の効果について一。皮膚臨床 24：1205-1213, 1982.
- 2) 杉山信義，増田 游：慢性扁桃炎を伴う IgA 腎症 8 例の扁桃効果。日扁桃誌 22：132-137, 1983.
- 3) 富木博子，伴野 啓，和田正樹，伊藤博隆，馬場駿吉：尋常性乾癬に対する扁桃の効果。日扁桃誌 25：67-71, 1986.
- 4) 森本賢治，志藤文明：扁桃病巣感染症の発症機序とその修飾因子一慢性関節リウマチについて一。日扁桃誌 25：227-232, 1985.
- 5) 梅村和夫，松岡 出，岩崎幸司，村上雅子：胸肋鎖骨間骨肥厚症の扁桃摘出の有効性。耳鼻臨床 81：855-861, 1988.
- 6) 久々湊靖，志藤文明，浜本 誠，形浦昭克：IgA 腎症における扁桃摘出術の意義。耳鼻臨床 82：945-951, 1989.
- 7) 形浦昭克，原淵保明：扁桃病巣感染症の発症機構一掌蹠膿疱症について一。免疫アレルギー 6：1-10, 1988.
- 8) Drew PA, Nieuwhof WM, Clarkson AR et al: Increased concentration of serum IgA antibody to pneumococcal polysaccharides in patients with IgA nephropathy. Clin exp Immunol 67：124-129, 1987.
- 9) Enomoto T, Kakiuchi H, Hayashi Y et al: Pustulosis palmaris et plantaris: with reference to the cross-reactivity between tonsillar epithelium

- antigen and skin antigen. *Acta Otolaryngol* (Stockh) Suppl 401: 36-42, 1983.
- 10) 九鬼清典, 田端敏秀: 掌蹠膿疱症患者扁桃上皮に対する単クローン抗体作製の試み. *日扁桃誌* 26: 58-63, 1988.
- 11) Tanaka N, Ichino Y, Ikawa T et al: Pustulosis palmaris et plantaris; blastoid transformation of tonsil and peripheral blood lymphocytes by stimulation with human skin extract. *Acta Otolaryngol* (Stockh) Suppl 401: 68-74, 1983.
- 12) 猪川 勉, 江浦正郎, 北尾友幸, 石川 喙: 掌蹠膿疱症患者の自家抽出皮膚抗原による扁桃および末梢血リンパ球幼若化反応. *日扁桃誌* 27: 110-113, 1988.
- 13) 林 泰弘, 田端敏秀: 掌蹠膿疱症患者扁桃リンパ球の抗体産生能. *日扁桃誌* 24: 163-168, 1985.
- 14) 林 泰弘, 田端敏秀: 掌蹠膿疱症患者における扁桃内ケラチンおよび血清抗ケラチン抗体について. *日扁桃誌* 25: 156-162, 1986.
- 15) Yamanaka Y, Shido F, Kataura A: Tonsillectomy-induced changes in anti-keratin antibodies in patients with pustulosis palmaris et plantaris: a clinical correlation. *Arch Otorhinolaryngol* 246: 109-112, 1989.
- 16) Yamanaka N, Sambe S, Kataura A: Conceptual understanding of pustulosis palmaris et plantaris as immune complex disease due to focal tonsillar infections. *Acta Otolaryngol* (Stockh) Suppl 401: 31-35, 1983.
- 17) 都川紀正, 栗田健一, 新垣義孝, 喜友千佳子, 野田 寛: 口蓋扁桃感染症と陰窩内細菌叢について. *日扁桃誌* 16: 59-67, 1977.
- 18) 林 泰弘, 垣内 弘, 榎本雅夫, 田端敏秀: 掌蹠膿疱症患者扁桃の細菌について. *日扁桃誌* 21: 151-155, 1982.
- 19) 中山一美, 久喜まき子, 片山 修, 梅田陽子, 相沢春子 他: 最近の扁桃炎および咽頭炎からの検出菌について. *日扁桃誌* 23: 112-117, 1984.
- 20) 蔭 中山: 最近の220例扁桃陰窩細菌叢に関する研究. *耳鼻臨床* 69: 19-33, 1976.
- 21) 小島末知郎, 野田哲哉, 吉見龍一郎, 田川幸雄, 山口隆: 扁桃表面および陰窩の検出菌と扁桃誘発試験. *日扁桃誌* 24: 12-18, 1985.
- 22) 小澤 敦: 細菌学的にみた扁桃. *耳喉* 57: 757-762, 1985.
- 23) 藤森 功, 山田俊彦, 内田 實, 後藤 領, 大石雄一郎 他: 慢性扁桃炎における術前, 術後の細菌学的検討. *日扁桃誌* 27: 152-157, 1988.
- 24) 徳田寿一, 西村忠郎, 八木沢幹夫, 内藤雅夫, 内藤健晴 他: 摘出扁桃組織内菌叢の検討. *日扁桃誌* 24: 24-29, 1985.
- 25) 岡本 健: 日常診療における扁桃炎の診断—細菌と検査を中心に—, 形浦昭克編: 耳鼻咽喉科・頭頸部外科MOOK3, 扁桃炎. 金原出版, 東京, 1986, 57-67頁.
- 26) 杉田麟也, 荻原 徹, 中井川弘毅, 出口浩一: 習慣性扁桃炎の扁桃陰窩, 実質の細菌叢. *感染症誌* 62: 702-707, 1988.
- 27) 高橋朱美, 山田富美子, 甚目憲司, 小林陽太郎, 植松茂生 他: 掌蹠膿疱症に対する扁桃摘の効果. *日皮会誌* 90: 981-986, 1980.
- 28) 留目優子, 大國寿士, 横室公三, 工藤 厚, 工藤 忍: ELISA 法によるA群レンサ球菌C-多糖体抗体の測定に関する基礎的検討. *感染症誌* 61: 54-63, 1987.
- 29) 野上和加博: 全菌体を抗原としたELISA法による溶連菌抗体測定法の基礎的研究. *感染症誌* 62: 543-550, 1988.
- 30) 河野 茂, 笹山一夫, 道津安正, 中島 学, 長沢正夫 他: 酵素抗体法 (ELISA 法) による緑膿菌, 肺炎桿菌, 大腸菌に対する血清学的診断法. *感染症誌* 60: 811-823, 1986.
- 31) Ayoub EM, Hawthorne T and Miller J: Assay for antibodies to group C and G streptococcal carbohydrate by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Lab Clin Med* 107: 204-209, 1986.
- 32) Challacombe SJ, Biggerstaff M, Greenall C et al: ELISA detection of human IgG subclass antibodies to *Streptococcus mutans*. *J Immunol Method* 87: 95-102, 1986.
- 33) Zigterman GJWJ, Verheul AFM, Ernste EBHW et al: Measurement of the humoral immune response against *Streptococcus pneumoniae* type 3 capsular polysaccharide containing antigens by ELISA and ELISPOT techniques. *J Immunol Method* 106: 101-107, 1988.
- 34) Yoshimoto M, Hosoi S, Fujisawa S et al: High levels of antibodies to streptococcal cell membrane antigens specifically bound to monoclonal antibodies in acute poststreptococcal glomerulonephritis. *J Clin Microbiol* 25: 680-684, 1987.
- 35) Morell A, Stoffel-Mazenaue U, Vassalli G et al: The proliferative response of human peripheral blood lymphocytes to group A streptococcal vaccine. *Clin Immunol Immunopathol* 43: 314-324, 1987.
- 36) Goroncy-Bermes P, Dale JB, Beachey EH et al:

- Monoclonal antibody to human renal glomeruli cross-reacts with streptococcal M protein. *Infect Immun* 55: 2416-2419, 1987.
- 37) Cunningham MW, Swerlick RA: polyspecificity of antistreptococcal murine monoclonal antibodies and their implications in immunity. *J Exp Med* 164: 998-1012, 1986.
- 38) Cunningham MW, Hall NK, Krisher KK et al: A study of anti-A streptococcal monoclonal antibodies cross-reactive with myosin. *J Immunol* 136: 293-298, 1986.
- 39) Swerlick RA, Cunningham MW, Hall NK: Monoclonal antibodies cross-reactive with group A Streptococci and normal and psoriatic human skin. *J Invest Dermatol* 87: 367-371, 1986.
- 40) Kostrzynska M, Schalen C, Wandstrom T: Specific binding of collagen type IV to Streptococcus pyogenes. *FEMS Microbiol Lett* 59: 229-234, 1989.
- 41) Bene MC, Faure G, Hurault de Ligny B et al: Immunoglobulin A nephropathy. Quantitative immunohistomorphometry of the tonsillar plasma cells evidences an inversion of the immunoglobulin A versus immunoglobulin G secreting cell balance. *J Clin Invest* 71: 1342-1347, 1983.
- 42) Nagy J, Brandtzaeg P: Tonsillar distribution of IgA and IgG immunocytes and production of IgA subclasses and J chain in tonsillitis vary with the presence or absence of IgA nephropathy. *Scand J Immunol* 27: 393-399, 1988.
- 43) Egido J, Blasco R, Lozano L et al: Immunological abnormalities in the tonsils of patients with IgA nephropathy: inversion in the ratio of IgA: IgG bearing lymphocytes and increased polymeric IgA synthesis. *Clin exp Immunol* 57: 101-106, 1984.
- 44) Okushin S, Takaishi M, Takahashi N et al: Immunoglobulin production by peripheral blood mononuclear cells in IgA nephropathy patients and their relatives. *HIJM* 35: 177-182, 1986.
- 45) Tomino Y, Sakai H, Endoh M et al: Cross-reactivity of IgA antibodies between renal mesangial areas and nuclei of tonsillar cells in patients with IgA nephropathy. *Clin exp Immunol* 51: 605-610, 1983.
- 46) Tomino Y, Sakai H, Miura M et al: Detection of antigenic substances in patients with IgA nephropathy. *Contr Nephrol* 40: 69-73, 1983.
- 37) 大野重昭, 小竹 聡, 吉川浩二, 磯貝恵美子, 藤井暢弘 他: ペーチェット病における口腔内菌叢の検索, 水島裕編: 厚生省特定疾患ペーチェット病調査研究班, ペーチェット病に関する研究, 昭和61年度研究業績, 1987, 139-141頁
- 48) 小熊恵二, 横田憲治, 山口昌子, 磯貝恵美子, 鶴水 隆 他: ペーチェット病から分離された *S. sanguis* の諸性状について, 水島 裕編: 厚生省特定疾患ペーチェット病調査研究班, ペーチェット病に関する研究, 昭和62年度研究業績, 1988, 57-58頁.
- 49) 小熊恵二, 横田憲治, 山口昌子, 磯貝恵美子, 鶴水 隆 他: ペーチェット病患者の *Streptococcus* に対する血中抗体価の測定, 水島 裕編: 厚生省特定疾患ペーチェット病調査研究班, ペーチェット病に関する研究, 昭和63年度研究業績, 1989, 56-57頁.
- 50) 武内可尚, 渡辺 淳, 野川孝之, 木村和弘, 由井郁子 他: MCLS 患児歯垢から分離された *S. sanguis* (特異型) 菌株と MCLS 発症との関連性について, 感染症誌 61: 1141-1151, 1987.
-
- 稿を終えるにあたり, 終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜りました恩師形浦昭克教授に深甚なる謝意を捧げます。また本研究に際し, 貴重な御助言を頂きました札幌医科大学微生物学教室小熊恵二ならびに横田憲治研究生に深謝いたします。さらに本研究の遂行にあたり, 協力を惜しまれなかった教室の先生方ならびに研究補助員の方々に厚く御礼申し上げます。
- なお, 本研究の一部は第7回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー研究会および第29回日本扁桃研究会において口演した。
-
- (1990年3月2日受稿 1990年4月2日受理 急載)
別刷請求先 〒060 札幌市中央区南1条西16丁目
札幌医科大学耳鼻咽喉科学教室 久々湊 靖