研 究

ガチフロキサシンの IL-8・TNF- α に対する
影響に関する検討小林 政美・保富 宗城・島田 純
藤原 啓次・山中 昇The Effect of Gatifloxacin on IL-8 and TNF- α
in Human Tonsillar LymphocytesMasami Kobayashi, Muneki Hotomi, Jun Shimada,
Keiji Fujihara and Noboru Yamanaka

(Wakayama Medical University)

Some antimicrobial agents have been reported to have immunomodulatory effects and to show synergy in their anti-inflammatory effects. To study the immunomodulatory effect of gatifloxacin (GFLX), a fluoroquinolone, we investigated its influence on the production of cytokines in human tonsillar lymphocytes. Erythromycin (EM) was employed as a positive control, having previously been reported as having immunomodulatory effects. Palatine tonsils were obtained from 21 patients, including 9 patients in recurrent tonsillitis (5 males and 4 females, mean 26.7 y. o.), 5 patients with hypertrophic tonsils (3 males and 2 females, mean 6.5 y. o.), and 7 patients with focal tonsillar disorders (1 male and 6 females, mean 42.6 y. o.). Informed consent was obtained from all patients to use their tonsils for this study. The tonsillar lymphocytes were stimulated by Staphylococcal enterotoxin B (SEB, 100 ng/ml) and were incubated with GFLX (2, 4, 10, or 20 μ g/ml) or EM (0.5, 1, 5 μ g/ml) for 24 hours. Cytokine production (IL-8 and TNF- α) in the supernatant was measured by solid-phase ELISA. IL-8 production of tonsillar lymphocytes was significantly suppressed by EM in three groups and by GFLX in recurrent tonsillitis groups. TNF- α production of tonsillar lymphocytes was enhanced in the tonsillar hypertrophy group and focal tonsillar disorders group by GFLX; however, no significant influence was shown in tonsillar lymphocytes by EM. In conclusion, GFLX has immunomodulatory effects on tonsillar lymphocytes through the suppression of IL-8 production; in particular, the recurrent tonsillitis group may have shown synergistic anti-inflammatory effect with its anti-bacterial properties.

Key words : gatifloxacin, tonsillar lymphocytes, immunomodulatory effect, IL-8, TNF- α

はじめに

細菌感染症に対してさまざまな抗菌薬が使用され多くの感染症が治療されてきたが、近年、薬剤耐性菌の増加により経験的な薬剤選択ではうまく対応できない場合も

多くなっており、感受性、体内動態、副作用などの種々の情報に基づいた適切な選択が要求されている。ニューキノロン系抗菌薬は広いスペクトラムと強い殺菌力を持ち、上気道感染症に対しても頻用される抗菌薬である。

最近では、いくつかのニューキノロン系抗菌薬においてヒト末梢血単核球や各種上皮細胞でのサイトカイン産生に及ぼす効果を有することが明らかにされており、その抗菌作用だけでは説明のつかない免疫系への作用も、in-vivo, ex-vivo, in-vitro の研究を通して多くの研究者らにより報告されており、さらにその免疫修飾作用のメカニズムも解明されてきている¹⁾。抗菌薬のより有効な使用法を探るうえで、このような抗菌薬の抗菌作用以外の作用を検索することはきわめて有用と考えられる。そこで今回、成人の扁桃炎に対して使用されることが多いニューキノロン系抗菌薬の一つであるガチフロキサシン（以下、GFLX）について、扁桃リンパ球のサイトカイン産生に対する影響を検討した。

対象と方法

症例：和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科および関連病院において扁桃摘出術を施行された21例を検索対象とした。その内訳は、反復性扁桃炎症例（9例、男性5例、女性4例、平均年齢26.7歳）、扁桃肥大症例（睡眠時無呼吸症候群またはアデノイド扁桃肥大を含む）（5例、男性3例、女性2例、平均年齢6.5歳）、病巣扁桃疾患（掌蹠膿疱症またはIgA腎症の症例で扁桃病巣が疑われた症例）（7例、男性1例、女性6例、平均年齢42.6歳）である。反復性扁桃炎の定義としては、「過去2年間に年4回以上の急性扁桃炎を繰り返し、治療を受けた症例」とした。扁桃摘出術は、全例において急性症状が消退して2ヵ月以上経過した後に手術を行った。すべての症例において、手術前に摘出扁桃を本研究に使用することを患者本人あるいは保護者に説明し同意を得たうえで、本研究に用いた。

方法：口蓋扁桃摘出術にて得られた扁桃より、無菌的に比重遠沈分離法にて単核球を分離した。扁桃においてはそのほとんどがリンパ球であるため、本分離法で分離した単核球を扁桃リンパ球として使用した。すなわち、分離した扁桃リンパ球を、培養液（10%FCS加RPMI1640培地、ペニシリンG 100 U/ml、ストレプトマイシン 100 µg/ml）を加え、 2.0×10^6 個/mlに調整した。添加抗原として、今回扁桃リンパ球を対象としているので扁桃炎の起炎菌の一つであるブドウ球菌由来のスーパー抗原 SEB（Staphylococcal enterotoxin B；Cosmo Bio）を使用した。SEBの至適濃度は以前の実験²⁾において100 ng/mlであったのでこの濃度で添加を行った。SEB添加と同

時に GFLX またはエリスロマイシン（以下、EM）を加え24時間培養し、その後、上清を採取しELISA法にてサイトカイン（IL-8, TNF-α；Biosource Europe SA）を測定した。GFLX（杏林製薬株式会社より供与）の添加は、2 µg/ml（通常経口投与量（200 mg）による最高血中濃度（1.41 µg/ml）に近い濃度として選択）、4 µg/ml（最高扁桃組織内濃度（3.86 µg/g）に近い濃度として選択）、10 µg/ml, 20 µg/ml の濃度にて行った。また、マクロライド系抗菌薬である EM の添加は、同様のマクロライド系抗菌薬であるクラリスロマイシン（CAM）では、0.5 あるいは 5 µg/ml の濃度での添加で TNF-α の有意な抑制が認められたことから、EM を 0.5, 1.0, 5 µg/ml の濃度で添加し実験を行った。24時間培養後の各群の扁桃リンパ球の生細胞率に関しては、トリパンブルー染色により死細胞の割合を測定した。

SEB単独添加による24時間培養におけるそれぞれのサイトカインの産生量をコントロールとして、それぞれの抗菌薬の各濃度添加による産生量の変化を本研究では cytokine index（CI）（抗菌薬添加群におけるサイトカイン産生量/SEB 単独刺激におけるサイトカイン産生量×100）として算出した。

統計解析：抗原刺激の有無によるサイトカインの産生量の比較には、ノンパラメトリック検定である Wilcoxon 符号付き順位検定を用い、各疾患群における cytokine index の比較には Kruskal-Wallis 検定による統計学的解析を行い、危険率5%未満を有意とした。

結 果

1) 24時間培養後の扁桃リンパ球の生細胞率

各群ともに扁桃リンパ球の生細胞率は98%以上であった。

2) 扁桃リンパ球による IL-8 および TNF-α の産生

IL-8はSEB添加がなくとも24時間培養により、いずれの疾患群、年齢においても産生が認められた（表1）。SEB添加により24時間培養した場合には、いずれもIL-8産生の亢進が認められたが、反復性扁桃炎（以下、RT）群において統計学的に産生亢進傾向を認めた（ $p = 0.07$ ）。一方、TNF-αは無添加の場合には扁桃リンパ球からほとんど産生されないが、SEB添加により産生が有意に亢進し（図1）、いずれの疾患群においても有意なTNF-αの産生増加が認められた（表1）。

3) ガチフロキサシン（GFLX）およびエリスロマイシ

表1 SEB添加の有無によるサイトカイン産生

サイトカイン	疾患群 (n)	サイトカイン産生量 (pg/ml)	
		SEB なし	SEB 添加
IL-8	HT 群 (5)	3524±905	5715±1725
	RT 群 (9)	3403±991	6446±1890
	FT 群 (7)	2134±1109	3418±2113
TNF-α	HT 群 (5)	279±40.4	2326±285*
	RT 群 (9)	332±44.2	1996±312*
	FT 群 (7)	197±49.5	2005±349*

* : 無添加 vs SEB 添加後 p < 0.001

HT : 扁桃肥大 (Hypertrophic tonsil), RT : 反復性扁桃炎 (Recurrent tonsillitis), FT : 病巣扁桃 (Focal tonsil)

ン (EM) による扁桃リンパ球サイトカイン産生の変化

a) IL-8

EM 添加では, 抗菌薬非添加群に比べて RT 群ではいずれの EM 濃度においても IL-8 産生の減少を認めたが, 扁桃肥大 (以下, HT) 群および病巣扁桃 (以下, FT) 群では IL-8 産生の有意な変化は認めなかった (表 2)。また, 各疾患群の間で, EM 添加による IL-8 産生に有意な差は認めなかった。GFLX 添加でも同様に, 抗菌薬非添加群に比べて RT 群においてはいずれの GFLX 濃度においても IL-8 産生の有意な減少を認めたが, HT 群および FT 群では GFLX 添加による IL-8 産生の有意な変化は認めなかった (表 2)。また, GFLX 4 μg/ml および 10 μg/ml の添加では, HT 群および FT 群に比べて RT 群においてのみ IL-8 産生の有意な減少を認めた (図 2-a, b)。

図1 SEB添加の有無による TNF-α 産生 (pg/ml)

** : p < 0.001

b) TNF-α

EM 添加では, 抗菌薬非添加群に比べていずれの EM 濃度の添加においても TNF-α 産生の有意な変化は認めなかった (表 2)。また, EM 添加では疾患群による TNF-α 産生の差は認めなかった。一方, GFLX 添加においては, 疾患群による TNF-α 産生の差は認めなかったが, GFLX を 20 μg/ml の濃度で添加した場合にのみ, HT 群において抗菌薬非添加群に比べて TNF-α 産生の有意な増加が認められた (表 2)。

考 察

口蓋扁桃はワルダイエル輪におけるリンパ組織の主要

表2 扁桃リンパ球に対する抗菌薬のサイトカイン (IL-8 および TNF-α) 産生に及ぼす影響

サイトカイン	疾患群 (n)	エリスロマイシン (EM) cytokine index			ガチフロキサシン (GFLX) cytokine index			
		0.5 μg/ml	1 μg/ml	5 μg/ml	2 μg/ml	4 μg/ml	10 μg/ml	20 μg/ml
IL-8	HT 群 (5)	88.0±7.0	79.4±6.3	84.2±9.0	88.2±11.5	104.8±9.8	97.6±9.3	99.8±9.9
	RT 群 (9)	77.5±5.3*1	79.5±4.7*1	76.0±6.7*1	78.2±8.6*1	71.8±7.3*1,2	69.5±6.9*1,2	75.5±7.4*1
	FT 群 (7)	82.1±6.0	85.4±5.3	83.5±7.7	106.0±9.7	96.8±8.3	91.7±7.8	99.1±8.4
TNF-α	HT 群 (5)	87.7±17.4	83.7±18.8	95.7±14.6	124.0±19.8	121.0±11.1	129.3±21.1	177.7±22.7*3
	RT 群 (9)	102.8±12.3	107.8±13.3	103.7±10.3	112.0±14.0	99.8±7.8	107.2±14.9	120.3±16.0
	FT 群 (7)	109.8±13.5	97.6±14.6	105.2±11.3	122.4±15.4	122.4±8.6	134.6±16.3	137.8±17.6

Cytokine index : (抗菌薬添加群におけるサイトカイン産生量/SEB 単独刺激におけるサイトカイン産生量) × 100

*1 : 抗菌薬非添加に比較して有意に減少 p < 0.05, *2 : 疾患群間で有意に減少 p < 0.05, *3 : 抗菌薬非添加に比較して有意に増加 p < 0.05

HT : 扁桃肥大 (Hypertrophic tonsil), RT : 反復性扁桃炎 (Recurrent tonsillitis), FT : 病巣扁桃 (Focal tonsil)

図2 各疾患群における GFLX 添加による IL-8-cytokine index の変化

a : GFLX 4 µg/ml 添加群, b : GFLX 10 µg/ml 添加群

Cytokine index : (抗菌薬添加群におけるサイトカイン産生量 / SEB 単独刺激におけるサイトカイン産生量) × 100, RT 群において他の疾患群に比較して有意な抑制効果が認められた。* : $p < 0.05$

FT : 病巣扁桃 (Focal tonsil), HT : 扁桃肥大 (Hypertrophic tonsil), RT : 反復性扁桃炎 (Recurrent tonsillitis)

な構成成分であり, 病原微生物に対する第一次防御機構を担っていると考えられている。しかし, RT や HT の病態における細菌やウイルスの役割についてはまだ不明な点が多い。扁桃における臨床細菌学的検索により, 扁桃の表面と陰窩深部や扁桃実質内の細菌学的特徴が大きく異なることが報告されている。すなわち, RT や小児 HT において, 陰窩深部および実質部の細菌はインフルエンザ菌, ブドウ球菌, 溶連菌の順に多く検出され, 表在性の細菌よりもこれらの深部の細菌 (core bacteria) がその病態に深くかかわっている可能性が指摘されている³⁾。これらの細菌が増殖した場合には, 前炎症性サイトカインである IL-1, TNF- α などが誘導され, サイトカインネットワークにより種々のケモカインが炎症部位に産生され, 好中球を主体とする炎症細胞浸潤を引き起こす。IL-8 はもっとも強力な好中球遊走活性を有するケモカインの一つである。このように TNF- α や IL-8 のような前炎症性サイトカインは生体の防御反応としての炎症細胞浸潤を誘導するとともに, 炎症細胞からの種々の蛋白分解酵素の遊離を促進し, 局所における炎症を増強すると考えられる⁴⁾。今回検討では, SEB 添加によりヒト扁桃リンパ球において有意な TNF- α の産生亢進が認められ, さらに RT において IL-8 産生が増加するという成績が得られた。Sachse ら⁵⁾ は扁桃リンパ球を TNF- α で刺激す

ると 2 時間以内に IL-8 mRNA および IL-8 蛋白の産生が急速に高まることを報告しており, われわれの成績とあわせて RT の方が HT に比較してサイトカインネットワークの反応性が高い可能性を示唆しており, 扁桃組織における炎症の持続を示していると考えられた。一方, T 細胞の正常な活性化のためには, B 細胞上の MHC class と TCR を介する抗原特異的なシグナル (第 1 シグナル) と協同的に働く co-stimulatory factor (補助刺激分子) 補助シグナル (第 2 シグナル) が必要とされるが, われわれは RT ではこの co-stimulatory factor の発現が低下していることを報告した⁶⁾⁷⁾。以上の成績から RT ではサイトカインネットワークの活性化が起こっているが, その免疫応答は非効率的であり, その結果として易感染性となっている可能性が示唆された。

一般にニューキノロン系抗菌薬は, 細菌の DNA gyrase 活性を阻害することにより殺菌作用を示すが, 同時に粘膜上皮における細菌の付着やコロニー形成にも作用し, 細菌から放出される前炎症性産生物を変化させ, 生来のマイクロフローラに影響し, 食細胞に浸透し蓄積され細胞内殺菌作用を示す。ほとんどすべての抗菌薬は, 免疫システムや補体の活性に影響を及ぼすと報告されているが⁸⁾⁹⁾, その中で, マクロライド系抗菌薬とニューキノロン系抗菌薬はよく研究されている。われわれもすでに代

表的なニューキノロン系抗菌薬であるレボフロキサシン（以下、LVFX）およびマクロライド系抗菌薬のクラリスロマイシンの扁桃リンパ球のサイトカイン産生に及ぼす影響を検討した。すなわち、SEB を添加した後、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-8、IL-12、TNF- α 、IFN- γ 産生に及ぼす抗菌薬の効果を測定し、LVFX、CAM とともに炎症性サイトカインである IL-8、TNF- α 、IFN- γ の産生を有意に抑制することを報告した²⁾。今回は肺炎球菌およびインフルエンザ菌に対して強い抗菌作用を示し、気道感染症に対して高い有効性を示す GFLX の免疫修飾作用について検討した。

今回の GFLX の実験では、扁桃リンパ球による IL-8 産生は、RT 群においていずれの濃度でも産生減少効果が認められた。さらに疾患群間における検討では、4 および 10 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で、RT 群で他の HT 群や FT 群に比較して有意に IL-8 産生が抑制された。GFLX を一錠 200 mg 経口投与した場合、約 2 時間後に扁桃組織内最高濃度は 3.86 μg になることが報告されている。

GFLX は、実地臨床で投与される抗菌薬濃度により炎症性サイトカインの IL-8 産生を有意に抑制する、とりわけ炎症を繰り返しており扁桃が常に刺激されていると推測される RT 群で有意に産生が抑制することから、GFLX が抗菌活性のみでなく、炎症性サイトカイン抑制作用により、より高い臨床効果を示す可能性を示唆しており、臨床的な意義が高いものと考えている。一方 TNF- α については、従来の報告では一般にニューキノロン系抗菌薬は抑制する傾向にあり、以前に報告した LVFX でも扁桃リンパ球の TNF- α 産生抑制を認めたが、今回の GFLX の実験では LVFX と異なり TNF- α 産生に対して逆に亢進作用を示し、とくに 20 $\mu\text{g/ml}$ の濃度では有意な TNF- α 産生増加が認められた。今回検討したのは 20 $\mu\text{g/ml}$ までの濃度だが、より高濃度では違った結果がでるかもしれない。

このように抗菌薬の種類により異なる結果が得られる理由として、Dalhoff ら¹⁾ は、ニューキノロン系抗菌薬と免疫修飾作用にかかわる 136 の文献を検討し、下記のような 5 つの違いを指摘した。すなわち、

1) 培養細胞の違いにより異なる結果が得られることがある^{10)~13)}

2) 健康な人や動物にニューキノロン系抗菌薬を投与しても、あるいは in-vitro でさまざまな細胞にニューキノロン系抗菌薬だけを添加しても、抗原刺激がないと一

般的には計測できる程の免疫学的修飾作用が認められない^{14)~16)}

3) 抗原刺激の種類により、異なる結果が得られることがある¹⁵⁾

4) 薬剤の濃度により異なる（または逆の）作用を認めることがある^{17)~19)}

5) キノロン骨格の N1 位にサイクロプロピール基を持つものにだけ、トポイソメラーゼ II 活性を阻害する¹⁰⁾²⁰⁾

薬剤濃度により作用が異なる例として、シプロフロキサシンの場合、臨床で使用するよりはるかに高い濃度においては、チミジンの摂取率や IL-2、IFN- γ の産生を亢進し、さらに IL-1 や IL-6、TNF- α 、GM-CSF は抑制するが、低い濃度では逆に IL-1 や IL-6、TNF- α の産生を亢進することが報告されている^{17)~19)}。今回の GFLX 添加群においては、2 $\mu\text{g/ml}$ から 20 $\mu\text{g/ml}$ にかけては、濃度依存的な変化が得られておらず、またの IL-8 産生抑制効果と TNF- α 産生亢進効果は LVFX やマクロライド系抗菌薬と興味深い相違を示したが、これは薬剤の構造的な相違や疾患別の扁桃リンパ球の活性化状態の変化、年齢などに由来する可能性が考えられる。すなわち、B 細胞は加齢とともに減少傾向を示すのに対して、T 細胞は B 細胞に比較して加齢に伴う減少が小さく、思春期（7～15 歳）から青年期（16～30 歳）にかけて減少効率が大きい。また、リンパ濾胞の胚中心に主に存在する活性化細胞（Ki-67 陽性細胞）や、上皮下やリンパ濾胞内に存在する helper/inducer T 細胞も加齢に伴い減少する。先に述べた Co-stimulatory factor である CD80、CD86 の加齢に伴う変化をみた場合にも、いずれの発現も年齢と負の相関を示している⁶⁾。今後、加齢に伴う変化についての検討も必要と考える。

キノロンの免疫修飾作用のメカニズムとしては、次の 3 つが考えられている。

1) キノロンの細胞内 cAMP およびリン酸ジエステラーゼに対する効果。

2) キノロンの NF κ B、AP1、NF-interleukin 6、NFAT のような転写活性因子に対する効果。

3) キノロンのトポイソメラーゼ II 抑制が真核細胞の細菌 SOS 反応に相当する細胞内反応を引き起こす。

すなわち、Bailly ら²¹⁾ は、リポポリサッカライド刺激によるヒト末梢血単核球で、シプロフロキサシンが濃度依存性に TNF- α の産生を抑制し、とくに 100 mg/L の濃度において有意に cAMP の蓄積を認めたと報告してい

る。また Blaine ら²²⁾ は、cAMP の役割を調べるためにヒト末梢血単核球をチタニウム刺激し、TNF- α と IL-6 の PKA (camp-protein kinase A) のシグナル伝導経路を研究し、シプロフロキサシンはリン酸ジエステラーゼ阻害剤のように作用し、細胞内 cAMP の濃度を高め PKA を活性化し TNF- α の産生を抑制するというものである。

転写活性因子に対するキノロンの効果としては、Riesbeck ら¹²⁾²³⁾ が IL-2 と IFN- γ の mRNA の発現について、Galley ら²⁴⁾ がシプロフロキサシン添加上皮細胞での IL-6 と IL-8 の mRNA の発現について、Purswani ら²⁵⁾ がシプロフロキサシン添加ヒト末梢血単核球での IL-6、IL-1 β と TNF- α の mRNA の発現について、さらに Savion ら²⁶⁾ と Blank ら²⁷⁾ がシプロフロキサシン添加ネズミの腎細胞での IL-3 の mRNA の発現について報告しており、キノロンによる免疫修飾作用はそれぞれのサイトカインの遺伝子転写の早い段階で起こると述べている。また TNF- α や IL-8 などの炎症性サイトカインの遺伝子転写において重要な因子である NF κ B について、Shalit²⁸⁾ と Blau ら²⁹⁾ は、ネズミにサイクロホスファミドを注射後 4 日目にモキシフロキサシンを投与し、その 2 日後に *Candida albicans* を経気管接種すると、コントロール群では肺に TNF- α と IL-8 の産生亢進を伴う気管支肺炎を引き起こしたが、モキシフロキサシン投与ネズミ群では TNF- α と IL-8 産生の抑制が認められ気管支肺炎を起こさなかった。さらに肺組織を取り NF κ B を免疫組織染色すると、コントロール群では上皮細胞とマクロファージにおいて染色されたが、モキシフロキサシン投与群では有意に染色の低下を認め、TNF- α と IL-8 産生の抑制効果と NF κ B の抑制との関係を示唆した。

キノロンのトポイソメラーゼ抑制効果については、キノロンは原核細胞においてタイプ II のトポイソメラーゼ DNA gyrase とトポイソメラーゼ IV を抑制することが知られている³⁰⁾³¹⁾。この抑制によりトポイソメラーゼ II-開裂 DNA が多くなり、細胞の染色体の 2 重らせん構造の破綻が起こり、原核細胞の SOS 反応の引き金となりついには細胞死に至る³²⁾。細菌の SOS 反応は、細胞死を防ぐために細胞分裂を抑制し DNA の修復を増強するさまざまな転写因子やカイネースに影響する一連の反応により特徴づけられている¹⁸⁾³⁰⁾。Riesbeck ら³⁰⁾ は、真核細胞ではシプロフロキサシン 80mg/L の高濃度時において、ごく早い時期に AP1 の活性化亢進により c-fos、c-jun、c-myc などの遺伝子の増強が起こることを示し、キノロン

による免疫修飾作用はトポイソメラーゼ II の抑制の結果であり、細菌の SOS 反応に類似すると示唆している。

以上のようにキノロン系抗菌薬の免疫修飾作用については現在そのメカニズムが解明されてきており、抗菌活性のみならず抗炎症効果を有する抗菌薬が数多く存在することが分かってきた。今後、キノロン系抗菌薬の免疫修飾作用の標的となる細胞についてさらなる検討も必要と考える。今回の結果から、実地臨床においてこれらのキノロン系抗菌薬を使用する場合に、抗菌作用と免疫修飾作用をうまく組み合わせて、より高い臨床効果を期待することが可能であり、それぞれの抗菌薬の特徴を十分に把握することが今後の感染症治療に不可欠になっていくと考えられる。

ま と め

添加抗原として、扁桃炎の起炎菌の一つであるブドウ球菌由来のスーパー抗原である SEB を使用し、HT、RT、FT 疾患の症例の扁桃リンパ球を使用し、種々の濃度の GFLX を添加し、培養上清中のサイトカイン (IL-8 と TNF- α) を測定した。その結果、RT 群において有意な IL-8 産生抑制効果が認められたが、TNF- α の産生に対しては亢進させる傾向を示した。扁桃疾患により、サイトカイン産生に及ぼす影響に相違が認められたが、GFLX はその強い抗菌作用以外に免疫修飾作用を有することが判明した。

参考文献

- 1) Dalhoff A and Shalit I : Immunomodulatory effects of quinolones. *Lancet Infect Dis* 3 : 359 ~ 371, 2003.
- 2) 小林政美, 齊藤匡人, 山中 昇, 他 : レボフロキサシンの免疫修飾作用の検討—扁桃リンパ球において—. *耳鼻臨床* 93 : 887 ~ 892, 2000.
- 3) Lindroos R : Bacteriology of the tonsil core in recurrent tonsillitis and tonsillar hyperplasia—a short review. *Acta Otolaryngol Suppl* 543 : 206 ~ 208, 2000.
- 4) Agren K, Andersson U, Nordlander B, et al. : Upregulated local cytokine production in recurrent tonsillitis compared with tonsillar hypertrophy. *Acta Otolaryngol* 115 : 689 ~ 696, 1995.
- 5) Sachse F, Ahlers F, Stoll W, et al. : Neutrophil chemokines in epithelial inflammatory processes of human tonsils. *Clin Exp Immunol* 140 : 293 ~ 300, 2005.
- 6) 後藤浩伸, 齊藤匡人, 戸川彰久, 他 : 口蓋扁桃の加齢による免疫応答の変化—Co-stimulatory factor の観点から—. *耳鼻免疫アレルギー* 20 : 90 ~ 91, 2002.
- 7) Fujihara K, Goto H, Hiraoka M, et al. : Tonsillitis index: an objective tool for quantifying the indications for tonsillectomy

- for recurrent acute tonsillitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* **69** : 1515 ~ 1520, 2005.
- 8) Dalhoff A : Interaction of quinolone with host-parasite relationship. *Handbook of Experimental Pharmacology* **127** : 233 ~ 257, 1998.
 - 9) Nau R and Eiffert H : Modulation of release of proinflammatory bacterial compounds by antibacterials: potential impact on course of inflammation and outcome in sepsis and meningitis. *Clin Microbiol Rev* **15** : 95 ~ 110, 2002.
 - 10) Shalit I, Kletter Y, Weiss K, et al. : Enhanced hematopoiesis in sublethally irradiated mice treated with various quinolones. *Eur J Haematol* **58** : 92 ~ 98, 1997.
 - 11) Riesbeck K and Forsgren A : Selective enhancement of synthesis of interleukin-2 in lymphocytes in the presence of ciprofloxacin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **9** : 409 ~ 413, 1990.
 - 12) Riesbeck K and Forsgren A : Increased interleukin-2 transcription in murine lymphocytes by ciprofloxacin. *Immunopharmacology* **27** : 155 ~ 164, 1994.
 - 13) Azuma Y, Wang PL, Shinohara M, et al. : Comparative studies of modulatory effect to the function of rat peritoneal neutrophils treated with new quinolones. *Immunol Lett* **69** : 321 ~ 327, 1999.
 - 14) Araujo FG, Slifer TL and Remington JS : Effect of moxifloxacin on secretion of cytokines by human monocytes stimulated with lipopolysaccharide. *Clin Microbiol Infect* **8** : 26 ~ 30, 2002.
 - 15) Khan AA, Slifer TR, Araujo FG, et al. : Protection against lipopolysaccharide-induced death by fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* **44** : 3169 ~ 3173, 2000.
 - 16) Purswani MU, Eckert SJ, Arora HK, et al. : Effect of ciprofloxacin on lethal and sublethal challenge with endotoxin and on early cytokine responses in a murine in vivo model. *J Antimicrob Chemother* **50** : 51 ~ 58, 2002.
 - 17) Labro MT : Interference of antibacterial agents with phagocyte functions: immunomodulation or "immuno-fairy tales"? *Clin Microbiol Rev* **13** : 615 ~ 650, 2000.
 - 18) Riesbeck K : Immunomodulating activity of quinolones: review. *J Chemother* **14** : 3 ~ 12, 2002.
 - 19) Barrett JF : The immunomodulating activities of antibacterials. *Exp Opin Invest Drugs* **4** : 551 ~ 557, 1995.
 - 20) Yamashita Y, Ashizawa T, Morimoto M, et al. : Antitumor quinolones with mammalian topoisomerase II mediated DNA cleavage activity. *Cancer Res* **52** : 2818 ~ 2822, 1992.
 - 21) Bailly S, Fay M, Roche Y, et al. : Effects of quinolones on tumor necrosis factor production by human monocytes. *Int J Immunopharmacol* **12** : 31 ~ 36, 1990.
 - 22) Blaine TA, Police PF, Rosier RN, et al. : Modulation of the production of cytokines in titanium-stimulated human peripheral blood monocytes by pharmacological agents. The role of cAMP-mediated signaling mechanisms. *J Bone Joint Surg Am* **79** : 1519 ~ 1528, 1997.
 - 23) Riesbeck K, Sigvardsson M, Leanderson T, et al. : Superinduction of cytokine gene transcription by ciprofloxacin. *J Immunol* **153** : 343 ~ 352, 1994.
 - 24) Galley HF, Dhillon JK, Paterson RL, et al. : Effect of ciprofloxacin on the activation of the transcription factors nuclear factor κ B, activator protein-1 and nuclear factor-interleukin-6, and interleukin-6 and interleukin-8 mRNA expression in a human endothelial cell line. *Clin Sci* **99** : 405 ~ 410, 2000.
 - 25) Purswani M, Eckert S, Arora H, et al. : The effect of three broad-spectrum antimicrobials on mononuclear cell responses to encapsulated bacteria: evidence for down-regulation of cytokine mRNA transcription by trovafloxacin. *J Antimicrob Chemother* **46** : 921 ~ 929, 2000.
 - 26) Savion S, Blank M, Shepshelovich J, et al. : Ciprofloxacin affects pregnancy loss in CBA/Jx DBA/2J mice possibly via elevation of interleukin-3 and granulocyte macrophage-colony stimulating factor production. *Am J Reprod Immunol* **44** : 293 ~ 298, 2000.
 - 27) Blank M, George J, Fishman P, et al. : Ciprofloxacin immunomodulation of experimental antiphospholipid syndrome associated with elevation of interleukin-3 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor expression. *Arthritis Rheum* **41** : 224 ~ 232, 1998.
 - 28) Shalit I, Horev-Azaria L, Fabian I, et al. : Immunomodulatory and protective effects of moxifloxacin against *Candida albicans*-induced bronchopneumonia in mice injected with cyclophosphamide. *Antimicrob Agents Chemother* **46** : 2442 ~ 2449, 2002.
 - 29) Blau H, Fabian I, Kletter Y, et al. : Protective immunomodulation by moxifloxacin against *Candida albicans* lung infection in cyclophosphamide treated mice. suppression of TNF- α , interleukin 8 and NF κ B activation. *Am J Resp Crit Care Med* **165** : 782, 2002.
 - 30) Riesbeck K, Forsgren A, Henriksson A, et al. : Ciprofloxacin induces an immunomodulatory stress response in human T lymphocytes. *Antimicrob Agents Chemother* **42** : 1923 ~ 1930, 1998.
 - 31) Anderson VE and Osheroff N : Type II topoisomerases as targets for quinolone antibacterials: Dr. Jekyll into Mr Hyde. *Curr Pharm Des* **7** : 337 ~ 353, 2001.
 - 32) Ziglam H, Daniels I and Finch R : Immunomodulating effects of antibiotics. *Clin Microbiol Inf* **8** : 792, 2002.

原稿受付 : 平成19年 9 月 3 日

原稿採択 : 平成20年 5 月 8 日

別刷請求先 : 山中 昇

〒641-8509 和歌山市紀三井寺811-1

和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科