

---

---

## シンポジウム

---

---

# 難治性感染症を考える—そのメカニズムと治療戦略 難治性中耳炎患児の細菌特異的免疫能

田村真司

和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科

## Derangement of Specific Immune Response to Pathogen in Children with Intractable Otitis Media

Shinji TAMURA

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Wakayama Medical University, Wakayama

Recently acute otitis media (AOM) in children has been intractable. The major causes of this intractability are thought as follows;

1. There has been an alarming increase of drug resistant pathogens such as penicillin resistant *S. Pneumoniae* (PRSP) or beta-lactamase non-producing ampicillin resistant *H. influenzae* (BLNAR).
2. Considerable changes have been occurred in children for their social economical and environmental situations, i. e., short duration of breast feeding, very early day care attendance, indirect smoking, air pollution, etc.
3. Immunological derangement in children may result in early episode of AOM and recurrence of infections.

In this study, we evaluated specific immune responses to pathogens of AOM to clarify the cause of recurrence and intractability of AOM.

We studied serum specific IgG antibody titers to pneumococcal surface protein A (PspA) and *H. influenzae* P6 protein which are the common antigen of each bacteria. The results were that each antibody titer was lower in recurrent otitis media children compared with healthy ones. Moreover, cases with low antibody titer concentrated upon less than two years old.

To overcome the immunological derangement in children with intractable otitis media described herein, it will be inevitable to develop the effective vaccines to pathogens of AOM. PspA and P6 are good candidates for the vaccine since they are the common antigens of *S. pneumoniae* and *H. influenzae*, respectively. Regarding to the immunization route, intranasal vaccination will be effective by inducing specific secretory IgA as well as systemic IgG specific antibody to the immunogen. Especially, the induction of secretory IgA seems crucial since it suppresses the attachment of pathogens to nasopharyngeal mucosa and middle ear mucosa. The maternal vaccination will be one of solutions to overcome the immaturity of immune response in newborn infant.

はじめに

急性中耳炎は乳幼児期に最も頻回に罹患する感染症の一つであり、従来までは経口抗菌薬の投与にて容易に治癒していた。しかし近年、経口抗菌薬の投与にもかかわらず急性中耳炎が改善しない遷延例や、感染を繰り返す反復例といった難治例が増加し問題となっている。

このような急性中耳炎の難治化に対しては、感染症は病原微生物と、それに対する生体の防御能すなわち免疫とのバランスの上に成り立っている。すなわち、起炎菌側にペニシリン耐性肺炎球菌（penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*: PRSP）やβ-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌（β-lactamase non-producing ampicillin resistant *Haemophilus influenzae*: BLNAR）に代表される薬剤耐性菌が増加すれば、感染症は遷延化する。さらに、宿主側の免疫能が低い場合には、感染症は反復すると考えられる。よって、宿主の起炎菌特異的免疫能の解析が重要であると考えられる。

上気道感染症に対する免疫応答

近年薬剤耐性菌が増加し、経口抗菌剤のみでは急性中耳炎などの上気道感染症に対応できない状況になっている中、抗菌薬治療に代わる有効な感染予防法の開発、すなわちワクチンの開発が期待されている。しかし、急性中耳炎を含む上気道感染症の多くの症例では、起炎菌株は感染のエピソード毎に異なるため、1回目の感染の起炎菌に対する菌特異的免疫応答では2回目の感染の起炎菌に対しては対応できない。このことより、菌株に対する共通な免疫を持たない宿主では、エピソード毎に変化する起炎菌に免疫学的な応答ができず、容易に感染が反復すると考えられる。そのため、起炎菌に対する免疫応答では、菌株に対する共通な免疫応答が重要となる。

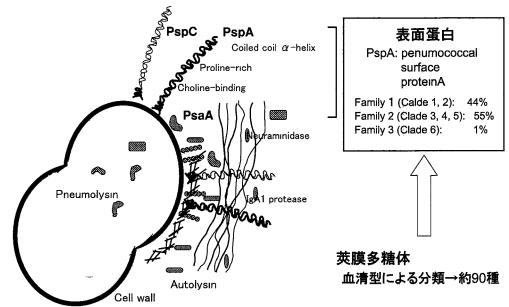


Fig.1 Surface antigens of *S. pneumoniae*

1. 肺炎球菌に対する免疫応答

肺炎球菌の表面抗原 (Fig.1)

肺炎球菌は、細胞壁の外側に多糖体で構成される荚膜を有し、従来から、荚膜多糖体に対する抗血清により分類されているが、現在ではその血清型は90種を越え、菌株共通抗原とは成り得ない。一方、肺炎球菌表面抗原A (Pneumococcal surface protein A: PspA) は、肺炎球菌の表面に存在する蛋白抗原の一つであり、肺炎球菌に広く分布している菌株共通抗原として注目されている<sup>1~3)</sup>。また、肺炎球菌に対する特異的抗体が誘導されることが報告されている。よって、PspAは肺炎球菌の共通抗原としてワクチンに利用できる可能性が考えられる。

PspAに対する反復性中耳炎患児の免疫応答

反復性中耳炎患児におけるPspAに対する免疫応答をPspA1を固相化抗原としたELISA法にて測定した。Fig.2に示すように健康児では、抗PspA1特異的IgG抗体価は生後6ヵ月までは母親からの経胎盤の移行抗体が存在するため緩やかに低下する。その後2歳まで緩やかに上昇した後に、2歳以降では急速に上昇する。しかし、反復性中耳炎患児では57.7%で抗PspA1特異的IgG抗体価の低値を認め、低値を示す症例は特に2歳以下に集中していた。

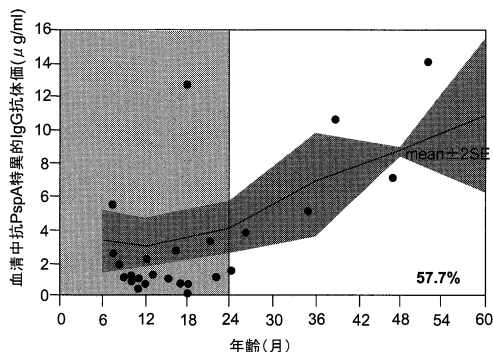


Fig.2 Specific immune response to *S. pneumoniae* in children with recurrent otitis media

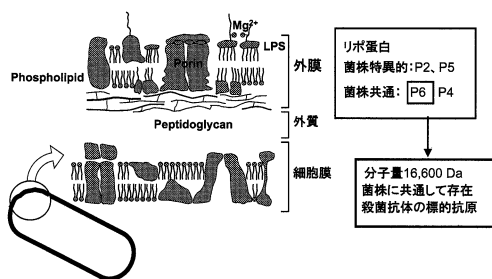


Fig.3 Surface antigens of nontypeable *H. influenzae*

## 2. インフルエンザ菌に対する免疫応答

### インフルエンザ菌の表面抗原 (Fig.3)

急性中耳炎の起炎菌となるインフルエンザ菌は、95%以上が無莢膜型（型別不能：nontypeable）であり、髄膜炎の起炎菌となるb型インフルエンザ菌とは異なり莢膜を持たないタイプである。無莢膜型インフルエンザ菌の表面は、リポ多糖体からなる外膜であり、この外膜は主に約20個の蛋白から構成されている。この内さらに6個が主要外膜蛋白として報告されており、分子量が大きい順にP1～P6と命名されている。この内のP6は分子量が16,600 Daと最も小さい蛋白であり、菌株に共通して存在し、ヒト血清中の殺菌抗体の標的抗原となるため、インフルエンザ菌の共通抗原として注目されている<sup>4-6)</sup>。

P6に対する反復性中耳炎患児の免疫応答

P6に対する抗体産生はIgG抗体が主体を占

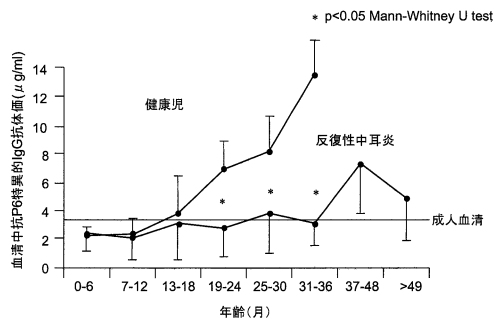


Fig.4 Specific immune response to *H. influenzae* in children with recurrent otitis media

めている。Fig.4に示すように、健康における抗P6特異的IgG抗体価は母親からの経胎盤の移行抗体が低下した生後6ヵ月後、加齢に伴ってほぼ直線的に上昇する。しかし、生後6ヵ月から2歳までは他の年齢群に比較して抗体価の上昇カーブがきわめて緩いことが特徴的である。これに対して、反復性中耳炎患児では頻回のインフルエンザ菌の感染にも関わらず、抗P6特異的IgG抗体価の上昇が悪く、生後4歳頃ようやく抗体価の上昇が認められている<sup>7, 8)</sup>。

以上より、小児における肺炎球菌およびインフルエンザ菌に対する特異的免疫応答の検索では、健康児でも生後6ヵ月から2歳頃まで未熟であり、この免疫学的に未熟な期間は、急性中耳炎罹患率も高く、PspAやP6に対する小児の免疫能の低下と肺炎球菌およびインフルエンザ菌による中耳炎の発症との関連を示唆しており極めて興味深い期間である。

中耳炎に対するワクチン予防の現況 (Fig.5)

これまで述べたように、難治化する中耳炎に対しては、抗菌薬の開発のみではなく効果的な予防法、すなわちワクチンの開発が重要となる。肺炎球菌に対するワクチンとしては、23種の血清型の肺炎球菌莢膜多糖体抗原よりなるPneumovaxが現在臨床応用されている。しかし、6ヵ月以下の乳幼児では効果がなく、それ

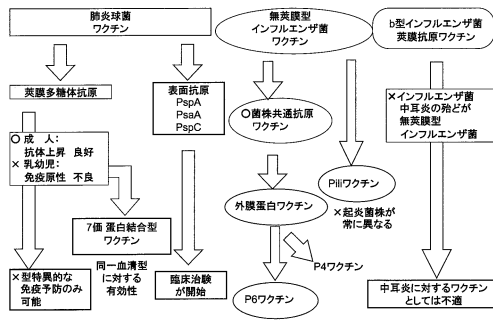


Fig.5 Current vaccine therapy for otitis media

以上の年齢においては効果はワクチン投与後半年しか認められない点が問題とされる。これらの欠点は、莢膜多糖体抗原が T 細胞非依存性抗原であり、B 細胞を直接刺激し抗体を産生するが、T 細胞によるメモリー効果がないため、追加免疫による抗体産生の増強を認めないことにある。現在では 7 つの血清型 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) の莢膜多糖体抗原にキャリアー蛋白を結合させ T 細胞依存性抗原とした 7 価蛋白結合肺炎球菌ワクチンが臨床応用されており、ワクチンに含まれる血清型による中耳炎の予防効果は 57% と報告されている<sup>9)</sup>。さらに PspA をはじめとする肺炎球菌の菌株共通の表面蛋白抗原が注目されており臨床応用も近い。

インフルエンザ菌に対しては、b 型インフルエンザ菌莢膜多糖体抗原ワクチン (Hib ワクチン) が臨床応用されているが、上気道におけるインフルエンザ菌感染症のほとんどが無莢膜型 (型別不能) インフルエンザ菌 (Nontypeable *H. influenzae*: NTHi) により引き起こされることから、Hib ワクチンは無効である。NTHi に対するワクチンとしては菌株共通抗原である外膜蛋白 P4 および P6 蛋白が注目されており、動物実験においてその有用性が検討されている<sup>10)</sup>。

ワクチンの投与経路としては、これまでの多くのワクチンが皮下注射や筋肉注射により投与され、IgG 抗体を中心とした全身免疫応答の

賦活を目的としたものであった。しかし、ワクチンによる中耳炎予防を考える場合、鼻咽腔局所において分泌型 IgA 抗体を主役とした免疫応答を誘導し、細菌の定着を抑制することが重要となる。このような局所免疫応答を誘導する方法として、粘膜免疫応答を利用したワクチン (経口ワクチン, 経鼻ワクチン) が注目される<sup>10)</sup>。近年では、さらに免疫機能が十分に发育していない乳幼児に対して、母胎へワクチン接種を行うことにより高い特異的抗体が得られ、経胎盤的に胎児に移行し乳児に防御免疫が得られる母体免疫が、发育早期における免疫能の未成熟を補う効果的な方法として注目されている<sup>11)</sup>。

参 考 文 献

- 1) Briles DE, King JD, Gray MA, et al.: PspA, a protection-eliciting pneumococcal protein: immunogenicity of isolated native PspA in mice. *Vaccine* 14: 858-67, 1997.
- 2) Samukawa T, Yamanaka N, Hollingshead S, et al.: Immune response to surface protein A of *Streptococcus pneumoniae* and to high-molecular-weight outer membrane protein A of *Moraxella catarrhalis* in children with acute otitis media. *J Infect Dis* 181: 1842-5, 2000.
- 3) Samukawa T, Yamanaka N, Hollingshead S, et al.: Immune responses to specific antigens of *Streptococcus pneumoniae* and *Moraxella catarrhalis* in the respiratory tract. *Infect Immun* 68: 1569-73, 2000.
- 4) Murphy TF, Bartos LC, Campagnari AA, et al.: Antigenic characterization of the P6 gene protein of nontypeable *Haemophilus influenzae*. *Infect Immun* 54: 774-9, 1986.
- 5) Munson RS, Granoff DM: Purification and partial characterization of outer membrane protein P5 and P6 from *Haemophilus*

- influenzae type b. *Infect Immun* 49: 544-9, 1985.
- 6) Murphy TF, Bartos LC, Rice PA, et al.: Identification of a 16600-dalton outer membrane protein on nontypeable *Haemophilus influenzae* as a target for human sera bacteriocidal antibody. *J Clin Invest* 78: 1020-7, 1986.
- 7) Yamanaka N, Faden H: Antibody response to outer membrane protein of nontypeable *Haemophilus influenzae* in otitis-prone children. *J Pediatr* 122, 212-8, 1993.
- 8) Hotomi M, Yamanaka N, Saito T, et al.: Antibody response to outer membrane protein P6 of non-typeable and pneumococcal capsular polysaccharides in otitis-prone children. *Acta Otolaryngol* 119: 703-7, 1999.
- 9) Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al.: Finnish Otitis Media Group: Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 344: 403-9, 2001.
- 10) Hotomi M, Saito T, Yamanaka N: Specific mucosal immunity and enhanced nasopharyngeal clearance of nontypeable *Haemophilus influenzae* after intranasal immunization with outer membrane protein P6 and cholera toxin. *Vaccine* 16: 1950-6, 1998.
- 11) Walter M, Polonelli L, Conti S, et al.: Neonatal mouse immunity against group B streptococcal infection by maternal vaccination with recombinant anti-ideotypes. *Nature Medicine* 4: 705-9, 1998.

連絡先：田村 真司

〒641-8510

和歌山県和歌山市紀三井寺 811-1

和歌山県立医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

TEL 073-441-0651 FAX 073-446-3846