

変貌する急性上気道感染症にどう対処するのか

山 中 昇・保 富 宗 城

和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科学教室*

(平成 13 年 3 月 7 日受付・平成 13 年 3 月 29 日受理)

感染症は抗菌薬の開発と進歩に伴いその多くが制圧されたかに思われた。しかし近年、従来は抗菌薬治療により良好な経過をとっていた感染症に難治例が増加するなど、感染症の臨床像に大きな変化がおこっている。耳鼻咽喉科領域の代表的な感染症である急性中耳炎においても、従来までは経口抗菌薬の投与にて容易に治癒していたものが、近年では経口抗菌薬の治療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などの難治例が増加している。急性中耳炎の難治化の要因としては、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 negative ampicillin resistant: BLNAR) などの薬剤耐性菌の急増に加えて、集団保育の普及と低年齢化や母乳栄養の短期化などの社会生活の変化により、薬剤耐性菌が容易に伝播し頻回に感染を繰り返すことが考えられる。また宿主の感染防御能の面から、起炎菌に対する宿主の免疫能の低下も注目されている。このような急性中耳炎の難治化の問題から、変貌する急性上気道感染症に対しては、いままでの感染症研究に見られたような病原微生物の各論的研究に片寄り、個々の感染に伴う現象として経験的にとらえる研究では、もはや感染症の克服は困難な時期にきている。感染症が病原微生物と生体の免疫能とのバランスの上に成り立つものであり、宿主と病原微生物の相互作用として分子レベルで解明するとともに、環境条件や集団における伝播形式などを含めた総合的な研究が必要であり、感染症研究のパラダイム・シフトが進行している。これらの変貌する急性上気道感染症への対策としては、本邦においても明確な治療ガイドラインを早急に設ける必要があるとともに、さらに今後、抗菌薬の開発と薬剤耐性菌のイタチゴッコから抜け出すためには、宿主の免疫に目を向けたより効果的な予防法、すなわちワクチンの開発が早急に望まれる。

Key words: 急性中耳炎, PRSP, BLNAR, 粘膜免疫, ワクチン

感染症とは、外來性病原微生物の感染すなわち病原微生物が付着、定着し増殖することにより何らかの症状が引き起こされた疾病である。抗菌薬の開発と進歩に伴い、いままでに多くの感染症が制圧されてきた。しかし一方で、従来まで抗菌薬治療により容易に治癒していた感染症に難治例が増加するなど、感染症の臨床像が多様化している。

耳鼻咽喉科領域の多くは外界に直接した生体防御の第一線に存在することから、さまざまな外來性病原体にたえず暴露されており、感染症の好発部位となる。なかでも、急性中耳炎は耳鼻咽喉科における代表的な感染症であり、鼻咽腔に存在する起炎菌が経耳管的に中耳腔に感染し発症すると考えられている。急性中耳炎の臨床経過は従来までは良好とされ、経口抗菌薬の投与にて容易に治癒していた。しかし近年、急性中耳炎の臨床像は、経口抗菌薬の治療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するなど大きく変化し問題となっている^{1,2)}。

このような急性中耳炎の臨床像の変貌に関与する要因としては、第1には、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 negative ampicillin resistant, BLNAR) に代表される起炎菌の薬剤耐性化が、第2には集団保育をはじめとする社会生活環境の変化が、第3には宿主の免疫能の関与が考えられる。そのため、変貌する急性感染症に対しては、従来のコッホの「純培養」の原則にもとづき、感染症を病原微生物の感染に伴う現象として経験的にとらえる研究から、感染症が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つものであると考え、宿主と病原微生物の相互作用を分子レベルで検討するとともに、宿主を取り巻く環境や病原微生物を取り巻く微小環境、さらに集団における伝播様式などを含めた総合的な研究が必要となってきた。

本稿では、以上の視点より近年その臨床像が大きく変貌している急性中耳炎を中心に、上気道感染症の多様化に関与する要因について述べ、21世紀の脅威となりつつある薬剤耐性菌感染症に対して、われわれはどのように対処していくべ

きなのか、私見を述べたい。

I. 薬剤耐性菌の現状

急性中耳炎の起炎菌としては、肺炎球菌、インフルエンザ菌およびモラキセラ・カタラーリスが3大起炎菌とされる⁴⁻⁸⁾。肺炎球菌はさらに、アメリカ臨床検査標準委員会 (National Committee for Clinical Laboratory Standards: NCCLS) の基準⁹⁾によりペニシリン G の最小発育阻止濃度 (Minimal Inhibitory Concentration: MIC) が 0.06 $\mu\text{g/mL}$ 以下のペニシリン感性肺炎球菌 (penicillin susceptible *S. pneumoniae*: PSSP), 0.125 ~ 1.0 $\mu\text{g/mL}$ のペニシリン軽度耐性肺炎球菌 (penicillin intermediately resistant *S. pneumoniae*: PISP), 2 $\mu\text{g/mL}$ 以上のペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) に分類されるが、1990 年ごろより PISP および PRSP による難治性中耳炎が増加し臨床上的大きな問題となっている¹⁰⁻¹⁷⁾。「肺炎球菌等による市中感染症研究会」による 1998 年の疫学調査¹⁸⁾では、全臨床分離肺炎球菌の約 33% が PISP, 約 49% が PRSP と急増しているのが現状である。しかし、従来までの細菌培養検査および薬剤感受性検査では、検体の採取方法、検体の保存状態、検体採取から培養処理までの時間、炭酸ガス培養の施行の有無などにより検出状況が左右されるほか、薬剤感受性結果が得られるまでにさらに 3~4 日を要するなど、経験的治療 (empirical therapy) の見直しが迫られている現在では、初期治療の抗菌薬の決定には適さない場合が多くなってきている¹⁹⁾。

1. 分子生物学的手法による耐性遺伝子の検討

1) 肺炎球菌

近年、肺炎球菌のゲノム解析がなされるとともに薬剤耐性化の分子機構の解明がすすめられており、従来までの MIC による薬剤耐性判定に代わり、分子生物学的手

法を用いた遺伝子検索にもとづく薬剤耐性の検討が試みられている^{20,21)}。肺炎球菌の β -ラクタム剤に対する薬剤耐性化は、 β -ラクタム剤の作用標的であるペニシリン結合蛋白 (penicillin binding protein: PBP) 遺伝子の変異により PBP の構造変化が生じ、薬剤親和性が低下するためと考えられている。なかでも特に、PBP 1A, PBP 2X, PBP 2B の変化が重要であり、ペニシリン系抗菌薬に対する耐性には PBP 1A, PBP 2B の変化が⁴⁾、セフェム系抗菌薬に対する耐性には PBP 1A, PBP 2X の変化が関与していると考えられている。ペニシリン耐性肺炎球菌では、これらの PBP を支配する *pbp1a* 遺伝子、*pbp2x* 遺伝子、*pbp2b* 遺伝子の変異が生じており²²⁻²⁶⁾、PCR 法を用いた研究では、急性中耳炎患児の鼻咽腔から分離された肺炎球菌の約 30% で、*pbp1a* 遺伝子、*pbp2x* 遺伝子、*pbp2b* 遺伝子のすべてが変異しており、PBP 遺伝子の変異にともないペニシリン G に対する MIC が増加していた²⁶⁾ (Fig. 1)。また、セフェム耐性を示す *pbp2x* 遺伝子変異株は、NCCLS の分類では PSSP と判定される。このようなペニシリン感性菌の近縁にセフェム耐性化の株が多く存在することは、本邦におけるセフェム系抗菌薬のきわめて高い使用頻度と密接に関与すると考えられ、このまま広範囲の使用が続けば、今後 *pbp2x* 遺伝子変異株がますます増加すると予想され、その動向が注目される。

一方、肺炎球菌のマクロライド系抗菌薬に対する薬剤耐性は、標的の修飾・薬剤排出機構・不活化の3タイプが報告されており、マクロライド系抗菌薬の標的である 23S rRNA を修飾するメチラーゼを支配する *ermAM* 遺伝子、薬剤の排出機構である *efflux* 機構に関与すると考えられている *mefE* 遺伝子の検討がなされている²⁷⁻³²⁾。宇野らは、急性中耳炎患児より分離された肺炎球菌の 47.7% に *mefE* 遺伝子が、29.5% に *ermAM* 遺伝子が発現していることを報告している³³⁾。われわれの検討でも、急性中耳炎患児の鼻咽腔より分離された肺炎球菌の約 70% に *ermAM* 遺伝子、*mefE* 遺伝子の発現が認められている。小児急性中耳炎患児では鼻副鼻腔炎を合併していることが多いことや、鼻副鼻腔炎治療にマクロライド系抗菌薬の少量長期投与がなされることなど、本邦におけるマクロライド系抗菌薬の使用状況とマクロライド耐性化遺伝子を発現した肺炎球菌株の動向も注目される。

2) インフルエンザ菌

インフルエンザ菌は従来より急性中耳炎の重要な起炎菌と考えられているが、滲出性中耳炎の中耳貯留液から分離されることは少なかった。しかし著者らは PCR 法を用い滲出性中耳炎患児の中耳貯留液より高率にインフルエンザ菌の DNA ゲノムが検出されることを報告し³⁴⁾、さらに Post ら³⁵⁾は中耳貯留液よりインフルエンザ菌の mRNA を検出しており、従来の細菌培養検査に

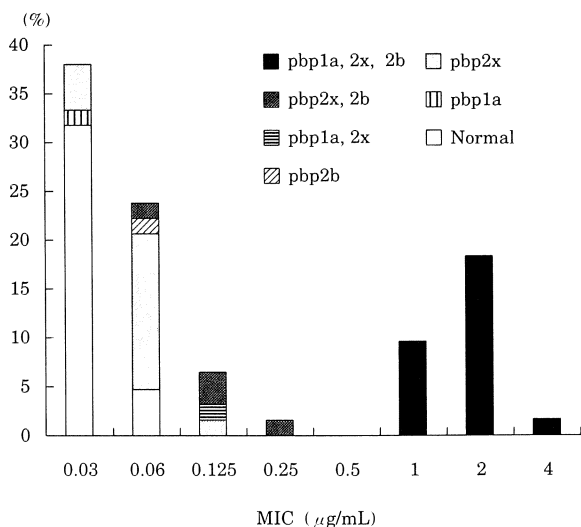


Fig. 1. Correlation between MIC of benzylpenicillin and PBP gene mutations (n=63).

よりインフルエンザ菌が純培養されなかった中耳貯留液内にもインフルエンザ菌が存在することが分かってきた³⁶⁾。したがって、慢性滲出性中耳炎の発症機序として、ウイルス感染、アデノイドによる機械的閉塞、アレルギー炎症などさまざまな要因が考えられてきたが、そのトリIGGERとして細菌感染が重要な役割を果たしていることは疑いがない。

インフルエンザ菌の薬剤耐性化は、1974年に米国でampicillin耐性菌が分離されて以来、 β -ラクタマーゼ産生による耐性化が中心とされてきた。しかし、欧米においては、 β -ラクタマーゼ産生株がインフルエンザ菌の30%以上に存在するのに対して、本邦では15~20%と分離頻度が低く β -ラクタマーゼ産生以外の機序による耐性菌、すなわちBLNARの増加傾向が報告されている^{37~41)}。しかし、BLNARの定義は本邦ではampicillin (ABPC) に対するMIC値が1~2 $\mu\text{g/mL}$ であるのに対し、欧米ではABPCに対するMIC値が2~4 $\mu\text{g/mL}$ と差があるほか、一般に用いられているディスク法による薬剤感受性検査では、ABPCに中等度耐性を示すBLNARが感性和と判断される場合が多いなど明確な統一がなされていない⁴²⁾。BLNARにおける薬剤耐性化機序もペニシリン耐性肺炎球菌と同様に、遺伝子変異によりPBPの構造変化がおり抗菌薬の親和性が低下するためと考えられている^{43,44)}。現在ではインフルエンザ菌においてもゲノム解析が行われており、薬剤耐性化の分子機構が解明されてきている。PCR法により遺伝子変異を検討した結果では、pbp3遺伝子に変異を有するインフルエンザ菌株ではABPCに対するMIC値は0.5~2 $\mu\text{g/mL}$ であり、急性中耳炎患児の鼻咽腔よりインフルエンザ菌の約22.9%に検出されている⁴⁵⁾。一方、 β -ラクタマーゼを支配するbla遺伝子の発現を認める菌株は11.4%に検出されている (Fig. 2)。今後、薬剤耐性化の分子機構の解明とともに遺伝子検索にもとづく薬剤耐性の検討が実地臨床へ早期に応用されることが必要と考える。

2. 鼻咽腔における起炎菌の変化

薬剤耐性菌による急性中耳炎の難治化に関しては、薬剤耐性菌が抗菌薬治療にもかかわらず残存し遷延感染を引き起こすのか、一度は治癒した後に再び感染するのかが問題となる。急性中耳炎は鼻咽腔に存在する起炎菌が経耳管的に中耳腔に感染し発症することから、従来より薬剤耐性菌による急性中耳炎の難治化は薬剤耐性菌が起炎菌の供給源である鼻咽腔に長期に存在し、同一菌により繰り返し経耳管的に感染をおこす可能性が考えられてきた⁴⁶⁾。Carlinらは、1か月以内に急性中耳炎を繰り返した16人に対し起炎菌の変化、肺炎球菌における血清型、インフルエンザ菌における β -ラクタマーゼ産生の有無の検討を行い、75%の症例は異なる菌による再感染であり、25%が同一菌による再燃であると報告して

いる⁴⁷⁾。また、Barenkampらはインフルエンザ菌による急性中耳炎反復例において検討を行い、急性中耳炎の反復間隔が30日未満の場合は同一菌による再燃が、30日以上の場合は異なる菌株による再感染が多いことを報告している⁴⁸⁾。これらの検討は従来までの血清型や薬剤感受性にもとづくものであるが、中耳腔より分離された菌株が急性中耳炎のエピソードごとに変化していることを示唆するもので興味深い。近年ではこれら起炎菌の識別に分子生物学的手法が応用されるようになり、遺伝子レベルでの起炎菌の識別が可能となった。Bernsteinらは起炎菌の供給源である鼻咽腔におけるインフルエンザ菌の変化に注目し、DNA fingerprints法による菌株の識別を行っており、鼻咽腔においてインフルエンザ菌株が変化しながら頻回に感染を繰り返していることを報告している⁴⁹⁾。

急性中耳炎を繰り返した小児の鼻咽腔より分離された肺炎球菌株の中耳炎エピソードごとの変化を、パルスフィールド電気泳動法 (Pulsed-field gel electrophoresis法: PFGE法) により遺伝子多型性を検討した結果では、約75%の症例において急性中耳炎のエピソードごとに鼻咽腔から分離される肺炎球菌株が異なっていた⁵⁰⁾。これらの症例のなかには、異なる患児でありながらPFGE法により同一菌株と判定される菌株が検出される例もあり、鼻咽腔における起炎菌が患児間で伝播していることが考えられる (Fig. 3)。さらに、急性中耳炎が一度は治癒するが、頻回に感染を繰り返す反復性中耳炎 (otitis-prone) 患児においても、多くの場合でそれぞれの中耳炎エピソードごとに鼻咽腔の起炎菌株が異なっていたほか、PRSP株においても同一菌が鼻咽腔に長期に存在するのではなく、異なったPRSP菌株が鼻咽腔に頻回に感染し急性中耳炎を繰り返していると考えら

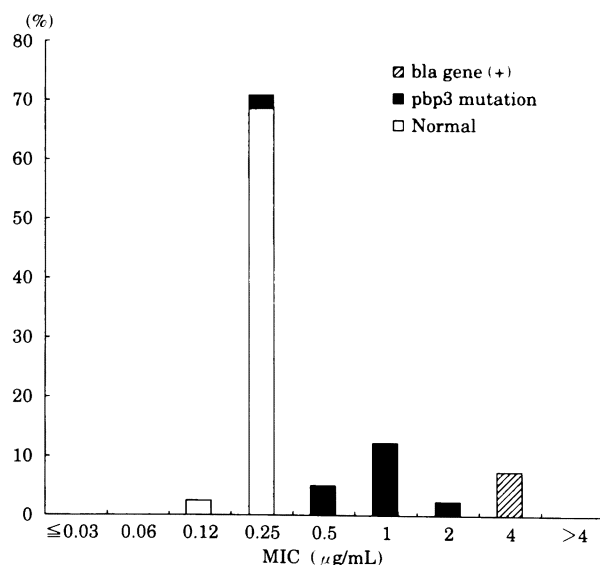


Fig. 2. Correlation between MIC of ampicillin and PBP3 gene mutations and bla gene expression (n=41).

きないことを示している。このように急性中耳炎の多くの症例で、起炎菌株は中耳炎のエピソードごとに異なるため、すべての菌株に対する共通な免疫をもたない宿主では、容易に中耳炎が反復すると考えられる。

インフルエンザ菌の共通抗原としては、外膜蛋白のひとつである P6 蛋白が注目されている⁶⁰⁻⁶²⁾。健康人における血清中抗 P6 蛋白特異的抗体価の検討では、P6 蛋白に対する抗体産生は IgG 抗体が主体を占めており、臍帯血中には母親由来の抗 P6 蛋白特異的 IgG 抗体が高濃度に存在するが、生後 6 か月ごろまでに急激に低下する。その後加齢に伴って 10 歳ごろまではほぼ直線的に上昇し、その後再び低下し成人で臍帯血のレベルが

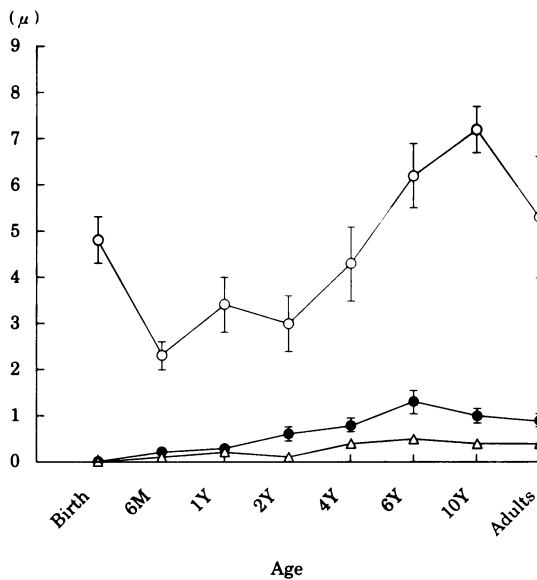


Fig. 4. Antibody responses to P6 from nontypeable *Haemophilus influenzae* in the general population. IgG (○), IgM (●), IgA (△)

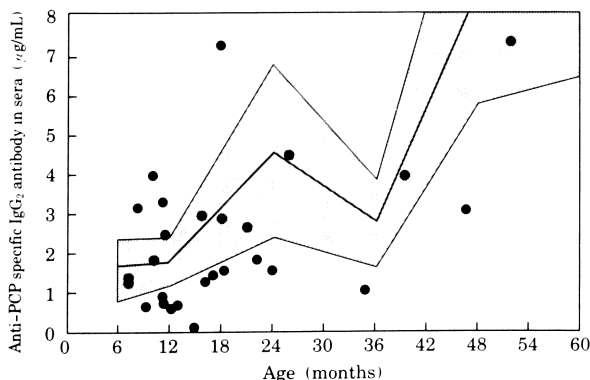


Fig. 5. Antibody responses to P6 from nontypeable *Haemophilus influenzae* in otitis-prone children. Gray area: mean $\pm$ 2 S. D. of healthy children.

維持される。しかし、生後 6 か月から 2 歳ごろ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り、この期間は急性中耳炎罹患率も高く、P6 蛋白に対する小児の免疫能の低下とインフルエンザ菌による中耳炎の発症との関連性を唆しておりきわめて興味深い期間である⁶³⁾ (Fig. 4)。反復性中耳炎患児におけるインフルエンザ菌特異的免疫応答につき検討したところ、反復性中耳炎患児では約 45% に抗 P6 蛋白特異的 IgG 抗体価の低下が認められた⁶⁴⁾ (Fig. 5)。また、反復性中耳炎グループと非反復性中耳炎グループの間で血清中抗 P6 蛋白特異的 IgG 抗体価の推移を比較検討した結果では、非反復性中耳炎グループでは年齢に伴う良好な上昇カーブを示すのに対し、反復性中耳炎グループでは頻回のインフルエンザ菌の感染にもかかわらず、抗 P6 蛋白特異的 IgG 抗体価の上昇が悪く、生後 4 歳ごろようやく抗体価の上昇が認められている⁶⁵⁾ (Fig. 6)。このような反復性中耳炎患児における免疫応答の低下の原因としては、免疫系のスロースターターあるいは経鼻 (経口) 寛容などの可能性が考えられるが、まだあきらかではない。

肺炎球菌に対する免疫応答に関しては、臨床的に重要な 23 種の血清型の肺炎球菌莢膜多糖体抗原よりなる多価コンポーネントワクチン (Pneumovax(r): MERCK & CO. Whitehouse Station, N.J., USA) を抗原とした ELISA 法により、肺炎球菌特異的 IgG 2 抗体価を検討した結果、反復性中耳炎患児の約 54% に特異的抗体価の低値を認めた⁶⁴⁾ (Fig. 7)。反復性中耳炎患児においては、これらの細菌抗原のみでなく風疹ウイルス抗原ワクチンに対する抗体産生能の低下も報告されており⁶⁵⁾、従来指摘されている以上に広範囲の免疫異常が存在する可能性が考えられる。

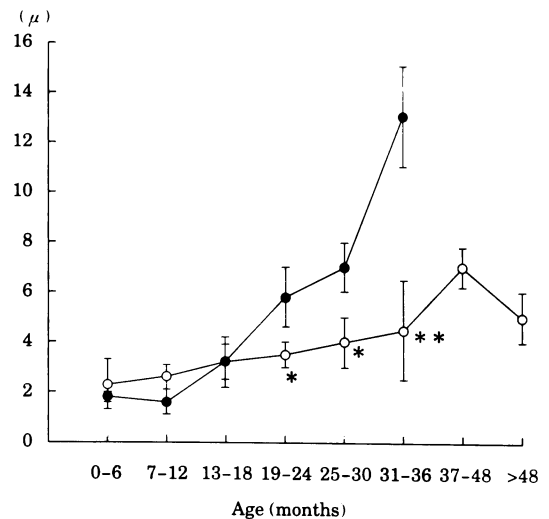


Fig. 6. Development of anti-P6 specific IgG antibody in otitis-prone and in healthy children. Otitis-prone (○), healthy children (●), *p < 0.05, **p < 0.01.

2. 局所免疫応答

急性中耳炎は鼻咽腔に存在する起炎菌が経耳管的に中耳腔に感染することにより発症すると考えられている。インフルエンザ菌が起炎菌として判明している反復性中耳炎患児の貯留液中には、インフルエンザ菌のP6蛋白に対する特異的IgG抗体が92%、IgM抗体が70%、IgA抗体が78%、分泌型IgA抗体が45%の割合で検出され、貯留液中の抗P6蛋白特異的IgG抗体の濃度は血清中の抗体濃度と強い正の相関を示す (Fig. 8) とともに貯留液中の細菌数とは負の相関を示す⁶⁰⁾ (Fig. 9)。このことは、中耳腔内に感染し増殖したインフルエンザ菌に対する特異的IgG抗体は、血清から中耳腔内に移行した血清IgG抗体であり、この抗体はインフルエンザ菌に対して殺菌的に働いていることを強く示唆している。一方、鼻咽腔洗浄液中には高頻度に抗P6蛋白特異的分泌型IgA抗体が検出され、抗体濃度が高い場合には洗浄液中にインフルエンザ菌が検出されないことが判明した (Fig. 10)。このような鼻咽腔における免疫応答には咽頭扁桃 (アデノイド) が関与するとの報告もあり^{67,68)}、鼻咽腔において特異的な粘膜免疫応答が誘導され、インフルエンザ菌に対して抑制的に働くとともに、中耳腔においては血清中から漏出した特異的IgG抗体

が抗菌的に作用し、インフルエンザ菌が免疫学的に排除されると考える。

乳幼児期における鼻咽腔細菌叢の形成に影響する要因としては授乳状態が考えられている。授乳状態は中耳炎の罹患頻度と密接に関係し、母乳栄養の小児では急性中耳炎の反復を規定する1歳までの急性中耳炎罹患率が低下することが報告されている⁶⁹⁾。Harabuchiらは母乳中のインフルエンザ菌特異的抗体と鼻咽腔のコロニー形成および中耳炎罹患回数との関連を検討し、母乳中のインフルエンザ菌のP6蛋白特異的分泌型IgA抗体価と乳児鼻咽腔のインフルエンザ菌コロニー形成が負の相関を示し、さらに抗P6蛋白特異的分泌型IgA抗体価が高い母乳を飲んでる乳児では、中耳炎の罹患回数が有意に少ないことが示された⁶⁹⁾。すなわち、母乳中のインフルエンザ菌特異的分泌型IgA抗体が乳児における鼻咽腔のインフルエンザ菌コロニーの形成を阻害し、経耳管の感染による中耳炎の罹患を予防すると考えられる。これらのデータは、全身免疫応答のみでなく鼻咽腔および中耳腔局所における粘膜免疫応答の重要性を示唆するものであり、さらに乳幼児における鼻咽腔の細菌コロニー形成および上気道感染症に対する易感性に対して、母乳栄養の重要性をあらためて喚起するものであり、近

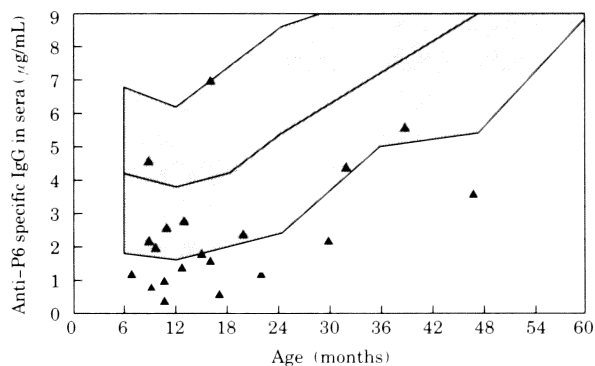


Fig. 7. Antibody responses to pneumococcal capsular polysaccharides in otitis-prone children. Gray area: mean $\pm$ 2 S. D. of healthy children.

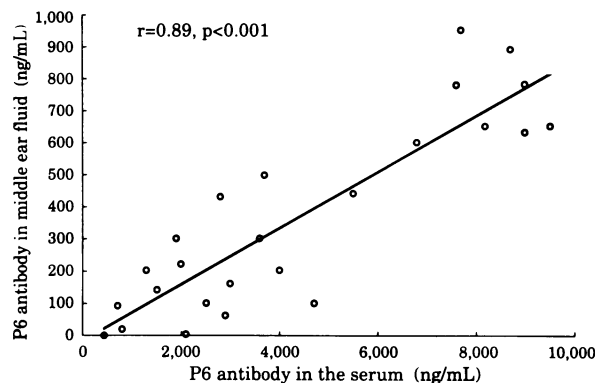


Fig. 8. Relationship between anti-P6 specific IgG in the serum and in middle ear fluid.

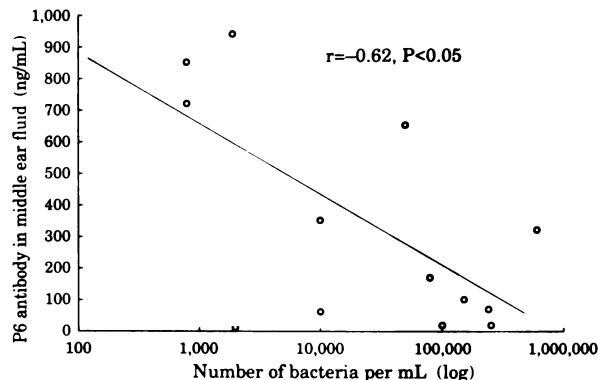


Fig. 9. The relationship between anti-P6 specific IgG in middle ear fluid and the number of bacteria.

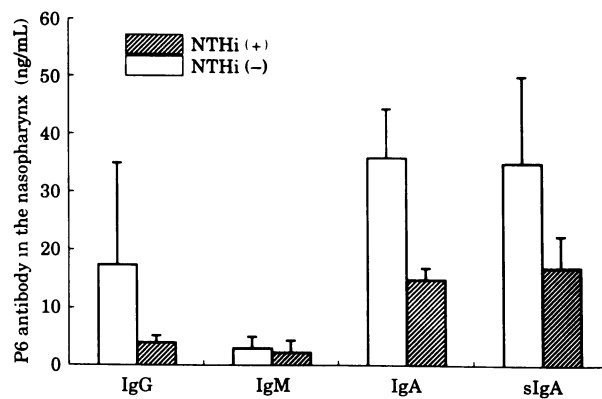


Fig. 10. Anti-P6 specific antibody responses in the nasopharynx of children with (closed column) or without nontypeable *Haemophilus influenzae* (open column).

年の社会生活環境の変化にともない母乳栄養の機会が減少したことも、急性中耳炎の反復、難治化などの臨床像の多様化に大きく影響している可能性が高い。

IV. 変貌する感染症への対策

1. 上気道感染症は重症度、リスクファクターなどを考慮して、治療選択を行う必要がある。

従来から薬剤耐性菌に対しては、より強力な抗菌薬の開発という点に目を奪われがちであるが、いままでの経験にもとづく抗菌薬による治療 (empirical therapy) では、さらなる耐性菌が選択されていく可能性がある。薬剤耐性菌を増加させないためには、抗菌薬の使用を減少させることが大原則であるが、そのためには抗菌薬の使用およびその選択のためのガイドラインが必要である。米国ではすでに、疾病管理センター (Center of Disease Control: CDC) より薬物動態、薬物力学にもとづいた中耳炎⁷⁰⁾および副鼻腔炎⁷¹⁾の治療ガイドラインが示されている。しかしこのガイドラインはその使用する抗菌薬の種類や使用法が本邦に適していないため、本邦独自の治療ガイドラインの作成が早急に望まれている。われわれは中耳炎の臨床経過を点数化し評価するスコアリング・システムを開発し、重症度にもとづいた治療ガイドラインの作成を試みている⁷²⁾。すなわち、スコアにより軽症、重症に分類し、さらにリスクファクター (2歳以下、抗菌薬治療の既往、中耳炎の反復、集団保育児) を組み合わせて、Table 1のような治療選択を行っている。

2. 鼓膜切開や鼻腔洗浄などの排膿処置の重要性を見直す必要がある

健康な小児の鼻咽腔にも PRSP, BLNAR などの薬剤耐性菌が頻回に検出されるが、これらの小児がすぐに感染症を引き起こすことはない。すなわち健康な生体は細菌やウイルスなどの外来性の異物を免疫により排除する

ことができる。何らかの原因により生体の免疫能で排除できないほどに細菌が増加した場合に感染症が引き起こされる。したがって感染症の治療としては、生体の免疫能が処理できる細菌量にまで減量すればよいわけで、必ずしも完全に除菌する必要はないと考える。このような細菌の減量という考えから、薬剤耐性菌の急増という現状において、感染症の原則である排膿にもう一度目を向ける必要がある。すなわち中耳炎に対する鼓膜切開、副鼻腔炎に対する鼻腔洗浄などの排膿処置やネブライザー療法などの局所治療などの重要性を見直す必要があると考える。

V. 上気道感染症に対するワクチン予防の可能性

難治化する感染症に対しては、抗菌薬の開発のみで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⁷³⁻⁷⁷⁾。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か月以下の乳幼児では効果がなく、またそれ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^{78,79)}。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、十分な特異的IgG抗体を産生させる試みがなされているほか⁸⁰⁾、Pneumococcal surface protein A (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いる⁸¹⁻⁸⁴⁾。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⁸⁵⁾、上気道におけるインフルエンザ菌感染症のほとんどが型別不能インフルエンザ菌 (Nontypeable *Haemophilus in-*

Table 1.

Clinical status of AOM (day 1)	Risk factors	Initial treatment (day 1)	Failure of initial treatment (days 3 to 5)	Failure of 2nd treatment (days 7 to 10)
Mild	-	no antibiotics	AMPC	CVA/AMPC CDTR-PI
	+	AMPC	CVA/AMPC AMPC (high dose)	CVA/AMPC (high dose) CDTR-PI (high dose) myringotomy
Severe	-	AMPC	CVA/AMPC CDTR-PI	myringotomy CDTR-PI (high dose)
	+	AMPC (high dose) CDTR-PI	CVA/AMPC (high dose) CDTR-PI (high dose) myringotomy	myringotomy CTRX (iv)

AMPC: 40 mg/kg, CDTR: 10 mg/kg, CVA/AMPC: 40 mg/kg, AMPC (high dose): 60-80 mg/kg, CDTR-PI (high dose): 15-20 mg/kg, CVA/AMPC (high dose): 60-80 mg/kg, CTRX: 50 mg/kg

Risk factors: Age younger than 2 y.o., Prior antibiotic treatment, Recurrent episodes of AOM, Day care attendance

AMPC: amoxicillin, CVA/AMPC: clavulanic acid/amoxicillin, CDTR-PI: cefditoren pivoxil, CTRX: ceftriaxone

fluenzae: 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⁸⁶⁻⁸⁸⁾、動物実験においてその有用性が検討されている⁸⁹⁾。モラキセラ・カタラーリスに対しても同様に表現抗原である CD 抗原^{90,91)}、UspA^{83,84,92)} が注目されており、ワクチン抗原として期待される。

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⁹³⁾。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）が注目されており、われわれは動物実験において、インフルエンザ菌の外膜蛋白 P6 を用いた経鼻免疫の有用性を報告した⁸⁹⁾。近年では、さらに免疫機能が十分に発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、発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⁹⁴⁻⁹⁵⁾。さらに従来のワクチンとまったく異なる概念から、標的抗原の遺伝子をプラズミド DNA に組み込み免疫することにより、DNA の一部が核内に入り組み込まれ抗原蛋白を作り、この抗原蛋白が B 細胞および T 細胞を活性化して特異的免疫応答を誘導することができる遺伝子ワクチン⁹⁶⁻⁹⁹⁾ の検討がなされている。

VI. ま と め

急性中耳炎に代表される上気道感染症は近年、薬剤耐性菌の出現や母乳栄養の短期化、集団保育などの社会生活環境の変化とともに大きく変貌している。そのため、感染症を起炎菌の感染により引き起こされる症状としてとらえていた従来の考え方から、起炎菌と生体との相互関係として分子レベルまたは集団レベルで総合的にとらえる研究へと、感染症研究のパラダイム・シフトが必要である。

文 献

- 1) 山中 昇, 保富宗城: 中耳炎難治化の要因。小児科 40: 1093~1099, 1999
- 2) 山中 昇, 保富宗城: 変貌する急性感染症—薬剤耐性菌への対策—。耳鼻臨床 93: 431~437, 2000
- 3) 保富宗城, 山中 昇: 急性中耳炎におけるペニシリン耐性肺炎球菌の現状と対策。小児耳 21: 22~25, 2000
- 4) Teele D W, Klein J O, Rosener B A: Epidemiology of otitis media in children. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 89 (Suppl 68): 5~6, 1980
- 5) 馬場駿吉, 大山 勝, 形浦昭克, 他: 中耳炎・副鼻腔炎臨床分離菌全国サーベイランス 第 1 報—中耳炎・副鼻腔炎からの分離菌頻度—。日耳鼻感染症誌 14: 71~83, 1996
- 6) Commisso R, Romero-Orellano F, Montanaro P B, et al.: Acute otitis media: bacteriology and bacterial resistance in 205 pediatric patients. Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 56: 23~31, 2000
- 7) 杉田麟也: 耳鼻咽喉科領域の主要な感染症の原因菌の変遷。化学療法の領域 11: 26~33, 1995
- 8) 馬場駿吉: 耳鼻咽喉科領域の感染症—その検出菌の動向と薬剤選択—。JOHNS 4: 525~528, 1988
- 9) National committee for clinical laboratory standards: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. M 100-S 8 (Vol.18, No.1). National committee for clinical laboratory standards, Villanova, PA, 1998
- 10) 末武光子, 人間田美保子: 耐性肺炎球菌と急性中耳炎の難治化。JOHNS 13: 1147~1151, 1997
- 11) 杉田麟也: 小児急性中耳炎検出菌と薬剤感受性。JOHNS 13: 1139~1145, 1997
- 12) 宇野芳史: Penicillin 耐性肺炎球菌による幼児急性中耳炎の臨床的、細菌学的検討。日化療会誌 46: 396~403, 1998
- 13) 馬場駿吉, 大山 勝, 形浦昭克, 他: 中耳炎・副鼻腔炎臨床分離菌全国サーベイランス 第 2 報—経口抗菌薬に対する分離菌の感受性—。日耳鼻感染症誌 14: 84~98, 1996
- 14) 杉田麟也: ペニシリン中等度耐性肺炎球菌による難治性中耳炎の治療経験。感染症 19: 37~39, 1989
- 15) 杉田麟也, 深本克彦, 小栗豊子, 他: 1 歳未満の難治性中耳炎。日耳鼻感染症誌 8: 58~63, 1990
- 16) 杉田麟也, 出口浩一, 藤巻 豊, 他: 急性中耳炎の原因菌—ペニシリン低感受性肺炎球菌と反復性中耳炎の関係—。日耳鼻感染症誌 12: 79~84, 1994
- 17) 田中久夫: 当院における PISP の臨床的意義と問題点および薬剤感受性。日耳鼻感染症誌 14: 104~109, 1996
- 18) 紺野昌俊: 再検討が迫られる市中感染症—PRSP, BLNAR を中心に—。Jpn J Antibiol 52 (Suppl B): 105~107, 1999
- 19) 小栗豊子, 小野米子: 日常検査における検出法の問題点—肺炎球菌の分離, 同定, 血清型別, ペニシリン耐性株のスクリーニング法—。臨床と微生物 22: 145~151, 1995
- 20) Jalal H, Organiji S, Reynolds J, et al.: Determination of penicillin susceptibility of Streptococcus pneumoniae using the polymerase chain reaction. J. Clin. Pathol. Mol. Pathol. 50: 45~50, 1997
- 21) Ubukata K, Murakai O, Igarashi A, et al.: Identification of penicillin and other beta-lactam resistance in Streptococcus pneumoniae by polymerase chain reaction. J. Infect. Chemoth. 3: 190~197, 1998
- 22) 生方公子, 紺野昌俊: ペニシリン耐性肺炎球菌の臨床分離株における薬剤耐性機構について—ペニシリン結合蛋白と PBP 2 B 遺伝子の解析—。Chemother. 42: 1225~1235, 1994
- 23) 田村 淳, 清水博之, 井上松久: 肺炎球菌の薬剤耐性機構。化学療法の領域 10: 625~631, 1994
- 24) 生方公子: 肺炎球菌におけるペニシリン耐性機構。臨床と微生物 22: 137~144, 1995
- 25) 生方公子: 多剤耐性菌の問題点—ペニシリン耐性肺炎球菌における耐性化のメカニズム—。日本臨床 55:

- 1213~1218, 1997
- 26) 保富宗城, 島田 純, 鈴木正樹, 他: PCR 法による急性中耳炎患児鼻咽腔よりのペニシリン耐性肺炎球菌の検出。日耳鼻 101: 924~930, 1998
- 27) 紺野昌俊, 生方公子: β -ラクタム系薬とマクロライド系薬耐性機構。改訂—ペニシリン耐性肺炎球菌。p.108~110, 協和企画通信, 東京, 1999
- 28) Ubukata K, Iwata S, Sunakawa K: In vitro activities of new ketolide HMR 3647 and other macrolide antibiotics against *Streptococcus pneumoniae* having *ermAM* and genes that mediate macrolide resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* In press
- 29) Sutcliffe S, Grebet T, Tait-Kamradt A, et al.: Detection of erythromycin-resistant determinants by PCR. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40: 2562~2566, 1996
- 30) 村木智子, 五十嵐厚美, 旭 泰子, 他: 肺炎球菌におけるマクロライド系薬剤耐性をコードする *ermAM* と *mefE* 遺伝子について。日治療法会誌 46: 135, 1998
- 31) 小原康治: 今日のマクロライド系抗菌薬の耐性化の傾向。日治療法会誌 48: 169~190, 2000
- 32) Nakajima Y: Mechanism of bacterial resistance to macrolide antibiotics. *J. Infect. Chemother.* 5: 61~74, 1999
- 33) 宇野芳文, 生方公子: PCR 法による小児急性中耳炎症例の上咽頭からの *Streptococcus pneumoniae* の検出。日治療法会誌 47: 701~711, 1999
- 34) Hotomi M, Tabata T, Kakiuchi H, et al.: Detection of *Haemophilus influenzae* in middle ear of otitis media with effusion by polymerase chain reaction. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 27: 119~126, 1993
- 35) Post J C, Preston R A, Aul J J, et al.: Molecular analysis of bacterial pathogens in otitis media with effusion. *JAMA* 273: 1598~1604, 1995
- 36) Rayner M G, Zhang Y, Gorry M G, et al.: Evidence of bacterial metabolic activity in culture-negative otitis media with effusion. *JAMA* 279: 296~299, 1998
- 37) Markowitz S M: Isolation of an ampicillin-resistant, non- β -lactamase-producing strain of *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17: 80~83, 1980
- 38) 小栗豊子, 三澤成毅, 中村文子, 他: インフルエンザ菌の薬剤感受性—年次推移を中心に—。化学療法の領域 7: 1147~1156, 1998
- 39) Doern G V, Brueggemann A B, Pierce G, et al.: Antibiotic resistance among clinical isolate of *Haemophilus influenzae* in the U.S. in 1994 and 1995 and detection of β -lactamase-positive strains resistant to Amoxicillin-Clavulanate: Result of a national multicenter surveillance study. *Antimicrob. Agents Chemother.* 41: 292~297, 1997
- 40) Mendelman P M, Chaffin D O, Stull T L, et al.: Characterization of non- β -lactamase-mediated ampicillin resistance in *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 26: 235~244, 1984
- 41) Seki H, Kasahara Y, Ohta K, et al.: Increasing prevalence of ampicillin resistant, non- β -lactamase-producing strain of *Haemophilus influenzae* in children in Japan. *Chemotherapy* 45: 15~21, 1999
- 42) Giger O, Mortensen J E, Clark R B, et al.: Comparison of five different susceptibility test methods for detecting antimicrobial agent resistance among *Haemophilus influenzae* isolates. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 24: 145~153, 1996
- 43) Parr T R, Bryan L E: Mechanism of resistance of an ampicillin-resistant, β -lactamase-negative clinical isolate of *Haemophilus influenzae* type b to β -lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 25: 747~753, 1984
- 44) Clairoux N, Picard M, Brochu A, et al.: Molecular basis of non- β -lactamase-mediated resistance to β -lactam antibiotics in strains of *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36: 1504~1513, 1992
- 45) 紺野昌俊: 再検討が迫られる市中感染症—PRSP, BLNARを中心に—。Jpn. J. Antibio. 52: (Suppl. B), 1999
- 46) 杉田麟也, 市川銀一郎, 後藤重雄, 他: 急性化膿性中耳炎における中耳と上咽頭の細菌の関係。日耳鼻 82: 751~757, 1979
- 47) Carlin S A, Marchant C D, Shurin P A, et al.: Early recurrences of otitis media: reinfection or relapse? *J. Pediatr.* 110: 20~25, 1987
- 48) Barenkamp S J, Shurin P A, Marchant C D, et al.: Do children with recurrent *Haemophilus influenzae* otitis media become infected with a new organism or reacquire the original strain? *J. Pediatr.* 105: 533~537, 1984
- 49) Bernstein J M, Dryja D, Loos B, et al.: Restriction fragment mapping of nontypeable *Haemophilus influenzae*: A new tool to study this middle ear pathogen. *Otolaryngol. Head and Neck Surg.* 100: 200~206, 1989
- 50) 島田 純, 山中 昇, 保富宗城, 他: 小児上気道感染における起炎菌の分子生物学的検討—小児急性中耳炎における肺炎球菌の検討—。日耳鼻 103: 552~559, 2000
- 51) Jero J, Karma P: Prognosis of acute otitis media, factors associated with the development of recurrent acute otitis media. *Acta Otolaryngol. Suppl* 529: 30~33, 1997
- 52) Jero J, Kentala E, Karma P: Factors associated with the development of recurrent acute otitis media—the significance of choosing the right and accurate dependent and independent variables in the multivariate analysis. *Acta Otolaryngol. Suppl* 543: 67~69, 2000
- 53) Faden H, Harabuchi Y, Yamanaka N, et al.: The influence of feeding status on nasopharyngeal colonization and otitis media in infants: protective role of breast milk antibody. Mogi G, et al (eds), pp. 485~488, Recent advances in otitis media, KUGLER Publications, Amsterdam, 1993
- 54) 伊藤真人, 白井明子, 巽垂希子, 他: 保育園児の鼻咽腔ペニシリン耐性肺炎球菌。耳鼻臨床 92: 1071~1079, 1999
- 55) Yano H, Suetake M, Kuga A, et al.: Pulsed-field gel electrophoresis analysis of nasopharyngeal flora in children attending a day care center. *J. Clin.*

- Microbiol. 38: 625~629, 2000
- 56) Howie V M, Ploussard J H, Sloyer J: The "otitis-prone" condition. *Am. J. Dis. Child.* 129: 676~678, 1975
- 57) 小林俊光, 末武光子, 保富宗城, 他: 反復性中耳炎の病態と治療. *耳展* 42: 73~97, 1999
- 58) Shurin P A, Pelton S I, Tager I B, et al.: Bactericidal antibody and susceptibility to otitis media caused by nontypeable strains of *Haemophilus influenzae*. *J. Pediatr.* 97: 364~369, 1980
- 59) Bernstein J M, Faden H, Loos B G, et al.: Recurrent otitis media with non-typeable *Haemophilus influenzae*: the role of serum bactericidal antibody. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 23: 1~13, 1992
- 60) Murphy T F, Bartos L C, Campagnari A A, et al.: Antigenic characterization of the P 6 gene protein of nontypeable *Haemophilus influenzae*. *Infect. Immun.* 54: 774~779, 1986
- 61) Munson R S, Granoff D M: Purification and partial characterization of outer membrane protein P 5 and P 6 from *Haemophilus influenzae* type b. *Infect. Immun.* 49: 544~549, 1985
- 62) Murphy T F, Bartos L C, Rice P A, et al.: Identification of a 16600-dalton outer membrane protein on nontypeable *Haemophilus influenzae* as a target for human serum bactericidal antibody. *J. Clin. Invest.* 78: 1020~1027, 1986
- 63) Yamanaka N, Faden H: Antibody response to outer membrane protein of nontypeable *Haemophilus influenzae* in otitis-prone children. *J. Pediatr.* 122: 212~218, 1993
- 64) Hotomi M, Yamanaka N, Saito T, et al.: Antibody responses to the outer membrane protein P 6 of nontypeable *Haemophilus influenzae* and pneumococcal capsular polysaccharides in otitis-prone children. *Acta Otolaryngol.* 119: 703~707, 1999
- 65) Prellner K, Harsten G, Lofgren B, et al.: Responses to rubella, tetanus, and diphtheria vaccines in otitis-prone and non-otitis prone children. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 99: 628~632, 1990
- 66) Yamanaka N, Faden H: Local antibody response to P 6 of nontypeable *Haemophilus influenzae* in otitis-prone and normal children. *Acta Otolaryngol. (Stockh)* 113: 524~529, 1993
- 67) Kodama H, Faden H: Cellular immunity to the P 6 outer membrane protein of nontypeable *Haemophilus influenzae*. *Infect. Immun.* 63: 2467~2472, 1995
- 68) Kodama H, Faden H, Harabuchi Y, et al.: Adenoid lymphocyte responses to outer membrane protein P 6 of nontypeable *Haemophilus influenzae* in children with and without otitis media. *Acta otolaryngol (Stockh)* 523: 153~154, 1996
- 69) Harabuchi Y, Faden H, Yamanaka N, et al.: Human milk secretory IgA antibody to nontypeable *Haemophilus influenzae*: Possible protective effects against nasopharyngeal colonization. *J. Pediatr.* 124: 193~198, 1994
- 70) Dowell S F, Butler J C, Giebink G S, et al.: Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance—a report from the Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 18: 1~9, 1999
- 71) Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. Sinus and Allergy Health Partnership. *Otolaryngol. Head and Neck Surg.* 123: 5~31, 2000
- 72) 保富宗城: 中耳炎のリスクファクターと治療ガイドライン. 山中 昇 編「変貌する急性中耳炎—ペニシリン耐性肺炎球菌性中耳炎の現状と対策」. pp 169~185, 金原出版, 東京, 2000
- 73) Giebink G S: Vaccination against middle ear bacterial and viral pathogens. *Ann NY. Acad. Sci.* 29: 330~352, 1997
- 74) Ogra P L, Barenkamp S J, Mogi G, et al.: Microbiology, immunology, and vaccination. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 107: 29~49, 1998
- 75) 山中 昇: 反復性中耳炎の治療. *JOHNS* 13: 1152~1157, 1997
- 76) 山中 昇: 反復性中耳炎とワクチン予防の可能性. *耳鼻臨床* 87: 869~877, 1994
- 77) Pneumococcal vaccines: WHO position paper. *Wkly. Epidemiol. Rec.* 23: 177~184, 1999
- 78) O'Brien K L, Steinhoff M C, Edwards K, et al.: Immunologic priming of young children by pneumococcal glycoprotein conjugate, but not polysaccharide, vaccines. *Pediatr. Infect. Dis.* 15: 425~430, 1996
- 79) Eskola J, Takala A K, Kilpi T M, et al.: Clinical evaluation of new pneumococcal vaccines: the Finnish approach. Preclinical and clinical development of new vaccines. Plotkin S, et al (eds), pp 85~92, *Dev. Biol. Stand.*, Karger, Basel, 1998
- 80) Giebink G S, Meire J D, Quartey M K, et al.: Immunogenicity and efficacy of *Streptococcus pneumoniae* polysaccharide protein conjugate vaccines against homologous and heterologous serotypes in the chinchilla otitis media model. *J. Infect. Dis.* 173: 119~127, 1996
- 81) Briles D E, King J D, Gray M A, et al.: PspA, a protection-eliciting pneumococcal protein: immunogenicity of isolated native PspA in mice. *Vaccine* 14: 858~867, 1997
- 82) Wu H Y, Nahm M H, Guo Y, et al.: Intranasal immunization of mice with PspA (pneumococcal surface protein A) can prevent intranasal carriage, pulmonary infection, and sepsis with *Streptococcus pneumoniae*. *J. Infect. Dis.* 175: 839~846, 1997
- 83) 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: 1842~1845, 2000
- 84) 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: 1569~1573, 2000
- 85) Eskola J, Peltola H, Takala A K, et al.: Efficacy of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine in infancy. *N. Engl. J. Med.* 317: 717~722, 1987

- 86) Green B A, Metcalf B J, Quinn-Dey T, et al.: A recombinant non-fatty acylated form of the Hi-PAL (P6) protein of *Haemophilus influenzae* elicits biologically active antibody against both nontypeable and type b *H. influenzae*. *Infect. Immun.* 58: 3272~3278, 1990
- 87) DeMaria T F, Murwin D M, Leake E R: Immunization with outer membrane protein P6 from nontypeable *Haemophilus influenzae* induces bactericidal antibody and affords protection in the chinchilla model of otitis media. *Infect. Immun.* 64: 5187~5192, 1996
- 88) Green B A, Vazquez M E, Zlotnick G W, et al.: Evaluation of mixtures of purified *Haemophilus influenzae* outer membrane proteins in protection against challenge with nontypeable *H. influenzae* in the chinchilla otitis media model. *Infect. Immun.* 61: 1950~1957, 1993
- 89) 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: 1950~1956, 1998
- 90) Murphy T F, Kirkham C, Lesse A J: The major heatmodifiable outer membrane protein CD is highly conserved among strains of *Branhamella catarrhalis*. *Mol. Microbiol.* 10: 87~98, 1993
- 91) Harabuchi Y, Murakata H, Goh M, et al.: Serum antibodies specific to CD outer membrane protein of *Moraxella catarrhalis*, P6 outer membrane protein of non-typeable *Haemophilus influenzae* and capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae* in children with otitis media with effusion. *Acta Otolaryngol.* (Stockh) 118: 826~832, 1998
- 92) Chen D, McMichael J C, VanDerMeid K R, et al.: Evaluation of purified UspA from *Moraxella catarrhalis* as a vaccine in a murine model after active immunization. *Infect Immun* 64 (6): 1900~1905, 1996
- 93) Sloyer J L, Howie V M, Ploussard J H, et al.: Immune response to acute otitis media; association between middle ear fluid antibody and the clearing of clinical infection. *J. Clin. Microbiol.* 4: 306~308, 1976
- 94) Lee C J, 林 桂堂, 小泉快夫: 母胎免疫による発育早期感染防御—多糖類結合体の免疫—. *小児科臨床* 50: 1679~1685, 1997
- 95) 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: 705~709, 1998
- 96) Strugnell R A, Drew D, Mercieca J, et al: DNA vaccines for bacterial infections. *Immunol Cell Biol* 75: 364~369, 1997
- 97) Tang D C, DeVit M, Johnston S A: Genetic immunization is a simple methods for eliciting an immune response. *Nature* 356: 152~154, 1992
- 98) Wolff J A, Malone R, Williams P, et al.: Direct gene transfer into muscle in vivo. *Science* 247: 1465~1468, 1990
- 99) Koide Y, Nagata T, Yoshida A, et al.: DNA vaccines. *Jpn. J. Pharmacol.* 83: 167~174, 2000

The urgent demand for new management approaches in the treatment of intractable upper respiratory tract infections caused by drug-resistant microbes

Noboru Yamanaka and Muneki Hotomi

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Wakayama Medical University,
811-1, Kimiidera, Wakayama-shi 641-0012, Japan

The emergence of antibiotic resistance in pathogens responsible for the majority of upper respiratory tract infections, such as acute otitis media (AOM), has made the appropriate selection of antibiotic therapy more critical than ever. Nasopharyngeal cultures may be a rapid and practical alternative to tympanocentesis in the selection of an appropriate and effective treatment. The recent development of a clinical scoring system to evaluate the severity of an episode of AOM, along with an analysis of risk factors that may be present, should provide further guidance for the management of AOM. Polymerase chain reaction and pulsed-field gel-electrophoresis should be useful for determining genetic alterations in penicillin-binding protein genes and deciding whether a particular AOM case is the result of reinfection or infection with a new strain, enabling a more effective management of this disease. Recent research has demonstrated that specific host immunity to certain pathogens is a reliable measure of an individual's susceptibility to otitis, making the need for AOM immunoprophylaxis imperative. Some children with subtle immunologic deficits are prone to recurrent episodes of otitis media. Unfortunately, these immunologic differences make the task of developing effective vaccines even more daunting. Our research on nasal vaccines may be a breakthrough for mucosal immunity. Preliminary studies suggest that intranasal vaccination with the outer membrane protein of *Haemophilus influenzae* produces both nasal-specific IgA and serum-specific IgG. In addition, new DNA vaccines currently in development offer promise for the prevention of bacterial infections such as AOM. All of these approaches should aid in the improved management and prevention of intractable upper respiratory tract infections.