

【総 説】

反復性中耳炎に対する肺炎球菌
結合型ワクチンの予防効果

いずみ 泉 のぶ お 夫

キーワード：肺炎球菌結合型ワクチン (PCV)，急性中耳炎，反復性中耳炎，
鼓膜換気チューブ，菌 (株) 交替 (replacement)

要 旨

急性中耳炎 (AOM) には3歳までに80%以上が1度は罹患し、発症が年少ほど後に反復しやすく、10～20%が反復性 AOM になる。最多の原因菌は肺炎球菌 (Sp) である。乳児期早期の PCV 7 接種開始による全 AOM の減少は6～8%と小さいが、反復性になる率の低下は大きく、米国の AOM 関連総コストの削減効果は Sp による侵襲性疾患のそれを上回る。ブースター接種後に効果は大きくなり、反復性と診断後の接種開始では効果はない。ワクチン株 AOM に対する効果も侵襲性疾患に劣るが、広範接種後、漸次この株の保菌は排除される。しかし、非ワクチン株や他種菌の増加が有り得、AOM 原因菌や鼻咽頭保菌の監視が必要である。Sp のほぼ全血清型に有効な表面蛋白に対するワクチンや、無莢膜インフルエンザ菌に対するワクチンが研究されている。

はじめに

急性中耳炎 (AOM) は、多くは感冒の経過中に起こり、年少児に多く、3歳までに83%が少なくとも1回、46%が3回以上罹患するともされる¹⁾。罹患のピークは6～20ヶ月²⁾、乳児期後半¹⁾あるいは10ヶ月³⁾にあり、初罹患が年少ほど、後々 AOM を反復しやすくなる^{1,2)}。

AOM の中耳液 (MEF) から65～75%で細菌

が検出され、普通、肺炎球菌 (Sp) が最多で40%、無莢膜インフルエンザ菌 (NTHi) が25～30%、*Moraxella catarrhalis* (Mc) が10～15%、その他は5%未満に検出される²⁾。近年、日本でも7価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV 7) が普及してきた。PCV 7 の目的は侵襲性疾患の予防であるが、AOM や反復性中耳炎 (RAOM) にどのような効果が期待できるか是非知りたい。

AOM 発症における気道ウイルスの役割も検出方法の進展と共に重要性を増し^{4,5)}、なお、議論があるが⁶⁾、軽症初期には抗生剤を投与せず、注意深い経過観察が推奨される^{7,8)}。基礎に耳管機能不

Nobuo IZUMI

出雲市立総合医療センター小児科
連絡先：〒691-0003 出雲市灘分町613

表1 乳児期7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7-CRM197; プレベナー)接種の急性中耳炎および反復性中耳炎に対する効果^{3,10,11)}

国、ワクチン試験名	米国、NCKP	フィンランド、FinOM
研究期間	1995年～1999年	1995年～1999年
フォロー年齢	6.5ヶ月～最大3.5歳	6.5ヶ月～24ヶ月
PCV/ 対照ワクチン	18,926 / 18,942 名	831 / 831 名
受診・エピソード数 / 人 / 年 (1)	<1歳 2.43 / 2.65 1～2歳 1.83 / 2.01 >2歳 1.14 / 1.18 全体で 7.8%減	1.16 / 1.24 6%減
反復性中耳炎	半年に≥3回 10%減 半年に≥10回 26%減	15% / 18% 16%減
鼓膜換気チューブ留置 (Finの24ヶ月～4-5歳 は756名について)	2.9% / 3.9% 24%減	2～24ヶ月 12%/13%/年 ～4-5歳 4%/6%/年 (2)

(1) PCV/ 対照。 NCKP; 受診数 FinOM; エピソード数

(2) ～24ヶ月は4%減で有意差なし。4-5歳時 39%減¹¹⁾。

全や免疫系の未熟性も関わり²⁾, さらに, 粘膜感染の防御には, 侵襲性感染の場合より高濃度の血清抗体を要する⁹⁾。

PCV 7 の AOM 防御能は自ずと限定されるが, AOM は侵襲性疾患より遥かに多く, 小さな効果も意義は大きく, RAOM 患児やその家族への恩恵は大きい。関連する文献をまとめてみた。

I. 乳児期に接種を開始したワクチン試験

1. ワクチン広範接種導入前 米国北カリフォルニアの21の Kaiser Permanente 系列医院と³⁾, フィンランドの3地域の8医院で^{10,11)}, PCV 7 (CRM 197 結合体; プレベナー) の AOM に対する効果が検討された (NCKP と FinOM ワクチン試験, 表1)。初期接種は生後2, 4, 6ヶ月で, ブースター接種 (Boo) は前者12～15ヶ月, 後者12ヶ月である。

2. NCKP 試験 初期接種終了から3.5歳までの AOM 総受診数は7.8% (エピソード数は6.6%) 減少した。1～2歳代の減少が8.7%と大きく, 特に Boo 後の15～18ヶ月の間は12.2%減少した³⁾。

Boo 後の成績上昇は下記により説明される。血清中抗莖膜抗体は, Boo 後に初期免疫後より50～350% (値は各血清型で異なる) 上昇の後, 漸減し¹⁰⁾, 鼻咽頭 (NP) Sp 保菌におけるワクチン株 (VT) の減少, 非ワクチン株 (NVT) の増加の変化は Boo 後に明らかになる¹²⁾。

3. FinOM 試験 24ヶ月までの AOM のエピソードは6%減少した (試験規模は NCKP より小さく, 差は有意でない)。

MEF の細菌学的検査 (93%で実施, 表2) では Sp は271対414件と PCV 7 群で大きく減少した。VT は107対250件と57%減少したが, 侵襲性疾患の VT が根絶に近いのに対し¹³⁾, 効果は弱い。NVT の増加は125対95件と VT の減少に比べ少ない。NTHi はやや増加し, Mc はほぼ同数である。

なお, MEF で検出される Sp 血清型は19F, 6B, 23F, 14, 9V が多いとされ, FinOM 試験の対照群の検出 Sp 中では, 23F 20%, 19F 14%, 6B 14%, 6A 11%の順である。日本の6歳未満の MEF の報告では Sp は32%を占め, その内

表2 FinOM ワクチン試験における6.5~24ヶ月齢の間の急性中耳炎エピソード¹⁰⁾
 — 鼓膜切開による検出菌とワクチンの効果 —

	PCV群	対照群	ワクチン効果
全中耳炎数	1251	1345	6%減
肺炎球菌	271	414	34%減
ワクチン株	107	250	57%減
交差反応株 (1)	41	84	51%減
他の非ワクチン株	125	95	33%増
無莢膜インフルエンザ菌	315	287	11%増
<i>M. catarrhalis</i>	379	381	

(1) 19A型(交差反応はない)を含む(PCV群 17株、対照群 26株)。

19F 26%, 6B 15%, 23F 12%¹⁴⁾, 5歳未満の髄膜炎では6B 26%, 19F 13%, 14型10%であった¹³⁾。

4. 反復性中耳炎・鼓膜換気チューブ留置

RAOMは普通「6ヶ月以内に3回以上または、1年以内に4回以上のエピソード」と定義される^{8,10)}。

NCKP試験では受診回数をみており、対照群で3.5歳までに半年に3回以上、5回以上、10回以上受診経験のある児は、それぞれ、28%, 12%, 1.4%である。PCV7の効果は半年以内の受診回数が増すほど高く(表1)、重症のRAOMを示すチューブ留置の経験児は24%減少した。

FinOM試験もPCV7接種群は、全体のエピソード数減少は6%ながら、RAOMは16%減少した(表1)。後の、24ヶ月齢以降、平均4歳10ヶ月までの間の調査では、3回以上の罹患は33%対40%と18%少なく、滲出性中耳炎でフォローした児は5%対10%と半数になった。チューブ留置は24ヶ月までは対照と同様であったが、その後、対照との差は漸増し、4~5歳までの経験児は4%対6%と39%減少した¹¹⁾。

II. 反復性中耳炎児に対するワクチン試験

1. 欧州のワクチン試験 前章で、PCV7は

乳児期前半からの接種によりRAOMをある程度、予防することが示された。それなら、RAOMとなった後の接種の効果も期待したくなる。

1998年から2002年にかけてオランダ¹⁵⁾とベルギー¹⁶⁾で同一研究計画の試験が実施された。前1年間に2回以上のAOMを経験した1~7歳児、前者387名、後者74名を、初期免疫でPCV7、Booで23価多糖体ワクチン(PPSV23)を接種した群と対照ワクチン群に分け、AOM発症を約18ヶ月間調査した。両者で12~24ヶ月齢は201名でPCVは1ヶ月間隔で2回、次いでPPSVを6ヶ月後に接種、25~84ヶ月齢は256名でPCV1回の7ヶ月後にPPSVを接種した。前1年間のAOM数は、2~3回158名、4回以上299名で、換気チューブの経験児は255名であった。

調査期間の年間1人当りの罹患は前者で1.1対0.83、後者で0.78対0.67であり、加齢に伴う減少への上乗せ効果はなかった。

2. 早期の接種 AOM罹患傾向(otitis prone)のある児は、RAOMと同義的に捉え、全乳幼児の5~10%¹⁶⁾や、18%¹⁰⁾、あるいは、12か月齢までに4回以上か、24ヶ月齢までに6回以上の罹患児とされ、8%¹⁷⁾にみられるが、PCV7はこのような患児に対し、早期に接種した場合のみ予防効果があり、診断後の接種は無効と考えられる。

早期接種が後の AOM をある率で減らすなら、多数回の発症はより大きく減ることは数学的にある部分説明でき、任意事象のリスクが下がれば、多数回の事象発生は回数が増すほど大きく減少する³⁾。

しかし、考えられる説明はそれだけではない。Sp は年少での AOM の原因になりやすく、NTHi は 2 歳前に発症のピークがあり RAOM において重要性を増す¹⁷⁾。また、Sp の AOM は NTHi や Mc に比べより重症になりやすく¹⁸⁾、中耳よりの自然排菌率も小さい⁷⁾。乳児期の PCV はより多い Sp の保菌獲得を防ぎ、遅らせ、SpAOM による中耳粘膜の損傷・AOM 罹患傾向状態への進展を予防する可能性がある^{15,16)}。

さらに、菌株交替が起きても、NVT 株は免疫原性が強く、より強い抗体産生により保菌期間が短く、耐性菌は少なく (19A, 6A 型を除く)¹²⁾、治療効果が良く再発は減る可能性もある。

Ⅲ. PCV 広範接種導入後の地域小児の調査

1. 間接効果・集団防御 第 I・II 章は広範接種導入前の試験である。開始後では、侵襲性疾患では集団防御^{13,19)}により、初期免疫終了前で効果を期待し難い 6 ヶ月齢前 (AOM では Boo 前も該当しうる) にも効果が及んだ¹⁹⁾。

特に 6 ヶ月齢前の AOM 発症は後の RAOM の危険因子となるが¹⁾、健康児の VT 保菌は広範接種後、漸次ほぼ排除され、7 年後頃には NVT に置き換わった報告もある²⁰⁾。間接効果は役割をより増すであろう。ただし、AOM 児の NP 保菌で NTHi や Mc の増加の報告もあり²¹⁾、注意深い監視が求められる。

広範接種導入後は倫理的に対照児との比較はできない。また、広い地域全体で診断基準や調査手順を揃えることも至難である。導入前と保険情報などを比較した米国の調査を表 3 に示した^{22,23,24)}。なお、全米の 19~35 ヶ月齢の 3 回以上接種率は 2002 年 41%、2003 年 68%、2005 年 83% である^{22,23)}。

2. 全国外来医療サーベイランス²²⁾ 無作為抽出した医師からの報告の集計である。

PCV 前の 2 歳未満と 3~6 歳の 1000 人当りの年間の AOM 関連受診数は 1,415 件から 1,072 件、439 件から 293 件と漸減した。この趨勢変動に係る因子は両年齢層で同様と仮定し、相殺するため、 < 2 歳/ $3 \sim 6$ 歳の比を求めると 3.2~3.6 となり、PCV 後はこの平均より 20% 減少した。AOM を除く気道感染症の受診の上記の比も 6% 減少に止まった。AOM 減少に伴う後者の代償的増加はなく、AOM の診断行為に係る変動はないと判断された。

表 3 米国における中耳炎関連外来受診に対する PCV の全員接種化導入 (2000 年) の、2 歳未満の間の効果の population ベース調査

報告者 ^{22,23,24)}	Grijalva ら 2006 年	Zhou ら 2008 年	Poehling ら 2007 年
情報	全国外来医療 サーベイランス	MarketScan 加入 私的保険	TN; 公的保険 NY; 私的保険
PCV 前	1994~99 年	1997~99 年	1998~99 年 出生児
PCV 後	2002~2003 年	2004 年	2001~02 年 出生児
結果	1) < 2 歳/ $3 \sim 6$ 歳の 受診比率 20% 減 2) 受診は 246/1000 人/1 年減	1) /1000 人/年受診 43% 減 2) AOM 受診/全受診 32.4% 減	1) 反復性 AOM TN 8% 減、NY 33% 減 2) 換気チューブ TN 3% 減、NY 21% 減

いずれにも CDC が関与する。 TN; テネシー州 NY; 北部ニューヨーク州

3. 私的保険情報²³⁾ 情報監視 MarketScan に登録する私的保険会社よりの情報解析で、2歳未満児は毎年50万人以上の加入がある。

PCV 前3年間に前項のような AOM 関連受診の減少はなく、2歳未満1,000人当りの年間受診は前の2,173件から2004年には1,244件へ43%減少した。2歳未満の全受診に対する AOM 受診の比も16%から11%へ32%減少した。

AOM 関連抗生剤の使用も同様に1,244件から722件へと42%減少、全処方件数に対する割合も52%から42%へ19%減少した (AOM は米国では小児の抗生剤処方件数が最大の疾患)。

4. 2州の保険情報²⁴⁾ テネシー州 (TN) の公的保険と北部ニューヨーク州 (NY) の私的保険情報を用い、2歳未満の PCV 導入後の重症 AOM の減少如何が調査された。

1998~99年と、2001~02年の出生児では RAOM (I章第4項の定義) の累積経験児は TN では33%から31%へ8% (前年出生児では17%)、NY では38%から27%へと33%、それぞれ減少した。換気チューブの累積は TN では7.1%のまま (前年出生児は6.1%へと16%減)、NY では7.1%から5.8%へと21%減少した。

2001~02年出生児の TN と NY の2歳までの初期接種終了は73%と82%、Boo 実施は35%と53%であり、特に後者の差が両州の成績の差の第一の要因と考察されている (I章第2項参照)。

IV. 将来のワクチン

1. 新ワクチン 広範接種導入後の Population ベースの調査では、時代の診断や抗生剤使

用行為の趨勢変動や、AOM 発症に影響するインフルエンザの流行情況やワクチンの影響などの適切な勘案は困難であるが、前章の調査では、ワクチン試験以上の成績が得られた。

しかし、特に RAOM 児のために更に上を目指してし過ぎることはない。PCV 7 から PCV 13 へとカバー菌株を増すこともその一つであるが、ほぼ全 Sp 株に効果が期待できる表面蛋白 A などに対するワクチンの研究も行われている²⁵⁾。

既に PCV に NTHi に対する作用を付加した試作ワクチンの報告がある²⁶⁾。

2. 疾病総費用 AOM は侵襲性疾患に比べ格段に多い。米国の年間の出生児数は約420万人で、4歳未満の AOM 関連総費用は38億ドルに対し、Sp による侵襲性疾患など AOM 外疾患のそれは3億ドルとの試算がある²⁷⁾。PCV 7 による AOM 減少効果は小さいが、関連費用の削減効果は2.9億ドルで、後者のその2.2億ドルを上回る。

前項の試作ワクチンは NTHi による AOM を35%減らし²⁶⁾、実用化された場合、AOM 関連費用は12億ドル削減され、十分な費用対効果が見込まれている²⁷⁾。

おわりに

多くは乳幼児期に診断される RAOM は母子共に負担が大きく、聴力障害をきたす可能性もある。耐性菌が増加の一途の現在、RAOM 予防の重要性はいよいよ高まっている。PCV 7 は、菌 (株) 交替の問題を抱えるが、早期接種により、ある程度 of 予防効果を期待できる。

文 献

- 1) Teele DW et al: Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective study. *J Infect Dis* 160: 83-94, 1989
- 2) Kerschner JE: Otitis media. In ; Kliegman RM et al(eds); *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18 th ed., Saunders, 2007: 2632-2646
- 3) Fireman B et al: Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 22: 10-16, 2003
- 4) Chonmaitree T et al: Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children. *Clin Infect Dis* 46: 815-823, 2008
- 5) Ruohola A et al: Microbiology of acute otitis media in children with tympanostomy tubes: prevalences of bacteria with viruses. *Clin Infect Dis* 43: 1417-1422, 2006
- 6) Hoberman A et al: Treatment of acute otitis media in children under 2 years of age. *N Engl J Med* 364: 105-115, 2011
- 7) American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media: Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 113: 1451-1465, 2004
- 8) 日本耳科学会ほか(編) ; 小児急性中耳炎診療ガイドライン, 2009年版, 金原出版, 2009
- 9) Jokinen JT et al: Concentration of antipneumococcal antibodies as a serological correlate of protection: an application to acute otitis media. *J Infect Dis* 190: 545-550, 2004
- 10) Eskola J et al: Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 344: 403-409, 2001
- 11) Palmu AAI et al: The seven-valent pneumococcal conjugate vaccine reduces tympanostomy tube placement in children. *Pediatr Infect Dis J* 23: 732-738, 2004
- 12) Ghaffar F et al: Effect of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae* in the first 2 years of life. *Clin Infect Dis* 39: 930-938, 2004
- 13) 泉 信夫 : 乳幼児への肺炎球菌結合型ワクチン接種による高齢者の感染防御. *島根医学* 31 : 98-104, 2011
- 14) 神谷 齊ほか : 小児急性化膿性中耳炎における肺炎球菌血清型に関する疫学調査. *感染症誌* 81 : 59-66, 2007
- 15) Veenhoven R et al: Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study. *Lancet* 361: 2189-2195, 2003
- 16) van Kempen MJP et al: Pneumococcal conjugate vaccination in children with recurrent acute otitis media: a therapeutic alternative? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 70: 275-285, 2006
- 17) Kilpi T et al: Bacteriology of acute otitis media in a cohort of Finnish children followed for the first two years of life. *Pediatr Infect Dis J* 20: 654-662, 2001
- 18) Palmu AAI et al: Association of clinical signs and symptoms with bacterial findings in acute otitis media. *Clin Infect Dis* 38: 234-242, 2004
- 19) Poehling KA et al: Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 295: 1668-1674, 2006
- 20) Casey JR et al: New patterns in the otopathogens causing acute otitis media six to eight years after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 29: 304-309, 2010
- 21) Murphy TF, Parameswaran GI: *Moraxella catarrhalis*, a human respiratory tract pathogen. *Clin Infect Dis* 49: 124-131, 2009
- 22) Grijalva CG et al: National impact of universal childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine on outpatient medical care visits in the United States. *Pediatrics* 118: 865-873, 2006
- 23) Zhou F et al: Trends in acute otitis media-related health care utilization by privately insured young children in the United States, 1997-2004. *Pediatrics* 121: 253-260, 2008
- 24) Poehling KA et al: Reduction of frequent otitis media and pressure-equalizing tube insertions in children after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 119: 707-715, 2007
- 25) Melin MM et al: Distribution of pneumococcal surface protein A families 1 and 2 among *Streptococcus*

pneumoniae isolates from children in Finland who had acute otitis media or were nasopharyngeal carriers. *Clin Vaccine Immunol* 15: 1555-1563, 2008

26) Prymula R et al: Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae*

and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet* 367: 740-748, 2006

27) O'Brien MA et al: New vaccines against otitis media : projected benefits and cost-effectiveness. *Pediatrics* 123: 1452-1463, 2009