滲出性中耳炎の発症における細菌と免疫防御の関係

嶽 良博・垣内 弘・神人 崇
加藤 寛・田端 敏秀

Relation between Bacterial Infection and Host
Immune Defense in the Pathogenesis of Otitis
Media with Effusion

Yoshihiro Dake, Hiromu Kakiuchi, Takashi Jinnin,
Yutaka Katoh and Toshihide Tabata
(Wakayama Medical College)

S. pneumoniae has been identified as one of the major pathogens on acute otitis media. It has been shown that the specific antibody against the pathogen protects the middle ear infection and the prolongation of inflammation in animal models. We will review the mechanism of the pathogenesis of otitis media with effusion from viewpoint of the immune defense to bacteria. Children with recurrent otitis media have low levels or a deficiency of IgG2 subclass and low pneumococcal antibody titer. In chronic otitis media with effusion, pneumococcal anti-IgG antibody levels were low in infants and rose with increasing age. There were no abnormal IgG subclass value. This suggests that an antibody production system against bacterial invasion may not be fully developed in infants and a delayed immune response may associate with otitis media.

Key words: otitis media with effusion, bacterial infection, *S. pneumoniae*, humoral immunity, IgG subclass

1867年 Politzer¹⁾ が滲出性中耳炎を報告して以来その発症機序は、耳管機能障害による補空現象と考えられてきた。しかし、細菌学の進歩と免疫学の発達また疫学的調査によって感染・炎症、免疫・アレルギー、周辺臓器である口蓋扁桃・アデノイドや鼻副鼻腔炎などとの関係が重要であることが判明してきた。このように滲出性中耳炎の発症には種々の因子が複雑に絡み合いその機序は一元的なものではない。本稿は著者の研究を中心に細菌感染の立場から急性中

耳炎と滲出性中耳炎の関係を述べ、その発症機序について動物実験モデルを含めて細菌感染防御能の観点から論じることとした。

I. 急性中耳炎との関係

従来、滲出性中耳炎貯留液の細菌培養が陰性であるため、細菌感染とは無関係であると考えられてきた。しかし、細菌学の進歩と細菌同定への免疫学的応用によって貯留液が必ずしも無菌でないことが判明した (Senturia²⁾, 1958)。滲出性中耳炎貯留液より分離される細菌は、H.

influenzae, S. pneumoniae, S. aureus, B. catarrhalis (Sade³⁾, 1979, Bluestone and Klein⁴⁾, 1988) などが同定されている。さらに細菌培養陰性貯留液においても H. influenzae などのグラム陰性菌の内毒素であるエンドトキシン (DeMaria⁵⁾, 1984, 飯野⁶⁾, 1984, 嶽⁷⁾, 1985) や S. pneumoniae の莢膜抗原 (Palva⁸⁾⁹⁾, 1983, 1985, 原田¹⁰⁾, 1984, 嶽¹¹⁾, 1988) が検出されている。これらの細菌は急性中耳炎の主要な起炎菌でもある。しかも慢性滲出性中耳炎患児の疫学調査にて, Kokko¹²⁾ (1974) は滲出性中耳炎患児の63.4%が化膿性中耳炎を経験していたと報告している。Teele¹³⁾ (1980) も3歳までに71%の小児が急性中耳炎の既往歴があり, 急性中耳炎罹患2週間後では70%に中耳貯留液を認め, 1カ月後では40%に, 2カ月後では20%に, 3カ月後でも10%に中耳貯留液が存在することを指摘している。Kaneko¹⁴⁾ (1983) は初回急性中耳炎後の滲出性中耳炎発症頻度を検討し, 1年以内に14.3%, 2年以内に25.6%が発症すると報告している。これらのことより滲出性中耳炎の発症に急性中耳炎との関係が強く示唆され, 急性中耳炎から滲出性中耳炎へと移行していく可能性が考えられる。しかし急性中耳炎から慢性滲出性中耳炎に約10~20%が移行するにしても, 滲出性中耳炎に移行する小児と治癒する小児のどこに違いがあるのかが問題となる。その個体差の大きな因子として細菌感染に対する防御能を検討する必要がある。

II. 実験的中耳炎モデル

そこでこれら急性中耳炎の主要な起炎菌を用いた実験的中耳炎モデルの研究がなされた。H. influenzae を用いた実験には Fulghum¹⁵⁾ (1985), Mills¹⁶⁾ (1986), Barenkamp¹⁷⁾ (1986) らの報告があり, S. pneumoniae を用いた実験には Giebink¹⁸⁾¹⁹⁾ (1976, 1977), Meyerhoff²⁰⁾ (1980), Fulghum²¹⁾ (1985), Hermansson²²⁾ (1988) らの報告がある。動物はモルモット, ラット, チンチラなど異なるがその結果は動物種によって細菌感受性の差はあるものの化膿性中耳炎を引き起

こした。しかし興味あることに Type 3 肺炎球菌の方が, Group 6 や23肺炎球菌に比して強い粘膜炎症を惹起し, 長期間炎症が持続したことである。肺炎球菌の血清型の違いによって中耳粘膜反応の相違が認められた。

肺炎球菌は83血清型に分類され, Type 3, Group 6, Group 19, Group 23 など急性中耳炎に検出される肺炎球菌の55.3% (村井²³⁾, 1988), 55.9% (福見²⁴⁾, 1984), 70.2% (嶽²⁵⁾, 1989) と本邦では報告されている。これは欧米の頻度56.0%⁴⁾, 74.0% (Leinonen²⁶⁾, 1980) と類似している。また抗原性の点でも血清型によって異なることが指摘されている。乳児と低年齢の小児では Type 6A が poor immunogen, Type 3 が good immunogen, Type 19F が中間的だと報告されている (Borgono²⁷⁾, 1978, Cowan²⁸⁾, 1978, Pedersen²⁹⁾, 1982). Watanabe³⁰⁾ (1982) は Type 3 の方が Type 23 より抗原性が強いことを実験的肺炎球菌性中耳炎モデルで示した。著者³¹⁾ (1989) も Type 3, Group 19, Group 23 肺炎球菌を用いて, その血清型と菌量による中耳炎の経過をモルモットによる動物実験で観察した。Type 3 肺炎球菌は数十個でも中耳炎を発症させることができた。Type 3, Group 19 と Group 23 肺炎球菌をそれぞれ数百個中耳腔に注入した場合, Type 3 肺炎球菌は強い中耳粘膜炎症を惹起した。しかも Group 19 と23肺炎球菌に比べて炎症が遷延化し3週目でも中耳腔には膿性分泌物を認め, 骨新生, 線維増生による肥厚と浸潤細胞を認めた (図1, 図2, 図3)。Group 23 肺炎球菌は粘膜炎症も弱く, 2週目においては線維化と骨新生は認められるもののほぼ炎症は消退している。Group 19 は中間的な炎症の強さで3週目で炎症は消退した。

さらにこれら細菌と宿主側の免疫反応についても実験的に検討されている。Yamaguchi³²⁾ (1986) はインフルエンザ菌をチンチラ中耳腔に注入後の抗インフルエンザ抗体を経日的に調べ抗体の上昇を認めている。しかし抗体の存在に

もかわらず、インフルエンザ菌が中耳腔内に存在することに対して多核白血球の機能障害や線毛上皮の機能障害の可能性を考えているがそ

の機序については定かではない。一方、Barenkamp³³⁾ (1986) は Nontypable *H. influenzae* に対する抗血清をチンチラに静注すること

図1 Type 3肺炎球菌を数百個中耳腔に注入後の粘膜変化 (×100)

a : 3日目では好中球浸潤、粘膜浮腫とリンパ管拡張を認める。b : 7日目でも好中球浸潤があり、リンパ管拡張と線維、骨新生をみる。c : 14日目でも好中球が単核球と共に存在し、粘膜は骨新生により肥厚する。d : 21日目でも浸潤細胞を認める。

により, インフルエンザ菌の中耳腔注入後の中耳炎発症を予防できたと報告している. また Shurin³⁴⁾ (1988) は肺炎球菌多糖体に対するヒト免疫グロブリンをチンチラに投与して, 肺炎球

菌性中耳炎を同じく予防できたと報告している.

このように細菌性中耳炎の発症や予後に影響するのは起炎菌に対する特異的抗体の存在が重要であることを明らかにしている. また肺炎球

図2 Group 23 肺炎球菌を数百個中耳腔に注入後の粘膜変化 (×100)

a : 3 日目の粘膜浮腫は軽度である. b : 7 日目で粘膜は線維増生してきている. c : 14 日目では単核球が散在するが粘膜は骨新生に置換している. d : 21 日目で炎症は治癒した.

菌血清型の相違によっても中耳粘膜炎症に差があることより、ヒト急性中耳炎でも同じように予後が異なるのかという点を今後臨床で検討す

る必要がある。以上より細菌の中耳に対しての炎症反応の違いは個体の防御能と関係しており、臨床的に急性中耳炎患児のすべてが滲出性中耳

図3 Group 19 肺炎球菌を数百個中耳腔に注入後の粘膜変化 (×100)

a : 3日目中耳粘膜の炎症も強く粘膜浮腫と出血を見る. b : 7日目でも中耳腔に好中球と膿性分泌物を認める. c : 14日目で単核球の浸潤と線維化を見る. d : 21日目で骨新生にて治癒している. しかし粘膜の肥厚は軽度である.

炎に移行する訳でない理由の一つと考える。

また生菌ではなく細菌菌体成分が抗原として中耳炎を惹起するかどうか実験された。加熱処理した肺炎球菌をチンチラ中耳腔に注入した Lowell³⁵⁾ (1980) らの実験やホルマリン処理インフルエンザ菌の注入実験 (DeMaria³⁶⁾, 1984, Okazaki³⁷⁾, 1984), インフルエンザ菌より抽出したエンドトキシンや細胞壁による実験がなされた (野々村³⁸⁾³⁹⁾, 1985, 1988)。その結果中耳粘膜炎症が惹起され漿液性貯留液が確かめられた。これらは肺炎球菌の莢膜抗原や細菌内産生酵素によったり, エンドトキシンの直接作用によるものと考えられる。このことから中耳貯留液に存在する死菌, エンドトキン, 細菌抗原の排除機能障害も滲出性中耳炎遷延化の一因であるといえる。

Ⅲ. 臨床における中耳炎と生体防御

慢性滲出性中耳炎貯留液中に細菌や菌体成分が存在することは宿主側の細菌排除機能の不完全性によるもので, またこれが遷延化の一機序とも考えられる。動物実験モデルで確認されたようにこの細菌排除機能として細菌感染成立に対する宿主側の防御能が重要である。反復性中耳炎児や慢性滲出性中耳炎児においては, この感染防御能の低下が推測される。細菌感染成立には, 細菌の粘膜付着, 定着, 侵入の過程が重要である。これに対する生体の防御機構には数多くあるが, ここでは非特異的防御として顆粒球・マクロファージの役割と特異的防御としての体液性免疫について述べる。

① 非特異的防御 (顆粒球, マクロファージ)

多核白血球は細菌を貧食殺菌する非特異的防御能を有する。Giebink⁴⁰⁾ (1979) は反復性中耳炎児と慢性滲出性中耳炎児の末梢血多核球機能の遊走能, 殺菌能, chemiluminescence 活性を検討し, それぞれ17.5%, 23.3%, 15.8%の機能低下を認めた。しかし, それらの機能低下は一過性のものと考えている。Ichimura⁴¹⁾ (1982) は反復性中耳炎児好中球の遊走能を, 他の反復性耳下腺炎や習慣性扁桃炎患児の好中球を con-

trol として測定した。その結果, 他の反復性感染症に比べて反復性中耳炎患児の好中球機能が低下していたと報告している。Karvhev⁴²⁾ (1985) は滲出性中耳炎患児や反復性中耳炎患児の末梢血顆粒球のラテックス粒子貧食能と NBT 還元能, Meyloperoxidase 活性による殺菌能を検討した。その結果, NBT 還元能と Meyloperoxidase 活性は正常で, 貧食能に機能低下を認めた。またエンドトキシン処理に係るマクロファージの重要性も指摘されている (飯野⁴³⁾, 1988)。このように反復性中耳炎や滲出性中耳炎患児の好中球は, 遊走, 貧食, 細菌殺菌といった大きな機能のうちいずれかに障害が認められた。このため細菌や抗原処理が不完全になり各種酵素による組織障害や免疫複合体によるアレルギー反応によって中耳炎が遷延化するものとする。

② 体液性免疫による防御 (細菌特異的免疫グロブリン)

好中球やマクロファージの opsonin 化による細菌貧食や補体と結合して溶菌作用のためには, 細菌の特異的抗体が必要である。opsonin 化に必要な免疫グロブリンとしては IgG, IgM がある。IgG には4つの subclass がありタンパク抗原に対しては IgG1 と IgG3 抗体が, リポ多糖体に対して, IgG2 抗体が主に関与している。よって末梢血中の IgG subclass や肺炎球菌莢膜リポ多糖体に対する特異的抗体につい

表 1 慢性滲出性中耳炎患児の血清 IgG subclass 値

age	IgG 1	IgG 2	IgG 3	IgG 4
1 (1)	6000*	780	325	0
2 (1)	7900	1640	425	90
3 (3)	9567	4933	388	639
4 (7)	10343	1886	303	195
5 (6)	9616	2307	520	192
6 (9)	10444	3258	472	291
7 (3)	9033	3020	305	326
8 (3)	11200	2200	200	167
9 (3)	10166	2687	376	468
10 (3)	12350	1780	225	495
11 (3)	11583	2733	850	286
12 (2)	13100	3610	322	426

* : mean value in mg/t
() : number of cases

て検討されてきている。Shackelford⁴⁴⁾ (1986) は上気道感染を繰り返す小児では、IgG2 が低値または欠損していると報告している。Freijd⁴⁵⁾ (1985) は血清 IgG2 レベルが健康乳児と比較して otitis-prone の乳児の方が低値であると報告した。しかし、著者⁴⁶⁾ (1987) は慢性滲出性中耳炎患児の血清 IgG subclass を免疫拡散法にて測定したが、IgG1, IgG2 に低値や欠損を認めず、すべて正常範囲であった (表 1)。Kalm⁴⁷⁾ (1984) は反復性中耳炎児の肺炎球菌抗体価を肺炎球菌のタイプ別に測定して健康小児に比べて低値であることを見出している。しかし免疫不全の状態ではなく抗体産生能が遅延しているだけであり、抗体産生は各肺炎球菌抗原性と関連すると報告している。Rynnel-Dagöö⁴⁸⁾ (1986) は肺炎球菌抗体価を IgG subclass 別に健康人の各年齢層で検討した。臍帯血と成人血液は IgG2 肺炎球菌抗体価は同じであるが、乳児から 4～5 歳までは低値で 7～15 歳で成人値に達すると報告している。母体から胎盤を通じて移行した免疫グロブリンが消失していく生後 6 カ月以後に急性中耳炎の発症頻度が高くなっていくのもこの点と関係がある。著者⁴⁶⁾⁴⁹⁾ (1987, 1988) も慢性滲出性中耳炎患児の血清と出産時の母体血と臍帯血を採取し、

図 4 出産時における健康母体血と臍帯血の抗肺炎球菌 IgG 抗体価

23種類の肺炎球菌リポ多糖体を含む肺炎球菌ワクチン (Pneumovax[®]) を用いて血清抗肺炎球菌抗体価を ELISA にて測定した (図 4, 図 5)。特異的抗肺炎球菌 IgG 抗体は、IgG の胎盤移行により新生時は母親と同等の抗体価があり、感染に対する抵抗を保持している。一方滲出性中耳炎患児においては、全例に肺炎球菌抗体価が低いのではなく 1 歳から 5, 6 歳頃までが低値である。そして年齢と共に抗体価が増加し、8 歳を過ぎると成人の抗体価に等しくなっている。特異的抗肺炎球菌 IgM 抗体は全年齢を通

図 5 慢性滲出性中耳炎患児における抗肺炎球菌 IgG 抗体価と年齢との関係

図 6 慢性滲出性中耳炎患児の抗肺炎球菌 IgM 抗体価

じて低値であった (図 6). IgA 抗体は同じく低値または同定できなかった (図 7). さらに各肺炎球菌の Type 別の血清 IgG 抗体価を測定した (表 2). Type 23F 肺炎球菌に対する抗体価は他の capsular antigen に比べて低値であった. これは Type 23 肺炎球菌の免疫原性が低いことによるのかもしれない. Type 3, Type 6A と Type 19A は年齢と共に増加傾向を示した. しかも Type 3, Group 6, Group 19, Group 23 が主要な起炎菌とするならば年齢と共に抗体価が上昇するという事は若年児の細菌抗体産生能が十分発達していないことを示すものである. Mogi⁵⁰⁾ (1986) は小児末梢血の

図 7 慢性滲出性中耳炎患児の抗肺炎球菌 IgA 抗体価

表 2 肺炎球菌型別の血清 IgG 抗体価

age	type 3	type 6A	type 6B	type 9V	type 19A	type 19F	type 23F
1 (1)	0.054*	0.188	0.050	0.042	ND	0.064	0.030
2 (1)	0.045	0.131	0.006	0.007	0.185	0.217	0
3 (3)	0.181	0.176	0.194	0.087	0.189	0.116	0.103
4 (7)	0.168	0.109	0.040	0.058	0.153	0.152	0.078
5 (7)	0.181	0.134	0.102	0.188	0.196	0.178	0.035
6 (9)	0.153	0.164	0.115	0.157	0.193	0.144	0.105
7 (3)	0.338	0.239	0.071	0.087	0.239	0.127	0.139
8 (3)	0.600	0.251	0.248	0.272	0.144	0.248	0.100
9 (3)	0.354	0.130	0.080	0.136	0.266	0.206	0.046
10 (4)	0.377	0.278	0.250	0.302	0.272	0.164	0.059
11 (3)	0.121	0.194	0.135	0.114	0.247	0.097	0.152
12 (2)	0.334	0.302	0.166	0.087	0.238	0.111	0.227

* : mean absorbance value at 405 nm
 ND : not done
 () : number of cases

helper T cell の Streptococcal cell wall に対する反応を検討し, 低年齢児では低く加齢とともに増大することを証明した. このことより細菌抗体産生能の未熟性は B cell が分化, 増殖して抗体産生細胞になるために必要な helper T cell の機能にも関係している.

以上より, 慢性滲出性中耳炎患児は必ずしも免疫不全状態ではなく, 機能低下の状態であり, それは一過性のものと考えられる. 急性中耳炎から慢性滲出性中耳炎への発症機序を考えた場合, 急性中耳炎を起こした時の宿主防御能の程度と起炎菌の抗原性や virulence との力関係に依存するものと思われる. 宿主側の防御能が弱ければ細菌処理が不十分となり中耳腔に細菌や菌体成分が残存し, 抗原持続状態のため滲出性中耳炎へ移行していくと考えられる. このため急性中耳炎の発症しやすい乳幼児の免疫力を上げることが滲出性中耳炎の予防にもなると考えられる. それ故他の細菌感染予防と同様にワクチン療法が注目されている. しかし, Karma⁵¹⁾ (1985) は生後 6 カ月から 11 カ月児に肺炎球菌ワクチンを接種したが効果は良くなかった. Kalm⁵²⁾ (1986) も, 3 歳以下の反復性中耳炎児と健康児に 14 価ワクチンを皮下注射したがどちらの小児にも肺炎球菌抗体価の上昇を認めなかった. 年長児や成人に有用なワクチンも, 中耳炎罹患率の高い乳幼児に無効であることと, Koskila⁵³⁾ (1986) らが指摘するように全体的抗体価の上昇を期待できても, 局所免疫を賦活することはできなかった. 他の百日咳, 破傷風, ジフテリアなどのワクチンと同じように免疫応答の低い乳幼児にも有効な肺炎球菌ワクチンの改良が望まれる. また上気道の Waldeyer 扁桃輪や分泌型 IgA の局所免疫も粘膜感染防御を担う要素であるため, mucosal immunity についても今後の重要な研究課題と考える.

参考文献

- 1) Politzer A : Diagnose und therapie der Ansammlung seroser flüssigkeit in der Trommelhöhle. Wien Med Wochenschr 17 : 244~

- 247, 1867.
- 2) Senturia B, et al : Studies concerned with tubotympanitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **67** : 440~467, 1958.
 - 3) Sade J : Secretory otitis media and its sequelae. *Monographs In Clinical Otolaryngology* Vol 1. pp 125~144, Churchill Livingstone, New York, 1979.
 - 4) Bluestone CD and Klein JO : Otitis Media in Infants and Children. pp 45~68, WB Saunders, Philadelphia, 1988.
 - 5) DeMaria TF, et al : Endotoxin in middle ear effusion from patients with chronic otitis media effusion. *RECENT ADVANCES IN OTITIS MEDIA WITH EFFUSION* (ed by Lim, et al) pp 123~125, BC Decker, Philadelphia-Toronto, 1984.
 - 6) 飯野ゆき子, 他 : 中耳滲出液のエンドトキシン検索. *臨床耳科* **11** : 354~355, 1984.
 - 7) 嶽 良博, 他 : 滲出性中耳炎とエンドトキシン. *耳鼻臨床* **78** : 577~581, 1985.
 - 8) Palva T : Immune complexes in middle ear fluid in chronic secretory otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **92** : 42~44, 1983.
 - 9) Palva T, et al : Pneumococcal immune complexes and clinical course of secretory otitis media. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol* **10** : 21~26, 1985.
 - 10) 原田輝彦, 他 : 中耳貯留液の Immune complex について. *Ear Res Jpn* **15** : 43~45, 1984.
 - 11) 嶽 良博, 他 : 中耳炎と肺炎球菌血清型分布. *Ear Res Jpn* **19** : 287~289, 1988.
 - 12) Kokko E, et al : Chronic secretory otitis media in children. *Acta Otolaryngol Suppl* **327** : 1~44, 1974.
 - 13) Teele DW, et al : Epidemiology of otitis media in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **89** Suppl 68 : 5~6, 1980.
 - 14) Kaneko Y, et al : Incidence of secretory otitis media after acute inflammation of the middle ear cleft and the upper respiratory tract. *RECENT ADVANCES IN OTITIS MEDIA WITH EFFUSION* (ed by Lim, et al) pp 34~36, BC Decker Philadelphia-Toronto, 1983.
 - 15) Fulghum RS, et al : Longitudinal studies of experimental otitis media with *Haemophilus influenzae* in the gerbil. *Int J pediatric Otorhinolaryng* **9** : 101~114, 1985.
 - 16) Mills R, et al : Middle-ear effusion following acute otitis media in the chinchilla animal model. *Journal of Laryngology and Otology* **100** : 255~261, 1986.
 - 17) Barenkamp SJ : Protection by serum antibodies in experimental nontypable *haemophilus influenzae* otitis media. *Infect Immun* **52** : 572~578, 1986.
 - 18) Giebink GS, et al : Experimental otitis media due to *streptococcus pneumoniae*; immunopathogenic response in the chinchilla. *J Infect Dis* **134** : 595~604, 1976.
 - 19) Giebink GS, et al : Comparison of otitis media due to type 3 and 23 *streptococcus pneumoniae* in the chinchilla model. *J Infect Dis* **136** Suppl : 191~195, 1977.
 - 20) Meyerhoff WL, et al : Experimental pneumococcal otitis media; a histopathologic study. *Otolaryngol Head Neck Surg* **88** : 606~612, 1980.
 - 21) Fulghum RS, et al : Experimental pneumococcal otitis media; longitudinal studies in the gerbil model. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol* **10** : 9~20, 1985.
 - 22) Hermansson A, et al : A rat model for pneumococcal otitis media. *Am J Otolaryngol* **9** : 97~101, 1988.
 - 23) 村井貞子, 他 : 肺炎球菌の血清型別方法の菌型分布について. *臨床と微生物* **15** : 34~38, 1988.
 - 24) 福見秀雄, 他 : 肺炎球菌ワクチンの臨床応用に関する研究—わが国における血清型分布—. *感染症学雑誌* **58** : 39~53, 1984.
 - 25) 嶽 良博, 他 : 上気道感染症と肺炎球菌血清型分布. *日耳鼻* **92** : 228~232, 1989.
 - 26) Leinonen MA, et al : Detection of pneumococcal capsular polysaccharide antigens by latex agglutination, counter-immunoelectrophoresis and radioimmunoassay in middle ear exudates in acute otitis media. *J Clin Microbio* **11** : 135~140, 1980.

- 27) Borgono JM, et al : Vaccination and revaccination with polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccines in adults and infants. *Proc Soc Exp Biol Med* **157** : 148~154, 1978.
- 28) Cowan MJ, et al : Pneumococcal polysaccharide immunization in infants and children. *Pediatrics* **62** : 721~727, 1978.
- 29) Pedersen FK, et al : Detection of antibodies to pneumococcal capsular polysaccharides by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* **15** : 372~378, 1982.
- 30) Watanabe N, et al : Experimental otitis media in chinchillas II; comparison of the middle ear immune responses to *S pneumoniae* types 3 and 23. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* **93** : 9~16, 1982.
- 31) 嶽 良博, 他 : 肺炎球菌型別による実験的中耳炎. *Ear Res Jpn* **20** : 161~162, 1989.
- 32) Yamaguchi T, et al : Antibody response in experimental haemophilus influenzae otitis media. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* **112** : 554~557, 1986.
- 33) Barenkamp SJ, et al : Protection by serum antibodies in experimental nontypable haemophilus influenzae otitis media. *Infect Immun* **52** : 572~578, 1986.
- 34) Shurin PA, et al : Prevention of pneumococcal otitis media in chinchillas with human bacterial polysaccharide immune globulin. *J Clin Microbiol* **26** : 755~759, 1988.
- 35) Lowell SH, et al : Experimental otitis media following middle ear inoculation of nonviable streptococcus pneumoniae. *Ann Otol* **89** : 479~482, 1980.
- 36) DeMaria TF, et al : Experimental otitis media with effusion following middle ear inoculation of nonviable h influenzae. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **93** : 52~56, 1984.
- 37) Okazaki N, et al : Experimental otitis media with effusion induced by nonviable H influenzae cytological and histological study. *Am J Otolaryngol* **5** : 80~92, 1984.
- 38) 野々村直文, 他 : H influenzae type b の内毒素による実験的滲出性中耳炎. *Ear Res Jpn* **16** : 372~374, 1985.
- 39) 野々村直文, 他 : Hemophilus influenzae の細胞壁による実験的滲出性中耳炎. *Ear Res Jpn* **18** : 344~347, 1987.
- 40) Giebink GS, et al : Polymorphonuclear leukocyte dysfunction in children with recurrent otitis media. *J PEDIATR* **94** : 13~18, 1979.
- 41) Ichimura K : Neutrophil chemotaxis in children with recurrent otitis media. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol* **4** : 47~55, 1982.
- 42) Karvhev LS, et al : Phagocytic activity and bactericidal capacity of polymorphonuclear leukocytes in children with recurrent otitis media. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol* **10** : 165~170, 1985.
- 43) 飯野ゆき子, 他 : 中耳におけるエンドトキシンのクリアランス. *Ear Res Jpn* **19** : 177~179, 1988.
- 44) Shackelford PG, et al : Spectrum of IgG2 subclass deficiency in children with recurrent infections; prospective study. *J PEDIATR* **108** : 647~653, 1986.
- 45) Freijd A, et al : A prospective study demonstrating an association between plasma IgG2 concentrations and susceptibility to otitis media in children. *Scand J Infect Dis* **17** : 115~120, 1985.
- 46) 嶽 良博, 他 : 滲出性中耳炎患者における肺炎球菌抗体の同定. *Ear Res Jap* **18** : 372~374, 1987.
- 47) Kalm O, et al : Pneumococcal antibodies in families with recurrent otitis media. *Int Archs Allergy appl Immun* **75** : 139~142, 1984.
- 48) Rynnel-Dagöö B, et al : Pneumococcal antibodies of different immunoglobulin subclasses in normal and IgG subclass deficient individuals of various ages. *Acta Otolaryngol* **101** : 146~151, 1986.
- 49) Dake Y, et al : Antibody activity against pneumococcal antigens and the level of serum IgG subclass of otitis media with effusion. *RECENT ADVANCES IN OTITIS MEDIA* (ed by David J Lim, et al) BC Decker, Philadelphia-Toronto, pp 171~173, 1988.

- 50) Mogi G, et al : Development of the immune system in children. *Rhinology* **24** : 15~24, 1986.
- 51) Karma P, et al : Prevention of otitis media in children by pneumococcal vaccination. *Am J Otolaryngol* **6** : 173~184, 1985.
- 52) Kalm O, et al : Antibody activity before and after pneumococcal vaccination of otitis-prone and non-otitis-prone children. *Acta Otolaryngo (Stockh)* **101** : 467~474, 1986.
- 53) Koskela M, et al : Antibody response of young children to parenteral vaccination with pneumococcal capsular polysaccharides; a comparison between antibody levels in serum and middle ear effusion. *Pediatr Infect Dis*, **5** : 431~434, 1986.

(別刷請求先：嶽 良博
〒640 和歌山市七番丁27
和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科学教室)