

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	小川 結衣
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目			
<p>Pneumococcal conjugate vaccines reduce myringotomy with tympanostomy tube insertion in young children in Japan</p> <p>（日本において結合型肺炎球菌ワクチンは小児の鼓膜チューブ挿入術施行頻度を減少させる）</p>			
論文審査担当者			
主査	教授	大毛 宏喜	印
審査委員	教授	岡田 賢	
審査委員	講師	秋田 智之	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>本邦では，結合型肺炎球菌ワクチンである PCV7 (Pneumococcal conjugate vaccine, PCV) が 2010 年に発売開始，2011 年初旬に公的支援開始，2013 年 11 月に PCV13 に置換された。導入当初，世界中で PCVs は小児侵襲性肺炎球菌感染症 (Invasive pneumococcal disease, IPD) 及び小児急性中耳炎 (acute otitis media, AOM) の発症抑制効果が期待されていた。海外・本邦共に IPD 発症は有意に抑制された。AOM はコ克蘭のシステムティックレビューで発症抑制効果は明らかではないと報告された。その一方で，PCVs 導入後に遷延化する滲出中耳炎 (otitis media with effusion, OME) に対する鼓膜切開チューブ挿入術 (myringotomy with tympanostomy tube insertion, MTTI) 施行頻度は抑制されたと報告されている。現在までに MTTI 施行頻度の減少について，特定の年齢に焦点を当てた詳細な報告はほとんどない。MTTI 施行頻度の推移を詳細に年齢及び月齢毎に解析することは，小児の中耳炎の病態の解析につながると考えた。</p> <p>MTTI は 3 ヶ月以上遷延する OME 及び反復性中耳炎に対して施行される外科的手技である。MTTI 施行を要するものを難治性中耳炎 (complex otitis media, ComOM: 遷延性滲出性中耳炎 + 反復性中耳炎) と定義した。</p> <p>JMDC クレームデータベース (https://www.jmdc.co.jp/en/) から取得した全国 15 歳未満登録者の中から MTTI 施行件数を抽出した。その際，形態的に OME のリスク因子となるアデノイド増殖症を併発しているアデノイド切除術同時施行症例は除外した。</p> <p>対象集団の分類は PCV 導入前を 2008-2010 年，PCV7 期を 2011-2013 年，PCV13 期を 2014-2017 年とした。MTTI 施行頻度を，各暦年及び各期別に，0-8 歳までの年齢グループ，0-35 ヶ月を 6 ヶ月毎の月齢グループに分類して算出した。各年齢・各暦年について，それぞれの期間の総和・各暦年における MTTI 施行頻度を比較・検討した。</p> <p>厚生労働省のデータでは，2008-2017 年の 0-14 歳までの小児人口は 17,963,400 人 (男性 51%、女性 49%) であった。0-14 歳を対象とした JMDC データの合計 4,593,845 件を使用した。この母数における MTTI 施行件数は 7,600 件 (男性 62%、女性 38%) であった。本研究の解析では，MTTI 施行対象症例の病名は 90% 程度が OME 関連疾患であった。MTTI の対象疾患は限られており，実臨床との大きな乖離はないと考える。</p> <p>全症例解析では，MTTI 施行頻度のピークは 1 歳児にあった。PCV 導入前後を比較し，0 歳児は 2011 年，1 歳児は 2016 年をのぞいた全年，2 歳児は 2015-2016 年，5</p>			

歳児は2011, 2015年, 6歳児は2011年でMTTI施行頻度の有意な減少を認めた。さらに, 1歳児ではPCVs導入前総頻度と導入後の各暦年頻度を比較して, ほぼ全年でMTTI施行頻度は有意に減少していた。6ヶ月毎の月齢解析では, PCV導入前と比較しPCV7期は12-17ヶ月, 18-23ヶ月に有意な減少を認めた。特に12-17ヶ月でより著明であった。

MTTI施行頻度は1歳児に有意なピークがあった。PCVsの導入前後と比較して有意な減少がみられ, 特に月齢別の解析では1歳前半でより著明であった。このことは, 1歳児におけるComOM, 特に遷延性OMEの有病率減少を示唆している。今までの研究結果と併せて, PCVsは1歳児においてAOM重症化を抑制し, その結果として遷延性OMEを抑制する。1歳児の易感染性の要因として, 耳管機能の未成熟, 移行免疫の低下, 感染微生物に対する自身の免疫防御の未獲得などがあげられる。これまで遷延性OMEは, 小児の未熟な耳管機能が主因とされていた。実際にそうであればPCVs導入前後でMTTI施行頻度は変わらないことが推察されるが, 実際には有意に減少していた。MTTI抑制に働く因子としては, ガイドライン導入・改訂に伴い抗菌薬適正投与が行われ, AOM起炎菌としてペニシリン耐性肺炎球菌の割合が減少したことが考えられる。2, 5歳児は, 1歳児とOMEの病態が異なり感染ではなくアデノイド増殖症の関与が大きいと考えられ, MTTI抑制された理由は不明である。従って, 本研究の結果は, OMEにおける一次的な病因としての感染症の関与を示唆する結果であった。今後もAOM起炎菌の割合は変化していくものであり, 現在起炎菌として大きな割合を占める非莢膜型インフルエンザ菌に対するワクチンなどが開発されれば, 小児の重症化AOM・遷延性OMEに抑制的な変化をもたらすと想定される。

以上より, 本論文は, PCVsは1歳児において重症AOM及びMTTIを必要とするComOM抑制効果があり, このことは遷延性OMEの原因に感染症の関与を示唆する。この結果は, 耳鼻咽喉科学の発展に寄与する重要な研究と考えられる。よって審査委員会委員全員は, 本論文が著者に博士(医学)の学位を授与するに十分な価値のあるものと認めた。