

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	佐々木 淳
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 Influence of pneumococcal conjugate vaccines on acute otitis media in Japan (日本における肺炎球菌ワクチンの急性中耳炎に対する影響)			
論文審査担当者			
主 査	教授	小林 正夫	印
審査委員	教授	田妻 進	
審査委員	准教授	入江 崇	
<p>[論文審査の結果の要旨]</p> <p>小児急性中耳炎（AOM）は，小児上気道感染においてきわめて一般的な疾患である。重症化した場合，乳突洞炎を惹起することもあり，抗菌薬の点滴加療が施行されることもある。肺炎球菌は AOM，肺炎，髄膜炎や敗血症の重要な原因菌の一つである。7 価肺炎球菌ワクチン（PCV7）は，侵襲性肺炎球菌感染症を著明に減少させた。しかし，各国からの論文を検討した AOM 発症頻度や医療施設受診頻度を用いた systematic review では，PCV7 の AOM に対する予防的効果は modest benefit とされている。一方，中耳腔炎症の激しい症例に鼓膜切開術がガイドラインで推奨されている日本での多施設間解析で，PCV7 の公的支援導入後に鼓膜切開件数が減少したとの報告はあるが，罹患率，重症化や臨床経過へのまとまった影響報告は世界的にない。その後導入された PCV13 は，AOM の医療機関受診頻度の減少効果があるとする報告がある。</p> <p>本研究では，本邦レセプトデータに基づく小児 AOM 頻度，AOM 関連入院頻度，AOM に対する鼓膜切開頻度，耳漏のある急性中耳炎に対する局所処置の頻度の変動について解析を施行し，2007 年以降の AOM 肺炎球菌ワクチン（PCV7，PCV13）公的支援導入後の小児 AOM の臨床像に対する影響を検討した。</p> <p>AOM による医療施設受診件数（VtMI），AOM 関連の入院件数（AD），AOM に対する鼓膜切開術件数（MT），鼓膜穿孔からの耳漏がある症例に対する局所処置件数（LT）（鼓膜切開を伴う場合は除外）を調査した。</p> <p>調査は，Japan Medical Data Center(JMDC)が提供する保険請求データベース情報（JMDC Claims Data Base）を用いて施行した。期間は，"the clinical practice guidelines for the diagnosis and management of AOM in children in Japan"（jG for AOM 2006）の第 1 版が出版されて 1 年以上経過した 2008 年から 2015 年までの 8 年間のデータを調査した。各年の各年齢における月最高加入件数を解析の母集団とした。</p> <p>小児急性中耳炎として，15 歳未満患児のデータをこの解析に使用した。AOM 解析対象は，</p>			

ICD-10 に対応した H66.0 (Acute suppurative otitis media) と H66.9 (Otitis media, unspecified acute NOS)を加えたものとした。それぞれの年において、各月および各年齢別 VtMI 件数, AD 件数, MT 件数, LT 件数を調査した。鼓膜切開術に対応する疾患が急性中耳炎と滲出性中耳炎がある場合は件数に加え、滲出性中耳炎のみの場合は件数に加えなかった。VtMI, AD, MT と LT は、その年の各年齢における月最高加入件数を母集団として解析した。加えて MT と LT は、その年の各年齢における VtMI を母集団として解析した。

AOM による医療施設受診頻度は、2009 年 (新型インフルエンザ流行年) は他の全ての年と比較して、5 歳以下の全ての年齢で AOM 発症件数は有意に減少していた。PCV7, PCV13 公的支援導入後に、AOM による医療施設受診件数の有意な減少は認められなかった。

AOM に関連する入院頻度は、PCV7, PCV13 公的支援導入後の 2011 年以降に減少が認められた。AOM に対する鼓膜切開頻度の検討では、PCV7, PCV13 導入後の特定の年度および年齢で減少が認められた。2010 年以前に比較して、増加した年もあった。AOM の発症件数については、PCV7, PCV13 導入後の特定の年度および年齢で減少が認められた。

PCV 公的支援導入後の日本における AOM に対する効果を調査したが、近年、AOM による医療機関受診率を meta-analysis を用いて調査した報告では、PCV7 の AOM に対する効果は marginal effect or modest beneficial effects とされている。PCV13 に関しては、未だ meta-analysis を用いた報告はないが、AOM の医療機関受診率を調査した研究では有効とするものが多い。

今回、PCV7 と PCV13 公的支援導入後の 5 歳以下の各年齢で受診率の減少はなかった。しかし、2011 年以降 2 歳未満の小児については AOM 関連の入院率が減少し、PCV7 導入した 2011 年より 1 歳児において有意に鼓膜切開は減少した。本研究結果は、若年小児を中心とした重症化の抑制の可能性を提示していると考えられ、肺炎球菌ワクチンを推奨するための新たなデータの一つであることを示している。

以上の結果から、本論文は小児肺炎球菌ワクチンの急性中耳炎に対する重症化抑制効果を示すものである。すなわち肺炎球菌ワクチンを推奨する新たな根拠を提示するものであり、ワクチン有効性の評価への貢献は大である。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あるものと認めた。

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	佐々木 淳
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・②項該当		
論文題目 Influence of pneumococcal conjugate vaccines on acute otitis media in Japan (日本における肺炎球菌ワクチンの急性中耳炎に対する影響)			
最終試験担当者			
主 査	教授	小林 正夫	印
審査委員	教授	田妻 進	
審査委員	准教授	入江 崇	
〔最終試験の結果の要旨〕			
判 定 合 格			
<p>上記 3 名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成 30 年 2 月 1 日の第 73 回広島大学研究科発表会（医学）及び平成 30 年 2 月 7 日本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> 肺炎球菌ワクチン（PCV7，13）と急性中耳炎起炎菌血清型との関連性 本邦における急性中耳炎の重症度と肺炎球菌との関連性 急性中耳炎に対する肺炎球菌ワクチンに関する広島での報告との相違点 本調査におけるインフルエンザ桿菌ワクチン接種の影響 2011 年以降の小児急性中耳炎総数増加の要因 <p>これらに対して極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。</p>			