

論文内容要旨

Pneumococcal conjugate vaccines reduce myringotomy
with tympanostomy tube insertion in young children
in Japan

(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)

Laryngoscope Investigative Otolaryngology, 7(1)
: 259–265, 2022.

主指導教員：竹野 幸夫教授
(医系科学研究科 耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学)

副指導教員：一戸 辰夫教授
(原爆放射線医科学研究所 血液・腫瘍内科)

副指導教員：石野 岳志講師
(広島大学病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科)

小川 結衣

(医系科学研究科 医歯薬学専攻)

はじめに：

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 に変更された。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)に対する発症抑制効果が期待された。実際に海外・本邦共に IPD 発症は有意に抑制されたが、AOM 発症抑制に対する効果はシステマティックレビューで明らかではないとされている。その一方で、PCVs 導入後に重症 AOM 頻度を反映する鼓膜切開術施行頻度や、難治性中耳炎(遷延性滲出性中耳炎+反復性中耳炎)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意見の統一を見ていない。現在までに難治性中耳炎(Complex otitis media, ComOM)に対する 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。我々の教室の既英文報告と併せて、MTTI 施行頻度の年齢別の詳細な解析は、PCVs の ComOM 発症抑制に関する病態解明に重要な鍵となると考えた。本研究は、ComOM に対して施行される MTTI 施行頻度を年齢別・月齢別に解析した。

方法：

本邦では、PCVs は通常 4 回接種される。2011 年公的支援開始時に、ワクチン接種緊急促進実施要領で、生後 7-12 ヶ月未接種児は 3 回、12-24 ヶ月未接種児は 2 回、24-60 ヶ月未接種児は 1 回接種された。その後、PCV7 は 2013 年 11 月に PCV13 に置換された。PCVs は 1 回目接種後より感染予防に十分な IgG 抗体価を誘導する。2011 年以降小児はワクチンに含まれる血清型肺炎球菌には十分な免疫を獲得していると考えられる。

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 MTTI 等データを使用した。その際、形態的に遷延性滲出性中耳炎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。

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、それぞれの期間総和・各暦年における MTTI 施行頻度を比較・検討した。統計解析には χ^2 検定を用いた。

結果：

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。

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 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。

結論・考察：

滲出性中耳炎(otitis media with effusion, OME)は通常薬物療法などで保存的に治療される。3ヶ月以上遷延する OME の外科的治療法の 1 つが MTTI である。また、MTTI は反復性中耳炎にも施行される。このことから、MTTI 施行頻度は難治性の ComOM の有病率を反映すると考えられる。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。従って、MTTI 施行頻度の変化は遷延性 OME 頻度の変化を大きく反映していると考えられる。

MTTI 施行頻度は 1 歳児に有意なピークがあった。PCVs の導入前後を比較で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。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。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。