

第 6 号様式

論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称	博 士 ( 医 学 )	氏名	山 田 裕 子
学位授与の要件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論 文 題 目			
<p>Hepatitis E virus in Cambodia: Prevalence among the general population and complete genome sequence of genotype 4</p> <p>(カンボジア王国における E 型肝炎ウイルス感染に関する血清疫学的研究：一般住民における有病率および HEV RNA genotype 4 の初めての検出と全塩基配列の決定)</p>			
論文審査担当者			
主 査	教 授	茶 山 一 彰	印
審査委員	教 授	烏 帽 子 田 彰	
審査委員	准教授	入 江 崇	
〔論文審査の要旨〕			
<p>カンボジア王国では、死因の約半数を感染症等の公衆衛生上の不備が原因となる疾患が占め (WHO, 2008)、感染症は重要な健康問題であると考えられるが、その発生動向を適切に探知するサーベイランスシステム等は整備されていない。E 型肝炎は、E 型肝炎ウイルス (HEV) に汚染された水や食物等を介して経口感染するため、上下水道等の衛生環境が未整備の同国において発生し得る疾患であるが検出報告はほとんどない。本研究では一般住民における血清疫学調査と HEV 遺伝子解析を行い、HEV 感染状況を明らかにした。</p> <p>血清疫学調査はカンボジア王国シェムリアップ州内 4 地域の一般住民を対象とし 2010～14 年に実施した。サンプルサイズは、近隣国の HEV IgG 抗体陽性率から、HEV IgG 抗体見込み陽性率 15%、相対精度 15%として 800 例と設定した。</p> <p>本研究は、カンボジア王国保健省と協力して実施し、広島大学疫学研究倫理審査委員会およびカンボジア王国保健省の倫理委員会による承認を得ている。調査対象者から同意を得た後、聞き取り調査 (性・年齢・既往歴等) と採血調査を実施し、広島大学で HEV IgG 抗体 (EIA 法) の測定、HEV RNA (nested RT-PCR 法) の検出および遺伝子型の解析を行った。全塩基配列は、nested PCR 法により 12 の重複した領域を増幅し、ダイレクトシーケンシング法により決定した。また、HEV 感染と関連のある因子を明らかにするため、ロジスティック回帰分析を行った。</p>			

解析対象者 868 名（男性 360 名、女性 508 名）（7～90 歳、平均年齢：30.5 ± 18.8 歳）の HEV IgG 抗体陽性率は全体で 18.4%（160/868；[95% CI：15.9-21.0%]）、男性は女性よりも高く（21.9% vs. 15.9%；p=0.0247）、年齢が高い集団で HEV IgG 抗体陽性率が高い傾向が認められた（p<0.0001）。また、HEV RNA は 2 名（0.23%；[0-0.55%]）から検出され、いずれも HEV IgG および IgM 抗体が陽性で、感染早期を捉えたものと考えられた。2 例の HEV 遺伝子型は、genotype 4 と 3 に分類され、genotype 4 の 1 例は 7,222 塩基の全配列を決定したが、genotype 3 では部分配列の決定に留まった。genotype 4 については、カンボジア王国からの初めての報告となり GenBank へ登録を行った（CVS-Sie10、GenBank LC042232）。この HEV 株は、中国のブタ由来の HEV 株である swGX40、SS19、swDQ とそれぞれ 95.57%、94.37%、91.94% の高い一致率を示した。なお、HEV genotype 4 と判明した 1 例は、HIV 抗体陽性（抗体価：2<sup>10</sup>；HIV-1）であった。HEV 感染と関連のある因子の検討を行った結果、男性（Adjusted Odds Ratio (AOR)：1.9 [1.2-2.8]；p=0.0025）、高年齢集団（AOR：5.7-12.3；p<0.01、base：7-19 歳）、主婦（AOR：2.3 [1.2-4.5]；p=0.0109）が、HEV IgG 抗体陽性と有意に関係していることが明らかとなった。

本研究対象集団の HEV IgG 抗体陽性率は 18.4% と、近隣国に比べ高い値を示し、高年齢集団で高い値を示す傾向が認められたこと、HEV 感染後に RNA が血清から検出可能な期間は約 28 日と推定されているにもかかわらず、今回の横断調査で 2/868 名から HEV RNA が検出されたことから、HEV 新規感染の頻度が高いことが推定された。RNA の検出期間を 4 週間とすると、HEV 新規感染の頻度は、3.00/100 person-year [95%CI：0-7.2/100 person-year] と算出された。

今回検出した HEV の 1 株がブタ由来株と近縁であったことは、加熱不十分な肉の摂取あるいは動物の糞便に汚染された水による HEV 感染が示唆される。また、多変量解析の結果から IgG 抗体陽性と関連する因子として主婦が選択されたことから、使用する水や生肉の調理による感染が原因の 1 つである可能性が推察される。

検出された HEV genotype 4 は、感染後の重症化例が多く報告されている株であること、また、HIV 感染による免疫不全状態の患者が HEV 感染した場合に持続感染化した例が報告されていることから、HIV 感染者の多い同国では、HEV 感染予防対策も重要と考えられる。

以上の結果から、本論文は、E 型肝炎の感染状況が明らかになっていないカンボジア王国において初めて HEV genotype 4 のヒトへの感染例を見だし、かつ高頻度に HEV 感染が起こっている可能性を見出した点、また、感染症の発生動向を把握するシステムの整備、衛生環境の改善、衛生教育等の公衆衛生の向上が必要であることを示唆した点で高く評価される。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あるものと認めた。