

別記様式第 6 号（第 16 条第 3 項，第 25 条第 3 項関係）

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	山本 周子
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 Very low prevalence of anti-HAV in Japan: high potential for future outbreak (日本住人の低い HAV 抗体保有率は HAV 感染のアウトブレイクを惹起させる 高い可能性を有す)			
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 教授	吉永 信治		
<p>[論文審査の結果の要旨]</p> <p>世界における A 型肝炎ウイルス（Hepatitis A Virus: HAV）感染者は毎年約 140 万人であり、HAV 関連肝疾患による死亡者数は 2015 年では約 1 万 1000 人と推定されている（WHO 世界保健機構、2018）。A 型肝炎の感染経路は HAV に汚染された水や食物の摂取による経口感染である。</p> <p>本邦の年齢別 HAV 抗体陽性率に関して国立感染症研究所が過去 4 回（1973 年、1984 年、1994 年、2003 年）大規模調査による結果を発表し、調査年毎に HAV 抗体保有層が高齢層へシフトする傾向があること、全体として抗体陽性率が低くなる傾向があることを報告した。本邦の HAV 感染予防策は intermediate～high 感染レベルの流行国渡航予定者を対象とした任意ワクチン接種のみである。一方、2003 年以降、本邦における大規模な HAV 抗体保有状況に関する疫学調査や報告はみあたらない。本研究では HAV 抗体保有状況について一般住民を対象とした血清疫学調査により性別・年齢分布別に把握し、感染予防策の基礎資料とすることを目的とした。</p> <p>2013 年～2015 年の期間に広島県地域保健医療推進機構の職域健診あるいは一般住民健診を受検し肝炎ウイルス検査を受けた全対象者 7,682 例（20 歳～79 歳）に関して性・10 歳刻み年齢 6 群から 100 例ずつを無作為に抽出し計 1,200 例を対象とした。HAV 抗体は CLEIA 法（化学発光酵素免疫法、ルミパルス II HAVAb、富士レビオ(株)）により測定した。本研究は、広島大学疫学研究倫理審査委員会の承認（疫-E3 号）を得た。</p> <p>HAV 抗体陽性率は全体で 16.8%（202/1,200）、男性 16.8%（101/600）、女性 16.8%（101/600）であった。年齢別 HAV 抗体陽性率は、男女共に 20 歳代、40 歳代では 0%、50 歳代では 2.0%であり、30 歳代では男性 1.0%、女性 2.0%、60 歳代では男性 28.0%、女性 26.0%、70 歳代では男性 70.0%、女性 71.0%と、年齢が高い集団で高い HAV 抗体陽性率を示した。本邦 20～79 歳の人口分布に従って HAV 抗体陽性率を推定したところ、16.4%[95%CI: 12.8-21.4%]と算出された。次に、50 歳以下の人口の HAV 抗体陽性率が 0.3%となり、過去の国立感染症研究所による過去の全国調査と比較した場合（1973 年 77.1%、1984</p>			

年 62.3%、1994 年 6.1%、2003 年 1.68%)、1973 年からの約 40 年間で 1/257、2003 年と比較しても約 1/6 に低下したことが明らかになった。また、2003 年調査では 40 歳代以下の年齢層で HAV 抗体陽性率が 0%を示したが、今回の 2015 年調査による推定では 50 歳代以下の年齢層で 0%となり、0~69 歳の国民の 94.6%が HAV 感染防御能としての抗体を持っていないことが示唆された。

国立感染症研究所による過去 4 回の調査結果では、出生コホート集団は HAV 陽性率の値を維持し、加齢により抗体陽性率の分布が高年齢へ移行していたが、2003 年以降、本邦における大規模な HAV 抗体保有状況に関する状況は明らかになっていなかった。本研究により 2015 年時点においても依然として、加齢による HAV 抗体陽性率の分布が高年齢へ移行するという出生コホート効果が維持されていることが明らかとなった。50 歳代以下の年齢層に限ると、HAV 感染あるいは HAV ワクチン接種による HAV 抗体陽性率が 1970 年代以後 2015 年の間に劇的に減少していること、2015 年時点では 0~69 歳の国民の約 95%が HAV 感染防御能を有していないことが初めて明らかになった。

HAV 感染低感染国 (very low) である本邦国内においては、感染の機会がほとんどない。しかし、HAV 感染後は潜伏期から HAV が便中に排出され長期間感染源になりうることや高齢者集団は HAV 抗体陽性率が高いものの重症化例が多いことなどを考えると、本邦において HAV 感染のアウトブレイクが生じる可能性があることが推察される。HAV 感染に関する感染予防対策の啓蒙や知識の普及、ワクチン接種の推奨範囲拡大などの対策が緊急かつ重要であると考えられた。

以上の結果から、本論文は、2003 年以降行われていなかった大規模 HAV 抗体保有状況に関する調査を実施することにより、2015 年時点の国民 (0~69 歳) の約 95%が HAV 感染防御能としての抗体を有していない可能性を明らかにし、HAV 感染アウトブレイクの危険性を提示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。

別記様式第 7 号（第 16 条第 3 項関係）

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	山本 周子
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 Very low prevalence of anti-HAV in Japan: high potential for future outbreak （日本住人の低い HAV 抗体保有率は HAV 感染のアウトブレイクを惹起させる高い可能性を有す）			
最終試験担当者 主 査 教 授 茶 山 一 彰 印 審査委員 教 授 烏 帽 子 田 彰 審査委員 教 授 吉 永 信 治			
<p>〔最終試験の結果の要旨〕</p> <p style="text-align: center;">判 定 合 格</p> <p>上記 3 名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成 31 年 2 月 7 日の第 78 回広島大学研究科発表会（医学）及び平成 31 年 1 月 29 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"> 1 過去の国内における HAV 感染流行例について 2 本研究結果と全国調査結果とを比較する妥当性について 3 本研究結果を全国値として外挿し推計に用いることの妥当性 4 HAV 抗体陽性率の性差、地域差について 5 HAV 抗体測定法（CLEIA 法と ELISA 法）の感度について 6 広島県が取っている独自の A 型肝炎に関する対策について <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>			