

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	藤本 真弓
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>A sero-epidemiological survey of the effect of hepatitis B vaccine and hepatitis B and C virus infections among elementary school students in Siem Reap province, Cambodia</p> <p>カンボジアの小学生を対象とした肝炎ウイルス感染状況とHBワクチン導入前後の抗体保有率に関する血清疫学的検討</p>		
論文審査担当者	<p>主査教授 坂口 剛正 印</p> <p>審査委員 教授 久保 達彦</p> <p>審査委員 准教授 今村 道雄</p>		
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>【背景と目的】</p> <p>B型肝炎、C型肝炎は肝炎ウイルスに持続感染することにより肝癌や肝硬変などの重篤な肝障害を引き起こすことから、全世界で対策をすべき重要な疾患の一つと考えられている。2016年の総会において世界保健機構（WHO）は、2030年までにウイルス肝炎の排除を全ての地域における目標として採択している。</p> <p>肝炎ウイルスの高度浸淫地区であるアジア地域に属するカンボジア王国においては、部位別にみた癌死亡では肝癌が1位を占め、さらに、肝癌患者の75.6%がB型肝炎ウイルス（HBV）あるいはC型肝炎ウイルス（HCV）の持続感染者を占めることから（Narinら、2015）、同国におけるHBV、HCV感染状況の把握（有病率と罹患率）は疾病対策に必須な課題といえる。</p> <p>WHOの推奨に従い、カンボジアでは出生後6週、10週、14週の小児に対するHBワクチンプログラムが2001年に全国規模で導入されたが、当プログラムの効果、すなわち、抗体保有率を含めた小児のHBV感染状況は明らかにされていない。</p> <p>本研究では、カンボジアの小児におけるHBV、HCV感染状況を明らかにすること、およびHBワクチンプログラムの効果を検討することを目的に、小学生を対象として2011年から2015年に5回の血清疫学調査を行った。</p> <p>【対象と方法】</p> <p>カンボジア王国シェムリアップ州ササースダム小学校に在籍する小学生を対象とした。3年生の児童を対象として2011年～2013年に聞き取り調査と採血（約10cc）を行う血清疫学調査を行い、2014年～2015年には同じ集団コホートである5、6年生に同様の調査を行った。問診票の項目は、性、年齢、誕生年月、健康状態、既往症、HBワクチン接種歴、手術歴、輸血歴、刺青とピアスの有無とした。免疫血清学的測定はHBs抗原（R-PHA法、CLIA法、CLEIA法）、HBc抗体（PHA法、CLIA法、CLEIA法）、HBs抗体（同3法）、HCV抗体（PA法、CLIA法）、そしてHBV DNA（real-time PCR、nested PCR）、HCV RNA（real-time PCR、nested RT-PCR）の検出を行った。HBV DNAは全ゲノム塩基配列解析の結果をもとにgenotypeを決定した。</p> <p>この調査研究は、広島大学の倫理委員会の許可（疫.370-1）およびカンボジア保健省の倫理委員会の許可（ethical No.0085 NECHR）を得て行った。</p> <p>血清学的測定結果から、「HBV感染曝露」とは、HBs抗原、HBc抗体のいずれか1つ以上が陽性の場合とした。また、「HBワクチン接種によるHBs抗体獲得」は、HBs抗体が単独陽性かつ、HBs抗原とHBc抗体が共に陰性の場合、また「HCV曝露」とは、HCV RNAとHCV抗体の</p>			

うち、いずれか1つ以上が陽性の場合とそれぞれ定義した。

陽性率の比較には χ^2 test、Cochran Armitage Trend Test を用い、感染に相関する因子の検討にはステップワイズ法を用いた多変量解析を行った。有意水準は 0.05 とした。

人年法に基づく HBV および HCV 罹患率算出のための対象者は、2 回以上調査に参加したものとし、かつ、HBV については初回調査時に HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体がすべて陰性、かつ観察期間内に「HB ワクチン接種による HBs 抗体獲得」がない児童とした。HCV については、初回調査時に HCV RNA、HCV 抗体がいずれも陰性であった児童を対象とした。また、新規感染の定義は、HBV については、HBs 抗原、HBc 抗体のいずれかが陽性に転じたもの、HCV については、HCV RNA と HCV 抗体のいずれかが陽性に転じたものとした。

【結果】

解析対象は 248 例（のべ 369 例）、出生年は 1999-2005 年であった。

HBV および HCV 感染状況については、248 例中、HBs 抗原陽性率は 5 例 2.02%(95%CI: 0.27-3.77)、HBc 抗体陽性率は 27 例 10.89% (同:7.01-14.76)、HBs 抗体陽性率は 40 例 16.13% (同:11.55-20.71)であった。HBc 抗体陽性 27 例のうち HBs 抗原陰性は 22 例であり、HBV 感染既往と考えられた。HBs 抗原陽性 5 人のうち、血縁関係のない 2 人の HBV 遺伝子配列が 100% 一致していたことから、乳幼児期までの水平感染の可能性が示唆された。

「HB ワクチン接種による HBs 抗体獲得」率は 10.08% (同:6.33-13.83)であり、男女間で相違は認められなかった。

HBs 抗原陽性 5 例では既往症や手術歴・輸血歴はなく、うち 2 例で HB ワクチンを受けたと答えていたが感染時期との関連は不明であった。HBV 遺伝型は全 5 例とも genotype C であった。5 例のうち 4 例 8 検体に対して全ゲノム塩基配列解析により sub-genotype C1 と判定され同一人複数検体間の塩基変異を認めなかった。既知株ではラオス(98.5-99.2%)、インドネシア(98.1-98.9%)、中国(98.2-99.8%)、マレーシア(98.0-98.6%)と一致率が高く、民族間の交流が推察された。

出生年別の HBs 抗原、HBs 抗体陽性率には一定の傾向は認めなかったが、HBc 抗体陽性率は 2001 年以降の出生群で有意に低くなる傾向を認め、一方、『HB ワクチン接種による HBs 抗体獲得』率は出生年毎に有意に上昇する傾向を認めた ($p=0.0229$)。

次に、HCV 感染状況については、HCV 抗体陽性例は 7 例 2.82%(95%CI:0.76-4.88)であり、HCV RNA の検出例はなかった。

一方、多変量解析による HBV 感染、HCV 感染に関連する因子の検討を行ったが、有意な問診票の項目は認められなかった。また、HBV、HCV とも新規感染は認められず、HBV 罹患率 0、95% 信頼区間は 1000 人年あたり 0-20.61 人、HCV 罹患率 0、同 1000 人年あたり 0-14.50 人年と推定された。

【結語】

カンボジアの小学校における血清学的パイロット調査により HBV 感染状況を明らかにした。カンボジアで HB ワクチンプログラム施策が導入された 2001 年以降出生の児童において、出生年毎にワクチン接種による HBs 抗体獲得率が有意に増加していること、HBc 抗体陽性率が有意に低下していることが明らかとなった。HB ワクチン導入による HBV 感染予防の効果が徐々に現れていることが示唆され、同国における肝炎対策の効果を初めて示した調査結果であると考えられる。

以上の結果から、本論文はカンボジア小児における HBV、HCV 感染状況を明らかにし、かつ 2001 年に導入された HB ワクチンの効果を血清学的に提示したことにより、その後のカンボジアにおけるウイルス性肝炎対策の施策に大きく貢献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。