

## 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    | E BUNTHEN<br>(イーブンチェン) |
| 学位授与の条件  | 学位規則第 4 条第 1・2 項該当 |       |                        |
| 論文題目   |                    |       |                        |
| Residual risk of mother-to-child transmission of HBV despite timely Hepatitis B vaccination: a major challenge to eliminate hepatitis B infection in Cambodia<br>(カンボジアにおける B 型肝炎ワクチン定期接種導入後にも残存している母子感染リスク：B 型肝炎ウイルス撲滅に向けた課題と考察)  |                    |       |                        |
| 論文審査担当者  |                    |       |                        |
| 主査   | 教授                 | 久保 達彦 | 印                      |
| 審査委員   | 教授                 | 吉永 信治 |                        |
| 審査委員   | 准教授                | 柘植 雅貴 |                        |
| 〔論文審査の結果の要旨〕   |                    |       |                        |
| <p>世界保健機構 WHO は 2030 年までのウイルス肝炎の撲滅 (Elimination) を目標に掲げているが B 型肝炎に関する達成状況は日本も含むすべての国で「Not on track」となっており、各国の疫学の状況に応じた早急の対応が必要である。</p> <p>東南アジアに位置するカンボジアは B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染の高浸淫国の一つであり、2005 年からすべての乳児に対し出生 24 時間以内の Birth dose HB ワクチンと追加 3 dose ワクチンを開始したが 20%程度の低い実施率である。加えて、当該研究室が PI で実施した母子 2520 組を対象とした HBV 感染率全国疫学調査 (2016-17 年) では母親の HBs 抗原陽性率は 4.4%と高く、HBV 母子感染の実態把握が急務であることが示唆された。HBV は 5 歳までの感染でその 95%が持続感染化し、経年を経て重篤な肝疾患進展と死亡を引き起こすことから HBV 母子感染の防止対策は重要な課題である。WHO の HBV 母子感染防止ガイドラインでは出生時 HB ワクチン投与および HBIG 投与等の予防対策に加え、HBV DNA 200,000 IU/mL (<math>10^6</math> コピー/mL) または HBe 抗原陽性の妊婦に対する抗ウイルス療法を推奨しているが、カンボジアの保険医療制度の課題もあり多くは実施されていない。</p> <p>本研究は、同国の妊婦集団における HBV 感染状況を明らかにする研究①と HBs 抗原陽性の妊婦からの児への母子感染について検討した研究②からなっている。</p> <p>研究①では、2020 年 2 月-2021 年 12 月に、シェムリアップ州の 3 医療機関に受診し調査に同意した妊婦 1,565 人 (平均年齢 28.3±5.7 歳) を HBs 抗原スクリーニングおよび検体採取の対象とした。研究②では、HBs 抗原迅速検査により陽性と判定された妊婦全例 67 例と、陰性と判定された妊婦 375 名 (25%に相当) を抽出し、計 442 名を対象とした。出産時臍帯血の採取および、出生後 6 か月児より乾燥濾紙法 (DBS) を用いた血液検体採取を行った。DBS は有用性を確認している HemaSpot を採用した (既報 Sci Rep, 2020)。血清検体および DBS 検体は日本に冷蔵輸送し、化学発光酵素免疫測定法 (CLEIA) による HBs 抗原 (再確認)、HBe 抗原、HBe 抗体測定、real-time PCR、nested PCR による HBV DNA ウイルス量の測定、genotype の決定を行った。</p> <p>その結果、研究①の妊婦 1,565 人における HBs 抗原陽性率は 4.3% (67 名) であり、既出の全国調査の母親集団とほぼ同値の高い値を示した。妊婦の HBs 抗原陽性 (HBV 持続感染) と関連する独立因子については、B 型肝炎ワクチンの接種 (調整</p> |                    |       |                        |

オッズ比 0.22) の有無であった。HBs 抗原陽性妊婦 67 名のうち、HBe 抗原陽性は 41.8%、 $10^6$  コピー/mL 以上の HBV ウイルス量・高値は 28.4%を占め、HBe 抗原陽性例におけるウイルス量は有意に陰性例よりも高値であった (各中央値： $1 \times 10^8$  コピー/mL、 $4 \times 10^3$  コピー/mL)。HBV 遺伝子配列の SP 領域と S 領域の nested PCR により genotype は 61 例での判定可能となり、主要な genotype は C (68.9%) と B (31.1%) が占めた。

研究②では、計 442 名 (HBs 抗原陽性妊婦：67 名) のうち、臍帯血の採血には 101 名 (同 17 名)、出生後 6 か月後児の血液検体採取には 116 名 (同 35 名) が参加した。HBs 抗原陽性妊婦の臍帯血 17 例のうち 6 例が HBs 抗原陽性であった。HBs 抗原陽性妊婦 35 名から出生した児は 1 例 (2.9%) が HBs 抗原陽性を示し、HBV 母子感染が示唆された。HBs 抗原陰性妊婦の臍帯血および児はすべて HBs 抗原陰性であった。116 名の児における B 型肝炎ワクチンの接種状況については、Birth dose HB ワクチン接種済は全 116 例、3 回の追加接種済は 114 例であった。

HBV 母子感染が疑われた 1 ペアは、登録時における妊婦検体は HBe 抗原陽性、HBV ウイルス量は  $1 \times 10^9$  コピー/mL と高値であった。その児は出産時 HBIG 投与、Birth dose HB ワクチンおよび 3 回追加接種を実施していた。さらに、臍帯血の HBs 抗原は陽性、ウイルス量高値 ( $1.6 \times 10^6$  コピー/mL)、児と母から得られたウイルスゲノム配列が 100%一致したことから子宮内 HBV 感染の可能性が示唆された。

以上の結果から、本論文は、カンボジアでは妊婦の HBs 抗原陽性率が依然として高いことから、同国でのユニバーサルワクチン導入後も HBV 母子感染対策の重要性が高いこと、妊婦の HBV スクリーニングの導入が急務であり、HBV 母子感染防止を全例で適切に講じる必要があることを示唆した貴重な報告である。一方、インフラ整備が充分ではない途上国における感染状況の把握に DBS が有用な検体採取・保管方法の一つであることを示した点でも高く評価される。本研究で得られた成果は、カンボジア王国のウイルス肝炎政策の基盤エビデンスとして有用であるとともに、他のウイルス肝炎高度侵淫地域における HBV 母子感染疫学調査の好事例として評価される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が E BUNTHEN 氏に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。