

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	OUOBA SERGE（オウバセルジェ）
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目			
Intermediate hepatitis B virus infection prevalence among 1622 pregnant women in rural Burkina Faso and implications for mother- to- child transmission （妊婦 1622 人を対象としたブルキナファソ農村部における B 型肝炎ウイルス感染疫学状況と HBV 母子感染への影響に関する考察）			
論文審査担当者			
主査	教授	久保 達彦	印
審査委員	教授	大段 秀樹	
審査委員	准教授	柘植 雅貴	
〔論文審査の結果の要旨〕			
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。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。 アフリカ西部に位置する国、ブルキナファソは B 型肝炎ウイルス（HBV）感染の高浸淫国であり、2006 年からすべての乳児に対し出生後 2，3，4 ヶ月の HB ワクチン接種が開始しているが、2018 年に実施した母子 240 組を対象とした調査では HBs 抗原陽性率は母親の 6.3%、小児 0.8%であった。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罹患と死亡を引き起こすことから HBV 母子感染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 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。ブルキナファソの同ガイドラインでも同様に HBV ウイルス量の高い妊婦への抗ウイルス療法を推奨しているが、治療適応例の診断精度の問題や保険診療での負担ではない等課題があり広く実施されていない。 本研究は、同国農村部の妊婦集団を対象に HBs 抗原陽性率と HBV 母子感染の高リスク妊婦（高ウイルス量）の割合、および治療適用となるウイルス量の代替指標としての HBe 抗原の有用性について検討した横断研究である。 2021 年 2 月から 11 月の期間に、ヤコ地域の 3 医療機関で妊婦健診を受けた全妊婦のうち同意を得た 1,622 人を対象に、HBs 抗原迅速診断検査を実施し、陽性の場合には乾燥濾紙法（DBS）を用いた血液検体採取を行った。DBS は液検体の保管と感度が優れている HemaSpot を採用した。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。 その結果、妊婦 1,622 人（25.1±6.0 歳）における HBs 抗原陽性率は 6.5%（106 人）と高い値を示した。HBs 抗原陽性と関連する独立因子については、Logistic regression 解析により、妊婦の年齢 25-34 歳（調整オッズ比 AOR=2.24）、HBV について聞いたことがないこと（AOR=1.63）、女性器切除あり（AOR=2.25）が有意に関連した。DBS 検体の分析は 106 検体中 102 検体で実施可能であった。HBsAg 陽性例のうち HBe 抗原陽性 22.6%、HBe 抗体陽性 66.7%であり年齢が高いほど HBe 抗原陽性率は低く、HBe 抗体陽性率は高い傾向がみられた。HBV ウイルス量の分析は 94 例で可能			

であり、HBe 抗原陽性例におけるウイルス量は HBe 抗原陰性例よりも有意に高値（各中央値：193,580.0 IU/mL、12,011 IU/mL）であったが、HBV DNA 量が 200,000 IU/mL 以上の例においても HBe 抗原が陰性を示す例が複数認められた。ウイルス量高値群（HBV DNA>200,000 IU/mL）は HBV 陽性妊婦の 19.1%を占めた。HBV 遺伝子配列の SP 領域と S 領域の nested PCR により genotype の判定は 63 例で可能であり、主要な genotype は E（58.7%）と A（36.5%）であった。世界保健機関（WHO）が定めた抗ウイルス剤予防投与のカットオフ値である 200,000 IU/mL 以上のウイルス量を判定するために、HBe 抗原測定系を代替で用いた場合の精度については、Genotype E では感度 53.8%、特異度は 91.7%、一方 Genotype A では感度 100%、特異度 66.7%であった。

以上の結果から、本論文は、ブルキナファソでは妊婦の HBs 抗原陽性率が依然として高いこと。また、HBs 抗原陽性妊婦の約 5 分の 1 は HBV 母子感染のリスクが高いこと同国で初めて提示し、2030 年までに設定されたウイルス肝炎撲滅への道筋として、早急に妊婦の HBV スクリーニングの導入が必要であることを示唆した。さらに、HBV genotype E が主要感染株であるブルキナファソを含む地域等においては、HBV 母子感染防止のための治療対象とする HBV 陽性妊婦の基準を HBVDNA 量測定の代替として HBe 抗原測定系を用いた場合には、治療対象とすべきウイルス量の多い妊婦を除外する可能性があることを初めて示唆した貴重な報告である。

また、途上国における感染状況の把握に特別な血液検体採取の技術や保管機器が不要な DBS が有用であることも同時に示している。なお、本研究に継続する研究として、HBV 陽性妊婦への抗ウイルス療法の効果、出生児のフォローアップすなわち HBV 母子感染の実態を評価する研究が現在進行中であり、本研究で得られた結果はその基盤となる成果として極めて重要であり、同国の肝炎政策の基盤となるエビデンス創出への発展性についても高く評価される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が OUOBA SERGE 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。