

学位番号乙第 2666 号

学位申請者 : 難 波 江 功 二

主 論 文 : Estimating the risk of parvovirus B19 infection in blood donors and pregnant women in Japan

(日本の献血者及び妊婦におけるパルボウイルス B19 感染のリスク推定)

著 者 : Koji Nabae, Hiroshi Satoh, Hiroshi Nishiura, Keiko Tanaka-Taya, Nobuhiko Okabe, Kazunori Oishi, Kunichika Matsumoto, Tomonori Hasegawa

公 表 誌 : PLoS ONE 9(3): e92519, 2014 doi:10.1371/journal.pone.0092519.g003

論文内容の要旨 :

【背景・目的】

ヒトパルボウイルス B19(HPVB19)は、小児を中心に伝染性紅斑を引き起こす他、関節炎や一過性骨髄無形成発作、また妊婦が感染すると胎児死亡や胎児水腫を引き起こす可能性のあるウイルスである。

我が国における伝染性紅斑の発生動向については、感染症法の五類疾病として全国約 3,000 の小児科定点から定期的に報告されているものの、成人での感染実態については不明な点が多く、また、1990 年代に HPVB19 の血清疫学研究が行われたが、それ以降 20 年ほど報告がなされていない。そこで、2000 年代のデータを用いて HPVB19 の血清疫学研究を行うとともに、数理モデル手法を用い、献血者及び妊婦における HPVB19 の感染リスクの推定を行った。

【方法】

血清疫学研究については、国立感染症研究所の血清銀行に保管されている血清を用い、EIA 法で抗体測定を行った。対象検体は 2004-2007 年の 4 年間に近接 2 県で採取されたもので、男女同数、各年齢層 (0 歳~40 歳は 5 歳刻み群、40 代は 1 群、50 歳以上は 1 群) から同数ランダムサンプリングされた計 1000 検体を用いた。数理モ

デルについては、4つのモデル((i)年齢時間独立モデル、(ii)年齢依存時間独立パラメトリックモデル、(iii)年齢依存時間独立ノンパラメトリックモデル、(iv)年齢時間依存モデル)を構築し、年間感染リスク(Force of Infection:FOI)及び基本再生産関数(R_0)の推計を行うとともに、年間胎児死亡・胎児水腫数の推計を行った。献血者におけるリスクについては、日本赤十字社のデータ(2001-2007年)をもとに、年齢別の感染者数を示すとともに、上記数理モデルで得られた年齢別感染リスクとの比較を行った。

【結果】

1000検体のうち、543検体(54.3%)が抗体陽性であった。抗体陽性者の平均年齢は28.4歳、男女差はなかった。(i)の年齢時間独立モデルにより得られた年間感染リスク(FOI)は0.031、 R_0 は2.51であった。(iii)の年齢依存時間独立ノンパラメトリックモデルでは、年間感染リスク(FOI)がもっとも高いのは5-9歳(0.12)、続いて0-4歳(0.05)であり、15-39歳と40歳以上ではそれぞれ0.0059と0.0246であると推計された。また、 R_0 は2.07(95%CI:1.33-2.98)と推計された。出生年別では、成人のうち1965-1974年に生まれた群で比較的抗体保有率が低く、先行研究で得られていた1990年代のデータと大きな違いは見られなかった。献血者(18歳以上)におけるHPVB19の陽性率は30-39歳で最も高く、続いて40-49歳であった。妊婦では年間最大2,374人が感染し、最大107例の胎児死亡、21例の胎児水腫が起きていると推計された。

【考察・結論】

HPVB19の感染は主に小児で起きている一方、成人では30代でもっと多く感染が起きていることが示唆され、子供を持つ家庭でのリスクや、抗体保有率が比較的低い世代での感染リスクが示唆された。また、今回得られた結果は、すでにヨーロッパ等の諸外国で得られている結果と大きな違いはなく、日本でも同様の感染動態があると推察された。本研究の限界として、i)2県のデータに基づくものであること、ii)妊婦の感染リスクについては、家庭の状況(子供を持つ等)を考慮していないこと、iii)リスク推定にHPVB19の流行の影響を考慮していないこと、iv)献血データでの偽陽性や再献血者の影響を排除していないこと、があげられる。

現在HPVB19のワクチン開発が行われているが、風疹でも見られたとおりワクチン政策はその後の感染動態に影響を与えるものあり、ワクチン政策を決定する上で将来同様の研究が実施されることが重要である。

1. 論文審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2666 号	氏 名	難 波 江 功 二
論文審査担当者	主 査	西 脇 祐 司
	副 査	舘 田 一 博
	副 査	杉 山 篤
	副 査	石 井 良 和
	副 査	森 田 峰 人
<p>論文審査の結果の要旨 :</p> <p>ヒトパルボウイルス B19 (HPVB19) は、伝染性紅斑、関節炎や一過性骨髄無形成発作を引き起こす他、妊婦が感染すると胎児死亡や胎児水腫の原因となる可能性のあるウイルスであるが、成人での感染実態については不明な点が多く、1990 年代以降 20 年ほど報告がなされていない。本研究では、2000 年代のデータを用いて HPVB19 の血清疫学研究を行い、また数理モデル手法を用い、献血者及び妊婦における HPVB19 の感染リスクを推定した。</p> <p>論文では、国立感染症研究所の血清銀行に保管されている血清の抗体測定を行い、4 つの数理モデル (i) 年齢時間独立モデル、(ii) 年齢依存時間独立パラメトリックモデル、(iii) 年齢依存時間独立ノンパラメトリックモデル、(iv) 年齢時間依存モデル) から、年間感染リスク (Force of Infection: FOI) 及び基本再生産数 (R_0) の推計を行うとともに、年間胎児死亡・胎児水腫数の推計を行った。もっとも妥当性が高いと考えられる (iii) のモデルでは、FOI がもっとも高いのは 5-9 歳 (0.12)、続いて 0-4 歳 (0.05) であり、15-39 歳と 40 歳以上ではそれぞれ 0.0059 と 0.0246 であると推計された。また、R_0 は 2.07 (95%CI: 1.33-2.98) と推計された。妊婦では年間最大 2,374 人が感染し、最大 107 例の胎児死亡、21 例の胎児水腫が起きていると推計された。続いて、日本赤十字社のデータ (2001-2007 年) をもとに献血者 (18 歳以上) における年齢別の感染者数が推定され、HPVB19 の陽性率は 30-39 歳で最も高く、続いて 40-49 歳という結果であった。</p> <p>以上より、HPVB19 の感染は主に小児で起きている一方、成人では 30 代でもっと多く感染が起きていることが示唆され、子供を持つ家庭でのリスクや、抗体保有率が比較的低い世代での感染リスクが示唆された。本研究には限界もあるものの、将来のワクチン政策を決定する上で重要な基礎資料を提供するものである。</p> <p>過日行われた学位審査会では、以下のような多くの質問がなされた。すなわち、伝染性紅斑の流行に季節性があるのはなぜか、抗原陽性者の体内にいるウイルスはどのくらいの期間で排除されるのか、風疹と比較した場合の当ウイルスの保健政策上のインパクトはどの程度と考えるか、抗原を検出した検査法は何か、その感度・特異度はどうか、サンプル数算出の根拠は何か、抗体保有率に地域差はあるか、モデル (iv) より (iii) が妥当とした根拠は何か、などである。これに対し申請者は、自身の研究結果や文献的な検討からの確に答えることができた。さらに、血清銀行のデータを用いた他の研究への応用についても議論がなされた。最後に、申請者からは、ワクチンを本邦に導入すると仮定した場合の、基本的な考え方について自説が述べられた。</p> <p>以上、本研究は、明確な仮説設定の下、感染症疫学的確な研究デザインで遂行され、その知見は明瞭でこれからの感染症対策に資すること大きいと評価され、十分に学位に値するものと判断された。</p>		