HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Towards an assessment framework for herd immunity against vaccine preventable diseases [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	木下, 諒
Description	配架番号：2521
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14057号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/77890
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Ryo_Kinoshita_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏名　木　下　　諒

主査　教授　髙　橋　　誠
審査担当者　副査　教授　玉　腰　暁　子
副査　教授　渥　美　達　也
副査　教授　今　野　　哲

学 位 論 文 題 名

Towards an assessment framework for herd immunity against vaccine preventable diseases
（ワクチン予防可能疾患の集団免疫度に関する評価体系の提案）

この論文で申請者は、ワクチン予防可能疾患の根絶に向けたワクチン接種政策の評価体系を構築することを目的に、日本における風疹および麻疹の集団免疫度を疫学的に定量化した。まず、風疹について、発生率、ワクチン摂取率、血清疫学情報に基づき後向き血清疫学的解析を行った。その結果、血清学的陰性率は年々下降しているものの、2013 年の時点で男性はまだ目標値を下回っていないこと、感受性を持ったまま妊娠する女性数は急速に減少しているものの、2013 年の時点で約 2 万 3 千人いると推定された。さらに、1989-1993 年および 1974-1978 年生まれの男性コホートに感受性ポケットが存在し、男女とも感染年齢の上昇を認めた。次いで、麻疹について、ワクチン接種率（累積接種率）、ワクチン未接種者の血清疫学情報、人口統計、年齢別接触行列に基づき、数理モデルを用いて免疫保有割合を推定した。その結果、2016 年の時点で成人の免疫が不十分であること、2030 年の時点でも 35 歳以降のコホートに感受性ポケットがあること、2016 年の麻疹流行の年齢分布と 20-49 歳の感受性ポケットが重なることを示した。また、2025 年までの推計で実行再生産数が 1 よりも高いこと、初回ワクチン未接種者は追加接種を受けないシナリオ 1 よりもワクチン接種歴の有無にかかわらず追加接種するシナリオ 2 で実行再生産数は現状より低下することから、ランダムな追加免疫が集団免疫の強化維持のために必要とした。以上のように、免疫保有割合を血清疫学的に定量化することで、日本における風疹および麻疹の流行は成人の免疫が不十分であることが原因と分かっただけでなく、これまでより一歩進んだワクチン接種政策の立案が可能になると結論した。

審査にあたり、副査の渥美教授および今野教授から、血清学的陽性と判断する力価の設定について質問がなされた。申請者は、カットオフ値は感度、特異度の情報を基に Youden index を用いて設定されていると説明した。今野教授から、ある種の肺炎球菌ワクチンでは細胞性免疫が重要な場合があるが、風疹や麻疹ではどうか、またこの論文のモデルに細胞性免疫の要素は加味できるのかとの質問がなされた。申請者は、入手可能な血清疫学的情報は抗体価であり、細胞性免疫の要素は加味できないと述べた。今野教授からさらに、他の疾患を検討することを考えているかとの質問がなされた。申請者は、今後のさらなる研究として、例えば小頭症などを生じる先天性ジカウイルス感染症に興味があると述べた。主査の髙橋教授から、将来予測の数理モデルに採用した条件のうち、推定結果に大きな影

響を与えるような変化が今後生じる可能性について質問がなされた。申請者は、年齢別接触行列は時代により変化することが考えられ、ワクチン摂取率も変化が生じる可能性はあるが、この論文では 2015 年の条件が維持されると仮定しての検討であると回答した。髙橋教授からさらに、この論文から政策提言につなげるとすれば、どのような方向性かとの質問がなされた。申請者は、この論文は、ワクチン追加接種に関する問題提起の論文であるが、政策提言にはさらに費用対効果の検討が必要であると回答した。なお、当初の論文タイトルは「Instituting an assessment system of herd immunity against vaccine preventable diseases.（ワクチン予防可能疾患の集団免疫度に関する評価体系の構築)」であったが、副査の玉腰教授から、論文タイトルとして「～評価体系の構築」は大きすぎるのではないかとのコメントがあり、「～評価体系の提案」に変更された。

この論文は、ワクチン予防可能疾患の集団免疫度を血清疫学的に定量化した初めての研究で、複数の国際学会で発表され、また風疹の内容については既に英文雑誌に掲載され高く評価されており、今後、WHO の風疹・麻疹根絶の定義の再定義や、地理情報を加味したさらに精緻な感受性者推計の開発が期待される。

審査員一同は，これらの成果を高く評価し，大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ，申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。