HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	日本における結核年間感染危険率の統計学的推定［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	濱口, 由子
Description	配架番号：2554
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14088号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78292
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Yuko_Hamaguchi_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　濱口　由子

審査担当者
主査　教授　荒　戸　照　世
副査　教授　髙　橋　　誠
副査　教授　玉　腰　暁　子
副査　教授　南須原　康　行

学 位 論 文 題 名

日本における結核年間感染危険率の統計学的推定
(Statistical estimation of the annual risk of tuberculosis infection in Japan)

結核年間感染危険率（以下 ARI）とは、結核の初感染リスクを評価するための重要な指標であり、初感染結核のメカニズムを考えた数理モデルによって、ツベルクリン反応検査や小児結核性髄膜炎の死亡率などの疫学データにより推定されてきた。しかし、BCG の定期接種を導入している国では、ツベルクリン反応検査を用いた ARI の推定ができず、近年普及しているインターフェロンγ遊離試験（IGRA）を用いても、免疫反応の減衰を考慮しなければ、従来の推定手法を適用することができなかった。本研究は、IGRA 免疫反応の減衰を考慮した数理モデルを構築することで、IGRA の観察データによる新たな ARI の推定手法を確立するための結核の理論疫学研究である。

審査は 2 回に分けて実施された（1 回目は主査と副査、2 回目は副査 2 名による）。1 回目の審査にあたり、まず副査の南須原教授から、結核の再感染の問題について検討したとあるが、何故そのモデルを代案としないのかと質問があった。申請者は、次のように回答した。現在結核の初感染が年間 100 人中 0.08 人に起こっているとして、再感染する可能性は限りなく 0 に近い。そこで、実際に再感染モデルを構築して検討したが、元の ARI と比較すると影響はほぼないに等しかった。再感染のメカニズムをコンパートメントに追加することもできるが、モデルが複雑性を増すごとに数学的・数値計算的な技術的コストが増大する。先に述べたように、再感染を考慮しても元のモデルの ARI にほぼ影響を与えないため、公衆衛生的な見地として、技術的コストと汎用性と引き換えにするメリットが得られないためである。次に、主査の荒戸教授からは、追加解析の対象集団で得られた結果の一般集団への外挿性について質問があった。申請者は、次のように回答した。この対象集団は、先行研究により報告されたものであるが、研究者らの目的は、一般人口の年齢別 IGRA 陽性割合の参考値を得ることであった。保健所毎の選択バイアスを可能な

限り排除するために、接触者健診に関して初発患者毎の感染性および接触者の接触状況の詳細を得ることで、接触度の再評価を行い、低リスク集団を注意深く抽出している。従って、これにより推定したARIの一般人口への外挿は、公衆衛生的には許容の範囲内にあるだろうと回答した。次いで、2回目の審査にあたり、副査の高橋教授は、感染性結核とARIの関係性について説明を求めた。申請者は、現在進行中の研究結果の例を挙げ、都道府県別の一般人口のARI推定値と感染性結核罹患率との間に有意な相関がなかったと説明し、結核低蔓延の状況下では、特定のハイリスク集団内でクラスターを形成し感染が起こっていると推察され、感染性結核患者の数や割合で感染リスクを評価するのは対策の誤りを招く可能性があると回答した。最期に、副査の玉腰教授から、ハイリスク集団においてサンプルサイズの問題はないのかとの指摘があった。申請者は、サンプルサイズが小さい地域については、当該地域のARIの推定値やモデル予測値の不確かさに大きな影響を与えており、推定精度について検討の余地が残ると回答した。

本研究は、ツベルクリン反応に変わる新技術として広く普及するIGRAに着目し、新たなARIの推定手法を世界で初めて提示した研究であり、本研究の知見は、結核の疫学・公衆衛生の実践に大きな貢献をするものと期待できる。

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究活動およびそれら学術的知見の実践の場への還元なども合わせ、申請者が博士（医学）の学位を授与されるのに十分な資格を有すると判定した。