

## 最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 638 号	学位申請者	田代 雄一
審査委員	主査	池田 正徳	学位 博士 (医学)
	副査	石塚 賢治	副査 嶽崎 俊郎
	副査	堀内 正久	副査 小林 裕明

主査および副査の5名は、令和4年2月14日、学位申請者 田代 雄一 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) 対象者の選択の文脈で手術室を使用した nonoperative patient とはどういう意味か?

(回答) 手術室使用歴で対象で抽出しており、中心静脈カテーテル留置症例など外科手術対象ではない対象を指す。

質問2) 手術前に HTLV-1 スクリーニングが行われているのは全手術の 1/3 くらいで良いか?

(回答) 約 1/3 でスクリーニング検査が行われていた。

質問3) 確認検査で判明するスクリーニングの偽陽性率は感染率の異なる高齢と若年で異なると考えられるか?

(回答) 指摘の通りと考えられる。真の感染率は高齢者では示したものより高く、若年者は低いと考えられ、世代間の感染率の差はより広いと予想される。献血の WB 法での確認検査は一世代あたり数十人のオーダで陽性率のばらつきがあるため、WB 陽性率を世代毎に計算することで信頼性が低下すると考え、今回の計算方法を採用した。

質問5) Fig2 は、複数回検査を施行された人で感染率を算出したか? 複数回測られている人は何人か?

(回答) 複数回に限らず、1回の検査の人も算入している。複数回検査を受けているのは5648人だった。

質問6) HTLV-1 新規感染者推定について佐竹論文と本研究で異なる結果となった理由として、本研究の対象が手術対象者ということで性交渉が持てない人であった可能性とがあるというバイアスがあるかもしれないがどうか?

(回答) 指摘の通り対象選択でのバイアスはあると考えられる。佐竹論文は献血ドナーが対象で healthy doner effect という限界があり、本研究の対象は手術適応かつ手術施行可能な体力のあるという二重の意味で対象の特殊性がある。

質問7) アボリジニの男性の感染率が高いが、このデータの信頼性はどれほどか?

(回答) アボリジニの研究は1889人を対象に行われている。男女別に5つの年齢層で感染率が算出され、各年齢層の人数の内訳は不明である。確認検査はWB、PCRまで行われている。感染率の95%信頼区間は示されていない。

質問8) 3歳未満の除外の理由として抗体胎盤移行を挙げているが根拠は何か?

(回答) 根拠についての理解が不十分だった。根拠には抗体の胎盤移行より授乳移行を挙げるべきだった。

質問9) 水平感染は若いパートナー感染が多い想定されるが、なぜ高齢者に注目したのか?

(回答) 佐竹らの報告(2016)で、高齢者の新規感染率が最も高いことからこの世代の水平感染に注目した。本研究でも感染率の男女差が開くのが50歳以降だった。閉経後に避妊を行わないカップルが増えることが原因と予想される。

質問10) 感染率が10年間変化がないことから birth cohort としての感染率は乳児期に決まるということか?

(回答) 指摘のように考えている。水平感染も当然あると考えられるが、人口の移動による変化などと相殺される範囲と考えている。感染率に最も影響を与えるのは垂直感染、母乳感染だと考えられる。

質問11) 近年母乳栄養が推奨されており感染率の上昇が予想されるがどうか?

(回答) 母乳栄養推奨の流れは感染率上昇につながると思われるが、感染妊婦への授乳指導により上昇を回避しようと考えている(その後、質問者より授乳期間の短期間化により感染率の上昇は回避しようので授乳率の上昇が感染率に

## 最終試験の結果の要旨

直結するわけではないと考えられるとの指摘があった)

質問 12) スクリーニング方法が変わった理由は? またそれによる結果への影響はないか?

(回答) 大学病院が採用する検査キットが変更になったためそのデータを使用せざるを得なかった。データへの影響はあると考えられる。CLIA 法は感度 100%、CLEIA 法は感度 96%であり、CLEIA では偽陰性があったかもしれない。

質問 13) Western blot は、具体的には何を見ているのか? ウイルスのタンパクを見ているのか? 検体は何か?

(回答) ウイルスの複数の抗原タンパク (Env gp46、gp62/68、Gag p19、p24、p53) に対する患者血清中抗体を検出しておりそのバンドの出方で陽性・陰性・判定保留が決められている。

質問 14) 先の質問で若い人の方が偽陽性率が高いとはどういうことか? 的中率に関わることはないか? WB の陽性率はスクリーニング検査の陽性的中率を示しているのではないか?

(回答) 若年者のような非感染者数が多い集団では、スクリーニング検査の感度が一定であれば非感染者の偽陽性者数が多くなり、結果偽陽性率が高くなる。的中率については指摘の通りで、感染者の異なる集団では陽性的中率が異なるため、鹿児島県献血のスクリーニング検査陽性者の WB 陽性率をスクリーニング検査の陽性的中率として用いた。

質問 15) 鹿児島大学の患者を対象として、鹿児島県の感染者数を推計しているが、皆鹿児島県の住民なのか?

(回答) 居住地が鹿児島県か否かは確認できていない。

質問 16) 鹿児島大学病院の 2000 年以降出生の感染者数は 1 桁台だが個々のケース毎の解析はできなかったか?

(回答) 今回はできていない。本研究がそういった発展的な研究の土台になれば良いと考えている。

質問 17) B 型肝炎や C 型肝炎についてはどういった傾向があったか?

(回答) 術前スクリーニング件数としては HTLV-1 は全手術の約 3 割、HBV・HCV は約 7 割で施行されていた。

質問 18) 献血ドナー検査で HTLV-1 陽性の場合、本人に結果は知らされるのか?

(回答) 結果は本人に通知され、その後献血はできないこととなる。

質問 19) 1982 年の野村らの報告の対象者は手術前のものだったのか?

(回答 20) 鹿児島県内の複数の組織の健康診断の対象者だった。

質問) アポリジニの感染率の変曲点が 30-49 歳ごろにがあるが、この時期に感染対策の取り組みはあったのか?

(回答) 本論文では都市在住のアポリジニでの感染率の低下が示されており、授乳期間の短縮の影響が疑われる。

質問 21) 男性に ATL が多く、女性に HAM や HAU が多い原因はわかっているのか?

(回答) 原因は不明だが、ATL や HAM にはそれぞれ発症しやすい HLA が報告されていることから、膠原病関連疾患のように性ホルモンとの関連がある可能性も予想される。(質問者より教育的コメント「一般的に 8 ヶ月くらいで人工乳へ移行して可とされている。キャリア母の場合、完全人工乳と児との愛着形成のための 3 ヶ月の母乳栄養が感染を避けられるため鹿児島県では選択されている。アンケートでは短期母乳感染でも、母乳をあげたと回答されている可能性があり解釈時は注意すべきである」)

質問 22) 1990 年代と 2000 年代で男性が女性より少し高い感染率を示しているが何か理由が考えられるか?

(回答) この年代では、いずれも陽性者が 5 人以下と少なく、有意差を示されなかった。偶然誤差かと考えている。

質問 23) 日赤の報告は 16 歳から 64 歳が対象だが、本論文で、“20 歳から 64 歳”と記載されているのはなぜか?

(回答) 指摘の通りで、日赤(佐竹 2012)の論文では、HTLV-1 感染者数を算出する際に、16 歳から 64 歳のデータをもとにプロットされており“16 歳から 64 歳”と記載すべきだった。

質問 24) WB でウイルスタンパク抗原でなく抗体を検出するのは感度が悪いと思われるが?

(回答) WB は通常タンパクを検出するが HTLV-1 はウイルス粒子が血清中に存在しないため抗体を検出している。

以上の結果から、5 名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。