

## Monthly ワクチンinfo

提供: 田辺三菱製薬株式会社

2013年6月17日放送

## 「日本脳炎」

国立感染症研究所 ウイルス第一部第二室長  
高崎 智彦

## はじめに

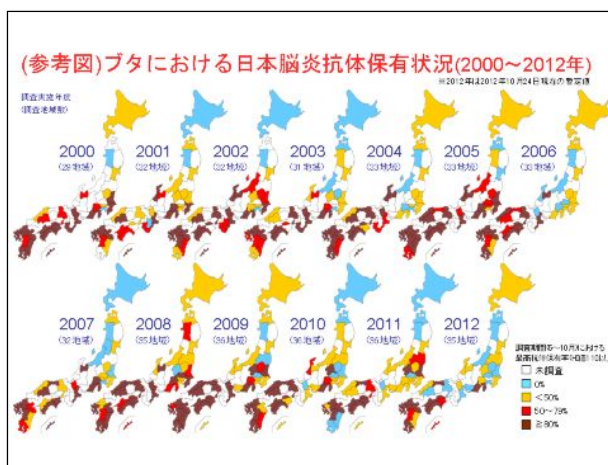
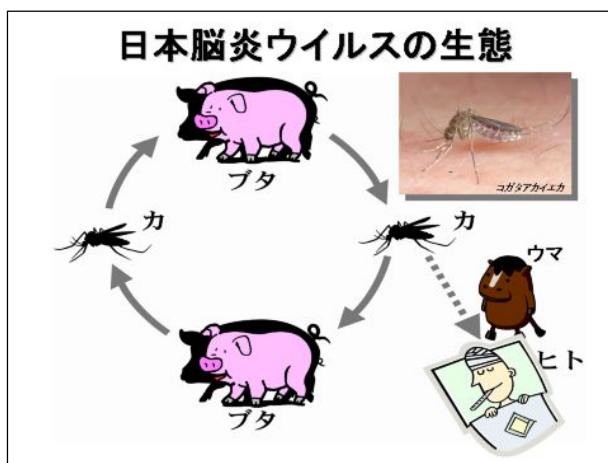
日本脳炎は、アジア地域における最も重要なウイルス性脳炎で、世界的に小児を中心に毎年約50,000人が発症し、およそ10,000人が死亡しています。日本脳炎ウイルスは、蚊-ブタ-蚊の感染環で維持されている蚊媒介性ウイルスで、ヒトやウマが感染蚊にさされると脳炎など中枢神経症状をきたすフラビウイルス科フラビウイルス属のウイルスです。日本脳炎ウイルス感染蚊に刺された後、皮下のランゲルハンス細胞などのマクロファージ系細胞に感染し増殖します。さらに所属リンパ節で増殖したウイルスが血中に入りウイルス血症となり、脳脊髄関門から中枢神経系に侵入し、数日の潜伏期間を経て発熱、頭痛、嘔吐などを示し、その後項部硬直、意識障害、筋硬直などの脳炎症状を呈します。特異的治療法は確立されておらず、死亡率は約20から30%と高く、回復してもその半数が、神経障害などの重篤な後遺症を残します。特に高齢者では、致死率が高く40%を超える場合もありました。日本脳炎は、不顕性感染率が高く発病するのは100人から1000人に1人とされています。この発病率は髄膜炎、脊髄炎といった不全型も含めた数字です。日本脳炎の臨床検査上特に注意すべき点は、発病早期(1-2日後)の髄液検査では、むしろ多核球優位の細胞増加を示す場合があることです。平石らも1967年に、多核球優位の髄液所見を示す症例があることを報告しています。治療に関して、確かに特異的治療法はありませんが、最近ではステロイド大量投与で脳浮腫を防ぎ、脳冷却療法を施せば予後、死亡率、後遺症などを改善する可能性があることを示唆する症例報告もあります。

日本脳炎ワクチンは、今から半世紀以上前の1954年に、中山株を用いたマウス脳由来不活化ワクチンとして我が国で開発・実用化され、その製造技術はアジア諸国に供与され、アジアの日本脳炎対策に貢献してきましたし、現在でも貢献しています。わが国では、2005年に「日本脳炎ワクチンに対する積極的な勧奨の差し控え」が行われ接種

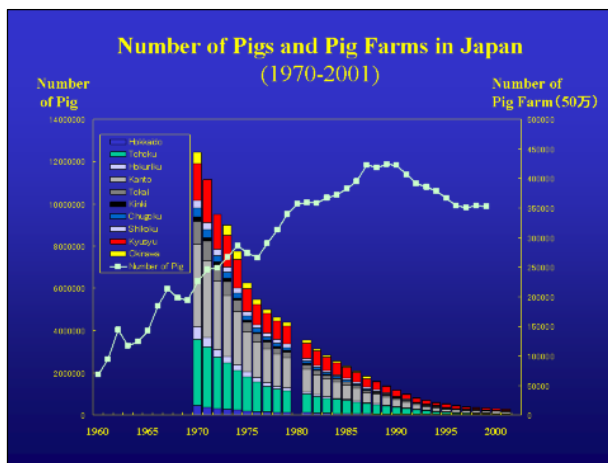
率が急激にさがり、マウス脳由来不活化ワクチンは国内では作られなくなりました。動物愛護の観点からも1990年代から開発されてきた細胞培養不活化ワクチンが2009年に製造承認され、市場に供給されました。そして2010年には、まず3歳児を対象に勧奨接種が再開されました。

### 日本脳炎ウイルスの生態

日本脳炎は、日本脳炎ウイルス保有蚊に刺されることによりヒトに感染しますが、通常ブタとコガタアカイエカの間で感染環を形成し、感染したブタの体内では高いウイルス血症が見られます。ブタは日本脳炎ウイルスに感染しても基本的に発病しません。ただし妊娠した母ブタが流産したり死産になったりすることはあります。毎年実施される感染症流行予測調査では、夏季には西日本を中心に多くのブタが日本脳炎ウイルスに感染しています。我が国の養豚場は数としては減っていますが、飼育頭数は増加しています。このように増殖動物であるブタと蚊の間で感染環を維持している日本脳炎ウイルスは基本的に、日本国内からウイルスを撲滅することは非常に困難です。



日本では、古くから日本脳炎と見られる疾患の記録がありますが、1924年、大正13年に大流行があり、患者数6,125人、死亡者数3,795人との報告があります。1935年(昭和10年)に日本脳炎が再び大流行し、患者数は5,374人でした。この流行ではウマの脳炎も多く発生し患馬数は1,180、昭和11年にも200頭以上の発生がありました。この頃に日本脳炎患者からのウイルス分離が試みられ、笠原ら、谷口らが初めてマウスを用いて日本脳炎ウ



ウイルスの分離に成功しました。笠原らによって中山株が分離され、この分離株は後にワクチン製造用株として長く用いられることとなりました。

## 日本脳炎ワクチン開発・改良の歴史

日本脳炎ワクチンは、1954年に日本脳炎ウイルス中山株をマウスの脳に接種してウイルスを増殖させ、ホルマリンで不活化した全粒子ワクチンが開発されました。ただし当時のワクチンは5%感染マウス脳乳剤の遠心上清でした。その後、1965年には、アルコール沈殿法と硫酸プロタミン処理および超遠心法を組み合わせた高度精製ワクチンが開発され、蛋白窒素量が0.02mg/mL以下となりました。この頃から、ワクチン接種率も向上し1967年から1975年までの日本脳炎予防接種特別対策もあり、年間の患者数は100人以下になりました。この日本脳炎ワクチンの有効性に関しては、1984年11月から1985年3月の間にタイ北部の1歳から14歳の小児を対象に、2万人規模の野外接種試験が実施され、日本脳炎ワクチン接種群の患者発生率は対照群に比べて有意に低く、ワクチンの有効率は91%でした。1989年にこれまでワクチン製造用株として使われてきた中山株を北京1株に変更しました。これは1985年、厚生省日本脳炎ワクチン研究班により野外試験が行われ、中山株ワクチンと比べ、野外分離ウイルス株に対する交叉中和能が高く、抗体産生能も高かった北京1株がワクチン株に相当であると判断され1989年に変更されました。ただし中山株ワクチンはその後も輸出用ワクチンとして製造が続けられます。1992年に乾燥日本脳炎ワクチン中山株が米国FDAにより承認された後も日本でマウス脳由来

### 日本脳炎ワクチン開発・改良の歴史

1954	マウス脳由来不活化日本脳炎ワクチンは、Nakayama株を用いて製造され、1954年に実用化された。その当時のワクチンは5%感染マウス脳乳剤の遠心上清であった。
1957	マウス脳乳剤濃度を2%とし、総窒素量を0.4mg/ml以下とする。
1962	脳乳剤を硫酸プロタミンおよび酸性白土または炭末で処理する。
1965	脳乳剤をアルコール、プロタミン処理、超遠心により精製する。蛋白窒素量を0.02mg/ml以下とする。

### 日本脳炎ワクチン開発・改良の歴史

1971	蛋白総窒素量を0.01mg/ml以下とする。
1976	1976年には日本薬局方に収載。
1989	ワクチン製造ウイルス株が、Nakayama-NIH株から、免疫原性がより高い(注)Beijing-1株に変更となった。しかし、米国等への輸出用としてNakayama株ワクチンも製造されている。
2005	日本脳炎ワクチン積極的勧奨の差し控え(5月) 細胞培養日本脳炎ワクチン製造承認申請(5-6月)
2009 7月23日	阪大徹研の乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(ジェービックV)の製造が承認される。

(注)さまざまな日本脳炎ウイルス株に対して、より高い中和抗体を誘導する。

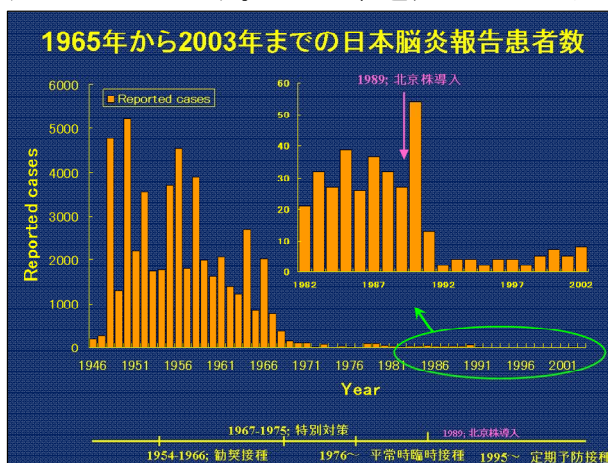
### 日本におけるJEV genotype(1)

Strain	Year	Location	Source	Genotype
Nakayama	1955	Tokyo	Human CSF	III
JaOAr91	1959	Osawa	Culex tritaeniorhynchus	III
JaTAnt65	1965	Tokyo	Swine serum	III
JaTAnt72	1972	Tokyo	Swine serum	III
JaTAnt75	1975	Tokyo	Swine serum	III
JaTAnt78	1978	Tokyo	Mosquito pool	III
80P136	1980	Oita	Swine serum	III
JaTAnt80	1980	Tokyo	Swine serum	III
81P241	1981	Oita	Swine serum	III
81P244	1981	Oita	Swine serum	III
JoOAr582	1982	Osaka	Mosquito pool	III
JaTAnt84	1984	Tokyo	Swine serum	III
JaTAnt87	1987	Tokyo	Swine serum	III
88C49	1989	Oita	Swine serum	III
89P141	1989	Oita	Swine serum	III
JaTAnt90	1990	Tokyo	Swine serum	III
JaOArC36-91	1991	Osaka	Mosquito pool	I
JaTAnt91	1991	Tokyo	Swine serum	III
JaTAnt91	1991	Tokyo	Swine serum	III
Ishikawa(92)	1994	Ishikawa	Swine mononuclear cells	I
JaTAnt94	1994	Tokyo	Swine serum	I
JaTAnt94	1994	Tokyo	Swine serum	I
95-91	1995	Oita	Swine serum	I
95-167	1995	Oita	Swine serum	I
97-82	1997	Oita	Swine serum	I
JaTAnt98	1998	Tokyo	Swine serum	I
10-173	1998	Chiba	Porcine tonsil	I
JaTAnt99	1999	Tokyo	Swine serum	I
2001-23	2001	Oita	Swine serum	I

Ref.: Ma et al. (2002)

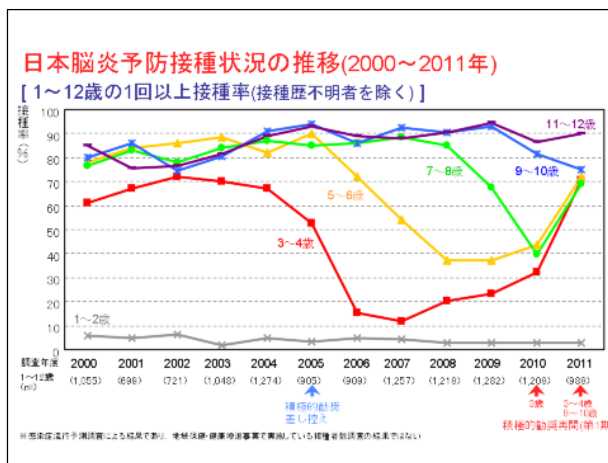


ワクチンの製造が終焉を迎えるまで旅行者用ワクチンとして米国に輸出されました。中山株も北京 1 株も遺伝子型 3 型に属する日本脳炎ウイルスです。1990 年代に入ると遺伝子型変異、ジェノタイプシフトという現象が起こります。これは、日本の流行株がそれまでの遺伝子 3 型から遺伝子 1 型に変化するというものでした。この現象の詳細は明らかではありませんが、分子疫学的には海外から移動してきた日本脳炎遺伝子 1 型ウイルスが国内に定着し、3 型ウイルスに取って代わったと考えられています。なぜ 1 型ウイルスが 3 型ウイルスを凌駕したのかその機序はわかりませんが、この現象は韓国、台湾でも同様に発生し、中国でも現在進行しつつあります。しかし、遺伝子型はあくまで遺伝子型であり血清型ではありませんので、3 型ウイルスの北京株で製造されている日本脳炎ワクチンは有効であり、1992 年以降日本脳炎患者数は毎年 10 例を超えていません。これは中山株から北京株への変更が寄与したともいえます。一方、遺伝子 1 型ウイルスの病原性が低いのではないかという仮説もありますが、医学的に証明はされていません。



### 勧奨接種の中止と再開

平成 16 年に急性散在性脳脊髄炎 ; ADEM の重症例が発生し、予防接種健康被害認定部会・認定分科会にて、日本脳炎ワクチンとの因果関係が否定できないと認定されたことをうけて、平成 17 年 5 月 30 日に日本脳炎ワクチン接種の積極的勧奨の差し控えが発表されました。これは定期の予防接種が中止されたわけではなかったのですが、この積極的勧奨の差し控えは、マスコミ報道においては定期接種の「中止」という言葉が使用されることが多く、副反応を重視してほとんどの自治体が定期接種そのものを事実上中止しました。その結果ワクチン接種率は急激に低下しました。ちなみに ADEM はアレルギー性の脳脊髄炎で、炎症性脱髄疾患で、鑑別疾患として多発性硬化症があげられます。一般に ADEM の臨床経過は、多発性硬化症と異なり单相性の経過をとり再発しません。ワクチン接種後に発症するだけでなく、麻疹、風疹、水痘、ムンプスウイルス、インフルエンザウイルスに感染した後も



発症します。また、感染症やワクチン接種などの病歴がなく、明らかな誘因がない特発性 ADEM も存在します。ADEM の好発年齢は、2-3 歳にピークがあり男児に多いです。勸奨接種中止の前後で我が国の ADEM の発生率に変化はありませんでした。

さて我が国で細胞培養不活化日本脳炎ワクチンの開発に着手したのは 1990 年代にはいつてからで、1980 年代にフランスで、Vero 細胞を用いて不活化ポリオワクチンと狂犬病ワクチンが製造されていたこと、製造に大量にマウスを使用することから動物愛護の点からも培養法に切り替えることが望まれていましたし、Vero 細胞を用いる方がマウスと比べて供給量の面からも安定であることなどの理由からでした。細胞培養日本脳炎ワクチンの開発が成功したのは、日本脳炎ウイルスを増殖させやすい Vero 細胞を、マイクロキャリア粒子に付着させてタンク培養する方法が開発されたからです。この Vero 細胞は、1962 年に千葉大学医学部で安村美博博士により樹立されたアフリカミドリザル腎臓由来の株化細胞で、WHO も 2002 年の不活化ワクチン製造ガイドラインでワクチン製造用細胞として認めています。インターフェロンを産生せず、またヌードマウスを用いた実験で 124、127、128、140 継代目の Vero 細胞がヌードマウスに結節を形成しなかったことからその腫瘍原生も否定された株化細胞です。2009 年 6 月に細胞培養日本脳炎ワクチンが市場に供給され始めた後、2010 年には、まず 3 歳児を対象に勸奨接種が再開されました。2011 年からは、2 社により細胞培養ワクチンが市場に供給されるようになり、2005 年の勸奨差控え期間に接種を受けないまま対象期間を過ぎた人に対しては 2011 年 5 月に特例措置が施行され、4 歳以上で小学 3 年生までの人に 1 期接種を、小学 4 年から高校 1 年生までの人に 2 期接種を追加する救済措置を行い、平成 23 年 5 月 20 日から、平成 27 年 4 月 2 日～平成 29 年 4 月 1 日生まれの対象者は、6 カ月～20 歳未満の間、いつでも日本脳炎の定期予防接種を受けることができるよう救済処置が拡充されています。

日本脳炎は、発症すると重篤で深刻な病状を示す感染症であり、生活環境が改善されたとはいえ、夏季には国内で日本脳炎ウイルスが活動している以上は感染の危険性は存在します。1992 年以降、日本脳炎患者報告数は、10 例を超えませんが、ヒト→ヒト感染する感染症と違って感染リスクを患者数で評価することは危険です。関東以西では夏季には明らかに日本脳炎ウイルスを保有したコガタアカイエカがブタを刺して感染を起こしているのですから、ヒトへの感染リスクは存在します。2004 年～2008 年の熊本県住民および 2004 年から 2006 年の東京都住民における年間の日本脳炎自然感染率は 1.3%～2.6%と報告されています。日本脳炎は、不顕性感染率が高い感染症ですが、ウイルスが活動しヒトが自然感染している以上、発病した場合の重篤度を考慮すればワクチンによる予防は必要であるという結論になります。

## おわりに

近年の日本脳炎患者の多くが高齢者であることから、日本脳炎はもはや老人の病気で

あるという認識が広がっていますが、2005年から2011年の患者のなかで40～50歳代の患者の占める割合は26%であり、この年代は日本脳炎中和抗体保有率の低い年齢層です。今後この年齢層が高齢化していくことを考えますと、この年齢層への追加接種も考慮する必要があります。また東南アジアなど海外で感染する可能性もありますので、アジアの日本脳炎流行地域の田園地帯を旅行したり滞在する予定の海外渡航には、渡航前に日本脳炎ワクチンを追加接種することが望ましいと考えます。

