

# Monthly ワクチンinfo

提供: 田辺三菱製薬株式会社

2014年6月16日放送

## 「日本脳炎に備える～流行期を前に」

福岡市立心身障がい福祉センター センター長 (小児科医)  
宮崎 千明

### はじめに

日本脳炎は一旦発症してしまうと死亡率が高く、また後遺症を残す例も多く、有効な治療法がない重篤な疾患です。夏から秋にかけて患者さんが出ますが、ワクチン接種によって予防できる病気です。

日本脳炎ワクチンは2005年5月にワクチンの積極的勧奨が差し控えられ、一時接種がほとんど止まってしまいました。その後、2009年に新しい細胞培養ワクチンが登場し、積極的勧奨も徐々に再開されました。

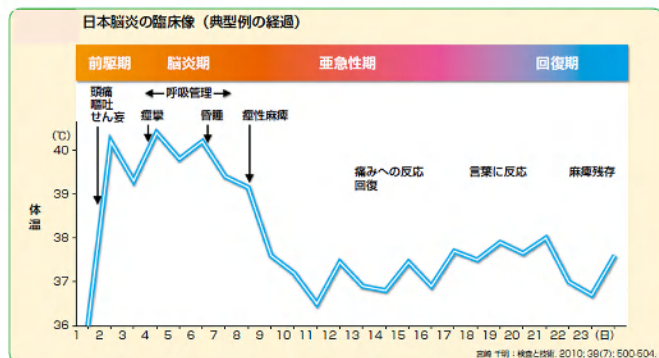
本日は、日本脳炎の現状と日本脳炎ワクチンについてお話していきたいと思います。

### 日本脳炎

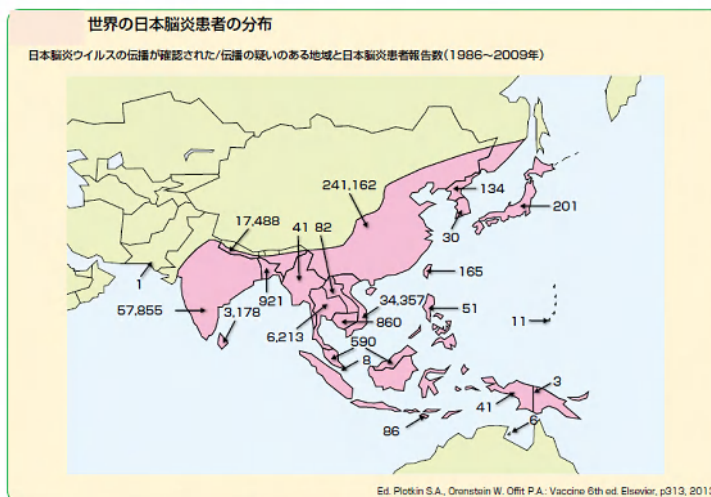
まず、日本脳炎について述べたいと思います。

日本脳炎は日本脳炎ウイルスによっておこる病気です。感染して6日～16日の潜伏期を経て脳炎や髄膜炎を発症しますが、実際には無症状の人が多く、感染者の中で脳炎を発症する頻度は100～1,000人に1人とされています。

突然の高熱、頭痛、吐気、意識障害、けいれんなどが主症状で、致命率は約20%で死亡を免れた患者は徐々に回復しますが、生存例の約半数に後遺症を残す重篤な疾患です。日本脳炎ウイルスに特異的に効く薬がありませんので、治療は脳炎に対する対症療法になります。

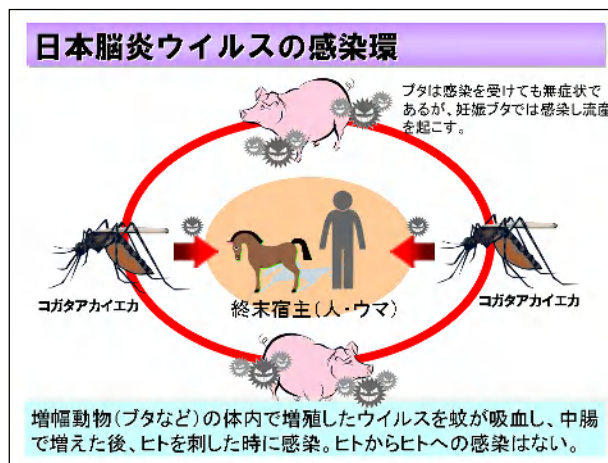


日本脳炎ウイルスは日本で発見されたウイルスなので、日本脳炎ウイルスと言いますが、インド、ネパール、東南アジア、中国、朝鮮半島、日本など、アジアに広く分布しています。日本脳炎ウイルスが日本で冬を越すのか、毎年どこからかやってくるのか、長い間の謎でしたが、最近のウイルスの遺伝子疫学では、もともと東南アジアにあった日本脳炎ウイルスが中国や韓国を經由して日本に持ち込まれることが少なくないことがわかってきました。海外からの持ち込みには渡り鳥などが想定されていますが、日本に土着しているウイルスもあるようです。



日本脳炎ウイルスはブタなどの体内でよく増殖し、コガタアカイエカが媒介し、吸血した際にヒトに感染します。豚は症状を出さないままウイルスを増やすので、豚はウイルスの増殖動物とされています。媒介するコガタアカイエカは主に水田を好み、夕方以降に活動して夜間に動物の血を吸い、明け方に戻っていくという生態を持っています。ですから、夕方以降野外で活動する機会が多いとリスクは上がります。

人間は感染しても豚のように胎内でウイルスが多量に増えることはありませんので、ヒトからヒトへ感染することはありません。まれにウイルスが中枢神経系に到達したときに脳炎や髄膜炎を起こします。



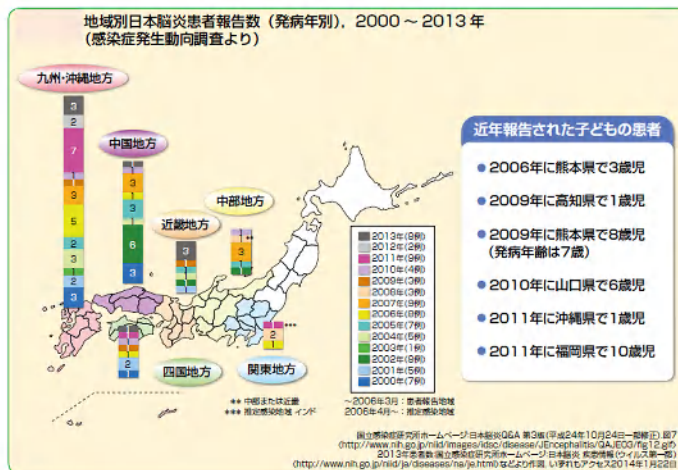
### 日本脳炎の発生状況

次に、我が国における日本脳炎の発生状況についてお話しします。

1960年代までは年間数千人の日本脳炎患者が我が国で発生していましたが、1954年に日本脳炎ワクチンが開発されて勧奨接種が開始されると、発症者は減少していきました。その後も国は特別対策や臨時接種で征圧を試み、1995年からは定期接種となりました。その結果、1990年代以降は年間10人未満の患者数で推移しています。40歳台か

ら 80 歳台の中高年に患者さんが多く見られます。

地域別に見ますと、患者は関東以西の、とくに九州、中国・四国地方に集中しています。毎年生まれてくるブタが日本脳炎ウイルスに感染しているかどうか、各県の衛生研究所が監視を続けています。そのデータによれば、西日本の多くの県で豚の抗体陽性率、つまり感染率が 80% を越えており、豚の日本脳炎感染率が高い地域と日本脳炎患者数が多い地域はほぼ一致しています。そして時期的には、8～10 月にかけて患者発生が見られます。



日本脳炎患者は毎年 10 例未満と少なくなりましたが、ウイルス自体は依然として存在しており、実際にウイルスを媒介するコガタアカイエカからウイルスが分離されます。ですから日本脳炎の脅威が消え去ったわけではありません。

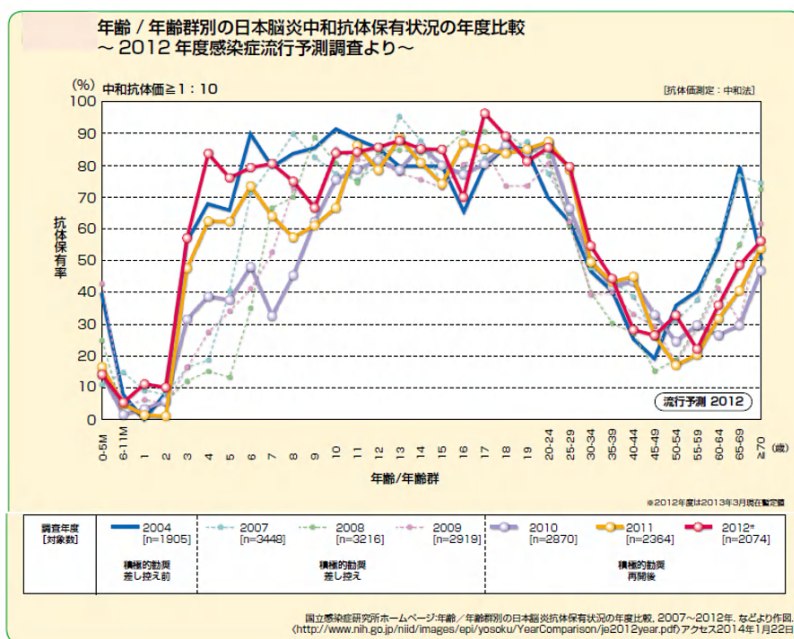
日本脳炎患者が非常に減少した理由の一つは広範なワクチン接種ですが、その他にも、豚を飼育する豚舎が集約化されてヒトの居住地から離れていること、コガタアカイエカが好んで生息する水田が減ってきていること、網戸やエアコンの普及で、夏の夜に蚊に刺されることが少なくなったことなども影響していると思います。国立感染症研究所の感染症疫学センターは、感染症流行予測事業として、毎年日本脳炎に対する国民の抗体を調べていますが、それによればウイルス感染は西日本により多く、平均では年間 1% 程度の感染率があるのではないかと推測されています。

私たちが行った新しい日本脳炎ワクチンの小児の臨床試験の時のデータでは、3 歳児の約 500 人に 1 人しか抗体を持っていませんでしたので、感染の機会が昔よりかなり減ってきているのは確かだと思います。逆に言えば、ワクチンを接種しないで自然に免疫を得ることは非常に少ないこととなります。

先ほど申し上げました国立感染症研究所の血清疫学を元に、日本人が日本脳炎に対してどの程度免疫を持っているか、説明します。ワクチンの積極的勧奨の差し控えによって小児の抗体保有率は一時非常に低下しましたが、2012 年度の年齢別の日本脳炎抗体保有状況によりますと、2009 年に新しいワクチンが発売され、2010 年から接種勧奨が再開されたことにより、小児の抗体保有率は年々上昇し、もとのレベルにかなり回復してきています。残念なことに、積極的勧奨が差し控えられていた 2005 年～2011 年までに小児の日本脳炎患者が 6 例でしたが、2012 年と 2013 年は小児例は見られませんでした。

また、20歳代までは概ね80%以上の人たちが免疫を持っています。その後抗体保有率は低下し、中高年で抗体保有率の低下がみられ、40歳～50歳代が最低になっています。60歳代以上の年齢層は抗体保有率が40～50歳代よりは高くなっており、この年代は日本脳炎ウイルスによく自然感染していたと考えられます。

若い年齢層では自然感染の率が低いため、ワクチンで獲得した抗体陽性率の低下がやや早まっているようです。また、世代間で事情は異なっているものの、小児から成人のおよそ20%が我が国では日本脳炎ウイルスに対する免疫を全くもたない、すなわち日本脳炎ウイルス感受性者であると推測されます。年間10人未満の日本脳炎患者はこのような状況の中で発生しているのです。



## ワクチン

さて、ワクチンの話にうつりましょう。

我が国で最初に開発されたワクチンはマウスの脳を使って製造していましたが、現在、用いられている日本脳炎ワクチンは、ウイルスを Vero 細胞で増殖させ、培養液からウイルスを回収して濃縮して不活化した細胞培養ワクチンです。基本的な製造工程はマウス脳由来のワクチンと同様ですが、凍結乾燥品なので製剤的に長期に安定で、チメロサルなどの保存剤は入っていません。

細胞培養ワクチンは、マウス脳由来ワクチンに比べて少ない抗原量で良好な抗体価が得られます。第1期初回免疫として1～4週間隔で（正確には6日～28日の間隔において）2回接種

日本脳炎ワクチン定期接種の経緯：マウス脳ワクチンから細胞培養ワクチンへ

年月	できごと
2005年5月	積極的勧奨の差し控え⇒中止に近い状態に
2009年6月	新ワクチン(ジェービック <sup>®</sup> ：阪大発研)発売第1期のみ定期接種可
12月	予防接種部会 日本脳炎に関する小委員会設置
2010年3月	追加接種に関する関係部会中間報告
4月	積極的勧奨の一部再開(3歳)
8月	接種漏れ者対策-第2期にも定期接種可
2011年4月	接種勧奨の拡大(4歳、9～10歳)(エンセバック <sup>®</sup> 皮下注用/化血研)発売
5月	政令改正:対象者の拡大(特別対象者:20歳未満まで)
2012年4月	8～9歳の第1期初回と10歳の第1期追加接種を勧奨
2013年4月	7～8歳の第1期初回と9～10歳の第1期追加接種および18歳の第2期接種を勧奨
2014年4月	8～9歳の第1期追加接種および18歳の第2期接種を勧奨*

※その他の第1期接種完了者に対しては、各自出生の実務可能な範囲で、第2期接種の勧奨実施可能  
資料1: 小児用ワクチンUpdate, 日本脳炎ワクチン 表学あゆみ 2013, 244-248-65, より改定

を行えば数百倍の中和抗体が獲得でき、さらに概ね1年後に1回追加接種すると数千倍に抗体が上昇し、十分な免疫が得られます。ワクチンの定期接種は生後6か月以降ですが、標準的には3歳で2回、4歳で1回、各々0.5mLを皮下接種します。3歳未満は半量の0.25mLです。

第1期の3回接種の後、抗体価は徐々に低下しますが、約5年たっても感染を防げるレベルで残っています。感染防御レベルの抗体は中和抗体で10倍とされています。9歳-12歳に行う第2期でワクチンを1回追加接種すると、再度抗体価が数千倍まで上がり、長期免疫効果が期待できます。

## ワクチン接種スケジュール

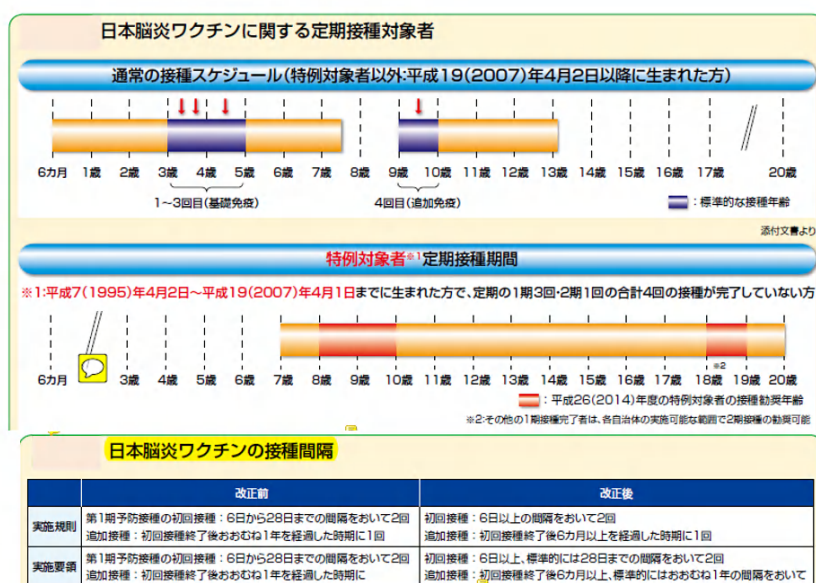
ワクチン接種スケジュールについてお話しします。

日本脳炎ワクチンは、一時期の接種勧奨差し控えの影響で、接種間隔が子供によってばらばらになっていますので、不規則なワクチンスケジュールについて考えてみます。

まず、通常の定期接種のスケジュールに沿って接種ができる子供は通常の年齢と間隔で接種します。積極的な勧奨の差し控えにより接種機会を逃した特例対象者（具体的には平成7年4月2日～平成19年4月1日までに生まれた人で、第1期、第2期の4回接種を完了していない人）では、残りの遅れていた接種を20歳未満まで定期接種として接種することができます。

日本脳炎ワクチンの接種間隔や回数を考える上での要点は、接種間隔より接種回数を重視して、最低3回の接種を行って基礎免疫を付けることをまず考え、一定間隔をあけて第2期接種（つまり4回目）を行うということです。第1期初回の接種の間隔や、不規則接種になった場合の接種間隔は最低6日以上と国は示していますが、免疫効果を考えますと、規定の範囲内では間隔が広くあいた方がより効果的です。つまり、近接して2回接種する場合には6日間隔より4週間に近い方がよいでしょう。

第1期の追加接種まで3回の接種を行うと、接種間隔がどうであれ、高い中和抗体を得ることができますので、第2期接種、つまり4回目の接種まで5年以上間隔をあけても抗体



が維持され、かつ追加免疫効果も十分あります。また、以前マウス脳由来ワクチンを接種していた人に細胞倍ワクチンを接種しても同じように十分な免疫が獲得できることが分かっています。

なお、本年4月1日より予防接種実施規則が改正され、同一ワクチンの接種間隔に関して、通常の接種間隔を超えてしまった場合においても定期の予防接種として取り扱えるようになりました。具体的には、日本脳炎ワクチンでは、接種間隔の上限が撤廃され、「初回接種においては6日以上の間隔をおいて2回、追加接種においては初回接種終了後6カ月以上を経過した時期に接種する」と接種間隔が緩和されました。そして標準的な接種間隔としては従来通り、6日～28日の間隔で2回、概ね1年後に追加接種を行う、としています。

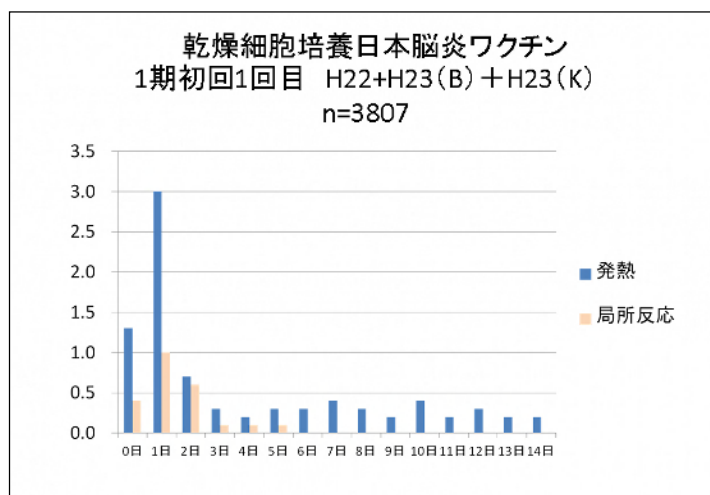
### 日本脳炎ワクチンの副反応

日本脳炎ワクチンの副反応のお話をします。

1回目のワクチン接種後3日以内に数%の発熱が出ます。2回目以降は発熱率が下がります。2012年秋に細胞培養日本脳炎ワクチン接種後の2人の死亡例やADEM症例が報告され、日本脳炎に関する小委員会で因果関係などが審議されました。死亡例とワクチン接種の直接的因果関係が認められないこと、ADEMの発症頻度も高いとは言えず、一方予防接種を中止した場合には日本脳炎の罹患事例が現在よりも多く発生する可能性が高いことが報告されました。

これらの審議の結果、それまで同様、接種勧奨は継続されるべきということになりました。

ちなみに、2013年4月1日に予防接種法が改正され、医療機関から厚生労働大臣への予防接種後副反応報告が義務化されました。それに伴い、副反応の報告基準が変更されました。



### 海外の状況

最後に海外の状況についても触れたいと思います。

中国を含む東アジア、東南アジア全体、インド、ネパールなどでは、年間数万人の日本脳炎患者の発生がみられており、デング熱と同様、十分な注意が必要です。また、日本、台湾、韓国、そして最近の中国など、予防接種プログラムを導入した国では患者数

が減少していますが、導入していない国ではむしろ増加しています。これはワクチン効果を示していますが、いずれの国々でも日本と同様にウイルスとその媒介蚊は常在していますので、患者数が多い国のみならず、予防接種によって患者数が減少した地域に渡航するときにも予防接種が重要です。

## まとめ

我が国の日本脳炎患者は年間 10 人未満ですが、ウイルスの増幅動物であるブタの調査では、日本脳炎ウイルスは西日本を中心になお広く蔓延しています。2009 年 6 月に細胞培養日本脳炎ワクチンが我が国で開発され、2010 年 4 月に積極的勧奨が再開されて以降、勧奨の拡大と定期接種対象者の拡大が計られました。積極的な接種勧奨差し控えによって低下していた小児の免疫ギャップは埋められつつあります。今後も副反応報告に注意しながら、広く接種を進めていきたいものです。