

第40回日本小児感染症学会シンポジウム2

日本脳炎の現状と組織培養ワクチンの開発*

宮崎 千明**

要旨 わが国の日本脳炎患者発生は1992年以降10名弱であるが、西日本を中心にウイルスの活動性は高い。2005年5月に現行ワクチンの積極的勧奨が差し控えられてから4シーズンが過ぎ、未接種小児が蓄積してきた。Vero細胞を用いた組織培養日本脳炎ワクチンの開発が国内で行われ、いったん2005年に承認申請が出されたが、再度臨床試験が行われ、2009年度前半の承認、上市が期待されている。勧奨再開に向けての種々の議論が必要である。

はじめに

日本脳炎ワクチンの積極的勧奨の差し控えから4シーズンが過ぎ、現行ワクチンの在庫が減少するなか、新ワクチンの登場も近づいてきた。本稿では、日本脳炎の疫学と新ワクチンの開発状況について述べたい。

I. 日本脳炎の疫学

図1に日本脳炎患者の発生数を示した。日本脳炎は戦後～1960年代の大流行の時期には感染者の主体は小児であったが、その後患者の主体が中高年にシフトして現在に至っている^{1,2)}。日本脳炎ウイルスはブタで増えたウイルスを、夕方以降の時間帯に活動するコガタアカイエカが主に媒介するとされるが、ブタの血清抗体が夏～秋にかけて毎年西日本地域では高率(80%以上)に陽転する^{3,4)}。

1990年代以降の患者数の減少には、小児への広汎なワクチン接種の他に、コガタアカイエカの減少、豚舎数の激減、エアコンの普及などの社会的

要因によりヒトのウイルス曝露が減少した影響が大きいと考えられる。

感染症発生動向調査で報告された症例を年代別、地域別に分析した³⁾。1982～1991年(10年間)の308例をベースにすると、1992～2001年(10年間)は患者数が39例に減少したが、その後2002～2007年(6年間)で39例になり、やや増加している。地域別にみると、中国・四国地方と九州が最もリスクの高い地域である。関東以北ではブタでの比較的低いウイルス浸淫率はあるものの、患者発生は極めて少ない(表1)。

また、組織培養ワクチンの治験に参加した児(平均3歳)の接種前血清抗体陽性率から想定される幼児の年間推定感染率は低く(約0.07%)、直ちに小児患者が急増する危険は少ないが、現状のままでは毎年約100万人近くの感受性小児が蓄積され、夜間の野外活動を活発に行う年齢(5～14歳)では、感染、発症のリスクがより高まる危険性がある。

国立感染症研究所感染症情報センターによる感

* Current status of Japanese encephalitis and development of cell-cultured JE vaccines

Key words : 日本脳炎, 不活化日本脳炎ワクチン, 組織培養ワクチン, 急性散在性脳脊髄炎, 定期接種

** 福岡市立西部療育センター小児科 Chiaki Miyazaki
〔〒819-0005 福岡市西区内浜1-5-54〕

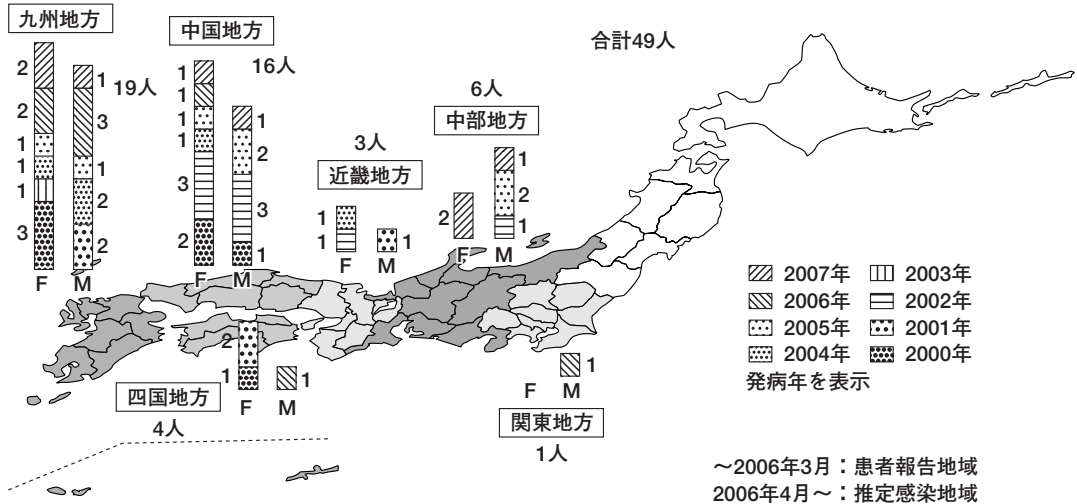


図 1 地域別日本脳炎患者報告数，2000～2007 年（2007 年 11 月現在暫定値）（感染症発生動向調査より）（国立感染症研究所感染症情報センター）

表 1 日本脳炎患者報告数：地域別・年次別

期間	総数 (年平均)	関東	中部 北陸	近畿	中国・ 四国	九州・ 沖縄
1982～1991	308 (30.8)	26	21	59	58	144
1992～2001	39 (3.9)	1	3	3	15	17
2002～2007	39 (6.5)	1	5	3	16	14
合計	386	28	29	65	89	175
相対危険 (人口比)	1982～2007	1	2.2	4.7	11.5	18.0
		33.2%	15.9%	16.4%	9.2%	11.5%

人口比は 2005 年データ。相対危険は、関東甲信越を 1 としたときの、人口当たりの発生率で表示。

染症流行予測事業によれば、図 2 のように、小児と中高年に感受性者が蓄積している⁵⁾。ただし小児の抗体陰性者はほぼそのまま真の感受性者（未感染、未接種）であるが、中高年の中和抗体陰性者（約 4,800 万人）の約 8 割は、かつて受けたワクチン免疫が 20 年以上経って陰性化した可能性が高い。

II. 現行ワクチンと積極的勧奨の差し控え

現行の日本脳炎ワクチンはウイルス（北京株）を感染させたマウスの脳を用いて製造され、不活化、精製されている。一般的な副反応は局所反応であるが、ゼラチンやチメルサールの除去・減量などにより、厚生労働省の副反応調査では即時型

全身反応の率がかつてより減少し、局所反応の率も非常に低下していた。

しかし国は、日本脳炎ワクチン 3 期接種後の急性散在性脳脊髄炎（ADEM）重症例の被害認定後の 2005 年 5 月 31 日に、ワクチンの積極的勧奨を差し控えた。さらに同年 7 月末に 3 期接種を廃止した。現在でも保護者への十分な説明と承諾があれば希望者には定期接種として 1 期（6～90 月未満）、2 期（9～13 歳未満）とも接種できるが、現行ワクチンの供給量は激減し、接種率は極端に低下した（図 3）。

III. ADEM と日本脳炎ワクチン

ADEM は、種々の感染症後、まれに予防接種後

などにもみられ、中枢神経の髄鞘蛋白が抗原となる急性一過性の脱髄性脳炎である。厚生労働省研究班による数種の全国調査^{6,7)}での小児のADEMでは、発症年齢の平均は6~7歳で男児にやや多く、季節性は不明瞭である。ADEMの約70%先行感染を認める。発症1カ月以内のワクチン接種例が全体の約15%あるが、同時に先行感染も併存する例が多い。ADEMの発症率は15歳未満(または以下)の小児人口10万人当たり、年間0.33~0.64であり、少なくとも年間60~100例近くの発症があると考えられる。日本脳炎ワクチン接種勧奨の差し控え前後でのADEM発症頻度の変化はみられていない(表2)。図4に、小児のADEMおよびその類縁疾患の年齢分布を示した¹⁾。

厚生労働省の予防接種後副反応報告(紛れ込みを含む)や予防接種被害認定例からみた場合、表3のように1期、2期のADEM危険率は他のワクチンに比して高いとはいえない⁸⁾。

IV. 組織培養ワクチン開発

国は日本脳炎ワクチンについて、「よりリスクの低いと期待される組織培養ワクチンが開発中で、その供給体制が整ったところで接種勧奨を再開する予定」と積極的勧奨の差し控え時に述べている。高度に精製され、髄鞘蛋白は痕跡的にしか残存し

ていない現行ワクチンがADEMの原因になるという証拠はないが、脳を使用する限りADEMの原因になるのではとの懸念や議論から免れにくい。

未知の病原体混入防止、動物愛護、安定供給の点からも、組織培養ワクチンが開発され、2005年に国内2社がVero細胞を用いた組織培養不活化ワクチンの承認申請をした^{9,10)}。抗体上昇はよいが若干局所反応などが多く、抗原量などを再検討して再(追加)治験が行われた。A社では追加試験終了後2008年9月に申請を出し審査中であり、2009

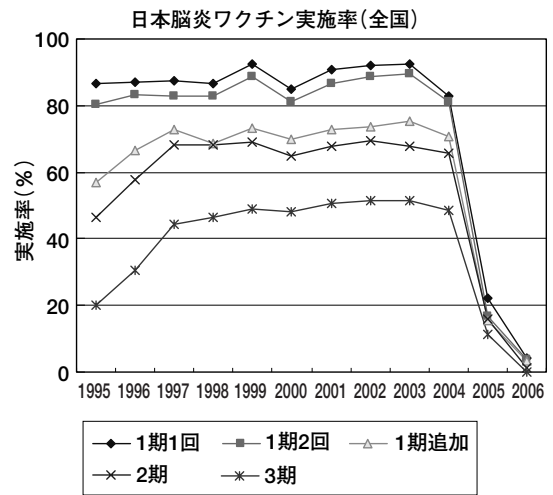


図2 積極的勧奨の差し控え前後の接種率の変化

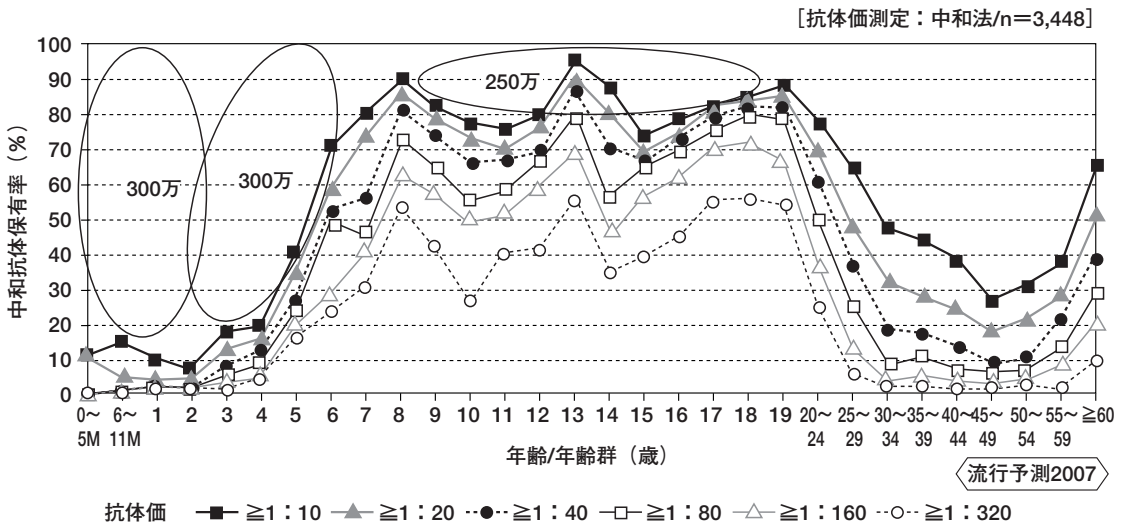


図3 年齢/年齢群別 日本脳炎中和抗体保有状況 (2007年度感染症流行予測調査より(2008年4月現在暫定値)を一部改変)

表 2 わが国における小児の ADEM 頻度

	地域	対象	調査年	例数	頻度 小児人口 10 万当たり
九大小児科	福岡県	15 歳以下	1998～2003 5 年間	26 例 5 例/年	0.64
AND 調査 ⁶⁾	特定 4 地域	15 歳未満	1994～2002 各 4 年間	24 例 6 例/年	0.38
岡部班 ⁷⁾	全国	15 歳以下 2,001/3,323*	2003～2004 2 年間	102 例 (118) # 51 例 (59)/年	0.33
森島班	全国	小児 1,337/2,828*	2005～2006 2 年間	122 例 61 例/年	0.34

* : 回答医療機関数/調査表発送医療機関数 # () 内は横断性脊髄炎や視神経炎を含む

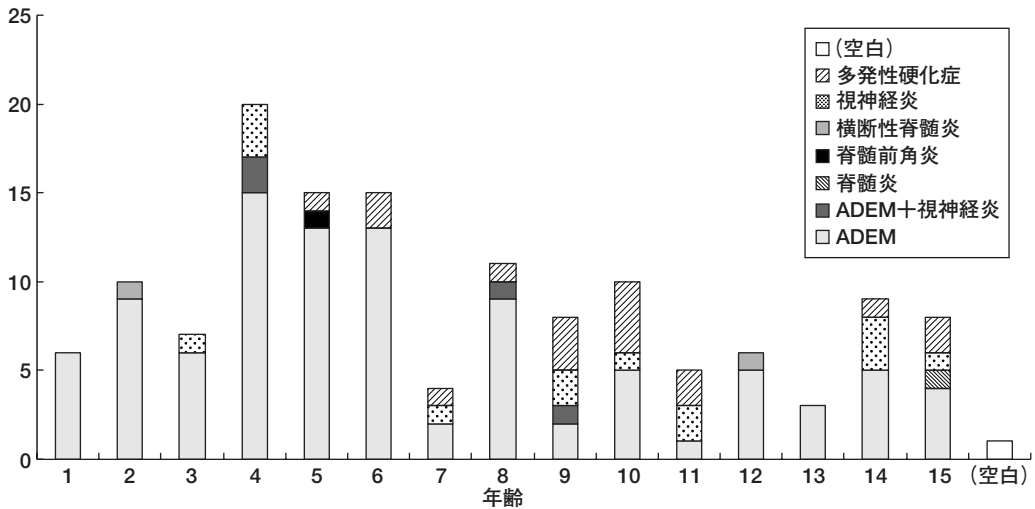


図 4 小児の ADEM およびその類縁疾患の全国調査 2003～2004 年 (文献 7) より引用)

表 3 日本脳炎ワクチン接種後 ADEM 頻度

	期間	1 期 (3～7 歳)	2 期 (10 歳)	3 期 (14～15 歳)	計
予防接種副反応報告	1994～2006 (13 年間)	14 人 1/300 万	1 人 1/1,000 万	6 人 1/120 万	21 人 1/260 万
健康被害認定	1989～2006 (18 年間)	10 人 1/500 万	0 80 万	6 人 1/180 万	16 人 1/480 万
年間平均接種数	1 年間	280 万		60 万	420 万

(文献 8) より概数計算)

年前半の認可, 上市が期待されている。B 社では液状ワクチンを凍結乾燥ワクチンに変え, 約 1 年遅れて追加試験を実施中である。

V. 勧奨再開に向けて

患者発生が多い九州の臨床現場では, 現行ワクチンの接種を勧めている医師も少なくなく, 福岡

市では2000年度に15%を切った1期の接種率が2007年度には38%まで回復した。少なくとも基礎免疫をつけておくことが日本脳炎の発症リスクを下げることは間違いない。しかし本格的に現行ワクチンを広く接種しようとするればワクチンが不足する。2008年シーズンは約100万本、2009年は70万本の供給が見込まれるが、それで在庫が尽きてくるので、新ワクチンの早い登場を期待したい。

現行ワクチンは1994年の法改正（定期接種化）後だけでも数千万ドースが接種されているが、治験段階での新ワクチン接種は数百例である。新ワクチンも多数に接種されれば、偶発的な紛れ込みを含めてADEMや他のまれな副反応例の報告もあるかもしれない。

また、積極的勧奨の差し控えから4シーズンが経過し、3歳以上の1期接種年齢の接種待機者だけでも約300万人がおり、加えて勧奨の差し控えの間に定期接種年齢を超過した年齢層も残存している。当初はワクチン供給の問題が浮上する可能性がある。勧奨の再開にあたっては、接種もれ群への救済策（経過措置）や、日本脳炎のリスクの差などを含めて、科学的判断に基づいた冷静な勧奨の再開方法の検討が必要である。

なお、東南アジアや中国、インドなどではなお毎年数万人の患者発生がみられており、海外渡航・

駐在者への渡航前（初期免疫または追加免疫）のワクチン接種が望まれる。

文 献

- 1) 多屋馨子：日本における日本脳炎の疫学状況。小児科47：289-295, 2006
- 2) 宮崎千明：日本脳炎のわが国における現状。小児科47：311-318, 2006
- 3) 木村三生夫, 平山宗宏, 堺 春美：予防接種の手引き第12版, 近代出版, 東京, 2008, 259-278
- 4) 森田公一：日本脳炎。感染症の診断・治療ガイドライン2004。日医会誌臨時増刊号132(12)：148-151, 2004
- 5) 国立感染症研究所：感染症流行予測事業 (<http://idsc.nih.go.jp/yosoku/JEmenu.html>)
- 6) 宮崎千明：小児の急性神経系疾患。小児科診療67：2056-2062, 2005
- 7) 宮崎千明, 他：AND7調査における急性散在性脳脊髄炎(ADEM)の特徴。厚生労働科学研究ワクチンの安全性向上のための品質確保の方策に関する研究 平成17年度研究報告書, 2006, 215-219
- 8) 国立感染症研究所感染症情報センター：日本脳炎Q & A (<http://idsc.nih.go.jp/disease/JEncephalitis/QAJE.html>)
- 9) 倉根一郎：開発中の日本脳炎ワクチン。小児科47：321-326, 2006
- 10) 宮崎千明：日本脳炎ワクチン。日医会誌135：2179-2183, 2007

* * *