

## 日本脳炎ワクチンの必要性

木村 慶子\*

日本脳炎届け出患者数は1950年代には5,000名を超えていた。1954年からは不活化日本脳炎ワクチンの接種が始まり、1967年から日本脳炎患者発生数は急速に減少し、1970年代には年間数十人となった。1978年頃から再び西日本を中心に増加したものの、1990年代以後最近の数年では年間数例の発症のみみられるのみである<sup>1)</sup>。

最近の日本脳炎患者数の激減は、近年急速に進んだ農村の都市化、農業の近代化に伴いブタ飼育環境の改善によるものと考えられるが、幼児・学童の患者数の激減にはワクチン接種の効果も大きかったものと思われる<sup>2)</sup>。

しかしながら1994年の予防接種法の改正とともにすべてのワクチンの個別接種化が進んでいる中で、学童の予防接種率が低下しており、特に日本脳炎ワクチンのⅡ期（小学4年生）、Ⅲ期（中学2年生）の接種率が低下している。磯村ら<sup>3)</sup>は日本脳炎ワクチンの接種率を集団接種と個別接種で比較すると、1期初回（3歳2回）では個別接種で約67%、集団接種では75%と差があり、この差はⅡ期接種となると個別接種では47%であったと報告している。

日本脳炎ウイルスはフラビウイルスに属するウイルスで、ブタ・コガタアカイエカ・ヒトの感染サイクルのなかで感染コガタアカイエカの活動時期の初夏に中間増幅宿主であるブタに感染を拡大し、感染コガタアカイエカがヒトに伝

搬していく<sup>2)</sup>。ヒトはウイルス血症の程度が低く、感染しても数百～千人に一人が臨床的に脳炎として発症し、多くは不顕性感染となることが知られている。

日本脳炎の流行予測調査はブタの血清中のHI抗体を測定し、1:40以上の血清に対して2-ME感受性のIgM抗体を測定しHI抗体陽性率が50%を超え、かつIgM抗体が検出された地域を日本脳炎汚染地域としている。1996年の調査によると50%以上の抗体保有率を示したのは茨城までの28都府県で、東京都においては新鮮感染例が報告されており首都圏は日本脳炎ウイルスの汚染地域にあり、日本脳炎ウイルスは未だに北日本を除いて蔓延している。（伝染病流行予測事業より）

中山ら<sup>4)</sup>は、1983年から1985年に得られた東京都内乳児院入所児の血清でワクチン接種を受けていない児の日本脳炎中和抗体を測定し、1歳では17/87（20%）の陽性率であったが、2歳では10/97（10%）と低下した後に、3歳では17/72（24%）、4歳では7/22（32%）、5歳では6/13（46%）と陽性率が上昇し、不顕性感染によるものと報告した。15年前と比較して生活環境はそれほどの変化はなく、ブタの抗体保有率からは現在も同様に汚染地域であるにもかかわらず、日本脳炎ワクチン接種率が低下していることは問題である。

\* 慶應義塾大学保健管理センター

伝染病流行予測事業により幼児・学童時期の血清を対象とし血清疫学調査の結果は報告されているが、詳細なワクチン接種歴にもとづいた抗体調査は行われていない。又ワクチン接種回数による抗体保有状況の調査報告もない。今回著者はワクチン接種効果を知るために、ワクチン接種歴の明確な集団として都内私立学校の小学入学時から日本脳炎ウイルス中和抗体の継続調査を行った<sup>5)</sup>結果から、日本脳炎ワクチンの必要性を述べてみたい。

都内私立小学校で健康管理の一環として保護者の同意を得て保存してあった血清 1,568 例を対象に、ワクチン接種の効果を検討した(図1)。小学校は1学年約130人で、中学校1年、高校1年には生徒数も増加するが、一部の児童は高校1年まで経過を追跡することが可能である。小学入学時(I期接種後)、小学4年時(II期接種前)、中学1年入学時(III期接種前)、高校1年入学時(III期接種後)の抗体を、各学年2群がどこかで対応するように日本脳炎抗体価を測定した。

日本脳炎抗体の測定はホルマリン不活化した精製日本脳炎ウイルス北京株を抗原とし、

ELISA 用96穴マイクロプレートに固相化し、二次抗体はアルカリフォスファターゼ標識 Protein G (Zymed) を用い間接法により中和抗体を測定したものを標準血清として用いた。

被検血清は2段階希釈の2点測定で、標準血清から得られた検量線で中和抗体価を算出し、中和抗体価20倍以上に相当する ELISA 抗体価を陽性と判定した。陽性率の有意差の検定は Chi-Square 法により、また陽性血清の平均値の検定は Student's t 検定によりおこなった。

1985年の小学1年生128名の血清は1988年の小学4年生で110名が継続観察できた。1987年の小学4年生117名は1990年の中学1年生238名に含まれるが、238名の血清中24名が継続観察できた。1987年の小学1年生は1996年の高校1年生と対応している。1993年の中学1年生232名は単一群であった。ワクチン歴の確認は母子手帳による確認と保護者へのアンケート調査により行った。その結果合計1568検体中1219名(77.7%)が日本脳炎抗体陽性であった。進級に伴い各学年の日本脳炎抗体陽性率の変化が認められた。1985年入学の小学1年生は入学時128名中56名(43.8%)が陽性であり、1988年

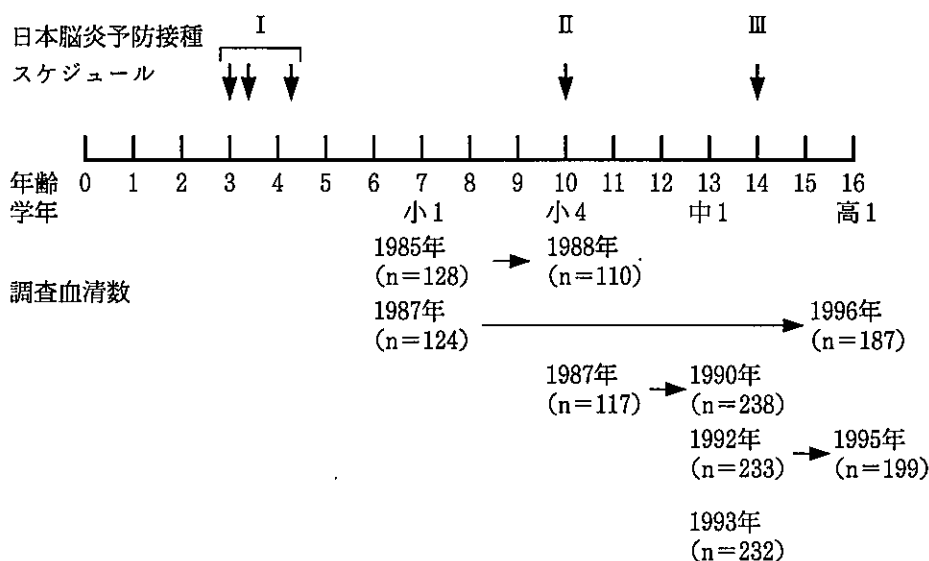


図1 調査対象の血清

に小学 4 年生となった時110名中74名 (67.3%) が陽性となった。1987年入学の小学 1 年生124名中55名 (44.3%) が陽性で1996年には高校 1 年生となり新入生を含めた同学年で187名中165名 (88.2%) が陽性で陽性率が増加した。1987年度, 1988年度の小学 4 年生はそれぞれ 88.9%, 67.3%と陽性率に差が認められるが, 90年, 92年度の中学 1 年生は 83.6%, 87.1%の陽性率, 95年, 96年の高校 1 年生はそれぞれ 82.4%, 88.2%とどの学年でも中高生では80%以上の陽性率を維持していた。小学入学までのワクチン接種回数と日本脳炎抗体は1985年と87年度の小学 1 年生の入学時の抗体陽性率と陽性血清の平均抗体価がそれまでのワクチン接種回数とどのような関連性があるかを調査した (表 1)。252名中母子手帳によりワクチン接種歴を確認できたのは249名あった。このうち38%にあたる94名は一度もワクチンを受けないものの, 94名中の26名 (27.7%) は抗体陽性であった。1回ないし 2 回の不完全接種者は82名あり, そのうち37名 (45.1%) が陽性であった。また 3 回接種者の73名中48名 (65.8%) が陽性で, 各群での陽性率は  $p < 0.05$  で有意差を認めるが, 陽性血清の平均抗体価には有意差は認められなかった。

入学後の抗体価の推移をみると, 1985年入学の小学 1 年生のうち 104名は接種歴も明らかで1988年に小学 4 年生での血清調査を行った。小

学 1 年生で抗体陽性であった43名中30名は小学 4 年生でも陽性で平均抗体価は  $10^{1.75 \pm 0.37}$  から  $10^{2.28 \pm 0.44}$  と上昇した。一方43名中13名は陰転化した。小学1年生で陰性の61名は 4 年生になると41名が陽転しており, その間ワクチン接種者は 1 名だけで40名はワクチン接種をうけていなかったので不顕性感染による抗体獲得と思われる。20名は陰性のままであった。

1987年の小学 4 年生のうち24名は中学 1 年生入学時の血清が調査出来た。4 年生で陰性だった 1 名はそれまでに I 期接種は終了しており中学 1 年までに II 期として 1 回接種を受けて中学 1 年生で陽転した。小学 4 年生までに I 期接種終了し陽性であった 9 名は II 期接種で抗体価の変動は認められなかった。小学 4 年生の時点で今までワクチンを受けていなかったことから, 中学 1 年までに14名がその間に I 期接種として 3 回接種を受けたが小学 4 年生で既に不顕性感染と思われ陽性であったので抗体価には変化は認められなかった。

高校 1 年生までのワクチン歴と日本脳炎抗体は高校 1 年生全体では386名中329名 (85%) が抗体陽性で, 386名中377名はワクチン接種歴が明らかであった。ワクチン接種回数による日本脳炎抗体陽性率と陽性血清の平均抗体価をしらべてみると, ワクチンを全く受けていない生徒は44名 (13%) で, その内の29名 (65.9%) が抗体陽性であった。262名 (69.5%) の生徒は

表 1 小学 1 年入学時までの日本脳炎予防接種歴と日本脳炎抗体

I 期ワクチン接種回数	日本脳炎抗体	
	陽 性 率	陽性検査の平均抗体値 ( $10^{D}$ )
接種歴なし (n=94)	26/94 (27.7%)	1.70 ± 0.27
1回もしくは 2 回 (n=82)	37/82 (45.1%)	1.82 ± 0.41
3 回 (n=73)	48/73 (65.8%)	1.72 ± 0.31

★ :  $p < 0.05$

表2 高校1年入学時までの日本脳炎予防接種歴と日本脳炎抗体

I期ワクチン接種回数	日本脳炎抗体	
	陽性率	陽性検査の平均抗体値 (10 <sup>U</sup> )
接種歴なし (n=44)	29/44 (65.9%)	1.58 ± 0.35
1回もしくは2回 (n=71)	68/71 (95.8%)	1.65 ± 0.29
3回 (n=100)	98/100 (98%)	1.75 ± 0.28
4回以上 (n=162)	162/162 (100%)	1.84 ± 0.23

★: p&lt;0.05   ★★: p&lt;0.01

ワクチンを3回以上受けており98%、100%とほぼ全例陽性で、ワクチンを1回も受けていない群とは有意に高い陽性率を示した。陽性血清の平均抗体価もワクチンを受けていない群では $10^{1.58 \pm 0.35}$ で、71名の1~2回の不完全接種者との抗体価 $10^{1.69 \pm 0.29}$ には有意差はないが、3回接種者の平均抗体価 $10^{1.75 \pm 0.28}$  (p<0.05)、4回以上接種者では $10^{1.84 \pm 0.23}$  (p<0.01)と有意に高い抗体価であることが明らかとなった。

小学1年入学時までにはワクチン接種を受けていなくても26/94 (27.7%)の抗体陽性率を示し、小学1年生から4年生の間には、ほとんどの児童はワクチン接種を受けていないが、全体の陽性率は43.8%から67.3%と増加している。高校1年入学の生徒で検討すると(表2)、ワクチン未接種者は全体の13%にあたる44名であるが、そのうちの29名(65.9%)が抗体陽性であることから毎年毎年不顕性感染を繰り返して陽性率が上昇するものと推察される。ワクチン3回以上接種している高校1年生では一度も受けていない群と比較して抗体陽性率も陽性血清の平均抗体価も有意に高い結果を得た。布上ら<sup>6)</sup>は福岡市におけるワクチン接種を受けていない5歳児51名中5名(9.8%)に中和抗体が陽性で自然感染を受けた可能性があることを報告しているように、今回の検討においても、日本脳炎ウイルスは蔓延しており、不顕性感染例

が存在することが明らかとなった。

1985、87年入学の小学1年生の249名中73名(29%)がI期3回接種を受けているのみであり、抗体陽性率は48/73 (65.8%)と低値を示した。この時期は中山株がワクチンに使用されており、日本脳炎ワクチン製造株は従来の中山株から北京株に変更されたのが1989年からである。秋山ら<sup>7)</sup>は北京株の免疫原性が高いことを報告していることから、ワクチンの製造株によるものと考えられる。小学4年生から80%以上の抗体陽性率を保っていることは、不顕性感染もさることながら、高校1年入学時の抗体検査からワクチン3回以上接種群は抗体陽性率も高く、平均抗体価も高値を示したことからII期、III期の接種が北京株であるためとも考えられる。

日本脳炎ウイルス中和抗体の発症予防レベルは1:10といわれており、このレベルを維持するためには3~4年毎の追加接種が必要であると言われている。<sup>1) 2)</sup>しかしながら、今回のワクチン接種回数と抗体測定の結果からは、汚染地域では不顕性感染を繰り返していることから3回以上接種群では差がなかった。首都圏においても日本脳炎ウイルスは存続しており、I期3回接種の重要性を認識した。濃厚汚染地域である九州・四国地方と稀薄な東北地方でのワクチン接種回数にもとづく比較調査が必要である。

文 献

- 1) 木村三生夫：予防接種の手びき，第7版．近代出版，172-185，1995
- 2) 国立予防衛生研究所学友会編：ワクチンハンドブック．丸善，142-152，1994
- 3) 磯村思无，角田 行，宮津光伸：予防接種の効果的な実施方式に関する研究 (ア) 市町村の実施方式等についての全国調査 (イ) 予防接種実施状況の把握と改善に関する研究，予防接種の効果的实施と副反応に関する総合的研究．厚生省予防接種研究班予防接種リサーチセンター報告書，301-310，1998
- 4) 中山哲夫他：東京都心部住民における日本脳炎ウイルス中和抗体保有状況．感染症誌，61：802-809，1987
- 5) 木村慶子，中山哲夫：日本脳炎の抗体．臨床とウイルス．26 (5)：351-335，1998
- 6) 布上董：特集 新しい予防接種不活化ワクチン II．日本脳炎ワクチン．小児科臨床，49：735-742，1996
- 7) 秋山和夫他：日本脳炎ワクチン被接種者の中和抗体獲得状況—北京-1株ワクチン被接種者を中心に—，臨床とウイルス，24 (3)：204-209，1996