

感染症予防の明日へつながる

ワクチンの通

みち

BIKEN

2018.07 Vol.04

Close Up 第4回 日本脳炎

日本脳炎の感染リスクとその対応

～いま見つめ直す日本脳炎の現状と予防～

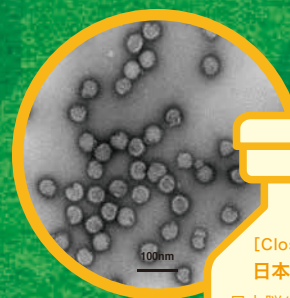
[監修] 神奈川県衛生研究所 所長 高崎智彦先生

蚊媒介感染症の豆知識

～デング熱、ジカウイルス感染症について～

ワクチンはじめて物語 ④

日本脳炎ウイルス研究の道を開いた みちとも 林 道倫



[Close Upウイルス]
日本脳炎ウイルス

日本脳炎は、主にコガタアカイエカが媒介する日本脳炎ウイルスの感染により発病する。ブタ、ウマ等の体内で増殖し、コガタアカイエカを介してヒトに伝播する。大多数は無症状に終わるが、発病すると重篤な急性脳炎が起こる。

今号の Close Up

日本脳炎の感染リスクとその対応

蚊媒介感染症である日本脳炎は、不顕性感染が多いものの、発症すると致死率は30%に達し、死を免れたとしても約半数で重度の後遺症が残る疾患です。国内の日本脳炎発症者は近年、減少していましたが、2016年には1992年以降で最多の11人となるなど年間10例前後で推移しています。現在、日本脳炎ワクチンの定期接種が行われており、日本脳炎を予防するためには、確実に4回接種することが重要です。また、抗体価が低い成人・高齢者などの世代の感染リスクが注目されていますが、日本脳炎を過去の疾患と侮らず、いま一度ワクチン接種をはじめとする予防について見つめ直すことが重要です。

第4回 日本脳炎

日本脳炎の感染リスクとその対応

～いま見つめ直す日本脳炎の現状と予防～

日本脳炎はかつて国内で年間1,000人以上の患者が発症し、その半数が死亡していましたが、ワクチンの登場や生活環境等の変化により、患者数は著しく減少しました。

しかし、今も感染リスクが高いとされる成人・高齢者を中心に毎年発症者が確認され、2016年には1992年以降で最多となる11人が報告されました。

世界では年間約68,000人が発症し、13,600～20,400人が死亡していると推計されています。

依然として、感染リスクを軽視できない日本脳炎について、発症予防に有用なワクチン接種を念頭に解説します。



【監修】
高崎智彦 先生
神奈川県衛生研究所
所長

改めて、日本脳炎とは

日本脳炎は、体内でウイルスが増殖したブタを蚊（主にコガタアカイエカ）が吸血し、さらにヒトを刺すことで感染し、発症する中枢神経系の感染症です。疾患名に「日本」と付くのは、1871年に日本で初めてこの感染症が報告されたためといわれています。

日本脳炎は、ヒトが感染しても症状が現れずに経過する「不顕性感染」がほとんどですが、250人に1人程度の割合で発症し、その致死率は30%に上ります。特に、幼少児や老人では死亡する危険性が高いとされます。また、死を免れたとしても発症者の30～50%に神経・精神的な後遺症が生じ、20～30%は永続的な知能・運動障害などが残るとされ¹⁾、一度発症すると非常に予後の悪い疾患です。

わが国の日本脳炎ワクチン接種の変遷と患者数の推移

日本脳炎ワクチン導入前の1950年前後は、年間1,000人以上の患者が報告されていました。1954年に小児に対する日本脳炎ワクチンの勧奨接種が始まり、1967～1976年に成人も対象にした特別対策が講じられると、発症者は1972年以降、年間100人前後に減少し、1992年以降は年間10人以下まで低下しました。その後、1994年の予防接種法改正により、翌年4月に小児対象の定期接種へと移行されました。この時の標準的な接種年齢は、第I期として3歳（2回

接種）と4歳（1回接種）、第II期が9歳（1回接種）、第III期が14歳（1回接種）でした。

しかし、2004年にワクチン接種後に急性散在性脳脊髄炎（ADEM）を発症した重症例が報告されたことを受け、2005年5月、日本脳炎に関する積極的勧奨が差し控えられ、同年7月には第III期接種が廃止されました。ADEMの原因として、ワクチンの培養基材であるマウス脳由来成分の可能性が示唆され、新たなワクチンが開発されるまで積極的勧奨の差し控えが継続されました。この時期にワクチンを接種する人は極めて少なくなりました。

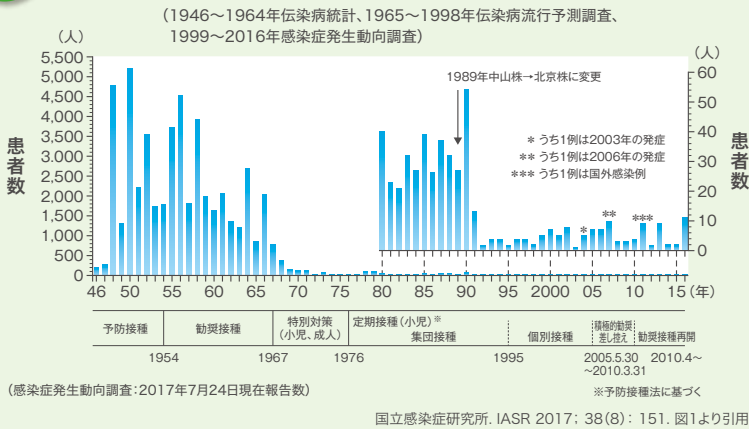
その後、マウス脳以外の培養基材（Vero細胞）を用いたワクチン「乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン」が開発されたことを受け、2010年4月から段階的に積極的勧奨が再開されました。また、経過措置として、差し控えの間に接種機会を逃した方への対応が行われていますが、この差し控え期間を含む2006～2013年にかけて、西日本を中心に小児（1～10歳児）の発症の報告が7例ありました。さらに、2015年には千葉県で生後10カ月齢男児の発症例が報告されています。

2016年には長崎県対馬市での4人を含む成人・高齢者11人の発症が確認され、発症者が1992年以降最多となりました²⁾（図1）。

確実に定期接種を行うことと抗体価が低い世代の接種検討が重要

危惧される感染リスクとして、感染防御レベルの指標とされる「中和抗体価10以上」の抗体保有率の低下が挙げられ

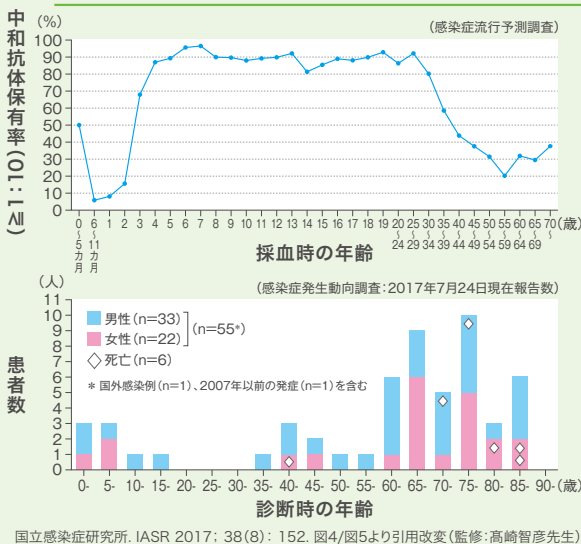
図1 日本脳炎の年別患者報告数(1946~2016年)



ます。感染症流行予測調査では30歳代後半以降の抗体保有率が急激に低下し、2016年度の調査では、抗体保有率の最も低い年齢群は55~59歳でした²⁾(図2)。また、抗体保有率と日本脳炎患者の年齢分布との関係性をみると、抗体価が低い年代に患者が集中していることがわかります。このことから、抗体価が低い世代(高齢者、勧奨差し控えによる接種漏れ者)に対するワクチン接種は今後も検討していく必要があります。

現在、国内の日本脳炎ワクチン定期接種は、第I期として標準的に3~4歳で6日以上の間隔を空けて2回、2回目から約1年後(4~5歳の間)に1回、第II期が9~12歳に1回の計4回で実施されています。日本脳炎ワクチンは不活化ワクチンなので、この“4回”の接種回数を確実に行うことが重要になります。また、4回接種しても時間の経過とともに抗体価は低下します。抗体の落ち方には個人差がありますが、おおむね5~10年に1回の追加免疫を行うことが望ましいとされています。

図2 年齢別日本脳炎中和抗体保有状況(2016年)と性別年齢別患者報告数(2007~2016年)



最終ワクチン接種から15年以上経過した時の中和抗体陽性率を調査した国立感染症研究所の報告によると、I期3回未満の人の陽性率(10以上)は51.0%、I期3回58.8%、I期3回未満+II期75.3%、I期3回+II期72.3%であったことから、第I期、第II期を確実にすることが重要であることが分かります³⁾。特に4回目(第II期)の接種は、15年先の抗体価持続に影響を及ぼす可能性が示唆されますので、忘れがちな9歳の接種も確実にフォローしたいところです(平成27年度予防接種実施率:日本脳炎第II期60.4%⁴⁾)。

また、2007~2011年度の感染症流行予測調査事業の結果によると、日本脳炎ワクチンを全く接種していない1~12歳児のうち、中和抗体価10以上の抗体保有者を自然感染者と仮定した場合、東日本で1.0%(10人/999人:抗体陽性者/ワクチン未接種者)、西日本で7.6%(68人/897人:同)の小児が日本脳炎ウイルスの自然感染を受けていることが確認されています³⁾。日本脳炎には特異的な治療法はないので、「日本脳炎ウイルスに対する免疫が低い方」「4回のワクチン接種が不完全の方」「海外で日本脳炎が流行している地域に渡航する方」はワクチンで免疫力を上げておくことが有効と考えられます。

過去の感染症ではない日本脳炎

日本脳炎は特異的な所見や症状に乏しく、現在は報告数も少ないため臨床診断が困難ですが、急性脳炎患者は毎年数百人規模で発症し、約半数は原因不明で届けられています⁵⁾。この中に日本脳炎が含まれている可能性もありますので、夏季に原因不明の脳症・脳炎を発見した場合、日本脳炎を鑑別対象に加えて積極的に検査することも重要です。

日本脳炎は過去の感染症と思われがちですが、国内でも散見され、世界をみても東南アジアを中心に毎年約68,000人が発症し、日本脳炎ウイルスの分布域も近年拡大傾向にあるとされています。定期接種の対象者は確実に4回の接種を行うとともに、成人・高齢者で抗体価が低い世代の人は日本脳炎の予防(ワクチン接種や防蚊対策)について見つめ直す機会を持つことが重要です。

1) WHO Media centre: Fact sheet. Japanese encephalitis(<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs386/en/>)
2) 国立感染症研究所, IASR 2017; 38(8): 151-176.
3) 厚生労働省ウェブサイト, 厚生科学審議会(第8回感染症分科会予防接種部会日本脳炎に関する小委員会)及び薬事・食品衛生審議会(平成24年度第6回医薬品等安全対策部会安全対策調査会)資料3(<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002r5cg-at/2r9852000002r5nl.pdf>)
4) 厚生労働省ウェブサイト, 定期的予防接種実施者数(<http://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/other/5.html>)
5) 多屋馨子, 臨床とウイルス 2017; 44(5): 227-234.

蚊媒介感染症の豆知識

～ Dengue 熱、ジカウイルス感染症について～



蚊が媒介する感染症には、日本脳炎の他にアフリカを起源とし、近年アジア、中南米を中心に流行している Dengue 熱やジカウイルス感染症などがあります。いずれも感染症法に基づく4類感染症(全数把握の対象疾患)に指定されており、診断した全ての医師の届出が必要です。ここでは、鑑別が難しい Dengue 熱とジカウイルス感染症の特徴についてご紹介します。

Dengue 熱

ネッタイシマカとヒトスジシマカが、Dengue ウイルスを持つ人の血液を吸うことでウイルスを保有し、この蚊が非感染者を吸血する際に感染が生じる疾患です(表)。症状は発疹、頭痛、関節痛など多彩で、高熱が出ます。通常1週間程度で軽快しますが、中には Dengue 出血熱や Dengue ショック症候群など重症化する場合があります。また、Dengue ウイルスには四つの血清型があり、一度感染しても他の型に感染する可能性があります。二度目の感染時には重症化する確率が高くなるとされています。ワクチンは開発されていないため、予防には一般的な防蚊対策(長袖・長ズボンの着用、昆虫忌避剤の使用)が有効です。

ジカウイルス感染症

ジカウイルスによる疾患で、感染源や感染様式は Dengue 熱と同様です。症状も類似していますが、症状は軽症で 38.5°C 以上の発熱はまれです。発熱が認められない場合もあり、ほとんどは後遺症がなく治癒します。性行為による感染経路が明らかになっており、また、母体感染により胎児が感染すると、小頭症などの先天性障害のある子どもが出生することも危惧されています。予防には、防蚊対策や性感染対策(性交渉を控えるか避妊具使用)を行います。

【参考文献】

- 厚生労働省、蚊媒介感染症の診療ガイドライン(第4版)、国立感染症研究所、2016。
- 国立感染症研究所、IASR 2016; 37(7): 119-121。
- 伊藤舞美、小児看護 2017; 40(4): 386-391。

表 Dengue 熱とジカウイルス感染症の特徴

疾患名	病原体	潜伏期	国内の媒介蚊*1	蚊生息地*2
Dengue 熱	Dengue ウイルス	2~14日(通常3~7日)	ヒトスジシマカ	秋田県、岩手県以南の全国
ジカウイルス感染症	ジカウイルス	2~12日(通常2~7日)	ヒトスジシマカ	秋田県、岩手県以南の全国

*1 主な媒介蚊であるネッタイシマカは日本に生息していない
*2 2016年9月に青森県でヒトスジシマカの定着が確認された

国立感染症研究所、IASR 2016; 37(7): 119。表1より一部改変

ワクチンはじめて物語 4

林道倫 みちとも 日本脳炎ウイルス研究の道を開いた



林道倫

日本脳炎が疾患として認められたのは1920年代になってからで、当時、欧米で流行していたエコノモ脳炎と区別するために命名されたのが始まりでした。その後、わが国の研究者により日本脳炎ウイルスが分離され、ワクチンの開発に至りました。今回は、日本脳炎のワクチン開発への契機となる研究を行った林道倫博士とその後の日本脳炎研究の歴史についてご紹介します。

目の当たりにした 日本脳炎の大流行

林道倫は1924年、岡山医科大学(現 岡山大学医学部)精神科の教授に着任しました。その直後に、日本脳炎の大流行に遭遇します。患者には頭痛や高熱、意識混濁、眠気などの症状がみられ、その年は中国、四国地方を中心に患者数は6,000人を超え、過去最高の流行となりました。古くから岡山県、香川県では、猛暑の夏の年に脳炎の流行がみられており、風土病ではないかという説もありました。

患者脳をサルに接種し 脳炎発症に成功

患者を診察した林は「流行性の脳炎ではないか」と考え、病理解剖(剖検)や組織検査を行い病因の究明に乗り出しました。研究の結果、全国に患者がいることから風土病説は消え、飛沫感染と蚊の媒介感染の2説に絞られました。そんな中、1933年に林は死亡した自身の患者の脳髄抽出液をサルの脳に接種し、脳炎を発症させることに世界で初めて成功しました。その後、継代による

ウイルス分離にも成功し、これが日本脳炎ウイルス研究の道を開ききっかけとなり、林の名前は広く知られるようになりました。

日本の研究者らの功績により ワクチンによって患者の減少へ

林の研究後、1935年には日本脳炎患者からウイルスの分離が試みられ、笠原四郎らがマウスを用いて日本脳炎ウイルスの分離に成功しました。その分離株(中山株*)が、後にワクチン製造株として用いられることになりました。伝播様式については、1938年に三田村篤志郎らが蚊(コガタアカイエカ)によって日本脳炎が媒介されることを証明しました。

そして、日本では1955年にワクチンの製造・販売が開始され、それ以降、現在に至るまで日本脳炎患者数の減少に貢献しています。

* 1989年に中山株から北京株に変更された。

【参考文献】

- 高橋理明、ワクチン今昔物語、共立出版、1989。37-40。
- 岡山の医療健康ガイドMEDICAウェブサイト、名医の系譜II 第4回(<http://medica.sanyonews.jp/article/1050>)
- 前木孝洋、田島茂、化学療法領域 2017; 33(S-1): 827-839。
- 三浦徳二、内科 1971; 27(3): 474-475。

