

厚生労働科学研究費補助金

平成17年度

厚生労働科学特別研究事業

わが国における日本脳炎の現状と日本脳炎ワクチンの必要性

の評価に関する緊急研究（H17-特別-024）

研究報告書

平成18年3月

主任研究者 倉根一郎

(国立感染症研究所)

# 目 次

## I. 総括研究報告

わが国における日本脳炎の現状と日本脳炎ワクチンの必要性の評価に関する緊急研究・・・1

主任研究者：倉根一郎（国立感染症研究所・ウイルス第一部）

## II. 分担研究報告

感染症発生動向調査からみた急性脳炎に関する検討・・・・・・・・・・・・・・・・・・9

分担研究者：多屋馨子（国立感染症研究所・感染症情報センター）

日本脳炎ウイルス感染症積極的サーベイランス：沖縄県における急性ウイルス性脳炎・無菌性  
髄膜炎強化サーベイランス・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・17

分担研究者：岡部信彦（国立感染症研究所・感染症情報センター）

2005年に国内で捕獲されたコガタアカエイカからの日本脳炎ウイルスの検出・・・・・・・・32

分担研究者：小林睦生（国立感染症研究所・昆虫医科学部）

日本脳炎ウイルスのヒトへの感染の可能性：伴侶動物の疫学調査・・・・・・・・・・38

分担研究者：倉根一郎（国立感染症研究所・ウイルス第一部）

本邦の原因不明脳炎・無菌性髄膜炎における日本脳炎ウイルス関与に関する回顧的調査・43

分担研究者：高崎智彦（国立感染症研究所・ウイルス第一部）

わが国における日本脳炎ウイルスの自然感染：連続血清を用いた調査・・・・・・・・50

分担研究者：小西英二（神戸大学・医学部）

日本脳炎ワクチンと急性散在性脳脊髄炎・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・56

分担研究者：宮崎千明（福岡市立西部療育センター）

マウス脳由来日本脳炎ワクチンと副反応・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・61

分担研究者：堀内善信（国立感染症研究所・細菌第二部）

日本脳炎ワクチン接種後の急性散在性脳脊髄炎発症の危険性についての免疫学的研究・・65

分担研究者：竹森利忠（国立感染症研究所・免疫部）

III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・72

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

総括研究報告書

わが国における日本脳炎の現状と日本脳炎ワクチンの必要性の評価  
に関する緊急研究

主任研究者：倉根一郎（国立感染症研究所 ウイルス第一部 部長）

研究要旨：

平成 17 年 6 月、厚生労働省は日本脳炎ワクチンによる重篤な副反応被害者の認定を踏まえ、現行日本脳炎ワクチン接種の勧奨を中止した。勧奨中止による影響を科学的に推定すること、また将来新ワクチン接種の勧奨を再開するに当たっては、わが国における日本脳炎の現状を正確に把握するとともに、ワクチンの必要性を科学的基盤に立って理解する必要がある。本研究においては以下の結果を得た。(1) わが国における急性脳炎、髄膜炎患者においては約 7 割が病原体不明として届けられており、日本脳炎ウイルスの病原体としての検索は十分にはなされていない、(2) 現在でも夏季日本脳炎ウイルス感染蚊が検出される、またイヌ、ネコにも抗体陽性が認められることから、ヒトの生活圏においてウイルス感染蚊が活動している、(3) 病原体が同定されていない急性脳炎、無菌性髄膜炎患者の髄液検体に日本脳炎遺伝子が検出される例があること、また東京都において年間自然感染率数%と推計される、(4) わが国における小児の急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) の発生が年間 60-120 と推計され、日本脳炎ワクチンの接種が集中する 5-8 月に発生が集中することはない、また、マウスモデルにおいてはマウス脳由来日本脳炎ワクチンによって直接的に実験的自己免疫性脳脊髄炎を誘導することはできない、という結果を得た。以上の結果は、わが国においては日本脳炎ウイルス感染が臨床の現場で十分に診断されていないこと、また我が国においては今日でも依然として日本脳炎ウイルス感染のリスクがあることを示している。日本脳炎は発症すれば致死率 20%、また 50%は死を免れても精神神経に後遺症を残す重篤な感染症であり、予防にはワクチン接種が最も有効な方策である。従って、日本脳炎は公衆衛生上重要であり、日本脳炎ワクチンは今日でも我が国にとって必要なワクチンといえる。

分担研究者：

岡部信彦（国立感染症研究所感染症情報センター センター長）

小西英二（神戸大学医学部保健学科医療基礎学講座 助教授）

小林陸生（国立感染症研究所昆虫医科学部部長）

高崎智彦（国立感染症研究所・ウイルス第一部 室長）

竹森利忠（国立感染症研究所免疫部 部長）

多屋馨子（国立感染症研究所感染症情報センター 室長）

堀内善信（国立感染症研究所細菌第二部 室長）

宮崎千明（福岡市立西部療育センター センター長）

#### A. 研究目的

日本脳炎は東アジアから、東南アジア、南アジアからオーストラリアの一部において患者発生が見られる重篤なウイルス性脳炎である。世界的に年間約10万人の患者発生が推定されているが、正確な患者数は不明である。日本脳炎は致死率20-30%、精神神経に後遺症を残しての回復が約50%であり、完全な回復は20-30%において見られるのみである。従って、日本脳炎を発症した場合には、死亡を免れたとしても、後遺症を有した人生を送ることとなることが多い。日本においては、1960年代には5000人を超える患者が報告されていたが、その後、広範なワクチン接種、おそらくは感染蚊に吸血される機会の減少等により報告患者数は減少し、1990年以降は年間10人以下の報告数となっている。このような状況から、ウイルス性脳炎を診察する医師は近

年日本脳炎を鑑別診断として上げないことも多く、さらに、国民や医療関係者の間には日本脳炎ウイルス自体がもはや日本に存在しないという誤解も生まれている。平成17年6月、厚生労働省は日本脳炎ワクチンによる重篤な副反応被害者の認定を踏まえ、現行日本脳炎ワクチン接種の勧奨を中止した。従って、勧奨中止による影響を科学的に推定し、さらに、将来新ワクチン接種の勧奨を再開するに当たっては、わが国における日本脳炎の現状を正確に把握するとともに、ワクチンの必要性を科学的基盤に立って理解する必要がある。本研究においては

- (1) わが国における日本脳炎含む急性脳炎患者の状況を明らかにする。
- (2) わが国における日本脳炎ウイルスの活動状況を蚊および増幅動物の面から明らかにする。
- (3) 日本脳炎ウイルス感染のリスクを明らかにするとともに、わが国における日本脳炎ワクチンの必要性を評価する。
- (4) 日本脳炎ワクチンによる副反応の状況を明らかにするとともに、副反応発生にかかわる免疫学的基盤を明らかにする。ことを目標とした。

本研究によって、わが国における日本脳炎ウイルスの現状を明らかとし、日本脳炎ワクチンの必要性に関する科学的基盤を確立することを目的とした。

#### B. 研究方法

本特別研究は主任研究者倉根、分担研究者8名（岡部、竹森、小林、宮崎、堀内、多屋、堀内、高崎）が平成17年度の1年間

で遂行した。本研究は1. 日本脳炎および他の急性脳炎の患者サーベイランス、2. 日本脳炎ウイルスの活動状況、3. 日本脳炎ウイルス感染のリスクと日本脳炎ワクチンの必要性、4. 日本脳炎ワクチンの安全性の4つの大テーマに分けて行った。主任研究者は各小テーマの研究遂行において分担研究者間での情報交換、検体の共有等がスムーズに遂行できるよう調整を取るとともに、研究全体を総括した。

(倫理面への配慮)

ヒト検体を用いる場合には、疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針を遵守し、各研究機関における倫理委員会において承認を得た上で研究を遂行した。研究対象者に対して、研究の目的、個人の不利益、危険性に対して十分に説明し、倫理委員会により承認されたインフォームドコンセントにサインあるいは捺印を得た上で遂行した。動物を用いる実験の倫理面においては、各研究機関の動物実験委員会において審査し承認を得た上で行った。

## C. 研究結果

### 1. 急性脳炎の患者サーベイランス

1) 平成17年4-11月時期の病原体不明の急性脳炎、及び無菌性髄膜炎の発生動向を把握する目的で、感染症発生動向調査のデータを使用し、検討を行った。症例は184例で、16歳未満は105例、16歳以上は79例であった。4月から11月までに報告されたのは、83例であった。これらの中で、16歳未満では61%、16歳以上では74%が病原体不明であった。平成17年報告から1例が削除されており、当初病原体不明脳炎として届け出られていたが、日本脳炎の確定診

断がついたために、4類全数報告の日本脳炎に修正報告され、急性脳炎の報告から削除されたものであった。無菌性髄膜炎に関しては、6月から9月に小児を中心として病原体不明の報告が増加していた。病原体検索が十分になされていない症例の中には、日本脳炎のように、ワクチンで罹患・重症化予防が可能である病原体や、迅速な公衆衛生対応を要する病原体が関与した可能性があった。

2) 平成17年9月15日から10月31日を調査期間とし、沖縄県において調査医療機関に入院した無菌性髄膜炎及び急性ウイルス性脳炎の症例を検討した。17例の症例が報告された。報告時診断は、無菌性髄膜炎(疑い含む)が13例、急性ウイルス性脳炎(疑い)が2例であった。日本脳炎ウイルス感染症は確認されなかったが、これは、ブタの間での流行期間が短く、ヒトの感染曝露機会が少なかったこと、強化サーベイランスの不十分な施行などが影響した可能性が考えられた。また、コクサッキーB2による無菌性髄膜炎の2症例が把握できた。本研究で構築されたネットワークは日本脳炎ウイルス感染症の把握に非常に有益であり、さらにそれ以外の感染症に対する危機管理上も有益である。

### 2. 日本脳炎ウイルスの活動状況

#### 1) コガタアカエイカからの日本脳炎ウイルスの検出

本研究では、国内の蚊集団における日本脳炎ウイルスの感染状況を把握するために、平成17年4県、6地点でコガタアカエイカを捕集し、蚊からのJEウイルス遺伝子の検出とウイルス分離を行った。

8-9月に長崎、高知、富山県で捕集されたコガタアカイエカは、最高20個体までを1プールとして蚊ホモジネートを作成しウイルス検出に用いた。RT-PCRの結果、7-10%の蚊プールが日本脳炎ウイルス遺伝子陽性であった。同時にC6/36細胞に接種し3代盲継代した後、同様にウイルス遺伝子を検出したところ、陽性蚊プール率は53-95%と上昇し、日本脳炎ウイルスが高率に分離された。全塩基配列を解析し、上記3県から分離されたウイルス株はすべて遺伝子型1型であることを確認した。以上から、養豚場、牛舎などの周辺で捕集されたコガタアカイエカは日本脳炎ウイルスを高率に保有していることが明らかとなった。秋田県では9月下旬に豚の抗体価が上昇したが、8月に捕集されたコガタアカイエカからはウイルスは検出されなかった。このように、ウイルス血症を示す家畜の周辺に生息するコガタアカイエカが、ある時期ウイルスを保有することは明らかであり、地域や時期によっては日本脳炎ウイルスがコガタアカイエカから人へ媒介される可能性があると言える。

## 2) 伴侶動物の日本脳炎ウイルス感染状況

ヒトへのより直接的な日本脳炎ウイルス感染の危険性を調べるために、ヒトと生活を密に接しているイヌとネコにおける感染状況を調査した。抗体の検出には日本に現在存在している2つの遺伝子型である1型と3型のウイルスを用いたウイルス中和試験を実施した。平成17年に山口県周辺の動物病院に来院したイヌ41頭中6頭(15%)、平成9-11年のネコ215頭中2頭(0.9%)、平成16-17年のネコ77頭中1頭(1%)が日本脳炎ウイルスに対する抗体を保有していた。イ

ヌにおいては室外飼育犬8頭中4頭(50%)が抗体陽性であるのに対して、室内飼育犬は18頭中1頭(6%)のみが陽性であった。伴侶動物とヒトとの生活範囲の密接さを考えると、依然としてヒトへの日本脳炎ウイルス感染のリスクが存在することを示唆する。

## 3. 日本脳炎ウイルス感染のリスクと日本脳炎ワクチンの必要性

### 1) 原因不明脳炎・無菌性髄膜炎における日本脳炎ウイルス関与に関する回顧的調査

過去に西日本の医療施設において原因の特定されなかった急性脳炎や無菌性髄膜炎症例で、髄液の保存されている症例に関して、日本脳炎ウイルスの病原体検索を実施した。81検体中10検体において日本脳炎ウイルス遺伝子が検出された。詳細は以下の通りである。

①大阪：1993年から2005年まで、各年の6月から10月に発症した無菌性髄膜炎21例の冷凍保存髄液。大阪医科大学からの21検体中1例より、日本脳炎ウイルス遺伝子が検出された。遺伝子型は3型であった。

②岡山：2004年から2005年までの小児無菌性髄膜炎13症例。および成人無菌性髄膜炎6症例の冷凍保存髄液。岡山大学からの成人無菌性髄膜炎4症例からは、日本脳炎ウイルス遺伝子は検出されなかった。川崎医科大学からの小児無菌性髄膜炎症例の13症例のうち3例から、日本脳炎ウイルス遺伝子(遺伝子型3型)を検出した。

③京都：1991年から2004年までの原因不特定急性脳炎14症例の冷凍保存髄液。原因不特定の急性脳炎14症例中、1991年11月、94年8月、99年9月(採取日)の急性脳炎(1例は脳幹脳炎)の3症例で日本脳

炎ウイルス（遺伝子型 3 型）遺伝子を検出した。

④徳島：2000 年および 2001 年までの急性脳炎および無菌性髄膜炎 4 症例の冷凍保存髄液。徳島大学からの 4 検体中、急性脳炎 1 症例から日本脳炎ウイルス遺伝子が検出された。

⑤長崎：無菌性髄膜炎 22 症例の冷凍保存髄液。無菌性髄膜炎 22 症例の髄液検体から、日本脳炎遺伝子検索を実施したところ、2 例から日本脳炎ウイルス遺伝子を検出した。PCR 増幅産物を、遺伝子解析したところ遺伝子型 3 型のウイルスであった。そのうち、1 例は日本脳炎特異的 IgM 抗体も陽性であった。

⑥高知：回顧的調査ではないが、平成 17 年 10 月発症の 5 歳髄膜炎小児症例の髄液。ウイルス遺伝子は検出されなかった。

## 2) わが国における日本脳炎ウイルスの自然感染：連続血清を用いた調査

わが国における日本脳炎ウイルス自然感染率は 2001 年の調査で 0.2-3.4%と報告されている。東京都における 1 地区において日本脳炎ウイルス NS 1 蛋白に対する抗体価を 1-2 年間に渡って継続的に調査した。全患者の延べ調査対象期間である 70.5 年の中で 2 例において抗 NS 1 抗体の有意な上昇が見られた。従って、平均年間感染率は 2.8%と計算された。

## 4. 日本脳炎ワクチンの安全性

### 1) 日本脳炎ワクチンと急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)

わが国における急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) の発生頻度は小児人口 10 万人当

り 0.33-0.64 で、年間小児患者数は 60-120 人と推察され、日本脳炎ワクチンの接種が集中する 5-8 月に発生が集中することもない。厚生労働省による予防接種後副反応報告書における平成 8-16 年度における集計を見ると日本脳炎ワクチン接種後の脳炎・脳症は 32 例（うち ADEM 及びその疑い例が 23 例）であった。

日本脳炎ワクチンの年間中枢神経系副反応報告数は、年平均 3.56 人（100 万接種に 0.8 例）であった。年齢別では、3-4 歳で年平均 1.44 人（208 万接種に 1 例）、5-9 歳で年平均 0.89 人（90 万接種に 1 例）、10-14 歳で年平均 1.22 人（53 万接種に 1 例）、となった。5-15 歳を併せると 2.11 人（69 万接種に 1 例）となった。1 期接種に比べ、年齢が上昇するに従って相対危険率が上昇する傾向が見られ、3-4 歳を 1 とすると、5-15 歳は 3.02 となった。ワクチン接種から脳炎・脳症発症までの日数は一定の傾向が見られなかった。生後 36 月までに小児が日本脳炎ウイルスの自然感染を受ける確立は 0.07%と推計された。今後の年間出生数を 110 万人とすると、1 出生コホートあたり年間 770 人の幼小児が自然感染を受ける計算となった。

### 2) マウス脳由来日本脳炎ワクチンと副反応

副反応報告のあったロット情報をもとに分析を試みた。純度指標としてワクチンロットのタンパク濃度に着目した。高タンパク含量のロットでは一定の確率で感作がみられるものとして、便宜的にタンパク含量 30  $\mu$ g/mL 以上のロットの年ごとの製造量と予防接種後副反応報告集計報告の神経障害

報告数の関係を分析することとした。ロットや製造所情報による区別が不可能であることから、中枢の神経症状全般についての報告数が  $30 \mu\text{g/mL}$  以上のロットの接種数とともに増加するか否かを調べた。ADEM とその疑い例、脳炎、脳症およびけいれんの報告例数と  $30 \mu\text{g/mL}$  以上のロットの接種数の関係を、また、運動障害および神経炎を加えた例数についての関係を解析した。その結果いずれも有意な相関が認められる結果となった。

### 3) 日本脳炎ワクチン接種後の急性散在性脳脊髄炎発症の危険性についての免疫学的研究

日本脳炎ワクチン中の物質により、ADEM と類似の神経系疾患である実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) をマウスに誘導できるかについて、自己免疫感受性である SJL/J 系統マウスを用いて検証した。SJL/J マウスをマウス脊髄破砕物を用いて免疫し誘導された T 細胞を現行ワクチンと共に培養しても、特異的 T 細胞の反応は起こらなかったことから、現行ワクチン中には中枢神経成分特異的な T 細胞の反応を誘導できるほどの脳由来成分は含まれていないことが明らかとなった。次に SJL/J マウスの EAE 発症モデルにおいて、日本脳炎ワクチンを免疫原として用いた場合にはヒトに用いる 1,000 倍量のワクチンを投与しても EAE は誘導されなかった。一方で、百日咳毒素の投与は EAE 発症を亢進させ、これは脳血管関門の透過性の亢進を起因とした血球系細胞の脳組織への侵入が原因とされる。同様に日本脳炎ワクチンには百日咳毒素と同じような、EAE 発症を促進する働きがあるこ

とが観察された。これらのことから、マウス EAE の系において日本脳炎ワクチンはアジュバントとして EAE 発症に関与する可能性は否定できないものの、ワクチン中の物質そのものが免疫原として働くことは無いと考えられた。

### D. 考察

日本脳炎は高い致死率を示す重篤なウイルス性脳炎であり、過去わが国における日本脳炎のコントロールにおいて日本脳炎ワクチンが果たしてきた役割は非常に大きい。平成 17 年 6 月、日本脳炎ワクチンによる重篤な副反応被害者の認定を踏まえ、厚生労働省により現行マウス脳由来活化日本脳炎ワクチン接種の積極的勧奨が中止された。また、将来ワクチン接種の積極的勧奨を再開する場合には、わが国における日本脳炎患者発生の現状、日本脳炎ウイルスの活動状況、に関する科学的基盤に基づきわが国における日本脳炎ワクチンの必要性を明らかにしておく必要がある。その目的のため、以下の 4 テーマについて研究を行ない、(1) わが国における急性脳炎、髄膜炎患者においては約 7 割が病原体不明として届けられており、日本脳炎ウイルスの病原体としての検索は十分にはなされていない、(2) 現在でも夏季日本脳炎ウイルス感染蚊が検出される、またイヌ、ネコにも抗体陽性が認められることから、ヒトの生活圏においてウイルス感染蚊が活動していることを明らかとした、(3) 日本各地で過去病原体が同定されていない急性脳炎、無菌性髄膜炎患者の髄液検体から日本脳炎遺伝子が検出される例があること、また東京都において年間自然感染率 2.8% と推計されることを明



らかにした、さらに(4)わが国における急性散在性脳脊髄炎(ADEM)の実態を明らかとし、また、マウスモデルにおいてはマウス脳由来日本脳炎ワクチンによって直接的に実験的自己免疫性脳脊髄炎を誘導することはできないという結果を得た。以上の結果は、わが国においては日本脳炎ウイルス感染が臨床の現場で十分に診断されていない可能性があること、また、われわれは今日でも日本脳炎ウイルス感染のリスクにさらされていることを示している。日本脳炎は発症すれば致死率20%であり、50%は死を免れても精神神経に後遺症を残す重篤な感染症である。日本脳炎の予防にはワクチン接種が最も有効な方策である。従って、日本脳炎ワクチンは今日でもわが国にとり公衆衛生上重要なワクチンといえる。

#### E. 結論

急性脳炎において日本脳炎ウイルスが十分に検査の対象となっていない。一方、今日でも日本においては夏季日本脳炎ウイルス感染媒介蚊が存在し、数%のヒトは日本脳炎ウイルスに定期的に感染している。従って、日本脳炎は公衆衛生上重要であり、日本脳炎ワクチンは今日でも我が国にとって必要なワクチンといえる。

#### F. 健康危機管理情報

- 1) 夏季に発生する無菌性髄膜炎症例において日本脳炎ウイルスが原因と考えられる症例が存在する。
- 2) 感染蚊の存在、伴侶動物における抗体陽性例の存在、ヒトにおける抗体陽転例の存在から判断し、現在も日本脳炎ウイルス自然感染のリスクは依然として存在してい

る。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Konishi E, Shoda M, Yamamoto S, Arai S, Tanaka-Taya K, Okabe N: Natural Infection with Japanese encephalitis virus among inhabitants of Japan: A nationwide survey of antibodies against nonstructural protein 1. Vaccine. In press 2006

多屋馨子、新井智、佐藤弘、上野久美：日本における日本脳炎の疫学状況. 小児科 47: 289-295 2006

倉根一郎：マウス脳由来不活化日本脳炎ワクチンの評価. ウイルス 55(2): 307-312. 2005

倉根一郎：開発中の日本脳炎ワクチン. 小児科 47: 321-325 2006

小西英二：日本脳炎の臨床と疫学. 日本臨床 63: 2138-2142 2005

小西英二：日本脳炎. 小児科診療 68: 2128-2132 2005

小西英二：日本脳炎ウイルスの不顕性感染. 小児科 47: 303-309 2006

宮崎千明：日本脳炎とワクチン. 小児科臨床 59: 539-543 2006

宮崎千明：日本脳炎ワクチンのわが国にお

ける現状. 小児科 47 : 311-318 2006

## 2. 学会発表

### 1) 国際学会

なし

### 2) 国内学会

澤邊京子, 星野啓太, 伊澤晴彦, 中口梓, 佐々木年則, 比嘉由紀子, 津田良夫, 高崎智彦, 小滝徹, 井上真吾, 森田公一, 川田均, 高木正洋, 永野博明, 藤井猪一郎, 千屋誠造, 渡辺護, 斎藤一三, 小林睦生.: 2005 年国内捕集コガタアカイエカからの日本脳炎ウイルスの分離. 第 58 回日本衛生動物学会 長崎市 2006 年 4 月 予定

濱野正敬, 林 昌宏, 高木弘隆, 澤邊京子, 桑山 勝, 岸 昇, 高崎智彦, 倉根一郎 : 広島県内の野生イノシシにおける日本脳炎ウイルスに対する抗体保有状況. 第 141 回日本獣医学会学術集会 つくば市 2006 年 3 月 18-20 日

松永貞一、小西英二：東京都葛飾区の一診療所の患者から見た同地区における日本脳炎ウイルス不顕性自然感染の可能性に関する考察. 第 9 回日本ワクチン学会学術集会 2005 年

石川知弘、田島茂、根路銘令子、高崎智彦、倉根一郎、小西英二：最近の日本脳炎ウイルス分離株に見られる 3'-非翻訳領域の欠失が引き起こす培養細胞におけるウイルス増殖抑制. 第 53 回日本ウイルス学会学術集会 2005 年

## H. 知的財産権の出願・登録状況

## 1. 特許取得

なし

## 2. 実用新案登録

なし

## 3. その他

なし

分担研究報告書

感染症発生動向調査から見た急性脳炎に関する検討

－4月から11月時期における急性脳炎例を中心として－

分担研究者 多屋 馨子（国立感染症研究所・感染症情報センター）

研究協力者 岡部 信彦（国立感染症研究所・感染症情報センター）

上野 久美（国立感染症研究所・感染症情報センター）

**研究要旨** 2005年5月30日の厚生労働省通知「定期の予防接種における日本脳炎ワクチン接種の積極的勧奨の差し控えについて」（健感発第0530001号）を受け、2005年4月から11月時期の病原体不明の急性脳炎、及び無菌性髄膜炎の発生動向を把握する目的で、感染症発生動向調査のデータを使用し、本検討を行った。症例は184例で、16歳未満は105例、16歳以上は79例であった。4月から11月までに報告されたのは、83例であった。これらの中で、16歳未満では61%、16歳以上では74%が病原体不明であった。2005年報告から1例が削除されており、当初病原体不明脳炎として届け出られていたが、日本脳炎の確定診断がついたために、4類全数報告の日本脳炎に修正報告され、急性脳炎の報告から削除されたものであった。無菌性髄膜炎に関しては、6月から9月に小児を中心として病原体不明の報告が増加していた。病原体検索が十分になされていない症例の中には、日本脳炎のように、ワクチンで罹患・重症化予防が可能である病原体や、迅速な公衆衛生対応を要する病原体が関与した可能性があり、より積極的な病原体検索とその必要性の更なる啓発、支援が重要であると考えられた。日本脳炎のサーベイランスの強化が求められている中、五類感染症全数把握疾患としての急性脳炎の役割は、病原体が不明な段階での迅速な報告とその後の病原体検索という点から、益々大きいものになりつつあると考える。

**A. 研究目的**

2003年11月に「急性脳炎・脳症」は4類定点把握疾患から5類全数把握疾患に変更された。定点把握では重篤な急性脳炎の集団発生を迅速かつ確実にとらえることが困難であるということ、わが国を含むアジア諸国において過去に認識されていなかった重篤な急性脳炎の出現が不明病原体による急性脳炎症例の集積によって発見されたことがその背景であった。全数把握疾患に変更後は、病原体が不明の段階でも医師が

急性脳炎あるいは脳症と臨床診断した際には、7日以内に届け出ることが義務となっており、可能な限り病原体診断を行う旨の文言が加えられている。

2005年5月30日、厚生労働省は健康局結核感染症課長通知「定期の予防接種における日本脳炎ワクチン接種の積極的勧奨の差し控えについて」（健感発第0530001号）を発行した。日本脳炎ワクチン接種の積極的勧奨が差し控えられたことで、日本脳炎患者発生を確実に把握するために、4類全

数把握疾患である日本脳炎の報告のほか、病原体不明で報告される急性脳炎の発生動向を把握する必要があると考えられた。加えて、全国約 500 の基幹定点医療機関から報告される 5 類定点把握疾患の無菌性髄膜炎に関しても、発生動向を監視することが重要であると考えられた。そこで、2005 年 4 月から 11 月時期の急性脳炎、及び無菌性髄膜炎の発生動向を把握する目的で本検討を行った。

## B. 研究方法

2005 年の感染症発生動向調査 5 類全数把握疾患「急性脳炎・脳症」データと、5 類定点把握疾患「無菌性髄膜炎」データを用いて、発生動向を時・場所・人の要素に関して分析した。

(倫理面への配慮について)

本研究では、取り扱う情報の中に個人が特定されるような情報が含まれておらず、研究成果の公表にあたって個人的情報が含まれることはない。

## C. 研究結果

2005 年全体で見ると、報告が 185 例であった。そのうち、1 例が後に削除されたために症例は 184 例で年齢中央値は 8 歳 (0-91 歳)、16 歳未満は 105 例 (男 57 例、女 48 例)、16 歳以上は 79 例 (男 49 例、女 30 例)、死亡例は訂正報告を含めて 7 例であった。4 月から 11 月までに報告されたのは、83 例であった。2005 年 4 月から 11 月までの報告症例のうち、16 歳未満の病原体分布を図 1 に、16 歳以上の病原体分布を図 2 に示した。16 歳未満では 61%、16 歳以上では 74%が病原体不明であった。2005 年の病原体不明の急性脳炎の発症月別報告数を図 3 に示した。4 月から 11 月の報告数がその他

の月と比較して特に多いということはなかったが、4 月から 11 月の中では、8 月が 10 例と最も多く、次いで 9 月と 11 月が 9 例であった。4 月から 11 月の病原体不明脳炎症例の年齢群別分布を図 4 に示した。0-9 歳群が 26 例と最も多く、特に 4 歳以下で 19 例を占めた。同時期の病原体不明脳炎の都道府県別報告数を図 5 に示した。大阪府が 7 例と最も多かったが、症例報告が西日本に偏っている等の傾向は見られなかった。訂正報告を含めた同時期の病原体不明脳炎の死亡症例 7 例を表 1 にまとめた。同時期に、届出時は病原体が不明であったが後に判明し、訂正報告があったものは、大阪府 3 歳男児サルモネラ、大阪府 8 歳男児ロタウイルス、愛知県 2 歳女児コクサッキー A6 型ウイルス、神奈川県 55 歳女性ヘルペス科ウイルスの 4 例であった。削除された 1 例は、静岡県 32 歳男性で 9 月 15 日に発症し、同月 27 日に医療機関を初診し、病原体不明脳炎として届け出られていたが、日本脳炎の確定診断がついたために、4 類全数報告の日本脳炎に修正報告され、急性脳炎の報告から 11 月 4 日に削除されたものであった。

2005 年の無菌性髄膜炎は、99 年以降の年次比較において、特に流行が大きいという傾向はなかった (図 6)。病原体に関する情報が得られた 779 例に関して、報告月別病原体別分布を見てみると (図 7)、6 月から 9 月にかけての報告数が顕著に増加しており、その増加には病原体不明報告が大きく影響していた。4 月から 11 月に報告された症例の年齢群別分布を見ると (図 8)、解析できた 600 例中 437 例が 8 歳以下の小児であった。同時期の都道府県別報告数を見ると、解析できた 596 例中、広島県が 98 例と最も多く、次いで熊本県が 86 例であった (図 9)。

#### D. 考察

感染症発生動向調査では、重篤な急性脳炎症例集積を迅速に捉えるために医師が急性脳炎と臨床診断した際は病原体が不明の段階で報告を求めている。結果で述べたように、16歳未満、16歳以上ともに、病原体不明の報告が60~70%と非常に多かった。病原体検索が十分になされていない症例の中には、日本脳炎に代表されるように、ワクチンで罹患・重症化予防が可能である病原体や、迅速な公衆衛生対応を要する病原体が関与した可能性があり、より積極的な病原体検索とその必要性の更なる啓発、支援が重要であると考えられた。

急性脳炎症例発生に関しては、感染症発生動向調査での監視体制が非常に重要であり、医師からの全数報告が大きな役割を担っていると考える。医療従事者および公衆衛生担当者は、1例の患者報告を大切にすると共に、日本脳炎を始めとする急性脳炎を起こしうる病原体で発生する疾患の流行状況にも注意を払うことが必要と考える。加えて、病原体の特定は患者の予後だけでなく公衆衛生上非常に重要であるため、症例の集積が疑われる場合は勿論のこと、孤発例であっても病原体診断の重要性を認識し、特に関係各機関（臨床、基礎、行政）との情報共有・連携を図り、積極的に病原体を検索することが望まれる。

急性脳炎の病態を呈する日本脳炎、ウエストナイル熱は、四類感染症として別に報告が求められている疾患である。しかし、病原体が不明な段階での五類感染症としての迅速な報告とその後の病原体検索は、これらの疾病の発生の検知にも繋がり、もしこれらの疾患であると診断された場合は、届け出を四類の日本脳炎あるいはウエストナイル熱に修正が可能である。本検討中の

病原体不明脳炎の中に、日本脳炎の症例が紛れ込んでいる可能性は否定できない。これらの疾患のサーベイランスの強化が求められている中、五類感染症全数報告疾患としての急性脳炎の役割は益々大きいものになりつつある。

#### E. 結論

2005年感染症発生動向調査における、急性脳炎と無菌性髄膜炎に関して、特に4月から11月に病原体不明の脳炎、髄膜炎の届出がどのような疫学状況であるかを中心に解析した。全体で約60~70%の病原体不明脳炎が届け出られており、無菌性髄膜炎に関しては夏に小児を中心に病原体不明の報告が増加していた。これらの症例の中に、日本脳炎の症例が紛れ込んでいる可能性は否定できず、公衆衛生上の対策に大きな影響を与える可能性もあり、より積極的な病原体検索とその必要性の更なる啓発、支援が重要である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表（著書を含む）

なし

2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

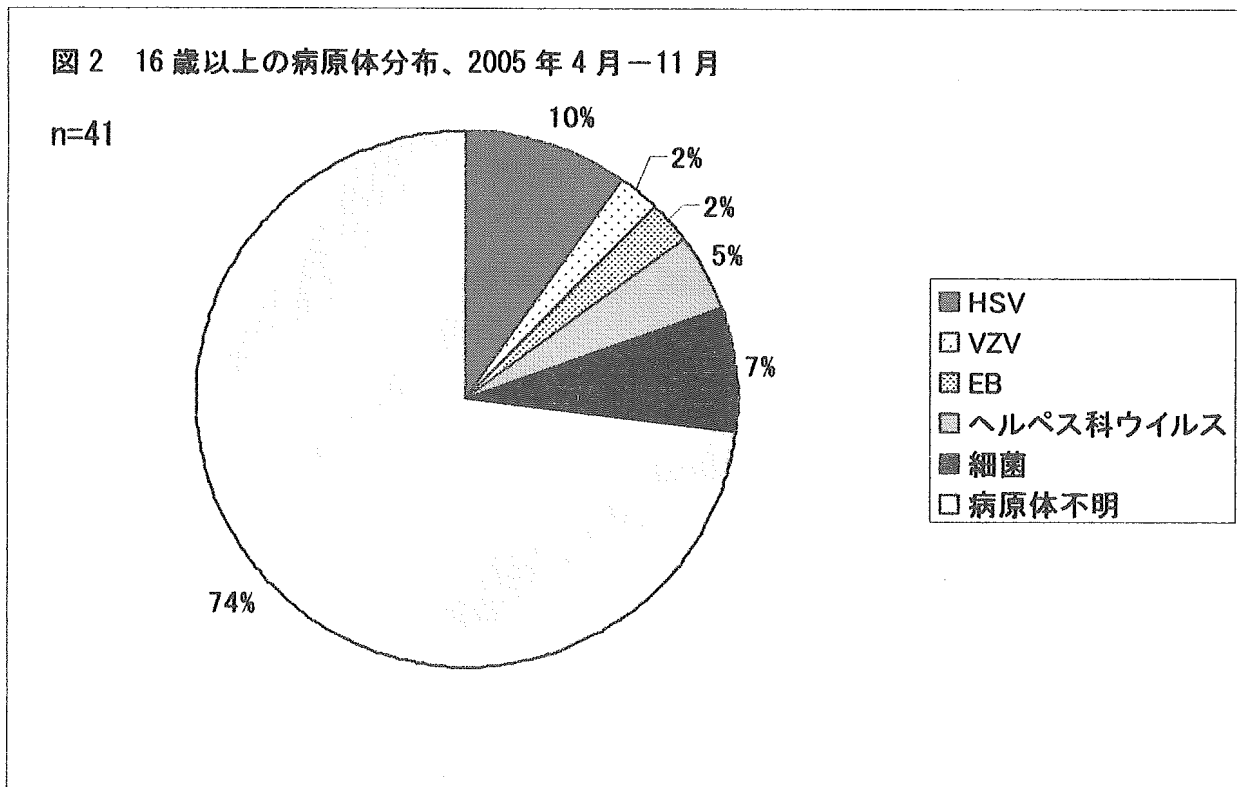
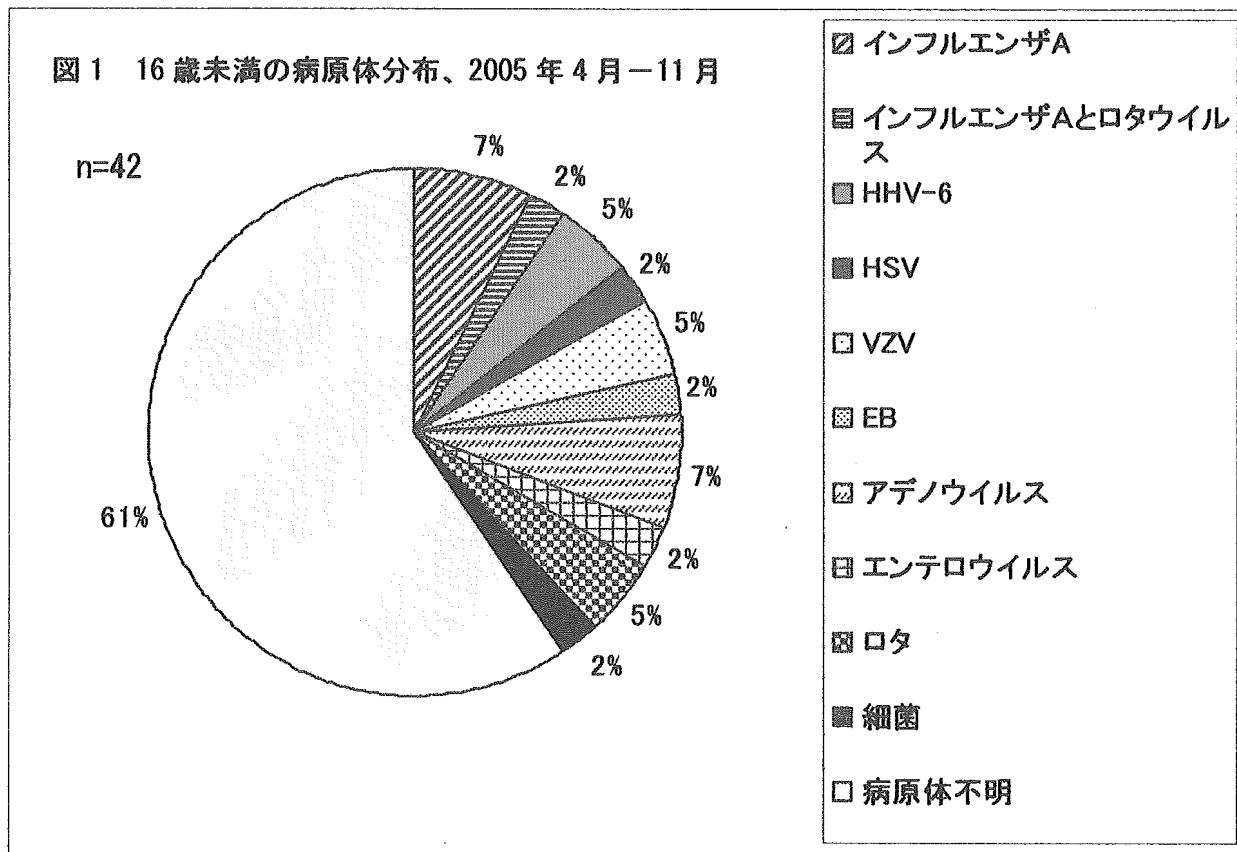


図3 病原体不明の急性脳炎報告数推移

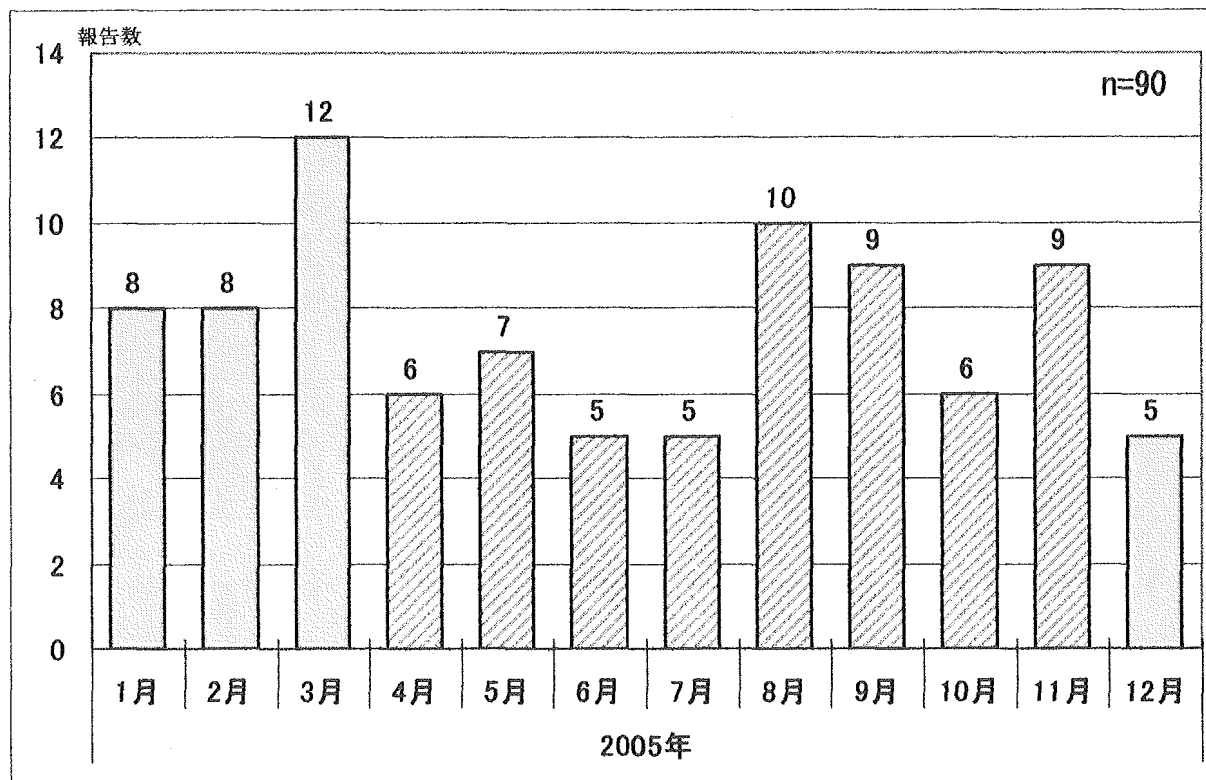


図4 病原体不明脳炎 年齢群別分布 2005年4月-11月

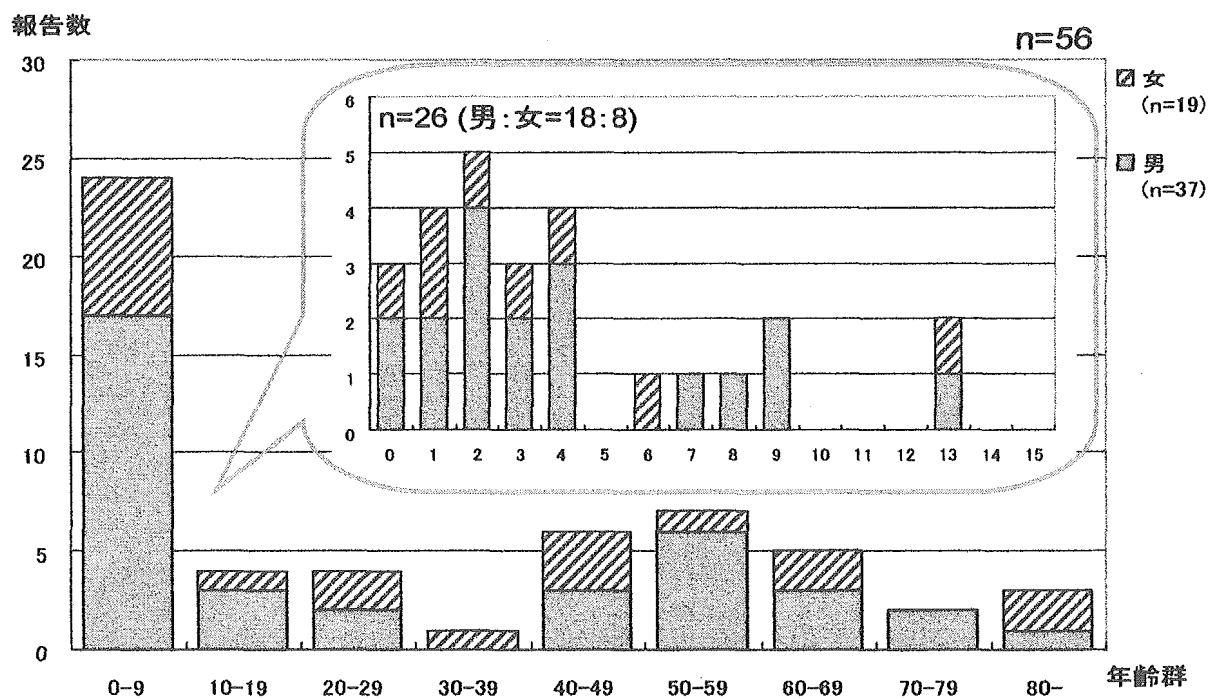


図5 病原体不明脳炎 都道府県別報告数 2005年4月-11月  
報告数

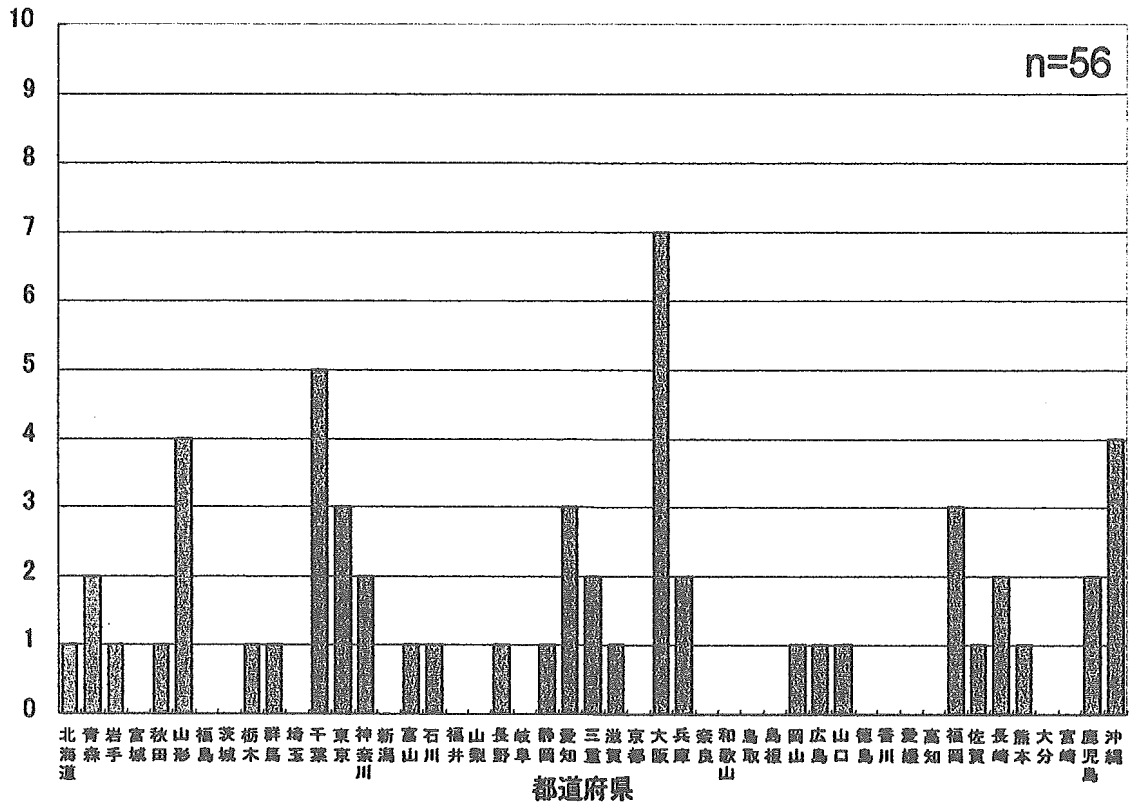


表1 病原体不明急性脳炎死亡症例 2005年4月-11月

No.	年齢(歳)	性別	都道府県	発症月日(2005年)	発症から死亡までの日数(日)
1	1	女	愛知	5月20日	2
2	3	女	福岡	8月24日	66
3	4	女	青森	9月9日	5
4	13	男	滋賀	7月28日	10
5	50	男	大阪	8月17日	12
6	51	男	神奈川	5月24日	11
7	62	男	長崎	11月23日	9



図6 無菌性髄膜炎の発生動向

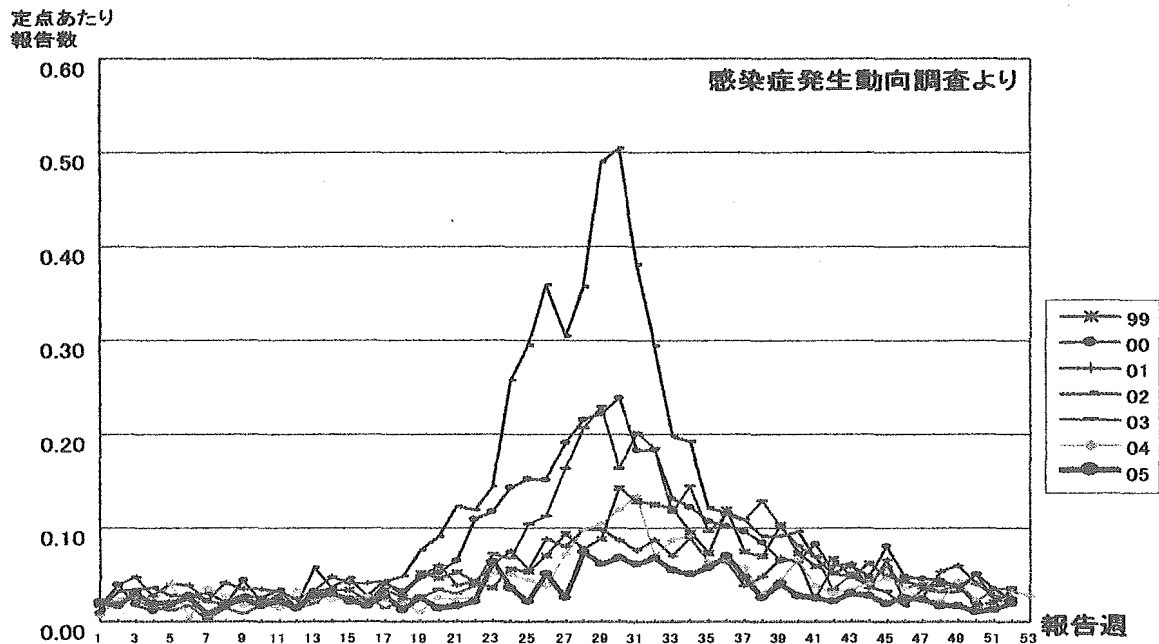


図7 無菌性髄膜炎の報告月別病原体分布

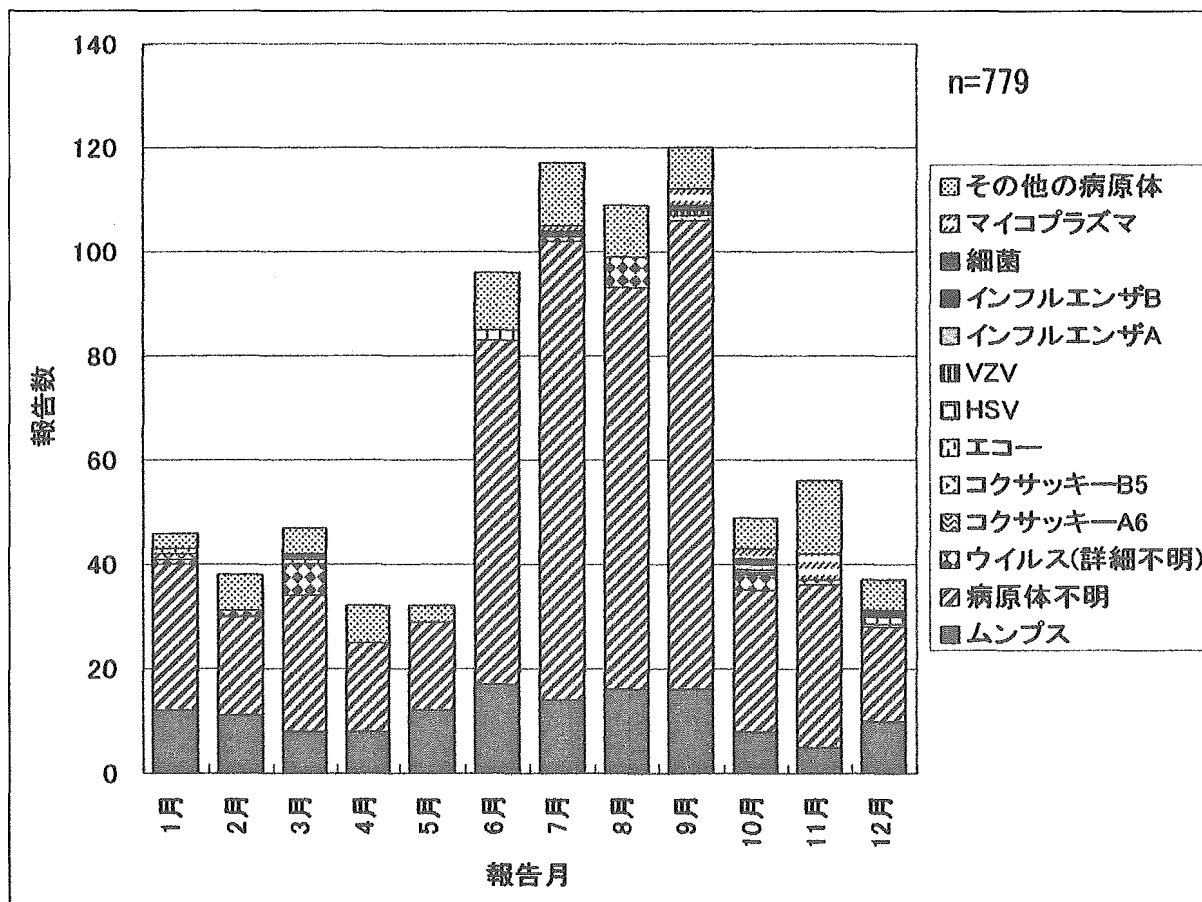


図8 年齢群別分布 2005年4月-11月

報告数

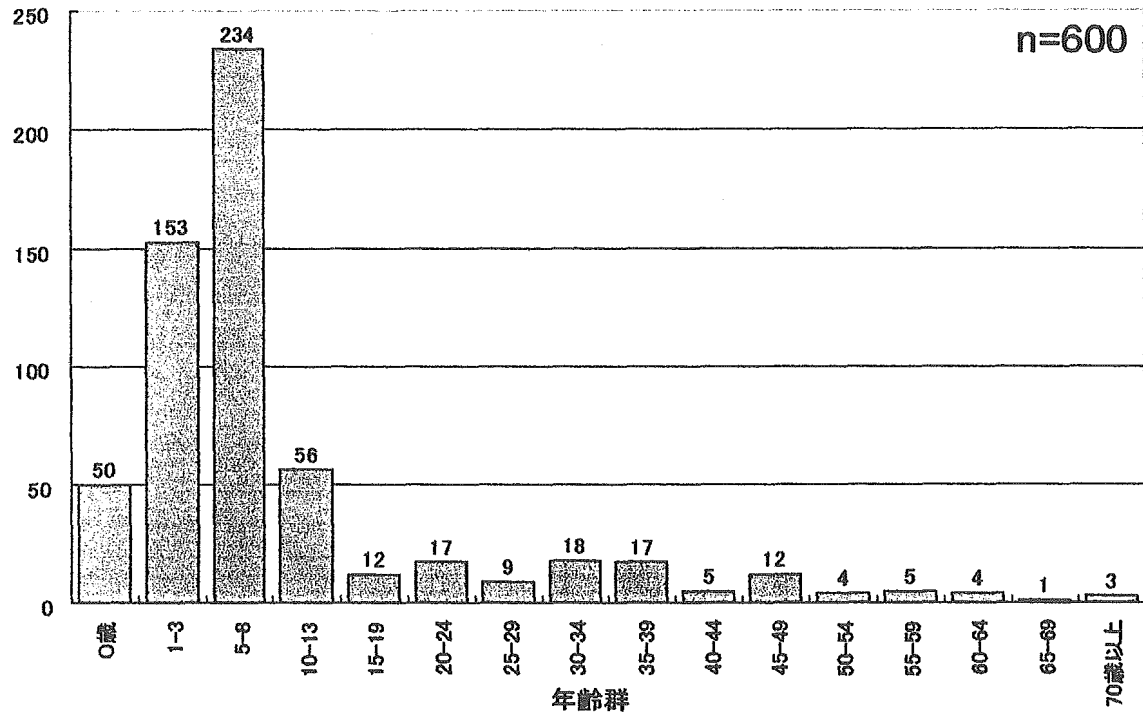
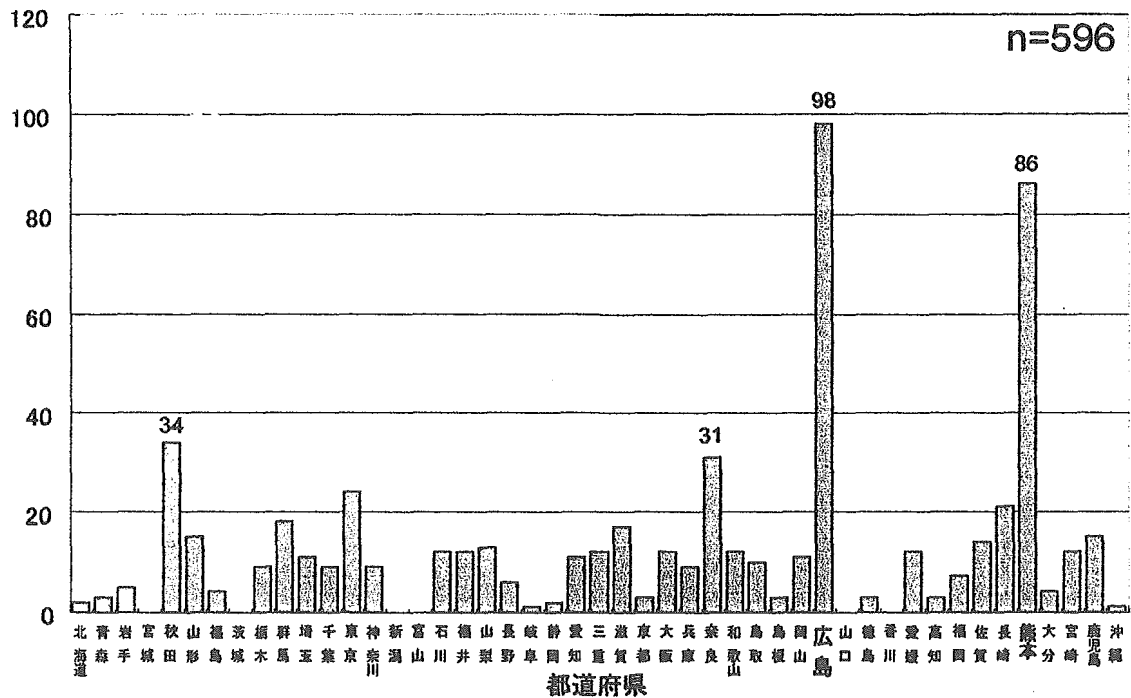


図9 都道府県別報告数 2005年4月-11月

報告数



平成 17 年厚生労働科学研究費補助金（特別研究事業）  
分担研究報告書

わが国における日本脳炎の現状と日本脳炎ワクチンの必要性の評価における緊急研究

「日本脳炎ウイルス感染症積極的サーベイランス」

ー 沖縄県における急性ウイルス性脳炎・無菌性髄膜炎強化サーベイランスー

分担研究者： 岡部信彦（国立感染症研究所 感染症情報センター長）

協力研究者： 中島一敏、多屋馨子、佐藤弘、上野久美（国立感染症研究所感染症情報センター）

沖縄県福祉保健部健康増進課： 伊礼壬紀夫、田盛広三

沖縄県衛生環境研究所微生物室： 大野惇

琉球大学医学部病原生物学分野： 只野昌之

研究要旨

平成 17 年 5 月 30 日厚生労働省によりたされた「定期の予防接種における日本脳炎ワクチン接種の積極的勧奨の差し控えについて」の勧告により、沖縄県では、2005 年度日本脳炎ワクチンの積極的な接種を中止した。一方、ブタにおける抗日本脳炎抗体陽性率は例年ほぼ 100%となり、時にヒトの症例も発生（平成 3 年以降 4 名）していることから、日本脳炎ウイルス感染症の積極的な把握を目的とし、沖縄県全県的な急性脳炎及び無菌性髄膜炎の強化サーベイランスを構築した。本強化サーベイランスは、感染症法に基づく国の感染症発生動向調査の強化、と位置づけ、県内基幹定点病院、保健所、県庁、沖縄県衛生環境研究所微生物室、琉球大学医学部病原生物分野、国立感染症研究所感染症情報センター間での症例情報、病原体検索用の臨床検体伝達のネットワークを構築した。平成 17 年 9 月 15 日から 10 月 31 日を調査期間とし、その間に調査医療機関に入院した無菌性髄膜炎及び急性ウイルス性脳炎の症例を、診断後直ちに報告、同時にウイルス検索目的の臨床検体を提出して頂いた。病原体検索は、沖縄県衛生研究所微生物室、琉球大学医学部病原生物分野（旧ウイルス学講座）、国立感染症研究所感染症情報センターで分担して行われた。検査結果は、保健所が各医療機関へフィードバックした。

17 例の症例が報告された。報告時診断は、無菌性髄膜炎（疑い含む）が 13 例、急性ウイルス性脳炎（疑い）が 2 例であった。日本脳炎ウイルス感染症は確認されなかったが、これは、ブタの間での流行期間が短く、ヒトの感染曝露機会が少なかったこと、強化サーベイランスの不十分な施行などが影響した可能性が考えられた。また、コクサッキー B2 による無菌性髄膜炎の 2 症例が把握できた。調査票の未記入など、本サーベイランスの強化改善が必要な点が確認されたが、本研究で構築されたネットワークは日本脳炎ウイルス感染症の把握に非常に有益であり、さらにそれ以外の感染症に対する危機管理上も有益である。今後も、改善、強化しながら継続する必要があると考えられた。

A. 研究背景と目的

平成 17 年 5 月 30 日厚生労働省によりたされた「定期の予防接種における日本脳炎ワクチン接種の積極的勧奨の差し控えについて」の勧告に

より、沖縄県では、現在日本脳炎ワクチンの積極的な接種を実施していない。しかし、この厚生労働省の措置はあくまで副反応への懸念からの行政判断であり、日本脳炎の感染リスクと予防接種

の効果を考慮したものではなかった。沖縄県は、歴史的にも日本脳炎ウイルスの浸淫地域と考えられており、平成3年には米軍基地内で3名の患者発生、平成10年には1名の報告があった。人の感染源となるブタの日本脳炎ウイルス感染状況調査によると、今年も陽性率は低いながら抗体陽性ブタが確認されており、県内の日本脳炎患者発生が懸念される。一方で、日本脳炎の診断は必ずしも容易では無いと考えられている。事実、上記4症例は商業の衛生検査所で施行された臨床検査では診断が着いておらず、全て琉球大学医学部ウイルス学講座で病原体診断がついたものである。

治療可能かつ重篤な急性脳炎として、単純ヘルペス脳炎があるが、その検査室診断に必要とされる「髄液中のウイルス検出」は保険適応となっておらず、確定診断は容易ではなかった。

日本脳炎ウイルス感染の一部は無菌性髄膜炎の経過をたどる。無菌性髄膜炎の殆どは自然治癒するが、近年、アジア各国でEV71による重篤な中枢神経感染が報告されているが、今年、隣の台湾での発生が確認されている。

本研究は、感染症法に基づく急性脳炎、無菌性髄膜炎のサーベイランスを強化し、医療機関からの迅速報告、積極的な病原体検索を通して、沖縄県における日本脳炎ウイルス感染症の現状を把握する事を主目的、単純ヘルペス脳炎、エンテロウイルスによる無菌性髄膜炎及び脳炎の発生状況の把握を副目的とした。

## B. 研究方法

沖縄県福祉保健部健康増進課及び国立感染症研究所感染症情報センターが主体となり、感染症法に基づく感染症発生動向調査を強化する枠組みを用いた。下記調査期間に下記調査医療機関に入院した無菌性髄膜炎及び急性ウイルス性脳炎の症例を、診断後直ちに医療機関から保健所へ報告し、ウイルス検索目的の臨床検体を沖縄県環境衛生研究所へ提出して頂いた。(図1) 病原体検索は、沖縄県衛生研究所微生物室、琉球大学医学部病原生物分野(旧ウイルス学講座)、国立感染症研究所感染症情報センターで分担し

て行われた。検査結果は、保健所が各医療機関へフィードバックした。

## 調査期間

平成17年9月15日から10月31日

## 症例報告協力医療機関

沖縄県内の全基幹病院定点となっている医療機関: 県立北部病院、県立中部病院、県立那覇病院、県立南部病院、中頭病院(以上沖縄本島)、県立宮古病院(宮古島)、県立八重山病院(石垣島)

## 症例の報告、情報伝達、検体の搬送

症例診断後(病原体診断確定を待たずに)、直ちに医療機関から保健所への報告を求めた。症例情報は、沖縄県福祉保健部健康増進課がとりまとめ、感染症情報センターが共有した。病原体検索のための臨床検体は、保健所を通じ沖縄県環境衛生研究所へ搬送、分注保管されたのち、琉球大学医学部病原生物分野(旧ウイルス学講座)、国立感染症研究所感染症情報センターへ一部搬送された。検査結果情報は、県健康増進課が取りまとめ、保健所を通じて医療機関へ還元されたとした。

### ・ 報告対象症例

平成17年9月15日から10月30日の間に、沖縄県内の基幹病院に入院した、「急性ウイルス性脳炎が疑われる症例」及び「無菌性髄膜炎症例」。症例定義に関しては、感染症発生動向調査における、日本脳炎、急性脳炎、ウエストナイル熱、無菌性髄膜炎の届け出基準(資料1)をもとにした。ただし、病原体検索結果を必要しない、とした。

### ・ 報告項目

症例人口動態情報、曝露・リスク要因関連情報、症状・経過・診断検査情報などを症例報告様式(資料2)にて報告を求めた。また、第一報以外に、第二報、転帰確定時報告を求めた。医療機関における検体採取と検体搬送に関しては、検体採取及び搬送ガイドライン(資料3)を作成し、保健所、協力医療