

E. 結論

平成 16～18 年に続き、北海道内における平成 19 年の小児における水痘、帯状疱疹、ムンプス、肺炎球菌による感染症による入院数をアンケート調査により調べた。平成 18 年のムンプス流行のあおりか、平成 19 年度はムンプスによる入院の明らかな減少がみられた。他は、ほぼ平成 16～18 年と同様な結果であり、これら疾患の重要性に

ついて再確認することができた。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 特に無し。

表 1 北海道内 23 施設、青森県立病院小児科における水痘、帯状疱疹、ムンプス、肺炎球菌感染症による入院 (2007 年)

病院名	水痘	帯状疱疹	ムンプス	肺炎球菌感染症	総入院数
札幌医大病院		5			548
NTT 東日本札幌	1			10	1,179
国立西札幌病院	1		4	1	800
札幌社会保険総合					1,042
コドモックル				1	450
恵庭第一病院				2	99
小樽協会病院	10		1	1	1,050
市立函館病院			3		1,221
町立松前病院					53
道立江差病院	1				209
八雲総合病院	1				354
市立室蘭総合病院	2		1	4	740
苫小牧市立病院	2		2	6	1,357
浦河赤十字病院					384
岩見沢市立病院	1				976
町立南幌病院					18
砂川市立病院				18	832
滝川市立病院	1		2	35	570
旭川赤十字病院	1			3	311
留萌市立病院	4			10	461
公立芽室病院				15	225
市立釧路病院				1	1,209
町立別海病院				7	330
青森県立病院	3		10	3	1,769
合計	28 (0.17%)	5 (0.03%)	23 (0.14%)	117 (0.72%)	16,187

表 2 水痘、帯状疱疹による小児科入院の直接の理由の主なもの

水痘：28名		帯状疱疹：5名	
重症：	12	重症化：	3
熱性ケイレン：	5		
脳炎：	1		
蜂窩織炎：	1		

表 3 ムンプスによる小児科入院の直接の理由の主なもの

ムンプス：23名	
重症：	10
無菌性髄膜炎：	10
熱性ケイレン：	2

表 4 肺炎球菌感染症の疾患名の主なもの

肺炎球菌感染症：117名	
化膿性髄膜炎：	3
乳様突起炎：	1
肺炎：	38
咽頭扁桃炎：	32
急性中耳炎：	12
気管支炎：	23

表 5 深在性インフルエンザ桿菌感染症

化膿性髄膜炎：	6
膿胸：	1

厚生労働省科学研究費補助金 (新興・再興感染症研究事業)

(分担) 研究報告書

予防接種で予防可能疾患の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究

「65 歳以上の成人における肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの併用効果に関する検討」

分担研究者 大石和徳 大阪大学微生物病研究所

研究協力者 川上健司 国立病院機構長崎神経医療センター

大日康史 国立感染症研究所感染症情報センター

研究要旨：医療施設に通院中の 65 歳以上の成人 786 例を対象として、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチン併用接種群 (A 群 n=394) とインフルエンザワクチン接種群 (B 群 n=392) の 2 群間でオープンラベル無作為比較試験を実施し、肺炎球菌ワクチン接種後 2 年間の肺炎発症頻度、肺炎による入院頻度、肺炎の医療費について比較検討した。肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチン併用接種により、インフルエンザワクチン単独接種に比較して、肺炎球菌ワクチン接種後 2 年間の肺炎発症頻度の減少傾向は認められたものの、有意差はなかった。また、併用接種により肺炎による入院期間は 2.4 日短縮した。さらに、併用接種により 2 年間における肺炎による入院医療費に関する費用対効果は医療費削減額が年間 1100 万円である一方、ワクチン費用は一人 7,000 円として 275.8 万円であった。本研究結果から、インフルエンザワクチン定期接種下の 65 歳以上の高齢者において、その肺炎球菌ワクチンの併用接種により肺炎による入院医療費を大きく削減できることが示唆された。

A. 研究目的

我が国における肺炎球菌ワクチンの高齢者における接種率は未だ 4% と低率である。インフルエンザワクチンが 65 歳以上の高齢者に定期接種化されているのに対し、肺炎球菌ワクチンの定期接種は未だ実施されていない。本研究では、在宅で医療施設に通院中の 65 歳以上の成人を対象として、肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの併用接種による肺炎予防効果、費用対効果をオープンラベル無作為比較試験によって明らかにする。

B. 研究方法

対象はインフルエンザワクチン接種のため医療機関を受診した年齢 65 歳以上で、肺炎球菌ワクチン未接種の人のうち臨床研究に参加の同意が得られた人とした。封筒法により以下の 2 群 (A 群、B 群) にランダム化を randomize する。A 群：肺炎球菌ワクチン接種＋インフルエンザワクチン接種、B 群：インフルエンザワクチン接種 (毎年)。評価項目と評価方は Primary endpoint：肺炎発症の頻度、

Secondary endpoint：肺炎の回数、入院回数、肺炎での入院医療費とした。研究期間は2005年11月からワクチン接種後約2年間の経過観察とした。倫理面での配慮：市販されているワクチンであり、倫理的には問題はない。なお個人情報の保護には十分配慮した。

C. 研究結果

A群394例、B群392例を登録した。両群間の患者背景には差を認めなかった。脱落は3名と5名のみと少なかった。肺炎を発症したのはA群49名（68エピソード）、B群50名（82エピソード）で有意差を認めなかった。肺炎で入院したのは各群44名（61エピソード）と48名（76エピソード）であった。肺炎による死亡はA群12名、B群13名であった。入院費は1人1日あたりの医療費はA群29,380円、B群29,670円で差がなかったが、平均入院日数は35.7日と38.1日であり、A群で2.4日短縮した。このため、A群の入院1人当たり932,260円（56エピソードの平均）に対してB群では1054,370円（69エピソードの平均）であり、A群のほうが安価であった。医療費が不明な症例にもこの平均を当てはめて概算するとA群の総入院医療費は63,393,800円に対しB群では85,403,620円でありその差額は22,009,820円であった。従って、医療費削減効果は1人当たり55,862円となり、肺炎球菌ワクチン接種費用である1人約7,000円を大きく上回った。

D. 考察

今回の医療施設に通院中の65歳以上の成人、総数786例の検討では、肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの併用接種による肺炎予防効果は明らかではなかった。対象症例B群の肺炎発症頻度は0.10エピソード/人/年であったことから、肺炎の2年間の頻度（エピソード/人）が $0.1 \times 2 = 0.2$ となる。肺炎球菌ワクチンにより肺炎発症頻度を20%減少させたと仮定した場合のA群の2年間の肺炎発症頻度は $0.08 \times 2 = 0.16$ となる。 χ^2 二乗検定で有意水準5%、検出力80%で計算すると2群間の肺炎発症頻度の有意差を示すためのサンプルサイズ予測は $n = 1397 \times 2 = 2794$ と算出された。今回対象とした医療施設に通院する65歳以上の高齢者における肺炎発症頻度が登録時点において予測できなかったために、肺炎予防効果を示すことができるサンプルサイズの設定が不十分であったことが推察された。肺炎で入院した症例はA群、B群それぞれ44名と48名であり、サンプルサイズを増やせば有意差を示す可能性が考えられた。肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチン併用群における肺炎による入院医療費に関する費用対効果は医療費削減額が年間1100万円である一方、ワクチン費用は一人7,000円として275.8万円であった。仮に、肺炎球菌ワクチンが有効に防御する期間を2年とすると年間962.1万円、一人あたり2.44万円の純便益となる。検討対象が我が国の65歳以上の高齢者人口（2,400万人）の代表であると考えたと、日本全体での純便益は、5,856億円となる。当然ながら、有効期間が2年以上であ

ればより効果的となる。肺炎発症率の加齢効果、有効期間、再接種等の状況を細かく検討する必要があるが、肺炎球菌ワクチンの接種が肺炎による医療費の抑制につながる可能性が示唆された。

E. 結論

医療施設に通院中の 65 歳以上の成人において、肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチン接種による肺炎球菌ワクチン接種後 2 年間の肺炎発症頻度の有意差な減少は認められなかったが、肺炎による入院医療費の抑制効果を認めた。インフルエンザワクチンを定期接種している 65 歳以上の高齢者において、その肺炎球菌ワクチンの併用接種により肺炎による入院医療費を大きく削減することが示唆された。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Chen M, Hisatomi Y, Furumoto A, Kawakami K, Masaki H, Nagatake T, Sueyoshi Y, Iwanaga T, Aizawa M, Oishi K. Comparative immune response of patients with chronic pulmonary diseases during the 2-year period after pneumococcal vaccination. Clin. Vac. Immunol 14:139-145, 2007
2. Koyama J, Ahmed K, Zhao J, Saito M, Onizuka S, Oma K, Watanabe K, Watanabe H, Oishi K. Strain-specific pulmonary defense achieved after repeated airway immunizations with non-typeable *Haemophilus influenzae* in a mouse model.

Tohoku J Exp Med. 211:63-79, 2007

3. Anh DD, Huong PLT, Watanabe K, Nguyet NT, Anh NTH, Thi NT, Dung NT, Phuong DM, Tanimura S, Ohkusa Y, Nagatake T, Watanabe H, Oishi K. Increased rates of intense nasopharyngeal bacterial colonization of Vietnamese Children with radiological pneumonia. Tohoku J Exp Med 213: 167-172, 2007.

4. Watanabe K, Anh DD, Huong PH, Nguyet NT, Anh NTH, Thi NT, Dung NT, Phong DM, Rusizoka OS, Nagatake T, Watanabe H, Oishi K. Drug-resistant pneumococci in children with acute lower respiratory infections in Vietnam. Pediatrics International (in press)

5. Watanabe H, Batuwanthudawe R, Thevanesam V, Kaji C, Qin L, Nishikiori N, Saito W, Saito M, Watanabe K, Oishi K, Abeysinghe N, Kunii O. Possible prevalence and transmission of acute respiratory tract infections caused by *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* among the internally displaced persons in tsunami disaster evacuation camps of Sri Lanka. Intern Med. 46:1395-1402, 2007.

6. Dimaano E, Saito M, Honda S, Miranda EA, Alonzo MT, Valerio MD, Mapua CD, Inoue S, Kumatori A, Matias R, Natividad FF, Oishi K. Lack of efficacy of high dose intravenous immunoglobulin treatment of severe thrombocytopenia in patients with secondary dengue virus infection. Am J Trop

Med Hyg 77: 1135-1138, 2007

7. Yoshii H, Kamiyama H, Amanuma H, Oishi K, Yamamoto N. Mechanisms underlying glycosylation-mediated loss of ecotropic receptor function in murine MDTF cells, and its implication for receptor evolution. J Gen Virol 89:297-305, 2008

8. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, Arai T, Takada T, Hizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Ichiwata T, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Oishi K, Tsuchihashi Y, Kaneko C, Nukiwa T, Sakatani M, Krischer JP, Nakata K. Characteristics of a large cohort of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis patients in Japan. Am J Respir Crit Care Med (in press)

9. 川上健司、大石和徳. 肺炎球菌ワクチンの最新事情と渡航者の接種. 日本医事新報 4366:71-74, 2007.

10. 川上健司、大石和徳. 予防接種の現状と対策2 細菌に対するワクチン 治療学 41:18-20, 2007.

11. 大石和徳. 肺炎球菌ワクチン再接種の是非. 日本医事新報、4354: 98-99, 2007.

12. 大石和徳. 日本内科学会雑誌. 肺炎球菌ワクチン-5年後の再接種の是非-. 日本内科学会雑誌, 2008 (印刷中).

2. 学会発表

1. 陳 蒙、黒木麗喜、吉嶺裕之、有吉紅也、大石和徳: HIV 感染成人による肺炎球菌コンジュゲートワクチンによる血清中オプソニン活性と増強効果. 第 55 回日本化学療法学会西日本支部総会, 神戸, 2007 年 10 月 29-31

日.

2. 古本朗嗣、大日康史、大石和徳: 慢性肺疾患患者における急性増悪び対する肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの相加的効果. 第 11 回日本ワクチン学会、横浜、2007 年 12 月 8-9 日.

3. 大石和徳、高橋俊司. アナライザーワークショップ: β 溶血性連鎖球菌. 第 19 回に本臨床微生物学会総会、東京、2008 年 1 月 26-28 日.

4. Oishi K. Antibiotic resistance of pneumococci and other respiratory bacteria in Asian countries: 12th International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim
4-6 December 2007, Haikou, Hainan, China

5. Oishi K, Oma K, Jizi Zhao, Ryuichi Uchida. Nasal immunization with recombinant pneumococcal surface protein A with mucosal adjuvants, such as pFL or TLR ligand, provide protective immunity against pneumococcal pneumonia in mice. US-Japan Cooperative Medical Science Program Acute Respiratory Infection Panel. 25-26, February, 2008, Bethesda, Maryland, USA.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

研究要旨

日本脳炎ワクチンの積極的勧奨の差し控えにより、幼児の抗体陽性率は極めて低くなり、感受性者が蓄積されつつある。中高年も抗体陽性率は低く患者発生の背景になっている。地域別検討では1982年～2006年では九州が最もリスクが高く、最近の2002年～06年で中四国のリスクが高かった。日本脳炎ワクチンによるADEM頻度は接種期（年齢群）で違いあり、3期に高かったが、1期、2期は300万接種に1例未満であった。積極的勧奨差し控え前後での複数の小児のADEM調査では、発症頻度や例数に変化がなかった。

A. 研究目的

日本脳炎ワクチンの定期予防接種の積極的勧奨の差し控えと3期接種の中止から3シーズンが過ぎた。日本脳炎罹患リスクとワクチンの副反応副反応リスクとを比較するため、日本脳炎ワクチンの接種率、血清疫学、患者発生数、ADEM調査を利用して、現時点での日本脳炎罹患のリスク評価とワクチンによる重篤な副反応のリスクの評価を試みた。

B. 研究方法

厚生労働省および福岡市の日本脳炎予防接種率調査から最近の接種動向を見た。

同じく厚生労働省の感染症流行予測調査でなされた血清疫学調査から感受性者の推定を行った。組織培養日本脳炎ワクチンの臨床試験データから幼児の自然感染率を推計した。国の予防接種後副反応調査、被害認定例、4種のADEM調査等から、日本脳炎ワクチンと関連するADEMのリスクを推計した。

（倫理面への配慮）

厚生労働省や厚生労働科学研究費で得られ既に公表されたデータを利用し、個人情報は一切使用しなかった。

C. 研究結果

日本脳炎ワクチン接種状況：定期接種化された平成7年から平成16年までの全国の実施率の年次別動向を図1に示した。1期は80～90%、2期は70%、3期は50%前後で

推移した。平成17年5月の積極的勧奨の一時差し控え前後の福岡市における実施率を図2に示した。平成18年度は1期の実施率は14%、2期は5%と激減した。月別接種数をみると7、8月に多く接種されていた（図3）。

年齢別抗体陽性率と感受性者：国立感染症研究所による感染症流行予測調査における小児の年齢別抗体陽性率の推移を見ると、積極的勧奨の差し控え後の2006年（平成18年）データで、未接種年齢である0～4歳の陽性率が非常に低くなっていた（図4）。2006年の年齢別陽性率は幼児と20歳代以降の年齢層で低く、特に「40歳代後半の年齢層の低陽性率が目立った。これらから感受性者は、乳幼児500万人、学童期300万人、20歳以降3000万人以上と推計された。2007年の実際の患者数（7名）から推計し、成人では約430万以上の感受性者に1例の年間発生率であった。

患者発生の地域別相対危険率：最近の日本脳炎患者動向を1982年から経年的にみると、二桁台の患者発生数が、1992年以降1桁台の発生に減少した（感染症発生動向調査）。1982-91年までの10年間（1期）をベースにして、その後の15年間、すなわち1992-2001年（2期）、2002-06年（3期）の患者減少を見ると、地域差が見られた。発生患者数を背景人口で修正し、関東甲信越地方を1とした時の相対的罹患リスクを表1に示した。1982-2006年までの全期間では九州が16.1と最も高く、次いで中四国の

10.0 だった。最近の 2002-06 では中四国が 11.8 と最もリスクが高かった(表1)。

日本脳炎ワクチンによる ADEM のリスク: 日本脳炎ワクチンの接種期(年齢群)別予防接種副反応報告数および健康被害救済認定諸例数が公表されたので、期別推計接種者数からリスクを推計した。1 期は 300 万~500 万接種に 1 例、2 期は 1000 万接種に 1 例以下、3 期は 120 万~180 万接種に 1 例であった。

ADEM 頻度の動向: 表3に4種の調査から ADEM の頻度を抜粋した。小児人口 10 万人あたりの ADAEM 発症頻度は 0.33-0.64 であり、日本脳炎ワクチンの積極的勧奨の差し控えの前(2003-04 年)と後(2005-06 年)を対象に行われた 2 つの全国調査でその発症頻度がほとんど変化しなかった(小児人口 10 万あたり 0.33-0.34)。

D. 考察

日本脳炎ワクチンの積極的勧奨が差し控え後3シーズンが過ぎ、2006 年には 3 歳の小児患者が発生した。組織培養ワクチンの登場が遅れている中、現時点での日本脳炎の罹患リスクとワクチン副反応リスクを検討した。表4に推計に関与する因子をまとめた。

接種勧奨の差し控え後、日本脳炎ワクチンの予防接種率は激減した。一方で、従来から 20%程度の抗体陰性者が小児で蓄積されていながら、小児の患者発生は殆どみられず、中高年が発生の主体であった。現在の患者発生数からみて、20歳以上の年齢層では感受性者 400 万~500 万人あたり年間 1 例程度の発症と思われる。ワクチン定期接種世代である小中学生(~20 歳)の感受性者が同じ危険率でウイルスに曝露するとすれば 1~2 年間に 1 例程度の発症になる。一方、4 歳以下の乳幼児も感受性者が現在 500 万人近く蓄積されてきており、夕方から活動するコガタアカイエカの習性からこの年齢層の感染率は他の年齢層より低い可能性もあるが、組織培養ワクチンの治験幼児の血清疫学(平均 3 歳の接種前抗体陽性率が 0.21%)からみて、1~2年に 1 例の患者が発生する可能性が指摘される。

一方、マウス脳を使用した現行の日本脳炎ワクチン接種に関連する ADEM の率は 70 万~200 万接種に 1 回というあいまいな数値を国は発表していた。2007 年に国立感染症研究所のホームページ上に公開された予防

接種後副反応報告(因果関係を問わない報告)と実際に被害認定救済を受けた例数の報告から接種期(年齢群)別の ADEM リスクを推計した。2 期ではほとんど患者は発生がなく、1 期も 300 万~500 万接種に 1 例と、他のワクチンにおける頻度より高くなく、3 期のみやや高い値を示した。

また、比較的最近行われたわが国における小児の ADEM や急性脳炎・脳症の疫学調査から、発生頻度が比較的安定しているのが明らかになった。特に日本脳炎ワクチンの積極的勧奨の差し控え前後に相次いで行われた 2 つの全国調査(岡部班:2003-04 年と森島班:2005-06 年)により、小児の ADEM 症例数や発生頻度は減少しなかった。従って、日本脳炎ワクチンに関連する ADEM は小児の ADEM 全体の中では極めて低い割合しか占めていない。表5に ADEM 調査のまとめを示した。

現行のマウス脳を用いた不活化ワクチンの積極的勧奨が差し控えられて 3 シーズンが過ぎ、定期接種とし希望者には接種ができるが、供給できる本数に限界があり(平成 19 年度の供給量は 50 万本未満)、現場の需要に応じ切れていない。実際に平成 18 年度の接種率は福岡市でも 1 期ですら 15%を下回っている。

このまま未接種、未感染症が蓄積されていけば、かつての前ワクチン時代のように小児に日本脳炎が増加してくる危険性が年々高まってくる。リスクの高い地域の未接種者には現行ワクチンの接種が望まれる。表6に現状における日本脳炎罹患とワクチンについて、私見を含め、まとめを示した。

E. 結論

日本脳炎患者数は年間 10 例未満だが、最近 5 年間は若干増加する傾向にあり、地域差が顕著である。ワクチンの積極的勧奨の前後で ADEM の発生頻度に差はなく、現行ワクチンの安全性に重大な疑義があるとは思われない。しかし現行ワクチンの製造供給が近い将来不可能になるので、組織培養ワクチンの早期承認が期待される。

F. 文献

1) 国立感染症研究所: 日本脳炎に関する Q&A. <http://idsc.nih.go.jp/disease/JEnce>

phalitis/QAJE.html

なし

2) 鳥巢浩幸ら：小児急性散在性脳脊髄炎およびその類縁疾患に関する疫学的研究. 難治性疾患克服対策事業、免疫性神経疾患に関する調査研究平成 15 年度総括・分担研究報告書.p86-89, 2004 年

3) 宮崎千明：小児の急性神経系疾患. 小児科診療 67:2056-2062,2004

4) 宮崎千明ら：小児の急性散在性脳脊髄炎の疫学に関する研究. 水痘、流行性耳下腺炎、肺炎球菌等による肺炎の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究班平成 15～17 年度報告書 p185-188, 2006

5) 和田智顕ら：小児における急性脳炎・脳症の病態解明と診断法の確立に向けて－急性脳炎・脳症全国調査 (2005－2006) 現状報告－. 第 39 回日本小児感染症学会学術集会抄録集 p148,2007

G. 研究発表 (日本脳炎関連分)

1. 論文発表 (原著)

1) Abe M, Okada K, Hayashida K, Matuo F, Shiosaki K, Miyazaki C, Ueda K, and Kino Y.:Duration of neutralizing antibody titer after Japanese encephalitis vaccination. Microbiology and Immunology 51(6):609-616,2007

2. 論文発表 (総論)

2) 宮崎千明：日本脳炎ワクチン日本医師会雑誌.135(10): 2179-2183,2007

3) 宮崎千明：日本脳炎ワクチン. 日本小児科医会報 33:15-21,2007

4) 宮崎千明：日本脳炎ワクチンの今後. 小児科臨床 60:1780-1786,2007

5) 宮崎千明：日本脳炎予防接種の動向. 母子保健 10 月号：6-7,2007

3. 著書 (分担)

1) 宮崎千明：ウイルス関連脳炎および脳症. 開業医の外来小児科学第 5 版、南山堂、東京 p 369-374,2007

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

図1) 全国の日本脳炎ワクチン実施率の推移

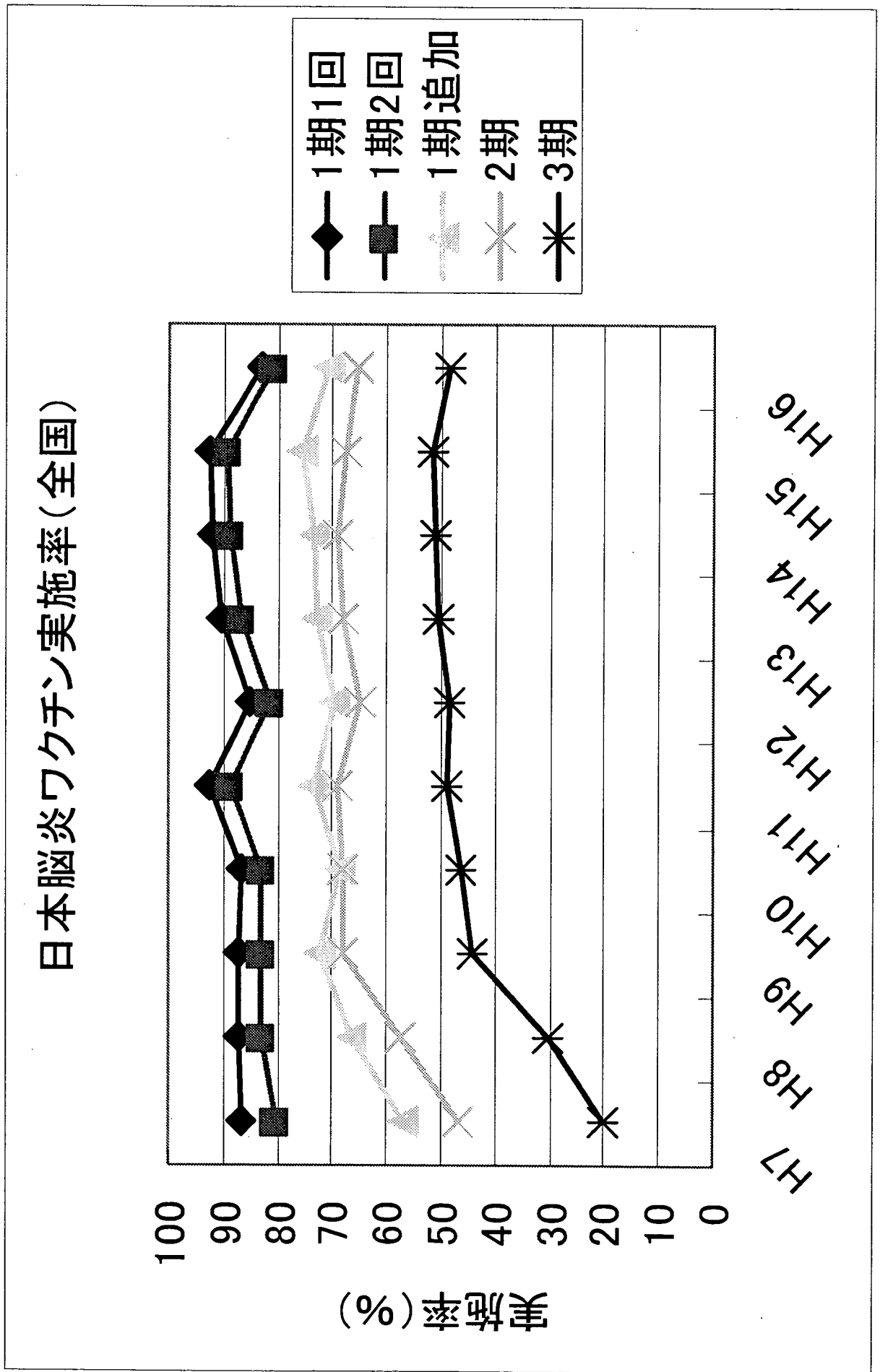


図2) 日本脳炎ワクチンの積極的勧奨の一時差し控えと3期廃止前後の予防接種実施率(福岡市)

日本脳炎ワクチン実施率：福岡市

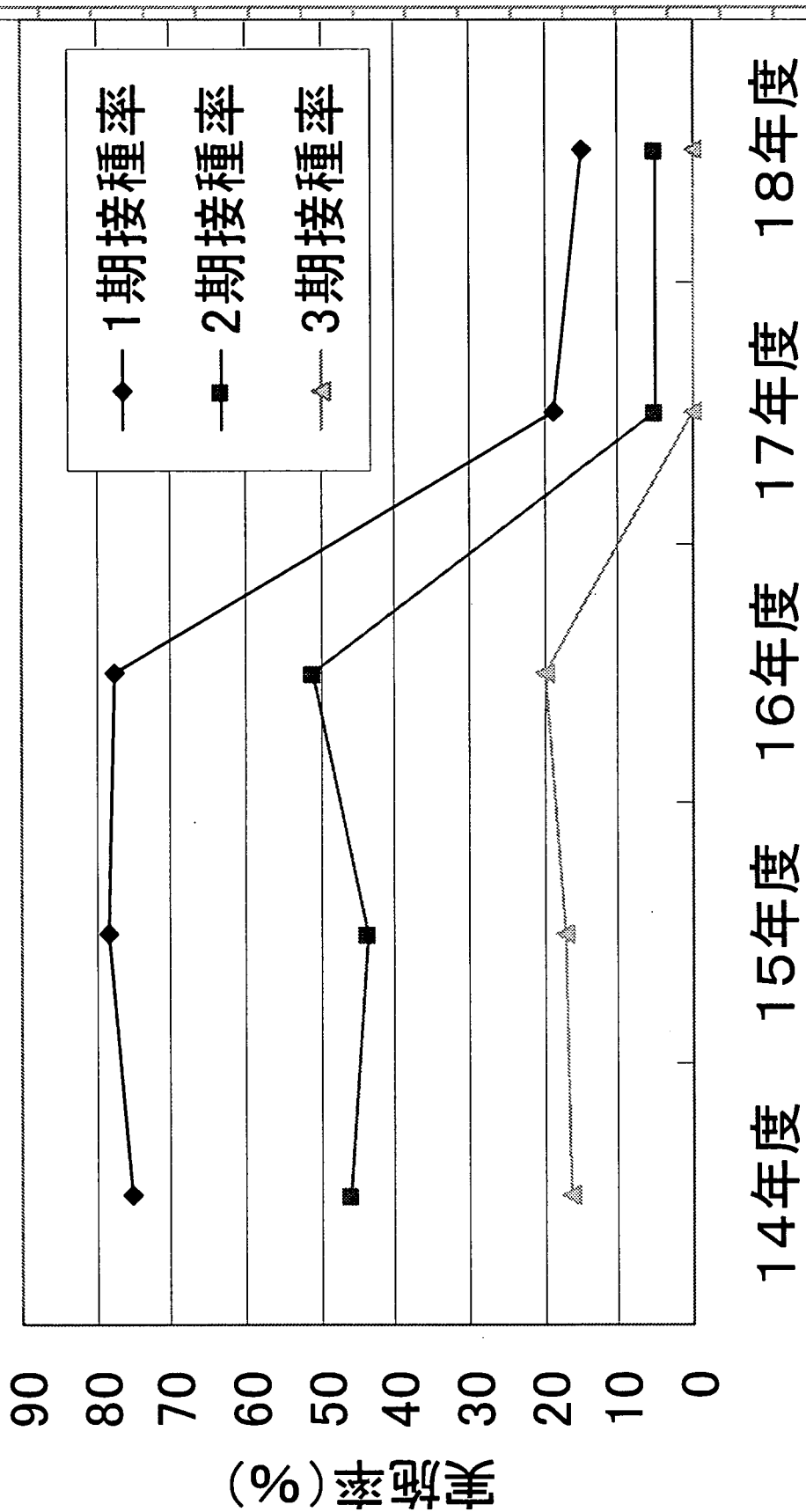


図3) 福岡市における日本脳炎ワクチンの月別接種数(H18年度)

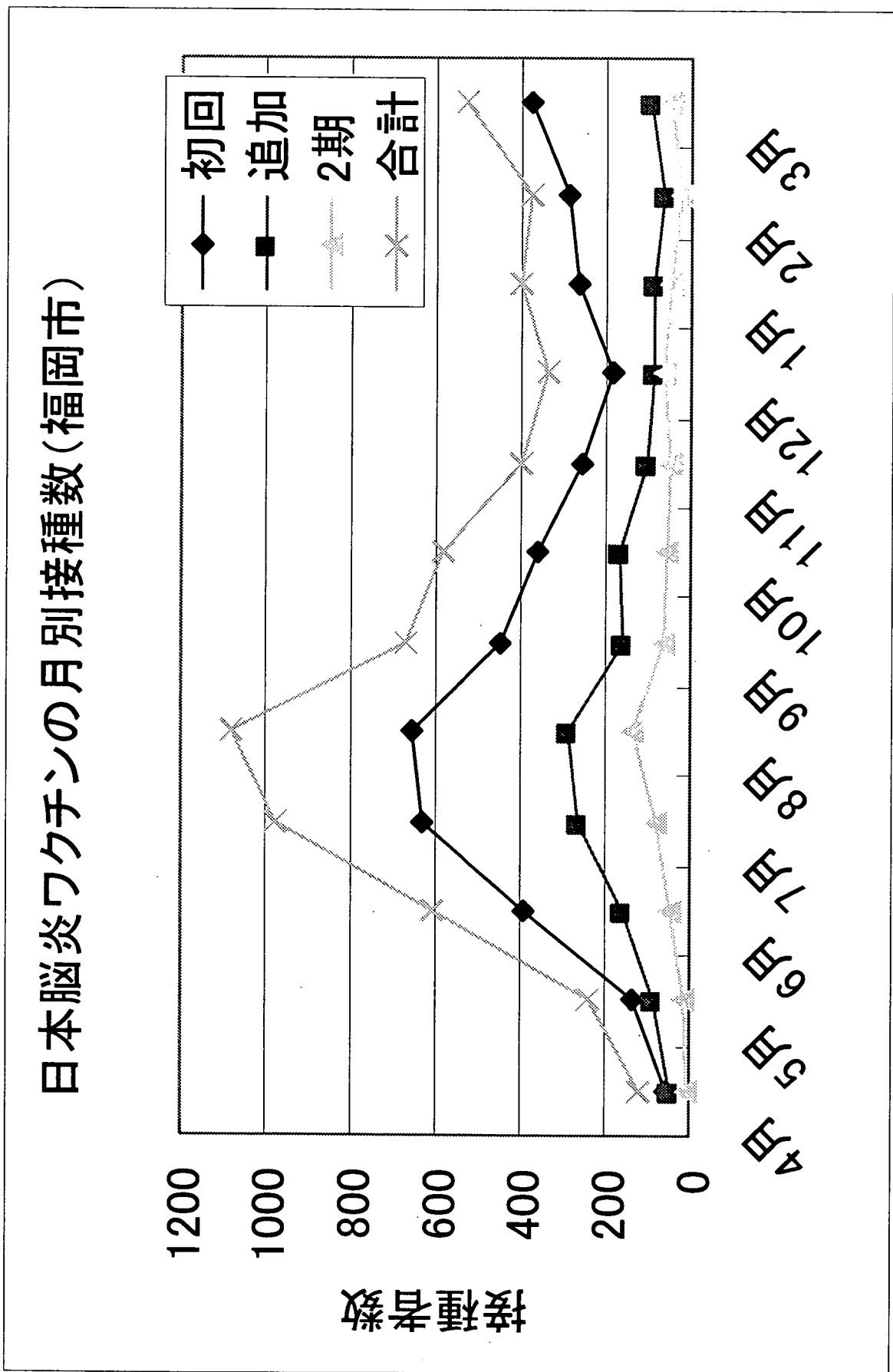
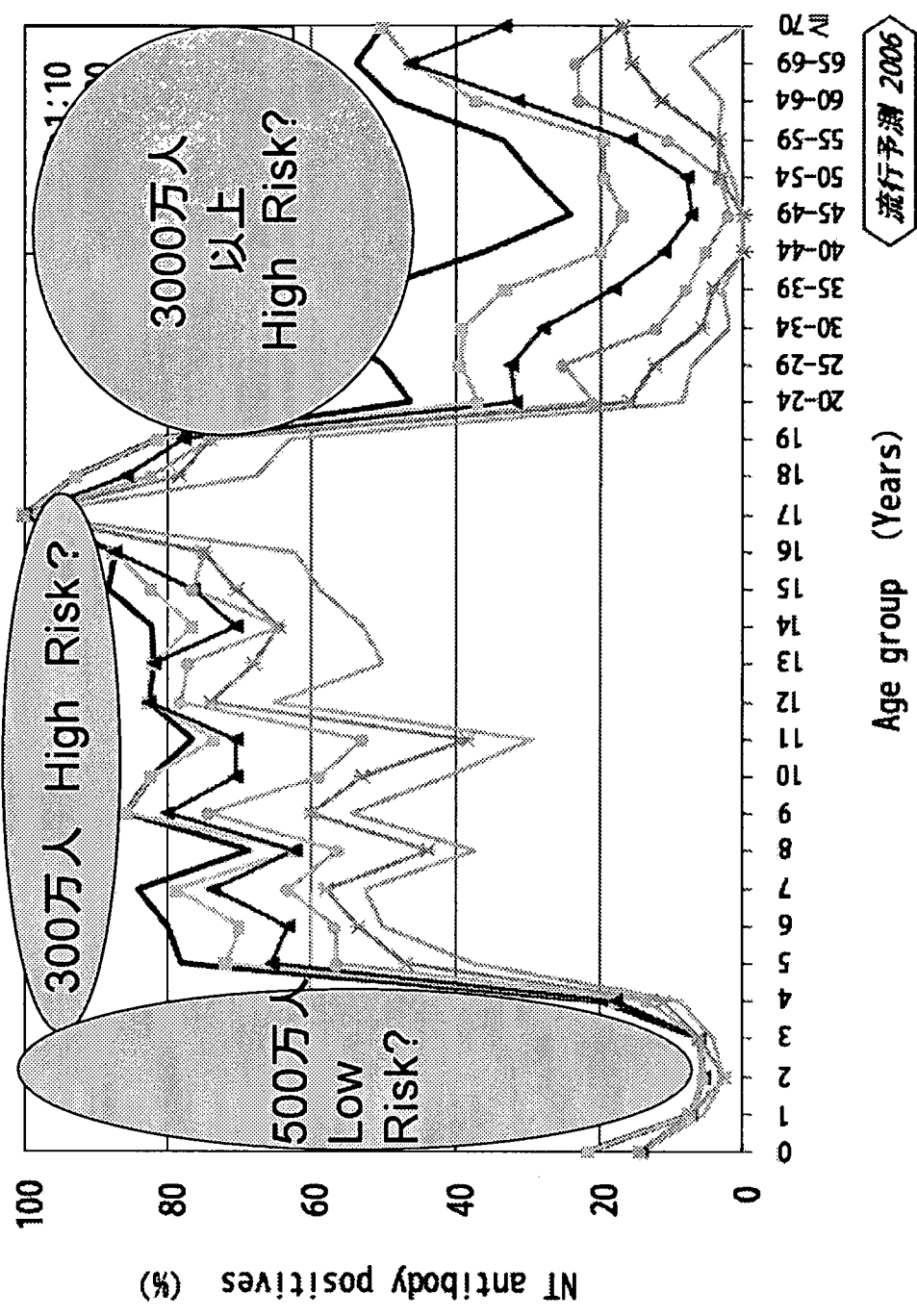


図4) 年齢別日本脳炎抗体陽性率(国立感染症研感染症流行予測調査)と日本脳炎感受性者の推計人口と感染リスク

■ 年齢別日本脳炎中和抗体保有状況, 2006年 (2007年4月現在暫定値)



罹患数からみた感受性者プール: 7/3000万=1/430万

表1) 日本脳炎患者報告数：地域別・年次別

期間	総数	関東 甲信越	東海・ 北陸	近畿	中国・ 四国	九州・ 沖縄
1982-1991	308	26	21	59	58	144
1992-2001	39	1	3	3	15	17
2002-2006	29	4	2	3	13	11
合計	376	31	26	65	86	172
人口比(%)#		33.2	15.9	16.4	9.2	11.5
相対危険*	82-06	1	1.75	4.2	10.0	16.1
相対危険*	02-06	1	1.1	1.6	11.8	8.0

#：平成17年度における日本の総人口に占める地域人口の割合

*：関東甲信越地区における罹患を1とした時の他地域の相対的な危険率推計値

表2) 日本脳炎ワクチン接種後ADEM頻度

厚労省の文書	H18年8月31日付け文書 記載内容
予防接種副反応報告	70万～200万回に1回 (H8-H16 23例)
法による健康被害救済	平成1年～17年5月17年間で14名(死亡4例)

国立感染症情報センターHP上の日本脳炎Q&Aの記載

	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	H6-18 (13年間)	14人 1/300万	1人 1/1000万	6人 1/120万	21 1/260万
健康被害認定	H1-18 (18年間)	10人 1/500万	0人	6人 1/180万	16 1/480万
年間平均接種者数	1年間	280万	80万	60万	420万

注:接種数や頻度の数値は概数

表3) 小児のADEM頻度(4調査より)

	地域	対象	調査年	例数	頻度 小児人口10 万あたり
九大小児科	福岡県	15歳以下	1998-03 5年間	26例 5例/年	0.64
AND調査	特定 4地域	15歳未満	1994-02 各4年間	24例 6例/年	0.38
岡部班	全国	15歳以下 2001/3323#	2003-04 2年間	102例(118)* 51例(59)/年*	0.33
森島班	全国	小児 1337/2828#	2005-06 2年間	122例 61例/年	0.34

#: 調査表返送医療機関数 / 調査票発送医療機関数

*: ()内はADEMの類縁疾患である視神経炎と横断性脊髄炎を加えた数

表4) 日本脳炎患者数の動向の推定因子

- 豚の感染率(西日本で高率)
- 媒介蚊からのウイルス分離(可能)
- 患者数 = 感受性者数 × 感染率 × 顕性発症率
- 年齢階層別・地域別感受性者数
→ 感染研血清疫学データ(抗体陰性率)
予防接種率
- 年齢階層別・地域別自然感染率
→ 感染研血清疫学データ(抗体陽性率)
治験参加小児血清データ
NS-1抗体(小西)
- ウイルスの病原性 → 動物実験、海外疫学データ

表5) ADEM調査のまとめ

- ADEMは種々の原因で起こりうる(感染)免疫性中枢神経疾患である。
- 小児に好発し、小児人口10万人あたり、年間0.30-0.64程度の発症頻度(年間60-120人程度)
- 原因の特定は困難な場合が少なくないが、感染後ADEMは7日頃(4-14日)に好発する
- 日本脳炎ワクチン接種との密接な疫学的相関(接種後日数、季節・年齢等)はない。
- 岡部班と森島班の比較により、日本脳炎ワクチンの積極的勧奨を中止してもADEMは減少しなかった
- 紛れ混みを含めた日脳ワクチンの神経系副反応報告率は中学生では上昇する可能性がある
- 接種年齢を上げすぎると脳炎・脳症の紛れ込みが増える可能性もある

表6) まとめ：日本脳炎とワクチン

- 現行ワクチンを接種しても、副反応リスクは小さい。
- ワクチンを接種しない時の感染リスクには大きな地域差がある。
- 患者発生数は下げ止まり、西日本ではやや上昇する傾向にある。
- 小児の発症は、全国的には2年に1例前後の発症リスクだが、今後接種勧奨の差し控えが長引けば、発症危険率は上昇していくと思われる。
- 新ワクチンは追加臨床試験中であり市販まで1年強～数年かかる。
- 現在でも希望すれば定期接種できるが、現行ワクチンの供給には限界がある。
- ハイリスク地域の未接種者へは基礎免疫を与えることが望ましい。