

**Figure 4.** Incidence rate of hospitalizations for rotavirus acute gastroenteritis, by age, in 2 cities (Tsu and Ise) in Mie Prefecture, Japan, 2003–2007.

tavirus. For the same reason, we were not able to obtain rotavirus-positive stool specimens to characterize strains.

In conclusion, our findings confirm a substantial health burden of hospitalization for rotavirus AGE among Japanese children, and our data should help pediatricians and policy makers to assess the potential benefits of implementation of rotavirus vaccination in Japan. To overcome some of the limitations of retrospective surveillance, to better understand the current burden of rotavirus disease, and to characterize rotavirus strains, we have initiated active prospective surveillance at the 2 study hospitals, which began in October 2007.

### Acknowledgments

We are grateful to Drs. Osamu Nakagomi, Toyoko Nakagomi, Hiroshi Ushijima, Koki Taniguchi, Shuji Nakata, and Jane F. Seward for their valuable suggestions and comments.

### References

1. Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet* 2005;365:1147–52.
2. Clark FH, Offit PA. Rotavirus vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004:1327–45.
3. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003;9:565–72.
4. Parashar UD, Gibson CJ, Bresse JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2006;12:304–6.
5. Parashar UD, Alexander JP, Glass RI. Prevention of rotavirus gastro-

enteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1–13.

6. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006;354:23–33.
7. Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006;354:11–22.
8. Yokoo M, Arisawa K, Nakagomi O. Estimation of annual incidence, age-specific incidence rate, and cumulative risk of rotavirus gastroenteritis among children in Japan. *Jpn J Infect Dis* 2004;57:166–71.
9. Hiramoto I, Nakagomi T, Nakagomi O. Population-based estimates of the cumulative risk of hospitalization potentially associated with rotavirus diarrhea among children living in two cities in Akita Prefecture, Japan. *Jpn J Infect Dis* 2005;58:73–7.
10. Nakagomi T, Nakagomi O, Takahashi Y, Enoki M, Suzuki T, Kilgore PE. Incidence and burden of rotavirus gastroenteritis in Japan, as estimated from a prospective sentinel hospital study. *J Infect Dis* 2005;192(Suppl 1):S106–10.
11. Hara M. Rotavirus rapid diagnosis test. *J Jpn Pediatr Assoc* 2004;27:30–3.
12. Rota-Adeno Dry [package insert]. Tokyo: Daiichi Pharmaceutical, 2007.
13. Johansen K, Bennet R, Bondesson K, et al. Incidence and estimates of the disease burden of rotavirus in Sweden. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88:20–3.
14. Fischer TK, Nielsen NM, Wohlfahrt J, Paerregaard A. Incidence and cost of rotavirus hospitalizations in Denmark. *Emerg Infect Dis* 2007;13:855–9.
15. Parashar UD, Holman RC, Clarke MJ, Bresee JS, Glass RI. Hospitalizations associated with rotavirus diarrhea in the United States, 1993 through 1995: surveillance based on the new ICD-9-CM rotavirus-specific diagnostic code. *J Infect Dis* 1998;177:13–7.

## 感染管理に必要な予防接種について

中野 貴司

独立行政法人国立病院機構 三重病院 臨床研究部 国際保健医療研究室 室長

### Key Point

- 予防接種により能動免疫が付与される。これは疾患特異的で非常に効果的な感染予防策である。
- ワクチンで予防が可能な疾患に対しての対策を怠れば、管理責任や法律的問題に発展する可能性がある。
- 医療関係者は各疾患に対する防御免疫能が保持できるように、日常から心がけたい。
- 防御免疫を有しない可能性がある者に対しては、積極的に予防接種を行う。
- 麻疹と水痘については、患者発生後の曝露後免疫も感染拡大制御策の1つである。

### はじめに

基礎疾患や治療薬の影響により感染症が重症化しやすい患者に交差感染が及べば、健康被害は甚大なものとなる。患者同士の感染伝播以外に、病院職員が疾患を媒介することもあり、管理責任や医療訴訟に発展する可能性がある。また、職員の間で疾患が流行すれば多くの欠勤者が発生し、業務に多大な支障をきたす。

予期せぬ感染伝播を完全になくすことは現実的に困難であるが、リスクを最小限に抑えるように努めることが院内感染予防対策の基本である。ワクチンで予防することができる疾患については、それを最大限に活用するこ

とが大切である。本稿では、麻疹・風疹・水痘・ムンプスについて概説する。

### 職員管理

患者が発生してから慌てるのではなく、医療関係者はワクチン予防可能疾患に対する自身の防御免疫能を日頃から知っておくことが肝要である。そしてその情報は、施設責任者とも共有する必要がある。

具体的には、①既往歴、②予防接種歴、③血清抗体価による防御免疫の評価である。

既往歴については、医師による明確な記録や病因診断があれば信頼性は高いが、漠然とした記憶のみでは不正確なこともしばしばで

ある。予防接種歴も、母子手帳への記載のような正確な記録が残ってない場合は信頼できない。抗体価については後述する。

現場での対応として、2009年2月に日本環境感染学会が公開した「院内感染対策としてのワクチンガイドライン」にあるチャートがわかりやすい<sup>1)</sup>。本ガイドラインでは、防御免疫が不十分な可能性のある医療関係者をより広く抽出して、前もってワクチンを接種しておくことが推奨されている。これはワクチンを用いた疾患予防の原則であり、既往歴や接種歴が曖昧な場合は、接種により予防を心がける。免疫を有する個体にワクチンを接種しても、そのために副反応が増強することはない。

## 抗体価測定法と判定

### 1 測定方法

どのような方法で抗体価を測定するかは大切な事項である。例えば補体結合(complement fixation ; CF)法は、感染初期の抗体を同定することはできるが、その後早期に陰性化するので、個体の防御免疫を評価する方法としては適していない。

中和(neutralization ; NT)法は当該ウイルスに対する中和抗体を測定し、感染防御能を評価する本質的な測定法であり特異性も高い。しかし、手技が煩雑で結果を得るまでに時間を要する。

酵素抗体(enzyme immunoassay ; EIA)法によるIgG抗体は感度・特異性とも良好で、多数検体の処理が可能である。ただし感度が非常に鋭敏で、ごく低値の抗体も検出され、どの程度の抗体価を有すれば個体が感染防御能をもつかの評価が困難な場合がある。また、測定費用が高価な点、キットごとにカットオ

フ値が異なり測定値の絶対値が標準化されていない点も短所である。

赤血球凝集能をもつウイルスについては、赤血球凝集抑制(hemagglutination inhibition ; HI)法により抗体価を測定できる。本法はNT法に比して手技が簡単、EIA法よりも安価などの利点はあるが、感度に劣り、例えば麻疹抗体の検査にHI法を用いると、相当数の偽陰性者がでる。医療関係者は麻疹罹患を是非とも回避したい対象であり、接種対象を広く選定するという意味では有用かもしれないが、高価なワクチンを多数消費することになる。また、HI法の測定に用いる血球の入手は、近年は困難となってきている。

これらの点を総合すると、防御免疫の有無を評価するためにはEIA法でIgG抗体を測定するのがもっとも有用であろう。ただし費用が高価となる点を考慮して、麻疹に対してはゼラチン粒子凝集(particle agglutination ; PA)法、水痘に対しては免疫粘着血球凝集反応(immune adherence hemagglutination ; IAHA)法などの方法を用いることができる。また、風疹HI法の感度は麻疹と比較すると遥かに優れているので、風疹抗体についてはHI法による判定でもよいであろう。ムンプス抗体に関しては、EIA法を代用できる測定法が見当たらない(表1)<sup>2)</sup>。

### 2 抗体価の判定

どれだけの抗体価を有すれば発病を100%

表1 ワクチン予防可能疾患に対する抗体検査法

疾患名	個体防御免疫有無の判定に用いる抗体検査法
麻疹	EIA (IgG抗体), NT, HI, PA
風疹	HI, EIA (IgG抗体)
水痘	IAHA, EIA (IgG抗体)
ムンプス	EIA (IgG抗体)

(文献2)より引用)

防ぐことができるかは確定できないが、医療関係者に対しては積極的な予防策の実践が推奨される。著者ら国立病院機構三重病院は三重大学医学部と共同で、実習開始前の医学部学生に対しては表2に示す基準で過去数年にわたって院内感染予防策を実施してきた<sup>2)</sup>。なお本基準での接種に際して、抗体価は株式会社エスアールエルによる測定値を用いた。

日本環境感染学会によるガイドライン<sup>1)</sup>では表3に示す基準を提案している。そして、①医療関係者を対象としたものであるから“接種を考慮する抗体価の基準値”が高く設定してある、②検査時点での免疫状態を判断する基準であり長期の免疫状態を示すものではない、という注釈が述べられている。

**表2** 実習開始前の医学部学生へのワクチン接種基準

麻疹	HI抗体価8倍未満の場合、EIA-IgGを再検査し、EIA-IgG8.0未満の者に対して麻疹ワクチン(MRワクチン)を接種する。 EIA-IgGによる再検査を行わない場合は、HI抗体価8倍未満の者に対して麻疹ワクチン(MRワクチン)接種を行う。
風疹	HI抗体価32倍未満の者に対して風疹ワクチン(MRワクチン)を接種する。
水痘	IAHA抗体価4倍未満の者に対して水痘ワクチンを接種する。
ムンプス	EIA-IgG抗体価4.0未満の者に対してムンプスワクチンを接種する。

(文献2)より引用)

## 患者発生時の対応

患者発生時にもワクチンを用いて対処できる手段がある<sup>2)</sup>。一般的に“曝露後免疫”と呼ばれる方法であるが、各疾患による相違点を表4にまとめた。

### 1 麻疹

米国小児科学会は“免疫学的に正常な1歳以上の小児・成人に対しては、感染源曝露後72時間以内に麻疹生ワクチンを接種すれば、発症予防が期待できる”という見解である<sup>3)</sup>。わが国の麻疹ワクチン・MRワクチンの添付文書には曝露後予防に関する記載がないが、国立感染症研究所感染症情報センターによる

**表3** 医療関係者用ワクチン接種判断基準の目安

麻疹	中和法で8倍未満 あるいは、PA法で256倍未満 あるいは、EIA-IgG 16.0未満
風疹	HI抗体価32倍未満 あるいは、EIA-IgG 8.0未満
水痘	IAHA抗体価8倍未満 あるいは、EIA-IgG 4.0未満(陰性者とEIA-IgG抗体価±の者) あるいは、水痘抗原皮内テスト陰性者
ムンプス	EIA-IgG 4.0未満(陰性者とEIA-IgG抗体価±の者)

(文献1)より引用)

**表4** 各疾患に対する曝露後免疫

	麻疹	水痘	風疹	ムンプス
ワクチン (能動免疫)	感染源との接触後72時間以内であれば、効果が期待できる可能性あり	感染源との接触後72時間以内であれば、効果が期待できる可能性あり	曝露後免疫の有効性は明らかでない	曝露後免疫の有効性は明らかでない
免疫グロブリン製剤 (受動免疫)	感染源との接触後6日以内であれば、発症予防や軽症化が期待できる可能性あり	感染源との接触後96時間以内であれば、発症予防や軽症化が期待できる可能性あり*	曝露後免疫の有効性は明らかでない	曝露後免疫の有効性は明らかでない

\*わが国では水痘高力価免疫グロブリン製剤は認可されておらず、通常の免疫グロブリン製剤を用いることになる。また、保険適用未収載である。  
(文献2)より引用)

「医療機関での麻疹対応ガイドライン」<sup>4)</sup>では、曝露後3日以内の接種であれば効果が期待できる可能性が述べられている。

能動免疫であるワクチン以外に、受動免疫を与える免疫グロブリン製剤による予防も選択手段である。感染源との接触から6日以内に投与すれば、発症予防あるいは軽症化効果が期待できる。ワクチンが接種できない免疫不全宿主においても対処可能な手段であることも知っておきたい。ただし、わが国で保険適用が認められているのは、筋注用免疫グロブリン製剤のみである。

## 2 水痘

米國小児科学会によれば“免疫学的に正常な1歳以上の小児・成人に対しては、感染源曝露後72時間以内に水痘生ワクチンを接種すれば発症予防が期待できる”とされており<sup>3)</sup>、わが国の水痘ワクチン添付文書にも、同様の記載がある。

米国では水痘高力価免疫グロブリン製剤が認可されており、曝露後96時間以内の投与は発症予防あるいは軽症化効果の期待ができる<sup>3)</sup>。しかしわが国では、水痘高力価免疫グロブリン製剤は認可されていないので、免疫不全宿主などに対応する際には通常の免疫グロブリン製剤を用いることになる(保険適用未収載)。

## 3 風疹・ムンプス

風疹とムンプスは麻疹や水痘とは異なり、“曝露後の生ワクチン接種により、発症予防効果があるとは限らない”というのが、現状での考え方である。ただし、今後の免疫付与を考えるならば、曝露後でも接種するメリットはある。すでに感染を受けた個体に接種をしたとしても、それによる症状の増悪や合併症は報告されていない。

## おわりに

ワクチンにより予防が可能な疾患については、日常の備えと患者発生時の対処を心がけることにより、感染リスクマネジメントを向上させることが可能である。

### 文献

- 1) 日本環境感染学会ワクチン接種プログラム作成委員会：院内感染対策としてのワクチンガイドライン-Web暫定版。日本環境感染学会，2009年2月27日。http://www.kankyokansen.org/iinkai/vacguide.pdf
- 2) 中野貴司：医療環境とワクチン予防可能疾患。感染対策ICTジャーナル，4(1)：15-20，2009
- 3) American Academy of Pediatrics：Red Book 2006，Elk Grove Village，USA，2006
- 4) 国立感染症研究所感染症情報センター麻疹対策チーム：医療機関での麻疹対応ガイドライン(第二版)。平成20年1月23日。http://idsc.nih.go.jp/disease/measles/guideline/hospital\_ver2.pdf

## ヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型ワクチン

中野 貴 司 独立行政法人 国立病院機構三重病院 臨床研究部 国際保健医療研究室

### 〔論文要旨〕

ヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチンがわが国にもようやく導入された。現状では希望者のみに対する任意接種であるが、是非とも総ての子どもたちに接種したいワクチンである。Hib が原因となる疾患は、髄膜炎をはじめ重篤なものばかりであり、生命や後遺症に関わる。また、病初期からの診断は必ずしも容易ではなく、確定診断のための検査に医師は熟練した技術を要し、患者には苦痛が伴う。罹患した場合の治療期間や費用は多大なものとなり、Hib は子どもたちにも家族にも大きな疾病負担である。そして費用対効果分析の結果では、Hib ワクチン導入による費用削減効果が示されている。さらに、インフルエンザ菌では耐性菌が増加しており、治療に難渋する可能性も考えられ、制御策としては予防が大切である。海外ではすでに20年以上前から広く使われており、高い評価の確立したワクチンである。

### 1. はじめに

ヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型 (以下 Hib) ワクチンは、子どもたちの健康を守るために不可欠である。それは、表 1 に示すような理由があるからである。以下に概説する。

### 2. Hib が引き起こす疾患

Hib は組織侵襲性が強く、重篤な感染症の原因となる。ワクチンが導入される以前に Hib に

よって起っていたと推計される疾患の頻度を図 1 に示した<sup>1)</sup>。髄膜炎、喉頭蓋炎、菌血症、肺炎、骨髄炎、関節炎などは、英語では “Invasive Infection ~ 身体を侵襲する感染症” と総称され、本来は無菌である部位に Hib の感染が起る。Hib Invasive Infection の中で最も頻度が高いのは髄膜炎で全体の半数以上を占めるが、他の疾患も重篤なものばかりである。

当院の現状を紹介する。1996年から2005年までの10年間に、国立病院機構三重病院小児科病

表 1 Hib ワクチンが必要である理由

1. 髄膜炎はもちろん、他の Hib 疾患も重症なものも多く、生命や後遺症に関わる。
2. Hib 疾患は、病初期からの診断が必ずしも容易ではない。
3. 診断のためには各種検査が必要で、患者は苦痛を伴う。
4. 治療期間や費用が多大である。
5. 耐性菌の増加により、治療に難渋する場合がある。
6. Hib ワクチンを導入した海外諸国では、顕著な予防効果が確認されている。

Haemophilus influenzae type b (Hib) conjugate vaccine

Takashi NAKANO, Department of International Health and Pediatrics, Mie National Hospital

別刷請求先：中野貴司 〒514-0125 三重県津市大里窪田町357

Tel : 059-232-2531 Fax : 059-232-5994 E-mail : nakano@mie-m.hosp.go.jp

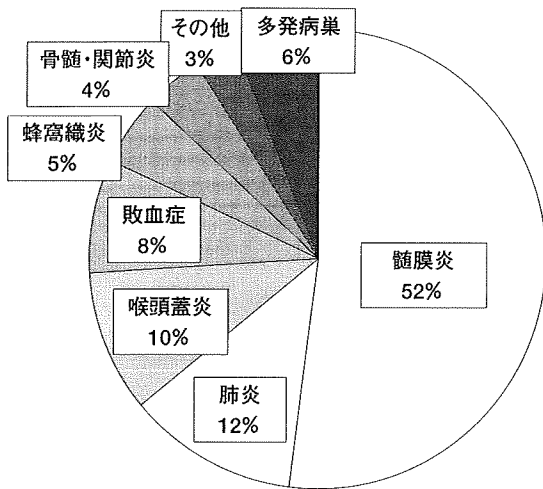


図1 Hibによって起こる疾患の頻度分類 (ワクチン導入前) (文献1より引用)

棟に入院した症例を集計した (図2)<sup>2)</sup>。当該期間中に診療した細菌性髄膜炎27例のうち、17例 (63.0%) の起因菌はHibであった。急性喉頭蓋炎は3例あり、全例Hibが原因であった。細菌性骨髄炎・関節炎の症例は10例あり、うち2例の起因菌はHibであった。病院を受診する背景人口 (津市) から5歳未満人口10万人当りのHib疾患年間罹患率を計算すると、髄膜炎8.9、喉頭蓋炎2.4、化膿性関節炎・骨髄炎1.6という結果であった。

1990年代後半に実施された全国サーベイラン

ス調査では、わが国におけるHib髄膜炎の発生頻度は5歳未満人口10万人当り年間7.5という結果であった<sup>3)</sup>。この罹患率と国内の5歳未満総人口から推計すると、わが国では1年間に500人程度のHib髄膜炎の患者が発生していることになる。

石和田らは千葉県全域の調査を毎年継続して実施し<sup>4)</sup>、全身性Hib感染症とHib髄膜炎それぞれの5歳未満人口10万人当り罹患率が、2003年8.3、6.1、2004年13.4、8.7、2005年16.5、11.7という結果で、津市や全国サーベイよりも高い数値であり、かつ近年は増加傾向であった。

これらの結果より、Hibによって引き起こされるInvasive Infectionは髄膜炎をはじめ重症疾患ばかりであり、わが国でも決して稀な頻度ではないということがわかる。

### 3. Hib髄膜炎について

#### (1) 発症年齢と臨床症状

当院で10年間に経験したHib髄膜炎17例の患者年齢は、生後3ヶ月から5歳1ヶ月 (平均22.8ヶ月) に分布し、1歳未満児が6例 (35.3%)、1歳以上2歳未満児が4例 (23.5%) で、2歳未満の小児が全体の約6割を占めた (図3)<sup>2)</sup>。

これら症例が化膿性髄膜炎と診断されたのは、発症から1.47±1.43日目であった (発症日を病日0とした) が、診断されるまでに担当医

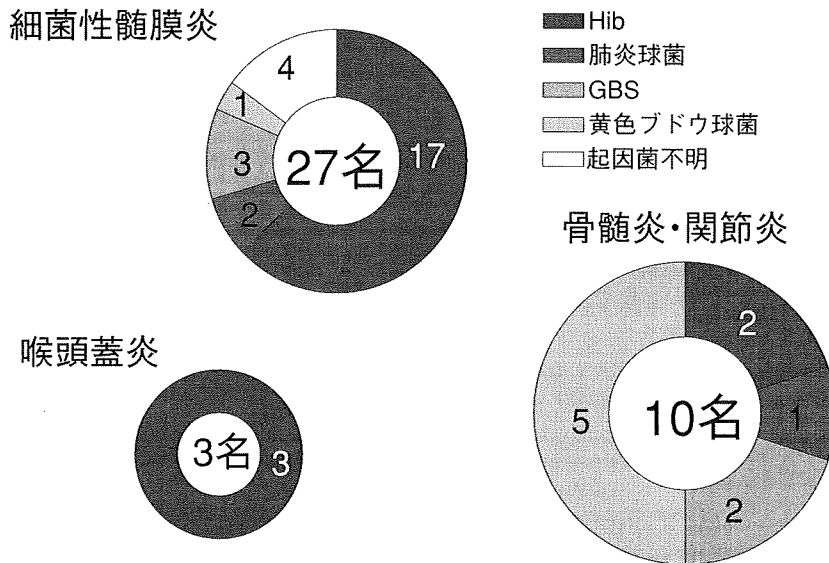


図2 疾患別の起因菌 (1996~2005年; 三重病院) (文献2より引用)

患者数(人)

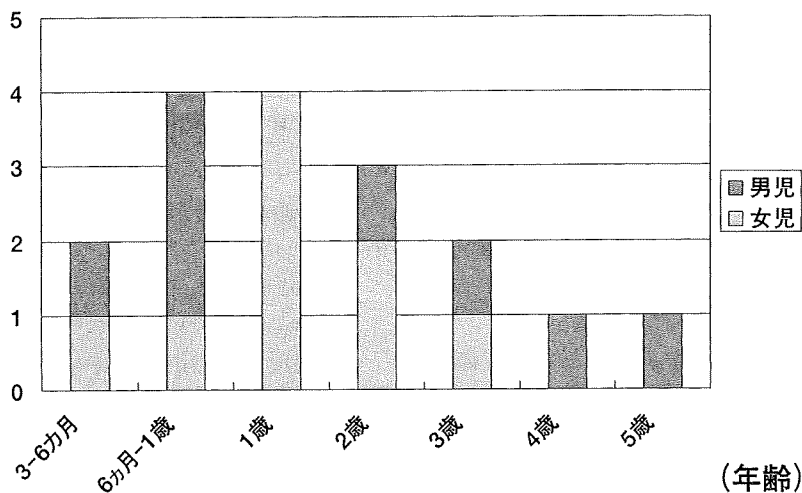


図3 Hib 髄膜炎患者の年齢と性別 (三重病院; n=17) (文献2より引用)

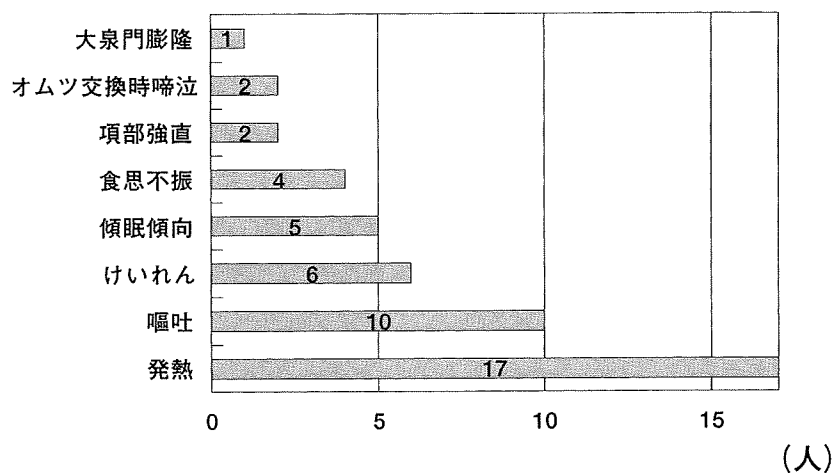


図4 Hib 髄膜炎患者に認められた症状 (三重病院; n=17) (文献2より引用)

がカルテに記載した症状を図4に示した。発熱は全例で認めたが、次いで多かった症状は嘔吐(10例, 58.8%)であった。けいれん, 意識障害, 髄膜刺激徴候, 大泉門膨隆など中枢神経系異常を疑わせる特異的な所見を認めた症例は、いずれも半数にも満たなかった。

Hib 髄膜炎は主に2歳未満の低年齢小児に発症するために、所見の判定は決して容易ではなく、臨床症状のみからでは病初期に的確な診断できない場合もしばしばあると考えられた。診断の遅れは予後への悪影響や、場合によっては法律的問題にも発展する可能性があり、本疾患

は予防することが何よりも大切である。

#### (2) 予後

当院における10年間の集計<sup>2)</sup>では、幸い死亡例はなかったが、3例(17.6%)に後遺症を認めた。後遺症の内容は、てんかん, 高度難聴, 発達障害・てんかん・水頭症・四肢麻痺であった。後遺症を認めた3例は、認めなかった14例に比して、髄膜炎発症が低年齢で、発症してから抗菌薬の全身投与を開始されるまでの日数が長く(後遺症例;  $2.4 \pm 2.4$ 日, 中央値2日——非後遺症例;  $1.33 \pm 1.23$ 日, 中央値1日), 治療開始時の髄液糖濃度が低い(後遺症例; 12.0



±20.5mg/dl, 中央値3.0mg/dl—非後遺症例; 41.7±34.2mg/dl, 中央値38.0mg/dl) という結果であったが, 統計学的有意差は認めなかった。

Hib 髄膜炎患者の入院期間は17日～51日(平均27.7日, 中央値23日)であり, 後遺症群ではより長期の入院を要した。子どもたちがHib 髄膜炎に罹患すれば, 本人にも家族にもいろんな意味で大きな負担となることは明らかである。

#### 4. Hib 感染症の的確な早期診断

Hib 髄膜炎を病初期に診断することは, 臨床症状のみからは決して容易でないことをすでに述べた。化膿性髄膜炎を疑ったら迅速に髄液検査を実施し, 確定診断とあわせて病原体を同定し, 適切な治療を計画実施しなければならない。小児の髄液検査は, 患児にとって大きな苦痛や不安を伴う検査であるとともに, 医師にとっても熟練と高度の技術を要する。そして, 時には検査による合併症や医療事故に繋がることもある。それを恐れて診断と治療が先延ばしになるようなことがあってはならないが, 本疾患がワクチンで制御され, 髄液検査をしなければならない機会が少しでも減ることは, 患者・医師の双方にとってもありがたいことであろう。

喉頭蓋炎は, 最も大切な救急疾患のひとつである。発症頻度は決して高くないが, 数時間の経過で急激に病状が進行する。早期に診断し適切な治療を開始しないと, 窒息により死亡したり後遺症を残す。急を要する疾患と診断されずに帰宅した後に大事に至ったり, 救急診察室や処置室での急変もしばしばであり, 医療訴訟に発展することもある。幸い当院で経験した3例は, 後遺症を残すことなく全例治癒したが, 初診の時点で適切に正確な診断が出来ていた例はなかった<sup>2)</sup>。ひとつ対処を間違えば, 大切な子どもの将来を台無しにしてしまう疾患である。喉頭蓋炎の大多数はHibが原因であり, ワクチンを導入した国々では喉頭蓋炎の患者もHib 髄膜炎と同様に大いに減少した<sup>1,4)</sup>。喉頭蓋炎制御の観点からも, やはりHibワクチンの導入は不可欠である。

骨関節感染症も低年齢児の罹患が多く, 初発症状は非特異的であり早期からの的確な診断は困難である。そして当院の集計<sup>2)</sup>では, Hibに

よる骨髄炎・関節炎の患者年齢は, 黄色ブドウ球菌など他の細菌による同疾患の患者と比較して低年齢であった。すなわち, Hib 疾患を予防すれば, 症状の訴えが乏しく診断困難な低年齢児の骨関節感染症を予防できることが期待された。

#### 5. 耐性菌の増加

Hib においては, 薬剤耐性菌の増加が大きな問題となっている。当院の化膿性髄膜炎8例, 骨髄炎1例の計9例から分離されたHibに対して, 抗菌薬感受性を検討した結果<sup>2)</sup>を表2に示した。βラクタマーゼ産生菌は1株のみであったが, PCR法による*pbp* 遺伝子変異を検討した結果, *pbp* 3-1, *pbp* 3-2の双方に変異を認めた株(g-BLNAR)が2株, *pbp* 3-1のみに変異を認めた株(g-Low-BLNAR)が4株であった。すなわち, βラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性菌(β-lactamase negative ampicillin resistant strain, BLNAR)が全体の6割以上を占めていた。CTXやMEPMといった元来インフルエンザ菌に強い抗菌力を示す薬剤のMICが高い菌もあり, 治療に難渋することも考えられた。BLNARの増加が近年著しいことは, 全国調査の結果<sup>5)</sup>でも報告されている。Hib耐性菌増加の現状を踏まえた対策としても, ワクチンによる予防が大切である。

#### 6. 海外におけるHibワクチンの評価

欧米では1980年代後半からすでにHibワクチンが使用され, しかも大多数の国では定期接種として全小児を対象に接種が行われている。ワクチンを導入した海外諸国では, 髄膜炎をはじめとする小児期Hib Invasive Infectionが明らかに減少したことが報告されている(表3)<sup>1)</sup>。

世界保健機関(World Health Organization, WHO)も, Hibワクチンをすべての子どもたちに接種することを推奨しており<sup>6)</sup>, すでに世界で高い評価の確立したワクチンである。わが国での導入は欧米より約20年遅れた上に, 希望する者のみが接種する「任意接種」の扱いである。一刻も早く日本の子どもたち総てが, 定期接種としてHibワクチンを接種できる日が来ることを願いたい。

表2 Hib invasive infection の患者から分離された菌の抗菌薬感受性

	年齢	疾患	ABPC (MIC $\mu$ g/ml)	CTX (MIC $\mu$ g/ml)	MEPM (MIC $\mu$ g/ml)	$\beta$ -L 産生能 (Nitrocefin 法)	TEM 型 $\beta$ -L 産生遺伝子 の有無	変異を認めた <i>pbp</i> 遺伝子 (遺伝子による耐 性識別判定)
1	3ヶ月	髄膜炎	2	0.06	0.125	—	無	<i>pbp3-1</i> (g-Low-BLNAR)
2	5ヶ月	髄膜炎	0.125	$\leq 0.015$	0.06	—	無	無 (感受性菌)
3	9ヶ月	髄膜炎	0.125	$\leq 0.015$	0.03	—	無	無 (感受性菌)
4	1歳1ヶ月	髄膜炎	1	0.06	0.125	—	無	<i>pbp3-1</i> (g-Low-BLNAR)
5	1歳5ヶ月	髄膜炎	2	検索せず	検索せず	—	無	<i>pbp3-1, pbp3-2</i> (g-BLNAR)
6	2歳3ヶ月	髄膜炎	0.25	$\leq 0.015$	0.03	—	無	無 (感受性菌)
7	2歳10ヶ月	髄膜炎	>32	0.06	2	産生	有り	<i>pbp3-1</i> (g-Low-BLNAR)
8	3歳1ヶ月	髄膜炎	16	2	0.5	—	無	<i>pbp3-1, pbp3-2</i> (g-BLNAR)
9	1歳7ヶ月	骨髄炎	1	検索せず	検索せず	—	無	<i>pbp3-1</i> (g-Low-BLNAR)

MIC ; Minimum Inhibitory Concentration (最小発育阻止濃度)

(文献2より引用)

ABPC ; アンピシリン, CTX ; セフトキシム, MEPM ; メロペネム

$\beta$ -L ;  $\beta$ ラクタマーゼ, *pbp* ; penicillin binding protein

BLNAR ;  $\beta$ -lactamase negative ABPC resistant ( $\beta$ ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性)

表3 Hib ワクチン導入による効果

国・地域	5歳未満人口 (千人)	Hib 髄膜炎罹患率 (導入前→導入後)	Hib Invasive Infection 罹患率 (導入前→導入後)
米国	20,524	54 → <1	88 → 1.6
英国	3,831	24 → 0.6	36 → 1
ドイツ	4,115	23 → 0.9	46 → 1.3
スカンジナビア	1,581	31 → <1	51 → 1
オーストラリア	1,360	25 → 6	59 → 16
イスラエル	566	18 → <1	34 → <1
チリ	1,500	40 → <2	~

(文献1より引用)

## 7. Hib ワクチン導入による費用対効果

私たちは、わが国における Hib 髄膜炎の経済的負担を定量化推計し、Hib ワクチンを導入した場合と導入していない場合で費用対効果を解析した結果を報告した<sup>7)</sup>。

後遺症の発生率や Hib 髄膜炎による死亡、診療に関わる直接経費や間接経費を考慮した Hib 髄膜炎患者 1 人あたりの疾病負担は 8,670 万円となった。国内の Hib 髄膜炎患者数を 478 人と推計し、接種 1 回あたりの予防接種費用を 7,000 円とした場合、Hib 髄膜炎に関連する年間の経済的負担を算出した。その結果、ワクチンを導

入した場合の経済負担総額は 332 億円、ワクチンを導入していない場合は 414 億円となり、ワクチンの導入により年間 82 億円の費用削減効果が推計された (表 4)。

各種パラメータを一定の幅で変化させ検証した感度分析の結果では、Hib ワクチンの接種率が上がれば、より高い費用対効果が得られるという結果が得られ (表 5)、定期接種として実施することの重要性も再確認された。

## 8. おわりに

わが国にもようやく導入された Hib ワクチンを上手く活用して、子どもたちを Hib 感染症か

表 4 Hib ワクチンの費用対効果分析の結果

	Hib ワクチン		差
	導入していない場合	導入した場合	
効果関連			
Hib 髄膜炎患者数	478人	56人	-422人
後遺症発生数	67人	8人	-59人
死亡者数	22人	3人	-19人
費用関連			
疾病負担	414億円	49億円	-365億円
予防接種費用	0円	283億円	+283億円
総費用	414億円	332億円	-82億円

⇒ Hib ワクチンを導入することにより、年間 82 億円の総費用を削減することができる。  
(文献 7 より引用)

表 5 Hib ワクチンの費用対効果に関する感度分析

パラメータ	基本分析	感度分析	差
Hib ワクチン接種率	90%	80%~100%	-73~ -91億円
Hib 髄膜炎罹患率 (10万人あたり)	8.5人	8.5人~20人	-82~-576億円
Hib 髄膜炎死亡率	4.7%	1%~4.7%	-49~ -82億円
後遺症発生率	14%	10%~25%	-9~-333億円
予防接種費用	7,000円	6,000円~8,000円	-42~-122億円

(文献 7 より引用)

ら守りたい。高い接種率の確保は不可欠であり、定期接種化の実現を望む。ワクチン導入前後のサーベイランス調査を徹底し、ワクチンの有効性を的確に評価することも忘れてはならない。

#### 参考文献

- 1) Peltola H : Worldwide Haemophilus influenzae type b disease at the beginning of the 21st century : Global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Rev* 13 : 302-317, 2000
- 2) 坂田佳子, 中野貴司, 一見良司, 松下理恵, 庵原俊昭, 神谷 齊 : インフルエンザ菌 b 型感染症, 過去10年間における入院例の検討. *日児誌*113 : 58-63, 2009
- 3) 加藤達夫, 上原すゞ子, 神谷 齊, 白木和夫, 富樫武弘, 森島恒雄 : わが国における Hib 髄膜炎の発生状況—1996~1997年のプロスペクティブ調査結果—. *小児感染免疫* 10 : 209-214, 1998
- 4) Chandran A, Watt JP, Santosham M : Haemophilus influenzae vaccines. *In Vaccine 5th ed.* edited by Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. W B Saunders Co., Philadelphia, 2008, pp.157-176
- 5) 生方公子 : 治療上問題となる耐性菌. *小児感染免疫*20 : 153-162, 2008
- 6) WHO : Haemophilus influenzae type b(Hib) : Conclusions and Recommendations from the Immunization Strategic Advisory Group. *Weekly Epidemiologic Record* 81(1) : 1-12, 2006
- 7) 神谷 齊, 宮崎千明, 中野貴司, 佐々木征行 : インフルエンザ菌 b 型髄膜炎の疾病負担と Hib ワクチンの費用対効果分析. *日児誌*110 : 1214-1221, 2006

# 特集 ワクチン up to date

## Ⅱ. 各論

# 不活化ポリオワクチン

なかの 野 貴 司 国立病院機構三重病院臨床研究部国際保健医療研究室

### Key Words

経口生ポリオワクチン (OPV)  
副反応  
ワクチン関連麻痺 (VAPP)  
不活化ポリオワクチン (IPV)  
DPT・IPV混合ワクチン

### 要旨

経口生ポリオワクチン (OPV) は、ポリオ予防のための非常に優れた手段である。しかし頻度は低いながらも、副反応であるワクチン関連麻痺 (VAPP) をはじめ、弱毒生ワクチン株の神経病原性復帰という問題点を有する。不活化ポリオワクチン (IPV) は良好な免疫原性を有し、安全性の点でも評価が高い。わが国も定期接種をOPVからIPVへ転換することを念頭に、DPT (ジフテリア・百日咳・破傷風混合) ワクチンとIPVの混合ワクチンを用いた臨床試験を実施中である。

## 不活化ポリオワクチン (IPV) と経口生ポリオワクチン (OPV)

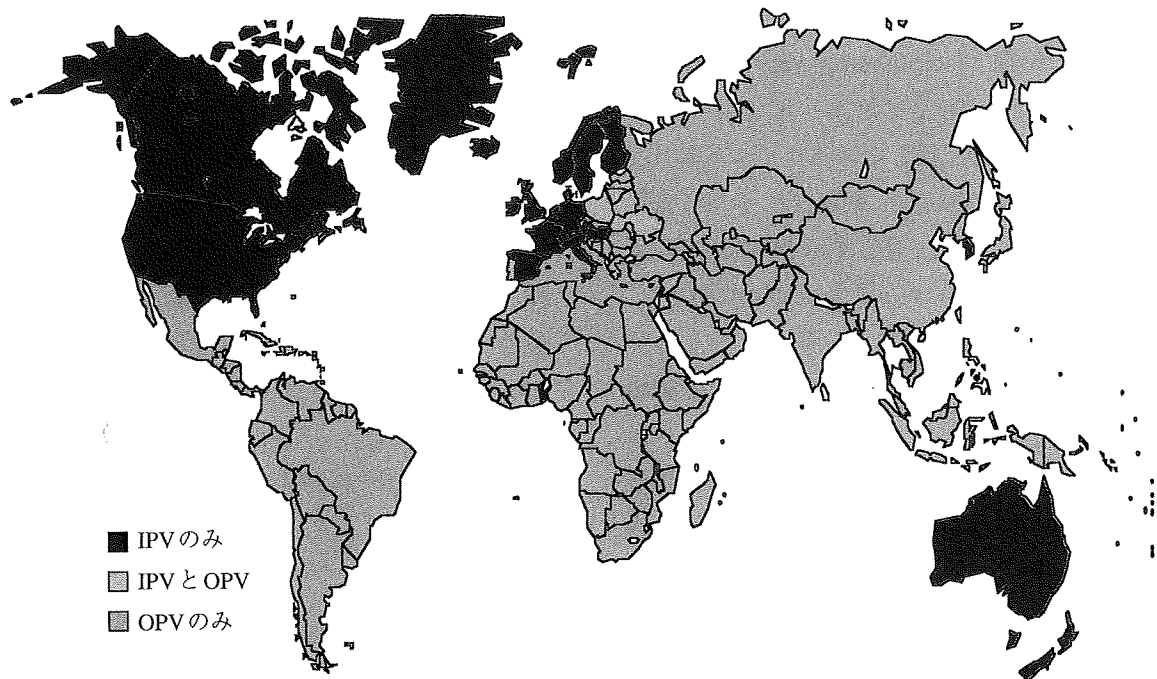
不活化ポリオワクチン (inactivated poliovirus vaccine, 以下IPVと略す) はSalkにより、経口生ポリオワクチン (oral poliovirus vaccine, 以下OPVと略す) はSabinにより、ほとんど時を同じくして1950年代後半に開発の基礎が固まった<sup>1) 2)</sup>。米国でまず認可されたのはIPVであり、わが国でもIPVの試験接種が開始された。

ところがその頃日本は、未曾有のポリオ大流行を経験していた。1960年の届出患者数は5,000人を超え、患者の多くは子どもたちであった。麻痺による後遺症や時に生命にもかかわる病魔に、国民は恐れおののいた。この惨状を救ったのは、開発間もないOPVであった。1961年、ソビエト連邦 (当時) やカナダからOPVが緊急輸入され、小児を対象として国内一斉投与

が行われた。その結果、ポリオ流行は瞬く間に終息した。その後、OPVは国内生産となり、1964年から定期接種として実施され、再び日本でポリオが流行することはなかった。

海外においても、一斉投与の劇的な効果や経口ワクチンであるという簡便性もあり、OPVの普及はめざましかった。当初は予防手段としてIPVを使用していたところでも、OPVに変更する国々が目立った。一部の北欧諸国はIPVの使用を継続したが、OPVが世界におけるポリオ予防の主戦略となった。

近年になり、定期接種としてOPVをやめてIPVを用いる国が増えた理由は、野生株ウイルスによるポリオ患者の減少に伴い、数百万投与に1例程度の頻度で発生するOPVの副反応、すなわち神経病原性復帰がもたらす麻痺が問題視されるようになったからである。長い間ポリオの流行がなく、OPVに比べて高価なIPVの予算



(2006年7月現在の状況, WHO資料より作成)

図 定期接種としてIPVを使用する国, 地域

確保が可能な先進諸国では, 定期接種としてIPVを用いる国が増えた(図). そんな中でわが国は, 現在(2009年9月時点)もOPVを使用している.

## OPVの問題点

OPVは弱毒生ワクチン株が自然感染と同じ経路で体内に投与され, 腸管局所免疫を付与するとともに, 血清中和抗体も良好に上昇する. ただし, 野生株ポリオウイルスが有する神経病原性は, 弱毒化されたワクチン株においても, まれではあるが出現する可能性がある. また, 糞便中に排泄され他人へ伝播する可能性がある.

### 1. ワクチン関連麻痺 (VAPP)

弱毒生ワクチン株による麻痺 (vaccine-associated paralytic poliomyelitis, 以下VAPPと略す) は, すなわちOPVがまれにひきおこす副反応である. OPV内服者が発症する以外に, 糞便に排泄されたウイルスが周囲の者に感染し麻痺をおこすこと (接触例: contact case) もある. VAPP

の発生頻度は, 海外の統計でOPV 290万~330万投与あたり1例<sup>2)</sup>, わが国の報告では内服者で450万投与に1例, 接触例では550万投与に1例とされる. II型・III型ウイルスによる場合が多い. 頻度は決して高くないが, 麻痺は不可逆性で後遺症を残すため, 軽視できない副反応である. WHOの推計では, 世界中で毎年250~500例のVAPPが発生しているとされる<sup>2)</sup>.

VAPP発症のリスク因子として, OPV初回内服者, 男性, B細胞免疫不全者などがあげられる. また, OPV内服後1カ月以内の筋肉や組織への損傷はVAPP発生頻度を上昇させるという報告 (provocation poliomyelitis) があり<sup>2)</sup>, その期間中は筋肉注射や待機手術は避けたい. もちろん緊急手術が必要な場合は, それを優先させてよい. 乳児期に肛門周囲膿瘍を有する児への注意も指摘されている<sup>3)</sup>.

### 2. 生ワクチン由来株の伝播 (cVDPV)

遺伝子変異により神経毒性を復帰した生ワクチン由来株がヒトの間で伝播流行し, 一定地域

で麻痺患者が集積することがある。生ワクチン由来株の伝播 (circulating vaccine-derived poliovirus, 以下cVDPVと略す) であると確定するためには、流行伝播しているウイルスの分子疫学的解析が必要である。主要なウイルス表面抗原蛋白VP1において、対応するOPV株から1%以上の塩基置換が存在する場合はVDPVであり、長期のウイルス増殖や伝播を反映している<sup>2)4)</sup>。

### 3. 免疫不全宿主における生ワクチン由来株の長期排泄 (iVDPV)

免疫不全宿主では、OPV株の糞便中への排泄が長期に持続 (immunodeficient vaccine-derived poliovirus, 以下iVDPVと略す) することがある。排泄期間は平均6カ月あるいはそれ以上とされ、中には数年から10年以上に及ぶ場合もある<sup>2)</sup>。また、OPV株が体内で長期に代を重ねるうちに、変異して神経毒性を復帰することがある。iVDPVは、1960年代以降30例以上の報告があるが、幸い今のところ二次感染例の報告はない<sup>2)</sup>。

## IPVについて

OPVと同様に、IPVもI・II・III型のポリオウイルスが混合されている。現在のIPVに用いられるワクチン株の種類はSalkが開発した頃のものと同じで、I型Mahoney (スウェーデンとデンマークはBrunenders)・II型MEF1・III型Saukettと、野生強毒株由来のものである<sup>1)</sup>。ただし、改良も併せて加えられた。濃縮精製工程やD抗原定量法の導入により、濃度が初期のワクチンより高く設定され、免疫原性の高いワクチンになった。改良当初は強化不活化ポリオワクチン (enhanced potency IPV:eIPV) とよばれたが、今ではすべてのIPVがeIPVである。含有されるD抗原の量は、かつてはI型20単位・II型2単位・III型4単位であったが、現在はI型40単位・II型8単位・III型32単位という組成である<sup>1)</sup>。

IPVがポリオを予防できる理論的根拠は、①ポリオウイルスに感染すると麻痺に先んじてウイルス血症が認められること、②血中に中和抗体が存在すれば麻痺発症を予防できること、である<sup>1)</sup>。現在のIPVは、開発当初のものと比較して免疫原性が高くなったことにより、より強固な予防効果が期待できると考えられる。規定回数を接種した場合、麻痺性ポリオを予防できる有効率は、Salkワクチンで80~90%、現在のIPVでは90%以上とされる<sup>1)</sup>。ただしIPVは、OPVと比較して腸管局所免疫を付与できる期待が薄い。

### 1. 免疫原性

IPVがすでに使用されている海外で、良好な免疫原性が報告されている<sup>1)</sup>。表1に、IPVを含むワクチン (DPTなどとの混合ワクチンによる研究結果を含む) を接種して免疫原性を検討した結果をまとめて示す。2回接種で高い抗体陽転率が得られ、3回接種後は抗体がさらに上昇する。それぞれ異なる研究結果をまとめたものであるから一概に比較はできないが、2, 4, 6カ月に接種した場合が、抗体陽転率・獲得された中和抗体の幾何平均抗体価 (geometric mean titer: GMT) とともにもっとも良好であった。また米国では、2, 4カ月に2回接種した後に、3回目接種を6カ月時と1歳過ぎに接種して比較した研究があるが、1歳過ぎで3回目を接種したほうが3回接種後の中和抗体GMTは高値であった<sup>1)</sup>。

また米国では、1997~2000年はIPVとOPVの両方を組み合わせて接種する定期接種スケジュール (sequential schedule of IPV and OPV) を採用していた。これは、2, 4カ月にIPV、その後6~18カ月と小学校就学前にOPVを投与するというものであった。OPVの副反応であるVAPPがOPV初回投与後におこることが多いため、このようなスケジュールが採用された。本スケジュールで免疫原性を検討したところ、

表1 海外におけるIPVの免疫原性～接種後1カ月の時点における中和抗体価 (文献1) より引用)

IPV 接種回数	接種時期	I型		II型		III型		実施 研究数	接種 対象者数
		陽性者 の割合	中和抗体 GMT	陽性者 の割合	中和抗体 GMT	陽性者 の割合	中和抗体 GMT		
2	2M, 4M	89~100%	17~355	92~100%	17~709	70~100%	50~1,200	30	4,500
3	2M, 4M, 12~18M	94~100%	495~2,629	98~100%	1,518~6,637	97~100%	1,256~4,332	10	2,000
3	2M, 4M, 6M	96~100%	143~2,459	96~100%	78~2,597	95~100%	187~3,010	48	6,000
3	3M, 4M, 5M	85~100%	110~475	98~100%	92~944	86~100%	89~1,244	8	500
3	2M, 3M, 4M	93~100%	143~595	89~100%	91~561	95~100%	221~1,493	18	2,200

表2 欧米諸国におけるIPVを用いた定期接種スケジュール (文献1) 6) 7) より引用して作成)

国名	IPVの接種回数と時期						
米 国	① (2カ月)	② (4カ月)	③ (6~18カ月)	④ (4~6歳)			
カナダ	① (2カ月)	② (4カ月)	③ (6カ月)	④ (12~18カ月)	⑤ (4~6歳)		
英 国	① (2カ月)	② (3カ月)	③ (4カ月)		④ (3~5歳)		⑤ (13~18歳)
フランス	① (2カ月)	② (3カ月)	③ (4カ月)	④ (12~18カ月)	⑤ (6歳)	⑥ (11歳)	⑦ (16歳)
スウェーデン		① (3カ月)	② (5カ月)	③ (12カ月)	④ (6歳)		
オランダ		① (3カ月)	② (4カ月)	③ (5カ月)	④ (12カ月)	⑤ (4歳)	⑥ (9歳)

ブースター効果は良好であった<sup>1) 2)</sup>。現在でもIPVとOPVのsequential scheduleを用いている国がある。

長期的な予防効果については、欧米の定期接種スケジュール (表2) でIPVを4~5回接種した後は、中和抗体価で判定すると、初回免疫から5~10年以上は免疫が保持されていると考えられる<sup>1)</sup>。

## 2. 副反応

IPVは海外で広く用いられ、安全に接種できるワクチンと位置づけられている。接種部位の発赤が2%以内、硬結が数~10%、圧痛が10~30%などの報告がされているが、重篤な副反応は認められていない<sup>1)</sup>。DPTワクチン (diphtheria-pertussis-tetanus vaccine)、さらにはB型肝炎やインフルエンザ菌b型 (*Haemophilus influenzae* type b, 以下Hibと略す) との混合ワクチンを用いた場合でも、IPVの副反応が増強することはない。

免疫不全宿主に対しては、前述のVAPPやiVDPVのことを考えるとOPVは使用し難い。ウイルスが不活化されているIPVは免疫不全宿主に接種した場合でも、このような副反応への

危惧は不要である。ただし、免疫原性が健常児と比べると劣る可能性はある。

## 3. 接種スケジュール

IPVは、生後2カ月から接種が可能である。1~2カ月間隔で計2~3回の初期免疫を行い、6~12カ月後の追加免疫により基礎免疫が完了する。小学校就学前に再度、追加接種を実施する場合も多い。各国がIPVを用いて実施している定期接種スケジュールの例を表2に示す。

注射製剤であるIPVは、DPT・B型肝炎・Hibなどとの混合ワクチンとして、欧米では使用されている<sup>5)</sup>。簡便さの点からは経口投与のOPVに及ばないが、他のワクチンとの混合製剤を用いて、1度で多種類の疾患に対する免疫を付与できる点はメリットである。

## 4. ワクチンの保管

温度管理の点で、IPVはOPVと比較すると高温曝露に対する安定性は良好である。DPTなど他の不活化ワクチンと同じように冷蔵保存する。海外では4℃で4年間、25℃で1カ月安定などの成績が報告されている<sup>1)</sup>。凍結は力価の低下をきたすので、避けるべきである。



## わが国における今後のIPV

わが国で開発中のIPVは、OPVの成分である弱毒Sabin株から製造される。ポリオ強毒野生株を用いる海外のIPVと比較して、製造施設の安全管理やバイオセーフティの面からも注目されているワクチンである。定期接種をOPVからIPVへ転換することを念頭において、DPTとの混合製剤を用いた臨床試験を実施中である。Sabin株を用いる場合、Ⅱ型・Ⅲ型の免疫原性が野生強毒株由来のものとは比べて弱いとされており<sup>1)</sup>、含有するD抗原の量を検討する必要がある。

### ▶ 文 献 ◀

- 1) Plotkin SA, Vidor E: Poliovirus vaccine- inactivated. Vaccines, 5th ed., Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA eds., WB Saunders, Philadelphia, 605-629, 2008
- 2) Sutter RW, Kew OM, Cochi SL: Poliovirus vaccine- live. Vaccines, 5th ed., Plotkin SA, Orenstein WA,

Offit PA eds., WB Saunders, Philadelphia, 631-685, 2008

- 3) Bosley ARJ, Speirs G, Markham NI: Provocation poliomyelitis: vaccine associated paralytic poliomyelitis related to a rectal abscess in an infant. J Infect 47:82-84, 2003
- 4) 国立感染症研究所: 世界のワクチン株由来ポリオウイルス (VDPVs) - 2006年1月~2007年8月におけるアップデート. 病原微生物検出情報 IASR 28:328-329, 2007
- 5) 中野貴司: 不活化ポリオワクチン. 予防接種のすべて2006, 加藤達夫・監, 日本小児医事出版社, 東京, 167-171, 2006
- 6) CDC: Recommended Immunization Schedule for Pearsons Ages 0 through 18 years--United States, 2009. MMWR 57:Q1-Q4, 2009
- 7) NHS: National Health Service, UK.  
<http://www.nhs.uk/Conditions/Immunisations-childhood/Pages/When-it-should-be-done.aspx>

### 著者連絡先

〒514-0125 三重県津市大里窪田町357  
国立病院機構三重病院臨床研究部  
中野貴司



## 乳児の発達のみかたのエッセンス (改訂第2版)

よしおかこどもクリニック院長 吉岡 博 著  
前 京都府立医科大学小児科助教授

● A5判・96頁・定価1,680円(本体1,600円)税5% ISBN978-4-7878-1593-4

● 乳児における発達の評価・診断は極めて困難であるが、本書で即座に理解可能になったとの大好評・ロングセラー本を、大幅増ページ、メリハリのきいた紙面に変更、索引追加等で改訂、一層使いやすくした。



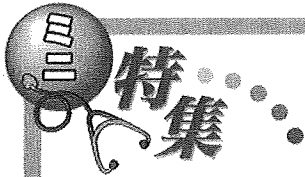
診断と治療社

〒100-0014 東京都千代田区永田町2-14-2 山王グランドビル4F

電話 03(3580)2770 FAX 03(3580)2776

<http://www.shindan.co.jp/> E-mail: [eigyobu@shindan.co.jp](mailto:eigyobu@shindan.co.jp)

SIN-A255(07.08)



## 6. 新しい日本脳炎ワクチン

### —細胞培養ワクチン—

独立行政法人 国立病院機構三重病院  
臨床研究部 国際保健医療研究室

なかの たかし  
中野貴司



#### KEY WORDS 日本脳炎

マウス脳由来ワクチン

細胞培養ワクチン

免疫原性

副反応



Takashi Nakano

#### はじめに

2009年6月、新しい日本脳炎ワクチンの使用が可能となった。Vero 細胞培養による不活化ワクチンである。歴史を遡ると、日本脳炎ワクチンは半世紀前にわが国において世界で初めて開発された。日本脳炎ワクチンをめぐるこれまでの動きをまとめると表1のようになる。

#### I. 日本脳炎～疾患の概要

日本脳炎は蚊によって媒介されるウイルス性中枢神経感染症で、わが国ではコガタアカイエカが媒介蚊となる(図1)。アジア地域で感染のリスクがあり、わが国における近年の報告患者数は毎年10名以下であるが、患者多発が報告されている近隣諸国も多い(図

2)。したがって、海外渡航者はしばしばワクチン接種の対象となる。1990年代後半には、パプアニューギニアや北部オーストラリアでも初の患者が報告され、新興・再興感染症としても注目された。

主な症状は発熱・頭痛・嘔吐・意識障害・けいれんなどである。ただし、感受性のある個体が日本脳炎ウイルスに感染した場合でも、脳炎を発症する割合は1,000名のうち1～20名程度といわれ、不顕性感染の多い病気である。いったん発症した場合の予後は不良で、致死率は15～40%といわれ、回復しても後遺症を残すことも多い。治療については、日本脳炎ウイルスに対する特異的な治療法は存在せず、対症支持療法で対応する。後遺症

表1 日本脳炎ワクチンをめぐるわが国でのこれまでの動き

1954年	マウス脳由来の不活化日本脳炎ワクチンが世界で初めて実用化され、勧奨接種の扱いとなる
1965年	超遠心法などを用いた高度精製ワクチンに改良される
1967年	日本脳炎制御策として、小児および高齢者を含む成人に積極的にワクチン接種
1976年	予防接種法改正により、日本脳炎ワクチンは臨時の予防接種に指定
1989年	ワクチンに用いるウイルス株が、中山株から北京株に変更
1994年	予防接種法改正により、日本脳炎ワクチンは定期予防接種に指定される
2005年	III期接種後に ADEM を発症した児の健康被害認定が行われ、日本脳炎ワクチン接種の積極的勧奨が差し控えられる（5月30日）
2009年	細胞培養日本脳炎ワクチンの製造販売が承認される（2月） 細胞培養日本脳炎ワクチンの販売が開始される（6月）

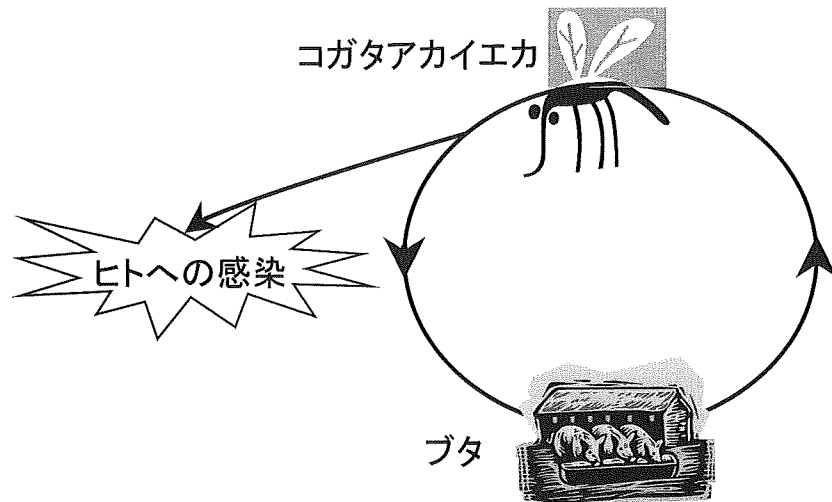


図1 日本脳炎ウイルスの伝播経路

夏季の流行期に、日本脳炎ウイルスはブタ→蚊→ブタ→蚊のサイクル（感染環）をグルグル回る。ブタは日本脳炎ウイルスの「増幅動物」といわれ、ウイルスを保有する蚊も増加する。ウイルス保有蚊がヒトを吸血する時に、蚊の唾液によってヒトに感染する。

ブタはウイルス血症を呈するが発病はしない。ヒト以外に、ウマが日本脳炎ウイルスに感染することが知られている。また、野生のイノシシから日本脳炎ウイルスが分離されたという報告がある。

や死亡につながる重症疾患で、特異的治療法がない点を考慮すれば、日本脳炎に対しては予防が何よりも大切である。

本疾患の好発年齢については、流行が蔓延している地域では、10歳以下の小児と50歳以上の成人を含む高齢者に発症のピークがあり、小児患者の多発をしばしば経験する。予後不良なのは、年少児と高齢者といわれる。興味深いことには、患者発生が減少すると、小児患者の多発が認められなくなる。年間患者10名以下まで流行が制御された現在のわが

国では、日本脳炎は主に50歳以上の成人患者が大多数をしめる（表2）。

## II. ワクチンによる予防効果

マウス脳由来の不活化日本脳炎ワクチンは、各国での臨床試験によりその免疫原性や有効性が確認されている<sup>1)2)3)</sup>。日本や台湾など、実際に定期接種としてワクチンを導入した国では、日本脳炎患者が大いに減少した。

わが国における患者数を、日本脳炎ワクチンの接種制度の推移（表1）と対比して考え

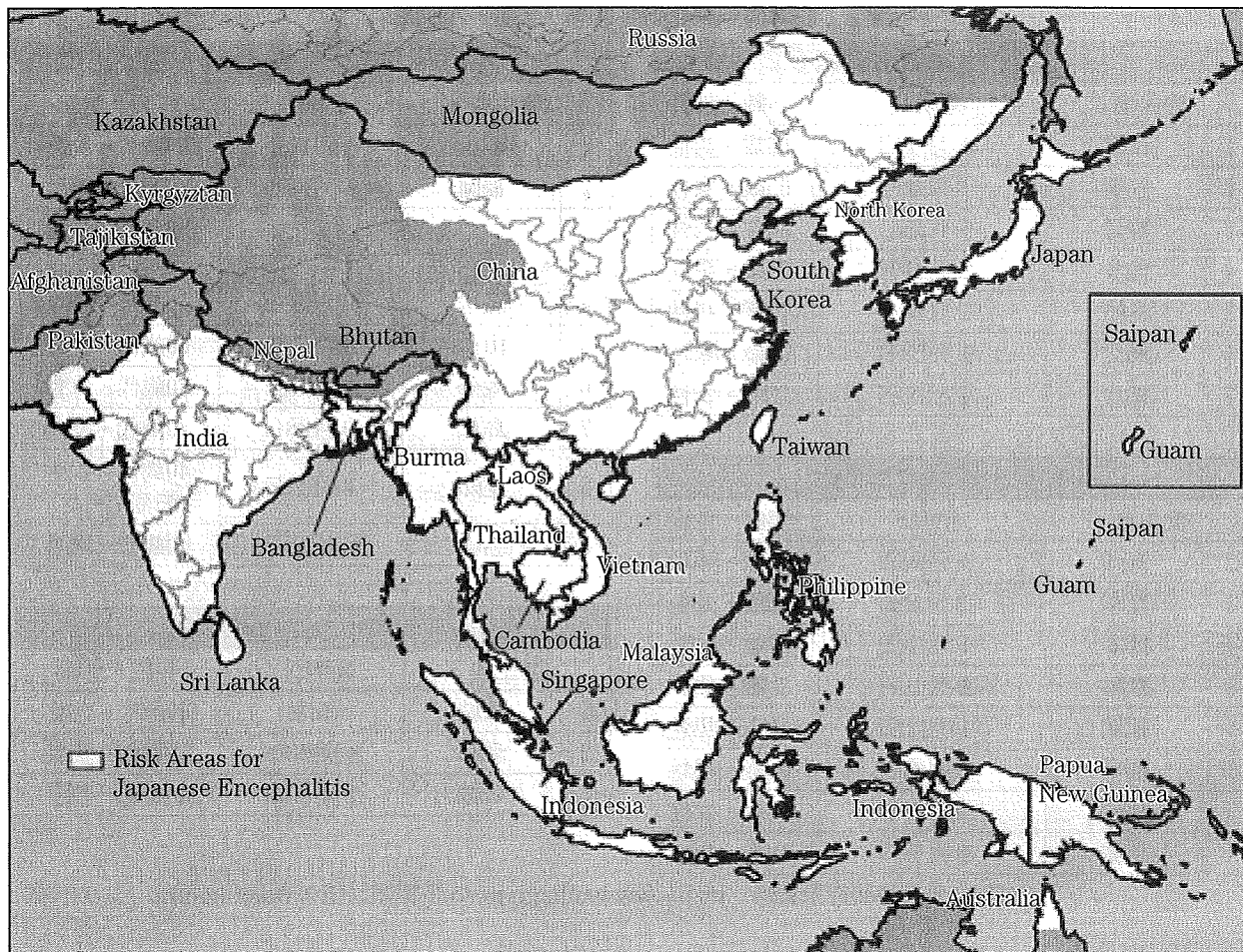


図2 日本脳炎の感染リスクがある地域

\*日本脳炎は日本を含むアジア地域で流行するウイルス性中枢神経感染症である。  
 (図は“CDC, Yellow Book 2008”より引用；白い部分の地域が感染リスク地域)

てみよう。患者報告数は、1964年までは伝染病統計、1965年～1998年は伝染病流行予測調査、1999年以降は感染症発生動向調査によるものであるが、予防接種の普及に伴い明らかに減少している(図3)<sup>4)</sup>。日本脳炎ワクチン開発前の1940年代～1950年代前半は毎年数千人の患者報告があり、流行年には5,000名が報告されたこともあった。1954年からワクチンの勧奨接種が行われるようになると1,000～2,000名となり、1967年から日本脳炎特別対策が実施され数百名以下に減少した。1976年には臨時接種に規定され、その後は年間50名程度までの発生となった。1989年、ワクチンに用いられるウイルス株は、野外流行株に対する中和抗体産生がより良好で広い交差免疫性を誘導できる北京株に変更され

た<sup>5)</sup>。その後、1992年以降は患者発生が10名を超えることは一度もなく現在に至っている。

### III. 日本脳炎患者減少に影響した他の要因

予防接種が日本脳炎の流行制御に大きな役割を果たしたことは確実であるが、患者減少に影響を与えた他の要因として、生活様式の変化が挙げられている。

それは増幅動物であるブタと私たちとの生活空間距離が遠くなったこと、仲介する蚊が減少したことである。わが国において、稲作様式が変化するに伴い、水田に灌漑水が張られる期間は間欠的で短くなり、蚊の数が減少した。また、ブタの飼育頭数は増加したが、