

## 今後の展開と期待される 効果・有用性

2010年12月3日号のWeekly epidemiological record (WER)によると<sup>16)</sup>、麻疹排除の定義は、「質の高いサーベイランスシステムが確立されていることが大前提となり、そのうえで、12ヵ月以上にわたりその地域で麻疹の伝播がないこと」とされている。

また、サーベイランスの指標と目標については、次の4つがあげられている。①国レベルで人口10万人あたり1年間に最低2人以上の麻疹除外例があること、②麻疹疑い例の80%以上から適切な臨床検体が採取され、熟練した検査室で検査診断がなされていること、③検査診断された麻疹のアウトブレイクの80%以上から、麻疹ウイルスを検出するための適切な臨床検体が採取され、正式認可を受けた検査室で検査されること、④麻疹疑い例の最低80%は、届出後48時間以内に適切な調査が行われるべきであり、国はすべての麻疹疑い例について適切な調査を行うべきであるとしている。

さらに、麻疹排除に向けた進展を監視する手段として、次の2つがあげられている。①抗体保有率と麻疹確定例の監視：抗体保有率の間接的な指標が予防接種率であり、ワクチン導入以降に生まれた人々の予防接種率を定期的にモニターし、1回目と2回目の麻疹含有ワクチンの接種率がすべての地域で95%以上を達成し、維持されることとしている。②麻疹の患者数は人口100万人あたりで評価するが、質の高いサーベイランスが実施されていて初めて可能である。すなわち、検査診断された麻疹患者と検査診断された麻疹患者と疫学的リンクのある麻疹患者の合計が人口100万人あたり1人未満になることであり、輸入例は除くとされている。しかし、この数字(人

口100万人あたり1人未満：日本では約120人未満/年)は、麻疹排除に近い状態であることを示すものであって、麻疹排除を定義したり、達成したことを確定するものではないとしている。

2010年度の麻疹含有ワクチンの接種率調査は、12月末現在の第2, 3, 4期の接種率(中間評価)は、第2期が70.9%、第3期が68.9%、第4期が58.8%であり、2011年3月31日までに95%以上が達成されているかどうかは今後の調査を待たねばならない。

麻疹ワクチンウイルスの遺伝子型はAであるが、遺伝子型が違っていてもワクチンの効果には問題なく、2回接種の効果は大きい。2012年の国内麻疹排除を達成するためには、「全例の検査診断による質の高い麻疹サーベイランスの確立」「一人麻疹患者が発生したらすぐ対応」「2回の予防接種率をそれぞれ95%以上にすること」の3つの柱が達成されることが期待される。2012年に麻疹排除を達成するためには、国民一人ひとりが麻疹に対する認識を新たにし、その予防に努めることでできると達成できると確信している。

## おわりに

麻疹は、行政機関、医療機関、教育機関、福祉保育機関、研究機関のすべての関係者が対策にあたるとともに、国民の理解が深まらなければ達成は困難である。

著者は、厚生労働省、文部科学省、国立感染症研究所ウイルス第三部、国立感染症研究所感染症情報センターの職員で構成された国の麻疹対策技術支援チームの一員として麻疹対策に取り組んでいるが、本稿は、このチーム一丸となってこれまでに取り組んできた成果を示したものである。

文献

- 1) WHO : Measles outbreaks in Europe. Wkly Epidemiol Rec, 86 (18) : 173-174, 2011.
- 2) WHO Regional Office for Europe : Regional Committee for Europe Sixtieth session. Renewed commitment to elimination of measles and rubella and prevention of congenital rubella syndrome by 2015 and sustained support for polio-free status in the WHO European Region. pp.1-4, 2010年9月16日. <[http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/spotlight/Spotlight\\_immunisation/Documents/2010\\_UN\\_RC60\\_eRes12.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/spotlight/Spotlight_immunisation/Documents/2010_UN_RC60_eRes12.pdf)>
- 3) 六戸 亮 : 麻疹ワクチン. 日本のワクチン. 国立予防衛生研究所学友会編, pp.176-196. 丸善. 東京, 1967.
- 4) 国立感染症研究所. 厚生労働省健康局結核感染症課 : 麻疹2001 ~ 2003年. 病原微生物検出情報 (IASR). 25 (3) : 60-61, 2003. <<http://idsc.nih.go.jp/iasr/index-cj.html>>
- 5) 国立感染症研究所. 厚生労働省健康局結核感染症課 : 感染症流行予測調査事業. <<http://idsc.nih.go.jp/yosoku/index.html>>
- 6) 国立感染症研究所. 感染症情報センター : 感染症週報 (IDWR), 2009年 第4週号. <<http://idsc.nih.go.jp/disease/measles/idwr0904/chumoku06.gif>>
- 7) 国立感染症研究所. 感染症情報センター : 病原微生物検出情報 (IASR), 2011年2月号. <<http://idsc.nih.go.jp/iasr/32/372/graph/f3721j.gif>>
- 8) 安井善宏ほか : フィリピンからのD9型輸入麻疹および関連症例の発生 - 愛知県. 病原微生物検出情報 (IASR), 32 (2) : 45-46, 2011. <<http://idsc.nih.go.jp/iasr/32/372/pr3723.html>>
- 9) 阿部勝彦ほか : 広島県内における海外からの輸入麻疹およびそれに引き続く関連患者の発生. 病原微生物検出情報 (IASR), 32 (5) : 144-145, 2011. <<http://idsc.nih.go.jp/iasr/32/375/pr3742.html>>
- 10) 国立感染症研究所感染症情報センターホームページ : 麻疹. <<http://idsc.nih.go.jp/disease/measles/index.html>>
- 11) 調 恒明ほか : 麻疹排除に向けた地方衛生研究所における麻疹検査の現状と課題. 病原微生物検出情報 (IASR), 32 (2) : 42-44, 2011. <<http://idsc.nih.go.jp/iasr/32/372/dj3726.html>>
- 12) 永田紀子ほか : 麻疹疑い症例の病原体診断の必要性. 病原微生物検出情報 (IASR), 32 (3) : 80-81, 2011. <<http://idsc.nih.go.jp/iasr/32/373/pr3731.html>>
- 13) 永田紀子ほか : 麻疹疑い症例から風疹ウイルスが検出された事例 (輸入症例を含む) - 茨城県. 病原微生物検出情報 (IASR), in press 速報, 2011. <<http://idsc.nih.go.jp/iasr/rapid/pr3765.html>>
- 14) 長谷川道弥ほか : 東京都における麻疹ウイルスの検出状況について. 病原微生物検出情報 (IASR), 32 (5) : 145-146, 2011. <<http://idsc.nih.go.jp/iasr/32/375/pr3752.html>>
- 15) 国立感染症研究所. 感染症情報センター : 病原微生物検出情報 (IASR) 麻疹ウイルス分離・検出速報. 2009 ~ 2011年. <<http://idsc.nih.go.jp/iasr/measles.html>>
- 16) WHO : Monitoring progress towards measles elimination. Wkly Epidemiol Rec, 85 (49) : 490-494, 2010.

南山堂 好評書籍のご案内



## 薬剤師のためのバイタルサイン

著 狭間研至 ファルメディコ株式会社 代表取締役社長

◎B5判 102頁 ◎定価1,995円 (本体1,900円+税5%)



南山堂

〒113-0034 東京都文京区湯島4-1-11  
TEL 03-5689-7855 FAX 03-5689-7857 (営業)

URL <http://www.nanzando.com>  
E-mail [eigyo\\_bu@nanzando.com](mailto:eigyo_bu@nanzando.com)

Ⅱ ウイルス感染症にどう対処するか

# Q12 風 疹

回答：福岡市立西部療育センター みやざき ちあき 宮崎千明

『小児科学レクチャー』 別 刷

vol.1 no.2 2011

総 合 医 学 社

## Ⅱ ウイルス感染症にどう対処するか

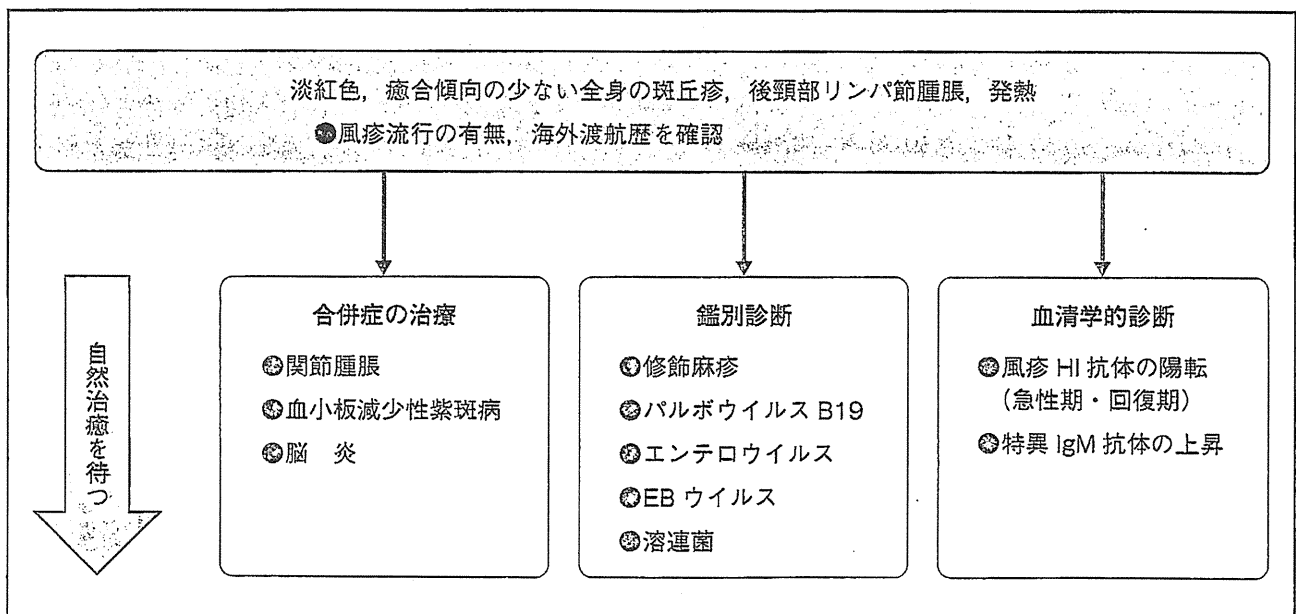
# Q12 風疹

みやざき ちあき  
回答：福岡市立西部療育センター 宮崎千明

### point

- ① 風疹は、全身の淡紅色斑丘疹、発熱、後頸部リンパ節腫脹を特徴とする急性ウイルス性発疹症である。
- ② 非流行期の臨床診断は極めて難しいので、必ず血清学的診断（風疹 HI 抗体の陽転と特異 IgM 抗体）を行う。
- ③ 合併症として関節腫脹、血小板減少性紫斑病、脳炎などがある。
- ④ 妊娠初期の妊婦が罹患すると先天性風疹症候群児が生まれることがある。
- ⑤ 五類感染症（全数報告）で、ワクチンで予防可能（定期接種1類）である。

### 風疹の診断と治療





**風疹の原因病原体は何ですか？**



風疹ウイルス (rubella virus) による急性発疹症です。直径 70 nm でエンペロープを有する単一血清型のウイルスで、

トガウイルス科 (Togaviridae family) のルビウイルス (Rubivirus) に属します。宿主はヒトのみです。



**風疹ウイルス感染にはどのような病態がありますか？**



風疹ウイルス感染には、後天性感染である風疹 (rubella) と、先天性風疹

症候群 (congenital rubella syndrome : CRS) があります。



**日本では風疹の流行はありますか？**



1994 年の予防接種法改正ですべての幼児を対象に定期接種が始まり、その後 2006 年からは麻疹・風疹混合 (MR ワクチン) の 2 回接種が行われるようになり、大

きな流行はみられません。稀に海外からの輸入風疹と局所流行がみられます。2012 年までに麻疹と同時に風疹の排除を目指しています。

### TOPICS

2012 年までに西太平洋地域における麻疹排除計画があり、わが国でも 2008 年から 5 年計画で MR ワクチンを使って麻疹と風疹の排除を目指しています。すでに国内での自然伝播はない可能性が高く、海外からの輸入風疹またはほかのウイルス性疾患の可能性を考慮して、全例血清診断することが必要です。2011 年度は海外への修学旅行に備えるため、本来の対象である高 3 生に加え高 2 生への接種も 4 期定期接種として認められました (2011 年 5 月 20 日政令改正)。



**風疹の潜伏期、感染経路、いつ他人にうつすかなどを教えてください**



経気道的に飛沫感染し、潜伏期は 14 ~ 21 日です。発疹出現数日前から出現

後 7 日が最も他人に感染させます。



## 風疹の症状と合併症を教えてください



径 5 mm 程度の癒合傾向の少ない淡紅色斑丘疹が、顔面、頸部、頭部、軀幹、四肢へと拡がり、3日間程度持続し色素沈着や落屑なく消失します。成人ではときに発疹が出血性になります。発疹と相前後して 40～60%に発熱が出現します。発疹に先行して耳介後部、後頭部、頸部にリンパ節腫脹がみられ数週間持続します。悪寒や倦怠感のほか、眼球結膜の軽度充血、軟口蓋の赤い点状粘膜疹 (Forschheimer 斑) がみられます (図 1, 2)。不顕性感染は約 30%程度です。

合併症として、年長児や成人で指、手首、膝などに関節炎 (腫脹) がみられますが、1～2週で自然治癒します。発疹出現後 2～14日に、血小板減少性紫斑病 (ITP) が 2,500～3,000人に1人生じます。風疹脳炎は約 4,000～6,000人に1人とされ、発疹出現後

2～7日に出現します。意識障害が主体で、予後は比較的良好です。

その他、溶血性貧血、肝機能障害、心筋炎などがみられ、極めて稀に麻疹の亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) に病態が類似した、進行性風疹全脳炎が報告されています。

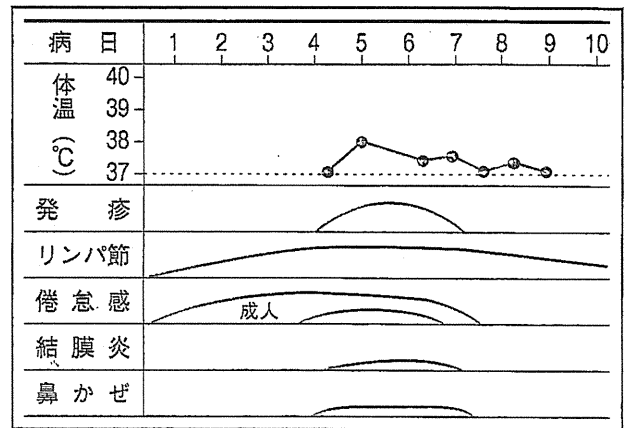


図 1 風疹の臨床像 (文献 1 より引用)

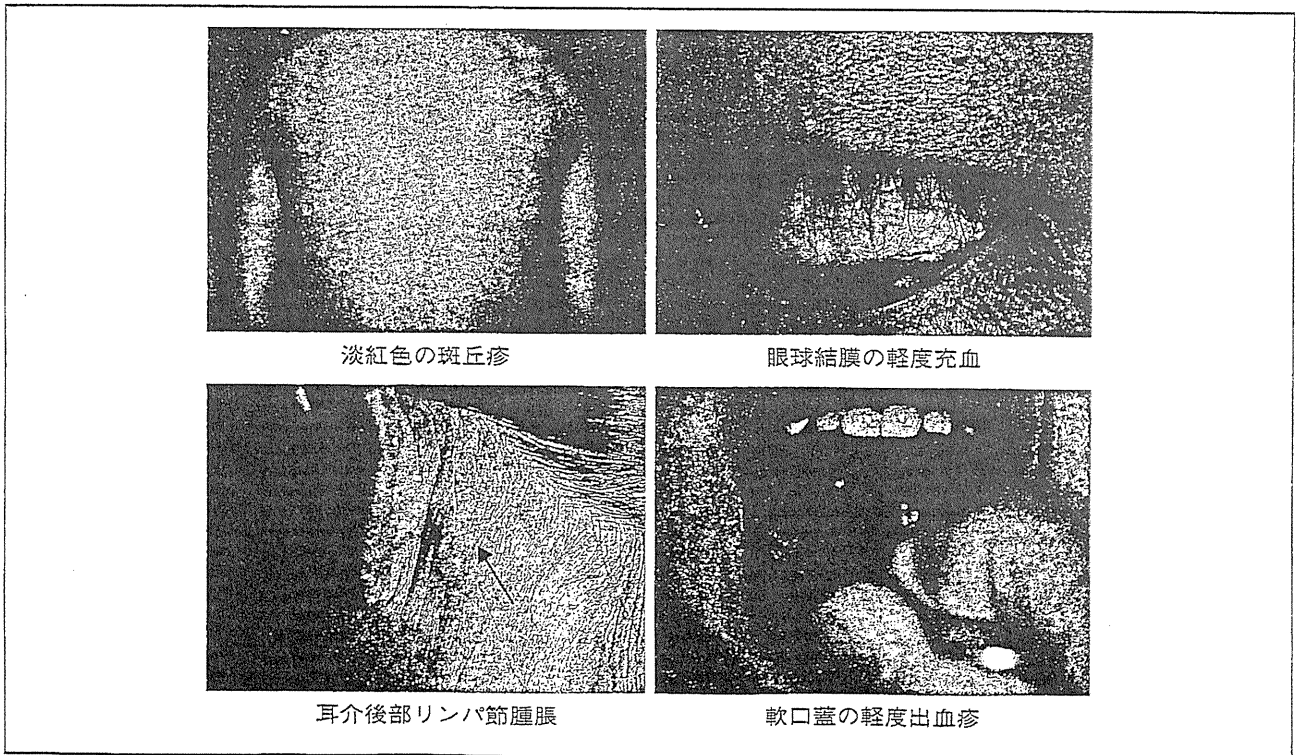


図 2 風疹の臨床像



## 先天性風疹症候群 (congenital rubella syndrome : CRS) について教えてください



感受性妊婦が妊娠中に風疹ウイルスに感染すると持続的な胎児感染が起こり、臓器形成期（概ね妊娠20週まで）の感染では種々の細胞傷害によって先天障害が発生します。それ以後の母胎感染では胎児感染は起こりますが、障害は残しません。出生後も児の感染は持続し、尿、咽頭、水晶体などからウイルスが検出できます。感染源にもなります。

妊娠初期ほどCRSの頻度が高くなり、眼症状（白内障、緑内障、風疹網膜炎）、心疾患（末梢性肺動脈狭窄、動脈管開存など）、聴力障害（両側高度感音性難聴）などの先天障害症状も併存しやすい傾向があります。新生児期の一過性症状として低出生体重、出血斑、肝脾腫、黄疸などがみられます。風疹網膜炎（網膜の色素ムラ）は診断的な価値が高いとされています。



## 風疹はどのように診断するのですか？



まず、周囲に流行があるかどうかの情報感染症発生動向調査で得ておきます。最近では、海外からの輸入風疹がみられますので注意が必要です。流行がない場合の風疹の診断は非常に難しく、血清学的な確認が必要です。

確定診断には、初診時（発疹期）と回復期（初回採血から7～10日後）のペア血清で風疹HI抗体の陽転または4倍以上の有意上昇

をみます。風疹特異IgM抗体（EIA法）は初感染の急性期から回復期に高値を示し、数ヵ月陽性が持続します（図3）。伝染性紅斑、突発性発疹、ワクチン接種後の軽症麻疹、EBウイルス感染症、エンテロウイルス感染症など、ほかのウイルス性発疹症との鑑別が重要です。

表1に風疹の感染症法における届出基準を示します。

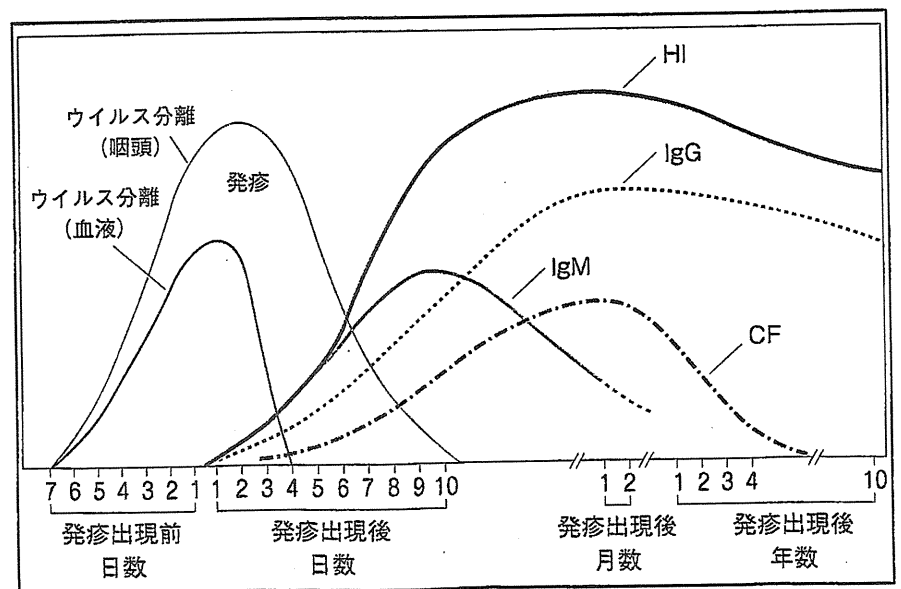


図3 風疹感染患者からのウイルス分離と抗体反応  
(文献1より引用)

表1 感染症法における届出基準：風疹

届出のために必要な要件	
1. 検査診断例	届出に必要な臨床症状の1つ以上を満たし、かつ、届出に必要な病原体診断のいずれかを満たすもの
2. 臨床診断例	届出に必要な臨床症状の3つすべてを満たすもの
届出に必要な臨床症状	
1.	全身性の小紅斑や紅色丘疹
2.	発熱
3.	リンパ節腫脹
届出に必要な病原体診断	
検査方法	検査材料
分離・同定による病原体の検出	咽頭拭い液、血液、髄液
検体から直接のPCR法による病原体の遺伝子の検出	
抗体の検出 (IgM抗体の検出、ペア血清での抗体陽転または抗体価の有意の上昇)	血清



風疹の診断には、血清診断や遺伝子診断が必須です。風疹の発疹は癒合傾向が少ない淡紅色の斑で、数日で色素沈着なしで治癒します。伝染性紅斑やエンテロウイルス感染も、ときに風疹様発疹を呈することがあるので注意が必要です。また、成人の風疹は出血性になる場合があるので色素沈着を残す場合があります。関節腫脹が著明です。

ここだけは気をつけたい  
ピットフォール

妊婦健診で風疹 HI 抗体を検査しますが、単一血清の HI 高値や IgM 抗体低値陽性だけで最近の風疹感染を推定してはいけません。感染機会の有無や抗体の動きの観察が必要で、迷った場合には専門家に相談します。

2011年3月時点での2次相談機関（敬称略）

北海道大学附属病院産科 水上尚典，東北公済病院産婦人科 上原茂樹，宮城県立こども病院産科 室月 淳，三井記念病院産婦人科 小島俊行，帝京平成看護短期大学 川名 尚，横浜市立大学附属病院産婦人科 平原史樹，国立成育医療研究センター周産期診療部 久保隆彦，産科婦人科種村ウィメンズクリニック 種村光代，石川県立中央病院産婦人科 干場 勉，国立循環器病研究センター周産期科 池田智明，大阪府立母子保健総合医療センター産科 光田信明，川崎医科大学附属病院産婦人科 下屋浩一郎，国立病院機構香川小児病院産婦人科 森根幹生，宮崎大学医学部附属病院産婦人科 金子政時，九州大学病院産婦人科 湯元康夫。

抗体陰性（弱陽性）褥婦にはワクチン接種が望ましいです。

参照：<http://idsc.nih.go.jp/disease/rubella/rec200408rev3.pdf>





## 風疹の治療はどうしたらよいですか？



抗ウイルス薬がありませんので、自然治癒を待ちます。ITP は一般的には2～8週で自然治癒しますが、ときにγグロブリン

大量療法やステロイド治療などを要することがあります。脳炎症状が重い場合には脳底灌漑法を行います。



## 風疹の予防法は？



### ■予防接種

2006年度からMRワクチンが1歳(12～23ヵ月)児と就学前の1年間(幼・保育園の年長児)を対象に2回の定期接種となりました。2008年度から2012年度まで、3期(中学1年生)と4期(高校3年生相当年齢)

でも定期で追加免疫します(TOPICS参照)。定期接種もれ者、風疹抗体陰性の成人、妊婦の家族、医療・教育・福祉従業者、妊娠前や出産後の婦人(抗体陰性または弱陽性者)などは接種が推奨されます。

### [参考文献・Web サイト]

- 1) 植田浩司 編著：小児感染症診療マニュアル，南江堂，1993
- 2) Gershon AA et al：Krugman's Infectious Diseases of Children, 11th ed. Mosby, St. Louis, Missouri, 2003
- 3) 米国小児科学会 編：R-Book 2009 最新感染症ガイド，日本小児医事出版社，2011
- 4) Feigin RD, Cherry JD：Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 5th ed. WB Saunders, Philadelphia, 2004
- 5) 宮崎千明：風疹ウイルス，“日常診療に役立つ小児感染症マニュアル 第2版 2007”東京医学社，pp263-270, 2006
- 6) 寺田喜平：ウイルス感染症(2) 風疹，“小児感染症学”岡部信彦 編，診断と治療社，pp346-351, 2007
- 7) 国立感染症研究所感染症情報センター：風疹及び先天性風疹症候群。  
<http://idsc.nih.go.jp/disease/rubella/index.html>
- 8) 国立感染症研究所感染症情報センター：感染症法の一部改正。  
<http://idsc.nih.go.jp/iasr/29/336/kj3361.html>

# 新しい日本脳炎ワクチン

福岡市立西部療育センター長

宮崎 千明

**小児科臨床** 別刷

64 : 2011—5



# 新しい日本脳炎ワクチン

福岡市立西部療育センター長

みやざき ちあき  
宮崎 千明

## はじめに

2005年5月にマウス脳由来日本脳炎ワクチンの積極的勧奨が差し控えられたことを受け、本誌の2006年3号のこの欄で、その経緯を書かせていただいたが、それから5年が過ぎた。その間、多数の乳幼児がワクチン未接種者として残されたが、幸いにして2009年6月に乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（新ワクチン）が発売され、1期の定期接種に新ワクチンが使用され始めた。その後、2010年4月には標準的接種年齢（3歳）で国による積極的接種勧奨が再開され、同年8月末から2期接種にも新ワクチンが定期接種として使用可能になった。勧奨再開への道筋を述べ、今後の接種勧奨対象年齢の拡大と年齢超過児の扱いなどの残された課題にも触れる。

## I. ワクチンの接種率

2005年5月の接種勧奨の差し控え後、定期接種として接種可能ではあったが、国が勧めないワクチンを接種することは難しいとする自治体が多く、マウス脳由来の日本脳炎ワクチン（旧ワクチン）の全国的な接種実施率は、1期接種でも80%台から約5%に低下し、ほぼ中止に近い状態に陥った。その後接

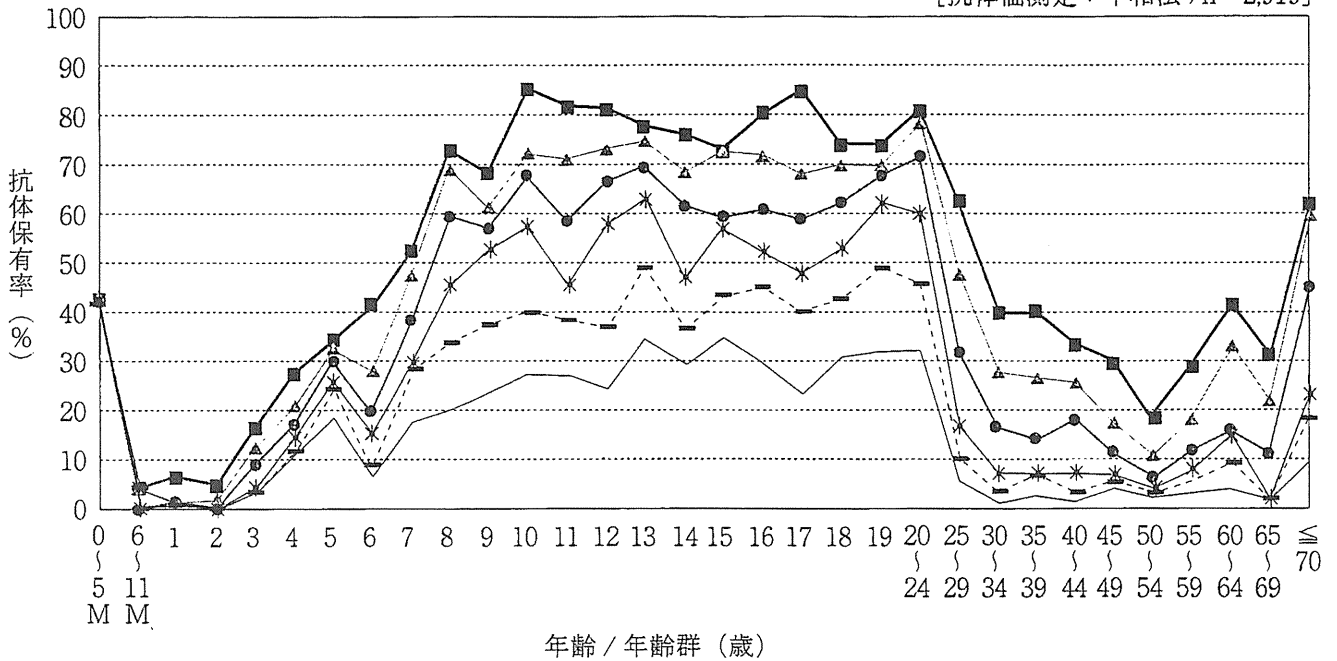
種率は若干上昇したものの、国立感染症研究所の感染症流行予測事業（2009年）による血清抗体調査（図1）によれば、乳幼児に免疫のない群が蓄積された。

なお、乳幼児や小児の抗体陰性者は真の感受性者と考えてよいが、成人の抗体陰性者（概数で4,800万人）がすべて感受性者ではない可能性が高い。50歳代が最も抗体陽性率が低い、この年代はかつてワクチンを何度も受けてきた年代であり、30年前（彼らが20歳ごろ）の血清疫学データでは約80%が抗体陽性であった。すなわち、ワクチンだけで獲得した免疫が、ウイルス曝露の減少とともに低下して陰性化した可能性が高い。したがって、この年齢層に一律に追加接種を勧める必要はないかもしれない。

また、福岡市では新ワクチンの登場を待ちきれず、全国に比べればかなり接種率が回復する傾向もみられていた。

## II. 小児の日本脳炎患者

日本における最近の日本脳炎患者は8月から10月にかけて発症が多い。心配されていた小児の発症例は、2005年の日本脳炎患者は接種勧奨の差し控えから2010年秋までに発症し報告された小児例は、熊本（3歳と7歳）、高知（1歳）、山口（6歳）の4人だった。



※0～5カ月群は7人の結果

抗体価 —■— ≥1:10 —▲— ≥1:20 —●— ≥1:40 —\*— ≥1:80 —◇— ≥1:160 —○— ≥1:320

図1 年齢/年齢群別の日本脳炎抗体保有状況，2009年～2009年度感染症流行予測調査より～原則として2009年7～9月に採取された血清の測定結果（2010年2月現在暫定値）

表 日本脳炎ワクチン接種後 ADEM 頻度

	接種期	1期	2期	3期	計
予防接種 副反応報告	平成6～18 (13年間)	14人 1/260万回	1人 1/1,000万回	6人 1/120万回	21人 1/260万
法による 健康被害認定	平成1～18 (18年間)	10人 1/500万回	0人	6人 1/180万回	16人 1/480万
年間平均 接種者概数		280万回 接種	80万回 接種	60万回 接種	420万回 接種

(国立感染症研究所感染症情報センター HP 日本脳炎 Q&A より)

日本脳炎ウイルスへの小児の曝露率の推計が必要であるが、K社の新ワクチンの臨床試験（2回の第3相試験）にエントリーした平均3歳の小児の接種前抗体陽性率はわずか0.21%であった。流行県であっても小児の日本脳炎ウイルス曝露率は低かった。

### Ⅲ. 日本脳炎ワクチンと ADEM 問題

5年前の旧稿では、旧ワクチンの神経系副反応について、予防接種後副反応報告を基に

記載したが、その後、国立感染症研究所の日本脳炎に関する Q&A の中に、定期接種の期（1期，2期，3期）別の副反応報告と、予防接種後の健康被害救済で認定された ADEM の症例が報告され、それを基に、期別の ADEM リスクを推計した（表）。それによれば、1期，2期では他のワクチンと比べて特にリスクが高いとは言えなかった。

また、厚労省の研究班において、バックグラウンドになる小児 ADEM の発症頻度を推計した。それによれば発症年齢は幼児から思

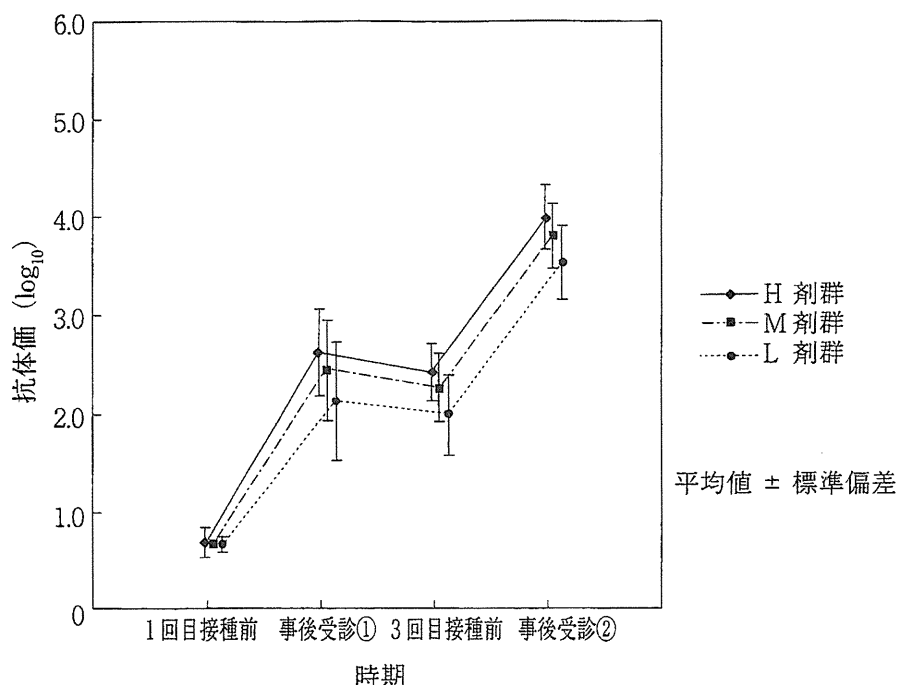


図2 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン接種後中和抗体価 $10^n$ の変動  
(阪大微生物病研究会 JK-VJE/004試験結果より)

春期まで広く分布し、平均は6～7歳、男児にやや多く、約7割には先行感染が認められた。原因の特定できない上記道炎が多かったが、種々のウイルス感染やマイコプラズマ感染が先行感染としてあげられていた。季節性は明確でなく、日本脳炎ワクチンの接種時期(5～8月)に多発することもなかった。

旧ワクチンは何度も改良を重ね、マウス脳由来とはいえ、脳成分(例えば免疫学的脱髄の抗原の一つとされる中枢神経の髄鞘の塩基性タンパク)はngレベル以下まで高度に精製されていたので、ADEMの原因になりうるという理論的根拠は薄弱であった。むしろ、ADEMが発症しやすい年齢にたくさんのワクチン(年間450万接種)を接種するということが「日本脳炎ワクチン接種後のADEM」を目立たせていた可能性が高い。

#### IV. 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンの登場

旧ワクチンは1954年に開発され、国の特別対策や臨時接種を経て定期接種(平成6年法改正後)になったが、3期接種後の重症の

ADEM症例の健康被害認定を機に、国は積極的勧奨を差し控え、同年の7月末に3期接種を廃止した。

ADEM問題もさることながら、未知の病原体の混入防止、安定提供、給動物愛護などの点から、ウイルス増殖基材をVero細胞(アフリカミドリザル腎細胞由来の株化細胞)に変更した新ワクチンが国内で開発されており、5年前のこの項で、製造承認申請中であると述べた。

しかし、新ワクチンは旧ワクチンに比べて抗体の上昇はよかったものの、若干局所反応などの副反応が強い傾向があったため製造承認が下りず、抗原量を原濃度(H群)、2分の1濃度(M群)、4分の1濃度(L群)に割り振って再度臨床試験が行われた。その結果、当初の抗原量を半量にしても免疫原性は十分確保され(3回接種後の中和抗体価 $10^{3.8}$ )、副反応を若干減らせるとして、M群のワクチンが乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(ジェービックV<sup>®</sup>, 阪大微生物病研究会)として2009年2月に承認され、同年6月に発売された(図2)。凍結乾燥品でありアジュ

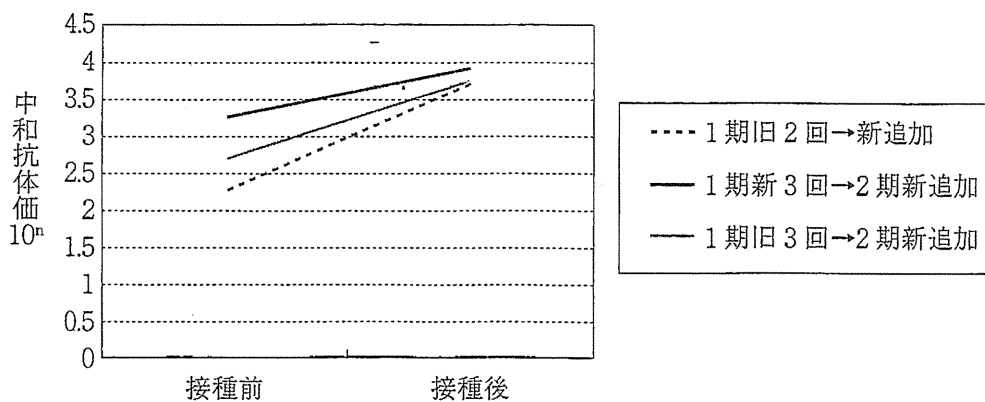


図3 新ワクチンの追加免疫効果（岡部班）

バントも保存剤も含有しておらず，有効期限は2年である。



## V. 新ワクチンの接種

発売と同時に省令改正が行われ，新ワクチンは1期の定期接種での使用が認められ，半年で約50万接種が行われた。しかし，2期の追加接種データがなかったため，2期の定期接種としての使用が認められず，2009年度は，新ワクチンは1期にのみ使用され，2期接種には旧ワクチンが使われた。そして日本脳炎の制圧の歴史に大きく寄与した旧ワクチンは2010年3月に最終ロットの有効期限が終了し，すでに市場にはない。

新ワクチンの市販直後調査で1例 ADEM の報告があったが，後にエコーウイルスによるものとされた。そのほか，発熱によると思われる熱性けいれんなどが報告された。



## VI. 積極的勧奨の再開

一方，予防接種法改正を視野に入れながら，我が国における予防接種の諸問題を全般的に検討するために，2009年12月，厚労省の厚生科学審議会感染症分科会に予防接種部会が新たに設置された。その下に「日本脳炎に関する小委員会」がつくられ，日本脳炎ワクチンの諸問題が討議され，解決へ大きく動き

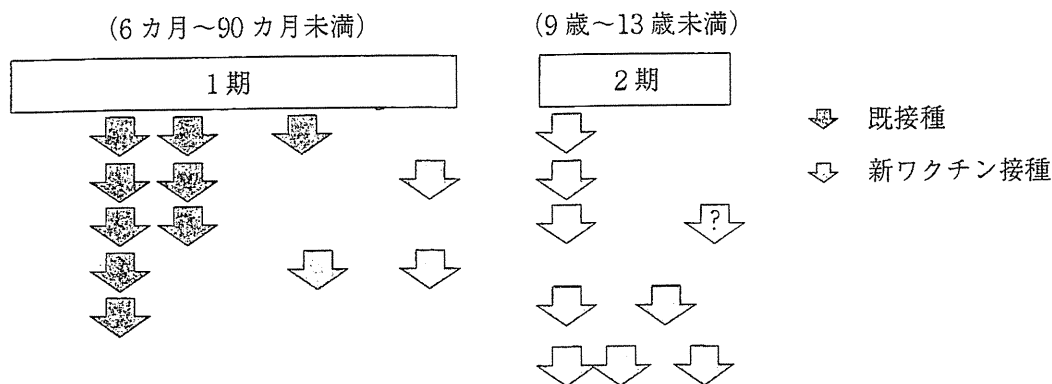
出した。

まず，接種勧奨差し控え以後に蓄積した数百万人の接種もれ者全員に対して，一度に接種勧奨を行うにはワクチン供給の不足が予測されたので，まず国は，2010年4月に標準的年齢（3歳）で接種勧奨を再開した。

2期接種に関しては，2009年度中に厚労省の研究班が外来小児科学会のメンバーの協力を得て，新ワクチンの追加接種データ（図3）を収集した。旧ワクチンを接種した後の追加接種，新ワクチンを接種した後の追加接種，ともに良好追加免疫効果が得られ，心配されるような副反応もみられなかった。

その成績をもとに2010年4月に添付文書が改訂されて2期の接種年齢にも新ワクチンの使用を可能とした。またこの改訂で，発売時に記載されていた「牛海綿状脳症（BSE）への注意喚起」（科学的にはほとんど無意味と思われていたが）が削除された。同年8月27日の省令改正によって2期の定期接種として使用可能になった。

同時に，接種が遅れていた児に対して，定期接種年齢（1期：生後6～90か月未満，および2期：9～13歳未満）にある者に対しては，1期の接種もれ分を定期接種として接種できるようにした。すなわち，1期初回の2回+追加1回の計3回の接種のうち，未接種者（0回接種）は残り3回，1回接種済み者は残り2回，2回接種済み者は残り1回を，



- ・ 2期にも新ワクチンを定期接種可能
- ・ 定期接種年齢（1期，2期）にあれば，勸奨差し控えによる1期定期の不足分（1回～3回）を接種可能

図4 省令改正（2010.8.27）後の接種方法の例

1期または2期の定期接種年齢の範囲内であり6日以上接種間隔があれば，定期接種として接種できることになった（図4）。

この背景には，接種間隔が開いても接種回数を確保すれば抗体が十分に上昇することがマウス脳ワクチンでも示されていたし，今回の新ワクチンを含めた追加ワクチン接種でも示されたことがある。また，日本脳炎ワクチンの接種間隔は，1期初回は6～28日間隔で2回，おおむね1年後に追加接種とされているが，これは旧法における臨時接種の時代に，流行期に間に合わせるために比較的早く免疫をつけるために設定された間隔であり，次の年の流行に備えるにはおおむね1年後になっていたのである。したがって，抗体上昇や副反応の面では28日を超えても全く問題がないし，1年開けなくても，あるいは数年開いても有効である。

## Ⅶ. これからの展開

2010年10月に出された「日本脳炎に関する小委員会」の第3次報告（提言）では，①平成23年度に9，10歳になる者（平成13年4月2日～平成15年4月1日生まれ）を，平成23年度において，第1期接種（すでに一部の接種を完了している場合には，未接種分）の積

極的勸奨の対象とする（なお，平成23年度に5～8歳になる者については，ワクチン供給量を踏まえつつ，平成24年度以降，できるだけ早期に積極的勸奨を実施する）。②7歳6カ月以上9歳未満の者については，現在接種対象者となっていないが，予防接種法施行令を改正し，積極的勸奨を受ける機会を逃したこの年齢の者についても，定期接種として接種できることとする，とした。さらに，2011年2月の第4次中間報告では，13歳以上20歳未満の接種もれ者にも接種機会を提供することが提案された。したがって2011年度以降も，接種対象年齢と積極的勸奨年齢の拡大が計画的に進められる予定である。

また，2005年に承認申請した他社の新ワクチンは，当初の液状製剤から凍結乾燥製剤に代え，用量設定を含めた追加第3相臨床試験を行って承認申請を出していたが，2011年2月に製造承認された（エンセバック®：化学及血清療法研究所）。これにより今後供給量の問題は解決していく予定である。

## Ⅷ. Red Book での日本脳炎

さて，Red Book 2009では日本脳炎は節足動物媒介性ウイルス（Arbovirus）の項にあり，トラベラーズワクチンとして，流行地に

1 カ月以上滞在予定の1歳以上の者に推奨されている。0日, 7日, 30日(急ぐ場合には14日)という短期3回接種をとっている。米国は日本製の旧ワクチン(JE-VAX)を使用していたが, 前述の事情で輸入できなくなったため, その間に欧州で開発されたアジュバント入りワクチンが開発され, それを承認している。米国が日本製の新ワクチンを今後承認するかどうかは不明である。



## おわりに

日本脳炎ワクチン接種の積極的勧奨の突然の差し控えと新ワクチンの承認などに関する様々な出来事は, 日本のワクチンや予防接種に関する諸問題点を浮き上がらせた。ワクチンを審査する医薬品医療機器総合機構, ワクチンの承認, 安全性, 安定供給に関与する医薬食品局の諸課, 予防接種法のもとで予防接種施策を担当する健康局(結核感染症課), 新設された予防接種部会などが有機的な連携を保ちながら, よいワクチンを早く接種できるように期待したい。

### 「小児科臨床」バックナンバー

(第63巻 2010年)		.....	¥2,415
第1号	ミニ特集 白血病.....(品切れ)	第10号	ミニ特集 先天代謝異常の診断と治療 Update .....
第2号	ミニ特集 てんかんの最新治療.....(品切れ)	.....	¥2,415
第3号	ミニ特集 循環器領域の診断と治療 Update .....	第11号	ミニ特集 知っておきたい「小児歯科」 .....
.....	(品切れ)	.....	¥2,415
第4号	特集 「フローチャートでみる私の処方」 .....	第12号	特集「小児アレルギー疾患の治療・管理の新しい展開」 .....
.....	¥4,620	.....	¥4,620
第5号	ミニ特集 知っておきたい「眼疾患」 .....	(第64巻 2011年)	
.....	¥2,415	第1号	ミニ特集 患者支援のための社会資源 ¥2,415
第6号	ミニ特集 骨疾患の診断と治療 Update .....	第2号	ミニ特集 小児呼吸器疾患の診断と治療 Update .....
.....	¥2,415	.....	¥2,415
増刊号	これからの小児科クリニック.....	第3号	ミニ特集 性感染症の診断と治療 Update .....
.....	¥6,195	.....	¥2,415
第7号	ミニ特集 小児の脳死判定.....	第4号	特集 「小児の救急疾患—外傷における初期対応」 .....
.....	¥2,415	.....	¥4,620
第8号	ミニ特集 知っておきたい「耳鼻咽喉科疾患」 .....		
.....	¥2,415		
第9号	ミニ特集 筋疾患の診断と治療 Update .....		

ご注文は次のところにご連絡下さい。

(株)日本小児医事出版社 〒160-8306 東京都新宿区西新宿5-25-11 TEL 03-5388-5195, FAX 03-5388-5193

URL <http://shoni-iji.com>



綜合臨牀 第 60 卷 第 11 号

(平成23年11月 1 日発行 別刷)-

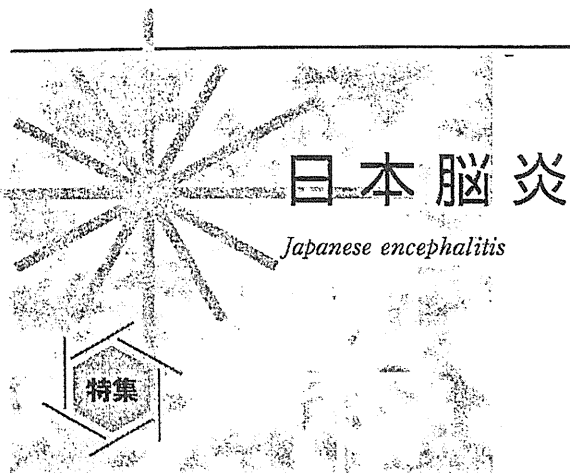
# 日本脳炎

*Japanese encephalitis*

宮崎 千明

*MIYAZAKI Chiaki*

永 井 書 店



宮崎 千明  
MIYAZAKI Chiaki

VPD を制御するためのわが国の課題 Key words 日本脳炎 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン 定期接種



## 日本脳炎の疫学

日本脳炎ウイルスはフラビウイルス科のウイルスで、ブタなどの体内で増殖し、主にコガタアカイエカがヒトに媒介する。人は終末宿主で、感染者のなかで脳炎を発症する頻度は500~1,000人に1人とされている。髄膜炎型もある。死亡率は10~30%。ヒト-ヒト感染はない。西日本地域では毎年ブタの80%以上が感染を受けるので、ウイルスは広く存在している。日本で以前から分離されてきたウイルス株(遺伝子型Ⅲ型)に加え、東南アジア、中国、韓国などを經由してわが国に持ち込まれる株(遺伝子型Ⅰ型)があり、近年、後者が主流になってきていることが判明してきた。

1960年代には年間数千人の患者発生が見られたが、1990年代以降、患者は関東以西に集中し、毎年10名以下の発生である(図1<sup>1)</sup>)。患者減少には、小児を中心とする広汎なワクチン接種に加え、媒介蚊の減少、豚舎数や水田の減少、網戸やエアコンの普及などによる感染率の低下が寄与していると思われる。

国立感染症研究所の感染症流行予測事業における血清疫学によれば、ワクチンを接種していない小児と成人層に感受性者(抗体陰性者)が蓄積して

福岡市立西部療育センター センター長

いる(図2<sup>2)</sup>)。過去の血清疫学を参照すると、成人層の約20%がまったく免疫を持たない者で、他は小児期のワクチン接種から数十年を経て抗体価が低下してきたと考えられる。

理論的にはブタ、蚊、人対策がありうるが、最も現実的で実効的な対策として、ヒトの感受性者対策(予防接種)が長年とられてきた。



## 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン

1954年にマウス脳をウイルス増殖基材とした不活化日本脳炎ワクチン(旧ワクチン)がわが国で開発され、勧奨接種、特別対策を経て、旧予防接種法での臨時接種が長く行われた。平成6年の予防接種法改正時に定期接種1類疾病とされた。

2005年5月末に、旧ワクチンの3期接種後の重症の急性散在性脳脊髄炎(ADEM)の健康被害が認定されたことを機に、国はワクチン接種の積極的勧奨を差し控え、同年の7月末には3期接種を廃止した<sup>3)</sup>。希望すれば1期と2期定期予防接種が可能であったが、全国的な接種率は1期で約5%に低下し、事実上の接種中止状態に陥った。

ADEMは種々の感染症罹患後、まれには予防接種後などに、急性、一過性に中枢神経の髄鞘に脱髄が起こる急性脳炎である。旧ワクチンはマウス脳由来とはいえ、改良を重ねて高度に精製され

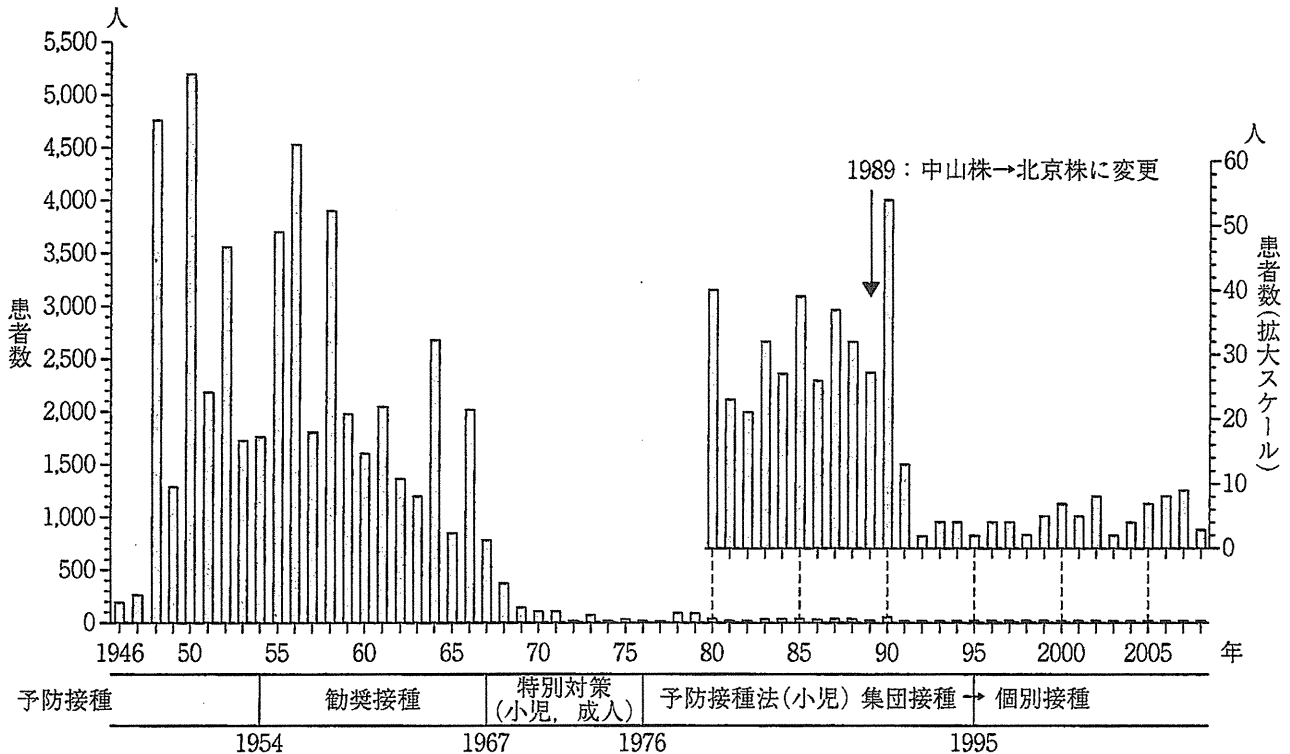


図1 日本脳炎患者発生状況の推移, 1946~2008年(1946~1964年伝染病統計, 1965~1998年伝染病流行予測調査, 1999~2008年感染症発生動向調査)(文献1より作図)

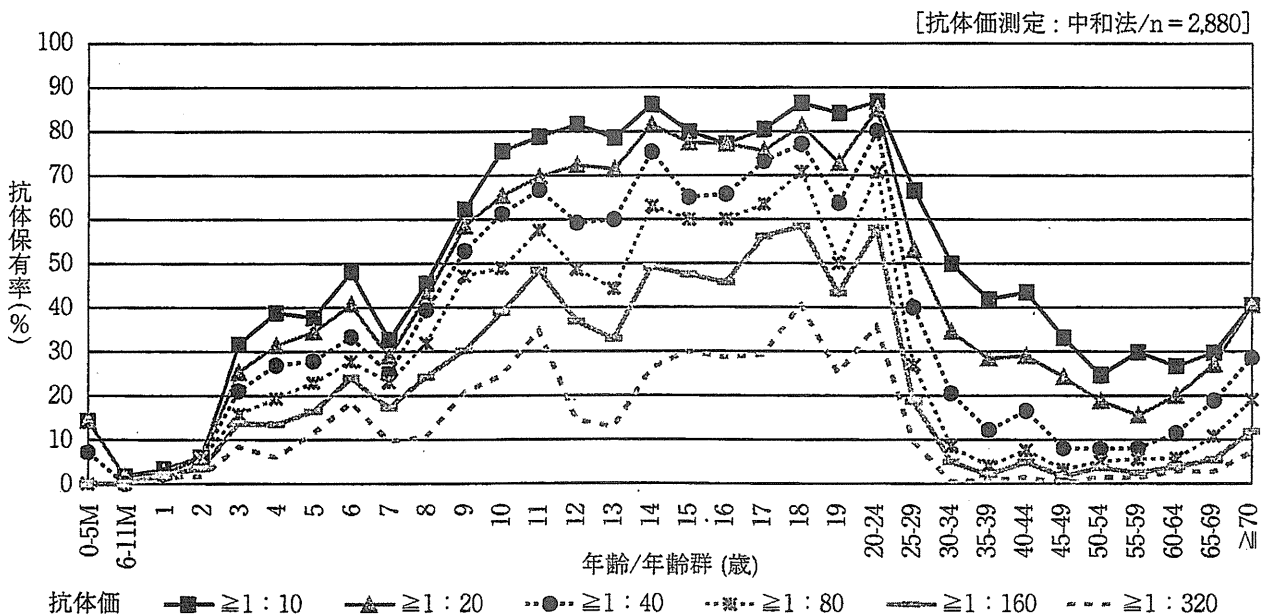


図2 年齢/年齢群別の日本脳炎抗体保有状況, 2010年<sup>※1</sup>(文献2より引用)

~2010年度感染症流行予測調査より~

※1 主に2010年7~9月に採取された血清の測定結果(2011年3月現在暫定値)

ていたので、脱髄の抗原になりうる髄鞘の塩基性タンパクは痕跡的にしか残っておらず、ワクチンがADEMを惹起したとの証明はできなかったし、積極的勧奨の差し控え前後で小児のADEM発症率に変化はなかった。そして、旧ワクチンは2010

年3月に最終ロットの有効期限が終了し市場にはない。

しかし、ADEMの理論上のリスク問題の他に、未知の病原体の混入防止、製品の安定的供給、動物愛護などの点から、ウイルス増殖基材をマウス

表1 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンの導入と接種勧奨の再開

・2009年	6月	ジェービック V <sup>®</sup> 発売	1期のみ定期に使用可
	12月	厚生科学審議会・感染症分科会・予防接種部会 「日本脳炎に関する小委員会」を置いて検討開始	
・2010年	4月	標準的接種年齢(3歳)で積極的勧奨を再開 添付文書の改訂	
	8月	省令改正：2期定期に使用可能 接種漏れ者も1期の不足回数を定期接種可(1期, 2期の定期接種年齢内)	
・2011年	4月	積極的勧奨の拡大(4歳, 9~10歳の1期不足分) エンセバック <sup>®</sup> 発売	
	5月	政令改正：接種漏れ者の定期接種年齢拡大	

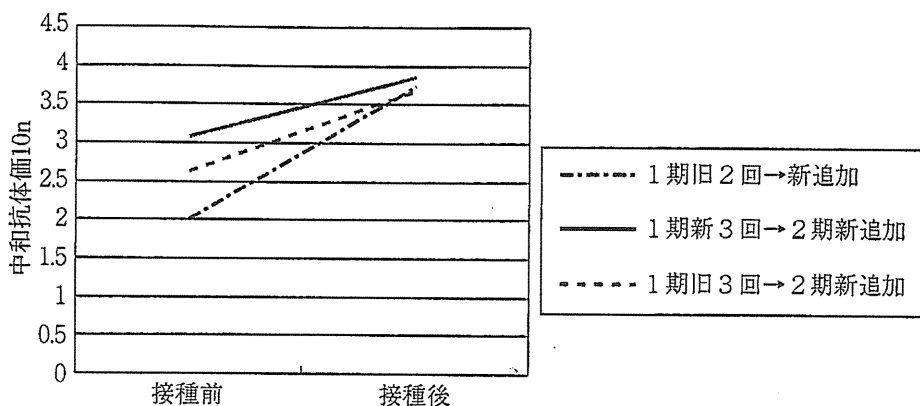


図3 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンの追加免疫効果(文献5より作図)

脳から Vero 細胞(アフリカミドリザル腎細胞由来の株化細胞)に変更した新ワクチンが国内2社で開発された<sup>3)4)</sup>。

阪大微生物病研究会の乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(ジェービック V<sup>®</sup>)は、追加臨床試験を経て2009年2月に製造承認があり、2009年6月に発売された。製造方法の基本は旧ワクチンと変わらず、日本脳炎ウイルス(北京-1株)を Vero 細胞で増殖させ、培養上清を精製濃縮し、凍結乾燥した製品で、防腐剤やアジュバントを含まない。有効期限は2年である。しかし新ワクチンの発売時に2期(追加接種)のデータがなかったので、1期のみしか新ワクチンは定期接種として認められなかった。

国の積極的勧奨の差し控えの間に多数のワクチン未接種幼児(すなわち感受性者)が蓄積し、患者発生への危惧が高まっていた。一方、予防接種法の改正を見据えて、2009年12月に、厚生省の厚生科学審議会感染症分科会に予防接種部会が設置さ

れ、その下に「日本脳炎に関する小委員会」がつけられた。この小委員会で、日本脳炎ワクチンの2期接種問題、未接種者や年齢超過による接種もれ者への救済策の検討が開始された。



## 日本脳炎ワクチン対策の進展

2009~2011年度前半にかけての、日本脳炎ワクチン接種に関する主な事項を表1に示した。数百万人の接種もれ小児全員に対して1年間で接種をするにはワクチン供給が不足していたため、まず国は2010年4月に標準的年齢(3歳)での接種勧奨を再開した。

2期接種問題に関しては、2009年度に行われた岡部らの厚生省の研究班<sup>5)</sup>の追加接種データ(図3)の成績をもとに、2010年4月に添付文書を改訂して2期年齢での追加接種を可能とした後、同年8月27日の省令改正によって2期の定期接種として新ワクチンが使用可能とした。