

小児急性散在性脳脊髄炎の臨床像に関する研究： ワクチン接種との関連性

班 員 酒井 康成¹

共同研究者 米元 耕輔¹、名西 悦郎¹、平良 遼志¹、一宮 優子¹、鳥巢 浩幸²

岡田 賢司³、實藤 雅文¹、大賀 正一¹

研究要旨

急性散在性脳脊髄炎（ADEM）は発症急性期に意識変容をとめない、多くは単相性の経過を示す、中枢神経系脱髄疾患の総称である。これまで小児期の ADEM とワクチン接種との関連が示唆されてきたが、詳細は検証されていない。本課題では、日本脳炎ワクチン接種指針変更に伴う ADEM 発症数、および発症頻度の推移を調査する。同ワクチン接種後の ADEM 発症数は、1995 年から 2015 年の厚生労働省公表データを参照し、指針変更前後（2005 年）における日本脳炎の罹患率と照合させた。日本脳炎ワクチンの積極的勧奨が差し控えられた後、小児日本脳炎症例が増加したが、ワクチン関連 ADEM の発症頻度に変化はなかった。日本脳炎流行地域における持続的なワクチン接種が必要である。

研究目的

急性散在性脳脊髄炎（ADEM）は発症急性期に意識変容をとめない、多くは単相性の経過を示す、比較的予後良好な免疫介在性脳炎の総称である[1]。わが国における 15 歳未満の年間発症率は人口 10 万人あたり 0.34-0.64 人/年、平均発症年齢は 5.5-5.7 歳、男女比は 2.0-2.3:1 と報告されている[2, 3]。小児期の ADEM リスク因子として、日本脳炎ワクチン接種との関連が示唆されているが[4]、ワクチン政策変更前後における ADEM 発症率の変化については、これまで明らかにされていない。

日本脳炎は発症者の 1～3 割が死亡し、生存者の約半数に神経後遺症を認める予後不良なウイルス性脳炎である[5]。日本脳炎ウイルスは日本を含むアジア地域に広く分布している。世界では年間に 6 万人超の日本脳炎患者が発生し、そのうち 15 歳未満の小児が 75%を占めると推測されている[5, 6]。特異的な治療法はなく、アジアにおける最も重要な vaccine-preventable disease の一つである。わが国では ADEM 発症との関連性が指摘され、2005 年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[6]。予防接種指針変更にもなう日本脳炎および ADEM 発症数の推移を検討し、日本脳炎罹患児の臨床的特徴を解析する。

研究方法

1995 年から 2015 年の年次別人口および日本脳炎ワクチン接種率を厚生労働省の公表データ、年次別日本脳炎患者数および日本脳炎抗体保有状況を国立感染症研究所の公表データより引用し、予防接種指針

変更前後（2005年）における小児期日本脳炎の罹患率を推定した[4,5]。対象小児例が受診した機関に質問票を送付し、患者背景、臨床データおよび転帰などの情報を収集した。日本脳炎罹患児の定義は、急性脳炎かつPCR、ウイルス分離、また抗体価によって日本脳炎ウイルスの関与が示された患者とした。神経後遺症は重度（全介助）、中等度（部分介助）、軽度に分類した。日本脳炎ワクチン関連ADEM症例数は、観察期間内における厚生労働省への報告にもとづき算出した。（倫理面）該当事項なし

結果

対象期間内に登録された日本脳炎患者109例のうち、15歳以下は10例（9%）であり、うち8例は2005年以降に発症していた[6]。2005年以降の小児期発症日本脳炎の年間罹患率（ 4.3×10^{-3} /10万人年）は、2005年以前（ 1.1×10^{-3} /10万人年）と比較して有意に高値だった。質問票を回収できた9例のうち、1例を除いて全例が日本脳炎ワクチン未接種であった。死亡率は0%であったが、5例（56%）で神経後遺症を認めた。長期後遺症を呈した3症例は全て3歳以下であった。小児日本脳炎発症地域とブタの日本脳炎抗体保有率に相関を認めた。一方、2008年以降のADEM報告数（0.69/100万回接種）は、2008年以前（0.69/100万回接種）と比較して差はなかった（未発表）。

考察・結論

日本脳炎ワクチンの積極的勧奨が差し控えられた後、日本脳炎ワクチン関連ADEMの報告数はワクチン変更後も不変であった。今後、他の中枢神経系脱髄性疾患における発症頻度の差異について、第5回MS/NMO全国調査の結果を踏まえて検証する必要がある。

文献

- [1] Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler*. 2013;19:1261-7.
- [2] Torisu H, Kira R, Ishizaki Y, Sanefuji M, Yamaguchi Y, Yasumoto S, et al. Clinical study of childhood acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, and acute transverse myelitis in Fukuoka Prefecture, Japan. *Brain Dev*. 2010;32:454-62.
- [3] Yamaguchi Y, Torisu H, Kira R, Ishizaki Y, Sakai Y, Sanefuji M, et al. A nationwide survey of pediatric acquired demyelinating syndromes in Japan. *Neurology*. 2016;87:2006-15.
- [4] Ohtaki E, Matsuishi T, Hirano Y, Maekawa K. Acute disseminated encephalomyelitis after treatment with Japanese B encephalitis vaccine (Nakayama-Yoken and Beijing strains). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;59:316-7.
- [5] Heffelfinger JD, Li X, Batmunkh N, Grabovac V, Diorditsa S, Liyanage JB, et al. Japanese Encephalitis Surveillance and Immunization - Asia and Western Pacific Regions, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66:579-83.

- [6] Nanishi E, Hoshina T, Sanefuji M, Kadoya R, Kitazawa K, Arahata Y, et al. A Nationwide Survey of Pediatric-onset Japanese Encephalitis in Japan. Clin Infect Dis. 2019;68:2099-104.
- [7] National institute of Infectious Disease. Prevalence of HI antibody to Japanese encephalitis virus among pigs in Japan, 2016 (National Epidemiological Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases). Available at: <https://www.niid.go.jp/niid/images/iasr/2017/08/450r07f01.gif>. Accessed 18 March 2018.

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

-
- 1) 九州大学大学院医学研究院 成長発達医学分野
 - 2) 福岡歯科大学 小児科学分野
 - 3) 福岡看護大学