

研 究

日本脳炎ワクチン被接種者における
血清抗体価の縦断的調査菅野 恒治¹⁾, 中澤 啓子²⁾
高橋 明雄³⁾, 千田 勝一³⁾

〔論文要旨〕

日本脳炎ワクチン（北京-1株）の基礎免疫の有効性を検討するために、日本脳炎ウイルスが希薄ないし非汚染地区である盛岡市在住で、汚染地区での居住歴と同ワクチン接種歴がない18人の小児を対象に、赤血球凝集抑制（HI）反応による血清抗体価を初回接種前から6～8年後まで縦断的に追跡した。感染防御抗体の陽性率（HI抗体価 ≥ 10 倍）は、I期の1回目接種直前0%，2回目接種直前76.5%，2回目接種6週後94.4%，I期の追加接種直前72.2%，追加接種4週後100%となり、I期接種から2年後、4～5年後、6～8年後でも陰性となった者はいなかった。日本脳炎ウイルスの不顕性感染による影響が少ない地区におけるこの結果から、北京-1株ワクチンの基礎免疫完了により、感染防御に必要な抗体価は少なくとも4～5年から6～8年の間、維持できていることが明らかとなった。

Key words：日本脳炎ワクチン，北京-1株，HI抗体価，希薄汚染地区，縦断的調査

I. はじめに

日本脳炎ワクチンの製造ウイルス株は、1989年に中山-予研株ウイルスから北京-1株ウイルスへ変更となった。また、予防接種法が1995年に改訂施行され、日本脳炎ワクチンが定期接種の対象となった。しかし、日本脳炎ウイルスの希薄ないし非汚染地区において、北京-1株ワクチン被接種者の血清抗体価を縦断的に追跡した報告はない。

本研究では、日本脳炎ウイルスの希薄ないし非汚染地区である盛岡市在住の小児を対象に、北京-1株ワクチンによる基礎免疫前後の血清抗体価を追跡することにより、その有効性を検討

した。

II. 対象と方法

1. 対 象

1993年7月に、両親の都合などにより盛岡市にある児童養護施設に入寮中の児童で、勧奨予防接種が種々の理由で不完全であるため当小児科医院で相談を受けた者のうち、日本脳炎ウイルスの汚染地区における生活歴がなく、母子健康手帳で日本脳炎ワクチン接種歴のないことが確認でき、本研究に親の同意が得られた4歳から16歳の18人を対象とした。対象者は全員基礎疾患はなく、健康であった。

A Longitudinal Study of Serum Antibody Titers in Children Following
Japanese Encephalitis Vaccination

Tsuneji KANNO, Keiko NAKAZAWA, Akio TAKAHASHI, Shoichi CHIDA

1) 菅野小児科医院 2) 中澤医院小児科 3) 岩手医科大学小児科

1), 3) 医師/小児科・岩手県, 2) 医師/小児科・新潟県

別刷請求先：菅野恒治 菅野小児科医院 〒020-0004 盛岡市山岸2-11-36

Tel：019-622-4448 Fax：019-622-4446

[1537]

受付 03. 6. 9

採用 03.12.22

表 日本脳炎ワクチン接種前後の HI 抗体価の推移

症例	年齢 (歳)	I 期 1 回目 直前	I 期 2 回目 直前	I 期 2 回目 6 週後	I 期追加 直前	I 期追加 4 週後	I 期から 2 年後	I 期から 4 ~ 5 年後	I 期から 6 ~ 8 年後
1	4	<10		40	20				20
2	6	<10	10	40	20			40	20
3	7	<10	<10	40	10			80	40
4	8	<10	<10	20	10	80		10	20
5	11	<10	10	80	10	640		80	
6	11	<10	160	40	10	80			
7	12	<10	10	40	20	160	40	10	
8	12	<10	10	20	<10	40			
9	12	<10	20	40	10	320	40	20	20
10	12	<10	320	80	20	320	160	160	80
11	13	<10	<10	<10	<10	80			
12	13	<10	40	20	<10	320	80		
13	14	<10	20	40	10	160			
14	14	<10	40	40	10	160			
15	15	<10	10	40	10	160		10	
16	15	<10	10	20	<10	160	20		
17	16	<10	<10	10	<10	80	20		
18	16	<10	80	80	20	40	40	10	10
抗体価陽性率 (%)		0	76.5	94.4	72.2	100	100	100	100

空欄は採血不可。

2. 使用ワクチン

北京-1株ワクチンは化学及血清療法研究所製ロットP10～P18を使用した。

3. 接種ならびに採血

接種量，接種間隔は接種規定に従った。I 期接種の1回目は1993年7月に，2回目はその2週後に，I 期追加接種は1年後に行った。採血はI 期の1回目と2回目および追加の接種直前と，I 期2回目接種の6週後と追加接種の4週後とし，その後はI 期接種から2年後，4～5年後，6～8年後の計8回とした。血液は直ちに分離して血清を－20℃に保存した。

4. 抗体測定

血液採取した年度内に，赤血球凝集抑制 (HI) 反応による日本脳炎ウイルス抗体価を測定した。この測定は化学及血清療法研究所に依頼して，北京-1株ウイルスとガチョウ赤血球を用いた既報の方法で行った¹⁾。感染防御に有効な陽性基準は，HI抗体価で10倍以上とした²⁾。

5. 統計処理

統計学的検定は Fisher の直接確率計算法で行い， $p<0.05$ を有意差ありとした。

Ⅲ. 結 果

ワクチン接種前後のHI抗体価の推移を表に示す。

1. 接種前

I期1回目接種直前のHI抗体価は、全例が10倍未満の陰性を示した。

2. I期2回目接種直前

17人中13人が陽性であったが、4人が陰性のままであった（陽性率76.5%）。

3. I期2回目接種6週後

それまで陰性の4人のうち3人が陽性となった（陽性率94.4%）。

4. I期追加接種直前

5人が陰性となり、陽性率は72.2%に減少した。この5人の内訳はI期2回目接種後の抗体価で陰性が1人と10倍が1人、20倍が3人であったが、このときの抗体価で40倍以上を示したなかから陰性に転じた者はいなかった。また、I期2回目接種直前に160倍と320倍の高い抗体価を獲得した2人は、ほかの者と同じレベルの10倍と20倍の抗体価に低下していた。

5. I期追加接種4週後

採血できた15人全例が40倍～640倍に上昇し、I期2回目接種6週後に陰性であった1人も陽性となった。

6. I期接種から2年後、4～5年後、6～8年後

抗体価はI期追加接種4週後よりも低下していたが、陰性となった者はいなかった。対象者で本研究終了までに日本脳炎汚染地区へ行った者はいなかった。

7. 抗体陽性率の検定

抗体陽性率はI期1回目接種前とその後のいずれの時期との間でも有意差を認めた。また、I期追加接種の前後でも有意差を認めた（ $p=0.036$ ）。

8. 副反応

18人に計54回のワクチン接種を行ったが、これにより全身反応が出現した者はいなかった。

IV. 考 察

本研究では、日本脳炎ウイルスの希薄ないし非汚染地区において、現行の北京-1株ワクチンによる基礎免疫完了後の血清HI抗体価を追跡した結果、感染防御に必要な抗体価は少なくともI期接種を完了していると4～5年から6～8年の間、維持されていることが明らかとなった。本研究を実施した期間の岩手県は、日本脳炎ウイルスに対する豚血清HI抗体価の測定結果に基づき、日本脳炎ウイルスの希薄ないし非汚染地区であった^{3,4)}。このことは、ワクチンI期1回目接種直前の抗体価が、全例で陰性と確認されたことでも裏付けられている。さらに、対象者は本研究が終了するまで日本脳炎汚染地区へ行った者がいないことを確認した。その後の抗体価の推移からも、不顕性感染を受けたことを示唆するような抗体価の上昇は認められなかった。したがって、本研究結果は日本脳炎ウイルスによる不顕性感染の影響がなく、ワクチンに依存した個人の免疫応答を反映していると考ええる。

中山-予研株ワクチンによる基礎免疫完了後の血清抗体価の推移については、1970年に日本脳炎ウイルス非汚染地区である北海道で調査した報告がある⁵⁾。それによると、初回接種から3年後の抗体価は、92%（38/41人）が10倍以上の陽性を示していた。しかし、日本脳炎ウイルスの抗原性は中山-予研株と野外分離株との間で血清学的に違いがあること、北京-1株の抗原性は中山株より優り抗体価の上昇が良いこと⁶⁾などから、1989年に北京-1株がワクチン株として使われるようになった。しかし、北京-1株ワクチン被接種者の抗体価を希薄または非汚染地区で縦断的に調査した報告はない。日本脳炎ウイルスの汚染地区での報告⁶⁻⁸⁾によると、北京-1株ワクチンで基礎免疫完了後は、全例（合計対象数36人）で2～5年後も感染防御に有効な10倍以上のHIまたは中和抗体価を維持していた。このなかで秋山ら⁷⁾は、北京-1株ワクチンが中山-予研株ワクチンよりも抗体価の陽性率と分布がともに高いことから、北京-1株ワクチンは抗原スペクトルが広いために抗体産生能が優れており、感染防御効果が長いのではない

かと推測している。本研究結果はこれらの報告を支持するものである。

しかし、日本脳炎ウイルスの汚染地区での居住歴がある者は、ワクチン接種歴がなくても、不顕性感染を示す抗体価の上昇が認められている。この割合は0～4歳児の半数近く⁹⁾、小学1年生の28% (26/94人)¹⁰⁾、高校1年生の66% (29/44人)¹⁰⁾であったという。したがって、横断的な調査結果からは、抗体価そのものがワクチンによる効果か、不顕性感染による影響なのかを判定することは困難である。本研究はこのような弱点を補うために、日本脳炎ウイルスの希薄ないし非汚染地区において、ワクチン接種直前の抗体価を確認した上で縦断的に調査したものである。

日本脳炎ワクチンに対する血清抗体は、HI抗体価または中和抗体価で測定しているのが一般的である。HI抗体価は簡便・安価であり、中和抗体価と良好な相関がある²⁾。したがって、本研究ではHI抗体価で追跡した。

最新の日本脳炎ワクチン実施率調査によると、2000年は第Ⅰ期の初回1回目接種が84.9%、初回2回目接種が81.2%、追加接種が69.8%であり、その後は第Ⅱ期（標準として小学4年）が65.0%、第Ⅲ期（標準として中学2年）が48.3%となっている¹¹⁾。このことから、実施率は特に第Ⅰ期の追加接種以降に低下していることがわかる。日本脳炎ワクチンは不活化ワクチンのため複数回の接種が必要であり、本研究結果からも追加接種を行って基礎免疫を完了しておくことが、抗体価を維持する上で重要と考えられた。

わが国における日本脳炎の発症はまれであり、北海道や東北地方の一部の非汚染地区では日本脳炎ワクチンの接種を行わないところもある。しかし、アジアやオセアニアには流行地域が存在し、最近では流行地域が拡大しているという⁹⁾。また、日本脳炎の臨床像は一過性の発熱・頭痛や軽度の無菌性髄膜炎から、重症の脳炎までと広いスペクトラムを有しており、診断に至らずに過小評価している可能性も指摘されている⁹⁾。さらに、重症例は小児に多く、10～70%の死亡率であり、生存例も神経学的後遺症を残すことが多い¹²⁾。以上のことから、抗体を獲

得していない小児は、国内外を問わず日本脳炎ウイルスの汚染地区において感染し、そのなかから臨床像は異なっても顕性化するものが出てくる危険性をはらんでいる。この意味からも、非汚染地区を含めて、基礎免疫を完了しておく必要があると考えられた。

文 献

- 1) 大谷 明. 日本脳炎ウイルス血清診断. 微生物検査必携ウイルス・リケッチア検査. 第2版. 東京：日本公衆衛生協会, 1978：255-264.
- 2) 武井直巳, 徳本静代, 瀬川和幸, 他. 高等学校生徒における日本脳炎中和抗体の維持状況について. 感染症誌 1982；56：1003-1011.
- 3) 齋藤幸一, 佐藤佳世子, 熊谷 学, 他. 岩手県における伝染病流行予測調査. 岩手衛研年報 1994；37：40-41.
- 4) 齋藤幸一, 佐藤佳世子, 熊谷 学, 他. 岩手県における伝染病流行予測調査. 岩手衛研年報 1996；39：37-38.
- 5) Kanamitsu M, Hashimoto N, Urasawa S, et al. A field trial with an improved Japanese encephalitis vaccine in a nonendemic area of the disease. Biken Journal 1970；13：313-328.
- 6) 堀内 清. 日本脳炎. 小児科診療 1990；53：2318-2325.
- 7) 秋山和夫, 植木 洋, 白石廣行, 他. 日本脳炎ワクチン被接種者の中和抗体獲得状況：北京-1株ワクチン被接種者を中心に. 臨床とウイルス 1996；24：204-209.
- 8) 岡田賢司. ワクチンの接種回数：DTP三種混合ワクチンおよび日本脳炎ワクチン. 小児科臨床 2001；54：1599-1606.
- 9) 堺 春美. 日本脳炎の現況と日本脳炎ワクチンの展望. 臨床とウイルス 1998；26：311-323.
- 10) 木村慶子, 渡辺浩志, 中山哲夫. 日本脳炎の抗体保有状況. 臨床とウイルス 1998；26：351-355.
- 11) 予防接種法令研究会編. 予防接種ハンドブック. 第9版. 東京：日本醫事新報社, 2002：395.
- 12) Sood SK. Immunization for children traveling abroad. Pediatr Clin North Am 2000；47：435-448.