

原 著

日本脳炎ワクチン早期接種推奨後の中和抗体価について

オイトテ ユ *²* 北澤 カツヒコ *³* オガワ トモユ *⁴* サトウ シンイチ *¹*

目的 2015年に千葉県で発生した生後10か月の日本脳炎患者事例を受け、千葉県小児科医会と千葉県医師会は、生後6か月での日本脳炎ワクチンの接種を推奨した。本研究では、患者発生地域における早期接種と標準的接種の児について調査し、早期接種推奨前後での接種開始時期の変化および感染防御免疫の獲得とその維持について検討した。

方法 2015年の患児を診療した第二種感染症指定医療機関の協力を得て、2018年10月から2020年3月までの間に同病院を受診した児のワクチン接種歴と接種時期を調査し、検体として血清を採取した。ワクチン接種時期の調査は、本研究で得られたデータと厚生労働省地域保健・健康増進事業報告を参照し比較した。血清中の中和抗体価はフォーカス計測法により測定し、ワクチン接種回数、接種量、接種後経過日数について検討した。

結果 ワクチン接種群89例、未接種群65例、合計154例の検体を得た。初回接種年齢の割合は、2015年度までは全国、千葉県、研究対象者で差はなかったが、2016年度以降、研究対象者、千葉県、全国の順に早期接種児の割合が高かった。ワクチン接種回数別の抗体保有率は、未接種9.2%、1回接種87.5%、2回接種95.1%、3回接種100%だった。2回接種群において、ワクチン量が半量だった児の抗体価が通常量接種児の抗体価よりも有意に低かった。

結論 本研究の対象地区では、早期接種推奨前と比較して3歳未満の接種児が有意に多かったことが明らかとなり、早期接種推奨の効果が示唆された。そして、早期接種でも標準接種と同等の抗体価を得られることを確認できた。また、ワクチン未接種児の抗体陽性率が高かったことから、日本脳炎罹患リスクの高い地域では、早期接種のさらなる推進が重要と考えられた。本研究では、早期接種後の長期経過による抗体価の減衰は認めなかったが、対象地域が流行地域であることから、早期接種修了児に病原体暴露によるブースターが起り、抗体価を維持できた可能性が残る。

Key words : 日本脳炎, 予防接種, 中和抗体, 早期接種

日本公衆衛生雑誌 2023; 70(4): 243–251. doi:10.11236/jph.22-001

I 緒 言

日本脳炎の予防接種は、生後6か月から90か月が第1期定期接種の対象年齢とされている。ただし、標準的な接種年齢は3歳とされ、3歳から5歳の間に第1期定期接種を行う児が多い¹⁾。しかし、2009年以降、日本国内で3歳未満の日本脳炎患者が3例確認されており、2015年に千葉県で発生した患者は生後10か月であった²⁾。これらの事例を受け、日本

小児科学会は2016年2月、日本脳炎ワクチンの接種スケジュールとして、「標準的な接種スケジュール」に加え「日本脳炎罹患リスクの高い者に対する接種スケジュール」を明らかにした(表1)³⁾。千葉県小児科医会は直ちに協議を行い、千葉県全域を日本脳炎罹患リスクの高い地域と考えて接種スケジュールを広報すべきと判断した。また千葉県医師会は同年3月22日、生後6か月からの日本脳炎ワクチンの接種を推奨するよう、千葉県および千葉県内の各地区医師会に文書で通知する⁴⁾とともに、各医療機関で患者向けに周知できるようポスターを作成し、千葉県医師会報に同封して送付した⁵⁾。

日本脳炎ワクチンの接種量は、3歳未満では1回0.25 mL、3歳以上では0.5 mLである。3歳以上で第1期定期接種を実施した児の抗体価の維持につい

* 千葉県衛生研究所

²* 千葉県市原健康福祉センター

³* 地方独立行政法人総合病院国保旭中央病院小児科

⁴* 千葉大学大学院医学研究院分子ウイルス学教室

責任著者連絡先: 〒290-0082 市原市五井中央南 1-2-11 千葉県市原健康福祉センター 追立のり子

表1 日本脳炎ワクチンの接種スケジュール

	標準的な接種 スケジュール	日本脳炎罹患 リスクの高い者 に対する接種 スケジュール
接種開始年齢	3歳	6か月
1期 初回	接種回数 2回	2回
	接種間隔 6日以上	6日以上
	接種量 0.5 mL	0.25 mL
1期 追加	接種年齢 3-4歳	1歳
	接種回数 1回	1回
	接種間隔 初回免疫終了後 6か月以上 (おおむね1年)	初回免疫終了後 6か月以上 (おおむね1年)
	接種量 0.5 mL	0.25 mL
2期	接種年齢 9歳以上13歳未満	9歳以上13歳未満
	接種回数 1回	1回
	接種量 0.5 mL	0.5 mL

※接種量：生後6か月～3歳の誕生日の前々日まで：
0.25 mL
3歳の誕生日の前日以降：0.5 mL

出典：日本小児科学会「日本脳炎ワクチンの接種スケジュール」(文献3)をもとに作成

ては、厚生労働省感染症流行予測調査事業における日本脳炎感受性調査により、ある程度の評価がなされている⁶⁾。一方で、3歳未満で第1期定期接種を完了した児については、公的統計のデータ蓄積は乏しい。先行研究では、3歳未満で3回の第1期定期接種を完了した児の中和抗体価は、3回目の接種後4から7週後の抗体価を評価し防御抗体を獲得したことを確認している^{7,8)}。しかし、早期に定期接種を終えた後第2期定期接種まで十分な抗体価が維持されるのかは検討されていない。若齢であるほど免疫能が未発達であることから、生後6か月からの早期接種で十分な抗体を獲得できるのか懸念されているが、これを検討した研究は少ない。

本研究では、2015年の患児を診療した第二種感染症指定医療機関を受診した児のワクチン接種状況を把握するとともに血清検体を採取した。第一の目的は、2016年度から開始した生後6か月からの日本脳炎ワクチンの接種推奨キャンペーンの前後でのワクチン接種開始年齢の変化を本研究調査対象者と公的統計のデータをもとに検討すること、第二の目的は、生後6か月からの早期接種で十分な抗体を獲得できるのか3歳以上の標準的接種による児と比較して検討すること、第三の目的は、早期に接種した児の長期経過後の抗体価を把握することである。

II 研究方法

1. 調査対象

調査対象は、共同研究機関である地方独立行政法人総合病院国保旭中央病院（旭中央病院）小児科に入院した患者とし、入院期間中に代諾者から研究参加への同意を得て調査を実施した。調査期間中に複数回入院を繰り返した児もいたが、研究参加は初回入院時の1回のみとした。

適格基準は、対象年齢が生後6か月から8歳であること、銚子市、旭市、匝瑳市、香取市および香取郡のいずれかに居住すること、日本脳炎ワクチンの接種歴が明確であることとした。対象年齢の基準については、母体からの移行抗体が関与しないこと⁹⁾、ワクチン接種可能年齢となることから生後6か月以降とし、第2期定期接種対象年齢直前の8歳までとした。また居住地域については、千葉県内で養豚が盛んな地域であり患者発生地域周辺であることから設定した。日本脳炎ワクチンの接種歴については、母子健康手帳の情報をもとに代諾者に確認して把握した。

除外基準は、日本脳炎の罹患が否定できないこと、免疫抑制剤投与中または投与歴があること、免疫不全、アジア圏への海外渡航歴、同院研究担当医師により研究参加が不相当と判断した場合とした。日本脳炎の罹患が否定できない児とは、急性の中樞神経症状または髄液細胞増多を認めた児すべてとした。また、アジア圏海外渡航歴がある児については、国外の流行地域からの不顕性感染の可能性を否定できず、対象地域における不顕性感染の実態を正確に把握できないことから除外した。

日本脳炎は蚊媒介性疾患であることから、感染初期の検体採取を控えるため、検体採取期間を設定した。初夏から夏期の間における検体採取を控え、調査対象年度である2018年度、2019年度のそれぞれ10月から翌年3月とした。

2. 材料および方法

1) 材料

調査対象となった児が診断および治療のために採取した血液検体の残余を用いた。2018年10月から2019年3月および2019年10月から2020年3月に採取した検体は検査時まで -70°C 以下で凍結保管した。

2) 方法

奥野らの Peroxidase-anti-peroxidase (PAP) 法の原理を応用したフォーカス計測法で中和抗体価を測定した^{10,11)}。まず、非働化した被検血清を細胞培養液で10倍希釈し、続いて2倍段階希釈を行った。100 focus forming units (FFU)/25 μL に調整した日

本脳炎ウイルス Beijing-1 株と希釈血清を等量混合し、37°C、1時間の中和反応の後、Vero細胞（Osaka株）に接種した。37°C、5%CO₂下で1時間吸着させた後、5%FBS加Eagle's MEM（SIGMA#M4655）を追加し、同条件で46時間培養した。細胞をPBS（-）で洗浄し、99.5%エタノールを加え室温で5分間固定した。これを2度繰り返し、風乾した後、フォーカスの計測まで-20°C以下で凍結保存した。PAP複合体を用いたフォーカス測定は、凍結保存していたプレートを室温に戻し、20%EtOH-PBSで洗浄し、PBS（-）で10分間2回洗浄し以下の工程を実施した。まず、500倍に希釈した抗日本脳炎ウイルスウサギ血清を加え37°C60分間反応した。PBS（-）で洗浄後、500倍に希釈した抗ウサギヤギ血清（Anti-RABBIT IgG（H&L）（GOAT）Antibody-611-1102, ROCKLAND）を加え37°C60分間反応した。PBS（-）で洗浄後、5000倍に希釈したウサギ PAP ポリクローナル抗体（RABBIT PAP Soluble Complex-P300-0005, ROCKLAND）を加え37°C60分間反応した。基質液は、PBS（-）40 mLにDABトリス錠（FUJIFILM#047-27011）を1錠融解し、30% H₂O₂ 40 μLを添加しその終濃度が0.01%となるよう調整した。反応終了後、PBS（-）で洗浄し、直前に調整した基質液を加え、室温で5-30分間反応させた。フォーカスが観察された時点で流水洗浄し、風乾後フォーカスを計数した。ウイルス対照群のフォーカス数の平均値が25-100の間にある場合、検査は適正と判断した。対照コントロールと比較して、フォーカス数が50%以上減少した最大希釈倍数を中和抗体価とした。また、抗体価10倍以上を抗体陽性と判定し¹²⁾、抗体保有率を算出した。本検査法については厚生労働省感染症流行予測調査事業の日本脳炎感受性調査で採用されている方法で、非特異反応が少なく特異性の高い検査法とされている^{10,11)}。

早期接種推奨前後での3歳未満に初回接種した者の割合については、厚生労働省地域保健・健康増進事業報告（地域保健編）30-1表（2018年度から2019年度）および31-1表（2015年度から2017年度）¹³⁾を参照し、早期接種推奨前の2015年度および推奨後の2016年度から2019年度の日本脳炎ワクチン接種年齢および接種数を調査した。0歳から8歳における初回接種人数および追加接種人数を0歳から2歳、3歳から8歳の群に分け、全国と千葉県、および本調査での人数を比較した。

3) 統計解析

本研究と全国、千葉県の早期接種推奨前後でみた日本脳炎ワクチン接種人数割合は、Waldの方法に

より母比率の95%信頼区間を求めて比較した。ワクチン接種回数と抗体価、各接種回数における接種量と抗体価の関連は、順序変数間の相関としてSomersのDを算出して求めた。早期に第1期定期接種を終えることで、9歳からの第2期定期接種まで十分な抗体量が維持されるのかを検討するため、3回の接種を終えた児について、接種後経過日数と抗体価の間のSpearmanの順位相関係数を求めた。また、線型、対数、2次、3次の回帰モデルの適合性を調べた。この際、最もワクチン接種量が少量で最も早期に3回の接種を終えるサブグループに絞った検討も行った。解析はSPSS for Windows Ver.24を用い、 $P < 0.05$ となったものについて有意差ありと判定した。

3. 倫理的配慮

研究対象児が未成年であることから、本研究への参加は代諾者から文書による同意を得た。本調査は千葉県衛生研究所等疫学倫理審査委員会による審査を受け承認を得た（2017年9月26日、2018年6月27日変更、2019年7月18日変更、2020年4月15日変更、2022年5月9日変更）。また、協力機関である総合病院国保旭中央病院倫理審査委員会においても同様に審査を受け承認を得た。（2018年1月16日、2018年7月17日変更、2020年5月19日変更、2020年9月30日終了）。

Ⅲ 研究結果

調査対象者は、適格基準を満たした291人のうち164人の代諾者からの同意が得られ、除外基準により合計155人の検体を得た。解析時に、ワクチン接種年月日と検体採取日の不整合が見つかり、旭中央病院でも確認ができなかった1検体については検討対象から除外し、154例について評価した。また、評価対象とした154例は、調査対象地域における0歳から8歳の人口の約1%であった¹⁴⁾。

評価対象とした154例のうち、各年月齢別の検体数を表2に示す。ワクチン未接種65検体、ワクチン接種が89検体だった。性別による検体数は女兒が67検体、男児87検体だった。なお、入院時の主傷病について記載したが、血清検体は調査対象者の治療前に採取しており、得られたデータに治療の影響はない。

1回以上のワクチン接種を受けた例について、接種した暦年月と接種時月齢を図1に示す。早期接種を推奨する2016年度より前に3歳未満で接種を受けた児は2歳11か月の1例で他は3歳に達してから受けているのに対し、2016年度は3歳未満の各年月齢で接種を始めており、年次を経るに従い6か月齢で

表2 検体採取時の年月齢別の例数と入院時の主傷病

歳	月	例数	入院時の主傷病
0	6-11か月	19	ウイルス感染症, 細菌感染症, その他
1		42	ウイルス感染症, 喘息, 細菌感染症, 血管炎症候群, その他
2		28	喘息, ウイルス感染症, 血管炎症候群, その他
3		23	ウイルス感染症, 細菌感染症, 喘息, 血管炎症候群, その他
4		14	喘息, 血管炎症候群, 細菌感染症, その他
5		7	ウイルス感染症, その他
6		8	細菌感染症, その他
7		4	細菌感染症, その他
8		9	ウイルス感染症, 細菌感染症, 喘息, その他

の接種開始が増加していた。

6か月齢からの接種推奨前後でみた3歳以上と未満でのワクチン初回接種者数を表3に示す。2015年度までの接種開始年齢は、全国、千葉県、本研究対象者でほとんど差はなかった。2016年度以降、3歳未満での接種開始について、全国よりも千葉県の接種割合が高く、また、千葉県全体よりも本研究対象者の接種割合が高かった。

ワクチン接種の回数と接種量別にみた抗体価を表4に示す。ワクチン未接種で抗体を保有していた児は6例あった。6例中5例の年月齢は、標準的接種年齢とされる3歳に満たなかった。ワクチン接種後から検体採取までの日数は12日から1,790日であった。また、3歳までに接種完了した児のワクチン接種後経過日数は21日から499日であった。ワクチン未接種群の抗体保有率は9.2%、ワクチン接種群のうち、接種回数別の抗体保有率は1回接種87.5%、2回接種95.1%、3回接種100%と有意に異なってい

図1 早期接種推奨前後の初回ワクチン接種時期

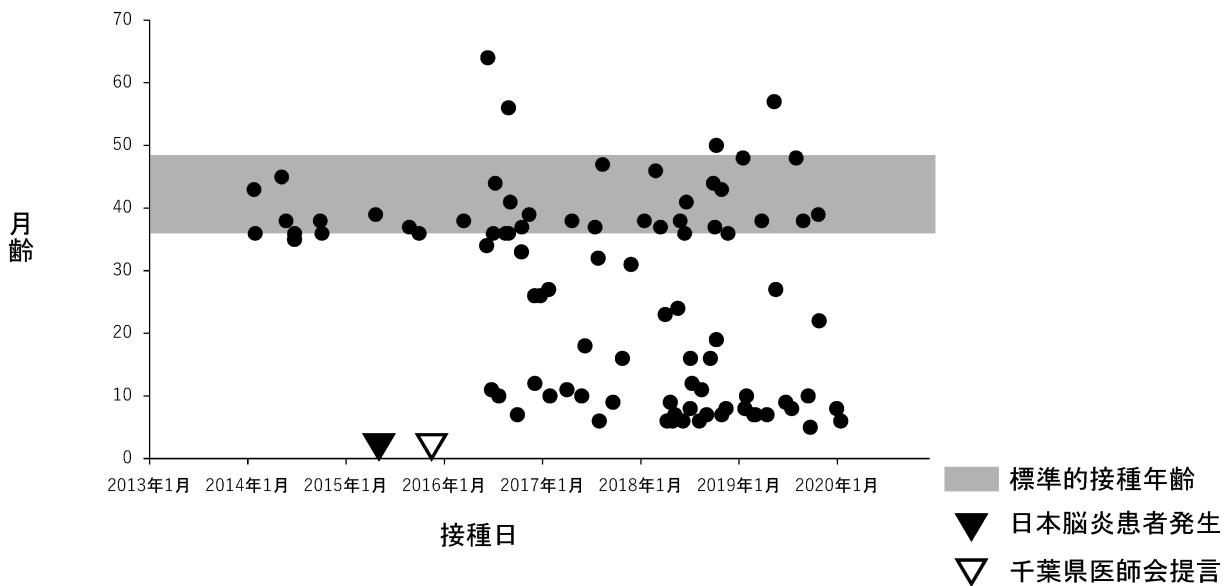


表3 早期接種推奨前後の日本脳炎ワクチン接種人数 (1期初回)

		0-2歳		3-8歳		0-8歳合計	
		n (%)	(95%信頼区間)	n (%)	(95%信頼区間)	n (%)	(95%信頼区間)
2015年度	全国	27,003	(2.74, 2.71-2.77)	958,861	(97.26, 97.23-97.29)	985,864	(100)
	千葉県	849	(1.69, 1.57-1.80)	49,469	(98.31, 98.19-98.43)	50,318	(100)
	本研究*	1	(8.3, 0-24.0)	11	(91.7, 76.0-100)	12	(100)
2016年度以降2019年度	全国	517,212	(11.84, 11.81-11.87)	3,849,699	(88.16, 88.13-88.19)	4,366,911	(100)
	千葉県	101,162	(40.07, 39.88-40.26)	151,318	(59.93, 59.74-60.12)	252,480	(100)
	本研究	48	(62.3, 51.5-73.2)	29	(37.7, 26.8-48.5)	77	(100)

* 本研究での接種人数は、2015年度までに接種した人数の合計とした。

** 95%信頼区間は、Waldの方法で求めた。

表4 ワクチン接種の回数と接種量別抗体価

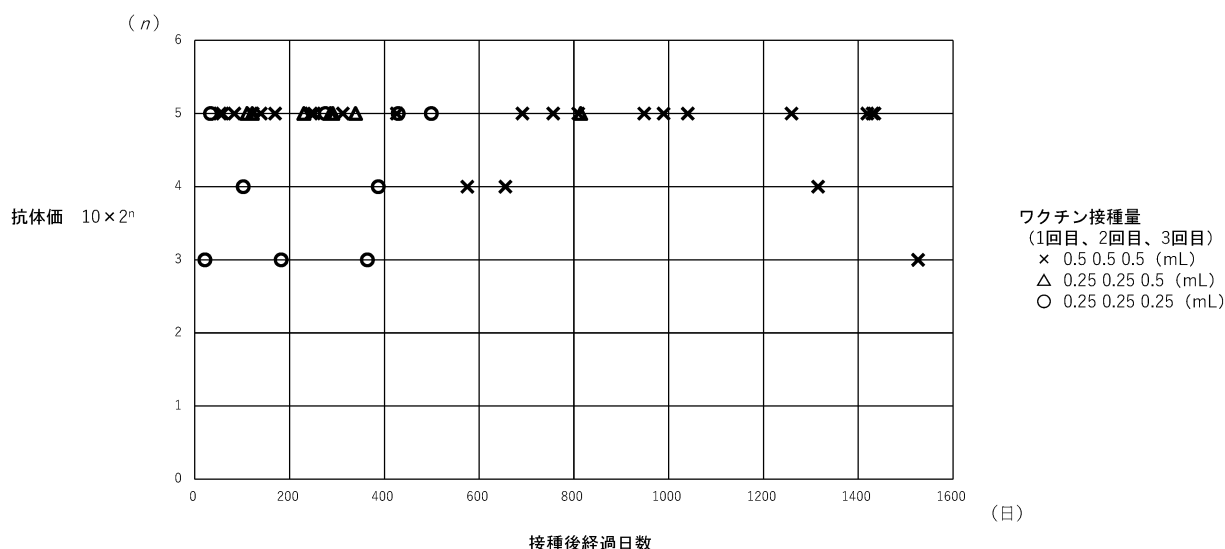
第1期定期 接種におけ る接種回数	接種量 (mL)	例数	ワクチン 接種後経過 日数(日)	陰性	陽性の抗体価						陽性率 (%)
					10倍	20倍	40倍	80倍	160倍	320倍以上	
0回	—	65	—	59	0	0	1	0	3	2	9.2
1回 [§]	0.25 [†]	5	19-433	0	0	0	3	0	0	2	100
	0.5 [†]	3	59-508	1	0	0	0	0	1	1	66.7
2回 [§]	0.25, 0.25 [‡]	27	12-819	2	3	3	2	5	5	7	92.3
	0.5, 0.5 [‡]	14	19-1,790	0	0	0	0	5	4	5	100
3回 [§]	0.25, 0.25, 0.25 ^{§§}	9	21-499	0	0	0	0	3	2	4	100
	0.25, 0.25, 0.5 ^{§§}	7	110-814	0	0	0	0	0	0	7	100
	0.5, 0.5, 0.5 ^{§§}	24	53-1,526	0	0	0	0	1	3	20	100

接種回数 1回から 3回への増加に伴う抗体価 (§: $P < 0.0001$)

接種量間の抗体価 (†: $P = 0.649$, ‡: $P = 0.047$, §§: $P = 0.135$)

* P 値は, Somers' D により求めた。

図2 ワクチン3回接種修了者の最終接種後経過日数における抗体価(接種量別)



た。3回接種群では、すべての児の抗体価が80倍以上であった。同じ接種回数における接種量別の抗体価に注目すると、第1期定期接種の3回接種を完了した群では、ワクチン接種量の違いによる抗体価への有意な関連は認められなかった。2回接種群では、ワクチン接種量0.25 mLの児で陰性2例、抗体価80倍未満8例を認めた一方、ワクチン接種量0.5 mLの児では陰性例、抗体価80倍未満例ともなく、ワクチン接種量0.5 mLの児の方が0.25 mLを2回接種した児と比較して抗体価が高かった。1回接種群では、ワクチン接種量0.25 mLの児5例中、抗体価80倍未満3例、ワクチン接種量0.5 mLの児3例中、陰性例1例と、ともに例数が少なく、ワクチン接種量の多少に伴う抗体価の上昇は判断できなかった。なお、2回接種群に1例、ワクチン接種後12日で検体を得た児がいたが、この例を除いた検討、こ

の例を1回接種群に入れた検討のどちらでも、結果の傾向は変わらなかった。

3回の接種を終えた児について、接種後経過日数と抗体価の関連を、接種したワクチン量別に図2に示す。全体について有意な相関および適合する回帰モデルはなく、ワクチン接種量がそれぞれの接種グループも同様に有意な相関および適合する回帰モデルはなかった。

IV 考 察

2016年3月の千葉県医師会の早期接種推奨キャンペーンの前後で、千葉県は全国よりも早期接種者が多いことが明らかとなった。また、本研究においても、調査対象者の居住地区は患者発生地域周辺であったことから、早期接種推奨の広報に力を入れた当該地域の市町村では、千葉県内でもとくに早期接

種への意識が高まったと考えられた。

本研究において、早期接種の児と3歳以上の標準的接種の児との抗体価を比較した結果からは、3回のワクチン接種を終えた児は皆、ワクチン接種量にかかわらず抗体陽性で80倍以上の抗体価を保持していたことから、生後6か月からの早期接種の児で十分な抗体を獲得できることが示されたと考えた。なお、早期接種において2回接種の児では抗体陰性や抗体価の低い児がみられ、標準的接種の児と有意に異なっていたことから、早期接種において3回の接種を完遂することの重要性も強調すべきと考えた。

本研究では、接種後経過日数が長くなると抗体価が減衰するという関連は認めなかった(図2)。6か月齢からの接種を実施し3歳までに第1期を完了した児の抗体価については、最長で接種後499日の調査成績であったが、その間抗体価が維持されていることを確認した。しかし、本研究の対象地域は、日本脳炎媒介蚊の発生源となる水田が多く、県内有数の豚の飼育地でもある。我々が毎年実施している当歳豚の調査で抗体陽性豚が確認されており¹⁵⁾、蚊の捕獲調査で日本脳炎媒介種の蚊が多数捕獲されている¹⁶⁾。そして、ワクチン未接種児の抗体保有率が9.2%であったことから明らかなように、日本脳炎ウイルスに暴露される機会のある地区であり、第1期完了後のブースター効果により第2期まで抗体価を維持できた可能性もあると考える。

2019年度の厚生労働省感染症流行予測事業における日本脳炎感受性調査では、4歳までの日本脳炎ワクチン未接種児の抗体保有率は調査地域全体で4.5%と報告されている⁶⁾。本研究の結果に比べて低いのは事実であるが、病原体曝露の機会を無視できるほどの低値ではないと考える。

また、アジアにおける調査では¹⁷⁾、日本脳炎感染リスクのある24か国のうち、11か国(46%)が予防接種プログラムを導入している。導入国のうち、インドと中国は2011年における日本脳炎患者の報告のおよそ95%を占める流行国であるが¹⁷⁾、インドで生後16か月、中国で生後8か月に初回接種を実施する。これは、早期接種により乳幼児での発症を防ぐ目的と推察される。

千葉県内では、日本脳炎ウイルスを保有する蚊が存在し¹⁸⁾、2015年に千葉県で発生した日本脳炎患者は乳児であった。本研究でのワクチン未接種児の抗体保有率は9.2%もあり、抗体陽性児6例中5例が3歳未満であったことは、不顕性であったものの3歳未満でも感染した児が少なくないことを示しており、リスクの高い地域では早期接種が重要と考えた。

国内の主な媒介蚊であるコガタアカイエカは、飛

翔能力が高く海外から飛来の可能性も示唆されている¹⁹⁾。本研究の実施地区のような日本脳炎病原体曝露に留意すべき地区は国内に多数存在し、低リスク地に居住する児であっても、旅行等で訪れる機会もあると考える。

一般的な日本脳炎感染予防策としては、薬剤および物理的な手法で蚊の刺咬を避けることであるが、効果が期待される忌避剤については、媒介蚊が活発な夜間帯での忌避剤塗布の使用は少ない。本研究の結果を外挿して、現在のわが国においては、標準接種年齢の3歳にとらわれず、生後6か月からの日本脳炎第1期定期予防接種を開始した方が良いと考える。

一方で、早期から開始すると3歳までに第1期定期接種を完了することが多く、標準接種年齢で実施した児に比べて第2期定期接種までの間隔が長くなる。日本で導入されているVero細胞由来ワクチンを早期に接種した際の抗体価の長期にわたる経時的变化の報告は確認できない。本研究では、500日程度までの観察となり、低下傾向を認めなかった。少なくとも、新型コロナウイルスに対するmRNAワクチンのように、数か月程度で低下を認める²⁰⁾ものではないことは明らかであった。

本研究では、病原体曝露によるブースターが起これば、抗体価を維持できた可能性がある。日本脳炎病原体曝露に留意すべき地区に居住せず、訪問もしない、あるいは徹底的に蚊の刺咬を避けている、いわゆる感染リスクの低い児が早期接種を実施した場合に、第2期定期接種まで獲得した免疫が持続しなければ、現在9歳から10歳までとされる第2期定期接種時期の変更を検討するべきかもしれない。

本研究の限界は、第一に対象が病院入院児に限られる点である。旭中央病院は小児救急拠点病院かつ第二種感染症指定医療機関であり、地域医療の中心となる病院である。対象地域で小児科を標榜する診療所が少ない事実はあるものの、入院を必要とされる疾病に罹った児であり、保護者の疾病に対する感度は高いものと思われる。このことは、早期接種の推奨情報把握や接種行動につながり、一般集団より早期接種推奨の効果がよく出た可能性がある。限界の第二は、対象地域の特性である。日本脳炎罹患リスクの高い地域の一つであることに加え、2015年に患児が出た地域である。このことも、早期接種の推奨情報把握や接種行動につながりやすかった可能性がある。限界の第三は、早期に接種した児の抗体価は、499日後が最長であり、第2期接種時期の9歳まで抗体価が維持されるかどうかは確認できなかったことである。今後のデータ蓄積により早期接種児

における第2期接種年齢が現行の9歳で適切かどうかの検討が必要と考える。日本脳炎は不顕性感染が多い疾患であることから、測定で得られた中和抗体価は、ワクチン接種による獲得免疫か、過去の不顕性感染による免疫かの判断ができない。これは本研究第四の限界である。調査期間中であった2018年度、2019年度においては、感染豚の検出が確認されておらず、感染豚の確認された他の年度に比べて、不顕性感染が子供の抗体価に影響を与えた可能性は低いと考える。

千葉県では県内全域が流行地域として早期接種が推奨されている。本研究の対象地域は、養豚業が盛んで媒介蚊の生息地である水田も豊富に存在し、日本脳炎ウイルスの感染環を成立させるに好適な農村部であった。一方で、養豚場や水田などが周辺に存在しない都市部もあり、千葉県内には農村部と都市部が混在している。今後、県内の農村部と都市部を対象地域として、早期に第1期定期接種を完了した児の抗体価を比較するなど、さらなるデータの集積をすることが必要と考える。また、県内のみならず全国のデータ集積を目的として、厚生労働省感染症流行予測調査事業の日本脳炎感受性調査では、得られた通常データに加え、ワクチンの接種量に関する追加調査を実施することが望まれる。全国の流行地域・非流行地域を比較することで、第1期定期接種標準接種年齢の早期化と第2期定期接種の開始時期の再検討への一助になると考える。

V 結 語

2016年度にワクチンの早期接種が推奨され、その前後の変化を観察すると千葉県では3歳未満でのワクチン接種児が増えたことが明らかとなった。3歳未満の接種率は、全国と比較して流行地である千葉県で高く、また、その中でも患者の発生地周辺である調査対象地域で高かった。

早期接種により得られた免疫は、接種後経過日数が長期に及んでも減衰しなかったが、調査地域のような流行地でない場所でも減衰しないかを確認する必要があると思われた。

今後、流行地域と非流行地域を調査対象地域として、早期接種を完遂した児の抗体価を比較することで、第1期標準接種年齢の早期化と第2期定期接種の開始時期の再検討への一助になると考える。

本稿の執筆にあたり、研究への参加にご快諾いただいた研究対象者の皆様、多大なるご協力をいただいた総合病院国保旭中央病院臨床研究支援センターの小林三枝子様はじめスタッフの皆様に深く感謝申し上げます。ま

た、地方独立行政法人大阪健康安全基盤研究所微生物部ウイルス課の皆様には、研究手技のご指導を賜り感謝申し上げます。さらには、国立感染症研究所ウイルス第一部第2室の林昌宏先生には、本研究に使用した日本脳炎ウイルス Beijing-1 株、抗日本脳炎ウイルスウサギ血清及び Vero 細胞 (Osaka 株) を快く分与いただき感謝申し上げます。

本研究において、開示すべき COI はありません。

受付	2022. 1.13
採用	2022.10. 5
J-STAGE早期公開	2022.12.23

文 献

- 1) 厚生労働省. 定期接種実施要領 第2各論 3 日本脳炎の定期接種. <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/teiki-yobou/10.html> (2021年11月27日アクセス可能).
- 2) Arahata Y, Fujii K, Nishimura T, et al. Longitudinal magnetic resonance imaging changes in Japanese encephalitis. *Brain Dev* 2019; 41: 731-734.
- 3) 公益社団法人 日本小児科学会. 日本脳炎罹患リスクの高いものに対する生後6か月からの日本脳炎ワクチンの推奨について. 2016年2月. https://www.jpeds.or.jp/modules/news/index.php?content_id=197 (2021年11月27日アクセス可能).
- 4) 千葉県医師会. 千医第354号 平成28年3月22日生後6か月からの日本脳炎ワクチンの推奨について (要望). https://www.chiba.med.or.jp/members/fileview.php?filename=11_0_20160325123038.pdf&dir1=public&dir2=201603 (2021年12月15日アクセス可能).
- 5) 千葉県小児科医会. 日本脳炎推奨ポスター 2016年8月. www.chibasyouni.com/wordpress/wp-content/uploads/2016/08/nihonnoen.pdf (2021年11月27日アクセス可能).
- 6) 国立感染症研究所. 令和元年度 (2019年度) 感染症流行予測調査報告書 第4 日本脳炎. <https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/yosoku/AnnReport/2019/04.pdf> (2021年11月27日アクセス可能).
- 7) Miyazaki C, Okada K, Ozaki T, et al. Phase III Clinical trials comparing the immunogenicity and safety of the Vero cell-derived Japanese encephalitis vaccine Encevac with those of mouse brain-derived vaccine by using the Beijing-1 strain. *Clin Vaccine Immunol* 2014; 21: 188-195.
- 8) Okada K, Iwasa T, Namazue J, et al. Safety and immunogenicity of a freeze-dried, cell culture-derived Japanese encephalitis vaccine (Inactivated) (JEBIK®V) in children. *Vaccine* 2012; 30: 5967-5972.
- 9) Deng X, Yan J, He H, et al. Serological and molecular epidemiology of Japanese Encephalitis in Zhejiang, China, 2015-2018. *PLoS Negl Trop Dis* 2020; 14: e0008574.
- 10) Okuno Y, Fukunaga T, Tadano M, et al. Rapid focus reduction neutralization test of Japanese encephalitis

- virus in microtiter system. Arch Virol 1985; 86: 129-135.
- 11) 厚生労働省健康局結核感染症課 国立感染症研究所 感染症流行予測調査事業委員会. 感染症流行予測調査事業検査術式 令和元年度改訂版 2019; 34-48.
 - 12) Oya A. Japanese encephalitis vaccine. Acta Paediatr Jpn 1988; 30: 175-184.
 - 13) 厚生労働省地域保健・健康増進事業報告. <https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&toukei=00450025&tstat=000001030884&cycle=8> (2022年3月13日アクセス可能).
 - 14) 千葉県. 年齢別・町丁字別人口平成30年度 第2表 年齢(5歳階級, 各歳)別男女別人口. <https://www.pref.chiba.lg.jp/toukei/toukeidata/nenreibetsu/h30/h30-nenrei.html> (2022年3月13日アクセス可能).
 - 15) 追立のり子, 平良雅克, 秋田真美子, 他. 千葉県での日本脳炎ウイルスの動態について. IASR 2017; 38: 154-155.
 - 16) 千葉県衛生研究所. 2019年度(令和元年度)千葉県衛生研究所年報千葉県における蚊の生息実態調査. 千葉県衛研年報 2019.
 - 17) Baig S, Fox K, Jee Y, et al. Japanese encephalitis surveillance and immunization—Asia and the Western Pacific, 2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2013; 62: 658-662.
 - 18) 太田茉莉, 田崎穂波, 追立のり子, 他. 炭酸ガスライトトラップを用いて捕集した蚊の日本脳炎ウイルス保有状況調査. 千葉県衛研年報 2020; 69: 68-70.
 - 19) 沢辺京子. 日本脳炎ウイルスの国内越冬と海外飛来. 化学療法の領域 2014; 30: 39-49.
 - 20) 東北メディカル・メガバンク機構. 新型コロナウイルスワクチンによる抗体産生. https://www.megabank.tohoku.ac.jp/cms/wp-content/uploads/2022/02/ID47916_pressrelease03.pdf (2022年3月26日アクセス可能).
-

Neutralizing antibody titer after recommended early vaccination against Japanese encephalitis

Noriko OITATE^{*,2*}, Katsuhiko KITAZAWA^{3*}, Tomoko OGAWA^{*,4*} and Shinichi SATO^{*}

Key words : Japanese encephalitis, vaccination, neutralizing antibody titer, early vaccination

Objective Following the case of a 10-month-old with Japanese encephalitis in Chiba in 2015, the Chiba Pediatric Association and Chiba Medical Association recommended that children receive the Japanese encephalitis vaccine at six months of age. In this study, we investigated early vaccinations and standard vaccinations of children in a patient outbreak area. Additionally, we examined changes in the timing of vaccination initiation and the acquisition and maintenance of protective immunity before and after the early vaccination recommendation.

Methods With the cooperation of the medical institution designated for Type II Infectious Diseases, which treated affected children in 2015, the history and timing of vaccinations for children who visited the hospital between October 2018 and March 2020 were investigated, and serum samples were collected. The data obtained in this study and the Ministry of Health, Labour and Welfare's Community Health Service Report were used to investigate the timing of vaccinations. Neutralizing antibody titers in serum were quantified with the focus measurement method and examined with respect to the number of vaccinations, doses, and number of days since vaccination.

Results A total of 154 samples were obtained, with 89 from the vaccinated group and 65 from the unvaccinated group. There was no difference in the percentage of children based on the age of first vaccination between Japan, Chiba Prefecture, and the study subjects until FY2015, but from FY2016 onward, the percentage of children vaccinated early was higher among the study subjects, as well as for children from Chiba Prefecture and Japan, in that order. The antibody possession rate by vaccination frequency was 9.2% for the unimmunized, 87.5% for those vaccinated once, 95.1% for those vaccinated twice, and 100% for those vaccinated three times. In the group vaccinated twice, antibody titers of children who received half the vaccine dose were significantly lower than those of children who received the normal dose.

Conclusion In the districts targeted in this study, significantly more children under three years of age were vaccinated before the early vaccination recommendation, suggesting the effectiveness of that recommendation. In addition, the high rate of antibody positivity among unvaccinated children suggests that it is important to promote early vaccination in areas at high risk for Japanese encephalitis. In this study, there was no evidence of attenuation of antibody titers over time after early immunization, but the possibility remains that the children who completed early immunization received a booster due to pathogen exposure and maintained antibody titers, given that Japanese encephalitis was endemic in the target area.

* Chiba Prefectural Institute of Public Health

^{2*} Chiba Prefectural Ichihara Health and Welfare Center

^{3*} Department of Pediatrics, Asahi General Hospital, Chiba

^{4*} Department of Molecular Virology, Graduate School of Medicine, Chiba University