

感染症危機管理研修会
 (国立感染症研究所感染症疫学センター)

千葉県で発生した日本脳炎乳児例から
 みた日本脳炎ワクチン制度の課題

2016年10月12日

国保旭中央病院小児科
 北澤克彦

はじめに



ブタ



水田

0歳児、日本脳炎
県内発症25年ぶり

県は11日、香取郡内に住む0歳の男児が日本脳炎になったと発表した。県内での発症は1990年以来25年ぶり。県の担当者は「蚊が媒介する病気。注意してほしい」と呼びかけている。

県疾病対策課によると、男児は発熱のため8月21日、旭市内の病院に入院した。意識障害や脳神経まひがあり、急性脳症が疑われたため、県衛生研究所で検体を調べたところ、ウイルスが見つかった。入院中だが、命に別条はないという。

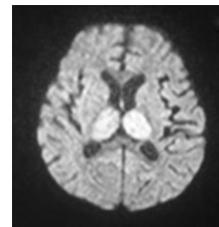
国立感染症研究所のホームページによる

と、日本脳炎のウイルスは豚の体内で増殖し、水田に多いコガタアカイエカを媒介して感染する。感染しても症状が出るのは100～1000人に1人程度だが、発症すると20～40%が死亡し、回復しても45～70%にまひや精神発達障害などの後遺症が残るという。

【野島康祐】



コガタアカイエカ



日本脳炎

平成27年9月12日 毎日新聞千葉版

日本脳炎罹患リスクの高い者に対する生後6か月からの 日本脳炎ワクチンの推奨について

公益社団法人日本小児科学会
予防接種・感染症対策委員会

日本脳炎は・・・中略。

現在、日本における日本脳炎ワクチンの1期の標準的接種時期は、初回接種として3歳に達した時から4歳に達するまでの期間に、6日以上（標準的には6日から28日まで）の間隔をあけて2回、初回免疫終了後6か月以上（標準的にはおおむね1年）あけて1期追加として4歳に達した時から5歳に達するまでの期間に1回となっています。ただし、定期接種の1期として接種可能な時期は生後6～90か月となっており、**希望すれば生後6か月以上であればいつでも接種可能です。**

最近の小児の日本脳炎罹患状況を見ると、熊本県で2006年に3歳児、2009年に7歳児、高知県で2009年に1歳児、山口県で2010年に6歳児、沖縄県で2011年に1歳児、福岡県で10歳児、兵庫県で2013年に5歳児の報告があります。また、2015年千葉県において生後11か月児の日本脳炎症例が報告されました。

日本脳炎流行地域*に渡航・滞在する小児、最近日本脳炎患者が発生した地域・ブタの日本脳炎抗体保有率が高い地域に居住する小児に対しては、生後6か月から日本脳炎ワクチンの接種を開始することが推奨されます。**

平成28年3月23日

はじめに

日本脳炎接種「前倒しを」

学会が呼びかけ

ウイルスを持つ蚊に刺されて感染する日本脳炎の予防接種について、日本小児科学会は、近年患者が報告されるなど感染のリスクが高い地域では、通常3歳で受ける最初の接種を前倒しするよう呼びかけている。3歳未満の子どもが発症した例があることを受けた。

日本脳炎はウイルスを持つ豚の血を吸ったコガタカイエカを介して感染する。感染しても発症するのは100

高リスク地域は 生後6カ月から

1千人に1人とされるが、発症すると20〜40%の人が亡くなり、けいれんや意識障害などの後遺症が残ることもある。過去には年1千人以上の患者が報告された年もあったが、ワクチンの普及もあり1992年以降は年10人以下で推移する。法律では生後6か月から接種できるが、国は標準的なスケジュールを3歳からとしている。ただ、2011年には沖縄県で1歳児、昨年は千葉県で0歳児が日本脳炎にかかった。小児科学会は今年2月、最近患者が報告された地域や豚のウイ

朝日新聞 平成28年8月14日(全国版)

日本脳炎ワクチンは・・・
生後6か月から接種可能

もくじ

1. 症例提示
2. 日本脳炎とはどんな病気か？
3. 日本脳炎の現状(世界と日本)
4. 千葉県のリスク評価
5. ワクチン制度の課題

1. 症例提示

症例： 10か月男児

【主訴】 発熱, ずっと左を見ている

【既往歴】 周産期, 成長発達に異常なし

【生活歴】 自宅近くに食肉(豚)工場あり. 頻繁に蚊に刺されていた

【現病歴】

8月18日 38°C台の発熱あり, 近医で抗菌薬を処方.

20日 解熱なく前医再診. 抗菌薬変更.
帰宅後, ウトウトして左を見ていることが多くなった.

21日 同院を再診し, 当院紹介受診.
意識障害, 左共同偏視を認め脳炎疑いで入院した.
嘔吐下痢なし, 経口摂取と尿量減少あり.

入院時身体所見

【身体所見】

体温 38.6°C, 心拍数 144/分, 呼吸数 48/分, SpO2=96%

〈胸腹部〉呼吸音:清, 心雑音なし. 腹部平坦・軟

〈四肢〉下腿を中心に虫刺痕(陳旧性)多数

【神経学的所見】

項部硬直なし, 意識傾眠, 痛み刺激で弱く啼泣

追視なく両側眼球は左方偏位

対光反応 (+/+), 瞳孔 (2.5/2.5mm)

四肢麻痺あり(右上下肢:1/5, 左上下肢:4/5)

四肢深部腱反射亢進

Babinski徴候 陽性, Chaddock反射 陽性

入院時検査所見(1)

血算			UA	3.5	mg/dl	凝固系		
WBC	15,100	/μl	UN	9	mg/dl	PT	12.0	sec
Hb	10.7	g/dl	Cre	0.30	mg/dl	PT-INR	1.01	
PLT	53.9 × 10 ⁴	/μl	Na	135	mEq/l	aPTT	35.7	sec
生化学			K	4.9	mEq/l	Fib	332	mg/dl
CRP	0.04	mg/dl	Cl	99	mEq/l	FDP	<2.5	μg/ml
TP	6.4	g/dl	Ca	9.5	mg/dl	D-dimer	1.1	μg/ml
ALB	3.7	g/dl	P	4.8	mg/dl	静脈血液ガス		
AST	35	U/l	T-cho	182	mg/dl	pH	7.39	
ALT	11	U/l	血糖	81	mg/dl	pCO ₂	44.5	mmHg
LDH	293	U/l	乳酸	8.2	mg/dl	HCO ₃ ⁻	26.3	mmol/L
ALP	313	U/l	アンモニア	74.2	μg/dl			
CK	36	U/l						

⇒異常なし

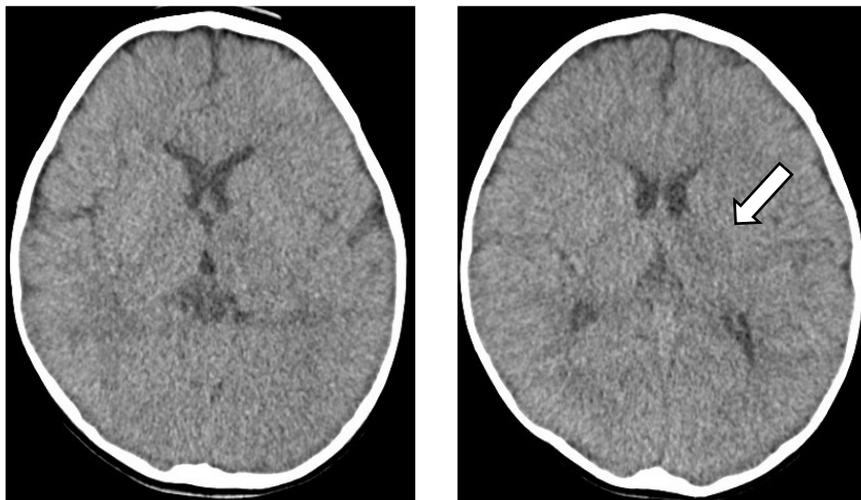
入院時検査所見(2)

尿定性		髄液検査			迅速検査	
比重	1.020	細胞数	43	/μl	鼻汁RSウイルス	陰性
pH	6.5	単核	93	%		
蛋白	+1	多核	7	%	細菌培養	
糖	—	蛋白	33	mg/dl	血液	発育なし
ケトン体	—	糖	70	mg/dl	尿	発育なし
潜血	—	圧	180	mmH ₂ O	鼻汁	常在菌のみ
尿沈渣					髄液	発育なし
RBC	0-1 /HPF					
WBC	0-1 /HPF					

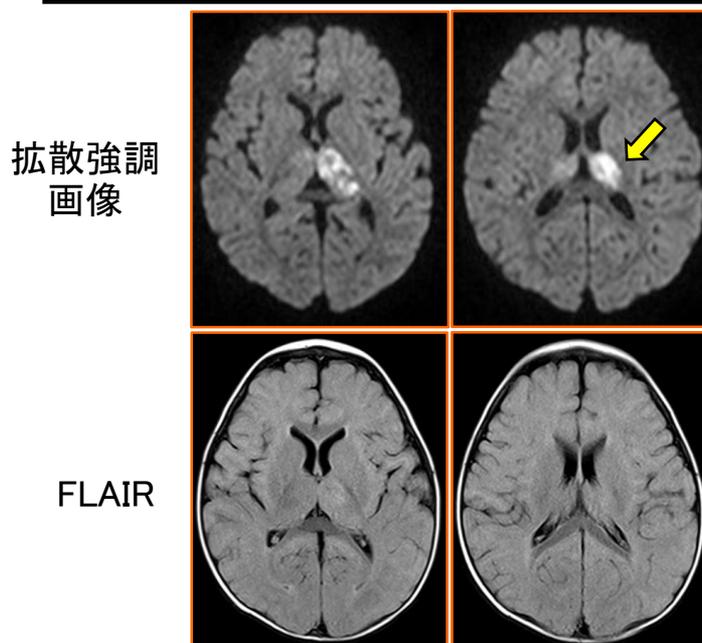
脳炎?

千葉県衛生研究所に
ウイルス学的検査依頼
⇒髄液, 咽頭, 便検体

入院時脳CT所見



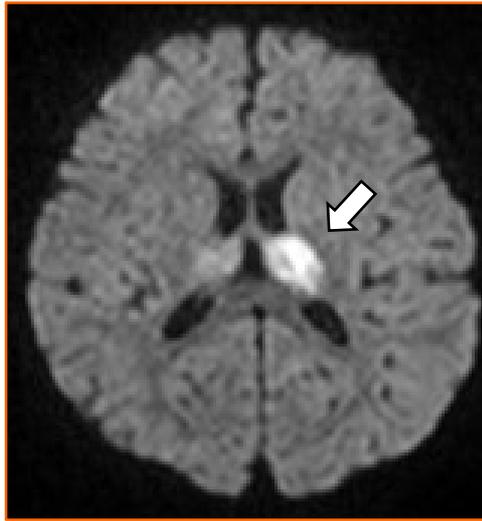
入院時脳MRI所見



拡散強調
画像

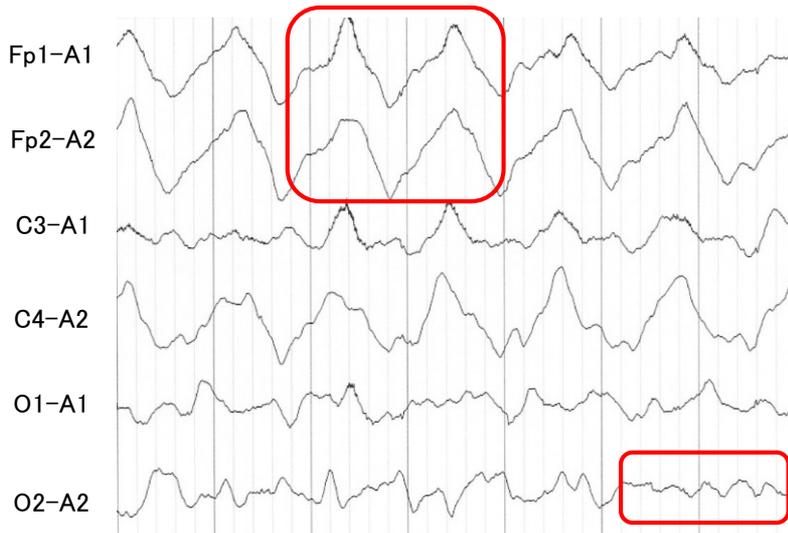
FLAIR

両側視床の脳炎

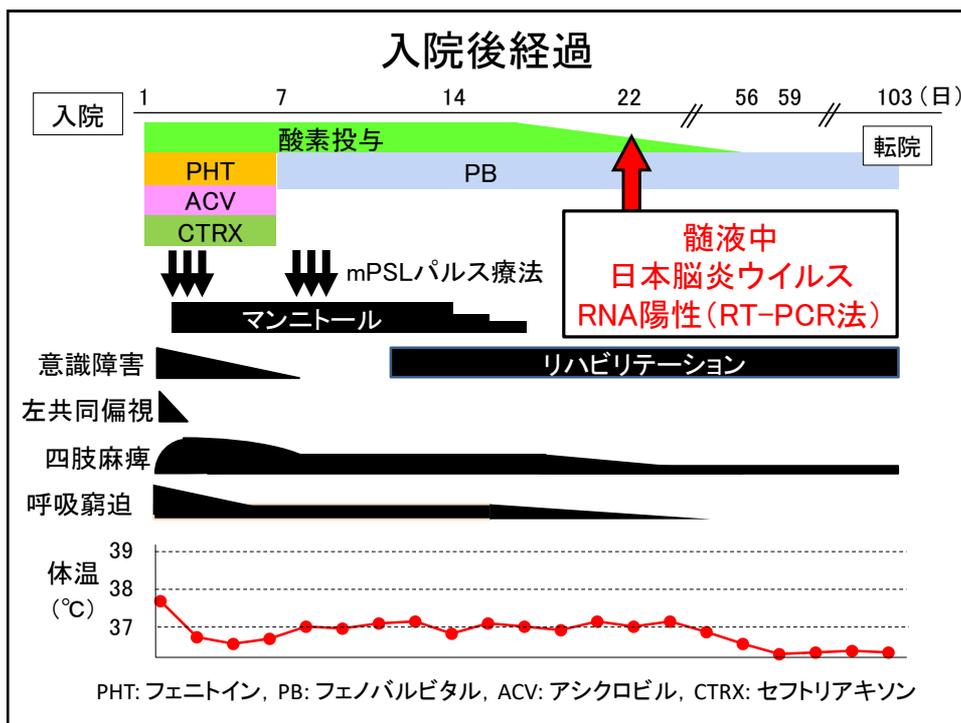


両側(左>右)視床に炎症, 浮腫⇒日本脳炎に特徴的

入院時脳波所見



全般性高振幅徐波⇒大脳全体の機能低下



ウイルス学的検査 (千葉県衛生研究所)

髄液 (RT-)PCR (入院22日目)		日本脳炎HI抗体価	
日本脳炎ウイルス	陽性	8月22日 (第2病日)	10倍
ムンプスウイルス	陰性	8月31日 (第11病日)	80倍
アデノウイルス	陰性	11月7日 (第79病日)	160倍
エンテロウイルス属	陰性		
パレコウイルス	陰性		
ヒトヘルペスウイルス6型	陰性		
ヒトヘルペスウイルス7型	陰性		
単純ヘルペスウイルス1型	陰性		
単純ヘルペスウイルス2型	陰性		

確定診断

MRIの変化



8/21

9/25

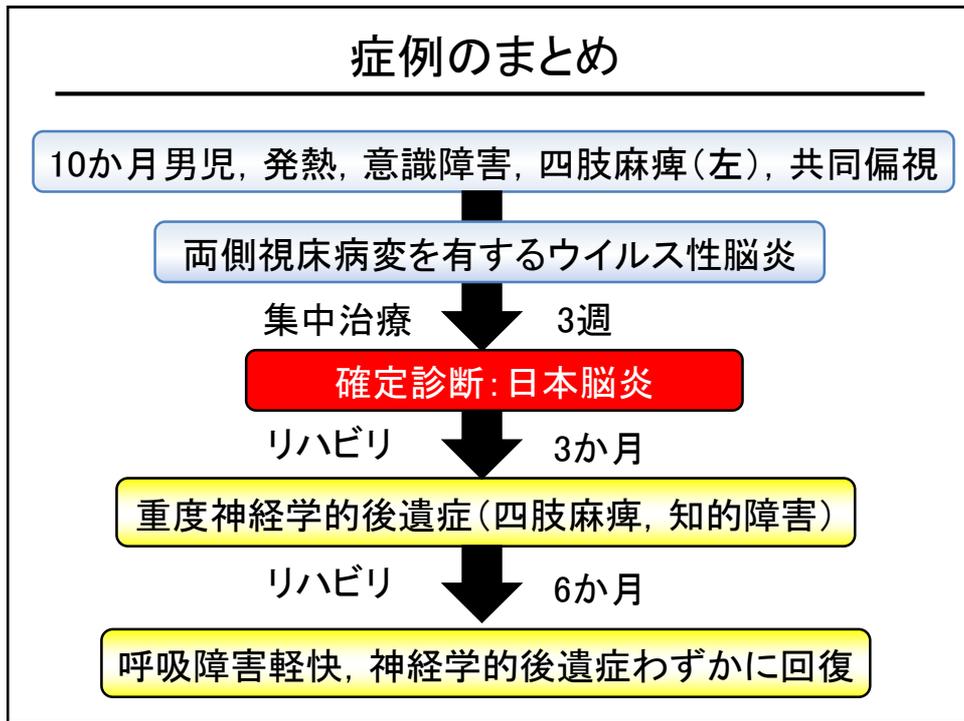
10/22

両側視床の破壊, 両側大脳の委縮

転院時所見(103日目, 1歳1か月)

- ✓意識レベル 清明, あやすと笑顔あり. 追視良好
- ✓運動障害 四肢麻痺 右上肢:3/5, 左上肢:2/5
右下肢:2/5, 左下肢:1/5
体幹麻痺 定頸未, 寝返り未
- ✓筋緊張 筋弛緩薬 4剤使用
- ✓呼吸 発症9週目に酸素投与中止
- ✓栄養 経口摂取+経管栄養

重度痙性四肢麻痺

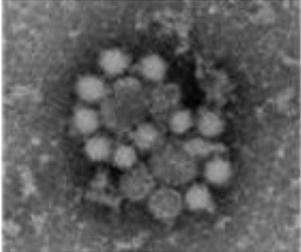


2. 日本脳炎とはどんな病気か？ (Japanese Encephalitis)

原因

●フラビウイルス科
フラビウイルス属

- ・日本脳炎ウイルス(4類)
- ・西ナイル熱ウイルス(4類)
- ・セントルイス脳炎ウイルス(4類)
- ・マレー溪谷脳炎ウイルス(4類)
- ・ジカウイルス(4類)
- ・デングウイルス(4類)
- ・黄熱ウイルス(4類)



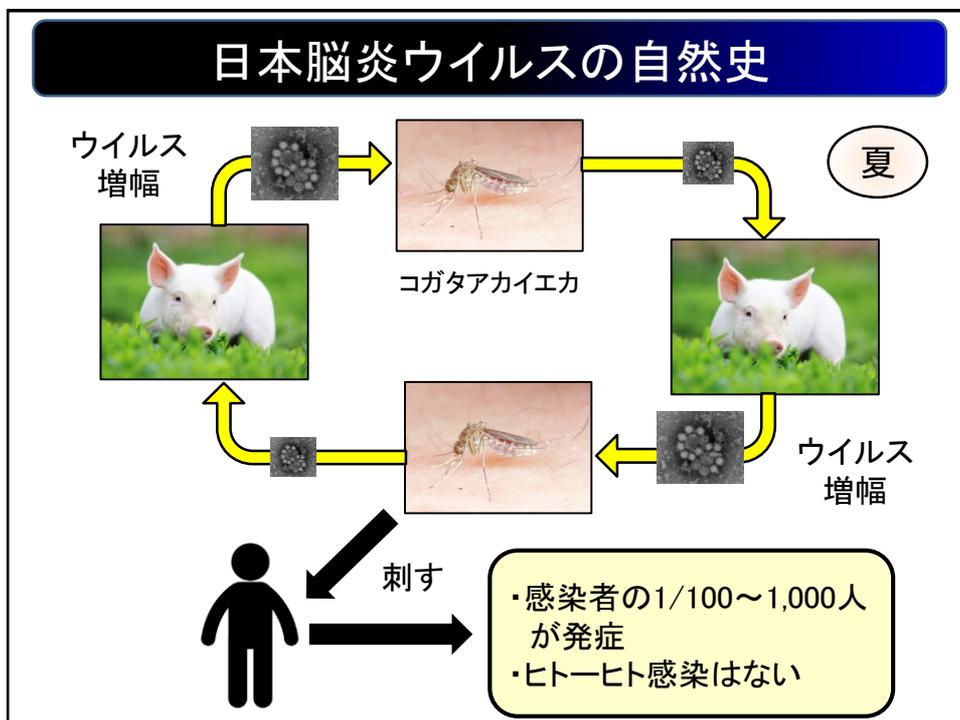
日本脳炎ウイルス
(公衆衛生研究所撮影)

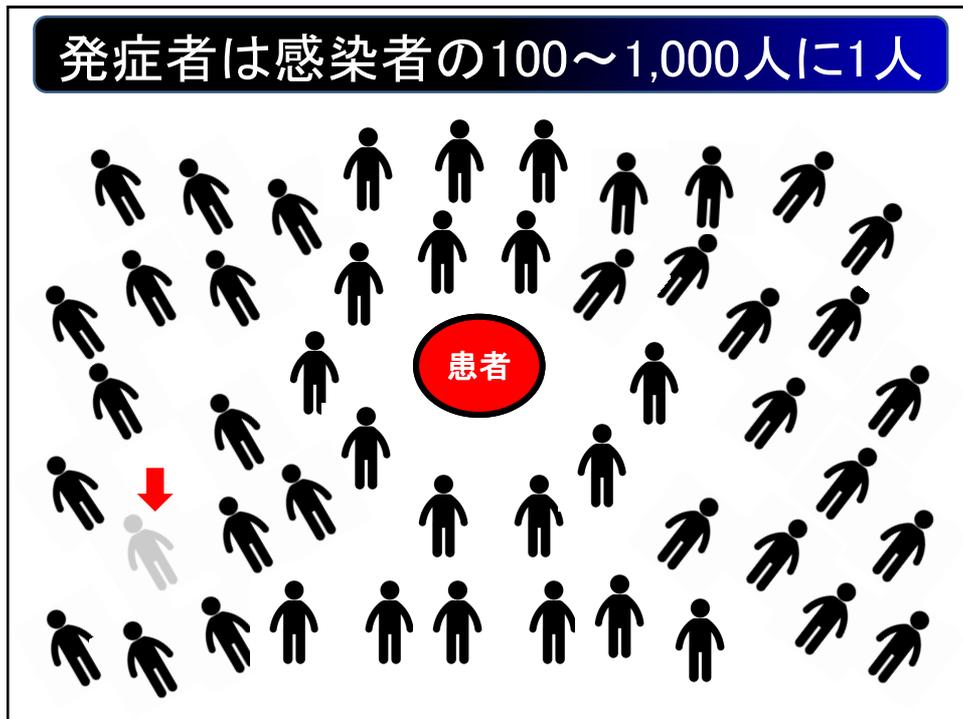


コガタアカイエカ



ヒトスジシマカ





臨床症状・検査

- 潜伏期間 6～16日
- 症状 発熱, 頭痛, 嘔気, めまい
意識障害, けいれん, 四肢麻痺, 球麻痺
- 検体検査 髄液検査: 細胞増多, 蛋白上昇
血液検査: 異常なし
- 画像検査 脳CT⇒初期は変化乏しい
脳MRI⇒対称性の視床病変が特徴

診断

★夏場, ワクチン未接種者の脳炎⇒日本脳炎の鑑別必要

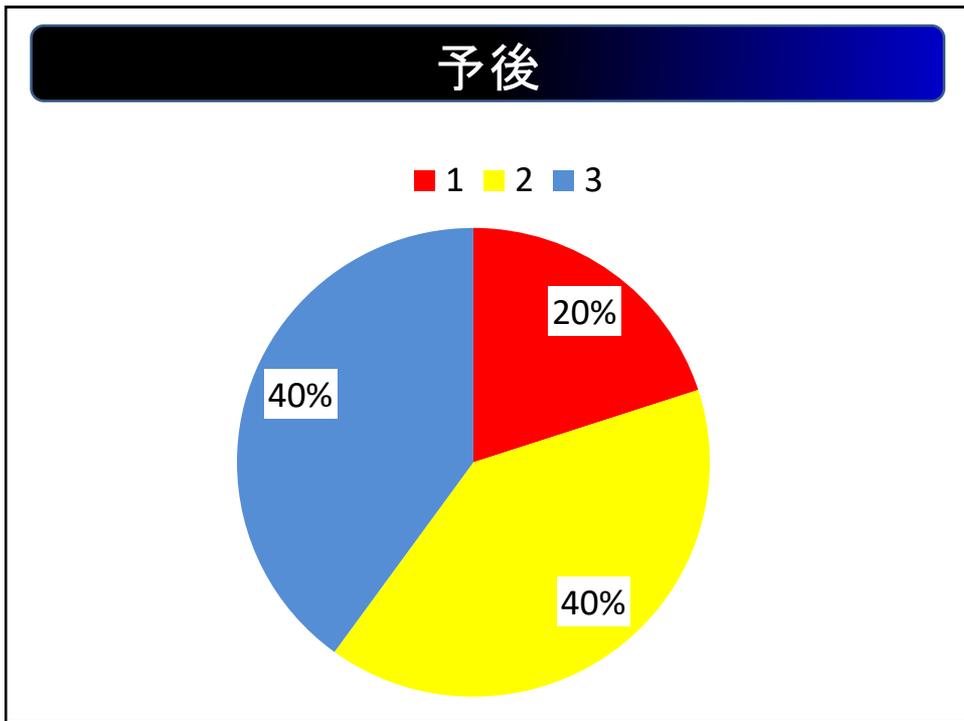
- 抗体検査 血液検査で抗体価上昇
- ウイルス分離 通常困難
- RT-PCR
(ウイルスRNA) 必ずしも陽性にならない

確定診断は容易ではない⇒
診断されていない症例も少なくない？

治療

- 有効な抗ウイルス薬なし
- 対症療法(抗けいれん薬, 酸素, 点滴など)
- リハビリテーション

発症すると自然経過を変えられない



日本脳炎は・・・

診断が難しく・・・

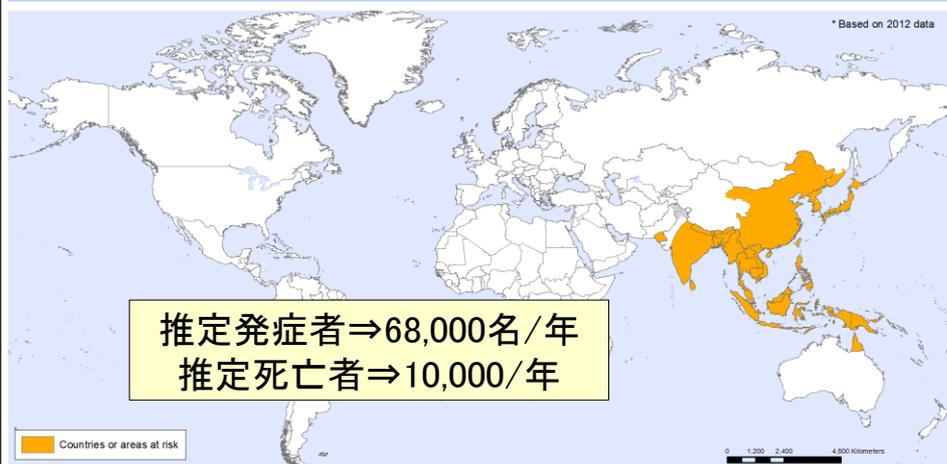
治療法がない

予後不良の感染症

3. 日本脳炎の現状(世界と日本)

世界からみた危険地域(WHO)

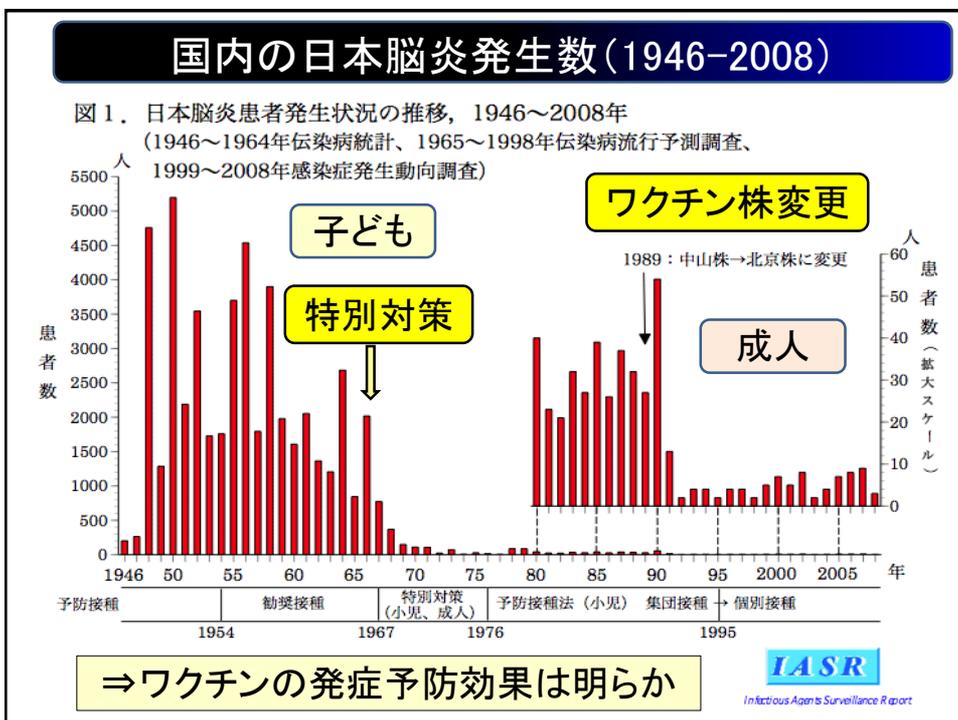
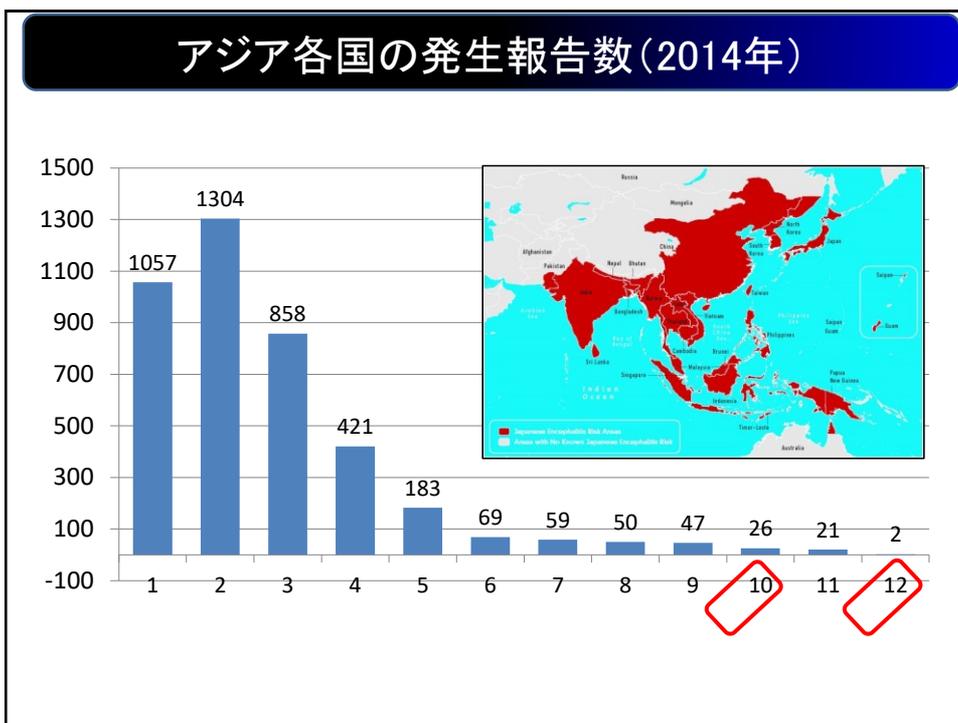
Japanese encephalitis, countries or areas at risk*



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

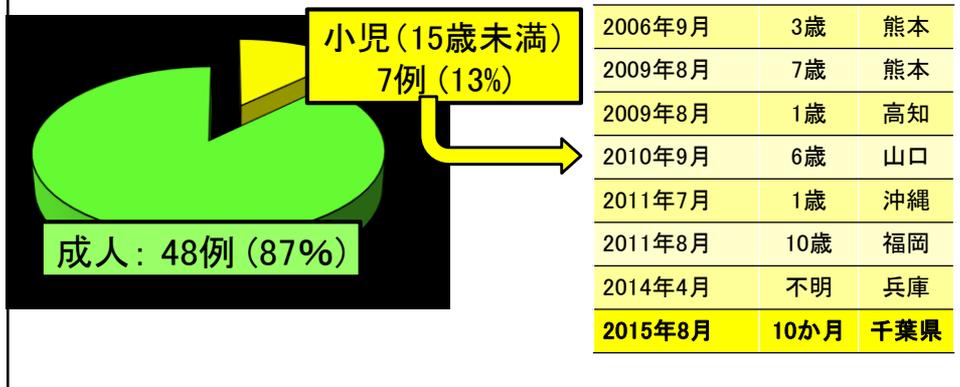
Data Source: World Health Organization/CDC
Map Production: Public Health Information and Geographic Information Systems (GIS)
World Health Organization

World Health Organization
© WHO 2012. All rights reserved

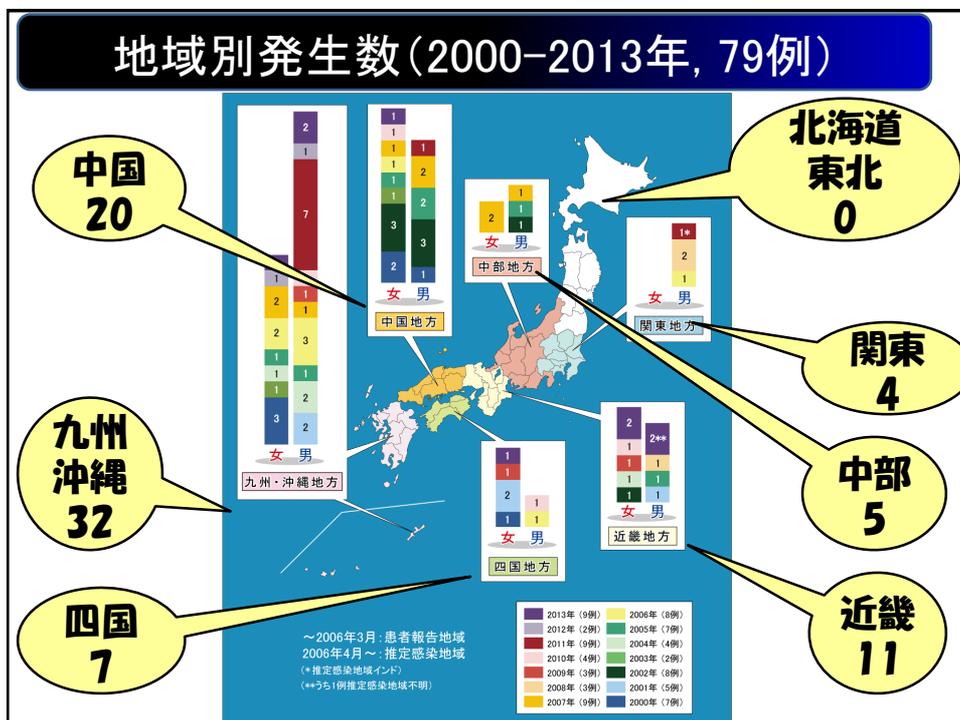


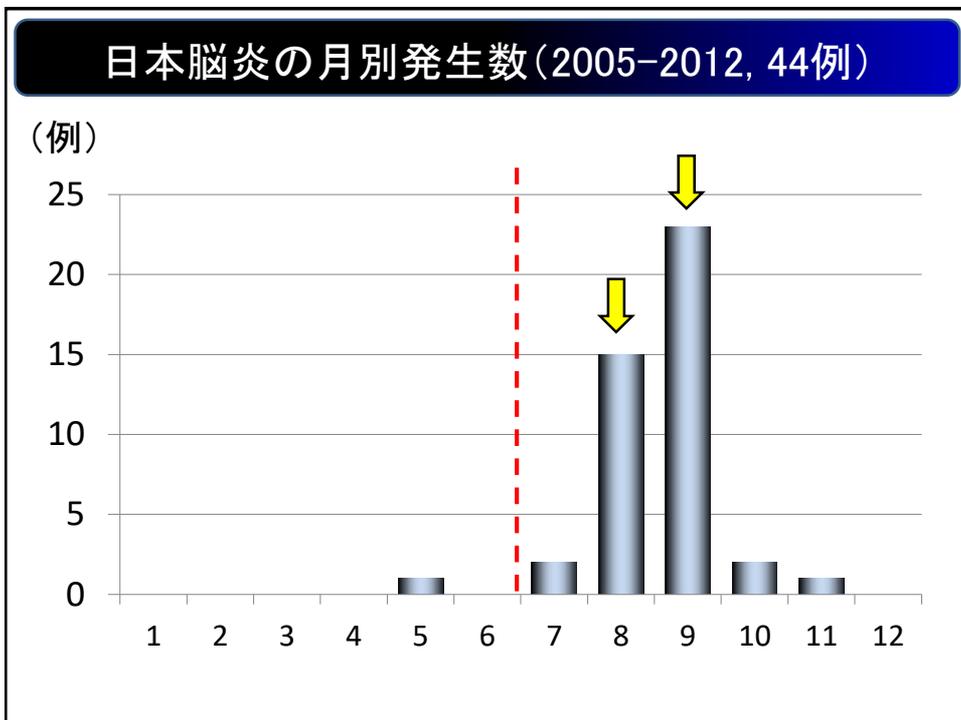
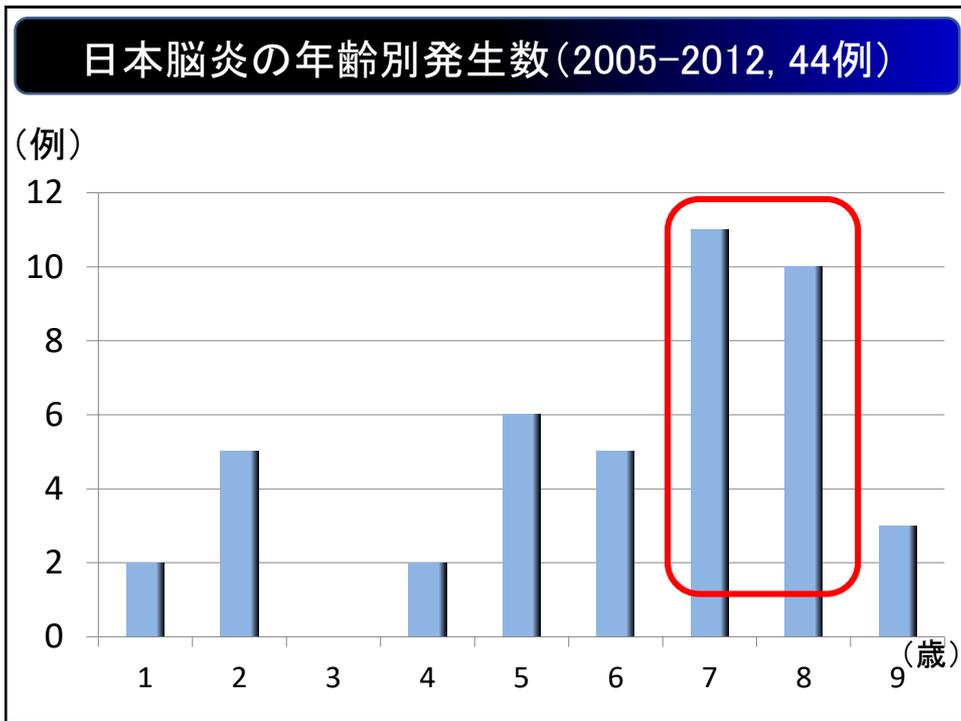
国内の日本脳炎発生数(2005-14)

- ・1992年以降、年間発症者数は10人以下
- ・10年間で55例
- ・ほとんどが西日本地域で発生
- ・千葉県内では、1990年以降発症者なし



地域別発生数(2000-2013年, 79例)

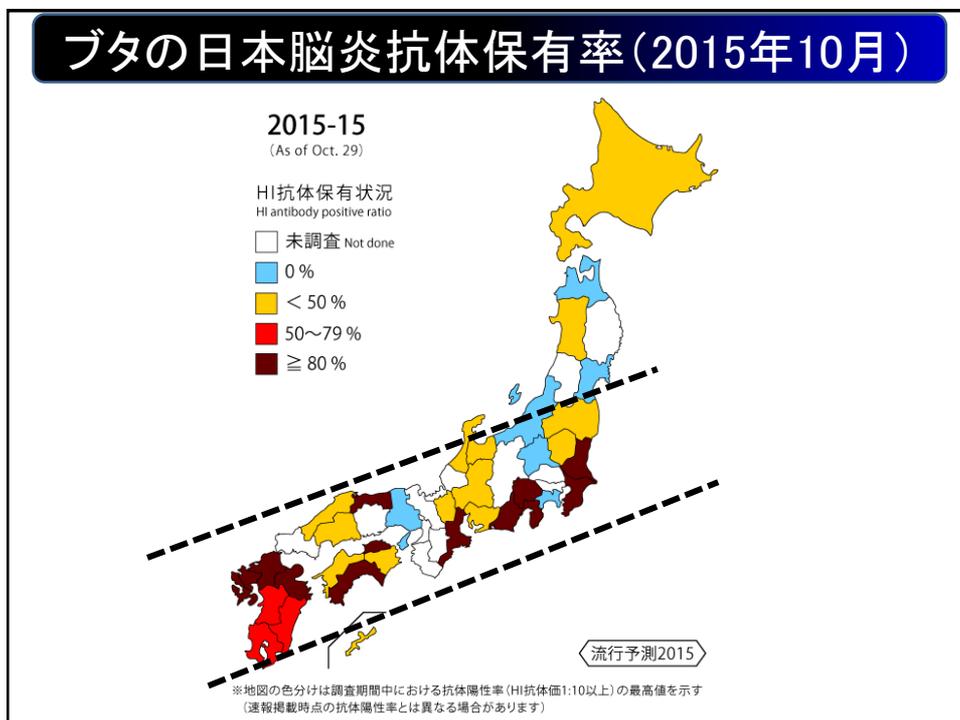
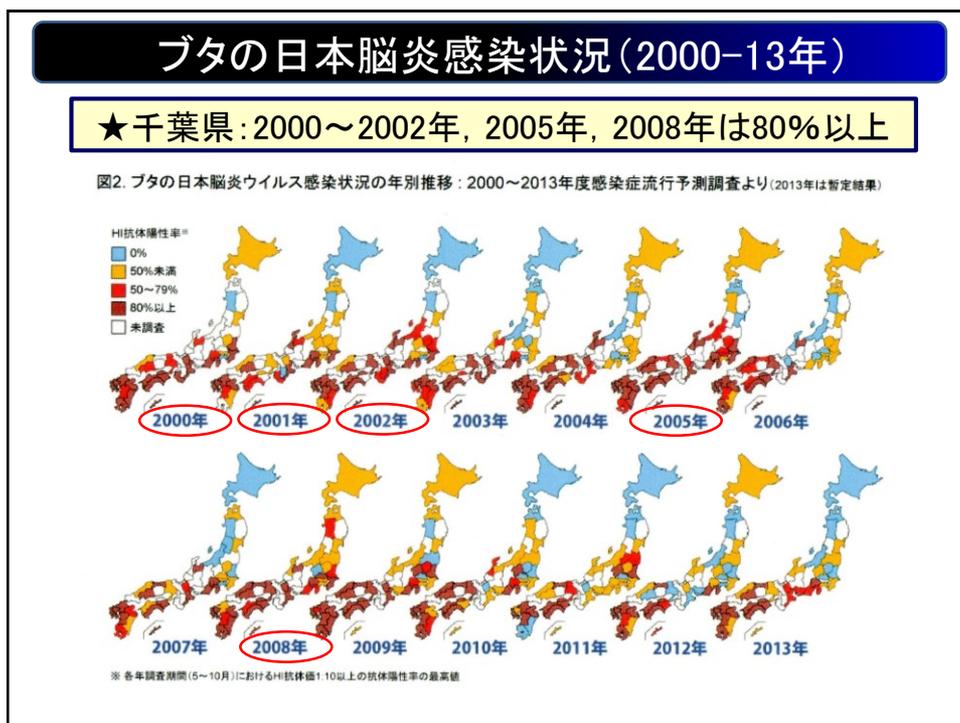


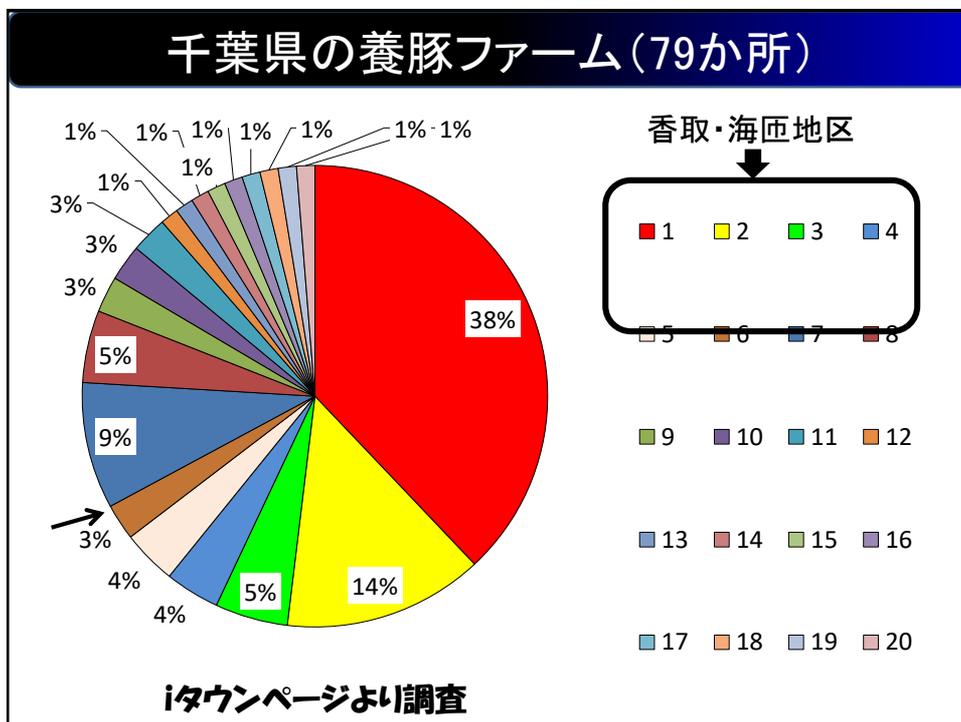
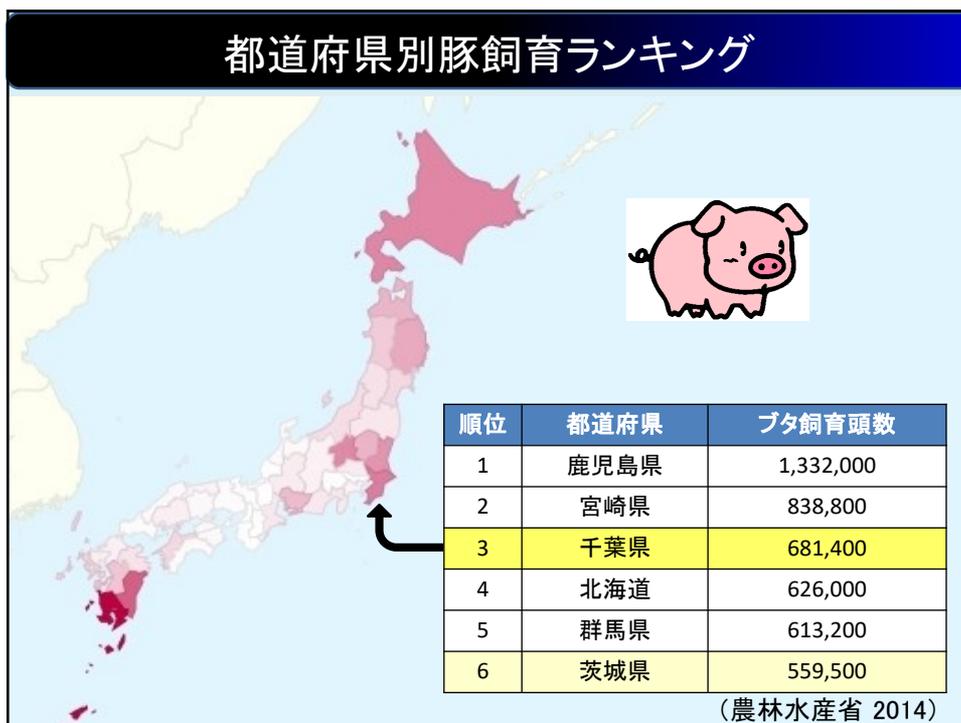


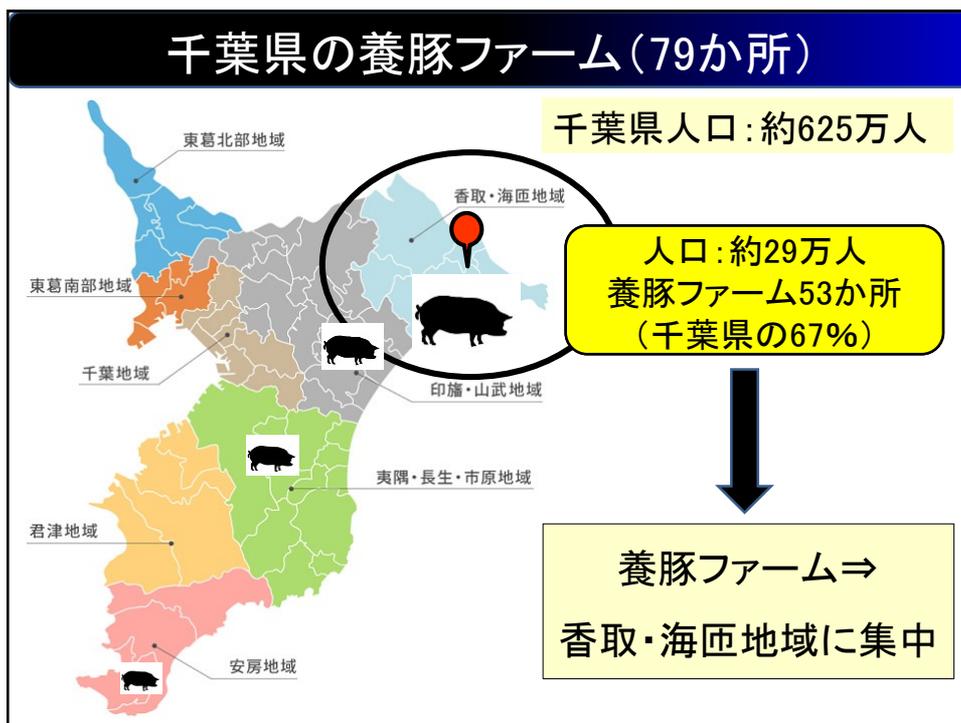
日本脳炎の現状：まとめ

- ワクチンの導入で大幅に患者減少
- 年間発生数は10名未満
- 西日本に発生が多い
- 成人症例が多い
- 患者は蚊が増える夏場(8~9月)に発生する

4. 千葉県のリスク評価







千葉県香取海匝地区の風景

養豚ファーム



水田

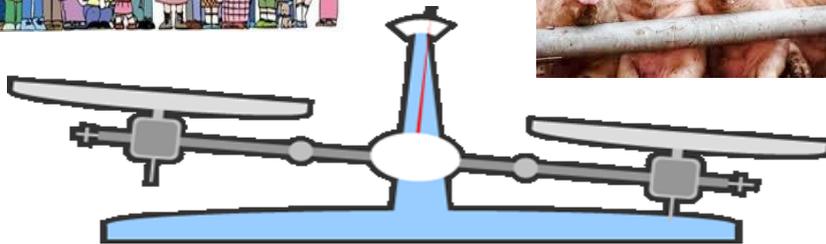
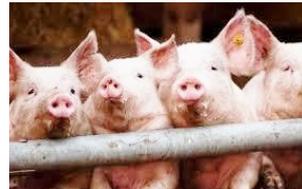
千葉県香取海匝保健診療圏では・・・？

29万人

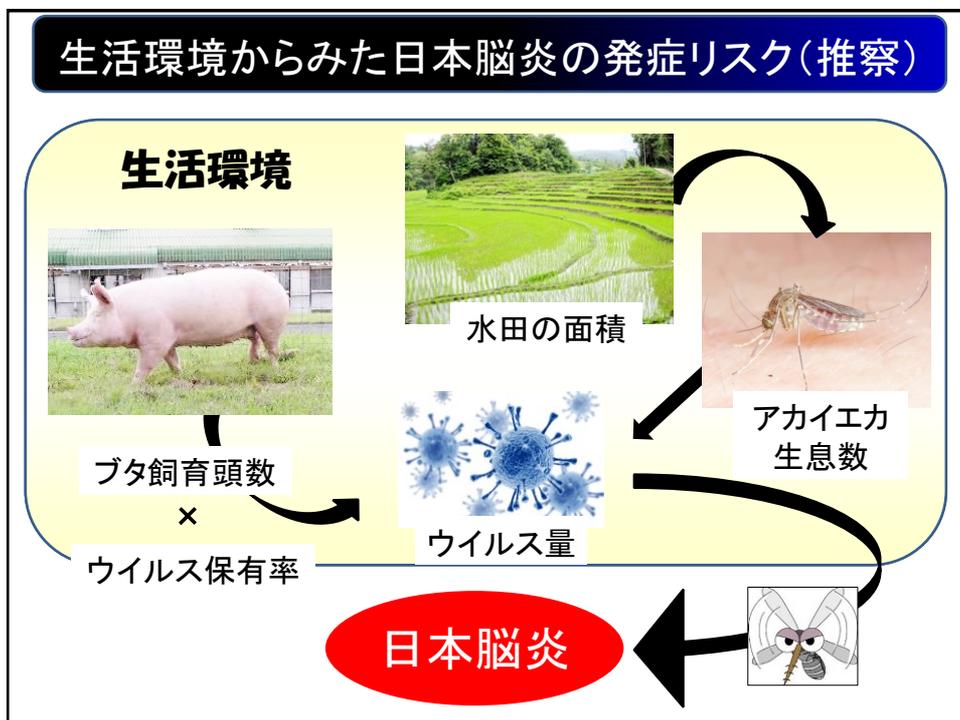
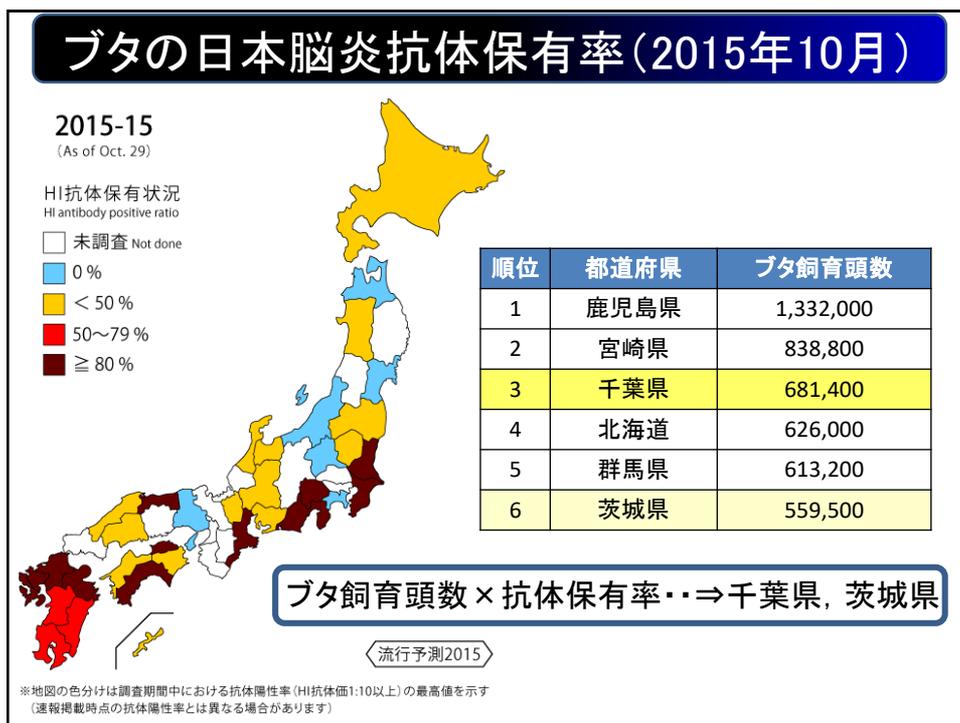


$681,400 \text{頭} \times 53/79 \approx 46 \text{万頭}$

46万頭



あくまで推計に過ぎませんが・・・



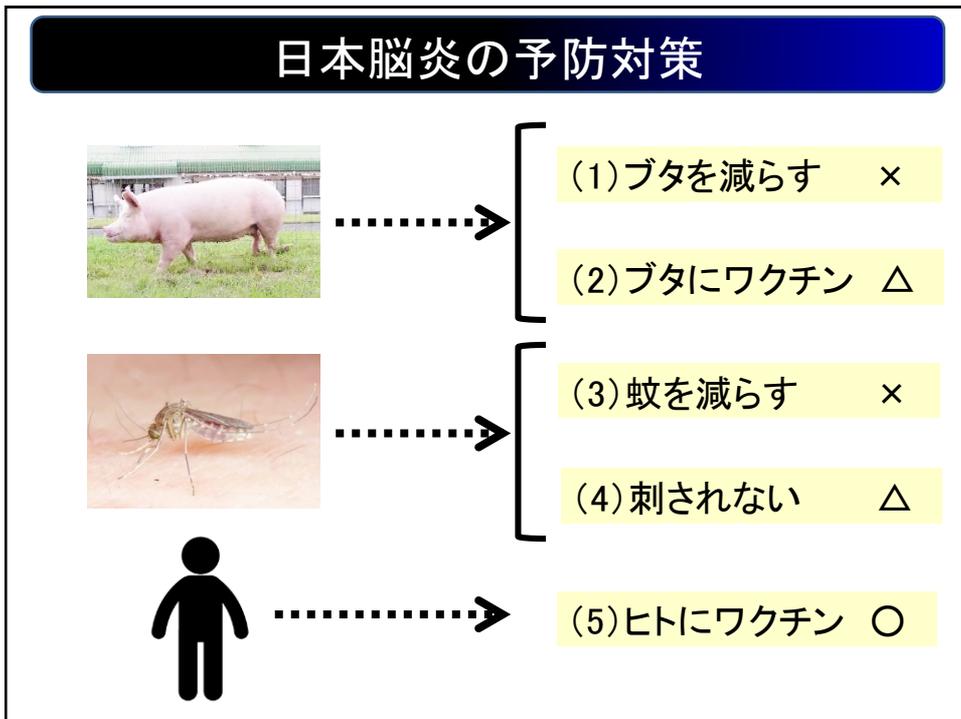
千葉県における日本脳炎のリスク

- 夏にはブタの日本脳炎抗体保有率上昇
- 養豚ファームの2/3以上が香取海匝地区に存在
- 養豚(ファーム)と蚊(水田)が生活圏内に共存
⇒香取海匝地区は千葉県内でも特にハイリスク
- 夏には子ども達は日常的に蚊に刺される
- 日本脳炎ワクチンの標準接種年齢は3歳

香取海匝地区の3歳未満の子ども達⇒特に危ない!!

5. 日本脳炎ワクチン





- ### 日本脳炎ワクチンの種類(世界)
- 不活化ワクチン
 - ① マウス脳由来ワクチン
⇒ WHO推奨せず(2015年)
 - ② Vero細胞由来ワクチン
⇒ 国内ワクチン(2010年～)
 - 生ワクチン
 - ③ 弱毒生ワクチン
 - ④ 組み換え生ワクチン

2005年の日本脳炎ワクチン勧奨接種中止

- 従来(マウス脳)ワクチンの問題点
 - ・大量のマウスが必要, 焼却処理による環境問題
 - ・未知の病原性物質混入の可能性
 - ・動物保護
- ワクチン後の重篤な急性散在性脳脊髄炎(アデム)



- 2005年, 積極的勧奨接種中止



Vero細胞由来ワクチンの開発

- 2010年, 積極的勧奨接種再開

日本脳炎ワクチン再開(2011年5月～)

医 療 機 関 の 皆 様 へ ご 案 内

| 平 成 2 3 年 5 月 2 0 日 か ら |

平成17～21年度の間に
日本脳炎の予防接種の機会を逃した方々の
接種時期が緩和されました。

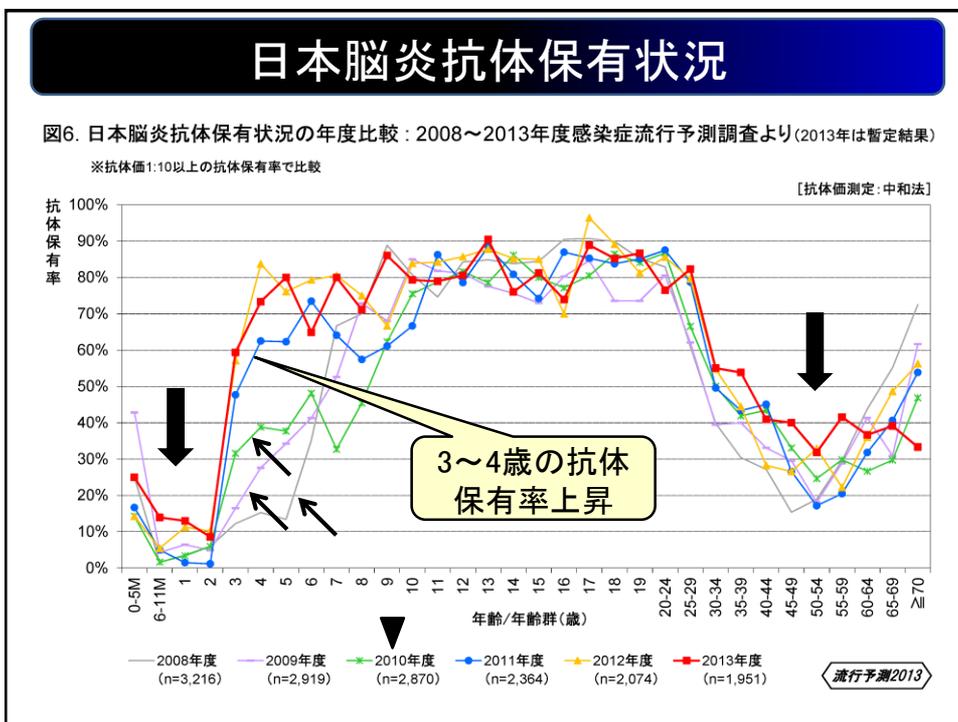
 厚生労働省

現行の日本脳炎ワクチン接種スケジュール

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン ①ジェービックV® (田辺三菱)
②エンセバック® (アステラス)

対象者	標準的な接種期間	回数	間隔	接種量
●第1期初回 <u>生後6～90ヶ月</u>	<u>3歳に達した時から</u> 4歳に達するまでの期間	2回	6日以上 (標準的には 28日まで)	3歳以上 0.5ml 3歳未満 0.25ml
●第1期追加 生後6～90ヶ月	4歳に達した時から 5歳に達するまでの期間	1回	第1期初回 接種終了後 6月以上 (標準的には 1年)	3歳以上 0.5ml 3歳未満 0.25ml
●第2期初回 9歳以上12歳未満	9歳に達した時から 10歳に達するまでの期間	1回		0.5ml

(予防接種ガイドライン 2016年度版)



WHOによる日本脳炎ワクチンの推奨(2015)

Table 2: Summary of WHO Position Papers - Recommended Routine Immunizations for Children February 2015

Antigen	Age of 1st Dose	Doses in Primary Series	Interval Between Doses			Booster Dose	Considerations (see Footnotes for details)
			1 st to 2 nd	2 nd to 3 rd	3 rd to 4 th		
Recommendations for children residing in certain regions							
Japanese Encephalitis ¹¹	Inactivated Vero cell-derived vaccine	2 generally	4 weeks (generally)				Vaccine options and manufacturer's recommendations; Pregnancy; Immunocompromised
	6 month	1					
	Live attenuated Live recombinant vaccine	1					
Yellow Fever ¹²	9-12 months with measles-containing vaccine	1					
Tick-Borne Encephalitis ¹³	≥ 1 yr FSME-Immun and Encepur	3	1-3 months FSME-Immun and Encepur	5-12 months FSME-Immun and Encepur		At least 1 Every 3 years (see notes)	Definition of high-risk Vaccine options Timing of booster
	≥ 3 yrs TBE_Moscow and Encevir		1-7 months TBE-Moscow and Encevir	12 months TBE-Moscow and Encevir			

- 危険地域(国)では・・・
⇒不活化ワクチンを
⇒生後6か月から4週あけて2回
- 追加接種に関しては特別な推奨なし

日本の標準接種年齢は3歳・・・?

アジア各国における日本脳炎ワクチンの現状*

国	ワクチンの種類	初回接種月齢	地域/全国
中国	生ワクチン	9か月	全国
インド	生ワクチン	9か月	一部の地域
スリランカ	不活化	9か月	全国
タイ	生ワクチン	18か月	一部の地域
ベトナム	不活化	12か月	一部の地域
韓国	生/不活化ワクチン	12か月	全国
日本	不活化	36か月	全国

* WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2015 global summary

日本脳炎ワクチンの問題点

- アジア諸国に較べ接種年齢が高い
- “ハイリスク地域”の定義があいまい
- 集団予防効果はない(個人防御)
- 発生数がきわめて少ない
⇒有効性を実感しにくい

生後6か月からの日本脳炎ワクチン接種の問題点

- 年齢によって接種量が異なり煩雑
⇒間違い易い
- 0.5mlバイアル1本で0.25mlしか使えない
⇒無駄が多い
- 副反応が十分検証されていない
(当日の高熱が多い印象あり)
- 自治体(市町村)の取り組みに温度差
⇒国や県レベルの行政指導が必要?
- 2歳未満でのワクチンが盛りだくさん

日本脳炎罹患リスクの高い者に対する 生後6か月からの日本脳炎ワクチンの推奨について (日本小児科学会 平成28年3月23日)

誰が? どうやって?
保護者に周知

誰が接種?

保健所

医師会

自治体

医療機関

ハイリスク地域の子も達には6か月から接種したい

千葉県旭市の取り組み

千葉県は日本脳炎の発生 リスクが高い地域です。

ブタの日本脳炎抗体保有率

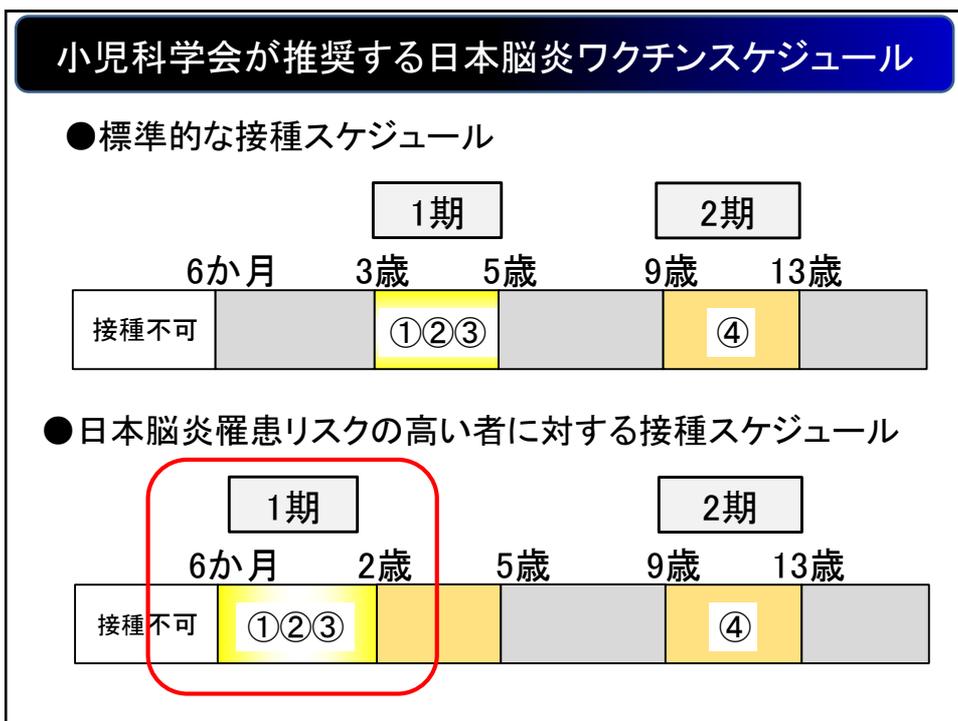
2015-15
(As of Oct. 29)

HI抗体保有状況
HI antibody positive ratio

- 未調査 Not done
- 0%
- < 50%
- 50~79%
- ≥ 80%

流行予測2015

※地図の色分けは調査期間における抗体陽性率(HI抗体価1:10以上)の最高値を示す(通報掲載時点の抗体陽性率とは異なる場合があります)



Take Home Message

- 2015年8月，千葉県北東部で日本脳炎乳児例が発生
- 各自治体は，標準接種年齢(3歳以上)にとらわれず
リスクに応じて生後6か月からの接種を考慮すべき