

日本脳炎予防接種による抗体の産生について

2. ワクチン接種後の中和抗体の推移について

宇良宗輝 仲地国夫 吉田朝啓
照屋寛善

まえがき

沖縄県下で、初めて日本脳炎予防接種が任意の形で実施されるにあたり、3～15才の年齢層を対象に、現行日本脳炎ワクチンを接種した場合、1コースの免疫（基礎免疫）終了後の採血で、¹⁾全例にHI抗体が証明されたことについては前報で述べた。

最近、漸く中和抗体測定用機器が整備されたので、保存血清について中和法で抗体価を測定し、ワクチン接種前の低年齢層の集団免疫レベルを推定することができた。また追加免疫から約3年後の抗体の推移を追跡した。²⁾以下にその概要を述べる。

材料および方法

1. 供試血清
¹⁾既報HI抗体価の測定に供した保存血清および那覇市繁多川に居住する児童・生徒29人から、昭和52年4月に得られた血清を用いた。
2. HI抗体価の測定
¹⁾前報同様、JaGAR 01抗原の8単位を用いて、マクロ法で測定した。
3. 中和抗体価の測定
³⁾大谷らの方法に準じて行なった。すなわち可検血清を5%に子ウシ血清（GIBCO社製品）を含むLH液で1:10に希釈したのち56℃30分非働化し、それぞれのHI抗体価まで血清を希釈した。JaGAR01株感染マウス脳乳剤で調製されたウイ

ルス液の140～180PFU/0.2mlを等量希釈血清に加え、金属性の通気キャップで施蓋して、37℃のCO₂ふ卵器で90分感作したのち、予め用意されたニワトリ胎児細胞の20時間培養シャーレ（60mmφ）に0.2mlずつ接種した。ウイルス対照として、希釈液を等量加えた10枚のシャーレを用意した。90分間CO₂ふ卵器で吸着したのち、一次寒天培地を重層し、48時間培養後に1:1,200の中性紅水溶液を10%に含む二次寒天培地で染色した。24時間、48時間後にブラックを計数し、対照の平均ブラック数に対する減少率をチャート法で求めた。¹⁰⁾

調査結果

表1にワクチン接種前血清のHIおよび中和抗体陰性率を示した。1:10以上を陽性とする、昭和48年7月採血のグループA、BではHI抗体陰性率は97.4%で、中和法では93.5%の陰性率であった。県外でワクチン接種を受けた1例と未接種の4例に中和抗体が検出された。

HI抗体陽性を示した2例（抗体価はいずれ1:10）の中和抗体価は、未接種例では1:320、ワクチン接種歴を有するものでは1:40であった。その他の中和抗体陽性例では、1:10～1:20の低い抗体価が測定された。このことから両グループにおける不顕性感染率は5.3%と算定された。

一方、偽ワクチン（Placebo）の使用が困難で、追跡調査の行われたグループBの居住地周辺で、

表-1. ワクチン接種前の日本脳炎H I および中和抗体陰性率

調査年月	グループ	例数	H I 抗体		中和抗体		中和抗体 陽性例数
			陰性数	陰性率	陰性数	陰性率	
昭 48.7	G-A	32	31	96.9%	29	90.6%	3 ⁺⁻
〃	G-B	45	44	97.8%	43	95.6%	2 ⁻⁻
合 計		77	75	97.4%	72	93.5%	5 ⁺¹ -4
49.7	G-C	24	22	91.7%	22	91.7%	2 ⁺⁺

+ : ワ歴有 - : ワ歴無

翌年の7月に対照として採血されたグループCでは、県内接種によってワクチン歴を有する2例のみにH I 抗体および中和抗体(1:20、1:40)が検出され、抗体陰性率は91.7%であった。

ワクチン接種前抗体を保有しない29例の児童・

生徒の基礎免疫完了から約3年後の追跡調査では、7例(24.1%)にH I 抗体が検出された。これを中和法で測定すると1:10~1:40の値で28例(96.6%)に抗体が証明された。

表-2. 日本脳炎予防接種後のH I および中和抗体価の推移

No.	氏名	年齢	性別	前採血	採 血 (2)		採 血 (3)		採 血 (4)	
				HI, NT価	HI価	NT価	HI価	NT価	HI価	NT価
1	K. U	7	M	< 1 : 10	< 1 : 10	1 : 20	1 : 160	1 : 320	< 1 : 10	1 : 40
2	H. T	5	M	〃	1 : 20	1 : 40	1 : 160	1 : 640	< 1 : 10	1 : 40
3	M. I	8	M	〃	< 1 : 10	1 : 10	1 : 40	1 : 160	< 1 : 10	1 : 10
4	T. M	7	M	〃	< 1 : 10	1 : 40	1 : 20	1 : 80	< 1 : 10	1 : 20
5	S. T	8	F	〃	1 : 10	1 : 10	1 : 80	1 : 160	< 1 : 10	1 : 40
6	T. T	8	F	〃	< 1 : 10	1 : 10	1 : 40	1 : 160	< 1 : 10	1 : 20
7	K. F	10	M	〃	1 : 20	1 : 20	1 : 160	1 : 160	1 : 10	1 : 20
8	S. T	10	M	〃	< 1 : 10	1 : 20	1 : 40	1 : 160	< 1 : 10	1 : 20
9	M. M	11	F	〃	< 1 : 10	1 : 10	1 : 10	1 : 160	< 1 : 10	1 : 10
10	K. U	13	F	〃	1 : 20	1 : 80	1 : 40	1 : 160	1 : 10	1 : 20
11	M. U	11	F	〃	< 1 : 10	1 : 10	1 : 40	1 : 160	1 : 20	1 : 40
12	M. F	7	M	〃	1 : 20	1 : 40	1 : 80	1 : 320	< 1 : 10	1 : 10
13	A. F	9	F	〃	< 1 : 10	1 : 10	1 : 20	1 : 40	< 1 : 10	< 1 : 10*
14	T. T	13	M	〃	1 : 20	1 : 40	1 : 160	1 : 640	1 : 10	1 : 40
陽 性 率				0 %	42.9%	100%	100%	100%	28.6%	92.9%

注 採血(2): 初回免疫から1月後、 採血(3): 追加免疫から1月後
採血(4): 追加免疫から約3年後、 * 中和抗体価 1 : 8.2

図1. 日本脳炎ワクチン接種後のHI抗体価の推移

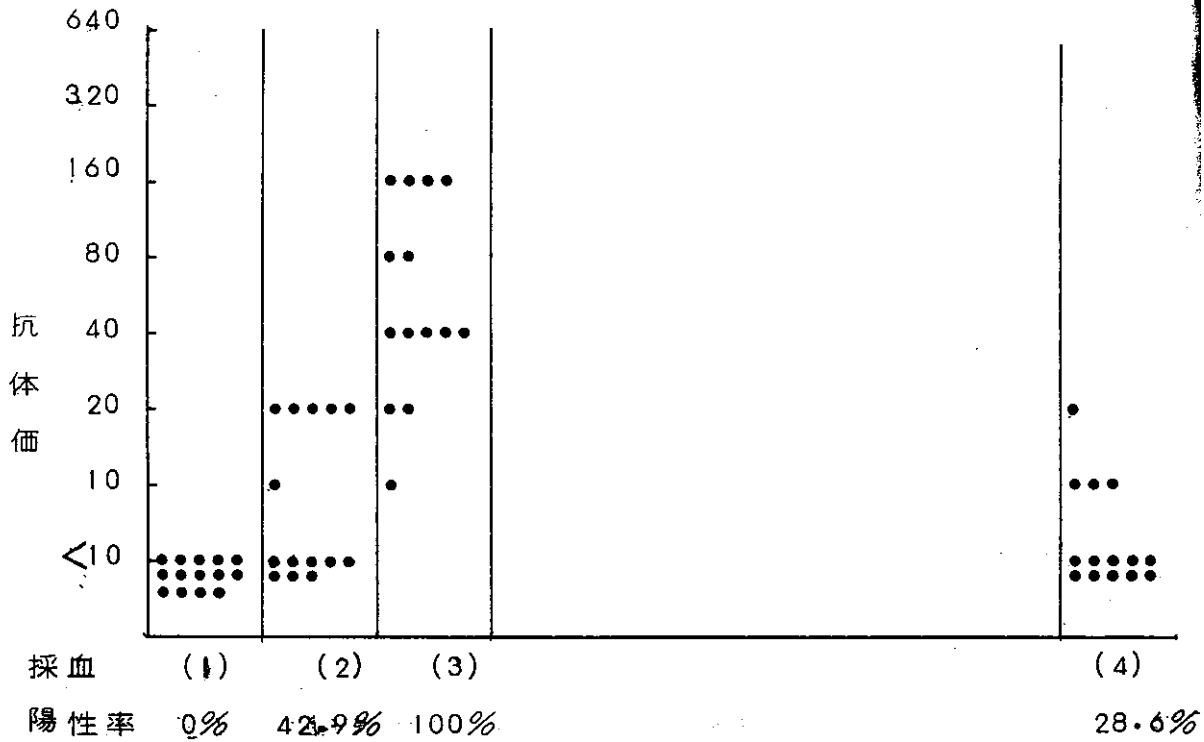
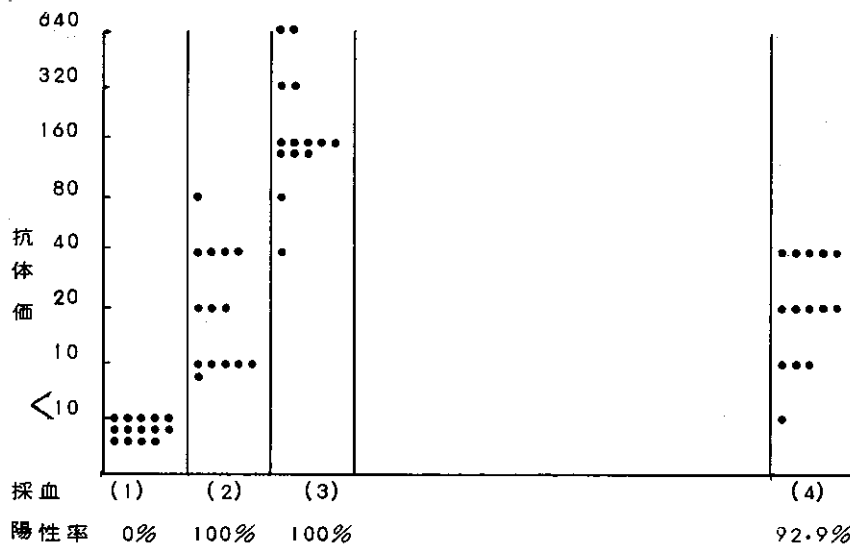


図2. 日本脳炎ワクチン接種後の中和抗体価の推移



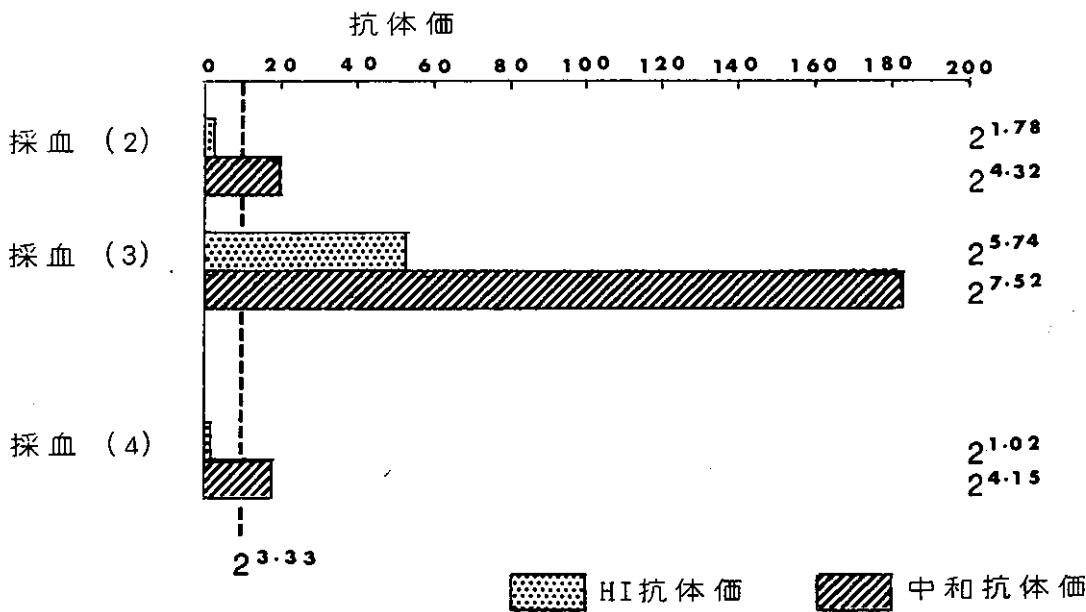
注 採血(1):前血清、 採血(2):初回免疫から1月後、
採血(3):追加免疫から1月後、 採血(4):追加免疫から約3年後。

表2、図1、2では、一連の血清の得られた14例について、同時に測定して得られたHIおよび中和抗体価の推移を示した。すなわち、初回免疫後のHI抗体陽性率は42.9%であるが、中和法で測定すると、100%の陽転を示し、追加免疫によって、両抗体にBooster効果あらわれ、HI抗体価で1:10~1:160、中和抗体価では1:40~1:640に上昇した。その後抗体は減衰し約3年後では、HI抗体陽性率は28.6%に低下した。ところが中和抗体では92.9%に感染防禦に有効なレベル

を維持していることが証明された。

図3では、第2回目以降の採血血清について、HIおよび中和抗体価の幾何平均値を示した。初回免疫から1月後の採血を採血(2)とし、追加免疫から1月および約3年後の採血をそれぞれ採血(3)、採血(4)とすると、各採血血清で得られたHIおよび中和の幾何平均抗体価は、採血(2)で21.78、24.32、採血(3)では25.74、27.52、採血(4)では21.02、24.15であった。

図-3. 日本脳炎ワクチン接種後の幾何平均抗体価



なお、前血清でHI抗体価1:10(中和抗体価1:320)を示し、自然感染と考えられた例では、初回免疫から1月後の採血血清で、HIおよび中和抗体価は1:320、1:5120を示し、追加免疫から約3年後の血清では、1:160および1:640の抗体価が測定された。

なった昭和48年5月下旬から6月上旬にかけて、未だ実施に踏み切らない那覇市および伊是名村で、12才と7才の児童に日本脳炎疑似患者が発生した。那覇市の例では、入院2日後に死亡の転帰をとっている。このことが予防接種の遅れによる被害として、地元紙で報道されるや世論を喚起し、やがて自衛手段として、開業医家に集団予防接種を依頼するケースが現われるようになった。従って、このような状況下で開始された本調査にPlacebo

考 察

沖縄県下で日本脳炎予防接種の行われるように

による対照を置くことは無理であった。

グループAは、当研究所職員或はその近縁者の子弟で、主として那覇市の居住者であるが、一部には沖縄本島中部の沖縄市、宜野湾市、浦添市または南部の与那原町の居住者が含まれている。一方、グループB、Cは那覇市繁多川の居住者で、最近17年間に県下の各地から移住した住民の子弟である。

このようなグループで日本脳炎中和抗体価を測定した場合、陰性率は各群とも90%以上を示し、日本脳炎の低流行に伴い、若齢層の集団免疫は極度に低下していたものと推定された。すなわち昭和48年の調査例では、77例中ワクチン接種歴を有する1例を除いて、中和抗体保有者は僅か4例に過ぎず、このことから不顕性感染率は5.3%と推定された。ところが翌年の24例では、ワクチン接種歴のない22例の全例に中和抗体は証明されなかった。

日本脳炎ワクチン接種によって産生される中和抗体の持続について大谷⁴⁾は、北海道稚内における金光らの成績から、追加免疫の結果産生された中和抗体は1:10まで下降するのに3~4年を要すると推定している。また、南谷ら¹⁰⁾(1974)は東京都の保育園児に現行ワクチンを接種して、追加免疫から3年まで追跡できた10例全例に1:10以上の中和抗体を証明している。これらの結果から、基礎免疫を完了している人では、大流行に直面しない限り、或は1回の追加免疫で、接種後1週間で効果が期待できるとして、3~4年に1回の追加免疫で、^{5,6,7,8,9,11)}過半数の防禦が可能といわれている。また、発症の危険度が高く、過半数の防禦で満足できない地域では、隔年或は毎年の追加免疫を考慮することも必要とされている。那覇市の児童・生徒では、約3年後まで追跡できた29例中、1例に中和抗体価<1:10(1:8.5)を示すのがみられた。この例の追加免疫から1月後の中和抗体価は1:40で、4回にわたって採血できた14例中、最

低値であった。

県下では、毎年追加接種を行なう体勢が定着しつつある。そのため対象人口の多い都市地区では、極く限られた年齢層の児童に接種が行われるという短所を招いている。このような地域では、追加接種の間隔を3年程度にして、幅広い年齢層を対象にワクチン接種を行なうことが望ましい。

なお、初回免疫の時期を秋から冬に行なっておくと、翌年4~5月の日本脳炎流行前の追加免疫で、一層の効果が期待できるので、接種の時期についても検討の余地がある。

要 約

中山子研株感染マウス脳乳剤を出発材料として精製された、現行日本脳炎不活化ワクチンを初回免疫に1ml皮下2回、追加免疫に1ml皮下1回を接種することによって、追加免疫から約3年後の追跡調査で、96.6%に感染防禦に有効な $\geq 1:10$ の中和抗体価を証明した。

一連の血清の得られた14例の幾何平均抗体価は、初回の免疫から1月後の血清で $2^{4.32}$ 、追加免疫から1月および約3年後には、それぞれ $2^{7.52}$ 、 $2^{4.15}$ であった。

なお、調査対象となった3~15才の年齢層の中和抗体陰性率は、昭和48年7月の時点で、90%以上を示し、日本脳炎ワクチン接種前における集団免疫の異常な低下を知ることができた。

謝 辞

本調査に、終始積極的にご協力頂いた那覇市繁多川青空教育隣組の児童・生徒諸君ならびにご父兄の方々に深謝申し上げます。

参考文献は、関連性のある別項の論文で掲載した。