

日本脳炎ワクチンの予防効果にみられた出生季節の影響

The Influence of the Season of Birth on Preventive Efficacy of the
Japanese Encephalitis Vaccine

帝京大学医学部衛生学教室

三 浦 悌 二・田 村 弘・志 村 正 子

国立予防衛生研究所

緒 方 隆 幸

Teiji Miura, Hiroshi Tamura, Masako Shimura

Department of Hygiene, Teikyo University School of Medicine, Tokyo

Takayuki Ogata

National Institute of Health, Tokyo

On the assumption that the preventive efficacy of Japanese encephalitis (JE) vaccine is somewhat influenced by the season at birth, the relation among them was retrospectively investigated by studying 4,854 JE cases in Japan during the period 1965-1970.

The vaccination histories of patients were obtained from JE case individual surveillance cards reported to the Ministry of Public Welfare by Hygienic Department of each Prefecture. Among 4,272 JE cases, on whom vaccination histories were obtained, 879 cases (20.6%) had been vaccinated previously. The ratio of the vaccinated was differently fluctuated by season of birth among 458 cases born in JE epidemic years of 1948-1958 (with average JE morbidity of 3.6/100,000), whereas it was not much different seasonally among 429 cases born in JE non-epidemic years of 1940-1947 (with average morbidity of 0.3/100,000). Among the patients born in epidemic years, the ratio of the vaccinated was significantly high ($p < 0.005$) in those born from April to June and significantly low ($p < 0.01$) in those born from January to March, while there was no significant seasonal fluctuation in the ratio of the vaccinated among those born in non-epidemic years.

Since the ratio of the vaccinated among the total population is not likely to differ by season of birth, the fact that vaccinated persons were more frequently found among the cases born from April to June in epidemic years than among those born in other seasons of the same years, is considered to show the less efficacy of JE vaccination among those born in epidemic season of epidemic years. The result implies the possibility that the immunological capacity of infants may have been modified by the preceding latent JE virus infection on particular fetal or neonatal stages and the modified immunological capacity may have changed the preventive efficacy of JE vaccination against JE virus infection even more than ten years later.

日本脳炎ワクチンは、日本脳炎ウイルスが分離され実験に供されるようになった当時から、ただちに研究開発が行なわれていた¹⁾。

しかしヒトでの発病予防効果については、それまでの動物実験の成績から考えて当然有効であろうと期待され

ていたにもかかわらず、岡山県下で1946~49年に行なわれた慎重な野外実験²⁾の結果や、その後に行なわれた発症患者中のワクチン接種者の割合などについての検討³⁾⁴⁾の結果によっても、日本脳炎ワクチンがヒトの発病予防に有効であるとの確証をあげるに到らなかった。

1965年に台湾北部で3~7歳の小児13万人について行なわれた野外試験⁵⁾の結果、はじめてヒトでの発病予防効果が証明されたものと受け取られた。

わが国では1954年からワクチンの接種が実施されていたが、1965年以来、厚生省では全国の日本脳炎患者について患者個人票（サーベイランス・カード）を作り、実態の把握を試みていた⁶⁾。その患者個人票には日本脳炎ワクチンの既往についても記載されているので、それによって患者中のワクチン接種者の割合を明らかにすることができるはずである。

一方、日本脳炎のように不顕性感染の多いウイルス病では、流行期には広範な不顕性のウイルス撒布のあることが考えられ、その際には新生児や妊婦、胎児などにも不顕性感染の起こっている可能性がある。新生児や胎児のような発生段階におけるウイルス感染は、免疫学的にも特異的な作用を生じて、生後の再感染に対して異常な免疫学的態度をとらせ、対照の正常者とは発病に到る者の割合が異なるかもしれない。

先に、このような仮説にもとづいて、東京での日本脳炎患者を生まれた年の日本脳炎流行の大小によって区分したうえで、出生の月別分布を同年の東京の全出生の月別分布と比較したところ、非流行年に生まれたものでは出生の月別分布が対照人口のそれと変わらないのに反し、大流行年に生まれたものでは異なっており、日本脳炎患者では流行季節に生まれたものの割合が対照人口におけるよりも大きいことを見出した^{7,8)}。

そこで同じ仮説にもとづいて、日本脳炎ワクチンの効果も出生時の日本脳炎流行程度によって影響をうけている可能性があると考え、日本脳炎患者中に占めるワクチン接種者の割合と出生季節との関係について検討を試みた。

材料と方法

日本脳炎患者：1965年から70年までの6年間に日本全国で発生した日本脳炎患者で、患者個人票⁶⁾によって厚生省に報告されたもののうち、出生年月とワクチン接種歴の明らかな4,272人を対象とした。

出生年代の区分：日本脳炎患者は、その生まれた年の

日本脳炎流行の程度⁹⁾によって次のように区分した。

a. 流行開始以前：1911（明治44）年まで生まれた1,901人。この間、日本脳炎の流行は知られていない。

b. 散发流行期間：1912~39年の28年間に生まれた1,097人。1924年、1935年などの大流行が含まれているが、他の年には流行が少なかった。

c. 非流行期間：1940~47年の8年間に生まれた429人。この間の全国の日本脳炎罹患率の平均は、届出制度が不備ではあったが、人口10万対0.3であったと推定される。

d. 大流行期間：1948~58年の11年間に生まれた458人。この間の罹患率の平均は3.6（1.6~6.2）であった。

e. 小流行期間：1959~70年の12年間に生まれた387人。罹患率の平均は1.1（0.1~2.8）であった。

ワクチン接種率の差の検定：患者中のワクチン歴保有者率の出生季節による差異は、出生月を任意の期間（月あるいは季節）とそれ以外の期間とに2分し、それぞれの期間生まれの患者をワクチン歴有りおよび無し¹⁾の2群に分けて、四つ目表により自由度1の χ^2 検定を行なって有意性を検した。したがって後出の季節性の検定結果は、特定の期間のワクチン接種率が、1年の残りの期間の接種率と有意に隔たっているか否かを示している。

結 果

1. 日本脳炎患者の出生月とワクチン接種率

対象となった患者4,272人について出生月別のワクチン接種率をTable 1に示した。そのうち879人（20.6%）がワクチンの接種をうけたことのある者であった。出生の月別にみると、ワクチン接種率は6月生まれ（23.7%）でもっとも高く、12月生まれ（17.0%）でもっとも低かった。季節で区切ってみると、5~7月に生まれた患者のワクチン接種率（22.8%）がやや高く（ $\chi^2=3.53$, $p<0.10$ ）、一方冬期の12~1月生まれの患者の接種率（18.2%）がやや低かった（ $\chi^2=3.53$, $p<0.10$ ）。

一般人口集団でのワクチン接種率に生まれ月による差があったとは考えにくいので、もし日本脳炎発病者にだけ生まれ月によるワクチン接種率の差があるとすれば、

Table 1 Ratio of the JE vaccinated to the total number of JE cases classified by month of birth

	Jan.	Feb.	Mar.	Apr.	May	June	July	Aug.	Sep.	Oct.	Nov.	Dec.	Total
Vaccinated	88	79	93	68	70	62	76	72	62	72	78	59	879
Total	462	403	450	324	313	262	337	335	316	372	351	347	4,272
Ratio/1,000	190	196	207	210	224	237	226	215	196	194	222	170	206

それは日本脳炎患者に特有の現象と思われる。そうだとすれば、この接種率の季節差はワクチン自体の予防効果が出生季節によって異なることを示すと考えられる。すなわち、患者中のワクチン接種率が比較的高い5~7月に生まれた者では相対的にワクチンの予防効果が低く、接種率のやや低い12~1月に生まれた者では効果が比較的高いことになる。

2. 出生年の流行程度による出生月別ワクチン接種率の比較

日本脳炎患者の出生の年における日本脳炎流行の程度により、流行の少なかった1940~47年に生まれた429人、大流行のつづいた1948~58年に生まれた458人、および小流行のあった1959~70年に生まれた387人について、その出生月別のワクチン接種率を Table 2 および Fig. 1 に示してある。

1940~47年生まれの患者はワクチン接種率が16.6%と低く、1948~58年生まれでは53.5%と高いが、1959~70年生まれでは45.0%とそれよりやや低い。

1940~47年生まれの患者のうちワクチン接種をうけていた者は71人と少ないために月ごとの変動が著しいようにみえるが、最高率の2月だけをとりても ($\chi^2=2.07$, $p<0.20$), 2~3月をとりても ($\chi^2=1.57$, $p<0.25$), それ以外の季節より有意に高いとはいえない。また最低率の12~1月をとりても ($\chi^2=0.68$, $p<0.50$), ついで低い7~9月をとりても ($\chi^2=0.86$, $p<0.50$), 残りの時期との差がほとんど認められない。すなわち、この期間に生まれた患者では、生まれ月によるワクチン接種率の差は認められない。

これに反し、流行年の1948~58年に生まれた患者についてみると、4~6月生まれではワクチン接種率が67.0% (61/91) と残りの7~3月生まれでの50.1% (184/367)

に比して高く ($\chi^2=8.36$, $p<0.005$), 一方1~3月生まれでは43.8% (60/137) と残りの4~12月生まれでの57.6% (185/321) に比して低い ($\chi^2=7.39$, $p<0.01$)。すなわち、流行年に生まれた者については、4~6月生まれでは相対的にワクチンの効果が低く、1~3月生まれでは効果が高かったことが認められる。

3. 出生年代による出生月別ワクチン接種率の変動

ワクチン歴の判った全部の患者について、その出生の年代を脳炎の流行程度により5期間に分けて、出生月別ワクチン接種率の変動を Fig. 1 に示した。

1911年以前 (脳炎流行以前) に生まれた患者1,901人においては、ワクチン接種率は11.3%で、出生月別の変動が少なく、12~1月にやや低い ($\chi^2=5.70$, $p<0.02$) が、概して平坦といえる。

1912年以降1939年までの稀に脳炎大流行のあった期間に生まれた1,097人においては、接種率15.9%で、図では6~12月の期間に接種率の動揺が若干みられるが、低率の9~10月生まれでも ($\chi^2=3.28$, $p<0.10$), 高率の11~1月生まれでも ($\chi^2=3.04$, $p<0.10$), それ以外の時期と有意な差は認められない。

1940~47年の非流行期間の429人においても、前述のように有意の変動がみられない (Table 2参照)。

1948~58年の大流行期の458人も、Table 2を図示したもののだが、それまでの年代に比べるとワクチン接種率も53.5%と高く、出生季節によるワクチン接種率の変動がきわめて著しい。

1959年以後に生まれた387人はほとんどが10歳以下の若年の患者であるが、ワクチン接種率は45.0%と前群に比べて低い ($\chi^2=6.11$, $p<0.02$)。出生季節で区切ると、2~4月に生まれた者では、それ以外の生まれに比べて高く ($\chi^2=3.95$, $p<0.05$), 一方5~7月と12~1月生まれ

Table 2 Ratio of the JE vaccinated to all the JE cases, born in non-epidemic years (1940-47), severe epidemic years (1948-58), or slight epidemic years (1959-70), classified by month of birth

		Jan.	Feb.	Mar.	Apr.	May	June	July	Aug.	Sep.	Oct.	Nov.	Dec.	Total
1940	Vaccinated	6	8	9	6	5	5	5	5	4	6	8	4	71
	Total	41	31	49	37	26	31	33	37	33	36	41	34	429
1947	Ratio/1,000	146	258	184	162	192	161	152	135	121	167	195	118	166
1948	Vaccinated	27	11	22	17	19	25	30	18	22	18	13	23	245
	Total	61	31	45	28	28	35	52	32	39	40	23	44	458
1958	Ratio/1,000	443	355	489	607	679	714	577	563	564	450	565	523	535
1959	Vaccinated	16	18	20	15	13	13	14	18	9	17	15	6	174
	Total	38	34	33	32	34	34	34	40	22	31	34	21	387
1970	Ratio/1,000	421	529	606	469	382	382	412	450	409	548	441	286	450

考 察

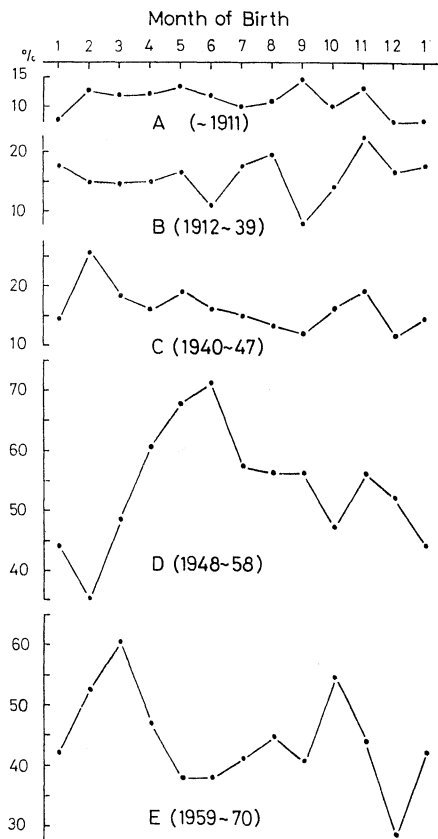


Fig. 1 Ratio of the JE vaccinated to the total number of JE cases by month of birth in five periods divided by the grade of JE epidemics

- A: born before 1911, when JE epidemic was unknown (1,901 cases)
- B: born during the period 1912-1939, when there were some severe epidemics (1,097 cases)
- C: born during the period 1940-1947, when there were very slight epidemics (429 cases, average morbidity: 0.3/100,000)
- D: born during the period 1948-1958, when severe epidemics continued (458 cases, average morbidity: 3.6/100,000)
- E: born during the period 1959-1970, when the trend of epidemics declined (387 cases, average morbidity: 1.1/100,000)

の接種率がいくらか低い。またこの年代に生まれた患者と1948～58年に生まれた患者とでは、ワクチン接種率の月別高低が図の上であたかも鏡像のように正反対にみえることが注目される。

1. 日本脳炎患者の出生年代・性によるワクチン接種率の比較

日本脳炎患者中のワクチン接種者の割合は、1911年までの生まれでは11.3% (215/1,901, 男12.3%, 女10.4%), 1912～39年で15.9% (174/1,097, 男18.8%, 女12.8%), 1940～47年で16.6% (71/429, 男15.6%, 女18.0%), 1948～58年で53.5% (245/458, 男52.2%, 女55.7%), 1959～70年で45.0% (174/387, 男46.1%, 女42.7%)である。一般に若年になるほど接種をうけたものの割合が高く、ことに1947年ごろを境にしてそれ以後のものに著しく高いが、1959年以後に生まれた最若年者では1948～58年に生まれた者よりもかえって低い ($\chi^2=6.11, p<0.02$)。これは日本脳炎ワクチンが1954年以来実施され、学童に重点的に接種されていたので、学齢に達しない者では接種率がかえって低かったためかもしれないが、あるいは大流行期に生まれた者ではワクチンの効果が低いため患者中での接種率が高かったのかもしれないという可能性を否定できず、一般人口集団のワクチン接種率が正しく知られないかぎりその可能性は残る。

男と女の間のワクチン接種率の差は、1912～39年生まれた患者でのみ有意に男に多い ($\chi^2=7.34, p<0.01$) が、これはこの年齢層の男が職場での集団接種をうけたためと推定される。

2. 出生季節とワクチンの効果について

a. 1947年までに生まれたものについて

1947年までに生まれた患者については、出生季節による差があまり明らかではない。このうち1940～47年生まれの患者については、脳炎の流行がほとんどなかったのであるから、その影響もほとんどないとすると、この結果は、出生の季節単独ではワクチンの効果に影響を及ぼさないことを示すとみることができる。一方、1912～39年の間にはかなりの大流行のあったことが知られている⁹⁾。にもかかわらず出生季節とワクチン接種率の関係に、その影響の跡が著しく残っていないことは、発病までに25年以上も経過しているために、出生時の季節や流行の影響が仮にあったとしても、すでにほとんど消失していたのかもしれない。

b. 1948～58年に生まれたものについて

1948～58年生まれについては、明らかに1～3月生まれにワクチン歴が少なく、4～6月生まれに多い。

この間は日本脳炎の流行がもっとも激しかった年代であったので、出生当時の脳炎流行が影響したものと考え

るならば、4~6月は脳炎流行期の直前であるから、この時期の出生者は出生時かその直後、または受胎の直後のいずれかに流行に暴露されていたことになる。一方、1~3月は脳炎の非流行期であり、そのころ生まれたものは生後6カ月ごろまたは受胎後3カ月ごろに流行に暴露されたことになる。

このような時期の感染がそれぞれ免疫学的な素因に作用して、将来のワクチンの効果にも影響をおよぼしている可能性が考えられる。ことに、患者中のワクチン接種率が高かった、すなわちワクチンが効きにくかったのは夏生まれのものであり、脳炎感染に対して発病しやすいものもやはり夏生まれであったこと⁸⁾とも時期的におよそ一致する。

c. 1959年以後生まれの患者について

この時期については2~4月生まれのワクチン接種率がそれ以外の月に生まれたものに比べると高い ($\chi^2=3.95$, $p<0.05$) が、3月と12月を除けば変動の幅は小さい。ただ図の上で注目される場所は、それが1948~58年生まれのものにあたかも鏡像をなし、正反対の効果を現わしているようにみえることである。

このことを、強いて出生前後の不顕性感染の影響として解釈するためには、年度による流行の程度の違い、または流行後経過年数の違いのいずれかによって、結果が正反対に逆転するような免疫の仕組みを仮定しなければならない。たとえば、最初期不顕性感染からの時間間隔によって再感染あるいはワクチン接種に対してまったく異なった免疫応答が生ずるとような仕組みの存在も、一つの可能性としては考えることができよう。

この間の出生者には若年の患者が多く含まれる。さきに出生季節と罹患との関係を検討した際にも、3歳以下の若年者では4歳以上とは異なる特異な反応を示すことが見出されている⁸⁾。これらの点については、今後出生年月のほか、ワクチンの接種や発病の年齢をも考慮し、さらに実験的な成績とも比較しながら慎重に検討を重ねることが必要である。

結 論

1965~70年に罹患した日本脳炎患者のうちワクチン歴の明らかな4,272人について、その出生の年次および月

別にワクチン接種歴のあるものの割合をみたところ、1947年までに生まれていたものでは出生月別のワクチン接種率にはわずかな変動がみられたにすぎなかったが、1948~58年の脳炎流行期間に生まれたものでは、1~3月生まれでワクチン接種率が有意に低く、4~6月生まれでは有意に高かった。

このことは、出生時の日本脳炎の流行による不顕性感染の有無が将来のワクチンの発病予防効果に影響を与えている可能性の存在を示唆すると考えられる。

本研究のために日本脳炎患者個人票の利用を快く許された厚生省公衆衛生局防疫課日本脳炎患者監視小委員会の大谷明予研部長の御厚意に深謝する。

文 献

- 1) 北岡正見：日本脳炎ワクチンの現状と将来，日本医事新報，2145号，3-7 (1965)。
- 2) Ando, K. and Satterwhite, J. P.: Evaluation of Japanese B encephalitis vaccine III. Okayama field trial, 1946-1949, Amer. J. Hyg., **63**, 230-237 (1956)。
- 3) 松田心一：日本脳炎の疫学的考察—特にその予防接種効果の検討，日伝誌，**35**，244-274 (1961)。
- 4) 石井慶蔵：臨床より見た日本脳炎，最新医学，**17**，1312-1320 (1962)。
- 5) Hsu, T. C., Chow, L. P., Wei, H. Y., Chen, C. L., Hsu, S. T., Huang, C. T., Kitaoka, M. and Sunaga, H.: In "Immunization for Japanese Encephalitis" (Editors: W. McD. Hammon, M. Kitaoka, and W. G. Downs), p. 258-265, Igaku Shoin, Tokyo (1971)。
- 6) 奥野 剛，角田孝穂，平石克平，松原義雄，石井慶蔵，大谷 明：日本脳炎患者監視事業初年度の成果，日本医事新報，2256号，17-28 (1967)。
- 7) 三浦悌二，町田和彦，柳井晴夫，緒方隆幸：ヒトの日本脳炎感受性におよぼす出生季節の影響，日衛誌，**27**，200 (1972)。
- 8) 三浦悌二，江間 実，竹尾恵子，町田和彦，緒方隆幸：ヒトの日本脳炎感受性におよぼす出生季節の影響 (第2報)，日衛誌，**28**，231 (1973)。
- 9) 三浦悌二：日本脳炎研究の疫学における発展，神経進歩，**11**，257-272 (1967)。

(受付 1976年7月7日)