

原 著

日本脳炎ワクチン第1期を3歳未満で完了した児における 第2期接種時の中和抗体価の持続

宇野 信吾¹・服部 愛子²・杉之原 佳子³
江上 公康⁴・島田 康⁵・池澤 滋⁶
坂口 正実⁷・工藤 弘志⁸・吉本 寿美⁹
松岡 睦美¹・中野 宏俊¹

要 旨

目的：日本小児科学会は、2016年2月に日本脳炎罹患リスクが高い者に対して生後6カ月からのワクチン接種を推奨した。その後、第1期接種を生後6カ月から開始する児が多くなったことから、第2期接種までの抗体価の持続を評価した。

対象および方法：日本脳炎ワクチンの第1期3回接種を3歳未満で完了した児（3歳未満群30名）および3歳以上で完了した児（3歳以上群31名：対照群）を対象に、第2期のワクチン接種前後で採血し、日本脳炎に対する中和抗体価を測定した。

結果：第2期接種前の抗体陽性率は、3歳未満群が96.7%（29/30名）、3歳以上群が100%（31/31名）であり、第2期接種により陰性者は陽転し、両群すべての児に抗体価の上昇が認められた。平均中和抗体価は、第2期接種前後ともに3歳以上群がわずかに高値を示した。また、第1期3回目接種から第2期接種までの期間が長くなるほど抗体価は低下する傾向を示した。

結論：3歳未満群のほとんどが第2期接種時期まで中和抗体価の持続がみられ、陰性者も第2期接種で陽転したことから、日本脳炎罹患リスクの高い児は、生後6カ月からの第1期接種開始が望ましいと考えられた。

1：KMバイオロジクス株式会社 研究開発本部 メディカルアフェアーズ課

2：はっとり小児科・皮ふ科 3：医療法人社団桜佳会 さくらんぼこどもクリニック

4：えがみ小児科 5：医療法人社団松丸会 島田小児科医院

6：医療法人 いけざわこどもクリニック 7：医療法人正実会 さかぐち小児科医院

8：医療法人よつば会 くどう小児科クリニック 9：医療法人社団吉本会 よしもと小児科

責任著者連絡先：KMバイオロジクス株式会社 研究開発本部 メディカルアフェアーズ課 宇野信吾
〒869-1298 熊本県菊池市旭志川辺1314-1

Tel：0968-37-3100 Fax：0968-37-3616 E-mail：uno-shi@kmbiologics.com

キーワード：日本脳炎ワクチン、エンセバック®皮下注用、生後6カ月、中和抗体価の持続

背景

日本脳炎は、日本脳炎ウイルスを保有する蚊に刺されることで感染する疾患で、西日本を中心に広い地域で確認されており、発症すると重篤な急性脳炎を呈する。特異的な治療法はなく、定期接種A類疾病として位置づけられるワクチンによる予防が重要な疾患である。

本邦における日本脳炎ワクチンの標準的な接種年齢は、第1期（3回）は、3歳に達した時から4歳に達するまでの期間に2回、4歳に達した時から5歳に達するまでの期間に1回接種し、第2期は、9歳に達した時から10歳に達するまでの期間に1回とされている。一方、本邦における近年の日本脳炎患者は、2006～2015年の間に8名の小児患者が報告されており、そのうち3名（生後11カ月児が1名、1歳児が2名）は、標準的な接種年齢の3歳よりも前に発症している¹⁾。また、1995～2015年までの全国調査では、長期的な神経学的障害を持つ4名の日本脳炎患者のうち3名が3歳以下であり、3歳以下の患者は、3歳以上の患者に比べて中等度から重度の後遺症を示す頻度が高かったと報告されている²⁾。

このような背景の下、日本小児科学会は2016年2月に、日本脳炎罹患リスクが高い者に対しては、標準的な接種年齢である3歳からではなく、生後6カ月からワクチンの接種開始を推奨した¹⁾。それに伴い、3歳未満で日本脳炎ワクチンを接種開始した児の割合は、2019年上期の全国平均で21.1%、中でも九州は51.1%であり³⁾、定期予防接種の累積接種率全国調査でも、3歳児（36カ月）での日本脳炎ワクチン接種率は、2022年に35.8±1.5%〔95%信頼区間（95%CI）〕に達し⁴⁾、接種開始の低年齢化が進んでいる。

しかしながら、3歳未満の低年齢で日本脳炎ワクチンの第1期3回接種を完了した児の第2期接種時期までの抗体価の持続に関する研究報告は限られている。そのため我々は、日

本脳炎ワクチンの第1期3回接種を、3歳未満（接種量0.25mL/dose）で完了した児と標準的な接種時期である3歳以上（接種量0.5mL/dose）で完了した児について、各々第2期接種時点での抗体保有状況および第2期接種による追加免疫効果を臨床研究によって確認し、生後6カ月から接種を開始することの意義を考察することとした。なお、本研究では、3歳未満と3歳以上での接種量は異なるものの、既報⁵⁾では第1期3回接種後の平均中和抗体価は同等であったことや、研究の実施可能性の観点から第2期接種前後のみの抗体保有状況を評価した。

I 対象および方法

本研究は、医療法人社団桜緑会日本橋さくらクリニック倫理審査委員会（2020年10月20日第164回治験審査委員会）にて承認を得た後、熊本県下8つの小児科医院での多機関共同非盲検非無作為化並行群間比較試験（前向き観察研究）として実施した。

本研究では、過去に日本脳炎ワクチン（エンセバック®皮下注用、KMバイオロジクス株式会社、熊本県熊本市）の第1期3回接種を予防接種実施規則に従って、3歳未満で完了している児（3歳未満群）および3歳以上で完了している児（3歳以上群）を各々母子健康手帳の情報を基に選定し、そのうち、同銘柄の日本脳炎ワクチン（エンセバック皮下注用）での第2期接種を希望する児（9歳～13歳未満）を研究対象者として各群30名登録することとした。なお、日本脳炎の罹患歴がある児や日本脳炎ワクチンを4回接種している児は除外した。登録においては、研究対象者からはインフォームドアセントによる賛意を、代諾者からはインフォームドコンセントによる文書同意を得た。

登録後、日本脳炎ワクチンの第2期接種前および第2期接種1～2カ月後に各々2mL研究

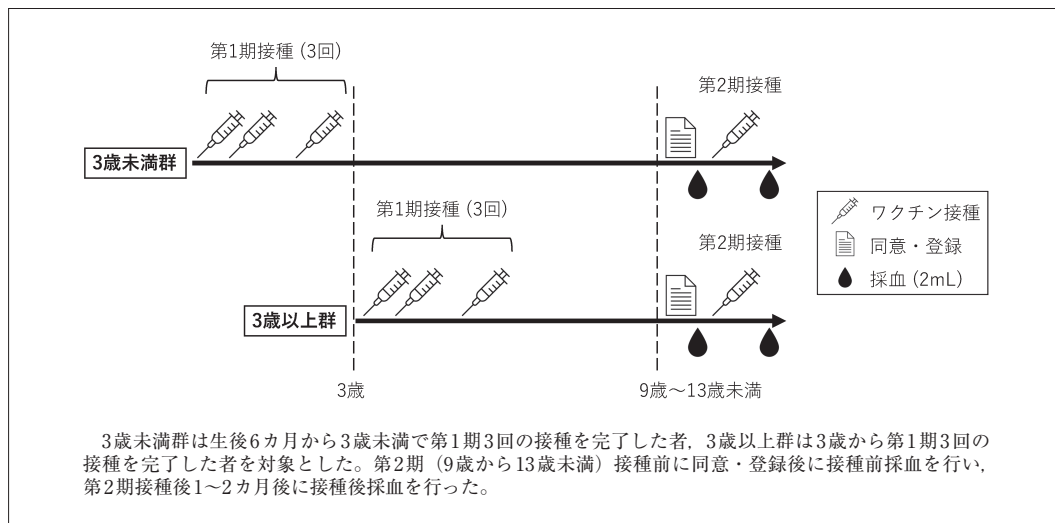


図1 研究手順

対象者から採血を行い、検体は同日中に血清を分離し、凍結状態でKMバイオロジクス社に送付した。日本脳炎ウイルス（北京株）に対する中和抗体価は、Vero細胞を用いた50%プラーク減少法（50% Plaque Reduction Neutralization Test：PRNT₅₀）⁶⁾により測定した。すなわち、血清サンプルおよびチャレンジウイルス（北京株）を連続希釈し、Vero細胞へ播種した後、37℃で5日間培養し、10%ホルマリンで固定後メチレンブルー染色にてプラークをカウントして中和抗体価を算出した。研究手順を図1に示した。

取得した研究対象者の背景情報、日本脳炎ウイルスに対する中和抗体価について、連続データは要約統計量を算出し、カテゴリカルデータは割合を算出した。中和抗体価は1：10以上を陽性とし、抗体陽性率およびClopper-Pearson法による95% CIを算出した。また、日本脳炎ウイルスに対する中和抗体価に対数正規性を仮定し、中和抗体価（log₁₀）の平均値および95% CIを算出した。第1期3回目接種日から第2期接種日までの期間と第2期接種前の中和抗体価（log₁₀）については、Pearsonの積率相関係数および95% CIを算出した。なお、

測定結果が1：10未満と報告された場合、中和抗体価（log₁₀）には0.6990 [=log₁₀ (10/2)]を代入した。統計解析ソフトはSAS[®] ver.9.4を使用した。

II 結果

1. 研究対象者の背景

本研究では、3歳未満群30名、3歳以上群31名が登録された。日本脳炎ワクチンの第1期接種開始時および接種完了時（3回目）の年齢は、3歳未満群が0.93±0.47歳（平均値±標準偏差、以下同様）および2.21±0.54歳、3歳以上群が3.65±0.86歳および5.17±1.10歳であり、3歳未満群では1歳未満開始および2歳完了、3歳以上群では3歳開始および4歳完了が最も多かった（表1）。また、日本脳炎ワクチンの第2期接種時の年齢は、3歳未満群が9.64±0.70歳、3歳以上群が10.54±1.22歳であり、3歳未満群、3歳以上群ともに9歳が最も多かった（表1）。さらに、日本脳炎ワクチンの第1期3回目接種日から第2期接種日までの期間は、3歳未満群が7.43±1.02年、3歳以上群が5.37±1.42年であり、3歳未満群では

表1 研究対象者の背景

項目	分類	3歳未満群 (30名)	3歳以上群 (31名)
性別	男児	19 (63.3)	15 (48.4)
	女児	11 (36.7)	16 (51.6)
第1期接種開始時年齢	平均値±S.D. (歳)	0.93±0.47	3.65±0.86
	1歳未満	19 (63.3)	0
	1歳	11 (36.7)	0
	2歳	0	0
	3歳	0	24 (74.4)
	4歳	0	4 (12.9)
	5歳	0	2 (6.5)
	6歳	0	1 (3.2)
第1期接種 (3回目) 完了時年齢	平均値±S.D. (歳)	2.21±0.54	5.17±1.10
	1歳	12 (40.0)	0
	2歳	18 (60.0)	0
	3歳	0	1 (3.2)
	4歳	0	18 (58.1)
	5歳	0	4 (12.9)
	6歳	0	6 (19.4)
	7歳	0	1 (3.2)
	8歳	0	1 (3.2)
第2期接種時年齢	平均値±S.D. (歳)	9.64±0.70	10.54±1.22
	9歳	24 (80.0)	14 (45.2)
	10歳	4 (13.3)	7 (22.6)
	11歳	2 (6.7)	4 (12.9)
	12歳	0	6 (19.4)
第1期3回目接種日から 第2期接種日までの期間	平均値±S.D. (年)	7.43±1.02	5.37±1.42
	4年未満	0	5 (16.1)
	4年以上5年未満	0	7 (22.6)
	5年以上6年未満	0	10 (32.3)
	6年以上7年未満	13 (43.3)	6 (19.4)
	7年以上8年未満	11 (36.7)	1 (3.2)
	8年以上	6 (20.0)	2 (6.5)

例数 (割合%)

日本脳炎ワクチンの第1期接種開始時および接種完了時(3回目)の年齢は、3歳未満群では1歳未満開始および2歳完了、3歳以上群では3歳開始および4歳完了、第2期接種時の年齢は、3歳未満群、3歳以上群ともに9歳が最も多かった。日本脳炎ワクチンの第1期3回目接種日から第2期接種日までの期間は、3歳未満群では6年以上7年未満、3歳以上群では5年以上6年未満が最も多かった。

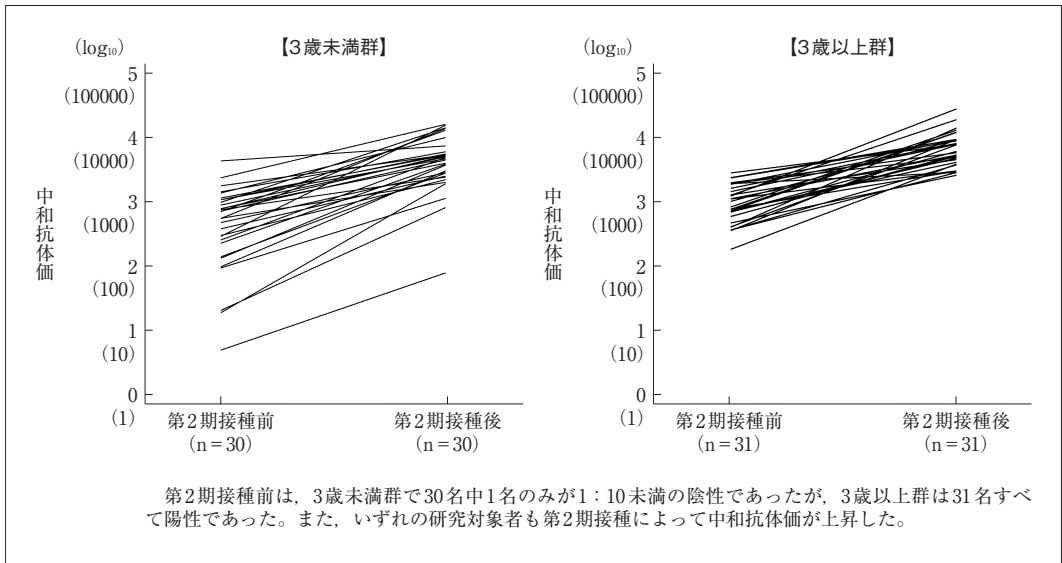


図2 研究対象者ごとの第2期接種前後の中和抗体価の推移

表2 各群における第2期接種前後の中和抗体陽性率と抗体価

群	時期	例数 (名)	陽性例 (名) ^{*1}	陽性率 (%)	陽性率の 95% CI	平均中和 抗体価 ^{*2}	平均値の 95% CI
3歳未満群	第2期接種前	30	29	96.7	82.8-99.9	2.59	2.34-2.83
	第2期接種後		30	100	88.4-100	3.57	3.40-3.74
3歳以上群	第2期接種前	31	31	100	88.8-100	2.96	2.85-3.07
	第2期接種後		31	100	88.8-100	3.81	3.72-3.90

*1：中和抗体価が1：10以上を陽性とした。

*2：中和抗体価（log₁₀）の平均値

3歳未満群で第2期接種前に1名中和抗体価の陰性者が存在したが、第2期接種後に陽転した。平均中和抗体価は、第2期接種の前後いずれも3歳未満群よりも3歳以上群の方が高値を示した。

6年以上7年未満、3歳以上群では5年以上6年未満が最も多かった（表1）。

2. 第2期接種前後中和抗体価の推移

研究対象者ごとの第2期接種前後の日本脳炎に対する中和抗体価の推移を図2に示した。いずれの研究対象者も第2期接種によって中和抗体価の上昇を認めた。第2期接種前の中和抗体は、3歳未満群で30名中1名のみが1：10未満となり陰性であったが（陽性率96.7%）、3歳以上群は31名すべて陽性であった。一方、

第2期接種後の中和抗体は、3歳未満群で陰性だった1名を含め、全例が陽性を示した（表2）。第2期接種前後の平均中和抗体価（log₁₀）は、3歳未満群が2.59から3.57に、3歳以上群が2.96から3.81に各々上昇し、第2期接種の前後いずれも3歳未満群よりも3歳以上群の方が高く推移する傾向を示した（表2、図3）。

3. 第1期3回目接種日から第2期接種日までの期間と中和抗体価の相関性

第1期3回目接種日から第2期接種日までの

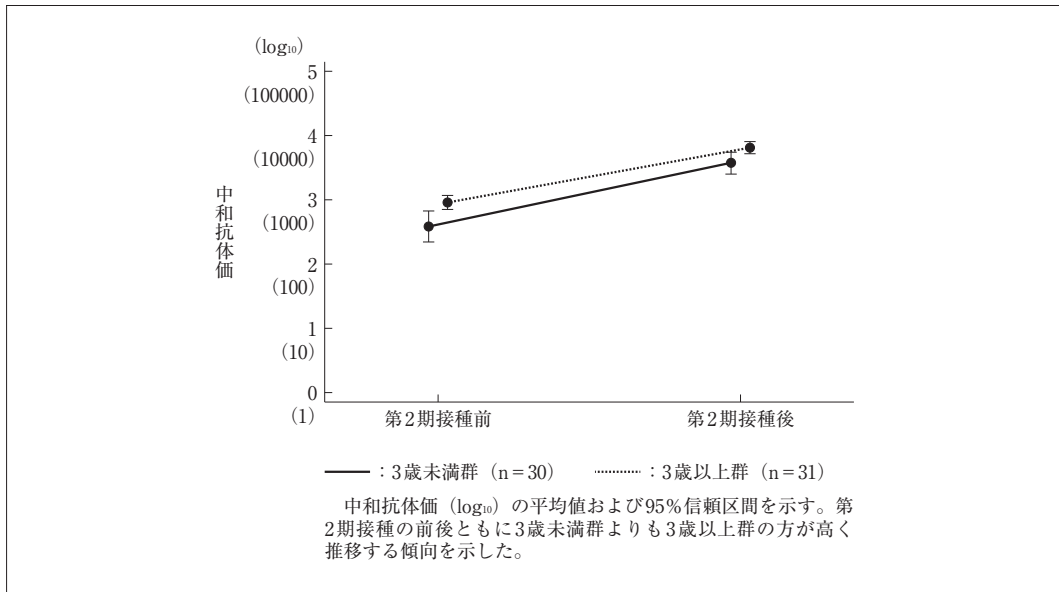


図3 第2期接種前後の中和抗体価の平均値の推移

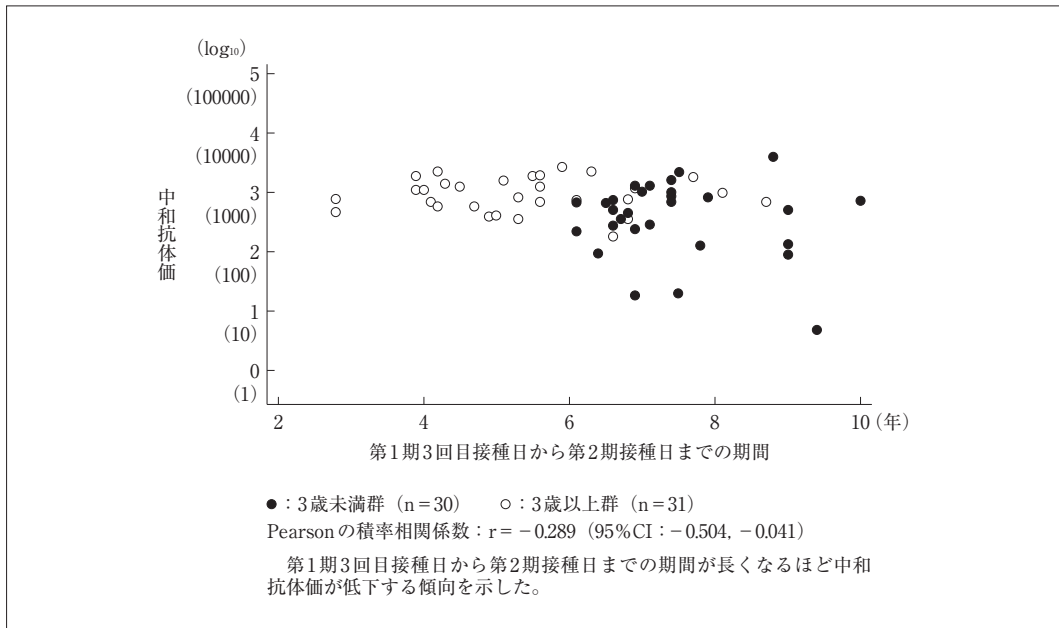


図4 第1期3回接種日から第2期接種日までの期間と第2期接種前抗体価の関連

期間と中和抗体価の相関性について、3歳未満群と3歳以上群の全例（61名）を対象に解析した結果、Pearsonの積率相関係数は、 -0.289 となり、第1期3回目接種日から第2期接種日までの期間が長くなるほど中和抗体価が低下する傾向を示した（図4）。

Ⅲ 考 察

本研究は、日本脳炎ワクチンの第1期3回接種を3歳未満で完了した児（3歳未満群）と、対照として3歳以上で完了した児（3歳以上群）の中和抗体価を比較し、第2期接種までの中和抗体価の持続性を評価することを主な目的として実施した。その結果、第2期接種前後の平均中和抗体価は、3歳未満群よりも3歳以上群の方が高く推移し、第1期3回目接種日から第2期接種日までの期間が長くなるほど中和抗体価が低下する傾向がみられたものの、3歳未満群の第2期接種前での中和抗体陰性者は30名中1名のみであり、ほとんどの児が1：10以上の中和抗体を保有していた。また、陰性であった1名も第2期接種により陽転することも確認できた。これらの結果から、3歳未満で第1期接種を完了しても、第2期まで発症防御に必要な中和抗体価の持続は可能と考えられた。また、第2期接種によるブースター効果が認められたことから、仮に自然感染を受けた場合に速やかな中和抗体の上昇が期待され、発症防御に寄与する可能性が考えられた。

また、本研究では、実施可能性の観点から3歳未満群と3歳以上群での第1期3回接種後の平均中和抗体価は測定していない。しかしながら、エンセバック皮下注用の第Ⅲ相臨床試験では、第1期3回接種を3歳未満（0.25mL/dose, 21名）および3歳以上（0.5mL/dose, 112名）で接種した児の平均中和抗体価（ \log_{10} ）は、各々3.830および3.866であり、接種量が異なっても同等の平均中和抗体価が得られて

いた⁵⁾。そのため、第1期3回の接種量の違いは、第2期接種前後の抗体保有状況の評価に大きな影響を与えないと考えた。

日本脳炎に対する中和抗体価の持続については、これまでにいくつかの報告がある。

岡田らは、厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業の平成23年度分担研究において、液状細胞培養日本脳炎ワクチンを第1期3回接種した児（21名）について、概ね7年経過後の第2期接種前の幾何平均抗体価は $10^{2.68}$ であり、脳炎の発症を予防できるとされる10以上の中和抗体価が維持されていると報告している⁷⁾。しかしながら、本ワクチンは液状製剤として開発されたものであり、上市には至らなかった。現在上市されている日本脳炎ワクチンは、凍結乾燥製剤であり、かつ抗原含量が約1/4に低減されているため、厳密には本研究が乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（エンセバック皮下注用）を用いて持続性の評価を行った初めての成績である。

また、Yunらは、韓国の小児を対象に乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（エンセバック皮下注用）とマウス脳由来日本脳炎ワクチンを比較し、第2期接種時の中和抗体の持続性に関する研究結果を報告している⁸⁾。韓国での日本脳炎ワクチン接種スケジュールは、1歳で2回、2歳で1回行い（接種量は日本と同じく $2\mu\text{g}/0.25\text{mL}$ ）、6歳で4回目の追加接種（ $4\mu\text{g}/0.5\text{mL}$ 、日本での第2期接種に相当）を行っている。本研究の結果、エンセバック群（42名）の4回目接種前の中和抗体陽性率は100%、平均中和抗体価は1113.8（ $\log_{10}=3.05$ ）であった。3回目接種から4回目までの期間が約4年間と短いため、我々の結果〔3歳未満群が 2.59 （ \log_{10} ）〕よりも高値を示したと考えられる。

エンセバック皮下注用以外のワクチンに関して、Hattasinghらは、不活化Vero細胞由来ワクチン（JEVACTM、北京株）を初回2回接

種、1年後に1回接種した1~3歳のタイ人小児152名を対象に、3回接種後5年間の中和抗体価の推移をPRNT₅₀法で測定している⁹⁾。その結果、追加接種後1年目、2年目、3年目、4年目、5年目までの抗体陽性率（陽性基準1:10以上）および幾何平均抗体価は、各々100%および264（127名）、92.7%および64.1（109名）、90.5%および53.1（95名）、87.7%および53.8（81名）、93.8%および40.9（65名）と、抗体陽性率は高く維持されており、幾何平均抗体価は最初の2年間で約1/4まで急速に低下するが、その後は微減することを示した。また、Korinekらは、同じく不活化Vero細胞由来ワクチン（Ixiaro[®]、SA14-14-2株）の3回接種（ブースター）後28日目、6カ月目、12カ月目、76カ月目〔抗体陽性率96%、幾何平均抗体価148（log₁₀=2.17）〕の中和抗体価について、対数線形関数を用いた数学的モデリングで解析した結果、平均的な感染防御はブースター後14年間（範囲2~25年）維持されると推定している¹⁰⁾。我々の研究結果でも、3歳未満群では、第1期3回接種から平均7.43年経過しているが、抗体陽性率は96.7%および平均中和抗体価は2.59（log₁₀）であり、同等の感染防御期間を有する可能性も考えられる。

日本脳炎ワクチンの接種開始時期について、WHOのposition paperでは、流行地域での定期接種は、不活化ワクチンは生後6カ月、生ワクチンは8カ月、組換え生ワクチンは9カ月からの開始を推奨しており¹¹⁾、実際に諸外国では、不活化ワクチンは、台湾が15カ月、韓国、ベトナムが1歳から、生ワクチンは、中国が8カ月、カンボジア、ラオス、ミャンマーが9カ月、韓国、スリランカ、ネパール、タイが1歳からとなっている¹²⁾。これらの国々では日本より低年齢での定期接種が開始されており、乳幼児の罹患リスクを低減しているとされる。日本脳炎は、特異的な治療法がなく、発症すると重篤な急性脳炎を呈するため、日本小児科学会が推奨するように、「日本脳炎罹

患リスクが高い者は、生後6カ月からワクチン接種を開始することが望まれる」が普及することで、ワクチン接種開始前の日本脳炎罹患機会が減少することが期待される。

なお、本研究は熊本県内の医療機関で行ったため、地域の偏りがあり、さらに日本脳炎が発生しやすい地域でもある。本研究では、第1期接種時から継続して中和抗体価の推移を確認していないため、不顕性感染の有無は確認できておらず、不顕性感染による中和抗体価の上昇の可能性は否定できない。また、各群の例数が30名程度と少ないことから、信頼性を高めるには、サンプルサイズを増やした拡大研究が必要と考える。

結 語

我々は、日本脳炎ワクチンの第1期3回接種を3歳未満で完了した児と3歳以上で完了した児の平均中和抗体価を比較し、第2期接種までの抗体価の持続性を評価した。その結果、3歳未満群においてもほとんどが第2期接種時期まで中和抗体価を維持しており、陰性者も第2期接種で陽転することを確認した。これにより、日本小児科学会が推奨するように、日本脳炎罹患リスクの高い児に対しては、生後6カ月からの第1期接種開始が望ましいと考えられた。さらに、第2期接種によるブースター効果が認められたことから、自然感染時の速やかな抗体価上昇が期待され、発症防御に寄与する可能性が示唆された。

<謝辞>

日本脳炎中和抗体価測定およびデータマネジメント業務は、KMバイオロジクス社（中和抗体価測定：高木秀美氏、中島知華子氏、データマネジメント：村本洋介氏、田中淳子氏、統計解析指導：阿多晃平氏）にて、統計解析業務は、株式会社タクミインフォメーションテクノロジーにて実施された。本研究に協力頂いた関係各位に感謝の意を表す。

利益相反

宇野信吾, 松岡睦美, 中野宏俊は, KMバイオロジクス社の社員であり, 本研究はKMバイオロジクス社の資金によって実施した。杉之原佳子および吉本寿美は, 他の研究にてKMバイオロジクス社から研究費を受領している。その他の共著者にKMバイオロジクス社との利益相反関係はない。

著者の役割

服部愛子, 杉之原佳子, 江上公康, 島田 康, 池澤 滋, 坂口正実, 工藤弘志, 吉本寿美は, データの取得, 論文の執筆に関与した。宇野信吾, 松岡睦美, 中野宏俊は, 本研究の構想, 結果の考察, 文献の執筆に関与した。

引用文献

- 1) 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. 2016年2月.
https://www.jpeds.or.jp/modules/news/index.php?content_id=197 (取得日2024.12.23)
- 2) Nanishi E, Hoshina T, Sanefuji M, et al. A Nationwide Survey of Pediatric-onset Japanese Encephalitis in Japan. *Clin Infect Dis*. 2019 ; **68**(12) : 2099-2104.
- 3) 宇野信吾, 河崎康成, 中村暁央. 日本脳炎ワクチン3歳未満での接種開始状況とその実施に関する背景調査. *新薬と臨牀* 2020 ; **69** : 1087-1097.
- 4) 崎山 弘, 城 青衣, 梅本 哲ほか. 全国調査による定期予防接種の累積接種率 (2019年・2020年・2021年・2022年調査) とCOVID-19の影響. *外来小児科* 2023 ; **26**(3) : 196-207.
- 5) 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.
- 6) Abe M, Kuzuhara S, Kino Y. Establishment of an analyzing method for a Japanese encephalitis virus neutralization test in Vero cells. *Vaccine*. 2003 ; **21** : 1989-1994.
- 7) 岡田賢司, 今田義夫, 岡村隆行ほか. 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン (エンセバック[®]皮下注用) 第2期接種における安全性, 有効性に関する臨床研究. 厚生労働科学研究費補助金 (新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業) ワクチン戦略における麻疹及び先天性風疹症候群の排除, およびワクチンで予防可能疾患の疫学並びにワクチンの有用性に関する基礎的臨床的研究 平成23年度総括・分担研究報告書 IV. 日本脳炎p.52-64. 厚生労働科学研究成果データベース.
<https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2011/113091/201123002A/201123002A0003.pdf> および
<https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2011/113091/201123002A/201123002A0004.pdf> (取得日2024.12.23)
- 8) Yun KW, Lee HJ, Park JY, et al. Long-term immunogenicity of an initial booster dose of an inactivated, Vero cell culture-derived Japanese encephalitis vaccine (JE-VC) and the safety and immunogenicity of a second JE-VC booster dose in children previously vaccinated with an inactivated, mouse brain-derived Japanese encephalitis vaccine. *Vaccine*. 2018 ; **36** : 1398-1404.
- 9) Hattasingh W, Chanthavanich P, Sirivichayakul C, et al. Antibody persistence upto 5 years after primary immunization and booster with an inactivated chromatographically purified Vero cell-derived Japanese encephalitis vaccine in Thai children. *Hum Vaccin Immunother*. 2022 ; **18**(1) : 2028513.
- 10) Paulke-Korinek M, Kollaritsch H, Kundi M, et al. Persistence of antibodies six years after booster vaccination with inactivated vaccine

- against Japanese encephalitis. *Vaccine*. 2015 ; 33 : 3600-3604.
- 11) Japanese Encephalitis Vaccines : WHO position paper—February 2015.
https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/242325/WER9009_69-88.PDF?sequence=1 (取得日 2024.12.23)
- 12) Kwak BO, Hong YJ, Kim DH. Changes in age-specific seroprevalence of Japanese encephalitis virus and impact of Japanese encephalitis vaccine in Korea. *Clin Exp Pediatr*. 2022 ; 65 : 108-114.

**Persistence of Antibody at the Timing of the Booster Vaccination
in Children who Completed the Primary Series
of the Japanese Encephalitis Vaccine Under Three Years Old**

Shingo Uno¹, Yoshiko Hattori², Yoshiko Suginoara³, Kimiyasu Egami⁴,
Yasushi Shimada⁵, Shigeru Ikezawa⁶, Masami Sakaguchi⁷, Hiroshi Kudo⁸,
Toshimi Yoshimoto⁹, Mutsumi Matsuoka¹ and Hirotohi Nakano¹

1 : *KM Biologics Co., Ltd. Medical Affairs Section, R & D Division*

2 : *Hattori Pediatric Clinic*

3 : *Sakuranbo Kodomo Clinic*

4 : *Egami Child Clinic*

5 : *Shimada Children's Clinic*

6 : *Ikezawa Kodomo Clinic*

7 : *Sakaguchi Pediatric Clinic*

8 : *Kudo Children's Clinic*

9 : *Yoshimoto Pediatric Clinic*

Corresponding author : Shingo Uno

KM Biologics Co., Ltd. Medical Affairs Section, R & D Division

1314-1 Kyokushi Kawabe, Kikuchi-shi, Kumamoto 869-1298, Japan

Tel : +81-968-37-3100 Fax : +81-968-37-3616 E-mail : uno-shi@kmbiologics.com

Abstract

Objective : In February 2016, the Japan Pediatric Society recommended vaccination from six months of age for individuals at high risk of Japanese encephalitis. Subsequently, as more children began the primary series of vaccinations from six months of age, the persistence of antibody titers until the booster vaccination was evaluated.

Subjects and Methods : Children who completed the primary series of three times Japanese encephalitis vaccinations under three years old (30 children, <3 group) and those who completed it at three years old or older (31 children, ≥3 group ; control group) were included. Blood samples were taken before and after the booster vaccination, and neutralizing antibody titers against Japanese encephalitis were measured.

Results : The antibody positivity rate before the booster vaccination was 96.7%

(29/30 children) in <3 group and 100% (31/31 children) in ≥3 group. After the booster vaccination, all previously negative individuals seroconverted, and an increase in antibody titers was observed in all children in both groups. The average neutralizing antibody titer was slightly higher in ≥3 group both before and after the booster vaccination. Additionally, the longer the period from the third primary vaccination to the booster vaccination, the more the antibody titers tended to decrease.

Conclusion : Most children in <3 group maintained neutralizing antibody titers until the booster vaccination, and those who were negative seroconverted after the booster vaccination. Therefore, it is considered desirable to start the primary series of vaccinations from six months of age for children at high risk of Japanese encephalitis.

(受理日 : 2025年1月20日)