



2015年9月23日放送

「定期接種化が期待される“おたふくかぜワクチン”」

国立病院機構三重病院 名誉院長
庵原 俊昭

はじめに

おたふくかぜは臨床症状からみた通称名で、医学的にはムンプスや流行性耳下腺炎と呼ばれています。パラミクソウイルス科ルブラウイルス属に属するムンプスウイルスによる全身性ウイルス感染症です。臨床像の特徴は48時間以上持続する急性耳下腺腫脹です。合併症として無菌性髄膜炎、脳炎、難聴、精巣炎、乳腺炎などがあります。唾液からは耳下腺腫脹数日前からウイルスが分離され、耳下腺腫脹後5日を経過すると、耳下腺腫脹が続いていても多くの例では唾液からウイルスが分離されなくなります。本人が元気ならば、耳下腺腫脹後5日を経過すると登園登校が許可されます。時に、片側が腫れた後、6～9日後に反対側が腫れることがあります。この時も唾液からムンプスウイルスが分離されますので、登園登校を再度5日間休ませる必要があります。潜伏期間は通常16～18日です。ムンプス患者と接触後に、急いでムンプスワクチンの接種を受けても発症予防効果は不十分です。流行を抑制するための集団免疫率は85～90%です。

【おたふくかぜ(ムンプス、流行性耳下腺炎)の特徴】

- パラミクソウイルス科ルブラウイルス属に属するムンプスウイルスによる全身性ウイルス感染症
- 臨床像の特徴は48時間以上持続する急性耳下腺腫脹
- 合併症として無菌性髄膜炎、脳炎、難聴、精巣炎、乳腺炎などがある
- 唾液からは耳下腺腫脹数日前からウイルスは分離され、耳下腺腫脹後5日を経過すると、耳下腺腫脹が続いていてもウイルスは分離されなくなる
- 時に、片側が腫れた後、6～9日後に反対側の耳下腺が腫脹することもあるが、この時も唾液からウイルスは分離される
- 耳下腺が腫脹していても、耳下腺腫脹開始後5日を経過し、本人が元気ならば登園・登校が許可される
- 潜伏期間は通常16～18日
- 曝露後にムンプスワクチンを接種しても発症予防効果は不十分
- 集団免疫率は85～90%

日本を除くすべての先進国ではムンプスワクチンは定期接種化されています。本邦におけるムンプスワクチン定期接種化の動きについて紹介します。

ワクチン定期接種化への道

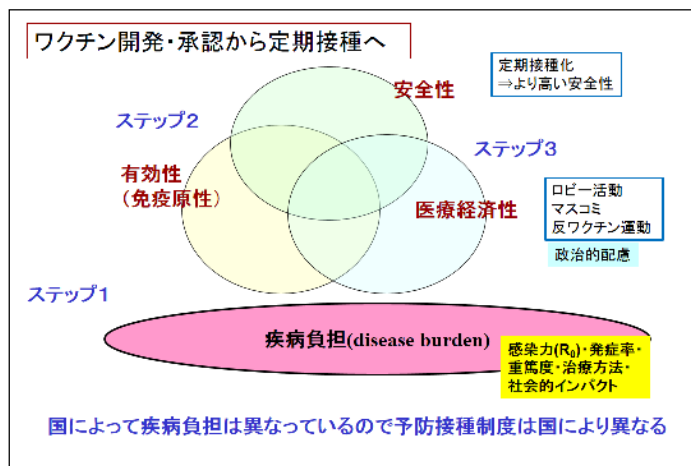
ワクチン開発にあたって考えることは、①その感染症の感染力や顕性感染率がどのくらいあるか、②発症した時の重篤度はどのくらいか、③発症した時に適切な治療法があるか、④社会的インパクトは大きいかなどの疾病負担です。歴史上、疾病負担が重いと考えられる感染症からワクチン開発が行われました。抗菌剤が開発される前までの、感染力が強く、顕性感染率が高く、しかも発症した時の重篤度が高かった感染症の代表が、天然痘、麻疹、ジフテリア、百日咳でした。ワクチンの効果で天然痘は地球上から根絶され、ジフテリアは本邦から見かけなくなりました。2015年3月には本邦の麻疹が排除されました。

歴史から見た各種VPDの疾病負担(世界と日本)

感染力 強い	発症率 高い	発症時の 重篤度	治療薬	VPD
◎	◎	◎	×	麻疹、天然痘、
◎	◎	◎	○	百日咳、ジフテリア
◎	◎	△	×	水痘*、ムンプス、風疹、ロタウイルス
○	○	○	○	結核(BCG)、インフルエンザ
○	△	◎	×	ポリオ、HPV16・18
○	△	◎	○	Hib、PCV、
△	△	◎	×	日本脳炎、HB*
△	○	◎	×	破傷風、狂犬病

✓ 一次結核の発症率は10%
 ✓ インフルエンザウイルスの感染は18%、IIを発症するのは23%
 ✓ ポリオの発症率は1/250
 ✓ 20代30代のHPV16/18の感染率は80%、癌がんになるのは1/1,000
 ✓ 日本脳炎の発症率は1/250~1,000
 ✓ 日本のHBVのキャリアは0.03%(小児の感染は~0.5%)
 ✓ 水痘、インフルエンザおよびHBIに対しては抗ウイルス剤あり

ワクチンの定期接種化に向けて考えることは、その感染症の疾病負担の大きさ、開発されたワクチンの有効性と安全性および医療経済効果です。疾病負担が大きいほど、ワクチンの有効率が高いほど、ワクチンの安全性が高いほど、ワクチンの医療経済効果が高くなります。定期接種化にあたっては、安全性の評価が時に慎重になります。また、時にポリティカルな面が避けて通れないことも事実です。これらの点について、“おたふくかぜワクチン”について考えてみたいと思います。



ムンプスはワクチンで予防すべき疾患か？

ムンプスは全ての人感染する感染症(感染率 100%)です。顕性感染率は、全年齢では70%ですが、4歳以上の顕性感染率は90%です。合併症として無菌性髄膜炎(2~10%)、脳炎(0.02~0.3%)、難聴(0.1~0.25%)等があり、思春期以降の成人男性で

【ムンプスの臨床像】

症状	発症頻度	予後
耳下腺腫脹	70%	良好
髄膜炎	2~10%	良好
脳炎	0.02~0.3%	不良
難聴	0.1~0.25%	不良
精巣炎	25%	精子数減少

・ 4歳以上の顕性感染率は90%以上
 ・ 耳下腺腫脹期間は発症時の年齢が高くなるほど長期間になる
 ・ 髄膜炎、難聴の発症頻度は発症者の年齢が高くなるほど増加する
 ・ 精巣炎は思春期以降の発症者における発症頻度

は発症者の 25%に精巣炎を合併します。精巣炎を発症した人では精子の数が減少します。

ムンプスでは、年齢が高くなるにつれ顕性感染率が高くなり、耳下腺腫脹期間も長くなり、髄膜炎や難聴の合併率も高くなります。ムンプスの予後の悪い合併症である脳炎、難聴の発症率は、麻疹の脳炎発症率、ポリオウイルスによるポリオ麻痺の発症率、日本脳炎の脳炎発症率、ヒトパピローマウイルス (HPV) 16 型、18 型感染による子宮頸がんの発症率と同等です。

感染症	感染率* (%)	重篤な合併症	感染者の発症頻度
ムンプス	100	難聴 脳炎	1/250~1/1,000 1/300~1/5,000
麻疹	100	脳炎	1/1,000
風疹	100	脳炎	1/4,000
日本脳炎	不明	脳炎	1/250~1/1,000
ポリオ	100	AFP	1/250~1/1,000
HPV16型・18型	80	子宮頸がん	1/1,000
ロタウイルス	100	脳炎・脳症	40/100万人

*ワクチンがない時代の感染率。
AFP: 急性弛緩性麻痺(いわゆるポリオ麻痺)、HPV: ヒトパピローマウイルス、
ロタウイルス胃腸炎に合併する脳炎・脳症の発症者数は年間40人

ムンプスの感染率、髄膜炎、脳炎、難聴等の合併症の発症率を考慮すると、ムンプスはワクチンで予防しておきたい感染症です。また、ムンプスの集団免疫率（流行を阻止する免疫率）は 85~90%であり、多くの人がワクチンを受けて免疫を持つと流行の排除が期待されます。集団免疫の面からもムンプスはワクチンで予防すべき感染症であり、定期接種化が望まれるワクチンです。

おたふくかぜワクチンの有効性

ムンプスワクチンを 1 回定期接種している国ではムンプス患者数は 90%減少し、2 回定期接種している国では 99%減少しています。本邦でも、公費助成によりムンプスワクチンの接種率が高くなった市では、公費助成を開始して直ちにムンプス患者数が 85%以上減少しています。集団免疫の面ではムンプスワクチンは優れたワクチンです。

ムンプスワクチンの流行時の発症予防効果は、接種したワクチン株によって異なっています。本邦のワクチン株を 1 回接種したときの有効率は 85~90%です。この有効率は麻疹ワクチン 1 回接種の有効率と同等です。有効性の面では本邦ワクチン株は効果的なワクチンと評価できます。

<ul style="list-style-type: none"> ムンプス患者数は、ムンプスワクチンを1回定期接種している国では90%減少し、2回定期接種している国では99%減少している 本邦でも公費助成によりムンプスワクチンの接種率が高まると、ムンプス患者数は85%以上減少している 流行時のムンプス発症予防効果はUrabe株の方が、Jeryl-Lynn株よりも優れている。 Jeryl-Lynn株を2回接種していても、米国やヨーロッパでは高校生や大学生の間でムンプスは流行する 本邦のムンプスワクチンの有効率は、Urabe株と同等である。
--

医療経済性の面でも、ムンプスワクチンは単味ワクチンでも効果が示されていますが、麻疹ムンプス風疹(MMR)ワクチンにするとより高い医療経済性が期待されています。

本邦で定期接種化を阻むもの

それでは、有効性および医療経済性に優れたおたふくかぜワクチンの“本邦で定期接種化を阻むものは何でしょう”

厚生労働省の事務当局が問題にしているのは、本邦ムンプスワクチン株の安全性に対する懸念です。1989年に本邦でも MMR ワクチン（統一株および自社株）が導入されましたが、無菌性髄膜炎の発症頻度が 1/500～1/900 と、予想以上に高かったために 1993 年 MMR ワクチンの使用を中止しました。その時、ムンプスワクチンの定期接種化を目指すには、「より安全性の高いワクチン株の導入」と提言されました。この提言が、1990 年当時から用いられている星野株や鳥居株の定期接種化のハードルになっています。

世界と日本のムンプスワクチン株の安全性と有効性

世界の代表的なムンプスワクチン株についてです。一番目は、1967 年米国で開発された Jeryl-Lynn (JL) 株です。この株は 2 種類の株が 5:1 で混合した株です。JL 株の優位株を単離したのが RIT-4385 株です。JL 株と RIT-4385 株は併せて JL 系統株と呼称されています。二番目は、旧ソ連で開発された株を旧ユーゴスラビアで病原性を低下させた Leningrad-Zagreb (LZ) 株です。この株はインド血清研究所に分与され、途上国向けに広く輸出されています。三番目は、日本で開発された Urabe 株をフランスで継代した Urabe-サノフィ株です。北米や西ヨーロッパでは JL 系統株を含む MMR ワクチンが、東ヨーロッパでは LZ 株を含む MMR ワクチンが使用されています。フランスのサノフィ社は免疫原性に優れた Urabe-サノフィ株を含む MMR ワクチンを西ヨーロッパ以外の国に輸出しています。

本邦で最初に開発されたのは、Urabe 原株 (Urabe-0) と星野株です。その後鳥居株、宮原株、NK-M46 株が開発されましたが、現在本邦で使用されているのは星野株と鳥居株の 2 株です。本邦の MMR 統一株で使用された Urabe 統一株は Urabe 原株とは継代方法が異なる株で、病原性が高かったと推測されています。

ムンプスワクチン株の髄膜炎発症率は、JL 系統株が一番少なく、その発症頻度は 1/1,000,000 接種です。次いで Urabe-サノフィ株と Urabe-原株であり、その発症頻度は 1/20,000～60,000 接種です。星野株、鳥居株、LZ 株の発症頻度は 1/2,000～20,000 です。安全性の面からは JL 系統株は優れたワクチン株と言えます。

一方、有効性に関してですが、スイスにおけるムンプス流行時の調査では、Urabe-Sanofi 株の方が JL 株よりも優れていました。また、JL 株

【ムンプスワクチン株による有効性と安全性】

株	有効性	無菌性髄膜炎 発症率(接種)
Jeryl-Lynn	有効率: 60～75% 2回接種でもoutbreakあり	1/1,000,000
Leningrad-Zagreb		1/2,000～20,000
Urabe-Sanofi株	有効率: 70～85%	1/20,000～60,000
Urabe-微研		1/20,000～60,000
Urabe-統一株		1/500～900
星野株	有効率: 80～90%	1/2,000～20,000
鳥居株	有効率: 80～90%	1/2,000～20,000

- Jeryl-Lynn株は2種類の株が5:1で混ざったmix populationであり、優位株を単離したのがRIT-4385株である
- Leningrad-zagreb株は旧ユーゴスラビアで開発された株で東ヨーロッパで使用されている。この株はインド血清研究所でも製造し、途上国向けに輸出されている
- Urabe-Sanofi株、Urabe-原株、Urabe-統一株は、ワクチン製造過程の継代方法が異なっている

は2回接種を受けていてもムンプスを発症することが欧米各国から報告されています。なお、星野株、鳥居株の有効率は Urabe-サノフィ株と同等とされています。以上の結果は、有効性は、Urabe-サノフィ株、星野株、鳥居株の方が JL 株よりも優れていることとなります。

おたふくかぜワクチン定期接種化に向けての道筋は？

ムンプスワクチンの定期接種化に向けては、有効性をとるか安全性をとるかによって選択する株が異なってきます。ムンプス単味ワクチンにするか、MMR ワクチンにするかも検討課題です。コンプライアンスと医療経済性を考えると MMR ワクチンで

あり、ムンプスワクチンを含む MMR ワクチンの安全性を危惧するならば単味ワクチンです。

現在本邦では、安全性とコンプライアンスを重視する考えに立ち、JL 株を含む MSD の MMR ワクチンを導入する計画と、本邦の MR ワクチンに RIT-4385 株を入れた MMR ワクチンを開発する計画が進んでいます。なお、麻疹ワクチン株は、MSD の MMR ワクチンには Moraten 株が、GSK の MMR ワクチンには Schwarz 株が使用されていますが、いずれも本邦の麻疹ワクチン株と比べて発熱率が高い株です。

有効性を重視する立場に立つと本邦のムンプスワクチン株を使用する方法があります。ムンプスは年齢が高くなるにしたがい重症化

世界と日本の代表的な麻疹ワクチンを含む多価ワクチン

ワクチン	メーカー/国	株			
		麻疹	ムンプス	風疹	水痘
MRワクチン	サノフィ	Schwarz		RA27/3	
	インド血清研究所	E-Zagreb		RA27/3	
	微研	田辺		松浦	
	武田薬品	Schwarz-FF8		To-332	
MMRワクチン	北里	Aik-C		高橋	
	MSD	Moraten	Jeryl-Lynn	RA27/3	
	GSK	Schwarz	RIT-4385	RA27/3	
	サノフィ	Schwarz	Urabe	RA27/3	
	インド血清研究所	E-Zagreb	L-Zagreb	RA27/3	
	統一株	Aik-C	Urabe	To-332	
	微研	田辺	Urabe	松浦	
	武田薬品	Schwarz-FF8	鳥居	To-332	
MMRVワクチン	北里	Aik-C	星野	高橋	
	北里(開発中)	Aik-C	RIT-4385	高橋	
	MSD	Moraten	Jeryl-Lynn	RA27/3	Oka
	GSK	Schwarz	RIT-4385	RA27/3	Oka

MR: 麻疹風疹混合、MMR: 麻疹ムンプス風疹、MMRV: 麻疹ムンプス風疹水痘
E: Edmonston, L: Leningrad, MSD: Merck Sharp & Dohme, GSK: GlaxoSmithKline,
サノフィ、微研自社株、統一株に使われたUrabe株はそれぞれ継代歴が異なる。

【近年の本邦ムンプスワクチン株の評価】

- ムンプスワクチンは、接種時の年齢が高くなるほど耳下腺腫脹や髄膜炎の合併率が高くなる
- 三重県のムンプスワクチン接種者の年齢構成から推定される全国の年齢群別ムンプスワクチン接種者数、および本邦の副反応報告で報告されたムンプスワクチン後の無菌性髄膜炎の年齢別発症者数から求められた無菌性髄膜炎の発症率は、1歳では1.3/1,000,000であり、接種時の年齢が高くなるほど発症率が増加する
- Jeryl-Lynn株よりも有効性の高い本邦ワクチン株は、1歳時に接種すれば、Jeryl-Lynn株と同等の安全性で接種できる

三重県における接種者の年齢構成から推測される無菌性髄膜炎発症リスク
(平成25年4月～平成26年7月の副作用報告)

年齢	副反応報告		接種者数			OR
	髄膜炎	三重県	全国	発症/10万接種	OR	
1歳	2	850	1566105	0.13	1.00	
2-3歳	2	243	447722	0.45	3.50	
4-6歳	3	144	265317	1.13	8.85	
7-9歳	1	56	103179	0.97	7.59	
10-19歳	9	73	134501	6.69	52.40	
20-29歳	1	2	3685	27.14	212.50	
30-39歳	2	5	9212	21.71	170.00	
40-49歳	1	1	1842	54.27	425.00	
合計	21	1374	2531563	0.83	6.50	

(鹿原俊昭、他: 日本小児科医学会会報49:55,2015)

リスクが高くなる感染症です。ムンプスワクチンも接種時の年齢が高くなるにつれ、耳下腺腫脹や無菌性髄膜炎などの合併症の頻度が高くなります。三重県のムンプスワクチン接種者の年齢構成で日本中のムンプスワクチン接種が行われたと仮定すると、本邦の副反応報告で報告されたムンプスワクチンの無菌性髄膜炎発症率は、1歳で接種すると1.3/1,000,000接種であり、接種時の年齢が高くなるにつれ上昇しています。1歳での髄膜炎発症頻度はJL株と同等です。有効性の高い本邦のワクチン株を、無菌性髄膜炎の発症リスクが最も低い1歳で接種する方法も定期接種化に向けて考慮すべき方法と思います。