

小児科診療 UP-to-DATE

2017年3月15日放送

ムンプスワクチンの動向

北里大学 北里生命科学研究所
特任教授 中山哲夫

ムンプスウイルスは Rubulavirus, Paramyxoviridae family に属する一本鎖(-)センスの RNA ウイルスです。ウイルス粒子の外殻には Hemagglutinin-neuraminidase (HN) 蛋白と Fusion (F) 蛋白が存在します。HN 蛋白は細胞側のシアル酸 receptor と結合し、F タンパクと協働して細胞膜融合を起し感染します。ムンプスウイルスは急性耳下腺炎の原因となっています。

流行性耳下腺炎は、両側もしくは片側の耳下腺から頬部の腫脹を主要症状として発症し、唾液を介する飛沫感染により伝播します。ウイルスは鼻咽頭の粘膜上皮に感染し、一次ウイルス血症を起し所属リンパ節で増殖し二次ウイルス血症により全身の臓器に播種され、耳下腺炎もこうした全身性ウイルス感染症のひとつの症状として発症します。

臨床的にムンプスと診断された 1,353 例を対象にムンプスの臨床症状を検討しました。ウイルス分離をおこなうと 872 例 (64.4%) からウイルスが分離され、ウイルス分離陽性・PCR 陽性例は 1,085 例 (80%) でウイルス学的にムンプスウイルスの感染が証明されました。平均年齢は 4.9 歳、37.5℃以上の発熱は 78%、39.5℃以上は 13%に認めています。ムンプスウイルスは

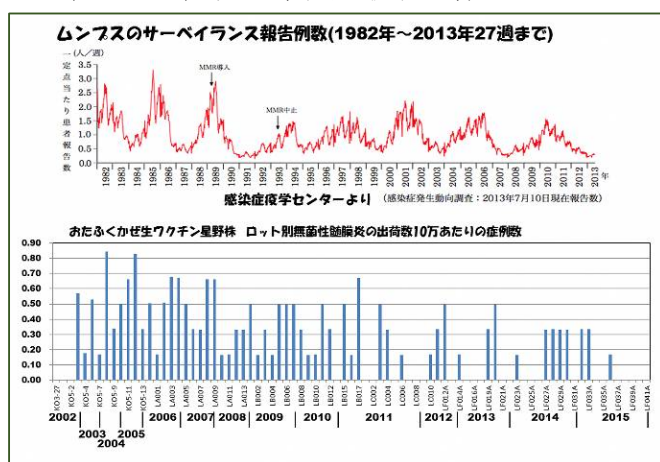
ムンプスの臨床像			
平均年齢	4.90 歳	耳下腺腫脹	1051 (98%)
発熱 37.5-38.4	292 (27%)	頭痛	245 (23%)
38.5-39.4	404 (38%)	けいれん	8 (0.7%)
>39.5	136 (13%)	無菌性髄膜炎	13 (1.2%)
total	832 (77%)	難聴	1
持続期間	2.38 日	再感染	3
嘔吐回数	180 (16.7%)		
	2.01		
臨床的にムンプスが疑われた症例：1353例			総計 1075例
ウイルス分離陽性：872例(64.4%)			
RT-PCR陽性：1085例(80.2%)			

中枢神経系に親和性がたかく合併症としては無菌性髄膜炎が知られています。ウイルスの感染し

た単核球は脈絡叢にとどまり髄液内に浸入しますが、神経細胞には感染することはまれと考えられています。髄液細胞増多はムンプスの50-60%に認められ、有症状のものは10%前後で入院を必要とする無菌性髄膜炎はウイルス学的に診断された1,075例中13例(1.2%)に認められました。脳炎は5,000例に1例の頻度と考えられています。

ムンプスの重大な合併症のひとつとして難聴があげられます。蝸牛リンパ液からウイルスが分離された報告がありウイルスの直接的な侵入によるものと考えられムンプス罹患後に発症する難聴は教科書的には約15,000例に1例といわれていましたが、ムンプス難聴は決して稀なものではなく約1,000例に1例前後と考えられます。その他、思春期以降の男性では20-25%の頻度で睾丸炎・副睾丸炎を合併し、思春期以降の女性では数%前後に卵巣炎を合併するといわれています。

1982年、1985年、1988年、2001年、2005年、2010年と3-5年毎に全国的な流行を繰り返し2015/16年にも流行が観察されています。ムンプスワクチンは1981-82年に任意接種のワクチンとして認可されましたが接種率が低くムンプスの流行には影響を与えることはなく、麻疹・風疹・ムンプスのコントロールを目指して三種混合生ワクチン(MMR)が1989年4月から定期接種となりました。



当初、麻疹 AIK-C、風疹 T0336、ムンプス占部株の統一株が使用されましたが、無菌性髄膜炎が約600接種機会に1例とそれまでに使用されてきた単味占部株と比較して明らかに高い頻度で出現し統一株の使用は中止となり、各社の独自株 MMR が接種されるようになりました。しかし、各社の自社株 MMR 接種後の無菌性髄膜炎の頻度も1,200-1,800接種に1例と独自株でも、従来より高い頻度で報告され1993年4月に MMR の接種は中止となりました。

一方、占部株を用いた独自株では約18,000例に1例と統一株 MMR の無菌性髄膜炎の頻度と比べると異常に低い発症頻度であり、統一株に用いた占部株は種ウイルスを無許可に変更した事が明らかとなり薬事法違反となり占部株は製造中止となりました。この事件は以降のワクチンに対する不信感の根源となっています。その後は各単味ムンプスワクチンが使用され、その製造量から推定されるワクチン接種率は30%前後で2001年の流行では全国から約25万例が報告され、実際の罹患者数は2001年には226万人と推定されその後の流行でも40万~135万人と想定されています。流行時には1-2万例の無菌性髄膜炎の入院例、数千例の難聴が発生しているものと推察されムンプス難聴は生涯背負ってゆくことになりムンプスの疾病負荷は大きいものです。

現在外国で使用されているワクチン株は Jeryl Lynn 株、Leningrad-3 株、Leningrad-Zagreb 株、Rubini 株等が開発されました。最も多く使用されている Jeryl Lynn 株は、受精卵しょう尿膜腔7代、鶏胎児胚細胞10代継代したもので、遺伝子学的に少なくとも数種類の異なるウイルスが混在していることが明らかとなりその major population のウイルスをワクチン株としてクローニン

グしてニワトリ胎児胚細胞で継代した RIT4385 株が GSK で樹立され MMR に使用されています。

我が国では国内で分離された野生分離株をニワトリ胎児胚細胞で継代することで弱毒株が開発され、Urabe Am9 はカナダ、ヨーロッパで広く使用され、我が国でも統一株 MMR として使用されましたが MMR 統一株の時に認可されていない受精卵しょう尿膜腔で継代した株を使用し無菌性髄膜炎の頻度が高く現在は製造中止となっており、現在、我が国では、武田薬品の鳥居株、北里研究所星野株の 2 株が使用されています。ムンプスワクチン市販後調査の結果では無菌性髄膜炎の頻度は数千～1-2 万接種に 1 例と自然感染の頻度の約 1/40 と報告されています。

ムンプスウイルスの遺伝子型は可変領域の SH 遺伝子領域を target として 12 の遺伝子型に分類されています。我国のワクチン株は 1960 年代に分離された野生株から弱毒化されており B 群に属しています。一方、外国で広く使用されている Jeryl Lynn 株、RIT 株は A 群に属しています。我が国の流行野生株は年代により変化が認められ 1900 年以前は genotype B で 1990-2000 年代は genotype B と J が混在し、2000 年以降は genotype G が主流となっている。日本以外でも現在の世界の流行株は genotype G が主流となっており Jeryl Lynn ワクチン株は流行野生株と抗原性が少しくれていることが報告されています。

2005 年で英国では MMR の接種率は 82%でしたが、MMR と自閉症との関連が話題となり 75%と低下しムンプスの散発流行が 2003 年頃から報告され、2005 年には 56,000 例が報告され 19-23 歳の大学生を中心に流行し、大学の新生生に対して 2 回接種を受けるように勧告されています。その後、2008-09 年にも小流行が観察され 2010 年の流行の解析では 20-24 歳が 36%を占め、次いで 15-19 歳が 24%でその中の 55%は MMR ワクチン接種を受けてなく、1 回接種が 23%、2 回接種を受けているものが 29%を占めていたことが報告されています。同様の傾向はドイツにおいても報告されています。2005 年のイギリス流行からアメリカのほぼ全州においてムンプスが 18-24 歳の大学生を中心に、更に全年齢層を巻き込んで流行が拡大し、さらに 2009-10 年にもニューヨーク州を中心に流行し MMR を 2 回接種していても罹患している例も多く報告されています。

2013 年 4 月からインフルエンザ桿菌 (HiB)、肺炎球菌ワクチン (PCV)、ヒトパピローマウイルスワクチン (HPV) が新たに勧奨接種のワクチンに追加され、世界で広く使用されている有効なワクチンが導入されました。我が国で開発された水痘ウイルスワクチンは長年任意接種のままでしたが、2014 年 10 月からの 2 回接種が定期接種に組み込まれ水痘患者の減少が既に認められています。多くの国々で定期接種となっている B 型肝炎ワクチンは 2016 年に定期接種のワクチンとなりました。有効なワクチンも任意接種のままだと接種率が延びず感染症のコントロールには至らないことが知られています。ムンプスワクチン、ロタワクチンは未だに任意接種のワクチンとして据

ワクチン接種後、自然感染の無菌性髄膜炎の発症頻度の比較

	ワクチン接種後の無菌性髄膜炎			自然感染
	鳥居 (武田)	宮原 (化血)	星野 (北里)	
症例数	7,850	6,758	6,847	1,051
髄膜炎症例数 (頻度%)	5 (0.06)	2 (0.03)	3 (0.04)	13 (1.24)
PCR + 例数 (頻度%)	4 (0.05)	1 (0.01)	3 (0.04)	7 (0.67)
Vac後と自然感染の髄膜炎の比率	1:19	1:42	1:28	

Nagai T et al. Vaccine Study Group of the Society of Ambulatory And General Pediatrics of Japan. Vaccine 25: 2742-2747, 2007.

え置かれたままです。ムンプス難聴が今まで考えられていた以上に合併症の頻度が高く数百～千人に一人と報告されておりムンプスワクチンのメリットとして強調されるべきと考えられます。

ムンプスワクチンの課題として我が国のムンプスワクチンはその副反応として無菌性髄膜炎の頻度が外国の株と比較して高く勧奨接種のワクチンとして推奨するには無菌性髄膜炎の頻度が低く免疫原性の高いワクチンの開発が望まれており、外国の Jeryl Lynn 由来の RIT4385 株と国産 MR との混合ワクチンの導入も考えられています。麻疹、風疹ワクチンと比較するとムンプスワクチンは継代歴が短いうちに弱毒株が樹立されており、このことは免疫原性と安全性を保持する継代歴数の幅が狭く弱毒化の難しいウイルスであることがわかります。こうした古典的な方法で新たに弱毒株を樹立することは困難であり新たな発想でのワクチン開発が必要となります。

ムンプス星野株接種後の副反応の出現頻度 (出荷本数350万ドース：1994-2010)		
合併症	自然感染	ワクチン接種後(436万ドース)
急性耳下腺炎	70%	2-3%*
中枢神経合併症		
脳炎、脳症	1/5,000-6,000	7 (1: enterovirus)
無菌性髄膜炎	1-2%	241**
ADEM		3 (1: enterovirus)
難聴	1/1,500 (1/1,000)	4
睾丸炎	25%	16***
卵巣炎	5%	
肺炎	4%	2
その他		ITP:1 アレルギー性紫斑病:1

※: ワクチン接種後の耳下腺炎症例からNPSを126例から採取し87検体がPCR陽性、そのうち69 検体がワクチン株、28検体が野生株。
 **: 無菌性髄膜炎の髄液102検体中76 検体がPCR 陽性で67検体がワクチン株、9検体は野生株
 ***: 睾丸炎の患児のうち4例からNPSを検査し3検体がPCR陽性で1例がワクチン株、2例が野生株

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>