

インドで用いられている L-Zagreb 株は、Leningrad-3 株とほぼ同等で抗体陽転率は、87~100%であり、ワクチンの有効性は 97~100%とされている²⁵⁾。

スイスで開発された Rubini 株は、抗体陽転率は 95%とされ、ヒト由来培養細胞を使う点で他のワクチンに比べて品質管理上の利点があるため多くの国々で使われた。しかし、ワクチン接種後におたふくかぜに罹患する例(VF)が多発し、その後の調査でワクチンの有効性が、6.3%あるいは 12.4%と報告されるに至った²⁶⁾。現在では過剰に弱毒化された株と考えられ、ワクチンとして用いられなくなった。

イランで開発されたヒト由来培養細胞(MRC-5)を使う S-12 株の抗体陽転率は、1~5 歳児及び大人のボランティアで 95%と報告されている²⁷⁾。S-12 株からスイスで作られた BBM-18 株は、Rubini 株と置き換えた MMR ワクチンとして試験利用された。12~24 ヶ月児に接種した場合の平均抗体陽転率は中和抗体価で 85%になり、Jeryl-Lynn 株と同等と報告された²⁸⁾。しかし、その後の試験で Jeryl-Lynn 株に対する優位性が乏しいとの理由で開発が中止された。

② わが国のワクチンの有効性

わが国で開発され承認された Urabe-AM9 株、Torii 株、Hoshino-L32 株、Miyahara 株、NK-M46 株は、いずれもほぼ同様の性状を示す²⁹⁾。抗体陽転率は、12~20 ヶ月児で 92~100%になる。英国とカナダで行われた調査結果では Urabe-AM9 株を MMR ワクチンとして接種した場合の平均抗体陽転率はそれぞれ 85%と 95%となり、Jeryl-Lynn 株を MMR ワクチンとして用いた場合の 81%と 85%よりもよい成績が得られている¹⁵⁾。

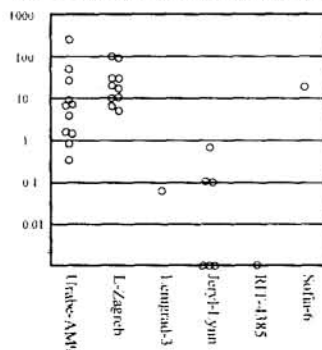
③ ワクチンの剤型および接種回数

おたふくかぜワクチンは、単味、MM(麻しん、おたふくかぜ混合)、MMR(麻しん、おたふくかぜ、風疹混合)ワクチンに加え、Merck Sharp & Dohme 社は MMR に微研会から輸入し、ライセンス生産した水痘ワクチンを加えた MMRV 4 種混合ワクチンを製品化し、欧米で用いられている^{30,31,32,33,34,35)}。

WHO は MMR ワクチンによるおたふくかぜの予防効果は 1 回接種では十分では無く、2 回接種を奨励している¹⁵⁾。MMR ワクチンを小児の定期接種用に導入している国々のほとんどは 2 回接種を導入している(表 3)。

近年、MMR ワクチンの 2 回目接種率が 90%を上回る地域においても青年層におたふくかぜの発生があり、欧米の一部では 3 回接種を奨励している地域もある³⁶⁾。3 回接種を実施したオランダの事例では、再感染が少ないことが報告されている³⁷⁾。3 回接種を採用した時の費用対効果比の解析はまだ無い。

図 5. 10 万人あたりの無菌性髄膜炎発生



(3) おたふくかぜワクチンの副反応

① 諸外国のワクチンの副反応

おたふくかぜワクチンの軽度な副反応として、接種後 24 時間以内の接種部位の痛みがある。これらのほとんどは一過性で何も処置をしなくても消失する。また、接種後 10~14 日後に微熱あるいは軽度の耳下腺腫脹を呈する場合があるが(1~2%)、特に治療を必要とすることはない^{2,3)}。この他に、頻度は高くないが、発疹、痒みあるいは紫斑が現れることもある(1%以下)。感音性難聴、睾丸炎、急性筋炎が起こることもあるが、きわめてまれである^{3,38)}。

一方、入院加療が必要なおたふくかぜワクチンの副反応として、無菌性髄膜炎が起こり得る(表 1)。ワクチン接種後 2~3 週間目に髄液中の細胞数の増多が認められ、それに伴い発熱、頭痛、嘔吐などの髄膜刺激症状が出現する。無菌性髄膜炎の重症度は自然感染例とワクチン接種例で変わらない。無菌性髄膜炎の治療方法は自然感染時と同様である。一般に予後はどちらも良好である。

ワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発生頻度は、調査方法、地域によっても差があるが、概ね接種されたワクチン株によって決まっている(図 5)²⁵⁾。Jeryl-Lynn 株は 10 万人あたり 0~1 件程度(接種者 370 万人)、RIT 4385 株は 10 万人あたり 0 件(接種者 150 万人)、Leningrad-3 株では 10 万人あたり 0.06 件(接種者 5000 万人)となっている。一方、Leningrad-3 株から派生したにもかかわらず L-Zagreb 株は 10 万人あたり 5~100 件(接種者 370 万人)に達する。いずれのワクチンも自然感染時の発生頻度が 1~10%であるのに比べてワクチン接種時の頻度は 0.001 以下~0.3%と低い(図 5)³⁹⁾。

表 6. おたふくかぜワクチン株による無菌性髄膜炎発生頻度

MMR ワクチンウイルス株	統一株	武田自社株	北里自社株	微研会自社株
	Urabe-AM9 AIK-C To336	Torii Schwarz To336	Hoshino-L32 AIK-C Takahashi	Urabe-AM9 CAM-70 Matsuura
対象数	104,652	87,236	208,970	74,745
無菌性髄膜炎発症数	165	72	111	4
発生頻度	0.16 %	0.08 %	0.05 %	0.005 %

(MMR ワクチン接種後の無菌性髄膜炎研究班集計より)

ウイルス株	国産単味ワクチン			野生株
	武田 Torii	化血研 Miyahara	北里 Hoshino-L32	
対象数	7,850	6,758	6,847	1,051
無菌性髄膜炎発症数	5	2	3	13
発生頻度	0.06 %	0.03 %	0.04 %	1.24 %

(厚生労働科学研究 医薬品安全総合事業 永井らの報告 2004 年)²⁸⁾

② わが国のワクチンの副反応

わが国でおたふくかぜワクチンの副反応として無菌性髄膜炎が大きく問題とされたのは、欧米に習って1989年4月から国産MMRワクチンが定期接種に組み入れられた以降である^{39,40)}。1981年から国産おたふくかぜワクチンが使われていたが、接種数が少なかったこと、当時の技術では自然感染ウイルスとワクチン接種ウイルスの識別が技術的に困難であったことから、副反応としての無菌性髄膜炎が問題にされた形跡は無い。

1989年当時、わが国では、おたふくかぜワクチン5種に加えて、麻疹ワクチン4種、風疹ワクチン5種が認可されていた。そこで、国産MMRワクチンには実績のあるワクチン株として、おたふくかぜワクチンに微研会のUrabe-AM9株、麻疹ワクチンに北里AIK-C、風疹ワクチンに武田のTo336株を含んだMMRワクチン統一株で使用がはじまった。定期接種化とともに無菌性髄膜炎の発生が表面化し、その頻度は0.16%(接種者約10万人)に達した(表6)³⁹⁾。原因がワクチンウイルスであることを証明することも技術的に可能になっていた⁴⁰⁾。MMRワクチンに含まれる麻疹ウイルス成分が免疫抑制を起し、それがムンプスウイルスと混合されことによりムンプスウイルス成分の副反応が強くでる可能性が指摘され、統一株MMRワクチンの使用を中止し、ワクチン製造所独自の麻疹、おたふくかぜ、風疹ワクチンを混合した自社株MMRワクチンの使用が選択された。しかし、Hoshino-L32株使用によるMMRワクチン自社株(北里)の髄膜炎発生頻度は0.05%(接種者約21万人)、Torii株使用によるMMRワクチン自社株(武田)では、0.08%(接種者約9万人)となり、大きな改善は見られなかった(表6)⁴¹⁾。他の国産ワクチン株であるMiyahara株(化血研)、NK-M46株(千葉血)についても髄膜炎発生頻度に差異がなかった。1993年、定期接種開始後わずか4年で国産MMRワクチンの定期接種は中止された。この間のワクチン接種による健康被害者として死亡一時金受給者3名、障害児養育年金4名、医療費医療手当1,032名があった。

おたふくかぜワクチンはその後、単味の任意接種ワクチンとして利用されている。2004年、おたふくかぜワクチン単味接種後の副反応調査が厚生科学研究医薬品安全総合事業でおこなわれた⁴²⁾。無菌性髄膜炎の発生頻度は0.03~0.06%であり、どの国産単味ワクチンもMMRワクチン時と大差がなかったことから、無菌性髄膜炎の発生は、他のワクチン株成分と混合した結果生じたものではなく、おたふくかぜワクチンそれ自身によって起こることが確認された(表5)⁴³⁾。

(4) 国産おたふくかぜワクチンの問題点

わが国のおたふくかぜワクチンは、ムンプスワクチン研究班が組織され、先行するJeryl-Lynn株に違いつく意気込みで開発が進められた⁴⁴⁾。しかし、おたふくかぜワクチンとしてUrabe-AM9株を含む国産MMRワクチン統一株の無菌性髄膜炎頻度は0.16%で、ムンプスウイルス自然感染(1%以上)に比べて低いものの、麻疹単味ワクチンには無い副反応であったため混乱が生じ、国産MMRワクチンを麻疹の定期接種ワクチンとして使う事は中止された。

ところで、Urabe-AM9株を含む国産MMRワクチン自社株(微研会)が使われたところ、無菌性髄膜炎の発生頻度は0.005%(接種者約7万人)と激減し、副反応の少ないワクチンであることが示された(表5)。微研会のMMRワクチン自社株は安全性の点で優れていたが、このことが逆に混合された他の麻疹、風疹ワクチン成分との相性で片付けられないワクチンの品質管理上の問題を生んだ⁴⁵⁾。なぜワクチン品質上の差が生じたのかの理由が明らかでないため、微研会のUrabe-AM9株を含むおたふくかぜワクチンの製造・販売は中止されている。

(5) 海外おたふくかぜワクチンの問題点

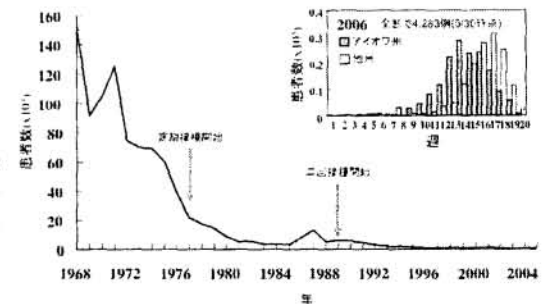
① ワクチンの免疫持続期間について

米国は既に述べた様にMMRワクチンの2回接種により順調におたふくかぜ患者が減少していたが、2005年12月からアイオワ州を中心におたふくかぜが発生し、総患者数は6,584名に達した(図6)。アイオワ州の調査によると罹患者の51%はワクチンの2回接種者で、12%は1回接種者であった。ワクチンの有効性に疑問を抱かせる結果であるが、(1)感染の広がり状況を調査するとワクチンを2回接種している人は1回接種の人より、また、1回接種をしている人はまったく接種を受けていない人より罹患率が低い事、更に(2)ワクチン接種者の罹患年齢層は18~24歳が最も多く、乳幼児にはほとんど罹患者が出なかったことから、CDCはJeryl-Lynn株は未だにワクチンとして有効であるが、接種後長期間経過し抗体価が低下したために発生したと結論し、ワクチン未接種者及び接種後長期経過者に対してワクチン接種を行う対策を実施してこの時の流行は終息へと向かった¹⁷⁾。

さらに、2009年7月、英国旅行から帰国した11歳男児を初発例として米国ニューヨーク州、ニュージャージー州及びカナダのケベック州で4,000人を越える大規模な集団発生がおこった^{36,45)}。現在、米国、カナダの一部の州では17~26歳の青年層を対象にMMRワクチンのCatch-Upあるいは3回目接種プログラムが実施されている。

2005~2006年及び2009年に米国で流行したムンプスウイルスは、すべて遺伝子型Gに属し、ヨーロッパで1990年代半ばごろから分離された比較的新しいウイルスである。G遺伝子型ウイルスは今や我が国でも分離されており世界的流行株となっている^{46,47)}。2005~2006及び2009年の米国での流行は、ワクチン免疫の持続期間が新型株に対して短くなっている可能

図6. 米国の流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)発生患者数



性を示している。

2004~2005年にかけて英国でもG遺伝子型ムンプスウイルスの流行があり、米国を凌ぐ7万5千人の患者がでていた⁴⁸⁾。英国はMMRワクチン接種により自閉症が発症するという風評によりワクチン接種率が低く、罹患者の67%がワクチン非接種者であったため米国とは状況が異なる。しかし、ワクチン接種者でも15~24歳で罹患するという状況が見られ、その点では米国の場合と類似している⁴⁸⁾。

Jeryl-Lynn株の遺伝子型はAに、わが国のワクチン株はいずれもBに分類される(表5)。B遺伝子型ワクチンにより誘導された抗体はB遺伝子型ウイルスと同程度にG遺伝子型ウイルスも中和できるが、A遺伝子型ワクチンにより誘導された抗体はG遺伝子型ウイルスに対する中和能が若干落ちることが報告されている⁴⁹⁾。ムンプスウイルスの血清型は現状では1つであるが、麻疹ウイルスで指摘されている様にワクチンの遺伝子型がその有効性に影響している可能性は否定できない⁴⁷⁾。

② 海外おたふくかぜワクチンの輸入と問題点

Merck Sharp & Dohme社のM-M-RTM IIワクチンは化血研が製品輸入を目指し、承認申請を行っている(表4)。M-M-RTM IIワクチンには安定剤として加水分解ゼラチン(2.9%)及びヒト血清アルブミン(0.06%)が含まれている。日本では、ゼラチンによるアナフィラキシーが1994年頃より問題となり、1996年にはDTaPワクチンからゼラチンが除かれた経緯がある。現在の国内ワクチンには、ゼラチン、加水分解ゼラチンのどちらも含まれていない。Merck Sharp & Dohme社はM-M-RTM IIワクチンが世界72ヶ国で4億ドース以上の接種実績があるにもかかわらず、特に2回目の接種でアナフィラキシーの頻度が上昇するという知見が得られていないので、ワクチン中に含まれる加水分解ゼラチンは日本国内で問題となった高分子ゼラチンと比べて免疫原性が低く、加水分解ゼラチンが原因でアナフィラキシーをおこす可能性は低いとしている。しかし、わが国では1989年から生後3~24ヶ月児に高分子ゼラチンを含むDTaPワクチンの接種が開始され、1996年にワクチンからゼラチンが除かれるまでの間にゼラチン感作世代を生み続けた事情がある。既に感作されている者に対して加水分解ゼラチンがアレルギー反応を惹起しないというデータは無い。

M-M-RTM IIワクチン接種後は通常発熱を伴うと添付書類に書かれている。米国で行われた試験では、39.0℃以上の発熱が6%に認められ⁵⁰⁾、わが国で行われた化血研による健康小児を対象に行ったM-M-RTM IIワクチンの臨床第II層試験では、37.5℃以上の発熱が56.4%程度、そのうち39.0℃以上の発熱は23.8%に認められた⁵¹⁾。発熱のピークは、麻疹ウイルスの潜伏期間と一致する接種後10日前後であることから、その原因が主にM-M-RTM IIワクチン中の麻疹ウイルスに由来すると考えられる。一方、国産の麻疹あるいはMRワクチン接種後の発熱は武田の添付書類によると接種後5~14日を中心に37.5℃以上が20%程度、39.0℃以上の発熱は3%程度と記載されている。また、厚生労働省が集計した予防接種後健康状況調査集計報告書平成19年度前期分に

は2,708人を対象に接種後7~13日に37.5℃以上の発熱が8.4%(227例)⁵²⁾、同後期分には2,450人を対象に接種後7~13日に37.5℃以上の発熱が6.9%(169例)と報告され⁵³⁾、いずれの場合もM-M-RTM IIワクチンより低い。

わが国においては、一般に発熱率の高いワクチンに対しては、接種者、被接種者共に抵抗感があるとされている。そのため、国産麻疹ワクチンの開発も発熱率の低いワクチンを目指して行われた経緯がある。たとえば1960年代初めの麻しんEndersワクチン(Edmonston株)、伝研・松本ワクチン(杉山株)、微研・奥野ワクチン(豊島株)では、発熱率95%であった。1960年代後半のSchwarz、CAM、CAM-CEFワクチンでそれが50%台に下がり、現在のCAM-70、Schwarz FF8、AIK-Cワクチンに至りようやく社会的に受け入れられるようになったとされている。この点から言うともM-M-RTM IIワクチンに含まれる麻疹ワクチンは一世代前の日本のワクチンと同じである。

(6) 需要と供給の見込み

① 供給について

製造販売業者によると、供給量は、2009年度〇〇万本(実績)、2010年度〇〇万本(見込み)である。

② 需要について

需要量については、接種対象者や接種スケジュール等を踏まえ、今後検討が必要である。