

おたふくかぜワクチンに関するファクトシート
(平成22年7月7日版)

国立感染症研究所

目次

1. 対象疾患の基本的知見	
(1) 疾患の特性	2
① 臨床症状等	
② 不顕性感染	
③ 鑑別を要する他の疾患	
④ 検査法	
⑤ 治療法	
⑥ 予防法	
(2) 我が国の疫学状況	5
① 患者数報告	
② 重症者数、死亡者数	
2. 予防接種の目的と導入により期待される効果	
(1) 感染症対策としての観点	6
(2) 公共経済学的な観点	6
(3) 諸外国等の状況	7
3. ワクチン製剤の現状と安全性	
(1) おたふくかぜワクチンの種類等	8
① わが国の主なおたふくかぜワクチン	
② 諸外国のおたふくかぜワクチン開発の歴史	
③ わが国のおたふくかぜワクチン開発の歴史	
④ わが国における新規おたふくかぜワクチン開発の動きについて	
(2) おたふくかぜワクチンの特性	9
① 諸外国のワクチンの有効性	
② わが国のワクチンの有効性	
③ ワクチンの剤型および接種回数	
(3) おたふくかぜワクチンの副反応	11
① 諸外国のワクチンの副反応	
② わが国のワクチンの副反応	
(4) 国産おたふくかぜワクチンの問題点	12
(5) 海外おたふくかぜワクチンの問題点	13
① ワクチンの免疫持続期間について	
② 海外おたふくかぜワクチンの輸入と問題点	
(6) 需要と供給の見込み	15
① 供給について	
② 需要について	

1. 対象疾患の基本的知見

(1) 対象疾患の特性

① 臨床症状等

おたふくかぜ(流行性耳下腺炎、ムンプス)はムンプスウイルスによる感染症である。基本的な感染経路は唾液を介した飛沫によるヒト-ヒト間の感染である。耳下腺腫脹の6日前~9日後までの間に唾液中のウイルスの排泄があり、感染源となる。尿中にもウイルスは排泄されるので、感染源となりうる¹⁾。感染から発症までの潜伏期間は12~24日、ピークは17~18日である。ウイルスは上気道粘膜や頭部の局所リンパ節で増殖後、一次ウイルス血症を経て唾液腺、髄膜、脾臓、睾丸、卵巣、甲状腺、腎臓、中枢神経組織などに到達し、そこで増殖して全身的な二次感染を起こし、臨床症状や合併症をひきおこす(表1)。

主に発熱と耳下腺の腫脹と疼痛をもって発症するのでおたふくかぜ、流行性耳下腺炎と呼ばれている。耳下腺腫脹は発症後1~3日でピークとなり、その後3~7日かけて消退する(図1)。腫脹部位に疼痛があり、唾液分泌により疼痛が増強する。発熱は1~6日間続く。頭痛、倦怠感、食欲低下、筋肉痛、頸部痛を伴う事がある²⁾。

思春期以降になって初めてムンプスウイルスに感染すると睾丸炎(20~40%)や卵巣炎(5%)の合併頻度が高くなる。睾丸炎を合併した患者には様々な程度の睾丸萎縮を伴い、精子数は減少するが、不妊症の原因となるのはまれである。合併症としての無菌性髄膜炎(1~10%)は一般に予後良好であるが、ムンプス脳炎(0.3~0.02%)やムンプス難聴(0.5~0.01%)の場合は予後不良である³⁾。ムンプス難聴は片側性の場合が多いが、時に両側難聴となり、人工内耳埋込術等が必要となる場合もある。ムンプス難聴の発生頻度は従来ムンプス脳炎と同程度とされていたが、それよりも高く数百人に1人の割合

図1 おたふくかぜの臨床症状

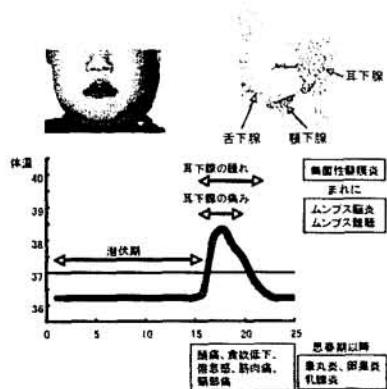


表1 自然感染の症状とワクチンの合併症³⁾

臨床症状	自然感染(%)	ワクチン(%)
腺組織		
耳下腺腫脹	60~70	3
顎下腺腫脹	10	0.5
睾丸炎	20~40	ほとんどなし
卵巣炎	5	ほとんどなし
脾炎	4	ほとんどなし
神経組織		
髄液細胞増多症	50	不明
無菌性髄膜炎	1~10	0.1~0.01
ムンプス脳炎	0.02~0.3	0.0004
ムンプス難聴	0.01~0.5	不明
その他		
腎機能低下	30	不明
心電図異常	5~15	不明

とも言われている^{4,5,6,7)}。無菌性髄膜炎及びムンプス脳炎の発生頻度は女性より男性の方が高い。妊娠3ヶ月期(第一三半期)までの妊婦が感染すると流産の危険率が高くなるが、胎児への催奇形性は報告されていない。

② 不顕性感染

各症状(表1)は必発症状ではなく、無菌性髄膜炎(1~10%)、睾丸炎、脾炎などを主徴とする場合もある。2歳以下の顕性感染の場合、約20%は発熱がなく、耳下腺等の腫脹のみで経過する。全年齢を平均化した不顕性感染率は約30%であるが、乳児に多く、年齢と共に不顕性感染率が低下し、腫脹期間が長くなる傾向がある⁸⁾。不顕性感染例も唾液中にウイルスを排泄しており感染源になる⁹⁾。

③ 鑑別を要する他の疾患

おたふくかぜ流行時に片側もしくは両側の耳下腺腫脹を呈するような典型例の場合には、臨床診断が容易であるが、非流行時の急性耳下腺腫脹では反復性耳下腺炎、急性化膿性耳下腺炎、頸部リンパ節炎、唾石症、または、コクサッキーウイルス、パラインフルエンザウイルス1型、3型、EBウイルス(伝染性単核症)などの感染による場合もあり、診断は容易ではない。また、耳下腺腫脹を伴わない無菌性髄膜炎、睾丸炎、卵巣炎、甲状腺炎、腎炎、感音性難聴などの病因として周囲の流行状況からムンプスウイルス感染が疑われる場合もある⁸⁾。

④ 検査法

(ア) 血清学的検査法

表2 ムンプスウイルス血清学的検査法

診断方法	機材	手技	感度
補体結合(CF)試験	補体	やや煩雑	低い
	感作赤血球		
赤血球凝集抑制(HI)試験	ムンプスウイルス	容易	やや低い
	モルモット赤血球		
ウイルス中和(NT)試験	ムンプスウイルス	煩雑	高い
	培養細胞		
ELISA 試験	市販キット	容易	高い
	読取り装置		

補体結合(CF)試験法、赤血球凝集抑制(HI)試験法、ウイルス中和試験(NT)法、酵素抗体(ELISA)法等の方法があり、それぞれ長所短所を持つ(表2)。ウイルス中和試験(NT)法は、感度、特異性ともに最も優れた方法である⁹⁾。しかし、細胞培養を必要とし、煩雑で時間を要することから、大量に検査する場合には有用ではない。過去の感染歴を判断する上では、血清抗体価がHI法で8倍以上、CF、NT法で4倍以上であればムンプスウイルスの感染既往があると判断できる。ただし、これらの方法で抗体陰性で

あっても感染既往が無いとは言えない。感染既往があるかどうかの判断には、HI法やCF法よりも次に述べるELISA法が有用である。急性期の血清と2-4週間程度の間隔をあけて採取した回復期の血清(ペア血清)でHI、CF、NT抗体価を測定するとき、4倍(2管)以上の上昇があればムンプスウイルスの感染を受けたと判断できる⁸⁾。ELISA法は、IgM抗体とIgG抗体を測定するキットが複数市販されている。陰性・陽性を決めるカットオフ値の設定に曖昧な点があること、異なるキット間での測定数値の比較ができないことなどの問題点はあるものの、準備に手間を取られず、手技の容易さから近年は汎用されている。一般的に急性期のIgM抗体を検出するか、ペア血清でIgG抗体価の2倍以上の上昇をもっておたふくかぜと診断される⁹⁾。

(イ) ウイルス学的検査法

ムンプスウイルスは1本鎖マイナスRNAをゲノムとして持つパラミクソウイルス科ブラウイルス属のウイルスである。Vero細胞などがムンプスウイルスに感受性を示し、感染により融合細胞が見られる。このような細胞変性効果(CPE)は、ウイルスの株毎に異なるため、不明瞭な場合には0.4%モルモット赤血球を細胞表面に重層し、細胞の赤血球吸着(HAD)能を確かめる。CPE又はHAD陰性の場合には、培養上清を再び別の細胞に接種し、3継代してもHAD陰性の場合には、検体中にムンプスウイルスは含まれていないと判断する。

ムンプスウイルスの同定試験としてはRT-PCRによるウイルス遺伝子検出法¹⁰⁾、抗ムンプスウイルス血清を使用して中和指数を出す方法、あるいは組織免疫染色により感染細胞のウイルス抗原を検出する方法などあり、いずれかでも陽性の場合には、検体中にムンプスウイルスが含まれていると判断する。

ムンプスウイルス遺伝子のうち最も小さいSH遺伝子(316塩基)は多型性に富んでおり¹⁰⁾、その塩基配列を元にして2010年現在でAからMまで13種類の遺伝子型が報告されている。

(ウ) 生化学検査法

血液と尿中には、S、PとSP型の三種類のアミラーゼアイソザイムが存在する。Sは唾液腺型、Pは膵臓型でSPはどちらにも共通の型である。ムンプスウイルス感染により唾液腺腫脹をきたすとS型アミラーゼが顕著に上昇し、正常値に戻るには2~3週間を要する。ムンプスウイルス感染により、まれに肺炎を併発することがあり、この場合にはP型アミラーゼも正常値より上昇する。血清中アミラーゼは、新生児ではほとんど認められないが、年齢とともに上昇し5~10歳でほぼ成人の値に達する。正常成人の血清中の総アミラーゼの基準値(IU/L)は60~200、尿中の総アミラーゼは160~960である。また、血清中に含まれるアミラーゼは、S型が35~79%、P型が21~65%、尿中に含まれるアミラーゼは、S型が12~59%、P型が41~88%である。これらの基準値及びS型の割合が増えたときには頭部リンパ節炎との識別が可能である¹¹⁾。

⑤ 治療法

おたふくかぜに特異的な治療法はなく、もっぱら発症後に解熱鎮痛剤などの対症療法が行われる。首やほかの腫脹箇所を冷やしたり温めたりすることで症状が軽減される場合もある。無菌性髄膜炎や睾丸炎等、合併症を併発した場合には入院加療を行う場合が多い。

⑥ 予防法

ムンプスには不顕性感染があり、発症者の隔離では流行を阻止することができない。ムンプスウイルスの曝露を受ける前に、発症予防効果のある生ワクチンの接種を受けて免疫を獲得しておくことが、唯一有効な手段である。多くの先進国では2回の定期接種が行われている。ムンプスはヒト以外に宿主がないため、ワクチンの徹底により撲滅可能な疾患である。

(2) わが国の疫学情報

① 患者報告数

1982年、1985年、1989年と3~4年周期で全国規模の流行が起きていたが、麻疹ワクチンの定期接種時にMMR(麻疹、おたふくかぜ、風疹)ワクチン(後述)を選択することが可能となった1989年より1993年の間は、3~4年周期の山が認められなかった。MMRワクチン見合わせ後の1993年後半から1994年、1996年から1998年には再び小さな流行が見られ、2001年から2002年にはMMRワクチンが定期接種利用される前に見られたのと同程度の流行が見られた。

おたふくかぜの年間推定患者数は、2002~2007年における全国年間罹患数の推計値[95%信頼区間]によると、患者報告数が多かった2005年で135.6万人[127.2~144.0万人]、最も少なかった2007年は43.1万人[35.5~50.8万人]と推定された¹²⁾。

かつてはおたふくかぜの流行は初めて集団生活に入る入園・入学後の春に多く、夏休みのある夏に少ない傾向があった。しかし、近年は季節性があまりなくなっている。患者の年齢は0歳では少なく、年齢とともに増加し、4歳、5歳でピークに達し、それ以降は減少する(図3)。3~6歳で全患者数の約60%を占める。

図2. 定点あたりの流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)患者報告数

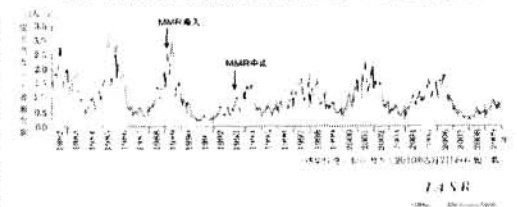
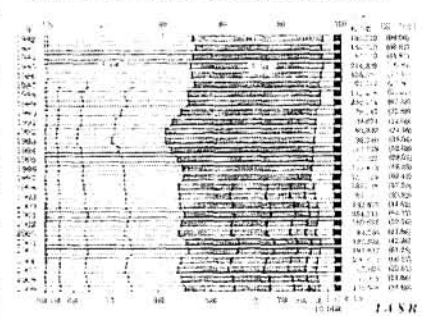


図3. 流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)患者の年齢別分布



② 重症者数、死亡者数

おたふくかぜ患者が重症化、あるいは死に至ることはまれとされているが⁸⁾、全国約20,000の内科、泌尿器科、皮膚泌尿器科、皮膚科、小児科、産科・産婦人科、耳鼻咽喉科を対象としたアンケート調査によると、2004年1年間に、回収率40.9%の時点で1,624人の入院例が報告された¹³⁾。

合併症併発した入院例はおたふくかぜ年齢別罹患率と一致して5歳をピークとしていた。診療科は4分の3を小児科が占めたが、次いで多かったのが泌尿器科で、内科、耳鼻咽喉科、産婦人科が続いた。合併症として最も多く報告されたのは髄膜炎で、次いで睾丸炎、熱性痙攣、難聴・内耳炎・内耳障害、経口摂取不良・脱水、肺炎、副睾丸炎、喉頭浮腫・呼吸困難、髄膜炎、脊髄炎等の重症の合併症例が報告された。同時におたふくかぜワクチンによる副反応で入院加療した症例も調査したが、報告数は2004年1年間に、回収率40.9%の時点で9人であった¹³⁾。

2005年も同じ医療機関に対して、同様の全国調査を実施したが、回収率37.3%の時点で、4歳をピークとして2,069人のおたふくかぜに関連した入院例が報告された。回収割合から全国でおおよそ5,000の入院例があったと推察された。合併症の種類は、第1位が髄膜炎、2位が睾丸炎、3位熱性痙攣、4位 難聴・内耳炎・内耳障害、5位 肺炎であった。入院理由は、2004年と2005年どちらも合併症併発が最も多かった。2年間の調査で死亡例は報告されなかった¹³⁾。

2. 予防接種の目的と導入により期待される効果

(1) 感染症対策としての観点

本疾病は5類感染症定点把握疾患に定められている。飛沫による気道感染のためヒト-ヒト間の伝播力は比較的強く(基本再生産数11-14)、容易に家族内感染、施設内感染を起こす。発症者の多くが特異的な治療を施さなくても自然に治癒軽快することもあり、深刻な健康被害を被った症例の存在が一般に認知されていない。しかしながら、ムンプス脳炎やムンプス難聴などの重篤な合併症がまれならず存在する。ヒト以外にムンプスウイルスの自然宿主が存在せず、生ワクチンによる感染防御効果が高い感染症である。おたふくかぜワクチンは積極的に使用するべきとするのが世界の趨勢であり、WHOはおたふくかぜを撲滅可能な疾病としてリストしている^{14,15)}。ところが、わが国のワクチン接種率は30%程度であり、おおよそ4年に一度の全国規模の流行を今も繰り返している。

(2) 公共経済学的な観点

本疾病は学校保健安全法で第二種の感染症に属し、耳下腺腫脹が消失するまで学校への出席を停止とすることが定められている。なお、近年米国では唾液に含まれ不ウイルス量の検討から、学校への出席停止期間を腫脹5日後までとしている。そのため病気による経済的損失として治療費の他に、家族が看病等で仕事を休まざるを得ない事態も考慮しなければならない。弱毒生

ワクチンの接種費用を

1としたときに、罹患した際に生じる損失を数字で表すbenefit-cost(費用対効果)比は、オーストリアでは3.6、イスラエルでは5.9、アメリカでは6.7と報告され、ワクチンの使用が経費節減に有効であることが示されている^{14,15)}。国内における大目らによる試算において、後遺症、死亡例の情報を検討に加えた上で、予防接種費用を6,000円とすると、定期接種化することによる費用対効果は5.2であり、諸外国と同様に高い¹⁶⁾。

(3) 諸外国等の状況

おたふくかぜは前世紀では世界中で見られる病気であった。米国では1967年からワクチンの使用が始まり、1977年からは1歳以上の幼児の定期接種に組み入れられ、国内のおたふくかぜの発症件数は順調に減った。1986年から1987年に起きた流行を契機として、ワクチンの2回接種が実施されるようになり、今世紀に入ってからの患者数は年間300例以下で、しかもヒトからヒトへの伝播はせいぜい2-3回で終息する程度の散発的なものに抑えこむ迄に成功した¹⁷⁾。1982年から14年間MMRワクチンを使用したフィンランドでは1996年に国内発症件数0を達成した¹⁴⁾。

2009年時点、世界118カ国で麻疹・風疹・おたふくかぜ混合(MMR)生ワクチンなどの定期接種が行なわれる様になり、ほとんどの国で2回接種が行われている(表3)。それにともない世界的におたふくかぜの発症件数は激減しており、おたふくかぜの流行を繰り返しているのはエジプト、リビア以外のアフリカ諸国と日本を含む東アジア地域の一部の国だけに限られてきつつある(図4)¹⁸⁾。

表3. 世界のおたふくかぜワクチン定期接種回数

地域	国数	1回接種	2回接種	使用口
アフリカ	46	0	2	2 (4%)
南北アメリカ	35	4	31	35 (100%)
東地中海	21	1	12	13 (57%)
ヨーロッパ	53	1	52	53 (100%)
東南アジア	11	2	0	2 (20%)
西太平洋	27	3	10	13 (19%)
全体	193	11	107	118 (61%)

(WHO Vaccine Preventable Diseases Monitoring System 2009より)

図4. おたふくかぜワクチン定期接種国



(WHO Vaccine Preventable Diseases Monitoring System 2009より)

表 4. わが国の主なおたふくかぜワクチン

ワクチン	武田薬品工業		北里研究所		阪大微生物病研究会		化学及血清療法研究所	
	単味	MMR	単味	MMR	単味	MMR	単味	M-M-R TM II
ムンプス	Torii	Torii	Hoshino-L32	Hoshino-L32	Urabe AM9	Urabe AM9	Miyahara	Jeryl-Lynn
麻疹	—	Edmonston Schwarz FFS	—	Edmonston Aik-C	—	Tanabe	—	Edmonston Enders
風しん	—	To-336	—	Takahashi	—	Matsuura	—	WestRA TM 3
備考		1994年 10月17日 承認書返納		2003年 11月13日 承認書返納	中止中	中止中	休止中	Merck Sharp & Dohme 製品輸入申請中

3. ワクチン製剤の現状と安全性

(1) おたふくかぜワクチンの種類等

① わが国の主なおたふくかぜワクチン

2010年現在、わが国で製造承認を受けているおたふくかぜワクチンには、武田薬品工業株式会社(以下、武田)、学校法人北里研究所(以下、北里)と財団法人化学及血清療法研究所(以下、化血研)の3製剤がある。それに加えて、化血研はMerck Sharp & Dohme社のMMRワクチン(M-M-RTM II)の輸入販売を申請中である(表4)。

国産MMRワクチンは武田、北里、財団法人阪大微生物病研究会(以下、微研会)が承認を得て1989年から利用された。しかし、副反応の項で説明する無菌性髄膜炎の発生頻度の問題から、1993年以降は利用が中止され、その後、武田と北里は承認書を返納した。微研会の単味及びMMRワクチンは後述する品質管理上の理由により製造が中止されている。そのため、現在はおたふくかぜ単味ワクチンのみが任意接種用ワクチンとして年間およそ50万ドーズが出荷されているにすぎない。

② 諸外国のおたふくか

ぜワクチン開発の歴史

世界最初の生ワクチン株は、Hillemannらによって開発されたJeryl-Lynn株である(表5)。この株は1967年アメリカで承認され、世界でも広く用いられているワクチン株となっている。商業的にも成功したJeryl-Lynn株をさらにブランクローニングしたもののはRIT 4385株と呼

表 5. 世界のおたふくかぜ生ワクチン株

ワクチン株	遺伝子型	製造国	使用細胞
Jeryl-Lynn	A	米国、英国	ニワトリ胚
RIT-4385	A	米国、英国	ニワトリ胚
Rubini	A	スイス	MRC-5
Urabe-AM9	B	日本	ニワトリ胚
Torii	B	日本	ニワトリ胚
Hoshino-L32	B	日本	ニワトリ胚
Miyahara	B	日本	ニワトリ胚
NK M-46	B	日本	ニワトリ胚
Leningrad-3	D	ロシア	ニワトリ胚
L-Zagreb	D	クロアチア	ウズラ胚
Sofia-6	不明	ブルガリア	モルモット腎
S-12	H	イラン	MRC-5
BBM-18	H	スイス	MRC-5

ばれている。一方、旧ソ連邦では1974年にSmorodintevらによってLeningrad-3株が開発されている。クロアチア及び旧ユーゴスラビアではLeningrad-3株から派生したL-Zagreb株が1976年以降用いられている。これらの株は、おたふくかぜ患者から分離した株をニワトリあるいはウズラ初代胚細胞に継代して作られたものである。この他に、スイスではヒト二倍体細胞で分離後、ニワトリ初代胚細胞で継代し、再びヒト二倍体細胞に馴化したRubini株が1985年以降用いられた。また、1991年、イランではおたふくかぜ患者からアフリカミドリザルの腎細胞で分離した株をヒト二倍体細胞に馴化したS-12株が開発されている^{14,15)}。

③ わが国のおたふくかぜワクチン開発の歴史

わが国では1972年にムンプスワクチン研究会が発足し、いくつかの試作ワクチンが検討された¹⁹⁾。ヒト胎児腎細胞を用いて患者より分離後、アフリカミドリザル腎細胞で継代し、さらに発育鶏卵羊膜腔(Am)を経てニワトリ胚細胞に馴化させたのがUrabe-AM9株(表5)である。発育鶏卵羊膜腔で分離後、牛腎細胞に継代し、ニワトリ胚細胞に馴化させたのがTorii株²⁰⁾、発育鶏卵羊膜腔で分離後、低温のニワトリ胚細胞に馴化させたのがHoshino-L32株²¹⁾、アフリカミドリザル腎細胞を用いて分離後、ニワトリ胚細胞に馴化させたのがMiyahara株²²⁾、アフリカミドリザル腎細胞を用いて分離し、ニワトリ胚細胞とカニクイザル腎細胞で継代後、再びニワトリ胚細胞に馴化させたのがNK-M46株である²³⁾。

④ わが国における新規おたふくかぜワクチン開発の動きについて

1993年に国産MMRワクチンの定期接種が中止されて以降、新規おたふくかぜワクチン開発の試みもある。微研会はUrabe-AM9株から新たにウイルスローニングを行い、承認申請段階から再スタートする動きを見せている。また、千葉県血清研究所(以下、千葉血)では新たに野外分離株から温度感受性を指標に弱毒株Y125株を作出し、動物実験レベルでは有望な結果を得ている²⁴⁾。

(2) おたふくかぜワクチンの特性

① 諸外国のワクチンの有効性

既に世界72ヶ国に供給され、4億ドーズ以上の接種実績をもっているJeryl-Lynn株を単味ワクチン一回接種した場合に有意な抗体上昇が期待できる割合(抗体陽転率)は、80~100%、一方、MMRワクチンとして接種した場合の抗体陽転率の平均値は、単味ワクチン接種より若干低下し73%になると報告されている。二回接種にした場合には平均抗体陽転率は、86%に上昇する。おたふくかぜワクチン接種後に、おたふくかぜを発生した患者(ワクチン不全:VF)の調査より、ワクチン接種による防御効果は75~91%と見積もられている^{14,18)}。

ロシアで用いられているLeningrad-3株の抗体陽転率は、89~98%であり、ワクチンの有効性は92~99%と見積もられている。クロアチア、スロベニア、