

B型肝炎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

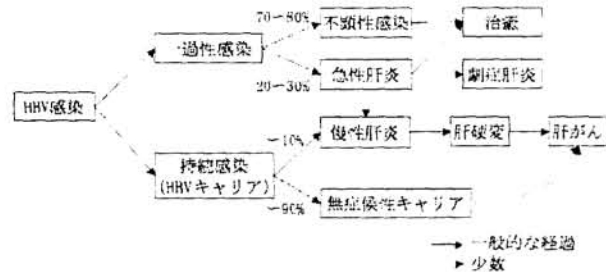
1. 対象疾患の基本的知見	
(1) 疾患の特性	3
① 臨床症状	
② 不顕性感染の割合	
③ 鑑別を要する他の疾患	
④ 検査法	
⑤ 治療法	
⑥ 予防法	
⑦ その他 (病原体の生態、免疫学等)	
(2) 我が国の疫学状況 (及び諸外国における状況、国内との比較)	6
<我が国の状況>	7
① 患者数 (性年齢階級別、経年変化、地域分布等)	
② 重症者数、死亡者数等	
<諸外国における状況>	11
2. 予防接種の目的と導入により期待される効果	
(1) 感染症対策としての観点	11
(2) 公共経済学的な観点	14
(3) 各国の状況	15
3. ワクチン製剤の現状と安全性	
(1) 2の目的が達成できるワクチンの種類、開発状況	15
(2) 製剤としての特性、安全性、副作用、有効性、抗体持続時間、接種スケジュール (国外のケース)、キャッチアップの必要性等	16
① 特性	
② 安全性	
③ 副反応	
④ 有効性	
⑤ 抗体持続時間	
⑥ 接種スケジュール	
⑦ キャッチアップの必要性	
(3) 需要と供給の見込み	18

1 **1. 対象疾患の基本的知見**

2 B型肝炎はヘパドナウイルス科 (Hepadnaviridae) に属するB型肝炎ウイル
3 ス(hepatitis B virus, HBV)の感染によって引き起こされる¹⁾。世界中で20億
4 人のHBV感染者が存在し、そのうち3億5千万人が持続感染者で、年間50万～
5 70万人がB型肝炎やB型肝炎に起因する疾病(肝硬変・肝がんなど)で死亡し
6 ていると推定されている。

7 HBVは、主として、HBV感染者の血液や精液などの体液を介して感染する。ま
8 た、出血などで体外に出た血液は乾燥してもすぐに感染性を失わず、体外で少
9 なくとも1週間は感染性を保つと考えられているため、適切な消毒処置が必要
10 である。

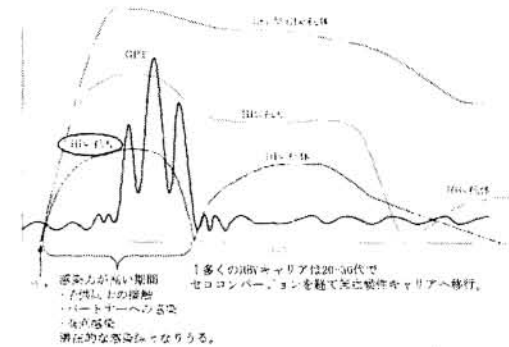
11 病態は一過性感染と持続感染がある¹⁾。持続感染から肝硬変・肝がんに進
12 行することもある(図1)。世界中の原発性肝がんの60～80%はHBVによると推計
13 されている¹⁾。一過性感染の主な感染経路は輸血などの医療処置、感染者とのカ
14 ミソリ等の共用、感染者との性行為など、持続感染はHBVに感染している母親
15 からの垂直感染、小児期の水平感染などが挙げられるが、我が国では現在、輸
16 血用血液のスクリーニングにより輸血による感染は激減している。



17 図1. HBV感染後の経過

18 成人での初感染の場合、多くは一過性感染で自覚症状がないまま治癒し、20
21 ～30%の感染者が急性肝炎を発症する²⁾。まれに慢性化するが、一般に予後は
22 良好である。2003年11月の感染症法の改正に伴い、急性B型肝炎は、感染症発
23 生動向調査における全数把握の5類感染症である「ウイルス性肝炎(A型肝炎
24 及びE型肝炎を除く)」に分類された。診断した医師は、7日以内の届出が義務
25 付けられている。

26 HBVの持続感染の多くは出生時又は乳幼児期の感染によって成立する。持続感
27 染者の大部分はHBVを体内に保持しているけれども肝機能正常なHBe抗原陽性
28 の無症候性HBVキャリアとなり、その後免疫能が発達するに従い、顕性又は不
29 顕性の肝炎を発症する。そのうちの約90%はセロコンバージョン(HBe抗原の陰
30 性化、HBe抗体の陽性化)を経て再び無症候性キャリアへと移行する³⁾(図2)。
31 しかし、約10～15%の人は慢性肝疾患(慢性肝炎・肝硬変・肝がん)へ移行する。



1 図2. HBVキャリアの自然経過⁵⁾

2 現在、HBVは8種類の遺伝子型(A～H型)に分類されている⁶⁾。この遺伝子型
3 には地域特異性があること、慢性化率など臨床経過に違いがあることが知られ
4 ている。日本は遺伝子型C、Bの順に多く、この二つが日本のB型肝炎のほとん
5 どを占めている⁶⁾。しかしながら、遺伝子型BやCに比べて慢性化しやすい遺
6 伝子型Aの感染者の割合が、新規献血者や急性肝炎症例で、近年我が国でも急
7 速に増加していることは注視すべき傾向である⁷⁾。

8 日本では、1972年から輸血・血液製剤用血液のB型肝炎スクリーニングが開
9 始された⁸⁾。1986年から母子感染防止事業が実施され、垂直感染によるHBV無
10 症候性キャリアの発生は減少した⁹⁾。しかしながら、対象児童の10%で予防処
11 置の脱落または胎内感染によると見られる無症候性キャリア化が報告されてい
12 る¹⁰⁾。また、現在の日本の急性B型肝炎患者の年齢を見ると14歳以下の小児
13 又は70歳以上の高齢層の報告数が少ない⁶⁾。これらのことにかんがみ、今後
14 のB型肝炎対策は母子感染予防処置の徹底と水平感染、特に性交感染対策の強
15 化が肝要であると思われる。

16 (1) 疾患の特性¹⁻⁴⁾

17 ① 臨床症状

18 <急性B型肝炎>

19 潜伏期間：平均60～90日(30～180日)

20 感染経路：HBV感染者の血液、体液を介して感染する。輸血などの医療処置、
21 感染者とのカミソリ等の共用、感染者との性行為などによるが、我が国で
22 は現在、輸血用血液のスクリーニングにより輸血による感染は激減してい
23 る。

24 ハイリスク群：

- 25 ● 患者と濃厚接触がある者(家族、パートナー)
- 26 ● 医療従事者、養護施設従事者など職業上のリスクがある者
- 27 ● HBV常在地への旅行者
- 28 ● 透析患者

- 1 ● 臓器移植者
 - 2 ● 性感染の機会が多い者
 - 3 ● 静脈注射による薬物使用者
- 4 主症状：黄疸、尿濃染、全身倦怠感、食欲不振、悪心、嘔吐、腹痛、発熱、
- 5 関節痛など。
- 6 重篤度：急性B型肝炎が劇症化するのはまれである（0.4～1%）。
- 7 予後：一般に予後良好である。成人における急性肝炎からのHBVキャリア
- 8 化率は欧米では10%と言われているが、従来日本ではまれであった。欧米と
- 9 日本とのHBVキャリア化率の違いの理由として、欧米では遺伝子型Aが多
- 10 いのに対し、日本は遺伝子型BあるいはCがほとんどであることが示唆さ
- 11 れている。しかしながら、近年日本の急性肝炎における遺伝子型Aの割合
- 12 は増加傾向にある²⁾。

14 <持続感染>

15 HBVに感染後、持続感染状態に移行する割合は感染年齢に影響される部分が

16 大きい。WHOの報告では、世界全体での感染者（肝炎非発症者も含む）の年齢

17 による持続感染化の割合は、感染者が1歳以下の場合90%、1～5歳の場合は

18 25～50%、それ以上の年齢になると1%以下である¹⁾。

19 HBVキャリア

20 HBVに持続感染した状態をHBVキャリアと呼ぶ。多くのHBVキャリアは出生

21 時の母子感染によるが、感染時に免疫機能が未発達のためウイルスを異物と

22 して認識せず、肝炎を発症しないままウイルスを体内に保有し続けるHBVキ

23 ャリアとなる³⁾。もしHBV母子感染予防を行わないとすると、母親がHBVキ

24 ャリアでHBe抗原陽性の場合、約90%の確率で出生児のHBVキャリア化が成立

25 する。HBVキャリア母がHBe抗原陰性の場合には出生児のHBVキャリア化率は低

26 くなる（10%程度）。また、幼少時の水平感染もHBVキャリア化する危険性が

27 高い。

28 HBVキャリアの自然経過を図2に示した⁵⁾。多くのHBVキャリアはセロコン

29バージョンを経て肝機能が正常化されるが、10～15%は慢性肝炎に進行する。

30 HBVキャリア状態では症状がないため、自覚が無いまま感染を広める危険性が

31 ある。

32 慢性肝疾患

33 慢性肝炎は、肝機能の悪化、再燃を繰り返すことにより、肝硬変、肝不全、

34 肝がんに進行することがある（図1）。

35 慢性肝炎の成立：HBVキャリアの10～15%が慢性肝炎に進行する。

36 主症状：自覚症状はほとんどない。肝機能検査で初めて異常値が発見され

37 る程度である。

38 重篤度：自覚症状はないが、急性増悪による急性肝炎症状を示すこともあ

39 る。

40 予後：慢性B型肝炎患者の10～15%は肝硬変、肝がんに進行する。

41 ハイリスク群：HBVキャリア母からの出生児、遺伝子型AのHBV感染者、免

42 疫不全者等。

1 ② 不顕性感染の割合

2 <急性B型肝炎>HBV感染者の70～80%は不顕性感染である²⁾。

3 <HBVキャリア・慢性B型肝炎>感染者の多くが自覚症状を持たない。

5 ③ 鑑別を要する他の疾患

6 他のウイルス性肝炎、アルコールや薬物などによる肝炎、自己免疫性肝炎。

7 急性B型肝炎と慢性B型肝炎の急性増悪の鑑別。

9 ④ 検査法：血中ウイルスマーカー試験（表1）

11 表1. 血中マーカー¹⁾

血中マーカー	感染状態		
	急性肝炎	持続感染	既往歴
HBs Ag	+	+	-
HBe Ag	初期+, その後-	+/-	-
抗HBs抗体	-	-	+
抗HBe IgM抗体	+	-	-
抗HBe IgG抗体	+	+	+
抗HBe抗体	初期-, その後+	+/-	+
HBV DNA	初期+, その後-	+/-	-
ALT	高値	中～高値	正常値

26 ⑤ 治療法^{2, 4)}

27 <急性B型肝炎>対症療法。

28 <慢性B型肝炎>抗ウイルス薬やインターフェロンによる治療が行われる。

30 ⑥ 予防法^{1, 3, 11)}（ワクチン以外も含め）

- 31 ● B型肝炎ワクチン：3回接種。目的（感染予防、母子感染防止処置）に
- 32 応じて用法が異なる（詳細後述）。
- 33 ● 抗HBs人免疫グロブリン（HBIG）：能動免疫ではなく受動免疫であるた
- 34 めワクチンより予防効果は早く認められるが持続期間は短い。HBs抗原
- 35 陽性血液の汚染事故後のB型肝炎発症予防、新生児のB型肝炎予防（原
- 36 則として、B型肝炎ワクチンとの併用）に適用される。
- 37 ● 啓発活動（感染リスク、ワクチン接種、血液の処置、血液の付着する危
- 38 険性のあるカミソリ等の共有禁止など）
- 39 ● 母子感染防止事業・対策：1986年より開始。1995年度からは健康保険
- 40 の給付対象となる。予防処置の脱着等実態の把握が困難である。
- 41 ● 輸血・血液製剤用血液のスクリーニング：1972年より開始。B型肝炎
- 42 は感染から発症までの潜伏期が30～180日（平均60～90日）と長いた
- 43 めウインドウ・ピリオドのすり抜け対策が進められてきた¹²⁾。

⑦ その他（病原体の生態、免疫学等）

HBV は感染後肝細胞で増殖し、その後宿主の免疫応答で肝細胞ごと排除される。この時、肝細胞が破壊されることによって肝炎症状を呈する⁴⁾。

近年は遺伝子型（A～H 型）で分類されるが、遺伝子型分類のほかに抗原性の違いに基づいた血清型分類（主要サブタイプ adr, adw, ayr, ayw）もある^{6, 13)}。異なる血清型間で交差免疫が成立することがチンパンジーで観察された¹⁴⁾。遺伝子型と血清型の相関と各タイプの常在地域を表 2 に示した¹⁵⁾。

表 2. 遺伝子型、血清型の相関と常在地域¹⁵⁾

遺伝子型	血清型 (サブタイプ)	常在地域
s	adr1, ayr1	東・西ヨーロッパ, 米国, 中央アフリカ, インド
n	adr2, ayr2	日本, 中国, インドネシア, 韓国
c	adr3, adrn1, adrn2, ayr, adr	東南アジア, 中国, 韓国, 中国, 日本, 中央アフリカ, パキスタン, オーストラリア, 米国
d	adr2, ayr3, ayr4	地中海沿岸, ロシア, インド, 米国
t	ayw1	西アフリカ
f	adr4a, adr2, ayr4	南米, ポリネシア
g	adr2	中央アメリカ, フランス, 米国, 独
h	adr4	中国東

HBV は血液と共存した状態であれば体外で少なくとも 1 週間は感染性を保つ¹⁾。不活化の条件は、次亜塩素酸処理 (500mg 遊離塩素/l) 10 分、2% グルタルアルデヒド処理室温 5 分、98°C 2 分加熱、UV 滅菌、オートクレーブ処理 (121°C 20 分)、乾熱滅菌 (160°C 1 時間) などである。

(2) 我が国の疫学状況 (及び諸外国における状況、国内との比較)

WHO は 5 歳児の HBV キャリア率 (実用的には HBs 抗原陽性率など) を B 型肝炎の疫学状況の指標とし、これが 2% 以下である場合、その地域の B 型肝炎はコントロールされているとみなしている¹⁾。

日本ではこれまで小児の HBs 抗原陽性率の調査は自治体単位で実施されている。1997 年の静岡県調査報告では、小学生の HBs 抗原陽性率が 1986 年の 0.2% から 1997 年の 0.05% に減少した¹⁶⁾。中学生、高校生でも減少が見られた。我が国は 1997 年の段階で WHO が提唱する B 型肝炎対策の目標「5 歳児の HBV キャリア率 2% 以下」を達成していることが推察される。また、岩手県において HBV 母子感染の予防事業実施前後に出生した年齢集団 (1978～1999 年度出生群) を対象にした解析を行ったところ、事業開始前に出生した集団における HBV キャリア率は 0.75% であったのに対し、事業開始後は 0.04% と極めて定率であることが判明した¹⁵⁾。

しかしながら、これらのデータは

- 母子感染防止事業がよく機能していた県において得られた成果である。
- 1995 年度から母子感染防止事業が、「公費負担による HBe 抗原陽性の

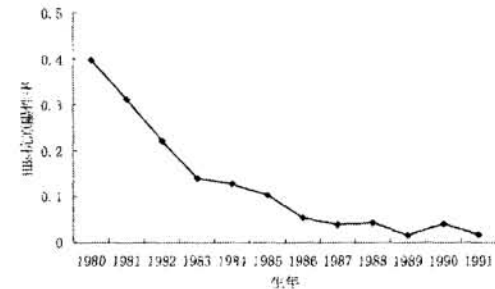
母親から出生する児 (ハイリスク群) に重点を絞った事業」から「保険医療による HBs 抗原陽性のすべての母親から出生する児 (ハイリスク群とローリスク群の両者) を対象とした医療」へと変更された。保険医療による予防は医師であればどこでも誰でも行うことができ、かつ届け出の必要も無いことなどから HBV 母子感染予防の実態把握が難しくなった¹⁶⁾。

などから、現在の HBV キャリア率を検討するには注意深く取り扱う必要がある。

16 歳以上の HBs 抗原陽性率は、日本赤十字社の初回献血者データが参考になる¹⁷⁾。初回献血者の生年別 HBs 抗原陽性率の推移を図 3 に示した。

年々初回献血者の HBs 抗原陽性率は減少している。2006 年 10 月から 2007 年 9 月にかけての初回献血者のうち、16～20 歳と全体 (16～69 歳) の HBs 抗原陽性率はそれぞれ 0.042%、0.229% であった。

図 3. 生年別 HBs 抗原陽性率¹⁷⁾



妊婦の HBs 抗原陽性率が 0.3% という報告がある¹⁸⁾。妊婦の年齢層を 20～30 代と仮定した場合、これに対応する日赤の 20～30 代の初回献血者 HBs 抗原陽性率は 0.2% であり、妊婦のデータがやや高いが、ほぼ同様の陽性率と考えられる。献血者の場合、あらかじめ分かっている HBs 抗原陽性者や肝炎患者、手術や輸血歴がある者は献血対象者から外されるため、HBs 抗原率がやや低めとなっている可能性はあるが、初回献血者の HBs 抗原陽性率は各年齢層の HBs 抗原陽性率をほぼ反映していると考えられる。

<我が国の状況>

① 患者数 (性年齢階級別、経年変化、地域分布等)

B 型肝炎は 1987 年に感染症サーベイランス事業の対象疾患に加えられ、全国約 500 カ所の病院定点から月単位の報告により、発生動向調査が開始された。その後 1999 年 4 月の感染症法施行により、4 類感染症の「急性ウイルス性肝炎」の一部として全数把握疾患となり、さらに 2003 年 11 月 5 日の感染症の改正では 5 類感染症の「ウイルス性肝炎 (A 型肝炎及び E 型肝炎を除く)」に分類され、全数把握サーベイランスが継続されている。医

1 師は、B型肝炎患者及び死亡者（ウイルス性肝炎の臨床的特徴を有し、血
 2 清 IgM HBe 抗体が検出された者、明らかな無症候性キャリアの急性増悪例
 3 は含まない。）を診断した場合には、7日以内に都道府県知事（実際には保
 4 健所）に届け出ることとされている。しかし、実際には届け出例は少数に
 5 とどまっており、日本における急性B型肝炎の実態把握は困難な状況であ
 6 る。
 7 感染症法の下で届け出られた急性B型肝炎の年間報告数は1999年（4～12
 8 月）の510例から減少傾向にあり、2003～2006年は200～250例で推移してい
 9 ましたが、2007年以降は200例を下回っている¹⁹⁾（表3）。

12 表3. 急性B型肝炎報告数（感染症発生動向調査）¹⁹⁾

年次	報告数	性別	
		男性	女性
1999年(4-12月)	510	335	175
2000年	433	318	115
2001年	330	235	95
2002年	332	218	114
2003年	245	185	60
2004年	241	186	55
2005年	209	152	57
2006年	228	163	65
2007年	199	149	50
2008年	178	134	44
2009年	170	135	35

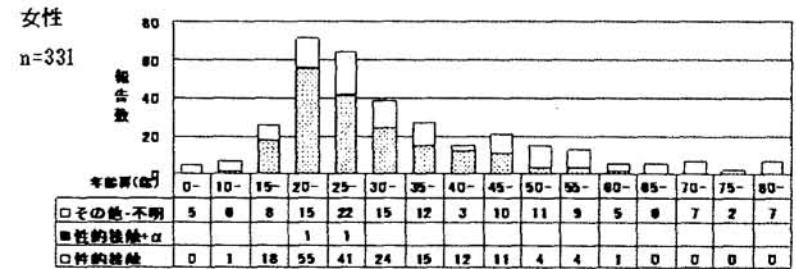
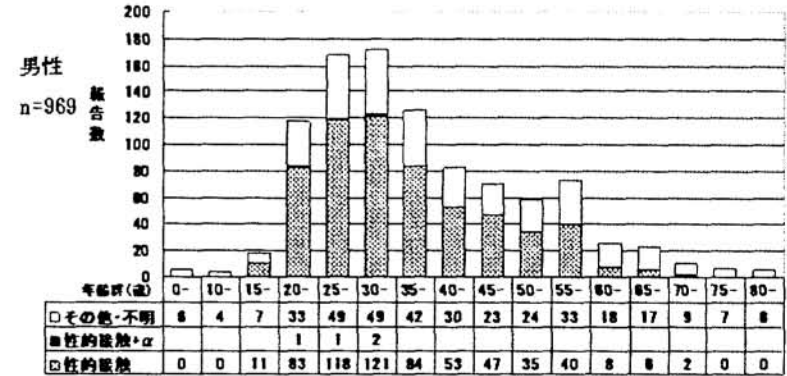
13 感染症発生動向調査2010年1月5日現在

14 一方、国立病院急性肝炎共同研究班では1976年以降、参加施設に入院し
 15 た急性ウイルス肝炎を全例登録しており、年次推移を推定するためには貴
 16 重な情報源となっている。この報告によれば、最近10年間では急性B型肝炎
 17 は増加傾向を示している（表4）²⁰⁾。このデータから試算すると、日本全
 18 国で急性B型肝炎による新規の推定入院患者は、1,800人程度と推測される。
 19 この矛盾からも急性B型肝炎調査の難しさが伺える。

20 表4. 急性B型肝炎入院者数
 21 (国立病院機構肝炎患者ネットワーク参加30施設調査)²⁰⁾

年次	報告数
1999年	27
2000年	34
2001年	45
2002年	29
2003年	31
2004年	60
2005年	39
2006年	49
2007年	49
2008年	45
2009年	51

1 2003～2008年の6年間の発生動向調査報告数（1,300例）について見る
 2 と、都道府県別では、報告の多い上位10位は、東京都（212例）、大阪府（145
 3 例）、兵庫県（100例）、神奈川県（76例）、広島県（70例）、福岡県（62例）、
 4 岡山県（53例）、愛知県（49例）、宮城県（44例）、京都府（34例）であり、
 5 一方、福井県（1例）、鳥取県（2例）、香川県、熊本県、沖縄県（各3例）
 6 などで非常に少ない。性別では男性が多い（男性/女性=2.9/1）が、10代後
 7 半の年齢群では女性がやや多い（図4）。男女別に年齢分布をみると、男性
 8 は20代後半及び30代前半をピークに、20代から50代まで分布する。一方
 9 女性では20代にピークがあり、10代後半から50代まで分布する（図4）。
 10 感染経路では、男女ともに性的接触が多く61%を占め、その他が6%、
 11 不明33%であった（図4）。性的接触の占める割合は、1999年43%から、
 12 2007年67%、2008年66%と増加が見られている（図5）。

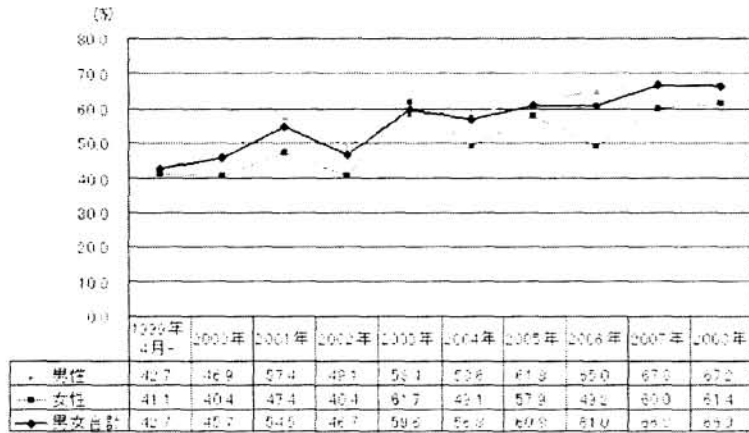


14 感染症発生動向調査2010年1月5日現在

15 感染症発生動向調査2010年1月5日現在

16 図4. B型肝炎の性別・感染経路別年齢分布¹⁹⁾ (2003～2008年 n=1300)

17



感染症発生動向調査2010年1月5日現在

図5. B型肝炎の性的接触を感染経路とするものの割合の年次推移¹⁾
(1999年4月～2008年)

また、その他としては、家族や知人からの感染、輸血・血液製剤、血液透析、針治療、刺青などが推定又は確定として報告されている。2002年には佐賀県の保育所において25名の集団感染が報告された。HBV無症候性キャリアの職員からの感染などが疑われたが特定されなかった²⁾。また、2009年に、家族からの感染例として、祖父→その孫→さらにその父親への感染事例が報告された。孫の発症を機にHBVキャリアと判明した祖父は2年前の検診ではHBVキャリアであることは指摘されていなかった³⁾。

② 重症者数、死亡者数等

劇症肝炎の報告：感染症法上の届出は原則診断時に限られていることから、届出後の劇症化については捕捉できていない。劇症肝炎の全国調査は、厚生労働省「難治性の肝疾患に関する研究班」によって全国の主要600程度の医療施設を対象に継続的に行われている。これによれば、年間100例程度の劇症肝炎症例が集積されており、B型肝炎ウイルスによるものは40%以上を占め、最も多い原因となっている⁴⁾。

人口動態統計によるB型肝炎を死因とする死亡数は、2000～2004年には年間800台であったが、2005年に700台となり、2006～2008年は600台となっている(2000～2008年の順に、885、823、829、856、836、786、689、686、641)。肝硬変による死亡者数は9,000人前後で推移している(2000～2008年の順に、9,840、9,538、9,220、9,220、9,150、9,387、9,064、8,954、8,928)。肝がんによる死亡者数は1959年～1975年には、年間1万人前後であったが、1976年～1995年の間に、3万台まで急増した。その後微増し、2006～2008年は33,000台となっている(2000～2008年の順に、33,981、

34,311、34,637、34,089、34,510、34,268、33,662、33,599、33,665)。
B型肝炎と肝硬変・肝がんの関連を見ると、1999～2008年に報告された肝硬変のうち、B型肝炎が成因となったのは約13%²⁰⁾、2002～2003年の調査で、肝がん患者のHBs抗原陽性率は15.5%²¹⁾であった。

<諸外国における状況>

現在、世界中で20億人のHBV感染者がいると推定されている¹⁾。そのうち持続感染者は約3億5千万人に上り、多くは出生時の母子感染によるHBVキャリア化が原因である。HBVキャリア率は世界各地で異なる。HBVキャリア率(実質的にはHBs抗原陽性率)8%以上の高頻度地域、2～8%の中頻度地域、2%以下の低頻度地域に分類される。ユニバーサルワクチネーション²⁾導入以前の世界各地のHBs抗原陽性率を図6に示した²⁰⁾。図3、表4に示したように、現在の日本のHBs抗原陽性率は2%以下と推定される。しかしながら、WHOの2008年のデータ²¹⁾では日本は中～高頻度国に位置づけられている。これはデータのアップデート等が不十分であることが原因であると推察される。

*すべての児にB型肝炎ワクチンを接種してHBVキャリア化防止を目的としたワクチン政策。

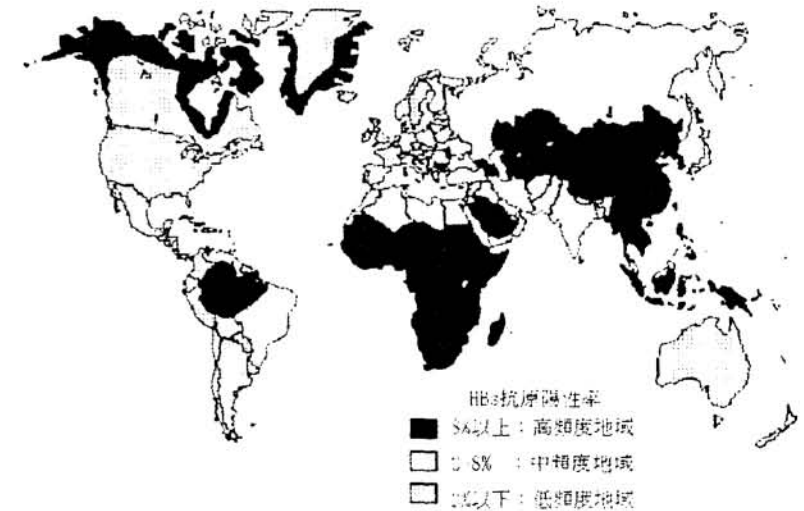


図6. 地域別HBs抗原陽性率(1998年)²⁰⁾

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

<急性肝炎対策>

- 個人防衛(医療従事者、流行地への旅行者、成人の水平感染など)

- ハイリスク群のワクチネーション。ハイリスク集団の流行を抑えること
によって感受性者への感染拡大を予防する。

<HBV キャリア対策>

WHOは5歳児のHBV キャリア率2%以下を到達目標とし、その手段としてB型肝炎ワクチン接種を勧奨している¹⁾。

- ユニバーサルワクチネーション

多くの国や地域ですべての児（新生児、学童）にワクチンを接種するユニバーサルワクチネーションが導入されている。ワクチン接種によって抗体を獲得し、HBV キャリア化しやすい小児期をHBV 抵抗性に保持することが目的である。

ユニバーサルワクチネーションの効果は接種対象となる小児のHBV 感染を防ぐだけでなく、小児から大人への感染を防ぐ効果も期待できる。アメリカではユニバーサルワクチネーションを導入した結果、ユニバーサルワクチネーション対象年齢以外の急性B型肝炎数も減少した²⁾。



図7. ユニバーサルワクチネーション導入国³⁾ (2008年)

- セレクティブワクチネーション・母子感染防止事業

HBV キャリア母から生まれる児を対象とした感染防止プログラムである⁴⁾。妊婦検査、B型肝炎ワクチン及びHBIGを併用した処置を行う。日本では母子感染防止事業として1986年から実施され、1995年度からは健康保険の給付対象となっている。その結果、HBs抗原陽性率は減少した(表5、6)。

表5. 母子感染防止事業の効果(静岡県)¹⁰⁾

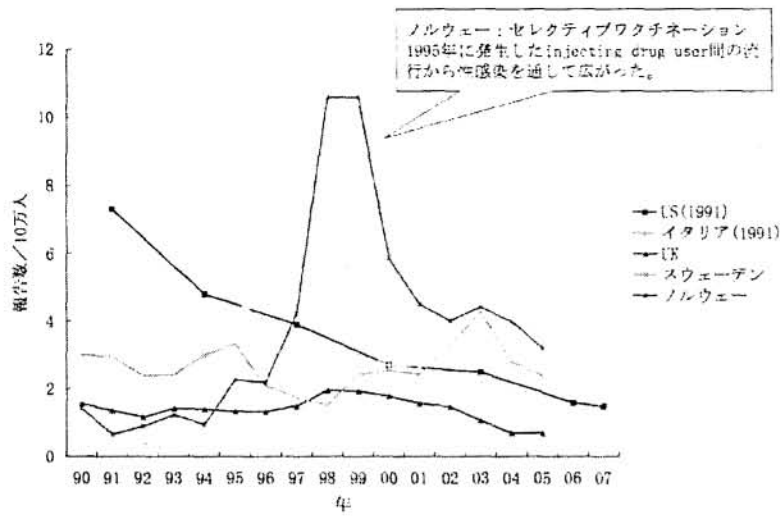
静岡県	HBs抗原陽性率			抗HBs抗体陽性率		
	小学生	中学生	高校生	小学生	中学生	高校生
1986	0.20	0.53	0.99	0.96	1.74	2.48
母子感染防止事業開始						
1997	0.05	0.09	0.38	0.22	0.33	0.55

表6. 母子感染防止事業の効果(岩手県)¹⁵⁾

	出生年度	検査数	HBs抗原		HBs抗体	
			陽性数	%	陽性数	%
治験開始前	1978~1980	10,437	78	0.75	159	1.52
治験実施期間	1981~1985	20,812	46	0.22	165	0.79
母子感染防止公費負担対策事業	1986~1994	56,212	24	0.04	537	0.96
母子感染防止保険診療	1995~1999	28,394	6	0.02	264	0.93
合計	1978~1999	115,855	154	0.13	1,125	0.97

このプログラムを完全に実施できれば、94~97%の高率でキャリア化を防ぐことができるが¹⁶⁾、胎内感染、妊婦検査の漏れ、処置の煩雑さや不徹底、産婦人科と小児科の連携（新生児は産婦人科で診るがそれ以降は小児科に移るため、予防処置が引き継がれないことがある）などプログラムの不完全実施、さらに家族内の水平感染、など難しい面もある^{14、16)}。また、対象児は感染を免れHBV抵抗性となるが、その他の児はHBV感受性のままである。

図8に国別急性B型肝炎報告数の年次推移を示した^{28、30)}。患者が多かった米国、イタリアはユニバーサルワクチネーション導入後、急性患者数が減少している。一方、もともと患者数が少なかった国はセレクティブワクチネーションを選択する傾向があるが、ノルウェーのように、ハイリスク集団からHBV感受性者に性感染を通して流行が広がるケースもある。



() 内はユニバーサルワクチネーションを開始した年、
 その他はセレクトティブワクチネーション実施年

図8. 国別急性B型肝炎報告数³⁰⁾

日本は急性B型肝炎の把握が十分に行われておらず、ワクチン政策導入後の効果判定が難しいと予想される。現状把握の疫学調査やワクチン被接種者の意識調査、ワクチン政策の効果判定方法・指標の確立が望ましい。

(2) 公共経済学的な観点

公共経済学的な観点からB型肝炎ワクチンを論じた報告は少ないが、各国により事情は異なると考えられる。HBVのキャリア率、HBV感染によって引き起こされる疾患、特に肝硬変やがんによる死亡数、ワクチンのコストなどが重要な要素となる。米国の場合、80万人から140万人のHBVキャリアが存在すると推定され、年間2,000から3,000人がHBV感染に関連する原因で死亡している³¹⁾。1982年からハイリスク群に対するワクチン接種とキャリアの妊婦からの垂直感染予防が実施され、1991年より全出生児に対してワクチン接種開始、1995年から11~12歳児に接種開始、1999年から19歳以下に全員接種開始、2005年からは出生後24時間以内に全員接種開始、2006年からハイリスク群の成人も全員接種が開始された。ハイリスク群以外の20歳以上の成人についてはワクチン接種が自己負担である。その効果として図8のように急性肝炎症例数が減少しているが、経済的な効果についてはまだ報告されていない。

日本と同じくセレクトティブワクチネーションが行われているアイルランドの成績では人口10万対8.4人の急性肝炎があり、HBVを含む6種類の混合ワクチンを用いるとすれば、ユニバーサルワクチネーションのほうが、差し引

き費用が少ないと結論している³²⁾。

日本の本格的な費用対効果分析のためには適切なデータが必要であり、今後の調査が望ましい。

(3) 各国の状況

地域別ユニバーサルワクチネーション導入の状況(2008年)を図7に示した³³⁾。WHO加盟地域の92%がB型肝炎ワクチンを定期接種に組み込み、3回接種実施率は71%に達する。セレクトティブワクチネーションは、日本、イギリス、北欧などの数カ国にとどまる。特に西太平洋地域においては出生後24時間以内接種及び3回接種を2008年において加盟37の国及び地域中26カ国が達成した。西太平洋地域における5歳児のHBs抗原陽性率はワクチン接種実施前の約9.2%から2007年には1.7%まで減少したと推定されている³¹⁾。

3. ワクチン製剤の現状と安全性

(1) 2の目的が達成できるワクチンの種類、開発状況

組換え沈降B型肝炎ワクチンは20年以上前に認可され、世界中で使用されている(表7)。効果も安全性も高いワクチンである¹⁾。

現在、日本では酵母由来の組換え沈降B型肝炎ワクチン2種類(化学及血清療法研究所「ビームゲン」、万有製薬(製造元:米国メルク社)「ヘプタバックスII」)が販売されている(表8)³³⁾。母子感染予防、医療従事者、高頻度国への渡航者などハイリスク群対策が主な使用目的の日本では混合ワクチンの開発は行われていない。

海外では小児期の接種回数を減らすために、単味ワクチンに加えて各種の混合ワクチンが使用されている。

表7. 多様なB型肝炎ワクチン

製品名	製造所	国	タイプ
ビームゲン	化血研	日本	組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来)
ヘプタバックスII	MSD	米国	〃
		日本輸入元: 万有製薬	
Hepavax B-Gene	KGC	韓国	〃
Euvax B	LG	韓国	〃
Recombivax HB Vac II	MSD	米国	〃
Engerix-B	GSK	ベルギー	〃
Genhevac B	PMC	フランス	組換え沈降B型肝炎ワクチン(細胞由来)
Hepavax B	KGS	韓国	沈降B型肝炎ワクチン(血清由来)
Twinrix	SKB	ベルギー	B型肝炎+A型肝炎ワクチン
Convax	MSD	米国	B型肝炎+HBsワクチン
Tritanrix-IB	SKB	ベルギー	B型肝炎+DTP
Inferix	SKB	ベルギー	B型肝炎+DTP
Inferix-Hexa	SKB	ベルギー	B型肝炎+DTP+IPV+Hibワクチン

化血研, 化学及血清療法研究所; MSD, Merck Sharp & Dohme; KGC, Korean Green Cross; LG, LG Chemical; PMC, Pasteur Mérieux Connaught; SKB, SmithKline Beecham

表 8. 日本で使用されている B 型肝炎ワクチン^{9, 33)}

製品名	製造所	血清型	遺伝子型
ビームゲン	化学及血清療法研究所	adr	C
ヘプタバックスII	Merck Sharp & Dohme 日本輸入元：方有製薬	acw	A

(2) 製剤としての特性、安全性、副作用、有効性、抗体持続時間、接種スケジュール (国外のケース)、キャッチアップの必要性等

① 特性

遺伝子組み換え技術を応用して酵母で産生した HBs 抗原をアジュバント (アルミニウム塩) に吸着させた沈降不活化ワクチンである。海外では酵母由来製剤に加えて細胞由来製剤や他の製剤と組み合わせた混合ワクチンも認可されている。

② 安全性

長く世界中で使われているが、安全性の問題が起こったことはない。ワクチン接種による HBV エスケープミュータント (中和抵抗性変異ウイルス株) の発生が危惧されているが、エスケープミュータントは HBV 自然感染下でも発生する。これについては現在も研究が進められている¹⁾。現在の標準的な見解では、「ユニバーサルワクチネーション実施下では、HBV エスケープミュータントが一定の割合で検出されるが、そのような変異株が広がる兆候はみられない。」とされている³⁴⁾。

③ 副反応

5%以下の確率で、発熱、発疹、局所の疼痛、かゆみ、腫脹、硬結、発赤、吐き気、下痢、食欲不振、頭痛、倦怠感、関節痛、筋肉痛、手の脱力感などが見られる⁹⁾。いずれも数日で回復する。

ワクチン成分 (酵母) に対するアレルギー反応がある人は HBIG を選択するが、予防効果は短期間である。

多発性硬化症などいくつかの副作用の疑いが報告されてきたがいずれも科学的な根拠は否定されている^{1, 35)}。

④ 有効性

若いほど抗体獲得率が高い傾向にある。40 歳までの抗体獲得率は 95%、40~60 歳で 90%、60 歳以上になると 65~70%に落ちる¹⁾。

HBV 曝露後には早期 (7~14 日後まで) に HBIG の筋肉内接種に加えて B 型肝炎ワクチンを接種すれば感染予防効果が期待される^{1, 35)}。

また、HBV キャリア化予防効果については、台湾で 1,200 人の児童を対象にして、ワクチン接種時の 7 歳から 7 年後の 14 歳まで経過観察を行ったデータがある。これによると、対象者のうち、経過観察期間中に 11 人が HBV 感染していたことが判明した (HBe 抗体陽転) が、HBV キャリア化した児童はいなかった³⁶⁾。

B 型肝炎ワクチンは全接種者の 10%前後の non responder、low

responder が見られる^{37, 38)}。この場合は追加接種、高用量接種、接種方法変更 (皮下接種) などで対応する。

遺伝子型が異なるウイルスに対するワクチンの有効性は今のところ不明である。遺伝子型が異なっても血清型が重複し、血清型間の交差反応が認められていることからある程度有効性は期待できる。また、自然感染において異なる遺伝子型ウイルスの重複感染が大きな社会問題となったことはない。しかしながら、遺伝子型が異なるウイルスの抗原エпитオプの立体構造がワクチン株と異なる場合、ワクチンによる感染防御能が弱くなる可能性があるという研究結果もある³⁹⁾。前述のエスケープミュータントの問題も含めて、今後の検討が必要である。

⑤ 抗体持続時間

ワクチン 3 回接種後の防御効果は 20 年以上続くと考えられている。抗体持続期間は個人差が大きい。3 回接種完了後の抗体価が高い方が持続期間も長い傾向がある³⁹⁾。

⑥ 接種スケジュール

B 型肝炎ワクチンは 3 回接種で完了する (HepB3)。一般的な接種スケジュールは 0、1、6 ヶ月に筋肉内又は皮下接種する。免疫不全、血液透析患者等は 4 回接種スケジュールや高用量ワクチンを検討する。

日本のワクチンの場合、以下の投与方法が推奨されている⁹⁾。いずれも 3 回接種後に HBs 抗体が獲得されていない場合には追加注射する。

(ア) B 型肝炎の予防

通常、0.5ml ずつを 4 週間隔で 2 回、更に 20~24 週を経過した後に 1 回 0.5ml を皮下又は筋肉内に注射する。ただし、10 歳未満の者には、0.25ml ずつを同様の投与間隔で皮下に注射する。

(イ) B 型肝炎ウイルス母子感染の予防 (HBIG との併用)

通常 0.25ml を 1 回、生後 2~3 ヶ月に皮下に注射する。更に 0.25ml ずつを初回注射の 1 ヶ月後及び 3 ヶ月後の 2 回、同様の用法で注射する (図 9)。

(ウ) HBs 抗原陽性でかつ HBe 抗原陽性の血液による汚染事故後の B 型肝炎発症予防 (HBIG との併用)

通常、0.5ml を 1 回、事故発生後 7 日以内に皮下又は筋肉内に注射する。更に 0.5ml ずつを初回注射の 1 ヶ月後及び 3~6 ヶ月後の 2 回、同様の方法で注射する。なお、10 歳未満の者には、0.25ml ずつを同様の投与間隔で皮下に注射する。

特に小児の投与方法について、WHO 推奨スケジュール¹⁾、米国スケジュール³⁶⁾と日本の母子感染防止処置¹⁾を図 9 に示した。

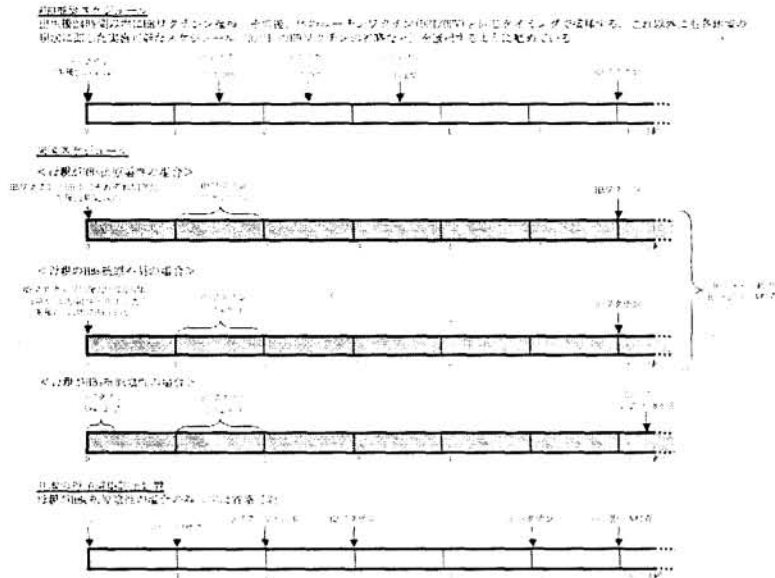


図9. ワクチン接種スケジュール (1, 9, 36)

⑦ キャッチアップの必要性

ハイリスク群や、ユニバーサルワクチネーションを導入している場合は導入前に生まれたワクチン未接種の児童へのワクチネーション（キャッチアップ）はB型肝炎コントロールの手段として効果的である。

- 米国では11～12歳児のワクチン接種履歴の確認とワクチン接種の完了、身近な医療機関でB型肝炎ワクチン接種を受けられる環境の整備、州による就学時のワクチン接種完了要請などを推奨している²⁰⁾。
- フランスでは1995～2004年の間に20歳以下の接種率を上げる目的で、0～2歳のユニバーサルワクチネーションと11歳のキャッチアップを導入した。しかしながら、1998～2002年の間、副作用の疑いからキャッチアップをやめて任意接種にしたところ、この期間中に11歳の接種を受けるはずだった児童のワクチン接種率(HepB3)がそれまでキャッチアップ対象だった児童の46.2%から半分の23.3%に低下した²¹⁾。

(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84.2万本（実績）、2010年度約72万本（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。

参考文献

1. World Health Organization, Department of Communicable Disease Surveillance and Response. Hepatitis B (WHO/CDS/CSR/LYO/2002.2). <http://www.who.int/emc> 2002
2. 平松憲, 茶山一彰. 急性B型肝炎. ウイルス肝炎 update, 白鳥康史編, 中外医学社: pp 3-6, 2005
3. 八橋弘. 感染症: 最近の世界の現状「B型肝炎」. 臨床と微生物: 33(4): 367-372, 2006.
4. 矢野右人. B型肝炎・D型肝炎. 肝臓病学, 戸田剛太郎他編, 医学書院: pp 306-316, 1998
5. 柘植雅貴, 茶山一彰. HBe抗体 (IgM・HBe抗体・IgA・HBe抗体を含む). 日本臨床: 62: 129-133, 2004
6. Orito E, Ichida T, Sakugawa H, et al. Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. Hepatology: 34(3): 590-594, 2001
7. 厚生労働省国立感染症研究所感染症情報センター. B型肝炎 2006年7月現在. IASR 2006; 27(9) <http://idsc.nih.go.jp/iasr/27/319/inx319-j.html>
8. 鈴木哲朗. 感染症の話「B型肝炎」. 感染症発生動向調査週報. http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k04/K04_15/k04_15.html, 2004
9. 木村三生夫, 平山宗宏, 堺春美. B型肝炎. 予防接種の手引き (第11版), 近代出版: pp 302-303, 2006
10. 吉澤浩司. 肝炎ウイルス無症候性キャリアの動向. 肝がん白書 (平成11年度). 社団法人日本肝臓学会: pp23-32, 1999
11. 田尻仁. 任意接種対象疾患「B型肝炎ワクチン」. 臨床と微生物: 32(5): 489-491, 2005
12. ハリソン内科学 第2版, 日本語版監修; 福井次矢, 黒川 清. メディカル・サイエンス・インターナショナル
13. Bartholomeusz A, Schaefer S. Hepatitis B virus genotypes: comparison of genotyping methods. Rev Med Virol: 14: 3-16, 2004
14. Hollinger FB, Liang TJ. Hepatitis B virus. In: Knipe DM et al., eds. Fields Virology, 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: pp 2971-3036, 2001
15. 小山富子, 佐々木純子, 内田茂治. 岩手県におけるB型肝炎ウイルス・C型肝炎ウイルスの感染状況について -出生年コホート別にみた解析-. 厚生労働科学研究費補助金 (肝炎等克服緊急対策研究事業)「肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究」; 班研究報告書・平成21年度分担研究報告書: 179-197, 2010
16. 吉澤浩司. 肝炎ウイルス (HBVとHCV) の母子感染と対策. 肝胆膵: 55(2): 237-244, 2007
17. Yoshikawa A, Suzuki K, Abe A, et al. Effect of selective vaccination on a decrease in the rate of hepatitis B virus-positive Japanese first-time blood donors. Transfusion Medicine: 19: 172-179, 2009

18. 田中憲一, 芹川武大, 水落利明. HB ワクチンの効果に関する臨床的検討. 厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)「肝炎ウイルス感染防御を目指したワクチン接種の基盤構築」; 班研究報告書・平成 19-21 年度総合研究報告書: 9-34, 2010
19. 岡部信彦, 多田有希, 水落利明. B 型肝炎の発生動向. 厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)「肝炎ウイルス感染防御を目指したワクチン接種の基盤構築」; 班研究報告書・平成 19-21 年度総合研究報告書: 48-55, 2010
20. 八橋 弘, 石橋大海, 矢野公士他. 本邦におけるウイルス性急性肝炎の発生状況と治療法に関する研究. 国立病院機構共同臨床研究; 平成 18 年度研究報告書: 1-8, 2006
21. 佐賀県健康増進課: 保育所における B 型肝炎集団発生調査報告書について <http://www.kansen.pref.saga.jp/kisya-kisya/hb/houkoku160805.htm>
22. 乾あやの, 小松陽樹, 菅原秀典他. B 型肝炎の家族内感染例. 病原微生物検出情報(IASR)Vol.31: p21-22: 2010
23. 坪内博仁, 桶谷真, 井戸章雄, 他. 劇症肝炎及び遅発性肝不全 (LOHF: late onset hepatic failure) の全国集計 (2007年). 厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」平成20年度研究報告書: 83-93, 2008
24. 青柳豊, 西口修平, 道堯浩二郎他. 本邦の肝硬変の成因と現状 第 44 回日本肝臓学会総会 主題ポスター「肝硬変の成因別実態」のまとめ. 肝硬変の成因別実態 2008. 監修, 恩地森一, 中外医学書: pp 1-10, 2008
25. 工藤正俊, 有井滋樹, 猪飼伊和夫他. 第 17 回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2002-2003) (日本肝癌研究会追跡調査委員会). 肝臓: 48(3): 117-140, 2007
26. Yang Baoping. International Expert Meeting on Hepatitis B Control in the West Pacific, Seoul, 24-25 Nov 2008
27. World Health Organization, http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_HepB_IHTRisk_Map.png
28. Daniels D, Grytdal S, Wasley A. Surveillance for acute viral hepatitis --- United States, 2007. MMWR Surveillance Summaries: 58 (SS03): 1-27, 2009
29. World Health Organization, http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/hepatitis/en/index.html
30. Rentala M, van de Laar, MJ. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe - a review. Euro Surveill. 2008; 13(21): pii=18880. Available online. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18880>
31. International Expert Meeting on Hepatitis B Control in the West Pacific, Seoul, 24-25 Nov 2008; Meeting Report, 2009
32. Tilson L, Thornton L, O'Flanagan D, Johnson H, Barry M. : Cost effectiveness of hepatitis B vaccination strategies in Ireland: an economic evaluation. Eur J Public Health. 2008 Jun;18(3):275-82.
33. Aono J, Yotsuyanagi H, Miyoshi H, et al. Amino acid substitutions in the S region of hepatitis B virus in sera from patients with acute hepatitis. Hepatol Res: 37(9): 731-739, 2007
34. Hsu HY, Chang MH, Ni YH, Chiang CL, Chen HL, Wu JF, Chen PJ. : No increase in prevalence of hepatitis B surface antigen mutant in a population of children and adolescents who were fully covered by universal infant immunization. J Infect Dis. 2010 Apr 15;201(8):1192-200.
35. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Recommendations and Reports: 54(RR16), 2005
36. Lin YC, Chang MH, Ni YH, et al. Long-Term Immunogenicity and efficacy of universal hepatitis B virus vaccination in Taiwan. JID: 187: 134-138, 2003
37. Mineta M, Tanimura M, Tana T, et al. Contribution of HLA class I and class II alleles to the regulation of antibody production to hepatitis B surface antigen in humans. Int Immunol; 8(4): 525-531, 1995
38. 袖山健, 小林正和. HBV 感染予防効果と安全性. 日本臨床; 62(増刊号 8): 216-221, 2004
39. Nommensen FE, Go ST, Maclaren DM. Half-life of HBs antibody after hepatitis B vaccination: an aid to timing of booster vaccination. The Lancet: 847-849, 1989
40. Denis F, Levy-Bruhl D. Mass vaccination against hepatitis B: The French example. In: Plotkin SA ed. Mass vaccination: Global aspects - progress and obstacles. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, CTMI304: pp 115-129, 2006

<作成>

国立感染症研究所

ウイルス第2部

脇田隆宇 (部長)

石井孝司 (室長・とりまとめ)

清原知子 (主任研究官)

感染症情報センター

多田有希 (室長)

<協力>

予防接種推進専門協議会

浜松医科大学

広島大学

国立国際医療研究センター

鈴木哲明 (教授)

田中純子 (教授)

肝炎・免疫研究センター

溝上雅史 (センター長)

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

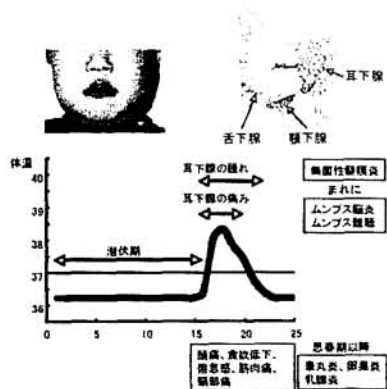


表1 自然感染の症状とワクチンの合併症³⁾

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
赤血球凝集抑制(HI)試験	感作赤血球		
	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

あつ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

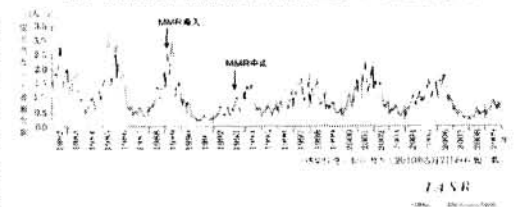
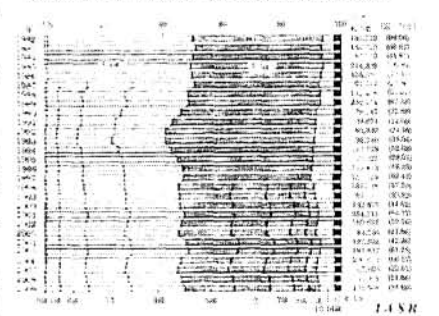


図3. 流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)患者の年齢別分布



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⁾。

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)

(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 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株をさらにブラックローニングしたものは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、

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⁾。

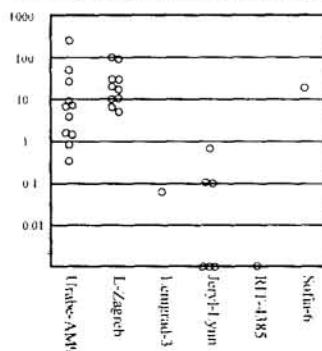
③ ワクチンの剤型および接種回数

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
無菌性髄膜炎発生数	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
無菌性髄膜炎発生数	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

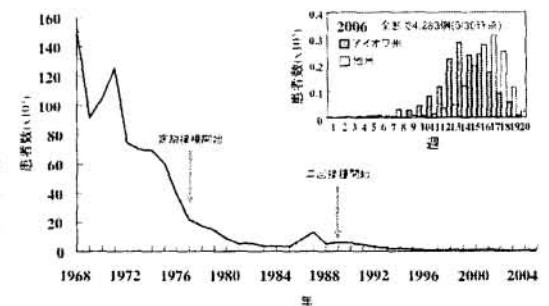
① ワクチンの免疫持続期間について

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。

1 参考文献

- 2
- 3 1. 庵原俊昭:おたふくかぜワクチン. ワクチンの事典(日本ワクチン学会編集),
4 p119-131. 朝倉書店. 2004
- 5 2. 木村三木夫:ムンプスの臨床と予防接種. 臨床とウイルス 8:258-270. 1980
- 6 3. 庵原俊昭 任意接種対象疾患 おたふくかぜワクチン, 臨床と微生物
7 32:481-484, 2005
- 8 4. Hashimoto H, Fujioka M, Kinumaki H: Kinki Ambulatory Pediatrics Study Group.
9 An office-based prospective study of deafness in mumps. *Pediatr Infect Dis J.*
10 28:173-175, 2009
- 11 5. 青柳憲幸 他:ムンプス難聴, 小児科 37(11):1273-1279. 1996
- 12 6. 川島慶之 他:流行性耳下腺炎(ムンプス)と難聴, 小児内科 37(1):63-66.
13 2005
- 14 7. 橋本裕美:ご存知ですか?「ムンプス難聴」、チャイルドヘルス 9(7):524-528.
15 2006
- 16 8. 千葉峻三:〈4 類感染症〉定点把握 流行性耳下腺炎, 日本医師会雑誌 臨時
17 増刊 122(10):220-224. 1999
- 18 9. 菱山美智子 他:ムンプスウイルスの補体添加中和試験に関する研究, 臨床
19 とウイルス 12:74-80. 1984
- 20 10. Takeuchi K. et al: Variations of nucleotide sequences and transcription of the SH
21 gene among mumps virus strains. *Virology* 18 1:364-366. 1991
- 22 11. 加藤 篤:広範囲血液・尿化学検査, 免疫学的検査 ムンプスウイルス 日
23 本臨床(第7版)3、389-393. 2010
- 24 12. 永井正規 他, 疫学的・統計学的なサーベイランスの評価と改善グループ研
25 究報告書 (-その9-)、感染症発生動向調査に基づく流行の警報・注意報お
26 よび全国年間罹患数の推計, 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染
27 症研究事業)「効果的な感染症サーベイランスの評価並びに改良に関する研
28 究(研究代表者:谷口清州)、平成20年度報告書:p70-71. 2009
- 29 13. 多屋馨子他、水痘・帯状疱疹、ムンプスに関する臨床疫学的研究, 厚生労
30 働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)「水痘、流行性耳下腺炎、
31 肺炎球菌による肺炎等の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究
32 (研究代表者:岡部信彦)」、平成15年度～平成17年度総合研究報告書:
33 p80-88. 2006.
- 34 14. "Mumps virus vaccines". WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record.*
35 76:346-355. 2001
- 36 15. "Mumps virus vaccines". WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record.*
37 82:50-59. 2007
- 38 16. 大日康史 他:ムンプスの疾病負担と定期接種化の費用対効果分析. 厚生労
39 働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)「水痘、流行性耳下腺炎、
40 肺炎球菌による肺炎等の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究
41 研究代表者:岡部信彦)」、平成15年度～平成17年度総合研究報告書:p144-154.
42 2006.
- 43 17. Anderson LJ: Mumps Outbreak, United States 2006. NVAC meeting, CDC. 2006

- 1 18. Galazka AM, Robertson SE, Kraigher A: Mumps and mumps vaccine: a global
2 review. *Bulletin of the World Health Organization*, 77:3-14, 1999
- 3 19. 宍戸亮, 他:1972年度ムンプスワクチン開発に関する研究報告, ムンプスワ
4 クチン研究会, 1973
- 5 20. 星野正雄, 他:弱毒ムンプスウイルス鳥居株(武田)の開発に関する研究. 1
6 ムンプスワクチン株(鳥居株)の開発とその生物学的性状の解析. 臨床とウイ
7 ルス 9:323-330, 1981
- 8 21. Sasaki K. et al. Studies on the development of a live attenuated mumps virus
9 vaccine. I. Attenuation of the Hoshino "wild" strain of mumps virus. *Kitasato Arch*
10 *Exp Med* 49(1-2):43-52. 1976.
- 11 22. 吉川ひとみ, 他:弱毒おたふくかぜ宮原株ワクチン(化血研)の開発に関する
12 研究. I. 弱毒おたふくかぜ宮原株ワクチン(化血研)の生物学的性状. 臨床と
13 ウイルス 12:200-206. 1984
- 14 23. 斉加志津子, 他:弱毒おたふくかぜワクチン(千葉血清)の開発に関する研究.
15 I. NK-M46株の開発とその生物学的性状. 臨床とウイルス 13:367-375, 1985
- 16 24. Saika. S., M. Kidokoro, H. Kubonoya, K. Ito, T. Ohkawa, A. Aoki, N. Nagata, and
17 K. Suzuki. Development and biological properties of a new live attenuated mumps
18 vaccine. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 29:89-99, 2006
- 19 25. McLean. M: The relative clinical safety of different mumps vaccine strains: A
20 review for the Global Advisory Committee on Vaccine Safety W.H.O., 2003
- 21 26. Odisseev H, Gacheva N. Vaccinoprophylaxis of mumps using mumps vaccine,
22 strain Sofia 6, in Bulgaria: *Vaccine*. 12:1251-1254, 1994
- 23 27. Sassani A, Mirchamsy H, Shafiyi A, Ahourai P, Razavi J, Gholami MR,
24 Mohammadi A, Ezzi A, Rahmani M, Fateh G, Paravandi T: Development of a new
25 live attenuated mumps virus vaccine in human diploid cells. *Biologicals.*
26 19:203-211. 1999
- 27 28. Feiterna-Sperling C, Bronnimann R, Tischer A, Stettler P, Durrer P, Gaedicke G.
28 Open randomized trial comparing the immunogenicity and safety of a new
29 measles-mumps-rubella vaccine and a licensed vaccine in 12- to 24-month-old
30 children: *Pediatr Infect Dis J.* 24:1083-1088, 2005
- 31 29. 宍戸亮: ムンプスワクチン. 臨床とウイルス 8:319-326, 1980
- 32 30. CDC. Update: recommendations from the Advisory Committee on Immunization
33 Practices (ACIP) regarding administration of combination MMRV vaccine.
34 *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 57:258-60, 2008.
- 35 31. Gillet, Y., G. C. Steri, U. Behre, J. P. Arsene, X. Lanse, K. Helm, S. Esposito, N.
36 Meister, M. G. Desole, M. Douha, and P. Willems. Immunogenicity and safety of
37 measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine followed by one dose of
38 varicella vaccine in children aged 15 months-2 years or 2-6 years primed with
39 measles-mumps-rubella (MMR) vaccine. *Vaccine* 27:446-53, 2009.
- 40 32. Goh, P., F. S. Lim, H. H. Han, and P. Willems. Safety and immunogenicity of early
41 vaccination with two doses of tetravalent measles-mumps-rubella-varicella
42 (MMRV) vaccine in healthy children from 9 months of age. *Infection* 35:326-33,
43 2007.
- 44 33. Hammerschmidt, T., H. Bisanz, and P. Wutzler. Universal mass vaccination against
45 varicella in Germany using an MMRV combination vaccine with a two-dose
46 schedule: an economic analysis. *Vaccine* 25:7307-7312, 2007.

1 34. Nolan, T., P. McIntyre, D. Robertson, and D. Descamps. Reactogenicity and
2 immunogenicity of a live attenuated tetravalent measles-mumps-rubella- varicella
3 (MMRV) vaccine. *Vaccine* 21:281-289. 2002.

4 35. Reuman, P. D., M. H. Sawyer, B. J. Kuter, and H. Matthews. Safety and
5 immunogenicity of concurrent administration of measles-mumps-rubella-varicella
6 vaccine and PedvaxHIB vaccines in healthy children twelve to eighteen months old.
7 The MMRV Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 16:662-667. 1997.

8 36. CDC. Update: mumps outbreak - New York and New Jersey. June 2009-January
9 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 59:125-129. 2010.

10 37. J Whelan, R. v. B., K Greenland, E Fanoy, M Khargi, K Yap, H Boot, N Veltman,
11 C Swaan, A van der Bij, H de Melker, S Hahné. Ongoing mumps outbreak in a
12 student population with high vaccination coverage. Netherlands. 2010.
13 *Eurosurveillance* 15:4. 2010.

14 38. Clements C.J. ed: Adverse events following measles, mumps and rubella vaccines.
15 *In* Supplementary information on vaccine safety. Part 2: Background rates of
16 adverse events following immunization. Department of Vaccines and Biologicals
17 WHO. 2000

18 39. 穴戸亮: おたふくかぜワクチンと開発の経緯。臨床とウイルス 3:249-257,
19 1980

20 40. 境春美, 木村三木夫: MMRワクチン。臨床とウイルス 19:244-254, 1991

21 41. 木村三木夫, 他: わが国における自社株および統一株MMRワクチンに関す
22 る研究。臨床とウイルス 23:314-340. 1995

23 42. 永井崇雄 他: ムンプスワクチンの副反応調査(最終報告)、厚生労働科学
24 研究医薬品等医療技術リスク評価研究事業 安全なワクチン確保とその接
25 種方法に関する総合的研究 平成15年度研究報告書 p306-316

26 43. Nagai, T, Okafuji T, Miyazaki C, Ito Y, Kamada M, Kumagai T, Yuri K,
27 Sakiyama H, Miyata A, Ihara T, Ochiai H, Shimomura K, Suzuki E, Torigoe S,
28 Igarashi M, Kase T, Okuno Y, Nakayama T.. A comparative study of the
29 incidence of aseptic meningitis in symptomatic natural mumps patients and
30 monovalent mumps vaccine recipients in Japan. *Vaccine* 25: 2742-2747, 2007

31 44. 穴戸亮, 他: 1972年度ムンプスワクチン開発に関する研究報告、ムンプスワ
32 クチン研究会、1973

33 45. Mumps Outbreak -- New York, New Jersey, Quebec, 2009 CDC *MMWR* Vol 58
34 No 45 :1270-1274 November 20, 2009

35 46. Jin L, Rima B, Brown D, Orvell C, Teele T, Afzal M, Uchida K, Nakayama T,
36 Song JW, Kang C, Rota PA, Xu W, Featherstone D: Proposal for genetic
37 characterisation of wild-type mumps strains: preliminary standardisation of the
38 nomenclature. *Arch Virol*. 150:1903-1909. 2005

39 47. 木所 稔: おたふくかぜの再感染と vaccine failure の基礎、臨床とウイルス
40 36:39-49. 2008

41 48. "Mumps epidemic-United kingdom, 2004-2005". *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*
42 55:173-175. CDC. 2006

43 49. Inou Y, Nakayama T, Yoshida N, Uejima H, Yuri K, Kamada M, Kumagai T,
44 Sakiyama H, Miyata A, Ochiai H, Ihara T, Okafuji T, Okafuji T, Nagai T, Suzuki
45 E, Shimomura K, Ito Y, Miyazaki C: Molecular epidemiology of mumps virus in
46 Japan and proposal of two new genotypes. *J Med Virol*. 273:97-104. 2004

1 50. LeBaron WC, Bi D, Sullivan JB, Beck C, Gargiullo P. Evaluation of potentially
2 common adverse events associated with the first and second doses of
3 measles-mumps-rubella vaccine. *Pediatrics* 118:1422-1430. 2006

4 51. 木村三生夫・平山宏宏・堺春美 編, 予防接種の手引き第八版, pp177-pp187,
5 近代出版、2000

6 52. 予防接種後健康状況調査集計報告書平成19年度前期分、
7 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/04/txt/s0401-1.txt>

8 53. 予防接種後健康状況調査集計報告書平成19年度後期分、
9 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/04/txt/s0401-2.txt>

10

11 <作成>

12 国立感染症研究所

13 ウイルス第三部

14 加藤 篤 (室長)

15 木所 稔 (主任研究官)

16 久保田 耐 (主任研究官)

17 竹田 誠 (部長)

18

19 感染症情報センター

20 多星馨子 (室長)

21 山下和子 (主任研究官)

22 大日康史 (主任研究官)

23 岡部信彦 (センター長)

24

25 <協力>

26 予防接種推進専門協議会

27