



2018年11月7日放送

「おたふくかぜワクチンの副反応」

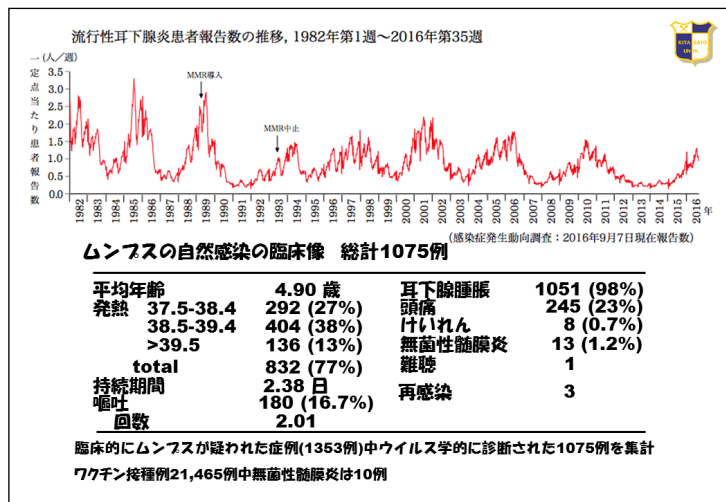
北里大学北里生命科学研究所 特任教授 中山 哲夫

はじめに

おたふくかぜ（ムンプス）ワクチンは1981年に製造承認され、1989年には占部株を含む統一株 MMR ワクチンが認可されましたが、無菌性髄膜炎の頻度は1000例前後に1例と予想外に高く統一株は中止になりました。その後各社独自株 MMR が使用されましたが、無菌性髄膜炎の頻度は数千例に1例で MMR は事実上1993年に中止となりました。その後、単味の任意接種ワクチンとして接種は続き無菌性髄膜炎の頻度は単味接種でも2000例に1例と報告され、接種率は低迷しムンプスは4-5年毎に流行を繰り返しています。

自然感染とワクチン接種後の副反応

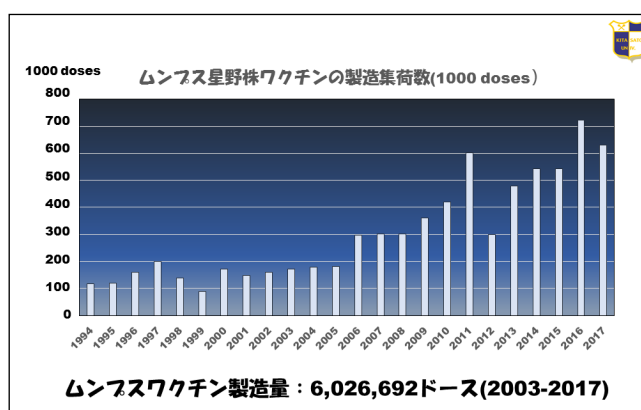
日本外来小児科学会ワクチン研究班との共同研究でムンプス自然感染とワクチン接種後の副反応の調査をおこない、ウイルス学的に診断された1075例の臨床像、合併症を検討しました。平均年齢は4.9歳、37.5℃以上の発熱は78%、39.5℃以上は13%に認めています。持続期間は2.38日、嘔吐は16.7%に認められました。ムンプスウイルスは中枢神経系に親和性がたかく合併症としては無菌性髄膜炎が知られています。髄液細胞増多はムンプスの50-60%に認められ、有症状のものは10%前後で入院を必要とする無菌性髄膜炎は1075例中13例(1.2%)に認められました。一



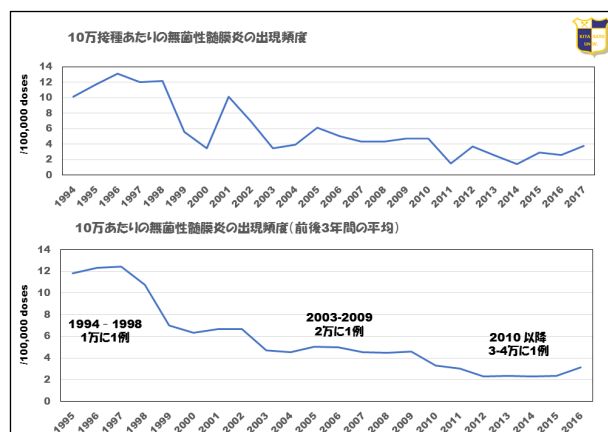
方、ワクチン接種後の無菌性髄膜炎は 21,465 接種のうちで 10 例が報告されました。ワクチン接種後の無菌性髄膜炎のリスクは自然感染の 1/27 と想定されました。ムンプスの重大な合併症のひとつとして難聴があげられます。蝸牛リンパ液からウイルスが分離された報告がありウイルスの直接的な侵入によるものと考えられムンプス罹患後に発症する難聴は教科書的には約 15,000 例に 1 例といわれていましたが、臨床経験からもムンプス難聴は約 1000 例に 1 例報告され、決して少ないものではなく他の報告でも約 1000 例に 1 例の頻度で認められるとされています。

ワクチン接種後の無菌性髄膜炎

ムンプス難聴は非可逆的病変を残し実際にはもっと多いのではと想定され自然感染の合併症として注目されています。2014 年に水痘ワクチンが定期接種に組み込まれ MR、水痘ワクチンを 1 歳代に接種することになり同時期におたふくかぜワクチンも接種する例が増えてきています。感染症を取り巻く環境は変化しワクチン接種後の無菌性髄膜炎の頻度も 20 年前から変化しており市販後調査に基づく頻度の調査を行いました。1994 年から北里第一三共ワクチン(旧北里研究所)で製造販売されたワクチン製造量は 2005 年までは毎年 20 万ドース以下でしたが 2006 年から 30 万ドースを越え 2013 年からは 50 万ドースを越えるようになり 1994 年から 2017 年までには 750 万ドース(2003 年からの小計では 600 万ドース)が製造されました。2002 年からの製造ロット毎では 1 万ドースあたりの無菌性髄膜炎の報告例数は 0~0.8 の頻度であり多いロットで約 12,000 接種に 1 例の頻度で、2011 年以降は減少傾向が認められ 2014 年以降では各ロットで約 3 万接種に 1 例以下でした。ロット間でのばらつきよりも年代における出現頻度に差が認められました。



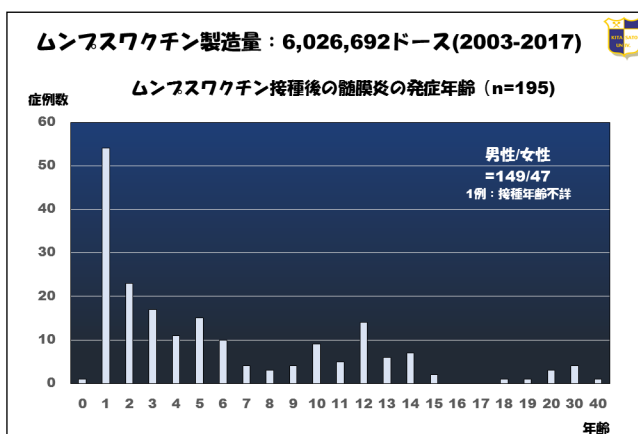
各該当年度における無菌性髄膜炎の報告例数をその年の製造量の 10 万あたりの頻度を上段に示しました。1998 年まで毎年 10 例以上の報告が認められその後減少し 2001 年には 10 例でその後は年間 6 例以下でした。ワクチンの有効期限は 18 カ月であることから前後 1 年を含めた 3 年間の製造量における頻度を下段に示しました。1994 年



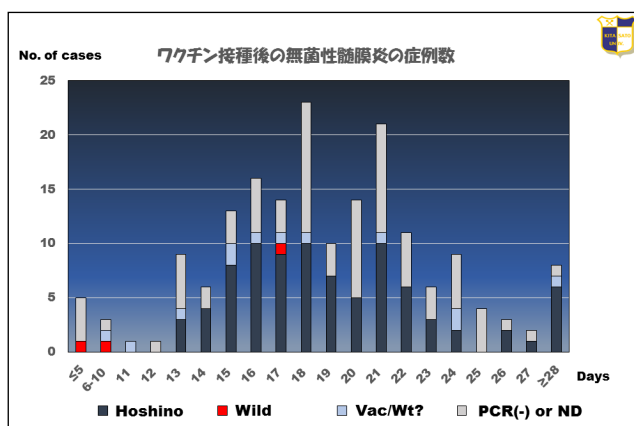
から1998年までは約1万に1例、2003 - 2009年では約2万に1例、その後も減少し2010年以降では3-4万に1例の出現頻度でした。

2003年以降の市販後調査

2003年から2017年までの市販後調査の記録を検討しました。製造量は約600万ドースが製造され無菌性髄膜炎の自発報告例数は196例で男女比は149/47例と男性が多く発症しています。1例は年齢等詳細なデータが得られず195例を対象として解析しました。195例中54例が1歳代で、2歳23例、3歳17例と3歳未満の発症例数が多くその後は年齢ごと数例から10例前後の報告例数です。



ワクチン接種後無菌性髄膜炎から得られた髄液は遺伝子を検討しワクチン株か野生株かの鑑別をおこなってきました。ワクチン接種後から発症までの日数と遺伝子検査の関係を検討しました。PCR陽性であっても鑑別ができなかった例は12例ありました。接種10日以内の例には野生株の混入が認められました。13日後から報告例数は増加し18から21日後に多くの発症例が認められました。



副反応のまとめ

報告された副反応をまとめました。中枢神経系の副反応例について無菌性髄膜炎196例の報告例の中に脳炎・脳梁膨大部病変を伴う軽症脳炎 (MERS: clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion) 11例、急性散在性脳脊髄膜炎 (ADEM: acute disseminated encephalomyelitis) 3例、

ムンプスワクチン接種後の中枢神経系副反応

無菌性髄膜炎：196例
合併症 脳炎、MERS：11例
1歳：6例
2歳：1例 (接種2日後)
4歳：1例
9歳、10歳、12歳：各1例
ADEM：3例 (1, 12, 14歳)
小脳失調症：1例 (1歳)

中枢神経系以外の有害事象報告
アナフィラキシー：1例 (2歳)
精巣炎：8例 (12-35歳)
ITP：15例 2010年から同時接種例で増加
肺炎：1例 (4歳)
自己免疫性溶血性貧血：1例

小脳失調症 1 例が報告されました。うち、2 歳の脳炎はワクチン接種 2 日後の発症でありワクチンとの関連性は極めて低いと考えられます。他の症例は 1 カ月以内の発症でした。

中枢神経系以外の副反応としてアナフィラキシー 1 例、精巣炎は 12 歳以上で 8 例、自己免疫性溶血性貧血 1 例が報告されました。特に 2010 年以降他のワクチンとの同時接種が増えてきたことで突発性血小板減少性紫斑病（ITP: idiopathic thrombocytopenic purpura）の増加が目立ってきております。

2003 年から 600 万ドース接種のうち、難聴が 4 例報告されました。2008 年、2009 年の 2 例はワクチンウイルスの増殖期に発症しており、ワクチンによる副反応と考えられます。2013 年の例は 7 日後に発熱を認めるものの耳下腺腫脹はなく 36 日後に難聴に気付いており副反応の可能性は否定できません。2017 年の例は接種直後から発症しており野生株の感染と考えられました。

ワクチン接種後 難聴：4例
2008-2 ：ワクチン接種後21日後にふらつき、眼振＋ 小脳失調症？ 軽快し退院した。ワクチン接種後44日頃右耳の聴力障害＋ 偏側感音性難聴と診断。
2009-22 ：ワクチン接種1か月後に右耳が聞こえづらくなり受診、 聴性脳幹反応検査で右一側性高度難聴と診断、MRIは問題なく、 water caloric testで内耳機能の低下
2013-16 ：ワクチン接種約7日後に発熱＋、ワクチン接種36日後 起床時に左の聴力低下を自覚し、救急外来にて左難聴を指摘される。 ステロイド投与を開始しその後漸減し、聴力検査で低音域、中音域 の改善を認め、症状は固定化。
2017-17 ：接種当日、体温37.4℃、軽度の咽頭炎様の症状があり、 ウイルス性の一過性の症状と考え、当該ワクチン接種を行った。 接種の翌日から発熱(39.8℃)、両耳下腺の疼痛が出現し、 接種2～3日後から右耳の聴力低下が出現。耳下腺腫脹と耳下腺の 痛みが認められた。内服薬処方。接種14日後発熱が持続し、 咳がひどくなり、右難聴が認められ、その後、難聴は軽快。

自発報告に基づく市販後調査で申告漏れの症例も考えられ市販後調査の限界はありますが 1994 年からの継続的な調査結果であり無菌性髄膜炎の発症頻度は減少傾向にあるといえます。明白な理由は説明できませんが、可能性として 2006 年から MR ワクチンが 2 回接種となり 2010 年から Hib、肺炎球菌ワクチンが暫定的に定期接種に組み込まれ、更に 2014 年には水痘ワクチンが定期接種に組み込まれ予防接種のスケジュールをこなすために同時接種が受け入れられるようになりました。MR、水痘ワクチンとの同時接種、同時接種ではなくても 1 歳台でおたふくかぜワクチンも接種するようになったことが考えられます。外来小児科の 21,465 例のワクチン接種のデータをもとに年齢別に再解析をおこなって 1-3 歳で接種した場合の無菌性髄膜炎の頻度が低いことを報告しています。比較的低い年齢でムンプスに罹患すると不顕性感染に終わり無菌性髄膜炎の頻度が低くなるのが考えられます。

1 歳代で接種すれば安全であることではなく難聴に関しても 4 例報告されましたが 1 例は確実にワクチンとの関連性はなく 600 万接種に 3 例で 200 万接種に 1 例の頻度と考えられます。自然感染 1000 例に 1 例の難聴の合併症と比較して明らかに低い頻度ではあります。

2003 年以降の市販後調査に加えて 1994 年からの結果も含めた解析しました。1994 年から合計 750 万ドースが出荷され 臨床面でムンプス難聴の重要性が注目されていますが自然感染の合併症の頻度と比較しました。耳下腺腫脹は 2-3%、無菌性髄膜炎は 292 例報告されています。無菌性髄膜炎の髄液 119 検体においてワクチン株と野生株の検討

を行いました。そのうち 88 検体が PCR 陽性で 79 検体がワクチン株、9 検体は野生株が紛れ込んでいました。精巣炎は 17 例認めていますと同様に少数ではありますが野生株の混入を認めます。ムンプスの流行時にワクチン接種をされていたことからワクチン接種の前に既に自然感染していて副反応に野生株が紛れ込んでいます。ワクチン接種後副反応の出現頻度との比較において定期接種化の議論を進めて行く必要があります。

ムンプス星野株接種後の副反応の出現頻度 (出荷本数750万ドース：1994 - 2017)		
合併症	自然感染	ワクチン接種後 (750万ドース)
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	14 (1: enterovirus)
無菌性髄膜炎 (入院)	1-2%	292**
ADEM		4 (1: enterovirus)
難聴	1/1,5000 (1/1,000)	6 (1例はWild?)
精巣炎	25% (思春期以降)	17***
卵巣炎	5%	
肺炎	4%	2
その他		ITP:16 (同時接種) アレルギー性紫斑病: 1 自己免疫性溶血性貧血: 1

*: ワクチン接種後の耳下腺炎症例からNPSを131例から採取し100検体がPCR陽性、
 どのうち71検体がワクチン株、29検体が野生株。
 **: 無菌性髄膜炎の髄液119検体中88 検体がPCR 陽性で79検体がワクチン株、9検体は野生株
 ***: 精巣炎の患児のうち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

おわりに

まとめますと 2003 年から約 600 万ドースのなかで無菌性髄膜炎 196 例、脳炎・MARS が 11 例、ADEM3 例、精巣炎 8 例、ITP15 例、難聴 4 例が報告されました。無菌性髄膜炎の頻度は最近数年では 3-4 万接種に 1 例と考えられます。ワクチン接種の低年齢化が進んでいますが一定の割合で副反応はみとめられ、副反応の出現頻度が少ないといわれている Jeryl Lynn 株由来の RIT4385 ムンプスワクチンと国産 MR ワクチンと混合した MMR ワクチンも開発されていますが市場に出るにはまだ時間がかかるため手持ちの株をうまく使用することでムンプスの流行に対処する必要があります。

まとめと課題

- 1) 2003年からの製造量600万ドースの中で無菌性髄膜炎196例
 脳炎・MARSが11例、ADEM3例、精巣炎8例、ITP15例、難聴4例
- 2) ムンプス星野株ワクチン接種後の無菌性髄膜炎の頻度は1990年代は
 1万人に1例だったが、最近3-4万接種に1例と減少している。
- 3) ワクチン接種後の無菌性髄膜炎は1歳児が一番多かった。
 ワクチンの接種年齢の分布の状況が把握できない。
- 4) 副反応の頻度の少ないRIT4385株と国産MRとのMMRの臨床試験
 がすすんでいる。