

話題の感染症

ムンプスとムンプスワクチン

Mumps and mumps vaccine

やまの うち かず や
山内 一也
Kazuya YAMANOUCHI

はじめに

ムンプスワクチンは1980年代初めに承認され、1989年からは麻疹・風疹・ムンプス(MMR)混合ワクチンとして定期接種が始められた。しかし、ワクチン被接種者における髄膜炎の多発から、単独ワクチンとして任意接種になり、接種率は30%から40%ときわめて低い状態がいまだに続いている。

2017年4月、感染症学会は、ムンプス自然感染による髄膜炎などの合併症のリスクを指摘した。9月には耳鼻咽喉科学会が、2015年からの2年間行った大規模全国調査にもとづいて、ムンプスによる難聴が多発している現状を報告した。そして、両学会いづれも、ワクチン接種の定期接種化を要望している。

筆者は1970年代、ムンプスワクチン開発の時代、国立予防衛生研究所(現・国立感染症研究所)で、ムンプスワクチンの検定基準作成から承認審議に関わっていた。その際の経験も含めて、ムンプスワクチンが生まれた歴史的背景や経緯を振り返るとともに、わが国の現状を考えてみたい。

I. ムンプスの特徴

ムンプスは、英語の mumps の発音をそのままカナ表記したもので、流行性耳下腺炎、またはおたふくかぜとも呼ばれている。これらの名称が示すように、耳下腺と顎下腺が腫れるという特徴的な症状を示す病気で、紀元前五世紀にすでにヒポクラテスが記載している。

ムンプスという病名は、1600年頃、この病気が「口を閉じたまま、もぐもぐ言う」の意味の英語 mump

の複数で呼ばれていたことから生まれたと考えられている。唾液腺が腫れて会話や食事が困難になった症状に対して付けられたものである。

日本におけるムンプスのもっとも古い記録としては、平安時代、村上天皇の天徳3年(959)の出来事として、『日本紀略』に、「今年人民頸腫世号福来病」という記述がある。今年(959)は人々の間に頸が腫れる病気が、世にいう福来病ふくらいびょうが流行ったという意味である。耳の裏から頸にかけて腫れてお多福のような顔になることから、「福が来た」としたものと推測される。平安時代、お多福は美人とされていた。頸が腫れあがった顔をながめて、美人になったとなくさめていたのだろうか、それとも、からかっていたのかもしれない¹⁾。江戸時代、文政11年(1828)には、おたふく風という風邪が流行したという記述があり、この頃にはおたふく風邪の名前が用いられていた。当時、熱が出て喉が痛む病気は、すべて風邪と呼ばれていた。

ムンプスの症状は古くから知られていたものの、重い病気とはみなされていなかった。以下に紹介する感染症としての実態が明らかにされたのは、1960年代終わりにムンプスワクチンが承認されてからである。病気の重要性からワクチン開発が促進された麻疹、ポリオなどの場合とは正反対であった。

ムンプスウイルスは、唾液を介して広がる。感染力は麻疹ウイルスよりは低く、ウイルスが含まれた唾液が付いた指をしゃぶったり、ウイルスに汚染したものを食べるといった子供の行動で広がることが多い。ウイルスに感染したのち、16日から18日の潜伏期ののちに80%位が発病する。最初の症状は、発熱、食欲消失、疲労、頭痛である。2、3日後に30ないし40%で耳下腺が腫れ、1週間で回復する。

東京大学名誉教授、
ベルギー・リエージュ大学名誉博士

思春期後の男性では20%位が睾丸炎になり睾丸が腫れて痛む。思春期後の女性では5%位に卵巣炎が起こる。約15%の患者では、頸の硬直や頭痛を伴う髄膜炎が起こるが、普通は一週間位で治り、後遺症は残らない場合が多い。そのほか、難聴が1,000人に1人、脳炎が5万人に1人位起こる。

Ⅱ. 第2次世界大戦時の 緊急課題となったムンプス

ムンプスは長い間、子供が普通にかかる病気で、発熱や唾液腺の腫脹を起こすが、重要な病気とはみなされていなかった。ムンプスが注目されたのは軍隊である。ムンプスは、成人がかかると、子供では稀な、睾丸や睪腺などの炎症という、やっかいな病気になったのである。感染力が強いため、ぎゅう詰めの兵舎や訓練キャンプで、ムンプスは急速に広がった。そして、睾丸が腫れるため、ムンプスは淋病に次ぐ性病とみなされた。

第1次世界大戦では、ムンプスはフランスに遠征した米陸軍の兵士の活動を妨げた最大の原因となった。その際のムンプスによる入院は、1,000人あたり55.8人(総計23万人)であった。ムンプスで失われた活動時間は、総計300万時間と推定された²⁾。

1939年、第2次世界大戦が始まった際、米国保健省が第1次世界大戦中に軍隊で発生した感染症の状況を調べたところ、ムンプスは、死亡の主な原因ではなかったが、兵士の戦闘活動に大きな被害を及ぼしていたことが明らかになった。そこで、米国政府は、インフルエンザに次ぐ重要な病気として、ムンプスワクチンの開発を、国立衛生研究所(NIH)のカール・ハーベルとハーバード大学のジョン・エンダースに要請した。

第1次世界大戦当時と異なり、今度はムンプスがウイルスにより起こる病気であることが明らかになっていた。すでに1933年、クロード・ジョンソンとアーネスト・グッドペイスチャーが、患者の唾液を細菌フィルターで濾過したのち、アカゲザルの耳下腺内に注射して耳下腺が腫れることを見だし、さらにサル(アカゲザル)の耳下腺組織乳剤を細菌フィルターで濾過しながら、サルで7代継代することに成功していたのである³⁾。

ハーベルは、孵化鶏卵で増殖させたムンプスウイ

ルスを紫外線照射で不活化したワクチンを開発した。1945年、フロリダ州のサトウキビ畑での労働のために西インド諸島から連れてこられた黒人の間でムンプスが発生し、4月から12月にかけて2500名のうちの632名が発病した。そこで、ハーベルは、不活化ワクチンを新たに参加した集団に接種して、ワクチンの有効性を調べた。1,344名にワクチンを接種し、1,481名を非接種対照として、ムンプス感染の頻度を比較したところ、ワクチン接種グループの方が発病の頻度は若干低く、発病しても症状は軽いという結果が得られた⁴⁾。

エンダースは、ムンプスウイルスを感染させたカニイザルの耳下腺組織の乳剤をホルマリンで不活化したワクチンを試作し、ボランティアで試験した結果を1946年に報告した。それによれば、41名の子供にワクチンを接種し、32名には対照として未接種のまま、ムンプスウイルスを耳下腺管内に接種または口腔内に散布する試験を行ったところ、ワクチンは約半数で免疫効果が見られた^{5,6)}。

Ⅲ. 戦後軽視されたムンプス

戦争中は、兵士のムンプスが注目されたが、終戦とともにムンプスは昔と同じように、ほとんど無害で、時には滑稽なイメージを持つ子供の病気とみなされるようになった。1955年、ニューヨーク州衛生局のパンフレットには、リスのように頬を膨らました子供の漫画が掲載されていた。そして、「子供では後遺症は滅多に起こらない」ので、ワクチンを接種するべきではないとして、「ほとんどの場合、子供ではムンプスは軽く済み、終生免疫を与えてくれる」と軽い調子で書かれていた。

日本でも子供のムンプスはほとんど問題にされていなかった。1970年代半ば、厚生省のムンプスワクチン調査会で私が小児科の権威の委員にムンプスワクチンの必要性を尋ねたところ、「子供にはあまり必要ないが、子供がムンプスにかかるると保育園や幼稚園に連れて行けなくなるので、母親が仕事に行けなくなる。それを防ぐことができるので母親の役に立つ」という内容の答えがあった。

1950年代、米国の新聞ではしばしば、ムンプスの記事が一面に現れていた。ほとんどが、軽症ということ誇張する内容であった。新聞が良くとりあ

げていた理由は、野球選手、ボクサー、フットボール選手、コーチなどがムンプスにかかりベンチ入りしなければならなかったためである。

IV. 開発されてから有用性が認識されたムンプスワクチン

1963年3月23日夜、メルク社のモーリス・ヒルマンの5歳の娘ジェリル・リン・ヒルマンが発病し、ヒルマンはムンプスと診断した。彼はちょうど海外に出かける直前だったので、彼女の喉のぬぐい液を取って凍結保存し、帰国してからニワトリ胚に接種した。そこで分離されたウイルスを彼は、出張中、病床に残していった娘への感謝をこめて、ジェリル・リン株と命名した。

ウイルスを入手したことがきっかけになって、ムンプスワクチンの開発を始めたとして一般に伝えられているが、ヒルマンはそれを否定し、1959年にすでにムンプスワクチンの開発に着手していたと総説に書いている。当時は麻疹ワクチンの開発だけが進んでいて、ほかのワクチンはまだ理論的可能性に留まっていたが、彼は、小児に対して一回の接種で済ます混合生ワクチン（麻疹、ムンプス、風疹、水痘、A型肝炎）のアイデアを固めていたという。

ヒルマンらは、ジェリル・リン株をニワトリ胚とニワトリ胚細胞で継代して弱毒化したワクチンを開発した。最初の臨床試験は、1965年フィラデルフィア州の心身障害児の学校の子供たち400名で行われた。半数にワクチンを接種し、残りの半数は対照として、ワクチンを接種しなかった。それから数ヶ月後、フィラデルフィア州でムンプスの流行が起きた。接種を受けなかった子供61名が発病したが、ワクチン接種グループでかかったのは2名だけであった。このワクチンは1967年に承認され、リンの妹のカーステンが最初のワクチン接種を受けた⁷⁾。

ワクチンが承認された頃、ムンプスは公衆衛生上での優先順位はあまり高くなかった。届け出疾病にもなっていなかった。『ランセット』誌の論説では、ワクチンが実用化されるまで、ムンプスワクチンへの関心は乏しかったと述べていた。

それまでのワクチンはいずれも、重い病気を予防するものであった。ワクチンが生まれたことで、疾病制圧予防センター（CDC）の疫学者たちは、戦争

中を除いてこれまであまり関心が持たれていなかったムンプスに対するワクチンがどのように役立つのか、検討を始めた。1968年には、前述のようなムンプスの病態など、この病気の詳細な医学的特徴が明らかにされた。ムンプスワクチンは、開発されてから、その病気を予防する意義が初めて認識されるという、これまでのワクチンとはまったく異なる経緯を辿って生まれたのである。

ムンプスは本来は大人の病気であるが、集団感染が起こりやすい子供のうちに接種して予防するのが妥当という考えが生まれてきた。子供にはすでにワクチン接種プログラムが出来ており、それにムンプスワクチンを加えれば良かった。子供に免疫が出来れば、子供だけでなく、大人への感染防止にもつながった。

ムンプスワクチンは、米国ではこれまでに1億5,000万ドーズ以上が配布されている。1967年以前、米国では毎年18万6,000人の症例が報告されており、実際は倍以上発生していたと推定されている。ワクチン接種が始まってから患者の発生は著しく減少している。2,000年は1,000名以下、2016年には4,000名と稀な病気になっている。

日本では1964年頃から開発研究が始められ、1972年にはムンプスワクチン研究会が発足した。その結果、占部株ワクチン（阪大微研研究会）、星野株ワクチン（北里研究所）、鳥居株ワクチン（武田薬品）の3つが開発された。前二者の承認申請の審議には、国立予防衛生研究所麻疹ウイルス部で麻疹ワクチン検定主任をつとめていた私も参加した。ワクチンの必要性や子供での安全性が問題にされたが、十分な議論は行われないうまま、審議は打ち切られた。後述するように、米国ではすでに1971年には麻疹・ムンプス・風疹（MMR）の3種混合ワクチンが接種されていた。米国でのワクチン開発の後を追いかけていた日本では、風疹ワクチンが1977年に承認されていたため、ムンプスワクチンの承認を急いでいたことが、審議打ち切りの背景にあったと推測している。占部株と星野株ワクチンは1980年に承認され、鳥居株ワクチンは1982年に承認された。

V. MMR ワクチンの開発

1960年代終わりまでに、ヒルマンは麻疹、ムン

プス、風疹の3つのワクチンを混合して一緒に接種する方針を決めていた。3つを別々に接種するより、1回で済ませる方が良いだろうと考えたのである。「3つの病気を1回の接種で予防するという夢が現実になってきた」と彼は語っていた。

細菌ワクチンでは、1960年代初めにはジフテリア、百日咳、破傷風の3種混合ワクチンが用いられていたが、ウイルスワクチンでは、混合されたものはそれまで開発されていなかった。しかも、麻疹ウイルスは免疫抑制を起こす。麻疹ワクチンも弱いながら免疫抑制を起こすことが推測されていた。1994年にはシュワルツ・ワクチンでの研究で弱い免疫抑制が起きることが報告されている。臨床試験では、この点にとくに重点が置かれた。

ヒルマンのMMRワクチンは、子供での臨床試験で、それぞれのウイルスに対する中和抗体を単独ワクチンの場合とほぼ同じ程度に産生することが確認された。とくに副作用が強くなる傾向も見られなかった。

このMMRワクチンは、米国で1971年に承認された。

日本では、1980年に厚生省委託研究費による「弱毒生ウイルス混合ワクチン(MMR)開発研究班」が結成された。3年間の成果をまとめた報告書では、麻疹ワクチンは幼児全員、風疹ワクチンは思春期前の女子全員、ムンプスワクチンは任意であるため、3種類のワクチンを混合して幼児に接種すれば以下のような利益が期待されると述べている。

- ①ワクチンの製品化の過程および流通経路における費用の低減化。
- ②接種回数の減少による接種者および被接種者双方における費用、労力および時間の節減。
- ③或る程度以上の接種率を保つことができた場合には、現行の接種方式では期待しえない風疹およびムンプスに対する集団免疫効果が生じ、両者の流行の阻止が可能になる。

この研究会では、麻疹は北里研究所のAIK-Cワクチン、ムンプスは微研会の占部株ワクチン、風疹は武田製薬のTO-336株ワクチンを混合した、MMRワクチンについて、1981年から1983年にかけて、2回にわたって計1,163名の小児での臨床試験を行った。一方で、3社はそれぞれ自社株ワクチンを混合したワクチンを開発していたが、研究会は

「合理的かつ科学的根拠に基づいて最良の組み合わせを提示し得るならば、1種類のMMRワクチンを普及するほうが、多種類のワクチンの出現をみるよりも、国民の健康のためには望ましい」として、過去の実績にもとづいて上記の組み合わせを統一株ワクチンとして提案した⁸⁾。合理的な根拠とは、厚生省主導の話し合いで、3社のワクチンが一つずつ選ばれたことを指すのであろう。実際には、研究会による臨床試験は、上記の組み合わせのワクチンだけで行われていて、これが統一株に選ばれていることから、早い時点で話し合いは行われていたと考えられる。科学的根拠を示した資料は、私が調べた限り、見当たらない。

統一株ワクチンの定期接種は、1989年から開始された。

VI. MMR ワクチンが提起した ワクチン副作用問題

日本では、統一株ワクチンが約10万人の子供に接種された頃、165名の髄膜炎の発症がみつかった。ムンプスワクチンが稀に髄膜炎を起こすことは知られていたが、米国での20年間の成績では、髄膜炎の頻度は100万人あたり1人以下であった。それと比べると、日本のワクチンではきわめて高かったため、1991年に統一株ワクチンの接種は中止され、自社株ワクチンの接種が始められた。このワクチンになって髄膜炎の発症頻度は1/3になったが、それでも米国での発症頻度をはるかに上回っていた。そのため、1993年には自社株も含めてMMRワクチンの定期接種はすべて中止された。4年間に被接種者は183万名あまりで、髄膜炎は1,754名に達した。そのうち627名は、髄液から検出されたウイルスの遺伝子構造から、占部株ムンプスワクチンによる髄膜炎と判断された^{8~10)}。

占部株ムンプスワクチンは海外のワクチンメーカーのMMRワクチンにも使用されていた。カナダでは、占部株ムンプスワクチンを含むMMRワクチンの接種後4週間以内に髄膜炎を起こした患者8名の髄液から分離されたムンプスウイルスが、遺伝子構造から占部株であったことから、占部株による髄膜炎と結論された。1991年にこのMMRワクチンの接種は中止された¹¹⁾。

英国では、これらの報告での副作用の統計学的リスクは低いとみなし、1988年10月に全国的なMMRワクチン接種を始めた。用いられたワクチンの85%は、占部株ワクチンを用いていた。日本での髄膜炎の高い発生が1990年5月に問題になり、1992年、占部株ワクチンを含むMMRワクチンの使用は中止され、ヒルマンのMMRワクチンに置き換えられた。

MMRワクチン接種後、死亡または重度の後遺症が残った子供3人の家族からは、国と阪大微研会に対して訴訟が起こされた。大阪地裁の一審では、2名についてはワクチンとの因果関係が認められ、1名は因果関係が認められないとして却下された。この判決後、微研会と示談が成立した。高裁における控訴審では、阪大微研会には過失責任を認めて損害賠償の支払いと謝罪が命じられ、国には指導監督義務違反による過失責任が認められた。ただしこれらは、国の立ち入り検査で判明した、ワクチン製造方法の無許可変更に対するもので、ワクチン副作用と直接関連したものではなかった。ワクチンと髄膜炎の因果関係は示談が成立していたので、判断は下されなかった。

占部株ワクチンとジェリル・リン株ワクチンの両方が使用された英国で、数学モデルを用いて解析した成績では、集団内におけるワクチンの防御効果は占部株の方がわずかにまさり、一方、ワクチンの副作用の面ではジェリル・リン株の方がわずかにまさるものの、両者の間に大きな差異はないと推測された¹²⁾。2001年11月のWHO週報には先進国での約5億ドーズのムンプスワクチンの接種結果を評価した結果、占部株も含めて、市販のムンプスワクチンはすべて許容できると述べられている¹³⁾。

日本では、2006年以来、麻疹・風疹混合ワクチンが定期接種になったが、ムンプスワクチンは星野株ワクチンと鳥居株ワクチンが任意接種で使用されている。そのため、ワクチンで予防できる髄膜炎や難聴がいまだに多く発生しているのである。ムンプスワクチンの必要性を衆知させるとともに定期接種化を急ぐべきである。

文 献

- 1) 日本紀略(天保四年)
http://dl.ndl.go.jp/view/pdf/digidepo_2592150.pdf?pdfOutputRanges=31&pdfOutputRangeType=R&pdfPageSize=
- 2) Plotkin, S.A. & Rubin, S.A.: Mumps vaccine. *In Vaccines*, 5th Edition. Plotkin, S.A., Orenstein, W.A. & Offit, P.A. eds., Saunders, 2004., pp. 435-465.
- 3) Johnson, C.D. & Goodpasture, E.W.: An investigation of the etiology of mumps. *J. Exp. Med.*, 1934; **59**: 1-19.
- 4) Habel, K.: Cultivation of mumps virus in the developing chick embryo and its application to studies of immunity to mumps in man. *Pub. Hlth. Rep.*, 1945; **60**: 201-212.
- 5) Enders, J.F., Kane, L.W., Cohen, S. et al.: Immunity in mumps. I. Experiments with monkeys (*Macaca mulatta*). The development of complement-fixing antibody following infection and experiments of immunization by means of inactivated virus and convalescent human serum. *J. Exp. Med.*, 1945; **81**: 93-117.
- 6) Stokes, J., Enders, J.F., Maris, E.P. et al.: Immunity in mumps. VI. Experiments on the vaccination of human being with formolized mumps virus. *J. Exp. Med.*, 1946; **84**: 407-428.
- 7) Hilleman, M.R.: The development of live attenuated mumps virus vaccine in historic perspective and its role in the evolution of combined measles-mumps-rubella. *In "History of Vaccine Development"* (Plotkin, S.A., ed.), Springer, 2011. 116.
- 8) 伊藤康彦: ムンプスワクチンの開発と開発過程における問題点。小児感染免疫, 2009; **21**: 263-273.
- 9) 木村三生夫、堺晴美、山崎修道ほか: わが国における自社株および統一株MMRワクチンに関する研究。臨床とウイルス, 1995; **23**: 314-340.
- 10) 国立感染症研究所: おたふくかぜワクチンに関するファクトシート。2010.
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000bx23-att/2r9852000000bybc.pdf>
- 11) Brown, W.G., Dimock, K. & Wright, K.E: The Urabe AM9 mumps vaccine is a mixture of viruses differing at amino acid 335 of the hemagglutinin-neuraminidase gene with one form associated with disease. *J. Infet. Dis.*, 1996; **174**: 619-622.
- 12) Nokes, D.J. & Anderson, R.M.: Vaccine safety versus vaccine efficacy in mass immunisation programmes. *Lancet*, 1991; **338**: 1300-1312.
- 13) Mumps virus vaccines; WHO position paper. *Weekly Epidemiologic Record*. No. 45, 2001, **76**: 345-356, 2001.