

ムンプス難聴と日本におけるムンプスワクチンの問題

橋本 裕美

橋本こどもクリニック

はじめに

ムンプスはわが国においては現在もありふれた疾患のひとつである。予防接種があるものの、任意接種と位置づけられているため接種率は低く、小児を中心として流行は繰り返されている。ムンプスの合併症として、睾丸炎と無菌性髄膜炎は一般にもよく知られているが、ムンプス感染後に高度の難聴を起こすことがあるのは、あまり知られてこなかった。一方で、おたふくかぜワクチンにより無菌性髄膜炎を引き起こすことが社会的にも問題となり、WHOにより2回接種が推奨され世界的に実施されるようになったMMRワクチンが、日本では頓挫したという過去がある。日本が先進国でありながら、この感染症を放置し続けていることは、その合併症として難聴がみられる点からも、世界から不審に思われているところである。

日本ではムンプス難聴を報告する文献がいくつも出されているが、このうちごく一部しか世界には発表されていない。本稿では、ムンプス難聴に関するこれまでの研究、および最近われわれ小児科開業医のグループ研究で行った、ムンプス難聴発生頻度の調査に関して報告し、日本におけるムンプス難聴の問題点を述べたい。

ムンプス難聴研究の歴史

1. 黎明期

ムンプスはヒポクラテスの時代からすでに知られていた疾患であるが、難聴の合併に関してはHinze (1802), Toyntee (1860)の報告が初めとされる。その後あいついで臨床報告されたムンプス難聴に関する研究を、Everberg (1957)¹⁾や大島 (1956)²⁾が各々まとめて発表している。臨床像に関しては、このころ既に現在と大差ない知識の集積がなされており、大島の論文²⁾では、ムンプス難聴はムンプス発症後1週間以内、通常2、3病日に突然の難聴となり、しばしば耳鳴りとめまい、嘔吐を伴うこと、一般に難聴は片側のみだが、両側に及ぶこともあること、永続的な完全難聴とともに、時に前庭機能の喪失を伴うこと、文献的には男女差はないことなどが述べられている。さらに大島は、不顕性感染による難聴が見逃され、原因不明の一側聾となっていることへの懸念も述べている。

年齢に関して、Everberg¹⁾は多くは10～20歳代に発生すると述べているが、日本での報告ではより年少での発症が多く、近代においても海外では軍隊や学生寮内でムンプスが流行することが問題となるといった、ムンプスそのものの好発年齢の違いもうかがわせる。

Everbergは、ムンプス難聴の発生頻度に関する考察も行っており、ムンプスのような流行性疾患では病院受診者数は実際の患者のうちの一部に過ぎないため、受診患者何人に対して何名の症例があったといった文献から、頻度を明らかにするこ

Special Feature : Mumps Related Deafness and Problems regarding Mumps Vaccine in Japan

Hiromi Hashimoto

著者連絡先：橋本裕美

橋本こどもクリニック

〒567-0018 大阪府茨木市太田3-21-17

表 1 ムンプス難聴診断基準
(厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班：昭和 62 年度改定)

1. 確実例
 - (1) 耳下腺・顎下腺腫脹など臨床的に明らかなムンプス症例で、腫脹出現 4 日前より出現後 18 日以内に発症した急性高度難聴の症例。
(この場合必ずしも血清学的検査は必要ではない。)
 - (2) 臨床的にムンプスが明らかでない症例で、急性高度難聴発症直後から 2～3 週間後にかけて血清ムンプス抗体価が有意の上昇を示した症例。
注 1：(1) においては、はじめの腫脹側からの目をいう。
注 2：(2) において有意とは、同時に、同一キットを用いて測定して 4 倍以上になったものをいう。
注 3：難聴の程度は必ずしも高度でない症例もある。
2. 準確実例
急性高度難聴発症後 3 ヶ月以内にムンプス IgM 抗体が検出された症例。
3. 参考例
臨床的にムンプスによる難聴と考えられた症例。
注 1：家族・友人にムンプス罹患があった症例など。
注 2：確実例 (1) における日数と差のあった症例。

とはできないと述べている。彼はコペンハーゲンで 10 年間にムンプス難聴を 5 例発見したことから、コペンハーゲンの人口 185,000 人のおよそ半数がムンプスの既往者であろうと推測してこれを母数に用い、ムンプス難聴の発生頻度は千人当たり約 0.05 人と見積られるのではないかと述べた。この後に、より信頼度の高いリサーチが行われていないために、多くの教科書ではこの 2 万人に 1 人という頻度を採用している。

黒田³⁾は、3 年間に難聴と診断された 1,995 名のうち、ムンプスによると考えられる難聴が 14 例あったと報告しているが、感音性難聴の 6 割が原因不明であり、ムンプスの好発年齢である幼小児では、片側高度難聴を発病しても、本人も訴えず周囲も気付かないことが多いために、ムンプス難聴が原因不明の中にもかなり含まれている可能性を述べている。

2. ワクチン前夜

萩野 (1980)⁴⁾は、5 年間の耳鼻科受診患者 (総数 35,794 名) のうち 79 名 (うち、発症後半年以内の新鮮例が 42 例) にムンプス難聴があり、予想以上に高頻度に発生していると警鐘を鳴らした。当時はまだムンプス難聴の診断基準がなく、

臨床的ムンプス罹患と同時に、オーディオグラム上感音性難聴を呈した症例をムンプス聾としてまとめている。最年少は 3 歳で、10 歳以下が 76% を占めた。難聴出現までの期間を正確に記憶していたものは 26 名で、ムンプス発症後約 2 週間以内であった。耳鳴りの合併は 30%、めまいは 10% に併発した。耳鳴合併率は年齢とともに上昇の傾向にあり、持続例が多かった。予後は不良であり、ワクチンによる予防が望ましいと、当時開発中であったワクチンに期待を寄せていた。

1982 年に発足した野村を班長とする厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班は、ムンプス難聴を研究テーマとして取り上げ、それまで流行性耳下腺炎聾、ムンプス聾と呼称されることの多かったこの疾患の名称を、ムンプス難聴と定めた。そして、ムンプス難聴の診断基準案を作成した⁵⁾。当初「推定例」と呼称したものを、「準確実例」と変更したものに 1987 年に改定し、現在もこの診断基準が用いられている (表 1)。

また発生頻度に関して、同研究班の西岡⁶⁾は、愛媛県下の疫学調査による、ムンプスに罹患した小学生の推定値 136,000 人とムンプス難聴発症者 7 名 (すべて小学生、確実例 6 例、推定例 1 例)

から、ムンプス難聴の発生率を0.0056%と推定した。おたふくかぜワクチンは1981年より任意接種が開始され、接種率の増加につれ罹患者数が減少することも研究班の調査により確認され、ムンプス難聴を予防する手段としてもMMRワクチンに期待を寄せる報告をしている。なお報告書では、ワクチンによる副反応に関して、接種者100万人に対して中枢神経障害は米国で0.9人との報告を紹介していた。

岡本(1985)⁷⁾は、ムンプス後の難聴で聾でない症例についてまとめている。高度難聴に比べると頻度は少ないものの、軽度の聴力障害が存在し、一過性の障害の場合もあることを示唆している。ムンプス難聴の病理については、剖検例が少ないため研究が困難であるが、側頭骨の病理所見からウイルスの血行感染により直接蝸牛が侵襲を受けるものと、血管の変化がなく神経線維の消失したものとといった異なる報告があり⁸⁾、急性に聾になるものと比較的軽症のものでは異なった機序により内耳炎を起こしていることが推測される。

小児科医の研究では、1988年石丸⁹⁾が、1診療所で1979～85年の7年間のムンプス患者1,862例の中枢神経障害に関して調査を行っている。無菌性髄膜炎は265例(14.2%)で合併していた。このうち1984～85年の551例のムンプス患者中3名に予後不良の一側聾の発生を見たため、その後3歳以上のムンプス患者365例では発病5～7病日にオーディオスコープを用いた聴力検査を実施した。この結果36例で異常を認め、耳鼻科受診の結果、正常22、耳垢2、急性中耳炎2、滲出性中耳炎6、原因不明聾1、ムンプス聾3、であったと報告している。ムンプス難聴症例ではいずれも髄液細胞増多はみられなかった。石丸の報告は、551例中3例ときわめて高度のムンプス難聴発生率だと引用されることがあるが、難聴が集中して発生した年の患者数でなく、それ以前の調査期間を含めてみると3例/1,862例となる。

3. MMR ワクチン

ムンプスのワクチンは我が国では1981年より任意接種が認められ、MMRワクチンとして1989年から定期接種対象となったが、無菌性髄膜炎の合併多発のために1993年中止となった¹⁰⁾。この事件はワクチン渦として社会的にも大きく取り上げられ、予防接種、特に混合ワクチンに対する信頼を著しく下げる結果となった¹¹⁾。

ムンプスワクチンによる無菌性髄膜炎は予後良好であり、これに起因した後遺症は報告されていないが、この期間に1,831,075人がMMRワクチンの接種を受け、無菌性髄膜炎患者が1,754人発生、1,040人が被害認定を受けている。重篤な副反応として、因果関係は不明なものもあるが、死亡例5例(急性心不全、SSPE、ライ症候群、脳炎、無菌性髄膜炎の治療後にライ脳症)、髄膜脳炎後に後遺症を残したもの3例、両側性難聴1例がある¹²⁾。ワクチン後の難聴例は1歳11ヶ月でMMRワクチン接種後に急性小脳失調症となり、3ヶ月後に両側高度感音性難聴が確認されたと、古賀ら¹³⁾により報告されている。単味のワクチンでも、Kaga¹⁴⁾が、ムンプスワクチンの接種21日後に右耳下腺腫脹、その後に右側聾が確認された3歳女児例を報告している。

これらの多発した副反応のために、我が国ではMMRワクチンを中止したまま現在に至っているが、当時、同様にMMRワクチンで無菌性髄膜炎の多発が確認されたカナダやUKでは、原因となったムンプスワクチン株をウラベ株からJeryl Lynn株に変更してその後もMMRワクチンを続けており、MMRワクチンを中止したのは日本のみである¹⁵⁾。他国ではワクチン後の副反応はないのか、稀であっても、MMRワクチンをすべての子どもに接種すれば難聴の発生もあるのではないかと疑問に思うところだが、最近この疑問に答える調査が報告された¹⁶⁾。これによると、過去に論文報告されているムンプスワクチンに関連する難聴は、前述の日本の2例を含めて12例(MMRワクチン後9例、ムンプスワクチン後3

例)、ワクチン株の判明するものではウラベ株 6 例、Jeryl Lynn 株 2 例。また、1990 年から 2003 年の米国の Vaccine Adverse Event Reporting System の難聴発生報告数 28 例と同時期のワクチン出荷数から計算すると、およそ 600 万～800 万接種に 1 人の割合で Jeryl Lynn 株の MMR ワクチン後に難聴が発生している。

4. MMR ワクチン中止後の各地の報告

MMR ワクチンの中止後、ムンプスの流行が再び活発となり、それに伴いムンプス難聴が多発しているとの報告¹⁷⁻¹⁹⁾が相次いだ。この多くは耳鼻科の専門誌上に発表されたため、小児科医の目には触れがなかったが、青柳²⁰⁾は、和歌山県那賀郡でムンプスが流行し 5 例(4 歳から 8 歳)の片側難聴が発生した際、地域全体の医療機関の協力でムンプス受診患者数を調査した結果、1,470 名のムンプス患者のうち 5 名の難聴が発生したと報告した。母親が見の電話をかける様子を見ていたり、あるいはささやき遊びなどで家族の注意深い観察により小児の片側難聴が発見され、これまでの定説よりはるかに多い頻度で難聴の発生が確認されたことは、多くの小児科医に衝撃を与えた。青柳の報告例のうち 1 例は MMR ワクチン接種済みであり、血清検査結果より secondary failure と考えられた。また高良(1999)²¹⁾も、ムンプス流行時に 272 名のムンプス患者を診療した中で、3 例のムンプス難聴患者(6～7 歳)を発見している。

耳鼻科からの報告のとしては、神前¹⁷⁾が、ムンプス難聴発症後 10 ヶ月で同側型遅発性内リンパ水腫の発症を報告している。遅発性内リンパ水腫とは、突発性または発症時期不明の高度感音性難聴の先行後、数年から数十年以上の間隔においてメニエール病と類似した回転性めまい発作を発現する原因不明の疾患である。ムンプス難聴罹患後の遅発性内リンパ水腫の発症率は推計では約 7%で、神前によると、ムンプス難聴罹患後 2 ヶ月から 2 年 9 ヶ月で発症との報告がある。難聴側と反対側に発生した場合には、良聴耳に新たな聴

力障害が出現することになるため、ムンプス難聴の患者家族の中にはこの合併症に大きな不安を持っているものがある。

高石²²⁾は、3 歳児のムンプス不顕性感染による難聴を報告している。ふらつき、嘔吐などからムンプスの可能性を疑いムンプス抗体価を確認したところ、ムンプス IgM 13.81、IgG 47.1 で、1 週間後に片側難聴を発症した。また大屋²³⁾は、ムンプスの再感染後に難聴を発症した症例を報告している。

石川¹⁹⁾は、過去 10 年間に受診したムンプス難聴患者計 14 例が、増加傾向であること、小児 3～9 歳および子どもから感染した成人の発症であったこと、1 例がムンプス不顕性感染であったこと、治療予後はいずれも不良であったこと、幼児では難聴に関する訴えがないため発見が遅れることなどを報告している。これらいずれの報告者も安全なムンプスワクチンの開発と MMR 定期接種の再開を強く訴えている。

5. 厚生労働省研究班の疫学調査

2002 年度厚生労働省研究班が行った急性高度難聴の全国疫学調査がにおいては、全国から抽出された耳鼻科医療機関へのアンケート調査の結果から、2001 年のムンプス難聴全国推定受療患者数は 650 人(95%信頼区間 540～760 人)、受療率は人口 100 万対 5.1 と推定され、過去に行われた同様の調査(1987 年推計受療患者数 300 人、1993 年推計 400 人)に比べて、増加傾向が示された²⁴⁾。川島²⁵⁾は、翌年度の二次アンケートの結果も含めて小児科雑誌に報告しており、ここでは調査年度のムンプス患者数(サーベイランス事業からの推計値: 226 万人)を母数と仮定して、2001 年のムンプス罹患時の難聴発生頻度を 3,500 人に 1 人と概算している。しかし、年間 35,000 名の受療患者数である突発性難聴の中に、実際にはムンプス難聴が 5～7%程度含まれていることが疑われていることから、実際のムンプス難聴患者の発生数は年間に 3,100 プラス a と推測している。

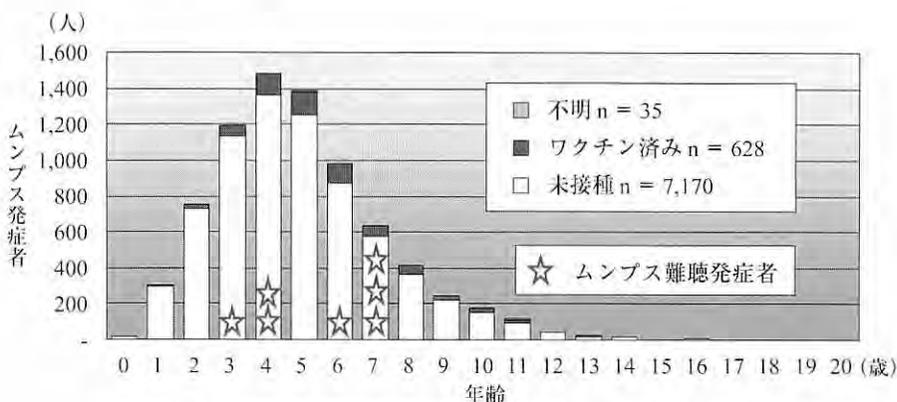


図1 ムンプス発症者の年齢分布、ワクチン既往と難聴患者分布

なお厚生労働省研究班では、ムンプスの診断にはペア血清を検査するよりもEIA ムンプスIgMを用いることが現実的であるため、ムンプス難聴診断基準の見直しを提唱している²⁶⁾が、現行の検査キットにおけるムンプスIgM抗体のカットオフ値に問題があるため、この改善を待って診断基準の見直しをする方向であり、いまだに診断基準の改定は実現していない。

近畿外来小児科学研究グループの前向き研究

前項に述べたように、ムンプス難聴は決して稀ではない可能性が示唆されながら、MMRワクチンが中止になったのち、予防の手立てが講じられずにいた。難聴の発生頻度に関して、これまでのものは推計値か、後ろ向き調査によるものであったため信頼度に欠け、大規模な前向き調査が求められていた。そこで、近畿外来小児科学研究グループ(KAPSG)では、2004年から2006年までの3年間、近畿を中心とする40施設(開業38施設、病院小児科2施設)の小児科医のグループ研究としてムンプス難聴発生頻度調査を実施した²⁷⁾。

この調査は、20歳以下のムンプス症例に難聴の可能性を説明し、指こすりによる簡易な聴力検査法により聴力を確認後、家庭で2週間一日2回の聴力確認を実施してもらうというものである。

頻度が極めて稀なものと考えられたために、より多くの症例を集積するために臨床診断による調査を行った点と、非ムンプス対象群での難聴発生を同時に調査しなかった点に限界があるが、われわれ臨床医が日ごろ診断しているムンプス症例を詳細に観察し、聴力障害の発生を確認できたことは、これまでにない大きな成果をもたらした。

調査期間中に参加医療機関を受診した20歳以下のムンプス患者のうち、低年齢その他同意の得られなかったものを除く7,502名(男子4,057例、女子3,445例)が調査に参加した。ワクチンの既往歴のあるものは618例、既往なし6,883例、不明が31例であった。転居などでその後追跡不能となった102例を除く7,400例で2週間の聴力検査結果が確認され、このうち調査期間中に聴力障害が疑われたものが22例、調査終了後に難聴が確認されたものが2例あった。これらは耳鼻科医の診断の結果、異常なしが8例、中耳炎が8例、耳管狭窄による一時的な難聴が1例(これは一旦ムンプス難聴であるとの診断を受けた)、最終的にムンプス難聴と診断されたものは7例あり、いずれも片側の高度難聴(聾)であった(図1)。この7例ではいずれもムンプスIgM抗体の陽性が確認されている。ムンプス難聴の頻度に関しては7/7,400例≒1,000例に1例(95%信頼区間:1/549~1/3128)となり、従来の1万~2万人に

1人と、数百人に1人の両者の中間に当たる結果が得られた。

ムンプス難聴症例は、いずれも難聴発症に関する自覚はなく、聴力検査で初めて発見された。2例はムンプスの初診時に既に片側難聴を発症しており、直ちに耳鼻科に紹介され治療が試みられたが、改善しなかった。4例は第3, 4, 5病日に難聴が発症したが、指こすりで聞こえないと訴えるものの、ふざけているのではないかと親が疑うような状況

であり、耳鳴りやめまいといった愁訴は合併しないものがほとんどであった。3歳の1例のみがめまいと嘔吐により起き上がれない状況であったが、低年齢のために難聴に関する訴えはなく、聴性脳幹反応（ABR）により片側の無反応が確認されてムンプス難聴と診断された。

また発見の遅れた2例は、調査期間中は聴力に問題なしと報告されていたが、1例はその後電話の音が聞こえないことで片側聾が発見された。発症時期が遅かったというよりも、4歳であったため、指こすりの調査でうまく発見できなかった可能性が考えられる。もう1例は7歳で、片耳聴力の異常を第3病日以降時々訴えていたが、保護者に真剣に受けとめてもらえず、念のためにと受診した耳鼻科でも聴力検査で問題がないという診断を受けたために安心していただけ、結局1ヶ月後に学校検診で片側聾が発見された。

こうした経験から、われわれは、小児における聴力検査がいかに困難であるかを知ることとなった。聴力検査法として頻用されるオーディオグラムは自覚的検査であるため、小児での信頼度は低い。また、検査に理解の得られない幼児では代わりに遊戯聴覚検査などが用いられるが、習熟した験者により時間をかけて行う必要があり、容易なことではない。今回の調査開始後に新生児の聴覚スクリーニングに用いられている ABR や耳音響

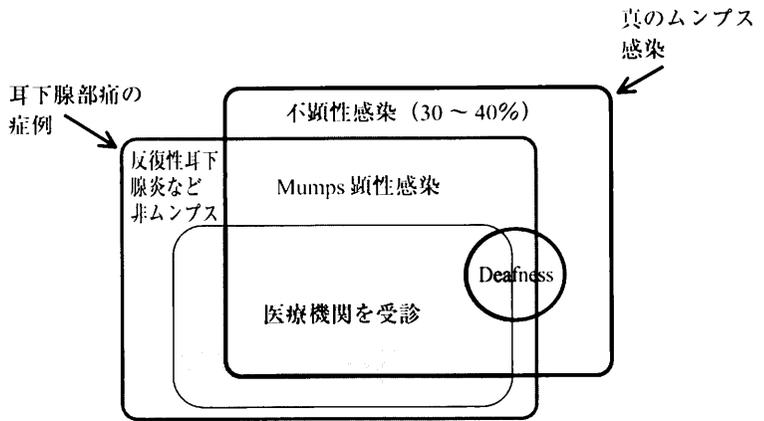


図2 ムンプス難聴の頻度の推測が困難なことに関する考察

表2 ムンプス難聴の頻度が把握しにくい理由

- 正確な「母数=ムンプス罹患患者数」が得にくい
 - ・ 不顕性感染が多い (30 ~ 40%)。
 - ・ 軽症であれば受診しない。
 - ・ ムンプス以外にも耳下腺の腫脹する疾患がある。
- 正確な「難聴発症者数」が得にくい
 - ・ 片側だけの難聴のため小児では気付かれにくい。
 - ・ 難聴発症後は耳鼻科を受診し、小児科で把握していない場合も多い。
 - ・ 治療法がないためドクターショッピングが多い。

放射（OAE）といった他覚的聴覚検査法を知ったが、OAEは耳垢など外耳の障害物による擬陽性が多いことや、体動、啼泣がある状況では検査不能であるといった弱点はあるものの、小児科外来において簡便に聴覚スクリーニングを行って得る優れたツールであるという認識を得ている²⁹⁾。

ムンプス難聴の頻度に関する検討

過去のムンプス難聴の頻度に関するデータは、数百に1例から数万に1例までと大変幅広く、諸説があった。この原因は、ムンプスおよびムンプス難聴の独特の性質によるところが大きい（図2）。すなわち、表2にまとめたように、不顕性感染が多く、有効な治療法もない疾患であるために、軽症の場合には必ずしも医療機関を受診せず、頻度計算の母数となる正確な「ムンプス感染者数」

<p>●高頻度のもの（青柳 1994）</p> <p>把握できたムンプス難聴患者数</p> <p>その(地域の)医療機関でムンプスと診断した受診患者数</p> <p>= 5名 / 1,470名</p> <p>≒ 300例に1例</p>	<p>●低頻度のもの（西岡 1985）</p> <p>把握できたムンプス難聴患者数</p> <p>その地域でムンプスに罹患した推定数</p> <p>= 7名 / 全小学生の86%</p> <p>= 7名 / 12万6千人</p> <p>≒ 18,000例に1例</p>
---	--

図3 ムンプス難聴発生率のこれまでの算出法

を把握することができないこと、難聴を発症した場合にも片側性のことが多いために、小児では気付かれにくく、ムンプス感染から時間を経てから難聴に気付かれた場合や不顕性感染であった場合には原因不明とされやすいこと、さらに難聴に気付いた後には耳鼻科を受診して、小児科医は難聴になったことを知らずにいることもしばしばあるため、正確に「難聴発症者数」を知ることも出来ないことから、頻度の計算は大きな誤差を含むものであった。過去の Everberg¹⁾ や西岡²⁾ らの数方に1人といた頻度の少ない報告については、母数を推測値で代用し、ムンプス難聴として把握しえたわずかな患者数により計算された結果に過ぎない(図3)。

一方、青柳³⁾ や高良⁴⁾ らの頻度の多い報告は、流行時にムンプス難聴を発見し、後方視的にその時のムンプス患者数を調査した結果である。ムンプス受診患者はムンプス罹患者の一部に過ぎないこと、さらにムンプスは流行性の疾患であり、長期間観察していると、難聴の発生は一時期に集中して見られることが多いことから、集中して発生のあった期間だけを取り上げると発生頻度が高くなる事情があると考えられる。石丸⁵⁾ の調査でも、ムンプス難聴は6年間の観察の中で1シーズンにのみ集中していた。高良⁴⁾ も、論文に報告した3例を経験した後いっそう聴力予後に気をつけて診察しているが、その後8年以上ムンプス難聴の経験がないとのことである。加藤⁶⁾ は、1992年から2005年までの13年半にわたるムンプス患者の調査の中で、2001年4月から6月に集中し

て3例のムンプス難聴があったことを報告している。

ムンプス難聴の頻度に関する重要な研究として、Vuori¹⁰⁾ (1962) がフィンランドの軍病院にて成人のムンプス患者298例で、初診時と治療終了時の聴力を純音オーディオグラムで測定した調査がある。ムンプスに

関連して13例の難聴が発生し、このうち比較的軽症の12例では6例が全快、6例が軽快したが、高度難聴の1例のみ永続的な難聴となったと報告している。別の手法によるアプローチとして、Hall & Richard (1987)¹¹⁾ は、地域の高度の片側高度感音性難聴患者33例の病歴を詳細に調査して、ムンプスによる難聴の頻度を得ようとしたが、ムンプスの既往のあるものは15名だったが、難聴が診断される以前に聴力検査が行われていなかったものが多いため、難聴の原因不明が16名、ムンプスによる難聴と診断されたものは3例のみであった。その他の原因は髄膜炎3例、先天性11例であり、ムンプス難聴の頻度を知るには前方視的調査が必要だと述べている。日本でも、片側性高度感音性難聴の中でムンプス抗体価が陽性のものをムンプス難聴の可能性が高いとみなした研究がいくつかあるが、昨今では、先天的に片側の感音性難聴を持つものの頻度が決して少なくないとわかってきたこともあり、ムンプス抗体の陽性がムンプスによる難聴の決め手になるわけではない。

われわれの調査は、前方視的に7,400名のムンプス患者の聴力予後を調査したものであり、ムンプス流行周期の異なる40施設のグループ研究であることから、流行による発生頻度への影響も解消されて、これまでの研究に比べてはるかに信頼度の高い結果が得られたと考える。もちろん、このようにしてさえも難聴の発生を見逃したと思われる2例があることも事実であり、ムンプス難聴がいかに見逃されやすいかが窺われる。われわ

れの研究は20歳以下としたため成人例を含んでいないが、調査対象者の母親など周囲の成人のムンプス難聴発生も経験しており、成人例のほうがむしろ聴覚障害の自覚症状が強く、めまいや耳鳴りのような前庭症状も伴って、社会生活にも支障をきたすなど一層深刻である。ムンプス難聴の実態解明のためには、今後成人例も含めた調査が期待される。

日本のムンプスの現状 - 保育園における調査から

冒頭にも述べたように、日本ではムンプスの自然流行をまったく制圧できておらず、幼児およびその親を中心とした流行が繰り返されている。感染症発生動向調査では、ムンプスは小児科定点把握疾患であるため、成人を含めた発症数の実態も正確に把握はできていない。さらに、不顕性感染の多さが、一層ムンプスの把握を困難にしている。

安井ら³²⁾の調査によると、保育園児の水痘、麻疹、ムンプスの罹患状況ならびにワクチン接種状況は、図4に示すように、公的接種である麻疹と、水痘・ムンプスのワクチン接種率は大きく異なり、保育園通園児ではムンプスのワクチン接種率は10%未満である。水痘とムンプスを比較すると、水痘は低年齢のうちから発症するものが多く、5歳児で水痘に未接種・未罹患のものは20%に過ぎないが、ムンプスでは5歳児の50%以上のものが未接種・未罹患との結果が示されている。実際、小学校に上がってからムンプスを発症するものもあるが、ムンプスはワクチンをして

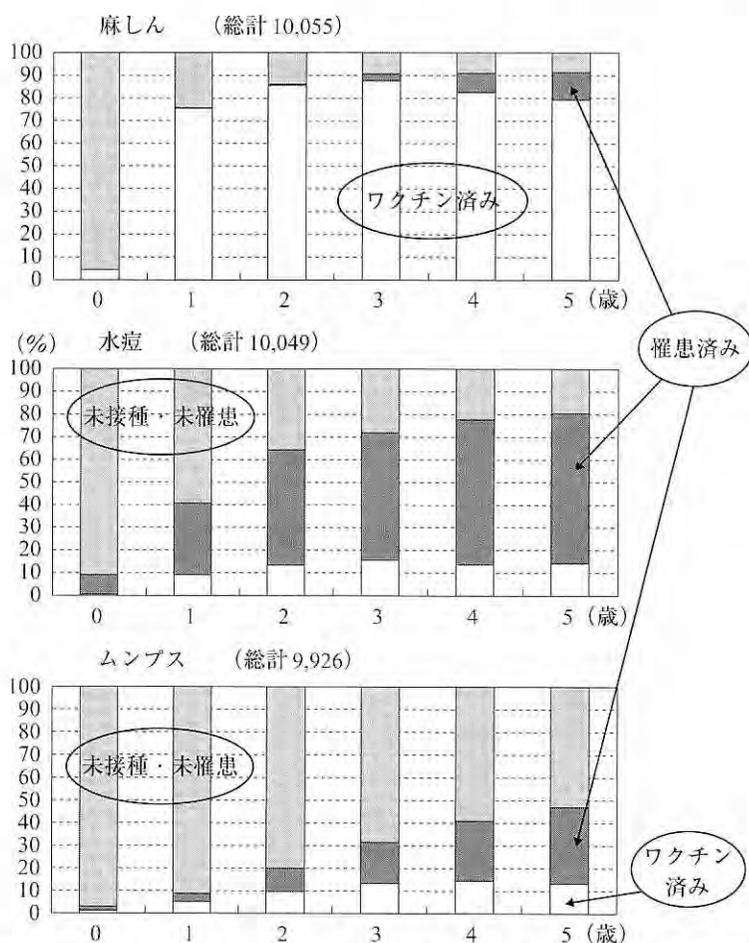


図4 堺市保育施設児童の水痘・麻疹・ムンプスの罹患状況とワクチン接種状況 (国立感染症研究所感染症情報センター安井先生より提供) (平成17年)

いなくても必ずしもかからない、軽い病気とみなされやすい。

筆者らは、ムンプスが流行した保育園において、不顕性感染の調査のために希望者の血清ムンプス IgM および IgG (EIA) の測定を行った³³⁾ (図5)。この結果、発症群の11例およびワクチン未接種でこれまでムンプスに感染したことがないと考えられていた児 (未発症群) 20例の全例で、ムンプス抗体価が陽性であり、両群間にムンプス IgG 値の有意差を認めなかった。室内の友人間の不顕性感染を含めたムンプス感染率は90%との報告³⁴⁾があるが、ムンプスでは感染者

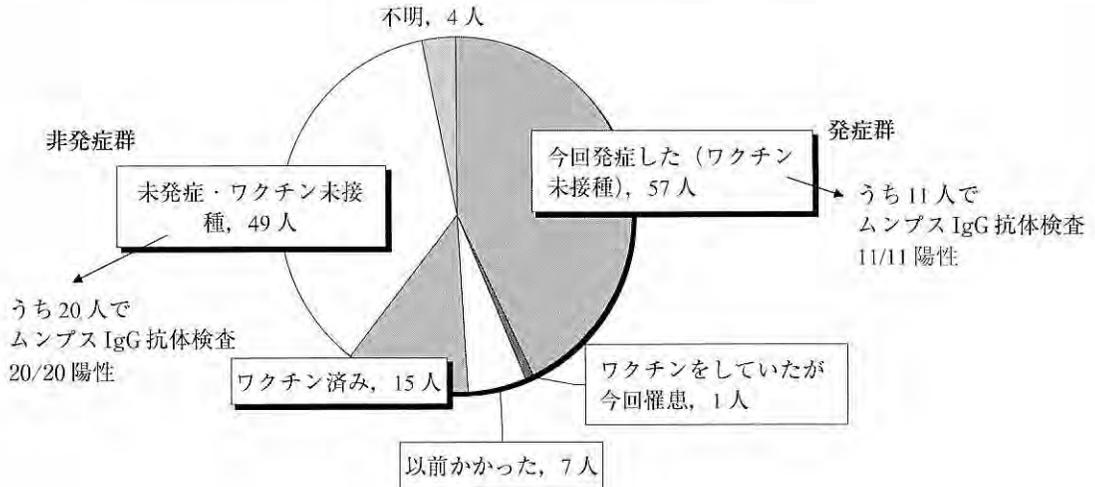


図5 保育園にて流行後のムンプス感染歴

の1/3は不顕性感染となり、感染に気付かれずに経過する。われわれの調査でも、発症したものは感受性者の約半数であったが、発症しなかったものも含めてほぼ全員が感染を受け、高頻度に不顕性感染が成立していることが示された。また、この調査ではワクチン接種者は12%に過ぎなかったが、ワクチン既往のあるものの中で発症したものは1例のみであり、ワクチンの有効率は88.2%と良好であった。

従来、ムンプスは10歳までに90%以上のものが抗体を獲得し³⁴⁾、自然感染か予防接種かにかかわらず、終生免疫を獲得するとされていたが、近年の調査^{35,36)}によると、成人のムンプス抗体保有率は85%程度と決して高くない。少子化を含めた社会構造の変化によりブースター効果が減少していることが要因と推測され、実際ムンプスの二度がかりや、ワクチン後のsecondary failureによる発症が珍しくなくなっている。ムンプスは小児に比べて、思春期以降の年長者でより重篤なことは臨床でも経験するが、入院を要する重症例の研究³⁷⁾でも、成人例が多く重症となることが示されている。今後、ムンプスワクチンの接種率が上がれば小児における流行がなくなり、ワクチンを接種しなかったものは感染を受けることなく

年長となるため、ムンプスの発症年齢が年長者にシフトすることが予想されている³⁸⁾。このため、ムンプスのワクチンを行うのであれば、接種率を90%以上の高率に保たなければむしろ危険度を高める結果となる。さらに、自然流行での感染機会がなくなれば、ワクチンによる抗体の長期間持続も期待できなくなるため、2回接種が必要となる。当然最も効率がよいのは、MMRワクチンとして接種することであろう³⁹⁾。

MMR ワクチンは危険なワクチンか？

かつての、MMRワクチン渦と呼ばれたものは何であったのか？ 多くの臨床医がムンプスのワクチンに不信感をぬぐいきれないのもこのMMRワクチンの事件のためである。

1989年4月から1990年10月まで使用された統一株の厚生省による再調査結果では、MMRワクチンの副反応として、12,000人に1人の割合で無菌性髄膜炎が発生したとのことであったが、その後、1991年10月以降に各社の自社株が接種できるようになってからの厚生省全国モニタリングの結果では、髄膜炎の発生頻度は統一株で1:634 (1989年4月からの全市販期間では1:933)、北里で1:1,883、武田で1:1,212、阪大微研で

1:18,686 という頻度であった⁴⁰⁾。すなわち、統一株に採用されたウラベ株（阪大微研）の自社株での髄膜炎発生頻度は明らかに低く、MMR ワクチン研究班による prospective study においても、同様に統一株 MMR ワクチンと微研自社株 MMR ワクチンでは、無菌性髄膜炎の発生頻度に大きな違いがあることが明らかとなった⁴⁰⁾。

その後の調査の結果、統一株 MMR ワクチンのウラベ株は認可を受けた株ではなく、製造承認を受けた後に阪大微研が無断でムンプスウイルスの培養方法を変更し、野生株の混入した株を統一株に提供したことが判明した。薬事法違反でウラベ株のライセンスは取り消され、MMR ワクチン後に死亡あるいは重度の後遺症を残した3家族が国とメーカーを相手取って起こした MMR 訴訟で、製薬会社は有罪、国はその監督責任を問われるべきではあるが、MMR ワクチンの安全性についての過失は認められないとの大阪高裁の判決が2006年に下された⁴¹⁾。

このように、MMR ワクチンによる副反応多発の根本的な問題は、阪大微研がウラベ株を野生株の混入したロットを用いて製造したことが根源であり、ウラベ株そのものは、欧米諸国で使用されている Jeryl Lynn 株と比較しても、決して品質の劣るものではない^{40), 42)}。安価であることから現在も発展途上国で多く使用されており、抗体の持続に関しては、Jeryl Lynn 株に比べてウラベ株のほうが優れているとの報告もある。無菌性髄膜炎の発生頻度に関しては、日本のようにワクチン後に積極的に髄液検査を行った地域は他になく、ムンプスは髄膜炎の症状を発現しなくても感染者の約半数で髄液細胞の増多を示す性質があるために、同じ条件での検討を行っていない Jeryl Lynn 株との評価は困難である⁴⁰⁾。

確かに、ムンプスのワクチンは生ワクチンであるために、無菌性髄膜炎を起こす可能性があるが、現在日本で使用されている単味ワクチン株に関する研究では、永井ら⁴³⁾ 日本外来小児科学会ワクチン研究検討会によると、ワクチン接種後の髄膜

炎発生率は 10/21,465 (0.05%) で、自然感染に伴う髄膜炎の発生率 13/1,051 (1.24%) と比較するときわめて有意に低率であり、ワクチンの有用性が示されている。

今後のワクチンに関する研究と見通し

厚生労働省調査研究班では、2003年より2005年の3年間の岡部班長の『水痘、流行性耳下腺炎、肺炎球菌による肺炎などの今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究』の成果として、ムンプスで入院を要する重症例の検討⁴⁴⁾を行い、予防接種率が低い原因として国や自治体などによる公的な情報提供が乏しいために予防接種の必要性が伝わっていない⁴⁵⁾ことを指摘している。また、予防接種による費用対効果の研究など実績が上げられている。これに続き、2006年度から2008年度には岡部主任のもと『予防接種で予防可能疾患の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究』が継続されている。

一方、厚生労働省健康局長は2004年より予防接種に関する検討会（加藤達夫座長）を開催しており、この第6回検討会⁴⁶⁾（2005年3月4日開催）において水痘・流行性耳下腺炎、肺炎球菌の予防接種について検討が行われた。この報告書では『ムンプスウイルスによる感染症は通常、流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）と呼ばれているが、無菌性髄膜炎、脳炎、聴力障害など様々な症状を引き起こすことがある。特に、ムンプスウイルス感染による聴力障害については、従来の報告より高い頻度で発生していることが最近の研究で明らかとなっている。世界的にはいくつかの株型の弱毒生ワクチンがこれまでに開発され、欧米諸国では通常、MMR ワクチンとして接種されており、有効性についての知見が確立している。わが国では、平成元年に MMR ワクチンが導入されたが、比較的高い頻度で無菌性髄膜炎が発生したことなどから平成5年以降 MMR ワクチンの使用が見合わされ、現在では、単味の流行性耳下腺炎ワクチンが任意で接種する場合に使用されている。現在

わが国で使用されている流行性耳下腺炎ワクチンは、欧米で使用されている株型と同等の高い有効性が確認されているが、これまでの報告では無菌性髄膜炎が1000件から6000件に一例程度の頻度で発生するとされており、安全性の点での懸念が残っている。定期的予防接種の対象疾患と位置づけるに当たっては、国民の理解と合意形成が前提となることから、副反応軽減のための改良を図り、その信頼性の確保に努めていくことが重要である。』と述べられている。

より安全なワクチンの開発は、もちろん最重要課題であるが、副反応のまったくないワクチンというものはまずありえない。国民の理解と合意形成は手をこまねいていて実現できるものではなく、われわれを含め、知識を持つ者が情報を伝えていく責務があると考え。諸外国の例を見ても Jeryl Lynn 株にすればまったく問題がないというわけではなく、MMR ワクチン2回接種後のものを含めた大学生でのムンプスの流行が最近英国⁴⁵⁾やアメリカ^{46,47)}で発生している。これらの流行の中では、難聴の発生はなかったとのことだが、ムンプス定期接種を行っていないポーランド^{48,49)}、中国⁵⁰⁾などからはムンプス難聴の報告があり、予防接種の導入が主張されている。ムンプスのワクチンは、85～90%の集団免疫率 (herd immunity) を超える接種率を達成しなくては、流行を制圧することが出来ず³⁹⁾、不十分な接種率では却ってムンプス発症年齢を引き上げる恐れがある。現行のワクチン制度のままでは、たとえムンプスのワクチンが公的接種となっても、十分高い接種率が得られるかははなはだ不安である。ワクチンに関する不信を払拭して有効な高い接種率を実現するためには、アメリカの ACIP のような常設の独立したワクチン審議機関において、透明性の高い議論が交わされていく必要がある。

ワクチン反対派の主張する、「ワクチンは軽症で済む小児期に感染する機会をのがして、成人してから感染する危険を高めるのではないかな？ それよりも、あえてワクチンを行わずに、幼少のう

ちに自然感染で強い免疫を獲得することが望ましいのではないかな」といった意見も確かに一理ある。しかし、ムンプス難聴がこれまで考えられていたよりもはるかに高頻度に発生しており、不顕性感染であっても難聴になる場合がある⁵²⁾ことが明らかになった以上、このまま自然感染によって毎年何千人もの高度難聴患者が発生するのをみすみす見逃すことは出来ないのではないだろうか。ムンプスへの対応を真剣に検討してワクチン行政を根本から変えるべき時期に来ていると考える。

文献

- 1) Everberg G. Deafness following mumps. *Acta Otolaryngol* 1957; 48: 397-403
- 2) 大島弘至, 他. 流行性耳下腺炎性聾の臨床的観察—(附) 耳下腺炎流行地における児童の耳科的所見と血清反応—. *日耳鼻* 1956; 59: 1351-1362
- 3) 黒田建彰, 他. 過去3年間の難聴外来の統計的観察. *耳鼻臨床* 1979; 72: 1585-1590
- 4) 萩野 敏, 他. ムンプス罹患後に出現する感音性難聴(いわゆるムンプス聾)の統計的観察. *臨床とウイルス* 1980; 8: 277-281
- 5) 野村恭也, 他. ムンプス難聴. *耳鼻臨床* 1988; 81: 41-47
- 6) 西岡出雄, 他. ムンプス難聴の発生頻度と臨床像. *日本耳鼻咽喉科学会会報* 1985; 88: 1647-1651
- 7) 岡本牧人, 他. ムンプスによる感音難聴; ろうでない症例について. *日本耳鼻咽喉科学会会報* 1985; 88: 616-625
- 8) 小田 恂. ムンプス難聴—流行性耳下腺炎に伴う聴力障害—. *耳咽頭頸* 2000; 72: 199-202
- 9) 石丸啓郎, 他. ムンプスの中脳神経合併症について. *小児科診療* 1988; 51: 1421-1427
- 10) 木村三生夫, 他. 予防接種の手びき<第十版> 東京: 近代出版, 2005
- 11) 堀内 清. ムンプスワクチン接種後髄膜炎に関する諸問題. *小児科* 1991; 32: 359-364
- 12) MMR ワクチン薬害事件弁護団. MMR ワクチン薬害事件 新三種混合ワクチンの軌跡. 初版 p65, 大阪, 2007
- 13) 古賀慶次郎, 他. MMR 予防接種後に起こった両側急性高度難聴の一症例. *日本耳鼻咽喉科学会会報* 1991; 94: 1142-1145
- 14) Kaga K, et al. Unilateral total loss of auditory and vestibular function as a complication of mumps vaccination. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1998; 43: 73-75
- 15) Galazka AM, et al. Mumps and mumps vaccine: a global review. *Bulletin of the World Health Organization* 1999; 77: 3-14
- 16) Asatryan A, et al. Live attenuated measles and mumps

- viral strain-containing vaccines and hearing loss: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), United States, 1990-2003. *Vaccine* 2008; 26: 1166-1172
- 17) 神前英明, 他. ムンプス難聴の検討. *耳鼻臨床* 1999; 92: 947-951
 - 18) 河川幸江, 他. ムンプス難聴症例の検討. *耳鼻臨床* 2003; 96: 865-869
 - 19) 石川敏夫, 他. ムンプス難聴の臨床統計. *耳鼻臨床* 2004; 97: 285-290
 - 20) 青柳憲幸, 他. ムンプス難聴. *小児科* 1996; 37: 1273-1279
 - 21) 高良聰子, 他. 最近経験したムンプス難聴の3例—その発生頻度の検討も含めて—. *外来小児科* 1999; 2: 23-27
 - 22) 高石 司, 他. ムンプス不顕性感染によりめまい, 難聴をきたした3歳児の症例. *Equilibrium Res* 2003; 62: 199-204
 - 23) 大屋耕子. 再感染によるムンプス難聴例. *耳鼻臨床* 2003; 96: 499-502
 - 24) Kawashima Y, et al. Epidemiological study of mumps deafness in Japan. *Auris Nasus Larynx* 2005; 32: 125-128
 - 25) 川島慶之, 他. 流行性耳下腺炎(ムンプス)と難聴. *小児内科* 2005; 37: 63-66
 - 26) 福田 諭, 他. 抗ムンプスIgM抗体についての検討. 厚生労働省急性高度難聴に関する研究調査 平成16年度報告書. 2005; 55-57
 - 27) Hashimoto H, et al. An Office-based Prospective Study of Deafness in Mumps. *PIDJ* 2009 (in printing)
 - 28) 聴覚医学会 ABR 研究会
 - 29) 加藤 誠. 流行性耳下腺炎のプライマリーケアにおける問題点—診断,合併症,ワクチン—. *埼玉県医学会雑誌* 2006; 40: 510-520
 - 30) Vuori M, et al. Perceptive deafness in connection with mumps; A study of 298 servicemen suffering from mumps. *Acta Oto-laryng* 1962; 55: 231-236
 - 31) Hall R and Richard H. Hearing loss due to mumps. *Archives of Disease in Childhood* 1987; 62: 189-191
 - 32) 安井良則, 他. 堺市の保育施設における水痘, ムンプスワクチンの定期接種化に向けた検討. 厚生労働省科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)(総合) 研究報告書. 2005; 93-110
 - 33) 橋本裕美. 保育園におけるムンプスの流行と不顕性感染の検討. *小児科* (投稿中)
 - 34) 磯村思无. ムンプスワクチン. *小児内科* 1978; 10: 1357-1361
 - 35) 吉田典子, 他. 医療系大学・専門学校学生における麻疹・風疹・ムンプス・水痘の血清抗体価の検討. *産衛誌* 2007; 49: 21-26
 - 36) 庵原俊昭. 麻疹・風疹・水痘・ムンプスに対する病院および地域における感染制御対策の最近の動向. *IRYO* 2006; 60: 483-488
 - 37) 多屋馨子. 水痘・带状疱疹, ムンプスに関する臨床疫学的研究. 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)(総合) 研究報告書. 2005; 80-88
 - 38) WHO. Mumps virus vaccines. *Weekly Epidemiol Record* 2001; 45: 346-355
 - 39) 庵原俊昭. おたふくかぜワクチン. *小児科* 2004; 45: 871-875
 - 40) 木村 三生夫, 他. わが国における自社株および統一株MMR ワクチンに関する研究. *臨床とウイルス* 1995; 23: 314-340
 - 41) 崎山 弘. 予防接種に関する最近の判例—事例の紹介と対策のポイント—. *小児内科* 2007; 39: 1478-1484
 - 42) *Lancet*. 2008 Mar 15; 371(9616): 932-944
 - 43) Nagai T, et al. A comparative study of the incidence of aseptic meningitis in symptomatic mumps patients and monovalent mumps vaccine recipients in Japan. *Vaccine* 2007; 25: 2742-2747
 - 44) 厚生労働省. 予防接種に関する検討会中間報告について. <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2005/03/h0331-7.html>
 - 45) Pugh RN, et al. An outbreak of mumps in the metropolitan area of Walsall, UK. *Int J Infect Dis* 2002; 6: 283-287
 - 46) Check JE, et al. Mumps outbreak in a highly vaccinated school population. Evidence for large-scale vaccination failure. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 774-778
 - 47) Gaynor Watson-Creed, et al. Two successive outbreaks of mumps in Nova Scotia among vaccinated adolescents and young adults. *CMAJ* 2006; 175: 483-488
 - 48) Kayan A, et al. Bilateral sensorineural hearing loss due to mumps. *Br J Ckin Pract* 1990; 44: 757-759
 - 49) Kepa L. Hearing loss during the course of mumps. *Pizegl Epidemiol* 1995; 49: 391-393
 - 50) Wang Y, et al. Bilateral total deafness due to mumps and the outcome of cochlear implantation. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Xa Zhi* 2003; 17: 602-603
 - 51) Izraeli S, et al. Vestibular dysfunction and deafness complicating mumps parotitis. *Harefuah* 1989; 117: 243-244
 - 52) Unal M, et al. Sudden total bilateral deafness due to asymptomatic mumps infection. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1998; 45: 167-169
 - 53) Kayan A, et al. Bilateral sensorineural hearing loss due to mumps. *Br J Ckin Pract* 1990; 44: 757-759