



Topics 1

# おたふくかぜワクチン接種後の無菌性髄膜炎発生に関する調査研究結果レポート

2019年10月、1年後の10月からロタウイルスワクチンを新たに定期接種とすることが決まりました。

しかし、おたふくかぜワクチンは依然として任意接種のままになっています。

おたふくかぜの定期接種化には、ワクチンによる無菌性髄膜炎の発症が問題視されています。しかし、無菌性髄膜炎の発症は接種年齢との関連があり、接種年齢を早めることで発症が抑えられると考えられています。そこで、NPO法人VPDを知って、子どもを守ろうの会では、おたふくかぜワクチンの接種年齢と無菌性髄膜炎の発症について、調査を実施しました。

## 「MMRワクチンは定期接種」が世界標準

おたふくかぜワクチンは、世界122カ国で定期接種に組み込まれていて、ほとんどの国で2回接種が行われています。そのため、20世紀までは世界中で見られる病気でしたが、21世紀になると世界的におたふくかぜの患者数は激減しました。先進国でおたふくかぜワクチンが定期接種になっていないのは日本だけで、他の国々は2回接種をになっています。

## 「定期化＝MMRワクチン開発」で定期化が遅れた

おたふくかぜワクチンの定期化の検討は、2010年から始まり、厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会が2012年に取りまとめた「予防接種制度の見直しについて(第二次提言)」では「広く接種を推進していくことが望ましい」「ただし、継続的な接種に要する財源の確保が必要」とされました。さらには、2013年4月の予防接種法改正の付帯決議でも、同年度末までに定期接種化の結論を得るよう努めるとされていました。

しかし、同年7月の予防接種・ワクチン分科会第3回予防接種基本方針部会では「仮に広く接種をするにあたっては、より高い安全性が期待できるワクチンの承認が前提であり、新たなMMRワクチンの開発が望まれる」という、副反応だけにフォーカスを当てた提案が承認されました。現在のおたふくかぜ単独ワクチンでの導入ではなく、“より安全な”MMRワクチンを開発し、それを定期接種の対象にするというものです。おたふくかぜワクチンの定期化は、新たなMMRワクチンの開発が前提となったことから、定期化は遅々として進まない状況が今も続いています。

## おたふくかぜワクチンと無菌性髄膜炎

“より安全な”ワクチンが求められる背景には、過去に定期接種として導入されたMMRワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発生があります。1988年の導入直後から、MMRワクチンを接種した後の無菌性髄膜炎が問題となり、1993年の厚生省の接種見合わせ通知により、その使用は事実上中止されました。

おたふくかぜワクチンは、その後、おたふくかぜ単独ワクチンとして継続されています。2000～2003年に永井らが行った調査(Vaccine2007;25:2742-2747)ではワクチン接種後の無菌性髄膜炎の頻度は約0.04%でした。牟田らは同じデータを利用し年齢別の無菌性髄膜炎の発生頻度を検討し、接種年齢が低い群(3歳未満)では無菌性髄膜炎の頻度がさらに低いことを報告しました(Vaccine.2015;3345:6049-53)。

年齢区分によるワクチン後髄膜炎の発生頻度

接種児年齢	1歳	2歳	3歳～4歳	5歳～18歳
発生頻度	0.016%	0.021%	0.066%	0.096%

牟田広美ら:Vaccine誌 2015年

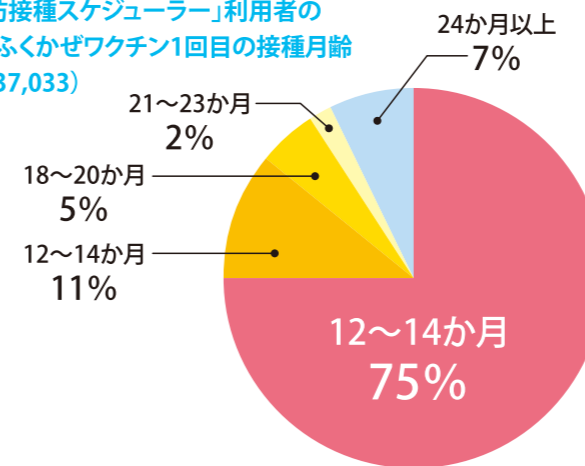
## 低年齢のワクチン接種で無菌性髄膜炎の減少

近年、おたふくかぜワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発生が少なくなっていることが報告されています。2013～2016年の鳥居株ワクチン初回接種後の無菌性髄膜炎は10万接種あたり3.5例(Kumihashi H. The Japanese journal of antibiotics 2018;71:233-244)、2010年以降の星野株ワクチン接種後の無菌性髄膜炎は3～4万接種に1例と報告されています(中山哲夫ら 臨床とウイルス 2018;46:187-193)。

## おたふくかぜワクチンの接種時期は1歳早期に

無菌性髄膜炎の発生が減少している要因として、低年齢で接種を行っていることが考えられます。現在、当会だけでなく、日本小児科学会や国立感染症研究所が推奨している予防接種スケジュールでも、おたふくかぜの初回接種は、1歳での接種を推奨しています。実際に、当会が提供している予防接種スケジュールのアプリ利用者のおたふくかぜワクチンの接種時期は、多くが1歳早期です。

「予防接種スケジュール」利用者のおたふくかぜワクチン1回目の接種月齢(N=37,033)



## 多施設共同前向きコホート調査を実施

現在、国内で広く使用されているおたふくかぜ単独ワクチンの初回接種時期は1歳代に移行したことから、ワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発生頻度が低下していると推測されています。そこで、現在の接種年齢における無菌性髄膜炎の発生頻度を前方視的に調査することが重要と考え、1歳～15歳の小児を対象に、おたふくかぜワクチン接種後の無菌性髄膜炎発生頻度を調査し、ワクチン接種との関連を検討しました。

### 【調査概要】

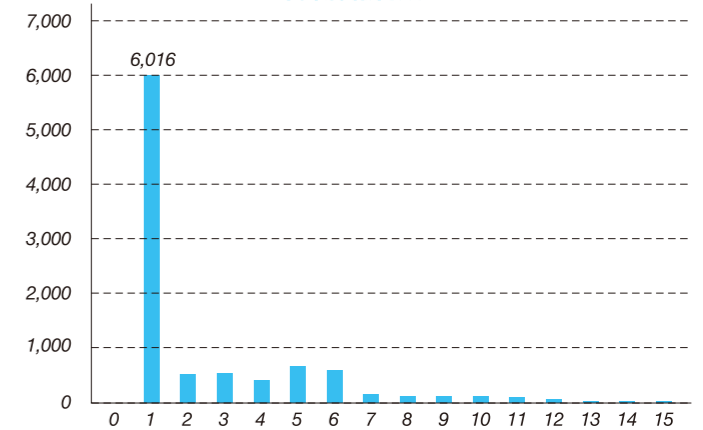
- 研究協力者:** NPO法人 VPDを知って、子どもを守ろうの会の医師会員のうち、本研究に同意した者
  - 研究対象者:** 2015年7月1日～2016年3月31日に乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン(鳥居株・星野株)を接種した1歳から15歳までの小児で代諾者による同意を得られた者
  - 調査方法:** 接種後4週以降に、保護者に対して電話等による聞き取り調査(active surveillance)をおこなった。入院および髄膜炎発症の有無を確認し、ワクチン接種後の無菌性髄膜炎発生頻度を年齢階級別に算出。入院および無菌性髄膜炎症例を対象とした二次調査により接種と無菌性髄膜炎の関連を検討した。
  - 研究協力者:** 108人(108施設)
  - 検討例:** 102施設 9,393例(総報告数9,425例のうち報告数10例未満の6施設32例を除外)  
1施設あたり平均報告数 92例  
最少 13例 最多 400例 中央値 66例
- 本研究は大阪市立大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得て実施

## 今回の調査で、無菌性髄膜炎の発生はゼロ

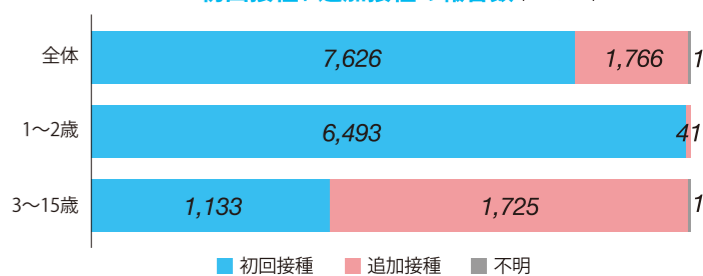
当会が、2015年7月から2016年3月に、国産おたふくかぜワクチンを接種した9,393例の無菌性髄膜炎発生についての前向きコホート研究の結果は次の通りです。

- ・全接種者のうち8,663例(92.2%)が7歳未満の接種
- ・初回接種の7,626例のうち6,030例(79.1%)は1歳での接種
- ・入院 7例、無菌性髄膜炎 0例

年齢別報告数(N=9,393)



初回接種 / 追加接種の報告数(N=9,393)



## おたふくかぜ単独ワクチンの早期定期化を

今回の前向きコホート研究の結果から、おたふくかぜワクチンの対象者を1歳とすれば、国内で広く使用されているおたふくかぜ単独ワクチン(鳥居株および星野株)による定期接種化に問題はないと推察されます。

2018年9月10日に開催された第11回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会ワクチン評価に関する小委員会では、ムンプス難聴の発生頻度も含め、おたふくかぜの疾病負担とおたふくかぜワクチンによる無菌性髄膜炎の発生頻度の評価を踏まえ、「おたふくかぜ単抗原ワクチンの無菌性髄膜炎の頻度について、より信頼性の高いエビデンス」を示すことが必要としています。今回の研究結果は、「より信頼性の高いエビデンス」を示したことになります。この研究が、現在のおたふくかぜワクチンによる定期接種化実現の一助になることを期待します。