

# 千葉県におけるMMRおよびおたふくかぜワクチン接種後の 無菌性髄膜炎の発生状況

篠崎 邦子, 山中 隆也, 時枝 正吉, 市村 博  
伊藤 貴子<sup>1)</sup>, 村松 聡<sup>1)</sup>, 伊丹秀次郎<sup>1)</sup>

## Incidence of Aseptic Meningitis Associated with MMR or Mumps Vaccine in Chiba Prefecture

Kuniko SHINOZAKI, Takaya YAMANAKA, Masayoshi TOKIEDA  
Hiroshi ICHIMURA, Takako ITO, Satoshi MURASUGI  
and Hidejiro ITAMI

### I はじめに

ムンプスウイルスは、小児期に耳下腺炎を主症状とする軽度な疾患であるが、時に髄膜炎、睾丸炎、脾臓炎などの合併症を起こすことからワクチンの開発が望まれていた。我国では、1980年おたふくかぜ単味ワクチンが認可され、1981年2月から任意接種で開始された。さらに、1989年4月からは麻疹・おたふくかぜ・風疹の三種混合のワクチン、MMRワクチンが開始された。しかし、1989年夏頃よりMMRワクチン接種後のムンプスウイルスによると思われる無菌性髄膜炎の発生が問題となり<sup>1,2)</sup>、同年9月より患者発生状況を各都道府県で調査を行うこととなった。1991年6月より統一株に加えて、各ワクチンメーカーが独自に作った自社株の使用も認められたが、その後も無菌性髄膜炎の発生が続き、1993年4月MMRワクチンは一時見合わせとなった。しかし、おたふくかぜ単味ワクチンはその後も継続されている。そこで、1989～1994年に当衛生研究所に依頼のあった、MMRおよびおたふくかぜワクチン接種後の無菌性髄膜炎患者について行った検査結果について報告する。

### II 材料および方法

#### 1. 材料

1989～1994年の6年間に千葉県内で発生した、MMRワクチンおよびおたふくかぜワクチン接種後の無菌性髄膜炎患者35名の髄液を用いた。

#### 2. 方法

ウイルス分離は、Vero細胞、HeLa細胞を用いた。分離ウイルスの同定は、100TCID<sub>50</sub>/0.025mlのウイルスと等量の抗血清を反応させた、マイクロタイター法による中和試験で行った。また、分離したウイルスがワクチン株かどうかの判定はPCR法で行い<sup>3,4)</sup>、国立予防衛生研究所に依頼した。ウイルス感染細胞より得られたRNAを鋳型として、ムンプスウイルスP遺伝子のcDNAを合成し、さらにPCRによりP遺伝子の162～344番目

のcDNAを増幅し、得られたcDNA断片を制限酵素をBamHI、EcoOI09 Iにて切断し電気泳動を行いその切断パターンにより解析した。

### III 結 果

#### 1. MMRおよびおたふくかぜワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発生状況

当衛生研究所に依頼のあったMMRまたはおたふくかぜワクチン接種後に無菌性髄膜炎を発症した患者数を年度別に示した(表1)。MMRワクチンでは、1989～1991年度が多く、それ以後は各年度1名ずつで、接種が見合わせとなった1993年4月以降は患者はなかった。おたふくかぜワクチンでは、1992年以降が多かった。これは、MMRワクチンの副反応が問題となり医師の注意が喚起されたためと思われる。千葉県で集計されたMMRワクチン被接種者数から無菌性髄膜炎の発生頻度を求めた(表2)。1990年度、1991年度の発生頻度は1/2673、1/2838と高かった。1992年度の発生頻度が低くなったが、これは自社株が導入されたためと思われる。1993年度の発生頻度が高いが、1993年4月接種が見合わせされ被接種者数が極度に減少したためと思われる。また、厚生省でまとめられた全国の発生頻度を示した<sup>5)</sup>(表2)。これは、年次別で集計されている。発生頻度の年次別変化は千葉県と同様であったが、発生頻度は千葉県より3～4倍高く、1990年、1991年は1/746、1/621と特に高率であった。

表1 MMR・おたふくかぜワクチン接種後の無菌性髄膜炎患者数

年 度	無菌性髄膜炎患者数		
	MMR*	おたふくかぜ*	計
1989	7	2	9
1990	5	1	6
1991	4	1	5
1992	1	6	7
1993	1	4	5
1994	0	3	3
計	18	17	35

\*接種ワクチン

千葉県衛生研究所

1) 県保健予防課

(1995年11月20日受理)

表2 MMRワクチン接種後の無菌性髄膜炎発生状況  
(千葉県)

年度	被接種者数	無菌性髄膜炎患者数	発生頻度
1989	29,612	7	1/4,230
1990	13,363	5	1/2,673
1991	11,350	4	1/2,838
1992	8,813	1	1/8,813
1993	752	1	1/752
計	63,890	18	1/3,549

(全国)

年度	被接種者数	無菌性髄膜炎患者数	発生頻度
1989	690,561	396	1/1,744
1990	371,442	498	1/746
1991	368,603	594	1/621
1992	313,880	230	1/1,365
1993	86,589	36	1/2,405
計	1,831,076	1,754	1/1,044

2. 年齢別・性別患者数

年齢別患者数を表3に示した。MMRワクチンは、ほとんどが1～3才の乳幼児であった。これは、麻疹ワクチンが含まれているため被接種者が低年齢に集中しているためである。おたふくかぜワクチンは、3～6才が多く9才、11才も見られた。性別は、男児25名、女児10名で、男女比は2.5対1であった。

表3 年齢別患者数

年齢(才)	MMR	おたふくかぜ
1	5	1
2	8	1
3	2	5
4	1	2
6	1	4
9		2
10	1	
11		1

3. 臨床症状・ワクチン接種から発症までの日数

MMRワクチンとおたふくかぜワクチンに同様な傾向が見られたので両者を合計して集計した。臨床症状は、発熱が全例に見られ嘔吐、頭痛が高頻度で、時に髄膜刺激も見られた(表4)。ワクチン接種から発症までの日数は10～26日で、16～20日が多かった(表5)。

表4 臨床症状

	発熱	嘔吐	頭痛	髄膜刺激	発疹	下痢
出現頻度	25/25	22/25	18/25	10/25	1/25	1/25
(%)	(100)	(88.0)	(72.0)	(40.0)	(4.0)	(4.0)

表5 ワクチン接種から発症までの日数

日数	患者数
<15	2
15	3
16	4
17	4
18	2
19	5
20	4
21	2
22	1
23	2
>23	2

4. ウイルス分離

ウイルス分離結果を表6に示した。MMRワクチンでは、18名中8名からウイルスを分離し全てムンプスウイルスであった。おたふくかぜワクチンでは、17名中12名からウイルスを分離し11名はムンプスウイルスであったが、1993年度の1名はエコー6型であった。分離したムンプスウイルス19株について、P遺伝子の制限酵素切断パターンによる鑑別を行ったところ全てワクチン株であった。

表6 ウイルス分離結果

年	ウイルス分離陽性数/検査数		
	MMR	おたふくかぜ	計
1989	6/7	1/2	7/9
1990	1/5	0/1	1/6
1991	0/4	0/1	0/5
1992	1/1	4/6	5/7
1993	0/1	4/4	4/5
1994	0	3/3	3/3
計	8/18	12/17	20/35

IV 考察

我国でのおたふくかぜ単味ワクチンは、1980年に認可され1981年2月から実用化されるようになったが、MMRワクチンが導入される1989年4月のまでの間に、無菌性髄膜炎は数例報告されただけであった<sup>9)</sup>。しかし、MMRワクチンが開始されて数カ月で、接種後の無菌性髄膜炎の発生が問題となり全国調査が行われることになった。今回、千葉県における1989～1993年度のMMRワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発生頻度を求めたところ、最も高頻度の年度で数千人に1であり、厚生省の全国集計に比べると1/4の発生頻度であった。この全国集計は、発生頻度に地域差が見られ、予防接種研究班によるいくつか道府県の調査<sup>7)</sup>では平均して数千人に1という集計が報告され千葉県の結果は平均的なものであった。

アメリカでは、1981年以来MMRワクチンを10年以上実施しているが、無菌性髄膜炎の発生は十数万人に1程度であり、日本と同じムンプス占部株の入ったMMRワクチンを使用しているヨ

ロッパでも同様の発生頻度が報告されている<sup>7)</sup>。我国と欧米における成績の大きな相違の理由は明らかでない。平山は<sup>8)</sup>、「ムンプスウイルスは全身の多器官・組織で増殖する性質があり髄膜で増殖が起こっていると考えられる。ワクチン接種後3週間あたりに髄膜刺激はなく一過性の嘔吐・発熱を見る例で、髄液検査を行えば無菌性髄膜炎と診断されるケースが多いと考えられ、診断基準が主に髄液所見となっていることが地域的発生頻度の差になっているのではないか。また、アメリカでのMMRワクチン接種後の副反応は15日以内が報告義務となっているためムンプスウイルスによる無菌性髄膜炎の発症を見落としている可能性がある。」と述べている。

ムンプスウイルス自然感染による無菌性髄膜炎の発生は2～5%<sup>9)</sup>といわれている。MMRワクチンの場合、予防接種研究班の調査<sup>7)</sup>では数千人に1、植田らの調査<sup>2)</sup>では900人に1の発生が報告され、自然感染より無菌性髄膜炎の発生を減少できるものの健康人に接種するワクチンとしては高頻度で、安全性の点から問題があり、1993年4月MMRワクチンはその接種が見合わせとなった。ムンプスウイルスは、合併症からも決してあなどれない疾患であり、今後より安全なワクチンの開発が望まれる。

#### 参考文献

- 1) 杉下知子, 諸富千英子, 法橋尚宏, 前川喜平, 平山宗宏 (1992): MMRワクチン(統一株)接種後の無菌性髄膜炎159例の検討。第一報 臨床経過について, 小児感染症免疫, 4, 15-18
- 2) 植田浩司, 宮崎千明, 日高靖文, 岡田賢司, 富樫武弘, 川名林治, 角田 行, 杉下知子, 堺 春美, 磯村思无, 神谷 斉, 川上勝朗, 広瀬瑞夫, 出口雅経, 平山宗浩 (1993): 乾燥弱毒麻疹おたふくかぜ風しん混合(MMR)ワクチン(統一株)接種後の副反応調査: 前方視調査, 臨床とウイルス, 21, 241-245
- 3) Akio Yamada, Kaoru Takeuchi, Kiyoshi Tanabayashi, Michiko Hishiyama, and Akira Sugiura (1989): Sequence Variation of the P Gene among Mumps Virus Strains., Virology, 172, 374-376
- 4) 山田章雄, 竹内薫, 棚林清, 菱山美智子, 杉浦昭 (1990): DNA増幅法を用いたムンプスウイルス株の鑑別-ワクチン接種後の無菌性髄膜炎の原因ウイルスの同定, 小児感染免疫, 2, 23-25
- 5) 丸山浩, 富樫一郎 (1994): MMRワクチン接種後の無菌性髄膜炎発生状況とその対応, 臨床ウイルス, 22, 77-82
- 6) 宮地敬子, 藤井裕 (1985): ムンプス弱毒ワクチン接種により無菌性髄膜炎をきたしたと思われる1症例, 小児科臨床, 38, 1198-1201
- 7) 堺春美 (1991): MMRワクチン, 臨床とウイルス, 19, 244-254
- 8) 平山宗宏 (1990): MMRワクチンのその後, 医学のあゆみ, 155, 735-737
- 9) 木村三生夫 (1971): ムンプスの臨床と予防接種, 臨床とウイルス, 8, 258-265