

教育セミナー 1

わが国から麻しんと風しんをなくすために

— MR ワクチンの開発 —

上 田 重 晴 (財阪大微生物病研究会)

論文要旨

麻しんは、肺炎や気管支炎の合併率が高く、また、患者1,000人~2,000人に1人の割合で脳炎を合併する、小児にとっては重篤な感染症であり、不幸な転帰をとる例も多い。他方、風しんは、小児では軽症の感染症ではあるが、妊婦が妊娠初期に罹患すると先天性風しん症候群患児の出産につながる危険性が高い。いずれの疾患もワクチン接種によって感染ないし発病を防止できることは世界的に実証されている。わが国では流行規模は小さくはなっているが、排除に向けてなお一層のワクチン接種率の向上とその維持をどのように実施するかが重要な課題となっている。

すでに麻しんを排除している米国では世界で唯一最初の国として、2005年3月に風しんと先天性風しん症候群の排除も宣言されたが、これを達成できたのは麻しん風しんおたふくかぜ3種混合生ワクチン(MMRワクチン)の2回接種導入であった。高い接種率の確保とSVF(secondary vaccine failure, ワクチン接種によって一旦はできた免疫が時間の経過とともに減衰し、病原体に遭遇したときに発病すること)の防止が排除につながった。

このような状況下で、わが国においては数年前から麻しん風しん混合生ワクチン(以下、MRワクチンと略)の開発が進められ、(財)阪大微生物病研究会製造/田辺製薬株式会社販売の乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン「ミールビック®」が2005年7月に承認を受けた。また、同年10月には武田薬品工業株式会社製造・販売

の乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン「タケダ」が承認となった。これらのワクチンは現行の予防接種法施行令では任意接種ワクチンとして用いられるが、改正予防接種法施行令のもとでは2006年4月1日以降は定期接種ワクチンとして用いられることになっている。

このMRワクチンの有効性と安全性は、第3相治験の成績から、1回接種することによって、麻しんと風しんの両疾患に対する抗体産生がそれぞれのワクチンを単独に接種した場合と同様に誘導され、副反応は麻しんワクチン単独接種の場合と同様であることが明らかとなった。

I. はじめに

数千年前、農耕文化が盛んになり、急速な人口増加によって大都市が形成され、古代文明が生まれた頃に一致して、麻しんウイルスは病原性の極めて強い牛痘ウイルスから分かれ、人間社会に定着したとされている¹⁾。高い人口密度と多くの人口を必要とする感染症の流行にとって好都合な条件が生まれた結果である。牛痘はウシにとっては致死率が極めて高い感染症で、わが国では牛痘ウイルスの持ち込みは禁止されているほどである。幸いワクチンが開発されたこともあって、現在ではアフリカの一部に残っているだけである。

一方、麻しんは、それ以来今日まで延々として成人/小児を問わず人類の、そして近代に入ってから小児の最重篤感染症として世界中で猛威を振るってきた。しかし、1960年代以降に進展したワクチン開発と普及によって、流行規模は小さくなり、流行地域も狭められてきた。米

国ではすでに1997年に、中南米諸国においても2002年にはもともとからあった麻しんは姿を消した（排除された）²⁾³⁾。いずれも徹底したワクチン接種が効を奏した結果である。流行は他国から持ち込まれたものだけになっている。ヨーロッパ諸国も次第に流行規模が小さくなり、排除期に近づいている⁴⁾。したがって世界的には、アフリカ諸国、アジア諸国が麻しんを抑え切れていない地域として残されており、残念ながらわが国もその中の一員に数えられている。

風しんは麻しんの亜型とされていたが、19世紀のドイツで麻しんとは別の疾患であることが明らかにされた(German measles)。1941年、オーストラリアの眼科医、Greggは妊婦の風しん罹患が先天性白内障の原因になることを報告した。先天性風しん症候群(Congenital rubella syndrome, CRS、動脈管開存、心室中隔欠損などの心疾患、白内障、感音性難聴などの先天性異常をもつ)の最初の報告である⁵⁾。麻しん同様、ワクチン開発が進展したが、麻しんワクチンほど普及していない。麻しんの制圧が見えてきたところでWHOはCRSの制圧を進め始めた。麻しんに比べると、世界的にも対策は遅れており、わが国も同然で、全国レベルの流行規模は小さくなったが、局地的な流行を押さえ切れていないために、2004年には残念ながら10例の先天性風しん症候群が報告される結果となった⁶⁾。

さて、わが国では、麻しんワクチンも風しんワクチンも定期接種化されて久しい。最近になって種々のキャンペーンが実施されるに至り、ようやく流行規模が小さくなった。しかし、地域的には流行が繰り返し起こっているため、不幸な事例が後を絶たない。このような状況の中、MRワクチンが開発された。麻しんと風しんの排除に向けて、その利便性は極めて高い。安全性と有効性はそれぞれのワクチンを単独に接種した場合と同様であることが治験成績から明らかになった。今後、このワクチンを有効に利用することによって麻しんおよび風しんの排除が積極的に進められることを期待して、以下に第3相治験で得られた成績（承認を受けたMRワクチンは上記の通り2種類あるが、以下には私どもが開発したミールビック[®]について

の成績に限らせていただく）の概略を記す。

Ⅱ. 治験について

治験は付表に示した医療機関で実施された。期間は2001年4月から2002年3月までの1年間であった。対象は健康小児で、解析対象となったのは1歳児から6歳児まで204名（12か月児～24か月未満児は176名、86.3%であった）であった。

治験薬（ミールビック[®]）は基本的には麻しんワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン「ビケンCAM」）と風しんワクチン（乾燥弱毒生風しんワクチン「ビケン」）を、力価をそれぞれの単独ワクチンと同等になるように原液レベルで混合し、1本のバイアルに分注後、凍結乾燥した製剤である。0.7mlの溶解液で溶かし、その0.5mlを皮下に接種した。有害事象の観察はワクチン接種後6～8週間保護者によって行われ、治験担当医師の診察と評価を受けた。

接種直前と接種6～8週後に血清サンプルを採取し、ランダム化し、抗体価測定を行った。麻しん抗体は中和抗体価（主評価）とHI（赤血球凝集抑制）抗体価（評価参考）を、風しん抗体はHI抗体価を測定した。中和抗体は4倍以上を、HI抗体は8倍以上を陽性とした。

Ⅲ. MRワクチンの安全性

有害事象のうち、治験担当医師の判断で副反応と判定された症状の頻度を表1に示した。注射局所の発赤、腫脹のほとんどは接種当日から3日後までに出現した。発熱、発疹、鼻汁、咳は接種1週間後を中心に、ほとんどは4～12日後に出現した。それらの頻度は麻しんワクチン接種後の頻度と変わりなかった。また、それらの程度についても同様であり、発熱、発疹などこれらの副反応は麻しんワクチンによる副反応と考えられた⁷⁾⁸⁾。

なお、データは示していないが、基礎疾患として軽度のアレルギー疾患をもっていた24名の小児（アトピー性皮膚炎、気管支喘息をもっていたが、通常の日常生活が送っていた小児）についての副反応は、健康小児の場合と変わらなかった。

付表 治験担当医師（治験実施医療機関）

富樫武弘, 福島直樹, 内藤広行, 古田博文（市立札幌病院）
 鈴木 隆（秋田県厚生連由利組合総合病院）
 鈴木 仁, 細矢光亮（福島県立医科大学）
 長 秀男, 武内可尚, 山下行雄, 麻生泰二, 安倍 隆, 御宿百合子, 中尾 歩（川崎市立川崎病院）
 徳竹忠臣, 草鹿砥宗隆（聖マリアンナ医科大学）
 木村 宏（名古屋大学医学部）
 浅野喜造, 大橋正博, 秋元史帆（藤田保健衛生大学）
 尾崎隆男, 西村直子（愛知県厚生連昭和病院）
 永吉昭一（なかよしこどもクリニック）
 木戸真二, 岡田純一（トヨタ記念病院）
 中野貴司, 下野吉樹（国立療養所三重病院）
 二井立恵, 伊佐地真知子（白子クリニック小児科）
 塩見正司, 外川正生（大阪市立総合医療センター）
 西端健司, 丹羽久生, 住田 裕（市立泉佐野病院）
 多和昭雄（国立大阪病院）
 牧 一郎, 蘆野伸彦（市立池田病院）
 井上壽茂, 塚本浩子, 川上智子（住友病院）
 寺田喜平（川崎医科大学）
 島内泰宏, 安藤由香（三豊総合病院）
 田中丈夫, 堀川洋子（国立呉病院）
 日高靖文, 浦上京子（北九州市立医療センター）
 岡田賢司（国立療養所南福岡病院）

（順番は北から南へ，また，病院名は治験実施当時の名称）

表1 MRワクチン「ミールビック[®]」副反応

症状	発現例数	発現率（%）
発熱（全）	56	27.3
発熱（中等度）	36	17.6
発熱（高度）	12	5.9
発疹	25	12.2
鼻汁	19	9.3
咳	16	7.8
注射部位発赤	15	7.3
注射部位腫脹	6	2.9

発熱（全）：37.5℃以上のすべての例数

発熱（中等度）：38.1℃以上の例数

発熱（高度）：39.1℃以上の例数

Ⅳ. MRワクチンの有効性

ワクチン接種前に麻しん抗体陰性（中和抗体価4倍以下）で有効性の解析対象となった小児は195名，風しん抗体陰性（HI抗体価8倍以下）で同様の対象者は204名であった。表2に示したように，これらの小児のうちワクチン接種後

表2 抗体陽転率と平均抗体価

	抗体陽転率	平均抗体価	抗体価の範囲
麻しん	195/195 (100%)	6.1±1.3	2.0～8.5
風しん	200/204 (98.0%)	5.0±1.5	3.0～8.0

抗体価：2の指数で表示

麻しん抗体：中和抗体価

風しん抗体：HI抗体価

に，麻しんでは195名全員（100%）が中和抗体価4倍以上を示し，風しんでは200名（98.0%）がHI抗体価8倍以上を示した。

平均抗体価は，麻しんが2の6.1±1.3乗倍，風しんが2の5.0±1.5乗倍であった。これらの数値もそれぞれのワクチン単独接種の場合にみられる値であった⁷⁾⁸⁾。なお，アレルギー疾患をもつ小児でも抗体陽転率，抗体価ともに健康小児と変わらなかった。

V. おわりに

WHO（世界保健機関）の主導によって世界的に麻疹、風しんが排除の方向に進むなか、先進国としてはその対策に遅れをとっていたわが国で、ここ数年来沖縄県や北海道をはじめ全国的に「はしかゼロ作戦」⁹⁾や類似のキャンペーンが展開されるようになってきた。また、日本小児科学会や日本医師会などによるキャンペーンも効を奏したのか、2004年、2005年と麻疹の流行規模は極めて小さくなった。

一方、風しんはいろいろと対策が講じられてはきたが、麻疹より一層遅れていることもあって、ワクチン接種率の向上をめざす面から、MRワクチンの開発・普及は意義深いものがある。予防接種法施行令が改正されて、2006年4月1日から麻疹と風しんの定期予防接種は1回目は1歳児を対象に、2回目は小学校就学前1年の間にある児童を対象に実施されることになった。また、定期接種に使用されるワクチンはMRワクチンのみということが実施規則によって規定された。いろいろな条件を異にする小児を対象にワクチン接種を行う医療現場では種々の問題が生じることが予想される施行令改正ではあるが、MRワクチンの接種率の向上、2回目接種の徹底が行われれば、米国の例をみるまでもなく、わが国においても近い将来に麻疹風しんの排除は必ず実現されると確信している。そのためには、保護者への情報提供とともに、将来のために、高校、大学あたりでも感染症予防の教育が充実されることを願っている。

文 献

- 1) Norrby E, Sheshberadaran H, McLough KC, et al. Is rinderpest virus the archvirus of the Morbillivirus genus?. *Intervirology*, 1985 ; 23 : 228-232.
- 2) Orenstein WA, Papania MJ, Wharton ME. Measles elimination in the United States. *J Infect Dis* 2004 ; 189 : S1-S3.
- 3) De Quadros CA, Izurieta H, Venczel L, et al. Measles eradication in the Americas : Progress to date. *J Infect Dis* 2004 ; 189 : S227-S235.
- 4) Hanon FX, Spika JS, Mulders MN, et al. Progress toward elimination of measles and prevention of congenital rubella infection-European region, 1990-2004. *MMWR* 2005 ; 54 : 175-178.
- 5) Gregg NM. Congenital cataract following German measles in the mother. *Trans Ophthalmol Soc Aust* 1941 ; 3 : 35-46.
- 6) 国立感染症研究所感染症情報センター. 先天性風しん症候群. *感染症週報* 2004 ; 6 : 8-10.
- 7) Okuno Y, Ueda S, Kurimura T, et al. Studies on further attenuated live measles vaccine. VII. Development and evaluation of CAM 70 measles virus vaccine. *Biken J*, 1971 ; 14 : 253-258.
- 8) Minekawa Y, Suzuki N, Osame J. et al. Studies on live rubella vaccine. IV. Comparative field trials with attenuated vaccines at different passage levels in Japanese quail embryo fibroblast cells. *Biken J* 1973 ; 16 : 155-160.
- 9) 安次嶺馨, 知念正雄編. 日本から麻疹がなくなる日. 初版, 東京, 日本小児医事出版社, 2005.