

Fig. 3. Comparison of the eight cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, TNF- α , MMP-9, and TIMP-1) levels among patients with post-transplant HHV-6 encephalitis ($n = 7$), HHV-6 encephalitis in primary infection ($n = 22$), and adult controls ($n = 8$). Data are shown as box plots, where the boxes represent the first through third quartiles, the lines within the boxes represent the median, and the lines outside the boxes represent the minimum and maximum values (excluding outliers).

Although transient CSF IL-8 elevation has been reported in patients with aseptic meningitis or bacterial meningitis,^{25,26} the role of elevated CSF IL-8 in the HHV-6 encephalitis in primary infection patients remains undefined, because most of the CSF collected from

the patients did not show pleocytosis. The primary role of IL-8 is the recruitment and activation of neutrophils, but it also serves as a chemotactic for T cells²⁷ and monocytes.²⁸ Therefore, it is possible that elevated CSF IL-8 may accelerate invasion of HHV-6 resident

cells into CNS, which establishes a suitable condition for HHV-6 latency in brain tissue.

In CNS infections, MMPs are thought to play an important role in promoting destructive inflammatory processes including disruption of the blood brain barrier, edema, and disintegration of the neurovascular unit.^{29,30} As in the case with other viral encephalitis,³¹ MMP-9 and TIMP-1 were significantly higher in patients with HHV-6 encephalitis in primary infection than those patients with non-HHV-6 FC. The expression and activity of MMP-9 can be upregulated by cytokines and chemokines.³² Therefore, we speculated that elevated IL-8 or IL-6 would induce MMP-9 elevation in HHV-6 encephalitis in primary infection patients. It has been suggested that upregulation of MMP-9 and TIMP-1 was associated with the pathogenesis of multiple sclerosis, which is a major neurological disease suspected to be associated with HHV-6 infection.^{33–35} Thus, in vitro analysis to determine whether HHV-6 might be involved in synthesis of either MMP-9 or TIMP-1 in neurological cell lines is needed.

Although adult control subjects were not perfect in this study because of differences in host conditions and age from post-transplant HHV-6 encephalitis patients, similar cytokines elevation was observed in post-transplant HHV-6 encephalitis patients as HHV-6 encephalitis at primary infection. Furthermore, CSF IL-10 concentrations were also significantly higher in post-transplant HHV-6 encephalitis patients than controls ($P=0.019$). IL-10 is the prototypical anti-inflammatory cytokine, and elevation of CSF IL-10 concentration might reflect strong protective reaction against CNS inflammation caused by direct HHV-6 replication. Additionally, as the ratio of MMP-9 and TIMP-1 was different between HHV-6 encephalitis in primary infection and post-transplant HHV-6 encephalitis, this discrepancy may be associated with the distinct pathological mechanisms between HHV-6 encephalitis in primary infection and viral reactivation in transplant recipient. Thus, in addition to different concentrations of direct HHV-6 replication in brain tissue, a complex network of cytokines and inflammatory mediators is likely to be associated with the pathological mechanisms that distinguish HHV-6 encephalitis in primary infection from viral reactivation in transplant recipient.

Funding

This work was supported in part by research Grants from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology and the Ministry of Health, Labor and Welfare (H21-Shinko-009 and H20-Kokoro-021).

Ethical approval

This study was approved by the review boards of Fujita Health University (No. 08-183).

Conflict of interest

The authors do not have any commercial or other associations that might pose a conflict of interest.

Acknowledgements

The authors thank Mrs. Akiko Yoshikawa and Mrs. Akemi Miki for their technical support.

References

1. Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, Takahashi M, Kondo T, Asano Y, et al. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet* 1988;**1**:1065–7.

2. Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, Yazaki T, Hata T, Nagai T, et al. Viremia and neutralizing antibody response in infants with exanthem subitum. *J Pediatr* 1989;**114**:535–9.
3. Yoshikawa T, Ohashi M, Miyake F, Fujita A, Usui C, Sugata K, et al. Exanthem subitum-associated encephalitis: nationwide survey in Japan. *Pediatr Neurol* 2009;**41**:353–8.
4. Singh N, Paterson DL. Encephalitis caused by human herpesvirus-6 in transplant recipients: relevance of a novel neurotropic virus. *Transplantation* 2000;**69**:2474–9.
5. Zerr DM, Gooley TA, Yeung L, Huang ML, Carpenter P, Wade JC, et al. Human herpesvirus 6 reactivation and encephalitis in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:763–71.
6. Ogata M, Kikuchi H, Satou T, Kawano R, Ikekawa J, Kohno K, et al. Human herpesvirus 6 DNA in plasma after allogeneic stem cell transplantation: incidence and clinical significance. *J Infect Dis* 2006;**193**:68–79.
7. Chamberlain MC, Chowdhary S. Post-transplant acute limbic encephalitis: clinical features and relationship to HHV6. *Neurology* 2008;**70**:491–2 [author reply 492–3].
8. Seeley WW, Marty FM, Holmes TM, Upchurch K, Soiffer RJ, Antin JH, et al. Post-transplant acute limbic encephalitis: clinical features and relationship to HHV6. *Neurology* 2007;**69**:156–65.
9. Fujino Y, Nakajima M, Inoue H, Kusuhara T, Yamada T. Human herpesvirus 6 encephalitis associated with hypersensitivity syndrome. *Ann Neurol* 2002;**51**:771–4.
10. Descamps V, Collet S, Houhou N, Ranger-Rogez S. Human herpesvirus-6 encephalitis associated with hypersensitivity syndrome. *Ann Neurol* 2003;**53**:280.
11. Del Borgo C, Zaniratti S, Minosse C, Vetica A, Bellini A, Soscia F, et al. A case of acute polyradiculoneuropathy, drug-induced hypersensitivity, and HHV-6 infection. *Neurology* 2009;**72**:935–6.
12. Yoshikawa T, Nakashima T, Suga S, Asano Y, Yazaki T, Kimura H, et al. Human herpesvirus-6 DNA in cerebrospinal fluid of a child with exanthem subitum and meningoencephalitis. *Pediatrics* 1992;**89**:888–90.
13. Suga S, Yoshikawa T, Asano Y, Kozawa T, Nakashima T, Kobayashi I, et al. Clinical and virological analyses of 21 infants with exanthem subitum (roseola infantum) and central nervous system complications. *Ann Neurol* 1993;**33**:597–603.
14. Tavakoli NP, Nattanmai S, Hull R, Fusco H, Dzigua L, Wang H, et al. Detection and typing of human herpesvirus 6 by molecular methods in specimens from patients diagnosed with encephalitis or meningitis. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:3972–8.
15. Kondo K, Nagafuji H, Hata A, Tomomori C, Yamanishi K. Association of human herpesvirus 6 infection of the central nervous system with recurrence of febrile convulsions. *J Infect Dis* 1993;**167**:1197–200.
16. Yao K, Akyani N, Donati D, Sengamalay N, Fotheringham J, Ghedin E, et al. Detection of HHV-6B in post-mortem central nervous system tissue of a post-bone marrow transplant recipient: a multi-virus array analysis. *J Clin Virol* 2006;**37** Suppl. 1:557–62.
17. Fotheringham J, Donati D, Akyani N, Fogdell-Hahn A, Vortmeyer A, Heiss JD, et al. Association of human herpesvirus-6B with mesial temporal lobe epilepsy. *PLoS Med* 2007;**4**:e180.
18. Yoshikawa T, Asano Y, Akimoto S, Ozaki T, Iwasaki T, Kurata T, et al. Latent infection of human herpesvirus 6 in astrocytoma cell line and alteration of cytokine synthesis. *J Med Virol* 2002;**66**:497–505.
19. Tanaka N, Kimura H, Hoshino Y, Kato K, Yoshikawa T, Asano Y, et al. Monitoring four herpesviruses in unrelated cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;**26**:1193–7.
20. Zerr DM, Gupta D, Huang ML, Carter R, Corey L. Effect of antivirals on human herpesvirus 6 replication in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:309–17.
21. Pohlmann C, Schetelig J, Reuner U, Bornhauser M, Illmer T, Kiani A, et al. Cidofovir and foscarnet for treatment of human herpesvirus 6 encephalitis in a neutropenic stem cell transplant recipient. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:e118–20.
22. Ichijima T, Ito Y, Kubota M, Yamazaki T, Nakamura K, Furukawa S. Serum and cerebrospinal fluid levels of cytokines in acute encephalopathy associated with human herpesvirus-6 infection. *Brain Dev* 2009;**31**:731–8.
23. Kamei S, Taira N, Ishihara M, Sekizawa T, Morita A, Miki K, et al. Prognostic value of cerebrospinal fluid cytokine changes in herpes simplex virus encephalitis. *Cytokine* 2009;**46**:187–93.
24. Winter PM, Dung NM, Loan HT, Kneen R, Wills B, Thu le T, Thu le T, et al. Proinflammatory cytokines and chemokines in humans with Japanese encephalitis. *J Infect Dis* 2004;**190**:1618–26.
25. Ishiguro A, Suzuki Y, Inaba Y, Fukushima K, Komiyama A, Koeffler HP, et al. The production of IL-8 in cerebrospinal fluid in aseptic meningitis of children. *Clin Exp Immunol* 1997;**109**:426–30.
26. Lopez-Cortes LF, Cruz-Ruiz M, Gomez-Mateos J, Viciana-Fernandez P, Martinez-Marcos FJ, Pachon J. Interleukin-8 in cerebrospinal fluid from patients with meningitis of different etiologies: its possible role as neutrophil chemotactic factor. *J Infect Dis* 1995;**172**:581–4.
27. Larsen CG, Anderson AO, Appella E, Oppenheim JJ, Matsushima K. The neutrophil-activating protein (NAP-1) is also chemotactic for T lymphocytes. *Science* 1989;**243**:1464–6.
28. Gerszten RE, Garcia-Zepeda EA, Lim YC, Yoshida M, Ding HA, Gimbrone Jr MA, et al. MCP-1 and IL-8 trigger firm adhesion of monocytes to vascular endothelium under flow conditions. *Nature* 1999;**398**:718–23.
29. Asahi M, Wang X, Mori T, Sumii T, Jung JC, Moskowitz MA, et al. Effects of matrix metalloproteinase-9 gene knock-out on the proteolysis of blood-

- brain barrier and white matter components after cerebral ischemia. *J Neurosci* 2001;**21**:7724–32.
30. Lo EH, Wang X, Cuzner ML. Extracellular proteolysis in brain injury and inflammation: role for plasminogen activators and matrix metalloproteinases. *J Neurosci Res* 2002;**69**:1–9.
 31. Ichiyama T, Morishima T, Kajimoto M, Matsushige T, Matsubara T, Furukawa S. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J* 2007;**26**:542–4.
 32. Yan C, Boyd DD. Regulation of matrix metalloproteinase gene expression. *J Cell Physiol* 2007;**211**:19–26.
 33. Challoner PB, Smith KT, Parker JD, MacLeod DL, Coulter SN, Rose TM, et al. Plaque-associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;**92**:7440–4.
 34. Cermelli C, Berti R, Soldan SS, Mayne M, D'Ambrosia JM, Ludwin SK, et al. High frequency of human herpesvirus 6 DNA in multiple sclerosis plaques isolated by laser microdissection. *J Infect Dis* 2003;**187**:1377–87.
 35. Yao K, Gagnon S, Akhyani N, Williams E, Fotheringham J, Frohman E, et al. Reactivation of human herpesvirus-6 in natalizumab treated multiple sclerosis patients. *PLoS One* 2008;**3**:e2028.

C. 流行性耳下腺炎(ムンプス)

病原体名

ムンプスウイルス/mumps virus

微生物学, 分類

パラミクソウイルス科/Family Paramyxoviridae, ルブラウイルス属/Genus Rubulavirusに属するエンベロープを有するRNAウイルス。12種類の遺伝子型がある。わが国のワクチン株はすべてB型であり、現在欧米やわが国で流行しているのは主にG型である。中和抗原レベルでの変異は小さく、現行ワクチンにより誘導された免疫は流行株に対しても有効である。

疾患名

流行性耳下腺炎/epidemic parotitis (ムンプス, おたふくかぜ/mumps)

病原体のリザーバー

自然界のリザーバーはヒトのみである。

疫学

ムンプスウイルスを含むワクチンを1回定期接種し

表1 ムンプス自然感染の症状とワクチンの副反応

| 症状 | 自然ムンプス | ムンプスワクチン |
|----------|-------------------------|----------------|
| 耳下腺炎 | 70% | 3% |
| 無菌性髄膜炎 | 50% | 不明 |
| 細胞数増多症候性 | 3~10% | 1/2,000~10,000 |
| 脳炎 | 0.02~0.3% ¹⁾ | 4/1,000,000 |
| 難聴 | 1/400~1,000 | 1/6,000,000 |
| 精巣炎 | 25% ²⁾ | ほとんどなし |
| 両側精巣炎 | 10% ²⁾ | ほとんどなし |
| 卵巣炎 | 5% ³⁾ | ほとんどなし |
| 乳腺炎 | 15~30% ³⁾ | ほとんどなし |
| 肺炎 | 4% | ほとんどなし |

1) 脳炎例の1.5%は死亡する。

2) 思春期以降の男性の頻度。小児ではまれ。両側腫脹は精巣炎例の15~30%。

3) 思春期以降の女性の頻度。第一・三半期の妊婦がムンプスに罹患すると25%が自然流産する。ムンプスウイルスに特異的な先天奇形はない。

(庵原俊昭; 日臨 2007; 65: s380 より一部改変)

● 854

ている国では患者の発生数が90%, 2回定期接種している国では99%減少している^{1,2)}。わが国ではおたふくかぜワクチンは任意接種のため接種率は30%程度と低く、3~4年ごとに流行を認めている。

病原性, 感受性者

唾液や飛沫から感染したムンプスウイルスは上気道で増殖した後、ウイルス血症により全身に散布され、唾液腺、中枢神経系、内耳、精巣などの感受性のある臓器で増殖して症状が出現する。耳下腺腫脹率はムンプスウイルス感染者の70%である。ムンプスウイルスの基本再生産数は5~10、流行を抑制するための集団免疫率は80~90%である^{1,3)}。

関連法規

流行性耳下腺炎は五類感染症定点把握疾患であり、全国の小児科定点から毎週報告されている。学校保健法に定める登校停止期間は耳下腺腫脹が消失するまでである。近年、唾液中のムンプスウイルスRNA検出成績から、米国では就労停止期間、登校停止期間を耳下腺腫脹後9日間から5日間に短縮している⁴⁾。

主要な感染経路と予防策

接触感染および飛沫感染で感染する。潜伏期間は通常16~18日である。特異的予防対策はおたふくかぜワクチンの接種である。

CDC 標準予防策, 飛沫予防策 (非特異的)

臨床症状と経過(表1)

流行性耳下腺炎の顕性感染率は年齢により異なっており、1歳では20%, 4歳以降は90%, 全年齢では70%である³⁾。95%は耳下腺が腫脹し、次いで顎下腺の腫脹が起きる。耳下腺腫脹期間は1~3歳では4日程度と短く、10歳以上では7日以上である。耳下腺腫脹時に下顎角部の痛みが出現し、長いと1週間持続する。Stensen管の開口部に発赤・腫脹を認める。90%の症例では数日以内に反対側の耳下腺が腫脹する。

1) 中枢神経系

ムンプスウイルスに感受性が高い臓器であり、約半数に髄液細胞数の増多を認めるが、頭痛、発熱、嘔吐、項部硬直などの臨床症状(髄膜炎)が出現するのは3~

A. ウイルス感染症：3. マイナス鎖 RNA ウイルス感染症/C. 流行性耳下腺炎(ムンプス)

10%である^{1,2)}。脳炎の頻度は0.1%である。脳炎発症時には痙攣、意識レベルの低下などの症状が出現する。ムンプス髄膜炎は時に耳下腺腫脹前に出現することもあるが、多くは耳下腺腫脹後5日目頃である。ムンプス流行時には、耳下腺腫脹を認めずにムンプスウイルスによる髄膜炎を発症することがある。髄膜炎は予後のよい合併症であるが、脳炎による死亡率は1.5%である¹⁾。

2) 難聴

予後の悪い合併症であり、内耳有毛細胞にウイルスが感染して発症する。多くは片側性である。わが国での発症頻度は400～1,000人に1人である³⁾。成人では4%に一時的に聴力低下を認めるが、永久的な聴力障害を認めるのは400人に1人である。

3) 精巣炎

成人男性の25%に認め、両側発症率は精巣炎発症者の15～30%である。多くは耳下腺腫脹後4～8日に発症する。発熱、精巣の疼痛性腫脹を認める。1～2週間の経過で改善する。発症者の約半数に精巣萎縮、25%に精子形成障害を認めるが、不妊はきわめてまれである。ムンプス精巣炎とその後の発癌については一定の見解が得られていない。

4) 卵巣炎、乳腺炎

成人女性では卵巣炎を5%に、乳腺炎を15～30%に認めるが、不妊はきわめてまれである。妊婦が第一3半期にムンプスに罹患すると25%が自然流産する。しかし、ムンプスウイルスと特別な因果関係がある先天奇形は報告されていない。

5) その他の合併症

肺炎の合併率は4%であり、多くは不顕性である。腎機能障害や腎腫脹を認めることがある。時に前胸部や頸部の浮腫を認めることがある。

ワクチン後の自然ムンプス罹患例では耳下腺腫脹期間は短く、両側耳下腺腫脹の頻度も低率である(修飾ムンプス)³⁾。また初感染例と比べると唾液からのムンプスウイルス分離率は低く、唾液に排泄される期間も短期間であり、周囲への感染リスクは自然感染例と比べると低率である。

臨床検査

一般に耳下腺炎では血清および尿中のアミラーゼは上昇するが、流行性耳下腺炎に特異的な検査所見ではない。白血球数は一般に増加せず、CRPも多くは陰性である。髄膜炎合併時の髄液所見はリンパ球優位の白

血球増多で、糖やタンパクは正常である。脳炎時には脳波の異常が認められる。

診断手順

臨床的診断基準は、流行性耳下腺炎流行時に認める2日以上持続する突然の耳下腺腫脹で、他の耳下腺腫脹の原因が認められないことである。ワクチン歴があっても、流行性耳下腺炎流行時の耳下腺腫脹の原因は、多くはムンプスウイルスの感染である。

検査室診断の基本は、唾液および髄液からのウイルス分離である。4℃でサンプルを保存しておけばムンプスウイルスは数日間安定である。ムンプス急性期IgM抗体の検出も診断に有用である。初感染例ではIgM抗体中等度以上陽性(EIA-IgM抗体>2.5抗体指数)、IgG抗体陽性であり(表2)⁴⁾、ワクチン後の自然ムンプス例ではIgM抗体陰性～弱陽性、IgG抗体強陽性(強陽性：EIA-IgG>25EIA値)のパターンを示す。唾液からのウイルス分離を同時に行わないと、血清抗体パターンだけからでは診断が困難なときがある。

治療

特異的な治療方法はなく、疼痛時にはacetaminophenなど鎮痛薬を投与する。髄液穿刺は髄膜炎時の頭痛を軽減させる。

予防手段

有効な予防手段はおたふくかぜワクチンの接種である。成人に接種しても副反応が増加することはない。わが国では2種類(星野株、鳥居株)のおたふくかぜワクチンが市販されている。抗体陽転率は90～98%、流行時の有効率は80～90%である。わが国でのワクチン株の耳下腺腫脹率は3%、髄膜炎合併率は2,700接種に1人であり、株による差は認めていない。難聴の発症頻度は600万接種に1人、精巣炎の発症はきわめてまれである。

院内感染対策

院内職員の免疫状態を調べるにはEIA法を用い、IgG抗体を測定する。その他の方法は感度が低いため用いるべきでない。EIA-IgG抗体価が4.0EIA価以上ならば、感染防御レベルの抗体を有すると判定する。医療関係者において4.0EIA価未満の場合は、職員からの院内感染を予防するためにワクチン接種が勧められる。なお、おたふくかぜワクチン接種後の抗体陽転率は90%以上であるので、ワクチン接種後の抗体測定

表 2 急性耳下腺腫脹例におけるムンプス抗体の特徴と診断

| 既往歴 | ワクチン歴 | IgM 抗体 | IgG 抗体抗体価 | 診断* |
|-----|-------|--------|-----------|-----------|
| なし | なし | +~++ | + | ムンプス初感染* |
| なし | なし | -~+ | +++** | ムンプス再感染* |
| なし | なし | - | -/+** | ムンプス以外の原因 |
| なし | あり | +~++ | + | PVF* |
| なし | あり | -~+ | +++ | SVF* |
| なし | あり | - | + | ムンプス以外の原因 |
| あり | なし | - | + | ムンプス以外の原因 |
| あり | なし | -~+ | +++ | ムンプス再感染* |

PVF: 一次性ワクチン不全(primary vaccine failure),
SVF: 二次性ワクチン不全(secondary vaccine failure)

*: 唾液からのウイルス分離は診断の参考になる。

** : ムンプスの顕性感染率は 70%, 再感染・SVF 例の急性期血清 EIA-IgG 抗体価は 25.8EIA 価以上を示す。

(AAP: Infection prevention and control in pediatric ambulatory settings. Pediatrics 2007; 120: 650-665 より一部改変)

は一般に勧められていない^{4,6)}。

文 献

- 1) Hviid A, Rubin S, et al.: Mumps. Lancet 2008; 371: 932-944.
- 2) Galazka AM, Robertson S: Mumps and mumps vaccine: a global review. Bull World Health Organ 1999; 77: 3-14.
- 3) 庵原俊昭: 流行性耳下腺炎(ムンプス). 日臨 2007;

65: s380-383.

- 4) AAP: Infection prevention and control in pediatric ambulatory settings. Pediatrics 2007; 120: 650-665.
- 5) 落合 仁, 庵原俊昭, ほか: ワクチン接種歴によるムンプス発症時の IgM 抗体・IgG 抗体の比較検討. 小児臨 2007; 60: 501-506.
- 6) 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. 医療 2006; 60: 483-488.

ムンプスとムンプスワクチン



国立病院機構三重病院小児科 庵原 俊昭

抄 録

ムンプスはパラミクソウイルス科ブラウイルス属に属するムンプスウイルスの全身性ウイルス感染症である。臨床像の特徴は急性耳下腺腫脹であり、髄膜炎、脳炎、難聴、精巣炎、卵巣炎、乳腺炎などを合併する。潜伏期間は通常16～18日である。ムンプスウイルスは腺組織と中枢神経系に親和性の高いウイルスである。ワクチン開発時に注意することは、中枢神経親和性を極めて小さくし、かつ免疫原性を維持することである。

ムンプスはワクチン予防可能疾患である。現行のムンプスワクチンは優れた免疫原性と集団免疫効果が認められており、世界保健機関は経済レベルが高い国では2回の定期接種を勧めている。本邦においてもムンプス流行を抑え、ムンプス髄膜炎や難聴などの合併症を抑えるために、MRワクチンと同様に初回を1歳早期に接種し、就学前に2回目を接種する方式が勧められる。

キーワード：ムンプス、髄膜炎、難聴、ムンプスワクチン、定期接種

はじめに

ムンプスはパラミクソウイルス科ブラウイルス属に属するムンプスウイルスの全身性ウイルス感染症である。紀元前5世紀のヒポクラテスの時代から記録に残っている疾患で、臨床像の特徴は、急速に始まる耳下腺の腫脹と思春期以降の男性では有痛性の睾丸腫脹である。ムンプス予防対策の基本はムンプスワクチン接種であり、先進国では2回の定期接種が行われている。ムンプスとムンプスワクチンの話題を解説する。

1. ムンプスの病態

ムンプスの自然宿主はヒトだけである。ムンプスは主として飛沫で感染する。感染したムンプスウイルスは鼻咽頭および所属リンパ節で12～25日間増殖し、その後ウイルス血症により唾液腺、精巣、卵巣、中枢神経系、内耳、腎臓などの親和性臓器に運ばれ、そこで増殖して臨床症状が出現する¹⁾。ウイルス血症の期間は3～5日間である。耳下腺腫脹を認めたときは、多くのムンプス例ではウイルス血症が終わったあとであ

り、耳下腺腫脹時にウイルス血症を検出することは困難である。ムンプスの潜伏期間は通常16～18日間である。

2. ムンプスの臨床像

急性耳下腺腫脹が臨床像の特徴である。ムンプスの顕性感染率は70%であるが、年齢が小さいほど顕性感染率は低く、4歳以降では顕性感染率は90%である(表1)²⁾。耳下腺腫脹期間も年齢が高くなるほど長期間であり、10歳を超えると7～10日間である。多くの症例では48時間以内に両側の耳下腺腫脹を認めるが、時に7～10日をおいて反対側の耳下腺が腫脹することがある。反対側の耳下腺が腫脹した場合も腫脹開始時に唾液からウイルスが分離される³⁾。

ムンプスの代表的な合併症は髄膜炎である。約50%に髄液の細胞増多を認めるが、頭痛、嘔吐などの症状が出現するのは3～10%である。後遺症を遺さずに3～10日で症状が改善する。0.02～0.3%の割合で発症する脳炎は予後の悪い合併症である。水頭症の合併を認め、死亡することがある。ムンプス流行時には耳下腺腫脹を伴わずにムンプスウイルスによる髄膜炎を発症することがある。

ムンプス発症時に聴力検査を行うと一過性に聴力低

Toshiaki Ihara(国立病院機構三重病院小児科)
〒514-0125 三重県津市大里窪田町375

表1 年齢群別顕性感染率（左）と耳下腺腫脹期間（右）

| 1) 年齢別ムンプス顕性感染率 | | | 2) 年齢群別の耳下腺腫脹期間 | | |
|-----------------|-------------|---------|-----------------|----|------------|
| 年齢 | 顕性感染率 | P value | 年齢群（歳） | 例数 | 腫脹期間（日） |
| 1歳 | 5/25 (20%) | | 1~3 | 21 | 4.4±1.4 |
| 2歳 | 16/28 (57%) | 0.00578 | 4~5 | 30 | 5.7±2.3* |
| 3歳 | 36/45 (80%) | <0.0001 | 6~7 | 14 | 6.3±1.8** |
| 4歳 | 15/17 (88%) | <0.0001 | 8~9 | 18 | 6.3±2.8* |
| 5歳 | 11/12 (92%) | <0.0001 | 10~13 | 13 | 7.4±2.1*** |

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001

(文献2), 一部改編)

表2 急性耳下腺腫脹例におけるムンプス抗体の特徴と診断

| 既往歴 | ワクチン歴 | IgM抗体 | IgG抗体抗体価 | 診断* |
|-----|-------|-------|----------|-----------|
| なし | なし | +~++ | + | ムンプス初感染* |
| なし | なし | -~+ | +++† | ムンプス再感染* |
| なし | なし | - | -/+† | ムンプス以外の原因 |
| なし | あり | +~++ | + | PVF* |
| なし | あり | -~+ | +++ | SVF* |
| なし | あり | - | + | ムンプス以外の原因 |
| あり | なし | - | + | ムンプス以外の原因 |
| あり | なし | -~+ | +++ | ムンプス再感染* |

(文献7), 一部改変)

PVF: 一次性ワクチン不全(primary vaccine failure), SVF: 二次性ワクチン不全(secondary vaccine failure)

*: 唾液からのウイルス分離は診断の参考になる

†: ムンプスの顕性感染率は70%, 再感染・SVF例の急性期血清EIA-IgG抗体価は25.8EIA 価以上を示す

下を認めることがある。永久的に聴力が回復しない頻度は1/400~1/1,000である⁴⁾。多くは片側難聴であるが、時に両側の難聴を来すことがある。年長児では眩暈を伴うことが多い。髄膜炎とともに難聴も年齢が高くなるほど合併する頻度が高くなる。

精巣炎は思春期男性の25~50%に発症する。両側が腫脹するのは10~30%である。急速に精巣が有痛性に腫脹し、嘔吐、発熱を併発する。精巣炎を合併するとCRPが上昇する。腫脹は1週間で縮小するが、疼痛は数週間持続する。発症者の50%は精巣が萎縮するが、不妊となるのはまれである。思春期以降の女性がムンプスを発症すると、15~30%に乳腺炎を、5%に卵巣炎を、時に甲状腺炎を合併する。睪炎はまれである。

ムンプスに特異的な治療方法はなく、対症的に治療する。

3. ムンプスの診断 (表2)

ムンプスの臨床診断は、流行時に認める2日間以上持続する急性耳下腺腫脹である。実験室診断法の基

本は唾液からのムンプスウイルス分離か、ウイルスRNAの検出である⁵⁾。多くは耳下腺腫脹2日前から腫脹5日後まで分離される。髄膜炎合併時には髄液からもウイルスは分離される。

ムンプスの抗体測定には酵素免疫法(EIA)が用いられる。ムンプスではウイルス血症数日後に臨床症状が出現するため、発症48時間以内にほとんどの例でIgM抗体が検出され、ほぼ同時にIgG抗体も検出される⁶⁾⁷⁾。発症2週以降に再検査すると、IgM抗体は十分に上昇し、IgG抗体は初回測定時の2倍以上に上昇している(有意上昇)。

ムンプスワクチン後のムンプス例の70%は二次性ワクチン不全(secondary vaccine failure, SVF)である。急性期の抗体パターンは、IgM抗体は陰性~弱陽性、IgG抗体高値(≥25.8EIA価)である。ムンプス再感染例もSVFと同じ抗体パターンを示す。

ムンプスの免疫の有無を確認する一番いい抗体測定方法はEIA法である。他の方法は感度が劣っている。EIA-IgG抗体が同等(2.0~4.0EIA価)のときは陰性

として対応する。

4. 登校停止期間

本邦におけるムンプスの登校停止期間は、耳下腺の腫脹が消失するまでとなっている。近年米国では唾液からのウイルス分離結果やウイルスRNA検出結果を参考にし、登校や就業停止期間を耳下腺腫脹後5日間としている⁸⁾。本邦のウイルス分離結果でも、48時間以内に耳下腺が腫脹した例では耳下腺腫脹後6日を越えると、耳下腺が腫脹していてもほとんど唾液からウイルスが分離されないことが示されている³⁾。

5. ムンプスワクチン

1) 性状

本邦ではムンプスワクチンは5株開発されたが、現在市販されているのは星野株と鳥居株の二株だけである。いずれも培養細胞に継代することで病原性を弱めたワクチンである。ワクチンにはニワトリ胎児細胞で増殖させたウイルスが用いられているが、含まれているオボアルブミン濃度は $<1\text{ ng/mL}$ と極めて微量なため、卵アレルギー児に接種しても卵によるアナフィラキシーは誘発しない。

2) 免疫原性と有効性

本邦のムンプスワクチン後の抗体陽転率は、中和法で80~90%、EIA法で90~98%であり、世界で広く使用されているJeryl-Lynn株、Leningrad-Zagreb株と同等である^{5)~7)}。流行時の有効率も80~90%であり、株ごとの有効率には差が認められていない。本邦ムンプスワクチンの有効率は、数字の上ではJeryl-Lynn株やUrabeAM-9株(Sanofi社製)と同等である。なお、スイスの流行時の調査では、UrabeAM-9株の方がJeryl-Lynn株よりも有効率が高いことが示されている¹⁾。

ムンプスワクチンは集団免疫効果もあり、1回定期接種している国では90%、2回定期接種している国では99%ムンプス患者数が減少している。

3) 安全性

ムンプスワクチンによる耳下腺腫脹の発症頻度は2%程度であり、年齢が高くなるほど出現率が高くなる⁹⁾¹⁰⁾。ワクチン株による耳下腺腫脹が出現するのは接種後18~21日頃であり、この時期より前に耳下腺腫脹が出現した場合は、多くは野生株が原因である。

髄膜炎の合併率は前方視的研究では1/2,000接種であり、市販後調査では約1/10,000接種である⁵⁾。ワクチンによる髄膜炎の合併も接種後18~21日頃に出現する。ワクチン後に髄膜炎、脳炎を合併したとき

は髄液を採取し、由来株を検討することが大切である。時に野生株やエンテロウイルスの紛れ込みがある。なお、Jeryl-Lynn株、Urabe-AM9の髄膜炎合併率は、それぞれ1/1,000,000接種、1/60,000接種であり、Leningrad-Zagreb株は本邦ワクチン株と同等である¹⁾。ムンプスワクチンによる脳炎、難聴、精巣炎、卵巣炎は極めてまれである。

4) 医療経済効果

ムンプスワクチンは医療経済効果が優れており、その効果は年間約400億円と推計されている⁵⁾。さらにムンプス単独ワクチンよりも、麻疹・ムンプス・風疹(MMR)混合ワクチンにした方が経済性は優れている。世界保健機関は、経済力がある国では2回の定期接種を勧めている。

5) 定期接種化に向けて

ワクチンを定期接種化するにあたって検討する課題は、免疫原性・有効性、安全性、および医療経済効果である。本邦ムンプスワクチンは免疫原性・有効性および医療経済効果は認められており、定期接種化するにあたってネックとなっているのは、無菌性髄膜炎の発症頻度である。

無菌性髄膜炎発症頻度を下げる対策として、一つの対策は、年齢別のムンプス臨床症状出現率や髄膜炎発症年齢から、1歳早期にムンプスワクチンを接種する方法がある。実際、1歳代にムンプスワクチンを接種したときの耳下腺腫脹率は0.73%と低率であり、4~6歳児に接種するときの1/2.6である¹⁰⁾。

次の対策は、現行のムンプスワクチンよりも髄膜炎合併率が低いワクチンを開発することである。ムンプスではムンプスウイルスの中枢神経親和性を検討するよい動物モデルがないため、開発に困難を来している。

最後の対策は、Jeryl-Lynn株を導入することである。しかし、外国のメーカーはJeryl-Lynn株を含むMMRワクチンの導入には関心を持っているが、Jeryl-Lynn株だけの導入には関心を示していない。外国のMMRワクチン導入にあたって問題となるのは、MMRワクチンに含まれる麻疹ワクチン株による発熱率の高さ(約50%)とJeryl-Lynn株のover-attenuation(弱毒化しすぎ)である。

いずれの対策をとるかは今後の検討課題であるが、ムンプスはワクチンで予防できる疾患であり、ムンプスによる脳炎や難聴を任意接種のままで放置するのは問題である。なお、ムンプスワクチンを定期接種にしている先進国は日本だけである。

ま と め

ムンプスはワクチン予防可能疾患であり，集団免疫効果も認められている。ムンプス流行を抑え，ムンプス髄膜炎や難聴などの合併症を抑えるために，MRワクチンと同様に初回を1歳早期に接種し，就学前に2回目を接種する方式が勧められる。

文 献

- 1) Plotkin SA, Rubin SA : Mumps vaccine. In Vaccine 5th eds. Saunders, Philadelphia, 435-465, 2008
- 2) 庵原俊昭 : 年齢によるムンプス臨床像の相違. 小児科 43 : 217-222, 2002
- 3) 庵原俊昭他 : 唾液からのウイルス分離成績からみたムンプス患児の登校登園停止期間. 日本小児科医会会報 36 : 163-166, 2008
- 4) Hashimoto H et al : An office-based prospective study of deafness in mumps. *Pediatr Infect Dis J.* 28 : 173-175, 2009
- 5) 庵原俊昭 : 任意接種のワクチン1) ムンプス. 臨床検査 54 : 1339-1344, 2010
- 6) 庵原俊昭 : おたふくかぜ再感染とVaccine Failureの臨床. 臨床とウイルス36 : 50-54, 2008
- 7) 庵原俊昭, 落合 仁 : ムンプス—再感染とvaccine failure. 小児内科 41 : 1012-1016, 2009
- 8) CDC : Updated recommendations for isolation of persons with mumps. *MMWR* 57 : 1103-1105, 2008
- 9) 落合 仁他 : ムンプス流行時期による星野株接種後30日以内の急性耳下腺腫脹例の検討. 小児科臨床 61 : 805-809, 2008
- 10) 庵原俊昭 : ムンプスワクチン : 現状と今後. 臨床とウイルス 38 : 386-392, 2010

Ⅱ ウイルス感染症にどう対処するか

Q13 ムンプス（流行性耳下腺炎）

回答： 国立病院機構三重病院 小児科 いはらとしあき 庵原俊昭

point

- ムンプスはパラミクソウイルス科に属するムンプスウイルスの全身性ウイルス感染症で、2日以上持続する急性耳下腺腫脹が臨床像の特徴である。
- ムンプスの合併症として無菌性髄膜炎、難聴、脳炎などがあり、思春期以降では精巣炎、乳腺炎、卵巣炎などがある。
- わが国ではムンプスワクチンの接種率が低く、数年ごとにムンプスの流行を認めている。
- 既往歴やワクチン歴があっても、ムンプス流行時に認める急性耳下腺腫脹の原因はムンプスウイルスである。
- ムンプスには効果的な治療薬がなく、発症を予防し、流行をコントロールする唯一の方法は、ムンプスワクチンの接種である。

Q ムンプスの病態は？

A ムンプスはパラミクソウイルス科ブルラウイルス属に属するムンプスウイルスによる全身性ウイルス感染症です。エンベロープにはHN(hemagglutinin-neuraminidase)蛋白とF(fusion)蛋白があり、両蛋白がウイルスの感染に関わっています。HN蛋白に対する抗体がウイルスの中和に関与しています。多型性が高いSH(small hydrophobic)遺伝子の塩基配列により、A～Mまで13種類の遺伝子型が決定されており、近年、わが国や米国では遺伝子型Gが流行しています。

ヒトに感染したムンプスウイルスは、上気道粘膜上皮や所属リンパ節で増殖した後、血行性に散布され（ウイルス血症）、耳下腺な

どの唾液腺、中枢神経、精巣、卵巣、内耳、腎臓などの親和性臓器で増殖して臨床症状を呈します（図1）。

臨床症状の出現には、ウイルス増殖による直接的侵襲と増殖したウイルスに対する免疫反応が関与しています。唾液中にIgA抗体が検出されるようになるとムンプスウイルスが分離されなくなり、腫脹した耳下腺が退縮し始めます。ムンプスでは、ウイルス血症のピーク時と耳下腺腫脹開始時との間に時間的差があるため、耳下腺腫脹出現時ほとんどの例では、末梢血単核球からムンプスウイルスは分離されません。

ムンプスウイルスは、耳下腺腫脹が始まる

ムンプスの検査・診断のフローチャート

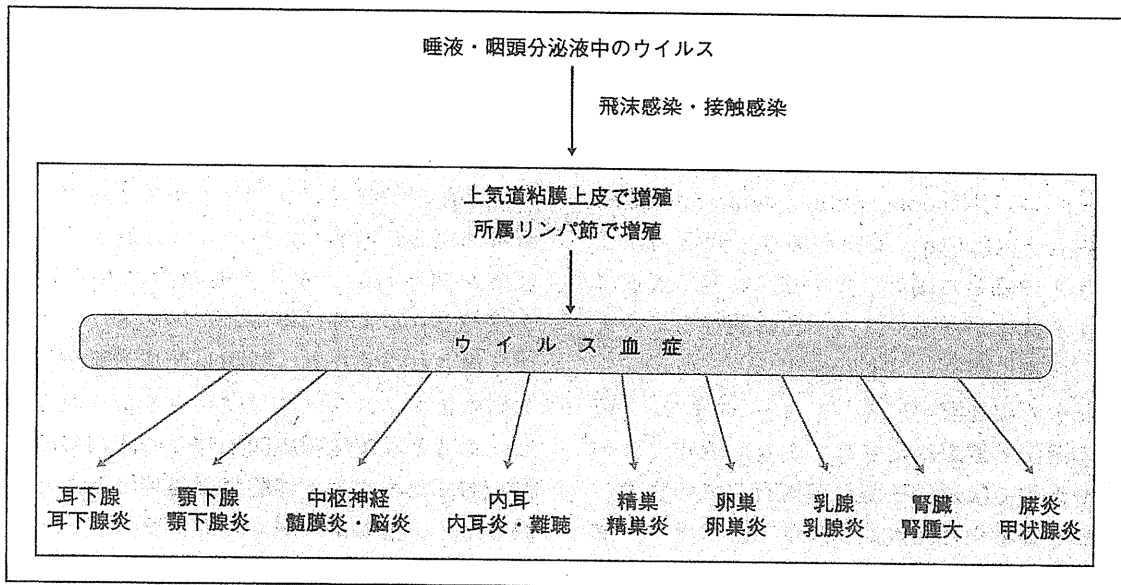
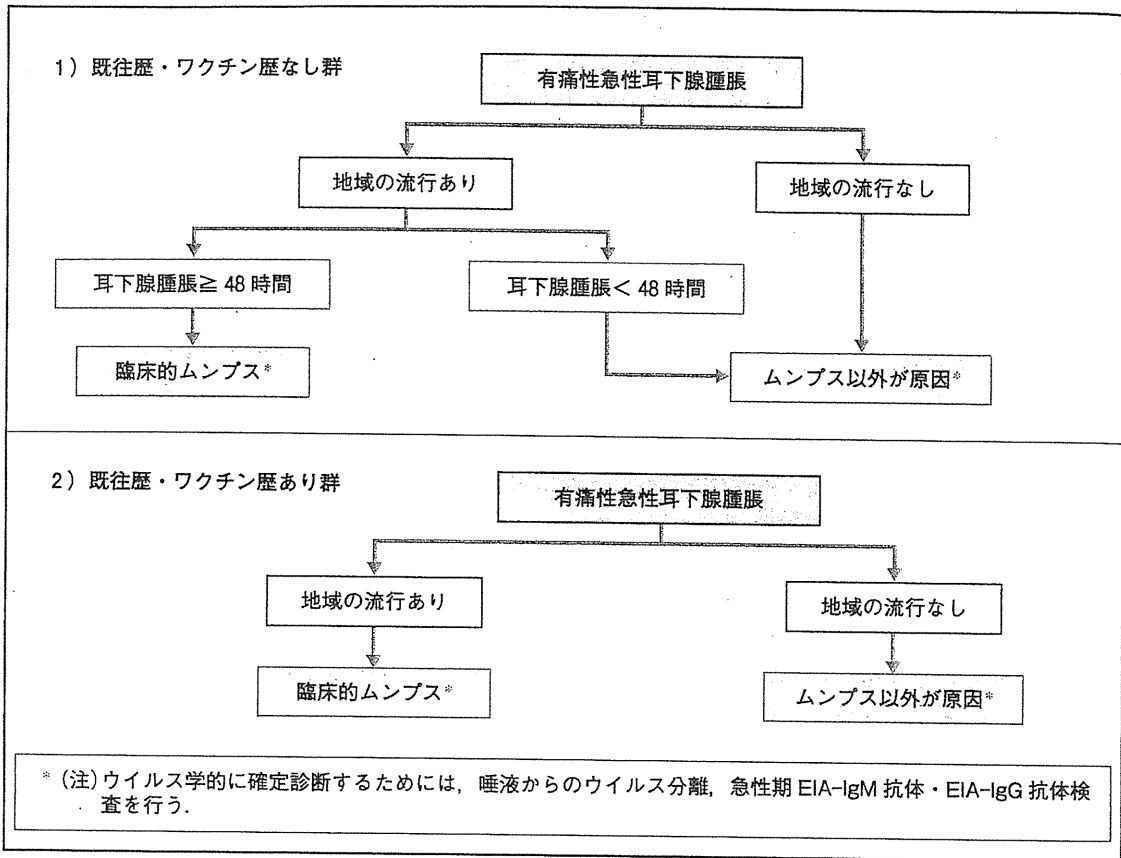


図1 ムンプスウイルスの体内での増殖動態 (文献1を一部改変)

2～3日前から耳下腺腫脹がピークになる腫脹5日後頃まで唾液腺からウイルスが排泄され、腫脹が退縮し始めると唾液からムンプスウイルスは分離されなくなります²⁾。反対側

が7日以上遅れて腫脹した時は、反対側の腫脹時にも唾液からウイルスが分離されるため感染期間が長くなります。



ムンプスの疫学は？



ムンプスウイルスの基本再生産数（1人の人が免疫のない周囲の人に感染させる数）は11～14であり、ムンプス流行を抑制するための集団免疫率（herd immunity）は85～90%です。ムンプスウイルスを含むワクチンを1回定期接種している国では、ムンプス発症者数が90%減少し、2回定期接種をしている国では、発症者数が

99%減少しています³⁾。

わが国ではムンプスワクチンは任意接種のため、接種率は30%程度であり、3～5年ごとにムンプスの流行を認めています。好発年齢は4～6歳であり、主として春～夏にかけて流行します。ムンプスウイルスは飛沫感染と接触感染により感染し、潜伏期間は12～25日、通常は16～18日です。



ムンプスの症状は？



ムンプスは急速な耳下腺腫脹、発熱で発症し、48時間以上持続する急性耳下腺腫脹が特徴です。一つまたは複数の唾液腺が腫脹します。多くは片側耳下腺が腫脹した後、同時、または1～2日以内に反対側の耳下腺が腫脹しますが、ときに7日以上遅れて反対側の耳下腺が腫脹することもあります。開口時や咀嚼時に下顎角部の痛みがあり、酸っぱいものを食べると痛みが増強します。

一般に年齢が高くなるほど症状が典型的となり、髄膜炎や難聴の合併頻度が高くなります。全年齢の顕性感染率は70%ですが、年少児では顕性感染率が低く、4歳を超えると90%は顕性感染します⁴⁾。耳下腺腫脹期間は年齢が高くなるにつれ長くなり、10歳以上では7日間以上、成人の初感染では10～14日間持続します。



ムンプスの合併症は？



ムンプスの合併症として頻度が高いのは無菌性髄膜炎です（表1）。ムンプス発症者の50%に髄液細胞数増多を認めますが、頭痛、発熱、嘔吐、項部硬直などの無菌性髄膜炎の臨床症状を呈するのは3～

10%です。多くは1～2週間の経過で自然治癒します。髄膜炎の症状出現時期は一定しておらず、耳下腺腫脹前から腫脹後数日まであります。同じ神経合併症でも0.02～0.3%に認める脳炎は予後の悪い合併症です。意識

表1 ムンプス自然感染の症状とワクチン後の臨床反応

| 症 状 | 自然感染 | ワクチン |
|--------|----------------|-------------------------|
| 耳下腺炎 | 70 % | 3 % |
| 無菌性髄膜炎 | | |
| 細胞増多 | 50 % | 不明 |
| 症候性 | 3 ~ 10 % | 1/2,000 ~ 20,000 |
| 脳 炎 | 0.02 ~ 0.3 % | 1/250,000 |
| 難 聴 | 1/400 ~ 20,000 | 1/6,000,000 ~ 8,000,000 |
| 精巣炎 | 25 %*† | ほとんどなし** |
| 両側腫脹 | 10 %* | ほとんどなし |
| 乳腺炎 | 15 ~ 30 %* | ほとんどなし |
| 卵巣炎 | 5 %* | ほとんどなし |
| 脾 炎 | 4 %* | ほとんどなし |

(文献5を一部改変)

第1三半期の妊婦が罹患すると27%は自然流産する。ムンプスウイルスが直接関係する先天性奇形はない。

* 思春期以降の頻度 (小児では稀), ** 詳細な頻度は不明。

† ムンプス精巣炎 (睾丸炎) 発症者の1.5%にその後 精巣癌発症。

障害, 痙攣などの症状が出現します。わが国の全国調査結果によると, ムンプス脳炎の死亡率は7%, 水頭症などの後遺症率は28%です⁶⁾。

ムンプス発症時に定期的に聴力検査を行うと, 年長児や成人では一時的に聴力低下を認めることがあります。多くは片側です。永久に高度感音性難聴を残す頻度は, 欧米では1/20,000人とされていますが, わが国の調査では1/400~1,000人です⁷⁾。年長児では難聴発症時40~45%にめまいや耳鳴りを合併します。

思春期以降にムンプスに罹患すると, 男性では精巣炎 (睾丸炎) を, 女性では乳腺炎や

卵巣炎を合併します。精巣炎は思春期以降の男性の25%に出現し, 両側の精巣炎を合併するのは全体の10%です。精巣炎を合併するとその後 精子の数は減少し, 13%に生殖能力に問題が起きることはありますが, 不妊になることは稀です⁸⁾。ムンプス精巣炎を合併すると, その後1.5%に精巣癌の発症が認められています。卵巣炎の頻度は5%, 乳腺炎の頻度は15~30%です。

妊婦が妊娠第1三半期にムンプスにかかる時, 27%の妊婦が自然流産します。ムンプスウイルスが直接関係する先天性奇形は報告されていません。脾炎を4%に認め, 腎腫大や甲状腺炎もときに認められます。



ムンプスの診断は?



既往歴やワクチン歴があるにもかかわらずムンプス流行時期に急性耳下腺腫脹を認めた時, 原因の多くはムンプスウイルスであり, ムンプスが流行していない時に急性耳下腺腫脹を認めた時は, 多くはムンプス

ウイルス以外が原因です。

診断に苦慮する時は, ①唾液または咽頭拭い液からのウイルス分離またはウイルス遺伝子の検出, ②ムンプスIgM抗体の検出, ③ムンプス抗体の陽転化または有意上昇, など

表2 急性耳下腺腫脹例におけるムンプス抗体の特徴と診断

| 既往歴 | ワクチン歴 | IgM 抗体価 | IgG 抗体 | | 診断* |
|-----|-------|---------|---------|-----------|-----------|
| | | | 抗体価 | avidity** | |
| なし | なし | +~++ | +~++ | 弱い | ムンプス初感染* |
| なし | なし | - | - or +† | 強い | ムンプス以外の原因 |
| なし | あり | +~++ | +~++ | 弱い | PVF* |
| なし | あり | -~± | +++ | 強い | SVF* |
| なし | あり | - | + | 強い | ムンプス以外の原因 |
| あり | なし | - | + | 強い | ムンプス以外の原因 |
| あり | なし | -~± | +++ | 強い | ムンプス再感染* |

(文献10を一部改変)

PVF: primary vaccine failure (一次性ワクチン不全), SVF: secondary vaccine failure (二次性ワクチン不全).

* 唾液からのウイルス分離は診断に有力. IgG 抗体価高値の基準は 25.8 EIA 価以上.

** 発症早期には抗体との結合力 (avidity) が弱い IgG 3 分画の属する抗体がまず産生され, その後 抗体との結合力が強い IgG 1 分画に属する抗体が産生される.

† ムンプスの顕性感染率は 70%.

のウイルス学的確定診断方法を用いて診断します. 咽頭拭い液よりも唾液のほうがウイルス分離率は高く, また尿よりも唾液のほうが分離率は高率です.

ムンプスでは耳下腺腫脹開始時, 初感染例でも多くは IgM 抗体に加え IgG 抗体も検出されますが, IgG 抗体価は低値です (表 2). 急性期の血清抗体は, 主として酵素免疫法 (EIA) で測定します. 中和法 (NT), 赤血球凝集抑制法 (HI) による抗体の有意上昇は 2 管 (4 倍) であり, EIA 法では 2 倍です. ムンプスウイルスが増殖する唾液腺, 中枢神経系, 精巣などは, 血中抗体が働きにくい臓器 (免疫学的聖域) であり, 血中抗体が検出

されていても, 局所抗体が産生されない限り各臓器でのウイルス増殖は抑制されません.

ムンプス流行時に, ムンプスワクチン接種歴のある人やムンプス既往歴がある人が急性耳下腺腫脹を発症した時の診断には, 唾液からのウイルス分離が大切です. 二次性ワクチン不全 (secondary vaccine failure: SVF) やムンプス再感染例では, IgM 抗体は低値か検出されず, EIA-IgG 抗体価は 25.8 EIA 価以上の高値です⁹⁾.

ムンプスに対する免疫状態を調べるために血清抗体を測定する時は, EIA 法を用います. HI 法や補体結合法 (CF) は感度が低く, 用いるべきではありません.



ムンプスの治療は?



ムンプスウイルスに対する特異的な治療方法はありません. 耳下腺の疼痛が強い時は鎮痛薬を投与します. ムンプス髄膜炎に対しては鎮吐薬を用い, 嘔吐が強い時は

脱水補正のために輸液をします. 精巣炎による痛みに対しては局所の冷却, 鎮痛薬を投与します.



ムンプスの予防は？



多くの先進国ではムンプスワクチンを、1歳早期と4～6歳の2回定期接種しています。わが国は任意接種ですが、少なくとも1回、可能ならば2回の接種が勧められます。ムンプスワクチン副反応出現率の検討から、初回接種は1歳早期が勧められます¹¹⁾。

わが国で市販されているムンプスワクチン2株(星野株, 鳥居株)の発症予防効果には株間の差はなく, 1回接種した時の発症予防効果は75～90%です¹¹⁾。1回接種群と2回接種群が同時に流行に遭遇した時の有効率は, 1回接

種群では66%, 2回接種群では86%です¹²⁾。

わが国のムンプスワクチンの副反応として, 耳下腺腫脹率は3%です(表1)。無菌性髄膜炎の発症率は, 前向き調査では約2,000接種に1人の割合であり, 市販後調査では約20,000接種に1人の割合です。ムンプスワクチンによる脳炎, 難聴, 精巣炎の合併は極めて稀です。

家族内接触後の緊急接種の効果は, 麻疹や水痘に比べると低率です。接触後のγグロブリン投与も効果は期待できません。



ムンプス流行時の社会的対策は？



施設や学校でムンプスの流行が始まった時, 早期に流行を終息させる唯一の対策は, 既往歴およびワクチン歴がない感受性者全員にワクチン接種を行うことです。一次感染者の発症予防は困難ですが, 二次感染者以降の流行を阻止することが期待できます。

咽頭拭い液のムンプスウイルス遺伝子検索

結果などから, 米国ではムンプス発症者の休校期間を腫脹後5日間にしています。わが国での休校期間は, 耳下腺腫脹が消失するまでとなっていますが, 唾液からのウイルス分離結果や臨床経過から, 主治医の判断で休校期間を短縮することも可能です。

症例提示

症例 4歳, 女児

〔主 訴〕 右下顎部の有痛性腫脹。

〔家 族 歴〕 特記することなし。

〔既 往 歴〕 1歳の時 兄がムンプスを発症し, 兄の発症18日後に右側だけの耳下腺腫脹を認めた。発熱は1日だけだったが, 耳下腺腫脹が5日間続いたため近医でムンプスと診断された。

〔現 病 歴〕 兄が通園している保育園でムンプスの流行があり, 右側の軽度の有痛性耳下腺腫脹を認めたため受診した。発熱は認めず, 耳下腺腫脹は2日間で軽快した。受診時の血清ムンプスEIA-IgM抗体は1.24抗体指数,

EIA-IgG 抗体は 33.0 EIA 価であり，唾液からムンプスウイルスが分離された。

この症例の臨床診断はムンプス再感染である。多くのムンプス SVF 例の血清 EIA-IgG 抗体価は 25.8 EIA 価以上であり，急性期の血清 EIA-IgG 抗体価がこの抗体価よりも高値の場合は，二次免疫応答と考える。本例では唾液からムンプスウイルスが分離されており，ムンプスウイルスが感染していたことを証明している。ムンプス再感染や SVF の診断には，唾液からのウイルス分離と血清抗体価の測定が大切である。なお，デンカ生研のムンプス EIA-IgM 抗体検出試薬は 2010 年から改良され，多くの SVF 例では IgM 抗体は検出されなくなっている。

[文 献]

- 1) 庵原俊昭：ムンプス。小児内科 42 (増刊)：S311-314, 2010
- 2) 庵原俊昭, 落合 仁, 渡辺正博 他：唾液からのウイルス分離成績からみたムンプス患児の登校登園停止期間。日小児科医会報 36：163-166, 2008
- 3) Galazka AM, Robertson SE, Kraigher A：Mumps and mumps vaccine：a global review. Bull World Health Organ 77：3-14, 1999
- 4) 庵原俊昭：年齢によるムンプス臨床像の相違。小児科 43：217-222, 2002
- 5) 庵原俊昭：流行性耳下腺炎 (ムンプス)。日臨 65：s380-383, 2007
- 6) 和田智顕, 津下 充, 長岡義晴 他：小児における急性脳炎・脳症の病態解明と診断法および治療法の確立に向けて—急性脳炎・脳症全国調査 (2005-2006) 解析結果一。“第 40 回日本小児感染症学学会学術集会抄録集” pp228, 2008
- 7) 庵原俊昭：ムンプス。臨検 54：1339-1344, 2010
- 8) Plotkin SA, Rubin SA：Mumps vaccine. In “Vaccine, 5th eds” Saunders, Philadelphia, pp435-465, 2008
- 9) 庵原俊昭：おたふくかぜの再感染と Vaccine failure の臨床。臨とウイルス 36：50-54, 2008
- 10) 庵原俊昭, 落合 仁：ムンプス—再感染と vaccine failure。小児内科 41：1012-1016, 2009
- 11) 庵原俊昭：ムンプスワクチン：現状と今後。臨とウイルス 38：386-392, 2010
- 12) Cohen C, White JM, Savage EJ et al：Vaccine effectiveness estimates 2004-2005 mumps outbreak, England. Emerg Infect Dis 13：12-17, 2007

原著

改良されたムンプス酵素免疫法 (EIA)-IgM
抗体検査法の臨床評価庵原俊昭¹⁾ 中野貴司¹⁾ 落合 仁²⁾ 渡辺正博³⁾

要旨 非特異陽性を減らし、ムンプス IgM 抗体検出と臨床経過を一致させることを目的に、EIA-IgM 抗体検出試薬の改良が行われ、急性耳下腺腫脹時に唾液と血清を採取した 201 例を対象に、改良品の検討を行った。改良により、現行品の弱陽性 (1.2~2.4 抗体指数) 血清は、すべて判定保留以下となり、急性期におけるウイルス分離との関係では、ワクチン未接種群、ワクチン接種後期腫脹群ともに特異度が高まり感度が低下したが、感度の低下は急性期の診断に容認できる範囲であった。以上の結果から、改良品では臨床経過と IgM 抗体の推移がよく相関すると推察された。

はじめに

血清 IgM 抗体の検出は、ウイルス感染症の実験室診断に有用な方法の一つである¹⁾。一般に急性ウイルス感染症の初感染では、血清 IgM 抗体は急性期に検出され、発症後数カ月を経過すると陰性となり、ワクチン後の感染では急性期でも血清 IgM 抗体は多くは陰性である^{1,2)}。ムンプスにおいても、血清 IgM 抗体は発症数カ月後には検出されなくなると考えられていたが、ときにムンプス髄膜炎発症後半年以上の長期間にわたり IgM 抗体弱陽性が持続することや (テーリング)、ムンプスの臨床症状を示さない健常成人でも 4% にムンプス IgM 抗体が検出されることがあり、臨床経過にあわせたムンプス IgM 抗体価のカットオフ値の設定が求められていた^{3~5)}。

わが国ではムンプス血清 IgM 抗体は、酵素免疫

法 (enzyme immunoassay : EIA) で測定されており、コマーシャルラボではデンカ生研のムンプス EIA-IgM 抗体検出試薬が広く用いられている。血清 IgM 抗体のテーリングおよび健常成人における陽性例を認めたのは、いずれもデンカ生研のムンプス EIA-IgM 抗体検出試薬を用いて測定された結果であり^{3~5)}、臨床経過にあわせたムンプス EIA-IgM 抗体検出試薬の改善が求められていた。

今回、非特異陽性を減らすことを目的に、ムンプス EIA-IgM 抗体検出試薬の改良が行われた。改良前後の EIA-IgM 抗体価を比較するとともに、唾液からのウイルス分離陽性例をムンプスと臨床診断し、ワクチン歴のない耳下腺腫脹例やワクチン後の耳下腺腫脹例を対象に、改良によるムンプス EIA-IgM 抗体検出試薬の感度を検討し、臨床上的有用性について検討を行ったので報告する。

Key words : ムンプス, IgM 抗体, ウイルス分離, 酵素免疫法, ワクチン不全

- 1) 国立病院機構三重病院小児科
〔〒514-0125 津市大里窪田町 357〕
- 2) 落合小児科医院
- 3) すずかこどもクリニック

表 1 対象者の背景

| | ワクチン 未接種群 | ワクチン接種群 | |
|----------|--------------|------------|------------|
| | | 早期 腫脹群* | 後期 腫脹群† |
| 症例数 | 145 | 9 | 47 |
| 年齢 (歳) | | | |
| 平均年齢 | 7.1±8.0 | 3.0±1.7 | 6.2±5.1 |
| 中央値 (範囲) | 5 (0~53) | 3 (1~5) | 6 (1~13) |
| 男:女 | 72:73 | 4:5 | 27:20 |
| 病日 (日)‡ | | | |
| 平均病日 | 1.8±1.1 | 1.8±0.7 | 1.8±0.9 |
| 中央値 (範囲) | 2 (1~11) | 2 (1~3) | 2 (1~5) |
| ウイルス分離 | | | |
| 陽性:陰性 | 101:44 | 6:3 | 21:26 |

* ワクチン接種後 30 日以内に耳下腺が腫脹した症例。早期腫脹群の年齢は、ワクチン未接種群、後期腫脹群と比べ有意に低値 (それぞれ $p=0.0042$, $p=0.0002$)。

† ワクチン接種後 1 カ月以上経過して耳下腺腫脹した症例。ムンプスワクチン接種から耳下腺腫脹までの年数: 3.3 ± 2.1 年 (中央値 3 年, 範囲 0~16 年)。

‡ 耳下腺腫脹開始日を 1 病日とする。

I. 対象および方法

1. 対象者の背景

対象は、小児科医療機関に急性耳下腺腫脹を主訴に来院し、保護者または本人の同意を得たあと唾液および血清を採取した 201 例 (平均年齢 6.7 ± 6.9 歳, 中央値 5 歳, 範囲 0~53 歳, 男:女=103:98) である。サンプルを採取した病日は 1.8 ± 1.0 日 (中央値 2 日, 範囲 1~11 日) であった。ムンプスワクチン歴がない症例は 145 例 (未接種群), ムンプスワクチン歴がある症例は 56 例であり, ムンプスワクチン接種後の耳下腺腫脹時期により, 接種後 30 日以内に耳下腺腫脹した早期腫脹群 9 例と接種後 1 カ月以上経過して耳下腺腫脹した後期腫脹群 47 例に分けて検討した (表 1)。早期腫脹群はワクチン未接種群および後期腫脹群と比べ有意に低年齢であったが (それぞれ $p=0.0042$, $p=0.0002$) (表 1), サンプルを採取した病日には, 各群の間に有意な差を認めなかった。明らかな耳下腺腫脹歴があったのは, 未接種群 6 例, 後期腫脹群 2 例であった。なお, 後期腫脹群のムンプスワクチン接種から耳下腺腫脹

までの期間は, 平均 3.3 ± 2.1 年 (中央値 3 年, 範囲 0~16 年) であった。

2. EIA-IgM 抗体の測定

血清ムンプス EIA-IgM 抗体の測定は, 添付文書に従い, 現行品 (ウイルス抗体 EIA 「生研」ムンプス IgM) と改良品 [ウイルス抗体 EIA 「生研」ムンプス IgM (II)] を用いて行った⁶⁾。改良品は現行品と同じムンプスウイルス抗原とムンプスウイルスモノクローナル抗体を用いたが, 試薬の特異性を向上させるために, ムンプスウイルス抗原および酵素標識抗ムンプスウイルスモノクローナル抗体の濃度を変更した。なお, 測定時に添加する液量は現行品と同量となるように設定されており, 判定基準も現行品と同様に, 陽性 ≥ 1.2 抗体指数, 判定保留 0.8~1.2 抗体指数, 陰性 < 0.8 抗体指数で行った。IgM 抗体陽性の程度を, 弱陽性 1.2~2.4 抗体指数, 中等度陽性 2.4~9.6 抗体指数, 強陽性 ≥ 9.6 抗体指数と定義した。

3. ウイルス分離

唾液からのウイルス分離は, 綿棒で採取した唾液を生理食塩水 2 ml に浮遊後, $0.45\ \mu\text{m}$ フィルターで濾過し, Vero 細胞に接種した。ムンプスウイルスに特徴的な細胞変性効果 (CPE) を認めたとき分離陽性と判定し, 細胞に接種後 3 週間以上経過しても CPE を認めなかったとき分離陰性と判定した。なお, 唾液からムンプスウイルスが分離された症例をムンプスと定義した。

4. 統計学的解析

統計学的解析は, マンホイットニ検定, χ^2 検定, フィッシャー直接確率検定, 回帰解析を用いて行った。

II. 結 果

1. ムンプスウイルス分離の結果

ムンプスウイルスが分離されムンプスと診断されたのは, 未接種群 145 例中 101 例 (69.7%), 早期腫脹群 9 例中 6 例 (66.7%), 後期腫脹群 47 例中 21 例 (44.7%) であった (表 1)。

2. 現行品と改良品の相関

現行品の IgM 抗体価の範囲は 0.15~14.86 抗体指数であったが, 改良品では 0.05~7.34 抗体指数であった。現行品と改良品の IgM 抗体価の相関

表 2 陽性レベルによる現行品と改良品の IgM 抗体の関係

| 現行品 IgM 抗体価 | 改良品 IgM 抗体価 | | | | | 合計 |
|----------------|-------------|-------|-----|------|----|-----|
| | 強陽性 | 中等度陽性 | 弱陽性 | 判定保留 | 陰性 | |
| 強陽性 | 0 | 65 | 0 | 0 | 0 | 65 |
| 中等度陽性 | 0 | 16 | 14 | 6 | 0 | 36 |
| 弱陽性 | 0 | 0 | 0 | 1 | 13 | 14 |
| 判定保留 | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 | 9 |
| 陰性 | 0 | 0 | 0 | 0 | 77 | 77 |
| 合計 | 0 | 81 | 14 | 7 | 99 | 201 |

陰性：<0.8 抗体指数，判定保留：0.8~1.2 抗体指数，弱陽性：1.2~2.4 抗体指数，
中等度陽性：2.4~9.6 抗体指数，強陽性：≥9.6 抗体指数
現行品 IgM 抗体価の範囲：0.15~14.86 抗体指数
改良品 IgM 抗体価の範囲：0.05~7.35 抗体指数

は、相関係数 $R=0.9521$ ($p<0.0001$) と有意の相関があり、現行品と改良品の相関直線は、改良品抗体指数=0.4×現行品抗体指数であった。また、血清 IgM 抗体弱陽性以上を陽性、判定保留と陰性をまとめて陰性とする、現行品で陽性の 115 検体は、改良品では 95 検体が陽性、20 検体が判定保留または陰性となり、判定保留および陰性の 86 検体はすべて改良品では陰性となった (表 2)。

3. 各群のウイルス分離結果と血清 IgM 抗体との関係

1) ワクチン未接種群

ムンプスウイルス分離結果を基準とすると、現行品は感度 91.1%，特異度 81.8%，全体一致率 88.3% と、ウイルス分離との間に有意な相関があり ($p<0.0001$) (表 3)，改良品においても、感度 79.2%，特異度 86.4%，全体一致率 81.4% と、ウイルス分離との間に有意な相関が認められたが ($p<0.0001$)，現行品と比べ特異度が上昇し感度が低下した。

2) ワクチン接種早期腫脹群

9 例のうちムンプスウイルスが分離された 6 例では、現行品でも改良品でも全例 IgM 抗体が検出されたが (表 4)，ウイルスが分離されなかった 3 例中 2 例は、現行品でも改良品でも IgM 抗体は陽性であった。

3) ワクチン接種後期腫脹群

現行品ではウイルス分離陽性 21 例中 IgM 抗体が検出されたのは 6 例 (28.6%)，ムンプスウイルス

表 3 ウイルス分離と IgM 抗体との関係 (ワクチン未接種群)

| | | IgM 抗体 | | | 合計 |
|--|----|--------|------|----|-----|
| | | 陽性 | 判定保留 | 陰性 | |
| 1. 現行品 | | | | | |
| ウイルス 分離 | 陽性 | 92 | 2 | 7 | 101 |
| | 陰性 | 8 | 2 | 34 | 44 |
| 合計 | | 100 | 4 | 41 | 145 |
| 感度 91.1%，特異度 81.8%，全体一致率 88.3% ($p<0.0001$) | | | | | |
| 2. 改良品 | | | | | |
| ウイルス 分離 | 陽性 | 80 | 3 | 18 | 101 |
| | 陰性 | 6 | 2 | 36 | 44 |
| 合計 | | 86 | 5 | 54 | 145 |
| 感度 79.2%，特異度 86.4%，全体一致率 81.4% ($p<0.0001$) 陰性：<0.8 抗体指数，判定保留：0.8~1.2 抗体指数， 陽性：≥1.2 抗体指数 | | | | | |

スが分離されずに IgM 抗体が検出されたのは 26 例中 2 例 (7.7%) であったが ($p=0.06635$)，改良品においては、ウイルス分離陽性例のうち IgM 抗体が検出されたのは 1 例 (4.8%) のみに低下し、特異度は 100% に上昇した ($p=0.4468$)。

4) 各群の感度，特異度，全体一致率 (表 6)

各群の感度，特異度，全体一致率を表 6 にまとめた。未接種群および後期腫脹群において、改良