

(a)

FIGURE 5: Continued.

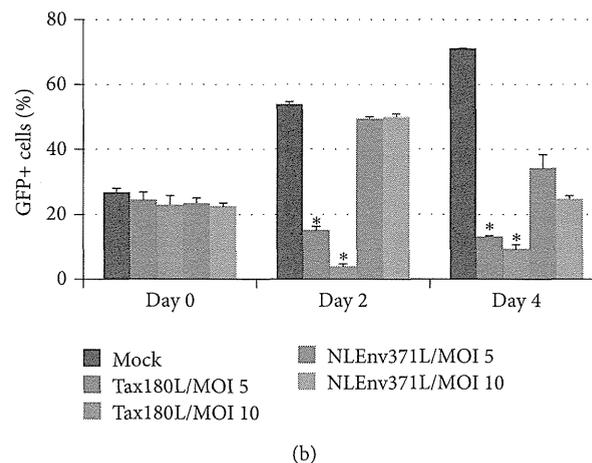


FIGURE 5: Combined effects of 4O1/C8 and m8 Δ on killing of CTL-resistant HTLV-I-infected cells. (a) FPM1V.EFGFP/8R cells were exposed to m8 Δ /RT1A|SCTax180L, m8 Δ /RT1A|SCNLEnv371L, or PBS for 2 hrs at indicated MOI. After extensive wash, the cells were cocultivated with 4O1/C8 for indicated periods and subjected to flow-cytometric analysis for the expression of EGFP at the indicated days. Percentage of EGFP positive cells is indicated in each panel. (b) Bar graph of the flow-cytometric data. The data are presented as mean \pm SD of triplicate wells. Asterisks indicate statistical significance ($P < 0.01$) compared to the m8 Δ /RT1A|SCNLEnv371L-infected cells with corresponding MOI.

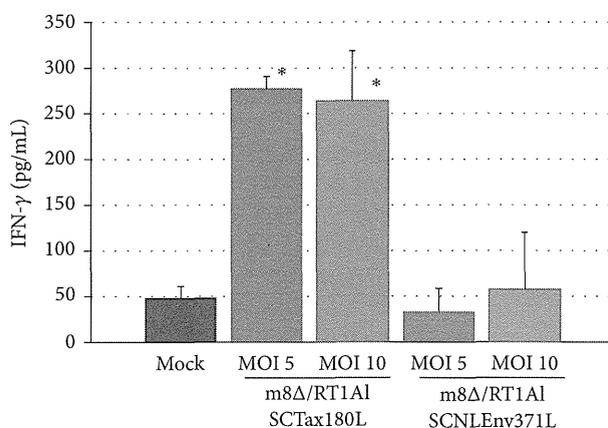


FIGURE 6: Production of IFN- γ by 4O1/C8 that was cocultured with recombinant m8 Δ -exposed FPM1V.EFGFP/8R cells. FPM1V.EFGFP/8R cells were exposed to m8 Δ /RT1A|SCTax180L, m8 Δ /RT1A|SCNLEnv371L, or PBS for 2 hrs at indicated MOI. After extensive wash, the cells were cocultivated with 4O1/C8 for 2 days. Production of IFN- γ in the supernatants of mixed culture was measured by ELISA. The data represent the mean \pm SD of triplicate wells. Asterisks indicate statistical significance ($P < 0.05$) compared to the mock-infected controls.

it has been reported that combining adoptive cell therapy with oncolytic viruses leads to effective elimination of tumor cells [42]. In addition to the primary effects of direct killing of tumor cells, tumor-specific T cells were also known to enhance oncolysis *in vivo* by carrying oncolytic viruses to distal tumor sites [43]. Thus, combined administration of SCT-expressing oncolytic virus and tumor-specific T cells could be one of the ideal combinations to maximize antitumor effects. However, it is also important to note that CTLs may possibly have inhibitory effects on the replication of oncolytic viruses. Although significant inhibition of the virus replication was not induced by 4O1/C8 cells as shown in Figure 7(b), IFN- γ

produced by the CTLs could have the potential to exert adverse effects on the virus replication in different conditions. Thus, it should be important to consider the effects of CTLs on virus replication and oncolytic activity when we design the combination therapy of antigen-expressing oncolytic viruses and tumor-specific T cells.

VVs are known to have unique biological properties, including resistance to antibody- and complement-mediated neutralization abilities in blood [44, 45]. Taking advantage of the properties, a recent clinical trial has successfully demonstrated the intravenous delivery and replication of oncolytic VVs in metastasized tumor tissue [21]. Since HTLV-I primarily infects T cells in the blood and expands through the bloodstream, it is reasonable to assume that VVs could also reach systemically spreading HTLV-I-infected cells after intravenous administration. In addition, the unique biological nature of VVs made them possible to spread systemically even in patients with a history of live VV vaccination [21]. Thus, it is anticipated that oncolytic VVs could be effective in HTLV-I-infected individuals with anti-VV immunity.

The efficacy of a cancer treatment has to be balanced against its potential toxicity to normal cells. The safety of m8 Δ has been demonstrated through the use of its natural counterpart, m8, for smallpox vaccine [23]. It is of note that m8 Δ infection showed neither viral replication nor cytolysis of Tax-specific CTLs (Figure 2), further indicating the reduced toxicity to normal cells. However, due to the lack of B5R gene, oncolytic activity of m8 Δ was shown to be declined [24]. Our present observation also confirmed the weaker oncolytic activity of m8 Δ than that of mO in a rat HTLV-I-infected cell line (Figure 1). In addition, we observed the lack of Tax-specific T cell activation in the mixed culture of FPM1V.EFGFP/8R cells infected with m8 Δ (Figure 3) or m8 Δ /RT1A|SCNLEnv371L (Figure 6). Since FPM1V.EFGFP/8R cells are known to express Tax protein [25], it is anticipated that cytolysis of FPM1V.EFGFP/8R by m8 Δ should lead to the release of the viral antigen and

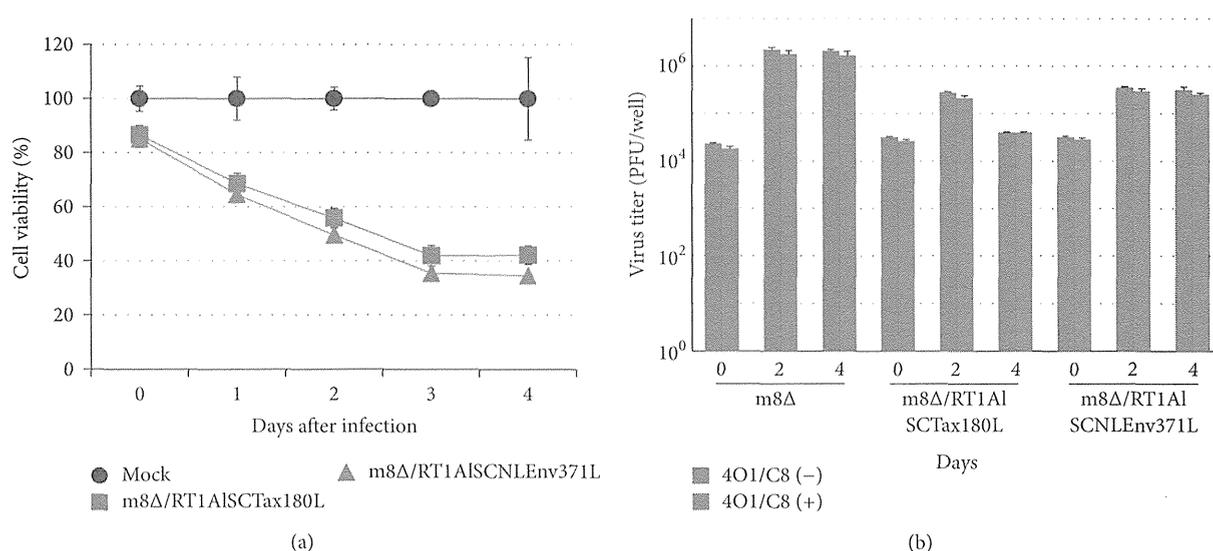


FIGURE 7: Viability of and viral replication in FPMIV.EFGFP/8R cells exposed to recombinant m8Δs. (a) FPMIV.EFGFP/8R cells were exposed to m8Δ/RT1AISCTax180L (■), m8Δ/RT1AISCNLEnv371L (▲), or PBS (●) for 2 hrs at MOI 5. After extensive wash, the cells were cultured for indicated periods and the cell growth was assessed by using cell counting kit 8. The cell viabilities are expressed as percentages of the cell survival of mock-infected cultures. The data are presented as mean \pm SD of triplicate wells. (b) FPMIV.EFGFP/8R cells (5×10^4 /well) were exposed to m8Δ at MOI 2, or m8Δ/RT1AISCTax180L, or m8Δ/RT1AISCNLEnv371L at MOI 5. After extensive wash, the cells were cultured in the presence or absence of 4O1C8 cells (2.5×10^5 /well) for indicated periods and were collected for the evaluation of virus proliferation. The proliferation of VVs was determined by titrating the cell lysates. The data are presented as mean \pm SD of triplicate wells.

the activation of 4O1/C8 cells. Indeed, our previous results showed that addition of Tax180 peptide directly to the culture led to the activation of 4O1/C8 [25]. Thus, it is possible that cytolysis of FPMIV.EFGFP/8R cells by m8Δ was slowly processed even when m8Δ efficiently replicated in the cells and that the amount of Tax protein released from destructed cells was not enough to activate Tax-specific CTLs in the present experimental condition. Under this condition, to compensate the reduced oncolytic ability of m8Δ, we introduced a gene encoding SCT with Tax180 within the genome of m8Δ and showed the improved cytolysis of FPM1 cells by Tax-specific CTLs without altering direct oncolytic ability of m8Δ. It seemed that the ability to induce T cell activation by m8Δ/RT1AISCTax180L could be fairly strong, because rabbit RK13 cells also became capable of inducing IFN- γ production by 4O1/C8 cells after m8Δ/RT1AISCTax180L infection (Figure 4(d)). Since uncontrolled activation of T cells may result in normal cell injury, it is also necessary to carefully evaluate the safety of the virus in vivo. In addition, there are other strategies to overcome the reduced oncolytic activity of attenuated viruses [17]. As for m8Δ, Hikichi et al. have successfully developed a microRNA-regulated system, by which m8Δ can selectively express B5R in tumor cells and demonstrated full restoration of its oncolytic activity [24]. These strategies could be also combined to further enhance oncolytic activities without damaging normal cells.

ATL is known to acquire resistance to conventional chemotherapy and has a poor prognosis. Although allo-HSCT had been developed for the treatment of ATL, patients who are eligible for the treatment are still limited [46, 47]. Recently, a novel promising therapy using a humanized anti-CCR4 monoclonal antibody has been reported to be

effective against ATL [48]. In addition, there are other novel target proteins discovered for T cell therapies against ATL, including NY-ESO-1 [49], and hTERT [50]. Since the VV encoding SCTs developed in this study as well as previously reported VSV [19] have unique mechanisms of action against HTLV-I-infected cells, it is possible that combination of these oncolytic viruses with the recently developed immune therapies could further enhance the efficacy of ATL treatment.

5. Conclusion

We demonstrated that an attenuated VV, m8Δ, possesses oncolytic activity to HTLV-I-infected cells and that m8Δ encoding SCT with a Tax-epitope enhances the cytolysis of CTL-resistant HTLV-I-infected cells in combination with Tax-specific CTLs. This newly established VV expressing SCT should have combining tumor debulking activity of direct tumor lysis and activation of tumor specific CTLs. The combination of epitope specific-CTLs and attenuated VVs encoding SCTs with corresponding epitopes could be effective tool to eradicate tumors escaping from immune surveillance.

Abbreviations

ATL:	Adult T cell leukemia
allo-HSCT:	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
β_2 m:	β_2 -microglobulin
CTL:	Cytotoxic T lymphocyte
HIV-1:	Human immunodeficiency virus type 1

HTLV-I: Human T cell leukemia virus type I
 HAM/TSP: HTLV-I-associated myelopathy/tropical
 spastic paraparesis
 MOI: Multiplicity of infection
 MHC-I: Major histocompatibility complex
 class I
 SCT: Single chain trimer
 VV: Vaccinia virus
 VSV: Vesicular stomatitis virus.

Conflict of Interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Acknowledgments

The authors thank Akiko Hirano, Yuriko Ishida, and Reiko Narita for technical assistance. This work was supported in part by grants from the Ministry of Education, Science, Culture, and Sports of Japan.

References

- [1] Y. Hinuma, K. Nagata, and M. Hanaoka, "Adult T-cell leukemia: antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 78, no. 10, pp. 6476–6480, 1981.
- [2] B. J. Poiesz, F. W. Ruscetti, and A. F. Gazdar, "Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 77, no. 12, pp. 7415–7419, 1980.
- [3] A. Gessain, F. Barin, and J. C. Vernant, "Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis," *The Lancet*, vol. 2, no. 8452, pp. 407–410, 1985.
- [4] M. Osame, K. Usuku, and S. Izumo, "HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity," *The Lancet*, vol. 1, no. 8488, pp. 1031–1032, 1986.
- [5] M. Seiki, A. Hikikoshi, T. Taniguchi, and M. Yoshida, "Expression of the pX gene of HTLV-I: general splicing mechanism in the HTLV family," *Science*, vol. 228, no. 4707, pp. 1532–1534, 1985.
- [6] M. Yoshida, "Multiple viral strategies of HTLV-1 for dysregulation of cell growth control," *Annual Review of Immunology*, vol. 19, pp. 475–496, 2001.
- [7] S. Jacobson, H. Shida, D. E. McFarlin, A. S. Fauci, and S. Koenig, "Circulating CD8+ cytotoxic T lymphocytes specific for HTLV-I pX in patients with HTLV-I associated neurological disease," *Nature*, vol. 348, no. 6298, pp. 245–248, 1990.
- [8] M. Kannagi, A. Hasegawa, A. Takamori, S. Kinpara, and A. Utsunomiya, "The roles of acquired and innate immunity in human T-cell leukemia virus type 1-mediated diseases," *Frontiers in Microbiology*, vol. 3, Article ID 323, 2012.
- [9] M. Kannagi, S. Matsushita, and S. Harada, "Expression of the target antigen for cytotoxic T lymphocytes on adult T-cell-leukemia cells," *International Journal of Cancer*, vol. 54, no. 4, pp. 582–588, 1993.
- [10] A. Hasegawa, T. Ohashi, S. Hanabuchi et al., "Expansion of human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) reservoir in orally infected rats: inverse correlation with HTLV-1-specific cellular immune response," *Journal of Virology*, vol. 77, no. 5, pp. 2956–2963, 2003.
- [11] N. Kawano, K. Shimoda, F. Ishikawa et al., "Adult T-cell leukemia development from a human T-cell leukemia virus type I carrier after a living-donor liver transplantation," *Transplantation*, vol. 82, no. 6, pp. 840–843, 2006.
- [12] N. Harashima, K. Kurihara, A. Utsunomiya et al., "Graft-versus-tax response in adult T-cell leukemia patients after hematopoietic stem cell transplantation," *Cancer Research*, vol. 64, no. 1, pp. 391–399, 2004.
- [13] T. Ohashi, S. Hanabuchi, H. Kato et al., "Prevention of adult T-cell leukemia-like lymphoproliferative disease in rats by adoptively transferred T cells from a donor immunized with human T-cell leukemia virus type I Tax-coding DNA vaccine," *Journal of Virology*, vol. 74, no. 20, pp. 9610–9616, 2000.
- [14] S. Hanabuchi, T. Ohashi, Y. Koya et al., "Regression of human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I)-associated lymphomas in a rat model: peptide-induced T-cell immunity," *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 93, no. 23, pp. 1775–1783, 2001.
- [15] A. Masaki, T. Ishida, S. Suzuki et al., "Autologous Tax-specific CTL therapy in a primary adult T cell leukemia/lymphoma cell-bearing NOD/Shi-scid, IL-2R γ null mouse model," *Journal of Immunology*, vol. 191, no. 1, pp. 135–144, 2013.
- [16] M. R. Junttila and F. J. de Sauvage, "Influence of tumour micro-environment heterogeneity on therapeutic response," *Nature*, vol. 501, no. 7467, pp. 346–354, 2013.
- [17] S. J. Russell, K. W. Peng, and J. C. Bell, "Oncolytic virotherapy," *Nature Biotechnology*, vol. 30, no. 7, pp. 658–670, 2012.
- [18] C. J. Breitbach, J. M. Paterson, C. G. Lemay et al., "Targeted inflammation during oncolytic virus therapy severely compromises tumor blood flow," *Molecular Therapy*, vol. 15, no. 9, pp. 1686–1693, 2007.
- [19] R. Césaire, S. Olié, E. Sharif-Askari et al., "Oncolytic activity of vesicular stomatitis virus in primary adult T-cell leukemia," *Oncogene*, vol. 25, no. 3, pp. 349–358, 2006.
- [20] P. H. Verardi, A. Titong, and C. J. Hagen, "A vaccinia virus renaissance: new vaccine and immunotherapeutic uses after smallpox eradication," *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, vol. 8, no. 7, pp. 961–970, 2012.
- [21] C. J. Breitbach, J. Burke, D. Jonker et al., "Intravenous delivery of a multi-mechanistic cancer-targeted oncolytic poxvirus in humans," *Nature*, vol. 477, no. 7362, pp. 99–104, 2011.
- [22] M. Kidokoro, M. Tashiro, and H. Shida, "Genetically stable and fully effective smallpox vaccine strain constructed from highly attenuated vaccinia LC16m8," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 102, no. 11, pp. 4152–4157, 2005.
- [23] T. Saito, T. Fujii, Y. Kanatani et al., "Clinical and immunological response to attenuated tissue-cultured smallpox vaccine LC16m8," *Journal of the American Medical Association*, vol. 301, no. 10, pp. 1025–1033, 2009.
- [24] M. Hikichi, M. Kidokoro, T. Haraguchi et al., "MicroRNA regulation of glycoprotein B5R in oncolytic vaccinia virus reduces viral pathogenicity without impairing its antitumor efficacy," *Molecular Therapy*, vol. 19, no. 6, pp. 1107–1115, 2011.
- [25] T. Ohashi, S. Hanabuchi, R. Suzuki, H. Kato, T. Masuda, and M. Kannagi, "Correlation of major histocompatibility complex class I downregulation with resistance of human T-cell leukemia

- virus type 1-infected T cells to cytotoxic T-lymphocyte killing in a rat model," *Journal of Virology*, vol. 76, no. 14, pp. 7010–7019, 2002.
- [26] Y. Y. Yu, N. Netuschil, L. Lybarger, J. M. Connolly, and T. H. Hansen, "Cutting edge: single-chain trimers of MHC class I molecules form stable structures that potently stimulate antigen-specific T cells and B cells," *Journal of Immunology*, vol. 168, no. 7, pp. 3145–3149, 2002.
- [27] T. F. Greten, F. Korangy, G. Neumann et al., "Peptide- β 2-microglobulin-MHC fusion molecules bind antigen-specific T cells and can be used for multivalent MHC-Ig complexes," *Journal of Immunological Methods*, vol. 271, no. 1-2, pp. 125–135, 2002.
- [28] T. H. Kang, C. P. Mao, V. La, A. Chen, C. F. Hung, and T. C. Wu, "Innovative DNA vaccine to break immune tolerance against tumor self-antigen," *Human Gene Therapy*, vol. 24, no. 2, pp. 181–188, 2013.
- [29] T. Ohashi, M. Nagai, H. Okada, R. Takayanagi, and H. Shida, "Activation and detection of HTLV-I Tax-specific CTLs by Epitope expressing Single-Chain Trimers of MHC Class I in a rat model," *Retrovirology*, vol. 5, p. 90, 2008.
- [30] Y. Koya, T. Ohashi, H. Kato et al., "Establishment of a seronegative human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) carrier state in rats inoculated with a syngeneic HTLV-1-immortalized T-cell line preferentially expressing tax," *Journal of Virology*, vol. 73, no. 8, pp. 6436–6443, 1999.
- [31] H. Amano, S. Morikawa, H. Shimizu et al., "Identification of the canarypox virus thymidine kinase gene and insertion of foreign genes," *Virology*, vol. 256, no. 2, pp. 280–290, 1999.
- [32] H. Suzuki, M. Kidokoro, I. B. Fofana et al., "Immunogenicity of newly constructed attenuated vaccinia strain LC16m8 Δ that expresses SIV Gag protein," *Vaccine*, vol. 27, no. 7, pp. 966–971, 2009.
- [33] X. Zhang, T. Sobue, M. Isshiki et al., "Elicitation of both anti HIV-1 Env humoral and cellular immunities by replicating vaccinia prime Sendai virus boost regimen and boosting by CD40Lm," *PLoS ONE*, vol. 7, no. 12, Article ID e51633, 2012.
- [34] H. Sato, C. Jing, M. Isshiki et al., "Immunogenicity and safety of the vaccinia virus LC16m8 Δ vector expressing SIV Gag under a strong or moderate promoter in a recombinant BCG prime-recombinant vaccinia virus boost protocol," *Vaccine*, vol. 31, no. 35, pp. 3549–3557, 2013.
- [35] H. Rammensee, J. Bachmann, N. P. N. Emmerich, O. A. Bachor, and S. Stevanović, "SYFPEITHI: database for MHC ligands and peptide motifs," *Immunogenetics*, vol. 50, no. 3-4, pp. 213–219, 1999.
- [36] J. D. Naik, C. J. Twelves, P. J. Selby, R. G. Vile, and J. D. Chester, "Immune recruitment and therapeutic synergy: keys to optimizing oncolytic viral therapy?" *Clinical Cancer Research*, vol. 17, no. 13, pp. 4214–4224, 2011.
- [37] A. Melcher, K. Parato, C. M. Rooney, and J. C. Bell, "Thunder and lightning: immunotherapy and oncolytic viruses collide," *Molecular Therapy*, vol. 19, no. 6, pp. 1008–1016, 2011.
- [38] M. J. Mastrangelo, H. C. Maguire Jr., L. C. Eisenlohr et al., "Intratumoral recombinant GM-CSF-encoding virus as gene therapy in patients with cutaneous melanoma," *Cancer Gene Therapy*, vol. 6, no. 5, pp. 409–422, 1999.
- [39] N. N. Senzer, H. L. Kaufman, T. Amatruda et al., "Phase II clinical trial of a granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-encoding, second-generation oncolytic herpesvirus in patients with unresectable metastatic melanoma," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 27, no. 34, pp. 5763–5771, 2009.
- [40] A. Vigil, O. Martinez, M. A. Chua, and A. Garcia-Sastre, "Recombinant Newcastle disease virus as a vaccine vector for cancer therapy," *Molecular Therapy*, vol. 16, no. 11, pp. 1883–1890, 2008.
- [41] C. M. Chuang, A. Monic, A. Wu, S. I. Pai, and C. Hung, "Combination of viral oncolysis and tumor-specific immunity to control established tumors," *Clinical Cancer Research*, vol. 15, no. 14, pp. 4581–4588, 2009.
- [42] T. Kottke, R. M. Diaz, K. Kaluza et al., "Use of biological therapy to enhance both virotherapy and adoptive T-cell therapy for cancer," *Molecular Therapy*, vol. 16, no. 12, pp. 1910–1918, 2008.
- [43] J. Qiao, H. Wang, T. Kottke et al., "Loading of oncolytic vesicular stomatitis virus onto antigen-specific T cells enhances the efficacy of adoptive T-cell therapy of tumors," *Gene Therapy*, vol. 15, no. 8, pp. 604–616, 2008.
- [44] A. Vanderplasschen, M. Hollinshead, and G. L. Smith, "Antibodies against vaccinia virus do not neutralize extracellular enveloped virus but prevent virus release from infected cells and comet formation," *Journal of General Virology*, vol. 78, no. 8, pp. 2041–2048, 1997.
- [45] A. Vanderplasschen, E. Mathew, M. Hollinshead, R. B. Sim, and G. L. Smith, "Extracellular enveloped vaccinia virus is resistant to complement because of incorporation of host complement control proteins into its envelope," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 95, no. 13, pp. 7544–7549, 1998.
- [46] M. Hishizawa, J. Kanda, A. Utsunomiya et al., "Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia: a nationwide retrospective study," *Blood*, vol. 116, no. 8, pp. 1369–1376, 2010.
- [47] J. Kanda, M. Hishizawa, A. Utsunomiya et al., "Impact of graft-versus-host disease on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia: a retrospective cohort study," *Blood*, vol. 119, no. 9, pp. 2141–2148, 2012.
- [48] T. Ishida, T. Joh, N. Uike et al., "Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter phase II study," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 30, no. 8, pp. 837–842, 2012.
- [49] H. Nishikawa, Y. Maeda, T. Ishida et al., "Cancer/testis antigens are novel targets of immunotherapy for adult T-cell leukemia/lymphoma," *Blood*, vol. 119, no. 13, pp. 3097–3104, 2012.
- [50] Y. Miyazaki, H. Fujiwara, H. Asai et al., "Development of a novel redirected T-cell-based adoptive immunotherapy targeting human telomerase reverse transcriptase for adult T-cell leukemia," *Blood*, vol. 121, no. 24, pp. 4894–4901, 2013.

3. 感染症

ムンプス

三重病院小児科 いはら としあき 庵原俊昭

ムンプスウイルスによる全身性ウイルス感染症である。流行時に認める2日間以上持続する耳下腺腫脹が特徴で、無菌性髄膜炎、脳炎、難聴、精巣炎、乳腺炎、卵巣炎などの合併症がある。ムンプスワクチンが予防に有効である。

診断のポイント

1. 問診 地域、園や学校での流行状況、家族内の発症、ワクチン接種歴について問診する。ムンプスならば、感染者と接触があつて通常16~18日後、急に耳下腺が腫脹する。

2. 診察所見 ムンプスの臨床像、およびムンプスワクチン接種後の副反応出現率を表に示す¹⁾。有痛性の耳下腺腫脹、顎下腺腫脹が特徴である。耳下腺部の疼痛は、酸っぱいものを食べたときに増強する。耳下腺腫脹時期と無菌性髄膜炎発症時期の時間的關係は一定しておらず、耳下腺腫脹開始前から腫脹消失後まで、いずれの時期でも無菌性髄膜炎を発症する。髄膜炎発症時には、発熱、頭痛、髄膜刺激症状を認める。予後は良好である。時に意識障害を伴う脳炎を合併する。脳炎の予後は不良である。

難聴の出現時期と耳下腺腫脹の時間的關係も一定していない。年長児や成人では、めまいの出現と同時に聴力が低下する。一過性の場合もあるが、永久に難聴が残る頻度は1/400~1/1,000で、多くは片側である。思春期以降の男性では精巣炎を、女性では乳腺炎、卵巣炎を合併する。ムンプス精巣炎発症者では、その後1.5%に精巣がんの発症を認める。

ムンプスワクチン接種歴や既往歴があつても、流行時に認める耳下腺腫脹の原因の多くはムンプスである。

3. ウィルス学的検査 一般には血清抗体検査が行われる。ワクチン接種歴がない初感染例の急性期血清抗体パターンは、ムンプスIgM抗体陽性、ムン

表 ムンプス自然感染の症状とワクチンの副反応 (文献1)より引用)

症状	自然感染	ワクチン
耳下腺炎	70%	3%
無菌性髄膜炎	50%	不明
細胞増多症候性	3~10%	1/2,000~20,000
脳炎	0.02~0.3%	0.4/1,000,000
難聴	1/400~1,000	1/6,000,000~8,000,000
精巣炎	25% ^{*2*}	ほとんどなし ^{*1}
両側腫脹	10% ^{*2}	ほとんどなし
乳腺炎	15~30% ^{*2}	ほとんどなし
卵巣炎	5% ^{*2}	ほとんどなし
腺炎	4% ^{*2}	ほとんどなし

第1三半期の妊婦が罹患すると27%は自然流産する
*1: 詳細な頻度は不明, *2: 思春期以降の頻度(小児ではまれ), *3: ムンプス精巣炎発症者の1.5%に精巣がん発症

プスIgG抗体陽性(低値)であり、ワクチン接種後のムンプス罹患例や再感染例の急性期血清抗体パターンは、ムンプスIgM抗体陰性または弱陽性、ムンプスIgG抗体高値[≥25.8 EIA (enzyme immunoassay) 価]である²⁾。ほとんどの例でムンプスIgM抗体が陽性になるのは、耳下腺腫脹開始3日後以降である。急性期と回復期に測定したEIA-IgG抗体有意上昇の基準は2倍である。

唾液からのウイルス分離や、polymerase chain reaction (PCR) 法、loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 法によるウイルスRNA検出は診断のゴールドスタンダードであるが、保険の適用がない。無菌性髄膜炎では、髄液からムンプスウイルスが分離される。尿からのウイルス分離率は唾液と比べると低率である。

4. その他の検査 血清アミラーゼの上昇は耳下腺炎に認められる所見であり、ムンプスに特異的ではない。一般にムンプスでは、末梢白血球数の増加はなく、CRPも陰性である。ムンプス精巣炎を合併するとCRPは上昇する。

重症度評価

耳下腺腫脹時に発熱を認める場合や両側の耳下腺腫脹を認めた場合は、耳下腺腫脹期間が長くなる。また、年齢が高くなるにつれて耳下腺腫脹期間が長くなる³⁾。ワクチン接種後のムンプス罹患例や再感

染例は、一般に軽症である（修飾ムンプス）²⁾。ムンプスワクチン接種後のムンプス罹患例において、唾液からムンプスウイルスが分離されない例は、分離陽性例よりも軽症の経過である。

基本病態 (四)

Paramyxoviridae 科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ある。接触感染および飛沫感染により感染したムンプスウイルスは、まず上気道粘膜と所属リンパ節で増殖した後、ウイルス血症により全身に広がり、親和性のある各臓器で増殖して臨床症状が出現する。このため、ムンプス流行時には、耳下腺腫脹を伴わないムンプスウイルスによる無菌性髄膜炎や難聴例を経験する。また左右の耳下腺腫脹時期も、ほぼ同時に腫脹する例から、時に1週間以上あけて反対側が腫脹する例もみられる⁴⁾。唾液腺腫脹の原因は、ムンプスウイルスの増殖とそれに伴う単核球の浸潤である。

治療・管理の実際

1. 治療 ムンプスウイルスに効果的な抗ウイルス薬はないので、対症的、保存的に治療する。耳下腺部の疼痛が強い場合は鎮痛薬を投与し、痛みのために十分な食事が摂れないときは輸液をする。

無菌性髄膜炎において、髄液の採取は頭痛や嘔吐の改善に効果のある場合がある。髄液細胞数増多が残っていても臨床症状が改善していれば、安静を継続する必要はない。年長児や成人では一時的に難聴を認めることがある。ATP 製剤による治療が試みられているが、効果は不明である。ムンプス治癒後に気づかれる難聴の予後は不良である。

2. 感染のコントロール 2008年米国では、唾液や咽頭ぬぐい液のウイルス分離、遺伝子検出結果から、ムンプス感染者の就業および就学停止期間を耳下腺腫脹開始後5日間に改訂した。わが国でも、ムンプスの登校停止期間が再検討され、2012年に改正された「学校保健安全法施行規則」によると、ムンプスの登校停止期間は、「耳下腺腫脹が消失するまで」から「耳下腺、顎下腺又は舌下腺の腫脹が発現した後5日を経過し、かつ、全身状態が良好になるまで」に改められた。わが国では、成人の休業期間

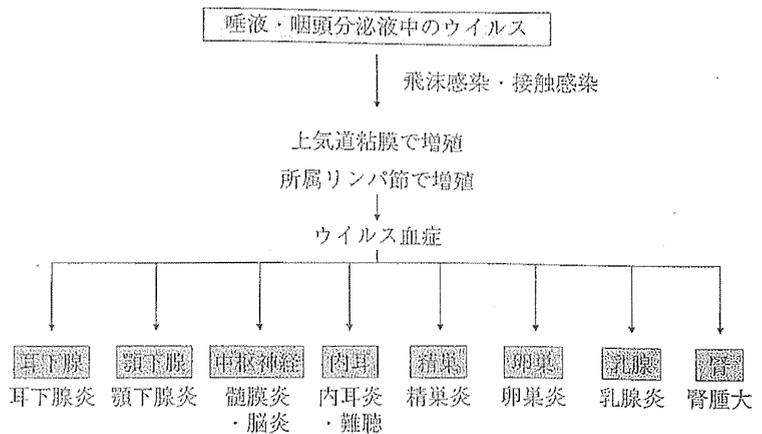


図 ムンプスウイルスの体内での増殖動態

私の治療方針

ムンプスワクチンは任意接種であるが、保育所や幼稚園などの集団生活に入る前に受けておきたいワクチンである。ムンプスワクチンの副反応である耳下腺腫脹の発症頻度は、1歳児に接種したほうが年長児に接種したときよりも低率であること⁵⁾、1歳早期に接種すると高い集団免疫率が維持され流行抑制が期待されることから、1歳児にムンプスワクチン接種をすすめている。ムンプス流行時に時に発症することもあるが、自然感染よりも軽く経過する²⁾⁶⁾。また、無菌性髄膜炎を合併するリスクも1/10に低下する。

ムンプスワクチン接種者がムンプスを発症したとしても、周囲に感染させるリスクは、ワクチン接種歴がない自然感染による発症者よりも低率である。耳下腺腫脹開始後5日を経過しなくても、耳下腺腫脹が消退し始めれば登校を許可している。

も学校保健安全法施行規則に準じて取り扱われている。なお、片側が腫れた後5日以上経過して反対側耳下腺腫脹を認めた例では、反対側耳下腺腫脹が始まると唾液からムンプスウイルスが分離されるため⁴⁾、反対側耳下腺腫脹開始から耳下腺腫脹が小さくなり始める頃までは登校を停止する必要がある。

ムンプスワクチンの緊急接種は、接触当日に接種すると発症予防効果は57%であり、接触翌日以降で

は全例発症するが、発症したとしても軽症化する⁷⁾。

わが国では、星野株と鳥居株の2種類のムンプスワクチンが市販されている。わが国のムンプスワクチンの有効率は80~90%である。ムンプスワクチンの副反応の頻度を表に示す。ムンプスウイルスは中枢神経系に親和性があるウイルスであり、ワクチン株においてもその親和性は残っているが、無菌性髄膜炎の発症頻度は、自然感染の1/200~1/2,000である。また、ムンプスにおいて予後の悪い脳炎、難聴の頻度はきわめてまれである。

最新ガイドライン/ロビタンス

欧米では、麻疹・ムンプス・風疹 (MMR) ワクチンとして2回接種がすすめられている。欧米のデータでは、1回接種を受けたときの有効率は66%、2回接種を受けたときの有効率は86%である⁸⁾。欧米のMMR ワクチンに含まれる Jeryl Lynn (JL) 株の無菌性髄膜炎発症率は1/1,000,000と きわめて低率であるが、JL株を使用している国では、多くの人が2回接種を受けていても、時に高校生や大学生を中心にムンプスが流行する。Urabe株のほうが有効率は優れているが、無菌性髄膜炎の合併頻度はUrabe株のほうが高率である。星野株と鳥居株の有効率はUrabe株と同等である。

ムンプスワクチンの定期接種を1回行っている国では、患者数は90%減少し、2回定期接種を行っている国では99%減少しているが、日本のように定期接種をしていない国では、ムンプスの流行が続いている。わが国では、毎年約1,000人がムンプス難聴を発症していると推計されている。

近年のトピックス

平成24年度の「予防接種法」改正時の国会の附帯決議を受け、ムンプスワクチンの定期接種化が検討されている。定期接種化にあたって問題となるのは、定期接種に用いるワクチン株とワクチンの接種回数、接種時期である。ワクチン株については、安全性は高いが有効性が劣るJL株を用いるか、安全性は劣るが有効性が高い日本のワクチン株を用いるかが課題となっている。また、接種回数に関しては2回接種が予定されている。初回接種時期は、ワクチン接種後の副反応発症率をもっとも低い1歳時が適

当であり、2回目の接種時期は、①現在のムンプス好発年齢(3~6歳)、②ワクチン接種率が上昇すると罹患年齢が上昇すると予測されることから、MR ワクチンと同様に小学校就学1年前、が提唱されている。

ピットフォールと対策

急に耳下腺が腫脹する疾患として、ムンプス以外にも化膿性耳下腺炎、反復性耳下腺炎、唾石などがある。ワクチン接種歴や既往歴にかかわらず、ムンプス流行時期に認める急性耳下腺腫脹は、多くはムンプスであるが、ムンプスが流行していないときの急性耳下腺腫脹の原因は、多くはムンプス以外である。診断が不確定なときは、唾液からのウイルス分離や血清ムンプスIgM抗体、ムンプスIgG抗体を測定する。耳下腺の超音波検査で多数の嚢胞を認めたときは、反復性耳下腺炎による耳下腺腫脹である。反復性耳下腺炎の多くは1日で耳下腺腫脹は消失する。

ムンプス流行時、およびムンプスワクチン接種後16日以内に認める耳下腺腫脹は、野生株の自然感染による発症であり、ワクチンによる臨床反応は接種後17~21日頃に出現する⁹⁾。ウイルス分離やウイルス遺伝子の検査を行い、由来株を確認することが大切である。ワクチン接種後に症状が出現したとしてもワクチン株が周囲へ感染することはきわめてまれであるが、野生株は周囲へ感染する。

文献

- 1) 庵原俊昭：日本臨牀 65 (Suppl. 3) : S380-S383, 2007
- 2) 庵原俊昭・他：小児内科 41:1012-1016, 2009
- 3) 庵原俊昭：小児科 43:217-222, 2002
- 4) 庵原俊昭：小児科臨床 60:2215-2221, 2007
- 5) 庵原俊昭：臨床とウイルス 38:386-392, 2010
- 6) 落合 仁・他：小児科臨床 60:489-494, 2007
- 7) 落合 仁・他：小児科臨床 51:908-912, 1998
- 8) Plotkin SA et al.: Mumps vaccine. Vaccine. 5th eds., Saunders, 435-465, 2008
- 9) 落合 仁・他：小児科臨床 61:805-809, 2008

著者連絡先

〒514-0125 三重県津市大里窪田町 357
三重病院小児科
庵原俊昭

6. 幼稚園における感染症の実態とその予防

国立病院機構三重病院 小児科 いはらしあき
庵原俊昭



KEY WORDS

幼稚園, 感染症対策, ワクチン, 手指衛生, 登園停止

はじめに

保育園や幼稚園などの保育施設は、園児の年齢的および免疫学的特徴から種々の感染症が流行しやすい場所である¹⁾²⁾。園で流行した感染症は、子どもから家族に感染し、さらに地域に感染が拡大する危険性がある。園児から保護者への感染は、急性胃腸炎では40%、発熱を伴う急性気道感染症では36%とされている³⁾。地域で感染症を流行させないためにも、園での感染管理は大切である。本稿では幼稚園を含めた保育施設での感染管理について解説する。

I. 保育施設における感染症対策の特徴

園での感染管理は、通園している子どもだけではなく、子ども達をケアしている保育職員も対象である。園児の間で感染症が流行しやすい要因として、①排便や排尿のコントロールが困難で、おむつやトイレの介助を保育職員が行っていること、②周囲の物を口に入

る機会や周囲をなめ回す機会が多いこと、③唾液分泌のコントロールが困難なこと、④子ども同士が直接触れあう機会が多いこと、⑤多くの病原体に対する免疫を持たないこと、等が挙げられる¹⁾。保育施設で感染するリスクが高い病原体を感染様式ごとに表1にまとめた。なお、幼稚園や保育園は、園児の保護者に感染症対策を含めた健康教育を行う絶好の場所である。

II. 感染症対策の三大要素

感染症対策の三大要素とは、①感染源対策、②感染経路対策、③感受性宿主対策である。感染源対策とは感染症に罹患している園児や保育職員への対策である。園や学校で感染管理を要する感染症が学校感染症であり、学校保健安全法施行規則により3種類に分類されている(表2)。登校停止期間は、第一種感染症に該当する感染症では完全に治癒するまで、第二種感染症に該当する感染症では、各感染症により出席停止期間が決められているが、病状により学校医その他の医師が

表1 感染様式からみた保育施設で感染する主な病原体（文献1から作表，一部改編）

感染様式	細菌	ウイルス	その他
糞口感染	<ul style="list-style-type: none"> ・カンピロバクタ ・サルモネラ属 ・大腸菌 O157：H7など ・<i>Clostridium difficile</i> ・赤痢菌属 	<ul style="list-style-type: none"> ・アストロウイルス ・ノロウイルス ・サポウイルス ・腸管アデノウイルス ・ロタウイルス ・エンテロウイルス 	<ul style="list-style-type: none"> ・クリプトスポリジウム ・ジアルジア
呼吸器感染	<ul style="list-style-type: none"> ・百日咳菌 ・インフルエンザ菌 b 型 ・肺炎球菌 ・髄膜炎菌 ・A群連鎖球菌 ・結核菌 	<ul style="list-style-type: none"> ・アデノウイルス ・インフルエンザウイルス ・パラインフルエンザウイルス ・メタニューモウイルス ・ライノウイルス ・麻疹ウイルス ・風疹ウイルス ・ムンプスウイルス ・水痘帯状疱疹ウイルス ・パルボウイルス B19 ・RS ウイルス 	
ヒトヒト接触感染	<ul style="list-style-type: none"> ・A群連鎖球菌 ・ブドウ球菌 	<ul style="list-style-type: none"> ・単純ヘルペスウイルス ・水痘帯状疱疹ウイルス 	<ul style="list-style-type: none"> ・しらみ ・疥癬
血液・尿・唾液の接触		<ul style="list-style-type: none"> ・サイトメガロウイルス ・単純ヘルペスウイルス 	
血液媒介感染		<ul style="list-style-type: none"> ・B型肝炎ウイルス 	

表2 学校感染症の種類（学校保健安全法施行規則第18条）

・第一種感染症

エボラ出血熱，クリミア・コンゴ出血熱，痘瘡，南米出血熱，ペスト，マールブルグ熱，ラッサ熱，ポリオ，ジフテリア，重症急性呼吸器症候群（病原体がSARS（サーズ）コロナウイルスであるものに限る），鳥インフルエンザ（病原体がインフルエンザウイルスA属インフルエンザAウイルスであっては其の血清型がH5N1であるものに限る）

*上記の他，新型インフルエンザ等感染症，指定感染症及び新感染症

・第二種感染症

インフルエンザ（鳥インフルエンザ（H5N1）を除く），百日咳，麻疹，流行性耳下腺炎（おたふくかぜ），風疹，水痘（みずぼうそう），咽頭結膜熱（プール熱），結核，髄膜炎菌性髄膜炎

・第三種感染症

コレラ，細菌性赤痢，腸管出血性大腸菌感染症，腸チフス，パラチフス，流行性角結膜炎，急性出血性結膜炎その他の感染症

*この他に条件によっては出席停止の措置が必要と考えられる疾患として，溶連菌感染症，ウイルス性肝炎，手足口病，伝染性紅斑（りんご病），ヘルパンギーナ，マイコプラズマ感染症，流行性嘔吐下痢症，アタマジラミ，水いぼ（伝染性軟疣腫），伝染性膿痂疹（とびひ）

表3 代表的な学校感染症の出席停止の期間

感染症	日本の基準（学校保健安全法施行規則）
インフルエンザ	発症した後5日を経過し、かつ解熱した後2日(幼児にあっては3日)を経過するまで
百日咳	特有の咳が消失するまで、または5日間の適正な抗菌薬による治療が終了するまで
麻疹	解熱した後3日を経過するまで
流行性耳下腺炎	唾液腺の腫脹が発現した後5日を経過し、かつ全身状態が良好であること
風疹	発疹が消失するまで
水痘	すべての発疹が痂皮化するまで
咽頭結膜熱	主症状が消退した後2日を経過するまで
結核	病状により感染のおそれがないと認めるまで*
髄膜炎菌性髄膜炎	病状により感染のおそれがないと認めるまで*
腸管出血性大腸菌	病状により感染のおそれがないと認めるまで*
溶連菌感染症	抗菌薬1～2日間服用後
マイコプラズマ感染症	全身状態が改善して元気なとき
ウイルス性胃腸炎	激しい下痢嘔吐がなくなってから
結膜炎	病状により感染のおそれがないと認めるまで*
伝染性紅斑	発疹出現時には感染力がないので登校可

腸管出血性大腸菌：腸管出血性大腸菌感染症

*学校医その他の医師が感染のおそれがないと判断した時は登校が許可される

伝染のおそれがないと認めるときは登校が認められている（表3）。第三種感染症に該当する感染症は、病状により学校医その他の医師において伝染のおそれがないと認めるまでである。なお、学校感染症に含まれない感染症で、通園を休ませる一般的な症状と対応を表4に示した¹⁾。園での保育に支障がない軽症の上気道炎や胃腸炎、中耳炎は登園が認められている。

ヒトヒト感染する感染症の感染経路対策の基本は石けんを用いた手洗いである。流水で15秒以上が基本である。胃腸炎だけではなく、気道感染症も予防される。蚊などのベクター介在感染症の感染予防対策は、手足を衣服で覆い、覆うことができない皮膚に防虫剤を塗布することである。低濃度の防虫剤の作用時間は2時間程度である⁴⁾。食物による感染症や食中毒を予防するために、食物の保存温度の管理が大切である。

吐物や下痢便、血液を含む体液を処理するときは、職員は使い捨て手袋とマスクを着用

する。新たに作成した10倍希釈の家庭用漂白剤（キッチンハイター[®]など）で汚染部位を30秒間消毒した後、使い捨てのペーパータオルで拭き取る。拭き取ったペーパータオルや使用した手袋は、ビニール袋に入れ、口をかくたく閉めてから廃棄する。漂白剤が衣類などに飛び散らないよう注意が必要である。

感受性者対策とは、免疫を持たない園児や保育職員への対策である。日頃からのバランスのとれた食事や運動が勧められる。特異的な感受性者対策がワクチン接種である。

III. ワクチン接種

ワクチン接種の目的は、個人の発症予防と集団での流行抑制である。個人予防のためには、定められたワクチンを適切な年齢のときに、適切な回数接種することが基本である。接種が不十分な場合は就園前にかかりつけ医と相談し、必要なワクチンを就園までに済ましておきたい。園児が必要とするワクチンの種類を表5に示した。2014年10月から水

表4 子どもの通園を休ませる一般的な基準（文献1から作表）

症状	管理
・ 保育活動に参加できないと保育職員が判断する場合	・ 疾患が治癒し保育活動に参加できるまで休ませる
・ 活動性が低下する発熱，倦怠感，不機嫌，持続的啼泣，呼吸困難，急速に広がる発疹などの重症な場合	・ 医療機関を受診させ，症状が改善するまで休ませる
・ 発熱や活動性低下を伴う発疹性疾患	・ 医療機関を受診させ，感染性がないことが判明するまで休ませる
・ 持続する腹痛（2時間以上）または発熱，脱水やその他の全身症状を伴った間欠的な腹痛	・ 医療機関を受診させ，症状改善まで休ませる
・ 24時間以内の2回以上の嘔吐	・ 症状がおさまるまで休ませる．嘔吐が感染性のものではなく，水分摂取が可能で保育活動に参加できる場合は除く
・ 下痢または血液や粘液を含む便	・ 医療機関を受診させ，症状改善まで休ませる
・ 口腔内病変	・ よだれを止めることができない場合，感染力がないと判断されるまで休ませる
・ 皮膚病変	・ 皮膚露出部の病変は耐水性のドレッシング剤で覆う

痘ワクチンは定期接種となった。標準的な接種期間は，1回目は生後12カ月から15カ月に至るまでの間であり，2回目は初回終了後6カ月から12カ月に至るまでの間である。任意接種のワクチンは受けなくてもいいワクチンではなく，集団生活を送るうえで受けておきたいワクチンである。

本邦ではB型肝炎ウイルス（Hepatitis B virus, HBV）母子感染予防事業により，キャリア率が事業開始前の0.26%から1995年には0.024%となり，さらに2006～2008年には0.005%に低下した⁵⁾。世界保健機関は，キャリア率が2%以上の国は1%未満を目標として出生児全員にHBVワクチン接種を勧めているが，本邦はその基準に該当しない国である。極めて稀だが園でのHBVの水平感染が起こるリスクはあるので，HBV水平感染予防を希望する場合はHBVワクチンを接種

する。

保育職員もワクチン接種が勧められる。可能ならば，麻疹，風疹ワクチンは2回の接種が，水痘やムンプスに罹患していない人は1回のワクチン接種が勧められる。インフルエンザワクチンは毎年の接種が勧められる。保育職員は園児の血液や唾液を含む体液に触れる機会が多いので，HBVワクチン接種も推奨される。本邦では成人の百日咳対策は行われていないが，米国では保育職員には10年ごとにジフテリア・百日咳・破傷風（DPT）ワクチンの接種が勧められている。

ワクチンによる集団予防の目安として集団免疫率がある。集団免疫率とは，この数字以上の人が免疫を持つと，その集団では当該感染症の流行がおこらない免疫率である。（自然感染により免疫を獲得した人＋ワクチン接種により免疫を獲得した人）÷集団の人数×

表5 園児が必要とするワクチンの種類と接種回数

定期接種		任意接種	
ワクチン	接種回数	ワクチン	接種回数
Hib	4 *	ロタウイルス	2 / 3
PCV	4 *	B型肝炎	3
DPT-IPV	4	おたふくかぜ	1
BCG	1	インフルエンザ	毎年2
麻疹・風疹	1 / 2		
水痘	2		
日本脳炎	3		

*接種を開始した年齢により接種回数が異なる

Hib：インフルエンザ菌b型，PCV：肺炎球菌結合型ワクチン，DPT-IPV：ジフテリア百日咳破傷風-不活化ポリオウイルス混合ワクチン

表6 流行抑制のための集団免疫率

感染症	場所	基本再生産数	集団免疫率 (%)
麻疹		16～21	90～95
百日咳		16～21	90～95
ムンプス		11～14	85～90
水痘		8～10	90
風疹		7～9	80～85
ポリオ		5～7	80～86
天然痘		5～7	80～85
ジフテリア		6～7	85
インフルエンザ	小学校	2	50*
	コミュニティ	1.5	30

R_0 ：基本再生産数，集団免疫率 = $(1 - 1/R_0) \times 100$

100で表される。代表的なワクチン予防可能疾患の集団免疫率を表6に示した。集団免疫率が高い感染症ほど、一人の感染者が免疫のない人に感染させる数（基本再生産数）が高く、短時間の接触時間で感染させる。因みに集団免疫率が一番高い麻疹では、同じ部屋に20分以上一緒にいると感染する。インフルエンザの基本再生産数は小学校では2と、麻疹の1/10以下である。インフルエンザは多くの人が思っているほど感染力が強くない感染症

である。

IV. 代表的な感染症の感染症対策

感染症ごとに流行拡大防止策は異なっている。代表的な感染症について紹介する。

1. インフルエンザ

本邦は、幼稚園や学校はインフルエンザを拡大させる場所として捉え、クラス内で発症者が増加すると学級閉鎖や学年閉鎖を行っている。学級閉鎖をするならば、一次発症者か

ら感染した二次発症者が感受性者に感染させないために、二次感染者がすべて発症してしまうインフルエンザの最大潜伏期間である4日以上閉鎖する必要がある。なお、学級閉鎖は日本のインフルエンザ対策であり、米国やオーストラリアではインフルエンザ流行時でも学級閉鎖は行っていない。米国における乳幼児のインフルエンザ対策の基本は、インフルエンザワクチン接種である。

学校保健安全法施行規則によると、本邦におけるインフルエンザ発症者の出席停止期間は、発症した後5日を経過し、かつ解熱した後2日を経過するまで、であり、幼児では解熱後のインフルエンザ排泄期間が成人よりも長いため、解熱した後3日を経過するまでとなっている。抗インフルエンザ剤を使用すると発熱期間は短縮される。主治医が伝染のおそれがないと判断したときは登園が許可される。

2. 百日咳

百日咳では、適正な抗菌薬が使用され周囲への感染力がなくなっても、特有の咳が1カ月間以上持続する。5日間適正な抗菌薬（マクロライド系薬）が使用されれば、咳が残っていても登校は可能である。家族内接触者には抗菌薬の投与とワクチン接種が推奨される。

3. 麻疹

本邦では、麻疹の登園停止期間は解熱後3日を経過するまでであり、米国では発疹出現後4日間である。麻疹に対する免疫が不明な園児は72時間以内に麻疹ウイルスを含むワクチンを接種する。ワクチンの接種を受けた園児は登園が許可される。

4. 流行性耳下腺炎（ムンプス）

左右の耳下腺がほぼ同じ時期に腫脹した例では、唾液腺からムンプスウイルスが検出されるのは、耳下腺腫脹3日前から腫脹5日後までである。耳下腺腫脹後5日を経過し、全

身状態が良好ならば、耳下腺の腫脹が持続していても登園が許可される。なお、ムンプスウイルスによる耳下腺腫脹は、ときに片側が腫れた後7～10日経過して反対側が腫脹することがある⁶⁾。反対側が腫脹するときもムンプスウイルスが分離されるので、遅れて反対側が腫脹したときは、この時期から5日間登園を休ませる必要がある。

ムンプスワクチンの緊急接種の効果は認められていないが、流行時にムンプスに対する免疫が不明なものにはムンプスワクチンの接種が勧められる。ワクチン接種により多くの子どもが迅速に免疫を持つことで、流行を早期に終息させることが可能となる。

5. 風疹

本邦の登園停止期間は発疹が消失するまでであるが、咽頭拭い液のウイルス分離の結果から、米国では登園停止期間は発疹出現後6日間である。園で風疹の発症が認められた場合、免疫が不明な園児には風疹ワクチン接種が勧められる。米国小児科学会は、風疹ワクチンの緊急接種は理論上発症予防が可能であると考えている。

6. 水痘（みずぼうそう）

水痘の登園停止期間は、本邦も米国もすべての発疹が痂痂化するまでである。水痘ワクチン接種を受けた園児が水痘を発症した場合、水疱を形成しないときがある。水疱を形成しないときは、米国では新しい皮疹が出現しなくなれば登園を許可している。

園で水痘発症者を認めたとき、免疫が不明な者は接触後3～5日以内に水痘ワクチンを受けることが勧められる。水痘ワクチンも2回接種が勧められるワクチンであり、1回しか受けていない園児で、保護者が発症予防を希望するときは、可及的早急に2回目の接種が勧められる。

7. 咽頭結膜熱（プール熱）

本邦の登園停止期間は主要症状（発熱、眼

脂など)が消退した後2日を経過するまでであり、米国では眼脂が消失するまでである。咽頭結膜熱はアデノウイルスによる感染症である。アデノウイルスはエンベロープを持たないDNAウイルスであるため、アルコールに対して耐性を示す。眼脂で汚染された場合は石けんを使った手洗いが大切である。

8. 結核

排菌をしている開放性結核の場合は、感染のおそれがないと認めるまでは登園は停止である。潜在性結核でイソニアチドの化学予防(潜在性結核の治療)を受けている場合は、周囲への感染リスクがないため登園は許可される。

9. 髄膜炎菌性髄膜炎

乳幼児や寮生活を送っている高校生や大学生の間で流行する感染症であるが、本邦では報告数が少ない感染症である。世界ではサバンナ気候帯が髄膜炎菌性髄膜炎の好発地域であり、髄膜炎菌ベルトと呼ばれている。

10. 伝染性紅斑(リンゴ病)

パルボウイルス B19による感染症である。特徴的な皮疹が出現する前が感染時期であり、皮疹が出現したときは感染力がないため登園は許可される。保育施設で伝染性紅斑が流行しているとき、職員が妊娠していたとしても胎児に悪影響が出るのは1%未満であるため、米国では伝染性紅斑流行時に妊娠している職員を勤務から外す必要はないとしている。

11. 単純ヘルペスウイルス (Herpes simplex virus, HSV)

ヘルペス口内炎を発症すると流涎の量が増加する。HSVは涎の中に含まれており、接触感染で周囲の園児に感染させるリスクがある。米国では涎のコントロールができない子どもは、口内炎が治癒するまで登園を禁止している。本邦ではHSVの登園停止基準はないため、病状により医師が伝染のおそれがないと認めるまでが適応される。

いと認めるまでが適応される。HSVの感染予防のためには流水での手洗いが大切である。

12. サイトメガロウイルス (cytomegalovirus, CMV)

CMV抗体陽性の母親から生まれた子どもは、産道を通過するときや母乳からCMVの感染を受ける。CMVに感染した子どもは数年間間欠的に唾液や尿にウイルスを排泄している。保育施設に通う抗体陰性の子どもは、水平感染により他児からCMVの感染を受けるため、家庭にいる子どもよりもCMV感染率が高率である。感染した園児は、園では抗体陰性の保育職員に、家庭では抗体陰性の母親にCMVを感染させる危険性がある。成人がCMVに感染しても多くは無症状であるが、ときに伝染性単核球症様の症状が出現する。抗体陰性の妊婦にCMVが感染すると、胎児にCMVが感染し先天性CMV感染児を出産するリスクが高くなる。米国では保育職員のCMV抗体陽転率は年間8~20%である¹⁾。

本邦の思春期のCMV抗体陽性率は年々低下し、近年の陽性率は欧米先進国と同様の50~60%である⁷⁾。妊娠中の保育職員や母親は、子どものおむつを交換するときは手袋を着用し、交換後は手袋を外し、流水での手洗いが推奨されている。

13. B型肝炎ウイルス (HBV)

血液を介する感染症のうち感染力が最も強いのはHBVであり、次いでC型肝炎ウイルス (hepatitis C virus, HCV)、ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus, HIV)の順である。HBVは咬傷、擦過傷により損傷を受けた皮膚や治療が不十分な皮膚炎を通して、血液や体液に含まれるHBVが侵入して感染が成立する⁸⁾。本邦乳幼児のHBVキャリア率は極めて低率であるので、保育施設で水平感染を受けるリスクは低率で

ある。

14. その他

溶連菌感染症と診断された児は、適切な抗菌剤が1日間以上投与されれば登園が許可される。腸管出血性大腸菌に感染した児は、2回の便培養で菌が検出されなければ登園が許可される。膿痂疹やアタマジラミの感染では原則登校は許可される。

📖 おわりに

幼稚園を中心とした保育施設における感染症対策について解説した。子どもの特徴から幼稚園は感染症が流行しやすい場所であり、子どもから家庭に感染症が拡大するリスクがある。園での感染対策の基本は石鹸を用いた流水での手洗いとワクチン接種である。幼稚園では園児だけではなく保育職員も対象にした感染対策を図ることが大切である。

- 1) AAP: 家庭外で保育される小児. R-Book 2012. 日本小児医事出版社. 東京, p.133~152, 2013
- 2) 庵原俊昭: 保育園・幼稚園などの保育施設における感染症対策. 小児科臨床 66: 161~167, 2013
- 3) Sacri AS, De Serres G, Quach C et al: Transmission of acute gastroenteritis and respiratory illness from children to parents. *Pediatr Infect Dis J* 33: 583~588, 2014
- 4) AAP: 蚊媒介感染症の予防. R-Book 2012. 日本小児医事出版社. 東京, p.209~211, 2013
- 5) Torii Y, Kimura H, Ito Y et al: Clinico-epidemiological status of mother to child infections: a nationwide survey in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 32: 699~701, 2013
- 6) 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. 日本小児科医会会報 36: 163~166, 2008
- 7) 庵原俊昭: 先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染症の病態・診断・治療・予防—後方視的診断も含めて—. *産婦人科の実際* 61: 1301~1309, 2012
- 8) 田尻 仁: 小児B型肝炎診療指針と日常診療. *小児感染免疫* 21: 130~136, 2009

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆

ムンプスワクチン：定期接種化への流れ

庵原 俊昭 国立病院機構 三重病院 小児科

落合 仁 落合小児科医院

〔論文要旨〕

ムンプスは発症時の年齢が高くなるほど臨床症状が明確となり、無菌性髄膜炎、難聴、精巣炎などの合併症発症率が高くなる感染症である。ムンプスワクチンも接種時の年齢が高くなるほど耳下腺腫脹や無菌性髄膜炎などの副反応発症率が高くなる。ムンプスワクチン株は安全性を重視すると有効性が低下し、有効性を重視すると安全性が低下する。ムンプスやムンプスワクチンの臨床的特徴を考慮し、有効性が高い本邦ムンプスワクチン株を低年齢時に接種すれば、効果的にしかも安全に接種できると推察される。ムンプスワクチン定期接種に向け、安全性と有効性の両立を図るために本邦ムンプスワクチン株を1歳時に接種することを提唱する。

Key Words：ムンプス ムンプスワクチン 定期接種 接種年齢 安全性

1. はじめに

ムンプスは、流行性耳下腺炎やおたふくかぜとも呼ばれ、パラミクソウイルス科ルブ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ある。潜伏期間は通常16～18日である。48時間以上持続する急性耳下腺腫脹が臨床像の特徴である。合併症として無菌性髄膜炎、脳炎、難聴、精巣炎などがある。

ムンプスはワクチン予防可能疾患である。ムンプスワクチンを1回定期接種している国では、ムンプス患者数が90%減少し、2回定期接種している国ではムンプス患者数が99%減少している¹⁾。本邦は先進国で唯一ムンプスワクチンの定期接種を行っていない国である。現在もムンプス流行が持続しており、中進国を含めた世界各国でムンプスワクチンの定期接種化が進む

と、ムンプス輸出国と揶揄される危険性がある。

ムンプス臨床像の特徴から、本邦ムンプスワクチンが抱える問題点を整理し、ムンプスワクチン定期接種化に向けての対策について提言する。

2. ムンプス臨床像の特徴

ムンプス臨床像の特徴は、感染を受けた年齢により重篤度が異なることである^{2,3)}。全年齢を通じた顕性感染率は70%であるが、感染を受けた年齢により顕性感染率は異なっている(表1)。1歳の顕性感染率は20%であり、その後年齢が高くなるにつれ顕性感染率は上昇し、4歳以上では90%程度である⁴⁾。耳下腺の腫脹期間も1～3歳群が一番短く、年齢が高くなるにつれて長くなり、10～13歳群の平均腫脹期間は7.4日である²⁾。

Mumps vaccine : progress toward the routine vaccination

Toshiaki IHARA, National Hospital Organization Mie National Hospital, Department of Pediatrics

Hitoshi OCHIAI, Ochiai Pediatric Clinics

別刷請求先：庵原俊昭 〒514-0125 三重県津市大里篠田町357

Tel : 059-232-2531 Fax : 059-232-5994 E-mail : ihara@mie-m.hosp.go.jp

ムンプスウイルスは腺組織と神経組織に親和性が高いウイルスである。急性耳下腺腫脹時に髄液の検査を行うと、50%に髄液細胞数の増多を認めるが、頭痛、嘔吐などの臨床症状（無菌性髄膜炎）を認めるのは3~10%である（表2）。

年齢によるムンプス髄膜炎発症リスクについては十分に検討されていない。三重県で行った臨床研究を紹介する⁵⁾。三重県感染症サーベイランスによるとムンプス自然感染による1~14歳の報告数は、2000~2009年の10年間で21,075人であり、表1に示す顕性感染率から求めた各年齢群の推定感染者数は27,743人となる（表3）。次に、2006~2013年の8年間に国立病院機構三重病院小児科に入院したムンプス髄膜炎患者数は29人、1999~2013年の15年間に伊勢日赤病院小児科に入院した患者数は44人、合計73人であり、4~6歳群の29人が最多であった。ムンプス推定感染者数およびムンプス髄膜炎発症者数

から求められる年齢群別の発症リスク（オッズ比、OR）は、1歳群が最も低く、年齢が上昇するにつれて上昇し、10~14歳群ではORは7.01であった。

ムンプス難聴の発症率も年齢が高くなるにつれ上昇している^{6,7)}。成人では一過性難聴の頻度は23人に1人と高頻度であり、永久の難聴を遺す頻度は成人1/300であるが、小児の難聴率は1/1,000である。

3. ムンプスの疾病負担

ムンプスは数年毎に流行する感染症である。毎年同じ割合で発症すると仮定し、年間120万人が出生したとすると、顕性感染率は70%であるので年間発症者数は84万人である（表2）。無菌性髄膜炎の発症率を5%、脳炎を0.1%、片側難聴の発症を0.1%（1/1,000人）とすると、年間発症者数は、無菌性髄膜炎42,000人、脳炎

表1 年齢別顕性感染率（左）と年齢群別耳下腺腫脹期間（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(75%)	<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2,3,4から作表)

表2 推定されるムンプスの年間患者数と合併症発症数

項目	自然感染		ワクチン	
	割合 (%)	人数/年間	割合 (%)	人数/年間
毎年の出生数	100	120万人	100	120万人
顕性感染者数	70	84万人	90*	108万人
無菌性髄膜炎	3~10	2.5~8.4万人	1/20,000	54人
脳炎	0.02~0.3	168~2,520人	極めてまれ	NA
難聴 片側	0.1~0.25	840~2,100人	極めてまれ	NA
成人発症	1.4	1,176人		
男性発症	50+	588人		
精巣炎発症	25+	147人	極めてまれ	NA

*接種率を90%と仮定する NA: not applicable +: 成人発症者に占める割合

840人、難聴840人となる。本邦の成人発症者の割合は、感染症サーベイランスのデータによると1.4%であるので、成人期に1,170人がムンプスを発症する。発症者の半分以上が男性とし、男性の25%が精巣炎を発症するので、精巣炎発症者数は147人となる。無菌性髄膜炎、脳炎、精巣炎を発症した人全員が入院したとすると、年間入院患者数は43,000人となる。

ムンプスによる本邦入院患者数の調査は2回

行われている^{8,9)}。平成16年に行われた調査では、アンケート回収率37.4%で報告数が1,186人であり、年間推定入院患者数は3,171人となる(表4)⁹⁾。平成21年から3年間の調査では、アンケート回収率が18.9%で平均入院患者数が1,603人であり、年間推定入院患者数は8,480人となる⁹⁾。この数字は、理論上推定されるムンプスによって入院する患者数の1/5~1/14である。ムンプスは数年毎に大きな流行がある感染

表3 年齢群別推定患者数あたりの無菌性髄膜炎合併リスク (ムンプス自然感染)

年齢群	報告数	顕性感染率	推定感染者数	髄膜炎	OR
1歳	775	20	3,875	4	1
2~3歳	4,271	71.2	5,999	10	1.61
4~6歳	10,362	89.7	11,551	29	2.43
7~9歳	4,304	89.7	4,798	19	3.84
10~14歳	1,363	89.7	1,520	11	7.01

報告数：三重県感染症サーベイランス(2000年~2009年)の報告数

顕性感染率：小児内科 1,988；10:1,357から

ムンプス髄膜炎：三重病院と伊勢日赤病院の入院患者数

表4 ムンプスによる入院患者数の調査

項目	調査1		調査2			
	報告数	推定数	報告数	報告数 (再掲)	推定数	推定数 (再掲)
ムンプスの重症化	257	687	226		1,194	
ムンプスの合併症	763	2,040	1,236		6,542	
髄膜炎				841		4,450
脳炎・脳症				17		90
脱水症				189		998
精巣炎				123		653
卵巣炎				0.3		2
難聴				39		206
膝炎(疑いを含む)				27		143
ムンプスによる基礎疾患の悪化	15	40	17		90	
入院中にムンプス発症			35		183	
その他	151	404	89		471	
合計	1,186	3,171	1,603		8,480	

患者推定数は、調査1の回収率37.4%、調査2の回収率18.9%から算出(推定数=報告数÷回収率×100)。

(文献8,9から作表)

症であり、調査した年の流行規模により入院患者数が異なる可能性がある。

ムンプスによる入院の最も多い原因は髄膜炎や脱水症等の合併症によるものであり、次いでムンプスの重症化である(表4)。合併症で入院する割合は全入院例の64.3~77.1%である。ムンプスの合併症で多いのは無菌性髄膜炎(68.0%)であり、次いで脱水症(15.3%)、精巢炎(10.0%)、難聴(3.1%)である⁹⁾。

ムンプスワクチン後の無菌性髄膜炎の入院患者数は、調査1では8人、調査2では3年間で40人であった^{8,9)}。アンケート回収率から推定される年間のムンプスワクチン後の入院を要する無菌性髄膜炎患者数は21~71人である。年間出生数を120万人、調査時のムンプスワクチン接種率を30%と仮定すると、無菌性髄膜炎発症率は10万接種あたり5~18人となる(発症率1/6,000~1/20,000接種)。この数字を用いると、勧奨接種となり接種率が90%になった時の推定入院患者数は年間63~213人となる。

4. 世界のムンプスワクチン

世界で使用されている代表的なムンプスワクチン株を表5に示した^{10,11)}。世界で広く使用されているのは、Jeryl Lynn(JL)株、Urabe AM9株、Leningrad Zagreb(LZ)株である。Urabe AM9株は JL 株に比べてコストが安い点がベネフィッ

トである¹²⁾。 JL 株は遺伝子型 A、Urabe AM9株を含めた本邦のワクチン株はすべて遺伝子型 B、LZ 株は遺伝子型 N である。現在世界の流行の主流は遺伝子型 G であり、遺伝子型 G と遺伝子型 A は系統樹解析では離れたところに位置している¹³⁾。 JL 株の効果が Urabe AM9株よりも劣る要因として、 JL 株接種で誘導された中和抗体が遺伝子型 G の野生株に対して中和活性が低下していることが示されている^{14,15)}。

1) Jeryl Lynn 株と Jeryl Lynn 株由来株

JL 株はフィラデルフィアのウイスター研究所で開発された株で、2種類の株が5:1で混合した株(mix population)である。 JL 株の優位株を単離したのが RIT 4385株である。 JL 株の特徴は安全性が優れている点である。代表的なムンプスワクチン株の無菌性髄膜炎の発症率を表6に示した。ドイツでの JL 株の自発報告による発症頻度は1,000,000接種に1人である^{10,12)}。

一方、 JL 株の問題点は免疫原性が Urabe AM9株と比べて低い点である。スイスのムンプス流行時の調査では、 JL 株を接種した群の有効率が62~78%であったのに対し、Urabe AM9株の有効率は73~87%と、10%程度 Urabe AM9株の方が、有効率が高率であった^{10,12)}。また、欧米ではムンプスワクチンを2回接種して

表5 世界と日本の代表的なムンプスワクチン株

ワクチン株	遺伝子型	製造国	使用細胞	備考
Jeryl Lynn	A	米国・英国	ニワトリ胚細胞	2種類の株が5:1で混合
RIT-4385	A	英国	ニワトリ胚細胞	Jeryl Lynn 株の優位株
Urabe-AM9*	B	フランス	発育鶏卵	
Leningrad-3	N	ロシア	ウズラ胚細胞	
L-Zagreb	N	クロアチア・インド	ニワトリ胚細胞	Leningrad-3株由来
S-12	H	イラン	MRC-5	
BBM-18	H	スイス	MRC-5	S-12由来、Rubini 株の後継
Urabe-AM9*	B	日本	ニワトリ胚細胞	製造休止
星野	B	日本	ニワトリ胚細胞	
鳥居	B	日本	ニワトリ胚細胞	
宮原	B	日本	ニワトリ胚細胞	販売一時休止
NK-M46	B	日本	ニワトリ胚細胞	製造中止

L: Leningrad, MRC-5: ヒト二倍体線維芽細胞

*フランス Sanofi 社と阪大微研会の Urabe-AM9株は継代歴が異なる

(文献11から作表)