

**おたふくかぜワクチンに関するファクトシート
(平成22年7月7日版)**

国立感染症研究所

目 次

1. 対象疾患の基本的知見	
(1) 疾患の特性	2
① 臨床症状等	
② 不顕性感染	
③ 鑑別を要する他の疾患	
④ 検査法	
⑤ 治療法	
⑥ 予防法	
(2) 我が国の疫学状況	5
① 患者数報告	
② 重症者数、死亡者数	
2. 予防接種の目的と導入により期待される効果	
(1) 感染症対策としての観点	6
(2) 公共経済学的な観点	6
(3) 諸外国等の状況	7
3. ワクチン製剤の現状と安全性	
(1) おたふくかぜワクチンの種類等	8
① わが国の主なおたふくかぜワクチン	
② 諸外国のおたふくかぜワクチン開発の歴史	
③ わが国のおたふくかぜワクチン開発の歴史	
④ わが国における新規おたふくかぜワクチン開発の動きについて	
(2) おたふくかぜワクチンの特性	9
① 諸外国のワクチンの有効性	
② わが国のワクチンの有効性	
③ ワクチンの剤型および接種回数	
(3) おたふくかぜワクチンの副反応	11
① 諸外国のワクチンの副反応	
② わが国のワクチンの副反応	
(4) 国産おたふくかぜワクチンの問題点	12
(5) 海外おたふくかぜワクチンの問題点	13
① ワクチンの免疫持続期間について	
② 海外おたふくかぜワクチンの輸入と問題点	
(6) 需要と供給の見込み	15
① 供給について	
② 需要について	

1. 対象疾患の基本的知見

(1) 対象疾患の特性

① 臨床症状等

おたふくかぜ(流行性耳下腺炎、ムンプス)はムンプスウイルスによる感染症である。基本的な感染経路は唾液を介した飛沫によるヒト-ヒト間の感染である。耳下腺腫脹の6日前~9日後までの間に唾液中へのウイルスの排泄があり、感染源となる。尿中にもウイルスは排泄されるので、感染源となりうる¹⁾。感染から発症までの潜伏期間は12~24日、ピークは17~18日である。ウイルスは上気道粘膜や頸部の局所リンパ節で増殖後、一次ウイルス血症を経て唾液腺、髄膜、脾臓、睾丸、卵巣、甲状腺、腎臓、中枢神経組織などに到達し、そこで増殖して全身的な二次感染を起こし、臨床症状や合併症をひきおこす(表1)。

主に発熱と耳下腺の腫脹と疼痛をもって発症するのでおたふくかぜ、流行性耳下腺炎と呼ばれている。耳下腺腫脹は発症後1~3日でピークとなり、その後3~7日かけて消退する(図1)。腫脹部位に疼痛があり、唾液分泌により疼痛が増強する。発熱は1~6日間続く。頭痛、倦怠感、食欲低下、筋肉痛、頸部痛を伴う事がある²⁾。

思春期以降になって初めてムンプスウイルスに感染すると睾丸炎(20~40%)や卵巣炎(5%)の合併頻度が高くなる。睾丸炎を合併した患者には様々な程度の睾丸萎縮を伴い、精子数は減少するが、不妊症の原因となるのはまれである。合併症としての無菌性髄膜炎(1~10%)は一般に予後良好であるが、ムンプス脳炎(0.3~0.02%)やムンプス難聴(0.5~0.01%)の場合は予後不良である²⁾。ムンプス難聴は片側性の場合が多いが、時に両側難聴となり、人工内耳埋込術等が必要となる場合もある。ムンプス難聴の発生頻度は従来ムンプス脳炎と同程度とされていたが、それよりも高く数百人に1人の割合

図1 おたふくかぜの臨床症状

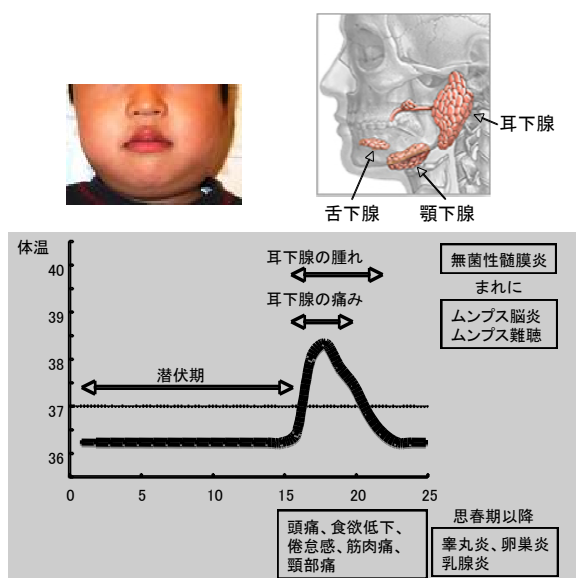


表1 自然感染の症状とワクチンの合併症³⁾

臨床症状	自然感染(%)	ワクチン(%)
腺組織		
耳下腺腫脹	60~70	3
顎下腺腫脹	10	0.5
睾丸炎	20~40	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
神経組織		
髄液細胞増多症	50	不明
無菌性髄膜炎	1~10	0.1~0.01
ムンプス脳炎	0.02~0.3	0.0004
ムンプス難聴	0.01~0.5	不明
その他		
腎機能低下	30	不明
心電図異常	5~15	不明

とも言われている^{4,5,6,7)}。無菌性髄膜炎及びムンプス脳炎の発生頻度は女性より男性の方が高い。妊娠3ヶ月期(第一三半期)までの妊婦が感染すると流産の危険率が高くなるが、胎児への催奇形性は報告されていない。

② 不顕性感染

各症状(表1)は必発症状ではなく、無菌性髄膜炎(1~10%)、睾丸炎、腭炎などを主徴とする場合もある。2歳以下の顕性感染の場合、約20%は発熱がなく、耳下腺等の腫脹のみで経過する。全年齢を平均化した不顕性感染率は約30%であるが、乳児に多く、年齢と共に不顕性感染率が低下し、腫脹期間が長くなる傾向がある¹⁾。不顕性感染例も唾液中にウイルスを排泄しており感染源になる⁸⁾。

③ 鑑別を要する他の疾患

おたふくかぜ流行時に片側もしくは両側の耳下腺腫脹を呈するような典型例の場合には、臨床診断が容易であるが、非流行時の急性耳下腺腫脹では反復性耳下腺炎、急性化膿性耳下腺炎、頸部リンパ節炎、唾石症、または、コクサッキーウイルス、パラインフルエンザウイルス1型、3型、EBウイルス(伝染性単核症)などの感染による場合もあり、診断は容易ではない。また、耳下腺腫脹を伴わない無菌性髄膜炎、睾丸炎、卵巣炎、甲状腺炎、腎炎、感音性難聴などの病因として周囲の流行状況からムンプスウイルス感染が疑われる場合もある⁸⁾。

④ 検査法

(ア) 血清学的検査法

表2. ムンプスウイルス血清学的検査法

診断方法	機 材	手 技	感 度
補体結合(CF)試験	補体 感作赤血球	やや煩雑	低い
赤血球凝集抑制(HI)試験	ムンプスウイルス モルモット赤血球	容易	やや低い
ウイルス中和(NT)試験	ムンプスウイルス 培養細胞	煩雑	高い
ELISA 試験	市販キット 読取り装置	容易	高い

補体結合(CF)試験法、赤血球凝集抑制(HI)試験法、ウイルス中和試験(NT)法、酵素抗体(ELISA)法等の方法があり、それぞれ長所短所を持つ(表2)。ウイルス中和試験(NT)法は、感度、特異性ともに最も優れた方法である⁹⁾。しかし、細胞培養を必要とし、煩雑で時間を要することから、大量に検査する場合には有用ではない。過去の感染歴を判断する上では、血清抗体価がHI法で8倍以上、CF、NT法で4倍以上であればムンプスウイルスの感染既往があると判断できる。ただし、これらの方法で抗体陰性で

あっても感染既往が無いとは言えない。感染既往があるかどうかの判断には、HI法やCF法よりも次に述べるELISA法が有用である。急性期の血清と2~4週間程度の間隔をあけて採取した回復期の血清(ペア血清)でHI、CF、NT抗体価を測定するとき、4倍(2管)以上の上昇があればムンプスウイルスの感染を受けたと判断できる⁸⁾。ELISA法は、IgM抗体とIgG抗体を測定するキットが複数市販されている。陰性・陽性を決めるカットオフ値の設定に曖昧な点があること、異なるキット間での測定数値の比較ができないことなどの問題点はあるものの、準備に手間を取られず、手技の容易さから近年は汎用されている。一般的に急性期のIgM抗体を検出するか、ペア血清でIgG抗体価の2倍以上の上昇をもっておたふくかぜと診断される¹⁾。

(イ) ウイルス学的検査法

ムンプスウイルスは1本鎖マイナスRNAをゲノムとして持つパラミクソウイルス科rubraviruses属のウイルスである。Vero細胞などがムンプスウイルスに感受性を示し、感染により融合細胞が見られる。このような細胞変性効果(CPE)は、ウイルスの株毎に異なるため、不明瞭な場合には0.4%モルモット赤血球を細胞表面に重層し、細胞の赤血球吸着(HAD)能を確かめる。CPE又はHAD陰性の場合には、培養上清を再び別の細胞に接種し、3継代してもHAD陰性の場合には、検体中にムンプスウイルスは含まれていないと判断する。

ムンプスウイルスの同定試験としてはRT-PCRによるウイルス遺伝子検出法¹⁰⁾、抗ムンプスウイルス血清を使用して中和指数を出す方法、あるいは組織免疫染色により感染細胞のウイルス抗原を検出する方法などあり、いずれかでも陽性の場合には、検体中にムンプスウイルスが含まれていると判断する。

ムンプスウイルス遺伝子のうち最も小さいSH遺伝子(316塩基)は多型性に富んでおり¹⁰⁾、その塩基配列を元にして2010年現在でAからMまで13種類の遺伝子型が報告されている。

(ウ) 生化学検査法

血液と尿中には、S、PとSP型の三種類のアミラーゼアイソザイムが存在する。Sは唾液腺型、Pは膵臓型でSPはどちらにも共通の型である。ムンプスウイルス感染により唾液腺腫脹をきたすとS型アミラーゼが顕著に上昇し、正常値に戻るには2~3週間を要する。ムンプスウイルス感染により、まれに膵炎を併発することがあり、この場合にはP型アミラーゼも正常値より上昇する。血清中アミラーゼは、新生児ではほとんど認められないが、年齢とともに上昇し5~10歳でほぼ成人の値に達する。正常成人の血清中の総アミラーゼの基準値(IU/l)は60~200、尿中の総アミラーゼは160~960である。また、血清中に含まれるアミラーゼは、S型が35~79%、P型が21~65%、尿中に含まれるアミラーゼは、S型が12~59%、P型が41~88%である。これらの基準値及びS型の割合が増えたときには頸部リンパ節炎との識別が可能である¹¹⁾。

⑤ 治療法

おたふくかぜに特異的な治療法はなく、もっぱら発症後に解熱鎮痛剤などの対症療法が行われる。首やほかの腫脹箇所を冷やしたり温めたりすることで症状が軽減される場合もある。無菌性髄膜炎や睾丸炎等、合併症を併発した場合には入院加療を行う場合が多い。

⑥ 予防法

ムンプスには不顕性感染があり、発症者の隔離では流行を阻止することができない。ムンプスウイルスの曝露を受ける前に、発症予防効果のある生ワクチンの接種を受けて免疫を獲得しておくことが、唯一有効な手段である。多くの先進国では2回の定期接種が行われている。ムンプスはヒト以外に宿主がないため、ワクチンの徹底により撲滅可能な疾患である。

(2) わが国の疫学情報

① 患者報告数

1982年、1985年、1989年と3~4年周期で全国規模の流行が起きていたが、麻しんワクチンの定期接種時にMMR(麻しん、おたふくかぜ、風疹)ワクチン(後述)を選択することが可能となった1989年より1993年の間は、3~4年周期の山が認められなかった。MMRワクチン見合わせ後の1993年後半から1994年、1996年から1998年には再び小さな流行が見られ、2001年から2002年にはMMRワクチンが定期接種利用される前に見られたのと同程度の流行が見られた。

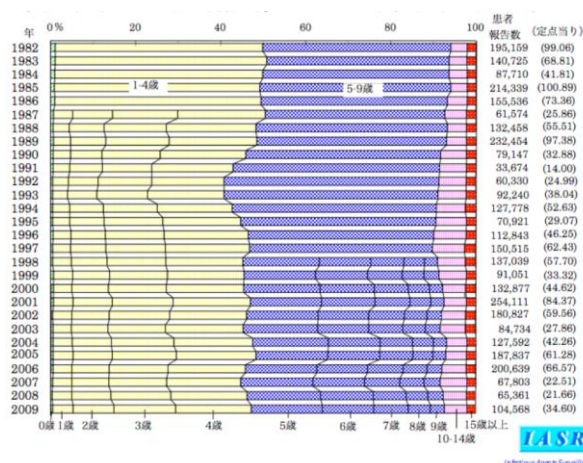
おたふくかぜの年間推定患者数は、2002~2007年における全国年間罹患数の推計値[95%信頼区間]によると、患者報告数が多かった2005年で135.6万人[127.2~144.0万人]、最も少なかった2007年は43.1万人[35.5~50.8万人]と推定された¹²⁾。

かつてはおたふくかぜの流行は初めて集団生活に入る入園・入学後の春に多く、夏休みのある夏に少ない傾向があった。しかし、近年は季節性があまりなくなっている。患者の年齢は0歳では少なく、年齢とともに増加し、4歳、5歳でピークに達し、それ以降は減少する(図3)。3~6歳で全患者数の約60%を占める。

図2. 定点あたりの流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)患者報告数



図3. 流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)患者の年齢別分布



② 重症者数、死亡者数

おたふくかぜ患者が重症化、あるいは死に至ることはまれとされているが⁸⁾、全国約 20,000 の内科、泌尿器科、皮膚泌尿器科、皮膚科、小児科、産科・産婦人科、耳鼻咽喉科を対象としたアンケート調査によると、2004 年 1 年間に、回収率 40.9%の時点で 1,624 人の入院例が報告された¹³⁾。

合併症併発した入院例はおたふくかぜ年齢別罹患率と一致して 5 歳をピークとしていた。診療科は 4 分の 3 を小児科が占めたが、次いで多かったのが泌尿器科で、内科、耳鼻咽喉科、産婦人科が続いた。合併症として最も多く報告されたのは髄膜炎で、次いで睾丸炎、熱性痙攣、難聴・内耳炎・内耳障害、経口摂取不良・脱水、肺炎、副睾丸炎、喉頭浮腫・呼吸困難、髄膜脳炎、脊髄炎等の重症の合併症例が報告された。同時におたふくかぜワクチンによる副反応で入院加療した症例も調査したが、報告数は 2004 年 1 年間に、回収率 40.9%の時点で 9 人であった¹³⁾。

2005 年も同じ医療機関に対して、同様の全国調査を実施したが、回収率 37.3%の時点で、4 歳をピークとして 2,069 人のおたふくかぜに関連した入院例が報告された。回収割合から全国でおよそ 5,000 の入院例があったと推察された。合併症の種類は、第 1 位が髄膜炎、2 位が睾丸炎、3 位熱性痙攣、4 位 難聴・内耳炎・内耳障害、5 位 肺炎であった。入院理由は、2004 年と 2005 年どちらも合併症併発が最も多かった。2 年間の調査で死亡例は報告されなかった¹³⁾。

2. 予防接種の目的と導入により期待される効果

(1) 感染症対策としての観点

本疾病は 5 類感染症定点把握疾患に定められている。飛沫による気道感染のためヒト-ヒト間の伝搬力は比較的強く(基本再生産数 11~14)、容易に家族内感染、施設内感染を起こす。発症者の多くが特異的な治療を施さなくても自然に治癒軽快することもあり、深刻な健康被害を被った症例の存在が一般に認知されていない。しかしながら、ムンプス脳炎やムンプス難聴などの重篤な合併症がまれならず存在する。ヒト以外にムンプスウイルスの自然宿主が存在せず、生ワクチンによる感染防御効果が高い感染症である。おたふくかぜワクチンは積極的に使用すべきとするのが世界の趨勢であり、WHO はおたふくかぜを撲滅可能な疾病としてリストしている^{14,15)}。ところが、わが国のワクチン接種率は 30%程度であり、およそ 4 年に一度の全国規模の流行を今も繰り返している。

(2) 公共経済学的な観点

本疾病は学校保健安全法で第二種の感染症に属し、耳下腺腫脹が消失するまで学校への出席を停止とすることが定められている。なお、近年米国では唾液に含まれ不ウイルス量の検討から、学校への出席停止期間を腫脹 5 日後までとしている。そのため病気による経済的損失として治療費の他に、家族が看病等で仕事を休まざるを得ない事態も考慮しなければならない。弱毒生

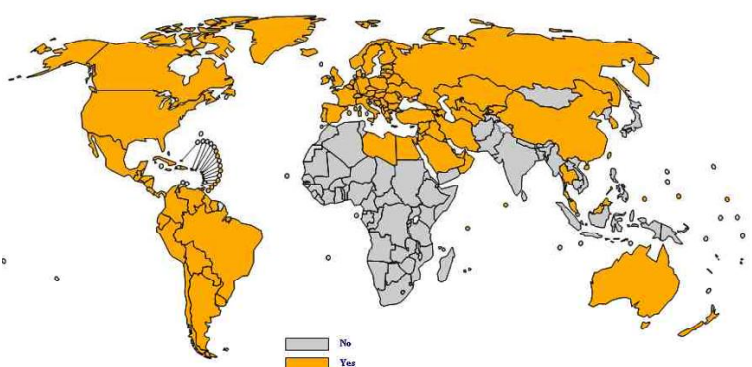
ワクチンの接種費用を1としたときに、罹患した際に生じる損失を数字で表すbenefit-cost (費用対効果)比は、オーストリアでは3.6、イスラエルでは5.9、アメリカでは6.7と報告され、ワクチンの使用が経費節減に有効であることが示されている^{14,15)}。国内における大日らによる試算において、後遺症、死亡例の情報を検討に加えた上で、予防接種費用を6,000円とすると、定期接種化することによる費用対効果は5.2であり、諸外国と同様に高い¹⁶⁾。

表 3. 世界のおたふくかぜワクチン定期接種回数

地域	国数	1 回接種	2 回接種	使用国
アフリカ	46	0	2	2 (4%)
南北アメリカ	35	4	31	35 (100%)
東地中海	21	1	12	13 (57%)
ヨーロッパ	53	1	52	53 (100%)
東南アジア	11	2	0	2 (20%)
西太平洋	27	3	10	13 (19%)
全体	193	11	107	118 (61%)

(WHO Vaccine Preventable Diseases Monitoring System 2009 より)

図4. おたふくかぜワクチン定期接種国



(WHO Vaccine Preventable Diseases Monitoring System 2009 より)

(3) 諸外国等の状況

おたふくかぜは前世紀では世界中で見られる病気であった。米国では1967年からワクチンの使用が始まり、1977年からは1歳以上の幼児の定期接種に組み入れられ、国内のおたふくかぜの発生件数は順調に減った。1986年から1987年に起きた流行を契機として、ワクチンの2回接種が実施されるようになり、今世紀に入ってから患者数は年間300例以下で、しかもヒトからヒトへの伝播はせいぜい2~3回で終息する程度の散発的なものに抑えこむ迄に成功した¹⁷⁾。1982年から14年間MMRワクチンを使用したフィンランドでは1996年に国内発生件数0を達成した¹⁴⁾。

2009年時点、世界118カ国で麻疹・風疹・おたふくかぜ混合(MMR)生ワクチンなどの定期接種が行なわれる様になり、ほとんどの国で2回接種が行われている(表3)。それにともない世界的におたふくかぜの発生件数は激減しており、おたふくかぜの流行を繰り返しているのはエジプト、リビア以外のアフリカ諸国と日本を含む東アジア地域の一部の国だけに限られてきつつある(図4)¹⁸⁾。

表 4. わが国の主なおたふくかぜワクチン

ワクチン	武田薬品工業		北里研究所		阪大微生物病研究会		化学及血清療法研究所	
	単味	MMR	単味	MMR	単味	MMR	単味	M-M-R TM II
ムンプス	Torii	Torii	Hoshino-L32	Hoshino-L32	Urabe AM9	Urabe AM9	Miyahara	Jeryl-Lynn
麻しん	—	Edmonston Schwarz FF8	—	Edmonston AIK-C	—	Tanabe	—	Edmonston Enders
風しん	—	To-336	—	Takahashi	—	Matsuura	—	Wistar RA 27/3
備 考		1994 年 10 月 17 日 承認書返納		2003 年 11 月 13 日 承認書返納	中止中	中止中	休止中	Merck Sharp & Dohme 製品輸入申請中

3. ワクチン製剤の現状と安全性

(1) おたふくかぜワクチンの種類等

① わが国の主なおたふくかぜワクチン

2010 年現在、わが国で製造承認を受けているおたふくかぜワクチンには、武田薬品工業株式会社(以下、武田)、学校法人北里研究所(以下、北里)と財団法人化学及血清療法研究所(以下、化血研)の 3 製剤がある。それに加えて、化血研は Merck Sharp & Dohme 社の MMR ワクチン(M-M-RTM II)の輸入販売を申請中である(表 4)。

国産 MMR ワクチンは武田、北里、財団法人阪大微生物病研究会(以下、微研会)が承認を得て 1989 年から利用された。しかし、副反応の項で説明する無菌性髄膜炎の発生頻度の問題から、1993 年以降は利用が中止され、その後、武田と北里は承認書を返納した。微研会の単味及び MMR ワクチンは後述する品質管理上の理由により製造が中止されている。そのため、現在はおたふくかぜ単味ワクチンのみが任意接種用ワクチンとして年間におよそ 50 万ドーズが出荷されているにすぎない。

② 諸外国のおたふくかぜワクチン開発の歴史

世界最初の生ワクチン株は、Hillemann らによって開発された Jeryl-Lynn 株である(表 5)。この株は 1967 年アメリカで承認され、世界でも広く用いられているワクチン株となっている。商業的にも成功した Jeryl-Lynn 株をさらにブラックローニングしたものは RIT 4385 株と呼

表 5. 世界のおたふくかぜ生ワクチン株

ワクチン株	遺伝子型	製造国	使用細胞
Jeryl-Lynn	A	米国、英国	ニワトリ胚
RIT-4385	A	米国、英国	ニワトリ胚
Rubini	A	スイス	MRC-5
Urabe-AM9	B	日本	ニワトリ胚
Torii	B	日本	ニワトリ胚
Hoshino-L32	B	日本	ニワトリ胚
Miyahara	B	日本	ニワトリ胚
NK M-46	B	日本	ニワトリ胚
Leningrad-3	D	ロシア	ニワトリ胚
L-Zagreb	D	クロアチア	ウズラ胚
Sofia-6	不明	ブルガリア	モルモット腎
S-12	H	イラン	MRC-5
BBM-18	H	スイス	MRC-5

ばれている。一方、旧ソ連邦では1974年に Smorodintrev らによって
Leningrad-3 株が開発されている。クロアチア及び旧ユーゴスラビアでは
Leningrad-3 株から派生した L-Zagreb 株が1976年以降用いられている。これ
らの株は、おたふくかぜ患者から分離した株をニワトリあるいはウズラ初代
胚細胞に継代して作られたものである。この他に、スイスではヒト二倍体細
胞で分離後、ニワトリ初代胚細胞で継代し、再びヒト二倍体細胞に馴化した
Rubini 株が1985年以降用いられた。また、1991年、イランではおたふくか
ぜ患者からアフリカミドリザルの腎細胞で分離した株をヒト二倍体細胞に
馴化した S-12 株が開発されている^{14,15)}。

③ わが国のおたふくかぜワクチン開発の歴史

わが国では1972年にムンプスワクチン研究会が発足し、いくつかの試作
ワクチンが検討された¹⁹⁾。ヒト胎児腎細胞を用いて患者より分離後、ア
フリカミドリザル腎細胞で継代し、さらに発育鶏卵羊膜腔(Am)を経てニワ
トリ胚細胞に馴化させたのが Urabe-AM9 株(表5)である。発育鶏卵羊膜腔で分
離後、牛腎細胞に継代し、ニワトリ胚細胞に馴化させたのが Torii 株²⁰⁾、
発育鶏卵羊膜腔で分離後、低温のニワトリ胚細胞に馴化させたのが
Hoshino-L32 株²¹⁾、アフリカミドリザル腎細胞を用いて分離後、ニワトリ胚
細胞に馴化させたのが Miyahara 株²²⁾、アフリカミドリザル腎細胞を用いて
分離し、ニワトリ胚細胞とカニクイザル腎細胞で継代後、再びニワトリ胚
細胞に馴化させたのが NK-M46 株である²³⁾。

④ わが国における新規おたふくかぜワクチン開発の動きについて

1993年に国産MMRワクチンの定期接種が中止されて以降、新規おたふく
かぜワクチン開発の試みもある。微研会は Urabe-AM9 株から新たにウイル
スクローニングを行い、承認申請段階から再スタートする動きを見せてい
る。また、千葉県血清研究所(以下、千葉血)では新たに野外分離株から温
度感受性を指標に弱毒株 Y125 株を作出し、動物実験レベルでは有望な結果
を得ている²⁴⁾。

(2) おたふくかぜワクチンの特性

① 諸外国のワクチンの有効性

既に世界72ヶ国に供給され、4億ドース以上の接種実績をもっている
Jeryl-Lynn 株を単味ワクチン一回接種した場合に有意な抗体上昇が期待で
きる割合(抗体陽転率)は、80~100%、一方、MMR ワクチンとして接種した
場合の抗体陽転率の平均値は、単味ワクチン接種より若干低下し73%にな
ると報告されている。二回接種にした場合には平均抗体陽転率は、86%に上
昇する。おたふくかぜワクチン接種後に、おたふくかぜを発生した患者(ワ
クチン不全:VF)の調査より、ワクチン接種による防御効果は75~91%と見
積もられている^{14,18)}。

ロシアで用いられている Leningrad-3 株の抗体陽転率は、89~98%であり、
ワクチンの有効性は92~99%と見積もられている。クロアチア、スロベニア、

インドで用いられている L-Zagreb 株は、Leningrad-3 株とほぼ同等で抗体陽転率は、87~100%であり、ワクチンの有効性は 97~100%とされている²⁵⁾。

スイスで開発された Rubini 株は、抗体陽転率は 95%とされ、ヒト由来培養細胞を使う点で他のワクチンに比べて品質管理上の利点があるため多くの国々で使われた。しかし、ワクチン接種後におたふくかぜに罹患する例(VF)が多発し、その後の調査でワクチンの有効性が、6.3%あるいは 12.4%と報告されるに至った²⁵⁾。現在では過剰に弱毒化された株と考えられ、ワクチンとして用いられなくなった。

イランで開発されたヒト由来培養細胞(MRC-5)を使う S-12 株の抗体陽転率は、1~5 歳児及び大人のボランティアで 95%と報告されている²⁷⁾。S-12 株からスイスで作られた BBM-18 株は、Rubini 株と置き換えた MMR ワクチンとして試験利用された。12~24 ヶ月児に接種した場合の平均抗体陽転率は中和抗体価で 85%になり、Jeryl-Lynn 株と同等と報告された²⁸⁾。しかし、その後の試験で Jeryl-Lynn 株に対する優位性が乏しいとの理由で開発が中止された。

② わが国のワクチンの有効性

わが国で開発され承認された Urabe-AM9 株、Torii 株、Hoshino-L32 株、Miyahara 株、NK-M46 株は、いずれもほぼ同様の性状を示す^{20, 21, 22, 23, 29)}。抗体陽転率は、12~20 ヶ月児で 92~100%になる。英国とカナダで行われた調査結果では Urabe-AM9 株を MMR ワクチンとして接種した場合の平均抗体陽転率はそれぞれ 85%と 95%となり、Jeryl-Lynn 株を MMR ワクチンとして用いた場合の 81%と 85%よりもよい成績が得られている¹⁵⁾。

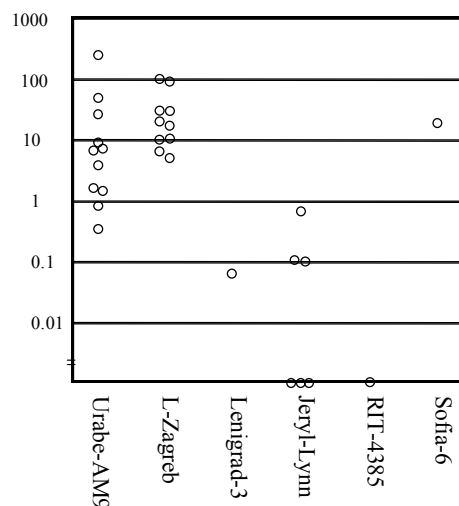
③ ワクチンの剤型および接種回数

おたふくかぜワクチンは、単味、MM(麻しん、おたふくかぜ混合)、MMR(麻しん、おたふくかぜ、風疹混合)ワクチンに加え、Merck Sharp & Dohme 社は MMR に微研会から輸入し、ライセンス生産した水痘ワクチンを加えた MMRV 4 種混合ワクチンを製品化し、欧米で用いられている^{30,31,32,33,34,35)}。

WHO は MMR ワクチンによるおたふくかぜの予防効果は 1 回接種では十分では無く、2 回接種を奨励している¹⁵⁾。MMR ワクチンを小児の定期接種用に導入している国々のほとんどは 2 回接種を導入している(表 3)。

近年、MMR ワクチンの 2 回目接種率が 90%を上回る地域においても青年層におたふくかぜの発生があり、欧米の一部では 3 回接種を奨励している地域もある³⁶⁾。3 回接種を実施したオランダの事例では、再感染が少ないことが報告されている³⁷⁾。3 回接種を採用した時の費用対効果比の解析はまだ無い。

図 5. 10 万人あたりの無菌性髄膜炎発生



（３）おたふくかぜワクチンの副反応

① 諸外国のワクチンの副反応

おたふくかぜワクチンの軽度な副反応として、接種後 24 時間以内の接種部位の痛みがある。これらのほとんどは一過性で何も処置をしなくても消失する。また、接種後 10~14 日後に微熱あるいは軽度の耳下腺腫脹を呈する場合があるが(1~2%)、特に治療を必要とすることはない^{2,3)}。この他に、頻度は高くないが、発疹、痒みあるいは紫斑が現れることもある(1%以下)。感音性難聴、睾丸炎、急性筋炎が起こることもあるが、きわめてまれである^{3,38)}。

一方、入院加療が必要なおたふくかぜワクチンの副反応として、無菌性髄膜炎が起こり得る(表 1)。ワクチン接種後 2~3 週間目に髄液中の細胞数の増多が認められ、それに伴い発熱、頭痛、嘔吐などの髄膜刺激症状が出現する。無菌性髄膜炎の重症度は自然感染例とワクチン接種例で変わらない。無菌性髄膜炎の治療方法は自然感染時と同様である。一般に予後はどちらも良好である。

ワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発生頻度は、調査方法、地域によっても差があるが、概ね接種されたワクチン株によって決まっている(図 5)²⁵⁾。Jeryl-Lynn 株は 10 万人あたり 0~1 件程度(接種者 370 万人)、RIT 4385 株は 10 万人あたり 0 件(接種者 150 万人)、Leningrad-3 株では 10 万人あたり 0.06 件(接種者 5000 万人)となっている。一方、Leningrad-3 株から派生したにもかかわらず L-Zagreb 株は 10 万人あたり 5~100 件(接種者 370 万人)に達する。いずれのワクチンも自然感染時の発生頻度が 1~10%であるのに比べてワクチン接種時の頻度は 0.001 以下~0.3%と低い(図 5)³⁸⁾。

表 6. おたふくかぜワクチン株による無菌性髄膜炎発生頻度

MMR ワクチン ウイルス株	統一株	武田自社株	北里自社株	微研会自社株
	Urabe-AM9 AIK-C To336	Torii Schwarz To336	Hoshino-L32 AIK-C Takahashi	Urabe-AM9 CAM-70 Matsuura
対象数	104,652	87,236	208,970	74,745
無菌性髄膜炎発生数	165	72	111	4
発生頻度	0.16 %	0.08 %	0.05 %	0.005 %

(MMR ワクチン接種後の無菌性髄膜炎研究班集計より)

ウイルス株	国産単味ワクチン			野生株
	武田 Torii	化血研 Miyahara	北里 Hoshino-L32	
対象数	7,850	6,758	6,847	1,051
無菌性髄膜炎発生数	5	2	3	13
発生頻度	0.06 %	0.03 %	0.04 %	1.24 %

(厚生労働科学研究 医薬品安全総合事業 永井らの報告 2004 より)²⁸⁾

② わが国のワクチンの副反応

わが国でおたふくかぜワクチンの副反応として無菌性髄膜炎が大きく問題とされたのは、欧米に習って 1989 年 4 月から国産 MMR ワクチンが定期接種に組み入れられた以降である^{39,40)}。1981 年から国産おたふくかぜワクチンが使われていたが、接種数が少なかったこと、当時の技術では自然感染ウイルスとワクチン接種ウイルスの識別が技術的に困難であったことから、副反応としての無菌性髄膜炎が問題にされた形跡は無い。

1989 年当時、わが国では、おたふくかぜワクチン 5 種に加えて、麻疹ワクチン 4 種、風疹ワクチン 5 種が認可されていた。そこで、国産 MMR ワクチンには実績のあるワクチン株として、おたふくかぜワクチンに微研会の Urabe-AM9 株、麻疹ワクチンに北里 AIK-C、風疹ワクチンに武田の To336 株を含んだ MMR ワクチン統一株で使用がはじまった。定期接種化とともに無菌性髄膜炎の発生が表面化し、その頻度は 0.16%(接種者約 10 万人)に達した(表 6)²⁹⁾。原因がワクチンウイルスであることを証明することも技術的に可能になっていた¹⁰⁾。MMR ワクチンに含まれる麻疹ウイルス成分が免疫抑制を起こし、それがムンプスウイルスと混合されことによりムンプスウイルス成分の副反応が強くでる可能性が指摘され、統一株 MMR ワクチンの使用を中止し、ワクチン製造所独自の麻疹、おたふくかぜ、風疹ワクチンを混合した自社株 MMR ワクチンの使用が選択された。しかし、Hoshino-L32 株使用による MMR ワクチン自社株(北里)の髄膜炎発生頻度は 0.05%(接種者約 21 万人)、Torii 株使用による MMR ワクチン自社株(武田)では、0.08%(接種者約 9 万人)となり、大きな改善は見られなかった(表 6)⁴¹⁾。他の国産ワクチン株である Miyahara 株(化血研)、NK-M46 株(千葉血)についても髄膜炎発生頻度に差異がなかった。1993 年、定期接種開始後わずか 4 年で国産 MMR ワクチンの定期接種は中止された。この間のワクチン接種による健康被害者として死亡一時金受給者 3 名、障害児養育年金 4 名、医療費医療手当 1,032 名があった。

おたふくかぜワクチンはその後、単味の任意接種ワクチンとして利用されている。2004 年、おたふくかぜワクチン単味接種後の副反応調査が厚生科学研究医薬品安全総合事業でおこなわれた⁴²⁾。無菌性髄膜炎の発生頻度は 0.03~0.06%であり、どの国産単味ワクチンも MMR ワクチン時と大差がなかったことから、無菌性髄膜炎の発生は、他のワクチン株成分と混合した結果生じたものではなく、おたふくかぜワクチンそれ自身によって起こることが確認された(表 5)⁴³⁾。

(4) 国産おたふくかぜワクチンの問題点

わが国のおたふくかぜワクチンは、ムンプスワクチン研究班が組織され、先行する Jeryl-Lynn 株に追いつく意気込みで開発が進められた^{39,44)}。しかし、おたふくかぜワクチンとして Urabe-AM9 株を含む国産 MMR ワクチン統一株の無菌性髄膜炎頻度は 0.16%で、ムンプスウイルス自然感染(1% 以上)に比べて低いものの、麻疹単味ワクチンには無い副反応であったため混乱が生じ、国産 MMR ワクチンを麻疹の定期接種ワクチンとして使う事は中止された。

ところで、Urabe-AM9 株を含む国産 MMR ワクチン自社株(微研会)が使われたところ、無菌性髄膜炎の発生頻度は 0.005%(接種者約 7 万人)と激減し、副反応の少ないワクチンであることが示された(表 5)。微研会の MMR ワクチン自社株は安全性の点で優れていたが、このことが逆に混合された他の麻疹、風疹ワクチン成分との相性で片付けられないワクチンの品質管理上の問題を生んだ⁴¹⁾。なぜワクチン品質上の差が生じたのかの理由が明らかでないため、微研会の Urabe-AM9 株を含むおたふくかぜワクチンの製造・販売は中止されている。

(5) 海外おたふくかぜワクチンの問題点

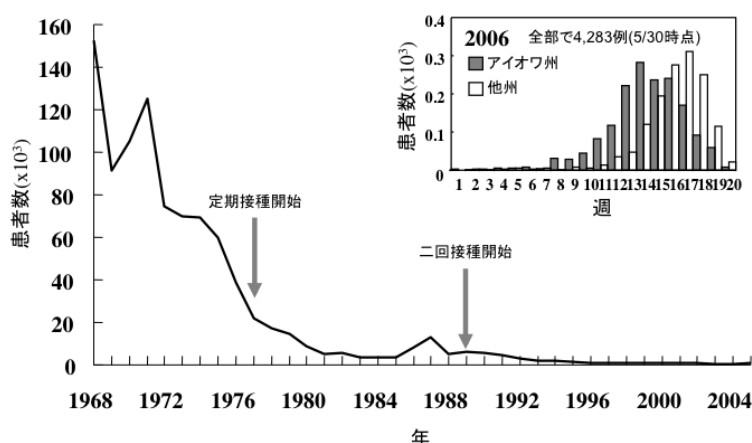
① ワクチンの免疫持続期間について

米国は既に述べた様に MMR ワクチンの 2 回接種により順調におたふくかぜ患者が減少していたが、2005 年 12 月からアイオワ州を中心におたふくかぜが発生し、総患者数は 6,584 名に達した(図 6)。アイオワ州の調査によると罹患者の 51%はワクチンの 2 回接種者で、12%は 1 回接種者であった。ワクチンの有効性に疑問を抱かせる結果であるが、(1) 感染の広がり状況を調査するとワクチンを 2 回接種している人は 1 回接種の人より、また、1 回接種をしている人はまったく接種を受けていない人より罹患率が低い事、更に(2) ワクチン接種者の罹患年齢層は 18~24 歳が最も多く、乳幼児にはほとんど罹患者が出なかったことから、CDC は Jeryl-Lynn 株は未だにワクチンとして有効であるが、接種後長期間経過し抗体価が低下したために発生したと結論し、ワクチン未接種者及び接種後長期間経過者に対してワクチン接種を行う対策を実施してこの時の流行は終息へと向かった¹⁷⁾。

さらに、2009 年 7 月、英国旅行から帰国した 11 歳男児を初発例として米国ニューヨーク州、ニュージャージー州及びカナダのケベック州で 4,000 人を越える大規模な集団発生がおこった^{36,45)}。現在、米国、カナダの一部の州では 17~26 歳の青年層を対象に MMR ワクチンの Catch-Up あるいは 3 回目接種プログラムが実施されている。

2005~2006 年及び 2009 年に米国で流行したムンプスウイルスは、すべて遺伝子型 G に属し、ヨーロッパで 1990 年代半ばごろから分離された比較的新しいウイルスである。G 遺伝子型ウイルスは今や我が国でも分離されており世界的流行株となっている^{46,47)}。2005~2006 及び 2009 年の米国での流行は、ワクチン免疫の持続期間が新型株に対して短くなっている可能

図 6. 米国の流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)発生患者数



性を示している。

2004~2005 年にかけて英国でも G 遺伝子型ムンプスウイルスの流行があり、米国を凌ぐ 7 万 5 千人の患者がでていた⁴⁸⁾。英国は MMR ワクチン接種により自閉症が発症するという風評によりワクチン接種率が低く、罹患者の 67%がワクチン非接種者であったため米国とは状況が異なる。しかし、ワクチン接種者でも 15~24 歳で罹患するという状況が見られ、その点では米国の場合と類似している⁴⁸⁾。

Jeryl-Lynn 株の遺伝子型は A に、わが国のワクチン株はいずれも B に分類される(表 5)。B 遺伝子型ワクチンにより誘導された抗体は B 遺伝子型ウイルスと同程度に G 遺伝子型ウイルスも中和できるが、A 遺伝子型ワクチンにより誘導された抗体は G 遺伝子型ウイルスに対する中和能が若干落ちることが報告されている⁴⁹⁾。ムンプスウイルスの血清型は現状では 1 つであるが、麻疹ウイルスで指摘されている様にワクチンの遺伝子型がその有効性に影響している可能性は否定できない⁴⁷⁾。

② 海外おたふくかぜワクチンの輸入と問題点

Merck Sharp & Dohme 社の M-M-RTM II ワクチンは化血研が製品輸入を目指し、承認申請を行っている(表 4)。M-M-RTM II ワクチンには安定剤として加水分解ゼラチン(2.9%)及びヒト血清アルブミン(0.06%)が含まれている。日本では、ゼラチンによるアナフィラキシーが 1994 年頃より問題となり、1996 年には DTaP ワクチンからゼラチンが除かれた経緯がある。現在の国内ワクチンには、ゼラチン、加水分解ゼラチンのどちらも含まれていない。Merck Sharp & Dohme 社は M-M-RTM II ワクチンが世界 72 ヶ国で 4 億ドース以上の接種実績があるにもかかわらず、特に 2 回目の接種でアナフィラキシーの頻度が上昇するという知見が得られていないので、ワクチン中に含まれる加水分解ゼラチンは日本国内で問題となった高分子ゼラチンと比べて免疫原性が低く、加水分解ゼラチンが原因でアナフィラキシーをおこす可能性は低いとしている。しかし、わが国では 1989 年から生後 3~24 ヶ月児に高分子ゼラチンを含む DTaP ワクチンの接種が開始され、1996 年にワクチンからゼラチンが除かれるまでの間にゼラチン感作世代を生み続けた事情がある。既に感作されている者に対して加水分解ゼラチンがアレルギー反応を惹起しないというデータは無い。

M-M-RTM II ワクチン接種後は通常発熱を伴うと添付書類に書かれている。米国で行われた試験では、39.0℃以上の発熱が6%に認められ⁵⁰⁾、わが国で行われた化血研による健康小児を対象に行った M-M-RTM II ワクチンの臨床第 II 層試験では、37.5℃以上の発熱が56.4%程度、そのうち39.0℃以上の発熱は23.8%に認められた⁵¹⁾。発熱のピークは、麻疹ウイルスの潜伏期間と一致する接種後10日前後であることから、その原因が主に M-M-RTM II ワクチン中の麻疹ウイルスに由来すると考えられる。一方、国産の麻疹あるいは MR ワクチン接種後の発熱は武田の添付書類によると接種後5~14日を中心に37.5℃以上が20%程度、39.0℃以上の発熱は3%程度と記載されている。また、厚生労働省が集計した予防接種後健康状況調査集計報告書平成19年度前期分に

1 は2,708人を対象に接種後7~13日に37.5℃以上の発熱が8.4%(227例)⁵²⁾、同後
2 期分には2,450人を対象に接種後7~13日に37.5℃以上の発熱が6.9%(169例)と
3 報告され⁵³⁾、いずれの場合もM-M-RTM IIワクチンより低い。

4 わが国においては、一般に発熱率の高いワクチンに対しては、接種者、被
5 接種者共に抵抗感があると言われている。そのため、国産麻しんワクチンの
6 開発も発熱率の低いワクチンを目指して行われた経緯がある。たとえば1960
7 年代初めの麻しんEndersワクチン(Edmonston株)、伝研・松本ワクチン(杉山
8 株)、微研・奥野ワクチン(豊島株)では、発熱率95%であった。1960年代後半
9 のSchwarz、CAM、CAM-CEFワクチンでそれが50%台に下がり、現在の
10 CAM-70、Schwarz FF8、AIK-Cワクチンに至りようやく社会的に受け入れら
11 れるようになったとされている。この点から言うともM-M-RTM IIワクチンに含ま
12 れる麻疹ワクチンは一世代前の日本のワクチンと同じである。

13 14 (6) 需要と供給の見込み

15 ① 供給について

16 製造販売業者によると、供給量は、2009 年度約 61.3 万本（実績）、2010
17 年度約 68 万本（見込み）である。

18 ② 需要について

19 需要量については、接種対象者や接種スケジュール等を踏まえ、今後検
20 討が必要である。

参考文献

1. 庵原俊昭：おたふくかぜワクチン、ワクチンの事典(日本ワクチン学会編集), p119-131, 朝倉書店, 2004
2. 木村三木夫：ムンプスの臨床と予防接種。臨床とウイルス 8:258-270, 1980
3. 庵原俊昭 任意接種対象疾患 おたふくかぜワクチン、臨床と微生物 32:481-484, 2005
4. Hashimoto H, Fujioka M, Kinumaki H; Kinki Ambulatory Pediatrics Study Group. An office-based prospective study of deafness in mumps. *Pediatr Infect Dis J*. 28:173-175, 2009
5. 青柳憲幸 他：ムンプス難聴、小児科 37(11)：1273-1279, 1996
6. 川島慶之 他：流行性耳下腺炎(ムンプス)と難聴、小児内科 37(1)：63-66, 2005
7. 橋本裕美：ご存知ですか?「ムンプス難聴」、チャイルドヘルス 9(7):524-528, 2006
8. 千葉峻三：＜4 類感染症＞定点把握 流行性耳下腺炎、日本医師会雑誌 臨時増刊 122(10) :220-224, 1999
9. 菱山美智子 他：ムンプスウイルスの補体添加中和試験に関する研究、臨床とウイルス 12:74-80, 1984
10. Takeuchi K. et al: Variations of nucleotide sequences and transcription of the SH gene among mumps virus strains, *Virology* 18 1:364-366, 1991
11. 加藤 篤：広範囲血液・尿化学検査、免疫学的検査 ムンプスウイルス 日本臨床(第7版) 3、389-393, 2010
12. 永井正規 他、疫学的・統計学的なサーベイランスの評価と改善グループ研究報告書 (-その9-)、感染症発生動向調査に基づく流行の警報・注意報および全国年間罹患数の推計、厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)「効果的な感染症サーベイランスの評価並びに改良に関する研究(研究代表者:谷口清州)、平成20年度報告書: p70-71, 2009
13. 多屋馨子他、水痘・帯状疱疹、ムンプスに関する臨床疫学的研究、厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)「水痘、流行性耳下腺炎、肺炎球菌による肺炎等の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究(研究代表者:岡部信彦)」、平成 15 年度～平成 17 年度総合研究報告書: p80-88, 2006.
14. "Mumps virus vaccines". WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*, 76:346-355, 2001
15. "Mumps virus vaccines". WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*, 82:50-59, 2007
16. 大日康史 他：ムンプスの疾病負担と定期接種化の費用対効果分析. 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)「水痘、流行性耳下腺炎、肺炎球菌による肺炎等の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究(研究代表者:岡部信彦)」、平成15年度～平成17年度総合研究報告書:p144-154, 2006.
17. Anderson LJ: Mumps Outbreak, United States 2006. NVAC meeting, CDC, 2006

- 1 18. Galazka AM, Robertson SE, Kraigher A: Mumps and mumps vaccine: a global
2 review. *Bulletin of the World Health Organization*, 77:3-14, 1999
- 3 19. 宍戸亮、他: 1972年度ムンプスワクチン開発に関する研究報告、ムンプスワ
4 クチン研究会、1973
- 5 20. 星野正雄、他: 弱毒ムンプスウイルス鳥居株(武田)の開発に関する研究。 I
6 ムンプスワクチン株(鳥居株)の開発とその生物学的性状の解析。臨床とウイ
7 ルス 9:323-330, 1981
- 8 21. Sasaki K, et al. Studies on the development of a live attenuated mumps virus
9 vaccine. I. Attenuation of the Hoshino 'wild' strain of mumps virus. *Kitasato Arch*
10 *Exp Med* 49(1-2):43-52, 1976.
- 11 22. 吉川ひとみ、他: 弱毒おたふくかぜ宮原株ワクチン(化血研)の開発に関する
12 研究。I. 弱毒おたふくかぜ宮原株ワクチン(化血研)の生物学的性状。臨床と
13 ウイルス 12:200-206, 1984
- 14 23. 齊加志津子、他: 弱毒おたふくかぜワクチン(千葉血清)の開発に関する研究。
15 I. NK-M46 株の開発とその生物学的性状。臨床とウイルス 13:367-375, 1985
- 16 24. Saika, S., M. Kidokoro, H. Kubonoya, K. Ito, T. Ohkawa, A. Aoki, N. Nagata, and
17 K. Suzuki. Development and biological properties of a new live attenuated mumps
18 vaccine. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 29:89-99, 2006
- 19 25. McLean, M: The relative clinical safety of different mumps vaccine strains: A
20 review for the Global Advisory Committee on Vaccine Safety W.H.O. , 2003
- 21 26. Odisseev H, Gacheva N. Vaccinoprophylaxis of mumps using mumps vaccine,
22 strain Sofia 6, in Bulgaria: Vaccine. 12:1251-1254, 1994
- 23 27. Sassani A, Mirchamsy H, Shafyi A, Ahourai P, Razavi J, Gholami MR,
24 Mohammadi A, Ezzi A, Rahmani M, Fateh G, Paravandi T: Development of a new
25 live attenuated mumps virus vaccine in human diploid cells. *Biologicals*.
26 19:203-211, 1999
- 27 28. Feiterna-Sperling C, Bronnimann R, Tischer A, Stettler P, Durrer P, Gaedicke G.
28 Open randomized trial comparing the immunogenicity and safety of a new
29 measles-mumps-rubella vaccine and a licensed vaccine in 12- to 24-month-old
30 children: *Pediatr Infect Dis J*. 24:1083-1088, 2005
- 31 29. 宍戸亮: ムンプスワクチン。臨床とウイルス 8:319-326, 1980
- 32 30. CDC. Update: recommendations from the Advisory Committee on Immunization
33 Practices (ACIP) regarding administration of combination MMRV vaccine.
34 *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 57:258-60, 2008.
- 35 31. Gillet, Y., G. C. Steri, U. Behre, J. P. Arsene, X. Lanse, K. Helm, S. Esposito, N.
36 Meister, M. G. Desole, M. Douha, and P. Willems. Immunogenicity and safety of
37 measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine followed by one dose of
38 varicella vaccine in children aged 15 months-2 years or 2-6 years primed with
39 measles-mumps-rubella (MMR) vaccine. *Vaccine* 27:446-53, 2009.
- 40 32. Goh, P., F. S. Lim, H. H. Han, and P. Willems. Safety and immunogenicity of early
41 vaccination with two doses of tetravalent measles-mumps-rubella-varicella
42 (MMRV) vaccine in healthy children from 9 months of age. *Infection* 35:326-33,
43 2007.
- 44 33. Hammerschmidt, T., H. Bisanz, and P. Wutzler. Universal mass vaccination against
45 varicella in Germany using an MMRV combination vaccine with a two-dose
46 schedule: an economic analysis. *Vaccine* 25:7307-7312, 2007.

34. Nolan, T., P. McIntyre, D. Robertson, and D. Descamps. Reactogenicity and immunogenicity of a live attenuated tetravalent measles-mumps-rubella- varicella (MMRV) vaccine. *Vaccine* 21:281-289, 2002.
35. Reuman, P. D., M. H. Sawyer, B. J. Kuter, and H. Matthews. Safety and immunogenicity of concurrent administration of measles-mumps-rubella-varicella vaccine and PedvaxHIB vaccines in healthy children twelve to eighteen months old. The MMRV Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 16:662-667, 1997.
36. CDC. Update: mumps outbreak - New York and New Jersey, June 2009-January 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 59:125-129, 2010.
37. J Whelan, R. v. B., K Greenland, E Fanoy, M Khargi, K Yap, H Boot, N Veltman, C Swaan, A van der Bij, H de Melker, S Hahné. Ongoing mumps outbreak in a student population with high vaccination coverage, Netherlands, 2010. *Eurosurveillance* 15:4, 2010.
38. Clements C.J. ed: Adverse events following measles, mumps and rubella vaccines. *In* Supplementary information on vaccine safety. Part 2: Background rates of adverse events following immunization. Department of Vaccines and Biologicals WHO, 2000
39. 宍戸亮: おたふくかぜワクチンと開発の経緯。臨床とウイルス 3:249-257, 1980
40. 境春美、木村三木夫: MMRワクチン。臨床とウイルス 19:244-254, 1991
41. 木村三木夫、他: わが国における自社株および統一株MMRワクチンに関する研究。臨床とウイルス 23:314-340, 1995
42. 永井崇雄 他: ムンプスワクチンの副反応調査 (最終報告)、厚生労働科学研究医薬品等医療技術リスク評価研究事業 安全なワクチン確保とその接種方法に関する総合的研究 平成 15 年度研究報告書 p306-316
43. Nagai, T, Okafuji T, Miyazaki C, Ito Y, Kamada M, Kumagai T, Yuri K, Sakiyama H, Miyata A, Ihara T, Ochiai H, Shimomura K, Suzuki E, Torigoe S, Igarashi M, Kase T, Okuno Y, Nakayama T., A comparative study of the incidence of aseptic meningitis in symptomatic natural mumps patients and monovalent mumps vaccine recipients in Japan. *Vaccine* 25: 2742-2747, 2007
44. 宍戸亮、他: 1972 年度ムンプスワクチン開発に関する研究報告、ムンプスワクチン研究会、1973
45. Mumps Outbreak -- New York, New Jersey, Quebec, 2009 CDC *MMWR* Vol 58 No 45 ;1270-1274 November 20, 2009
46. Jin L, Rima B, Brown D, Orvell C, Tecle T, Afzal M, Uchida K, Nakayama T, Song JW, Kang C, Rota PA, Xu W, Featherstone D: Proposal for genetic characterisation of wild-type mumps strains: preliminary standardisation of the nomenclature. *Arch Virol.* 150:1903-1909, 2005
47. 木所 稔: おたふくかぜの再感染と vaccine failure の基礎、臨床とウイルス 36:39-49, 2008
48. "Mumps epidemic-United kingdom, 2004-2005". *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 55:173-175. CDC, 2006
49. Inou Y, Nakayama T, Yoshida N, Uejima H, Yuri K, Kamada M, Kumagai T, Sakiyama H, Miyata A, Ochiai H, Ihara T, Okafuji T, Okafuji T, Nagai T, Suzuki E, Shimomura K, Ito Y, Miyazaki C: Molecular epidemiology of mumps virus in Japan and proposal of two new genotypes. *J Med Virol.* 273:97-104, 2004

- 1 50. LeBaron WC, Bi D, Sullivan JB, Beck C, Gargiullo P, Evaluation of potentially
2 common adverse events associated with the first and second doses of
3 measles-mumps-rubella vaccine. Pediatrics 118:1422-1430, 2006
4 51. 木村三生夫・平山宗宏・堺春美 編、予防接種の手引き第八版、pp177-pp187、
5 近代出版、2000
6 52. 予防接種後健康状況調査集計報告書平成19年度前期分、
7 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/04/txt/s0401-1.txt>
8 53. 予防接種後健康状況調査集計報告書平成19年度後期分、
9 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/04/txt/s0401-2.txt>

10
11 <作 成>

12 国立感染症研究所

13 ウイルス第三部

14 加藤 篤 (室長)

15 木所 稔 (主任研究官)

16 久保田 耐 (主任研究官)

17 竹田 誠 (部長)

18
19 感染症情報センター

20 多屋馨子 (室長)

21 山下和予 (主任研究官)

22 大日康史 (主任研究官)

23 岡部信彦 (センター長)

24
25 <協 力>

26 予防接種推進専門協議会
27