

総説

2. おたふくかぜワクチンの展望

木所 稔

国立感染症研究所ウイルス第三部第三室

日本では国産おたふくかぜワクチンによる無菌性髄膜炎への懸念から定期接種化が進まず、接種率の低迷に伴いムンプスの全国的流行が繰り返されている。2015-16年流行期のムンプス難聴の報告数は348例を数え、定期接種の導入は喫緊の課題である。一方、海外では122カ国で定期接種が制度化され、117カ国で2回接種を採用している。その多くが安全性に定評のあるJeryl-Lynn株を含む麻疹、風しんワクチンとの三種混合(MMR)ワクチンを用いている。反面、2回接種の導入によってムンプス流行の抑制に成功した国々では、2000年代以降にアウトブレイクの再発が問題となっている。このように、国内と海外におけるおたふくかぜワクチンをめぐる課題は大きく異なっている。しかし、それらの背景には安全性と有効性を両立しがたいというおたふくかぜワクチンの本質的な特性が関連している。国内のワクチンギャップを迅速に解消するには、最新の知見に基づいた現行国産ワクチンの再評価が必要である。また将来的には、おたふくかぜワクチンの本質的な課題を解決した有効性と安全性を兼ね備えたワクチンが必要であろう。

はじめに

2010年前後から日本と他の先進国とのワクチンギャップが広く認識されるようになった。これを受けて、2012年5月の感染症分科会予防接種部会において、おたふくかぜワクチンは「広く接種を促進していくことが望ましい7ワクチン(子宮頸がん, Hib, 小児用肺炎球菌, 水痘, おたふくかぜ, 成人用肺炎球菌, B型肝炎)」の一つとされた。さらに、翌年4月の予防接種法改正の際には、衆参両院の付帯決議として「2013年度末までに定期接種の対象疾患に追加するか結論を得る、又は得るように努めること」という文言が加えられた。しかし、いまだにおたふくかぜワクチンの定期接種化は実現していない。「7ワクチン」の中で定期接種が実現していないのはおたふくかぜワクチンだけであり、いまだ実現の見通しは立っていない。なぜこ

れほど日本でおたふくかぜワクチンの定期接種の実現が難しいのか、日本の特異な背景とこのワクチンの持つ本質的な問題点を整理しつつ、おたふくかぜワクチンの今後の展望について考察する。

ムンプスの病態と疫学

流行性耳下腺炎(おたふくかぜ、以下ムンプス)は、ムンプスウイルス(以下MuV)によるウイルス感染症であり、MuVはモノネガウイルス目パラミクソウイルス科ブラウウイルス属に分類される。2017年のthe International Committee on Taxonomy of Virusesで、新たな種名としてムンプスブラウイルス(*Mumps rubulavirus*)が批准された¹⁾。

ウイルス粒子は、ゲノムRNAを内包する螺旋状のヌクレオカプシドと、宿主の細胞膜に由来するエンベロープからなる100-200nmの球状である(図-1)。15,384塩基長のMuVゲノムは、非分節1本鎖マイナス極性のRNAで、N、V/P/I、M、F、SH、HN、Lの7つの遺伝子がコードされ、そこから9つのウイルス蛋白質(N、V、P、I、M、F、SH、HN、L)が発現される(図-1)²⁾。2つのエンベロープ蛋白質FとHNは、エンベロープ表面に多数突出して並び、HN蛋白質による宿主細胞表面のシアル酸分子への結合と³⁻⁵⁾、それに連動して起こるF蛋白質の構造変化によるエンベロープと宿主細胞膜との膜融合を介して、MuVの侵入過程に関与する⁵⁻⁷⁾。特にHN蛋白質は、中和抗体の主要な標的

連絡先

〒208-0011
東京都武蔵村山市学園4-7-1
国立感染症研究所ウイルス第三部第三室
TEL: 042-561-0771 (内線 3530)
FAX: 042-567-5631
E-mail: kidokoro@nih.go.jp

表-1 世界で開発されたおたふくかぜワクチン

ワクチン株	遺伝子型	製造所	製造用細胞	使用地域	備考
1 Jeryl Lynn		Merck/Aventis Pasteur MSD		米国、欧州	
		Netherlands Vaccine Institute (NVI)	CEF*	オランダ	
2 RIT 4385	A	GlaxoSmithKline		世界各国	JL株メジャークローン由来
3 S79		GlaxoSmithKline	CEF	中国	JL株由来
4 Pavivac		Sevapharma Inc. Company	イヌ腎細胞	チェコ	JL株由来
5 Rubini	A	Swiss Serum Institute	MRC5細胞	欧州、韓国、シンガポール	過弱毒のため市場から撤退
		Sanofi -Pasteur	ニワトリ受精卵	途上国	
6 占部 AM9	B	GlaxoSmithKline	ニワトリ受精卵	欧州、北米	無菌性髄膜炎のため欧州、北米、韓国、日本から撤退
		阪大微生物病研究会	ニワトリ受精卵 / CEF	日本、韓国	
7 星野 L32	B	北里第一三共	CEF	日本、韓国	
8 鳥居	B	武田薬品工業	CEF	日本	
9 宮原	B	化学及血清療法研究所	CEF	日本	製造休止
10 NK-M46	B	千葉県血清研究所	CEF	日本	無菌性髄膜炎のため製造中止
11 Leningrad-3	N	Moscow State Facility for Bacterial Preparations	ウズラ胚細胞	ロシア	
12 Leningrad-Zagreb	N	Institute of Immunology of Zagreb	CEF	東欧	
		Serum Institute of India	CEF	インド、モンゴル	
13 S-12	H	Razi State Serum & Vaccine Institute	MRC5細胞	イラン	
14 BBM-18	H	Berna Biotek	MRC5細胞	欧州	S-12株由来
15 Sofia-6	?	Center for Infectious and Parasitic Diseases	GPK**	ブルガリア	無菌性髄膜炎のため撤退

*CEF：ニワトリ胚細胞，**GPK：モルモット腎細胞

抗原であり、ワクチン抗原として重要である⁸⁻¹⁰。HN蛋白質のアミノ酸配列の多様性は限定的（5%以下）であるため、MuVの血清型は1つである^{11,12}。しかし、橋口らによるHN蛋白質の3次元構造解析の結果では、中和抗体エピトープが集積する領域は、遺伝子型による多様性が高い領域と重複することが明らかとなっており³、一次構造（アミノ酸配列）に基づくホモロジー以上に遺伝子型間の抗原性の違いが大きい可能性が示唆される。一方、MuVの遺伝子で最も短いSH（57アミノ酸）は最も遺伝的多様性が高いことから¹³、MuVの遺伝子型の分類・同定に用いられてきた¹⁴⁻¹⁷。2017年までに認定された遺伝子型は12種類（A～N、ただしEとMは欠番）である¹⁵。自然宿主はヒトのみと考えられてきたが、近年、数種類のコウモリからMuVに相同性の高いゲノムと、MuV抗原に反応する抗体が検出された事から、その起源はコウモリに由来する可能性が示唆された¹⁸⁻²⁰。

ムンプスは飛沫感染、もしくは接触感染によって伝播する。主な症状は発熱と痛みを伴う唾液腺（主に耳下腺）の腫脹であることから、ムンプスは軽い疾病と思われるがちである。しかし、その合併症には、無菌性髄膜炎をはじめ、脳炎、精巣炎、睪炎、卵巣炎、甲状腺炎、感音性難聴（ム

ンプス難聴）、心筋炎、乳腺炎など多様な疾患が含まれ、重篤な後遺症を残す場合もある。ムンプスによる合併症は、年齢と共にその発生頻度と重症度が高くなる²¹。最も頻度の高い無菌性髄膜炎（患者の1～10%に発生）は、一般に予後は良好であるが、しばしば入院加療を要し、ムンプスによる入院理由の第一位となっている^{22,23}。ムンプス脳炎は頻度こそ低いものの（0.02～0.03%）、重い後遺症や死に至るケースがある。思春期以降の男性では感染者の20～30%に精巣炎を合併する。その際の発熱と激しい疼痛により、精巣炎は成人ムンプス患者における入院理由の第一位である²²。近年では、ムンプス難聴がその発生頻度の高さ（0.1～1%）と、予後の悪さから注目されている^{24,25}。ムンプス難聴は重度の感音性難聴で予後が悪いにもかかわらず、ほとんどが片側性であることと、幼少期に発症する例が多いため気付かれにくい。しかし、たとえ片側であっても、めまいや耳鳴りを伴う場合があり、音の方向性を把握しにくいなどの障害から、社会生活におけるQOLを著しく低下させる。まれに両側性に発症する場合があり、日常生活や社会生活に深刻な影響を及ぼす。場合によっては人口内耳埋め込み術の施術が必要となる。かつてムンプス難聴の発生頻度は1：15,000人から1：20,000

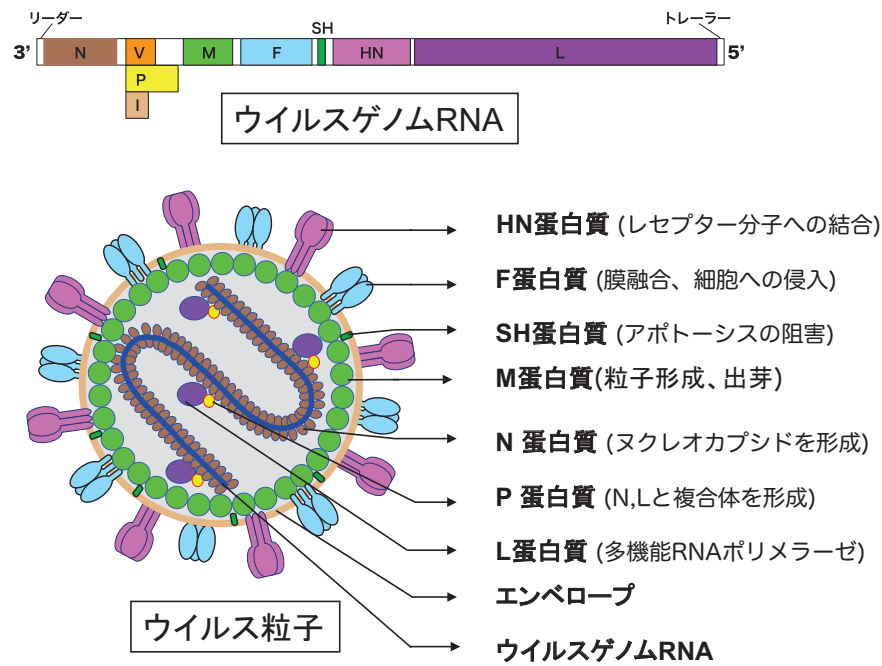


図-1 MuV のゲノムとウイルス粒子の構造

人とれていたが²⁶⁾、橋本らの国内調査で約 1 : 1,000 人と、高頻度であることが明らかになった^{24, 27)}。耳鼻咽喉科医からの報告では更に高頻度のデータ (1 : 184 ~ 1 : 553 人) もある²⁸⁻³⁰⁾。2015 ~ 2016 年のムンプス流行期において日本耳鼻咽喉科学会が行った全国調査では³¹⁾、少なくとも 348 例のムンプス難聴患者が報告され、そのほとんどで治療効果が無く、9 割は高度以上の難聴であった。また、15 例 (4.3%) は両側性高度難聴であった。この調査結果を踏まえ、2018 年 5 月には日本ウイルス学会を含む学術 17 団体の連名により、おたふくかぜワクチンの定期接種化を求める要望書が厚生労働省に提出された³²⁾。

ムンプスは vaccine preventable diseases (VPD) であり、特異的治療法は無く、ワクチンによる予防が唯一の対策である。MuV の感染力の指標である基本再生産数 (R0:1 人の感染者から感染する可能性の有る感受性者の数) は 4 ~ 14 と高く、麻疹 (16 ~ 21) よりは低いものの、風疹 (7 ~ 9) や、水痘 (8 ~ 10) と同程度である³⁰⁾。R0 から推計される流行を抑制するために必要な集団免疫率は 75 ~ 93% であり、ワクチン接種によって流行を制御するためには 90% 以上の接種率を維持する必要がある。

ムンプスの診断：実験室診断の重要性

ムンプスの主訴は耳下腺腫脹であるが、急性の耳下腺腫脹の原因には MuV 以外にも多種多様な病原体 (coxsackievirus, parainfluenza viruses, Epstein-Barr virus, influenza A virus, adenovirus, parvovirus, cytomegalovirus, human immunodeficiency virus, Staphylococcus aureus, mycobacteria

など) の他、薬物や代謝異常などがある。加えて、紛らわしい疾患として頸部リンパ節炎などがあり、臨床診断のみで病因を確定するのは難しい。無菌性髄膜炎についても、国内での発症例の多くはエンテロウイルスによるものが多く、MuV によるものは報告例全体の 10% 程度といわれている³³⁾。従って、ムンプスの診断確定には実験室診断が必須である。

臨床の現場では保険収載された EIA 法による IgM 抗体の検出が最も多用される。しかし、ワクチン歴や感染の既往のあるケースでは IgM 抗体が検出されない場合が多いため、使用に制約がある^{30, 34)}。最も信頼性が高いのは遺伝子診断である。現在、広く用いられているのは RT-PCR 法と RT-LAMP 法である^{35, 36)}。RT-LAMP 法は手技が簡便で反応時間も短いことから、臨床で好んで用いられる。制限酵素による増副産物の切断パターンでワクチン株と野外株の鑑別も可能である³⁷⁾。RT-PCR 法は最も感度が高く、増幅産物のゲノム解析によって株の同定や遺伝子型別による感染のトレースに利用できることから、最も有用性が高い^{17, 35, 38)}。実験室診断が重要であるのはワクチン副反応例についても同じである。ワクチン接種後の無菌性髄膜炎がワクチンによるものか、MuV 野外株や他のウイルスによるものであるかを見極める上では、遺伝子診断は欠かせない。しかし、現状ではワクチン副反応例の診断は臨床診断のみで行われる場合が多く、それがワクチンの正確な安全性評価を困難にしている。

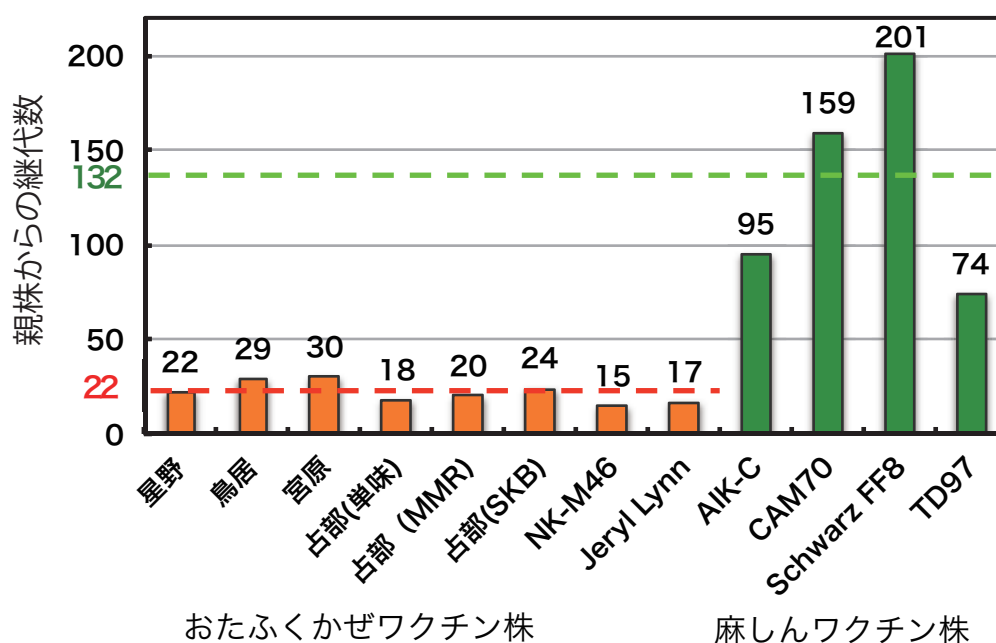


図-2 おたふくかぜワクチン株と麻疹ワクチン株の継代数の比較

ワクチン株が親株からワクチン製剤になるまでの継代数を棒グラフで示す。

破線と縦軸の数字は、それぞれのワクチンの継代歴の平均を示す。

占部株については、単味ワクチン、統一株 MMR ワクチン、SKB 社ワクチン用で継代数が異なるため、分けて表記した。

おたふくかぜワクチンの開発の歴史と課題

おたふくかぜワクチン開発の最初の試みは、1945年に米国で Enders らによる MuV 感染サルノ耳下腺乳剤を材料とした不活化ワクチンの検討であった³⁹⁾。しかし、不活化ワクチンで誘導される免疫は1年以上持続せず、ワクチンとしての効果が低いことから、その後のワクチン開発は生ワクチンへとシフトした。現在使用されているワクチンは全て、弱毒生ワクチンである。MuVの弱毒化には、ヒトを含む動物由来の細胞や、ニワトリやウズラの受精卵で継代培養を繰り返す、いわゆる継代馴化が採用されてきた。しかし、MuVは継代馴化によって過弱毒化しやすい特性を持っている。それは、麻疹ワクチン株に比べ、おたふくかぜワクチン株の継代数が約1/6である事実からも明らかである(図-2)。一方で、弱毒化が不十分なワクチン株では無菌性髄膜炎の発生頻度が高くなるという厄介な特性もあり、それがワクチン開発を難しくしている。これまでに世界中で10種類以上のワクチンが開発されたが、その半数が使用を取りやめている実態が、おたふくかぜワクチン開発の難しさを象徴している(表-1)。

おたふくかぜワクチンの最初の実用化は1956年に旧ソビエト連邦で開発された Leningrad-3 株(以下 L3 株)である⁴⁰⁾。L3 株は野外分離株をモルモットの腎臓細胞(GPK)とウズラの胚細胞に継代して弱毒化された。その後、L3 株は旧ユーゴスラビア連邦(現クロアチア)でニワトリ胚細胞(CEF)に継代培養され、Leningrad-Zagreb 株(以

下 L-Z 株)と命名された⁴¹⁾。現在、MMR ワクチンとして東欧諸国、インド、モンゴルなどで使用されている。続いて1967年に米国で Jeryl-Lynn 株(以下 JL 株)が開発された⁴²⁾。JL 株は開発者 Hilleman の娘から分離されたウイルスを、鶏卵や、CEF に継代することによって弱毒化された。JL 株には2種類のサブクローン、JL-2、および JL-5 が約1:5の割合で含まれており、後にメジャークローン JL-5 を単離して RIT4385 株が作出された。JL 株は安全性に優れ、抗体誘導も良好であったため、RIT4385 株も含めて MMR ワクチンとして世界中で最も広く使用されている。その他、ブルガリアで開発された Sofia-6 株は GPK への継代馴化によって作出され1972年から1976年まで接種されたが、1982年には無菌性髄膜炎の頻度が高いとして、接種が中止された⁴³⁾。スイスで開発された Rubini 株は、鶏卵やヒト二倍体細胞の WI-38 細胞、および MRC5 細胞に継代馴化して作出され、安全性の高いワクチン株として欧州、シンガポール、韓国などで使用された^{44,45)}。しかし、後に有効性が低いことが明らかとなり⁴⁵⁻⁴⁷⁾、市場から撤退した。イランで分離され MRC5 細胞に継代馴化された S12 株は⁴⁸⁾、スイスで改良が進められ、BBM-18 株と命名され臨床試験が行われたが⁴⁹⁾、JL 株に対する優位性が乏しいとして実用化には至っていない。

日本におけるおたふくかぜワクチン開発の先駆けは、奥野らによる Towata 株の研究であったが、過弱毒化のために実用化には至らなかった⁵⁰⁾。その後、1972年に国の主

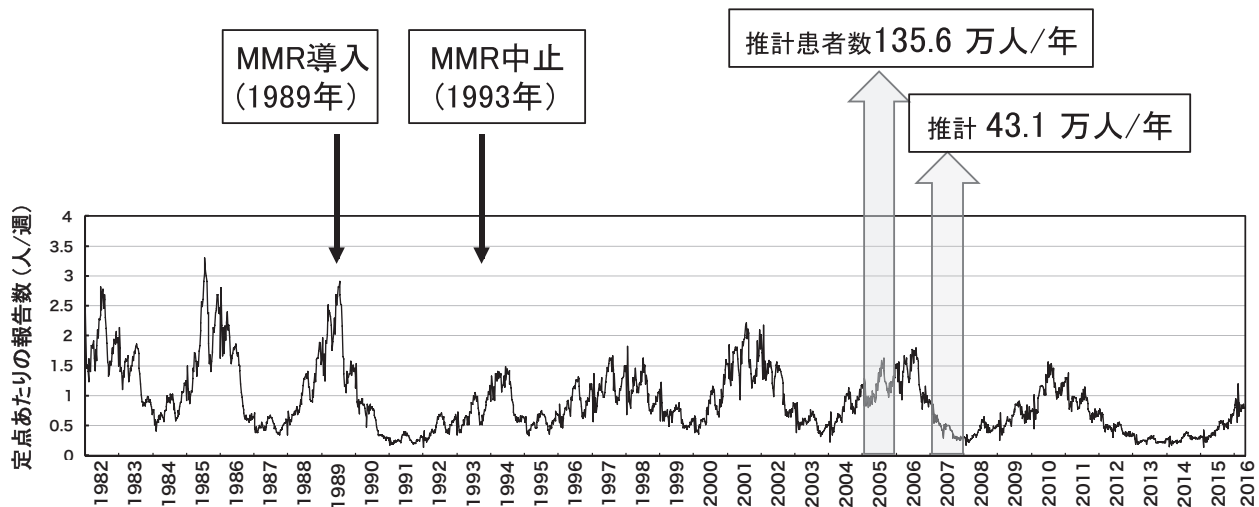


図-3 おたふくかぜの国内流行状況(1982年-2016年)

国の小児科定点医療機関から報告された週単位のムンプス患者数

導によってムンプスワクチン研究会が発足し、阪大微研、北里研究所(当時)、武田薬品によって本格的な臨床研究が開始された⁵¹⁾。その結果、1980年に阪大微研の占部Am9株と北里研究所(当時)の星野-L32株が初めての製造承認を取得した⁵²⁾。同時に、1981年から国内での任意接種が開始された。続いて、1982年に鳥居株(武田薬品)⁵³⁾、1989年に宮原株(化血研(当時))⁵⁴⁾、1990年にNK-M46株(千葉血清)⁵⁵⁾と、5種類もの国産ワクチンが承認され販売された。また、国の主導によって国産MMRワクチンの開発も進められ、占部株ほか、北里研究所の麻しんワクチン(AIK-C株)、武田薬品の風しんワクチン(To-336株)から成る国策MMRワクチン(統一株MMR)が開発され、自社株MMR(メーカーが独自に3つのワクチンをすべて自社のワクチン株で構成したMMRワクチン)とともに1988年に認可された。統一株MMRは、翌1989年から定期接種化された麻しんワクチンの代替として接種可能となった。ところが、接種者数が増えるにつれ無菌性髄膜炎が多発し(発生頻度1:403人)社会問題化した⁵⁶⁾。これを受けて、1991年からは3社の自社株MMRが接種されるようになったが、星野株と鳥居株の無菌性髄膜炎発生率は期待されたほど低く無かった(それぞれの発生頻度1:1,357人、および1:717人)。また、不可解なことに阪大微研製の自社株MMRでは統一株MMRと同じ占部株で製造されているにもかかわらず無菌性髄膜炎の発生頻度が明らかに低いことが判明した(0:3,054人)。さらには、統一株MMRを接種した子どもから、未接種の兄弟に占部株が二次感染するという事例が報告されるに至り⁵⁷⁾、さらなる調査の必要性があるとの理由から1993年にMMRワクチンの定期接種は見合わせとなった。1994年には、阪大微研は未承認の培養方法で製造したワクチン原液を使用して

いたなどの理由で行政処分を受けることになる。また、統一株MMRの占部株と阪大微研製自社株MMRに使用された占部株のウイルス学的性状が異なることが国立予防衛生研究所(当時)によって明らかにされた⁵⁶⁾。これらを受けて、占部株は市場から撤退した。1994年の予防接種法改正によって、おたふくかぜワクチンは再び任意接種へと逆戻りすることになる。この出来事とその後のワクチン行政とおたふくかぜワクチンに与えた影響は決定的であり、日本のワクチンギャップを生む遠因となった。2018年時点で接種可能なおたふくかぜワクチンは、星野株(北里第一三共ワクチン)と鳥居株の2製剤で、いずれも単味ワクチンである。

日本国内においてはMMRワクチンの中止以降、任意接種となったおたふくかぜワクチンの接種率は30%~40%程度に低迷している³⁰⁾。そのため、ムンプスの全国的な流行がいまだに4~5年ごとに繰り返されている(図-3)。日本におけるムンプス患者数の情報は全国約300カ所の小児科定点医療機関からの報告に限られ、成人を含むムンプス患者の実数は把握されていない。しかし、耳鼻咽喉科学会から報告された難聴患者の年齢分布からは、相当数の成人患者の存在が推察される。永井らの推計では2005年の流行のピーク時の全国の患者数は135.6万人(約1,000人/人口10万人)、流行の底であった2007年は43.1万人(約300人/人口10万人)となっている(図-3)⁵⁸⁾。先進諸国の中で年間の人口10万人当たり患者数が10を超える国は日本以外ほとんど無い。重篤な合併症罹患患者の発生を抑制するためには、1日も早いワクチンの定期接種化が望まれる。

おたふくかぜワクチンの有効性

ワクチンの免疫原性はワクチン株によって若干異なる。

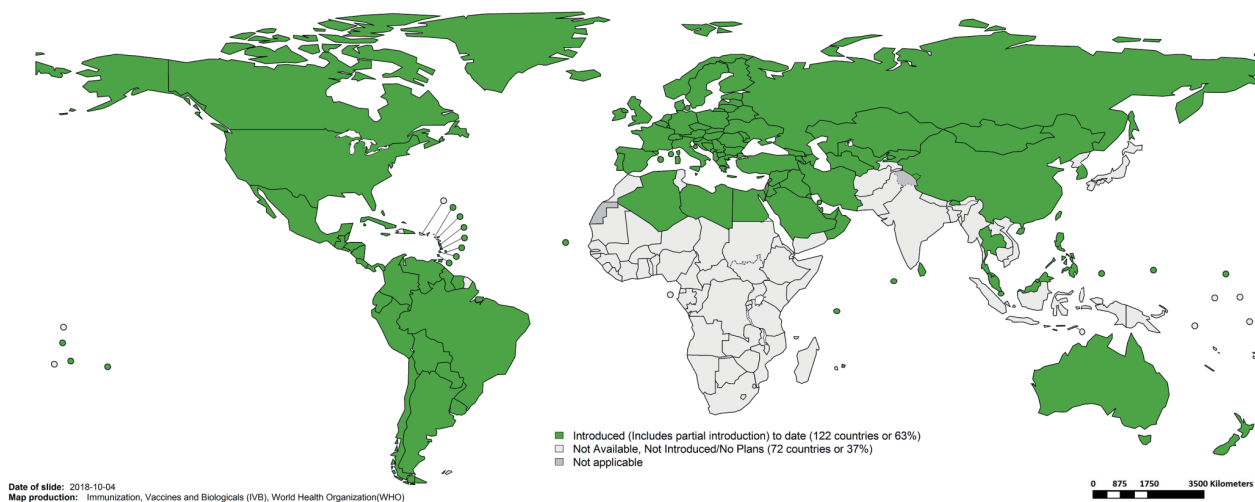


図-4 おたふくかぜワクチン定期接種導入国（2018年7月時点）

WHO, Immunization, Vaccines and Biologicals, “Progress and Challenges with achieving Universal Immunization Coverage. 2017 WHO/UNICEF Estimates of National immunization Coverage. (Data as of July 2018)” より転載
(URL: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/en/)

また、抗体陽転率に比べて、感染に曝された後の発症抑止効果の指標である感染防御率は低い傾向がある。

JL株の抗体陽転率はおおよそ80-100%と報告されているが⁵⁹⁾、米国におけるアウトブレイク時の感染防御率では75-91%と報告されている⁶⁰⁾。L3株とその関連株であるL-Z株の有効率はそれぞれ、91-99%、97-100%と報告されている⁶¹⁾。

国産ワクチンの星野株と鳥居株の抗体陽転率はいずれも90%を超え、高い免疫原性を有している^{52, 53)}。また、その有効率については80-90%で、株間での有意差は無いとの報告がある³⁰⁾。これらの国産ワクチン株はJL株に比べて有効性が高いと信じられているが、同一フィールドで直接比較したデータは無い。

現在では、122の国と地域でおたふくかぜワクチンの定期接種が導入され、その多くがMMRワクチンによる2回接種である(図-4)。2回接種による患者発生数の減少率は、99%と報告されている⁶⁰⁾。WHOは、1回接種では流行抑止には不十分であり、2回接種が必要との認識を示している⁶²⁾。欧米先進諸国では1980年代から90年代にかけてMMRワクチンの2回接種が制度化されて以降、これらの地域ではムンプスの流行が激減し(図-5)、おたふくかぜはほぼ完全に制圧された感染症であった⁶⁰⁾。使用されているワクチン株はほとんどがJL株とその関連株である。例えばフィンランドでは1982年からMMRワクチンの2回接種を導入後14年間で患者発生数0を達成している。しかし、2000年代になって、これらの国々で度重なるムンプスのアウトブレイクが問題となっている⁶³⁻⁶⁶⁾。隣国の韓国においても、2001年にJL株もしくはRIT4385株を含むMMRの2回接種が義務化されて以降95%以上のワ

クチン接種率を維持しているにもかかわらず、2003年以降の患者報告数は増加の一途をたどっている⁶⁷⁾。感染者の多くはMMRを2回以上接種しており、ムンプスに対する免疫を持っていながら発症してしまうsecondary vaccine failureである。その要因には、アウトブレイクの中心が大学生であることから、①2回目のワクチン接種からの時間経過による免疫の減衰、②ムンプスの流行が無くなったことにより自然感染への暴露による追加免疫の機会が無くなったこと、③感受性者が大学の寮や、サマーキャンプなど、人が密集する空間で感染者との密接な接触があったこと、④JL株(遺伝子型A)と、近年の流行株(遺伝子型G)との系統学的乖離による抗原性の違い、⑤ムンプスでは感染者の3割が不顕性感染であるため、初動対応が遅れること、などが挙げられている^{63, 68)}。その対策として3回目の追加接種を検討する試みも行われている⁶⁸⁻⁷⁰⁾。報告によれば、3回目の追加接種により、抗体陰性者の割合が減少し、アウトブレイク後の罹患率も有意に低下しており、アウトブレイクの封じ込めには有効との結果が得られている。しかし、3回接種で上昇した抗体価は1年後には低下しており、3回接種を定期接種に組み込むには懐疑的な結果となっている^{68, 69)}。

おたふくかぜワクチンの安全性

おたふくかぜワクチンの副反応として最も注目されるのは、重症度と頻度から無菌性髄膜炎である。接種後三週目前後に発症するケースが多く、時に入院治療を要する。その発生頻度はワクチン株により大きな違いがある。JL株は被接種者10万人あたり0.1-1件と非常に低率である⁶⁰⁾。L3株では10万人あたり20-100件、L-Zagreb株は10万人

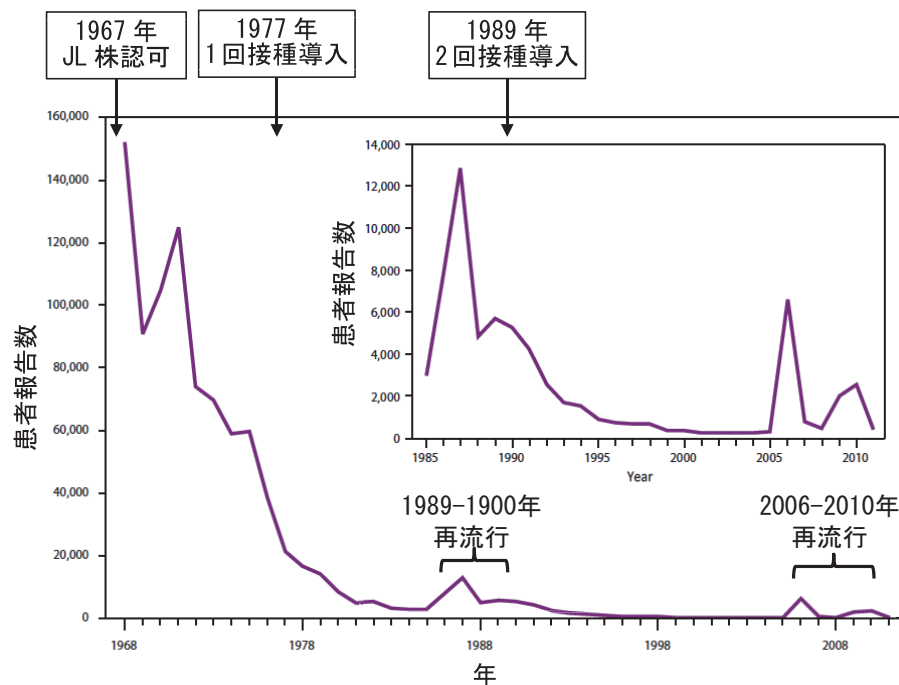


図-5 米国におけるおたふくかぜ患者報告数の推移

CDC Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) Recommendations and Reports 62(4), 2013 より改変して転載

あたり 2-90 件と報告されている⁶⁰⁾。一方、国産の星野株と鳥居株での無菌性髄膜炎の発生率は JL 株に比べて高く、それぞれ約 10 万人あたり 10-43 人^{71, 72)}、および 8-63 人^{71, 73)}と報告されている。MMR の事故以来、こうした国産ワクチンの無菌性髄膜炎の高い発生頻度が、おたふくかぜワクチンの定期接種化への障害となっている。しかし、その発生頻度は自然感染の 1/20 以下であり、その他の自然感染による合併症のリスクを考えると、国産ワクチンでも十分使用に耐えうるという評価もある⁷¹⁾。また、最近の報告では、ワクチンの接種年齢が低いほど副反応率が下がり、国産ワクチンでも 1 歳前後の接種では JL 株と同程度との報告もある⁷⁴⁾。独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pmda) に集約されるおたふくかぜワクチンの副反応（無菌性髄膜炎）の報告数をワクチンの出荷数で除して発生率を算出してみると、集計が開始された 2004 年以降、4 件/10 万ドース前後で推移し、2011 年以降は 3 件/10 万ドースを下回っている（図-6）。この結果は、中山らがまとめた星野株の集計とも一致し⁷⁵⁾、MMR ワクチン導入時の高い副反応発生率と比較すると 1/10 ほどに低くなっている。こうした副反応率データの乖離の原因として、①近年では MR ワクチンと同時に 1 歳前後でおたふくかぜワクチンを接種する割合が高く、MMR が導入された当時より接種年齢が下がったため、② MMR 導入時は RT-PCR 法が確立されたばかりで、無菌性髄膜炎の診断の多くは臨床診断のみで行われていたためワクチン以外による無菌性髄膜炎の

紛れ込みが多数あった可能性、③ ②と関連するが、自社株 MMR が導入された 1991 年のエンテロウイルスの全国的な大流行が重なったことによるエンテロウイルスによる無菌性髄膜炎の紛れ込みがあった可能性、などが考えられる。また、Pmda に集計される副反応報告は受け身の報告数であり、実数をどれだけ反映しているかは不明である。また、上記の理由以外に副反応率に影響する要因が隠されている可能性もある。

今後の展望

日本国内のおたふくかぜワクチンをめぐる状況は国際的に見ても特異であり、患者発生率はワクチン導入以前の状態 (prevaccine era) と言わざるを得ない。1 日も早く定期接種を実現させることが重要であることは間違いない。しかし、日本の定期接種化がいつこうに進まない主な理由には、統一株 MMR の事故による国産おたふくかぜワクチンの安全性に対する不信感があることは否めない。2013 年 7 月の第 3 回予防接種基本方針部会のまとめでは、「広く接種をするに当たっては、より高い安全性が期待出来るワクチンの承認が前提であり、新たな MMR ワクチンの開発が望まれる。」となっており、現行の国産ワクチンによる定期接種化は想定されていない。一方で、国産 MMR ワクチンの中止後、新たなワクチン株開発の試みが無いわけでは無い。千葉県血清研究所では新たな弱毒株 Y125 株を作出し、霊長類による評価実験では有望な成績が得られて

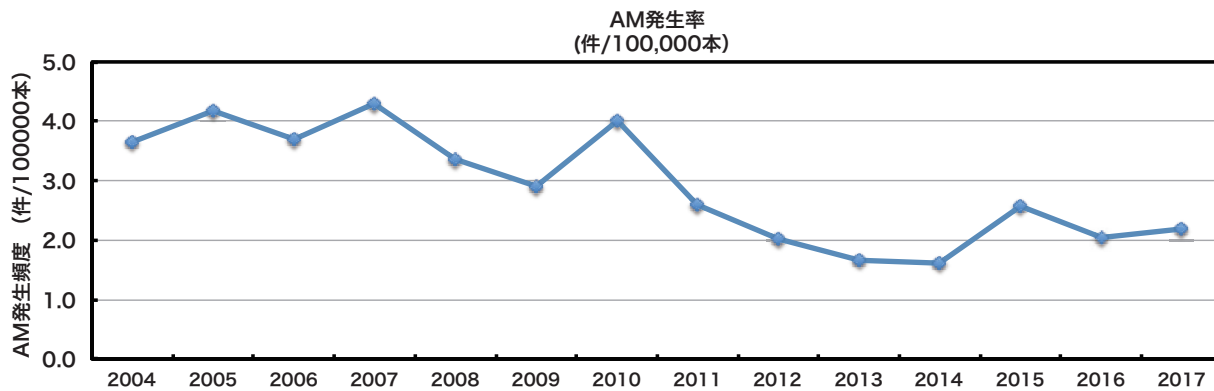


図-6 国産おたふくかぜワクチンによる無菌性髄膜炎の発生頻度

PMDAのデータベース上の無菌性髄膜炎（AM）報告数を、ワクチンの年度別出荷本数で除した比率をグラフ化した。

いる⁷⁶⁾。阪大微研においても、現在国内で流行しているウイルスと同じ遺伝子型Gの野外分離株から新たなワクチン候補株を作出し、実用化に向けた開発研究が進められている⁷⁸⁾。また現在、RIT4385株と国産MRワクチンとの混合による新規MMRワクチンの臨床試験がジャパンワクチンによって進行中である⁷⁵⁾。しかし、新規ワクチンが製造承認を受け、市場に出回るまでにはまだまだ時間を要する。従って、当面は現行のワクチンを使った定期接種の導入が現実的な選択肢である。2018年5月には、耳鼻咽喉科学会によるムンプス難聴の全国調査の結果を踏まえ、予防接種推進専門協議会から「おたふくかぜワクチンの定期接種化に関する要望書」が提出された³²⁾。これをきっかけに、現行国産ワクチンによる定期接種が組上に載ることが期待される。しかし、現時点での議論の先行きは不透明である。その一方で、市町村レベルでおたふくかぜワクチンの助成を行う自治体が200を超えており⁷⁷⁾、名古屋市のように患者報告数が助成前の約1/3に減少する自治体も現れてきている。こうした現状を踏まえて、①公費助成を行う自治体を全国的に増やしていくことで、実質的な接種率の向上を図る、②同時に、これらの自治体と協力しながら、助成による接種率向上の効果を安全性と有効性の両面から科学的に分析し、国産ワクチンに関する科学的エビデンスを積み上げることで定期接種への道筋を付けることが重要ではないだろうか。

国外の状況を見れば、2018年時点でおたふくかぜワクチンの定期接種を導入している国・地域は122に上る（図-4）。それらの多くがMMRワクチンによる2回接種を採用している。かつては2回接種導入によって、ムンプスの排除は可能と考えられていたが、前述したように、2回接種が導入されて久しい国々でアウトブレイクが頻発するようになり、現行のワクチンではムンプスの排除が困難との見方もある。一方で、MMRの2回接種を導入して14年で患者発生数0を達成したフィンランドでは95%という高い接

種率を維持しており、アウトブレイクは発生していない。一方、アウトブレイクが多発している米国での接種率は90%程度であり、この差がアウトブレイク発生の要因との見方もある⁷⁹⁾。いずれにせよ、2回接種を導入した国々では患者発生率を大幅に減少することに成功しており、この事実からも現行のおたふくかぜワクチンが一定の効果を持つことは実証されている。定期接種が制度化された国々では、接種率を更に一層高いレベル（95%以上）に維持することが重要な課題であろう。

一方で、おたふくかぜワクチンの持つ本質的な問題を解決するために、将来を見据えた新たなアプローチも行われている⁸⁰⁻⁸²⁾。これらは、新たなアジュバントを用いた経鼻接種不活化ワクチンや、組み換え技術を用いた安全性の高い生ワクチンなどである。我々もワクチンの安全性と有効性を両立させるために、microRNAの発現制御機構を応用した新規のおたふくかぜワクチンの開発を試みている。また、これらのワクチンを評価するためには、信頼性の高い評価系が必須となる。そのために我々は新世界ザルのコモンマーマセットの感染モデルを確立している⁸³⁾。

最後に

ムンプスの次の国内流行のピークは2020年頃と予想される。折しも東京五輪が開催される年であり、海外からの渡航者数は3,000万人をはるかに超えると予想されている。この時期にムンプスの流行が重なれば、ムンプス感染の輸入と輸出が大規模なレベルで起こることも想定される。是非とも東京五輪のレガシーの1つに、おたふくかぜワクチンの定期接種を加えてもらいたいものである。

本校に関連し、開示すべき利益相反状態にある企業等はありません。

参考文献

- 1) Adams MJ, Lefkowitz EJ, King AMQ, Harrach B, Harrison RL, Knowles NJ, Kropinski AM, Krupovic M, Kuhn JH, Mushegian AR, et al: Changes to taxonomy and the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2017). *Arch Virol*, 162:2505-2538, 2017.
- 2) Elango N, Varsanyi TM, Kovamees J, Norrby E: Molecular cloning and characterization of six genes, determination of gene order and intergenic sequences and leader sequence of mumps virus. *J Gen Virol*, 69 (Pt 11): 2893-2900, 1988.
- 3) Kubota M, Takeuchi K, Watanabe S, Ohno S, Matsuo-ka R, Kohda D, Nakakita SI, Hiramatsu H, Suzuki Y, Nakayama T, Terada T, Shimizu K, Shimizu N, Shirosi M, Yanagi Y, Hashiguchi T: Trisaccharide containing alpha2, 3-linked sialic acid is a receptor for mumps virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 113:11579-11584, 2016.
- 4) Hosaka Y, Kuroda K, Ikeura A, Iwamoto T, Suzuki Y: Binding of influenza and paramyxoviruses to Group B Streptococcus with the terminal sialyl-galactose linkage. *J Electron Microscop (Tokyo)*, 47:169-174, 1998.
- 5) Santos-Lopez G, Scior T, Borraz-Arguello Mdel T, Vallejo-Ruiz V, Herrera-Camacho I, Tapia-Ramirez J, Reyes-Leyva J: Structure-function analysis of two variants of mumps virus hemagglutinin-neuraminidase protein. *Braz J Infect Dis*, 13:24-34, 2009.
- 6) Tanabayashi K, Takeuchi K, Okazaki K, Hishiyama M, Yamada A: Identification of an amino acid that defines the fusogenicity of mumps virus. *J Virol*, 67:2928-2931, 1993.
- 7) Adu-Gyamfi E, Kim LS, Jardetzky TS, Lamb RA: Flexibility of the Head-Stalk Linker Domain of Paramyxovirus HN Glycoprotein Is Essential for Triggering Virus Fusion. *J Virol*, 90:9172-9181, 2016.
- 8) Orvell C, Alsheikhly AR, Kalantari M, Johansson B: Characterization of genotype-specific epitopes of the HN protein of mumps virus. *J Gen Virol*, 78 (Pt 12): 3187-3193, 1997.
- 9) Kovamees J, Rydbeck R, Orvell C, Norrby E: Hemagglutinin-neuraminidase (HN) amino acid alterations in neutralization escape mutants of Kilham mumps virus. *Virus Res*, 17:119-129, 1990.
- 10) Cusi MG, Fischer S, Sedlmeier R, Valassina M, Valensin PE, Donati M, Neubert WJ: Localization of a new neutralizing epitope on the mumps virus hemagglutinin-neuraminidase protein. *Virus Res*, 74:133-137, 2001.
- 11) Inou Y, Nakayama T, Yoshida N, Uejima H, Yuri K, Kamada M, Kumagai T, Sakiyama H, Miyata A, Ochiai H, et al: Molecular epidemiology of mumps virus in Japan and proposal of two new genotypes. *J Med Virol*, 73:97-104, 2004.
- 12) Rubin S, Mauldin J, Chumakov K, Vanderzanden J, Iskow R, Carbone K: Serological and phylogenetic evidence of monotypic immune responses to different mumps virus strains. *Vaccine*, 24:2662-2668, 2006.
- 13) Takeuchi K, Tanabayashi K, Hishiyama M, Yamada A, Sugiura A: Variations of nucleotide sequences and transcription of the SH gene among mumps virus strains. *Virology*, 181:364-366, 1991.
- 14) Jin L, Rima B, Brown D, Orvell C, Tecele T, Afzal M, Uchida K, Nakayama T, Song JW, Kang C, et al: Proposal for genetic characterisation of wild-type mumps strains: preliminary standardisation of the nomenclature. *Arch Virol*, 150:1903-1909, 2005.
- 15) WHO: Mumps virus nomenclature update: 2012. *Wkly Epidemiol Rec*, 87:217-224, 2012.
- 16) Cui A, Myers R, Xu W, Jin L: Analysis of the genetic variability of the mumps SH gene in viruses circulating in the UK between 1996 and 2005. *Infect Genet Evol*, 9:71-80, 2009.
- 17) Kidokoro M, Tuul R, Komase K, Nymadawa P: Characterization of mumps viruses circulating in Mongolia: identification of a novel cluster of genotype H. *J Clin Microbiol*, 49:1917-1925, 2011.
- 18) Drexler JF, Corman VM, Muller MA, Maganga GD, Vallo P, Binger T, Gloza-Rausch F, Cottontail VM, Rasche A, Yordanov S, et al: Bats host major mammalian paramyxoviruses. *Nat Commun*, 3:796, 2012.
- 19) Katoh H, Kubota T, Ihara T, Maeda K, Takeda M, Kidokoro M: Cross-Neutralization between Human and African Bat Mumps Viruses. *Emerg Infect Dis*, 22:703-706, 2016.
- 20) Kruger N, Sauder C, Huttel S, Papies J, Voigt K, Herrler G, Hards K, Steinmetzer T, Orvell C, Drexler JF, et al: Entry, Replication, Immune Evasion, and Neurotoxicity of Synthetically Engineered Bat-Borne Mumps Virus. *Cell Rep*, 25:312-320 e317, 2018.
- 21) 庵原俊昭, 落合仁: 年齢によるムンプス臨床像の相違. *小児科*, 43: 217-222, 2002.
- 22) 多屋馨子, 岡部信彦, 神谷齊, 浅野喜造, 堤裕幸, 大日康史, 庵原俊昭, 中野貴司, 吉川哲史, 安井良則, 藤井史敏, 柴田仙子, 越田理恵, 近藤弘一, 橋本裕美, 佐藤弘, 上野久美, 丹生隆, 荒木和子, 中島一敏, 森兼啓太, 多田有希, 稲葉茉莉, 奥野一平: 水痘・带状疱疹, ムンプスに関する臨床疫学的研究. 厚生労働省科学研究補助金 新興・再興感染症研究事業 水痘, 流行性耳下腺炎, 肺炎球菌等の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究 平成 15 年度～17 年度総合研究報告書: 80-88, 2006.
- 23) 川口将宏, 西村直子, 鬼頭周大, 春田一憲, 小澤慶, 野口智靖, 藤城尚純, 後藤研誠, 竹本康二, 尾崎隆男: 2008～2014 年入院治療例の臨床的検討に基づく小児ムンプスの疾病負荷. *小児臨床免疫*, 29: 227-233, 2017.
- 24) Hashimoto H, Fujioka M, Kinumaki H, Kinki Ambulatory Pediatrics Study G: An office-based prospective study of deafness in mumps. *Pediatr Infect Dis J*, 28:173-175, 2009.
- 25) 橋本裕美: 小児科からみたムンプス難聴について. *病原微生物検出情報 (IASR)*, 34:227-228, 2013. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/allarticles/surveillance/2254-iasr/related-articles/related-articles-402/3789-dj4025.html>.
- 26) Everberg G: Deafness following mumps. *Acta Otolaryngol*, 48:397-403, 1957.
- 27) Kawashima Y, Ihara K, Nakamura M, Nakashima T,

- Fukuda S, Kitamura K: Epidemiological study of mumps deafness in Japan. *Auris Nasus Larynx*, 32: 125-128, 2005.
- 28) 石丸啓郎, 中野省三, 中野博子, 奥山正和: ムンプスの中枢神経合併症について. *小児科診療*, 51:1421-1427, 1988.
- 29) 青柳憲幸, 児玉明彦, 小池道夫, 津野 博, 小林昌和, 上村茂, 柏井健作: ムンプス難聴. *小児科*, 37:1273-1279, 1996.
- 30) 国立感染症研究所, 厚生労働省健康局結核感染症課: <特集> 流行性耳下腺炎 (おたふくかぜ) 2016年9月現在. *病原微生物検出情報 (IASR)*, 37:185-204, 2016. http://www.jibika.or.jp/members/jynews/info_mumps.pdf.
- 31) 日本耳鼻咽喉科学会: 2015-2016年にかけて発症したムンプス難聴の大規模全国調査, 2018. http://www.jibika.or.jp/members/jynews/info_mumps.pdf.
- 32) 予防接種推進専門協議会, 参加学術団体 (17団体): おたふくかぜワクチンの定期接種化に関する要望 2018. clvirol.org/docs/otafuku_vaccine.pdf
- 33) 国立感染症研究所, 厚生労働省健康局結核感染症課: <特集> 無菌性髄膜炎患者からのウイルスの検出, 2017年末現在. *病原微生物検出情報 (IASR)*, 39:89-102, 2018. <https://www0.niid.go.jp/niid/idsc/iasr/39/460.pdf>
- 34) 庵原俊昭, 中野貴司, 落合 仁, 渡辺 正博: 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. *小児感染免疫*, 23:123-129, 2011.
- 35) 新妻隆広, 大日方薫, 木所稔: 授乳婦へのムンプスワクチン接種後, 母乳中より検出されたムンプスワクチンウイルス. *臨床とウイルス*, 41:101, 2013.
- 36) 後藤研誠, 西村直子, 日尾野宏美, 川口将宏, 服部文彦, 堀場千尋, 武内俊, 細野治樹, 竹本康二, 中山哲夫, 尾崎隆男: RT-LAMP法が有用であったワクチン接種後ムンプス罹患例. *臨床とウイルス*, 43: S69, 2015.
- 37) Yoshida N, Fujino M, Ota Y, Notomi T, Nakayama T: Simple differentiation method of mumps Hoshino vaccine strain from wild strains by reverse transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP). *Vaccine*, 25:1281-1286, 2007.
- 38) Kuba Y, Kyan H, Arakaki E, Takara T, Kato T, Okano S, Oshiro Y, Kudaka J, Kidokoro M: Molecular Epidemiological Study of Mumps Epidemics of 2015 in Okinawa, Japan. *Jpn J Infect Dis*, 70:329-332, 2017.
- 39) Enders JF, Kane LW, Cohen S, Levens JH: Immunity in Mumps: I. Experiments with Monkeys (*Macacus Mulatta*). The Development of Complement-Fixing Antibody Following Infection and Experiments on Immunization by Means of Inactivated Virus and Convalescent Human Serum. *J Exp Med*, 81:93-117, 1945
- 40) Smorodintsev AA, Luzyanina TY, Mikutskaya BA: Data on the Efficiency of Live Mumps Vaccine from Chick Embryo Cell Cultures. *Acta Virol*, 9:240-247, 1965.
- 41) Beck M, Welsz-Malecek R, Mesko-Prejac M, Radman V, Juzbasic M, Rajninger-Miholic M, Prislina-Musklic M, Dobrovsak-Sourek V, Smerdel S, Stainer DW: Mumps vaccine L-Zagreb, prepared in chick fibroblasts. I. Production and field trials. *J Biol Stand*, 17: 85-90, 1989.
- 42) Buynak EB, Hilleman MR: Live attenuated mumps virus vaccine. I. Vaccine development. *Proc Soc Exp Biol Med*, 123:768-775, 1966.
- 43) Odisseev H, Gacheva N: Vaccinoprophylaxis of mumps using mumps vaccine, strain Sofia 6, in Bulgaria. *Vaccine*, 12:1251-1254, 1994.
- 44) Gluck R, Hoskins JM, Wegmann A, Just M, Germanier R: Rubini, a new live attenuated mumps vaccine virus strain for human diploid cells. *Dev Biol Stand*, 65:29-35, 1986.
- 45) Pons C, Pelayo T, Pachon I, Galmes A, Gonzalez L, Sanchez C, Martinez F: Two outbreaks of mumps in children vaccinated with the Rubini strain in Spain indicate low vaccine efficacy. *Euro Surveill*, 5:80-84, 2000.
- 46) Ong G, Goh KT, Ma S, Chew SK: Comparative efficacy of Rubini, Jeryl-Lynn and Urabe mumps vaccine in an Asian population. *J Infect*, 51:294-298, 2005.
- 47) Germann D, Strohle A, Eggenberger K, Steiner CA, Matter L: An outbreak of mumps in a population partially vaccinated with the Rubini strain. *Scand J Infect Dis*, 28:235-238, 1996.
- 48) Sassani A, Mirchamsy H, Shafiy A, Hourai P, Razavi J, Gholami MR, Mohammadi A, Ezzi A, Rahmani M, Fateh G, et al.: Development of a new live attenuated mumps virus vaccine in human diploid cells. *Biologicals*, 19:203-211, 1991.
- 49) Feiterna-Sperling C, Bronnimann R, Tischer A, Stettler P, Durrer P, Gaedicke G: Open randomized trial comparing the immunogenicity and safety of a new measles-mumps-rubella vaccine and a licensed vaccine in 12- to 24-month-old children. *Pediatr Infect Dis J*, 24:1083-1088, 2005.
- 50) Hosai H, Yamanishi K, Ueda S, Minekawa Y, Ogino T: Studies on live attenuated mumps virus vaccine. I. Attenuation of mumps virus by serial passage in the chorioallantoic cavity of developing chick embryos and field trials by the inhalation method. *Biken J*, 13: 121-126, 1970.
- 51) 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*, 8:249-257, 1980.
- 52) Sasaki K, Higashihara M, Inoue K, Igarashi Y, Makino S: Studies on the development of a live attenuated mumps virus vaccine. I. Attenuation of the Hoshino "wild" strain of mumps virus. *Kitasato Arch Exp Med*, 49: 43-52, 1976.
- 53) 星野正雄, 西光正彰, 市森有三, 岡右之, 河野礼作, 山下貢司, 平山宗広, 木村三生夫, 出口雅経, 村瀬溥太郎, 川上勝郎: 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 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. *臨床とウイルス*, 9: 323-330, 1981.
- 54) 吉川ひろみ, 江藤晶, 緒方和也, 山田昭, 野中實男, 植田浩司, 井上登央男, 藤井宏: 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. *臨床とウイルス*, 12:200-206, 1984.
- 55) 齊加志津子, 木所稔, 工藤博史, 山中隆也, 吉沢重克,

- 森田迪夫, 大井清, 橋爪壮, 宮村紀久子, 堀内清, 岡部信彦, 篠崎立彦, 阿部敏明, 南谷幹夫, 高山直秀, 田中信介, 渡辺言夫, 竹末良三: 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. 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.
- 56) 木村三生夫, 堺春美, 山崎修道, 山田章雄, 菱山美智子, 平山宗宏, 村瀬敏郎, 植田浩司, 神谷齊, 野崎貞彦, 村田良介, 大谷明, 徳永徹, 茅野文利, : 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.
- 57) Sawada H, Yano S, Oka Y, Togashi T: Transmission of Urabe mumps vaccine between siblings. *Lancet*, 342: 371, 1993.
- 58) 国立感染症研究所, 厚生労働省健康局結核感染症課: <特集> 流行性耳下腺炎 (おたふくかぜ) 2013年7月現在. *病原微生物検出情報 (IASR)*, 34:219-232, 2013. <https://www0.niid.go.jp/niid/idsc/iasr/34/402j.pdf>
- 59) Fahlgren K: Two doses of MMR vaccine—sufficient to eradicate measles, mumps and rubella? *Scand J Soc Med*, 16:129-135, 1988.
- 60) Galazka AM, Robertson SE, Kraigher A: Mumps and mumps vaccine: a global review. *Bull World Health Organ*, 77:3-14, 1999.
- 61) Peltola H, Kulkarni PS, Kapre SV, Paunio M, Jadhav SS, Dhare RM: Mumps outbreaks in Canada and the United States: time for new thinking on mumps vaccines. *Clin Infect Dis*, 45:459-466, 2007.
- 62) World Health Organization (WHO): Mumps virus vaccines. *Wkly Epidemiol Rec*, 82:51-60, 2007.
- 63) Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Mumps epidemic—Iowa, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 55:366-368, 2006.
- 64) Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Mumps epidemic—United Kingdom, 2004-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 55:173-175, 2006.
- 65) Watson-Creed G, Saunders A, Scott J, Lowe L, Pettipas J, Hatchette TF: Two successive outbreaks of mumps in Nova Scotia among vaccinated adolescents and young adults. *CMAJ*, 175:483-488, 2006.
- 66) Kutty PK, Lawler J, Rausch-Phung E, Ortega-Sanchez IR, Goodell S, Schulte C, Pollock L, Valure B, Hudson J, Gallagher K, Blog D: Epidemiology and the economic assessment of a mumps outbreak in a highly vaccinated population, Orange County, New York, 2009-2010. *Hum Vaccin Immunother*, 10:1373-1381, 2014.
- 67) Park SH: Resurgence of mumps in Korea. *Infect Chemother*, 47:1-11, 2015.
- 68) Ramanathan R, Voigt E A, Kennedy RB, Poland GA: Knowledge gaps persist and hinder progress in eliminating mumps. *Vaccine*, 36: 3721-3726, 2018.
- 69) Fiebelkorn AP, Coleman LA, Belongia EA, Freeman SK, York D, Bi D, Zhang C, Ngo L, Rubin S: Mumps antibody response in young adults after a third dose of measles-mumps-rubella vaccine. *Open Forum Infect Dis*, 1:ofu094, 2014.
- 70) Ogbuanu IU, Kutty PK, Hudson JM, Blog D, Abedi GR, Goodell S, Lawler J, McLean HQ, Pollock L, Rausch-Phung E, Schulte C, Valure B, Armstrong GL, Gallagher K: Impact of a third dose of measles-mumps-rubella vaccine on a mumps outbreak. *Pediatrics*, 130:e1567-1574, 2012.
- 71) Nagai T, Okafuji T, Miyazaki C, Ito Y, Kamada M, Kumagai T, Yuri K, Sakiyama H, Miyata A, Ihara T, et al: 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.
- 72) Nakayama T, Onoda K: Vaccine adverse events reported in post-marketing study of the Kitasato Institute from 1994 to 2004. *Vaccine*, 25:570-576, 2007.
- 73) 丸山浩, 富沢一郎: MMR ワクチン接種後の無菌性髄膜炎発生状況とその対応. *臨床とウイルス*, 22:77-82, 1994.
- 74) 庵原俊昭, 落合仁: ムンプスワクチン; 定期接種化への流れ. *臨床とウイルス*, 42:174-182, 2014.
- 75) 中山哲夫, 伊藤尚志: ムンプス星野株ワクチン接種後の副反応. *臨床とウイルス*, 46:187-193, 2018.
- 76) Saika S, Kidokoro M, Kubonoya H, Ito K, Ohkawa T, Aoki A, Nagata N, Suzuki K: Development and biological properties of a new live attenuated mumps vaccine. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 29:89-99, 2006.
- 77) KNOW ★ VPD!, 小児ワクチンの全国助成情報, https://www.know-vpd.jp/d_josei_list.php.
- 78) 国立感染症研究所: 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). 2010.
- 79) Rubin SA, Plotkin SA (Eds.): Mumps Vaccine. *Vaccines 6th ed*, Edited by Plotkin SA et al, pp.417-446, Philadelphia, PA: Elsevier, 2013..
- 80) Somboonthum P, Yoshii H, Okamoto S, Koike M, Gomi Y, Uchiyama Y, Takahashi M, Yamanishi K, Mori Y: Generation of a recombinant Oka varicella vaccine expressing mumps virus hemagglutinin-neuraminidase protein as a polyvalent live vaccine. *Vaccine*, 25:8741-8755, 2007.
- 81) Young KR, Nzula S, Burt DS, Ward BJ: Immunologic characterization of a novel inactivated nasal mumps virus vaccine adjuvanted with Protollin. *Vaccine*, 32: 238-245, 2014.
- 82) Xu P, Chen Z, Phan S, Pickar A, He B: Immunogenicity of novel mumps vaccine candidates generated by genetic modification. *J Virol*, 88:2600-2610, 2014.
- 83) Saika S, Kidokoro M, Aoki A, Ohkawa T: Neurovirulence of mumps virus: intraspinal inoculation test in marmosets. *Biologicals*, 32:147-152, 2004.

Future perspectives of mumps vaccine

Minoru KIDOKORO

Department of Virology III, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, JAPAN
kidokoro@nih.go.jp

Because of the concerns about aseptic meningitis due to Japanese domestic mumps vaccine strains, the routine mumps immunization program has not yet been introduced in Japan, and it resulted in the situation where the major mumps epidemics occur every 4-5 years. However, the fact that at least 348 mumps hearing loss cases were reported during the recent epidemic period in 2015-2016, argues that the introduction of the routine mumps immunization program is an urgent issue for us. In contrast, 122 countries employ mumps-containing vaccines for nationwide immunization programs by 2018, of which 117 apply 2-dose vaccination regimens, and many of them use Jeryl-Lynn containing measles-mumps-rubella (MMR) vaccines. While in these countries, where mumps seemed to have been controlled, mumps resurged in the 2000s. Although, the concerns surrounding mumps vaccination are extremely different in Japan and abroad, both of them link to the inherent characteristics of mumps vaccine, in which it is hard to balance the safety and the efficacy. In order to promptly introduce the routine mumps immunization program in Japan, Japanese domestic mumps vaccine strains need to be re-evaluated based on the latest evidence. Furthermore, from a long-range viewpoint, a novel mumps vaccine should be developed, which combines the safety and the efficacy.