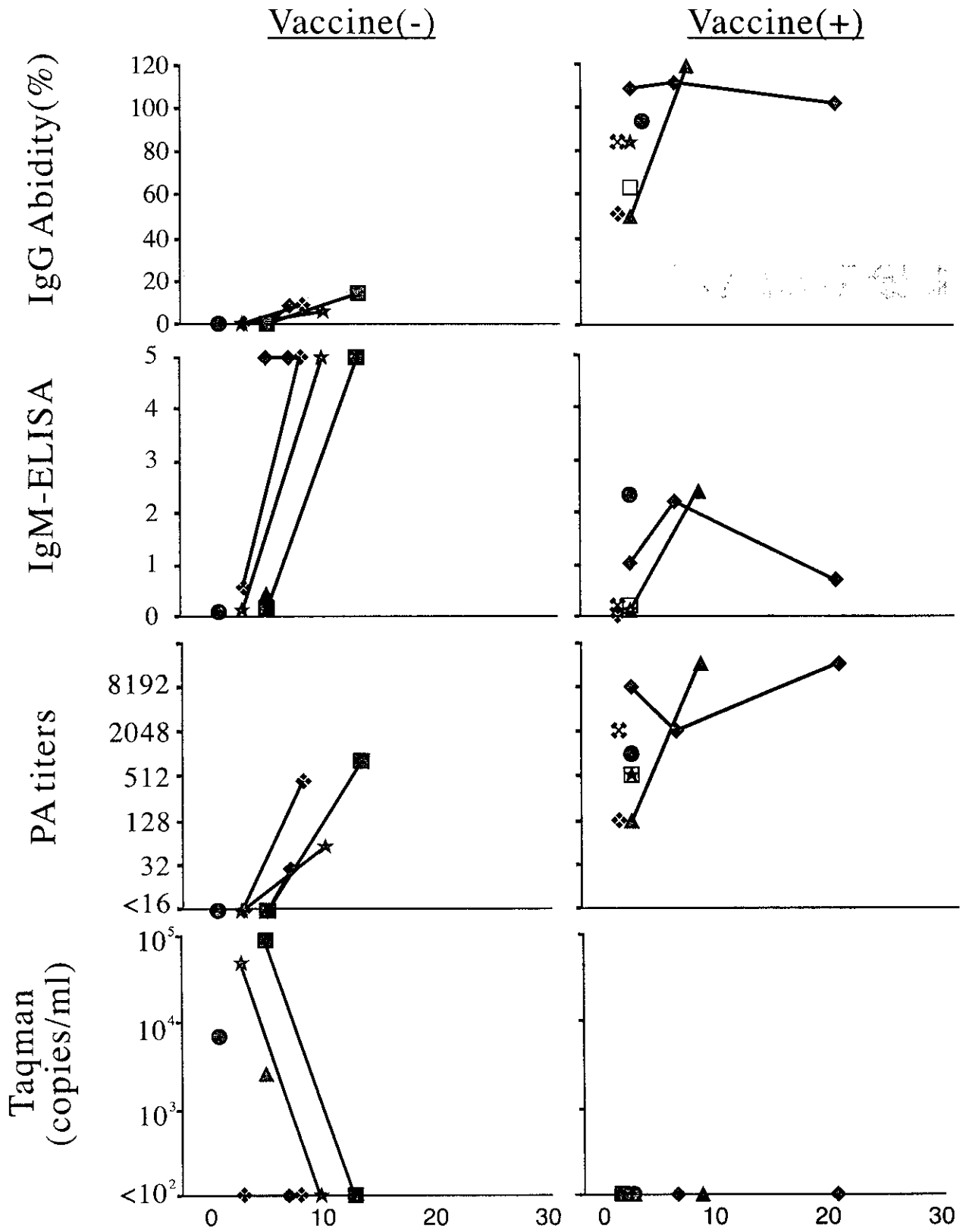
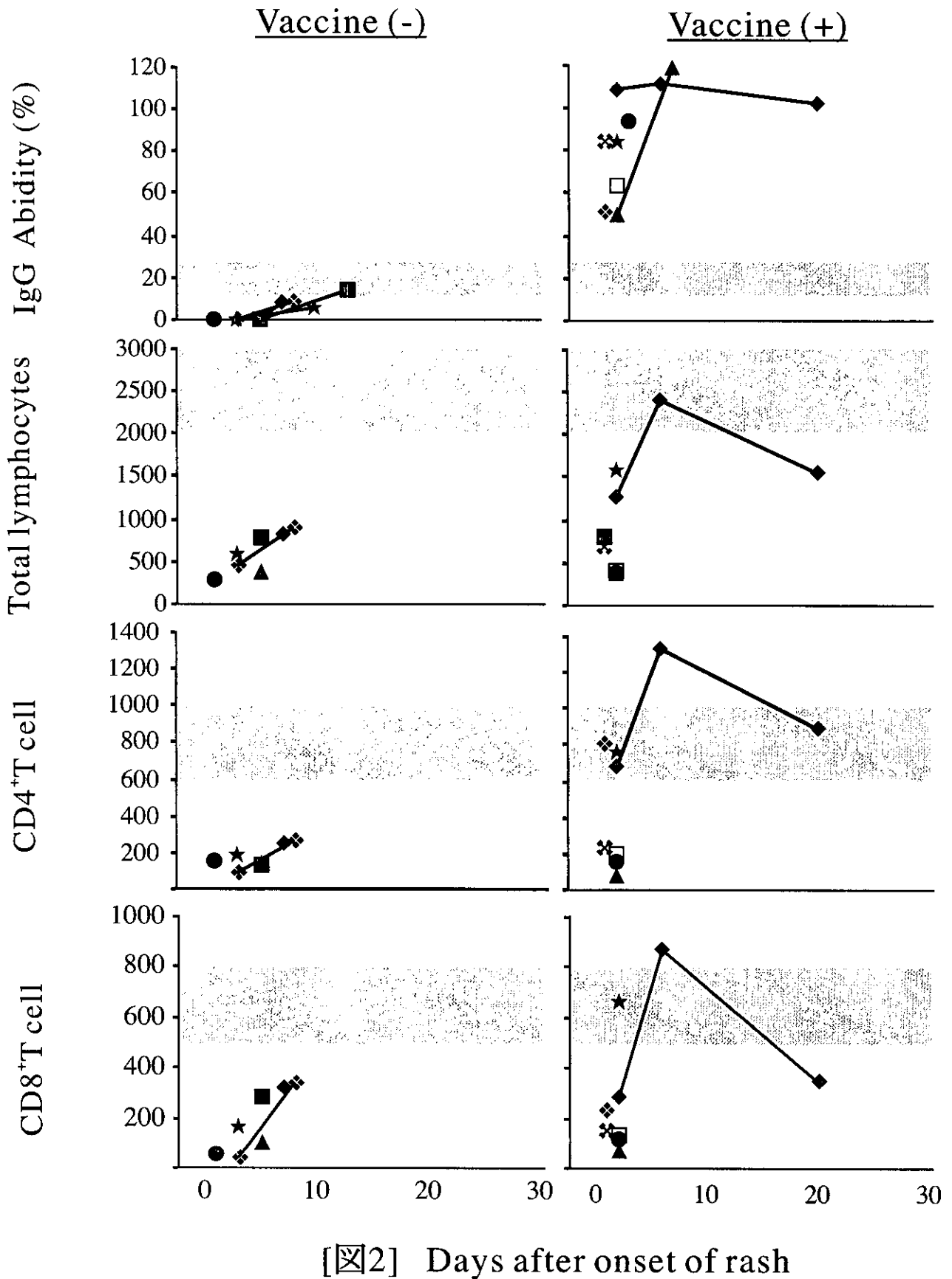


13-17 years of age

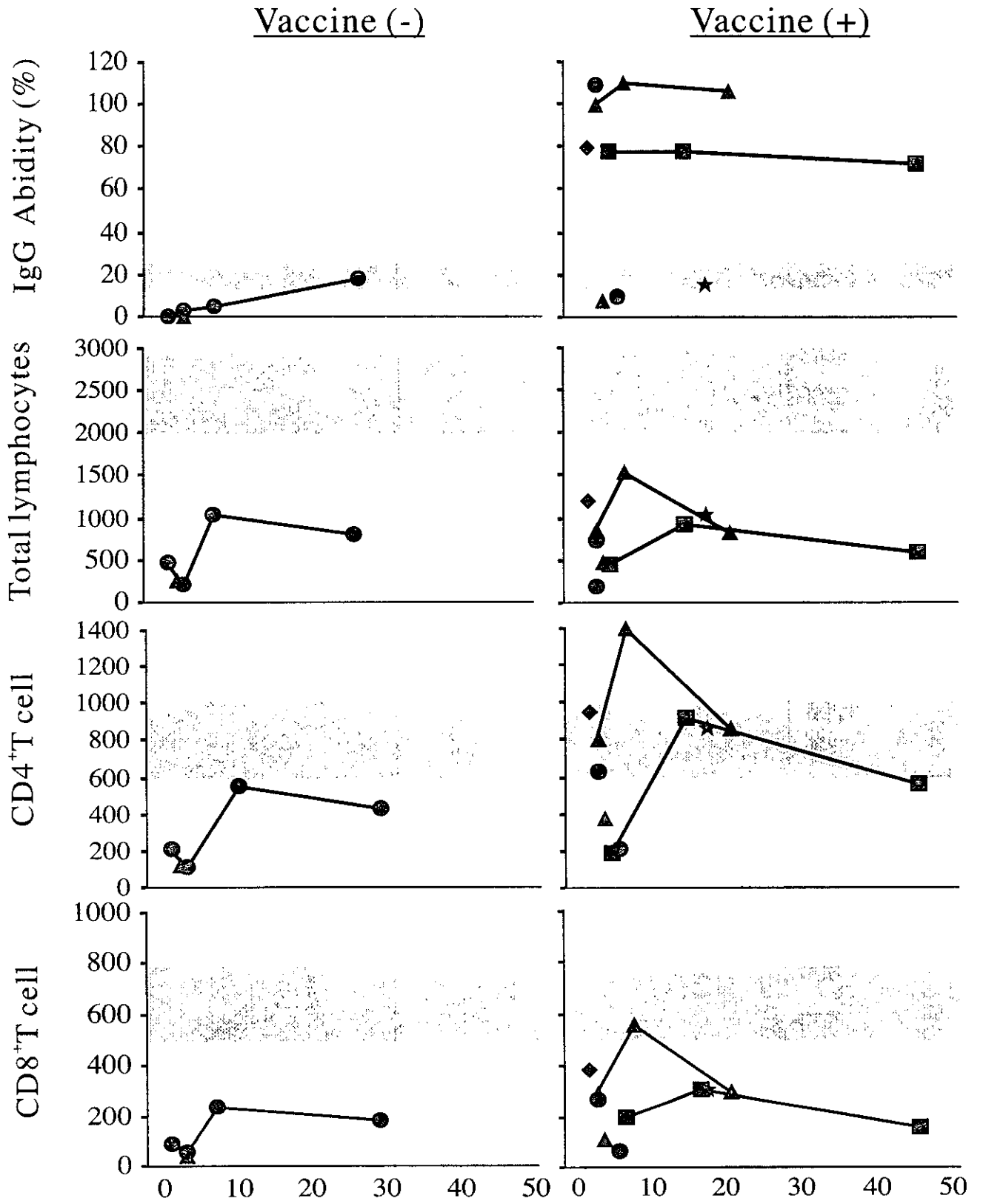


[図2] Days after onset of rash

13-17 years of age

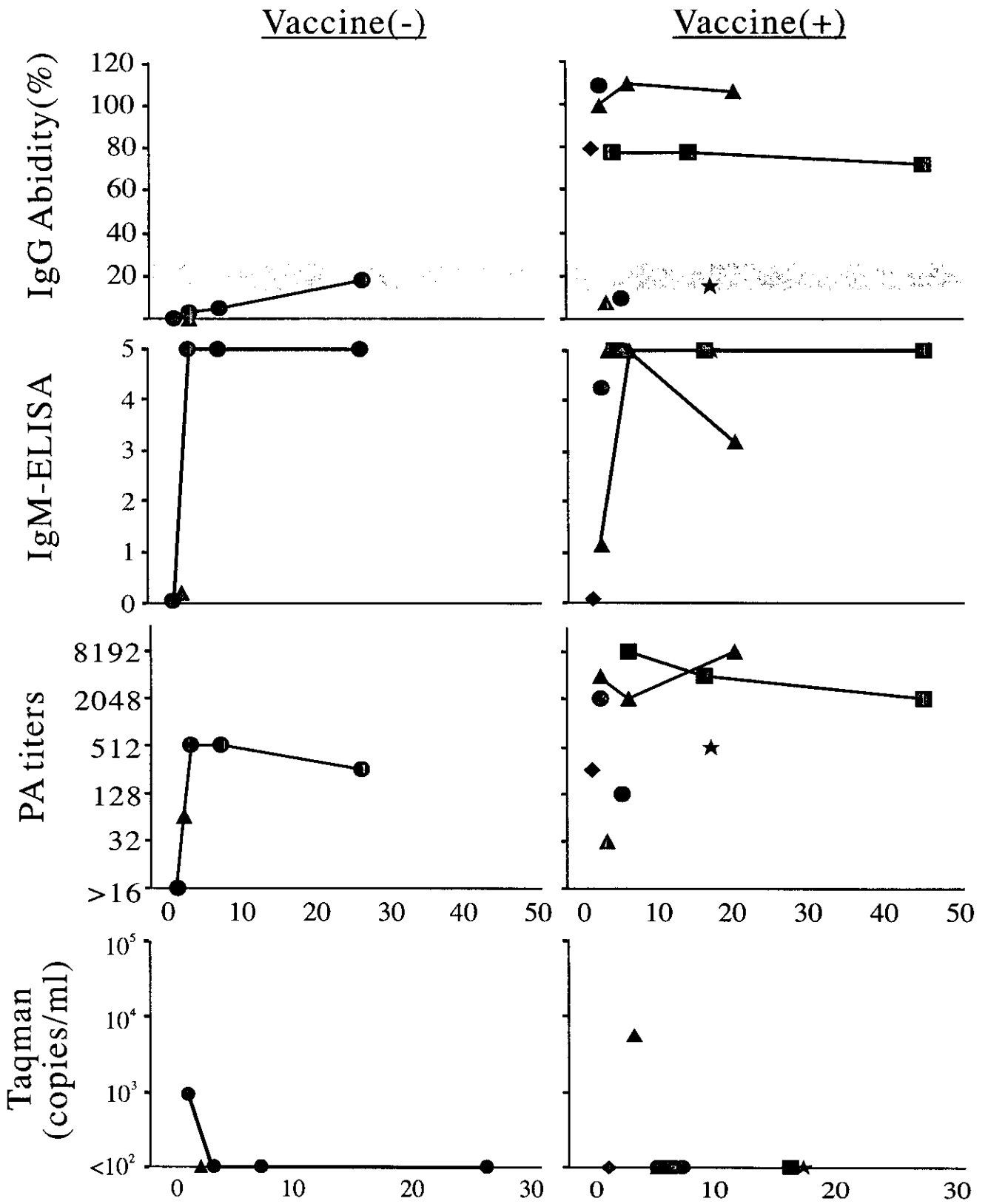


>18 years of age



[圖3] Days after onset of rash

>18 years of age



[☒3] Days after onset of rash

	Primary infection	SVF
IgM-ELISA	↑	↑
IgG Abidity	low → high	high
リンパ球減少	+++	++
ウイルスゲノム	+	±
臨床症状	+++	++

[図4]

※17歳以上年長者は重症傾向

麻疹ウイルスとムンプスウイルスの分子疫学調査

中山 哲夫、藤野 元子、吉田菜穂子（北里生命科学研究所 ウイルス感染制御）
熊谷 卓司、鎌田 誠、由利 賢次、崎山 弘、宮田 章子、落合 仁、
庵原 俊昭、岡藤 隆夫、岡藤 輝夫、鈴木英太郎、永井 崇雄、下村 国寿、
宮崎 千明、伊藤 雄平（日本外来小児科学会 ワクチン研究班）
吉川 哲史、浅野 喜造（藤田保健衛生大学小児科）

麻疹は安全で有効な高度弱毒麻疹生ウイルスが開発され罹患者数は減少し、アメリカでは麻疹・風疹・ムンプス三混生ワクチンの複数回接種を強化することにより土着の麻疹ウイルスは撲滅され、発症する麻疹はすべて外国から輸入感染例であることが報告されている。我が国では麻疹ワクチンの接種率は平均でやっと 80% となった。しかしながら、麻疹の流行をコントロールするには不十分であり、感染症サーベイランスには毎年 2-3 万人の麻疹患者が報告されている。

麻疹ウイルス、ムンプスウイルスは一本鎖 RNA ウイルスであり、RNA ウイルスは遺伝子の変異を起こしやすいことが知られている。従来、麻疹ウイルスは血清学的に単一の抗原性を有し株間における抗原性の差はないものとされていた。しかしながら、ワクチンの普及による抗体のプレッシャーによるためか、麻疹ウイルス遺伝子の変異率が早くなっている事が報告されている。特に CTL 活性の target と考えられている N 蛋白 C 末端の 500 塩基は変異が大きく、ついで、抗体が認識するエンベロープ蛋白の赤血球凝集素抗原 (hemagglutinin ; H) 蛋白領域に変異が多いと報告され、世界の麻疹ウイルスは現在 8 群 22 の genotype に分類されている。世界で流行している株は地域ごとに特徴があり、我々は、我が国で流行した最近の麻疹ウイルスの遺伝子の変化、ウイルスの抗原性の変化等について検討した。

一方、ムンプスワクチンは任意接種のワクチンで接種率は都心の高いところで 60-70% であるが、全国的には 20% 以下であると推察され、ムンプス患者は 1993 年に MMR が中止となって以来増加の一途をたどっている。現在、世界のムンプスウイルスは small hydrophobic protein (SH) 領域の遺伝子により A-J までの 10 群に分類されている。2000-2001 年日本外来小児科学会ワクチン研究班との共同研究で全国 7 都市においてムンプスウイルスの分子疫学調査をおこなった。また、三重県において 1993 年から分離されたムンプスウイルスの経年的な分子疫学調査をおこなった。

【麻疹ウイルスの分子疫学】

2000-2002 年に東京、神奈川、名古屋で分離された麻疹ウイルスの H 蛋白領域の塩基配列を解析し今までに我が国で流行してきた株 C1, D3, Chicago-type D3, D5, H1 と比較して示した。全国的に 2000 年に分離された株は D5 が多く、2002 年に愛知県で分離された麻疹ウイルス 13 株のなかで 1 株は D5 で残りの 12 株は H1 であった。これらの株を含めて 2002 年に三重県で分離された麻疹ウイルスの N 領域の系統樹解析の結果を図 2 に示した。2002 年に三重県で分離された麻疹ウイルス 13 株のうち 5 株は D5 で、8 株は H1 であった。2000 年に分離された H1 株は全国的に流行が広がり 2002 年分離株の大半は H1 に変わっていることがあきらかとなった。

図1 麻疹ウイルスH領域での系統樹解析

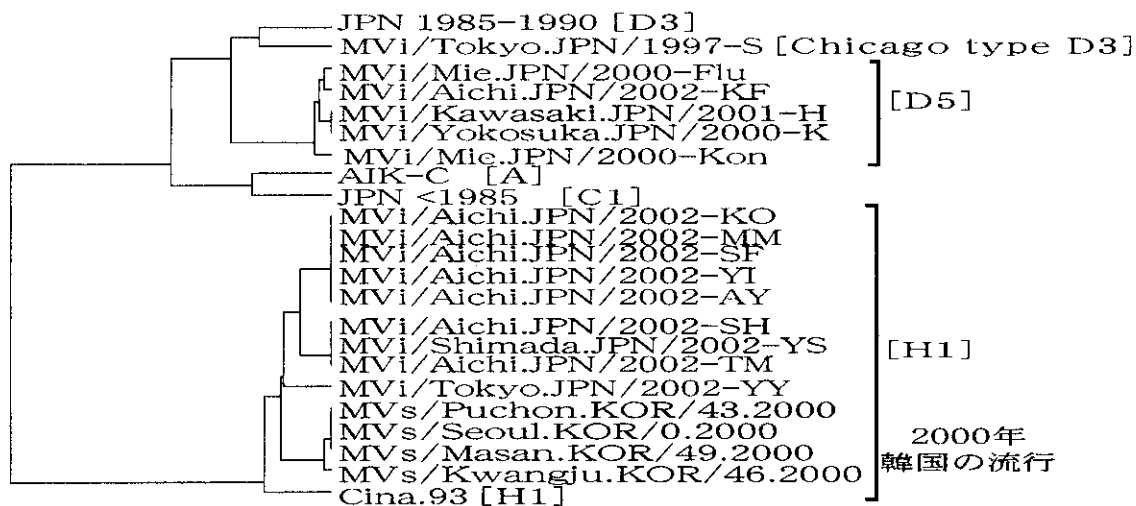
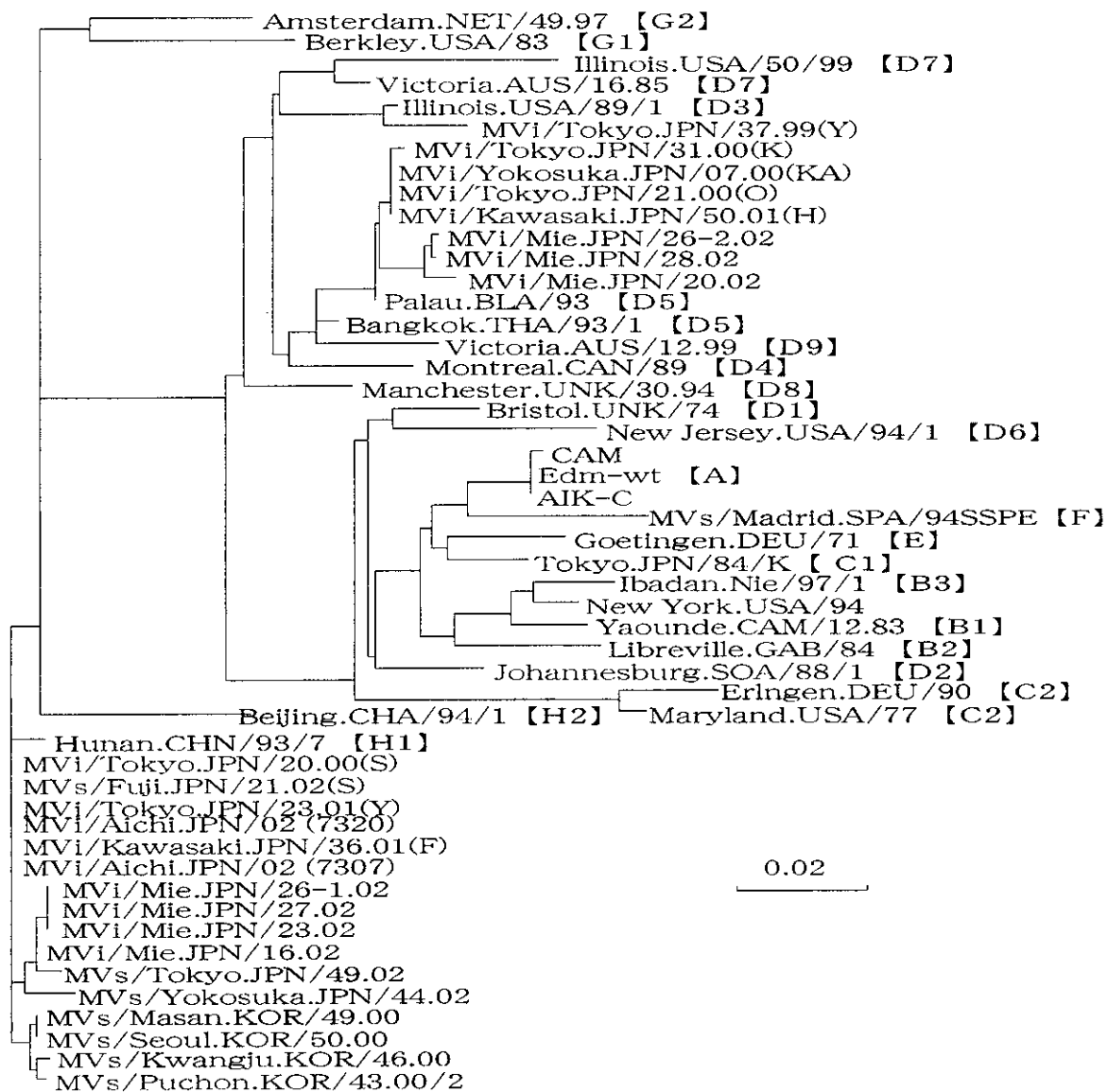


図2 麻疹ウイルスN領域での系統樹解析



【ムンプスウイルスの分子疫学】

1977年からのムンプスウイルス野生流行株の genotype 分類をおこない 1990年以前の流行株は genotype B に属し、1990年代に分離した株は genotype D に属すると報告した。その後、国際分類として SH 遺伝子領域の塩基配列の差により A-J まで 10 群に分類されることが報告された。一方、埼玉衛生研究所の内田らは埼玉、東京近郊で分離されたムンプスウイルスの遺伝子分類をおこない genotype G に変異していることを報告し genotype J の混在を報告した。しかしながら、国際分類の genotype J とは異なり、日本固有の株であり、1990年代前半に分離されていた株と近縁のウイルスであり、新たに genotype K とすることを提案し、2000-2001年にかけてムンプスウイルスの分子疫学調査をおこなった。札幌、東京、三重、姫路、高松、宇部、福岡の7都市、11の小児科医院において 1353 例の臨床的にムンプスと診断されたムンプス患児から 872 株のムンプスウイルスを分離し、無作為に 56 株を選択し HN, SH 遺伝子の塩基配列を決定した。図3に HN 領域の塩基配列から I, II, III, IV の4群に分類された。各群の代表株の SH 領域の塩基配列を既に報告されている外国の株、以前に我が国で報告された株とともに図4に示した。国際分類 genotype J は DK/82/06, DK/88/02 で 1980年代ヨーロッパで分離された株である。1977年から 1990年以前の我が国の流行株は genotype B で 2000-2001の流行でも姫路で分離されている。1990年代に分離された Mp 93-N は 1990年代ヨーロッパで分離された株 genotype D に属する。1993年大館市で分離された Mp 93-AK は韓国流行株 genotype I に属する事がわかった。Mp 94-H は 2000年流行株のなかで姫路、札幌で分離された株で genotype K の分類を提唱した。2000-2001の流行で各地で分離された主流行株は genotype G に属し 1990年代後半のイギリスで分離された株であった。東京、福岡の流行株の中に今まで報告されていない株が検出され genotype L の存在を報告した。SH 国際分類の結果から、図3の HN 分類 HN genotype I は SH 分類 L、HN genotype II は SH genotype B、HN genotype III は SH genotype K、HN genotype IV は SH genotype G に相当した。Genotype B (11 株)、genotype G (34 株)、genotype K (3 株)、genotype L (8 株)に分類された。地域的に genotype の分布に差が認められ、札幌(G:5, K:2)、東京(G:8, L:7)、三重(G:6)、姫路(B:10, G:2, K:1)、高松(G:8)、山口(G:2)、福岡(B:1, G:3, L:1)と全国的に主流行株は G で、古い流行株 B は姫路に残っており、1990年代の株と考えられる genotype K も札幌、姫路に残っており、新たな流行株 L は東京を中心に検出された。

経年的なムンプス遺伝子タイプの流行パターンを知るために三重県で 1993年から分離して来たムンプスウイルスの遺伝子解析をおこなった。HN 領域の解析結果を図5に示した。1994年(B:1, K:17)、1995年(B:1, K:10)、1996年(B:6, K:1)、1997年(B:3, K:1)、1998年(B:4, K:4, G:1)、1999年(B:2, G:2)、2000-2001年(G:6)、2002年(G:6)とムンプスウイルスの流行株 genotype は流行年によりその分布が異なることがあきらかとなり、genotype K は 1994年から 1995年の流行株であった。1996-97年は再び genotype B、K が流行し、1998年に genotype G が出現し 1999-2002年の流行株となった。

麻疹、ムンプス流行株の変化を模式的に図6, 7に示した。

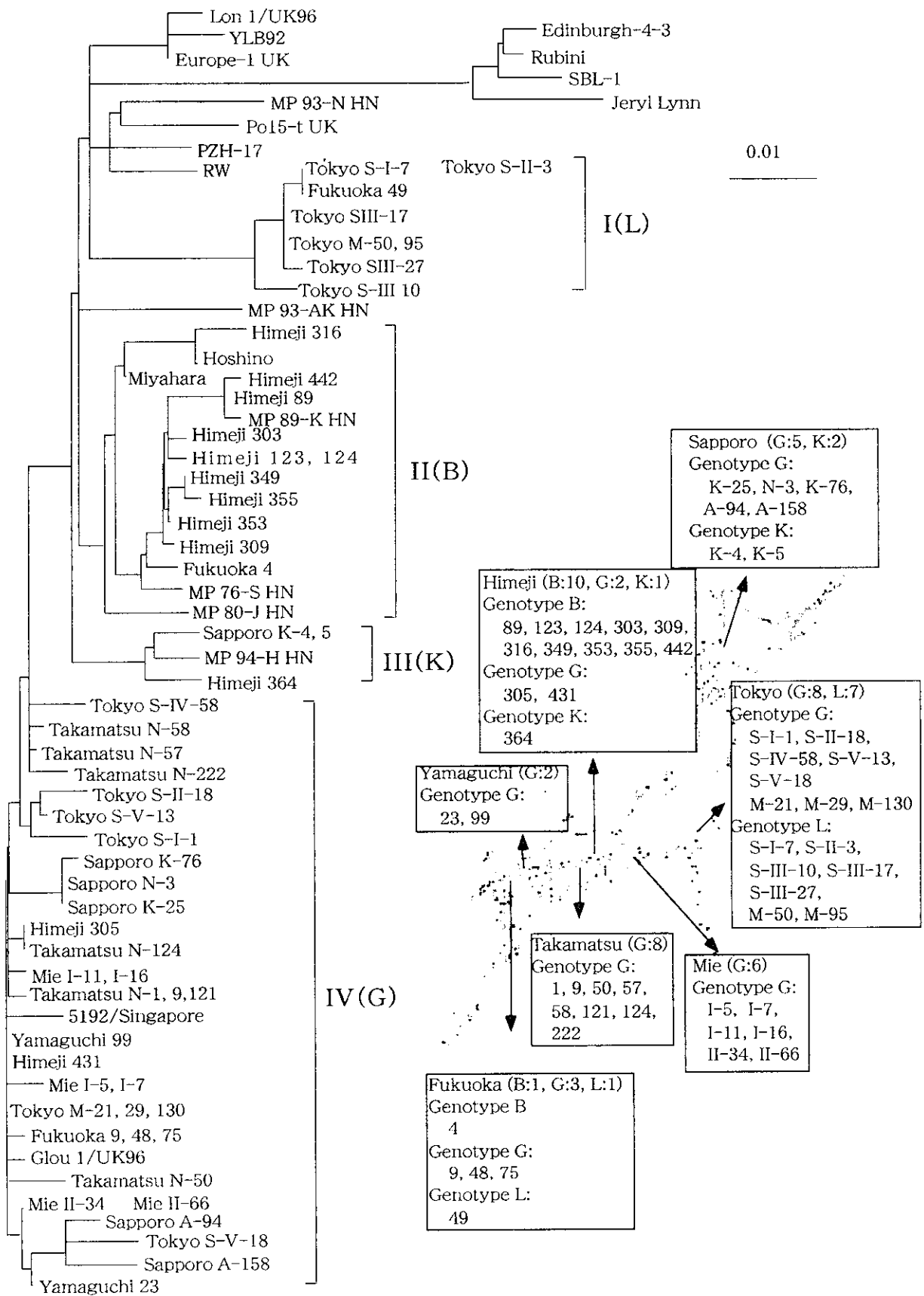


図3 ムンプスウイルス分離株とHN遺伝子領域の系統樹解析

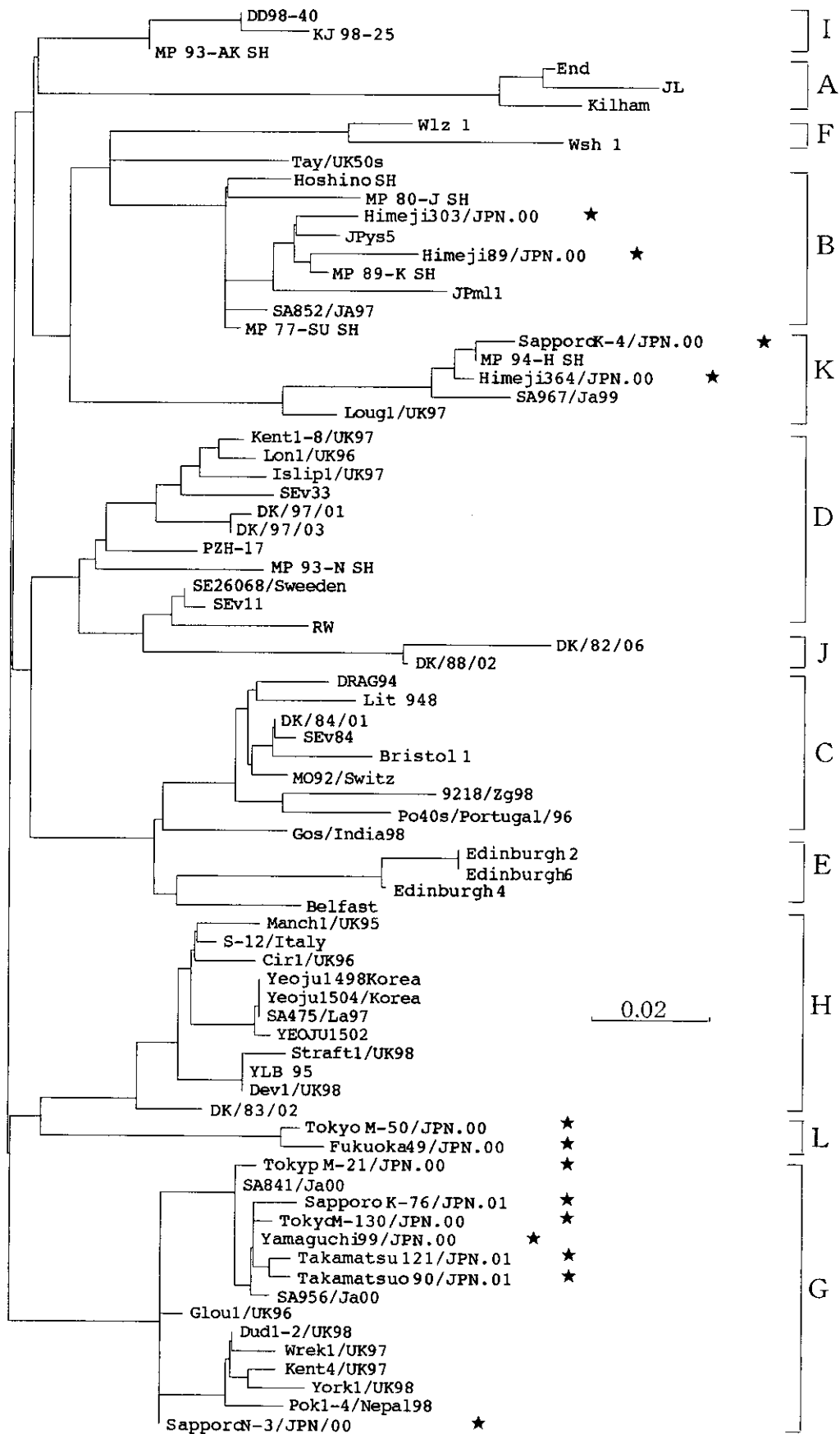


図4 2000-2001年流行株(★)と外国の代表株とのSH領域の遺伝子解析

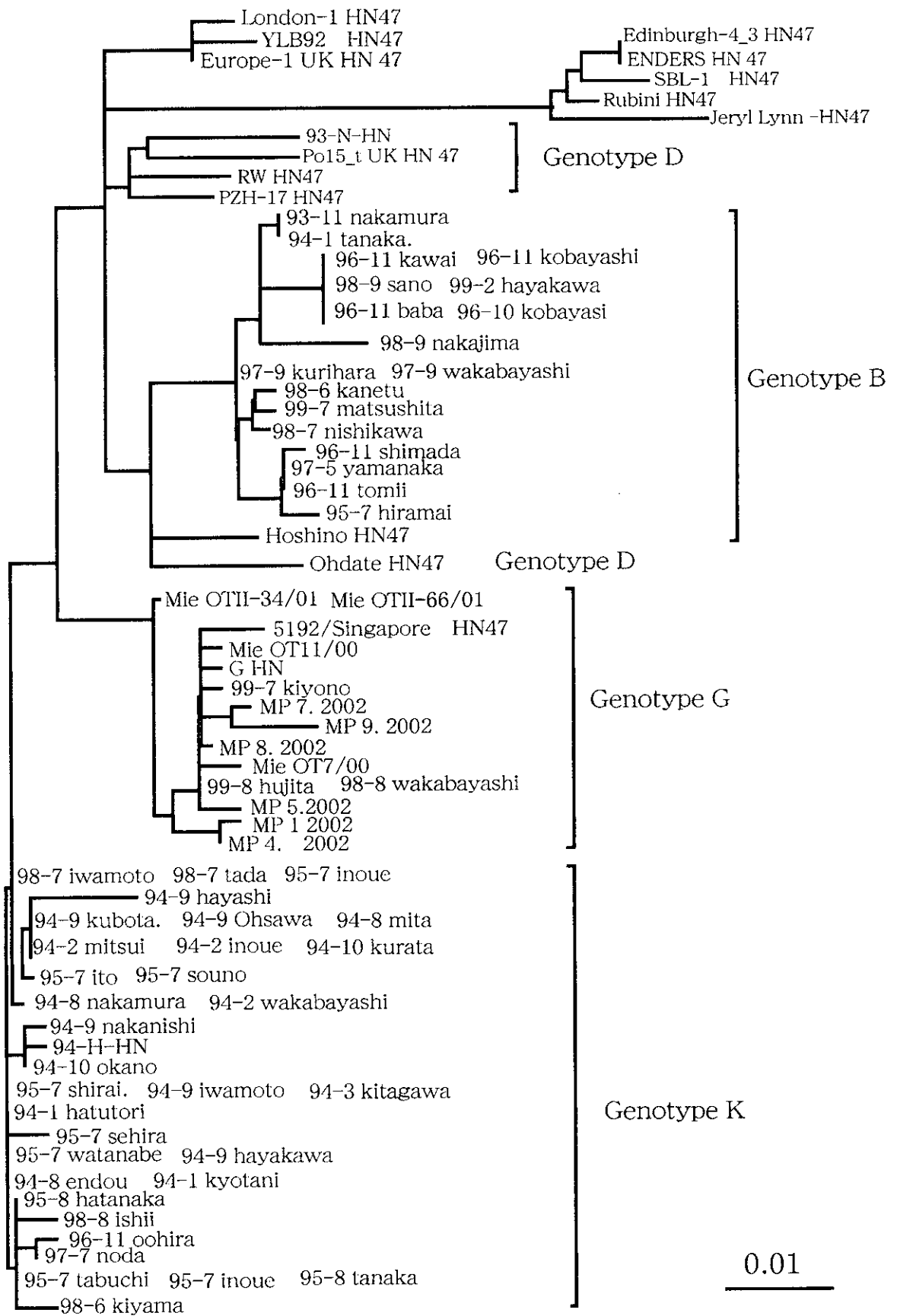


図5 1993年から三重県で流行したムンプスウイルスの遺伝子解析

図6 麻疹流行株の変化

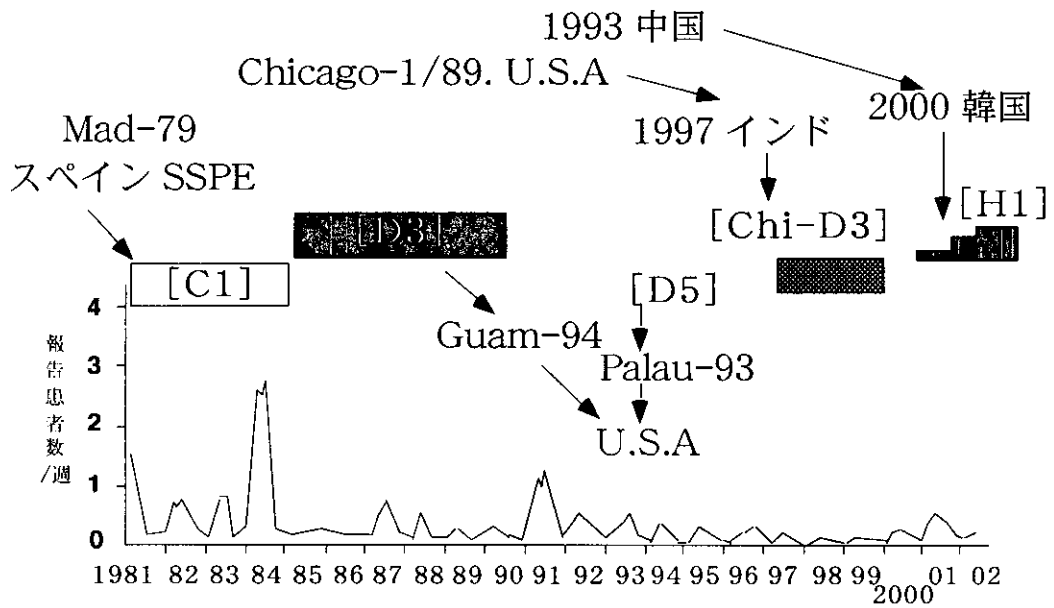
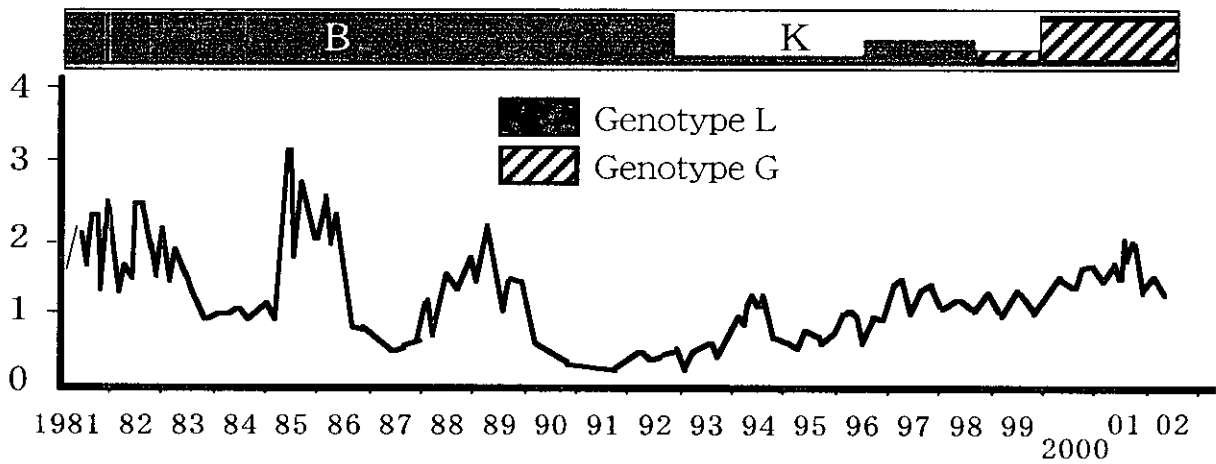


図7 ムンプス流行株の変化



ワクチン接種後の副反応症例の中のエンテロウイルス感染症

中山 哲夫（北里生命科学研究所 ウイルス感染制御 I）

小野田和正（北里研究所 生物製剤研究所 市販後調査）

ワクチンが予防医学に果たしてきた役割は大きなものがあるが、ワクチンを取りまく状況は厳しく、ワクチンに対する正当な評価がゆがめられている。ワクチン接種の重要性を理解しワクチン接種を向上するためには、cost/benefit ではなく、ワクチンを受けないで自然感染したときの合併症の頻度とワクチンの副反応の頻度を比較する potential risk/benefit の考え方を普及すべきである。そのためにはワクチン接種後の副反応の頻度を把握しておく必要がある。実態のはっきりしない副反応の恐怖がワクチン普及の妨げになっている。ワクチン接種後の副反応モニター制度がスタートしワクチン接種後のよく見られる副反応は把握できるが、極めて稀に出現する重篤な副反応の頻度は各ワクチンメーカーの市販後調査に頼らざるを得ない。1994 年 4 月から 2002 年 12 月までの北里研究所製造のワクチンの副反応調査を集計した。ワクチン接種後のアレルギー反応とその他の重篤な副反応に分けて集計した。

その中でも、脳炎、ADEM その他の中枢神経系の重篤と思われる副反応例に関して当該ウイルスの遺伝子検索以外にエンテロウイルスの遺伝子検索をおこなった。

麻疹ウイルスは N, H 領域に 1)、ムンプスウイルスは P, HN 領域 2)、風疹ウイルスは E1, NS4 領域 3)、エンテロウイルスは 5' UTR 4) に nested PCR を設定した。

1 ワクチン接種後のアレルギー反応

1994 年になって生ワクチン接種後のアナフィラキシー反応が多数報告されはじめ問題となった 5)。その原因は安定剤として使用していたゼラチンに対するアレルギー反応であることが明らかとなり、一部メーカーのゼラチンを含んだ DPT がその感作を増幅していた事が明らかとなった 6)。1999 年以來すべての DPT からゼラチンが除かれてからは生ワクチン接種後のアレルギー反応の報告はなく生ワクチン接種後のアナフィラキシー反応は解決されたと考えられる 7)。

ゼラチンを使用していない DPT ワクチン接種後にも約 900 万接種機会に 7 例のアナフィラキシー反応があること、日本脳炎ワクチンでは約 840 万接種に 5 例、インフルエンザワクチンではゼラチンを安定剤として含んでいるかどうかは関係なく、約 1000 万ドース(約 2000 万接種機会)で 10 例のアナフィラキシー反応が報告されている。これらの不活化ワクチン接種後のアナフィラキシー症例 6 例についてゼラチン Ig E 抗体を検索したが陰性であった。不活化ワクチンのアレルギー反応には原因の特定できないアナフィラキシー反応があり注意が必要である。

表1 ワクチン接種後のアレルギー反応症例数 (1994-2002)

アレルギー反応	麻疹		風疹		ムンプス		日本脳炎		インフルエンザ			DTaP
	B*	P#	B*	N~	B*	P#	P*	P#	P*	P#	N~	
アナフィラキシー	18	1	9	0	17	1	2	3	0	4	6	7
蕁麻疹	64	1	9	0	22	1	3	6	0	2	6	5
発疹	205	9	76	8	48	1	7	1	5	65	128	89
出荷数(万)	167	131	205	138	70	57	239	161(34)	29	106	852	448

B*: 和光純薬牛ゼラチン, P#: Prionex豚皮膚コラーゲン加水分解ゼラチン,
N~: ゼラチン、ヒト血清アルブミン free, P*: メルク社豚ゼラチン

2. ワクチン接種後の重篤な副反応症例

表2 ワクチン接種後に認められた中枢神経疾患その他重篤な疾患の報告例数 (1994-2002)

	麻疹	風疹	ムンプス	DPT	日脳	インフルエンザ
脳炎・脳症	3 #	1	1 **	1	1 *	0
無菌性髄膜炎	0	0	122	0	0	1 **
ADEM	0	1	1 **	0	2	3
急性小脳失調症	0	0	1	0	0	0
Guillain Barre	0	1	0	0	0	6
急性片麻痺	1 ☆	0	0	0	0	0
ITP	5	2	1	0	0	2
出荷本数(万本)	298	343	127	448	400	987

0.5 ml: 34

約4500万接種機会

表2に神経疾患の副反応報告例をまとめて示した。

【麻疹ワクチン】麻疹ワクチン接種後の極めて稀な頻度で起こる副反応例として脳症・脳炎が9年間298万接種に3例の報告があった。1例は接種3時間後に発熱、痙攣、意識障害が進行し脳症と診断されている。他の1例は接種17日後に発熱、痙攣のみで脳炎・脳症とは考えがたい。この2例はワクチンウイルスの増殖のピークからずれておりワクチンと因果関係があるとは考えにくい。2002年の報告例はワクチン接種後9日目に麻疹様の発疹、発熱、痙攣、意識障害が出現した。ワクチンの関与が疑われたが、咽頭ぬぐい液から検出されたウイルスは麻疹ウイルス野生株で流行株の genotype H1 であった。血小板減少症の5例中2例にウイルス学的検査を行い、骨髄液、リンパ球から検出されたウイルス遺伝子は野生株であった。野生株が検出された症例は麻疹様の発疹を認めている(8)。ワクチン接種後急性片麻痺の報告があったが精査の結果「もやもや病」であった。

【ムンプスワクチン】ムンプス罹患後の無菌性髄膜炎の頻度は教科書的に10%、入院が必要となる例は数%と言われている。脳炎は5000~6000例に1例、難聴は15,000例に1例といわれており(9)、一方、ワクチン接種後の無菌性髄膜炎は127万ドース中122例の報告があった。約10,000例に1例の頻度で認められる。依頼され

た 50 例の髄液検体のうち 36 例からムンプスウイルス遺伝子が検出されワクチン株が 31 例に証明され、野生株は 5 例から検出された。睾丸炎は 10 万例に 1 例程度の頻度で、聴力障害はワクチン接種後数ヶ月以上経過して発症にしており因果関係は不明である。ワクチン接種後の耳下腺腫脹例 87 例中 63 例が RT-PCR 陽性で 48 例がワクチン株で 15 例は野生株であった。

【ムンプスワクチン接種後の脳炎】

Day 0 : ムンプスワクチン KO3-21 接種

Day 19: 発熱、頭痛

Day 20: 嘔吐、意識障害で入院。CT: 脳浮腫、EEG: 高振幅徐波+

CSF cell: 566/3, 蛋白: 40 mg/dl, 糖: 44 mg/dl

グリセオール、デカドロン、ACV で治療開始。

髄液、咽頭拭い液; ムンプスウイルス RT-PCR 陰性、

髄液; エンテロウイルス RT-PCR+

【ムンプスワクチン接種後の ADEM】

Day 0: ムンプスワクチン接種 KO3-21

Day 19: 頭痛

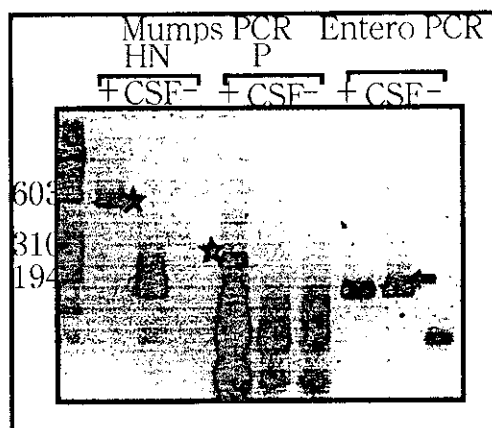
Day 20: 発熱

Day 23: 項部硬直、髄液細胞増多、傾眠傾向

Day 34: 不穏状態、意識混濁、

錐体街路症状出現

CT: T2 多発性高信号病変



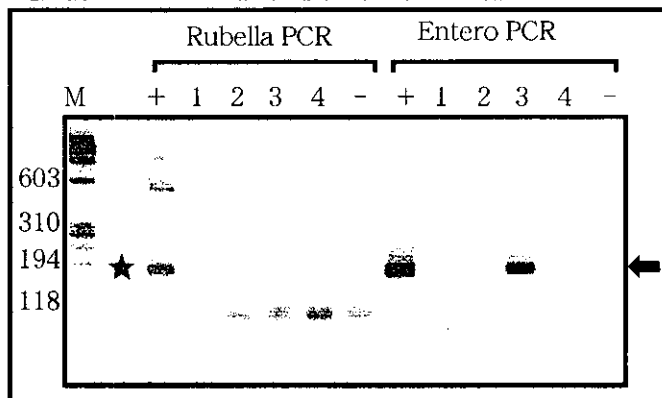
髄液より RNA を抽出しムンプスウイルス遺伝子の HN, P 領域で RT-PCR をおこなったが陰性。エンテロウイルスの RT-PCR で髄液よりエンテロウイルス遺伝子が検出された。

★: ムンプスウイルス陽性コントロール

←: 増幅されたエンテロウイルス遺伝子

【風疹ワクチン】風疹の合併症として脳炎は 5000~6000 例に 1 例、血小板減少性紫斑病が 3000 例に 1 例合併するといわれているが、ワクチン接種後の副反応として 343 万ドースのうち脳症、ADEM, Guillain Barre 症候群が各 1 例、ITP が 2 例報告されている。

【風疹ワクチン接種後の発疹症例】



Day 0 : 風疹ワクチン (895-45)
中学生20名に接種

Day 12 : 6名に発疹、頸部リンパ節腫脹

4例の咽頭拭い液からRNAを抽出し風疹ウイルスの遺伝子は検出されず症例3からエンテロウイルス遺伝子が検出された。

DPT ワクチンでは 448 万 dose に 1 例の脳症、日本脳炎ワクチンでは 434 万 dose に 1 例の ADEM、1 例の脳症が報告されている。日本脳炎ワクチン接種後の脳炎例はワクチン接種 2 - 3 時間後に発熱、痙攣、意識障害で発症しエンテロ 71 感染症であった。

【インフルエンザワクチン】インフルエンザワクチンが老人のワクチンとして見直され製造量が増加し多くの老人に接種されてくるようになった。30 分以内に出現するアナフィラキシー以外に接種後 10 時間以上経過して発症する呼吸困難、循環系ショックが 3 例報告された。ワクチン接種と因果関係が不明のアナフィラキシー様症状があり注意を要する。ワクチン接種後に ADEM(2 例)、Guillian Barre 症候群(6 例)、血小板減少症(2 例)、ネフローゼ症候群の増悪、肝機能障害、冠不全、脊髄炎、顔面神経麻痺の報告があった。インフルエンザワクチン接種翌日に発熱、嘔吐、髄液細胞増多を認めた無菌性髄膜炎の 1 例はエンテロウイルス感染症であった。

【インフルエンザワクチン接種後の死亡 2 例】

Case 1 : 原発性肝癌が基礎疾患にあり、インフルエンザワクチン接種 41 日後に精神症状、43 日後の痙攣、昏睡、DIC、多臓器不全のため死亡した。

Case 2 : 慢性関節リュウマチと間質性肺炎を基礎疾患として持っていた。接種翌日より全身倦怠感、3 日後より微熱、咳、6 日後より呼吸困難が増悪し死亡した。

生ワクチン 768 万ドース、不活化ワクチン 1,869 万ドース、合計約 4500 万接種機会の中で上記の頻度であり、ワクチン接種後の重篤な症例のなかにエンテロウイルス感染症の紛れ込みがある。potential risk/benefit、cost/benefit の考え方からしても、ワクチン接種は小児の感染症の予防に関して有効な手段である。重篤な副反応の実態が予防接種を実施している臨床医にとって関心事であり市販後調査が副反応の頻度を反映するもので、接種率向上のために正確なワクチンのに関する情報を提供するとともに、ワクチンと関連するかどうか科学的な裏付けを重ねていくことがワクチンの安全性の確保につながる。

文献

- 1) Nakayama T, et al. Detection of measles virus genome directly from clinical samples by reverse transcriptase-polymerase chain reaction and genetic variability. *Virus Res* 35: 1-16, 1995
- 2) Kashiwagi Y et al : Detection of mumps virus genome directly from clinical samples and a simple method for genetic differentiation of the Hoshino vaccine strain from wild strains of mumps virus. *J. Med. Virol.* 52;195-199,1997
- 3) Katow S et al. : Identification of strain-specific nucleotide sequences in E1 and NS4 genes of rubella virus vaccine strains in Japan. *Vaccine* 15:1579-85, 1997
- 4) Takami T et al : Usefulness of nested PCR and sequence analysis in a nosocomial outbreak of neonatal enterovirus infection. *J Clin Virol* 11:67-75, 1998
- 5) Sakaguchi M et al. : IgE antibody to gelatin in children with immediate-type reactions to measles and mumps vaccines. *J. Allergy Clin Immunol* 96:563-5, 1995
- 6) Nakayama T et al. : A clinical analysis of gelatin allergy and determination of its causal relationship to the previous administration of gelatin-containing acellular pertussis vaccine combined with diphtheris and tetanus toxoids. *J Allergy Clin Immunol* 103:321-5, 1999
- 7) Nakayama T et al. : ,Change in gelatin content of vaccines associated with reduction in reports of allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 106:591-2, 2000.
- 8) 中山哲夫・他：麻疹ワクチンでは Koplik 斑を示さない。 *小児感染免疫* 7:33-37,1995
- 9) Vaccines : Plotkin S.A., Orenstein W.A. Third Edition W.B. Saunders Company、 1999

ムンプスウイルスの国内分離状況

加藤 篤、久保田 耐、田代 真人（国立感染症研究所 ウイルス第三部）
竹内 薫（筑波大学）

【目的】 おたふくかぜは、ムンプスウイルスによって引き起こされる主要な病態の一形態である。わが国のおたふくかぜワクチンは 1981 年に初めて弱毒生ワクチンとして出荷され、一時期麻疹、風疹ワクチンと混合して MMR ワクチンとして定期接種された時期もあった。しかし、現在は単味ワクチンとして任意接種されている。ワクチン供給以前に見られた様な 3~4 年毎のムンプスウイルスの大きな国内流行は、ワクチンの普及に伴い 1989 年以降久しく見られなくなっていた。ところが、2000 後半から 2002 前半にかけて再び全国的に大きな流行が起きた。弱毒生おたふくかぜワクチンは現在、国内の 3 社により製造され、2002 年の国家検定合格本数は 60 万ドーズに達しており、決して少ない量ではない。このことは市場にワクチンが供給されているにも関わらず、流行が起きたことを示している。そこで、どの様な株が国内

抗体を用いた中和試験を行った。

【方法】 自然感染症例の患者より分離されたムンプスウイルス株を各地研から分与を受けて試験に供した。共通プライマーを用いた RT-PCR により SH 遺伝子部分を増幅して塩基配列を決定し、データベース上の他の株との相同性を比較して A~J の 10 種類の遺伝子亜型を同定した。また、一部のウイルスについては HN 遺伝子についても塩基配列を決定し、SH の遺伝子型別結果と比較した。ウイルス中和試験は、B 遺伝子亜型に属するワクチン株を接種したサルの血清を用いて定法に従って行った。

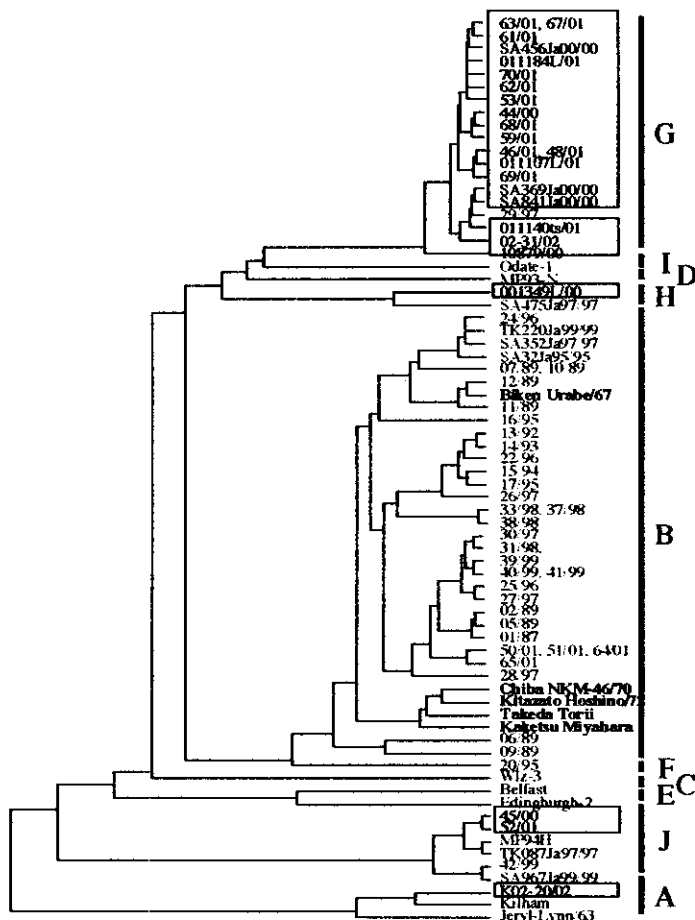


図 1 SH 遺伝子によるムンプスウイルスの遺伝子型別

【結果】岩手、神奈川、埼玉、新潟、愛知、愛媛、鹿児島各県で2000～2002年に分離されたムンプスウイルスについてSH遺伝子の塩基配列を決定した。それぞれの株にはいずれも数個の塩基配列の違いが認められ、時間的にも地理的にも単一株の流行ではないことを示した。その系統解析を行ったところ(図1)、大半の分離株はGあるいはJ型に、この他の少数の株がH型またはA型に属しており(図1中の開った部分)、現行生ワクチン(図1太文字部分)が由来する1989年以前の国内分離株(genotype B)とは別の遺伝子亜型を示した。このように、今回の流行株は以前から国内にあった株が再流行したものではなく、新しい株の流行であることが示された。

ムンプスウイルスのSH遺伝子の機能については必ずしも明らかになっていない。しかし、SH遺伝子が発現しないウイルスも知られていることからウイルスに必須な蛋白質ではないと言われている。実際、SH遺伝子は変異を許容する度合いが高く、遺伝子型別のいい標的となっている。一方、SH遺伝子亜型の変化が即ち、抗原性の変化になるとは考えにくく、抗原性という観点からは、むしろHNあるいはF遺伝子の変化が重要である。そこで、SH遺伝子でA、B、G、H、I、J亜型に分類されたウイルスより株を

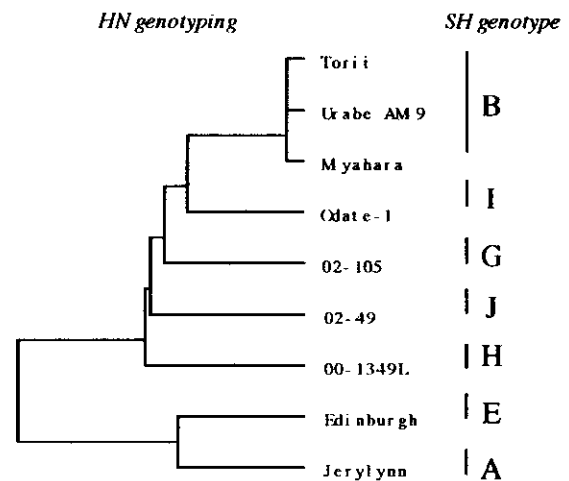


図2 HN遺伝子とSH遺伝子による遺伝子亜型

選び、HN遺伝子の蛋白質コード部分の配列を決定した。HN遺伝子による遺伝子型別を行ったところ、少なくとも今回のHN遺伝子塩基配列決定に供した株は、SHの遺伝子型別と一致し、SH遺伝子に起きた塩基置換は、HN遺伝子にも起きていることを示し、近年流行株の抗原性が変わりつつあることが予想された(図2)。

ムンプスウイルスのHNやF蛋白質の感染防御に働くエピトープあるいは、蛋白質上のドメインは必ずしもよく理解されていない。したがって、HNのアミノ酸置換がワクチン株と新型株との間で見つかったとしても、必ずしもそれが感染防御上重要なポイントなのかどうかを指摘できるわけではない。B遺伝子亜型のワクチンが他の遺伝子亜型の新型株に対して防御効果が弱くなっているのかどうかを知るためには、より直接的な証拠が必要である。そこで、B遺伝子亜型のワクチンであるHoshino株を接種したカニクイザルの抗血清を用いて、同じB遺伝子亜型に属するUrabe株と、新潟県下で2002年に分離されたJ遺伝子亜型に属する02-49株の中和曲線を比較した。Vero細胞を用いたブラック減少法で比較したところ、50%中和指数、90%中和指数ともに両株の間で差は認められなかった(図3)。このことは、B遺伝子亜型のウ

ウイルス中和試験

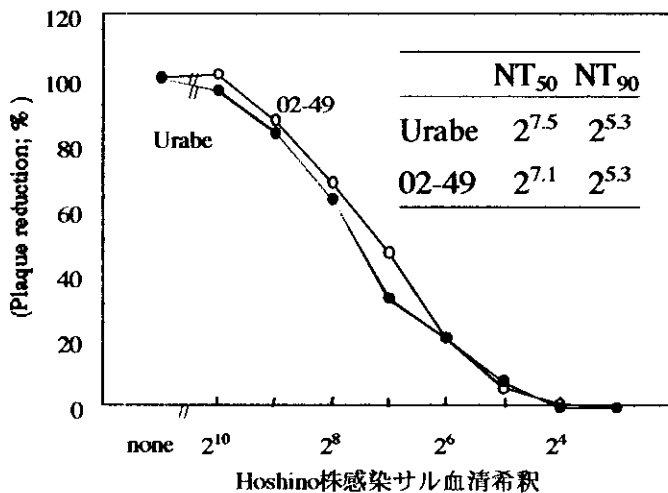


図3 遺伝子型が異なる二つのウイルス株の交差中和試験

えが全国的に起こっていることを示している(図1)。このような新しい遺伝子型型の株の出現は、日本だけにとどまらず、アジア地域では韓国で、ヨーロッパ地域ではスウェーデンで報告されており、世界規模で起きている可能性を示唆している。少なくとも *HN* と *SH* 遺伝子の塩基置換は相関性が高いことが示されたが(図2)、*J* 遺伝子型型ウイルスも *B* 遺伝子型型のウイルスも *B* 遺伝子型型に属するワクチンウイルスに対する血清で同じように中和される(図3)。このことは、両遺伝子型間で中和抗原エピトープには大幅な変化は起きていない事を示している。すなわち、現行ワクチンの効果が減弱したという事実は認められない。したがって、なぜ新しい株が流行したのか、どのようにしてこのようなウイルスの変化が誘導されたのかについては、ウイルス学的にも免疫学的にも要因を明らかにすることはできなかった。原因の一端が明らかにするためにも、今後もこのような調査を継続することが必要であろう。

最もありうる流行が起きた原因の仮説は、市場にワクチンが供給されていてもそれが接種されずに廃棄されており、集団としての抗体陽性率がある閾値を下回ったため、流行が勃発したというものである。流行が始まり集団内の抗体陽性率が閾値を上回ると、流行は終息に向かう。これは、ワクチンが開発される前の状況とまったく同じ状況である。この仮説を検証するには、患者のワクチン接種歴調査並びに集団内のワクチン摂取率の調査も必要と思われる。一方、新型出現の構図としては流行終息とともにウイルスの数も極端に減少し、いわゆるボトルネックの状態になり、その時に新遺伝子型型のウイルスが次に選択されてくるという推測ができるかもしれない。

ウイルスと *J* 遺伝子型型ウイルスの間には、決定的なウイルス中和抗原の違いはないことを示した。

【考察】なぜ、2000年～2002年のムンプスウイルスの流行が起きたのかの原因を知ることは公衆衛生上大切なことである。まず、どのような株が流行したのかを各地の地検の協力を得て収集し、*SH* 遺伝子型別をしたところ、過去の分離株とは異なる遺伝子型型に属することが判明した。このことは、大幅な株の入れ替