

例は1例のみであり、風疹ワクチンの妊娠中の誤接種例の相談が5例見られたほか、持続性のIgM風疹抗体価の高値を懸念した症例相談が多数みられた。結果、2014年においては深刻な妊婦の風疹罹患の症例の相談事例は認められなかった。

(倫理面への配慮)

相談事例については匿名化され個人が特定できないよう配慮されたうえで情報収集されるようそのデータ解析センターである横浜市立大学医学部産婦人科においては横浜市立大学医学部倫理委員会における疫学研究倫理指針による審査が行われ研究許可を得て行われた。また、胎児の感染の状況を判断する羊水検査等の胎児診断の実施においては、必ずこれらの二次相談窓口を介しておこなうこととした。

D. 考察

2004年の風疹流行時、妊婦への対応は本研究班の提言が産婦人科診療ガイドライン2008年、2011年、2014年版にも反映され、二次相談施設の存在が周知され全国的に統一された妊娠中の風疹罹患、もしくは風疹罹患疑いに対する管理がなされている。2013年の流行に対しては日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会等の学術職能団体を通して産婦人科診療現場、一般への情報提供に努め、報道にも協力を求めて啓発を進めた。しかし出産・子育て世代の男性の風疹感受性者が多く今回の流行およびCRSが発生してしまったのは2004年以降本研究班の総意としていずれ起こるであろうとの危惧が現実になった点きわめて遺憾である。提言では妊婦の夫および家族へのワクチン接種を勧奨しているが、流行そのものをなくさない限り全ての妊婦を守りきることはできない。MRワクチン定期接種の第3期・第4期は2012年度で終了した。第3期対象者の中学1年生が子育て世代を終了するまでの30年余、CRSが発生し続けるということがあってはならない。そのためには、妊婦周辺以外にも予防接種を勧奨し接種率を向上する方策をとるべきである。

抗体測定者（産褥早期を含む）の風疹ワクチン接種基準は欧米に比し広く設定されているが、抗体価だけでは感染防御力を断定できず、また多くの低抗体価者において接種後抗体価に変化がない

ことはすでに分かっている。流行が収束した後は接種対象を抗体陰性者に限定していくか、確実な2回接種歴を有する者は除外するなど現実に即した対象者の設定が必要である。

とりわけ、本年の流行は本研究班研究協力者多屋啓子博士の調査によれば職場感染が中心であり(表2)、多くの仕事に就労している多数を占める30-50歳を中心とした男性がその媒介者となっていることから、これらの世代への風疹接種の強力な推進が急務である。

E. 結論

2012年以降の流行はとどまることを知らずに2013年、より悪化した非常事態を迎えたが、2014年にはいったん消褪傾向を示した。しかしながら流行の潜在的リスクが残存する中、妊娠可能世代の女性のワクチン未接種者、また20-40代男性全員にMRワクチン接種を受けるべき事態は依然、残存しており、我が国において風疹排除が達成されない限り先天性風疹症候群のゼロは達成できないことを明記したうえで、最短かつ最も良い効率での達成が望まれる。

F. 研究発表

論文発表

- 1) Kasai M, Aoki S, Ogawa M, Kurasawa K, Takahashi T, Hirahara F. Prediction of perinatal outcomes based on primary symptoms in women with placental abruption. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014 Dec 16. doi: 10.1111/jog.12637.
- 2) Taniguchi H, Aoki S, Sakamaki K, Kurasawa K, Okuda M, Takahashi T, Hirahara F. Circumvallate placenta: associated clinical manifestations and complications-a retrospective study. *Obstet Gynecol Int.* 2014; 2014: 986230. doi: 10.1155/2014/986230. Epub 2014 Nov 13.
- 3) Mochimaru A, Aoki S, Oba MS, Kurasawa K, Takahashi T, Hirahara F. Adverse pregnancy outcomes associated with adenomyosis with uterine enlargement. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014 Nov 3. doi: 10.1111/jog.12604.

- 4) Kuroda Y, Ohashi I, Saito T, Nagai J, Ida K, Naruto T, Iai M, Kurosawa K. Refinement of the deletion in 8q22.2-q22.3: the minimum deletion size at 8q22.3 related to intellectual disability and epilepsy. *Am J Med Genet A*. 2014 Aug; 164A(8): 2104-8. doi: 10.1002/ajmg.a.36604. Epub 2014 May 6.
- 5) Kasai J, Aoki S, Kamiya N, Hasegawa Y, Kurasawa K, Takahashi T, Hirahara F. Clinical features of gestational thrombocytopenia difficult to differentiate from immune thrombocytopenia diagnosed during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014 Aug 28. doi: 10.1111/jog.12496.
- 6) Soneda A, Adachi M, Muroya K, Asakura Y, Yamagami Y, Hirahara F. Overall usefulness of newborn screening for congenital hypothyroidism by using free thyroxine measurement. *Endocr J*. 2014; 61(10): 1025-30. Epub 2014 Aug 2.
- 7) Yamada Y, Nomura N, Yamada K, Matsuo M, Suzuki Y, Sameshima K, Kimura R, Yamamoto Y, Fukushi D, Fukuhara Y, Ishihara N, Nishi E, Imataka G, Suzumura H, Hamano S, Shimizu K, Iwakoshi M, Ohama K, Ohta A, Wakamoto H, Kajita M, Miura K, Yokochi K, Kosaki K, Kuroda T, Kosaki R, Hiraki Y, Saito K, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, Wakamatsu N. The spectrum of ZEB2 mutations causing the Mowat-Wilson syndrome in Japanese populations. *Am J Med Genet A*. 2014 Aug; 164A(8): 1899-908. doi: 10.1002/ajmg.a.36551. Epub 2014 Apr 8.
- 8) Kuroda Y, Ohashi I, Saito T, Nagai J, Ida K, Naruto T, Wada T, Kurosawa K. Deletion of UBE3A in brothers with Angelman syndrome at the breakpoint with an inversion at 15q11.2. *Am J Med Genet A*. 2014 Nov; 164A(11): 2873-8. doi: 10.1002/ajmg.a.36704. Epub 2014 Aug 6.
- 9) Miyake F, Kuroda Y, Naruto T, Ohashi I, Takano K, Kurosawa K. West Syndrome in a Patient With Schinzel-Giedion Syndrome. *Child Neurol*. 2014 Jul 14. pii: 0883073814541468. [Epub ahead of print]
- 10) Shimbo H, Ninomiya S, Kurosawa K, Wada T. A case report of two brothers with ATRX syndrome due to low maternal frequency of somatic mosaicism for an intragenic deletion in the ATRX. *J Hum Genet*. 2014 Jul; 59(7): 408-10. doi: 10.1038/jhg.2014.45. Epub 2014 Jun 5.
- 11) 平原史樹 日本産科婦人科学会における出生前診断に関する見解とその歴史 日本医師会雑誌 2014, 143; 1192-1196

CRSのサーベイランス強化および適切なフォローアップに関する研究

研究分担者：砂川 富正（国立感染症研究所感染症疫学センター）

研究協力者：北島 博之（大阪府立母子保健総合医療センター）

奥野 秀雄（国立感染症研究所感染症疫学センター）

神谷 元（国立感染症研究所感染症疫学センター）

高橋 琢理（国立感染症研究所感染症疫学センター）

多屋 馨子（国立感染症研究所感染症疫学センター）

森 嘉生（国立感染症研究所ウイルス第三部）

中島 一敏（東北大学大学院内科病態学講座）

研究要旨 2012年から2013年にかけての風疹流行に伴い出生しつつある先天性風疹症候群（Congenital Rubella Syndrome. 以下CRSと略す）児について、標準的かつ後ろ向き・前向きな情報収集（フォローアップ）を疫学的・ウイルス学的な視点から実施することが必要と見なされた。2014年末までに計45例のCRS児が感染症発生動向調査に届けられたことから、これらの児を中心に、自治体が把握する先天性風疹感染（Congenital Rubella Infection, 以下CRIと略す）も広義のCRSと見なして情報収集に含め、現在、自治体を通して、あるいは間接的に自治体の賛同を得て、協力医療機関からの情報収集が行われている。CRSは主に重度の心疾患に偏って届け出られており、事例全体の重症度のより正確な把握、ならびに難聴など初期には症状が分かりにくい児の療育支援の早期開始につなげるためには、積極的な早期検出を行うほかしかない。45例のうち情報の得られた33例について、うち8例がカリニ肺炎やRSウイルス感染症などで既に死亡していることが判明しており、情報収集の体制確立は急務である。今後、関係自治体、日本未熟児新生児学会感染対策予防接種推進室、協力医療機関、患者会との連携や協議のもとで、ウイルス学的検査を含む詳細なデータを収集し、長期的にフォローアップしていくことを予定している。

A. 研究目的

2011年より報告数が増加し始めたわが国の風疹は、2012年に関西を中心とした流行となり、2013年に入ると、大都市を含む都府県を中心に爆発的な流行となった。2013年は14,357人（速報値）の累積患者を数えるに至り、2012年一年間の累積患者数2,392人（速報値）の約6倍を上回る状況であった。続く2014年は累積患者数321人（速報値）と減少したが、この3年間に報告された累積患者数は暫定で17,070人を数えるに至った。風疹は、発熱、発疹、リンパ節腫脹を主徴とする軽微な症状であることが多く、約半数までの感染者は無症状であるとされる。2013年の風疹患者の特徴は、

2012年も同様であるが、20-40代の成人男性に多く発生していることであり（女性は20代に多い）、2013年は男性（10,985人）が女性（3,372人）の3.25倍多く報告がなされている。ちなみに、2014年は風疹患者の性別・年代別の特徴は前年ほど顕著ではなかったが、男性（198人）が女性（123人）を上回っていたこと、20-40代の成人男性に多かったことは共通であった。この2012年から2014年にかけての風疹流行の疫学的な特徴に関する解釈については、風疹の予防接種制度の変遷が影響を与えたことにより説明可能である。男女に関わらず、2回の風疹含有ワクチンを高い接種率で受けたのは14歳までであり、特に男性においては35歳以上

の者には1回も接種の機会がなく、また14歳以上の接種率は十分では無かった。これにより、引き続き感受性者の蓄積が男性を中心とする成人層に残ることから、風疹において最も警戒すべき先天性風疹症候群（Congenital Rubella Syndrome: CRS）の児の出生が、風疹の流行より遅れて発生することが懸念される場所であった。

CRSは妊娠20週頃までの妊婦が風疹ウイルスに感染することで発生するリスクが高まる、白内障、先天性心疾患（動脈管開存症が多い）、難聴、低出生体重、血小板減少性紫斑病、小頭症、精神遅滞などを特徴とする先天性の疾患である。2012年は当初5例（うち1例は後に取り下げ）の報告であったが（2005～2011年は毎年0～2例程度）、2013年に入り、第2週に1例、第10週に1例以後、コンスタントに患者数は増加した。2013年に入ってから風疹の大規模な流行を受けて、CRS児の出生は2013年秋頃から増加の一途を辿った。同時に、出生時点あるいは判明時点でCRSの診断基準を満たさないが、風疹ウイルスの先天感染が認められる先天性風疹感染（Congenital Rubella Infection: CRI）の発生についても増加が考えられ、また、CRIはその後の経過とともにCRSの基準を満たす症状の発症に至る場合も少なくないことが考えられることから、CRIを広義のCRSとして考え、CRSと同様に積極的な検出およびモニタリングをすることが重要であると認識された。

風疹に占める無症候性感染の割合は小さくないことから、今後、妊婦が風疹罹患に気付かずに経過する可能性がある。また、CRS児であっても、最も多い難聴などの症状は出生直後には見逃がされやすいことにより、真のCRS児の出生については、積極的に把握を行われなければ多くを見逃がされる恐れがある。さらに、CRS児においては、鼻咽頭、尿から、数カ月に渡って風疹ウイルスが検出されることがあり、風疹に対する感受性者が周辺にある場合、風疹ウイルスとの接触感染が成立するリスクがある。すなわち、出生後の医療機関、および退院後の家庭において、CRS児のウイルス排出のモニタリングと、それに応じた適切な感染防護策が採られる必要がある。

以上により、本研究グループにおいては、以下

の研究を行い、CRS児を取り巻く医療や公衆衛生上の対応に関する全体の流れを整理することによって、今回の流行に関連して出生の可能性のあるCRS児（CRIを含む可能性がある）の検出・対応をより良好なものとするを第一義的な目的としている。

- 1) CRS児を検出するためのサーベイランス強化のあり方に関する研究（妊娠初期の風疹感染母児を対象とする高リスク児調査、乳児～1歳半健診児を対象とする健診児調査の二本柱）。
- 2) CRS疑いあるいは確定として出生した児に対するフォローアップの疫学調査・検査体制に関する研究。
- 3) CRS児検出に関する、行政機関、医療機関、患者への技術的な助言を行うコミュニケーションのあり方に関する研究。

B. 研究方法

全体の概念図（図1）を示し、上記の研究項目のそれぞれを、概念図右側に1)サーベイランス強化、2)フォローアップ調査、3)コミュニケーション強化、として記入している。

本概念図の中で、サーベイランス強化のあり方（高リスク児調査、健診児調査）、コミュニケーションのあり方については、特にCRS児の医療・公衆衛生において鍵となる部分であるウイルス学的検査・専門的診断のあり方と関連して、今後行政機関・医療機関との連携を行っていく部分である。研究目的の項で挙げた、1) CRS児を検出するためのサーベイランス強化のあり方に関する研究（妊娠初期の風疹感染母児を対象とする高リスク児調査、乳児～1歳半健診児を対象とする健診児調査の二本柱）、3) CRS児検出に関する、行政機関、医療機関、患者への技術的な助言を行うコミュニケーションのあり方に関する研究、に該当する。これらの強化により、法に基づく感染症発生動向調査におけるCRSの把握を強化し、サーベイランスとしての感受性増加につながる可能性があり、研究グループとしての大きな活動目標と考える。

[研究の対象]

本研究における具体的な疫学的分析の対象は研究目的の項で挙げた、2) CRS疑いあるいは確定

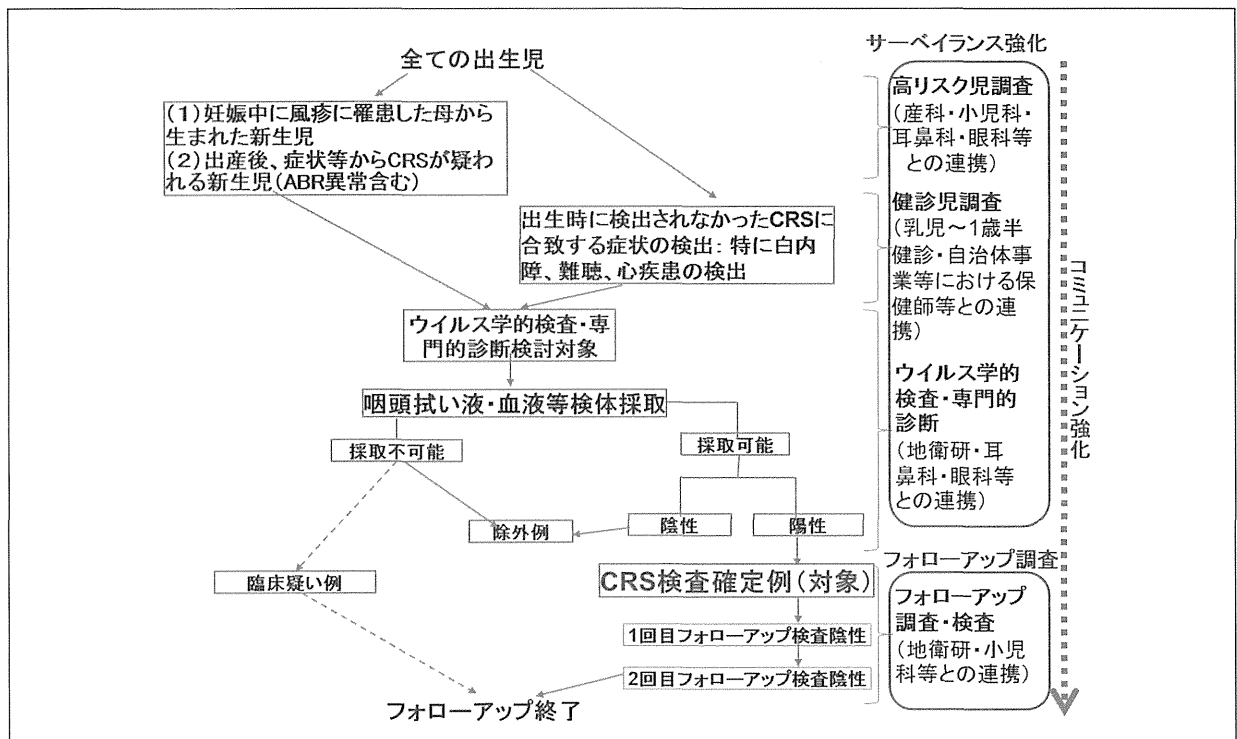


図1 本研究全体の概念図

として出生した児に対するフォローアップの疫学調査・検査体制に関する研究、である。

2012年以降、全国の①感染症発生動向調査へ CRSとして届出られた児、②自治体等により CRIとして把握された児、③臨床的に CRS が強く疑われるものの検査診断に至っていない児 (CRS 臨床疑い例)、の3群を対象となる (主に①と②)。CRS 児が今後、どの程度出生するかについての推定は難しい。感染症法上の CRS は5類感染症であり、届出に必要な要件は、以下のア及びイの両方を満たすもの、である (下記、<参考>を参照)。

<参考>

ア 届出のために必要な臨床症状

- (ア) CRS 典型例 ; 「(1) から 2 項目以上」又は「(1) から 1 項目と (2) から 1 項目以上」
- (イ) その他 ; 「(1) 若しくは (2) から 1 項目以上」
 - (1) 白内障又は先天性緑内障、先天性心疾患、難聴、色素性網膜症
 - (2) 紫斑、脾腫、小頭症、精神発達遅滞、髄膜脳炎、X線透過性の骨病変、生後24時間以内に出現した黄疸

イ 病原体診断又は抗体検査の方法

- (ア) 以下のいずれか1つを満たし、出生後の風

しん感染を除外できるもの

検査方法 (検査材料)

分離・同定による病原体の検出・PCR法による病原体の遺伝子の検出 (咽頭拭い液、唾液、尿) IgM抗体の検出・赤血球凝集阻止抗体価が移行抗体の推移から予想される値を高く越えて持続 (出生児の赤血球凝集阻止抗体価が、月あたり1/2の低下率で低下していない。) (血清)

5類感染症であることより、個人情報とは発生動向調査としては収集されない。また、検査の実施は医療機関 (外部商業検査機関を含む) あるいは地方衛生研究所等の公的機関 (積極的疫学調査の一環) となる。本研究グループにおいては、それぞれの医療機関における医療上の検査、衛生研究所あるいは国立感染症研究所における行政検査、により得られる結果を、標準的調査票とともに、原則的には自治体より収集し、不足分については追加の情報収集を自治体の合意のもとで医療機関より直接収集する。上記によりラインリストを作成する。

さらに、フォローアップ調査については、ラインリストに基づき、定期的に追加の情報収集を自治体あるいは医療機関に向けて行う。その中では、上記①～③の児の臨床像の変化、検査所見の変化、

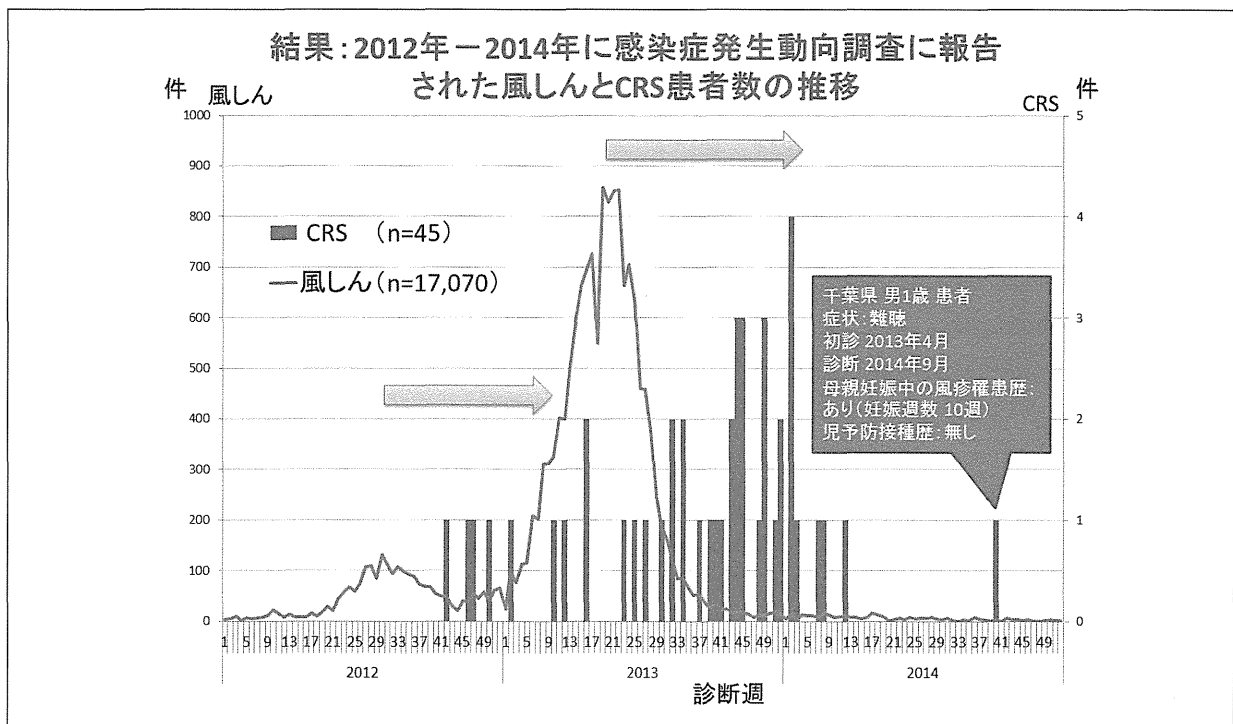


図2

感染防護等の児を取り巻く対応の変化、に関する情報収集を行う。

2014年度からの本研究における大きな変化は、日本未熟児新生児学会感染対策予防接種推進室室長で、大阪府立母子保健総合医療センターの北島博之新生児科部長を研究協力者として連携した活動を行うことで、特に医療機関からの情報収集についての強化を図れたことである。

以上により、わが国における2012年以降に発生したCRSの全体像を把握する。

【研究方法】

①感染症発生動向調査へCRSとして届出られた児、については、感染症法に基づいて届出がなされた以降で、②自治体等によりCRIとして把握された児、および③臨床的にCRSが強く疑われるものの検査診断に至っていない児 (CRS臨床疑い例) については、自治体や医療機関とのコミュニケーションにより情報が得られた時点で、標準的質問票 (別紙) に基づく聞き取りを自治体に依頼、あるいは自治体の合意のもと、医療機関に直接依頼する。疫学的な情報のまとめや分析を行う。

(倫理面について)

本研究は国立感染症研究所ヒトを対象とした医

学研究倫理審査委員会で審査され、国立感染症研究所長により承認された。

C. 研究結果

本研究報告書執筆時点で症例に関する情報収集を継続中であり、全容について詳細な情報を記述することが出来ない。感染症発生動向調査より得られた情報、追加の調査により得られた一部の情報について列挙する。

感染症発生動向調査によると、2014年末現在、2012年には4例、2013年には32例、そして2014年は9例が報告されている (計45例) (図2)。届出を行った医療機関の所在する都道府県名 (届出数) を北から列挙すると、福島県 (1)、栃木県 (1)、埼玉県 (4)、千葉県 (2)、東京都 (16)、神奈川県 (3)、新潟県 (1)、愛知県 (2)、三重県 (2)、大阪府 (6)、兵庫県 (3)、和歌山県 (2)、島根県 (1)、香川県 (1) となる (計45例)。うち、45例目となる千葉県の1歳男児については、症状が難聴であり、初診2013年4月、診断2014年9月となっている。母親妊娠中の風疹罹患歴はあり (妊娠週数10週) ということであったが、実際にCRSの診断がついたのは生後1年以上経過してからであり、児の聴こえや発語などの問題が指摘され、診断に至ったも

のであると考えられる。検査診断が行われているが、患児に風疹含有ワクチンの接種歴が無かったことから、得られた検査上の所見が、先天感染を示すものと判断された。本症例の検出は、他にも同様な児が存在している可能性を示唆するものであり注目される。

感染症発生動向調査において、45例のうち母親の妊娠中の風疹発症は、有り29名(64.5%)、無し6名(13.3%)、不明・不詳10名(22.2%)であった。風疹発症有り時の母の妊娠週数の中央値は妊娠第9週(範囲3-18週)であった。発症母親の予防接種歴について、2回接種歴有りは0名(0%)、1回接種歴有り(2回目は不明の4人を含む)は9名(20%)、確実に接種歴全く無しは16名(35.6%)、1回目も2回目も接種歴不明は20名(44.4%)であった。

届出時点での臨床症状としては、白内障4例(8.9%)、先天性心疾患24例(53.3%)、難聴17例(37.8%)で、3徴合併は1例であった。他の症状としては、色素性網膜症3例、紫斑20例、脾腫9例、小頭症5例、髄膜脳炎2例、精神発達遅滞1例、X線透過性の骨病変4例、生後24時間以内に出現した黄疸10例(重複含む)であった。先天性心疾患24例の内訳は、動脈管開存症のみ(疑いを含む)の記載16例、肺動脈狭窄症2例、大血管転位1例、大動脈縮窄症2例(動脈管開存症併発)、心室中隔欠損症1例、詳細不明2例であった。この情報の問題点は、CRSにおいて最も多いとされる難聴に関する情報が少なく、より重度の障害と言える先天性心疾患の報告に偏っているという点である。

CRS児の転帰に関して、本研究に関連する感染症発生動向調査、日本未熟児新生児学会感染対策予防接種推進室、患者会より一部の情報が集まりつつある(45例のうち33例)。うち8例が既に死亡していることが分かっている(8/33: CFR 24%)。挙げられた死亡理由としては以下の通りである。

- ・出生直後の遷延性肺高血圧症による死亡(2例)
- ・生後6日の原因不明の死亡(1例)
- ・生後2ヶ月の原因不明の死亡(1例)
- ・生後3ヶ月のカリニ肺炎、間質性肺炎、SIDSによる死亡(計3例)

- ・生後1歳4ヶ月のRSウイルス感染症後の死亡(1例)

当研究グループにおいて自治体を介して、あるいは直接に関係医療機関向けに依頼している調査票案を添付する(巻末参考資料: CRSアンケート用紙のみ。診断後フォローアップ用の咽頭ぬぐい液・尿・血清IgG各10回分の検査結果記入様式については膨大になるため含めず)。

D. 考察

当研究グループにおいては、2014年2月頃より、風疹の流行が顕著な複数の自治体(関東・関西圏が主)と協議し、検査試薬の配布を行い、検査体制の強化を図った。2014年度中にはCRS患児のラインリストを作成し、CRSとして届け出られた者、および自治体が任意に調査を行ったCRI、CRS臨床疑い例についての調査を開始した。これまでのところ、一自治体のみが独自に調査した結果を研究グループへの情報提供を行うことを表明しているが、他の大部分の自治体は研究グループから直接に医療機関へコンタクトすることについて同意しており、そのような形での情報収集を進めている。他に自治体としての態度が必ずしも明確でない自治体もあるが、既に医療機関同士ではネットワークを形成されているところが大半である。いずれも、中長期的なCRSのフォローアップ調査を今後実施していくうえで、どのように体制を整えていくかについては、来年度以降の大きな検討課題である。患者自身や保護者によるポケットカルテのアイデアも注目される。今回の情報収集にあたり、ウイルス学的なデータなどの集約は現時点で十分ではないことから、来年度の課題である。

さらに、45例目のCRS児において明らかになったように、難聴のみの症状を呈するCRSを如何に発見し、療育支援につなげていけるかは、行政が取り組む課題でもあり、東京都墨田区のような先進的な自治体は未だ少ないと考えられることから、研究グループとしても効果的な方策の提案に向けて取り組んでいきたい。

今後得られる結果を、わが国で発生した風疹流行の結果としてのCRSの詳細な事実の記録と、今後の再発防止に向けた資料としたいと考えるも

のである。

E. 結論

2012-14年において感染症発生動向調査に届け出られた45例を中心としてCRS児の疫学、ウイルス学に関する情報を収集中である。心疾患などの重症度の高い合併症に偏って報告されていること、断片的な情報として、情報の得られた33例中8例が既に死亡していること、難聴のみの児が出生後1年以上経過して発見されていることなどの状況もあり、ラインリストの完成とフォローアップ体制の確立、難聴児の検出体制の強化が図られることが目標となる。研究を推進することによって、CRSの疫学把握、児に対する療育支援、ひいては我が国からの風疹排除につながる研究となることが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の出願・登録状況

なし

H. 謝辞

【風疹をなくそうの会「hand in hand」】

共同代表 可児佳代さん・西村麻依子さん・

大畑茂子さん・川井千鶴さん

事務局：stopfuushin2013@gmail.com

先天性風疹症候群フォローアップ調査用紙

医師の氏名 _____ 記載年月日 平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日
 従事する病院・診療所の名称 _____
 病院・診療所の所在地 _____
 電話番号 _____ FAX _____
 メールアドレス _____ @ _____

*先天性風疹症候群(CRS)児フォローアップのための調査にご協力いただきありがとうございます。
 なお、初診時点で症状を伴わない先天性風疹感染(CRI) 児についても、可能であれば広義のCRSとして対象に含んでいただいで構いません。
 下記の、母(母体と表現の場合有) に関する情報、児に関する情報にご記入ください。
 また、CRS児の尿や咽頭ぬぐい液からの風疹ウイルスの検出状況、血清IgGのフォロー結果については別シートに回答欄をご用意していますので、合わせてご記載ください。

対象となる児のNESID(感染症発生動向調査) 上のID情報

000 可能なら記入(記入時点で不明であれば不要)

母体情報

001	母体生年月	002	出産時年齢
	年 月		出生すぐ・歳 カ月
003	妊娠回数	004	経産回数
	回		回
005	母体・患児の居住地		
	都道府県	市区町村	

006 風疹含有ワクチン接種歴						
1回目						
接種の有無	有	無	不明	か月		
接種時年齢		歳				
ワクチンの種類	風疹単独		MR		MMR	種類不明
接種時年月日	平成	年	月	日		
2回目						
接種の有無	有	無	不明	か月		
接種時年齢		歳				
ワクチンの種類	風疹単独		MR		MMR	種類不明
接種時年月日	平成	年	月	日		

007	母体の既往歴	有	(詳細)	無
008	妊娠以前の風疹罹患歴	有	・	無
009	妊娠以前の風疹罹患年齢		歳	か月
010	妊娠中の風疹流行	有	・	無
011	風疹流行時の妊娠週数		週	
012	妊娠中の風しん症状出現	有	(詳細)	無
013	風しん症状出現時の妊娠週数		週	

014 母体の風疹抗体価測定						
1回目						
測定時妊娠週数		週				
結果:	HI法:	陽性	抗体価* ()			陰性
	EIA-IgM:	陽性	抗体価* ()			陰性
	EIA-IgG:	陽性	抗体価* ()			陰性
2回目						
測定時妊娠週数		週				
結果:	HI法:	陽性	抗体価* ()			陰性
	EIA-IgM:	陽性	抗体価* ()			陰性
	EIA-IgG:	陽性	抗体価* ()			陰性

*陽性の場合、具体的な抗体価の値を単位も添えて記載してください。

新生児情報

101	性別	102	生年月	103	報告時年齢	104	診断時年齢
	男・女		年 月		歳 カ月		出生すぐ・歳 カ月
105	在胎週数	106	出生時体重	107	アプカー指数		
	週 日		g		1分	5分	
108	身長・体重・頭囲 計測日 平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日						
	身長:	cm(SD)	体重:	kg(SD)	頭囲:	cm(SD)	

*身長、体重、頭囲はわかる範囲内でもっとも直近の結果を記載して下さい。

109	初診年月日	平成	年	月	日
110	診断(検査含む) 年月日	平成	年	月	日
111	発病年月日	平成	年	月	日
112	死亡年月日*	平成	年	月	日
		(詳細)			

*死亡した症例の場合、死亡した原因についてわかる範囲内で記載して下さい。

113 診断方法	
・分離・同定による病原体の検出 検体: 咽頭拭い液・唾液・尿・その他)
・PCR 法による病原体遺伝子の検出 検体: 咽頭拭い液・唾液・尿・その他)
・血清IgM抗体の検出	
・血清赤血球凝集抑制(HI)抗体価が、移行抗体の推移から予想される値を高く超えて持続 (出生児のHI抗体価が、月あたり1/2の低下率で低下していない)	
・その他検査方法)
検体: 咽頭拭い液・唾液・尿・その他)
検査方法:()

114 診断時(項目09の時期)のCRSに関する症状	
・白内障	(有・無) (詳細*)
・先天性緑内障	(有・無) (詳細*)
・先天性心疾患	(有・無)
(疾患名))
・難聴	(有・無) (詳細*)
・早発黄疸	(有・無) (詳細*)
・血小板減少症	(有・無) (詳細*)
・色素性網膜症	(有・無) (詳細*)
・紫斑	(有・無) (詳細*)
・肝腫大	(有・無) (詳細*)
・脾腫	(有・無) (詳細*)
・肝機能障害	(有・無) (詳細*)
・小頭症	(有・無) (詳細*)
・小眼球症	(有・無) (詳細*)
・精神発達遅滞	(有・無) (詳細*)
・間質性肺炎	(有・無) (詳細*)
・髄膜炎	(有・無) (詳細*)
・頭蓋内石灰化	(有・無) (詳細*)
・X線透過性の骨病変	(有・無) (詳細*)
・その他、合併症など	(有・無)
(詳細))

*症状でL I択した場合、詳細を記入してください。(例: 血小板減少症、肝機能障害で、具体的な血液検査の値(最悪値など)を記載する)

115 本調査票記載時のCRSに関する症状	
・白内障	(有・無) (詳細*)
・先天性緑内障	(有・無) (詳細*)
・先天性心疾患	(有・無)
(疾患名))
・難聴	(有・無) (詳細*)
・早発黄疸	(有・無) (詳細*)
・血小板減少症	(有・無) (詳細*)
・色素性網膜症	(有・無) (詳細*)
・紫斑	(有・無) (詳細*)
・肝腫大	(有・無) (詳細*)
・脾腫	(有・無) (詳細*)
・肝機能障害	(有・無) (詳細*)
・小頭症	(有・無) (詳細*)
・小眼球症	(有・無) (詳細*)
・精神発達遅滞	(有・無) (詳細*)
・間質性肺炎	(有・無) (詳細*)
・髄膜炎	(有・無) (詳細*)
・頭蓋内石灰化	(有・無) (詳細*)
・X線透過性の骨病変	(有・無) (詳細*)
・成長ホルモン欠損症	(有・無) (詳細*)
・甲状腺機能低下症	(有・無) (詳細*)
・甲状腺機能亢進症	(有・無) (詳細*)
・甲状腺炎	(有・無) (詳細*)
・糖尿病	(有・無) (詳細*)
・その他、合併症など	(有・無)
(詳細))

*症状でL I択した場合、詳細を記入してください。(例: 血小板減少症、肝機能障害で、具体的な血液検査の値(最悪値など)を記載する)

116 症状に対して必要であった治療	
眼症状 (白内障・緑内障・色素性網膜症など)	
・治療を要せず	
・薬物治療*	(詳細)
・手術*	(手術日 年 月 日)
(詳細))
難聴	
・治療を要せず	
・手術*	(手術日 年 月 日)
(詳細))

()
先天性心疾患	
・ 治療を要せず	
・ 薬物治療*	
(詳細)
・ 手術* 1回目 (手術日	年 月 日)
(詳細)
2回目 (手術日	年 月 日)
(詳細)
3回目 (手術日	年 月 日)
(詳細)
その他の治療	
・ 特になし	
・ あり (詳細)

*薬物治療には記載時に症状に対して処方されている内服薬、点眼薬などを記載して下さい。
 一時的に処方されている感冒薬などは記載不要です。
 **手術に関しては、わかる範囲内でご記載下さい。

117 現在家庭に必要な医療資源(すべてご記入下さい)	
・ 特になし	
・ 在宅酸素 (有・無) (酸素流量* L/分)	
・ 痰吸引 (有・無) (詳細**))
・ 経管栄養投与 (有・無) (詳細**))
その他()

*在宅酸素を使用している場合、使用している酸素流量を記入してください。
 **痰吸引や経管栄養投与をおこなっている場合、その日の回数などを記入してください。

118 現在の養育環境*	
・ 出生後より入院中	
・ 保育園通園中	
・ 病児保育のみ利用中	
・ 在宅のみ	
その他()

*現在の養育環境について、一つを選んでください。当てはまるものがない場合、その他の欄に記載して下さい。

119 自由記載欄	

2. 水痘・ムンプス

水痘・おたふくかぜの流行解析法の確立

研究分担者：庵原 俊昭（国立病院機構三重病院・病院長）

研究協力者：菅 秀（国立病院機構三重病院小児科）

長尾 みづほ（国立病院機構三重病院小児科）

浅田 和豊（国立病院機構三重病院小児科）

根来 麻奈美（国立病院機構三重病院小児科）

落合 仁（落合小児科）

渡辺 正博（すずかこどもクリニック）

二井 立恵（白子クリニック小児科）

伊佐地 真知子（白子クリニック小児科）

研究要旨 水痘はワクチン予防可能疾患である。水痘ワクチン1回接種の効果を調査するために、平成20年（2008年）から公費助成によって水痘ワクチン接種を行ったK市における水痘疫学を調査した。公費助成により、1歳児の水痘ワクチン接種率は80%程度に上昇したが、水痘ワクチン1回接種では水痘患者数が著明に減少するまでに7年間必要であった。水痘ワクチン接種率が高くなると、水痘患者に占めるワクチン接種者の割合が増加したが、水疱からのウイルス分離率は低下し、水痘との診断が困難な紛れ込み例が増加していることが示唆された。また、保育園での水痘流行規模は小さくなり、水痘流行時でも水痘ワクチン非接種者14人中11人（78.6%）が水痘を発症しないことを経験した。

本邦では平成26年（2014年）10月から、1歳児の2回接種による水痘ワクチンの定期接種が開始された。今後は定期接種の効果を疫学的、ウイルス学的に評価することが大切であると思われた。

A. 研究目的

水痘・おたふくかぜともにワクチン予防可能疾患である。初年度はデンカ生研酵素免疫（EIA）法を用いて思春期の水痘・おたふくかぜの血清疫学調査を行い、ワクチン歴に関わらず、既往歴がある人は抗体陽性率が高く、既往歴がない人は抗体陽性率が低いことを報告した。昨年度は各種水痘抗体測定方法の互換性について検討し、各抗体測定方法の理論上の発症予防抗体価を示すとともに、血清疫学調査にはデンカ生研EIA法が優れていることを示した。

平成26年10月から、1歳児早期の2回接種による水痘ワクチンの定期接種が開始されたが、今年度は水痘ワクチン1回接種による効果を、3種類

の方法で疫学面から検討した。

B. 研究方法

1) 水痘患者数の推移

三重県K市では平成20年度（2008年）から水痘ワクチン・ムンプスワクチンの公費助成を開始した。その結果、水痘ワクチン・ムンプスワクチンの接種率が80～90%に上昇した（表1）。公費助成開始前後の平成12年（2000年）から平成26年（2014年）までの15年間に、K市のサーベイランス定点から報告された水痘患者数を検討した。

2) 水痘患者水疱からのウイルス分離

平成20年（2008年）から臨床的に水痘が疑われた患者の水疱液を採取し、線維芽細胞を用いて、水痘帯状疱疹ウイルス（varicella-zoster virus、

VZV) の分離を行った。VZV 特異的細胞変性効果を認めるとき陽性と判定した。ワクチン歴による分離率等について検討した。

3) 水痘ワクチン接種率が高い保育園での水痘疫学調査

水痘ワクチンの接種率が高くなった2013年、K市の一保育園で水痘患者が発症した。水痘流行が終わった時点で、保育園の協力を得て、ワクチン歴による水痘発症について検討した。

(倫理面への配慮)

水疱液を採取するに当たっては、保護者または本人の同意を得てから採取し、測定結果を保護者または本人に還元した。また、結果の公表に当たっては氏名が特定されないよう配慮した。

表1 K市における水痘ワクチン接種率

年度	接種率	
	1歳児	累積
平成20	75.9	91.2
平成21	63.9	74.1
平成22	69.2	84.5
平成23	72.9	80.0
平成24	83.9	91.3
平成25	94.2	94.2

表2 年による水痘患者数と患者数減少率

調査年	患者数	減少率(%)
2000～2007	1 7 4	
2008	1 3 4	23.0
2009	1 3 7	21.3
2010	1 2 8	26.4
2011	1 2 5	28.2
2012	1 4 8	14.9
2013	8 0	54.0
2014	3 3	81.0

表3 年による水痘患者に占める水痘ワクチン歴あり者の割合

調査年	患者数	ワクチン歴あり	比率(%)
2008	1 3 4	6 1	45.5
2009	1 3 7	6 9	50.4
2010	1 2 8	8 0	62.5
2011	1 2 5	9 5	76.0
2012	1 4 8	1 0 2	68.9
2013	8 0	6 8	85.0
2014	3 3	2 5	75.8
合計	7 7 5	5 0 0	64.5

表4 年齢別のワクチン歴によるウイルス分離率

	ワクチン歴なし			ワクチン歴あり			P値
	合計	分離陽性	陽性率	合計	分離陽性	陽性率	
2008～2011	1 7 2	9 4	54.7	2 8 4	6 5	22.9	<0.0001
2012～2014	5 0	1 3	26.0	1 7 6	2 5	14.2	0.0491
合計	2 2 2	1 0 7	48.2	4 6 0	9 0	19.6	<0.0001

C. 研究結果

1) 水痘患者数の推移(表2)

水痘ワクチン助成開始前の平成12年から平成19年までの8年間の平均水痘患者数は174人であった。水痘ワクチン助成を開始した平成20年から平成24年までの5年間では、水痘患者数の著明な減少はなく、5年間の水痘患者数の平均減少率は22.8%であったが、6年目の平成25年には54% (患者数80人) 減少し、平成26年には81% (患者数33人) 減少した。1回の水痘ワクチン接種では、水痘患者数が減少するまでに7年が必要であった。

2) 水痘患者水疱からのウイルス分離

水痘患者に占める水痘ワクチン接種者の割合は、平成20年、21年は50%程度であったが、その後漸増し、平成25年、26年には80%程度に増加した(表3)。

2病日までのワクチン歴によるウイルス分離率は、ワクチン歴なし群48.2% (222例中107例陽性)、ワクチン歴あり群19.6% (460例中90例陽性) と、有意にワクチン歴なし群の方が高率であった ($P<0.0001$ 、表4)。

水痘患者にワクチン接種者の占める割合が増加した2012年前後でウイルス分離率を比較すると、ワクチン歴なし群では2011年までの分離率は54.7%であったのに対し、2012年からの3年間では26.0%に有意に減少し ($P=0.00036$)、ワクチン歴あり群も、2011年までの分離率は22.9%であったが、2012年以降は14.2%と有意に減少した ($P=0.02252$ 、表4)。なお、各期間ともワクチン歴な

表5 ワクチン歴による病日別のVZV分離率

病日	ワクチン歴なし				ワクチン歴あり			
	合計	分離陽性	分離率	P値	合計	分離陽性	分離率	P値
0病日	46	26	56.5	ref	88	28	31.8	ref
1病日	84	47	56.0	n.s	144	32	22.2	0.1053
2病日	42	21	50.0	n.s	52	5	9.6	0.0028
合計	172	94	54.7		284	65	22.9	

ref : reference(参照)、n. s : 有意差なし

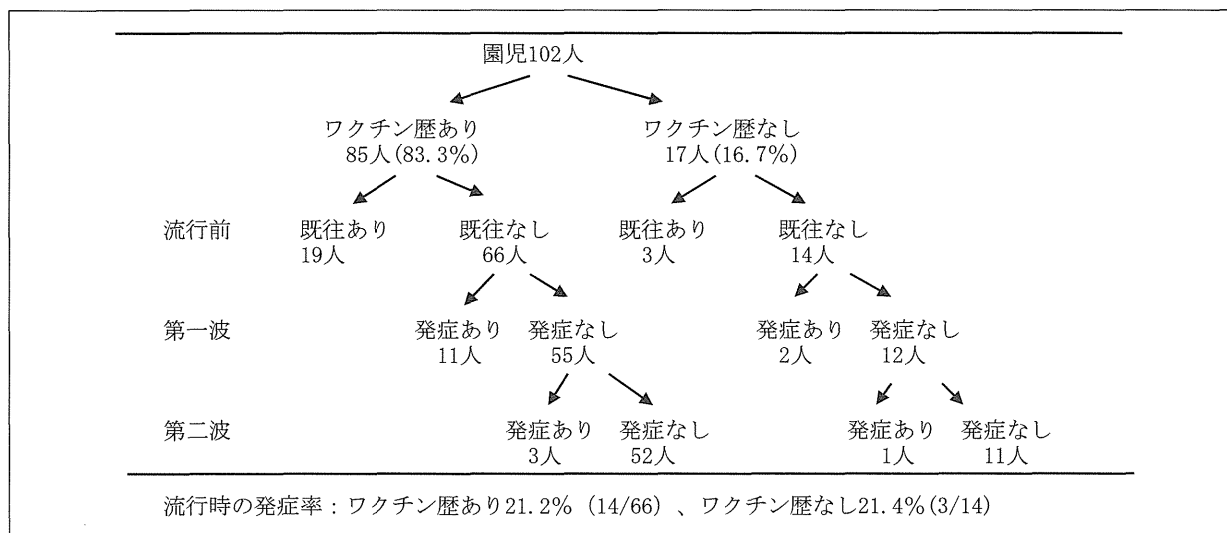


図1 K保育園における水痘流行(2013年)

し群の方が、ワクチン歴あり群よりも分離率は有意に高率であった。

分離率が高かった2011年までの症例を対象に、ワクチン歴および病日によるウイルス分離率をみると、ワクチン歴がない群では、0病日から2病日までの分離率は、50~56.5%と同等であったが、ワクチン歴あり群では0病日31.8%であったに対し、1病日22.2%、2病日9.6%と、病日が進むにつれ分離率が有意に低下した(表5)。

3) 水痘ワクチン接種率が高い保育園での水痘流行調査

2013年に102人が通園しているW保育園で二波にわたる水痘流行を経験した(図1)。第一波では既往歴なしワクチン歴なし群14人中2人(14.3%)が発症し、ワクチン歴あり群では66人中11人(16.7%)が発症した。2か月後の第二波では、既往歴なしワクチン歴なし群12人中1人(8.3%)が発症し、ワクチン歴あり群では55人中3人(5.5%)が発症した。全経過を通じ、既往歴なしワクチン歴なし群では14人中3人(21.4%)しか発症せず、ワクチン歴なし群では66人中14人(21.2%)しか発症しなかった。

D. 考察

水痘ワクチン1回接種の効果は、米国では1995年に定期接種となったが、接種率が低く、水痘患者数も著明な減少を認めなかったために、1999年に学校保健法により入園・入学時に水痘ワクチン接種を必修とした。この結果、水痘ワクチン接種率が上昇したが、患者数が減少するまでに数年を要した。しかし、2004年ごろからbreakthrough varicellaを認め始めたために、2006年から水痘ワクチンは2回接種となっている。

本邦のK市の調査でも水痘ワクチン1回接種では、1歳児の接種率が80%程度に上昇しても、患者数が著明な減少するまでに7年を必要とした。この原因として、本邦で使用されている水痘ワクチンの免疫原性の低さと、水痘の感染力の強さが関与していると推察されている。実際、子ども同士の接触密度が高い保育園での水痘流行時には、軽症であるが、水痘ワクチンを受けていた子どもの40%が発症している。また、水痘ワクチン接種率が高まるにつれ、水痘発症者に占める水痘ワクチン接種者の比率が増加している(表2)。

本邦では2014年(平成26年)10月から、水痘ワ

クチン2回接種による定期接種が始まった。しかも、早期に水痘患者数を減少させるために、ドイツの接種方法にならって4～12ヶ月間隔での2回接種が勧められている。早期の2回接種による定期接種化は、世界で最初の施策である。本邦の水痘ワクチン接種スケジュールの効果について、今後の検証が必要である。

水痘ワクチン接種者が水痘を発症したとしても多くは軽症である。今回検討した水疱からのVZV分離率の結果は、水痘ワクチン接種群では水痘ワクチン非接種群に比べて有意に低率であり、水痘が軽症であったことを示唆している。また、水痘ワクチン接種群では、0病日の分離率が一番高く、病日が進むにつれ分離率が低下したが、非接種群では0病日から2病日までの分離率に有意な差を認めなかった。この結果は、水痘ワクチン接種者が水痘を発症したとしても、周囲への感染力が低く、しかも0病日が、一番感染力が強いことを示唆していると推察された。

2008～2011年までのウイルス分離率と2012～2014年のウイルス分離率を比較したところ、ワクチン歴に関わらず2012～2014年におけるウイルス分離率が有意に低率であった。この結果は、臨床的に水痘とした患者の中に、水痘以外の患者が含まれていることを示している。特に、水痘発症早期では、エンテロウイルス感染症や虫刺症との鑑別が困難な例がある。水痘患者が減少してきたときの水痘診断も今後の課題である。

2013年のW保育園の水痘流行では、水痘ワクチン非接種者の21.4%、水痘ワクチン接種者の21.2%しか水痘を発症しなかった。保育園において、水痘ワクチンの接種率が50%程度であったときは、水痘ワクチン非接種者の80～100%が発症し、ワクチン接種者の38～44%が発症していた。今後、水痘ワクチン接種者の割合が増加すると、園で水痘が流行したとしても、非接種者の発症率が低下するリスクがあることを示している。

水痘は不顕性感染率が低い感染症である。園で水痘が流行したとしても、流行時に発症しなかった水痘ワクチン非接種児は、水痘に罹患しなかったと推察される。発症しなかった水痘ワクチン非接種児には、水痘流行時または流行終了時に水痘ワクチンの接種を推奨すべきである。

E. 結論

水痘ワクチン1回接種では水痘患者数が著明に減少するまでに7年間必要であった。水痘ワクチン接種率が高くなると、水痘患者に占めるワクチン接種者の割合が増加したが、水疱からのウイルス分離率は低下しており、紛れ込み例が増加していることが示唆された。また、水痘ワクチンの接種率が高くなると、保育園での水痘流行規模は小さくなり、水痘流行時に水痘ワクチン非接種者も水痘を発症しなく例を認めるようになった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 庵原俊昭：水痘ワクチンが定期接種となると聞きました。対象年齢や回数、接種医として知っておくべき注意点などを教えてください。ワクチンジャーナル 2: 22-23, 2014
- 2) 庵原俊昭：ワクチンによる感染予防。日本医師会雑誌 143(2), S40-S45, 2014
- 3) 庵原俊昭：ウイルス感染症の検査法。JOHNS 30: 1545-1548, 2014
- 4) 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

2. 学会発表

- 1) 庵原俊昭：ムンプスワクチン：定期接種化への流れ。第117回日本小児科学会 2014.4.11-13 名古屋
- 2) 落合 仁, 庵原俊昭, 菅 秀：水痘ワクチン緊急接種有効性の検討。第117回日本小児科学会 2014.4.11-13 名古屋
- 3) 庵原俊昭：ムンプスワクチン接種の意義～ワクチンのリスク・ベネフィットと将来展望～。第55回日本臨床ウイルス学会 2014.6.14-15 札幌
- 4) 庵原俊昭, 菅 秀, 落合 仁, 渡辺正博, 二井立恵：各種水痘抗体価測定方法の互換性の検討。第55回日本臨床ウイルス学会 2014.6.14-15 札幌
- 5) 庵原俊昭：水痘ワクチン：開発から定期接種化まで。第19回大阪小児感染症研究会。2014.10.4 大阪
- 6) 木所 稔, 落合 仁, 渡辺正博, 竹田 誠, 庵

原俊昭：ムンプスワクチンによる水平感染疑似例由来ウイルスの解析. 第18回日本ワクチン学会学術集会 2014.12.6-7 福岡

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

本邦における水痘ワクチン二回接種の適切なスケジュールに関する検討

研究分担者：吉川 哲史（藤田保健衛生大学医学部・教授）

研究協力者：河村 吉紀（藤田保健衛生大学小児科）

藤田 彩乃（藤田保健衛生大学小児科）

飯田 史（藤田保健衛生大学小児科）

大橋 正博（豊川市民病院小児科）

加藤 伴親（豊川市民病院小児科）

研究要旨 水痘ワクチンの追加接種の適切な接種間隔を明らかにするため、本学ならびに豊川市民病院の予防接種外来を受診した健康小児を対象に、水痘ワクチンの2回接種を実施し接種間隔と免疫反応の関連について解析した。接種間隔は3～13カ月で、各対象者について水痘抗体価測定、水痘皮内抗原検査と副反応調査を行った。追加接種後抗体は、IAHA法、gp-ELISA法ともに全例陽転した。また追加接種後抗体価は初回接種後抗体価に比較し高い抗体価（ブースター効果）を示した。ただし、接種間隔が3～4カ月と短い群が、8～13カ月群と比較して追加接種後のgp-ELISA抗体価が低い傾向が見られた。細胞性免疫能については皮内テストで評価したが、接種間隔による皮内抗原検査結果（発赤径の大きさ、陽性率）に両群間で差は認めなかった。また全例で、初回接種、追加接種ともに特に問題となる副反応はなかった。

A. 研究目的

平成26年秋から、念願の水痘ワクチン定期接種化が決定された。高い接種率の達成と十分な感染防御能の誘導には、MRワクチンとの同時接種に加え水痘ワクチン2回接種が必須である。我々はこれまで厚生労働科研の分担研究として、MRワクチンと水痘ワクチンの同時接種の効果と安全性について評価し、その結果を報告した（大橋正博ら、日児誌、2013, 117; 1416-1423）。本研究では、引き続き重要な課題である水痘ワクチン2回接種の適切な接種間隔の決定、およびその効果、安全性を評価することを目的とする。

B. 研究方法

1. 対象

大学病院および豊川市民病院小児科へ水痘ワクチン接種を希望して来院した患児の中で、水痘ワクチン2回接種に同意した1歳以上の健康小児とした。

2. 方法

2回のワクチン接種前、接種4週間後に血清3mlを採取しウイルス抗体価の推移を評価するとともに、4回目の採血時（2回接種の4週間後）に水痘細胞性免疫を評価するため水痘抗原皮内反応検査を実施した。2回のワクチン接種間隔は3から12カ月とし、副反応については、記録用紙を用いて保護者に4週間記録を依頼した。

検査項目

- ①血清中水痘ウイルス抗体価測定：IAHA法、gp-ELISA法を使用。（抗体測定は採血後分離した血清を本学にて連結可能匿名化し、ID番号をつけた上で阪大微生物病研究会、観音寺研究所へ送り測定）
- ②水痘皮内抗原検査：市販の水痘抗原を皮内注射し24時間、48時間後の発赤径を測定し評価した。
- ③副反応調査：記録用紙を保護者へ渡し、接種後1カ月間観察。調査項目：体温測定、発疹の有無など。

④接種1年後、2年後の水痘罹患調査：往復はがきによる調査。調査項目：罹患時期、発疹数、発熱の有無、感染源、治療の有無。

(倫理面の配慮)

以下のような対策を講じ、本学倫理審査委員会で本研究計画は承認された(No.12-018)。

①プライバシー保護：登録された患者の個人情報、名前が特定される形では公表されない。連結可能匿名化により個人情報を保護する。対照表は暗号化した上で、パスワードにて管理されたエクセルファイルにて管理する。検体輸送に際し、検体ラベルにはコード番号のみを記載し、別に保管した対照表を基に主任研究者のみ連結化が可能となるような形をとる。

②予想される利益と不利益：被験患児に対する利益としては、VZVに対する免疫の付与がある。不利益及び危険性：水痘ワクチンおよび水痘皮内抗原は実際に臨床現場で使用されているものであり、危険性はない。不利益としては、接種前後に抗体反応、細胞性免疫能評価のため皮内検査を実施されることがあげられる。

③利益相反：本研究において利益相反はない。使用する水痘ワクチンは研究費で購入し被験者へ無償供与される。研究費は厚生労働科学研究費を使用する。

④説明と同意：本研究の実施に際しては、説明文書に従い保護者へ説明を行い、自由意志に基づく同意が得られた上で行なう。

⑤検体の再利用：本研究以外に検体の使用はしない。研究終了後廃棄する。

C. 研究結果

平成27年1月31日までに47名の被験者に水痘ワクチンを接種し、そのうち34名で追加接種が完了した。現段階で全ての抗体価測定結果が得られた33名についての結果を示す。

1. 水痘抗体価

1) 初回接種時の水痘抗体価の推移

初回接種後IAHA法では31例中21例(67.7%)、gp-ELISA法では32例中24例(75.0%)で抗体陽転した。

2) 追加接種時の水痘抗体価の推移

追加接種前には7例でIAHA法、gp-ELISA法

表1

	症例	接種間隔(月)	初回接種			
			Pre		Post	
			IAHA	gp-ELISA	IAHA	gp-ELISA
A群 n=11	1	3	<2	<50	32	909
	2	3	<2	<50	8	198
	3	3	<2	<50	16	280
	4	3	<2	<50	16	116
	5	3	<2	<50	<2	<50
	6	3	<2	<50	16	98
	7	3	<2	<50	16	64
	8	3	<2	<50	32	407
	9	4	<2	<50	<2	116
	10	4	<2	<50	64	613
	11	4	<2	<50	4	109
陽性率(%)					81.8	90.9
B群 n=12	12	5	<2	<50	64	719
	13	5	<2	<50	n.d.	79
	14	5	<2	<50	<2	<50
	15	5	<2	<50	<2	<50
	16	6	n.d.	<50	64	630
	17	6	<2	<50	16	371
	18	6	<2	<50	16	198
	19	6	<2	<50	<2	<50
	20	6	<2	<50	-	-
	21	6	<2	<50	16	236
	22	6	<2	<50	8	79
23	7	<2	<50	<2	<50	
陽性率(%)					60.0	63.6
C群 n=10	24	9	<2	<50	<2	<50
	25	10	<2	<50	32	364
	26	10	<2	<50	32	119
	27	11	<2	<50	8	74
	28	11	<2	<50	32	89
	29	11	<2	<50	32	186
	30	12	<2	<50	16	82
	31	12	<2	<50	<2	<50
	32	12	<2	<50	<2	<50
	33	14	<2	<50	<2	118
陽性率(%)					60.0	70.0

n.d.: not determined

の両方で検出感度以下であった。さらに、追加接種により全例がIAHA、gp-ELISA法ともに抗体陽性となった。

3) ブースター効果

接種間隔毎のブースター効果を比較した結果、A群3-4カ月間隔、B群5-7カ月間隔、C群8-13カ月のいずれにおいてもIAHA法では、3群間に有意な抗体価の差は認めなかった。一方、gp-ELISA法では、C群の平均値がA群に比べ有意

表2

	症例	追加接種				Skin test (mm)
		Pre		Post		
		IAHA	gp-ELISA	IAHA	gp-ELISA	
A群 n=11	1	32	369	64	6125	8
	2	32	126	64	4140	22
	3	<2	97	8	709	11
	4	<2	81	64	3969	15
	5	<2	<50	128	9749	5
	6	<2	88	32	3576	12
	7	4	169	64	3730	5
	8	<2	296	128	10447	10
	9	<2	56	32	2687	4
	10	16	380	64	3824	8
	11	n.d.	99	128	7497	15
陽性率(%)		40.0	90.9	100	100	
B群 n=12	12	8	627	≥256	21543	12
	13	<2	65	128	9972	6
	14	n.d.	195	128	4081	10
	15	<2	<50	64	4776	1
	16	4	304	≥256	22818	15
	17	<2	182	64	5708	13
	18	<2	144	32	5138	3
	19	<2	50	32	2518	4
	20	<2	101	64	4176	10
	21	<2	135	16	1375	-
	22	<2	170	128	14628	15
23	8	539	64	6007	15	
陽性率(%)		27.3	91.7	100	100	
C群 n=10	24	<2	152	32	2578	4
	25	<2	399	64	4749	7
	26	n.d.	666	128	8666	0
	27	4	258	≥256	17393	10
	28	8	984	64	5778	7
	29	<2	685	32	4290	12
	30	<2	401	128	8323	25
	31	<2	<50	-	-	7
	32	<2	<50	32	1997	9
	33	<2	243	128	10296	3
陽性率(%)		22.2	80.0	100	100	

n.d.: not determined

表3

Sampling time		IAHA (log 2)		
		Month since dose 1		
		A群 3-4month	B群 5-7 month	C群 8-13month
1 dose	Before	All Negative	All negative	All negative
	After	3.4±2.0	2.7±2.5	3.0±2.5
2 doses	Before	1.6±2.2	0.7±1.3	0.7±1.6
	After	5.8±1.2	6.4±1.5	6.6±1.4

表4

Sampling time		p value		
		A vs. B	B vs. C	A vs. C
1 dose	After	0.57	0.53	0.56
	Before	0.47	0.56	0.29
2 doses	After	0.49	0.53	0.24

表5

Sampling time		gp-ELISA (log 10)		
		Month since dose 1		
		A群 3-4month	B群 5-7 month	C群 8-13month
1 dose	Before	All negative	All negative	All negative
	After	2.3±0.4	2.1±0.5	2.1±0.4
2 doses	Before	2.1±0.3	2.2±0.4	2.4±0.5
	After	3.6±0.3	3.8±0.4	3.9±0.3

表6

Sampling time		p value		
		A vs. B	B vs. C	A vs. C
1 dose	After	0.40	0.54	0.36
	Before	0.45	0.39	0.28
2 doses	After	0.23	0.52	0.04

表7

判定結果	Skin test		
	Month since dose 1		
	A群 3-4month	B群 5-7 month	C群 8-13month
(-)	1	3	2
(+)	4	1	5
(++)	6	8	4
発赤長径(mm)	10.5±5.4	9.8±5.2	8.5±6.3
陽性率	90.9%	75.0%	81.8%