

図1 百日咳診断のフローチャート  
 (咳嗽に関するガイドライン第2版作成委員会：咳嗽に関するガイドライン第2版。日本呼吸器学会，東京，2012より引用)

す。「14日以上咳を基本に百日咳特有の咳（発作性の咳込み，咳込み後の嘔吐，吸気性笛声）を伴う場合」を臨床的百日咳としている。検査で診断を確定する。

①培養

感染症診断の基本は，病原体を分離することであり，後鼻腔から検体を採取する。検査室では選択培地に塗布する必要があるため，事前に検査室に目的菌を知らせておくことが分離率を向上させるポイント。分離率は第3病週までが高い。

②核酸増幅法（PCR法，LAMP法）

培養より感度がよく，時間的にも早く，死菌でも検出できる。LAMP法は，今後，日常検査として実施できる可能性がある。現在は研究用試薬としては利用できる。

③血清診断法

EIA法でPT-IgG抗体価が測定できる。第2～3病週で上昇してくる。ワクチン接種児や成人は，単血清では診断できない。ペア血清が基本となるが，有意上昇の国際的な基準はないが，2倍以上の上昇で有意としている。単血清の場合，100EU/mL以上を有意としている。

▶▶治療

百日咳の症状は，主に百日咳毒素によって

引き起こされる。このため，特徴的な咳が出る前であれば，抗菌薬投与により症状の軽症化は期待できるが，家族内感染などに限られる。多くは典型的な咳が出始めた頃，あるいは長引く咳で初めて百日咳を疑われる。この時期の抗菌薬治療は，咳の改善効果は低いが，除菌することで周囲への感染を防ぐことができるため重要である。通常はマクロライド系薬で治療開始後5～7日で百日咳菌は陰性となる。

▶▶予防接種

2013年秋から不活化ポリオワクチン（inactivate polio vaccine；IPV）と混合され，DTP-IPV 4種混合ワクチンとして接種されている。生後3か月になれば接種を開始し，できるだけ早期に3回までの接種を完了するよう心がける。他のワクチンとの同時接種で，接種率も高まる。

【文献】.....

- 1) 国立感染症研究所感染症週報（IDWR）および「ワクチン戦略による麻疹および先天性風疹症候群の排除，およびワクチンで予防可能疾患の疫学並びにワクチンの有用性に関する基礎的臨床的研究」（岡部班）報告書
- 2) Bisgard KM, et al : Infant pertussis : Who was the source? *Pediatr Infect Dis J* 2004 ; 23 : 985-989.
- 3) CDC HP : <http://www.cdc.gov/pertussis/about/complications.html>

## 百日咳とパラ百日咳

Pertussis and Parapertussis

岡田賢司\* OKADA Kenji

## 1 基本病因, 発症機序

百日咳菌 (*Bordetella pertussis*) は, 菌体表面にある線維状赤血球凝集素 (filamentous hemagglutinin: FHA) や線毛 (fimbriae), pertactin (PRN) などの表層蛋白が宿主の気道線毛上皮細胞に付着することで感染が成立する。定着後, 気管支の粘膜上皮細胞または線毛間で増殖する。菌の増殖に伴い, 産生された百日咳毒素 (pertussis toxin: PT) などが血中に入り, 種々の病態を引きこす。

ボルデテラ属には, 百日咳菌以外に *B. parapertussis* (パラ百日咳菌), *B. bronchiseptica* (気管支敗血症菌), *B. avium*, *B. hinzii*, *B. holmesii*, *B. trematum*, *B. petrii* の7菌種がある (表1)<sup>1)</sup>。*B. parapertussis* は, 1938年 Endering and Kendrick により, 百日咳と同様な疾患を引き起こす病原体として分離された。百日咳集団発生時, 培養や PCR

などの抗原検出で検査を行うと, パラ百日咳菌や *B. holmesii* などが分離されることがある<sup>2,3)</sup>。臨床症状は, 百日咳菌感染症と区別できない場合が多い。

2 基本病態<sup>1,4)</sup>

百日咳菌属は種々の病原因子を産生する (表1)。

## 1. 感染に関与する病原因子

① FHA: 菌体表層にあり, 宿主細胞への接着因子であるとともに, 免疫調節作用ももつ<sup>4)</sup>。interleukin-12の機能を抑制し, 体内での菌の排除機構から逃れる機能とされる。PTとともに感染防御抗原の一つで, 精製百日せきワクチンの主要成分である。パラ百日咳菌も, 一部百日咳菌と共通抗原性が認められている血球凝集素を保有している。

② fimbriae: 臨床分離株の表層には長短2種類

表1 ボルデテラ属の病原因子

	<i>B. pertussis</i>	<i>B. parapertussis</i>	<i>B. bronchiseptica</i>	<i>B. avium</i>	<i>B. hinzii</i> , <i>B. holmesii</i> , <i>B. trematum</i> , <i>B. petrii</i> <sup>2)</sup>
百日咳毒素 (PT) <sup>#1</sup>	+	—	—	—	
線維状赤血球凝集素 (FHA)	+	+	+	—	
線毛 (凝集原)	+	+	+	+	
易熱性皮膚壊死毒素	+	+	+	+	
アデニル酸シクラーゼ毒素 (CyaA)	+	+	+	—	
Tracheal cytotoxin (TCT)	+	+	+	+	
Pertactin (PRN)	+	+	+	—	
内毒素	+	+	+	+	+

<sup>#1</sup> *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica*, *B. holmesii* にも PT 遺伝子様の配列が存在するが, 毒素蛋白の発現は認められていない。

<sup>#2</sup> 現時点では不明な点が多い。

\* 福岡歯科大学全身管理・医歯学部門総合医学講座小児科学分野 [〒814-0193 福岡市早良区田村2-15-1]  
TEL 092-801-0411 FAX 092-801-3673 E-mail: okadak@college.fdcnet.ac.jp

(type 2 および type 3) が確認されている。ボルデテラ属の分類にも用いられる。百日咳菌には 8 種類以上確認されているが、主要な接着因子は type 2 および type 3 と考えられている。

- ③ pertactin (PRN) : 69 kDa 蛋白ともよばれ、表層に存在し非線毛性接着因子の一つで、抗原の一つとしている DTaP ワクチンもある。
2. 発症に關する病原因子
- ① PT : 主要病原因子で、白血球増多作用、ヒスタミン感受性亢進作用、インスリン分泌促進作用などの細胞毒性と菌の定着や増殖を促進するなど多くの活性を示す。ホロ毒素 (AB<sub>5</sub>構造) で B-subunit で宿主細胞へ付着後 A-subunit は宿主の G 蛋白に ADP リボシル基を付加し、cAMP の過剰産生をきたす。無毒化 PT は百日せきワクチンの必須抗原となっている。バラ百日咳菌にも PT 遺伝子様の配列が存在するが、毒素蛋白の発現は認められていない。
- ② アデニル酸シクラーゼ毒素 (CyaA) : 細胞侵入性のアデニル酸シクラーゼ活性と溶血性を示す。宿主細胞中の cAMP 量を増大させることにより細胞機能障害を起こす。
- ③ tracheal cytotoxin (TCT) : 一酸化窒素 (NO) 産生により気道の線毛上皮細胞を選択的に傷害し、粘液貯留や咳を引き起こす。好中球の遊走阻止活性が認められ、気道内での菌の増殖にも関与している。
- ④ 易熱性皮膚壊死毒素 : 56°C で失活する。実験動物における末梢血管収縮による血流不足に伴う皮膚壊死、致死活性や体重減少を引き起こす。ヒト感染における役割は不明である。
- ⑤ BrkA (*Bordetella* resistance to killing genetic locus, frame A)<sup>1)</sup> : PRN と同じような構造をもち、補体の関与した古典的溶菌活性 (classical-pathway complement-mediated killing) を阻害する。臨床分離株に多く発現している。抗体が関与しているため、ワクチンや自然感染で抗体をもっている場合、百日咳菌の感染を受けても臨床症状が軽くなるとう説明される。

### 3 病態生理からみた臨床症状

#### 1. 一般症候

初発症状は感冒症状であり、特異症候が出る前の診断は困難である。

#### 2. 特異症候

罹患年齢、DTP ワクチン接種歴、抗菌薬の種類・開始時期・期間、移行抗体の有無などの影響で多彩な症状を呈する。潜伏期間は、感染後 7~10 日が多い。

##### 1) DTP ワクチン未接種児に認められる典型的な症状

通常の鎮咳薬では咳が治まらない。乳児期早期では、無呼吸が認められる。その後、乾性の咳が激しくなる。特有な発作性の途切れなく続く連続的な咳込み (paroxysmal cough/staccato) で苦しくなり、大きな努力性吸気の際に狭くなった声門を吸気が通過するとき、吸気性笛声 (whoop) がきかれる。一連の特有な咳は夜間に強く、咳込みによる嘔吐、チアノーゼ、無呼吸、顔面紅潮・眼瞼浮腫 (百日咳顔貌)、結膜充血などがみられる。回復期になると、特有な咳込みが減少してくるが、上気道感染などで再び特有な咳がきかれることがあるが、再治療の必要はない。

##### 2) DTP ワクチン接種児、思春期・成人

診断・治療が遅れ、乳幼児への感染源となっている。すでに PT 抗体などを保有しているこの群は、BrkA の関与で症状は軽いことが多いとされるが、発症 1 か月以内の場合は、この群でも発作性の咳、咳き込み後の嘔吐、吸気性笛声など百日咳に特徴的な咳が認められる<sup>2)</sup>。問診の際に、このような咳があったかどうかを聞き出すことがポイントとなる。

### 4 病態生理からみた診断のための臨床検査

#### 1. 細菌学的診断

百日咳菌の分離同定が基本となる。特異性が高く、菌株は分子疫学的解析や薬剤感受性試験にも利用できる。検体は、鼻腔經由の上咽頭粘液が望ましい<sup>6)</sup>。培養陽性率は、発症 1 週間以内で 55%、

## VI. 感染症

表2 米国における年齢群別百日咳に関連した死亡数 (1980~2009年)

年齢群	1980~1989年 <sup>1</sup>	1990~1999年	2000~2009年
0~1 か月	38	68	152
2~3 か月	11	16	23
4~5 か月	5	5	2
6~11 か月	7	4	1
1~4 歳	13	2	2
5~10 歳	1	6	3
11~18 歳	0	0	3
18 歳以上	1	2	8
計	77*	103	194

\*Includes one case with unknown age.

<sup>1</sup> Vitek CR, et al: *Pediatr Infect Dis J* 22: 628-634, 2003

<sup>2</sup> National Notifiable Diseases Surveillance System, CDC, 2009 (Acosta<sup>10)</sup>, 2013)

3週間以内で25%, 4週間以降となると10%以下となる<sup>7)</sup>。培地は, BG培地, cyclodextrin solid medium (CSM)培地など選択培地が必要であるため, 検体を提出する際に百日咳を疑っていることを検査室に事前に伝えておくことがポイント。

### 2. 遺伝子診断

菌の挿入配列 (IS481) や百日咳毒素遺伝子 (ptx) を標的としたPCR法が実験室診断として利用できるが, 施行できる施設は限られている。国内で開発されたLAMP法 (loop mediated isothermal amplification) も百日咳に応用でき, 現時点では研究用試薬として利用できるが, 保険収載まで至っていない。

### 3. 血清診断

EIA法でPT-IgG抗体価が測定できる。第2~3病週で上昇してくる。ワクチン接種児や成人は, 単血清では診断できない。対血清が基本となるが, 有意上昇の国際的な基準はないが, 2倍以上の上昇で有意としている。

## 5 治療目標とその手順, および症状・検査所見からみた効果判定指標

病初期における適切な抗菌薬療法は咳の軽症化に有用であるが, この時期に百日咳を疑うことは家族内感染以外むずかしい。典型的な咳が認められる痙咳期に入ると, 抗菌薬は咳の軽減効果は低

いが, 周囲への感染性を減らすために必要である。マクロライド系抗菌薬が選択され, 治療開始後5~7日で百日咳菌は陰性となる。

米国疾病対策センター (CDC) はマクロライド薬の選択に, 有効性, 安全性, 服用性などを考慮したガイドラインを出している<sup>8)</sup>。生後6か月以上の乳幼児では, アジスロマイシン (AZM), クラリスロマイシン (CAM) はエリスロマイシン (EM) と同等な有効性があり, 副作用も少なく, 使いやすい (ただし, わが国では百日咳にAZMは保険適用外)。CAM, EMはチトクローム p450 酵素系の抑制作用があるため, ほかの薬剤との相互作用を起こしやすい。CAM, AZMは, EMと比較して耐酸性で組織内濃度も高く, 半減期も長い。EMはほかの2剤より安価である。新生児でのAZM, CAMの有効性を実証した報告はないが, 肥厚性幽門狭窄症を考慮してEM, CAMよりAZMを曝露後や治療で推奨している。

## 6 よくある合併症の病態生理と その診断・治療・予防

百日咳の主な合併症としては, 無呼吸, 肺炎, けいれん, 脳症, 死亡などがあげられる。国内での頻度は不明であるが, 米国での28,187例の報告では, 6か月未満児に多く, 肺炎11.8%, けいれん1.4%, 脳症0.2%, 死亡0.8%であった<sup>9)</sup>。もっとも多い肺炎は, 病理組織学的にみてもそのほかの微生物の二次感染ではなく, 百日咳菌そのものが関与していると考えられている<sup>4)</sup>。新生児, 早期乳児の重症化の要因とされる肺高血圧症は, 著増した白血球が関与している<sup>4)</sup>。末梢血白血球数が50,000/ $\mu$ L以上の症例には, 迅速に交換輸血などで増加した白血球を除去する方策をとる必要がある。

けいれんや脳症などの中枢神経合併症は, 痙咳期の低酸素や頭蓋内出血が原因とされているが, PTの脳内への直接侵襲も考えられている<sup>4)</sup>。

呼吸器および中枢神経合併症は, ワクチン未接種の早期乳児に多いため, 生後3か月になれば, できるだけ早期に日本で開発されたジフテリア・破傷風・百日咳・不活化ポリオワクチン (DTaP-sIPV) の接種が勧められる。

表3 国内の百日咳における重症・死亡報告例（症例報告・学会報告・相談）

症例	月齢	白血球数	多臓器不全	体外循環	在院日数	感染経路	ワクチン	予後
1	1	85,700	+	+	26	家族	未	死亡
2	1	132,000	+	+	35		未	死亡
3	1	106,000	+	+	18		未	死亡
4	1	110,000	-	+	16		未	死亡
5	3	110,000	+	+	52		未	死亡
6	<2	95,300	+	-	168	家族	未	死亡
7	<2	89,000	+	-	9	家族	未	死亡
8	<2	63,000	-	-	10	家族	未	死亡
9	1	95,000	+	+	19	家族	未	生存
10	6	139,000	+	+	70	家族	未	生存（後遺症）
11	3	143,200	+	+	180以上	家族	未	生存（後遺症）
12	1	58,500	+	+	60	家族	未	死亡
13	0	77,900	+	-	9	家族	未	死亡
14	1	57,600	+	-	7	家族	未	死亡

## 7 症状経過、検査所見からみた予後判定

表2に米国における年齢群別百日咳に関連した死亡数を示す<sup>10)</sup>。米国では、DTaPは生後2か月から接種が行われていることもあり、生後2か月未満の死亡例が多い。2000～2009年では78%（152/194）が生後2か月未満であった。国内でも重症・死亡報告例は報告されている（表3）。死亡や重症化の要因は、増加した白血球による出血性梗塞で多臓器不全をきたす<sup>11)</sup>。

### 文献

- 岡田賢司：百日咳菌とボルデテラ属。吉田眞一，柳雄介，吉開泰信（編）：戸田新細菌学，改訂34版，南山堂，東京，pp290-293，2013
- Liese JG, Renner C, S Stojanov S, et al : Clinical and epidemiological picture of *B pertussis* and *B parapertussis* infections after introduction of acellular pertussis vaccines. Arch Dis Child 88 : 684-687, 2006
- Kamiya H, Otsuka N, Ando Y, et al : Transmission of *Bordetella holmesii* during pertussis outbreak, Japan. Emerg Infect Dis 18 : 1166-1169, 2012
- Edwards KM, Decker MD : Pertussis vaccines. In Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (eds) : Vaccines, 6th ed, Elsevier Saunders, Philadelphia, pp447-492, 2013
- 特集：百日咳。病原微生物検出情報（月報）。Infectious Agents Surveillance Report (IASR) 26, 2005
- MacGowan KL : *Bordetella* culture. In Isenberg HD (ed) : Clinical Microbiology Procedures Handbook, 2nd ed, American Society for Microbiology, Washington, pp1-14, 2004
- Sotir MJ, et al : Evaluation of polymerase chain reaction and culture for diagnosis of pertussis in the control of a country-wide outbreak among adolescent and adults. Clin Infect Dis 44 : 1216, 2007
- Recommended antimicrobial agents for treatment and postexposure prophylaxis of pertussis 2005 CDC Guidelines. Morb Mortal Wkly Rep 54 : RR-14, 2005
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) : Pertussis : United States, 1997-2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 51 : 73-76, 2002
- Acosta A : Pertussis in the United States and Tdap vaccine effectiveness. ACIP Presentation Slides : June 2013 Meeting
- Pierce C, et al : Is leukocytosis a predictor of mortality in severe pertussis in infection? Intensive Care Med 26 : 1512-1514, 2000

\* \* \*

## 予防接種各論

## 日本脳炎ワクチンの接種法

## 日本脳炎ワクチン

宮崎千明

接種間隔上限の緩和については、巻末の付表を参照されたい。

\*1  
第3期の定期接種は2005年7月28日付けで廃止された。

\*2  
第1期の標準的な接種年齢が3～4歳とされているのは、3歳未満では日本脳炎患者発生が少なかったこと、乳幼児期には他のワクチン接種スケジュールが込み合うという理由で設定されたもので、医学的には3歳未満の接種も問題ないので、地域の日本脳炎患者の発生状況や海外渡航前などの事情があれば3歳未満で接種してかまわない。  
また、2回接種後おおむね1年後に追加接種するとなっているが、これも日本における日本脳炎患者発生時期が8～10月ごろに集中しており、臨時接種の時代から初回接種を流行期前に接種し、次年度の追加接種も同様の時期に接種していたことを踏襲した規定なので、1か月以上あければ追加免疫効果は十分あるとされている。1年中接種できるし、種々の事情で追加接種が1年以上(数年)間隔があいても追加免疫効果はある。

\*3  
法に基づかない接種。

- 不活化日本脳炎ワクチンは1954年来、国の重要な公衆衛生対策の一つとして行われ、特別対策や臨時接種の時代を経て、1994年の予防接種法改正後は定期接種一類（現在はA類）として①に示す年齢に規定回数を皮下接種する。
- 2005年5月末より国は、マウス脳由来日本脳炎ワクチンの積極的勧奨を差し控えたが、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンの発売後、順次積極的勧奨を再開した。

定期接種<sup>\*1</sup>定期接種の第1期（基礎免疫）<sup>\*2</sup>

- 生後6か月以上90か月に至るまでのあいだにある者（標準として3～4歳）が対象となる。
- 初回接種：0.5mLを6～28日の間隔（通常の言い方では1～4週間隔）で2回皮下接種する。ただし、3歳未満の者には0.25mLを同様の方法で2回接種する。初回接種の1回から2回目までの間隔が発熱などの医学的理由等で4週以上あいた場合でも、要因が除去されてすみやかに接種すれば厚生労働省も定期接種とみなせるとしている<sup>2)</sup>。間隔があいてもワクチン効果は十分に認められる。
- 追加接種：初回接種後おおむね1年を経過した時期に、0.5mLを1回皮下接種する。ただし3歳未満の者には0.25mLを同様に接種する。

## 定期接種の第2期

- 9歳以上13歳未満の者（標準として小学校4年生）に0.5mL皮下接種する。

## 任意接種

- 定期接種年齢をはずれた者は任意接種<sup>\*3</sup>として接種する。
- 用法・用量は定期接種と同様である。
- 成人・高齢者はかつて特別対策や臨時接種で接種を受けていた世代であるが、血清疫学調査では抗体陰性者が少なくないので追加接種が望ましいかもしれない。

## 海外渡航前接種

- 日本脳炎は広く東南アジア、中国、韓国、インド、ネパール、パプアニューギニア、オーストラリア北部でも患者発生がみられ、必ずしも夏とは限らない<sup>4,5)</sup>。WHOはこれらの地域で年間数の患者発生を報告しているので、渡航前には基礎免疫をつけたり、基礎免疫を小児期につけてから10年

## ① 日本脳炎ワクチンの接種

	対象者	標準的な接種期間	回数	間隔	接種量	方法
第1期初回	生後6か月から生後90か月に至るまでのあいだにある者	3歳に達したときから4歳に達するまでの期間	2回	1~4週	0.5mL (3歳以上)	
第1期追加	生後6か月から生後90か月に至るまでのあいだにある者(第1期初回終了後おおむね1年おく)	4歳に達したときから5歳に達するまでの期間	1回		0.25mL (3歳未満)	皮下
第2期	9歳以上13歳未満の者	9歳に達したときから10歳に達するまでの期間	1回		0.5mL	

(予防接種ガイドライン等検討委員会, 2013<sup>2)</sup>)

以上期間がたっている場合には1回の追加接種が望まれる。

- 現行ワクチンの免疫効果は5年以上あると思われるので、成人における任意接種ではそれを参考に追加接種する。
- アメリカでは、日本脳炎ワクチンは軍または渡航者用であるため、不活化ワクチンを短期間(0, 7, 30日)で3回接種する方法をとっている。

## ワクチンの効果

- ウイルス(北京株)をVero細胞に感染させて不活化、精製した乾燥細胞培養ワクチンは、初回免疫2回接種で、中和抗体価が数百倍に、1年後の追加接種で数千倍に上昇する。その後、抗体価は徐々に低下するが、感染防御抗体レベル10倍の中和抗体を5~7年以上は維持でき、第2期接種によって再度数千倍に上昇する。
- マウス脳由来不活化日本脳炎ワクチンは、台湾やタイでの大規模な野外試験成績で有効率81~91%の効果が実証されているが、乾燥細胞培養ワクチンはマウス脳由来ワクチンより抗体上昇がよい。

## ■ 参考文献

- 1) 木村三生夫ほか. 日本脳炎. 予防接種の手引き. 第13版. 東京: 近代出版; 2011. p.250-66.
- 2) 予防接種ガイドライン等検討委員会. 予防接種ガイドライン2013年度版. 東京: 予防接種リサーチセンター; 2013.
- 3) 岡部信彦, 多屋馨子監. 予防接種に関するQ&A集. 2013年版. 東京: 細菌製剤協会; 2013. p.75-87.
- 4) 宮崎千明. 日本脳炎ワクチン—乾燥細胞培養ワクチンと接種勧奨の再開. 医学のあゆみ 2013; 244: 79-85.
- 5) Erlanger TF, et al. Past, present, and future of Japanese encephalitis. Emerg Infect Dis 2009; 15: 1-7.

予防接種各論

# 日本脳炎ワクチンの副反応

日本脳炎ワクチン

宮崎千明

## 厚生労働省の調査報告

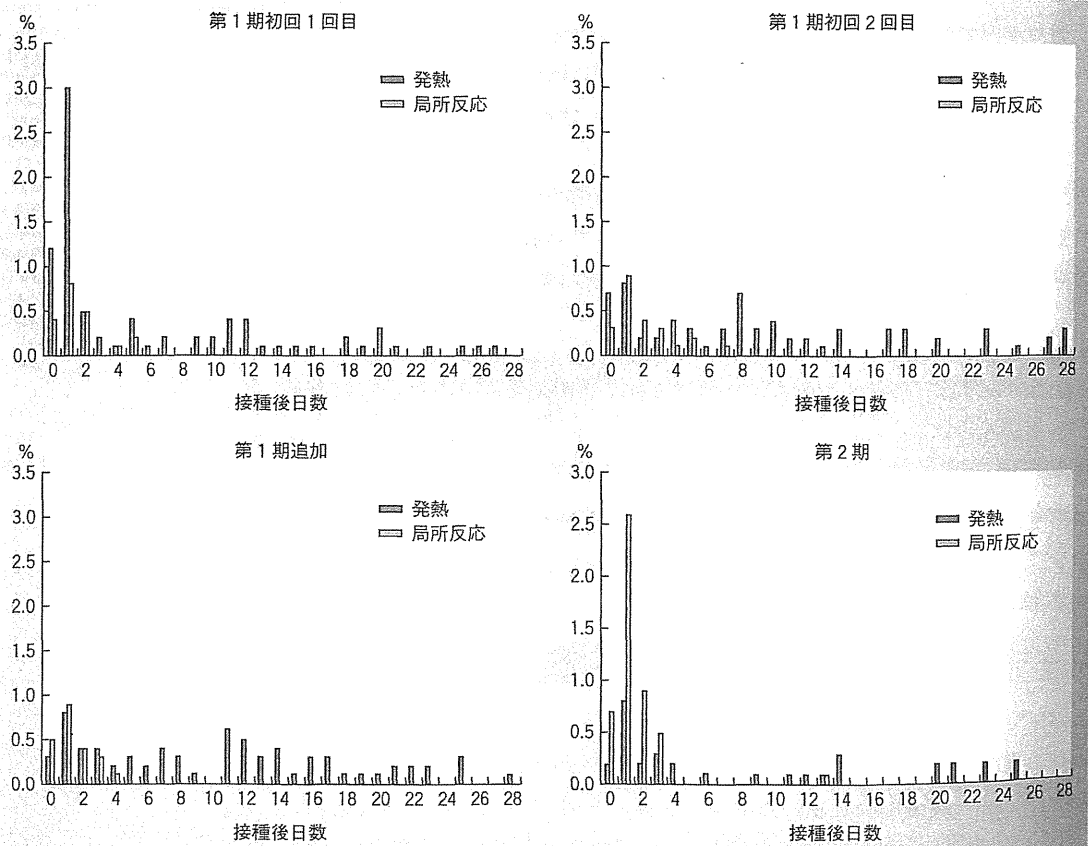
### 予防接種後健康状況調査

- 厚生労働省の予防接種後健康状況調査（平成 23 年度）によれば、一般的な副反応は発熱と局所反応である (①)。
- 発熱は初回接種の接種後 1 日目に比較的多く (3%)、2 回目以降の接種では発熱率が低くなる。局所反応は第 2 期でやや増加する傾向にあるが、頻度は低い。

### 予防接種後副反応報告集計

- 厚生労働省の予防接種後副反応報告集計（平成 23 年度）によれば、まれに発熱に伴うけいれんや即時型アレルギー反応、脳症が報告されている (②)。これは有害事象報告なので実際の副反応を示しているわけではない。

① 日本脳炎ワクチン接種後健康状況調査（平成 23 年度，厚生労働省）





## ② 日本脳炎ワクチン副反応報告（平成 23 年度，厚生労働省）

	総数	24 時間以内	1～3 日	4～7 日	8～14 日	15～28 日	29 日～
総数	146	103	23	13	1	3	3
1 即時性全身反応	8	6	2				
1A アナフィラキシー	2	2					
1B 全身じんま疹	6	4	2				
2 脳炎，脳症	9		1	3	1	2	2
3 けいれん	13	7	1	5			
4 運動障害	2					1	1
5 その他の神経障害	5	3		1			1
6 局所の異常腫脹（肘を越える）							
7 全身の発疹	11	7	4				
8 39℃以上の発熱	59	47	11	1			
9 その他の異常反応	26	21	3	1	1		
10 基準外報告	13	11	1	1			
10A 局所反応（発赤腫脹等）	2	2					
10B 全身反応（発熱等）	11	9	1	1			
10C その他							

## 厚生労働省の日本脳炎に関する小委員会

- 2012 年 10 月と 12 月に開催された厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会日本脳炎に関する小委員会で接種後にみられた死亡例や重篤な有害事象について議論された。
- 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンによる急性散在性脳脊髄炎（ADEM）の頻度は、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンとマウス脳由来ワクチンとを比べて、ADEM の発症頻度には差がない\*1。
- 2 死亡例とも日本脳炎ワクチンとの直接因果関係は薄いとして、接種勧奨は継続されている。

## 日本脳炎ワクチンと ADEM 等の重篤な副反応

- 厚生労働省の複数の研究班の調査を要約すると、小児の ADEM の好発年齢は 6～7 歳，男児にやや多く，季節性は不明瞭である。約 70％には先行感染がみられる。
- ADEM 発症 1 か月以内のワクチン接種歴は約 15％にみられるが，先行感染も同時にみられる例も多く，ワクチン接種から ADEM 発症までに日数も一定せず，因果関係の証明は困難である\*2。

## 参考文献

- 1) 厚生労働省。予防接種後健康状況調査集計報告書平成 23 年度後期分および累計分。  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002qfxs-att/2r9852000002qfz9.pdf>
- 2) 厚生労働省。予防接種後副反応報告書集計報告書平成 23 年度分。  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002qfzr-att/2r9852000002qg18.pdf>
- 3) 宮崎千明。日本脳炎ワクチンの我が国における現状。小児科 2006；47：311-8。
- 4) 厚生労働省。日本脳炎ワクチン後の ADEM に関する対応について。  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002r5cg-att/2r9852000002r5nu.pdf>
- 5) 厚生労働省。日本脳炎の予防接種死亡例について。  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002ndoo-att/2r9852000002ndq5.pdf>

ADEM: acute disseminated encephalomyelitis

## \*1 新ワクチンと旧ワクチンでの ADEM 報告

旧ワクチンでの ADEM の報告頻度は 70～200 万回に 1 例程度。新ワクチンでの ADEM 報告頻度は、2010（平成 22）年度 146 万回に 1 例，2011（平成 23）年度 80 万回に 1 例，2012（平成 24）年度 295 万回に 1 例。

\*2 マウス脳由来ワクチンは脳を接種基材に用いていたために ADEM がより疑われた経緯があるが，実際には高度に精製されて脳由来成分は痕跡的にしか含有されていなかったため，直接の因果結果は疑問視されていた。

予防接種各論

# 日本脳炎の流行状況

日本脳炎ワクチン

宮崎千明

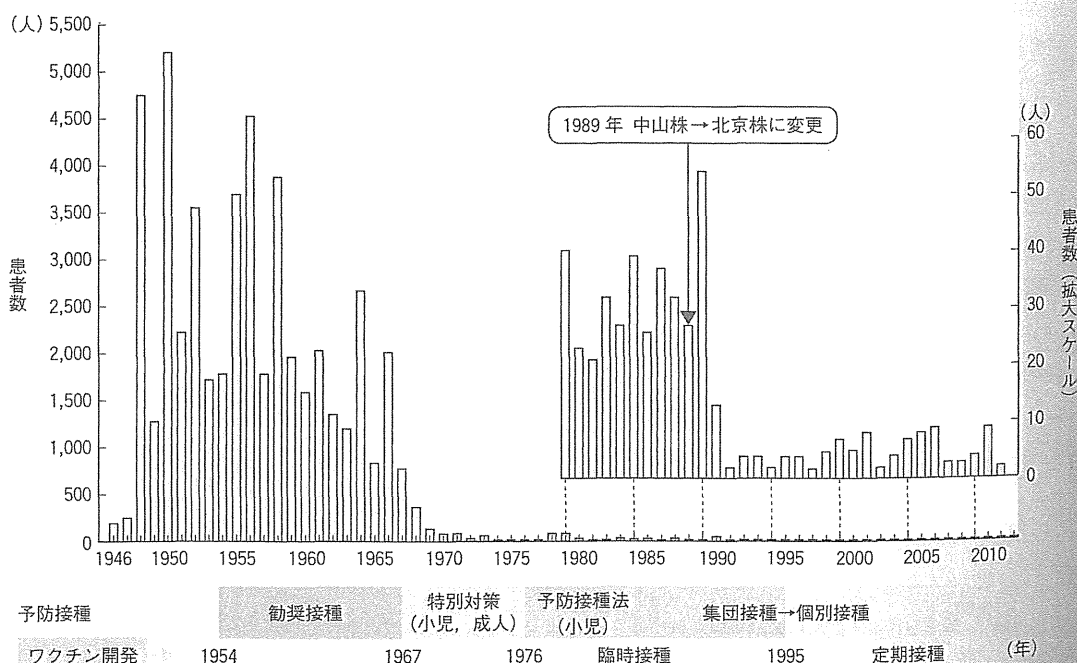
## 発生状況

- 日本脳炎は、ブタなどの増幅動物で増えた日本脳炎ウイルス（フラビウイルス科）を、夕方から夜に活動するコガタアカイエカが媒介する。夏以降毎年西日本を中心にブタの血清抗体が高率に陽転する。
- かつては年間数千例の日本脳炎患者が発生していたが、1992年以降は年間10例未満である (1) (2) (3)。
- 最近10年間の感染症発生動向調査をみると、九州、中国、四国地方を中心に患者発生がみられる。年平均約6例、40歳以上の中高年に多くみられるが、2005年5月からワクチンの積極的勧奨が差し控えられた後、7シーズンで6例の小児例がみられた。

## 流行の変化

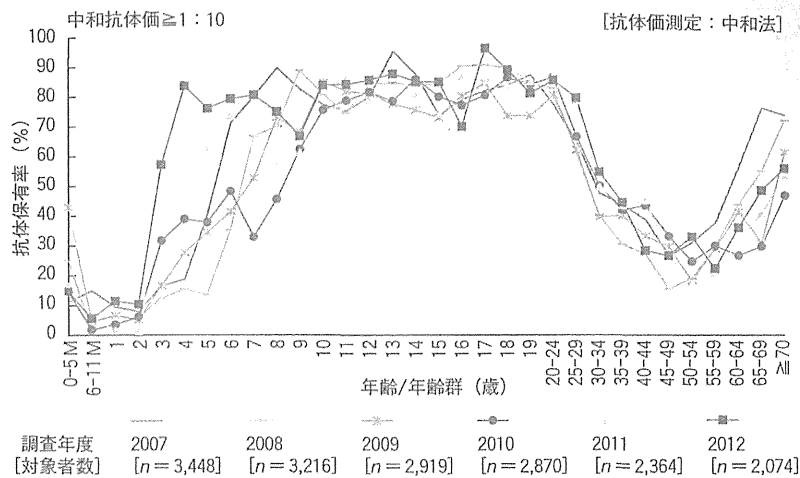
- 国の人口動態統計によれば、戦後～1960年代の大流行の時期には日本脳炎死亡者の主体は14歳以下の小児であった。1954年から不活化ワクチンが勧奨接種されて小児の死亡数が減少し、その後、特別対策によって多量

① 日本脳炎患者発生状況の推移 (1946～2012年)



(1946～1964年伝染病統計, 1965～1998年伝染病流行予測調査, 1999～2012年感染症発生動向調査)

② 年齢/年齢群別の日本脳炎抗体保有状況の年度比較 (2007~2012年\*)



\*1 2012年度は2013年3月現在暫定値。

(国立感染症研究所感染症疫学センター。2012年度感染症流行予測調査より <http://www.nih.go.jp/niid/ja/y-graphs/3505-je-yosoku-year2012.html>)

のワクチンが国民に接種された後に成人層の患者数の減少がみられた。それ以後、患者の主体が中高年にシフトした\*1。

- ウイルスの遺伝子型をみると、1990年以降は従来のⅢ型からⅠ型に置き換わっており、東南アジアから持ち込まれていると考えられている<sup>4)</sup>。
- 東南アジア、極東、中国、インド、ネパールなどではなお毎年数万人の患者発生がみられている。ワクチンを広く接種している国では患者数が激減しているが、その他の国ではむしろ増加傾向にあるので、海外渡航者へのワクチン接種が望まれる<sup>5)</sup>。

\*1 これらの変化は広範なワクチン接種に加えて、媒介蚊の減少、豚舎の集中化、エアコンの普及などによるヒトのウイルス曝露の減少の影響が大きいと考えられる<sup>4)</sup>。

感染率・発生率

- 乾燥細胞培養ワクチンの治験参加児の接種前血清抗体陽性率から想定される3歳以下の幼児の年間感染率は約0.07%であった。国立感染症研究所の血清疫学によれば、年間の感染率を1.0%と推計しており、西日本地区でのリスクがより高い。
- 2012年の感染症流行予測事業による抗体陽性率をみると、若年層では約80%の抗体陽性率を示し、20歳代後半から抗体陽性率が低下し、50歳代後半が谷になり、60歳以上で再上昇している(②)<sup>1,2)</sup>。

文献

- 国立感染症研究所感染症疫学センター。我が国の日本脳炎の疫学情報。  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002ndoo-att/2r9852000002ndrg.pdf>
- 国立感染症研究所感染症疫学センター。我が国の日本脳炎の疫学情報(その2)  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002r5cg-att/2r9852000002r5nl.pdf>
- 宮崎千明。日本脳炎ワクチン—乾燥細胞培養ワクチンと接種勧奨の再開。医学のあゆみ 2013; 244: 79-85。
- 森田公一。アジアにおける日本脳炎の疫学状況。小児科 2006; 47: 296-302。
- Erlanger TE, et al. Past, present, and future of Japanese encephalitis. Emerg Infect Dis 2009; 15: 1-7。

予防接種各論

# 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンの効果

日本脳炎ワクチン

宮崎千明

## 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン

- 1954年に開発されたマウス脳由来日本脳炎ワクチンは2010年に国内市場から撤退した。
- 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンは、未知の病原体の混入防止、安定供給、動物愛護、ADEMの理論的懸念の払拭をねらって開発された。
- Vero細胞（サル腎由来の株化細胞）に日本脳炎ウイルス北京株を接種し、回収したウイルス液を精製、不活化した凍結乾燥製剤である。アジュバントやチメロサルを含有しない。
- 阪大微研製のジェービックV<sup>®</sup>が2009年6月に、化血研製のエンセバック<sup>®</sup>皮下注が2011年4月に発売され、ともに定期接種で用いられている。

## マウス脳由来ワクチンとの違い

- ウイルスの精製方法は基本的な部分は同じだが、①に示すように、プロタミン処理を除き、最終製品が液状から凍結乾燥品になった\*1。
- より少ない抗原量でより高い免疫原性が得られる。
- マウス脳由来ワクチンに比して、第1期初回1回目の接種で発熱率がやや高いが、全体に局所反応率は低い傾向にある。

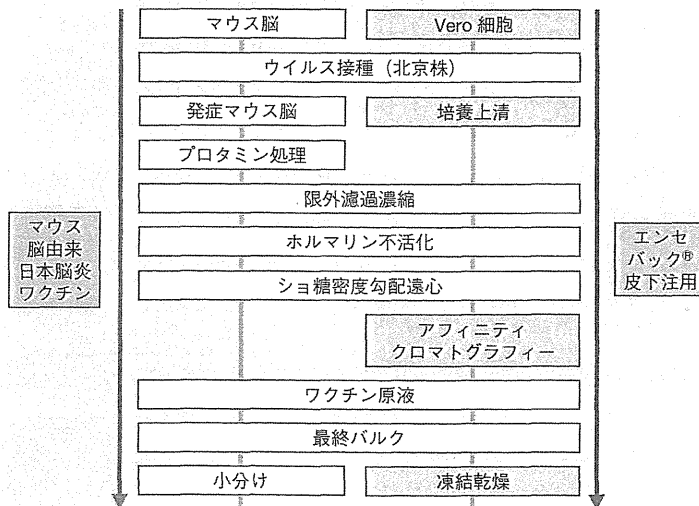
\*1 製造所によってはアフィニティークロマトグラフィー精製を追加した。

## 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンの効果

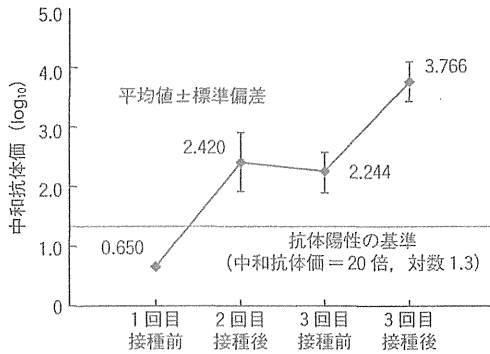
- 第1期初回2回目の接種後に中和抗体価が数百倍に上昇する(②)。

- その後徐々に抗体価は低下するが、おおむね1年後の第1期初回追加接種後に中和抗体価は数千倍～1万倍に上昇する。
- 抗体の長期持続効果は不明な点があるが、少なくとも5年以上は抗体価は持続し、第2期接種により再上昇する。
- マウス脳由来ワクチンと細胞培養ワクチンとの互換性は良好で、どちらのワクチンを使用しても、接種回数に応じて抗体価が高く保た

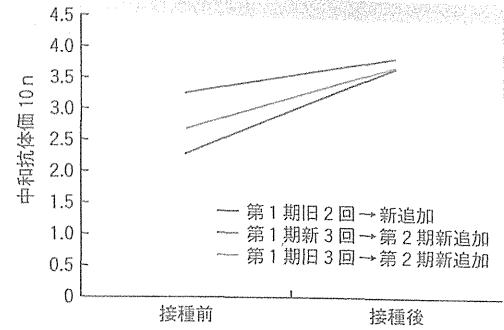
### ① 製造方法（マウス脳由来/エンセバック<sup>®</sup>）



② ジェービック V® 臨床試験成績 (有効性: 中和抗体価の推移)

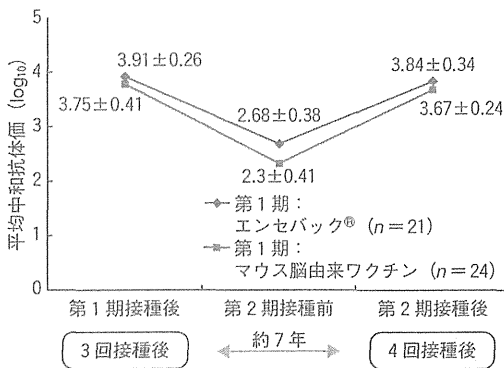


③ 細胞培養日本脳炎ワクチンの追加免疫効果 (岡部班)



旧: マウス脳ワクチン, 新: 細胞培養ワクチン.

④ 日本脳炎ワクチン (エンセバック®) の追加接種効果



〔乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン (エンセバック皮下注用) 第2期接種における安全性、有効性に関する臨床研究〕厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業. p.52-64. 平成24年3月より引用)

⑤ 世界の日本脳炎ワクチン

ワクチンタイプ	由来	ウイルス株	使用国
不活化ワクチン	マウス脳	北京株, 中山株	韓国, タイ, ベトナム, インド
	Vero 細胞	北京株	日本
	Vero 細胞	SA14-14-2 株	アメリカなど
	初代ハムスター腎細胞	P3 株	中国
弱毒生ワクチン	初代ハムスター腎細胞	SA14-14-2 株	中国
キメラワクチン	Vero 細胞	SA14-14-2 株	

れるので, 決められた接種回数を接種する (③ ④).

世界の日本脳炎ワクチン

- ⑤ で示すようなワクチンが世界的に製造, 使用されている.
- 中国では SA14-14-2 株を用いた生ワクチンが使用されている.
- アメリカで使用されている細胞培養ワクチンはアジュバントを含有している.
- アジア諸国で, ワクチンを広く接種している国では, ワクチンの種類を問わず, 日本脳炎患者数が減少または激減しているが, そうでない国ではむしろ患者数が増加している.

参考文献

1) 宮崎千明. 日本脳炎ワクチン—乾燥細胞培養ワクチンと接種勧奨の再開. 医学のあゆみ 2013; 244: 79-85.

予防接種各論

# 日本脳炎ワクチン未接種者への対応

日本脳炎ワクチン

宮崎千明

接種間隔上限の緩和については、巻末の付表を参照されたい。

## 対応の実<sup>1-3)</sup>際

### ① 未接種者の内訳

- 定期接種年齢内の未接種
- 第1期の接種を規定どおりに受けなかった場合（回数不足や接種間隔超過）
- 定期接種年齢を超過した未接種者
- 接種歴不明者
- 2005（平成17）年5月の積極的勧奨の差し控え後の事態に伴う特例対象年数

● 日本脳炎ワクチンの効果を確実にするためには、基礎免疫を完了させ、その後の追加接種で感染防御抗体を長期に維持する必要がある。未接種者（①）への対応は次のとおりである。

#### 定期接種年齢内での接種の遅れ

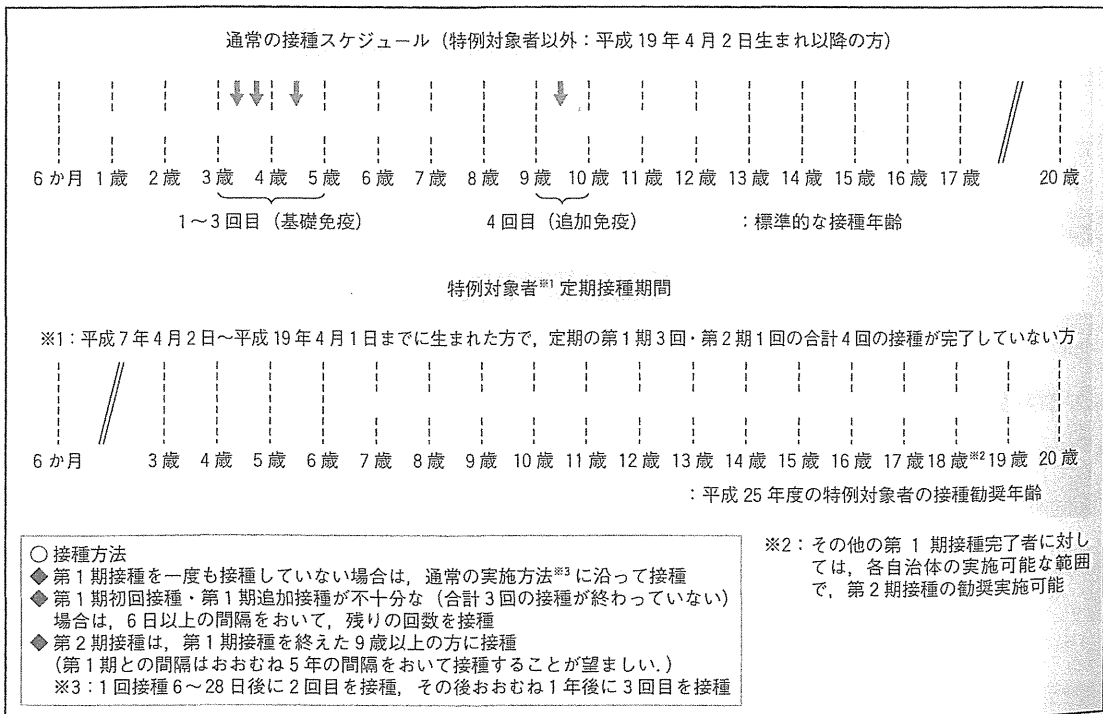
- 定期接種年齢内で、標準的な接種期間を過ぎて接種していない者は、直ちに（流行期前に）接種を始める。
- 初回接種の1回目から28日（4週）以上間隔があいたときには直ちに2回目を接種する<sup>1)</sup>。

#### 定期接種年齢内での回数不足や接種間隔超過（②）

基本的には3回の接種で基礎免疫と考える。

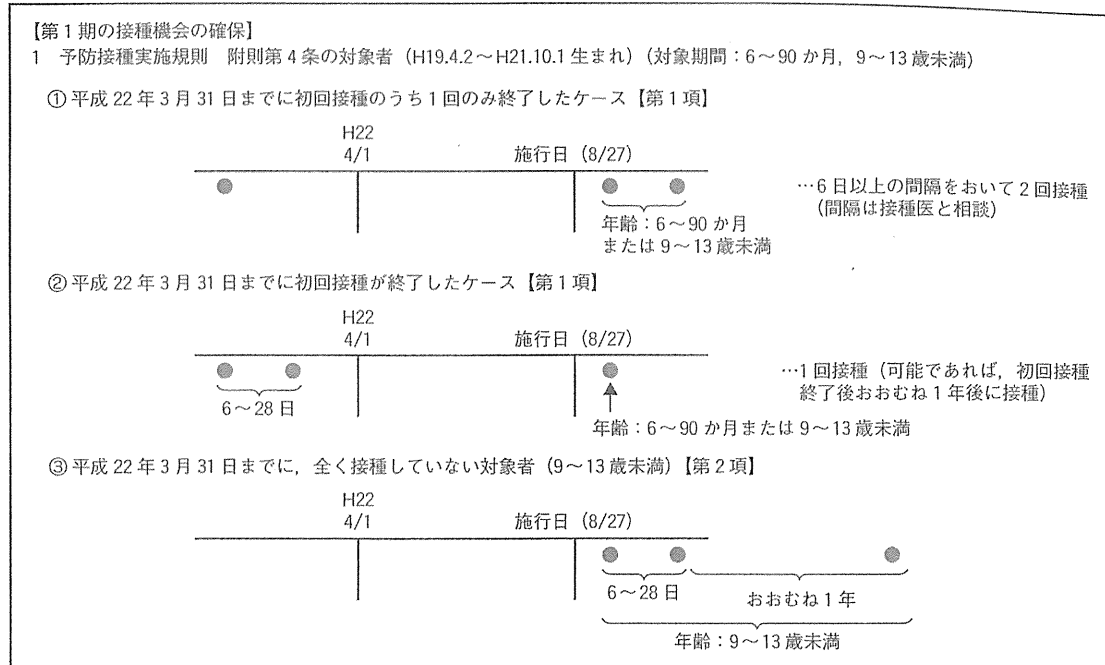
- 初回接種1回のみで1年が経過した場合、6～28日までの間隔で2回接種する。または1回接種して1年後に追加する。
- 初回接種1回のみで数年経過した場合は6～28日までの間隔で2回接種す

### ② 日本脳炎ワクチンに関する定期接種対象者（平成25年4月1日）



（厚生労働省 健康局長・医薬食品局長 健発 0228 第2号薬食発 0228 第1号，平成24年2月28日より引用作成）

㊦ 接種機会を逃した方に対する標準的な接種スケジュール (例)



接種にあたっては医師と十分に相談のうえ，行ってください。

る。

㊦ 初回接種2回後に数年経過した場合には直ちに1回接種する。

**定期接種年齢を超過した未接種者**

- ㊦ どの年齢でも，任意接種として定期接種と同じ用量，用法で接種を始める。
- ㊦ 2回接種1年後に追加接種する。
- ㊦ 近々海外渡航を控えている場合には，2回接種後の追加接種を1年待たずに2回接種後1か月以上あければ効果がある。

**接種歴不明者**

㊦ 血清抗体価を調べる方法もあるが，基礎免疫から始めてもよい<sup>2)</sup>。

**積極的勧奨の差し控えにより接種できなかった特例対象者<sup>1,2)</sup>**

- ㊦ 2005 (平成17)年5月にマウス脳由来ワクチンの積極的勧奨が差し控えられたが，細胞培養ワクチンの発売後，2010 (平成22)年4月から順次接種勧奨が再開されてきた。
- ㊦ 積極的勧奨差し控えにより接種できなかった年齢層 (平成7年6月1日 [後に同年4月2日に変更]～平成19年4月1日生まれ) を特例対象者として，20歳未満までは定期接種できるよう政省令を改正した (㊦)。詳細は厚生労働省のHPを参照<sup>3)</sup>。

**文献**

- 1) 岡部信彦，多屋馨子監．予防接種に関するQ&A集．2013年版．東京：細菌製剤協会；2013．p.75-87.
- 2) 宮崎千明．日本脳炎ワクチン—乾燥細胞培養ワクチンと接種勧奨の再開．医学のあゆみ 2013；244：79-85.
- 3) 厚生労働省．日本脳炎の予防接種についてのご案内．  
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou20/annai.html>

## 6 予防接種—副反応

### DOs

- 定期予防接種後の一定期間内に、“予防接種後副反応報告書報告基準”にある症状(または重篤な有害事象)を呈し、副反応が疑われる場合には、厚生労働省に副反応報告を行う義務がある。
- 任意接種(法定外接種)による副反応も届け、副反応の調査依頼に協力しよう。

### 1 副反応報告制度

予防接種後健康状況調査は、接種医療機関定点を決めて、定期予防接種後に通常起こりうる発熱、局所反応などを報告する。予防接種後副反応報告は、定期予防接種後にみられる比較的軽篤な副反応(正確には有害事象)を調査するため、表1のように、一定期間内に一定の症状を呈した場合、厚生労働省に報告する(2013年(平成25年)4月から義務化)<sup>1,2)</sup>。一覧表にない症状でも重篤な副反応が疑われた場合には報告する。

任意接種(法定外接種、法に基づかない接種)後の副反応報告も、同様に厚生労働省に報告する。

### 2 副反応の種類

全身反応(発熱、発疹、アナフィラキシー、倦怠感、けいれんなど)と局所反応(発赤、腫脹、硬結、疼痛など)がある。生ワクチンは、接種後体内で病原体が増殖した後(1~3週後)に反応が起こり、不活化ワクチンは、接種後1週間(特に3日)以内に副反応が起こることが多い<sup>2)</sup>。

### 3 接種と副反応への対応

保護者は「予防接種と子どもの健康」などで副反応について事前に知り、接種医は効果と副反応を事前に説明し、問診票に双方

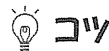
が署名してから接種する。予想される副反応はあらかじめ接種前に伝えておくことで保護者の不安が軽減される。

アナフィラキシー症状や迷走神経反射による失神は接種後30分以内に集中するので、接種後30分は院内で観察する。迷走神経反射による失神は思春期前後の接種で多くみられる。

ワクチン接種との因果関係は、時間的関連、ワクチンによる説明が可能か、他の原因検索などを総合的に考えて判断する。予防接種後の急死例は原因究明のため、上司と相談し剖検を勧めるのが望ましい。

### 4 副反応の救済

定期予防接種については予防接種法で救済される。任意接種については医薬品医療機器総合機構法に基づき、医薬品副作用被害救済制度(生物由来製品感染等被害救済



**コツ**  
報告用紙や報告の法的な規則を知ろう  
(<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S23/S23F03601000036.html>)。副反応報告は、副反応報告用紙(<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou20/dl/yobou130417-1.pdf>)に記入し、厚生労働省健康局結核感染症課へ(FAX: 0120-510-355)。



表1 予防接種後副反応報告書報告基準(厚生労働省)

対象疾病	症状	接種後症状発生までの時間	左記の「その他の反応」を選択した場合の症状
ジフテリア 百日せき 急性灰白髄炎 破傷風	1 アナフィラキシー	4時間	左記の「その他の反応」を選択した場合
	2 脳炎・脳症	28日	
	3 けいれん	7日	a 無呼吸
	4 血小板減少性紫斑病	28日	b 気管支けいれん
	5 その他の反応	—	c 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)
麻疹 風しん	1 アナフィラキシー	4時間	d 多発性硬化症
	2 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)	28日	e 脳炎・脳症
	3 脳炎・脳症	28日	f 脊髄炎
	4 けいれん	21日	g けいれん
	5 血小板減少性紫斑病	28日	h ギランバレー症候群
	6 その他の反応	—	i 視神経炎
日本脳炎	1 アナフィラキシー	4時間	j 顔面神経麻痺
	2 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)	28日	k 末梢神経障害
	3 脳炎・脳症	28日	l 知覚異常
	4 けいれん	7日	m 血小板減少性紫斑病
	5 血小板減少性紫斑病	28日	n 血管炎
	6 その他の反応	—	o 肝機能障害
結核(BCG)	1 アナフィラキシー	4時間	p ネフローゼ症候群
	2 全身播種性 BCG 感染症	1年	q 喘息発作
	3 BCG 骨炎(骨髄炎、骨膜炎)	2年	r 間質性肺炎
	4 皮膚結核様病変	3か月	s 皮膚粘膜眼症候群
	5 化膿性リンパ節炎	4か月	t ぶどう膜炎
	6 その他の反応	—	u 関節炎
Hib 感染症 小児の肺炎球菌 感染症	1 アナフィラキシー	4時間	v 蜂巣炎
	2 けいれん	7日	w 血管迷走神経反射
	3 血小板減少性紫斑病	28日	x a~w 以外の場合は報告書の「症状名」に記載
	4 その他の反応	—	
ヒトパピローマ ウイルス感染症	1 アナフィラキシー	4時間	
	2 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)	28日	
	3 ギランバレー症候群	28日	
	4 血小板減少性紫斑病	28日	
	5 血管迷走神経反射(失神を伴うもの)	30分	
	6 その他の反応	—	
インフルエンザ	1 アナフィラキシー	4時間	
	2 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)	28日	
	3 脳炎・脳症	28日	
	4 けいれん	7日	
	5 ギランバレー症候群	28日	
	6 血小板減少性紫斑病	28日	
	7 肝機能障害	28日	
	8 血管炎	28日	
	9 喘息発作	24時間	
	10 間質性肺炎	28日	
	11 皮膚粘膜眼症候群	28日	
	12 ネフローゼ症候群	28日	
	13 その他の反応	—	

報告基準(該当するものを番号に「○」を記入)

D  
予防医学

制度)が適応される。副反応報告は有害事象報告なので、実際の法による救済とは直接結びつかないことに留意する。

### DON'Ts

- 予防接種後の有害事象には紛れ込みも多いので、安易に症状と予防接種を関連付けて保護者に説明しない。まずは十分な問診と治療を行おう。

### 文献

- 1) 岡田賢司：日医師会誌 142: 1736-1739, 2013
  - 2) 猪股弘明：総合小児医療 予防接種マネジメン
- ト；副反応発生時の対応、田原卓浩(総編集), 藤岡雅司(専門編集), 中山書店, 80-88, 2013

福岡市立心身障がい福祉センター 宮崎千明

### ☑ 副反応と有害事象

予防接種後に起こったすべての症状は「有害事象」であり、そのなかで接種と因果関係があるものが「副反応」である。しかし、それを発生時に的確に区別することができないので、因果関係が否定できないときには報告する。したがって、副反応報告は有害事象報告に近い。  
(福岡市立心身障がい福祉センター 宮崎千明)

# Short-term Prediction of the Incidence of Congenital Rubella Syndrome

October 30, 2014 · Research

Yasushi Ohkusa<sup>1</sup>, Tamie Sugawara<sup>1</sup>, Satoru Arai<sup>1</sup>, Hiroshi Satoh<sup>1</sup>, Hideo Okuno<sup>1</sup>, Keiko Tanaka-Taya<sup>1</sup>, Kazunori Oishi<sup>1</sup>

**1** Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases, Shinjuku, Tokyo, Japan

Ohkusa Y, Sugawara T, Arai S, Satoh H, Okuno H, Tanaka-Taya K, Oishi K. Short-term Prediction of the Incidence of Congenital Rubella Syndrome. PLOS Currents Outbreaks. 2014 Oct 30. Edition 1. doi: 10.1371/currents.outbreaks.8c74272f4348781c5d01c81e6150c2f7.

## Abstract

### Objectives

In Japan, a rubella outbreak occurred from early 2012 to late 2013, primarily among adult males aged 20–49 years. We conducted this study to predict the number of congenital rubella syndrome (CRS) cases in Japan in 2014.

### Methods

The probability of CRS when a pregnant woman is infected with rubella depends on the gestational age of the fetus. The cumulative number of CRS cases was predicted by a formula based on the parameters from two studies conducted in the U.K. and the U.S., the reported cases of rubella among women 15–49 years of age, and the reports of CRS from 2011 to week 2 of 2014.

### Findings

While the predicted number of cases of CRS based on parameters from the U.K. study demonstrated a biphasic curve, with a low peak around week 12 and a high peak around week 50 of 2013, the predicted number of CRS cases based on the U.S. study demonstrated a single peak around week 50 of 2013. The ex post evaluation indicated that the cumulative number of CRS cases in 2014 would be 19.1–29.3.

### Interpretation

Our prediction of the number of CRS cases may be useful for the enhanced detection of this often under-reported syndrome.

## Funding Statement

This work was supported by research grants from the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan, <http://www.mhlw.go.jp/english/policy/other/research-projects/index.html>, and grant code was Research on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases No. 003 (2013). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

## Introduction

Rubella is usually a mild, febrile illness in children and adults, and up to 50% of rubella infections are asymptomatic. However, maternal infection with rubella, especially in early pregnancy, can cause an infant to

be born with severe birth defects that are known as congenital rubella syndrome (CRS)<sup>1</sup>.

In 1976, Japan introduced single-antigen rubella vaccine in its national immunization program, targeting girls in junior high school. In 1989, measles-mumps-rubella (MMR) vaccine was introduced, targeting children aged 12-72 months. The MMR vaccine was, however, interrupted because of a high incidence of aseptic meningitis due to mumps vaccine. Although Japan introduced single-antigen rubella vaccine targeting children aged 12-90 months and boys and girls in junior high school in 1995, the coverage of this vaccine was low. A recent study reported that seropositivity for rubella antibody ( $\geq 1:8$ ) among adults aged 30-50 years was 73%-86% for males and 97%-98% for females<sup>2</sup>. These data suggest that adult males remain susceptible to rubella.

A nationwide, sentinel case-based surveillance for CRS was established in April 1999. The sentinel surveillance systems were replaced by nationwide case-based surveillance for rubella in January 2008, and all physicians were required to report any clinically diagnosed or laboratory-confirmed rubella case to local public health offices.

The accumulated unvaccinated population led to an outbreak of rubella, primarily among adult males aged 20-49 years, from early 2012 to late 2013<sup>3</sup>. This epidemic of rubella peaked between weeks 19 and 22 of 2013. Because an epidemic of CRS follows a rubella epidemic with a lag of approximately 6-7 months in Greece<sup>4</sup>, an increase in CRS cases might occur from late 2013 to early 2014. The Ministry of Health, Labour and Welfare recommended not only routine immunization for children one and six years of age as part of the national immunization programme, but also encouraged vaccination of family members of pregnant women and vaccination for women who planned to get pregnant, as a counter-measure to reduce the rubella epidemic and the incidence of CRS<sup>3</sup>.

Although it is important from a public health viewpoint to predict the number of CRS cases following a rubella epidemic, no studies have been conducted to predict the number of CRS cases during the period of a rubella epidemic. The aim of this study was to predict the number of CRS cases in 2014 in Japan using a formula for predicting CRS cases based on the parameters of two studies conducted in the U.K. and the U.S.

## Materials and Methods

The risk of CRS has previously<sup>5</sup> been calculated using :1) the number of rubella cases in women of childbearing age, 2) the proportion of pregnancies, and 3) the CRS risk based on gestational age.

1) The number of rubella cases in women of childbearing age

This parameter was obtained from the epidemic curve of rubella cases. Childbearing age was defined as 15-49 years of age.

2) The proportion of pregnancies

The proportion of pregnancies was obtained by dividing the number of deliveries divided by the population of women in each age group. In 2010, the numbers of births were 13,494, 110,956, 306,913, 384,382, 220,103, 34,610, and 773 for mothers aged 15-19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, and 45-49 years, respectively. The total population of women in each age group was (in thousands) 2,954, 3,160, 3,602, 4,120, 4,836, 4,341, and 4,005, respectively, in the same year<sup>6</sup>.

3) The CRS risk based on gestational age

Gestational age was assumed to be independent of rubella virus infection, i.e., the gestational age at which a pregnant woman became infected with the rubella virus would be distributed uniformly. The probability of infection for each gestational week was assumed to be 1/39, as the duration of pregnancy can be defined at 2-40 gestational weeks. The probability of CRS depending on the gestational age of the fetus when the