

価を行う。

## B. 材料と方法

予防接種管理ソフトに関しては、2012年12月にソフトを配布した354自治体に調査票をメールにて配布した。

調査項目は以下の通りであった。

### 問1. 利用実態

- (1) 現在も使用している
- (2) 以前は使用していたが現在は使用していない
- (3) 一度も使用していない

### 問2. 利用内容 (複数回答可)

- 接種率の計算
- 未接種者への勧奨
- 予防接種台帳
- 委託医への支払
- その他

### 問3. 今後の対応 (複数回答可)

- 予防接種管理ソフトの開発とサポート体制の維持を国に強く要望する
- 市販されているソフトに切り替える
- 自治体独自のソフトを開発する
- 電子的な媒体によらず紙での管理に戻す
- 接種率等の把握や未接種者への勧奨を行わない
- その他

また、サポート等への支払意思額も尋ねた。

CRSの短期予測に関しては、CRSのリスクは

- 1) 妊娠するであろう年齢での女性の風疹罹患率
- 2) その年齢での妊娠する比率
- 3) 妊娠週に応じたCRSのリスク

で構成される。

1) は妊娠するであろう年齢を15-49歳とし、そこでの風疹流行そのものであるため、発生動向調査から得る。

2) は、母親の年齢が15-19、20-24、25-29、30-34、35-39、40-44、45-49歳の時の出生数13,494、110,956、306,913、384,382、220,103、34,610、773を同じ年齢群での女性人口2,954、3,160、3,602、4,120、4,836、4,341、4,005 (千人)

で割ることによって求められる。

3) は、妊娠週は風疹罹患と無関係と仮定し、風疹罹患時の妊娠週は一様分布を仮定する。妊娠期間を39週(2-40週)とするとその確率分布は1/39である。妊娠週毎のCRS発症のリスクは、イギリスの研究(1)とアメリカの研究(2)を引用する。

t期にCRSが発生する確率は、nを女性の風疹罹患患者数として  $\sum_{i=1}^n \text{Prob}(\text{CRS of } i \text{ at } t)$  で与えられる  $\text{Prob}(\text{CRS of } i \text{ at } t)$  は

$$q(a(i)) \frac{1}{39} p(t-r(i))$$

で定義され、ここで

$a(i)$ : 患者*i*の年齢

$q(\cdot)$ : 年齢毎の妊娠率

$p(\cdot)$ : 妊娠週別の風疹罹患時のCRS発症確率

$r(i)$ : 患者*i*の妊娠週

これをCRSポテンシャルと呼ぶ。CRSポテンシャルは理論的なCRSの発生確率になる。しかしながら、風疹やCRSの報告漏れやあるいは風疹の無症候患者が存在するために、CRSポテンシャルそのものと実際のCRS発生がずれることが考えられる。それを調整するために実際のCRS発生件数をCRSポテンシャルに線形回帰させ、その推定値をCRSの予測値とする。

この手法の評価は、実際に即せて事前予測で行う。つまり、推定に用いた期間を含まない期間で、実際のCRSは整数と予測値を比較する。具体的には2013年40週までのデータを用いて推定を行い、2013年41週以降及び2014年で評価する。

## C. 結果

予防接種管理ソフトのアンケートは、42通が回収された。

問1. 利用実態、問2. 利用内容、問3. 今後の対応、の回答頻度が図1-3にまとめられている。

約8割の自治体では現在も使用されていた。利用内容については、予防接種台帳の使用が86%、未接種者への勧奨が71%と多かった。接種率の計算は21%にとどまった。委託医への支払には使用されていなかった。

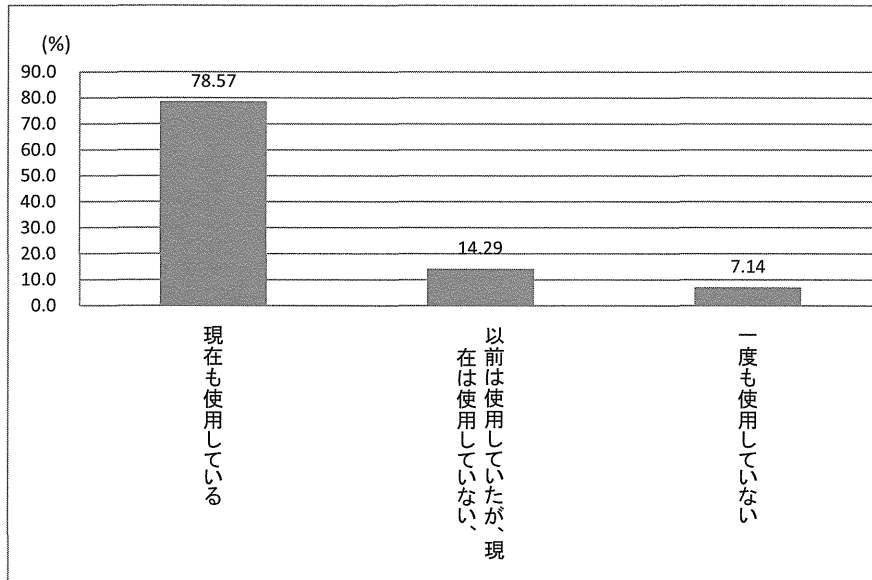


図1 利用実態

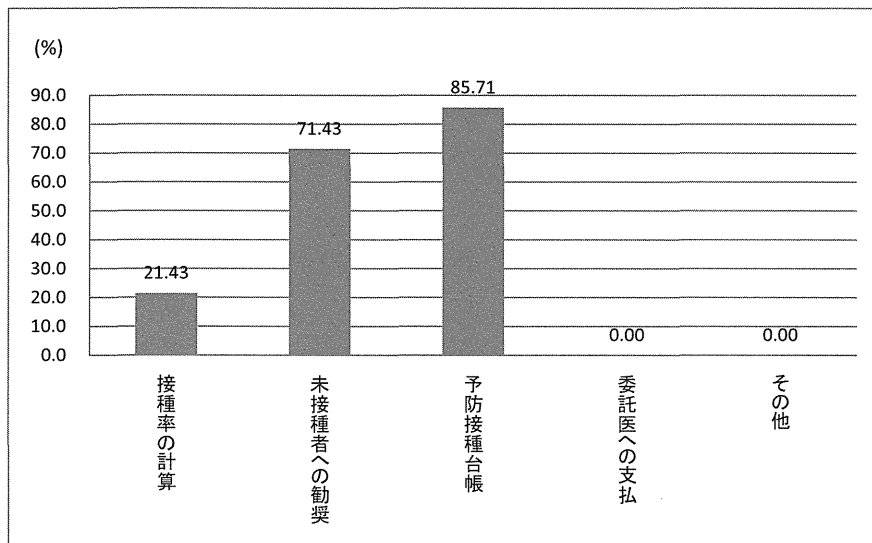


図2 利用内容

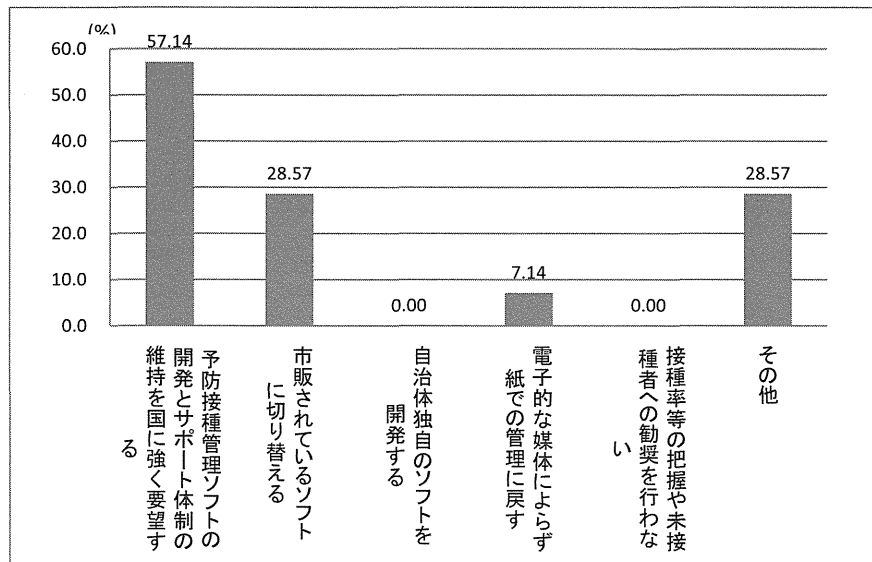


図3 今後の対応

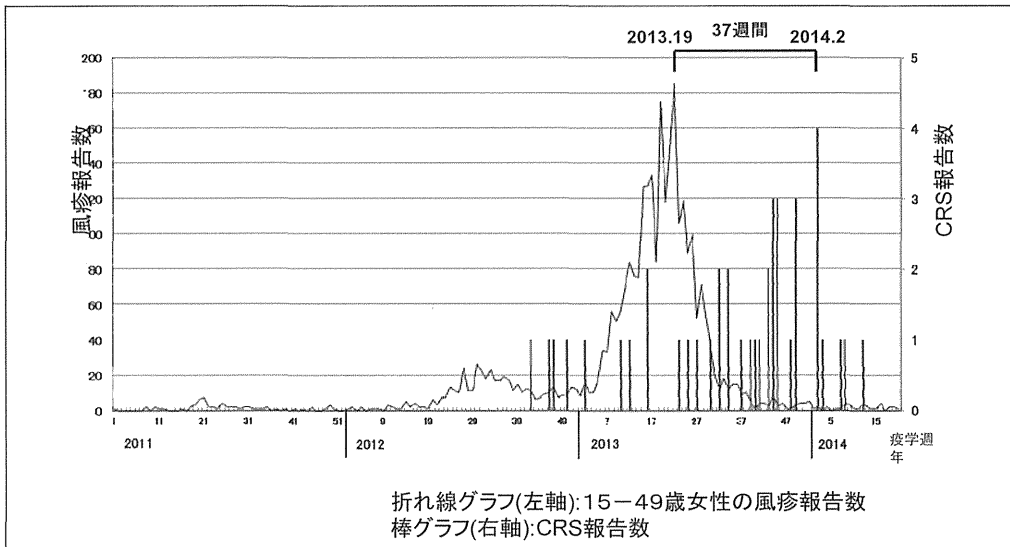


図4

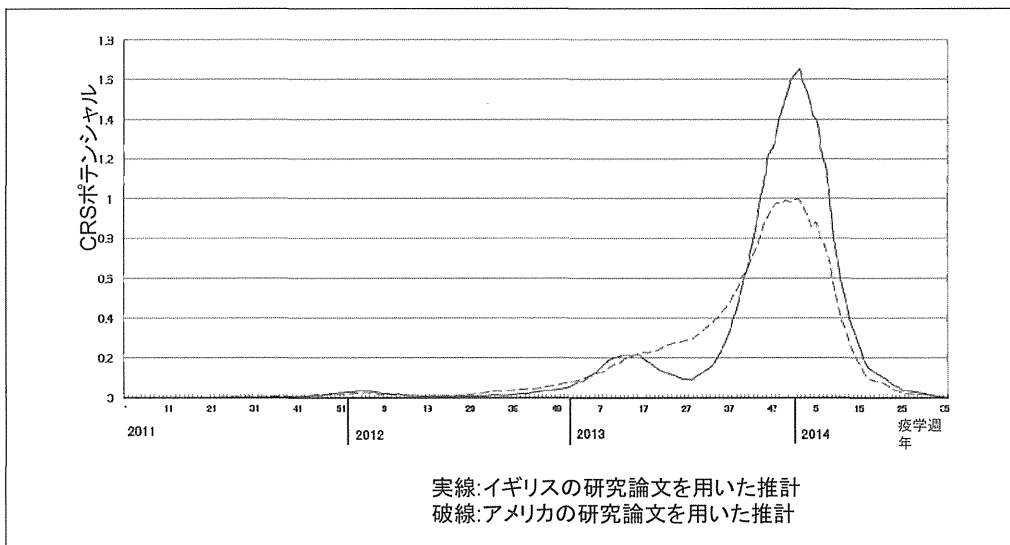


図5 CRSポテンシャル(理論的な確率)

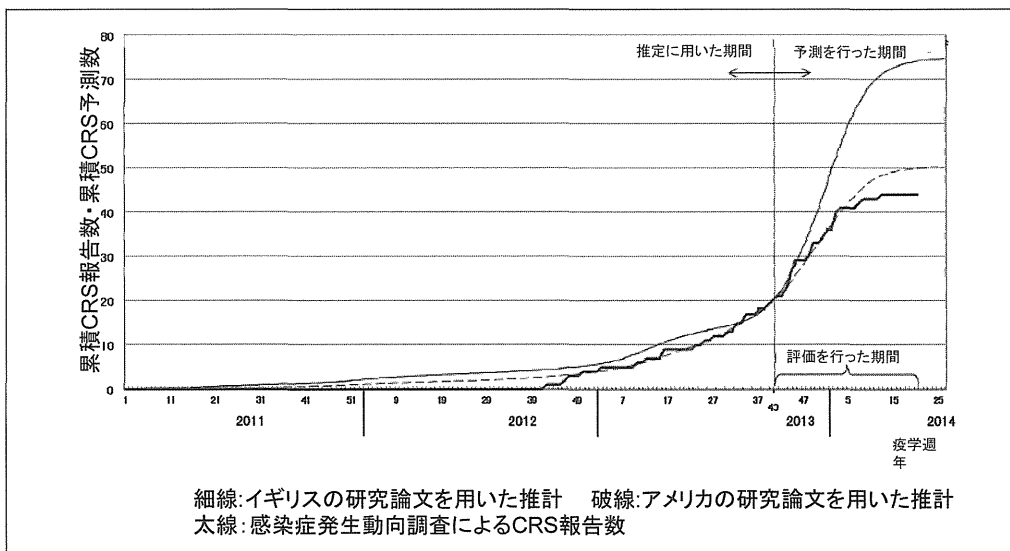


図6 CRS予測の事後評価(40週までのデータを用いた予測)

表1 推定結果

		推定値	t値	確率値
UK	α	.0821216	1.80	0.073
	β	.9931	8.77	0.000
US	α	.0158327	0.34	0.735
	β	1.463694	9.69	0.000

注: 決定係数は上段が 0.3305、下段が 0.3756 であった。

今後の対応としては、予防接種管理ソフトの開発とサポート体制の維持を国に強く要望する、が57%で最多であった。一方、市販されているソフトに切り替えるも、29%あった。また、電子的な媒体によらず紙での管理に戻す、も7%あった。

サポート等への支払意思額は、金額の回答があった自治他での平均は38,000円であった。一方で64%の自治体は無回答あるいは未定であった。

CRSの短期予測に関しては、図4で15-49歳の女性での風疹罹患の疫学曲線とCRSの発生状況を示す。推定結果は表1に示されている。CRSポテンシャルが図5に示されている。サンプル内、および外での予測は図6に示されている。

#### D. 考察

予防接種管理ソフトに関しては、最初の配布から既に5年近く経過しているために担当者の異動や担当部局の改編等によって、調査票を送付したメールが不達に終わることが非常に多かった。

しかしながら回答が寄せられた自治体では少なくとも有効に活用されてきた実態が明らかになった。

CRSの短期予測に関して、その事前予測の結果は良好であり、特にアメリカのパラメーターを使用した場合には、非常に良好であり、最終的には6例ほどの過大推定になったが、非常に良好である。

#### E. 結論

予防接種管理ソフトに関しては、2013年度に予防指針が改定されるが、改訂された予防指針では、この点に関する国立感染症研究所の責務は継続されなかった。そのために、本ソフトの開発、サポートは2012年度をもって終了した。その後は、利用

自治体で定期接種の追加、変更等が行えるように改良し、HP (<http://www.syndromic-surveillance.net/yobousessyu/>) にて一般公開されダウンロードにて提供されている。

CRSの短期予測に関しては、その事前予測の結果から、本手法の精度は非常に高いと判断された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 論文発表

##### 1. 論文発表

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. (<http://currents.plos.org/outbreaks/article/short-term-prediction-of-the-incidence-of-congenital-rubella-syndrome/>) (Accessed Jan. 25, 2015.)

##### 2. 学会等での報告

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

#### 参考文献

- 1) Miller, E., Cradock-Watson, J., Pollock, T. (1982): Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. The Lancet, 320 (8302), 781-

784.  
2) South, M.A., Sever, J.L. (1985): The

congenital rubella syndrome. *Teratology*,  
31(2), 297-307.

## 妊婦の風疹罹患および先天性風疹症候群の発生抑制等、 胎児期の罹患予防に関する研究

研究分担者：平原 史樹（横浜市立大学大学院医学研究科）  
（生殖生育病態医学講座（産婦人科学）教授）  
研究協力者：岡部 信彦（川崎市衛生研究所長）  
種村 光代（名古屋市立大学大学院遺伝医学非常勤講師（産婦人科学））  
寺田 喜平（川崎医科大学小児科第1講座教授）  
川名 尚（帝京平成短期大学副学長）  
多屋 馨子（国立感染症研究所感染症疫学センター室長 第三室（予防接種室））  
駒瀬 勝啓（国立感染症研究所 室長 ウイルス第三部）  
竹田 誠（国立感染症研究所 部長 ウイルス第三部）  
森 嘉生（国立感染症研究所 室長 ウイルス第三部）  
小島 俊行（三井記念病院産婦人科部長）  
山田 秀人（神戸大学大学院医学研究科教授 外科系講座産科婦人科学分野）  
奥田 美加（国立病院機構横浜医療センター部長（産婦人科））

**研究要旨** 本研究では本邦における風疹の流行情勢、風疹抗体の保有状況、ワクチン接種の状況等の基礎データの把握とともに妊娠時の風疹罹患例の把握、その適切な対応、先天性風疹症候群症例の把握、分析等をおこない、今後の風疹流行の抑制、排除、CRS発生抑止に必要な方策につき検討し提言することを研究目標としているが、2004年の緊急提言後いったん終息傾向を示していた先天性風疹症候群の発生に関しては、2012年から就労年代の男性を中心に風疹が散発的に流行し、やがて大都市を中心にして一気に2013年の顕著な流行を迎えるに至った。とりわけ2012年から2013年にいたる風疹流行に関しては本邦では近年にはみられない風疹症例の増加がみられその結果45例の先天性風疹症候群（CRS）児が誕生するに至った。いまだ本邦においては先天性風疹症候群の発生リスクは回避される状況にはいたっていない。2004年の先天性風疹症候群ゼロを目指した厚生労働研究班の緊急提言で実現に至った事案は複数認められるものの、接種の推進だけは該当する世代の認識、自覚、さらには啓発、支援システムもあわせ十分な達成がなされていない。わが国では妊娠中の風疹罹患も含め、2020年に風疹排除を目標として国の指針が示された。何よりも風疹の排除が目指されるべき重要な目標といえよう。一方、先天性風疹症候群に罹患した児に対する適切な対応、また支援がより進むようガイドライン等の整備も準備され、社会支援も含めたより一層の配慮された中での援護の推進も併せ重要である。

見出し語；風疹、先天性風疹症候群（CRS）、妊娠、ワクチン接種

### A. 緒言・研究目的

我が国では風疹および麻疹の予防接種が定期接種としておこなわれているにも関わらず、米国のごとく疾患を排除するには至っていない。2004年

には先天性風疹症候群（CRS）患者が多発し、これを受けて発足した本研究の前身班である「風疹流行にともなう母児感染の予防対策構築に関する研究班」は、これ以上のCRS発生を抑制する事

を喫緊の課題とし、「風疹流行および先天性風疹症候群の発生抑制に関する緊急提言」を発し、風疹予防接種の勧奨、風疹罹患（疑いを含む）妊娠女性への対応、流行地域における疫学調査の強化を提言した。

これにより各地区ブロックに風疹関連の妊婦相談2次窓口（表1）を設け、相談事例の対応を行ってきた。

その後、2006年のMRワクチンの認可、および1歳と就学前の2回接種の導入、2008年からの風疹罹患の全数報告開始が功を奏し、2008年293例、2009年147例、2010年87例と風疹患者報告数が減少し、排除が期待された。しかし、2011年から風疹流行が散発し、特段海外からの移入例が目立つに至り、輸入感染症としてのリスクが増大していることが指摘され、海外渡航者には特に風疹罹患に注意するよう、また風疹感受性者の多い20~40代の男性に対するワクチン接種を勧奨するなど啓発につとめてきたが、2012年には大都市を中心に風疹流行が発生、2013年には最近には見られなかった症例の激増が認められた。

その結果、近年には見られなかった先天性風疹症候群児45症例が発生するに至った

本研究では本邦における風疹の流行情勢、風疹抗体の保有状況、ワクチン接種の状況等の基礎データの把握とともに妊娠時の風疹罹患例の検討、その適切な対応、先天性風疹症候群症例の把握、分析等をおこない、今後の風疹流行の抑制と疾患の排除、CRS発生抑止に必要な方策につき検討し、提言することを研究目標とした。

表1

各地区相談窓口(2次相談施設)	
北海道 北海道大学附属病院産科 水上尚典	【風疹緊急提言】 ⇒Webで検索可
東北 東北公済病院産婦人科 上原茂樹	
宮城県立こども病院 室月淳	
関東 三井記念病院産婦人科 小島俊行	
帝京平成短期大学 附属清川病院産婦人科 川名尚	
横浜市立大学附属病院産婦人科 平原史樹(奥田美加)	
国立成育医療センター 周産期診療部 久保隆彦	
国立横浜医療センター 産婦人科 奥田美加	
東海 名古屋立大学附属病院産婦人科 種村光代⇒鈴木伸宏	
北陸 石川県立中央病院産婦人科 干場勉	
近畿 国立循環器センター 周産期科 千葉喜英⇒池田智明⇒吉松淳	
大阪府立母子センター 産科 末原則幸⇒ 光田信明	
中国 川崎医科大学附属病院産婦人科 中田高公⇒下屋浩一郎	
四国 国立四国こどもととなの病院産婦人科 夫律子⇒森根幹生	
九州 宮崎大学附属病院産婦人科 金子攻時	
九州大学附属病院産婦人科 藤田泰之	
→ 共通の問診表、共通の対応基準の設定	

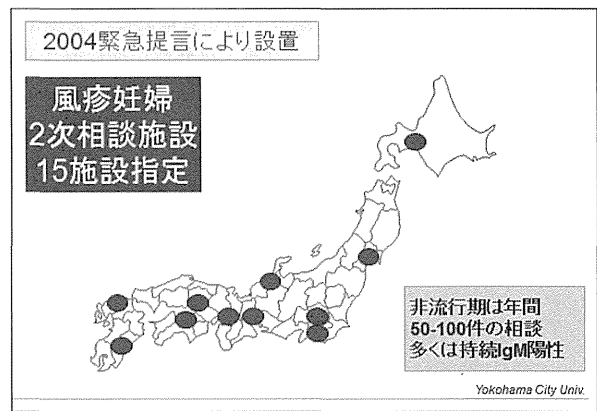


図1

## B. 研究方法

本研究では国立感染症研究所感染症疫学センターと連携を密にして風疹発症の情勢把握をするのと同時に、あわせ風疹撲滅に関するメーリングリストによる専門家間の情報交換、情報収集を継続した。さらに風疹の発症状況の推移を国立感染症研究所の調査報告に合わせて把握、調査するとともに、図1、表1に示した本研究班により設けられた風疹妊婦相談窓口、の調査等を踏まえて先天性風疹症候群の発症リスクの実態を調査し、分析を加え、もって母児の健康政策に資する解析結果を求めることとした。

2次相談窓口担当者連絡会議を研究協力者会議として開催し、各施設における現状と問題点につき検討をおこなった。また、成人女性の抗体保有状況調査やワクチン接種に関する分析をおこなった。疫学調査については、風疹患者の年齢性別を分析し現在の流行の問題点を把握、また国内風疹患者のウイルス株の遺伝子型を調査、および男女の抗体保有状況も併せ検討した。

## C. 結果

2012年度は実際に風疹が流行したことにより、二次相談施設からの報告では、それまでの主な相談事例であった血清学的風疹罹患疑い症例だけではなく、発疹、発熱、風疹患者との明らかな接触など実際の風疹罹患症例が存在しかつ増加した。さらにそれにともない羊水中風疹ウイルス遺伝子検査をおこなう例が増加した。

また本研究班により設定された表1の施設を中心に風疹り患の恐れのある妊娠女性の遺伝カウンセ

**風疹妊婦相談(顕性感染例)  
2012年1月～2013年6月  
全国 2次相談施設(16施設)**

2012, 1-10月 風疹罹患妊婦 18 (3)例	2012,11月-2013,6月 風疹罹患妊婦 53 (15)例
----------------------------------	--

( )内は羊水検査施行例(計画例含む)

「妊婦の風疹り患および先天性風疹症候群の発生抑制等  
胎児期の罹患予防に関する研究」(分担研究者 平原 史樹)

図2

セリング体制と必要時にはPCR法を中心とした羊水検査が行われるシステムが完成し、国立感染症研究所、国立成育医療研究センター、国立循環器医療研究センターにおいて実際に羊水検査が行われた(図2)。

CRSは2012年から2013年の流行期までに45例の報告があった。CRSとしての報告はこの45例だが、人工妊娠中絶に至ったことが把握されている例が各相談窓口で把握ないしは情報として得られているが詳細なる把握は困難であった。

一方、駒瀬研究協力者により、流行株のウイルスの遺伝子型を検査したところ、世界的に流行している2Bまたは1Eであった。流行の兆しがみられた当初は海外で感染して帰国後発症した例が多く輸入感染症として各地区で流行し、現在ではすでにこれらの株は日本に定着し国内での感染、流行が主となっている。

2012年から流行の徴候を示した風疹罹患患者数は2013年初頭から極めて多数症例の急速な増加がみ

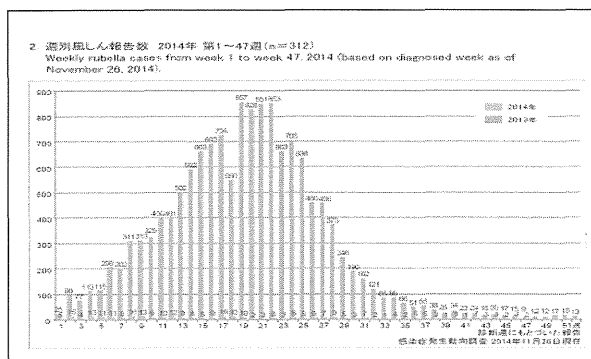


図3

(国立感染症研究所研究所感染症疫学センター多  
屋磐子第3室長報告)

られるに至った(図2)。しかしながら2014年度は幸いにも流行は影をひそめ、少数例の発生に終始した(図3)

しかしながら2013年の風疹大流行は結果的に妊娠初期に罹患した妊婦からはその後、6-8か月を経た分娩時期にはたして多くの先天性風疹症児の誕生を見るに至った(図4)。

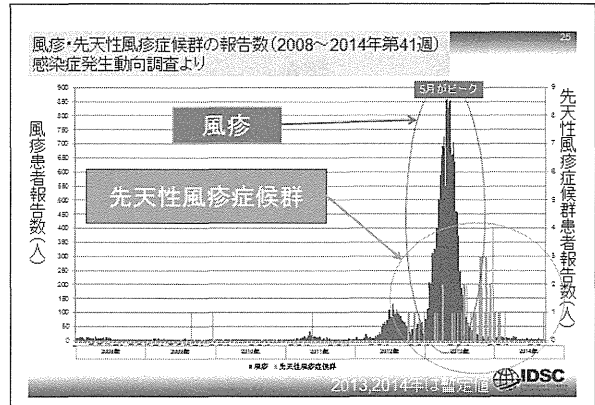


図4

(国立感染症研究所研究所感染症疫学センター多  
屋磐子第3室長報告)

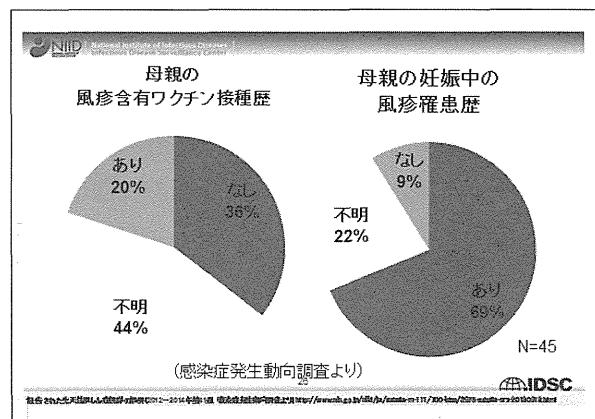


図5

(国立感染症研究所研究所感染症疫学センター多  
屋磐子第3室長報告)

またその風疹罹患状況、ワクチン歴を見ると図5の通りであった。

この結果2012年に始まり2013年のシーズンでの先天性風疹症候群の発症は45例を数えるに至った。

各地区ブロックの風疹関連の妊婦相談2次窓口(表1、図2)を設け、相談事例の対応を行ってきたところ、2012年-2013年の流行期には多数例の



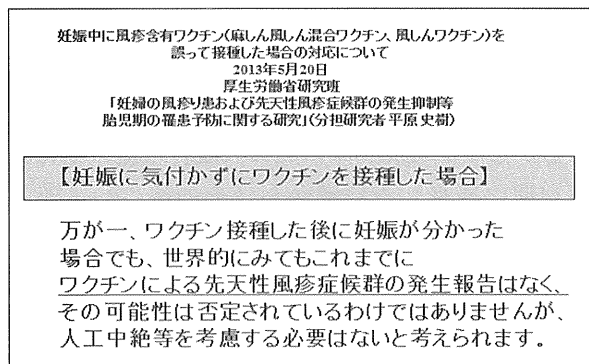


図 6

相談事例があったが、2014年においては羊水検査例は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、本研究班から発信された方針によって適切に対応された(図6)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散見された。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なされ、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深刻

といわざるを得ない。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、流行そのものを抑止しない限り全ての妊婦を護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、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。

また2013年3月に発生したHI抗体価測定不可能のおそれの事態(ガチョウ血球不足)に伴い、抗体測定法をHI法からEIA法に移行していくことも考慮されているが、基準値の策定以外にコスト面が約3倍近くに増加する問題があり、安価であったHI法からEIA法にせざるを得ないのであれば、妊産婦や産婦人科施設が負うことのないよう、妊婦健診の公費負担額の増額などを求めるべきである。

とりわけ、今年の流行は本研究班研究協力者多屋磬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

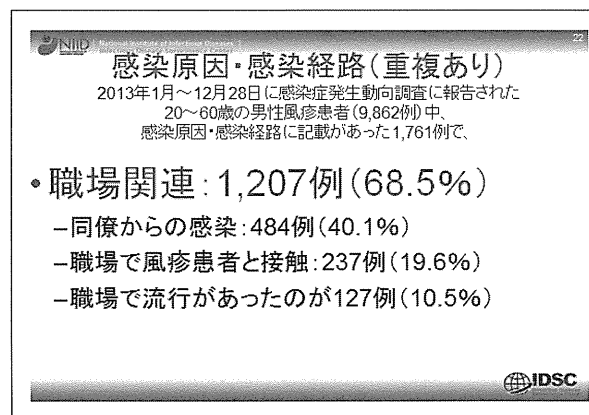


図 7

な推進が急務であり、2020年の風疹排除の宣言が有効なプロセスを経て実現することを目指したい。

また、先天性風疹症候群疑われた症例では、妊娠中の風疹罹患は妊婦にその事態に至ったことへの自責と異常を起こした可能性のある児を自らの責任で守り抜き、育てるという強い母性が認識される症例が多く見られたことも本調査の中で得られた事実であろう。国立感染症研究所から発せられた先天性風疹症候群Q&A (2013年9月 <http://www.nih.go.jp/niid/ja/crsqa.html>) でも児の対応が示されているが、先天性風疹症候群を授かった母ならびに児が社会の中で孤立しないための支援、社会環境の整備には医療者も行政も努力して務めることは極めて重要である。

## 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（特にリスク者）にワクチン接種をすべき事態は依然、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のなかでの達成が望まれる。

## F. 特許出願等

なし

## G. 研究発表・論文

- 1) 奥田美加, 高橋恒男, 平原史樹: 風疹抗体価と産褥早期風疹ワクチン接種. 産婦人科の実際 62, 1123-1126, 2013.
- 2) Fujiwara K, Aoki S, Kurasawa K, Okuda M, Takahashi T, Hirahara F. Associations of maternal pre-pregnancy underweight with small-for-gestational-age and spontaneous preterm birth, and optimal gestational weight gain in Japanese women. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014 Jan 15. doi: 10.1111/jog. 12283.

- 3) Kurasawa K, Yamamoto M, Usami Y, Mochimaru A, Mochizuki A, Aoki S
- 4) Okuda M, Takahashi T, Hirahara F. Significance of cervical ripening in pre-induction treatment for premature rupture of membranes at term. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014 Jan; 40(1): 32-9. doi: 10.1111/jog. 12116.
- 5) 浜之上はるか, 平原史樹: 我が国における出生前診断の概観. *いがくのあゆみ*, 246: 2: 145-149. 2013
- 6) 平原史樹: 先天異常モニタリングの有用性と今後の展望. *公衆衛生*, 2011; 75: 533-537.
- 7) 平原史樹: ヒト生殖におけるベースラインリスク-ヒト先天異常の発生状況と発生リスク要因, *月刊薬事*, 2011; 53: 25-30. 2010
- 8) 奥田美加, 高橋恒男, 平原史樹: 母体感染症 up to date・風疹. *周産期医学* 41(2), 177-180, 2011.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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]
- 18) Shimbo H, Ninomiya S, Kurosawa K, Wada T. A case report of two brothers with ATR-X 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.
- 19) 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** 平成24（2012）～26（2014）年において感染症発生動向調査に届け出られた先天性風疹症候群（CRS）45例を中心としてCRS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、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。

### A. 研究目的

2012～2013年にかけての全国的な風疹の流行を受けて、本研究は2013年度終盤に入り、急遽計画されたものである。2013年の風疹は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。特に2013年に入ってからの風疹の大規模な流行を受けて、先天性風疹症候群（以下、CRSと略す）児の出生は2013年秋頃から増加の一途を辿った。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されやすいことにより、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があるCRS児（先天性風疹感染、以下CRIと略す。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。特に疫学研究としては2)の分析を重点的に行っていく。

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

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）。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、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、本研究グループに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が研究協力者として参加することとなり、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ることが出来た。

以上により、わが国における2012年以降に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時点以降で、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。

（倫理面への配慮）

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（平成26年1月6日：受

付番号 484)。

### C. 研究結果

本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。

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、検査診断体制の強化を図った。

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例が届け出られた（計45例）（図）。特に45例目の児については、症状が難聴であり、生後1年以上経過してから届け出られた。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、CRS児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

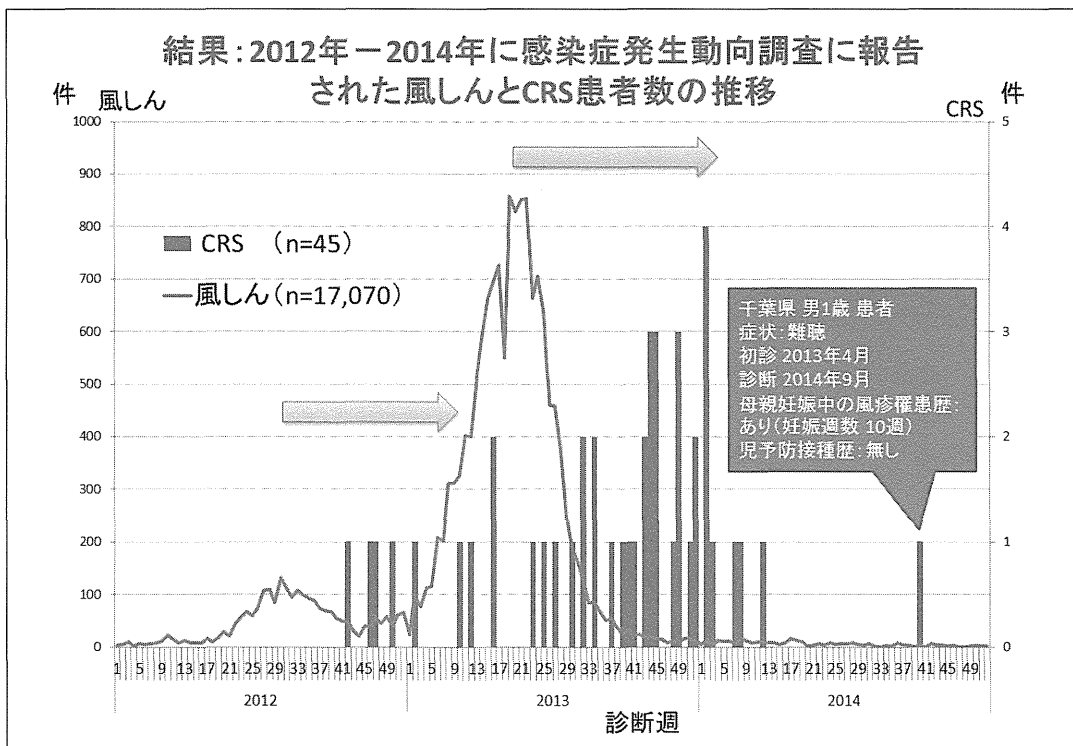


図4

死亡していることが分かっている (8/33: CFR 24%)。この中には複数のカリニ肺炎症例や、生後1年以上を経過してからのRSウイルス感染症後の死亡が含まれる。

#### D. 考察

自治体自身による、あるいは自治体の合意を得て当研究グループによる直接的な医療機関からの情報を収集する試みが始まっている。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、今後の課題である。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。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、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



## 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** 水痘ワクチンおよびムンプスワクチンの定期接種化を目指すとともに、定期接種化後の効果を明らかにするために、水痘・ムンプスの流行疫学および血清疫学について検討を行っている。初年度は、ムンプスワクチン2回目の接種時期の検討を行い、ムンプスワクチン後のムンプス発症者の年齢から、2回目の接種時期は小学校就学前が適切と判断した。また、思春期の水痘・おたふくかぜの血清疫学調査を行い、既往あり群の抗体陽性率は極めて高く、既往なし群では抗体陽性率が有意に低値であることを示した。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、各抗体測定方法の発症予防が期待される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。今年度は公費助成を行っているK市の水痘ワクチン1回接種による効果を検討し、接種率が80%以上に上昇しても、水痘流行抑制効果が明らかになるためには7年が必要なこと、水痘ワクチン接種率が高い保育園における水痘流行では、水痘流行規模が小さくなり、既往なし水痘ワクチン歴なしの児14人中11人が水痘を発症しないことを経験した。2014年10月から水痘ワクチン2回接種による定期接種化が開始されたが、定期接種の効果を判定するためには、今後の水痘流行疫学および血清疫学の調査が必要である。

### A. 研究目的

水痘・おたふくかぜ（ムンプス）ともにワクチン予防可能疾患である。水痘ワクチンおよびムンプスワクチンの定期接種化を目指すとともに、定期接種化後の効果を明らかにするために、水痘・ムンプスの流行疫学および血清疫学について検討を行っている。初年度は、ムンプスワクチン2回目の接種時期の検討と思春期の水痘・おたふくかぜの血清疫学調査を行った。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、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。今年度は水痘ワクチン1回接種による効果を、水痘患者数や保育園での水痘流行像などの疫学面から検討を行った。

### B. 研究方法

#### 1) ムンプス罹患年齢の検討

対象は唾液からムンプスウイルスが分離され、ムンプスとウイルス学的に診断された小児288人（ワクチン歴なし200人、ワクチン歴あり88人）である。ワクチン歴によるムンプス発症年齢を比較検討した。

## 2) 思春期集団における水痘・ムンプス血清疫学の検討

専門学校生245人（女性220人、男性25人、中央値18人）を対象に、水痘およびムンプスの既往歴、ワクチン歴を調査し、同時に水痘およびムンプスに対する血清IgG抗体を、酵素免疫（EIA）法（デンカ生研）を用いて測定した。

## 3) 水痘抗体測定方法による互換性の検討

水痘抗体測定方法には中和（NT）法、免疫付着赤血球凝集（IAHA）法、EIA法などがあり、EIA抗体測定試薬は3社（デンカ生研、シーメンス、シスメックス）から市販されている。これら抗体測定方法の互換性について、176人から採取した血清を用いて検討した。

## 4) 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。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。

## 5) 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を行った。

（倫理面への配慮）

血清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。

## C. 研究結果

### 1) ムンプス罹患年齢の検討

ムンプスワクチン歴なし群の発症年齢は $5.47 \pm 2.43$ 歳であったのに対し、ムンプスワクチン群は $6.31 \pm 2.08$ 歳と有意に高値であった（ $P=0.01708$ ）。

### 2) 思春期集団における水痘・ムンプス血清疫学の検討

水痘の抗体陽性率は、全体では95.1%（245人中233人）であった（表1）。既往歴別の抗体陽性率は、既往あり群97.5%（200人中195人）であったのに対し、既往歴なし群84.1%（44人中37人）と、既往なし群の方が、有意に抗体陽性率が低値

表1 既往歴・ワクチン歴による専門学校生の水痘抗体陽性率

既往歴	ワクチン歴	抗体陰性	判定保留	抗体陽性	合計	陽性率(%)
あり	なし	1	2	186	189	98.4
	1回	0	2	6	8	75.0
	不明	0	0	3	3	100
なし	なし	2	1	13	16	81.3
	1回	0	4	22	26	84.6
	不明	0	0	1	1	100
不明	なし	0	0	1	1	100
合計		3	9	233	245	95.1

不顕性感染率（ワクチン歴なしを対象） $=16/189 \times 100=8.5$

表2 既往歴・ワクチン歴による専門学校生のムンプス抗体陽性率

既往歴	ワクチン歴	抗体陰性	判定保留	抗体陽性	合計	陽性率(%)
あり	なし	0	4	108	115	96.4
	1回	0	0	11	11	100
	2回	0	0	1	1	100
	不明	0	0	2	2	100
なし	なし	13	13	38	64	59.4
	1回	2	19	27	48	56.3
	不明	1	1	1	3	33.3
不明	なし	1	0	2	3	66.7
	不明	0	0	1	1	100
合計		17	37	191	245	78.0

不顕性感染率（ワクチン歴なしを対象） $=38/146 \times 100=26.0\%$

であった (P<0.0001)。なお、既往なし群のワクチン歴別の抗体陽性率は、ワクチン接種なし群81.3% (16人中13人)、1回接種あり群84.6% (26人中22人)と有意な差を認めなかった。

水痘の不顕性感染率は、6.5% (抗体陽性者199人中13人)であった。

ムンプスの抗体陽性率は、全体では78.0% (245人中191人)と、水痘に比べ有意に低率であった (P<0.0001) (表2)。既往歴別の抗体陽性率は、既往あり群96.8% (126人中122人)であったのに対し、既往なし群では57.4% (115人中66人)と、有意に低率であった (P<0.0001)。なお、既往なし群のワクチン歴別の抗体陽性率は、ワクチン接種なし群59.4% (64人中38人)、1回接種群56.3% (48人中27人)と、有意な差を認めなかった。

ムンプスの不顕性感染率は、26.0% (146人中38人)であった。

### 3) 水痘抗体測定方法による互換性の検討

文献的に検討すると、NT法とIAHA法との間に有意な相関を認め、NT法の4倍はIAHA法の4倍に相当した。

IAHA法とデンカEIA法との間にも有意な相関があり、IAHA法4倍はデンカEIA法の抗体陽性閾値である4.0 EIA価に相当した。

次にNIBSCの国際標準血清を用いて、デンカEIAの標準血清の抗体価を測定したところ、2.0 EIA価は100mIU/mlに、4.0 EIA価は200mIU/mlに相当した。なお、シーメンスのEIA抗体測

表3 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

定試薬の抗体陽性閾値は100mIU/mlであるが、陽性閾値を200mIU/mlに変更すると、デンカのEIAによる測定結果とシーメンスの測定結果はよく相関した。

### 4) 水痘患者数の推移

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 (表3)。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。

### 5) 水痘ワクチン接種率が高い保育園での水痘疫学調査

2013年に102人が通園しているW保育園で二波

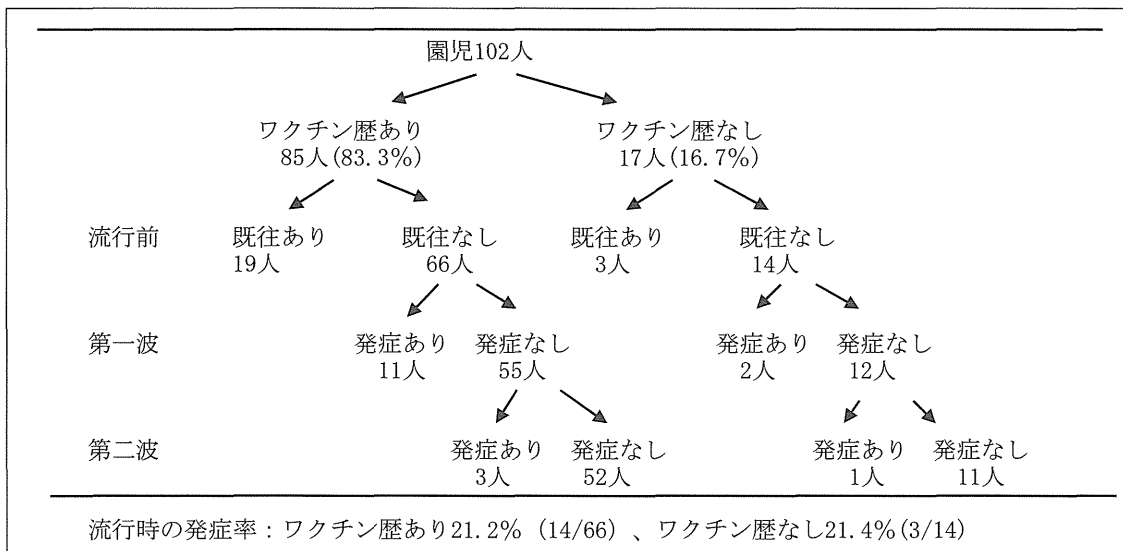


図1 K保育園における水痘流行 (2013年)

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、ワクチン歴あり群では66人中14人(21.2%)しか発症せず、既往歴なしワクチン歴なし群でも14人中3人(21.4%)しか発症しなかった。

#### D. 考察

水痘、ムンプスともにワクチン予防可能疾患である。水痘ワクチンは2014年10月から定期接種となったが、ムンプスワクチンは今なお任意接種である。先進国でムンプスワクチンが定期接種になっていないのは日本だけである。

欧米の多くの国ではムンプスワクチンの2回接種が行われている。今回検討した思春期集団の調査では、1回ムンプスワクチンの接種を受けた群の抗体陽性率は56.3%と低率であり、2回接種の必要性を示していた。2回目の接種時期については、小児のムンプスワクチン後の罹患年齢から就学前が適切と推察された。

水痘が定期接種になると、血清疫学調査が必要とされ、水痘ワクチン接種を必要とする抗体価を表示することが要望される。今回の検討で、NT法、IAHA法、デンカEIA法、シーメンスEIA法の互換性が明らかとなり、理論上の発症予防抗体価であるNT抗体4倍に相当する抗体価は、IAHA法で4倍、デンカEIA法では4.0 EIA価、シーメンスEIA法では200mIU/mlであること示された。また、抗体測定方法の特徴から、血清疫学調査に使用する抗体測定方法としては、デンカEIA法が優れていると推察された。

水痘ワクチン、ムンプスワクチンともにワクチン接種率が上昇すると、水痘、ムンプスの流行規模が小さくなり、水痘やムンプスに罹患せずに成人になる危険性が上昇する。今回の思春期の血清疫学調査では、明らかに既往歴を有する人では、抗体陽性率は水痘97.5%、ムンプス96.8%と高率であったが、既往歴がない人の抗体陽性率は、水痘84.1%、ムンプス57.4%と低率であった( $P <$

0.0001)。以上の結果から、水痘やムンプスの既往歴がない思春期の人には、ワクチン接種を推奨することが適切であると思われた。

水痘ワクチン接種率が高い保育園での2013年の水痘流行では、水痘既往歴がなく、水痘ワクチン接種歴もない14人中3人しか水痘を発症しなかった。水痘の不顕性感染率は6.5%であるので、発症しなかった11人は曝露を受けなかった可能性が高いと推察され、これらの児は、今後、成人になって水痘を発症するリスクがある。水痘流行の規模が小さくなったときは、既往歴およびワクチン歴がなく、水痘流行時に発症しなかった児には、流行終了後に水痘ワクチン接種が必要と思われた。

水痘ワクチンの公費助成を開始したK市では、水痘ワクチンの接種率が80%以上に上昇しても、水痘流行がコントロールされるまでに7年間必要とした。同様の経過は米国やドイツでも認められており、ドイツでは早期の水痘コントロールを目指して、4~12ヶ月間隔での水痘ワクチン2回接種に変更している。本邦では、保育園での水痘流行の特徴(水痘流行時ワクチン接種者の30~40%が発症する)から、ドイツの方式をならった1歳児の2回接種法による定期接種が開始された。この方式の効果については、今後の疫学調査が必須である。

#### E. 結論

ムンプスワクチン接種者の血清疫学やムンプスの流行疫学から、ムンプスワクチンは2回接種が必要であり、2回目の接種時期は小学校就学前が適切と判断した。また、各種水痘抗体測定方法の互換性について検討し、各測定方法の発症予防が期待される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。最後に、水痘ワクチン1回接種では、接種率が80%以上に上昇しても、水痘流行抑制効果が明らかになるためには7年が必要なこと、保育園における水痘流行規模が小さくなることを示した。2014年10月から水痘ワクチン2回接種による定期接種化が開始されたが、定期接種の効果を判定するためには、今後の水痘流行疫学および血清疫学の調査が必要である。