# 話題の感染症

# 水痘ワクチン定期接種化で水痘発生動向はどう変わったか

Change of varicella epidemiology in Japan after the introduction varicella vaccine into childhood routine immunization program

森野 紗衣子:多屋 馨子 Saeko MORINO Keiko TANAKA-TAYA

# はじめに

水痘は水痘帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus; VZV) による初感染の病態で、ワクチンで予防可能な疾患 (vaccine preventable diseases; VPD) のひとつである。2014年10月に定期接種対象疾患に定められ、2020年9月現在、定期接種導入後約6年を経て国内の水痘疫学像にも変化がみられてきている。

#### I. 水痘の臨床像

水痘は発熱と全身性の水疱性発疹 (様々な段階の 発疹が混在)を主症状とし、小児においては一般に は軽症であることが多いが、皮膚の細菌性二次感染 や肺炎、神経合併症など、多くの合併症も知られて いる。成人や乳児、免疫不全の場合には重症化のリ スクがあり、時に致命的となりうる。水痘の致命率 は、ワクチン導入前の 1990 ~ 1994 年の米国におい て1~4歳で水痘罹患者10万人あたり0.8(0.4-1.3) に対して、20歳以上では21.3 (15.8 - 26.8) と 報告されている10。妊娠中に罹患すると母体が肺炎 などを伴い重症化しやすいと同時に、妊娠早期の場 合には胎児死亡や先天性水痘症候群(妊娠8~20 週の罹患で発症頻度約2%)を発症するリスクがあ るほか、出産の5日前~出産後2日の間に母体が水 痘を発症した場合には、児が重症水痘を発症し、致 命率が高い2)。

水痘罹患後には VZV が脊髄後根神経節等に終生 潜伏感染する。帯状疱疹は潜伏感染した VZV の再 活性化により発症し、VZV の再活性化には加齢や 細胞性免疫の低下等の関与が指摘されている。すなわち、水痘の罹患により、以後帯状疱疹発症のリスクも伴うこととなる。帯状疱疹もまた、帯状疱疹後神経痛(PHN; post-herpetic neuralgia)や発症部位に応じた様々な合併症、播種性帯状疱疹など、長期にわたる後遺症や命に関わる合併症を来たしうる。

また、水痘ワクチン接種後 42 日以上経過した後に 発症した水痘は breakthrough varicella と呼ばれ <sup>3)</sup>、 一般的には発熱を欠いたり、発疹数が少ないなど軽 症であることが多い。

# Ⅱ. 水痘ワクチン導入の経過

水痘に対する弱毒生ワクチン (Oka 株) は 1974 年に日本で開発された 4)。国内では 1987 年から 1歳以上を対象に接種が可能となり、長く任意接種の位置づけであったが、2012 年に日本小児科学会から 1~2歳において水痘ワクチン 2 回接種の推奨がなされ、次いで 2014 年 10 月 1 日から定期接種対象疾患(A 類疾病)に定められた。生後 12~36 か月に至るまでの児を対象に、3 か月以上の接種間隔をあけて(標準的には 6~12 か月) 2 回の接種を行う。2014 年度は、生後 36~60 か月に至るまでの児にも未接種の場合 1 回接種の経過措置がとられた。

この接種スケジュールは、水痘の流行下においては breakthrough varicella の罹患率が  $45.5 \sim 63.9\%$  と高いこと、ならびに、接種後 1 年以上経過すると、 1 年以内と比べて breakthrough varicella 発症の頻度が上昇すること 5 を受けて設定された。 2 回の接種間隔に関しては接種後の抗体価を評価した結果、 3 か月よりも 12 か月あけた方がより強いブースター効果が得られることが示されている 6 。  $6 \sim 12$  か月

国立感染症研究所 感染症疫学センター 電162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1

Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases (1-23-1Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo Japan.)

を標準的な接種間隔として周囲の流行状態を含めて 2回目の接種時期を検討する。

## Ⅲ. 国内の水痘疫学像の変化

#### 1. 接種率の推移

感染症流行予測調査"における予防接種状況から 1~19歳の年齢別/年齢群別の水痘ワクチン接種率 の推移(2006~2018年、接種歴不明を含む)を図1 に示した。調査時期が毎年概ね7~9月のため、 2014年10月導入の定期接種の影響は2015年以降 の値から読み取ることができる。

2006年時点では多くの年齢で1回以上接種率が10~20%程度で、2回接種者に至ってはほとんどみられなかったが、徐々に1回以上接種率が上昇し、2015年度に1~3歳の1回以上接種率、2回接種率がともに急峻に上昇しており、以降定期接種対象者が含まれる年齢群の接種率が上昇している。水痘ワクチン定期接種開始当時の1~2歳児は2018年度調査時点で5~6歳児になっており、2018年度の1回以上接種率は1~6歳において70~85%程度、2回接種率は6~12か月の接種間隔を考慮して、調査時点で2回の定期接種機会があったと考えられる年齢群2~5歳において約60~70%で、定期接

種機会のなかった 2018 年時点 7 歳以上の世代に比べて高い接種率を示した。

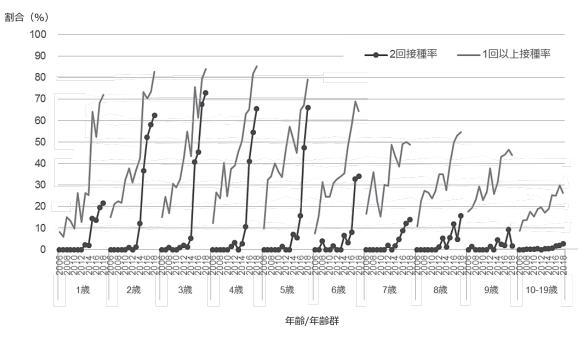
また、崎山らの全国調査による累積接種率調査 (2018年) においても、満 1 歳時点で水痘ワクチンの接種率は 1 回目 94.2% (95%信頼区間: $\pm$ 0.7%)、2 回目 70.3% (95%信頼区間: $\pm$ 1.4%) と高いことが報告されている  $^8$ 0.12か月の接種間隔を考慮すると、満 2 歳時点においては 2 回目の接種率がさらに高い可能性が推察される。

一方で、定期接種機会のなかった年長児に関しては接種率は増加しているものの、2018年時点で7~9歳の2回接種率は20%未満、10代においては1回以上接種率が30%ほどで、2回接種率は3%未満と依然低値であった(図1)。

#### 2. 感染症発生動向調査 水痘小児科定点報告

水痘は感染症法に基づく 5 類感染症に位置づけられ、感染症発生動向調査において 2 つのサーベイランスが実施されている。そのひとつが小児科定点報告で、全国約 3,000 か所の小児科定点医療機関から毎週の水痘患者数が届けられている。水痘ワクチンの定期接種導入前から長期継続して実施されており、定期接種導入前後の報告数の変化の評価に適している。

水痘は図2の小児科定点報告の週別定点あたり報



**図1** 1~19歳の水痘ワクチン接種率 (接種歴不明を<u>含む</u>)の推移,2006~2018年度. (感染症流行予測調査.)

告数のグラフに示されるように、冬季から春を中心に毎年大きな流行がみられていたが、2012年の日本小児科学会の推奨以降報告数のピークが緩やかに減少し、2014年の定期接種導入後速やかに減少した。年間の定点あたり報告数は、2000~2011年の年平均81.4人/年(範囲67.1-92.4人)から導入後3年の2017年時点で19.0人/年に減少し(-77%)<sup>9</sup>、以降も緩やかに減少がみられている(2019年18.0人/年)。人口動態統計(統計局.e-stat.go.jp)のデータ

によると、2000年から2017年の間に15歳未満人口は16%減少していたが、定点あたりの水痘患者報告数の減少はそれを大きく上回る著明な減少であり、定期接種導入の効果と言える(図3)。

図3で年齢群別の報告数に注目すると、2014年 以降の水痘患者報告数の減少には5歳未満の報告数 の減少が大きく寄与したことが分かる。定期接種対 象年齢に至っていない1歳未満の減少も目立つ。1 歳未満の報告数について、2000~2011年の年平均

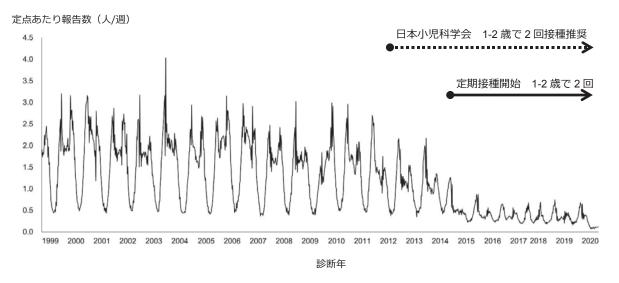


図2 感染症発生動向調査に基づく小児科定点あたり水痘患者報告数の推移. 2019 年第 14 週~ 2020 年第 34 週

点線矢印:日本小児科学会による水痘ワクチンの2回接種推奨開始

実線矢印: 水痘ワクチンの定期接種導入 (1-2 歳に 2 回)

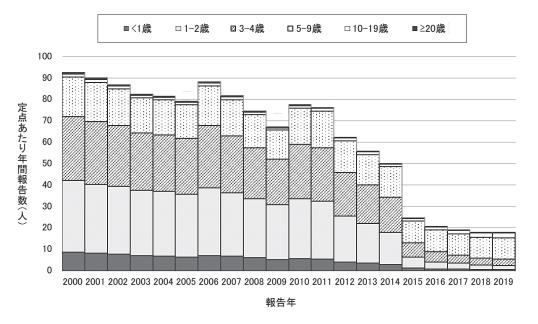


図3 感染症発生動向調査に基づく小児科定点あたり年齢別水痘患者年間報告数. 2000 ~ 2019 年. 2019 年は暫定値 (2020 年 7 月現在)

と 2017 年を比較すると、定期接種対象年齢を含む 1~4歳と同等の 88%の減少であった <sup>9)</sup>。その後も さらに減少が続いている。これに伴い、小児科定点 報告に占める 5歳未満の割合は、2000~ 2011 年の 年平均 77%から 2017 年は 39%、2019 年にはさら に低下して 30%となった(図 4)。1歳未満での水 痘罹患は幼児に比べ致命率が高く <sup>1)</sup>、また、小児期 の帯状疱疹発症のリスクでもある <sup>10)</sup> ことから、定 期接種導入により得られた乳児に対する間接効果は 単に水痘罹患者数の減少のみならず、重症度や予後 の観点からも VZV 感染症の疾病負荷の軽減に寄与していると考えられる。

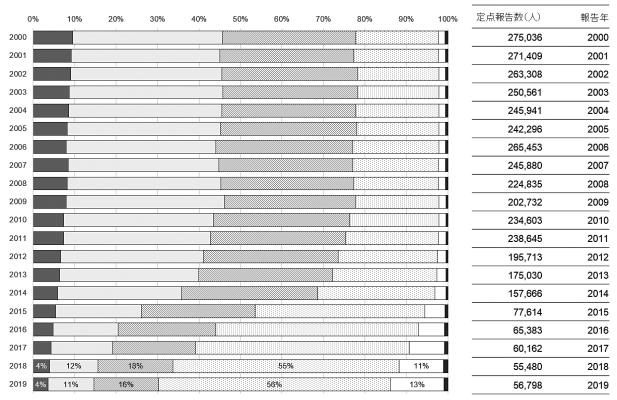
一方で、年長児の報告数は5歳未満と異なる推移を示している。5~9歳群の発症数は2000~2011年の年平均に比べ2017年時点で41%減少した。しかし、2019年には2回の定期接種機会のあった出生年群がすでに7歳となっているものの、2015年以降5~9歳群の報告数はほぼ横ばいで推移している(定点あたり9.7~10.1)。結果として相対的に5~9歳群の割合が増加して流行の中心的年齢となっ

てきている。

さらに、小児科定点報告には 10~19 歳群も少数 ながら含まれている。実際には 10~19 歳で水痘を発症すると、内科や皮膚科を受診する可能性もあり、小児科を受診するのは一部であると推察される。この年代の罹患状況の全体像を小児科定点報告で把握することは困難であるが、この年代の定点あたり報告数は減少がみられていない。今後の変化を注視していく必要がある。

#### 3. 感染症発生動向調查 水痘入院例全数報告

もうひとつのサーベイランスである水痘入院例全数報告は、定期接種導入直前の2014年9月19日(第38週)から開始された。水痘に罹患し24時間以上入院した者は年齢を問わず全例届出対象である。また、検査診断例に加えて、臨床診断のみでも報告対象に含まれる。さらに、他疾患で入院中に水痘を発症し、かつ、水痘発症後24時間以上入院した場合も届出対象となる。水痘入院例全数報告の目的のひとつに、年長児・成人の重症水痘症例数のモニタリ



■<1歳 □1-2歳 図3-4歳 □5-9歳 □10-19歳 ■≥20歳

**図4** 感染症発生動向調査に基づく小児科定点年間報告数と年齢分布. 2000 ~ 2019 年. 2019 年は暫定値(2020 年7月現在)

ングが挙げられる。また、予防接種歴、推定感染源、 合併症等の情報も併せて届けられており、入院を要 した重症例の背景を把握するために有用な情報が 得られている。

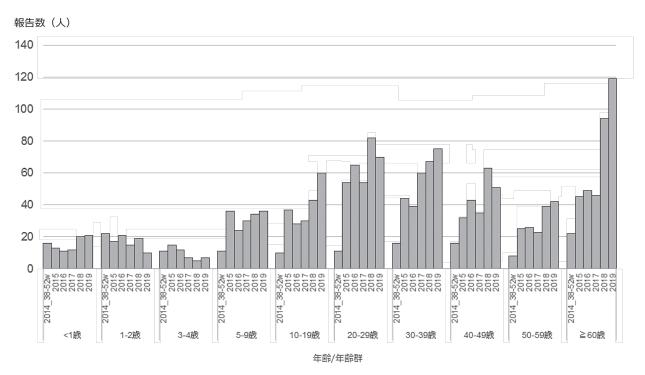
水痘入院例のうち、2019年時点で成人が73%を占めた(2020年7月暫定値)。水痘入院例の報告数は、全数届出制度が周知されてきた影響もあり多くの年齢群で増加傾向であるが、定期接種対象年齢が含まれる1~2歳群、3~4歳群では減少した。新規のサーベイランスでは、届出制度が広く認知されるまで報告数が過小評価となりやすい。その影響を正確に判断することは困難であるが、少なくとも1歳以上5歳未満では経年的に報告数が減少したことが示唆される(図5)。

# 4. 水痘入院例の水痘ワクチン接種状況 (図 6) と 推定感染源 (図 7)

先に示した感染症流行予測調査に基づく予防接種 状況の情報から、近年は定期接種対象者を含む年齢 群では2回接種者が多くを占めるようになってき た。これに対し、水痘入院例の1~4歳群の接種回 数別の割合は、「なし」55%、「1回」27%、「2回」7%、 (「あり回数不明」0.6%、「不明」11%)と、割合の順 が一般集団 (「2回」59.5%、「1回」29.5%、「なし」5.6% (「あり回数不明」3.8%、「不明」14.9%), 2018 年度感染症流行予測調査)) と逆転していた。ワクチンの2回接種が重症化予防に有効であることを示唆するものと考えられた。

一方で、 $1\sim4$  歳群、 $5\sim9$  歳群ともに1回接種者が報告数の30%前後を占め、breakthrough varicella の存在が示された。定期接種導入後の2015~2016 年に実施された Hattori らによる国内の水痘ワクチン (Oka 株) の有効性に関する症例対照研究では、1回接種、2回接種それぞれの有効性 (vaccine effectiveness) は補正値で76.9% (95%信頼区間58.1~87.3%)、94.7% (95%信頼区間86.0~98.0%) と報告されている  $^{11}$ 。2回接種率をより高く維持することで breakthrough varicella を含む水痘発症の予防と流行の抑制が期待される。

また、水痘入院報告例のうち26% (535人)で推定感染源に関する記載があり、そのうち39%が帯状疱疹患者からの感染が推定されると報告された。特に、20~49歳入院例の47%、50~69歳入院例の75%が帯状疱疹からの感染と推定されていた。また、1歳未満でもおよそ4分の1で推定感染源が帯状疱疹患者であった(図7)。感染源と考えられた



**図5** 水痘入院例 年齢群別報告数の推移 (2014 年第 38 週\*~ 2019 年第 52 週) \*2014 年は第 38 週~第 52 週までの 14 週間の報告数

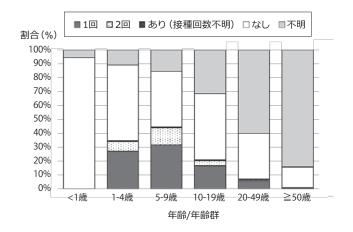


図 6 水痘入院例 年齢群別 予防接種状況 (2014 年第 38 週~ 2019 年第 52 週)

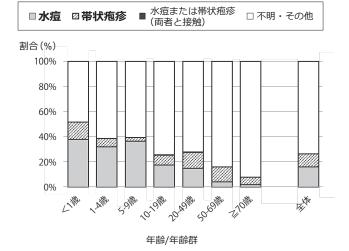


図7 水痘入院例 年齢群別 推定感染源の病型 (2014 年第 38 週~ 2019 年第 52 週)

帯状疱疹患者は、主に患者の父母、祖父母、同僚、 医療・介護従事者の職場における担当患者等であっ た。制約としては、一部の水痘入院例からの情報で あり、報告バイアスが存在する可能性はあるが、今 後の感染対策において帯状疱疹に対する対策の重要 性を示唆する貴重な情報と考える。

なお、水痘入院例の報告には60歳以上の高齢の報告が多数含まれた。しかし、これまでの国内の水痘流行状況、および、次に述べる年齢群別の抗体保有状況を考慮すると、60歳以上は多くの人が水痘罹患歴を持つ世代と考えられる。すなわち、報告の中に播種性帯状疱疹症例の紛れ込みが一定数存在する可能性が推察された。今後、届出基準のさらなる周知が必要であると同時に、VZV感染症の疾病負荷把握の観点からは播種性帯状疱疹の実態把握も重要な課題と考えられる。

## 5. 水痘抗体保有状況

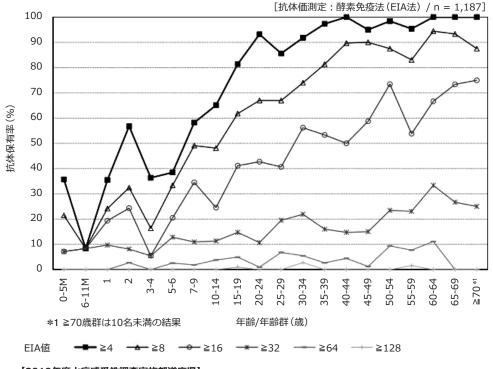
感染症流行予測調査では、2014年度から年齢群別の水痘抗体保有状況 (酵素免疫法; EIA 法による)の検討がなされている (https://www.niid.go.jp/niid/ja/y-graphs/667-yosoku-graph.html)<sup>7)</sup>。2019年度の結果 (図8)では、6~11か月齢群で最も低値を示し、以後2歳まで急峻に上昇した。しかし、3~4歳群、5~6歳群では2歳に比べEIA価4以上の割合が低下していた。定期接種機会のあった世代にあたり、実際の水痘患者数は明らかに減少しているが、今後も継続的な抗体保有状況の評価が注目される。なお、7~9歳群以降は年齢が上がるにつれて抗体保有割合も上昇し、35歳以上の各年齢群では95%以上の抗体保有割合を示した。年長児から成人に関しては多くが自然感染による抗体獲得と推察される。

# Ⅳ. 水痘感染対策における今後の課題

# Breakthrough varicella と年長児・成人の 水痘罹患

先述の通り、定期接種機会のあった世代において も、主に1回接種者で breakthrough varicella がみ られている。2019年時点では5~9歳群の半数は すでに定期接種機会のあった世代となりつつある が、小児科定点報告において報告数が下げ止まって いる。小児科定点報告では罹患者の接種歴の情報は 得られないが、breakthrough varicella の発生が含 まれている可能性も想定される。今後、水痘の流行 の抑制により水痘に対する免疫のブースターの機会 となっていた野生株VZVとの接触が減ることで、 二次性ワクチン不全を来す可能性が指摘されてい る。定期接種導入後、短期間ながら既にワクチン1 回接種歴ありの中学1年生、高校1年生における水 痘幾何平均抗体価が2015年度、2016年度に比べ 2017 年度時点では低下がみられたとの報告 12 もな されている。水痘流行の抑制が不十分であると水痘 のアウトブレイク発生のリスクとなる。

また、水痘ワクチンの定期接種機会のなかった年 長児や成人の水痘罹患の増加、すなわち水痘罹患年 齢の上昇が懸念されている。実際、図1に示され たように10代の予防接種率は非常に低いままであ



# 【2019年度水痘感受性調査実施都道府県】

千葉県、東京都、神奈川県、大阪府

**図8** 年齢/年齢群別の水痘抗体保有状況,2019年\*<sup>2</sup>. (2019年度感染症流行予測調査.) \*2 主に2019年7~9月に採取された血清の測定結果:2020年7月現在暫定値

り、水痘ワクチン未接種の年長児や若年成人が流行 抑制により感染を免れて、かつ、対策をとらないま まであると、今後感受性者の多い世代として残って しまう可能性がある。成人での水痘罹患は重症化の リスクであり、長期的にみると、感受性者が多い成 人集団の中での水痘アウトブレイクとそれに伴う重 症例の増加が懸念される。

より確実な水痘予防と流行の抑制には2回のワクチン接種率を高く維持する必要がある。モデリングによる検討では中程度(30~70%)の接種率が長期間維持されると、罹患年齢のシフトにより水痘関連の死亡率と罹患率が増加する可能性が指摘されている。一方で、80%以上の接種率が維持される場合には罹患年齢の変化による罹患率の増加のリスクはほとんどみられないとされている「3」。接種率を高く維持することで個人予防にとどまらず、より有効な集団免疫としても寄与することを示唆している。

今後、定期接種対象者における2回の接種率を高く維持するとともに、サーベイランスによる年長者の水痘報告数の注視、さらにキャッチアップ接種等、年長児、成人の感受性者対策が望まれる。

#### 2. 帯状疱疹予防

前述のとおり、帯状疱疹患者は水痘の重要な感染源となっている。

国内の帯状疱疹の罹患率は、水痘ワクチン定期接種導入以前から、国内における60歳以上の帯状疱疹患者数の増加、罹患率の上昇が複数の長期にわたるコホート研究により指摘されていた<sup>14,15)</sup>。さらに、定期接種導入後、小児における水痘流行抑制によりブースター機会の減少による帯状疱疹患者の増加の可能性が議論されている。既に定期接種化後2014年から2017年の間に子育て世代の20~49歳における帯状疱疹の罹患率の年ごとの上昇の割合が他の年齢群に比べ大きくなっていることが報告されている<sup>16)</sup>。

ノルウェーにおけるモデリングによる検討では、 水痘、帯状疱疹の併行した予防策の重要性が示され ている。その検討によると、これまでの水痘の罹患 状況から、小児への水痘ワクチン定期接種を単独で 実施した場合には、水痘罹患率は総じて減少するも のの、帯状疱疹の発症率は一過性に増加し、70年 後になってやっと定期接種導入前の半分となると算出されている。しかし帯状疱疹ワクチンを併行して導入すると、帯状疱疹ワクチンの接種率が高い場合、帯状疱疹発症率の上昇の程度が抑制される。さらに、不活化帯状疱疹ワクチンの予防効果の持続期間が長いほど水痘ワクチンの定期接種導入後の帯状疱疹発症率の増加を抑制できる可能性が示されている「70。不活化帯状疱疹ワクチンは比較的新しいワクチンのため、今後のさらなる知見が待たれる。

現在、日本においても2種類の帯状疱疹予防のためのワクチンが使用可能となった。2016年3月に乾燥弱毒水痘生ワクチンの効能・効果に「50歳以上の者に対する帯状疱疹の予防」が追加され、また、乾燥組み換え帯状疱疹ワクチン(サブユニットワクチン)が2018年3月に承認、2020年1月に販売が開始された。サブユニットワクチンは免疫不全者も含めて接種が可能で、50歳以上を対象に2回、筋肉内接種を行う。

VZV 感染症の制御においては長期的視野で水痘 予防、帯状疱疹予防を両輪で進めてゆくことが望ま れる。

#### 3. 海外の流行・予防接種状況

世界で水痘ワクチンを定期接種に導入している国は、2020年1月現在40か国(部分的導入国を含む.他、リスクを有する人のみ対象とする8か国)<sup>18)</sup>と依然一部の国にとどまっており、アジア諸国では導入しているのは日本と韓国に限られている。また、水痘の特徴として熱帯地域では水痘は小児期後半から青年期に罹患することが多く、思春期から若年成人の感受性者の割合が大きいことが知られている<sup>2,19)</sup>。

国際的な往来が増加しているなか、国内語学学校への海外からの留学生の中で発生した水痘アウトブレイクの報告もなされている<sup>20)</sup>。国内で成人での水痘や帯状疱疹患者が増加すれば、海外からの留学生や研修生が国内で接触、水痘に罹患するといった同様の事例が今後も引き続き発生する可能性は否定できない。受入施設等の関係機関への情報提供とともに双方の感受性者対策が重要である。

#### おわりに

2014年10月の水痘ワクチンの定期接種導入後、

定期接種対象年齢の水痘患者数は早期に著明に減少した。しかし、さらなる VZV 感染症の制御にはサーベイランスによる発生動向の注視とともに水痘ワクチンの2回接種率を高く維持すること、年長児、成人の感受性者対策、帯状疱疹ワクチンの活用といった、水痘、帯状疱疹の2つの病態それぞれに対する予防のアプローチを要する。

水痘、帯状疱疹ともに合併症を含めた疾病負荷は 大きく対策の意義は大きい。長期的な視野での積極 的な取り組みが望まれる。

#### 謝辞

本稿を作成するにあたり、感染症発生動向調査ならびに感染症流行予測調査に関係された全国の自治体、保健所、地方衛生研究所等の関係者皆様、医療機関の皆様に深謝いたします。

利益相反はありません。

## 文 献

- 1) Meyer PA, Seward JF, Jumaan AO, et al. Varicella mortality: Trends before vaccine licensure in the United States, 1970-1994. J Infect Dis. 2000; **182**: 383-390.
- 2) American Academy of Pediatrics. Varicella-Zoster Virus Infections. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al, eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018: 869-883.
- 3) LaRussa PS., Marin M. Varicella-Zoster Virus. Nelson Textbook of pediatrics 20th ed. Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, et al. Elsevier, Philadelphia, 2015: 1579-1586.
- 4) Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, et al. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. Lancet 1974; 2: 1288-90.
- 5) 落合 仁, 庵原 俊昭. 2度の水痘流行を経験した保育園に おける水痘ワクチンの効果の検討. 日小医会報. 2013; 46: 159-162.
- 6) Yoshikawa T, Kawamura Y, Ohashi M. Universal varicella vaccine immunization in Japan. Vaccine. 2016; **34**: 1965-1970.
- 7) 国立感染症研究所感染症疫学センター. 感染症流行予測 調査グラフ. https://www.niid.go.jp/niid/ja/y-graphs/667yosoku-graph.html
- 8) 崎山 弘,城 青衣,梅本 哲ら.全国調査による定期予防 接種の離籍接種率調査:2017年・2018年調査.外来小児 科.2019; **22**(4):462-469.
- 9) Morino S, Tanaka-Taya K, Satoh H, et al. Descriptive epi-

- demiology of varicella based on national surveillance data before and after the introduction of routine varicella vaccination with two doses in Japan, 2000-2017. Vaccine. 2018; 36(40): 5977-5982.
- 10) Guess HA, Broughton DD, Melton LJ 3rd, et al. Epidemiology of herpes zoster in children and adolescents: a population-based study. Pediatrics. 1985; **76**(4): 512-7.
- Hattori F, Miura H, Sugata H, et al. Evaluating the effectiveness of the universal mmunization program against varicella in Japanese children. Vaccine. 2017; 35: 4936-4941.
- 12) 伴 英子. 小学生、中学生、高校生における水痘ワクチン 接種と水痘抗体保有状況. 慶應保健研究. 2019; **37**(1): 47-51.
- 13) WHO. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014. WER. 2014; **25**(89): 265-288.
- Toyama N, Shiraki K, Miyazaki Dermatologist Society, J Med Virol. 2009; 81: 2053-2058.
- 15) 倉本 賢.皮膚感染症を予測するパラメーター検討Part 1

- (総論). 日本臨床皮膚科医会雑誌. 2017; 34(6): 688-694.
- 16) Toyama N, Shiraki K, for the Miyazaki Dermatologist Society. Universal varicella vaccination increased the incidence of herpes zoster in the child-rearing generation as its short-term effect. J Derm Sci. 2018; 92: 89-96.
- 17) Marchetti S, Guzzetta G, Flem E, et al. Modeling the impact of combined vaccination programs against varicella and herpes zoster in Norway. Vaccine. 2018; **36**: 1116-1125.
- 18) WHO. Immunization, Vaccines and Biologicals. Data, statistics and graphics. https://www.who.int/immunization/monitoring\_surveil lance/data/en/
- 19) Noorul Fatha, Li Wei Ang, Kee Tai Goh. Changing seroprevalence of varicella zoster virus infection in a tropical-city state, Singapore. Int J Infect Dis. 2014; 22: 73-7774.
- 20) Takaya S, Kutsuna S, Katanami Y, et al. Varicella in Adult Foreigners at a Referral Hospital, Central Tokyo, Japan, 2012-2016. Emerg Infect Dis. 2020; **26**(1): 114-117.