総 説

弱毒生ウイルスワクチン混合接種の現状

川 上 勝 朗*

PRESENT STATUS OF COMBINED ATTENUATED LIVE VIRUS VACCINE

Katsuro KAWAKAMI

Department of Pediatrics, Osaka Medical College

〔受付：8月21日，1974年〕

はじめに

2種以上の異なる弱毒生ウイルスワクチンを混合接種することの利益は，言うまでもなくその実用的価値にある。

現在，わが国で通常，用いられているワクチンは，定期接種として種痘，ポリオ，DPT 3混およびジフテリアトキソイド，結核予防法によるBCG，勧奨接種として日本脳炎，インフルエンザのワクチンがあり，そして任意接種として高度弱毒麻疹生ウイルスワクチンがある。

これらのワクチンは，それぞれ接種方法が定められているのであるが，その多くは小児とくに乳幼児が接種対象であつて，接種スケジュールの調整は定期，勧奨接種の実施主体である市町村や，実際に接種を担当する医師にとつて悩みの種である。実施規則に定められた接種方法に従つてスケジュールを組むと，どうしても過密スケジュールにならざるを得ず，頻回の接種により接種担当者の労働時間の増加をまねくいつぱうで，被接種者側の条件はともすれば無視されがちとなり，接種をうける子供たちの健康状態の良好である時期に接種を行なう，というワクチン接種の原則が守られがなくなり，ひいては予防接種異常反応，事故を誘発し，接種率を低下せしめることにもなる。

いまいちゆとりのある接種スケジュールが必要であるし，そうすることにより予防接種事故を防止し，接種率

を高め，予防接種の効果を向上させることも可能とならう。

当然のことながら，ここにおいて考えられるのは，2種以上の異なるワクチンを組み合わせて混合ワクチンとし，接種回数を減らすということである。

現在，市販され，任意接種として用いられている高度弱毒麻疹生ウイルスワクチンは，接種者の $1/3 \sim 1/2$ に発熱反応を伴うが，その予防効果は麻疹ワクチン研究協議会の罹患調査¹⁾によつてもきわめて優秀である。これに加えて，新しく開発されてきた弱毒生ウイルスワクチンとして風疹とムンプスのワクチンが登場した。わが国でも独自の開発がすすみ風疹ワクチン研究会，ムンプスワクチン研究会などの全国組織での大規模な試験接種により，副反応はいずれもきわめて軽く，免疫効果もすぐれていることが，ほぼ確実であり，その実用化も近いワクチンである。

これらのワクチンをまとめて2種，3種の混合弱毒生ウイルスワクチンとして用いることにより，1回の接種でこれらの疾患に対する免疫を獲得せしめることができれば，医師にとつても被接種者にとつても，肉体的負担，時間的負担を大巾に軽減できようし，また接種の費用も総体として安価におさえることができるだろう。したがつて，その実用的価値は大きなものがある。

このようにワクチン接種スケジュールを単純化したいという要求は，米国において弱毒生ウイルス混合ワクチン試験接種をへて現在では広く実用化され実をむすんだ。すなわち，1971年，Committee on Infectious Dis-

* 大阪医科大学小児科

eases of the American Academy of Pediatrics および Public Health Service Advisory Committee on Immunization Practices によつて、その実用化に関し意見の一致をみ、市販され広く用いられるようになった。その商品名は M-M-R (麻疹・ムンプス・風疹 3 混), M-R Vax (麻疹・風疹 2 混), Biavax (ムンプス・風疹 2 混) でメルク社から発売され、1972 年末までにおおよそ、それぞれ 1,308,000 doses, 3,557,000 doses, および 695,000 doses 出荷され、1973 年になつて麻疹・ムンプス 2 混ワクチンが M-M-Vax の商品名で登場した。

解決すべき問題点

弱毒生ウイルスワクチン混合接種における問題点を考えてみよう。

第 1 に、どの疾患を対象としてワクチン混合の組み合わせを必要とするか。これは、その地域で流行するウイルス病がどのようなものであるか、その疫学的諸条件によつて異なるであろう。

第 2 に、抗体産生効果、予防効果が十分なるものでなければならない。生ウイルスワクチンであるからには接種個体で、あるレベルのウイルス増殖が起こらなければ抗原刺激とならず、免疫がえられない。2 種以上の弱毒生ウイルスを混合接種したとき、それぞれのウイルスが適当に増殖し、抗体を産生するかどうか、単独ワクチンと異なり、2 種以上のウイルスが同じ個体で同時に増殖するときに、相互に干渉現象を惹起し、その増殖が著しくそこなわれることがあれば、抗体産生も不十分になる可能性があるし、それでは混合接種の意味がない。

第 3 に、副反応の問題がある。混合接種に伴う臨床反応が、単独接種で認められるものの相加的、あるいは、別種の異常反応を引き起こしたりすることはないかどうか。実用上、安心して用いることができるかどうか。

第 4 に、免疫持続期間が、単独接種に比し劣ることなく、長期間維持されることを期待しうるかどうか。これはワクチン接種年齢の決定、追加接種または再接種の必要性の有無とも関連がある。

このような問題点をふまへつつ研究開発を進めることが必要である。

弱毒生ワクチン混合接種、同時接種の歴史

文献でみると 2 種以上の異なる弱毒生ウイルスワクチンの混合接種、あるいは同時接種の報告はかなり古い歴史をもっている。1939 年に、Peltier ら²⁾が黄熱病弱毒生ウイルスワクチンと痘そうワクチンを混合して scrach 法で用いた報告があり、その後も同じ組み合わせの接種報告がみられる^{3,4,5)}。この黄熱・痘そうの 2 種混合弱毒

ワクチンは実用化されて、当時の仏領アフリカにて 2000 万人以上に用いられたと記載されている⁴⁾。

Enders による ウイルス組織培養法の成功を契機としてウイルス学は画期的発展をとげ、この基礎のもとにポリオ弱毒生ウイルスワクチンが開発され、つづいて麻疹弱毒生ウイルスワクチンも開発された。したがって、弱毒生ウイルスワクチンの同時接種、あるいは混合接種も、これらのワクチンを加えて行なつた報告がみられるようになった。1964 年、Meyer らは⁶⁾、麻疹、痘そう、黄熱のワクチンを小児に接種前混合して皮下接種として用いた。そして安全、有効であると報告している。

つづいて 1966 年、Weibel^{7,8)}、Budd⁹⁾、Kalabus¹⁰⁾、Sherman¹¹⁾、Villarejos¹²⁾らにより痘そうワクチンと弱毒あるいは高度弱毒麻疹生ウイルスワクチンの混合接種、または部位を変えての同時接種が行なわれ、単独接種に劣らぬ成績が報告されている。

また 1965 年、Froeschle ら¹³⁾は、ポリオ弱毒生ワクチン経口投与と γ -グロブリン併用の麻疹弱毒生ワクチンの同時投与を少数の小児につき行ない好成績であつたという。

さて、その後に開発された風疹、ムンプスの弱毒生ワクチンを用いた混合接種についての状況はどうか。これらに麻疹ワクチンを加えた 2 混、3 混ワクチンの研究報告では、米国の Hilleman グループの精力的業績がある¹⁴⁻²⁰⁾。また、Krugman^{21,22)}、Prinzie²³⁾、Saidi²⁴⁾、Smorodintsev²⁵⁾、Landrigan²⁶⁾らの報告が相つぎ、わが国でも辻²⁷⁾、川西²⁸⁾、川上²⁹⁾、南谷³⁰⁾、山西³¹⁾、磯村³²⁾などによつて活発な研究が行なわれてきている。

さらに別のワクチン組み合わせとして Karchmer³³⁾らは麻疹、ムンプス、ポリオ、痘そうワクチンの同時接種を報告しており、最近、Ruben³⁴⁾は、痘そう、麻疹、黄熱の弱毒生ウイルスワクチンに加えて、ジフテリア―百日咳―破傷風の不活化 3 混ワクチン同時接種まで試みている。

さて、わが国における弱毒生ウイルスワクチンの混合接種を進めてゆくに当たつて、その対象としてどのワクチンをえらぶべきであろうか。さしあたつては麻疹、ムンプス、風疹の弱毒生ウイルスワクチンであろう。その必要性については 1971 年 3 月の第 1 回風疹ワクチン研究会・麻疹ワクチン研究協議会合同総会において今後の課題として記録され、かつ、その研究成果は 1973 年度の麻疹・ムンプス・風疹ワクチン研究会合同総会において第 1 回の研究報告として呈出されるに至つた。

そこで著者は、これら麻疹、ムンプス、風疹の 3 種の弱毒生ウイルスワクチンを用いての 2 種混合、3 種混合ワクチンに関する内外の研究報告、著者らの成績をとり

表1 前抗体陰性児における麻疹・ムンプス2種混合接種と単独接種の血清抗体反応 (Buynak ら)

ワ ク チ ン			同 型 抗 体 反 応*			
種 類		TCD ₅₀ /dose	抗体陽転%		抗 体 価	
					範 囲	平均値
混 合	Moraten 麻疹	4,000	37/38	97	< 5~640	69
	Jeryl Lynn ムンプス	3,000	37/38	97	< 1~ 64	7
単 独	Moraten 麻疹	4,000	7/ 7	100	20~160	54
	Jeryl Lynn ムンプス	9,000	29/29	100	2~128	7
混 合	Enders 麻疹	1,600	13/13	100	20~640	61
	Jeryl Lynn ムンプス	1,600	10/13	77	< 1~ 32	5
単 独	Enders 麻疹	10,000	29/29	100	20~160	63
	Jeryl Lynn ムンプス	9,000	22/22	100	1~ 16	6

* 麻疹は HI 抗体, ムンプスは中和抗体

表2 ワクチン接種後5日~12日における最高体温と発疹

(Buynak ら)

ワ ク チ ン		最高体温および発疹の数(%)				
		<37.2°C	37.2~38.3°C	38.3~39.4°C	39.4~40.5°C	発 疹
混 合	Moraten 麻疹	20(52.6%)	14(36.8%)	4(10.5%)		1(2.6%)
	Jeryl Lynn ムンプス					
単 独	Moraten 麻疹	5(71.4%)	1(14.3%)	1(14.3%)		1(14.3%)
	Jeryl Lynn ムンプス	16(55.2%)	12(41.4%)		1(3.4%)	
混 合	Enders 麻疹		3(23.1%)	8(61.5%)	2(15.4%)	4(30.8%)
	Jeryl Lynn ムンプス					
単 独	Enders 麻疹	7(24.1%)	8(27.6%)	8(27.6%)	6(20.7%)	1(3.4%)
	Jeryl Lynn ムンプス	13(59.1%)	6(27.3%)	3(13.6%)		

まとめ、以下にその現状と問題点につき述べる。

弱毒生ウイルスワクチン混合接種の現状

1. 麻疹・ムンプス2種混合弱毒生ウイルスワクチン Buynak らの Hilleman グループの報告¹⁵⁾をみると、麻疹ワクチンに Enders 弱毒 ワクチンと、Moraten³⁵⁾ (More Attenuated Enders を意味する) 高度弱毒生ワクチンを用い、ムンプスワクチンとして Jeryl Lynn ワクチンを用い、生後10か月から13歳まで平均3.8歳の小児に混合皮下接種し、大要、表1、2の抗体、臨床反応成績を得ている。Moraten 麻疹と Jeryl Lynn ムンプス2混では麻疹、ムンプスの抗体陽転は良好であるのに、比較的強毒な Enders 麻疹と Jeryl Lynn ムンプス2混ではムンプス抗体陽転が不良で77%にとどまっている。臨床反応については、元来、ムンプスワクチン単独

接種^{36,37)}では、小児にこれといった症状はでない。麻疹ワクチン単独では Enders ではかなりの、Moraten では軽度の、発熱反応が接種後5~12日にみられるのが通常であるが、2混で用いたとき、Moraten と Jeryl Lynn 混合では臨床反応の増強はない。Enders と Jeryl Lynn 2混はこの成績では発熱が単独よりも強いが、少数例であるので有意かどうかわからない。

最近の Weibel²⁰⁾らの報告は Moraten-Jeryl Lynn 2混を6歳以下の334名の小児に用いており麻疹抗体陽転99%、ムンプス抗体陽転96%、平均抗体価も単独に比し劣らず、両者間の抗体抑制現象はなく、臨床反応も Moraten ワクチン単独接種時にみられると同様な、軽度の発熱がみられたくらいで、副反応の増強はなく、この2混が満足すべき成績をえたことを報告している。

さて、著者らは麻疹ワクチンとして微研の CAM 試

表3 前抗体陰性児における麻疹 CAM またはシュワルツワクチンとムンプス Urabe 株ワクチンの2種混合と単独接種の抗体反応および臨床反応 (川上ら)

ワ ク チ ン			例 数	HI 抗体反応		臨 床 反 応	
種	類	TCD ₅₀ /dose		陽転率(%)	抗体価平均値	発熱(%)	発疹(%)
混 合	CAM 麻疹	10 ^{4.3} —10 ^{5.4}	134	97.8	2 ^{6.3}	22.4	5.1
	Urabe ムンプス	10 ^{5.2} —10 ^{6.7}		98.5	2 ^{3.2}		
単 独	CAM 麻疹	10 ^{4.3} —10 ^{5.4}	130	100	2 ^{6.5}	43.8	9.2
	Urabe ムンプス	10 ^{5.2} —10 ^{6.7}	172	87.2	2 ^{2.9}	2.3	—
混 合	シュワルツ麻疹	10 ^{3.7}	23	100	2 ^{7.4}	39.1	10.0
	Urabe ムンプス	10 ^{5.2} —10 ^{6.7}		100	2 ^{3.1}		
単 独	シュワルツ麻疹	10 ^{3.7}	40	100	2 ^{7.3}	47.5	15.0

表4 前抗体陰性児における麻疹シュワルツワクチンとムンプス Torii 株ワクチンの2種混合と単独接種の抗体反応および発熱率 (川上ら)

ワ ク チ ン			例 数	HI 抗体反応		発熱率(%)
種	類	TCD ₅₀ /dose		陽転率(%)	平均抗体価	
混 合	シュワルツ麻疹	5×10 ³	13	100	2 ^{7.1}	30.8
	Torii ムンプス	10 ^{5.4}		30.8	2 ^{0.6}	
単 独	シュワルツ麻疹	5×10 ³	26	100	2 ^{7.3}	65.4
	Torii ムンプス	10 ^{5.4}	109	63.3	2 ^{2.3}	3.7

験ワクチンと武田のシュワルツ試験ワクチンを用い、ムンプスワクチンとして微研の Urabe 株ワクチンを用い、その2種混合を行なってみた。表3がその大要であり、昭和44年10月から翌年12月まで、秋、冬に実施し、生後10か月から10歳までの前抗体陰性児の成績を集計した。表3のように抗体反応は満足すべきものであり、単独接種に劣っていない。興味あるのは臨床反応で単独接種のCAMにおいて130名中、43.8%に37.5°C以上の発熱をみたのが、ムンプスワクチンとの2混接種では発熱率22.4%に半減し、発疹もまた減少した。

シュワルツ麻疹ワクチンは単独接種の発熱率47.5%であり、ムンプスワクチンとの2混では39.1%と少しの減少であり、CAM-Urabe 2混ほどの著明な発熱率低下はみえていない。麻疹の平均抗体価はシュワルツ群の方がCAM群より約2倍高値である。抗原性の差はムンプスワクチンを混合した場合の臨床反応としてみとめられる発熱率の低下の程度と相関するのではないと思われる。

その後に行なつたシュワルツ市販ワクチンと武田製ムンプス Torii G 試験ワクチン(BK 22 CE 3)の単独、2種混合の成績の大要は表4のごとくである。第1にムンプス Torii 単独でも HI 抗体陽転率 (HI 価4倍以上)

が63.3%と不十分である。第2に少数例ながらシュワルツ麻疹との2混接種でさらにムンプス HI 陽転率は低下し30.8%と半減し、ムンプスの側の抗体反応抑制が著しくみられた。これは表1の Enders-Jeryl Lynn と少し類似している。第3にシュワルツ麻疹ワクチンに由来する発熱率も単独の65%から2混の30.8%に半減した。

阪大微研、山西³¹⁾らは現行の市販 CAM 麻疹ワクチンよりも強毒である CAM A-4 ワクチン(10⁵TCD₅₀)を単独で133人の小児に用い、その発熱率は43.6%であって、抗体測定した104名の陽転率は100%。一方、CAM-A-4 をムンプス U-Am-6 ワクチン(10⁶TCD₅₀)と混合で89名に用い、発熱率31.5%と低下をみたが、抗体陽転は麻疹、ムンプスともに100%であること、市販の麻疹 CAM 70 ワクチンをムンプスワクチンと混合接種で用いるとき、同様に発熱率が低下するが、ムンプスワクチンのウイルス接種量を10⁴から10³に下げて混合で用いると、発熱率の低下がなく、そしてムンプスの抗体陽転率が、10⁴での94%から、10³では41.7%に著減したことなど、要するに麻疹ワクチンとムンプスワクチンを混合で用いるとき、ワクチンの弱毒レベル、接種ウイルス量により、臨床反応、抗体反応が変化することを指摘している。

南谷ら³⁰⁾も、千葉杉山株麻疹ワクチンと微研 Urabe

表5 微研製麻疹・ムンプス2混ワクチン lot MM 01 を前抗体陰性児に接種した
抗体反応と臨床反応 (川上ら)

MM 01, 2 混	TCD ₅₀ /dose	例数	抗体反応*		臨床反応	
			陽転率 %	平均抗体価	発熱(%)	発疹(%)
CAM A-4 麻疹	5×10 ⁵	54	100	26.5	25.9	7.4
U-1005-Am 9 ムンプス	10 ⁵		100	23.1		

* 麻疹は HI 抗体, ムンプスは中和抗体

株ムンプスワクチンを混合で用い、発熱率は麻疹単独に比し著差はなかったが、最高体温低下の傾向を認めている。

磯村³²⁾も、麻疹、ムンプス2混接種をウイルス量を変えて試み、麻疹のウイルス量を減少させるとき、10倍希釈ワクチンでは、単独では100%のtakeを示すのに、ムンプスワクチンとの混合で、抗体陽転率が60%に減少したことを述べている。

1973年度の麻疹ワクチン研究協議会、ムンプスワクチン研究会、風疹ワクチン研究会(会長、予研・宍戸 亮氏)の研究事業として混合ワクチンが取り上げられ、阪大微研・奥野のMMO1麻疹・ムンプス2混ワクチンが検討された。表5は、MMO1について著者らの接種例をまとめたものである。

抗体反応は麻疹、ムンプスともに100%の陽転率を示し良好である。発熱率は25.9%となつている。CAM A-4麻疹ワクチンがMMO1に含まれる麻疹ワクチンであり、この単独接種対照は行なっていないが、山西らの示した前述のCAM A-4単独の発熱率は43.6%であつて、明らかに発熱反応の抑制がみられると言えよう。

以上の成績からして麻疹弱毒生ウイルスワクチンとムンプス弱毒生ウイルスワクチンを混合接種するとき、生体内における両ウイルスの増殖は相互に干渉現象を惹起し、ウイルス増殖抑制によつてときには十分なる抗原刺激たり得ず、ひいては抗体産生の低下を招来することが

ある。かならずしも単独接種で用いる適当なワクチンを、そのまま混合してよい結果が得られるとは限らないのであつて、ウイルス株の弱毒レベル、ウイルス接種量の2条件を考慮してワクチンの配合を行なうことが必要であり、この条件を満足せしめる混合ワクチンでは、麻疹ワクチンによる発熱率を低下せしめ、しかも抗体反応は著明な抑制を示さないという有利な現象が起こりうる。

2. 麻疹・風疹2種混合弱毒生ウイルスワクチン

Villarejos ら¹⁰⁾は、麻疹 Moraten 高度弱毒生ワクチン(10³ TCD₅₀/dose)と風疹 HPV-77 DE-5 弱毒生ワクチン(10³ TCD₅₀/dose)の混合ワクチンをフィラデルフィアの小儿127名に皮下接種した。HI 抗体陽転は麻疹100%,風疹97%。HI 平均値はそれぞれ119倍と48倍である。

風疹弱毒生ウイルスワクチンの単独接種^{38,39)}では、小児ではほとんどみるべき臨床反応はないのであるが、この2混ワクチン接種では麻疹 Moraten ワクチンの単独接種で発熱反応が起こる接種後5日から12日までの期間に、やはり軽度の発熱反応があつたが、風疹ワクチンに起因して起こる関節痛や関節炎の症状はみられなかつたということである。彼らはコスタ・リカの小児でも同じワクチンを用いて同様の成績を得ており、この2混ワクチン接種が、これを構成するそれぞれの麻疹、風疹ワクチンの単独接種と比較して抗体反応に有意差のないことを報告している。Krugman²²⁾もまた同じMoraten と HPV-77 DE-5 の2混ワクチンを37人の小

表6 前抗体陰性児における麻疹 CAM・風疹 RA 27/3, 2混ワクチンと
単独接種の比較成績 (川上ら)

ワ ク チ ン		ウイルス 接 種 量	例 数	HI 抗体反応			発 熱	
				陽 転 数	陽転率(%)	平均抗体価	数	率(%)
混 合	CAM 麻疹	10 ^{4.2} *	17	16	94.1	156	8	47.1
	RA 27/3 風疹	160**		16	94.1	82		
単 独	CAM 麻疹	10 ^{4.2} *	59	59	100	270	40	67.8
	RA 27/3 風疹	160**	23	23	100	252	0	0

* TCD₅₀/dose, ** PFU/dose

表 7 前抗体陰性児における麻疹・風疹 2 混ワクチン
(武田 lot II-4) 接種成績 (川上ら)

lot II-4	ウイルス量 (PFU)	例 数	抗 体 反 応			臨床反応	
			陽 転 数	陽転率(%)	平均 HI 価	発熱(%)	発疹(%)
シュワルツ麻疹	10 ^{5.1}	23	22	95.7	25.4	30.4	13.0
TO-336-G 風疹	10 ^{4.4}		23	100	26.5		

児に接種し、その抗体産生はすぐれており、両ワクチン間に干渉のないことを確認した。Landrigan²⁶⁾は高度弱毒麻疹生ワクチンのウイルス量を 2,000 TCD₅₀ と 7,900 TCD₅₀、風疹 HPV-77 DE-5 ワクチンのウイルス量を 7,900 と 10,000 TCD₅₀ の 2 段階、計 4 lots の異なるウイルス量を含む 2 混ワクチンを 197 人の小児に接種したが、抗体陽転率および HI 価平均値は、麻疹 96%、80 倍、風疹 93%、87 倍で、用いたウイルス量の範囲内ではウイルス量の大小による有意差はなく、また、それぞれの単独接種と比較しても抗体反応に有意差がないことを指摘している。

著者は表 6 に示すごとく微研 CAM 試験ワクチンと Plotkin の開発した風疹 RA 27/3 ワクチンを生後 8 か月から 8 歳までの小児 17 名に混合接種した。HI 抗体陽転率および HI 平均値は、麻疹 94.1%、156 倍、風疹 94.1%、82 倍であつて、その発熱率は 47.1% であつた。単独接種対照群では同じ麻疹 CAM を 59 名に接種し、100% 陽転、HI 平均値 270 倍であり、風疹 RA 27/3 単独のそれは 23 名に接種して 100%、252 倍を示している。すなわち著者の成績から、この組み合わせでの 2 混接種で抗体陽転率は、まずまずであるが、平均抗体価は、単独接種に比し麻疹において 2 倍弱、風疹において 3 倍強の低下がみとめられ、発熱反応が麻疹単独に比し少しく低下する傾向にある。風疹 RA 27/3 の接種ウイルス量が 160 PFU と少量である(標準量は 800 PFU)ことが、風疹抗体価の著しい低下を来した原因かもしれない。

また、1973 年度の麻疹、風疹、ムンプスワクチン研究会の事業として武田製の麻疹・風疹 2 混ワクチン (lot II-4) の試験接種が全国的に行なわれたが、表 7 は著者の行なつた症例のまとめである。麻疹、風疹とも抗体陽転率、抗体価平均値いずれも満足すべきものを示してい

る

以上、麻疹・風疹 2 種混合弱毒生ウイルスワクチンは、相互の干渉による抗体産生の抑制は、あつたとしても軽度で平均抗体価が若干、低値となるが、抗体陽転率に著しい影響を及ぼすほどではない。臨床反応も麻疹ワクチンに由来する発熱反応がみられるが、そのほかの異常反応はみられず、良好なる成績を示した。

3. ムンプス・風疹 2 種混合弱毒生ウイルスワクチン
ムンプス弱毒生ワクチン^{86,87)}、風疹弱毒生ワクチン^{88,89)}いずれも単独接種では小児に発熱その他、これといった臨床反応を認めない。この両者を混合接種したときの抗体反応、臨床反応はどのようなものであるか、Weibel¹⁷⁾は、ムンプス Jeryl Lynn ワクチン (5 × 10⁸ TCD₅₀/dose) と、風疹 HPV-77 DE-5 ワクチン (10⁸ TCD₅₀/dose) を混合して、生後 7 か月から 7 歳までの小児 415 名に接種し、表 8 のような良好な抗体反応を得ている。この成績は、おのおのを単独接種して得られるものと同様であつて、臨床反応についても発熱や、関節症状はなかつたという。

著者らは TO-336 G 風疹ワクチン (武田製) を Urabe 702 ムンプスワクチン (微研製) の 2 混接種と、7105 風疹ワクチン (微研製) と Urabe 4601 ムンプスワクチン (微研製、lot 702 をクローニングし改良したワクチン) の 2 混接種を行ない、それぞれの単独接種と比較した (表 9)。

風疹の抗体反応は TO-336 G も、7105 ワクチンも 2 混、単独いずれもきわめてすぐれており、抗体価も高値である。しかし、ムンプスワクチンの抗体反応は lot 702 ワクチンが単独接種では比較的良好であるが、TO-336 G 風疹ワクチンとの 2 混において陽転率が著減した。lot 702 を改良した lot 4601 ムンプスワクチンは、風疹 7105

表 8 風疹 HPV-77 DE-5・ムンプス Jeryl Lynn 2 種混合ワクチン接種、
前陰性小児の抗体反応 (Weibel ら)

例 数	風 疹 HI 抗 体			ムンプス中和抗体		
	陽 転 数	陽転率(%)	抗体平均値	陽 転 数	陽転率(%)	抗体平均値
415	390	94	35.9	397	96	6.8

表 9 風疹ワクチン・ムンプスワクチン2種混合接種、前抗体陰性小児の HI 抗体反応と発熱反応 (川上ら)

ワ ク チ ン		ウイルス 接 種 量	例 数	HI 抗体反応		発熱 %
				陽転率(%)	平均抗体価	
混 合	TO-336-G 風疹	10 ^{3.18}	36	100	27.7	な し
	Urabe-702 ムンプス	10 ^{6.0}		58.3	22.6	
混 合	7105 風疹	10 ^{3.5}	46	100	27.9	な し
	Urabe-4601 ムンプス	10 ^{6.2}		100	24.1	
単 独	TO-336 G 風疹	10 ^{3.18}	65	98.5	27.5	7.7
	7105 風疹	10 ^{3.5}	16	100	26.6	な し
	Urabe-702 ムンプス	10 ^{6.0}	66	87.8	23.2	3.0
	Urabe-4601 ムンプス	10 ^{6.2}	29	93.1	23.8	な し

表 10 麻疹・ムンプス・風疹、3種混合弱毒生ウイルスワクチン接種、前抗体陰性小児の抗体反応 (Stokes ら)

ワ ク チ ン		TCD ₅₀ /dose	例 数	抗 体 反 応		
				陽 転 数	陽転率 %	平均抗体価
3 混	Moraten 麻疹	1000	715	684	96	38.5
	Jeryl Lynn ムンプス	5000		680	95	6.8
	HPV-77 DE 5 風疹	1000		670	94	27.8

表 11 麻疹・ムンプス・風疹、3種混合弱毒生ウイルスワクチン接種、前陰性小児の発熱反応 (pilot study) (Stokes ら)

接種後 日 数	<37.2°C 数 (%)	37.2—38.2°C 数 (%)	38.3—39.4°C 数 (%)	未測定
1—4日	19(65.5)	9(31.0)	1(3.4)	1
5—12日	9(30.0)	17(56.7)	4(13.3)	0
13—18日	21(70.0)	8(26.7)	1(3.3)	0
19—28日	17(56.7)	12(40.0)	1(3.3)	0

との2混でも抗体反応が良好であつた。臨床反応は2混接種により、ほとんど認められない。

4. 麻疹・ムンプス・風疹3種混合弱毒生ウイルスワクチン

Buynak¹⁵⁾は1969年、麻疹 Moraten ワクチン、ムンプス Jeryl Lynn ワクチンおよび風疹 HPV-77 DE-5 ワクチンの3種混合ワクチンを28名の前抗体陰性児に接種し、単独接種に劣らない抗体反応成績をえた。臨床反応としては、麻疹 Moraten ワクチンに由来する発熱反応がワクチン接種後5日から12日めまでの期間にみとめられるのみで、増強反応はみられないことを報告している。

同じワクチンの組み合わせで、Stokes ら¹⁶⁾は1971年、生後7か月から7歳までの小児715名につき、大要、表

10、表11のような成績を発表した。

抗体陽転率は、麻疹、ムンプス、風疹いずれも95%前後を示し良好と言えよう。平均抗体価が、以前に調査した単独接種のそれより約2倍低値であつたので、血清の抜きとり試験をし、単独のそれと今一度、実測比較したが、有意差はなく3種混合による抗体反応の抑制は認められなかつたという。一方、臨床反応は、麻疹 Moraten ワクチンに由来する発熱が、接種後5～12日にみられ、それ以外の期間はワクチン未接種の対照と発熱率において有意差のみられないことを述べている。それ以外の臨床反応としては、対照群に比し上気道症状を示すものがいくらか多いこと、有意差かどうか疑わしいが、リンパ節腫、易刺激性、食欲不振などの発生頻度が高いという成績である。風疹ワクチンに起因する関節症状は認められていない。同様の報告は、その後、Borgono¹⁹⁾、Krugman²¹⁾らにより報告されている。

南谷³⁰⁾は、15名の小児に3混ワクチンとして千葉 lot 試10麻疹、微研4609ムンプス、武田 TO-336 風疹ワクチンを用い、良好なる抗体産生があり、臨床反応も軽度であつたと報告した。また山西³¹⁾らも麻疹 CAM 70 ワクチンをムンプス、風疹ワクチンと3種混合で用いて、抗体反応がきわめてよく、陽転率はそれぞれ100%で、発熱率も麻疹 CAM 70 単独接種よりもむしろ少ないことを報告した。

表 12 a) 麻疹・ムンプス・風疹, 3 種混合弱毒生ウイルスワクチン接種,
前抗体陰性児抗体反応 (川上ら)

ワクチン			例数	HI 抗体反応			
種類	TCD ₅₀ /dose	陽転数		陽転率(%)	抗体価範囲	平均抗体価	
3 混	CAM 麻疹	10 ^{4.7}	32	31	96.9	< 8- 512	26.75
	Urabe ムンプス	10 ^{6.0}		31	96.9	< 5- 160	28.5
	7105 風疹	10 ^{8.5}		32	100	32-1024	27.0

b) 臨 床 反 応

例 数	発 熱 (≥37.5°C)					発 疹			
	数	%	開始日	期 間	最高体温	数	%	出現日	期 間
32	11	34.4	8.3日	2.3日	38.5°C	5	15.6	9.7日	2.3日

これらの報告にみるかぎり、麻疹、ムンプス、風疹の3種混合弱毒生ウイルスワクチンは小児に用いて抗体反応がすぐれ、臨床反応も安全で、麻疹ワクチン単独接種のそれと類似しており、混合接種による抗体反応の抑制、臨床反応の増強はないようである。

しかしながら山西ら²⁰⁾によると、現在市販ライセンスのある麻疹 CAM 70 の弱毒化をさらに進め、発熱率を少なくした CAM-EX ワクチンでは、その単独接種では抗体陽転率は良好であるが、ムンプスワクチン、風疹ワクチンと3混で併用混合接種したとき、抗体反応は不良となり、麻疹抗体陽転は33%と著しい抑制がみられたということである。ムンプス、風疹の抗体反応は良好であった。混合接種に当たっては、接種ウイルス量のみならず、ウイルスの弱毒レベルが重要な要因であることを示す報告である。

著者らの麻疹・ムンプス・風疹3種混合弱毒生ウイルスワクチン接種成績につき述べる。

1) 昭和46年2月から6月までの期間に実施した。生後1歳より7歳までの小児を対象とした。接種前抗体が麻疹、ムンプス、風疹いずれも陰性症例、32名の成績を集計した。ワクチンはいずれも微研製試験ワクチンで麻疹 CAM, ムンプス Urabe, 風疹7105ワクチンで、いずれもひとり分ずつアンプルに凍結乾燥されており、接種直前に0.5 ml の蒸留水にとかし、注射器に吸引、混合し、計1.5 ml を皮下注射した。

表12 a) b) が抗体反応、臨床反応の概要である。3種のウイルスに対する HI 抗体産生はすこぶる良好で麻疹、ムンプスは約97%、風疹は100%の抗体陽転率であり、HI 抗体平均値も満足すべき価である。臨床反応としては麻疹 CAM ワクチンに由来すると考えられる発熱が34.4%に、発疹が15.6%にみられたが、これはむしろ

当時の麻疹 CAM 試験製造ワクチンの単独接種にみる臨床反応よりも軽度である。ちなみに麻疹ワクチン研究協議会の全国集計成績による麻疹 CAM 試験ワクチン単独接種の成績を引用すると、接種後の HI 抗体陽転率450/474, 95%。平均抗体価 26.5。37.5°C 以上の発熱率239/445, 53.7%。発熱開始日平均7.6日、有熱期間平均21日、最高体温平均38.6°C。発疹出現56/445, 12.6%、発疹出現日平均8.5日め、発疹出現期間平均2.5日となつている。

以上のごとく著者の初回の3混ワクチン試験接種では、3種ウイルス相互間の抗体抑制作用もみられず良好な抗体反応を示し、臨床反応も麻疹ワクチン単独接種に比し、むしろ軽度であり異常症状はみられなかつた。

2) 昭和47年から同年5月末までに実施した。1) の試験接種では試験製造麻疹 CAM ワクチンを用いたが、昭和46年、高度弱毒麻疹生ウイルスワクチンに市販許可のライセンスがおりた。そこで著者らは、市販の麻疹 CAM lot 304 ワクチンを用い、ほかのムンプス、風疹ワクチンは表12のものと同じ微研製試験ワクチンを用いた。この組み合わせワクチンの3混接種、前抗体陰性児46名の小児の成績は表13に示した。

HI 抗体反応産生状況についてみると、風疹抗体陽転は100%であり、ムンプスのそれも単独接種に比して劣っていない。しかしながら麻疹 CAM 市販ワクチンに対する抗体産生は、その単独接種において40/44, 90.9%で、これまでの麻疹 CAM 試験ワクチンに比すると十分とはいえないが(表3, 表6参照)、これを含む3混接種での陽転率は58.7%と、きわめて不良である。この原因が市販麻疹 CAM lot 304 ワクチンにあることは明白であろう。

第1は用いたワクチンが使用書に明記されているウイ

表 13 麻疹・ムンプス・風疹 3 種混合弱毒生ウイルスワクチン接種、
前抗体陰性児の抗体反応、発熱率 (川上ら)

ワ ク チ ン			例 数	HI 抗 体 反 応			発 熱 (%)
種	類	TCD ₅₀ /dose		陽 転 数	陽転率 %	平均抗体価	
3 混	CAM 304 麻 疹	10 ^{3.7}	46	27	58.7	28.7	13
	Urabe 702 ムンプス	10 ^{6.0}		39	84.8	28.2	
	7105 風 疹	10 ^{3.5}		46	100	28.1	
単 独	CAM 304 麻 疹	10 ^{3.7}	44	40	90.9	25.6	36.4
	Urabe 702 ムンプス	10 ^{6.0}	66	58	87.8	28.2	3.0
	7105 風 疹	10 ^{3.5}	16	16	100	28.6	0

ルス感染価を含んでいるかどうか、すなわち保存管理の問題である。第2は弱毒化が CAM lot 304 は CAM 試験ワクチンよりもさらに進められており、相対的にムンプスあるいは風疹ワクチンの干渉現象を強力にうけたのではない、それによりウイルス増殖が阻害されて抗体産生が不良になった可能性が考えられる。

第1については市販ワクチンは試験製造ワクチンとことなり不利な条件にある。国家検定終了後、医師が入手するまでの流過程において保存管理が不完全なときはウイルス感染価は当然低下しよう。そこで著者は麻疹 CAM lot 304 市販ワクチンの感染価を FL 細胞にて実測したところ、アンプル当たりわずかに 50 TCD₅₀/do^m のウイルス量しか認められなかった。表 13 に記載した CAM 304 のウイルス感染価は、使用書に示されたものをそのまま転載したものであり、実測値はその 1/100 にすぎなかった。したがって、表13における試験接種で麻疹抗体陽転が不良であったのは、ウイルス量の極端な減少により、併用したムンプス、風疹のワクチンウイルスによる干渉抑制作用が強く出現したとみることができよう。第2の弱毒化が試験ワクチンよりも市販ワクチンにおいて進められたことによる影響は否定できないが、市販麻疹 CAM lot 304 ワクチンは、いわゆる CAM-70 であり、先に引用した山西の成績では CAM-70 が、ムンプス、風疹ワクチンと併用してよい抗体陽転成績を示している。

混合生ワクチンのウイルス相互作用

弱毒生ウイルスワクチンの投与は、すくなくとも 1 か月の投与間隔をおいて行なうことが推奨されている。その理論的根拠は、もし 2 種の異なるワクチンを短い間隔で投与したときに重症なる異常反応が高頻度で起こつたり、また抗体反応が抑制され減弱することがありうる。したがってこのような投与法は避けるべきであるということによる。

生ウイルスワクチンの混合接種というウイルス重感染の状況下にあつて、その副反応、抗体産生状況が単独接種の場合と異なる可能性をもつことはだれしも考えるところであるが、以下、このようなことを解明することを目的として話題を進めてみたい。

Petralli⁴⁰⁾は、1965 年弱毒麻疹生ウイルスワクチンを前もって投与した小児では、その後に種痘を行なつても不善感に終わることがある。これは麻疹ワクチン接種によりインターフェロンが産生されることによるのであつて、その産生のピークである麻疹ワクチン接種後 9～15 日の間に種痘をしたとき不善感になる。麻疹生ワクチン接種と同時に、あるいは 20 日以上後に種痘をすると善感する。種痘の善感、不善感は痘苗のウイルス量の多少によつても異なり、多量のウイルス量の種痘接種では抑制にうちかつて善感する。以上のような興味ある報告をしている。

その後、1972 年、Tauraso ら⁴¹⁾は、はじめに種痘を接種し、黄熱病生ワクチンを同時、3 日、7 日、14 日、28 日後に接種したグループと、黄熱病ワクチンをはじめに接種し、種痘をその後、上と同じ期間で接種したグループについて、種痘および黄熱病生ワクチンの臨床反応、抗体産生能が両グループで異なるかどうかを追及し、種痘、黄熱病の臨床反応、抗体反応はいずれも影響をうけなかったと報告している。

麻疹とムンプス、麻疹と風疹、ムンプスと風疹の組み合わせに関しては、このような研究成績は見当たらないので、実際に上記の組み合わせで 2 混接種をした報告から推定されるのみであるが、麻疹とムンプス弱毒生ウイルスワクチンの混合接種にあつては、相互の干渉作用がかなり著明であるように考えられる。用いたウイルスの弱毒レベル、接種ウイルス量によつて、その結果は異なるようであり、例をあげると Buynak ら¹⁵⁾の麻疹 Enders + ムンプス Jeryl Lynn でムンプス抗体陽転不良。麻疹 Moraten + ムンプス Jeryl Lynn では両者抗体陽転良好

な成績(表1)。著者の麻疹 CAM+ムンプス Urabe で両者抗体陽転良好で発熱の大幅な減少(表3, 表5)。山西ら⁸¹⁾の同様な成績。ムンプスウイルス量を少なくしたときのムンプス抗体陽転率の著減(山西ら⁸¹⁾)など、さまざまである。

麻疹と風疹の2混接種では両者間の干渉はさほど著明ではないようであり、Villarejos¹⁶⁾その他 Krugman⁸²⁾, Landrigan²⁶⁾らの報告でもそれぞれの抗体反応は単独接種に比し著差がなく、臨床反応も麻疹単独と同様である。著者の経験もこれに類似し、抗体陽転率はいずれも良好である(表6, 7)が、風疹ワクチンのウイルス量が少ないときに風疹の HI 抗体平均値が単独に比し3倍強低い成績を得ている。

ムンプスと風疹2混接種については Weibel¹⁷⁾の成績は単独接種に比し劣っていない(表8)。著者の経験では風疹 TO-336 とムンプス Urabe 702 の組み合わせではムンプス抗体陽転が単独に比し不良であり、風疹7105とムンプス Urabe 4601 の組み合わせは両者の陽転率は100%であつた。すなわち、ムンプスワクチンの抗原性が弱く単独で用いてかろうじて抗体陽転がみられるようなときには、混合接種で干渉の影響が強く出現するのであろう。

このような状況は2混接種におけるのみならず、麻疹・ムンプス・風疹の3混接種でも観察されている。Buynak¹⁵⁾, Stokes¹⁸⁾(表10) Borgono¹⁹⁾, Krugman²¹⁾, 南谷⁸⁰⁾, CAM-70 を用いた山西⁸¹⁾, そして著者の成績(表12)は、いずれも単独接種に劣らぬ抗体反応であり、臨床反応も増強はみられていない。しかし、一方、麻疹ワクチンのウイルス量が実測して 50 TCD₅₀ しかなかつた著者の成績(表13)や、麻疹ワクチンの弱毒化が高度弱毒よりさらに進めた CAM-EX を用いた山西ら⁸¹⁾の成績では麻疹抗体陽転率が不良であつた。

以上、弱毒生ウイルスワクチン混合接種が良好な抗体反応を示し、しかも臨床反応において単独接種に比して増強せず、安全なるワクチンを完成せしめるには、それぞれのウイルスの組み合わせにおいて、ウイルス弱毒化のレベル、ウイルス量を、バランスよく配合せしめることが要求されよう。ごく大まかに言うならば、単独ワクチンとしてこれ以上弱毒化を進めれば、十分な抗体反応が期待できないという限界領域のワクチンを用いると、他種ワクチンの干渉抑制を強くうけて目的を達しえないであろう。しかしながら、単独ワクチンとしては反応が強烈にすぎて用いえないワクチンを混合ワクチンに採用するのも危険である。なぜならば、前抗体陰性者のすべてにおいて反応を弱める干渉作用が常に期待しうるとは限らないし、また、そのウイルスにのみ未感染で抗体がな

く、ほかのウイルスには不顕性感染を経過して免疫をもっており、混合ワクチンの接種が単独接種と同じ反応を示すような被接種者は少なくないと考えられるからである。

いずれにしても試験接種をすすめて安全性と抗体産生能を慎重に検討してゆかねばならない。

接種対象の問題

混合ワクチンを構成する疾患によつて好発年齢が異なる。麻疹、ムンプス、風疹に関しては麻疹の罹患年齢はもつとも幼若であり、ムンプスがこれに次ぎ、風疹の罹患年齢は高い。

麻疹を含む混合ワクチンは、従来の麻疹ワクチン単独接種の年齢層が対象となろう。麻疹、ムンプス、風疹3混ワクチンは、新しく生まれた感受性者、まだ麻疹、ムンプス、風疹未罹患と考えられる小児が対象となろう。ムンプス、風疹2混ワクチンは麻疹ワクチンをすでに接種した小児、麻疹自然感染をうけた小児が対象となる。麻疹、風疹2混ワクチンはムンプス顕性感染が明らかで麻疹未罹患の小児が対象になる。麻疹、ムンプス2混ワクチンは、風疹ワクチンをもつと年長になつておくらせて接種すべきであるという考えかたのときに用いられよう。風疹ワクチンの目的は妊婦の風疹感染を予防して先天性風疹症候群の出生を防ぐことにある。この目的のために思春期あるいは結婚前の女性に用いて直接その目的を達するという考えかた、広く一般小児に用いて風疹流行を抑圧し媒介源を絶つ、という考えかたがある。幼若小児に風疹ワクチンを接種したとき、その予防効果が妊娠可能年齢まで維持されるかということも重要な問題であり、それによつて風疹ワクチンは混合ワクチンから外して、年長になつておくらせてから接種するほうがよいという考えかたもあろう。被接種者側からみたワクチンに対する need は、著者のこれまでの試験接種の経験では、麻疹、ムンプスについては接種希望者が多いが、風疹については疾患に関する知識は乏しく、したがつてワクチン希望者も少ないようである。

む す び

弱毒生ウイルスワクチン混合接種につき、内外の報告に著者の経験をまじえて述べた。混合ワクチンを実用化することにより麻疹、ムンプス、風疹などの疾病に対する免疫を1回の接種で簡単に与えうる利点があるが、ウイルス株の選定、弱毒化のレベル、ウイルス感染量など、相互のバランスを最適の状態に調整することが必要である。

謝 辞

阪大微研 山西弘一氏, 東大分院 南谷幹夫氏, 名大 小児科 磯村思无氏よりは快く資料を提供していただいた。ここに記して謝意を表する。

文 献

- 1) 宋戸 亮, 他(麻疹ワクチン研究協議会)(1973): 麻疹ワクチン接種後の 長期追跡成績 について. 日本医事新報, **2544**, 16.
- 2) Peltier, M., et al. (1939): Pénétration du virus amaril neurotrope par voie cutanée; vaccination mixte contre la fièvre jaune et la variole; note préliminaire. Bull. Acad. de Méd., **121**, 657.
- 3) Peltier, M. (1947): Yellow fever vaccination, simple or associated with vaccination against smallpox, of the populations of French West Africa by the method of the Pasteur Institute of Dakar. Amer. J. Pub. Health, **37**, 1026.
- 4) Hahn, R. G. (1951): A combined yellow fever-smallpox vaccine for cutaneous application. Amer. J. Hyg., **54**, 50.
- 5) Dick, G. W., et al. (1952): Vaccination by scarification with a combined 17 D Yellow fever and vaccinia vaccine. J. Hyg., **50**, 376.
- 6) Meyer, H. M. Jr., et al. (1964): Response of Volta children to jet inoculation of combined live measles, smallpox and yellow fever vaccines. Bull. WHO, **30**, 783.
- 7) Weibel, R. E., et al. (1966): Clinical-laboratory experiences with combined dried live measles-smallpox vaccine. Pediatrics, **37**, 913.
- 8) Weibel, R. E., et al. (1969): Clinical laboratory experiences with a more attenuated Enders' measles virus vaccine (Moraten) combined with smallpox vaccine. Pediatrics, **43**, 567.
- 9) Budd, M. A., et al. (1967): An evaluation of measles and smallpox vaccines simultaneously administered. Amer. J. Pub. Health, **57**, 80.
- 10) Kalabus, F., et al. (1967): Standardization and mass application of combined live measles-smallpox vaccine in Upper Volta. Amer. J. Epidem., **86**, 93.
- 11) Sherman, P. M., et al. (1967): Simultaneous administration of live measles virus vaccine and smallpox vaccine. Brit. Med. J., **2**, 672.
- 12) Villarejos, V. M., et al. (1971): Field evaluation of combined more attenuated live measles (Moraten)-smallpox vaccine in Honduras and Costa Rica. Amer. J. Epidem., **93**, 384.
- 13) Froeschle, J. E., et al. (1965): Simultaneous administration of oral polio vaccine and globulin-modified attenuated measles-virus vaccine. J. Pediatrics, **66**, 1031.
- 14) Hilleman, M. R., et al. (1969): Live attenuated rubella virus vaccines. Amer. J. Dis. Child., **118**, 166.
- 15) Buynak, E. B., et al. (1969): Combined live measles, mumps, and rubella virus vaccines. JAMA, **207**, 2259.
- 16) Villarejos, V. M., et al. (1971): Combined live measles-rubella virus vaccine: Findings in clinical laboratory studies. J. Pediatrics, **79**, 599.
- 17) Weibel, R. E., et al. (1971): Combined live rubella-mumps virus vaccine: Findings in clinical-laboratory studies. JAMA, **216**, 983.
- 18) Stokes, J. Jr., et al. (1971): Trivalent combined measles-mumps-rubella vaccine: Findings in clinical-laboratory studies. JAMA, **218**, 57.
- 19) Borgono, J. M., et al. (1973): A field trial of combined measles-mumps-rubella vaccine: Satisfactory immunization with 188 children in Chile. Clinical Pediatrics, **12**, 170.
- 20) Weibel, R. E., et al. (1973): Combined live measles-mumps virus vaccine. Arch. Dis. Child., **48**, 532.
- 21) Krugman, S., et al. (1971): Combined live measles, mumps, rubella vaccine: Immunological response. Amer. J. Dis. Child., **121**, 380.
- 22) Krugman, S., et al. (1972): Combined live measles-rubella vaccine. Amer. J. Dis. Child., **123**, 518.
- 23) Prinzie, A., et al. (1969): Experimental live attenuated rubella virus vaccine. Amer. J. Dis. Child., **118**, 172.
- 24) Saidi, S., et al. (1969): Subcutaneous and intranasal administration of RA 27/3 rubella vaccine: Alone and in conjunction with live attenuated measles vaccine. Amer. J. Dis. Child., **118**, 209.
- 25) Smorodintsev, A. A., et al. (1970): Experience with live rubella virus vaccine combined with live vaccines against measles and mumps. Bull. WHO, **42**, 283.
- 26) Landrigan, P. J., et al. (1973): Combined measles-rubella vaccines: Virus dose and serologic response. Amer. J. Dis. Child., **125**, 65.
- 27) 辻 章之(1970): 風疹弱毒生ウイルスワクチンの臨床的並びに血清学的研究: 単独接種および麻疹ワクチンとの併用接種. 感染症学雑誌, **43**,

- 395.
- 28) 川西貴美子(1971) : ムンプス弱毒生ウイルスワクチンの臨床的並びに血清学的研究 : 単独接種および麻疹ワクチンとの併用接種. 感染症学雑誌, **45**, 54.
- 29) 川上勝朗(1973) : 混合弱毒生ウイルスワクチンの問題点. 治療, **55**, 163.
- 30) 南谷幹夫(1973) : 混合ウイルス生ワクチンの接種成績. 小児科臨床, **26**, 117.
- 31) 山西弘一, 他 : (1973) : 各種弱毒レベルの麻疹CAM ワクチンとムンプス, 風疹生ワクチンとの混合接種について. 第21回日本ウイルス学会総会.
- 32) 磯村思无 私信.
- 33) Karchmer, A. W., et al.(1971) : Simultaneous administration of live virus vaccines: Measles, mumps, poliomyelitis, and smallpox. Amer. J. Dis. Child., **121**, 382.
- 34) Ruben, F. L., et al. (1973) : Simultaneous administration of smallpox, measles, yellow fever, and diphtheria-pertussis-tetanus antigen to Nigerian children. Bull. WHO, **48**, 175.
- 35) Hilleman, M. R., et al. (1968) : Development and evaluation of the Moraten measles virus vaccine. JAMA, **206**, 587.
- 36) Weibel, R. E., et al. (1967) : Live, attenuated mumps-virus vaccine. New Eng. J. Med., **276** : 245.
- 37) Hilleman, M. R., et al.(1968) : Live, attenuated mumps virus vaccine. New Eng. J. Med., **278**, 227.
- 38) Weibel, R. E., et al. (1968) : Live attenuated rubella virus vaccines prepared in duck embryo cell culture. JAMA, **205**, 554.
- 39) Hilleman, M. R., et al. (1968) : Live, attenuated rubella-virus vaccine. New Eng. J. Med., **279**, 300.
- 40) Petralli, J. K., et al. (1965) : Action of endogenous interferon against vaccinia infection in children. Lancet, **2**, 401.
- 41) Tauraso, N. M., et al. (1972) : Effect of interval between inoculation of live smallpox and yellow-fever vaccines on antigenicity in man. J. Infec. Dis., **126**, 362.