

麻疹ワクチンの臨床的ならびに免疫学的研究

金沢大学医学部小児科学教室(主任 佐川一郎教授)

新 谷 謙 次

(昭和42年4月26日受付)

本論文の要旨は第69回日本小児科学会総会において発表した。

1954年 Enders および Peebles ら¹⁾が初めて麻疹患者より麻疹ウイルスの分離に成功して以来麻疹ウイルスの定量, 血中抗体の測定などが組織培養をもとにして実用化され²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾, 麻疹ウイルスに関する研究は飛躍的に発展した。一方1960年 Katz および Enders ら⁶⁾が麻疹ウイルスを弱毒化してワクチン化の可能性を報告し, 世界の多くの研究者によって弱毒生ワクチンの研究がすすめられた⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。本邦でも奥野, 豊島ら¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾, 松本, 務台ら²⁰⁾²¹⁾²²⁾ および荒川, 兼子ら⁵⁶⁾⁵⁷⁾は各自麻疹ウイルス分離株を弱毒化して生ワクチンをつくりその実験成績を報告している。

わが国では昭和37年8月に麻疹ワクチン研究会が結成されてから, わが教室も一担当機関として, 金沢市および金沢市周辺で麻疹の既往歴のない生後8カ月より6歳までの小児に種々の方法で麻疹ワクチンを接種した。昭和37年度は3種類の生ワクチンの接種方法と臨床症状および抗体産生状況をみた。38年度は前年度接種者の抗体の推移を追跡し, さらに国産の2種の生ワクチンについて, その接種方法, 臨床症状および抗体産生状況について追試した。39年度には4種類の不活化ワクチンと1種類の生ワクチンを併用接種する目的で, その接種方法, 臨床症状および抗体産生状況を検討した。これらワクチン接種児の臨床症状について, また麻疹抗体の推移を補体結合(以下CFと略)抗体, 中和(以下NTと略)抗体および血球凝集抑制(以下HIと略)抗体によって測定し, それぞれの接種方法を比較検討することができたので, ここに報告する。

実験材料および実験方法

1. 使用ワクチンおよび γ -globulin

(1) 弱毒麻疹生ワクチン (以下生ワクまたはLと

略)

麻疹ワクチン研究会より配付されたもので, 使用直前に融解するまで -20°C で保存し, 融解後, 氷水にひたしながら30分以内で使用を終り, 余ったものを再度凍結して使用することはしなかった。ワクチンの力価は以下のごとく検定された。

(イ) Enders ワクチン (以下 Enders と略) Lot. 25 (749D) C2267

Edmonston 株をもちい Hilleman のもとで製造されたもので, ヒト腎細胞で分離されたものを鶏胎児細胞に継代培養し, 凍結乾燥したBワクチンで, 溶解液は同博士より送られた滅菌蒸溜水 Lot. 4025 をもちいて 1 ml に溶解し, その 0.25 ml を皮下接種した。感染価は $10^{3.4}$ TCD₅₀/0.25 ml であるとされている。

(ロ) 東大伝研ワクチン (以下伝研と略) Lot. 2, Lot. 3, Lot. 5

1958年東京において麻疹患者からサル腎細胞で分離された杉山株を, サル腎細胞培養6代, ヒト結膜細胞培養に6代, さらにウシ腎細胞培養に45代以上継代した弱毒ウイルスを材料とし, その 0.25 ml を皮下接種した。感染価はウシ腎細胞で Lot. 2 が $10^{2.6}$ TCD₅₀/0.1 ml, Lot. 3 が $10^{1.8}$ TCD₅₀/0.1 ml, Lot. 5 が $10^{2.5}$ TCD₅₀/0.2 ml であるとされている。

(ハ) 阪大微研噴霧ワクチン (以下微研噴と略) Lot. 77

麻疹患者より FL 細胞で分離された豊島株を FL 細胞で7代通過したのち, 発育鶏卵羊膜腔接種継代を61代以上くりかえし, 羊膜で増殖した弱毒ウイルスを材料とするワクチンで, 接種方法は麻疹ワクチン研究会より配付された規定のネブライザーおよびコンプレッサーをもちい, やく1分間ネブライザーの噴霧孔を被接種者の鼻先より水平 3 cm の距離に保持して噴霧し

Clinical and Immunologic Studies of Measles Virus Vaccination. Kenji Shintani, Department of Pediatrics (Director: Prof. I. Sagawa) School of Medicine, Kanazawa University.

た。感染価は FL 細胞で $10^{3.0}$ TCD₅₀/0.1 ml であるとされている。

(ニ) γ -globulin (以下 γ -gl. と略)

麻疹ワクチン研究会より配付された Merck-Sharp & Dohme 社製 Lot. 54977 B-2 (4374) と日本ブラッドバンク製 Lot. 304 で、接種量は 0.022 ml/kg である。

(2) 不活化ワクチン (以下不活化または K と略)

Lot. 4A (No. 1 または K₁)

Lot. 4B (No. 2 または K₂)

Lot. T-1 (No. 4 または K₄)

Lot. TV2 (No. 8 または K₈)

不活化には単純ワクチン (K₁, K₂) と沈降ワクチン (K₄, K₈) をもちい、その各々の高力価 (K₂, K₈) と低力価 (K₁, K₄) のワクチン 4 種類について接種をおこなった。これらワクチンの力価はモルモットの 50% 抗原有効限界 (AEL 価) で中和試験の価で、K₁ が 2.5 AEL/0.5 ml, K₂ が 3.2 AEL/0.5 ml, K₄ が 1.4 AEL/0.5 ml, K₈ が 2.5 AEL/0.5 ml (AEL: 4^x) である。

なお、この不活化と一緒にもちいた生ワクは伝研ワクチンで Lot. 7、感染価は $10^{3.0}$ TCD₅₀/0.2 ml である。

2. 接種方法

ワクチン研究会の方法にしたがった³⁹⁾。

(1) 生ワク単独群

Enders, 伝研各ワクチンを左上腕伸側に皮下接種し、微研噴霧ワクチンは前記の方法で噴霧接種した。

(2) γ -gl. 併用群

生ワク接種と同時に右上腕伸側に皮下接種した。 γ -gl. の量は 0.022 ml/kg を接種した。

(3) 不活化および生ワクの併用群 (以下不活化群と略)

(イ) KL 群

高力価、低力価の単純ワクチンと沈降ワクチンの 4 種類があり、単純ワクチンの K₁ および K₂ は上腕伸側に 0.5 ml 皮下接種し、沈降ワクチンの K₄ および K₈ は上腕伸側に 0.5 ml 筋肉内注射した。これら不活化を接種したのち、4 週目に生ワクを 0.25 ml 皮下接種した。

(ロ) KKL 群

上記の KL 群と同様に 4 種類の不活化ワクチン 0.5 ml を、それぞれ皮下あるいは筋肉内に 4 週間隔で 2 回接種し、その 4 週後に生ワクを 0.25 ml 皮下接種した。

(4) Placebo 群

上記 (1) の生ワクチンの Placebo 群として Enders の Placebo 群、伝研の Placebo 群および微研噴の Placebo 群を編成し、Enders および伝研の Placebo 群にはそれぞれの Placebo を皮下注射により接種し、微研噴の Placebo 群には微研噴の Placebo を噴霧により接種した。

3. 研究対象

ワクチン接種対象児は金沢市および金沢市周辺に居住し、麻疹の既往歴のない生後 8 か月から 6 歳までの 316 例の健康乳幼児である。なお接種前血清の麻疹抗体検索後、抗体保有者は対象より除外した。

(1) 昭和 37 年度接種 (接種対象 236 例)

Enders Lot. 25, 伝研 Lot. 3, 微研噴 Lot. 77 をもちいて昭和 37 年 10 月に接種前採血と生ワク接種をおこない、11 月に 1 か月後、昭和 38 年 10 月に 1 年後、昭和 39 年 10 月に 2 年後、昭和 40 年 10 月に 3 年後の採血を実施し、血清抗体の検索をおこなった。

(2) 昭和 39 年度接種 (接種対象 80 例)

KL, KKL 群 (K₁, K₂, K₄, K₈)

昭和 39 年 11 月に接種前採血と第 1 回不活化接種、4 週後の 12 月に採血をおこない KL 群には生ワクを、KKL 群には第 2 回の不活化を接種した。なお KL 群はこの時をもってワクチン接種完了とした。その 4 週後の昭和 40 年 1 月に採血をおこない KKL 群には生ワクを接種し、この時をもってワクチン接種完了とした。KL 群はこの昭和 40 年 1 月に採血した血清をワクチン接種完了 1 か月後のものとして抗体の検索をおこなった。また昭和 40 年 2 月には KKL 群の採血をおこないワクチン接種完了 1 か月後のものとした。つぎに昭和 40 年 11 月に第 1 回不活化接種より 1 年後に採血し抗体の検索をおこなった。これらの血清はすべて無菌的に採血、血清を分離し検査の時まで -20°C に凍結保存した。

各ワクチン接種後の遠隔成績の対象数は表 1 および表 5 に示すとおりであるが、昭和 37 年度は 1 か月、1 年、2 年、3 年後まで、昭和 39 年度の不活化群は 1 か月、1 年まですべて採血でき、CF, NT, HI の 3 抗体の検索が可能であったもののみを対象とし、それぞれの抗体の検索にあたってはその都度、接種前血清と対しておこなった。また各抗体間の相関々係をみると、あるいは発熱、発疹に対する抗体の陽転率をみるとときには、その時期に採取できた全部の血清を対象にした。

4. 実験方法

ワクチン研究会の方法にしたがった³⁹⁾。

(1) 中和試験

(イ) ウイルス

大阪府立公衆衛生研究所より分与された豊島株で中和反応にもちいた FL 細胞であらかじめ3代以上継代してもちいた。

(ロ) 組織培養

大阪府立公衆衛生研究所より分与された FL 細胞をもちい、角瓶 (50 mm×50 mm×100 mm) に単層に発育しているものに EDTA 液 4 ml/bottle を加え、37°C 10~15分間放置 (その間1~2回、細胞結合をすみやかに離すために振盪する)、ついで硬質遠心管に移し遠心 (800~1,000 rpm) 5分後上清液を除き、沈渣 (FL 細胞) に培養液を 30~40 ml 加えピペットで充分に攪拌した。この FL 細胞浮游液 (20~30×10⁴/mm³) を 1 ml ずつ硬質中試験管に分注し、その試験管を10~15度傾斜させ 35°C において4~5日間静置培養し細胞の発育の良好なものを選んで実験にもちいた。

(ハ) 中和試験術式

Hanks 液で2倍に希釈後 56°C 30分間非働化した血清をさらに Hanks 液で 1024倍まで2倍階段希釈をおこない、その 0.3 ml を等量の 100 TCD₅₀/0.1 ml のウイルス液と混合し 37°C 30分、さらに 4°C で一夜放置後、発育培地をすて 1 ml の維持培地を入れた細胞試験管に 0.2 ml/tube 接種した。使用本数は各血清希釈ごと2本とし、中和試験用ウイルスを100 TCD₅₀/0.1 ml にあわせるための希釈は M/15 PBS (pH 7.2) を使用した。

(ニ) ウイルスの2次定量

中和試験にもちいたウイルスを Hanks 液で2倍に希釈後、中和試験と同様に incubation をおこない、10倍階段希釈後 10⁰~10⁻⁴ まで各段5本の試験管をもちい、0.2 ml/tube 接種したものを2週間観察し、中和ウイルス価が 10^{1.5}~10^{2.7}/0.1 ml の範囲をはずれたものは再検査した。中和試験の終末点はウイルス2次定量の 10⁻¹ の試験管がすべて細胞変性 (以下 CP と略) をおこしたとき、全試験管を鏡鏡し Reed & Muench 法にしたがって算定し <2¹ を NT 抗体陰性とした。また接種後、維持培地が pH 7.0 以下のときは検鏡後 CP 陰性のものだけ培地交換をおこなった。

(2) 血球凝集抑制試験

(イ) 抗原

大阪府立公衆衛生研究所より分与されたものでその製法は以下の方式にしたがっている。豊島株を KB 細胞に順応させ、培養液および KB 細胞を採取し3回の凍結融解によって細胞を破壊したのち 3,000

rpm, 15分間遠沈し、上清を 18,000 rpm, 60分間再遠沈して (HITACHI 40 P 型超遠心機) 上清をすて、残りの沈渣にもとの液の 1/10 量の M/15 PBS (pH 7.2) を加えて再浮遊させ、これを 4°C で一昼夜放置し Tween 80 を最終 2mg/ml になるように加え、さらに等量のエーテルを加える。これを氷水中で15分間振盪後 3,000 rpm, 10分間遠沈し、エーテル層、中間層、水層の3層のうち水層のみをとって凍結乾燥処理したものである。これを 4°C の氷室に保存しておき使用直前に滅菌蒸留水で溶解してもちいた。

(ロ) 猿血球

血清吸収用血球および凝集用血球には African green monkey (Cercopithecus Aetiops) の血球を M/15 PBS (pH 7.2) で3回洗浄してもちいた。

(ハ) 血清処理

生血清 0.2 ml に M/15 PBS を 0.6 ml 加えたものに Kaolin (1 N. HCl でけん濁し沈渣を蒸溜水で洗浄し25%浮游液にしたもの) を 0.8 ml 加え室温で20分間振盪し 2,500 rpm 10分間遠沈後、上清を新しい試験管に移し、これに 50% green monkey 血球液 0.2 ml を加えて室温で60分間充分に振盪後 2,500 rpm 10分間遠沈した上清を使用した。このような処理をしたため血清の最低希釈倍数は 2³ 倍となった。

(ニ) 血球凝集抑制試験術式

血清処理をおこなった被検血清 0.2 ml を M/15 PBS で 2¹⁰ 倍まで2倍階段希釈をおこない各々にあらかじめ感染価を測定した 8 HAU/0.4 ml の抗原 0.2 ml を加えて充分振盪後、室温に60分間放置し 0.5% の green monkey 血球浮游液を 0.2 ml 加え再度充分振盪し 35°C 2時間後に判定した。

(ホ) 抗原の2次定量

8 HAU/0.4 ml にあわせたものを原液から 2⁵ 倍まで2倍階段希釈し、抗原単位の確認をおこなった。

(ヘ) 判定

血球対照が陰性であるものについて判定し、痕跡または陰性を示す血清の最高希釈倍数をもって HI 抗体価とし陰性は <2³ とした。抗原の2次定量が1管多いときは HI 抗体価を2倍とし、1管少ないときは 1/2 倍とした。

(3) 補体結合試験

(イ) 抗原

ワクチン研究会の方法にしたがい³⁹⁾,

豊島株で感染させた FL 細胞をその培養液とともに凍結融解を3回くりかえしたあと 2,500 rpm 15分間

遠沈して作製したものを4単位に調整してもちいた。

(ロ) 血清

56°C 30分間非働化した血清を 2² 倍から 2¹⁰ 倍まで2倍階段希釈をおこなった。

(ハ) 補体結合試験術式

Kolmer の少量法にならっておこなった。すなわち血清 0.1 ml, 抗原 0.1 ml, 2 full units/0.2 ml の補体 0.2 ml を混合してのち、4°C 1夜、さらに室温で30分間放置し、3単位の溶血素に2%綿羊血球を等量に加えた溶血系を 0.2 ml 加え、37°C 15分間恒温槽に入れ2次定量の補体の1単位のところが溶血したとき判定した。

(ニ) 判定

溶血度を測定するために標準血球浮游液をおき、75%またはこれ以上の不溶血を示す血清の最高希釈倍数をもってCF抗体価とした。陰性は <2² とした。

実験結果

1. 臨床症状

(1) 昭和37年度生ワク接種後の臨床症状

昭和37年度の生ワク接種対象は表1に示した。これらの接種群に対し接種前に体重、身長、体温を測定し、視診、打聴診をおこなった。

つぎに接種後の臨床反応に対する調査としてワクチン接種担当医師とは別にワクチンの種類を知らされていない観察担当医師をおき被接種者の保護者に臨床反応調査票1部をわたり、その内容、記載方法を説明し接種翌日よりの訪問の時刻、場所、緊急の際の連絡方法などにつき打合せをし接種後30日間観察をおこなった。また保護者には接種後30日間、発熱を認めないと

きは1日1回腋窩で5分間体温を測定すること、発熱時は8時、13時、18時、22時ごろに4回測定すること、不元気、食欲不振、眼脂、咳嗽、下痢、発疹、痙攣などの臨床反応の発現の有無を観察し、いずれも調査票に記載することを指示した。また臨床反応がおきた場合はなるべく接種を受けた機関へ治療を受けるように指導した。

発熱者は表2のごとく、Enders 単独接種群において 85.0% (17/20) と最高にみられ、微研噴と r-gl. の併用接種群において 34.5% (10/29) と低い値を示した。またこの発熱者について生ワク単独のものとして r-gl. 併用のものとは有意の差はみられなかった。微研噴単独接種群とその r-gl. の併用接種群とは、上述の Enders 群、伝研群よりも差はひらいてはいるが、これも有意差は認められなかった。ただ噴霧接種群では Enders 群、伝研群よりも発熱者が r-gl. 併用群の場合も含めて低率であったが後述の抗体陽転率も本法では低く、この原因は使用コンプレッサーの出力が正規のものより半減していたためであることがあとで判明した。

発熱者の平均最高体温、平均発熱病日および平均有熱日数に関して生ワク単独群と r-gl. 併用群との間には有意の差は認められなかった。平均最高体温の範囲は placebo 群以外では 38.5~39.3°C であった。placebo 群の発熱は主として上気道炎によるもので発熱病日もその他の群と異なっていた。

生ワク接種による発熱の熱型については、図1に示すごとく、一般に午前中は熱が低く午後になる傾向がみられた。またなかには自然麻疹の特徴である2峰性の熱型を示すものもみられた。

表1 はしかワクチン接種方法

ワクチン種類	接種方法	接種例数	遠隔成績の対象数
エンダース単独	0.25 ml 皮下注射	20	5
エンダース + r-gl.	0.25 ml 皮下注射および r-gl. 0.022 ml/kg 皮下注射	20	9
エンダース Placebo	0.25 ml 皮下注射	20	
伝研単独	0.25 ml 皮下注射	27	9
伝研 + r-gl.	0.25 ml 皮下注射および r-gl. 0.022 ml/kg 皮下注射	24	5
伝研 Placebo	0.25 ml 皮下注射	21	
微研噴単独	鼻さきより水平やく 3 cm の距離でやく 1分間吸入	50	9
微研噴 + r-gl.	上記の吸入につづいて r-gl. 0.022 ml/kg 皮下注射	29	7
微研噴 Placebo	Placebo の吸入	25	

表2 はしか生ワクチン接種によるCF抗体陽転率と発熱との関係 (≥37.5°C)

ワクチン種類	発熱者	最高体温 平均(範囲)	発熱病日 平均(範囲)	有熱日数 平均(範囲)	CF抗体陽転 率(1月後)
エンダース単独	85.0% (17/20)	39.3°C (38.5~40.9)	7.4日 (4~13)	4.2日 (1~7)	90.0% (18/20)
エンダース + r-g1.	80.0 (16/20)	39.0 (37.5~40.5)	8.5 (7~10)	2.5 (1~4)	95.0 (19/20)
エンダース Placebo	15.0 (3/20)	39.1 (38.6~39.6)	12.3 (8~15)	1.3 (1~2)	0 (0/20)
伝研単独	81.5 (22/27)	39.0 (37.6~40.2)	8.0 (6~10)	2.8 (1~4)	92.6 (25/27)
伝研 + r-g1.	75.0 (18/24)	38.5 (37.5~40.0)	10.6 (8~16)	2.8 (1~4)	91.7 (22/24)
伝研 Placebo	28.6 (6/21)	38.3 (37.5~39.2)	3.3 (1~7)	2.7 (1~5)	0 (0/21)
微研噴単独	58.0 (29/50)	39.1 (38.4~39.8)	13.0 (8~24)	4.0 (3~5)	60.0 (30/50)
微研噴 + r-g1.	34.5 (10/29)	39.1 (38.3~39.8)	11.9 (7~22)	3.5 (1~7)	34.5 (10/29)
微研噴 Placebo	20.0 (5/25)	38.2 (37.9~38.5)	9.4 (2~13)	2.2 (1~3)	0 (0/25)

図1 生ワク接種後の発熱および発疹例

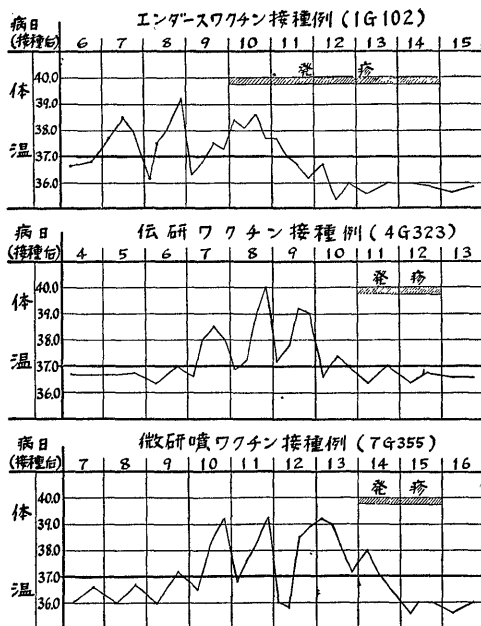


図2, 3, 4, 5は各接種群の接種後の発熱と発疹の経過をみたものである。その結果, 生ワク単独接種群も r-g1. 併用接種群も発疹は発熱より2日ないし3日おくれ, そのほとんどが下熱後に出現していた。また

発熱のみで発疹を伴わないもの, あるいはほとんど平は Enders 単独接種群で 70.0% (14/20) と最高に, 微研噴の r-g1. 併用接種群で 20.7% (6/29) と最低にみられた。なおこれらの発疹者について, 各生ワクごとにワクチン単独接種群と r-g1. の併用接種群を比較してみると, Enders では単独接種群が 70.0% (14/20), r-g1. 併用接種群が 25.0% (5/20) で有意の差がみられ ($\chi^2=6.4160^*$), 他の群では r-g1. 併用による有意の差は認められなかった。

平均発疹病日の範囲は 9.9~15.7 日で微研噴接種群の発疹の出現は他の群よりもおそかった。平均発疹日数の範囲は 2.7~4.1 日であった。

発疹の性状は典型的な麻疹の発疹を示すものと風疹のように融合しないこまかい発疹を示すものが多い, 色調は自然麻疹の発疹よりもいくぶん淡いものが多かった。また発疹部位については, 軀幹に最も多く現われ, 顔面, 頸部がこれにつき四肢が最も少なかった。ワクチンの種類による発疹の性状あるいは発疹部位に特徴を認めるものはなかった。

併用接種群は生ワク単独接種群に比して, 発疹の出現する範囲がいくぶんせまいように思われた。発疹消退後の色素沈着は r-g1. 併用接種群ではそのいずれにも現われなかったが生ワク単独接種群では少数例にみられた。

表3 はしか生ワクチン接種後、発熱時の臨床症状

ワクチン種類	元気なし	食欲不振	鼻汁	眼脂	咳嗽	下痢	嘔吐	コプリク斑	痙攣
エンダース単独	88.2% (15/17)	94.1% (16/17)	0%	23.5% (4/17)	53.0% (9/17)	23.5% (4/17)	23.5% (4/17)	0%	0%
エンダース + r-g1.	68.8 (11/16)	81.3 (13/16)	12.5 (2/16)	25.0 (4/16)	56.3 (9/16)	0	0	0	0
伝研単独	90.9 (20/22)	68.4 (15/22)	9.1 (2/22)	27.3 (6/22)	31.8 (7/22)	9.1 (2/22)	0	4.5 (1/22)	13.6 (3/22)
伝研 + r-g1.	72.2 (13/18)	77.2 (14/18)	5.6 (1/18)	11.1 (2/18)	38.9 (7/18)	11.1 (2/18)	0	5.6 (1/18)	0
微研噴単独	86.2 (25/29)	82.8 (24/29)	3.4 (1/29)	6.9 (2/29)	51.7 (15/29)	10.3 (3/29)	6.9 (2/29)	3.4 (1/29)	3.4 (1/29)
微研噴 + r-g1.	80.0 (16/20)	90.0 (18/20)	10.0 (2/20)	20.0 (4/20)	60.0 (12/20)	20.0 (4/20)	10.0 (2/20)	0	0

表4 はしか生ワクチン接種による発疹

ワクチン種類	発疹者	発疹病日 平均(範囲)	発疹日数 平均(範囲)	発疹部位			色素沈着	CF抗体陽転率 (1月後)
				顔頸	軀幹	四肢		
エンダース単独	70.0% (14/20)	10.8日 (9~13)	3.4日 (1~7)	71.0%	71.0%	35.7%	21.4%	90.0% (18/20)
エンダース + r-g1.	25.0 (5/20)	11.0 (9~13)	4.0 (2~5)	60.0	80.0	20.0	0	95.0 (19/20)
伝研単独	59.4 (16/27)	9.9 (8~12)	4.1 (1~7)	81.3	93.8	50.0	31.3	92.6 (25/27)
伝研 + r-g1.	58.3 (14/24)	12.1 (10~17)	3.1 (1~6)	42.9	78.6	14.3	0	91.7 (22/24)
微研噴単独	36.0 (18/50)	15.7 (12~24)	2.7 (1~5)	66.7	77.2	27.8	5.6	60.0 (30/50)
微研噴 + r-g1.	20.7 (6/29)	14.3 (7~21)	3.3 (1~6)	83.3	50.0	64.7	0	34.5 (10/29)

図2 エンダースワクチン接種後の発熱と発疹



図3 伝研ワクチン接種後の発熱と発疹



図4 微研噴単独接種後の発熱と発疹

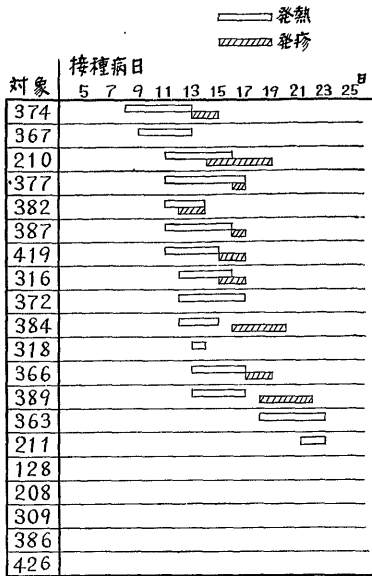
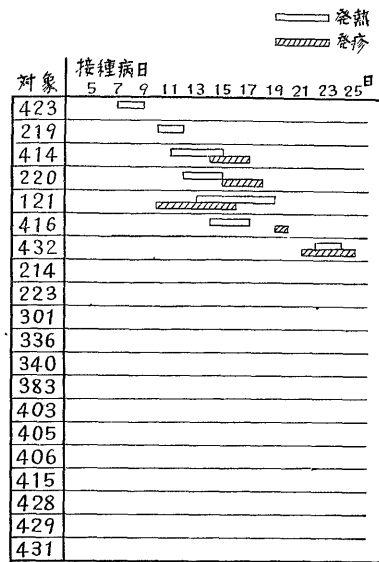


図5 微研噴と r-γグロブリン併用接種後の発熱と発疹



つぎに生ワク接種後の発熱時の臨床症状では(表3), 不元気, 食欲不振が生ワク単独接種, r-γl. 併用接種に関係なく圧倒的に多くみられた。その他咳嗽も接種者のやく半数にみられた。

生ワク接種後の発疹は表4に示した。発疹の出現率熱で経過し発疹だけを認めた例もあった。

微研噴接種群の発熱病日あるいは発疹病日は他の接種群よりおくれ自然感染のそれにちかかった。これは自然感染様式にちかい接種法として噴霧法を提唱した奥野らの説をうらづけるものである。

(2) 昭和39年度, 不活化と生ワクの混合接種後の臨床症状

不活化ワクチンの接種方法および接種対象については表5に示した。臨床症状は不活化接種後には全くなく, 生ワク接種後に少数例に発熱がみられたにすぎない。

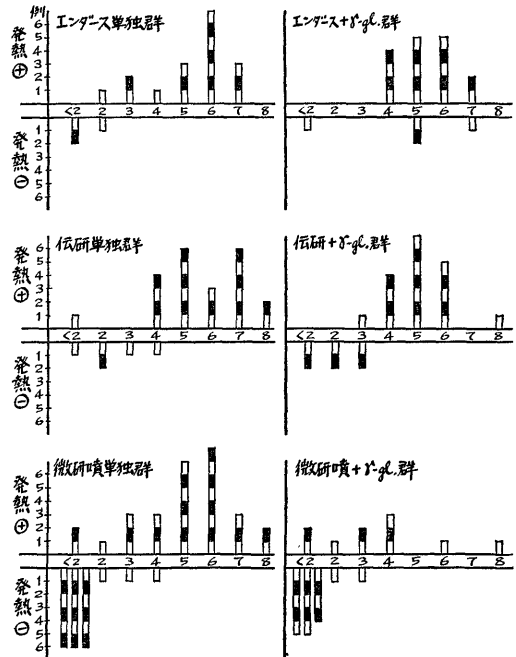
生ワク接種後の発熱に関してはKL群では表6に示すごとく発熱は28.9% (11/38), 最高体温は38.2~38.8°C, 持続日数は2.3~3.0日であった。KKL群では表7に示すごとく発熱は23.9% (10/42), 最高体温は38.0~38.8°C, 持続日数は1.5~4.1日であった。

2. CF, NT, HI 各種抗体について

(1) 昭和37年度 各生ワク接種後の発熱と接種1月後のCF抗体陽転との関係

図6に示すごとく各CF抗体価別に, 発熱の有無別

図6 生ワク接種後の発熱とCF抗体陽転との関係 (CF 価 log₂N)



に例数を分けてみた。発熱例のCF抗体価は微研噴のr-γl. 併用群を除いて多くは2⁵~2⁷であった。無熱例ではCF抗体価は低くEndersのr-γl. 併用群以外では<2²~2⁴が多かった。

表5 はしか不活化および生ワクの混合接種法 (昭和39年)

K: 不活化ワクチン L: 生ワクチン

ワクチン種類		力価 ED ₅₀ /0.5 ml log 4		接種方法	例数
		はつかねずみ	モルモット		
単	No. 1	2.4	2.5	K ₁ L	12
				K ₁ K ₁ L	12
純	No. 2	3.4	3.2	K ₂ L	5
				K ₂ K ₂ L	12
沈	No. 4	1.2	1.4	K ₄ L	8
				K ₄ K ₄ L	10
降	No. 8	2.3	2.5	K ₈ L	13
				K ₈ K ₈ L	8

表6 KL 群の臨床反応と中和抗体陽転率

ワクチン種類	例数	中和抗体陽転率			生ワク接種後の臨床反応			
		接種前	K 接種後	KL 接種後	出現率	発熱病日	有熱日数	平均体温
No. 1	12	$\frac{0}{7}$	57.1% (4/7)	85.7% (6/7)	33.3% (4/12)	8.6日	2.3日	38.8°C
No. 2	5	$\frac{0}{5}$	60.0 (3/5)	100 (5/5)	40.0 (2/5)	7.6	2.5	38.6
No. 4	8	$\frac{0}{7}$	71.4 (5/7)	100 (7/7)	12.5 (1/8)	8.0	3.0	38.2
No. 8	13	$\frac{0}{8}$	75.0 (6/8)	100 (8/8)	30.8 (4/13)	10.3	2.6	38.4
計	38	$\frac{0}{27}$	66.7 (18/27)	96.3 (26/27)	28.9 (11/38)			

表7 KKL 群の臨床反応と中和抗体陽転率

ワクチン種類	例数	中和抗体陽転率				生ワク接種後の臨床反応			
		接種前	K 接種後	KK 接種後	KKL 接種後	出現率	発熱病日	有熱日数	平均体温
No. 1	12	$\frac{0}{7}$	42.7% (3/7)	85.7% (6/7)	100% (7/7)	25.0% (3/12)	8.9日	4.1日	38.8°C
No. 2	12	$\frac{0}{8}$	75.0 (6/8)	87.5 (7/8)	100 (8/8)	16.7 (2/12)	12.5	2.5	38.3
No. 4	10	$\frac{0}{7}$	71.3 (5/7)	85.7 (6/7)	100 (7/7)	30.0 (3/10)	13.3	3.6	38.0
No. 8	8	$\frac{0}{7}$	71.3 (5/7)	85.7 (6/7)	100 (7/7)	25.0 (2/8)	8.5	1.5	38.6
計	42	$\frac{0}{29}$	65.5 (19/29)	86.2 (25/29)	100 (29/29)	23.9 (10/42)			

表8 生ワク単独接種後の個々の各抗体価 (\log_2N)

エンダース

症 例	CF 抗 体					NT 抗 体					HI 抗 体				
	前	1月	1年	2年	3年	前	1月	1年	2年	3年	前	1月	1年	2年	3年
312	<2	6	4	3	3	<0.5	8.5	7.5	7.3	6.8	<3	9	8	7	7
306	<2	5	5	4	3	<0.5	7.0	6.8	6.5	6.3	<3	9	8	7	7
314	<2	6	6	3	2	<0.5	9.3	8.7	8.3	7.7	<3	9	9	8	7
329	<2	4	4	3	2	<0.5	8.3	7.5	7.3	6.5	<3	9	9	8	6
339	<2	6	4	4	3	<0.5	7.5	7.0	6.7	6.3	<3	9	8	8	7
幾何平均値	<2	5.4	4.6	3.4	2.6	<0.5	8.1	7.5	7.2	6.7	<3	9.0	8.4	7.6	6.8

伝 研

439	<2	7	6	4	2	<0.5	7.3	7.0	7.0	6.5	<3	7	7	7	6
387	<2	3	5	5	2	<0.5	9.0	8.8	8.5	7.5	<3	9	8	8	7
458	<2	7	5	3	2	<0.5	7.7	7.5	7.3	7.3	<3	8	8	7	6
412	<2	9	4	3	3	<0.5	8.3	8.5	8.3	7.8	<3	9	9	8	8
322	<2	5	6	3	2	<0.5	7.5	7.8	7.3	7.0	<3	8	8	8	7
380	<2	5	4	3	2	<0.5	9.7	9.3	9.0	9.0	<3	9	9	9	8
324	<2	6	6	6	5	<0.5	8.7	8.7	8.5	8.3	<3	8	9	9	8
372	<2	4	5	5	4	<0.5	5.8	6.3	5.7	5.5	<3	8	7	7	6
370	<2	8	4	3	2	<0.5	7.3	6.7	6.5	6.0	<3	8	7	7	6
幾何平均値	<2	6.0	5.0	3.9	3.0	<0.5	7.9	7.8	7.6	7.2	<3	8.2	8.0	7.0	6.8

微 研 噴

420	<2	6	2	2	<2	<0.5	7.3	6.7	6.5	4.0	<3	8	7	7	6
460	<2	6	5	4	4	<0.5	6.3	6.0	5.7	5.5	<3	7	7	6	6
374	<2	5	5	4	3	<0.5	8.0	8.3	8.0	7.5	<3	8	8	8	7
422	<2	6	4	4	4	<0.5	6.2	5.7	5.7	5.3	<3	7	7	6	5
382	<2	5	5	4	4	<0.5	7.7	7.5	7.3	6.7	<3	9	9	8	7
366	<2	6	5	4	3	<0.5	9.2	8.3	7.7	7.3	<3	9	9	8	8
355	<2	8	6	5	4	<0.5	7.0	6.8	6.3	6.0	<3	9	8	7	7
457	<2	6	5	4	3	<0.5	7.5	7.3	7.0	6.5	<3	8	8	7	7
421	<2	7	6	5	4	<0.5	7.2	7.0	6.5	6.3	<3	9	8	8	7
幾何平均値	<2	6.1	4.8	4.0	3.2	<0.5	7.4	7.1	6.7	6.1	<3	8.2	7.8	7.2	6.7

表9 生ワクおよび r-gl. 併用接種後の個々の各抗体価 (\log_2N)

エンダース

症 例	CF 抗 体					NT 抗 体					HI 抗 体				
	前	1月	1年	2年	3年	前	1月	1年	2年	3年	前	1月	1年	2年	3年
361	<2	4	2	<2	<2	<0.5	5.5	5.0	4.5	4.0	<3	7	6	6	5
101	<2	4	5	4	3	<0.5	6.7	8.0	7.7	7.3	<3	7	7	7	6
302	<2	5	5	3	3	<0.5	6.3	6.5	6.3	6.0	<3	8	8	7	7
107	<2	5	5	3	3	<0.5	7.5	8.0	7.5	7.0	<3	7	8	7	6
338	<2	7	5	3	2	<0.5	7.3	7.0	6.7	6.3	<3	8	8	7	7
幾何平均値	<2	5.0	4.4	2.6	2.2	<0.5	6.9	6.7	6.6	6.1	<3	7.4	7.4	6.8	6.2

伝 研

326	<2	6	5	4	3	<0.5	8.7	8.5	8.3	7.7	<3	9	8	8	7
393	<2	6	5	3	2	<0.5	8.5	8.3	7.5	7.3	<3	8	7	7	6
505	<2	9	6	5	3	<0.5	8.3	8.3	7.8	7.5	<3	9	9	8	8
455	<2	8	5	2	2	<0.5	7.0	6.7	6.7	6.3	<3	9	8	8	7
320	<2	4	5	4	2	<0.5	7.5	7.7	7.3	6.7	<3	8	8	7	7
327	<2	5	4	2	2	<0.5	7.0	6.7	6.5	6.0	<3	8	7	7	7
364	<2	5	7	5	3	<0.5	8.0	8.7	8.3	8.0	<3	8	9	8	8
368	<2	6	5	3	3	<0.5	7.5	7.5	7.3	6.7	<3	9	8	8	7
506	<2	7	5	2	2	<0.5	8.3	7.7	6.7	6.5	<3	8	8	7	7
幾何平均値	<2	6.2	5.2	3.3	2.4	<0.5	7.9	7.8	7.4	7.0	<3	8.4	8.0	7.6	7.1

微 研 噴

416	<2	6	4	3	3	<0.5	8.3	7.6	7.3	6.7	<3	9	8	8	7
414	<2	<2	4	<2	<2	<0.5	2.5	5.0	4.5	4.3	<3	6	6	5	5
435	<2	4	3	3	2	<0.5	5.5	5.3	5.0	4.7	<3	7	6	6	5
438	<2	8	7	4	2	<0.5	8.3	7.7	6.8	6.5	<3	9	8	7	7
383	<2	4	4	3	2	<0.5	6.5	6.3	6.0	5.5	<3	8	7	7	6
423	<2	4	4	3	2	<0.5	8.0	7.7	7.3	6.8	<3	8	8	7	7
340	<2	5	3	2	<2	<0.5	5.8	5.5	5.3	4.7	<3	6	6	5	5
幾何平均値	<2	4.4	4.1	2.6	1.6	<0.5	6.4	6.3	6.0	5.6	<3	7.6	7.0	6.4	6.0

図7 生ワク単独接種後の各抗体の推移 (幾何平均値)

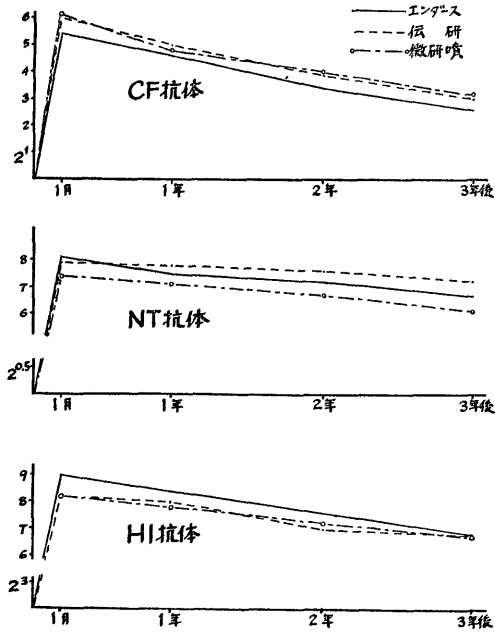
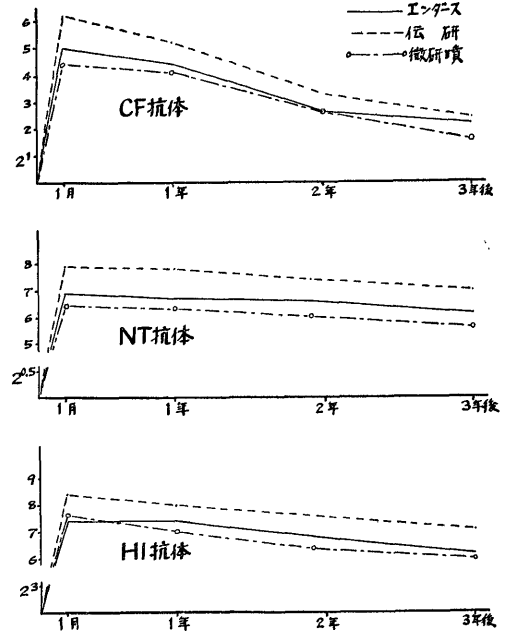


図8 生ワクおよびr-g1.併用接種後の各抗体の推移 (幾何平均値)



(2) 昭和37年度 各生ワク接種後の各種抗体の推移 (表8, 9, 図7, 8)

昭和37年度の生ワク接種対象のうち接種後1月, 1年, 2年および3年目まで追跡のできた個々の各種抗体価とそれらの幾何平均値を表8, 9に示し, その幾

何平均値を抗体の推移として図7, 8に示した. これらの図表から生ワク接種後3年間の各種抗体は年とともに漸減していることが認められる. なかでもCF抗体価は下降が早く, 接種1月後と3年後の値を比較すると, NT抗体価とHI抗体抗では $2^{1.0}$ ~ $2^{1.5}$ の下降を

表10 KL 接種後の個々の各抗体価 ($\log_2 N$)

症 例		CF 抗 体				NT 抗 体				HI 抗 体			
		前	1回	1月	1年	前	1回	1月	1年	前	1回	1月	1年
7		<2	<2	4	2	<0.5	<0.5	5.5	3.5	<3	<3	6	4
5		<2	3	7	5	<0.5	3.5	8.0	7.5	<3	4	9	7
81		<2	<2	<2	<2	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<3	<3	4	<3
3		<2	2	4	3	<0.5	3.5	5.5	5.0	<3	4	6	5
4		<2	4	7	5	<0.5	2.5	8.0	7.5	<3	3	8	6
10		<2	<2	6	4	<0.5	3.5	7.0	6.5	<3	4	7	5
1		<2	<2	6	5	<0.5	<0.5	7.5	6.5	<3	<3	7	6
幾何平均値		<2	1.3	4.7	3.4	<0.5	1.9	5.9	5.2	<3	2.1	6.7	4.7
K ₂ L													
23		<2	<2	6	3	<0.5	<0.5	5.5	4.0	<3	<3	6	5
21		<2	2	8	7	<0.5	3.0	8.5	8.0	<3	3	9	8
83		<2	<2	3	2	<0.5	2.5	4.5	3.5	<3	3	6	4
91		<2	<2	5	3	<0.5	<0.5	4.5	3.5	<3	<3	5	4
22		<2	3	6	4	<0.5	3.0	5.0	3.5	<3	4	7	5
幾何平均値		<2	1.0	5.6	3.8	<0.5	1.7	5.6	4.5	<3	2.0	6.6	5.0
K ₄ L													
93		<2	<2	4	3	<0.5	<0.5	6.5	6.0	<3	<3	8	8
85		<2	2	4	2	<0.5	4.5	6.5	5.0	<3	4	7	6
50		<2	3	8	6	<0.5	3.0	8.5	7.5	<3	4	9	7
41		<2	3	4	3	<0.5	2.5	6.5	5.0	<3	3	9	7
49		<2	2	4	3	<0.5	3.0	5.0	4.5	<3	3	6	6
43		<2	<2	3	2	<0.5	<0.5	5.5	3.5	<3	4	6	5
44		<2	3	6	3	<0.5	4.0	6.5	5.0	<3	3	6	5
幾何平均値		<2	1.9	4.7	3.1	<0.5	2.4	6.4	5.2	<3	3.0	7.3	6.3
K ₈ L													
87		<2	2	5	4	<0.5	2.5	5.0	4.5	<3	3	5	4
88		<2	<2	5	3	<0.5	<0.5	6.5	4.0	<3	3	7	5
66		<2	2	6	6	<0.5	3.5	8.0	7.5	<3	4	9	6
62		<2	3	8	7	<0.5	3.5	8.5	8.5	<3	3	9	7
61		<2	<2	3	<2	<0.5	<0.5	3.5	2.5	<3	<3	5	3
68		<2	3	5	4	<0.5	4.5	6.5	4.5	<3	5	7	5
64		<2	<2	5	4	<0.5	2.5	6.5	5.0	<3	3	6	5
67		<2	2	7	6	<0.5	3.5	7.5	6.5	<3	4	7	6
幾何平均値		<2	1.5	5.5	4.3	<0.5	2.5	6.5	5.4	<3	3.1	6.9	5.1

表11 KKL 接種後の個々の各抗体価 (log₂N)

K₁K₁L

症 例	CF 抗 体					NT 抗 体					HI 抗 体				
	前	1回	2回	1月	1年	前	1回	2回	1月	1年	前	1回	2回	1月	1年
13	<2	<2	3	6	4	<0.5	2.5	3.5	7.0	4.5	<3	<3	3	7	5
20	<2	<2	<2	5	3	<0.5	<0.5	<0.5	6.0	4.0	<3	<3	3	6	5
90	<2	2	3	6	5	<0.5	<0.5	3.5	7.5	5.0	<3	<3	4	8	6
18	<2	2	2	3	2	<0.5	3.0	3.5	4.0	3.5	<3	3	4	5	4
19	<2	<2	<2	4	2	<0.5	<0.5	2.5	5.0	3.5	<3	<3	3	5	3
15	<2	<2	4	3	2	<0.5	<0.5	5.0	4.0	3.5	<3	3	6	4	4
11	<2	<2	3	7	5	<0.5	3.0	5.0	8.5	6.5	<3	4	5	9	7
幾何平均値	<2	0.6	2.1	4.9	3.3	<0.5	1.2	3.3	6.0	4.4	<3	1.4	4.0	6.3	4.9

K₂K₂L

40	<2	<2	2	4	3	<0.5	2.5	3.5	5.5	4.5	<3	3	3	5	4
92	<2	<2	<2	4	2	<0.5	<0.5	3.0	5.0	3.5	<3	3	4	6	5
39	<2	2	3	6	6	<0.5	3.5	4.5	8.5	7.0	<3	4	6	9	8
35	<2	2	2	4	3	<0.5	2.5	3.0	5.0	4.0	<3	3	5	6	4
34	<2	<2	4	8	7	<0.5	2.0	4.5	8.0	7.5	<3	3	5	9	8
37	<2	2	3	4	2	<0.5	3.0	4.5	5.5	3.0	<3	3	4	4	3
36	<2	<2	<2	3	<2	<0.5	<0.5	<0.5	4.0	3.0	<3	<3	3	5	4
31	<2	<2	3	4	3	<0.5	<0.5	2.5	4.5	3.5	<3	<3	3	6	5
幾何平均値	<2	0.8	2.1	4.6	3.3	<0.5	1.7	3.2	5.8	4.5	<3	2.4	4.1	6.3	5.1

K₄K₄L

94	<2	<2	2	5	4	<0.5	<0.5	3.5	7.0	5.5	<3	<3	4	8	5
59	<2	<2	<2	3	<2	<0.5	<0.5	<0.5	4.5	2.5	<3	<3	<3	4	3
53	<2	<2	3	4	<2	<0.5	2.0	3.5	5.0	2.0	<3	3	4	7	4
51	<2	3	3	4	2	<0.5	3.5	4.5	6.0	3.0	<3	4	5	8	4
55	<2	2	3	5	2	<0.5	3.5	4.0	5.5	3.5	<3	3	5	6	4
74	<2	2	3	8	6	<0.5	2.5	4.0	8.5	7.5	<3	3	4	8	7
57	<2	<2	<2	5	3	<0.5	<0.5	2.0	6.5	3.5	<3	3	3	7	4
幾何平均値	<2	1.0	2.0	4.9	2.4	<0.5	1.6	3.1	6.1	3.9	<3	2.3	3.6	6.9	4.4

K₈K₈L

76	<2	<2	3	5	4	<0.5	<0.5	4.0	6.0	4.5	<3	<3	4	7	5
78	<2	<2	2	3	2	<0.5	2.5	3.0	4.0	3.5	<3	<3	4	6	4
71	<2	2	3	4	4	<0.5	2.5	3.0	6.5	5.0	<3	3	3	7	5
80	<2	2	4	6	4	<0.5	3.0	4.5	6.5	4.5	<3	3	4	6	5
73	<2	2	2	4	3	<0.5	2.0	3.0	5.5	3.5	<3	3	4	6	5
79	<2	2	4	6	5	<0.5	2.0	4.5	6.5	6.0	<3	3	5	7	6
75	<2	<2	2	3	<2	<0.5	<0.5	2.5	3.5	2.0	<3	<3	3	4	3
幾何平均値	<2	1.1	2.9	4.4	3.1	<0.5	1.7	3.5	5.5	4.1	<3	1.7	3.9	6.1	4.7

示し CF 抗体価では $2^{3.0} \sim 2^{4.0}$ の下降を示していた。しかし 3 年後の CF 抗体価で 2^2 以下の値を示すものは微研噴単独接種群で 1 例 (症例 420), Enders と r -gl. の併用接種群で 1 例 (症例 361), 微研噴と r -gl. の併用接種群で 2 例 (症例 340, 414) であった。NT および HI 抗体価では 3 年後の値に $2^{0.5}$ 以下あるいは 2^3 以下の値を示すものは 1 例もみられなかった。

図9 KL群の各抗体の推移 (幾何平均値)

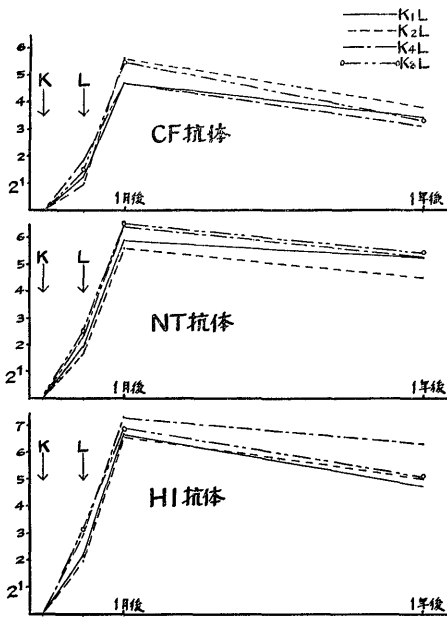
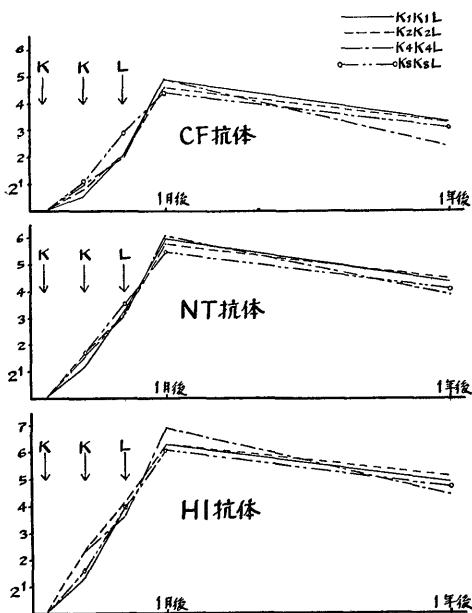


図10 KKL群の各抗体の推移 (幾何平均値)



また CF, NT, HI 各抗体価はいずれの時期でも HI 抗体価が高く, NT 抗体価がそれに続き, CF 抗体価が最も低い値であった。

(3) 昭和39年度 各不活化ワクおよび生ワク混合接種後の各種抗体の推移 (表10, 11, 図9, 10)

昭和39年度の不活化および生ワクの混合接種を受けた対象のうち, 接種後1年まで追跡のできた個々の各種抗体価およびそれらの幾何平均値について前述の生ワク接種群と同じように求め表10, 11および図9, 10にあらわした。これら混合接種群の幾何平均抗体価も生ワク接種群と同じように年とともに漸減しているが, 生ワク接種群に比してそれぞれいくぶん低い値を示していた。また CF, NT, HI 各抗体価はいずれの時期でも前述の生ワク接種の場合と同じく, HI 抗体価が最も高く, NT 抗体価がこれにつき, CF 抗体価は最も低い値を示した。

KL 群ではK接種後Lを接種すると1月後には以前の各抗体価より $2^3 \sim 2^4$ 程度の上昇を認め, 1年後には1月後の抗体価より 2^1 前後の下降を認めた。

KKL 群ではK接種後Lを接種すると, KL 群よりいくぶん少ない上昇を示し $2^2 \sim 2^3$ 程度の上昇であった。また1年後には $2^2 \sim 2^3$ 程度の下降を示した。

これら不活化群の各種抗体の全般的な推移は KKL 群の方が KL 群に比して 2^1 程度の低い値を示しながら平行して推移していた。

(4) CF, NT, HI 各抗体の相関関係 (図11, 12, 13)

昭和37年度の生ワク接種群については, 生ワク単独群と生ワクと r -gl. 併用群とに分け, 昭和39年度の不活化接種群については, KL 群と KKL 群とに分けて, CF-NT, CF-HI, NT-HI 抗体価の相関関係をみた。そして生ワク群は接種1月後, 1年後および2年後について, 不活化群は接種1月後および1年後について検した。その結果 CF-NT 抗体価 (図11) および CF-HI 抗体価 (図12) で相関関係の明瞭にでていいるものは生ワクと r -gl. の併用接種群および不活化群であり, 生ワク単独接種群では相関はみられなかった。一方 NT-HI 抗体価の相関関係は (図13) いずれの群においても密接にみられた。この生ワク単独接種群で相関のみられないのは生ワク単独接種後の NT および HI 抗体価がほとんど減少せずに持続するのに対し, CF 抗体価が早く減少するからであろう。一方 r -gl. 併用接種群および不活化群で相関がみられるのは, NT 抗体価および HI 抗体価の減少の程度が CF 抗体価の減少の程度にいくぶん似ているものがあつたからであろうと考えられた。

図11 相関関係 (CF-NT)

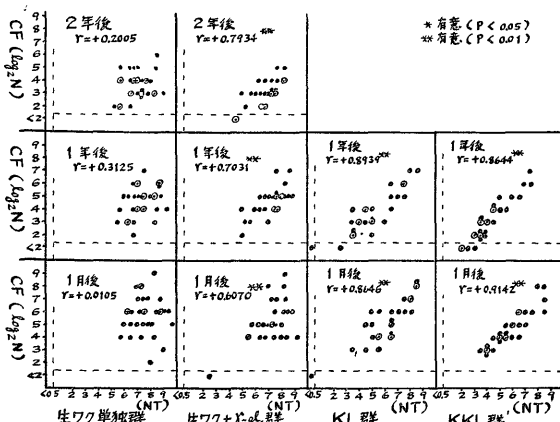


図12 相関関係 (CF-HI)

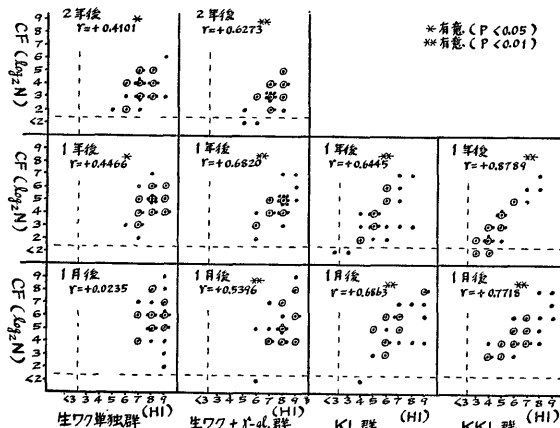
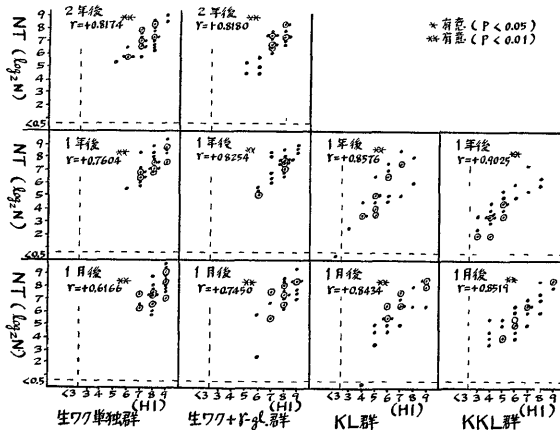


図13 相関関係 (NT-HI)



3. 罹病調査

金沢には毎年3月から5月にかけて麻疹の小流行がみられたので、昭和37年の生ワク接種群に対して昭和39年、40年および41年の7月にアンケートにより麻疹に罹患したかどうかを調査したが1例も罹患したと報告したものはなかった。なお昭和39年の回収率は90.2% (213/236), 40年は91.3% (212/232), 41年は94.3% (200/212)であった。

同様に昭和39年の不活化群に対しても41年7月にアンケートを出したがこれも罹患したと報告したものはなかった。回収率は95.0% (76/80)であった。

考按と総括

現在、外国の麻疹生ワクチンは米国の Edmonston 株由来の Enders⁶⁾ および Schwarz⁴²⁾⁴³⁾ の生ワク、ソ連には Leningrad 4株由来の Smorodinstev の生ワクがあり、本邦では豊島株由来の奥野の微研生ワク¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾、杉山株由来の松本の伝研生ワク²⁰⁾²¹⁾²²⁾、米本株由来の荒川の生ワク⁵⁶⁾⁵⁷⁾がある。これらの生ワクの接種時の副反応については多くの報告⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾²⁰⁾²¹⁾²²⁾²³⁾²⁴⁾²⁵⁾²⁶⁾²⁷⁾²⁸⁾²⁹⁾³⁰⁾³²⁾⁴⁴⁾⁴⁵⁾⁴⁶⁾⁴⁷⁾⁴⁸⁾⁴⁹⁾⁵⁰⁾があり、単独使用で60~90%の発熱を認め、発熱までの期間は一般に注射接種では7~8日、噴霧接種では9~10日、発熱持続日数は2~3日、平均最高体温は39°C台で、39.4°C以上が50%、40°C以上が10~20%で、γ-gL併用により有熱日数はやく1日短縮、平均最高体温は38°C台、39.4°C以上が15%と報告されている。なお麻疹生ワク接種児は一般の急性熱性疾患の罹患児と異なり、高熱の割には食欲、元気なども良好で全身症状も比較的軽い。

本邦における野外実験は麻疹ワクチン研究会の報告があり³⁹⁾⁴⁰⁾⁴¹⁾、副反応の発現頻度は噴霧接種の例を除けば上述の比率と大差はない。著者の研究における生ワク単独およびγ-gL併用接種時の副反応は麻疹ワクチン研究会の報告のなかに含まれている。

γ-gLの併用について Krugmanら⁴⁵⁾は0.02 ml/poundのγ-gLによって発熱を激減させるけれども発熱を完全に除くものではないと述べており、発疹についてはγ-gLを

併用した場合は 314名中 8% に、生ワク単独接種の場合ではやく 50% に出現したと報告している。著者の場合では *r-g1* の併用による臨床反応の軽減は発疹については Enders 単独接種群と Enders と *r-g1* の併用接種群の間でみられたが、その他の接種群ではみられなかった。また発熱反応については *r-g1* は有意に発熱の頻度と例数を減少させることはなかった。このように *r-g1* の併用接種が臨床反応抑制にあまり効果がなかったのは、ワクチン協議会から配付された *r-g1* そのものが米国から送られてきたものであって、その質および量に問題があったのではなからうかと考えられた。

つぎに不活化群の生ワク接種後の副反応は KL 群で 28.9% (11/38), KKL 群で 23.9% (10/42) の発熱を認め、最高体温は全発熱例で 39°C 以下、有熱日数は 1~4 日であり、ワクチン完了時には 1 例 (K₁L 症例 81) を除く全例に NT 抗体の産生が認められている。このように生ワク単独接種および *r-g1* 併用接種群に比して副反応は激減した。

生ワク単独接種の抗体の推移について Katz ら⁴⁶⁾⁵¹⁾ は Enders の生ワク接種後 3 年間 11 例について NT, CF 抗体を検索しているが、NT 抗体は接種後 36 日目 $2^{3.3} \sim 2^{8.2}$ (幾何平均値 $2^{7.3}$, 以下 () 内は幾何平均値), 6 月 $2^{5.5} \sim 2^{7.5}$ ($2^{6.6}$), 12 月 $2^{3.5} \sim 2^{6.7}$ ($2^{5.2}$), 18 月 $2^{3.7} \sim 2^{7.0}$ ($2^{5.5}$), 30 月 $2^{4.5} \sim 2^{6.7}$ ($2^{6.0}$), 36 月 $2^{4.8} \sim 2^{7.0}$ ($2^{6.7}$) であり、CF 抗体は 36 日目 $2^{5.0} \sim 2^{7.0}$ ($2^{5.8}$), 6 月 $2^{2.0} \sim 2^{5.0}$ ($2^{3.3}$), 12 月 $< 2^{1.0} \sim 2^{5.0}$ ($2^{2.8}$), 18 月 $2^{2.0} \sim 2^{5.0}$ ($2^{3.3}$), 30 月 $< 2^{1.0} \sim 2^{5.0}$ ($2^{2.8}$), 36 月 $2^{2.0} \sim 2^{8.0}$ ($2^{4.0}$) であったと報告している。

本研究において Enders, 伝研, 微研噴に関する各生ワク接種後の NT 抗体の推移と平均抗体価は Katz らの報告よりいくぶん高く、安定した推移を示していると考えられた。また CF 抗体については Katz らの成績よりもいくぶん低い抗体推移を示しているが、これも著しい差を認めなかった。

Weibel⁴⁸⁾ の 2 年間の観察結果では NT 抗体は 2 年後にも下降を認めず、きわめて安定した抗体推移を示すが、CF 抗体は著明に下降したと報じ、また新居ら⁴⁷⁾ は同様に CF 抗体は 6 カ月後より著しく下降するので麻疹感染予防に重要な役割をもたないものと推定している。しかし Krugman ら⁴⁵⁾ の CF 抗体価の 1 年間の観察では自然感染後 (33 例) 1 月で $2^{7.0}$, 1 年で $2^{3.8}$ であり、生ワク接種後 (17 例) 1 月で $2^{8.0}$, 1 年で $2^{3.3}$ であったと報告し、ワクチン接種後 1 年間の抗体価を測定するのに、まず CF 抗体価を測定し

CF 抗体価の陰性の例に対してのみ NT 抗体を測定したと記している。したがって麻疹抗体の検索にあたっては CF 抗体が陽性であれば NT 抗体や HI 抗体は充分にあると推定してもよい。著者の場合では CF 抗体の 3 年後にも測定できたものは、その抗体価は低くて $2^{2.0} \sim 2^{3.0}$ 程度ではあったが、生ワク単独接種群で 23 例中 22 例、*r-g1* 併用群で 21 例中 18 例であった。

生ワク単独接種後の平均抗体価と生ワクと *r-g1* 併用接種後のそれとを比較すると著者の例では *r-g1* 併用群のほうが各時期とも生ワク単独群よりも低い値を示したが著明ではなかった。Krugman ら⁴⁵⁾ の報告では *r-g1* が抗体産生を抑制すると考えられるにもかかわらず、306 名の接種者のうち 90.5% に有意な CF 抗体の陽転をみたといっている。もちろん麻疹に対する予防効果をそこなうものではなく、Weibel⁴⁸⁾ その他⁵⁰⁾⁵¹⁾⁵²⁾ も *r-g1* の併用は抗体の推移にほとんど影響をあたえないと報告しており、Krugman ら⁴⁵⁾ は *r-g1* の併用による抗体価は一般には低くても、1 年間の観察ではあるが抗体価の高い子供と同様に予防効果を充分にあらわしたと報告している。著者の場合も生ワク接種後毎年 3 月から 5 月にかけて麻疹の小流行をみたので、ワクチン接種後毎年 7 月に被接種者にアンケートを書かせたが (回収率 90~95%), 麻疹に罹患したと報告した例は 1 例もなかったことから *r-g1* の併用によっても予防効果が充分にあらわれたとみている。

不活化群の抗体の推移は生ワク単独群および *r-g1* 併用群と比較して大きい差が認められている³¹⁾³²⁾。本研究においても不活化群の生ワク接種完了後の NT 抗体をみると生ワク単独群あるいは *r-g1* 併用群と比較して 1 月後の生ワクの平均抗体価の最高、最低値が $2^{8.1} \sim 2^{6.4}$ であるのに対し不活化群では $2^{6.5} \sim 2^{5.5}$, 1 年後では生ワク群 $2^{7.8} \sim 2^{6.3}$, 不活化群 $2^{5.4} \sim 2^{3.9}$ であった。この抗体が充分に上昇しないのは不活化ワクチンによって産生された抗体がある程度以上の抗体価になると、そのあとに生ワクを接種しても充分に抗体価を上昇させることができないのではなからうかと Alexander ら³¹⁾³²⁾ は推論している。本研究でも不活化群の抗体価は生ワク群より低いが 1 年を経過しても自然麻疹に罹患した報告は聞いていない。Fulginiti ら⁵⁵⁾ の報告では 198 名の KKK 接種者と 131 名の KKL 接種者にワクチン接種後 20 カ月の間に自然麻疹に曝露させたところ、KKK 群では 13 名 (6.6%) が定型的麻疹に、32 名 (16.2%) が非定型的麻疹になり、残り 153 名 (77.2%) は発症しなかったと。また KKL 群では定型的麻疹は全く認めず 17 名 (13%) が非定型的

麻疹になり、114名(87%)は発症しなかったといっている。著者の例では接種後現在までの観察で発症した例をみていない。このことから麻疹ワクチンには副反応の多い生ワクチン単独接種よりも副反応の少ない不活化ワクチンと生ワクチンとの混合接種の方が望ましいと考えられ、さらに上記の Fulginiti らの成績から KKK 接種よりも麻疹に罹患する率の少ない KKL または KL 接種の方がよいと考えられた。

つぎに各生ワクチン群および不活化群の接種後の CF, NT, HI 各抗体の関係をみると各時期を通じて NT と HI 抗体とは平行に推移しており密接な関係があることが認められた。つぎに CF-NT, CF-HI および NT-HI 抗体価の相関関係については、生ワクチン単独接種群では CF 抗体価は NT および HI 抗体価よりも下降の程度が早いために CF-NT および CF-HI 抗体価の相関を認め難く、一方 NT 抗体と HI 抗体はともにゆるやかに下降しているために NT-HI 抗体間の相関を充分に認めることができる。これについて Norrby⁵³⁾ および Karzon⁵⁴⁾ は NT 抗体と HI 抗体は多分同じ抗原抗体反応系の反射像なのであろうと、そして CF 抗体はそれとは異なった系統であろうといっている。ただ本研究では r-g1. 併用群および不活化群において CF-NT および CF-HI 抗体の相関をある程度認めたが、これは前述したように r-g1. 併用群, KL 群および KKL 群の NT 抗体価と HI 抗体価の下降程度が生ワクチン群のように緩徐でないものがあったからであろうと考えられる。

Alexander³¹⁾ は不活化ワクチン接種を生後6か月までの乳児に毎月続けて3回おこなったところ HI 抗体価の陽転率は非常に低かったがその後9か月から10か月の月齢になったとき生ワクチンをしたところ副反応は非常に少なくしかも HI 抗体価の陽転率が高かったと報告している。それ故 Karzon⁵⁴⁾, Alexander³¹⁾ らは生後6か月の乳児におこなっている従来のジフテリア, 百日咳, 破傷風の3種混合ワクチンに麻疹不活化ワクチンを含めた多価ワクチンを接種する方法をすすめており、著者もこの方法を考慮すべきものとする。

Krugman ら⁴⁵⁾ が麻疹生ワクチンは、もっと弱毒化されないかぎり一般化された予防接種として受け入れられるべきではなからう、何故なら生ワクチンの接種によって発熱反応をおこすことは多くの対象に使用するためにはあまりにも重大なことであるからだといっている。たとえ r-g1. を併用して発熱反応を軽減させたとしても r-g1. が高価なこと、大量を要することなどを考えあわせると副反応の少ない、しかも確実に抗体が産生される弱毒化の進んだワクチンの開発が望まれ

る。

結 論

金沢市周辺の麻疹の既往歴のない生後8か月より6歳までの健康乳児に種々の方法で麻疹ワクチンを接種し、その臨床症状および抗体産生状況について検討した。

1. 生ワクチン単独および r-g1. 併用接種後の臨床症状について

(1) 発熱者は Enders, 伝研の単独接種群およびそれらの r-g1. 併用接種群の4群において75~85%にみられた。また r-g1. の併用による発熱者の減少は5%前後で有意差は認められなかった。微研噴およびその r-g1. 併用接種群の発熱者は噴霧機のコンプレッサーの出力の低下のために非常に低率であった。発熱者の平均最高体温は接種群による有意差はなく38.5~39.3°Cの範囲に認められた、平均発熱日数についても接種群による有意差はなく2.5~4.2日間持続した。

発熱の特徴としては一般に午前中はほとんど熱がなく午後から夕方にかけて高くなる傾向がみられた。熱型は自然麻疹の特徴である2峰性を示すものもあった。

(2) 生ワクチン接種後の発疹の出現率は Enders 単独接種群で70.0%と最高にみられ、微研噴の r-g1. 併用接種群で20.7%と最低であった。発疹の出現について生ワクチンごととワクチン単独接種群と r-g1. 併用接種群を比較すると Enders 単独群で70.0%, r-g1. 併用群で25.0%で、r-g1. の併用効果のあらわれていることがわかった。しかし他の接種群では r-g1. の併用効果は認められなかった。

(3) 平均発疹病日と平均発熱病日を比較すると発疹病日は発熱病日より2~3日おくれた。発疹の性状は典型的な麻疹の発疹を示すものと、こまかく融合しない風疹様発疹を示すものが多くみられた。

2. 生ワクチン単独および r-g1. 併用接種による抗体価の3年後までの成績

(1) Enders, 伝研, 微研噴の各生ワクチン単独群と r-g1. 併用群の CF 抗体の陽転率は微研噴接種群では単独群も r-g1. 併用群も低率であったが他の2者では90%以上であった。しかし r-g1. 併用群の方が単独群よりも平均抗体価は低くあらわれた。陽転後の抗体の推移は生ワクチン単独群では NT, HI 抗体価は CF 抗体価とちがって著しい減少を示さなかったが、生ワクチンと r-g1. の併用群では NT, HI 抗体価は CF 抗体価ほどでもないが減少の程度の早いものもみられた。

(2) NT-HI 抗体には、CF-NT 抗体および CF-HI 抗体の各関係より密接な相関関係がみられ

た。CF-NT 抗体および CF-HI 抗体で相関関係のみられたのは、NT, HI 抗体価の減少の程度の早い γ -gl. の併用群であった。

(3) 3年後までの麻疹罹患調査で自然麻疹に罹患したものは1例も認められなかった。

3. 不活化ワクおよび生ワク混合接種後の臨床症状について

不活化ワク接種後には臨床症状は全然あらわれず、KL 群では生ワク接種後に発熱 28.9%、最高体温 38.8°C、持続日数 2.3~3.0日であった。KKL 群では発熱 23.9%、最高体温 38.8°C、持続日数 1.5~4.1日であった。

4. 不活化ワクおよび生ワク混合接種による抗体価の1年後までの成績

(1) 各抗体の幾何平均値について、その推移の pattern はそれぞれの接種方法に関係なくだいたい似ていたが抗体価は生ワク接種群に比していくぶん低くあらわれた。

CF, NT, HI 各抗体価をそれぞれの採血時期で比較すると、HI 抗体価が最高で NT 抗体価がこれにつき CF 抗体価が最も低い値を示した。

(2) 不活化群の NT および HI 抗体価は生ワク接種群よりも早く下降した。この群においては CF-NT 抗体、CF-HI 抗体 および NT-HI 抗体の相関が高くなってあらわれた。

(3) 1年後までの麻疹罹患調査で自然麻疹に罹患したものは1例も認められなかった。またその後、現在まで発症したと報告してきた例もなかった。

以上のことから生ワク単独群はもちろん、 γ -gl. 併用群でも NT, HI 抗体の推移は安定しているので抗体の点では問題はないが副反応が強く、一方不活化群では NT, HI 抗体の下降の程度が早いのでこの面に改良の余地が残されている。しかし実際には麻疹流行期に発症する可能性は少ないように思えるので現時点では生ワク接種前に不活化ワクを予備接種する KL 法か、あるいは KL 法よりさらに副反応の少ない KKL 法がよいと考える。

撰筆にあたり御指導、御校閲を賜った 恩師佐川教授、吉田助教授に厚く感謝いたします。また御協力いただいた金沢聖霊病院、七尾乳児院、日産化学連星病院、金沢市立病院ならびに教室員諸兄に感謝します。

文 献

- 1) Enders, J. F. & Peebles, T. C. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 86, 277 (1954).
- 2) Bech, V. : J. Immun., 83, 267 (1959).
- 3) Mutai, M. : Jap. J. Exp. Med., 29, 283 (1959).
- 4) Toyoshima, K. : Biken J., 2, 305 (1959).
- 5) 奥野良臣 : 大阪医誌, 12, 1217 (昭35).
- 6) Katz, S. L., Enders, J. F. & Holloway, A. : New Eng. J. Med., 263, 159 (1960).
- 7) Kempe, C. H., Ott, E. W., Vincent, L. St. & Maisel, J. C. : New Eng. J. Med., 263, 162 (1960).
- 8) Black, F. L. & Sheridan, S. R. : New Eng. J. Med., 263, 165 (1960).
- 9) Lepow, M. L., Gray, N. & Robbins, F. C. : New Eng. J. Med., 263, 170 (1960).
- 10) Krugman, S., Giles, J. P. & Jacobs, A. M. : New Eng. J. Med., 263, 174 (1960).
- 11) Haggerty, R. J., Meyer, R. J., Lenihan, E. & Katz, S. L. : New Eng. J. Med., 263, 178 (1960).
- 12) Katz, S. L., Kempe, C. H., Black, F. L., Lepow, M. L., Krugman, S., Haggerty, R. J. & Enders, J. F. : New Eng. J. Med., 263, 180 (1960).
- 13) Dolgin, J., Levine, S., Markham, F. S., Cabasso, V., Weichsel, M., Ruegsegger, J. M. & Cox, H. R. : J. Pediat., 57, 36(1960).
- 14) McCrumb, F. R., Kress, S., Saunders, E., Snyder, M. J. & Schluederberg, A. E. : Amer. J. Dis. Child., 101, 689 (1961).
- 15) Kress, S., Schluederberg, A. E., Hornick, R. B., Morse, L. J., Cole J. L., Slater, E. A., Joseph, St. & McCrumb, F. R. : Amer. J. Dis. Child., 101, 701 (1961).
- 16) Okuno, Y. : Biken J., 3, 115 (1960).
- 17) Okuno, Y. : Biken J., 3, 293 (1960).
- 18) 豊島久真男 : 医学のあゆみ, 38, 681 (昭36).
- 19) 奥野良臣 : 小臨, 14, 817 (昭36).
- 20) Wako, H., Kawana, R., Kaneko, M., Matumoto, M., Mutai, M., Saburi, Y. & Nakamura, M. : Jap. J. Exp. Med., 31, 481 (1961).
- 21) Minagawa, H., Matumoto, M., Mutai, M., Saburi, Y. & Nakamura, M. : Jap. J. Exp. Med., 31, 487 (1961).
- 22) 松本 稔 : 日小会誌, 66, 419 (昭37).

- 23) Stokes, J., Hilleman, M. R., Weibel, R. E., Buynak, E. B., Halenda, R. & Goldner, H. : *New Eng. J. Med.*, 265, 507 (1961).
- 24) McCrumb, F. R., Hornick, R. B., Kress, S., Schluederberg, A. E., Snyder, M. J., Musser, S., Joseph, St. & Bigbee, T. : *Amer. J. Dis. Child.*, 101, 708 (1961).
- 25) McCrumb, F. R., Bulkeley, J. T., Hornick, R. B., Snyder, M. J. & Togo, Y. : *Amer. J. Dis. Child.*, 103, 350 (1962).
- 26) Weibel, R. E. : *JAMA*, 180, 1086 (1962).
- 27) Stokes, J., Weibel, R., Halenda, R., Reilly, C. M. & Hilleman, M. R. *Amer. J. Dis. Child.*, 103, 366 (1962).
- 28) Hilleman, M. R., Stokes, J., Buynak, E. B., Weibel, R., Halenda, R. & Goldner, H. : *Amer. J. Dis. Child.*, 103, 372 (1962).
- 29) Kapikian, A. Z. : *JAMA*, 179, 841 (1962).
- 30) Karelitz, S. & Peck, F. B. : *Amer. J. Dis. Child.*, 103, 427 (1962).
- 31) Alexander, F. R., Bansmer, C. A. M., Harris, E. S., Giles, B. & Sparks, M. J. : *Amer. J. Dis. Child.*, 108, 470 (1964).
- 32) Fulginiti, V. A., Leland, O. S. & Kempe, C. H. : *Amer. J. Dis. Child.*, 105, 5 (1963).
- 33) 荒川清二 : *小臨*, 17, 1607 (昭39).
- 34) Carter, C. H., Conway, T. J., Cornfeld, D., Iezzoni, D. G., Kempe, C. H., Moscovici, C., Rauh, L. W., Vignec, A. J. & Warren, J. : *JAMA*, 179, 848 (1962).
- 35) Hilleman, M. R., Stokes, J., Buynak, E. B., Reilly, C. M. & Hampil, B. : *Amer. J. Dis. Child.*, 103, 444 (1962).
- 36) Feldman, H. A. : *Amer. J. Dis. Child.*, 103, 423 (1962).
- 37) Karzon, D. T., Winkelstein, W., Jenss, R., Gresham, G. E. & Mosher, W. E. : *Amer. J. Dis. Child.*, 103, 425 (1962).
- 38) Norrby, E., Carlström, G., Lagercrantz, R. & Gard, S. : *Acta Paediat. Scand.*, 53, 1 (1964).
- 39) 麻疹生ワクチン研究報告, I : 麻疹ワクチン研究会 (1963).
- 40) 麻疹生ワクチン 報告, II : 麻疹ワクチン研究会 (1964).
- 41) 麻疹生ワクチン報告, III : 麻疹ワクチン研究会 (1965).
- 42) Krugman, S., Giles, J. P., Jacobs, A. M. & Friedman, H. : *Pediatrics*, 31, 919 (1963).
- 43) Schwarz, A. J. F. : *Amer. J. Dis. Child.*, 103, 386 (1962).
- 44) 藤井良知 : *臨内小*, 17, 1049 (昭37).
- 45) Krugman, S., Giles, J. P., Jacobs, A. M. & Friedman, H. : *Amer. J. Dis. Child.*, 103, 386 (1962).
- 46) Katz, S. L., Enders, J. F. & Holloway, A. : *Amer. J. Public Health*, 52, 16 (1962).
- 47) 新井美都子 : *日小会誌*, 67, 274 (昭38).
- 48) Weibel, R. E., Stokes, J., Halenda, R., Buynak, E. B. & Hilleman, M. R. : *New Eng. J. Med.*, 270, 172 (1964).
- 49) 南谷幹夫 : *小臨*, 17, 1688 (昭39).
- 50) 黒瀬 囊 : *小紀*, 10, 194 (1964).
- 51) Katz, S. L., Enders, J. F. & Holloway, A. : *Amer. J. Dis. Child.*, 103, 340 (1962).
- 52) Stokes, J., Hilleman, M. R., Weibel, R. E., Buynak, E. B. & Halenda, R. : *New Eng. J. Med.*, 267, 222 (1962).
- 53) Norrby, E. & Carlström, G. : *Arch. Ges. Virusforsch.*, 13, 548 (1963).
- 54) Karzon, D. T., Rush, D. & Winkelstein, W. : *Pediatrics*, 36, 40 (1965).
- 55) Fulginiti, V. A. & Kempe, C. H. : *Amer. J. Dis. Child.*, 106, 450 (1963).
- 56) 荒川清二・兼子千秋 : *日伝染会誌*, 40, 145 (昭41).
- 57) Arakawa, S. & Kaneko, T. : *Jap. J. Exp. Med.*, 36, 37 (1966).

Abstract

Healthy children aged 6 months to 6 years in the Kanazawa City area were immunized by one of the following eight measles vaccine schedules :

(1) Enders' live attenuated measles virus vaccine (EL), (2) Denken live attenuated measles virus vaccine (DL), (3) Biken spray live attenuated measles virus vaccine (BSL), (4) EL administered simultaneously with γ -globulin (EL-GG), (5) DL administered simultaneously with γ -globulin (DL-GG), (6) BSL administered simultaneously with γ -globulin (BSL-GG), (7) one dose of inactivated (killed)

measles virus vaccine followed in one month by Denken live attenuated measles virus vaccine (KL), or (8) two monthly doses of killed measles virus vaccine followed in one month by Denken live attenuated measles virus vaccine (KKL).

The clinical reactions and the serologic results were as follows; The clinical reactions to vaccination consisted chiefly of fever and rash.

Fever: Of 20 EL vaccinees, 20 EL-GG vaccinees, 27 DL vaccinees and 24 DL-GG vaccinees, 75-85% had significant fever in the range of 37.5 to 40.9°C. The incidence of significant fever reaction by inoculation of live attenuated measles virus vaccine of 38 KL vaccinees and 42 KKL vaccinees decreased to 28.9 and 23.9% respectively.

Rash: The incidence of measles-like rash reaction among vaccinees was distributed between 70.0% of 20 EL vaccinees and 20.7% of 29 BSL-GG vaccinees. The decreasing incidence of rash was observed when EL vaccine was modified by the addition of γ -globulin, i. e. EL vaccine, 70.0% (14/20); EL vaccine plus γ -globulin, 25.0% (5/20). In KL and KKL vaccinees, any rash was not observed after inoculation with live attenuated measles virus vaccine.

The duration and pattern of serologic response to live attenuated measles virus vaccine with or without γ -globulin had been followed up for 3 years in the healthy infants and children studies. The range and geometric mean titers of both neutralizing (NT) and hemagglutination inhibition (HI) antibodies persisted at least for 3 years in the sera of these children and were closely parallel. There was a slow decline in complement-fixing (CF) antibody in a majority of them. While the pattern of serologic response to KL or KKL vaccine group was studied 1 year, the pattern of geometric mean titer of NT and HI antibodies declined more rapidly than that of live attenuated measles virus vaccine group.

The advantages of the combined use of killed and live attenuated measles virus vaccine were discussed. It was suggested at present time that these combined methods of both KL and KKL, were most useful for immunization, seeing that they developed no significant clinical symptoms.
