

Title	はしかワクチンの使用法に関する研究ーとくに生ワクチン経鼻噴霧法の優秀性についてー
Author(s)	上田, 重晴
Citation	大阪大学, 1967, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/29131">https://hdl.handle.net/11094/29131</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【 8 】

氏名・(本籍)	上 田 重 晴 うえ だ しげ はる
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 1 1 4 3 号
学位授与の日付	昭 和 42 年 3 月 28 日
学位授与の要件	医 学 研 究 科 病 理 系 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	はしかワクチンの使用法に関する研究—とくに生ワクチン経鼻噴霧法の優秀性について—
論文審査委員	(主査) 教 授 奥 野 良 臣 (副査) 教 授 釜 洞 醇 太 郎 教 授 蒲 生 逸 夫

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

麻疹生ワクチン (L) の免疫原性の優秀なことはすでに内外で実証されているが、その発熱等の反応のために広く一般に使用されるに至っていなかった。近年不活化ワクチン (K) の研究が進み、これとLを併用することによってLの発熱等の反応を軽減しうることが主として米国で報じられるようになったが、Kの使用方法 (量及び接種回数と力価との関係) 等については規定するまでには至っていなかった。この問題を解決するために1964年5月から7月 (実験I)、9月から11月 (実験II) 及び12月から1965年3月 (実験III) の3回にわたって野外実験を行なった。

又、我々の研究室では従来よりLの接種は噴霧法によっていたが、この方法と注射法とはL単独接種の場合には発熱等の反応及び抗体上昇に差はなかったのであるが、K—L併用の場合、Lの接種方法の如何によっては重要な結果の差を生じる可能性に着眼して、従来の注射法と著者等の考案した噴霧接種法という自然感染経路による接種法との比較研究をも行ない、合理的なワクチンの用い方を決定しようとした。

〔方法ならびに成績〕

1. ワクチン接種対象：N市H団地に於ける1才から17才までの一般家庭児 (麻疹未罹患) 366名。
2. ワク チ ン  
K : Measles Vaccine Biken inactivated Plain (nonconc.) (Mouse ED<sub>50</sub> 4<sup>1.7</sup>)  
Measles Vaccine Biken inactivated Plain (conc.) (Mouse ED<sub>50</sub> 4<sup>2.1</sup>, 4<sup>3.4</sup>)  
Measles Vaccine Biken inactivated Adjuvant (Mouse ED<sub>50</sub> 4<sup>3.4</sup>)  
L: Measles Vaccine Biken live (10<sup>4.0</sup>TCID<sub>50</sub>/0.1 ml in FL cells)
3. 抗体価測定：K及びLによる抗体価の上昇はK接種日 (Pre K), L接種日 (Post K=Pre L) 及び

L接種4週後 (Post L) の3回採血し、Overnight 中和法で測定した。

4. 成績：実験 I, II, III, で得られた成績を総合して以下に記す。

まずKの免疫原性に関しては一般に子供の個体差が大きく、Lに比べると抗体上昇もかなり低い。使用した種々のKによる抗体上昇の平均値を比較すると、Plain K (non conc., Mouse  $ED_{50}=4^{1.7}$ ) のように力価の低いものでは1 ml を2週間隔で2回注射しても $2^{1.2}$ と低い。1回、4週後では $2^{1.5}$ と2回注射の場合と殆んど変わらないが、1回、2週後では $2^{0.6}$ とかなり低い。しかも抗体上昇のみられなかったものもある。Plain K (conc., Mouse  $ED_{50}=4^{2.1}$ ) では1ml 1回注射で2週後には $2^{2.3}$ とかなりよい抗体上昇を示す。同じく Plain K (conc.) でも Mouse  $ED_{50}$  が $4^{3.4}$ と力価高くなると0.5ml でも4週間隔で2回注射すると2回目の注射より3週後には $2^{2.3}$ となる。Adjuvant K (Mouse  $ED_{50}=4^{3.4}$ ) では1回、0.5 ml 注射で4週後には $2^{4.8}$ とかなり高くなり、0.5 ml 2週間隔で2回注射後2週目には $2^{8.6}$ と非常に高くなる。0.25 ml でも4週間隔で2回注射すると3週後には $2^{5.7}$ とよい抗体上昇がみられ、マウスで測定した力価 ( $ED_{50}$ ) と人間に対する免疫原性はよく比例している。

次に Pre L (=Post K) 抗体価とLによる反応の強さとの関係は Pre L 抗体価が高くなる程、Lの反応が軽くなっている。しかも Pre L 抗体価が $2^0$ 以下というような測定にかからぬ程低い場合でもLによる発熱がかなり抑えられている例もあり、 $2^0 \sim 2^1$ になると約半数例が発熱しなくなる。 $2^3$ をこえると発熱は殆んどみられない。

最後に Pre L 抗体価と Post L 抗体価との関係は Pre L 抗体価が高くなるにつれてLによる抗体陽転 (Lの善感=Pre L 抗体価より更に4倍以上の抗体上昇がある) が少なくなる。この場合、Lを注射で接種した場合には Pre L 抗体価が $2^4$ をこえるとLは善感しなくなるが、噴霧接種した場合にはこの限界が $2^6$ まで拡がる。Lによる発熱を十分に抑えうる Pre L 抗体価 ( $2^3 \sim 2^6$ ) で注射法と噴霧法との比較をするとLの抗体陽転率は注射法で61.5%、噴霧法では100%である。又、Post L 平均抗体価については注射法 $2^{7.5}$ 、噴霧法 $2^{9.5}$ とその差4倍の開きがあり、K—L 併用の場合には噴霧法の優れていることが明らかとなった。

〔総括〕

196年5月から1965年3月まで3回にわたって麻疹ワクチン K—L 併用の野外実験を行なった。Kの免疫原性はマウスで測定した力価が高くなるにつれてよくなるが、Lほどよくない。Pre L 抗体価が $2^1$ をこえるとLの反応は著明に軽減され、Lの善感もみられるが、Pre L 抗体価が高くなるにつれて、Lは善感しにくくなる。Lを善感させるためには注射法では Pre L 抗体価は $2^4$ が限度であるが、噴霧法では $2^6$ まで限界が拡がり、Post L 抗体価も噴霧法による方が高い。従って実用的にはKに対する人間の個体差も大きいので、Kの注射回数を増すよりは力価の高いLを1回注射後、Lを噴霧接種すれば安全且有効にワクチン接種の目的が達せられるものと思われる。

## 論文の審査結果の要旨

約8年前、麻疹生ワクチン(L)、その2年後不活化ワクチン(K)が開発された。Lは強い免疫を与えるが臨床反応も強く、Kは副作用はないが強い免疫ができない。どちらも単独使用には難点があった。

ところがK注射後Lを接種すると(所謂KL法)、Lによる臨床反応は著明に軽減され、かつ高度な抗体上昇が見られ、広く一般使用できる優秀な方法であることが認められた。この研究はわが国の麻疹ワクチン研究会の誇るべき業績であるが、著者は同研究会の研究に魁けて、或いは同時にKL法にて野外試験を実施し、K及びLの各種接種条件を吟味した。

即ちKの種類、力価、量、回数、間隔等に関し、Lに対する影響並にK後各種程度の免疫状態に於けるL接種条件を検べた結果、稍高力価のKを1回注射後Lを接種する方法が優秀なことを決定した。殊に接種法のうち噴霧法の合理性を初めて証明した。

以上の所見は麻疹ワクチンの実用化に、有益な新知見を与えたのみならず、他のKLワクチンに対しても示唆に富む研究であると思われる。

尚、1965年に麻疹ワクチンに関する国家基準が制定せられるに際し、著者の成績が少なからず貢献したことを附記する。