

# 小児の弱毒生ポリオウイルスワクチン接種に 関する知見補遺

## 第1編 生ワクチン投与前における血清中和抗体と 投与後における糞便中投与ウイルス分離状況 の比較

昭和42年8月10日 受付

信州大学医学部小児科学教室  
(主任: 吉田 久教授)

上 條 寧

### Further Studies on Poliomyelitis Vaccination with Live Poliovirus in Childhood

#### Part 1. Relationship between Serum Neutralizing Antibody before Vaccination and Virus Isolation from Feces

Yasushi Kamijō

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Shinshu University  
(Director: Prof. H. Yoshida)

#### I 緒 言

弱毒生ポリオウイルスワクチンに関する知見の進歩は著しく、本ワクチンはすでにわが国を含む各国において広く用いられつつある<sup>①-⑦</sup>。

本ワクチンがこのように広く用いられるようになった理由について考えると、投与ウイルスの腸管内における増殖は最も大きな理由の一つといえることができよう。即ちその投与によつて各個体には腸管壁の局所的なもの<sup>⑧-⑪</sup>(local immunity)の発現を含めて強力な免疫が成立するのみならず、増殖後排泄された投与ウイルスは周囲の接触者へも伝播するため投与地域では野生有毒ポリオウイルスを遮断することもできるとされている<sup>④⑫⑬</sup>。この故に本ワクチンを投与した際の糞便中へのウイルス排泄には大きな関心が持たれ、すでに内外に多数の報告がある<sup>①-⑤⑭-⑱</sup>。当教室においてもさきに神谷<sup>⑲-⑳</sup>は環境を異にした小児における投与ウイルスの伝播状況を中心として報告したが、投与小児における投与前の血清中和抗体と糞便中ウイルス排泄状況との関係につき従来報告をみると、ウイルス分離率は投与したワクチン、投与対象と検査の条件などの種々の因子によつて左右されるばかりでなく、分離例について糞便中のウイルス排泄量を定量的に追究し、投与前の中和抗体との関係を詳しく調べた成績は必しも多くなく、また麻痺型ポリオ経過小児につきこれを調べた成績は未だ見られないよう

であつた。そこで著者は今回条件を異にする3群の小児、即ち未だ本ワクチン並びにSalkワクチンの接種を受けたことのない一般の健康な小児、臨床上腺痺型ポリオを経過したと考えられる小児並びに出生後3ヶ月未満で母体からのポリオ抗体を受動的に持っている可能性の大きい健康な幼若乳児の3群を対象として本ワクチンを投与し、投与前における血清中和抗体の有無と投与後における糞便中のウイルス分離状況とを各群別に比較した。分離状況は分離率についてみるとともに分離例では定量培養を行い量的見地から排泄量の検討を行つた。

以下にえた成績を報告する。

#### II 研究対象及び研究方法

(1) 研究対象 対象とした小児は合計95名である。生ワクチン投与前直前における糞便中ウイルス分離は全例陰性であり、ポリオワクチンは生ワクチン、Salkワクチンのいずれも未接種である。これらの小児は次の3群に分けられた。

(i) 一般の乳幼児群: 生後6ヶ月乃至7才の健康な乳幼児72名。

(ii) 麻痺型ポリオ経過小児群: 発病並びに経過に関する問診並びに現在の臨床所見により麻痺型ポリオを経過した可能性の大きい5才乃至15才の小児13名。これらの小児は全例急性に発病した後弛緩性麻痺を遺し、長野県S町にある某肢体不自由児療育施設に収容

されていた。発病から本ワクチン投与迄の期間は約4年乃至13年であつた。ただし発病当時におけるウイルス学的、血清学的検索は行われていなかった。

(iii) 幼若乳児群：母乳栄養又は混合栄養による生後3ヶ月未満(28日~85日)の健康な乳児10名。

これらの小児に投与した弱毒生ポリオウイルスワクチン(以下生ワクチン)は厚生省による同ワクチン研究協議会<sup>③</sup>より分与された英国Pfeizer社製のSabin型生ワクチンI型Lsc-2ab  $10^{5.5}$  TCD<sub>50</sub>/mlのもので、投与は各群毎に同時期にそれぞれ1mlを経口投与した。検体のうち血清は生ワクチン投与前に採取しアンブルに密封して-20°C以下に保存、数ヶ月以内に実験に供した。

糞便は原則として生ワクチン投与前及び投与後2、4週に採取した。一部については1、3週にも採取した。これらの糞便は排泄後24時間以内に-20°C以下に密封して保存し、数ヶ月以内に実験に供した。

(2) 研究方法 (i) 糞便中ウイルス分離方法：使用培養液はSabinの用いたLE Medium (SLE)で、作製の細部は上述した生ワクチン研究協議会の指定に従つた<sup>④</sup>。使用細胞はカニクイザル(Macaca irus)の腎臓細胞をTrypsinで処理後試験管に培養せるものである。糞便抽出液の作製はSLE液にて糞便の10%乳剤を作り、3000r. p. m. 15分間、2回遠沈しその上清を用いた。

検体の接種方法は次の如くである。あらかじめ試験管に培養せる猿腎細胞の増殖用培養液(2%仔牛血清加SLE)を捨てSLE液で2回細胞を洗つたのち再び細胞維持用培養液(SLE)を1ml加えこれに0.2mlの糞便抽出液を加えた。抽出液を加えた試験管は35°Cに2~3時間培養し、ついで培養液を更新し、再び35°Cにて培養し、以後細胞変性(以下CP)の有無を観察した。初代培養において明らかにCPがみられたとき、この培養液につき2代目の培養をした。

2代目で明らかにCPがみられた時は培養液を遠沈して、その上清を2代目ウイルスとし、これを用いてウイルスの型を同定した。2代目でCPが認められぬ時は非特異的变化と考えて検査をうちきつた。初代培養でCPのみられなかつたときは培養液を更新し、更に1週間観察してCPが認められぬときはウイルス陰性としてその検体についての検査をうちきつた。

ウイルス同定の方法は次の如くである。2代目培養液の上清をSLE液で100倍に稀釈し、これを5分し、抗ポリオI型血清、抗ポリオII型血清、抗ポリオIII型血清、抗ポリオI、II、III型混合血清、及びウイルス対照に等量に加えて37°C 1時間中和を行い、その

0.2mlをあらかじめSLE 1mlを加えた猿腎細胞培養試験管に接種し、35°Cにて培養し各試験管のCPの有無によりウイルスの型を同定した。なお抗血清は20単位/0.1mlのものを使用した。

(ii) 分離ウイルス定量培養方法：糞便は正確に1gを秤量し、之にPC 1000単位、SM 500u/ml加SLE液を9ml加えて乳剤とした。この乳剤は3000r. p. m. 15分間、2回遠沈し、上清を10%糞便抽出液として実験に用いた。この糞便抽出液はあらかじめウイルス分離、型決定を行つた後本実験に用いた。

糞便抽出液は本実験に先立ち $10^{7.0}$ まで10段階稀釈を行い、各段階稀釈液の0.1mlをあらかじめ維持用培養液(SLE)にて液交換の行われた猿腎細胞増殖試験管に1段階稀釈あたり4本接種した。接種した試験管は連日7日間観察し判定した。判定のまぎらわしいものに限つて2代培養を行つた。判定は50%組織培養感染価をとつた。

(iii) 血清中和抗体価測定方法：使用細胞はHela S<sub>3</sub>株である。中和に用いたウイルス株はI型Mahoney-Hela継代株、II型MEFI-Hela継代株、III型Saukette-Hela継代株である。これらはいずれも東北大学細菌学教室より分与されたものを当教室において継代したものである。使用せる培養液はSabinの用いたSLEである。之にポリオウイルス増殖阻止性のない事を確かめた仔牛血清20%を加えた液を細胞増殖用として用いた。血清稀釈はSLE液を用いた。あらかじめ56°C、30分間非動化を行つた血清検体を4倍から始まる4の倍数稀釈し、稀釈血清0.3mlとウイルス液(100 TCD<sub>50</sub>/0.1ml) 0.3mlを混合したものを、37°C 3時間放置後、更に1夜氷室内に保存した後その0.2mlを、あらかじめ増殖用培養液を捨てSLE液にて洗滌し維持用培養液(5%仔牛血清加SLE液) 0.8mlを加えた培養試験管に接種した。

判定は接種3日以後に於てウイルス感染価が100 TCD<sub>50</sub>に達した時に行つた。結果の判定は50%組織培養感染価を採用し、 $2^{2.0}$  (1:4)未満を中和抗体陰性、これ以上を陽性として取扱つた。

### III 研究成績

#### 1) 一般の乳幼児群

一般の健康な乳幼児72名の生ワクチン投与前の血清中和抗体は陰性41名、陽性31名であつた。

(i) 中和抗体陰性例における生ワクチン投与後の糞便中ウイルス分離状況。投与後2週では41名中31名に分離し、これらの19名について行つた定量培養の結果、ウイルス排泄量は $10^{4.0}$ ~ $10^{8.5}$  TCD<sub>50</sub>/gであつ

た。同じく投与後4週では41名中22名に分離し、これらのうち15名についてのウイルス排泄量は $10^{2.5} \sim 10^{8.0}$  TCD<sub>50</sub>/gであつた(図1)。即ち投与後2週の成績は4週に比べて分離率、排泄量の何れからみても概して良好であつた。ただしこれを各対象別にみると各対象によつて推移の状況は異り投与後2週と4週で排泄量に差を認めない場合もあつた。この状況を各対象(19名)について示せば図2中に示した如くであつた。そこで投与後2週又は4週のうち少なくともいずれか一方において分離された場合をウイルス分離陽性とし、かつ測定しえたるうちの高値をもつて排泄量とすれば、上述の成績は次の如く大括された。検査例数: 41名, 分離例: 31名 (75.6%), 非分離例: 10名 (24.4%),

図1 一般乳幼児における生ワクチン投与前の血清中和抗体有無別にみた糞便中ウイルス分離状況

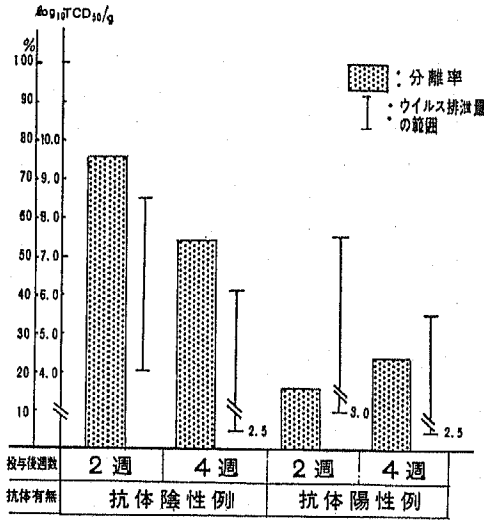
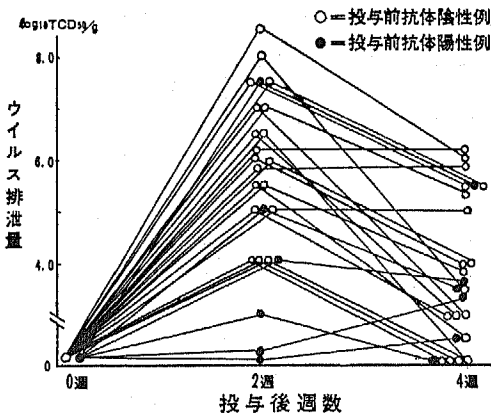


図2 一般乳幼児のうちウイルス分離陽性例における各対象別にみたウイルス排泄量の推移



分離例中19名におけるウイルス排泄量:  $10^{4.0} \sim 10^{8.5}$  TCD<sub>50</sub>/g, 平均ウイルス排泄量 (幾何平均, 以下同様):  $10^{6.1}$  TCD<sub>50</sub>/g (表1)。

表1 全対象における生ワクチン投与前の血清中和抗体有無別にみた糞便中ウイルス分離状況

対象	投与前抗体	分離例数 検査例数	分離例における排泄量 (log <sub>10</sub> TCD <sub>50</sub> /g)	
			範囲 (検査例数)	平均
一般乳 幼児 (72名)	陰性	31/41 (75.6%)	4.0~8.5 (19)	6.1
	陽性	8/31 (25.8%)	2.5~7.5 (6)	4.3
	+	5/12 (41.7%)	4.0~7.5 (3)	5.5
	+	3/19 (15.8%)	2.5~4.0 (3)	3.2
麻疹型 ポリオ 経過小児 (13名)	陰性	3/4	3.5~5.0 (3)	4.0
	陽性	2/9	2.5, 4.0 (2)	3.3
	+	1/2	4.0 (1)	—
	+	1/7	2.5 (1)	—
幼若 乳 児 (10名)	陰性	2/2	4.0, 4.0 (2)	4.0
	陽性	5/8	4.0~4.5 (3)	4.3
	+	1/2	4.0 (1)	—
	+	4/6	4.0, 4.5 (2)	4.3

(ii) 中和抗体陽性例における糞便中ウイルス分離状況。投与後2週では31名中5名に分離し、これらのうち4名について行つた定量培養の結果、ウイルス排泄量は $10^{3.0} \sim 10^{7.5}$  TCD<sub>50</sub>/gであつた。同じく投与後4週では31名中7名に分離し、これらのうち5名についてのウイルス排泄量は $10^{2.5} \sim 10^{5.5}$  TCD<sub>50</sub>/gであつた(図1)。即ち投与後2週の分離率は4週後のそれと大差を認めなかつたが、排泄量は2週後においてやや高い傾向を認めた。又各対象別の推移は図2中に示した如く相当の個体差を認めた。

そこで投与前中和抗体陰性例について述べたところと等しく投与後2週と4週を通算すれば、上述の成績は次の如く大括された。検査例数: 31名, 分離例:

8名(25.8%), 非分離例: 23名(74.2%), 分離例中6名におけるウイルス排泄量:  $10^{2.5} \sim 10^{7.5}$  TCD<sub>50</sub>/g, 平均ウイルス排泄量:  $10^{4.3}$  TCD<sub>50</sub>/g (表1)。この成績を上述した投与前中和抗体陰性例における成績と比べると, 陰性例の分離率は陽性例に比べて良好であり, 排泄量においてもやや優る結果となつた。

なおこれらの投与前中和抗体陽性例における陽性の程度を2段階, 即ち, +: 4 ( $2^{2.0}$ )~64倍 ( $2^{6.0}$ ) と+: 128 ( $2^{7.0}$ )~ $\geq 2048$  ( $2^{11.0}$ ) 倍に分けて抗体の陽性程度と糞便中のウイルス分離状況との関係を見ると次の如くなつた。投与前抗体+のもの, 検査例数: 12名, 分離例: 5名(41.7%), 非分離例: 7名(58.3%), 分離例中3名におけるウイルス排泄量:  $10^{4.0} \sim 10^{7.5}$  TCD<sub>50</sub>/g, 平均ウイルス排泄量:  $10^{5.5}$  TCD<sub>50</sub>/g。投与前抗体+のもの 検査例数: 19名, 分離例: 3名(15.8%), 非分離例: 16名(84.2%), 分離例中3名におけるウイルス排泄量:  $10^{2.5} \sim 10^{4.0}$  TCD<sub>50</sub>/g, 平均ウイルス排泄量:  $10^{3.2}$  TCD<sub>50</sub>/g (表1)。即ち等しく投与前中和抗体陽性の場合も陽性の程度の小なるものの分離率, 排泄量はその大なるものに比べて概して優る結果となつた。

2) 麻痺型ポリオ経過小児群

臨床と麻痺型ポリオを経過したと思われる小児13名の生ワクチン投与前の血清中和抗体は陰性4名, 陽性9名であつた。

(i) 中和抗体陰性例における生ワクチン投与後の糞便中ウイルス分離状況。投与後2週では4名中3名

に分離し, これらの3名について行つた定量培養の結果, ウイルス排泄量は  $10^{3.5} \sim 10^{4.5}$  TCD<sub>50</sub>/gであつた。同じく投与後4週でも等しく4名中3名に分離し, そのウイルス排泄量は  $10^{3.5} \sim 10^{5.0}$  TCD<sub>50</sub>/gであつた(表2, 図3)。

即ち少数例であつたが投与後2週と4週における分離率は等しく, 2名の排泄量は4週後に減少した。又これを1)の項に述べたところに準じて投与後2週と4週を通算すると次の如く大括された。即ち検査例数: 4名, 分離例: 3名, 非分離例: 1名, 分離例におけるウイルス排泄量:  $10^{3.5} \sim 10^{5.0}$  TCD<sub>50</sub>/g, 平均ウイルス排泄量:  $10^{4.0}$  TCD<sub>50</sub>/g (表1)。

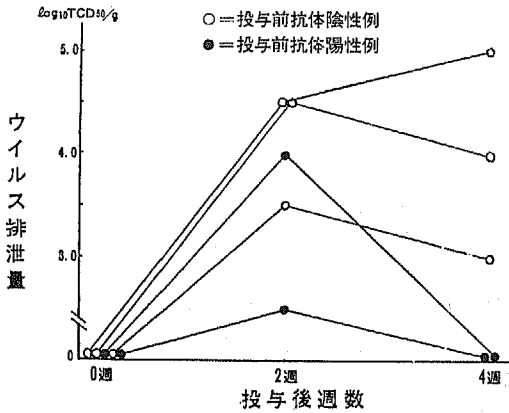
(ii) 中和抗体陽性例における糞便中ウイルス分離状況。投与後2週では9名中2名に分離しこれら2名のウイルス排泄量は  $10^{2.5}$  及び  $10^{4.0}$  TCD<sub>50</sub>/gであつた。同じく投与後4週では9名のいずれにも分離されなかつた。即ち少数例であつたが投与後2週における分離率は4週後に比べて良好であつた(表2, 図3)。又これを1)の項に述べたところに準じて投与後2週と4週を通算すると次の如く大括された。即ち検査例数: 9名, 分離例: 2名, 非分離例: 7名, 分離例におけるウイルス排泄量:  $10^{2.5}$ ,  $10^{4.0}$  TCD<sub>50</sub>/g, 平均ウイルス排泄量:  $10^{3.3}$  TCD<sub>50</sub>/g (表1)。

なおこれらの投与前中和抗体陽性例における陽性の程度と糞便中のウイルス分離状況との関係を1)の項に述べたところに準じて比較してみると次の如くなつた。投与前抗体+のもの, 検査例数: 2名, 分離例:

表2 麻痺型ポリオ経過小児における生ワクチン投与前の血清中和抗体と糞便中ウイルス分離状況

検体番号	年令	発病年(推定)	投与前中和抗体価			糞便中ウイルス			
						分離の有無		排泄量 (log <sub>10</sub> TCD <sub>50</sub> /g)	
			I型	II型	III型	2週	4週	2週	4週
B-1	9	7/12	2 <sup>8</sup>	2 <sup>8</sup>	2 <sup>5</sup>	+	-	2.5	—
B-2	5	1	$\geq 2^{11}$	<2 <sup>2</sup>	<2 <sup>2</sup>	-	-	—	—
B-3	11	10/12	2 <sup>7</sup>	2 <sup>10</sup>	2 <sup>7</sup>	-	-	—	—
B-4	11	1	2 <sup>5</sup>	<2 <sup>2</sup>	2 <sup>9</sup>	-	-	—	—
B-5	12	9/12	<2 <sup>2</sup>	2 <sup>9</sup>	2 <sup>5</sup>	+	+	3.5	3.0
B-6	15	3	<2 <sup>2</sup>	2 <sup>10</sup>	2 <sup>6</sup>	-	-	—	—
B-12	10	2	2 <sup>9</sup>	2 <sup>7</sup>	2 <sup>8</sup>	-	-	—	—
B-13	11	9/12	<2 <sup>2</sup>	<2 <sup>2</sup>	2 <sup>9</sup>	+	+	4.5	5.0
B-14	14	1	2 <sup>3</sup>	2 <sup>8</sup>	2 <sup>7</sup>	+	-	4.0	—
B-15	10	2	<2 <sup>2</sup>	2 <sup>7</sup>	<2 <sup>2</sup>	+	+	4.5	3.5
B-16	13	9/12	2 <sup>9</sup>	2 <sup>6</sup>	<2 <sup>2</sup>	-	-	—	—
B-17	13	1	2 <sup>9</sup>	$\geq 2^{11}$	2 <sup>10</sup>	-	-	—	—
B-18	10	1	2 <sup>9</sup>	<2 <sup>2</sup>	2 <sup>7</sup>	-	-	—	—

図3 麻痺型ポリオ経過小児のうちウイルス分離陽性例における各対象別にみたウイルス排泄量の推移



1名、非分離例1名、分離例におけるウイルス排泄量:  $10^{4.0}$  TCD<sub>50</sub>/g。投与前抗体計のもの、検査例数: 7名、分離例: 1名、非分離例: 6名、分離例におけるウイルス排泄量:  $10^{2.5}$  TCD<sub>50</sub>/g。即ち検査例数は少かつたが投与前中和抗体の陽性の程度の小なるものの分離率、排泄量はその大なるものに比べて概して優つた。

3) 幼若乳児群

幼若乳児10名の生ワクチン投与前の血清中和抗体は陰性2名、陽性8名であつた。

(i) 中和抗体陰性例における生ワクチン投与後の糞便中ウイルス分離状況。投与後2週では2名中2名に分離し、これらの2名について行つた定量培養の結果、ウイルス排泄量はいずれも  $10^{4.0}$  TCD<sub>50</sub>/gであつた。同じく投与後4週では、2名のいずれにも分離さ

れなかつた(表3, 図4)。即ち少数例であつたが、投与後2週の成績は4週に比べて良好であつた。又これを1)の項に述べたところに準じて投与後2週と4週を通算すると次の如く大括された。即ち検査例数: 2名、分離例: 2名、非分離例: 0名、分離例2名におけるウイルス排泄量: いずれも  $10^{4.0}$  TCD<sub>50</sub>/g (表1)。

(ii) 中和抗体陽性例における糞便中ウイルス分離状況。投与後2週では8名中3名に分離し、これら3名についての定量培養の結果、ウイルス排泄量は  $10^{4.0}$ ~ $10^{4.5}$  TCD<sub>50</sub>/gであつた。投与後4週では同じく8名中3名に分離し、そのうち検査しえた1名におけるウイルス排泄量は  $10^{4.5}$  TCD<sub>50</sub>/gであつた(表3, 図4)。即ち分離率、排泄量は何れも投与後2週と4週とで、等しいか大差を認めなかつた。又1)の項に述べたところに準じて投与後2週と4週を通算すると次

図4 幼若乳児のうちウイルス分離陽性例における各対象別にみたウイルス排泄量の推移

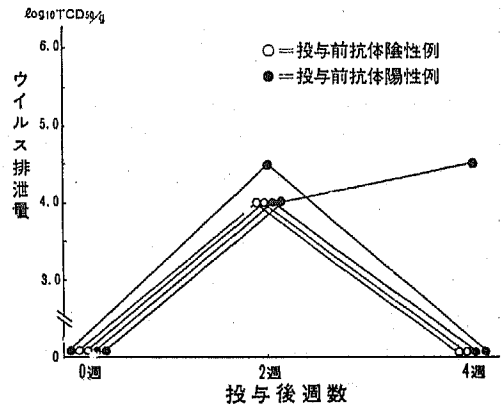


表3 幼若乳児における生ワクチン投与前の血清中和抗体と糞便中ウイルス分離状況

検体番号	月令	投与前中和抗体価			糞便中ウイルス				栄養方法
		I型	II型	III型	分離の有無		排泄量 (log <sub>10</sub> TCD <sub>50</sub> /g)		
					2週	4週	2週	4週	
C-7	2	24	<23	<22	+	-	4.0	/	母乳
C-8	1	28	27	<22	-	-	/	/	混合
C-11	1	27	26	<22	-	+	/	/	母乳
C-12	2	27	25	24	+	+	4.0	4.5	混合
C-13	1	28	22	25	+	-	4.5	/	母乳
C-14	2	28	27	27	-	+	/	/	母乳
C-15	2	27	24	<22	-	-	/	/	母乳
C-24	2	26	25	<22	-	-	/	/	母乳
C-26	1	<22	<22	23	+	-	4.0	/	混合
C-31	0	<22	<22	26	+	-	4.0	/	母乳

の如く大括された。即ち検査例数：8名，分離例：5名，非分離例：3名，分離例中3名におけるウイルス排泄量： $10^{4.0} \sim 10^{4.5}$  TCD<sub>50</sub>/g，平均ウイルス排泄量： $10^{4.3}$  TCD<sub>50</sub>/g（表1）。

なおこれらの投与前中和抗体陽性例における陽性の程度と糞便中ウイルス分離状況との関係を1)の項に述べたところに準じて比較してみると次の如くなつた。投与前抗体+のもの，検査例数：2名，分離例：1名，非分離例：1名，分離例におけるウイルス排泄量： $10^{4.0}$  TCD<sub>50</sub>/g。投与前抗体+のもの，検査例数：6名，分離例：4名，非分離例：2名，分離例中2名におけるウイルス排泄量： $10^{4.0}$ ， $10^{4.5}$  TCD<sub>50</sub>/g，平均ウイルス排泄量： $10^{4.3}$  TCD<sub>50</sub>/g。即ち検査例数は少かつたが，投与前中和抗体の陽性の程度の比較的大なる場合（ただし最高 $28.0$ ）の分離率は比較的良好であり，排泄量も陽性の程度的小であつた例と大差なかつた。なお上述した(i)，(ii)を通じて対象とした乳児の栄養法と糞便中ウイルス排泄量との間に特定の関係は見出しえなかつた（表3）。

#### IV 総括並びに考按

著者は緒言中に述べたような理由により条件を異なる3群の小児を対象として弱毒生ポリオウイルスワクチン（以下生ワクチン）を経口的に投与し，この際における糞便中からの投与ウイルスの分離状況と投与前における同型血清中和抗体との関係を比較検討した。糞便中のウイルス分離はワクチン投与後原則として2週と4週に行つた。各群につき両時期の分離状況を比較すると，従来諸家<sup>19,20,21</sup>の述べるように比較的早期，換言すれば2週の方が一般に良好であつたが，然らざるものも各群を通じて少数ながら認められたので，1回でも分離したものを分離例とし測定したうちの高値を排泄量として大括すれば上述の成績は次のようになる。即ち対象とした3群の小児のうち生後6ヶ月以上の一般の健康な乳幼児と臨床上腺痺型ポリオを経過したと思はれる小児における結果は相似てあつた。何れの場合も中和抗体陰性例のウイルス分離率はその陽性例に比べて良好のように思えたのみならず，分離例について行つた定量培養の結果においても中和抗体陰性例のウイルス排泄量はやや優る傾向をえた。之に反して生後3ヶ月未満の健康な乳児における結果は上記2群のそれと趣を異にした。中和抗体陽性例においても比較的良好な分離率がえられ，分離例について行つた定量培養の結果においても中和抗体保有の有無による著しい差はえられなかつた。以下先人の成績を引用しつつ著者のえた成績に考按を加えて

みたい。

一般の健康な小児に本ワクチンを投与した際の投与後における糞便中へのウイルスの排泄を分離率からみた場合投与前中和抗体陰性例が陽性例に比べて良好なことについてはすでに多くの報告がみられる。例えば Sabin 等<sup>22</sup>は投与前抗体陰性群50名では60%以上に分離したが大多数(86%)の抗体が陽性であつた群82名の分離率は40%以下に止つたと述べ，Verlinde等<sup>23</sup>によるとそれぞれの分離率は119名中100名(84%)と65名中25名(38%)であつたという。本邦における多数例を取扱つた成績としては生ワクチン研究協議会<sup>24</sup>のものをあげる事ができよう。即ち生ワクチンI型投与後4週において，投与前抗体陰性例では613名中246名(40%)に分離し，投与前抗体陽性例では392名中55名(14%)に分離したという。この点について著者のえた成績も上述した諸報告と全く同一の傾向であつた。著者は本報告において糞便中よりウイルスを分離しえた対象についてはさらに定量培養を行つた。その結果最少排泄例における値，最高排泄例における値，平均値（幾何平均，以下同様）の何れにおいても中和抗体陰性例は陽性例に比べて高い値をえた。即ち糞便中よりウイルスがともに分離された場合も投与前中和抗体陰性例では陽性例に比べて一般により多くのウイルスが排泄されていると思われる結果となり，さらに又陽性例につき陽性の程度を2段階に大分して比較した結果においても陽性度の小なるものの分離率，排泄量はその大なるものに比べて概して良好となつた。従来報告につき定量培養を行つて著者と同様の検討を行つた報告をみるとその数は多くないようであるが Verlinde 等<sup>25</sup>は小児及び成人につき検討した結果，例えば生ワクチン投与後2週におけるI型ウイルスの最高排泄量は，投与前抗体陰性例では $10^{6.5}$  TCD<sub>50</sub>/gであつたのに反して投与前抗体陽性例では $10^{4.0}$  TCD<sub>50</sub>/gで著者の成績と同様の傾向がみられている。既にポリオの自然感染を経過しているものに生ワクチンを投与した場合は，たとえ腸管感染が起つてもその糞便中へのウイルス排泄期間は未經過例に比べて一般に短いと従来からいわれているが著者の成績は上述した Verlinde 等のそれとともにこれを排泄量の見地から裏書きしたものである。

ポリオウイルスに感染しかつ麻痺型として経過した例を対象としてこれに生ワクチンを与え，その際の糞便中ウイルス排泄状況を詳細に検索した報告は手許の文献には見出しえなかつた。著者の対象は四肢の弛緩性麻痺を主症状として肢体不自由児療育施設に収容されていた症例で発病時におけるウイルス学的検査は行

われていなかった。ポリオ様の弛緩性麻痺がポリオ以外の他のウイルス性疾患に際しても発生しうるとは近來注目されているところである<sup>27-29</sup>。

従つて著者の対象とした症例の麻痺の全てがポリオウイルスによつて起されたものということは勿論できない。しかしこれらの最近の詳細な調査によつてもポリオ以外の原因によるこのような例の数は決して多くなく、さらに著者の対象は発病後少くとも4年間を経過した年長児でポリオワクチンは未だ開発されていない時代、即ちこのような症例のほとんどがポリオウイルスを原因とした時代に散発的に発病したものである。又この研究を行つた時点における血清中和抗体は全例ポリオウイルスの何れかの型に対して明らかに陽性を呈した。一部の例の抗体価は高くなくある型は陰性であつたが麻痺型ポリオ罹患例でも長期間経過後には抗体価の減少を認めるといふ<sup>31</sup>。従つて著者の対象としたこれらの小児の大多数はおそらく麻痺型ポリオに罹患したと認められよう。著者のえた成績によるとこれらの対象のうち投与前血清中和抗体陰性例では4名中、3名、陽性例では9名中2名にウイルスが分離され、前述した一般の健康な乳幼児の場合とほぼ一致した。又分離陽性例における排泄量をみると一般健康乳幼児の方がより大量に排泄する傾向はあつたが投与前中和抗体陰性例では $10^{5.0}$  TCD<sub>50</sub>/g、同じく陽性例では $10^{4.0}$  TCD<sub>50</sub>/gを排泄した例も認められた。さらに2例についてではあつたが、陽性の程度と排泄状況との比較においても陽性度の小なる場合はその大なるもの比べてやや優つていた。即ちこのような検討からはこれらの麻痺型ポリオを経過したと考えられる小児と一般の健康な乳幼児との糞便中への投与ウイルスの排泄状況に著しい差はえられなかつた。以上の結果の考察に当つては対象の年齢、感染後の経過期間の差なども考慮しなければならぬが、たとえ麻痺型ポリオに罹患した小児においても時日が経過すれば投与した生ワクチンウイルスはその腸管壁で非麻痺型経過例の場合と大差なく増殖することを示すものであろう。換言すればポリオウイルスに対する腸管壁の抵抗力は麻痺型ポリオ経過例と一般の非発病小児で大差ないことをも示唆しているように思はれる。

次に生後3ヶ月未満の幼若乳児に関する成績について述べる。ポリオを初めとして種々のウイルス性疾患の際に母体の保有する抗体の一部が経胎盤性に胎児に移行することは周知の事実である。この母体由来の受動抗体は数ヶ月すれば普通は消失するがその消失以前に生ワクチンを投与したときの糞便中へのウイルス排泄についてはこの際の免疫効果の如何と結んですて

多くの人が論じている。これらの諸家による従來の報告を一括すればこの際のウイルス排泄に関連して問題とされて来た主な因子としては次のようなものをあげよう。即ち経胎盤性に移行した中和抗体の強さ<sup>11-20</sup>、<sup>21-24</sup>、ワクチンの力価を含む投与条件<sup>25-29</sup>、対象とする小児の栄養方法<sup>30-37</sup>、その他新生児期の胃液酸度及び吸引による羊水中の中和物質の影響<sup>38</sup>などである。Lepow等<sup>22</sup>は272名の新生児に投与量を異にしてI型ウイルスワクチンを与えた。出生後早期に与えた場合の糞便中ウイルス排泄はワクチン量の如何に関せず母体からの抗体を多く持つていたものと母乳栄養のものにおいて比較的少なかつたと述べた。Warren等<sup>24</sup>は1000名以上の多数の乳児に3種の異なる型の生ワクチンを投与し、母体からの抗体は感染の惹起即ち糞便中へのウイルス排泄に影響を与えること、この影響はことに出生第1日に投与した場合に著しいことなどを述べた。これに反しKoprowski<sup>26</sup>、Sabin<sup>28</sup>、Plotkin<sup>30</sup>、Krugman<sup>31</sup>等の検索結果によると検索条件のちがいに基くと思はれる多少の差はあるが、母体からの抗体が幼若小児の腸管内におけるワクチンウイルスの増殖に対して著しい影響を与へないだろうという点で一致し、本邦においても例えば沢田<sup>32</sup>は各種の免疫状態にあるポリオ抗体保有小児に生ワクチンを投与して比較した結果、先天免疫による抗体即ち母体からの抗体は腸管内でのポリオウイルスの増殖をある程度抑制するに思ふが、その程度は比較的軽いようである旨を述べた。以上の成績は大部分が分離率からみたものであるがこのうち少数のもの<sup>22</sup>、<sup>24</sup>、<sup>28</sup>はそれぞれ母体からの抗体との関係あるいは経日的推移の見地から糞便中のウイルス排泄量を検討している。著者の成績によれば幼若乳児に本ワクチンを与えた場合の糞便中へのウイルス排泄は上述のように一般の健康な乳幼児あるいは麻痺型ポリオ経過小児と異つた。即ちこれらの幼若乳児では中和抗体陰性の場合は2例中2例に分離したが、母体から由来したと認められる中和抗体を持つ場合も対象とした8名中過半数の5名にウイルスを分離して他の2群の中和抗体陰性の場合の分離率(一般乳幼児75.6%, 麻痺型ポリオ経過小児75.0%)に近く、中和抗体陽性のそれぞれの場合(一般乳幼児25.8%, 麻痺型ポリオ経過小児22.2%)に比べ良好であつた。この際検査例は少かつたが陽性の程度の比較的大なるものにおいても良好の分離率をえた。かつ排泄量においても中和抗体保有の有無と程度に関せず少くとも $10^{4.0}$  TCD<sub>50</sub>/gを排泄していた。従つて母体由来の中和抗体の有無は、先人の諸成績のうちSabin, Krugmanその他の述べた如く投

与した生ワクチンウイルスの腸管内での増殖に対して少くとも大きな影響を与えないように思われた。なお以上3群を通じて生ワクチン投与前における異型抗体存在の有無と生ワクチン投与後におけるウイルス分離状況との関係を検討したが、その成績の一部は表2, 3に示す如くであり、いずれの群においても明らかな関係は認められなかつた。

以上において著者は条件の異なる3群の小児、即ち一般健康小児、麻痺型ポリオを経過したと思われる小児並びに生後3ヶ月未満の幼若小児に生ワクチンを投与し、投与前の血清中和抗体と糞便中ウイルス排泄量との関係を比較したのであるが、これらの結果は対象とする小児の中和抗体と緒言中に述べた生ワクチンの特長の一つである投与ウイルスの周囲への伝播、腸管壁の局所免疫などに関連して若干の意義を有するものと思う次第である。

### V 結 語

条件の異なる3群の小児、即ち一般の健康な乳幼児(72名)、臨床上麻痺型ポリオを経過したと考えられる小児(13名)、生後3ヶ月未満の健康な幼若乳児(10名)の合計95名を対象として弱毒生ポリオウイルスワクチン(Sabin I型)を投与し投与前における同型血清中和抗体保有の有無と投与後における糞便中投与ウイルスの分離状況とを比較した。ウイルス分離はワクチン投与後原則として2週及び4週に行い1回でも分離したものを分離例とし、これらの分離例ではさらに定量培養を行い測定しえたうちの高値をもつてウイルス排泄量とした。

1) 生後6ヶ月以上の一般の健康な乳幼児についてみると、i) 中和抗体陰性例における分離は41名中31名(75.6%)で、中和抗体陽性例における分離31名中8名(25.8%)に比べて良好であつた。ii) 中和抗体陰性例のウイルス排泄量は中和抗体陽性例のウイルス排泄量に比べて一般に優つた。

2) 麻痺型ポリオ経過小児についてえた結果は上述した一般健康乳幼児に関するものと同一の傾向を示した。

3) 幼若乳児についてえた結果は上述した2群の小児におけるものと異つた。即ちウイルスは中和抗体陽性の8名においても過半数の5名に分離され、分離例における排泄量も中和抗体保有の有無によつて著しい差を認めなかつた。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導と御校閲をいただいた恩師吉田久教授に深く感謝いたします。又

御助言と御援助をいただいた東大医学研究所遠藤元繁博士及び常に御協力して下さつた当教室の神谷健博士、林喜代彦学士、松浦敏雄博士に感謝致します。本研究は弱毒生ポリオウイルスワクチン研究協議会より研究費の補助をうけた。故田宮会長、斉藤会長、高津接種部会長に感謝します。

本稿の要旨は第36回日本伝染病学会総会及び第7回中部日本小児科学会において発表した。

### 文 献

- ① Live Poliovirus Vaccines, First International Conference on Live Poliovirus Vaccines. Scientific Publication No. 44. Pan American Sanitary Bureau, Washington, U. A. S., 1956
- ② Live Poliovirus Vaccines, Second International Conference on Live Poliovirus Vaccines. Scientific Publication No. 50. Pan American Health Organization, World Health Organization, Washington, U. S. A., 1960
- ③ 生ワクチン投与のウイルス学的、免疫学的検討。弱毒生ポリオウイルスワクチン研究協議会, 1962
- ④ 生ワクチンの流行阻止効果の研究。弱毒生ポリオウイルスワクチン研究協議会, 1962
- ⑤ 生ワクチン投与後に分離されたウイルスの検討。弱毒生ポリオウイルスワクチン研究協議会, 1963
- ⑥ 乳児に対する生ワクチン投与方法の検討。全国的生ワクチン投与とその後のポリオの実態。弱毒生ポリオウイルスワクチン研究協議会, 1963
- ⑦ Sabin A. B.: 急性灰白髄炎, 世界各地における現在の免疫の問題。第11回国際小児科学会講義演集, 82, 昭40
- ⑧ Sabin A. B.: Present status of attenuated live-virus poliomyelitis vaccine, J. A. M. A., 162: 1589, 1956
- ⑨ Horstmann D. M. et al: Attenuated type 1 poliovirus vaccine. Its capacity to infect and to spread from "Vaccinees" within an institutional population, J. A. M. A., 170: 65, 1959
- ⑩ Plotkin S. A. et al: Clinical trials in infants of orally administered attenuated poliomyelitis viruses. *Pediatr.*, 23: 1041, 1959
- ⑪ Pagano J. S. et al: The response of premature infants to infection with type 3 attenuated poliovirus. *J. Pediatr.*, 65: 165, 1964
- ⑫ Da Silva M. M. et al: The use of attenuated poliovirus in an epidemic area, First International Conference on Live Poliovirus Vaccines. Scientific Publication, No. 44. Pan American Sanitary Bureau, 464, 1959
- ⑬ Gelfand H. M. et al: Community-wide type



- 3 oral poliovirus vaccination in Atlanta, Ga., 1961, J. A. M. A., 181 : 281, 1962 ⑭Buser F. et al : Poliomyelitis vaccination with live poliovirus. Amer. J. Dis. Child., 101 : 568, 1961
- ⑮西沢義人 : ポリオ. 小児科診療, 26 : 1037, 昭38
- ⑯岡島慎治 : 健康乳幼児に対するポリオ弱毒生ウイルスワクチンの作用. ウイルス, 317, 1961 ⑰新居美都子・他 : 弱毒生ポリオウイルスワクチン投与成績. 投与乳幼児とその接触幼児における糞便ポリオウイルスの排泄状況ならびに血清中和抗体の検索について. 日児誌, 66 : 227, 昭37 ⑱高津忠夫・他 : 弱毒生ポリオウイルスワクチン投与成績. 日伝染会誌, 36 : 387, 昭37 ⑲浦野 隆 : 生ポリオワクチン再投与効果の検討. 日児誌, 69 : 1245, 昭40 ⑳神谷健 : 小児の弱毒生ポリオウイルスワクチン接種に関する研究. 第1編 乳児院に收容せる乳幼児の糞便中投与ウイルス分離成績. 日児誌, 67 : 702, 昭38
- ㉑神谷 健 : 小児の弱毒生ポリオウイルスワクチン接種に関する研究. 第2編 山村家庭の乳幼児に投与せる際の糞便中投与ウイルス分離成績. 日児誌, 67 : 709, 昭38 ㉒神谷 健 : 小児の弱毒生ポリオウイルスワクチン接種に関する研究. 第3編 生ワクチン投与小児における糞便中投与ウイルスの定量培養成績. 日児誌, 67 : 714, 昭38 ㉓Koprowski H. et al : Immunization of infants with living attenuated poliomyelitis virus. J. A. M. A., 162 : 1281, 1956 ㉔浦沢正三・他 : 生ポリオウイルス・ワクチンの野外投与実験. 第1報 実験計画及び単味生ポリオウイルス・ワクチン投与後のウイルスの糞便内排泄状況. 札幌医学雑誌, 23 : 194, 昭38
- ㉕Sabin A. B. et al : Live, orally given poliovirus vaccine. Effects of rapid mass immunization on population under conditions of massive enteric infection with other viruses. J. A. M. A., 173 : 1521, 1960 ㉖Verlinde J. D. et al : A small-scale trial on vaccination and revaccination with live attenuated polioviruses in the Netherland. First International Conference on Live Poliovirus Vaccines. Scientific Publication No. 44. Pan American Sanitary Bureau, 355, 1959 ㉗高津忠夫 : 昭和37, 38年届出ポリオ患者調査成績. 日本医事新報, 2096 : 10, 昭39 ㉘阿部実・他 : 弛緩性麻痺 (ポリオ様麻痺) の病原と臨床. 日本医事新報, 2097 : 8, 昭39 ㉙山田尚達・他 : ポリオウイルス以外の腸管系ウイルスによる麻痺性疾患について. 小児科診療, 30 : 335, 昭42
- ㉚Lennette E. H. et al : Studies on the development and persistence of complement-fixing and neutralizing antibodies in human poliomyelitis. Amer. J. Hyg. 65 : 210, 1957
- ㉛Krugman S. et al : Immunization with live attenuated poliovirus vaccine. Amer. J. Dis. Child., 101 : 49, 1961 ㉜Lepow M. L. et al : Sabin type 1 (Lsc 2ab) oral poliomyelitis vaccine. Amer. J. Dis. Child., 104 : 67, 1962
- ㉝Sabin A. B. et al : Effect of oral poliovirus vaccine in newborn children. (1) Excretion of virus after ingestion of large doses of type 1 or of mixture of all three types in relation to level of placentally transmitted antibody. Pediat., 31 : 623, 1963 ㉞Warren R. J. et al : The relationship of maternal antibody, breast feeding, and age to the susceptibility of newborn infants to infection with attenuated polioviruses. Pediat., 34 : 4, 1964 ㉟Gonzaga A. J. et al : Attenuated poliovirus infection in infants fed colostrum from poliomyelitis immune cows. Pediat., 32 : 1039, 1963 ㊱田橋賢士 : 母乳に含まれるポリオウイルス中和抗体について. 第2報 母乳中のポリオ中和抗体のポリオウイルス感染に及ぼす抑制効果に関する実験的研究. 大阪医科大学雑誌, 12 : 207, 昭39 ㊲松浦敏雄 : 母乳中のポリオウイルス中和物質の性状並びに乳児におけるその経腸管性移行について. 信州医誌, 14 : 326, 昭40 ㊳沢田啓司 : ポリオ生ワクチンの免疫効果及びワクチンウイルスの伝播に関する研究. 第1編 既存の各種抗体がポリオ生ワクチンの効果に及ぼす影響に関する研究. 日児誌, 69 : 302, 昭40