

德國麻疹與疫苗

劉夷生

一、介紹及歷史

德國麻疹之命名起因於十八世紀時德國醫師der Bergen及Orlow為區別此病與其他出疹子疾病而來[1]。西元1841年，英籍醫師報導印度一所男童學校發生群突發（outbreak），他用rubella此字眼，其拉丁文原意為「小紅點」[2]。

1941年，澳洲眼科醫師Norman McAlister Gregg 報導先天性白內障與母親感染德國麻疹有關[3]，他發現在1940年之群突發病例中有一些母親在懷孕初期感染德國麻疹，導致爾後許多嬰兒有白內障。緊接著陸續有澳洲、瑞典、美國、英國的流行病學者亦提出報告，除確定德國麻疹與先天性白內障有關外，同時心臟疾病及耳聾也會出現，形成先天性德國麻疹三要素（congenital rubella triad）。

往後的20年，學者們均嘗試著分離此致病原，1962年在美國波士頓的Weller及Neva[4]及在華盛頓特區的Parkman、Beuscher與Artenstein[5]檢測出德國麻疹病毒。Parkman與其同僚研發出培養德國麻疹之技術。當年在歐洲發生大流行（1962～1963年），而於次年（1964～1965年）傳到美國，導致1964年到1966年成千上

萬人次的孕婦受波及造成大量之不正常嬰兒及流產[6,7]。此次大流行對生物醫學有兩大影響：一是將先天性德國麻疹症候群除先前所稱耳聾、白內障、心臟病外，再加入肝炎、脾腫大、血小板減少、腦炎、心智障礙等異常[8,9]；其次便是引發疫苗之研發。

1965年及1967年間，有好幾種減毒型之德國麻疹菌株被研發出來[10-12]，到1969～1970年間，市面上開始有德國麻疹疫苗，自1970年代後，疫苗便對德國麻疹及先天性德國麻疹症候群之流行情形產生重要影響。

在1991～1992年大流行期間由於疫苗接種失敗，導致美國加州洛杉磯有25例先天性德國麻疹症候群[13]，更顯示德國麻疹疫苗之重要性。

二、微生物

德國麻疹病毒為 *Togaviridae* 科之 *Rubivirus* 屬。其病毒體（Virion）為立方形，直徑60～70nm，表面一層膜為脂質，內含三種蛋白質：E1（分子重量58,000～60,000KDa）、E2（分子重量42,000～47,000KDa）兩者係醣蛋白（glycoprotein）位於套膜上，第三者為C，位於核心（core）。E1蛋白質其表面帶有中和（neutralizing）及血清凝集（hemagglutinating）突起（projection）[14,15]。

此病毒具單股RNA，只有一種血清型，病毒可在非洲猿猴之腎臟細胞株（MK cell）生長，產生典型之細胞病變（cytopathic effect, CPE-）。此外，由於此病毒可與紅血球（特別是來自鳥類）產生血清凝集[16]，故經由血清凝集抑制（hemagglutination inhibition）作用可將病毒之血清凝集素（hemagglutinin）作為抗原以測量抗體，這在診斷上甚為重要。其他血清檢查包括乳膠凝集（latex agglutination），酵素螢光免疫分析（enzyme-linked

immunosorbent assay, ELISA) [17]。

德國麻疹病毒對熱敏感，在56℃下經過30分鐘處理便失去感染力，對紫外線亦敏感，pH敏感度介於6.8～8.1間，乙醚（ether）、丙酮（acetone）、氯仿（chloroform）、福馬林（formalin）、70%酒精（alcohol）等化學物質均能抑制病毒活性[18]。

三、致病機轉

（一）病毒感染

德國麻疹病毒感染之主要部位為鼻咽腔之呼吸上皮細胞，病毒在此繁殖複製，並擴散至局部的淋巴結。先前罹病或由疫苗接種所產生的分泌型免疫球蛋白IgA（secretory immunoglobulin IgA）抗體可抵抗病毒之複製。

感染一星期後，經由被動免疫或主動免疫所獲得之抗體可抵抗病毒血症（viremia）。病毒血症在出疹前達到頂點而在出疹後迅速消褪，在懷孕婦女來說，病毒血症期間，病毒會感染胎盤，在胎盤複製病毒，再感染胎兒，使病毒進入胎兒循環，進而感染胎兒各器官組織[19]。在人類胚胎細胞進行有絲分裂（mitosis）時，極易受到病毒干擾[20]，而造成慢性感染及器官發育停滯，特別對水晶體（lens）、耳蝸（cochlea）及腦之損害較嚴重[21]。

（二）免疫學變化

不論是後天感染或接種疫苗，都會誘發抗體反應。用以檢測抗體反應的有血清凝集抑制法（hemagglutination inhibition, HI）、補體固定法（complement fixation, CF）、中和作用法（neutralization）、免疫螢光反應法（immunofluorescence）、沈澱作用法（precipitation），放射免疫分析法

（radioimmunoassay）、ELISA等[24-27]。在自然感染方面，血清凝集抑制（HI）及中和抗體在曝露感染（exposure）14天～18天後出現，亦即出疹子的時間，其效價（titer）則在臨床症狀出現後兩週達到高峰，且可維持數週之久，一年後效價降低四倍，爾後則持續終生。補體固定（CF）抗體則在HI抗體出現後一週產生，臨床症狀出現後一個月達到高峰。不論是自然感染或接種疫苗所致，個體均會產生IgM及IgG抗體，IgM持續時間較短，通常感染發生後之8週內就測不到。

四、臨床表現

（一）後天性德國麻疹（Acquired Rubella）

1. 臨床症狀

潛伏期為14～21天，大部份病患在曝露感染後14到17天出疹子[28]〈圖一～三〉。感染後第一週並無症狀，到第二週在枕部、耳後可摸到淋巴結，此時可在鼻咽處培養出病毒。第二週末了時，血清中可培養出病毒，此時出現輕微發燒、全身



圖一



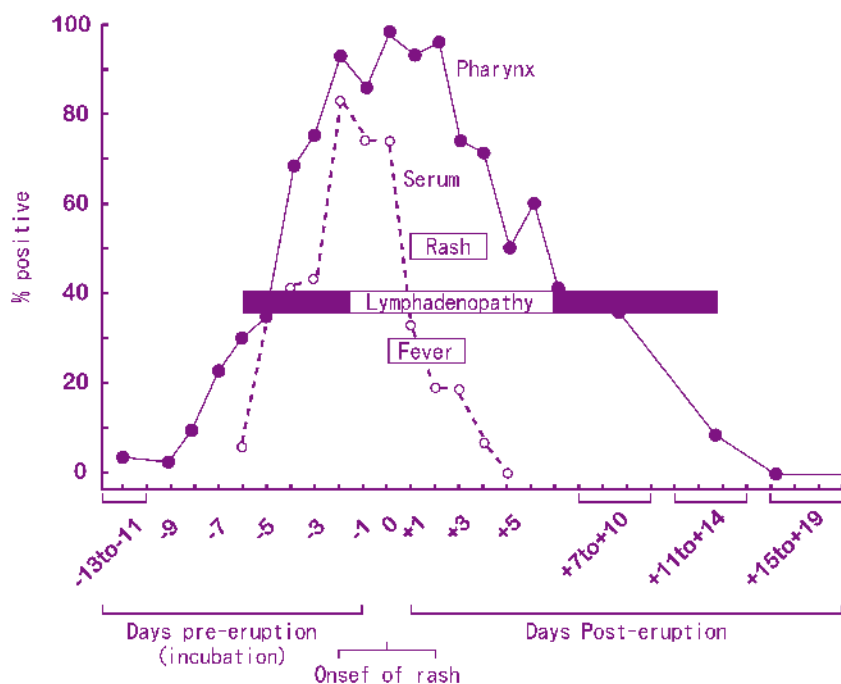
圖二



圖三

倦怠、結膜炎等前驅症狀，緊接著在臉部、頸部出現紅斑丘疹（maculopapular erythematous rash），1~3天後，疹子往下擴散再漸次消褪。病毒血症在疹子出現後便結束。德國麻疹之臨床變化如〈圖四〉所示[29]。

在成人，關節炎疼痛為常見症狀，少見血小板過低症[30]、及腦炎[31]。腦炎發生率為每6,000例中有1例。



圖四、The sequence of events in acquired rubella infections, showing the relationship between onset of rash and other clinical symptoms to recovery of rubella virus from diagnostic specimens.

2. 流行病學

德國麻疹的發生是世界性的，好發於人口擁擠的地區，如學校、軍隊、幼稚園等。兒童期的感染多半是無症狀的（asymptomatic），故不易察覺。在海島型國家或較不擁擠的國家感染的平均年齡較大，許多到青春期末仍為血清陰性（seronegative）[32]，因此在這些年輕人聚集的地方若此病毒被帶入時，便會造成流行擴散[33]。

在美國，當疫苗未問市前，德國麻疹之流行有地方性小流行（endemic）及大流行（epidemic）。每年春天好發於6～10歲學齡兒童，大約每隔七年一次大流行。全球性大流行（pandemic）則發生於1941～1944年及1963～1965年[34]。

在臺灣，防疫處1986年抽血檢查，在21～22歲年齡組之抗體陽性率最高（55%），其次為11～20歲組（50%），再次為10歲以下（31%）[36]。臺北市立陽明醫院在民國74年12月～75年2月間以臺北市國小六年級、國中三年級、大學一年級三個年齡層女學生作為研究對象，發現她們對德國麻疹之抗體陽性率為43.6%、57.6%及62.8%[38]。臺灣於1958年至1959年，1968年及1977年間曾發生三次大流行[36]，之後德國麻疹在臺灣變成地方性（endemic）傳染病。除了1992年，計有10,945例報告病例（當年有13例先天性德國麻疹症候群確定病例）的中型流行以外[35]，不再有全國性德國麻疹大流行。先天性德國麻疹症候群也自1994年起無確定病例，直至2001年發生3例確定病例（其中2例之母親為外籍配偶）。臺灣於2002、2003、2004、2005、2006、2007、2008、2009年分別通報78、54、49、42、55、114、91及82例德國麻疹病例（共565例），確定病例分別有4、2、4、6、7、54、33及23例（共133例，其中0例死亡）[37]。

（二）先天性德國麻疹症候群（**Congenital Rubella Syndrome**，以下簡稱CRS）

1. 臨床症狀

CRS之臨床表現包括許多異常，其原因不外胚胎發育異常（teratological）及發炎性反應（inflammatory）。

2. 流行病學：

美國1964～1965年之德國麻疹大流行所造成之CRS總計至少有30,000例嬰兒受到波及，其發生率（incidence）為每10,000次懷孕中有100例，疫苗問市後，發生率驟降至每10,000次懷孕中少於0.01[41]。英國之情形則與美國類似，在疫苗問市前之發生率為每10,000例活產中有4.6例[42]。

CRS多傾向發生在年輕孕婦，因此時通常為血清陰性，所以住在德國麻疹流行區如軍隊、學齡兒童之孕婦易被感染。

臺灣之CRS根據衛生署統計（民國77年以後），每年均為個位數，僅民國81年之大流行那次造成13例CRS，次年（民國83年）則有11例CRS[37]，之後無確定病例，直至2001年發生3例確定病例（其中2例之母親為外籍配偶）[38]。

一般而言，懷孕前12週若母親感染德國麻疹是最危險的時段，再過4週則發生率漸降，到妊娠16～20週時，多只有耳聾為併發症。

五、診斷：

德國麻疹之確切診斷除臨床症狀外尚需檢驗室檢驗輔助。可在前驅期時由血液及鼻咽處採檢體或在出疹子兩週內由鼻咽處採檢體病毒培養。血清學診斷，以急性期及恢復期（間隔兩到四週）血清中hemagglutination-inhibition（HI）、complement-

fixation (CF) 抗體效價四倍以上升高做判定[17]或是出現急性期之德國麻疹IgM特異抗體 (specific rubella IgM Ab)。此外，latex agglutination、ELISA等方法及PCR (polymerase chain reaction) 檢測出德國麻疹之核糖核酸 (RNA) [45]亦具診斷價值。

CRS則以臨床發現白內障、心臟病及耳聾為診斷依據，輔以組織切片、解剖組織、鼻咽、尿液、腦脊髓液等培養出病毒，或顯示特異性德國麻疹IgM抗體。一般而言，病毒在出生時培養多呈陽性，一年後漸呈陰性。若嬰兒未施打疫苗而在六個月大後仍舊血清陽性，亦可診斷先天感染。

六、治療

(一) 治療

一般無特殊藥物治療，以支持性療法為主。成人如有嚴重關節炎，尤其是侵犯到支撐重量之關節時，需多臥床休息並給予阿斯匹靈。血小板過低症通常為良性，不需治療，若併發腦炎則需維持足夠液體補充及電解質平衡。

(二) 隔離與處置

1. 後天性德國麻疹患者需隔離至出疹子後1週。
2. 先天性德國麻疹病嬰在出生後均視為具有傳染力，故需隔離，並由具抗體之醫護人員照顧。患兒在一年內仍可排出病毒 (Viral shedding)，故此期間仍需隔離，直到病毒培養陰性為止。
3. 懷孕婦女接觸德國麻疹患者而懷疑有感染者，應儘速測德國麻疹IgM特異抗體，如為陽性，則表示此次已遭感染。懷孕初期（前3個月）確定遭到感染時，可考慮治療性人工流產，無法實施人工流產（懷孕超過5個月）者，有學者建議立即注射免疫球蛋白 (immunoglobulin) [47-50]。

七、預後

- (一) 後天性德國麻疹多為良性病程（self-limited disease），根據美國CDC之統計，從1966到1988年其死亡率為0.05% [51]，最近的統計資料亦顯示其死亡率小於0.1% [52]。
- (二) 先天性德國麻疹症候群所造成的死產數、人工流產數及先天畸型（耳聾、白內障、心臟病），其他後遺症尚有心智發育遲緩、腦性麻痺等較少見者，需長期復健治療。

八、疫苗

(一) 疫苗性質

德國麻疹疫苗是在由組織培養出病毒後所研發出來的，是活的減毒疫苗。美國在1969年～1970年間有三種疫苗問市：HPV-77（從鴨胚胎培養而來）、HPV-77（狗之腎細胞）及Cendehill（兔之腎細胞）。之後，歐洲、美國陸續研發出RA27/3疫苗上市，此疫苗係由被德國麻疹感染的胚胎組織所分離出之RA27/3德國麻疹病毒株（strain）種於人類纖維母細胞，再經減毒步驟而得，此病毒株是目前全世界最廣泛使用者，也是美國唯一的德國麻疹疫苗，它具備持久之免疫力（consistent immunogenicity）、可誘導抵抗再感染（reinfection）之抗力產生，副作用亦最少[53]。疫苗在-70℃或-20℃下仍極穩定，一般保存溫度在2到18℃，避免陽光。

(二) 疫苗注射之適應症（indication）

1. 嬰幼兒：12個月到15個月嬰幼兒可接種單獨一劑德國麻疹疫苗或麻疹（measles）、腮腺炎（mumps）、德國麻疹（rubella）混合疫苗（簡稱MMR），但目前臺灣已無進口單獨之德國麻疹疫苗。臺灣自民國81年開始，針對出生滿15個月之幼兒全面實

施接種一劑MMR疫苗。現行的MMR疫苗接種時程則為出生滿12個月大時接種一劑，超過12個月而尚未完成接種之學齡前兒童應儘速完成補接種，並且於國小一年級入學時全面接種第二劑。

2. 青少年：所有以前未注射過德國麻疹疫苗的男、女青少年建議接種一劑MMR疫苗。臺灣地區自民國75年起對國中三年級女生實施全面接種德國麻疹疫苗，民國80～84年開始提供入伍新兵接種德國麻疹疫苗；民國81～83年及90～93年分別針對國三以下學生及小學五年級以下以下學童全面補種MMR疫苗。
3. 成人：所有未注射過德國麻疹疫苗（或血清陰性）之成年婦女，特別是婚前婦女或生產後婦女，均應注射一劑MMR疫苗，以預防先天性德國麻疹症候群的發生。臺灣於民國76年開始辦理育齡婦女自願接種德國麻疹疫苗，90年起則針對未具德國麻疹抗體之育齡婦女改提供MMR疫苗。另外，自民國98年起，外籍人士(包含外籍學生、外籍新娘及大陸配偶等)於來臺申請居留或定居時，均應檢附麻疹及德國麻疹抗體陽性證明或MMR疫苗接種證明。
4. 特別族群（易感受者）：軍人、大學生、托嬰中心之員工及醫護人員[53-55]，如不具有麻疹或德國麻疹免疫力者，均應注射MMR疫苗。

（三）疫苗注射之禁忌

1. 先天免疫缺損患者或接受免疫抑制劑治療三個月內者。但無症狀之HIV陽性個案建議可接種MMR疫苗，以避免感染麻疹可能引起嚴重的併發症，而有症狀但並非嚴重免疫不全的HIV陽性個案，亦可考慮接種MMR疫苗。
2. 懷孕婦女。若孕婦接受疫苗注射或注射疫苗3個月內懷孕者，應

被告知疫苗對胎兒可能之危險性。

3. 接受一般肌肉注射免疫球蛋白治療或HBIG者，宜間隔3個月後再接種MMR疫苗。輸過血或接受靜脈注射血液製品者，宜間隔6個月後再接種MMR疫苗（Washed RBCs無須間隔）。曾靜脈注射高劑量（ $\geq 1\text{g/kg}$ ）免疫球蛋白治療時，宜間隔11個月後再接受MMR疫苗。

（四）疫苗之效力

藉著測量血清凝集抑制（hemagglutination inhibition）反應（HI response）可了解疫苗之免疫力（immunogenicity），多數之研究發現，注射RA27/3疫苗21～28天後，有95%～100%的接種者，可產生血清轉換（seroconversion）（即由血清陰性seronegative變成血清陽性seropositive）作用，顯示此疫苗之免疫效果良好[57-59]。

至於疫苗之免疫力可保存多久？多數學者研究顯示，疫苗注射10～15年後仍持續保有免疫力[60-62]。Christenson及Bottiger[63]以500名12歲學齡女童為研究，注射疫苗8年後，96%女孩仍保有抗體；而16年後亦有94%保有抗體。

國內目前尚無研究德國麻疹疫苗效力之資料，但由衛生署統計顯示，民國77年以後，CRS之個案數均為個位數，民國81年大流行時CRS有13例，因此自該年起，所有育齡婦女均施打疫苗，而後幾年CRS亦跟著減少了。

（五）疫苗之注射方式

德國麻疹疫苗或MMR疫苗係以皮下注射方式投予，它可同時與DPT，Hib（嗜血桿菌疫苗），小兒麻痺疫苗、B型肝炎疫苗、水痘疫苗同時接種（但不同部位），如與活性減毒疫苗未同時接種，則兩劑接種時間應至少間隔1個月。

（六）疫苗接種後可能發生的反應

少數幼兒在接種MMR疫苗後5～12天可能出現疹子、咳嗽、鼻炎或發燒等症狀，關節炎、短暫性的血小板降低則極為罕見。

【作者簡介】

劉夷生

◎現職

國防醫學院兼任副教授

◎學歷

中國醫藥學院醫務管理研究所

國防醫學院醫學系

◎經歷

美國賓州大學費城兒童醫院小兒傳染科研究員

美國加州大學柏克萊及洛杉磯分校國家健康保險研究

埔里榮民醫院副院長



【参考文献】

1. Smith JL. Rotheln (epidemic roseola-German measles-hybrid measles, etc.). Arch Dermatol 1: 1-13, 1875.
2. Veale H. History of an epidemic of rotheln, with observation on its pathology. Edinb Med J 12: 404-414, 1866.
3. Gregg NM. Congenital cataract following German measles in the mother. Trans Ophthalmol Soc Aust 3: 35-46, 1941.
4. Weller TH, Neva FA. Propagation in tissue culture of cytopathic agents from patients with rubella-like illness. Proc Soc Exp Biol Med 111: 215-225, 1962.
5. Parkman PD, Beuscher EL, Artenstein MS. Recovery of rubella virus from army recruits. Proc Soc Exp Biol Med 111: 225-230, 1962.
6. Witte JJ, Karchmer AW, Case G, et al. Epidemiology of rubella. Am J Dis Child 118: 107-112, 1969.
7. Rubella surveillance. National Communicable Disease Center, United States Department of Health, Education and Welfare (NO.1), June 1969.
8. Cooper LZ, Ziring PR, Ockerse AB, et al. Rubella: Clinical manifestations and management. Am J Dis Child 118: 18-29, 1969.
9. Plotkin SA, Oski FA, Hartnett EM, et al. Some recently recognized manifestations of the rubella syndrome. J Pediatr 67: 182-191, 1965.
10. Meyer HM, Parkman PD, Hobbins TE, et al. Attenuated rubella viruses: Laboratory and clinical characteristics. Am J Dis Child 118: 155-165, 1969.
11. Prinzie A, Huygelen C, Gold J, et al. Experimental live attenuated rubella virus vaccine: Clinical evaluation of Cendehill strain. Am J Dis Child 118: 172-177, 1969.
12. Plotkin SA, Farquhar JD, Katz M, Buser F Attenuation of RA27/3 rubella virus in WI-38 human diploid cells. Am J Dis Child 118: 178-185, 1969.
13. Lee SH, Ewert DP, Frederick PD, Mascola L. Resurgence of congenital rubella syndrome in the 1990s. Report on missed opportunities and failed prevention policies among women of childbearing age. JAMA 1992; 267: 2616-2620.
14. Oker-Blom C, Kalkkinen N, Kaanianen L, Pettersson RF. Rubella virus contains one capsid protein and three envelope proteins, E1, E2a, E2b. J Virol 46: 964-973, 1983.

15. Waxham NM, Wolinsky JS. A model of the structural organization of rubella virions. *Rev Infect Dis* 7 (suppl): S133-S139, 1985.
16. Stewart GL, Parkman PD, Hopps HE, et al. Rubella-virus hemagglutination-inhibition test. *N Engl J Med* 276: 554-557, 1967.
17. Hermann KL. Available rubella serologic tests. *Rev Infect Dis* 7: S108-S112, 1985.
18. Plotkin, S. A.: Rubella virus. In Lennette, E. H., and Schmidt, N.J. (eds.): *Diagnostic Procedures for Viral and Rickettsial Infections*. New York, American Public Health Association, 1969, pp. 364-413
19. Alford CA, Neva FA, Weller TH. Virologic and serologic studies on human products of conception after maternal rubella. *N Engl J Med* 271: 1275-1281, 1964.
20. Plotkin SA, Boue A, Boue JG. The in vitro growth of rubella virus in human embryo cells. *Am J Epidemiol* 81: 71-85, 1965.
21. Tondury G, Smith DW. Fetal rubella pathology. *J Pediatr* 68: 867-879, 1965.
22. Green, R. H., Balsamo, M. R., Giles, J.P., et al. : Studies of the natural history and prevention of rubella. *Am. J. Dis. Child.* 110: 348-365, 1965.
23. Heggie, A. D., and Robbins, F. C.: Natural rubella acquired after birth: Clinical features and complications. *Am. J. Dis. Child.* 118: 12-17, 1969.
24. Birch, C. J., Glaun, B. P., Hunt, V., et al.: Comparison of passive haemagglutination and haemagglutination-inhibition techniques for detection of antibodies to rubella virus. *J. Clin. Pathol.* 32: 128-131, 1979.
25. Granberg, C., and Meurman, O.: Performance of two new enzyme immunoassays for the detection of IgM and IgG antibodies to rubella. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 13: 512-516, 1994.
26. Herrmann, K.L.: Available rubella serologic tests. *Rev Infect. Dis.* 7: S108-S112, 1985.
27. Meurman, O. H.: Antibody responses in patients with rubella infection determined by passive hemagglutination, hemagglutination inhibition, complement fixation, and solid-phase radioimmunoassay tests. *Infect. Immun.* 19: 369-372, 1978.
28. Heggie AD, Robbins FC. Natural rubella acquired after birth. *Am J Dis Child* 118: 12-17, 1969.

29. Plotkin SA. Rubella Vaccine. In Plotkin SA, Orenstein WA (eds). *Vaccines*. (3rd ed.) Philadelphia, W.B. Saunders Company 1999 P.410
30. Morse EE, Zinkham WH, Jackson DP. Thrombocytopenic purpura following rubella infection in children and adults. *Arch Intern Med* 117: 573-579, 1966.
31. Sherman EF, Michaels RH, Kenny FM. Acute encephalopathy (encephalitis) complicating rubella: Reports of cases with virologic studies, cortisol-production determinations and observations at autopsy. *JAMA* 192: 675-681, 1965.
32. Ingalls TH. Rubella-epidemiology, virology and immunology. The epidemiology of rubella. *Am J Med Sci* 253: 349-356, 1967.
33. Halstead SB, Diwan AR, Oda AI. Susceptibility to rubella among adolescents and adults in Hawaii. *JAMA* 210: 1881-1883, 1969.
34. Williams NM, Preblud SR. Rubella and Congenital rubella surveillance. 1983 *MMWR CDC Surveil Summ* 33: 1SS-10SS, 1984
35. 行政院衛生署防疫處。疫情報導。臺灣醫界32卷第4期 P.110-112。
36. LeeCH, Yang WN, Wei DH, Lin WT. Survey of Rubella antibody among school girls. *Acta Paed Sin* 28: 219-223, 1987.
37. 行政院衛生署八十六年。生命統計P.357。
38. 疾病管制局疫情通報2007。
39. Plotkin SA. Rubella Vaccine. In Plotkin SA, Orenstein WA (eds). *Vaccines*. (3rd ed) Philadelphia, WB Saunders 1999. P.413
40. Cooper LZ, Preblud SR, Alford CA. Rubella. In Remington JS, Klein JO (eds). *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant* (4thed). Philadelphia, W.B. Saunders, 1995, P.288.
41. Centers for Disease Control. Rubella and congenital rubella surveillance, 1983. *MMWR CDC Surveill Summ* 33: 4SS, 1984.
42. Peckham C. Congenital rubella in the United Kingdom before 1970: The prevaccine era. *Rev Infect Dis* 7: S11-S16, 1985.
43. Miller E, Cradock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of Confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet* 2: 781-784, 1982 @The Lancet Ltd., 1982.

44. South MA, Sever JL. Teratogen update: The congenital rubella syndrome. *Teratology* 31: 297-307, 1985.
45. Ho-Terry L, Lonesborough P. Diagnosis of foetal rubella virus infection by polymerase chain reaction. *J Gen Virol* 71: 1607-1611, 1990.
46. Plotkin SA, Rubella Vaccine. In Plotkin SA, Orenstein WA (eds). *Vaccines*. (3rd ed) Philadelphia, W.B. Saunders, 1999
47. Brody, J. A., Sever, J. L., and Schiff, G. M.: Prevention of rubella by gamma globulin during an epidemic in Barrow, Alaska in 1964. *N. Engl. J. Med.* 272: 127-129, 1965.
48. Miller, C. H., Dowd, J. M., Rytel M. W, et al.: Prevention of rubella with γ -globulin. *J. A. M. A.* 201: 560-561, 1967.
49. Schiff, G. M.: Titered lots of immune globulin (Ig): Efficacy in the prevention of rubella. *Am. J. Dis. Child.* 118: 322-327, 1969.
50. Urquhart, G. E. D., Crawford, R. J., and Wallace, J.: Trial of high-titre human rubella immunoglobulin. *B. M. J.* 2: 1331-1332, 1978.
51. Centers for Disease Control and Prevention. Rubella and congenital rubella syndrome-United States, 1985-1988. *MMWR* 1989; 38: 173-178.
52. Centers for Disease Control and Prevention. Reported vaccine-preventable diseases-United States, 1993, and the childhood immunization initiative. *MMWR* 1994; 43: 57-60.
53. Plotkin SA, Farquhar JD, Ogra PL. Immunologic properties of RA 27/3 rubella virus vaccine. *JAMA* 225: 585-590, 1973.
54. Polk BF, White JA, DeGirolami PC, Modlin JE. An outbreak of r-ubella among hospital personnel. *N Engl J Med* 303:541-545, 1980.
55. Nosocomial rubella infection-North Dakota, Alabama, Ohio. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 29: 629-631, 1981.
56. Rubella in hospitals-California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 32: 37-39, 1983.
57. Plotkin SA, Farquhar J, Katz M, Ingalls TH. A new attenuated ru-bella virus growth in human fibroblasts:Evidence for reduced na-sopharyngeal excretion. *Am J Epidemiol* 86: 468-477, 1967.

58. Hillary IB, Meenan PN, Griffiths AH, et al. Rubella vaccine trial in children. *BMJ* 2: 531-532, 1969.
59. Berger R, Just M, Gluck R. Interference between strains in live virus vaccines I: Combined vaccination with measles, mumps and rubella vaccine. *J Biol Stand* 16: 269-273, 1988.
60. Plotkin SA, Buser F. History of RA27/3 rubella vaccine. *Rev Infect Dis* 7: S77-S78, 1985.
61. Hillary IB, Griffith AH. Persistence of rubella antibodies 15 years after subcutaneous administration of Wistar 27/3 strain live attenuated rubella virus vaccine. *Vaccine* 2: 274-276, 1984.
62. O hea S, Best JM, Banatvala JE, et al. Rubella vaccination: Persistence of antibodies for 10-21 years [letter]. *Lancet* 2: 909, 1988.
63. Christenson B, Bottiger M. Long-term follow-up study of rubella antibodies in naturally immune and vaccinated young adults. *Vaccine* 12: 41-45, 1994.