

ており、また、非構造蛋白質領域の多くが他のエンテロウイルスに由来する組み換えウイルスであった。いままで解析されたcVDPVの組み換え部位は、非構造蛋白質のN末側(2Aあるいは2B領域)に位置していた。cVDPVは、通

常のワクチン株と比較すると長期間その地域に伝播することにより、ゲノム遺伝子変異の蓄積および他のエンテロウイルスとの遺伝子組み換えをおこし、野生株ポリオウイルスと同様の病原性と伝播能を再獲得したと、われわれは考え

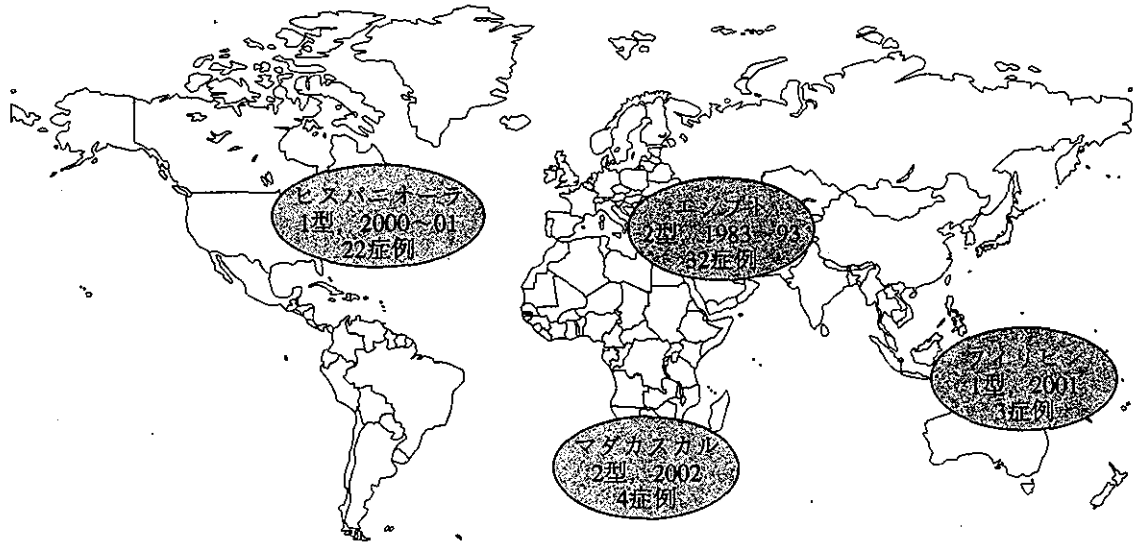


図 ワクチン由来ポリオウイルス(cVDPV)によるポリオ流行

表3 これまでに報告されているポリオウイルスワクチン株持続感染者
WHO本部提供資料から抜粋、2003年4月時点での集計

No.	持続感染者					分離ウイルス		
	国名	発症年	年齢	性別	麻痺	血清型	遺伝子置換 (VP1, %)	OPV接種か否かの期間
1	イギリス	1962	3	男性	無	1	?	32 m
2	イギリス	1962	20	女性	無	3	2.3	21 m
3	日本	1977	3	男性	有	2	?	2y
4	アメリカ	1981	17	男性	有	1	10.0	7.5y
5	アメリカ	1986	11	女性	無	2	10.8	9.6y
6	イギリス	1987	34	男性	無	2	4.1	> 1y
7	ドイツ	1990	7	男性	有	1	8.3	8.5y
8	イギリス	1995	25	男性	無	2	12.9	> 10y
9	アメリカ	1995	0.3	女性	有	2	2.2	3.7y
10	アメリカ	1990	1.3	?	有	2	1.8	9 m
11	アルゼンチン	1998	3	男性	有	1	2.0	未接種
12	ドイツ	2000	24	女性	有	1	3.5	2y
13	イタリア	2000	1.75	女性	有	2	0.88	9 m
14	台湾	2001	8	男性	有	1	3.4	2.5y
15	アメリカ	1980	1.7	女性	有	2	N/A	1y
16	アメリカ	1989	0.88	女性	有	2	0.9	10 m
17	アメリカ	1991	0.75	女性	有	2	N/A	2.5y
18	ジンバブエ	2002	0.75	男性	無	1	1.4	8 m
19	イラン	1995	1.5	女性	有	2	2.0	未接種

ている¹⁰⁾。また、孤発例あるいは環境中から分離される cVDPV 類似ウイルスの報告があることから、OPV を使用している地域では、つねに cVDPV 流行発生 of 潜在的リスクを有していると考えられる¹¹⁾¹²⁾。

③きわめてまれにはあるが、免疫不全患者がポリオウイルスを長期間排泄し続ける場合があり、これらポリオウイルス持続感染者由来のウイルス (immunodeficient vaccine-derived poliovirus, 以下 iVDPV と略す) は、変異の蓄積により病原性を再獲得している可能性がある¹³⁾ (表3)。WHO に報告されている iVDPV 症例は、全世界で、わが国の1例を含む19例であるが、これ以外にも無症候性で検出されていないウイルス長期間排泄者が存在すると思われる。野生株ポリオ根絶後ワクチン接種率が低下した場合、

このようなポリオウイルス持続感染者由来の iVDPV によりポリオ流行が発生するリスクが生じる。

④とくに低所得国において野生株ポリオ根絶時と同様の高いワクチン接種率と質の高いサーベイランス活動を、根絶達成後引き続き維持することは、金銭的および人的コストの面から、きわめて困難である。野生株ポリオ根絶後は、他の感染症の中での、ポリオの相対的な disease burden は低下せざるをえない。そのため、ポリオ根絶の達成に有効であった一斉投与キャンペーンをすべてのハイリスク地域で継続するのは不可能であり、定期予防接種に依存した場合、ワクチン接種率が大幅に低下する地域が少なくないと危惧されている。

表4 野生株ポリオ根絶後のワクチン戦略

戦略	その利点	問題点
OPV 接種の継続	<ul style="list-style-type: none"> ●高所得国および中所得国の一部は、順次 IPV に移行する ●低所得国では、OPV 定期接種が中心となる 	<ul style="list-style-type: none"> ●一部の低所得国では、OPV 接種率が次第に低下する可能性がある ●VAPP 発生 of リスクは継続する ●VDPV によるポリオ流行 of リスクは継続する
OPV 接種停止および可能な地域への IPV の導入	<ul style="list-style-type: none"> ●高所得国および中所得国の一部は、順次 IPV に移行する ●国際的協調により OPV 接種停止を行う ●OPV 接種停止後、サーベイランスの継続とポリオ流行発生時のためワクチン備蓄を行う 	<ul style="list-style-type: none"> ●高所得国および中所得国の一部は独自に IPV 接種を行うが、低所得国では困難である。ポリオ流行 of リスクに関して地域間格差が広がる ●一部の低所得国では、ワクチン接種率とサーベイランス活動が次第に低下する可能性がある
OPV 接種停止およびすべての地域への IPV の導入	<ul style="list-style-type: none"> ●高所得国および中所得国の一部は、順次 IPV に移行する ●低所得国もできるだけ早急に IPV の導入をはかる ●すべての地域への IPV 導入後、OPV 接種停止を行う 	<ul style="list-style-type: none"> ●IPV 導入による費用負担のため、もっともコストがかかる選択肢である ●IPV 導入にあたり、ワクチン接種スケジュールの組み直しが必要となる ●大量の IPV の安定的供給が必要となる
すべてのワクチン接種の停止	<ul style="list-style-type: none"> ●すべての国・地域で協調し、OPV/IPV 接種停止を行う ●ワクチン接種停止後は、サーベイランスの強化とポリオ流行発生時のためワクチン備蓄を行う 	<ul style="list-style-type: none"> ●感受性人口の増大により大規模なポリオ流行 of リスクが大きくなる ●高所得国および中所得国の一部は、独自に IPV 接種を継続することが予想され、地域間格差が広がる

現実味を帯びてきた OPV 接種停止

以上述べてきたように、ポリオ根絶後に OPV 接種を継続する場合、OPV に起因するさまざまな社会的リスクがしだいに増大することが予想される。そのため、世界的な OPV 接種停止が、ポリオ根絶の最終目標であると考える専門家は多い。世界のどこかの地域で OPV 接種を継続する場合、他の地域へ VDPV が伝播してポリオ流行をおこすリスクがしだいに存在するので、理想的には OPV 接種停止は世界で一斉に行われる必要がある。世界的な OPV 接種停止が可能であれば、OPV 接種にかかわる金銭的および人的コストの大幅なコストダウンを見込むことができる。さらに、VAPP 発生リスクは大幅に低下し、VDPV によるポリオ流行のリスクは OPV 接種停止から時間を経るごとに低下する。

世界的な OPV 接種停止を考えた場合、現実的に問題となるのは、OPV 接種停止直後からしだいに増加するポリオ感受性人口に対するポリオ流行のリスクを、いかにして最小限に抑えるかという点にある。IPV を導入することなく OPV 接種を停止した場合、ポリオ感受性の新生児集団に VDPV が伝播し、cVDPV によるポリオ流行が発生する可能性がある。また、iVDPV 症例由来のウイルスによるポリオ流行のリスクも存在する。いまのところ、野性株ポリオ根絶後の OPV 接種停止の可能性とその時期は明らかではないが、さまざまなオプションの中から現実的かつ具体的な選択肢を呈示し、世界的な合意を得なければならない (表 4)。

IPV 導入の現状

OPV 接種停止後における VDPV によるポリオ流行のリスクを低下させるためには、IPV の導入が望ましい。しかし、多くの低所得国において、OPV よりも高価で注射による接種を必要と

する IPV 導入は現実味があるであろうか。試算によると、大量生産で IPV のコストが低下することを考慮しても、世界全体のポリオワクチン接種にかかわる経費は、IPV 導入により現在の年間平均 13 億ドルから年間 15 億ドル程度に上昇するとされている¹⁴⁾。野性株ポリオ根絶後に、だれがどのような形で IPV 接種にかかわる医療費を負担するのか、現時点では不透明である。

欧米を中心とした高所得国の多くでは、VAPP 発生リスクを考慮して、IPV のみのポリオワクチン接種あるいは OPV 接種前に IPV 接種を行うことにより、VAPP のリスクを減らす IPV/OPV 併用接種が導入されている。2003 年の時点で、アメリカ、フランスなど 22 の国あるいは地域が IPV を導入済みであり、9 カ国が IPV/OPV 併用接種を行っている¹⁵⁾。大規模ワクチンメーカーにより IPV と他の不活化ワクチンを混合した混合ワクチンが実用化されており、ジフテリア・破傷風・百日咳不活化ワクチン (DPT) と IPV を混合した DPT-IPV を基本として、インフルエンザ菌や B 型肝炎ワクチンなどを、さらに加えた混合ワクチンが開発されている。混合ワクチンは比較的高価であるが、一方で、ワクチン接種にかかわる社会的コストを減らすことが可能である。

現在実用化されているすべての IPV は、野生株ポリオウイルスを原料として製造されている。IPV 製造施設で扱う多量の野生株ポリオウイルスは、研究室で使用される野生株と同様、適切なウイルス封じ込めが徹底されないと、OPV 接種停止後、新たなポリオ流行の原因となるおそれがある¹⁶⁾。現在の IPV 製造業者はすべて大規模ワクチンメーカーであり、適切な封じ込め施設により、野性株ポリオウイルスの封じ込めが可能である。IPV 製造施設からのポリオ流行のリスクを減らすため、OPV と同様に Sabin 株を用いた IPV (Sabin-IPV) の実用化が検討されている。いまのところ、世界中でもっとも実用

化に近い Sabin-IPV は、日本ポリオ研究所が開発中の Sabin-IPV である。Sabin-IPV は、従来の IPV 同様ホルマリン処理により三つの血清型の感染性ウイルス粒子を完全に不活化、混合し抗原としたものである¹⁷⁾¹⁸⁾。日本ポリオ研究所によるこれまでの研究によると、Sabin-IPV と従来の IPV は、微妙に抗原性が異なるが、抗原量の調整により従来の IPV と同等の中和抗体産生能を有している。実際、すでに行われた臨床試験では、Sabin-IPV の 2 回接種により各血清型に対する中和抗体価の上昇が認められている¹⁸⁾。低所得国で使用する安価で大量の Sabin-IPV 供給を可能とするため、中低所得国のワクチンメーカーが IPV 製造に参入することも検討されており、日本ポリオ研究所による Sabin-IPV 製造技術は、国際的に注目されている。

日本のポリオワクチン戦略

野生株ポリオウイルス根絶を数年以内に達成できる見通しが出てきたことから、世界的なワクチン戦略と協調した日本のワクチン戦略の見直しが必要となっている。かねてから日本でも、VAPP 発生のリスクを減らすために、OPV に替わる IPV 導入の必要性が専門家から指摘されている¹⁹⁾。しかし残念ながら、日本では現在認可された IPV 製剤は存在せず、日本ポリオ研究所が開発した Sabin-IPV について現在製造承認申請が行われている段階である。野生株ポリオウイルス根絶後における世界的な OPV 接種停止についてはすでに具体的な議論が始められており、VDPV 流行のリスクを減らすためにも日本での IPV 導入が急務である。IPV が導入された場合は、いままで同様高いワクチン接種率を維持する必要がある。適切な接種スケジュールの策定とともに、DPT + IPV など混合ワクチンの早期導入が必要である。スムーズな OPV 接種停止を世界的に実現するためには、できうるかぎりの

地域で IPV を導入することが望ましい。真の世界ポリオ根絶のため、人的、経済的および技術面における、日本のさらなる貢献が期待されている。

●文 献

- 1) World Health Organization: Progress towards the global eradication of poliomyelitis, 2002. *Wkly Epidemiol Rec* 78:138-144, 2003
- 2) World Health Organization: Progress towards poliomyelitis eradication in India, 2003. *Wkly Epidemiol Rec* 79:121-125, 2004
- 3) Centers for Disease Control and Prevention: Progress toward poliomyelitis eradication-Nigeria, January 2003-March 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 53:343-346, 2004
- 4) Roberts L: Polio endgame. *Polio: The final assault?* *Science* 26:1960-1968, 2004
- 5) World Health Organization: Global Polio Eradication Initiative, strategic plan 2004-2008. *Wkly Epidemiol Rec* 79:55-57, 2004
- 6) 厚生労働省健康局結核感染症科・国立感染症研究所感染症情報センター: 平成 14 年度感染症流行予測調査報告書, 8-17, 2003
- 7) World Health Organization: Report of the interim meeting of the Technical Consultative Group (TCG) on the Global Eradication of Poliomyelitis, Geneva, 16, 2002
- 8) Kew O, Morris-Glasgow V, Landaverde M et al.: Outbreak of poliomyelitis in Hispaniola associated with circulating type 1 vaccine-derived poliovirus. *Science* 296:356-359, 2002
- 9) Yang CF, Naguib T, Yang SJ et al.: Circulation of endemic type 2 vaccine-derived poliovirus in Egypt, 1983 to 1993. *J Virol* 77:8366-8377, 2003
- 10) Kew O, Wright PF, Agol VI et al.: Circulating vaccine-derived polioviruses: current state of knowledge. *Bull WHO* 82:16-23, 2004
- 11) Cherkasova EA, Korotkova EA, Yakovenko ML et al.: Long-term circulation of vaccine-derived poliovirus that causes paralytic disease. *J Virol* 76:6791-6799, 2002
- 12) Blomqvist S, Savolainen C, Laine P et al.: Characterization of a highly evolved vaccine-derived

- poliovirus type 3 isolated from sewage in Estonia. *J Virol.* 78:4876-83, 2004
- 13) Halsey NA, Pinto J, Espinosa-Rosales F: Search for poliovirus carriers among people with primary immune deficiency diseases in the United States, Mexico, Brazil, and the United Kingdom. *Bull WHO* 82:3-7, 2004
 - 14) Sangrujee N, Caceres VM, Cochi SL: Cost analysis of post-polio certification immunization policies. *Bull WHO* 82:9-15, 2004
 - 15) Sutter RW, Caceres VM, Lago PM: The role of routine polio immunization in the post-certification era. *Bull WHO* 82:31-39, 2004
 - 16) Dowdle WR, Wolff C, Sanders R et al.: Will containment of wild poliovirus in laboratories and inactivated poliovirus vaccine production sites be effective for global certification?. *Bull WHO* 82:59-62, 2004
 - 17) Doi Y, Abe S, Yamamoto S et al.: Progress with inactivated poliovirus vaccines derived from the Sabin strains. *Dev Biol* 105:163-169, 2001
 - 18) 橋爪 壮: 国産 IPV の特徴とポリオ根絶への役割. *臨床とウイルス* 30:326-343, 2002
 - 19) ポリオおよび麻しんの予防接種に関する検討小委員会: 今後のポリオおよび麻しんの予防接種に関する提言. 厚生科学審議会感染症分科会感染症部会 第7回ポリオ及び麻しんの予防接種に関する検討小委員会資料, 2003

著者連絡先

〒208-0011 東京都武蔵村山市学園4-7-1
 国立感染症研究所ウイルス第二部
 清水博之