

属は既に前回の調査時にリストアップした研究機関である。残り1名は今回の調査によって新たに特定された研究機関に所属していた。

特になし

D. 考察

2007 から 2010 間の、ポリオウイルス関連論文検索結果は、2006 年以降にポリオウイルス研究に従事する者と保有の可能性を有する施設との変更状況を把握する上で貴重な情報を提供している。本調査は、あくまでも文献上のデータに基づくものであり、より具体的なフォローアップ調査が必要とされる。

F. 研究発表

1. 論文発表（報告書等を含む）

- 1) Country Progress Report on Maintaining Polio-free Status, Japan: WHO report, 2010.
- 2) A Guide to Clinical management and Public Health Response for Hand Foot Mouth Disease (HFMD), draft WHO report, 2010

2. 学会発表

なし

E. 健康危機情報

ポリオワクチンに関するファクトシート
(平成 22 年 7 月 7 日版)

国立感染症研究所

目 次

1. 対象疾患の基本的知見	
(1) 疾患の特性	141
① 臨床症状等	
② 不顕性感染	
③ 鑑別を要する他の疾患	
④ 検査法	
⑤ 治療法	
⑥ 予防法	
⑦ 病原体の生態	
(2) 我が国の疫学状況	
<我が国の状況>	149
① 患者数	
② 重症者数、死亡者数等	
(3) 諸外国における状況	151
2. 予防接種の目的と導入により期待される効果	
(1) 感染症対策としての観点	151
(2) 公共経済学的な観点	153
(3) 各国の状況	153
3. ワクチン製剤の現状と安全性	
(1) ワクチンの種類等	155
(2) ワクチンの特性	156
(3) 需要と供給の見込み	156

1. 対象疾患の基本的知見

(1) 疾患の特性

ポリオワクチンは、急性灰白髄炎(ポリオ)予防のためのワクチンであり、2種類のワクチン、経口生ポリオワクチン(Oral Poliovirus Vaccine; OPV)および不活化ポリオワクチン(Inactivated Poliovirus Vaccine; IPV)が実用化されている。しかし、わが国において国産 IPV は依然承認されていない。

① 臨床症状等

急性灰白髄炎(ポリオ)は、ポリオウイルス(1型、2型、3型)の中枢神経への感染により引き起こされる急性ウイルス感染症で、一般的には、“脊髄性小児麻痺”と呼ばれることも多い。典型的な麻痺型ポリオ症例では、ポリオウイルス感染による下位運動神経細胞(脊髄前角細胞)の不可逆的障害により急性弛緩性麻痺を呈する¹⁻³⁾。腰髄の侵される頻度が最も高いため、臨床症状としては下肢の麻痺がよく知られている。初期症状として、全身倦怠感、頭痛、吐き気、発熱、便秘、肩こり、手足の痛み、等が報告されており、軽症例では軽い感冒症状または胃腸症状のみで回復する。髄膜炎症状のみで麻痺を来さない場合もあるが、麻痺型ポリオ症例の多くは、数日間の高熱に続いて、非対称性に四肢の弛緩性麻痺を呈する。罹患部位の腱反射は減弱ないし消失し、知覚感覚異常は伴わない^{1,2,4)}。また、ポリオでは罹患部位の筋萎縮が病初期から著明なことが特徴である。重篤な場合、呼吸筋麻痺や球麻痺等により死亡する場合もある。発症後、筋力低下、筋緊張低下及び筋肉萎縮が永続的な後遺症として残る。

ポリオウイルスは、感染初期には上気道からの飛沫を介して、より一般的には、感染性を有する糞便材料を介した経口感染により、ヒトからヒトへ伝播する¹⁾。ポリオウイルスは、咽頭、扁桃、頸部リンパ節および小腸の細胞に感染し、腸管感染成立後、ウイルス血症を経て、血液脳関門を介した侵入、あるいは、神経軸索を介した伝達により中枢神経組織へ侵入する。ポリオウイルス感染から麻痺発症までの潜伏期間は、3日～1ヶ月強の期間、通常は4～10日程度とされている¹⁾。

我が国では、ポリオは「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」(感染症法)による二類感染症に指定されており、診断した医師は直ちに保健所に届け出る必要がある²⁾。経口生ポリオワクチン接種によるワクチン関連麻痺(vaccine-associated paralytic poliomyelitis; VAPP)によるポリオも届け出の対象となる。ワクチン接種者からの二次感染によるVAPPについても留意する必要があるが、この場合、本人に経口生ポリオワクチンの内服歴がなくてもVAPPとして届け出の対象となる⁵⁾。ポリオの典型的な臨床症状である急性弛緩性麻痺(acute flaccid paralysis; AFP)は、ポリオウイルス感染以外の要因によっても発症する場合があるので、糞便検体からのポリオウイルス分離・同定・遺伝子解析等による実験室診断がポリオ確定診断のために重要である⁶⁾。世界保健機関(World Health Organization; WHO)が、世界ポリオ根絶計画を開始した1988年当時、125カ国余において毎年35万人程度のポリオ症例が発生していたと推定されているが(図1)、2009年の野生株ポリオウイルスによるポリオ確定症例数は世界全体で1606症例

と報告されている(表1、2010年5月11日現在)⁷⁾

図1 ポリオ症例数の世界的な推移

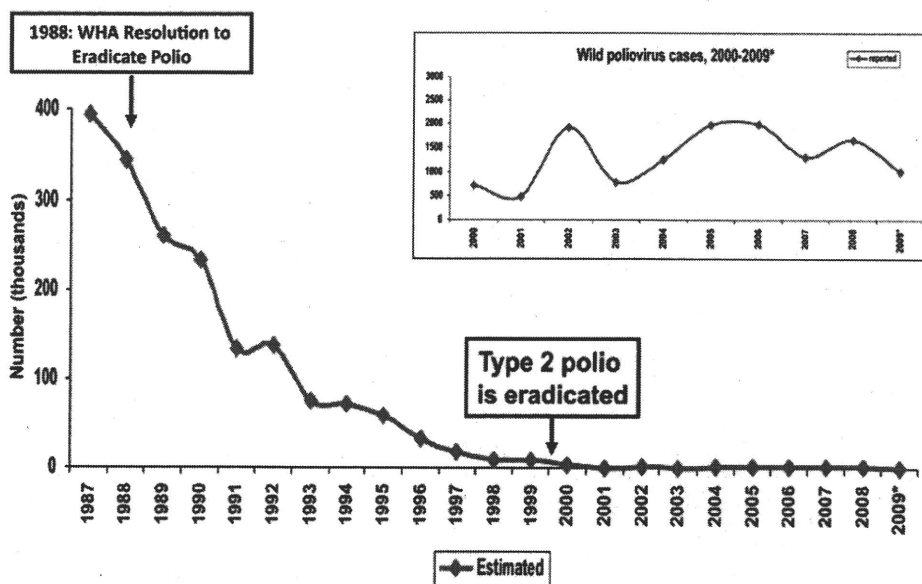


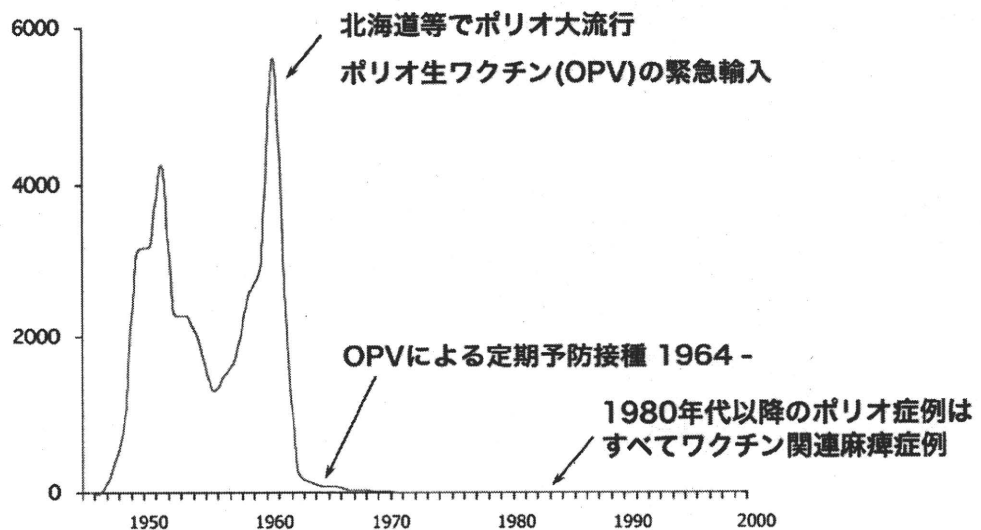
表1 2000-2010年における野生株ポリオ確定症例数(おもな流行国)

Country or territory	Wild virus confirmed cases										Date of most recent type 3	Date of most recent type 1		
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009				
Pakistan	199	119	90	103	53	28	40	32	117	99	12	18	16-Apr-10	24-Apr-10
India	265	268	1600	225	134	66	676	874	559	741	40	20	21-Apr-10	07-Feb-10
Nigeria	28	56	202	355	782	830	1122	265	798	368	243	3	12-Mar-10	18-Apr-10
Tajikistan*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	56	NA	15-Apr-10
Algeria	27	11	10	8	4	9	31	17	31	38	7	8	08-Apr-10	08-Jan-10
Senegal*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17	NA	07-Apr-10
Niger***	2	6	3	40	25	10	11	11	12	15	13	2	01-Apr-10	28-May-09
Angola**	55	1	0	0	0	10	2	8	29	29	4	2	17-Nov-08	22-Mar-10
Chad**	4	0	0	25	24	2	1	22	37	64	1	12	16-Mar-10	18-Nov-08
Mali*	0	0	0	0	19	3	0	0	1	2	1	1	NA	06-Mar-10
Liberia*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	0	1	NA	03-Mar-10
Sierra Leone*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	0	1	NA	28-Feb-10
Mauritania*	0	1	0	0	0	0	0	0	0	13	0	4	NA	22-Feb-10
Nepal**	4	0	0	0	0	4	5	5	6	0	0	1	15-Oct-08	19-Feb-10

現在、地域固有の野生株ポリオウイルス伝播がいまだに継続しているポリオ常在国は、パキスタン、アフガニスタン、インド、ナイジェリアの4ヶ国となっている。しかし、残されたポリオ常在国は、それぞれ解決困難な地域問題を有しており、近い将来にポリオフリーを達成できるか予断を許さない⁸⁾。

日本では1960年代中頃までに、ポリオ流行はほぼ終息し、1981年以降、国内では野生株によるポリオ症例は報告されていない(図2)。そのため、近年確認されている国内のポリオ患者は、すべてOPVの副反応によるVAPP症例である(表2)^{9,10)}

図2 日本のポリオ症例数の推移 (1947年～)



ポリオウイルス持続感染症例が、先天性免疫不全患者等において報告されているが、ポリオウイルスが持続感染することは、きわめてまれである^{3,11)}。ポリオ罹患者が、ポリオ発症から長期間ののち(通常数十年後)、筋力の低下や萎縮、手足のしびれ、筋肉痛等の症状を呈するポストポリオ症候群を発症することが知られている^{4,12)}。ポストポリオ症候群の発症率は症候群の定義等により異なるが、ポリオ罹患者のうち、28.5%から64%が発症すると報告されている¹³⁾。

表2 年次別定型ポリオウイルス患者数 (1962-2007)

YEAR	NO. OF CASES			NO. OF CASES WITH INDICATED SEROTYPES						
	Total	Attempted for	Poliovirus	1	2	3	1,2	1,3	2,3	1,2,3
		Virus Isolation	Positive Cases							
1962	63	27	6	-	1	3	-	-	2	-
1963	20	19	3	-	-	3	-	-	-	-
1964	25	17	8	-	2	2	-	-	4	-
1965	27	18	8	1	1	2	-	1	3	-
1966	21	15	9	-	2	5	-	-	2	-
1967	16	15	8	-	2	3	-	-	3	-
1968	13	12	10	1*	6	2	-	-	1	-
1969	14	13	8	1	4	2	-	-	1	-
1970	5	5	3	-	2	1	-	-	-	-
1971	2	2	2	-	1	1*	-	-	-	-
1972	2	2	2	-	1	-	-	-	1	-
1973	6	6	5	-	4	1	-	-	-	-
1974	3	3	2	-	2	-	-	-	-	-
1975	1	1	1	-	-	-	-	-	-	1
1976	1	1	0	-	-	-	-	-	-	-
1977	2	2	2	-	2	-	-	-	-	-
1978	1	1	1	-	-	-	-	-	1	-
1979	1	1	1	-	1	-	-	-	-	-
1980	4	4	4	1*	1	-	-	-	2	-
1981	4	4	2	-	1	-	-	-	1	-
1982	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
1983	2	2	1	-	1	-	-	-	-	-
1984	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
1985	1	1	1	-	1	-	-	-	-	-
1986	1	1	1	-	-	1	-	-	-	-
1987	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
1988	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
1989	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
1990	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
1991	1	1	1	-	-	-	-	-	1	-
1992	2	2	2	-	-	2	-	-	-	-
1993	3	3	3	-	2	1	-	-	-	-
1994	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-
1995	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
1996	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
1997	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
1998	2	2	2	1	-	1	-	-	-	-
1999	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
2000	1	1	1	-	-	1	-	-	-	-
2001	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
2002	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
2003	3	3	3	-	-	2	1	-	-	-
2004	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
2005	1	1	1	-	-	1	-	-	-	-
2006	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
2007	3	3	3	-	-	1	-	-	2	-

*: NON-VACCINE-LIKE

平成 19 年度感染症流行予測調査報告書、ポリオ 2010⁹⁾

② 不顕性感染

免疫を持たないヒトが野生株ポリオウイルスに感染した場合、無症状、軽度の症状、無菌性髄膜炎から麻痺を伴うポリオまで、さまざまな症状を呈する。他の多くのエンテロウイルス感染同様、すべてのポリオウイルス感染者が発症するわけではなく、感染者の多く(90%以上)は無症状で推移し、発症者の多く(4 - 8%程度)は軽い感冒症状または胃腸症状のみで回復する¹⁻⁴⁾。通常、感染者の1%以下が典型的な麻痺型ポリオを呈する^{3,11)}。自然感染やポリオワクチン接種によりポリオウイルスに対する免疫が誘導された個人あるいはヒト集団において、ウイルス排出効率や感染伝播効率の低下が認められるが、不顕性感染によるポリオウイルス感染伝播を完全に遮断するのは困難であると考えられている。

③ 鑑別を要する他の疾患

ポリオウイルス感染症の疾患サーベイランスの世界的標準手法として、AFP サーベイランスが、広く用いられている。AFP は、ポリオウイルス感染以外により発症する場合があるので、実験室診断によるポリオウイルス分離・同定に基づく確定診断が必須である⁶⁾。ポリオ以外によるAFP発症の原因として、ギランバレー症候群、急性非ポリオ性ウイルス性脊髄炎、横断性脊髄炎、急性ウイルス性筋炎・関節炎、等が知られている^{4,6)}。我が国では、ギランバレー症候群等、ポリオウイルス感染以外によるAFPの多くは、神経学的検査や臨床経過により鑑別されている。このため、しばしば実験室診断を実施すべき症例において適切な便検体採取の遅れにつながることもあり、ポリオ確定診断がなされていないAFP症例が認められる。VAPP 疑い症例の場合、発症前のワクチン接種歴が、麻痺発症との関連性の特定のために重要な情報となる。VAPP は通常、OPV 接種後1ヶ月以内に発症することが多いが、免疫不全患者等では、OPV 接種後長期間を経て発症する場合もある¹¹⁾。

④ 検査法

発症後できるだけ速やかに、24 時間以上の間隔をあけて、少なくとも2回以上便検体を採取し、いずれかひとつの便検体でもポリオウイルスが検出された場合は確定例として届け出る^{2,5)}。直腸ぬぐい液、咽頭ぬぐい液、髄液からポリオウイルスが検出された場合も、検査陽性として、ただちに届け出を行う⁵⁾。細胞培養によりウイルスを分離した後、ポリオウイルスの同定を行なう^{2,6)}。ポリオウイルスが分離された場合、弱毒化生ワクチンに由来するポリオウイルスなのか、野生株なのかを判別する。OPV の副反応によるポリオについても、臨床症状からポリオ様疾患が疑われる場合は、発症後できるだけ速やかに糞便検体を採取し、ウイルス分離同定により確定診断を行う必要がある²⁾。ポリオ生ワクチンの2次感染者(接触者におけるVAPP、ワクチン接種児の家族以外も対象)の可能性についても留意する⁵⁾。

ポリオウイルス実験室診断の世界的標準手法では、RD 細胞およびL20B 細胞の2種類の細胞を用いてウイルス分離を行い、中和法等によりポリオウイルス血清型の同定を行う⁶⁾。血清型を同定したポリオウイルス分離株につい

て、遺伝子あるいは抗原性の違いによりワクチン株と野性株ポリオウイルスを判別する型内鑑別試験を行う⁶⁾。型内鑑別試験で、非ワクチンポリオウイルス株と判別された場合、カプシド VP1 全領域の塩基配列解析による確認試験を行う。親株である OPV 株と比較し 1.0%以下の塩基置換であれば一般的なワクチンウイルス、1.0 - 15%であればワクチン由来ポリオウイルス (vaccine-derived poliovirus; VDPV) とされる^{3,6)}。VP1 領域の塩基配列が 15%以上 OPV 株と異なる場合は、野性株ポリオウイルスの可能性が高いので、疫学的背景を考慮の上、地域固有のポリオウイルスであるか輸入症例であるか、分子系統解析により検討する。適切に採取された残存麻痺患者の糞便検体等からポリオウイルスが分離された場合、ポリオ確定症例となり、分離されたポリオウイルスが通常のポリオワクチン株と同定された場合は VAPP の可能性を検討する。

⑤ 治療法

ポリオウイルスを含むエンテロウイルス治療のための抗ウイルス薬は実用化されておらず、入手可能なポリオの治療薬は存在しない。そのため、発症後のポリオ治療は対症療法のみとなる。重症例については気管切開・挿管・補助呼吸等が必要とされる場合がある。

⑥ 予防法

ポリオの治療薬は存在しないため、ポリオワクチンによる予防接種がポリオ発症予防および流行制御の基本戦略となっている。我が国で現在用いられている経口生ポリオワクチン [経口生ポリオワクチン(セービン) I・II・III 型混合] は、3種類の血清型の弱毒化ポリオウイルスを混合したワクチンで、日本では、1960年代初頭より、ポリオの予防接種に用いられている^{9,10,12,14-16)}。OPV は、安全性および有効性に優れたワクチンとして、日本におけるポリオ流行の制圧に寄与し、また、世界ポリオ根絶計画の達成のために、現在も世界の多くの地域で用いられている。一方、IPV は、3種類の血清型のポリオウイルスをホルマリン処理した不活化ウイルス抗原を含有する。

OPV は、現在、予防接種法による一類疾病として定期予防接種に組み入れられており、生後 3 ヶ月以上 90 ヶ月未満に、41 日以上の間隔をあけて 2 回接種する (標準的な接種時期は生後 3 ヶ月以上 18 ヶ月未満)。我が国の多くの地域では、春および秋の年 2 回、一斉投与の形式で OPV 接種が実施されており、接種率は、一貫して高く維持されている。そのため、1980 年代以降、野生株ポリオウイルスによるポリオ流行は報告されていない^{10,14,16)}。しかし、1975～1977 年生まれの人は、他の年齢層と比較して 1 型ポリオウイルスに対する抗体価が低い傾向がある (図 3)¹⁷⁾。当該年齢層に対しては、任意での追加接種が推奨されているが、子供から親への二次感染による VAPP に対する留意が必要とされる。

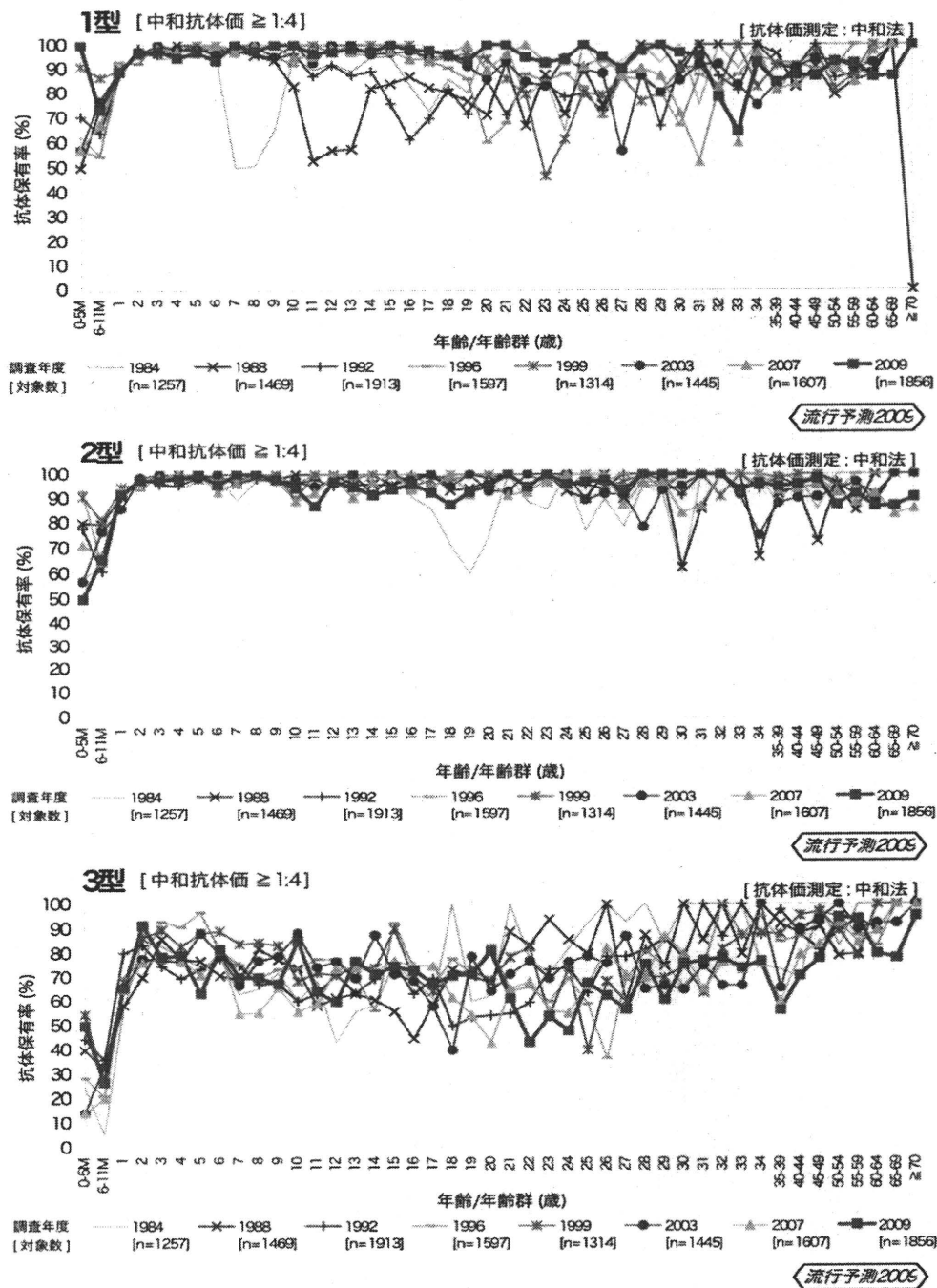
ポリオの発症予防には、血中中和抗体の存在が重要とされている。OPV 接種後、弱毒化ポリオウイルスが腸管で一定期間増殖することにより、腸管免疫および血中中和抗体を誘導し、ポリオ発症を予防する。OPV は同時に、腸

管免疫の誘導により、糞便中へのポリオウイルス排出効率を低下させ、集団におけるポリオウイルス伝播効率を抑制する。

図3 血清型別ポリオ中和抗体保有率

年齢/年齢群別のポリオ抗体保有状況の年度比較, 1984~2009年※1
 ~ 2009年度感染症流行予測調査より ~

※1 2009年度は2010年2月現在暫定値

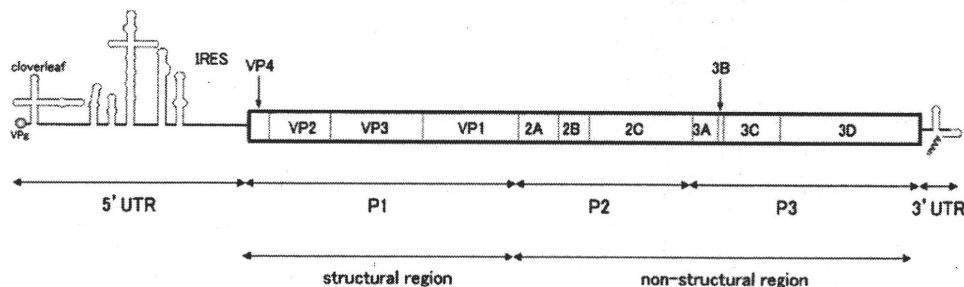


我が国では、OPV 二回接種の徹底により、効果的に集団免疫が維持されていることが、血中中和抗体価をもとにした定期的な血清疫学調査により確認されている(図3)^{9,14,16}。熱帯地域を含む途上国における IPV の有効性についての近年の調査により、接種率が適切に維持されれば、IPV は OPV と同様かそれ以上の有効性を示すという研究結果が得られている¹⁸⁻²⁰。

⑦ 病原体の生態

ポリオウイルスは、ピコルナウイルス科エンテロウイルス属(family *Picornaviridae*, genus *Enterovirus*)に属する、エンベロープを有しない positive sense の一本鎖 RNA ゲノムを持つ比較的小型(25-30nm)の RNA ウィルスである。約 7500 塩基のゲノム RNA を中心に、4 種類のカプシド蛋白質が規則的に配置された正二十面体のウィルス粒子構造を有する^{1,11,14}。ポリオウイルスゲノムは、5' 末端から順に、5' 非翻訳領域、構造蛋白質(VP4 - VP2 - VP3 - VP1)領域、非構造蛋白質(2A^{pro} - 2B - 2C - 3A - 3B^{VPg} - 3C^{pro} - 3D^{pro})領域および 3' 非翻訳領域により構成されている(図4)。

図4 ポリオウイルスゲノムの模式図



多数の血清型を有するエンテロウイルスは、現在、分子系統学的解析により 4 種類の species (A-D) に分類されており、ポリオウイルスは、一部のコクサッキー A ウィルスとともに C 群エンテロウイルスに分類される^{1,15}。ポリオウイルスは、他の C 群エンテロウイルスと異なる病原性を示し、宿主レセプターの違いが、ポリオウイルスと他の C 群エンテロウイルスの病原性の違いを規定していると考えられている。すべてのポリオウイルスは、例外無く、カプシド蛋白質の抗原性の違いにより 3 種類の血清型(1, 2 および 3 型)に分けられる。

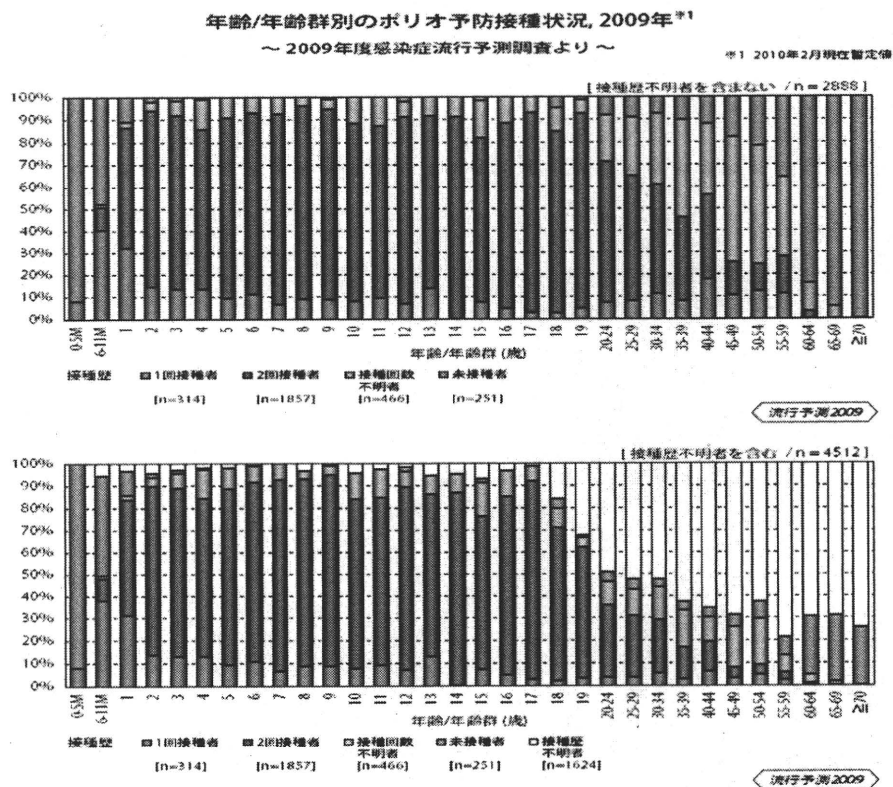
ポリオウイルスは、経口感染後、腸管や咽頭で増殖し、感染初期には上気道からの飛沫を介して、より一般的には、感染性を有する糞便材料を介した経口感染により、ヒトからヒトへ伝播する¹⁾。宿主への感染成立後、ポリオウイルスは、無症状の感染者においても、咽頭に 1~2 週間、血液中に約 1 週間、糞便中に 1~2 ヶ月程度の期間検出される³⁾。自然感染後あるいは OPV 接種後、腸管でのウィルス増殖過程で、腸管免疫および血中中和抗体を効果的に誘導することによりポリオウイルスに対する免疫を付与し、ポリオ発症

を予防する。RNA ウイルスであるポリオウイルスは増殖過程で変異を蓄積しやすい性質を持ち、腸管でのウイルス増殖の過程で病原性復帰変異株の割合が増加する。病原性復帰変異株による VAPP のリスクは、きわめて小さいが、OPV 接種を継続している限り、一定の頻度で VAPP 発症のリスクが存在する。OPV に含まれる 3 種類の血清型の弱毒化ポリオウイルスの弱毒化を規定するゲノム部位は、弱毒株と強毒株との塩基配列の比較、病原性復帰株における変異部位、および、それらの情報をもとにしたリバースジェネティクスにより詳細に解析されている^{11,14)}。

(2) 我が国の疫学状況

日本では、1950 年代から 1960 年代初頭における大規模なポリオ流行に対応するため、開発されて間もない OPV がソ連(当時)およびカナダから緊急輸入され、1960 年代中頃までに、国内のポリオ流行は、ほぼ終息した(図 2)。1964 年から国産 OPV の製造が始まり、ポリオ定期予防接種により高いワクチン接種率が維持されている。1980 年に長野県で検出された 1 型ポリオウイルス野生株以降、ポリオ様麻痺患者から野生株ポリオウイルスは検出されておらず、その結果、我が国では、30 年近くにわたり野生株によるポリオ症例は報告されていない。厚生労働省によるワクチン接種状況調査においても、平成 12 年度を除くと、OPV 実施率は、1 回目 94%以上、2 回目 93%以上の高い実施率が報告されている²¹⁾。感染症流行予測調査によるワクチン接種状況調査においても、2 歳時点でのポリオワクチン接種率は、おおむね高く(90%以上)維持されている²²⁾(図 5)。

図 5 ポリオ予防接種状況



① 患者数

1981年以降、ポリオウイルス分離により確認されたポリオ症例は、接触者を含むVAPP症例であり、ポリオウイルス3型、2型の順に分離頻度が最も高く、1型ワクチン株によるVAPPはまれである(表2)^{9,10,14,16)}。経口生ポリオワクチン添付文書によると、1981～2006年の間に免疫異常のない被接種者から麻痺患者が出た割合は約486万接種当たり1人、接触者の場合には約789万接種当たり1人とされているが²³⁾、約200万接種あたり1例という報告もある²⁴⁾。急性灰白髄炎(ポリオ)は感染症法に基づく二類感染症であり、全数の届出が義務づけられている疾患である。平成18年から、野生株由来のみならず、ワクチン株由来あるいはVDPV株由来の弛緩性麻痺についても、届出対象となり、平成19年に1例、平成20年に2例が報告されているが、いずれもワクチン株による麻痺症例である。平成13～19年に、ポリオウイルス分離・同定により感染研で確定診断がなされた麻痺症例は計7例であり(表2)、ポリオウイルス分離株はすべてワクチン株と同定されている⁹⁾。感染症流行予測調査報告等に用いられているVAPP症例数はウイルス検査による確定診断例をもとにしており、検体未採取等による検査未実施症例やポリオウイルス分離陰性例は含まれていないため、実際のVAPP発生頻度は上記報告より高い可能性がある。

ワクチン接種者におけるVAPP症例の多くは、標準的なワクチン接種時期である生後18ヶ月未満の乳幼児であるが、接触者の場合、成人のVAPP症例(ワクチン接種児の家族等)が認められる^{9,10,14,16)}。VAPP症例の多くは男性であり、発症リスクに性差が認められる¹⁰⁾。免疫不全は、VAPP発症およびポリオウイルス持続感染のリスク要因と考えられており¹¹⁾、また、OPV接種後、ポリオウイルスが身体各部位で増殖すると考えられる1ヶ月間程度の期間に、頻回の筋肉注射や肛門周囲膿瘍の切除等の外科的処置を行うと、VAPP発症のリスクを増加させる可能性が報告されている²⁵⁻²⁸⁾。

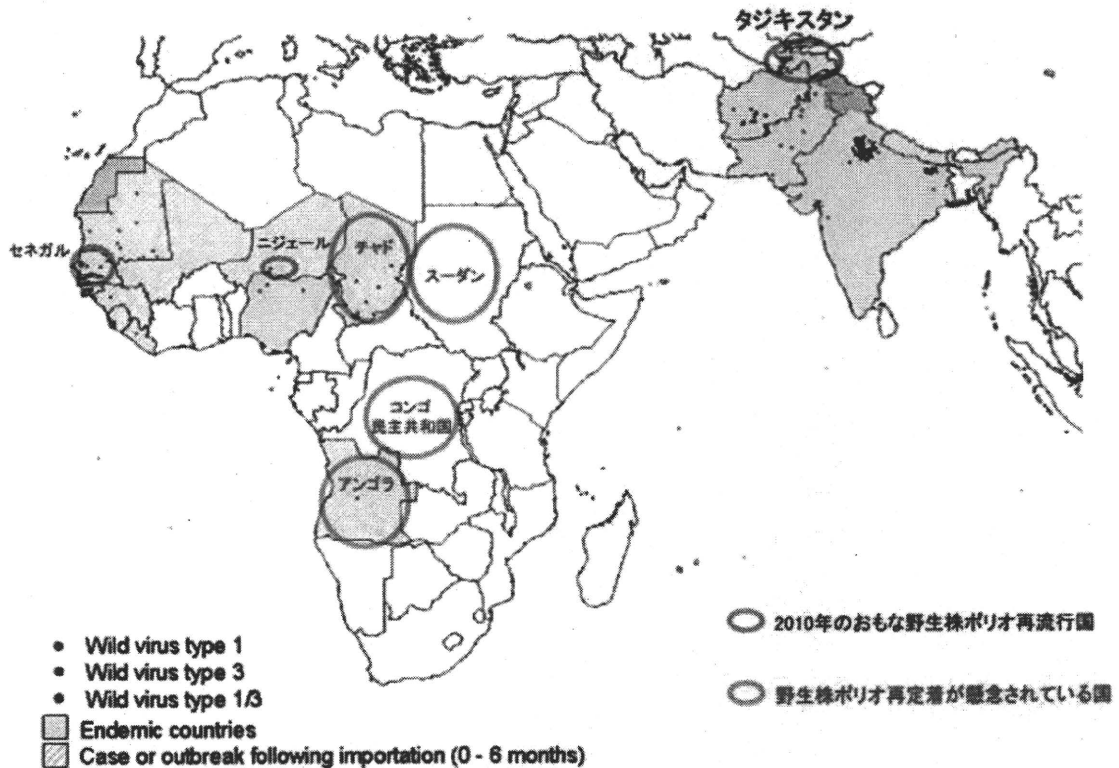
② 重症者数、死亡者数等

野生株ポリオウイルスによるポリオが根絶されているわが国では、ポリオ症例はVAPP症例と考えられ、これらの症例の多くは、予防接種実施要領に基づいて実施されている予防接種後副反応としての報告がなされている。しかし、この報告書は、予防接種との因果関係の有無に関係なく予防接種後に健康状況の変化をきたした症例を集計したものであり、これらの症例の中には、予防接種によって引き起こされた反応だけでなく、予防接種との関連性が低い偶発事象等も含まれている²⁹⁾。最近5年間の予防接種後副反応報告の集計によると、ポリオワクチン接種後の麻痺例は、平成20年度は7例〔平成19年度報告書に記載された暫定値(うち1例は回復)〕、平成19年度は4例、平成18年度は3例(うち1例はその後回復)、平成17年度は1例(その後回復)、平成16年度は3例(うち1例は回復、1例は接種6年後の報告、1例は被接種者の家族例)、平成15年度は2例(うち1例は髄液からコクサッキーウイルスが分離)が報告されている。

(3) 諸外国における状況

WHO を中心として進められている世界ポリオ根絶計画は、これまでに大きな成果を挙げおり、地域固有の野生株ポリオウイルス流行地域は、2010 年現在、ナイジェリア、インド、パキスタン、アフガニスタンの 4 ヶ国に限られている。しかし、これら野生株ポリオ常在国では、1 型および 3 型野生株ポリオウイルス伝播が、依然、継続しており、インドおよびナイジェリアからの野生株ポリオウイルス伝播によるポリオ再流行が近隣諸国のみならず多くの国々で発生している(図 6)。また、インドと並んで多くのポリオ症例が発生しているナイジェリア北部では、1 型および 3 型野生株ポリオウイルス伝播と平行して、2 型ワクチン由来ポリオウイルスによるポリオ流行が発生している^{7,8, 30)}。

図6 現在のポリオ流行地域
(確定ポリオ症例の分布 2009年11月-2010年5月)



2. 予防接種の目的と導入により期待される効果

(1) 感染症対策としての観点

2 種類のポリオワクチン、OPV および IPV は、1950-1960 年代に導入されて以来、世界中で長年使用されてきた、いずれも確固たる使用実績を有する優れたワクチンである。とくに、3 種類の血清型の弱毒化ポリオワクチン株を含む

OPV は、ポリオ根絶計画に必要とされる多くのユニークな特性（安い価格、集団接種が容易であること、地域的なウイルス伝播の制御効果、等）を持つ、安全性、有効性、および利便性に優れたワクチンである³¹⁾（表3）。

表3 経口生ポリオワクチンと不活化ポリオワクチンの比較

		ポリオワクチンの種類		
		経口生ポリオワクチン (oral polio vaccine: OPV)	不活化ポリオワクチン (inactivated polio vaccine: IPV)	
主要な成分		弱毒化ポリオウイルス (Sabin I, II, III 株)	ホルマリン不活化ポリオウイルス抗原(1, 2 および 3 型野生株ポリオウイルス由来)	
ワクチン 接種	接種方法	経口	皮下注射, 筋肉注射	
	接種コスト	安価	比較的高価	
	集団接種	一斉投与キャンペーンなど, 集団接種が容易	定期予防接種に適している	
ワクチンの価格		安価	比較的高価	
効果	接種者	腸管免疫および血中中和抗体の誘導	主として血中中和抗体の誘導	
	接種地域	接触者およびコミュニティに伝播することによる集団免疫の付与	ワクチン接種者のみ	
	ウイルス伝播の制御	腸管免疫誘導によるウイルス伝播効率の低下	ウイルス伝播効率の低下効果は低い	
副反応	接種者・接触者	重篤な副反応	ごくまれにワクチン関連麻痺	重篤な副反応はない
		その他の副反応	下痢・発熱・嘔吐など	発赤・硬結・圧痛など(混合ワクチンの種類による)
	地域	VDPV 伝播によるポリオ流行のリスク	伝播しない	
	免疫不全患者	OPV 持続感染者におけるポリオ発症および地域への伝播のリスク	持続感染しない	
使用地域	世界的	野生株ポリオ流行国を含むすべての途上国	多くの欧米先進国	
	西太平洋地域	日本, 中国, ベトナムなど	ニュージーランド, 韓国, オーストラリア, 香港など	
その他の特徴		唯一の経口接種可能な生ウイルスワクチン	他の抗原との混合が可能であり DTap などとの混合ワクチンが海外で実用化	
製造	現在の製造施設	国産を含めた比較的小規模なメーカーを含む	国際的大規模ワクチンメーカー	
	製造設備における病原体管理	弱毒株なので比較的簡便な設備で製造可能	強毒株を使用するため高度に管理された製造施設が必要	
日本での予防接種		現行の予防接種に使用	日本では IPV は認可されておらず混合ワクチンを現在開発中	

清水博之、武田直和. 日本臨牀 66, 1950-1955, 2008

(注) 経口生ウイルスワクチンとしてロタウイルスワクチンが海外で実用化されている

しかし、ポリオ根絶の最終段階および野生株ポリオ根絶達成後においては、VAPP 発生および VDPV に由来するポリオ流行のリスクを無視できない。OPV に替わるポリオワクチンにより集団免疫を維持することなしに OPV 接種停止を行うのはリスクが大きいため、途上国も含めた世界全体への IPV 導入により、ポリオウイルスに対する集団免疫を維持した上で、世界的 OPV 接種停止を実施するシナリオが、もっともリスクの少ない選択枝であり、世界中の国・地域で、IPV 接種によりポリオウイルスに対する集団免疫を維持できるのであれば、スムーズな OPV 接種停止が可能となる³²⁻³⁴⁾。

わが国のポリオ予防接種は 1960 年代に OPV 一斉投与として始まり、効果的

にポリオ流行を阻止し、1981年以降、野生株ポリオウイルスによる麻痺症例の報告はない。これは予防接種行政の素晴らしい成果であった。一方、OPVの使用には常にVAPPの発生がつきまどってきた。ワクチン接種の現場では被接種者の健康状態の把握、家族内感染の可能性などに細心の注意を払ってはいるが、それによりVAPP発生を予防することは不可能であり、実施関係者にとっては常に重圧となっている。何よりも、麻痺患者には極めて深刻で、終生回復することのない身体的ハンディキャップを負わせることになる。

近年、ポリオフリーを達成した欧米各国を始め、多くの国々が、この問題の重要性に鑑み、IPVの使用に移行しており、WHO西太平洋地域でも、中国を除き、自前でワクチン調達の可能な国々はほぼIPVに移行した(後述)。30年近くにわたり野生株によるポリオ症例が報告されていない我が国において、重篤なVAPPが発生することは、きわめて重大な問題である^{10,34-37)}。国産IPVの実用化にはまだ数年の期間が必要とのことであるが、その間VAPPは発生し続けることになる。一刻も早くIPVへの移行を達成できるよう、関係機関、組織の最善の努力が必要とされる。

(2) 公共経済学的な観点

OPVによるVAPPおよびVDPVによるポリオ流行のリスクを考慮して、従来OPVを使用していた多くの国々で、OPVからIPVへの変更が進められている。IPV導入に関わる社会的コスト・ベネフィットは、ワクチン開発・製造・購入のコスト、ワクチン接種法・接種スケジュールの変更に関わるコスト、VAPPを含む副反応症例の治療や救済のコスト、疾患・病原体サーベイランスのコスト等、様々な要素を加味する必要があるが必ずしも単純ではない^{34,38)}。また、IPV含有混合ワクチン製剤そのものおよび予防接種に関わるコストは、実際に、どのようなIPV含有ワクチン製剤を予防接種に導入するかに大きく依存する。

世界的に用いられている現行のIPVは、ポリオウイルス強毒株をホルマリン処理することにより製造されているが(conventional IPV; cIPV)、強毒株を使用する社会的リスクおよび製造コストから、現在日本でも開発されている弱毒化ポリオウイルスに由来するIPV(Sabin-IPV)の実用化が期待されている³⁹⁻⁴¹⁾。現行のIPV含有ワクチンは、大規模ワクチンメーカーが供給しているが、世界的なIPV導入を考慮した場合、現行の製造施設によるcIPVバルク供給量は限られている⁴²⁾。WHOや公衆衛生の専門家らは、現在、世界的野生株ポリオ根絶後に想定されている将来的なOPV接種停止を視野に入れ、中国等、インド、インドネシア等の国々の製造施設におけるIPV製造のリスク・ベネフィットに関する評価を進めている^{38,42)}。

(3) 各国の状況

OPV接種による重篤な副反応であるVAPPおよびVDPVによるポリオ流行のリスクを考慮して、従来OPVを使用していた多くの国々で、OPVからIPVへの変更が進められた。2008年の報告によると、欧米諸国を中心に、30ヶ国がIPVのみ、ベラルーシやポーランド等9ヶ国がIPVとOPVの併用によるポリオ予防接種を実施している(表4)。WHO西太平洋地域でも、ニュージーランド、オー

オーストラリア、韓国、香港で、すでに IPV 含有ワクチンが導入されており、また、シンガポールなどでは、国の予防接種の枠組み以外による IPV 含有ワクチンの使用が一般化している^{34, 43)}。

表 4 IPV および IPV/OPV スケジュールの導入国

Full IPV schedule	IPV/OPV sequential schedules
Andorra, Australia, Austria, Belgium	Belarus (1 IPV, 5 OPV)
Canada, Denmark, Finland, France	Bermuda (2 IPV, 4 OPV)
Germany, Greece, Hungary, Iceland	Croatia (1 IPV, 6 OPV)
Ireland, Israel, Italy, Luxembourg	Cyprus (2 IPV, 3 OPV)
Mexico, Monaco, Netherlands	Jordan (2 IPV, 4 OPV)
New Zealand, Norway, Portugal, Slovakia	Latvia (3 IPV, 3 OPV)
Slovenia, South Korea, Spain, Sweden	Lithuania (4 IPV, 2 OPV)
Switzerland, UK, US.	Poland (3 IPV, 1 OPV)
	Ukraine (2 IPV, 5 OPV)

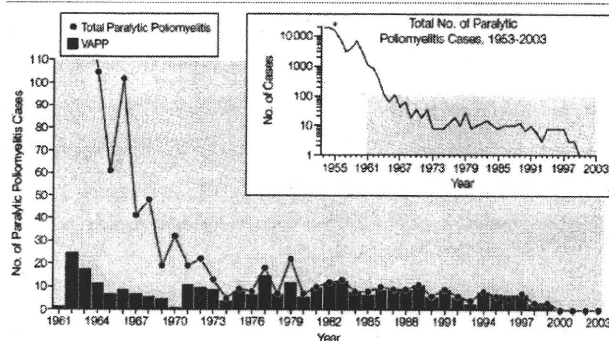
Bonnet MC, Dutta A: *Vaccine* 26:4978-4983, 2008.

1963 年以来、ポリオ予防接種に OPV を使用してきた米国では、年間平均 9 症例(1~25 症例)の VAPP 症例が報告されていた。そのため、VAPP 発生のリスクを低下させることを目的として、Advisory Committee on Immunization Practices の勧告により、IPV2 回接種後 OPV2 回接種という IPV と OPV を併用する接種スケジュールを、1996 年に導入した³⁵⁾。その後、2000 年からは、すべて IPV 接種に切り替えて現在にいたっている(図 7)。

米国での予防接種スケジュールの変更期(1996~1999 年)には、VAPP 症例が報告されているが、調査の結果、OPV のみ接種による VAPP 症例であり、IPV/OPV 併用による VAPP は報告されていない³⁵⁾。また、2000 年の IPV 単独接種導入以降 VAPP の発生は報告されていない³⁵⁾ (図 7)。

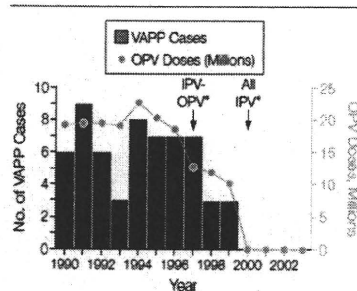
図 7 米国におけるポリオ症例数(Fig. 1)と VAPP 症例数(Fig. 2)の推移

Figure 1. Reported Cases of Paralytic Poliomyelitis, United States, 1953-2003



Shaded region in the inset is represented in the larger graph, which shows both total number of cases of paralytic poliomyelitis and number of cases of vaccine-associated paralytic poliomyelitis (VAPP) from 1961 (first reported VAPP case) through 2003. Asterisk in the inset graph indicates data for 1955 do not include VAPP cases associated with inactivated poliovirus vaccine.

Figure 2. Number of VAPP Cases and OPV Doses Distributed, United States, 1990-2003



Asterisk indicates revised polio immunization schedule; IPV, inactivated poliovirus vaccine; OPV, oral poliovirus vaccine; and VAPP, vaccine-associated paralytic poliomyelitis.

Alexander LN, et al. *JAMA* 292: 1696-1701, 2004.

IPV を導入した国々で用いられている IPV 製剤の種類は、その国・地域の予防接種政策により異なるが、多くの国では、国際的大規模ワクチンメーカー(サノフィ・パスツール、GSK 等)により開発された、IPV と沈降精製百日せきジフテリア破傷風(DTaP)抗原(DTaP-IPV)を含み、インフルエンザ菌 b 型抗原、B 型肝炎ウイルス抗原等を組み合わせた様々な混合ワクチン製剤を導入している^{34, 43, 44)}。そのため、IPV 含有ワクチン製剤の有効性と安全性は、混合ワクチン製剤の種類(不活化抗原の種類・量、アジュバントの有無・種類)、ワクチン接種スケジュール、接種対象者、接種方法により異なる可能性を考慮して評価する必要がある。一般的には、諸外国で実用化されている DTaP-IPV 含有ワクチンの場合、接種部位における局所反応等、比較的軽度な副反応は高い頻度で認められる^{19, 44-47)}。IPV 含有ワクチンによる重篤な副反応の頻度は低いとされているが^{19, 44-46)}、混合ワクチン製剤の種類・接種スケジュール・接種方法を勘案した上で、個々の IPV 含有ワクチン製剤について比較する必要がある。中和抗体誘導能等を指標にした有効性も IPV 含有ワクチン製剤ごとに異なる可能性があるが、複数回(3~4 回)の IPV 含有ワクチン接種により、各血清型のポリオウイルスに対して、十分な中和抗体誘導効果があることが報告されている^{45, 47)}。国内で開発中の IPV 含有ワクチン(DTaP-IPV)については、現在、臨床試験中であり、ヒトにおける有効性と安全性に関するデータは報告されていない。そのため、海外で実用化されている IPV 含有ワクチンとの有効性および安全性の比較は、現時点では困難である。

現在海外で実用化されている IPV 抗原は、ポリオウイルス強毒株をホルマリン処理で不活化することにより製造されている。野生株ポリオ根絶後の OPV 接種停止を想定した場合、ポリオワクチン製造施設における病原体管理の厳格化(BSL3 以上)が必要とされている。そのため、強毒株を使用する社会的リスクおよびワクチン製造施設に関わるコストから、弱毒化ポリオウイルスに由来する Sabin-IPV 製造技術の確立が期待されている^{39, 40)}。

3. ワクチン製剤の現状と安全性

我が国でも、かねてより、VAPP 発生のリスクから IPV 早期導入が望まれている^{10, 37)}。日本ポリオ研究所が、Sabin-IPV 単抗原ワクチンの臨床治験を 1990 年代後半に実施し、2001 年に製造承認申請が行われたが、2005 年 10 月に、IPV 単抗原ワクチンの製造承認申請は取り下げられた。そのため、現在、DTaP-IPV 抗原を含む 4 種混合ワクチン製剤について、ワクチンメーカー数社による臨床開発が進められている。今後、各メーカーにより、製造承認申請が行われることになるが、製造承認までには、スムーズに進んでも、あと数年を要する。

(1) ワクチンの種類等

前述のとおり、IPV を導入した国々で用いられている IPV 製剤の種類は、その国・地域の予防接種政策により異なるが、多くの欧米諸国および西太平洋地域の一部の国では、国際的大規模ワクチンメーカーにより開発された、DTaP-IPV 抗原と他の不活化抗原を組み合わせた、様々な混合ワクチン製剤が、すでに実用化されている³⁴⁾。我が国では、製造承認を受けた IPV 含有ワ

ワクチン製剤は存在せず、現在、ワクチンメーカー数社により DTaP-IPV 抗原を含む混合ワクチン製剤の臨床開発が進められている。

(2) ワクチンの特性

世界的に用いられている現行の IPV 製剤は、1950 年代に開発された Salk ワクチンから製造法等は改良されているが、Salk ワクチンと同じ、培養細胞由来ポリオウイルス強毒株を不活化した cIPV 抗原を含有する。cIPV 抗原を含むワクチン製剤は、欧米諸国等における使用経験により、安全性と有効性について、すでに多くの実績を有する。世界ポリオ根絶およびその後の OPV 接種停止のリスクを考慮して、将来的には、現在 OPV を使用している熱帯地域を含む途上国への IPV の導入が検討されている。熱帯地域における IPV の有効性についての近年の調査により、接種率が適切に維持されれば、IPV は OPV と同様かそれ以上の有効性を示すという研究結果が得られている¹⁸⁻²⁰⁾。

Sabin IPV は、現在 OPV に用いられている弱毒化ポリオウイルス (Sabin 株) をホルマリン不活化したウイルス抗原を含有する新たな不活化ポリオワクチンである。とくに、将来的な野生株ポリオウイルス封じ込めの観点から、強毒株ではなく弱毒化ポリオウイルスを用いる Sabin IPV 製造施設におけるバイオセーフティ上のリスク低減が期待されている^{39, 42)}。従来より、我が国の日本ポリオ研究所やオランダの Netherlands Vaccine Institute で Sabin IPV の研究開発が進められてきたが、Sabin IPV 製剤は、世界的に、いまだ実用化されていない。将来的な Sabin IPV 導入の可能性を視野に入れ、現在、インド、中国等で Sabin IPV 製剤の開発が進められている⁴²⁾。

Sabin IPV は、従来の cIPV と異なる不活化ポリオウイルス抗原を含有する新たなポリオワクチンであり、抗原性および免疫原性が、従来の cIPV と異なることが、以前より報告されている。これまでの前臨床試験の結果から、同じ抗原量を用いた場合、2 型 Sabin IPV の免疫原性が cIPV と比較して低い点、Sabin IPV 開発にあたっての技術的課題のひとつとされてきた⁴⁰⁻⁴²⁾。そのため、現在日本で開発されている Sabin IPV 製剤は、2 型および 3 型の抗原を、cIPV と比較して多く配合することにより免疫原性を維持する方向で開発が進められている^{40, 49)}。現在開発中の DTaP-IPV 製剤は、前臨床試験における有効性および安全性において大きな問題点は認められていないが⁴⁹⁾、今後、ヒトに対する安全性・有効性に関する臨床データの評価が必要とされる。また、Sabin IPV 含有混合ワクチン製剤における Sabin IPV 抗原量の至適化、また、抗原性、抗原量、免疫原性の測定法の国際的標準化が、今後、重要な課題である^{39-44, 49)}。

(3) 需要と供給の見込み

国内で開発されている DTaP-IPV 製剤は、現在臨床開発中であり、ワクチンの需要と供給に関する具体的見込みは不明である。将来的に、現在開発中の DTaP-IPV 製剤が製造承認を受け、国民の理解のもと定期予防接種に組み入れられる場合、現行 DTaP 製剤と同程度の需要 (年間約 4 5 0 万ドース)

が見込まれる。

IPV 含有ワクチン導入の際には、OPV からの移行期における予防接種スケジュールについて慎重に検討し、ポリオ集団免疫の維持に配慮する必要がある。具体的には、OPV から IPV 含有ワクチン製剤への完全移行を図るのか、OPV/IPV 併用期間を設けるのかについての早急な検討が必要となる。海外で実用化されている不活化 IPV のみを含む IPV 製剤は、我が国では、いまのところ開発されていない。そのため、OPV 接種を完全に停止する場合には、DTaP 接種済ポリオワクチン未接種児への接種ワクチンについての検討が必要となる。また、IPV 導入後における OPV ストックパイルの必要性の有無についても検討する必要がある⁵⁰⁾。同時に、OPV から IPV への移行期には、ポリオフリーを確認するための疾患・病原体サーベイランスの維持が重要となる^{43, 48, 50)}。