

図5 ナイジェリアにおけるポリオ根絶の進展

2009年2月の「Abuja Commitments」(左上)等の取り組みにより、地方政府レベルでのポリオ根絶へのコミットメントの改善が認められた。2008年と比較すると2009年後半は、1型野生株ポリオ症例数と流行地域に大きな進展が認められる(右下)(WHO提供資料を一部改変)。

基配列が決定し、ウイルス学的性状が詳細に解析されており、ワクチン株からの変異を解析することにより、OPV接種後の伝播期間や他のエンテロウイルスとのゲノム遺伝子組み替えの頻度を容易に推定できる。2型VDPVによるポリオ流行の頻度が他の血清型より高いのは、2型ワクチン株が他の血清型と比較してヒト集団での伝播能に優れていること、あるいは、特定地域での2型ポリオに対する集団免疫の低下を反映していると考えられる(表1)。ポリオウイルスゲノムにおける弱毒化規定部位の解析およびVAPP発生頻度から、Sabin 1株は、他の血清型と比較した場合、弱毒化に関して遺伝的に安定であると考えられてきたが、1型VDPVによるポリオ流行の発生頻度は、2型VDPVとほぼ同等であった。中国貴州省の事例を除くと、他のすべての1型VDPVは、伝播過程で他のC群エンテロウイルスとゲノム遺伝子組み換えを起こした組み換えウイルスであることが明らかとなっている(表1)。頻繁かつ多様なエンテロウイルスとのゲノム遺伝子組み換えは、ポリオ(エンテロ)ウイルスの遺伝的多様性維持への寄与のみならず、ゲノム遺伝子組み換えが*in vivo*におけるウイルス適応に有利に働くことを強く示唆する<sup>16, 17, 19-23</sup>。このように、ヒト集団において長期間伝播したVDPVの解析は、培養細胞や感染動物実験では、いまだ解析が困難なヒト集団にお

けるポリオウイルス感染伝播および分子進化機構解明のための手がかりを提供するとともに、弱毒化ワクチン開発の新たなアプローチを考える上でも貴重である。

#### 西太平洋地域におけるエンテロウイルス71感染症の流行

我が国を含めたWHO西太平洋地域は、世界ポリオ根絶計画に関しては優等生といってもいい。1997年の1型野生株によるカンボジアの症例を最後に、地域固有の野生株ポリオ伝播は終息<sup>24</sup>、すでに10年以上、野生株ポリオウイルスによるポリオ流行がない状態、いわゆるポリオフリーを維持している。しかし、西太平洋地域では、皮肉にも1997年3月の野生株ポリオ伝播終息とちょうど入れ替わるように、1997年4月から、サラワク地方を中心としたマレーシアで大規模な手足口病流行が発生し、多数の小児急性死症例が報告された<sup>25-29</sup>。その後、マレーシア、台湾、オーストラリア、ベトナム等、西太平洋の多くの地域で、急性死症例をとまなう大規模な手足口病流行が断続的に発生しており、現在にいたるまで、同地域における大きな公衆衛生上の脅威となっている<sup>30</sup>。最近では、2008年に、中国をはじめとした西太平洋地域の多くの国々、モンゴル、台湾、ベトナム、シンガポール等で広範な手足口病流行が発生した(図6)。中国本土では、2008年には126名、2009

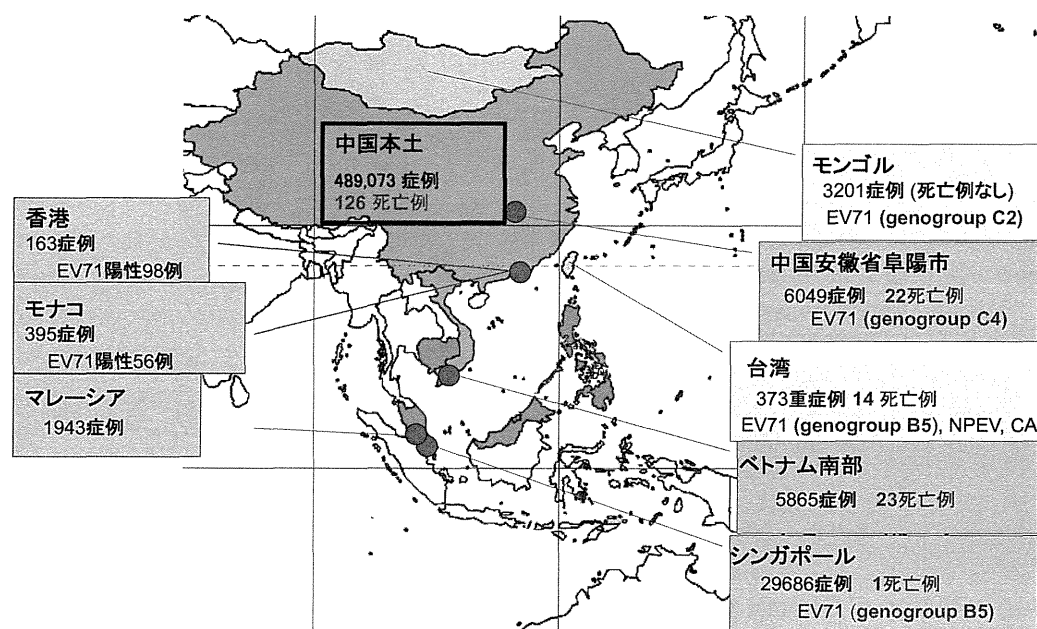


図 6 WHO 西太平洋地域における手足口病流行

2008年に報告されたWHO西太平洋地域および周辺地域における手足口病流行。患者数・死亡数については、国・地域により疾患サーベイランスシステムや報告基準が異なるので、あくまで目安の数字である[Beijing International Symposium on Hand, Foot and Mouth Disease, 13 - 14 January, 2009 (Beijing, China) 発表資料を一部改変]。

年には353名の手足口病死亡例が報告されている<sup>31-33</sup>。手足口病の主要な原因ウイルスであるエンテロウイルス71 (EV71) は、ポリオウイルスと同じエンテロウイルス属に属しており、死亡例を含む重症例の多くは、EV71感染による急性脳炎によることが明らかとなっている。EV71流行による急性死症例の多発を伴う手足口病流行は、不思議なことに西太平洋地域以外では、ほとんど報告されていないが、ポリオに替わる新たな中枢神経病原性の高いエンテロウイルス感染症と位置づけられている。西太平洋地域における近年の手足口病流行を把握するため、中国国内および西太平洋地域のWHOポリオ実験室ネットワークおよびエンテロウイルス実験室ネットワークが、EV71感染症の病原体サーベイランスにおいても重要な機能を果たした<sup>34</sup>。我々は、1997年のマレーシアでの手足口病流行以来、西太平洋地域の多くのエンテロ・ポリオ実験室ネットワークと協力して、EV71の分子疫学的解析、ウイルス学的解析、病原性発現機構等の研究を継続しており<sup>27, 35-41</sup>、これら一連の研究は、EV71特異的受容体PSGL-1の同定という、ウイルス学的にきわめて重要な発見につながった<sup>42, 43</sup>。

西太平洋地域におけるポリオフリーの達成とその維持の経験は、疾患・病原体サーベイランス体制の確立、国内外の実験室ネットワークによる技術協力、将来的な感染症コントロールに寄与する高いレベルの基礎研究の推進等を介して、同地域におけるエンテロウイルス感染症対策にも着

実に活かされている<sup>34</sup>。

#### おわりに

「(2003-2008年の期間に調査したインドの) ポリオ疑い2761症例のうち、1061例(38.4%)が死亡、65例(2.4%)が追跡不能、1211例が残存麻痺(43.9%)、残りの424例(15.4%)が回復」<sup>44</sup> これらの患者データは、残されたポリオ流行地ではポリオが、依然、大きな公衆衛生上の脅威であることを如実に伝えている。言葉を変えると、このようなきわめて貧しい公衆衛生環境を地球に残していることが、いまだ、我々が世界ポリオ根絶を達成できない大きな要因ともいえる。いまのところ十分な情報は得られていないが、WHOヨーロッパ地域に属するタジキスタンにおいて、1型野生株ポリオウイルスによる大規模なポリオ流行が発生し、2010年4月末現在、12名の死亡例を含む171例のAFP症例(うち32名はポリオ確定症例)が報告されている(図3)<sup>45</sup>。ポリオは、残された常在国や周辺国における現在進行形の公衆衛生上のリスクであるのみならず、ポリオフリー地域でも、常に野生株ポリオあるいはVDPVによるポリオ流行のリスクを有することは、「ポリオ根絶の失われた10年」における数多くのポリオ流行の経験から、すでに明らかになっている。

蟻田らは、2006年Science誌に掲載された論文により、これまでのWHO等によるポリオ根絶計画達成の前提に疑

問を投げかけ、途上国で重要とされる他の感染症対策も含めたポリオの「効果的なコントロール」の可能性について具体的な議論を開始することを提言した<sup>46)</sup>。その後、「効果的なコントロール」の実効性を批判し、主としてWHOによるポリオ根絶計画を支持する立場から、様々な学術論文が公表され、世界ポリオ根絶計画の基本方針継続の理論的根拠となっている<sup>47-49)</sup>。しかし、途上国に残された多くの感染症を出来る限り効果的かつ包括的な方法でコントロール（あるいは根絶）する戦略についての根本的な議論の必要性は、蟻田らの問題提起から4年が経過した現在も変わらないと筆者は考える。幸い、2010年は、ナイジェリアにおけるポリオ症例の大幅な減少およびインドにおける野生株伝播の減少により、蟻田らが「効果的なコントロール」の目安のひとつとした、年間500名のポリオ症例を下回る可能性が出てきた<sup>46)</sup>。この好機を活かし、世界ポリオ根絶達成につなげることができるかどうか、「ポリオ根絶の失われた10年」における我々の経験が問われている<sup>50)</sup>。

## 謝 辞

本総説をまとめるにあたり、貴重なコメントを下さった国立感染症研究所前所長宮村達男先生に深謝いたします。

## 文 献

- 1) 宮村達男. 世界ポリオ根絶計画から学ぶ感染症コントロールの根本. ウイルス 59: 277-286, 2009.
- 2) Progress toward interruption of wild poliovirus transmission--worldwide, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58: 308-312, 2009.
- 3) Grassly NC, Fraser C, Wenger J, Deshpande JM, Sutter RW, Heymann DL, Aylward RB. New strategies for the elimination of polio from India. *Science* 314: 1150-1153, 2006.
- 4) Grassly NC, Wenger J, Durrani S, Bahl S, Deshpande JM, Sutter RW, Heymann DL, Aylward RB. Protective efficacy of a monovalent oral type 1 poliovirus vaccine: a case-control study. *Lancet* 369: 1356-1362, 2007.
- 5) Grassly NC, Jafari H, Bahl S, Durrani S, Wenger J, Sutter RW, Aylward RB. Mucosal immunity after vaccination with monovalent and trivalent oral poliovirus vaccine in India. *J Infect Dis* 200: 794-801, 2009.
- 6) Arora NK, Chaturvedi S, Dasgupta R. Global lessons from India's poliomyelitis elimination campaign. *Bull World Health Organ* 88: 232-234, 2010.
- 7) Paul Y. Why polio has not been eradicated in India despite many remedial interventions? *Vaccine* 27: 3700-3703, 2009.
- 8) Paul Y. Polio eradication in India: have we reached the dead end? *Vaccine* 28: 1661-1662, 2010.
- 9) Progress toward poliomyelitis eradication--Nigeria, January 2008-July 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58: 1150-1154, 2009.
- 10) Jenkins HE, Aylward RB, Gasasira A, Donnelly CA, Abanida EA, Koleosho-Adelekan T, Grassly NC. Effectiveness of immunization against paralytic poliomyelitis in Nigeria. *N Engl J Med* 359: 1666-1674, 2008.
- 11) Progress toward poliomyelitis eradication - Afghanistan and Pakistan, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 59: 268-272, 2010.
- 12) Mushtaq MU, Majrooh MA, Ullah MZ, Akram J, Siddiqui AM, Shad MA, Waqas M, Abdullah HM, Ahmad W, Shahid U, Khurshid U. Are we doing enough? Evaluation of the Polio Eradication Initiative in a district of Pakistan's Punjab province: a LQAS study. *BMC Public Health* 10: 60, 2010.
- 13) Kew O, Morris-Glasgow V, Landaverde M, Burns C, Shaw J, Garib Z, Andre J, Blackman E, Freeman CJ, Jorba J, Sutter R, Tambini G, Venczel L, Pedreira C, Laender F, Shimizu H, Yoneyama T, Miyamura T, van Der Avoort H, Oberste MS, Kilpatrick D, Cochi S, Pallansch M, de Quadros C. Outbreak of poliomyelitis in Hispaniola associated with circulating type 1 vaccine-derived poliovirus. *Science* 296: 356-359, 2002.
- 14) Shimizu H, Thorley B, Paladin FJ, Brussen KA, Stambos V, Yuen L, Utama A, Tano Y, Arita M, Yoshida H, Yoneyama T, Benegas A, Roesel S, Pallansch M, Kew O, Miyamura T. Circulation of type 1 vaccine-derived poliovirus in the Philippines in 2001. *J Virol* 78: 13512-13521, 2004.
- 15) Kew OM, Wright PF, Agol VI, Delpyroux F, Shimizu H, Nathanson N, Pallansch MA. Circulating vaccine-derived polioviruses: current state of knowledge. *Bull World Health Organ* 82: 16-23, 2004.
- 16) Kew OM, Sutter RW, de Gourville EM, Dowdle WR, Pallansch MA. Vaccine-derived polioviruses and the endgame strategy for global polio eradication. *Annu Rev Microbiol* 59: 587-635, 2005.
- 17) Wringe A, Fine PE, Sutter RW, Kew OM. Estimating the extent of vaccine-derived poliovirus infection. *PLoS One* 3: e3433, 2008.
- 18) Vaccine-derived polioviruses detected worldwide, January 2008-June 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 84: 390-396, 2009.
- 19) Arita M, Zhu SL, Yoshida H, Yoneyama T, Miyamura T, Shimizu H. A Sabin 3-derived poliovirus recombinant contained a sequence homologous with indigenous human enterovirus species C in the viral polymerase coding region. *J Virol* 79: 12650-12657, 2005.
- 20) Jiang P, Faase JA, Toyoda H, Paul A, Wimmer E, Gorbalenya AE. Evidence for emergence of diverse polioviruses from C-cluster coxsackie A viruses and implications for global poliovirus eradication. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104: 9457-9462, 2007.
- 21) Rakoto-Andrianarivelo M, Guillot S, Iber J, Balanant J, Blondel B, Riquet F, Martin J, Kew O, Randriamanalina B, Razafinimpiasa L, Rousset D, Delpyroux F. Co-Circulation and Evolution of Polioviruses and Species C Enteroviruses in a District of Madagascar. *PLoS Pathog* 3: e191, 2007.
- 22) 清水博之: ポリオウイルスとエンテロウイルスにおけるゲノム遺伝子組換え. *臨床とウイルス* 26: 149-158, 2008.
- 23) Jegouic S, Joffret ML, Blanchard C, Riquet FB, Perret C, Pelletier I, Colbere-Garapin F, Rakoto-Andrianariv-

- elo M, Delpeyroux F. Recombination between polioviruses and co-circulating Coxsackie A viruses: role in the emergence of pathogenic vaccine-derived polioviruses. *PLoS Pathog* 5: e1000412, 2009.
- 24) Hagiwara A, Yoneyama T, Yoshii K, Yoshida H, Shimizu H, Wada J, Thanh NT, Van Tu P, Miyamura T: Genetic analysis of wild polioviruses towards the eradication of poliomyelitis from the Western Pacific Region. *Jpn J Infect Dis* 52: 146-149, 1999.
  - 25) Chan LG, Parashar UD, Lye MS, Ong FG, Zaki SR, Alexander JP, Ho KK, Han LL, Pallansch MA, Suleiman AB, Jegathesan M, Anderson LJ. Deaths of children during an outbreak of hand, foot, and mouth disease in sarawak, malaysia: clinical and pathological characteristics of the disease. For the Outbreak Study Group. *Clin Infect Dis* 31: 678-683, 2000.
  - 26) Ho M, Chen ER, Hsu KH, Twu SJ, Chen KT, Tsai SF, Wang JR, Shih SR. An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan. Taiwan Enterovirus Epidemic Working Group. *N Engl J Med* 341: 929-935, 1999.
  - 27) Shimizu H, Utama A, Yoshii K, Yoshida H, Yoneyama T, Sinniah M, Yusof MA, Okuno Y, Okabe N, Shih SR, Chen HY, Wang GR, Kao CL, Chang KS, Miyamura T, Hagiwara A. Enterovirus 71 from fatal and nonfatal cases of hand, foot and mouth disease epidemics in Malaysia, Japan and Taiwan in 1997-1998. *Jpn J Infect Dis* 52: 12-15, 1999.
  - 28) McMinn PC. An overview of the evolution of enterovirus 71 and its clinical and public health significance. *FEMS Microbiol Rev* 26: 91-107, 2002.
  - 29) Bible JM, Pantelidis P, Chan PK, Tong CY. Genetic evolution of enterovirus 71: epidemiological and pathological implications. *Rev Med Virol* 2007.
  - 30) Qiu J: Enterovirus 71 infection: a new threat to global public health? *Lancet Neurol* 7: 868-869, 2008.
  - 31) Fan Y, Lili R, Zhaohui X, Jianguo L, Yan X, Rong Z, Yaqing H, Ge B, Shili Z, Jianwei W, Jin Q. Enterovirus 71 Outbreak in P. R. China, 2008. *J Clin Microbiol* 2009.
  - 32) Zhang Y, Tan XJ, Wang HY, Yan DM, Zhu SL, Wang DY, Ji F, Wang XJ, Gao YJ, Chen L, An HQ, Li DX, Wang SW, Xu AQ, Wang ZJ, Xu WB. An outbreak of hand, foot, and mouth disease associated with subgenotype C4 of human enterovirus 71 in Shandong, China. *J Clin Virol* 44: 262-267, 2009.
  - 33) Ministry of Health P.R China (<http://www.moh.gov.cn/publicfiles//business/htmlfiles/wsb/index.htm>)
  - 34) 清水博之. WHO Enterovirus Collaborating Center の役割と機能. *ウイルス* 59: 43-52, 2009.
  - 35) Shimizu H, Utama A, Onnimala N, Li C, Li-Bi Z, Yu-Jie M, Pongsuwanna Y, Miyamura T: Molecular epidemiology of enterovirus 71 infection in the Western Pacific Region. *Pediatr Int* 46: 231-235, 2004.
  - 36) Nagata N, Shimizu H, Ami Y, Tano Y, Harashima A, Suzaki Y, Sato Y, Miyamura T, Sata T, Iwasaki T: Pyramidal and extrapyramidal involvement in experimental infection of cynomolgus monkeys with enterovirus 71. *J Med Virol* 67: 207-216, 2002.
  - 37) Nagata N, Iwasaki T, Ami Y, Tano Y, Harashima A, Suzaki Y, Sato Y, Hasegawa H, Sata T, Miyamura T, Shimizu H: Differential localization of neurons susceptible to enterovirus 71 and poliovirus type 1 in the central nervous system of cynomolgus monkeys after intravenous inoculation. *J Gen Virol* 85: 2981-2989, 2004.
  - 38) Arita M, Shimizu H, Nagata N, Ami Y, Suzaki Y, Sata T, Iwasaki T, Miyamura T: Temperature-sensitive mutants of enterovirus 71 show attenuation in cynomolgus monkeys. *J Gen Virol* 86: 1391-1401, 2005.
  - 39) Arita M, Nagata N, Iwata N, Ami Y, Suzaki Y, Mizuta K, Iwasaki T, Sata T, Wakita T, Shimizu H: An attenuated strain of enterovirus 71 belonging to genotype a showed a broad spectrum of antigenicity with attenuated neurovirulence in cynomolgus monkeys. *J Virol* 81: 9386-9395, 2007.
  - 40) Arita M, Ami Y, Wakita T, Shimizu H: Cooperative effect of the attenuation determinants derived from poliovirus sabin 1 strain is essential for attenuation of enterovirus 71 in the NOD/SCID mouse infection model. *J Virol* 82: 1787-1797, 2008.
  - 41) Arita M, Wakita T, Shimizu H: Characterization of pharmacologically active compounds that inhibit poliovirus and enterovirus 71 infectivity. *J Gen Virol* 89: 2518-2530, 2008.
  - 42) Nishimura Y, Shimojima M, Tano Y, Miyamura T, Wakita T, Shimizu H. Human P-selectin glycoprotein ligand-1 is a functional receptor for enterovirus 71. *Nat Med* 15: 794-797, 2009.
  - 43) 西村順裕, 清水博之. エンテロウイルス 71 受容体としての P-selectin glycoprotein ligand-1 の同定. *ウイルス* 59, 195-204, 2009.
  - 44) Grassly NC, Jafari H, Bahl S, Durrani S, Wenger J, Sutter RW, Aylward BR. Asymptomatic wild-type poliovirus infection in India among children with previous oral poliovirus vaccination. *J Infect Dis* 201: 1535-1543, 2010.
  - 45) WHO Regional Office of Europe: Polio situation update from Tajikistan ([http://www.euro.who.int/communicablediseases/outbreaks/20100429\\_1](http://www.euro.who.int/communicablediseases/outbreaks/20100429_1))
  - 46) Arita I, Nakane M, Fenner F. Public health. Is polio eradication realistic? *Science* 312: 852-854, 2006.
  - 47) Grassly NC, Fraser C, Wenger J, Deshpande JM, Sutter RW, Heymann DL, Aylward RB. New strategies for the elimination of polio from India. *Science* 314: 1150-1153, 2006.
  - 48) Thompson KM, Tebbens RJ. Eradication versus control for poliomyelitis: an economic analysis. *Lancet* 369: 1363-1371, 2007.
  - 49) Emerson CI, Singer PA. Is there an ethical obligation to complete polio eradication? *Lancet* 375: 1340-1341, 2010.
  - 50) Mohamed AJ, Ndumbe P, Hall A, Tangcharoensathien V, Toole MJ, Wright P. Independent evaluation of major barriers to interrupting poliovirus transmission. EXECUTIVE SUMMARY, 2009. ([http://www.polioeradication.org/content/general/Polio\\_Evaluation\\_CON.pdf](http://www.polioeradication.org/content/general/Polio_Evaluation_CON.pdf))

# The lost decade of Global Polio Eradication and moving forward

**Hiroyuki SHIMIZU**

Department of Virology II  
National Institute of Infectious Diseases  
4-7-1 Gakuen, Musashimurayama-shi  
Tokyo 208-0011, Japan  
E-mail : hshimizu@nih.go.jp

The Global Polio Eradication Initiative was aimed to eradicate poliomyelitis by the year 2000, however, polio eradication is still not in sight even in 2010, over 10 years after the initial target date. In 2010, indigenous transmission of wild polioviruses has been interrupted throughout the world except four countries, Afghanistan, Pakistan, India, and Nigeria. Despite the intense use of monovalent oral polio vaccines, type 1 and type 3 wild polioviruses still circulate in the four remaining polio-endemic countries, and multiple importations of wild polioviruses have also occurred extensively from Nigeria and India to a number of previously polio-free countries in Africa, Asia, and Europe. Furthermore, the emergence of type 2 vaccine-derived polioviruses has raised concerns about low level of immunity against type 2 poliovirus in some polio-endemic areas like Nigeria and India. On the other hand, operational improvements in 2009 were reported in high-risk states in northern Nigeria and transmission of type 1 and type 3 polioviruses in Nigeria is markedly declining from 2009 to 2010. Moreover, bivalent oral polio vaccine containing Sabin 1 and Sabin 3 strains has been introduced in 2010 as a promising tool to improve and simplify the supplemental immunization activities in high-risk areas. Although there was no apparent decline in the annual number of polio cases in 2000-2009 globally, it would be critical to review our experience during “the lost decade of global polio eradication” to move forward into the final stage of global polio eradication.

## エコーウイルス 30 型髄膜炎における髄液および 血清中サイトカイン/ケモカイン解析

独立行政法人国立病院機構三重病院小児科

浅田 和豊 中野 貴司 松野 紋子  
田中 孝明 伊東 宏明 一見 良司  
菅 秀 藤澤 隆夫 庵原 俊昭

### 要 旨

無菌性髄膜炎疑いで 2008 年 7 月に当科へ入院した 12 例を検討した。髄液 PCR でエンテロウイルス (EV) 陽性が 8 例、そのうち 3 例で髄液細胞数増多を認めた。PCR 法で EV が陽性であった症例において、PCR 産物の遺伝子配列を解析した結果、全例エコーウイルス 30 型と判定された。髄液 PCR 陽性例では発熱、頭痛、嘔吐、髄膜刺激症状の 4 症状を全例で認め、陰性例では 2~4 症状と症状がそろわない症例も認めた。髄液 PCR 陽性例において、髄液中サイトカイン/ケモカインである IL-6、IL-8、INF- $\gamma$ 、IP-10、MCP-1、MIP-1 $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$  値が、陰性群に比し有意に上昇していた。エコーウイルス 30 型における無菌性髄膜炎は、髄液細胞数が正常な例でも生じていた。また髄液 PCR 陽性例において、髄液細胞数増多を認める症例は、髄液細胞数が正常な症例に比し、髄液中 MIP-1 $\beta$  値が有意に上昇していた。このことから、髄液中 MIP-1 $\beta$  の高値と髄液細胞数増多には何らかの関連がある可能性が示唆された。

キーワード：エンテロウイルス、エコーウイルス 30 型、無菌性髄膜炎、サイトカイン、ケモカイン

### はじめに

エンテロウイルス (EV) 感染症は、主に夏季に小児を中心に認められる疾患であり、しばしば地域的流行による患者の集積が報告される。EV 属はピコルナウイルス科に属し、さらにエコーウイルス、コクサッキーウイルス A 群、コクサッキーウイルス B 群、EV71 型、ポリオウイルスなどに分類される。EV 感染症の症状は多彩であるが、ウイルスは体内に侵入後、腸管で増殖し、その一部が血液中に入り、ウイルス血症を起こす。その後、血液を介して種々の臓器に運ばれ、組織障害を引き起こすと考えられている<sup>1)</sup>。重篤な中枢神経合併症として、EV71 型による脳炎や、ポリオウイルスによる麻痺などがある。また、予後は良好であるが無菌性髄膜炎の流行がしばしば認められる<sup>2)</sup>。そして臨床症状から髄膜炎が疑われる場合でも、髄液細胞数が増加していない症例がある。今回われわれは、エコーウイルス 30 型における無菌性髄膜炎の病態を検討す

る目的で、髄液所見を中心に解析した。

### 1. 対象と方法

対象は、2008 年 7 月 9 日から 29 日の間に、髄膜炎疑いで当科へ入院した児 12 例。髄膜炎疑いは、発熱、頭痛、嘔気/嘔吐、髄膜刺激症状のうち 1 つ以上を認め、担当医が髄膜炎を疑ったものとした。入院時に採取した臨床検体を用いて、髄液一般検査を調べ、髄液および血清から QIAamp Viral RNA Mini kit<sup>®</sup> (キアゲン、東京、日本)を用いて RNA を抽出し、汎エンテロプライマーを用いて RT-PCR 法によりウイルスゲノムを増殖し、EV 検出の有無を調べた<sup>3)</sup>。髄液中の EV 検出感度は、RT-PCR 法の方が培養よりも優れている (最大 86% 対 30%)<sup>4)~6)</sup>。また、蛍光マイクロビーズアレイシステム Luminex<sup>®</sup> (日立ソフト、東京、日本)を用いて、Immunoassay で髄液および血清中における各種サイトカイン/ケモカインの濃度を測定した。PCR 法で EV が陽性であった検体は、PCR 産物を用いてダイレクトシーケンスを行い (ドラゴンジェノミクスセンター)、ウイルス構造蛋白である VP4-VP2 部分領域の塩基配列について解析し、ウイルス同定を行うと共に、その相同性を調べた<sup>7)</sup>。また、髄液細胞数については、30/3 $\mu$ l 以上を髄液細胞数増多と判定した<sup>8)</sup>。

(平成 21 年 4 月 24 日受付) (平成 21 年 9 月 16 日受理)  
別刷請求先：(〒514-0125) 津市大里窪田町 357 番地  
独立行政法人国立病院機構三重病院小児科  
浅田 和豊  
E-mail: kazutoyoasada@gmail.com

表 症例一覧

症例	年齢	性別	症状	検体採取日 (病日)	髄液細胞数 (/3 $\mu$ l)	PCR (EV) (血清/髄液)	遺伝子 配列解析
1	4	F	発熱, 頭痛, 項部硬直	2	1	- / -	
2	7	F	発熱, 頭痛, 嘔気/嘔吐, 項部硬直, Kernig 徴候	1	1	- / -	
3	8	F	発熱, 嘔気/嘔吐	4	1	- / -	
4	9	F	頭痛, 項部硬直, Kernig 徴候	1	4	- / -	
5	8	M	発熱, 頭痛, 嘔気/嘔吐, 項部硬直	1	8	+ / +	Echo30
6	8	M	発熱, 頭痛, 嘔気/嘔吐, 項部硬直	3	11	- / +	Echo30
7	11	F	発熱, 頭痛, 嘔気/嘔吐, 項部硬直	6	17	- / +	Echo30
8	6	F	発熱, 頭痛, 嘔気/嘔吐, Kernig 徴候	2	18	- / +	Echo30
9	6	F	発熱, 頭痛, 嘔気/嘔吐, 項部硬直	1	20	+ / +	Echo30
10	7	M	発熱, 頭痛, 嘔気/嘔吐, 項部硬直	2	38	+ / +	Echo30
11	4	M	発熱, 頭痛, 嘔気/嘔吐, 項部硬直	5	42	- / +	Echo30
12	6	M	発熱, 頭痛, 嘔気/嘔吐, 項部硬直	3	154	- / +	Echo30

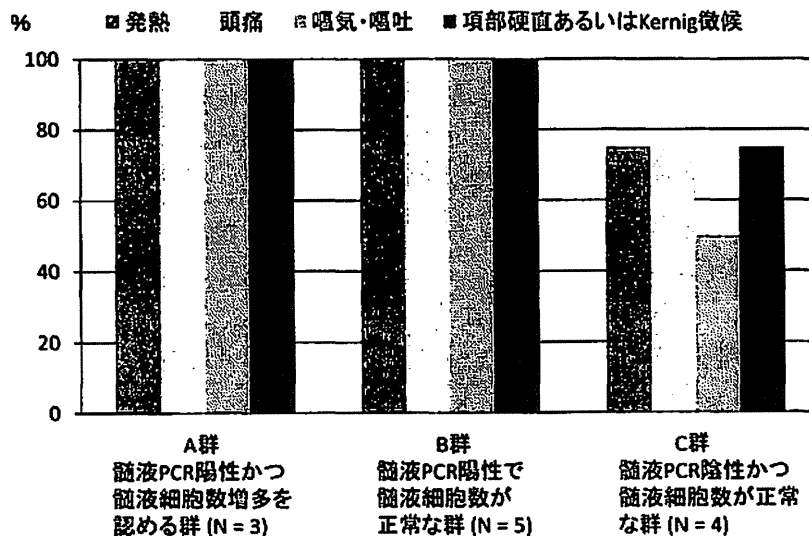


図1 髄液所見と臨床症状

統計学的解析は Mann-Whitney の U 検定を行い、p 値が 0.05 未満を有意とした。

II. 結 果

12 例の患者特性、臨床症状、髄液細胞数、PCR 法の結果 (髄液/血清)、ウイルス同定の結果を一覧表に示した (表)。患者年齢は 4~11 歳に分布し、平均年齢、中央値ともに 7.0 歳であった。性別は男児 5 例、女児 7 例であった。症状は発熱 11 例 (92%)、頭痛 11 例 (92%)、嘔気/嘔吐 10 例 (83%)、項部硬直 10 例 (83%)、Kernig 徴候 3 例 (25%) で認めた。髄液および血清を採取した病日は、第 1~6 病日 (中央値第 2 病日) であった。髄液細胞数は 1~154/3 $\mu$ l (中央値 14.0/3 $\mu$ l) であった。髄液細胞数が 30/3 $\mu$ l 以上の増多は 3 例 (25%) に

認め、残りの 9 例 (75%) は髄液細胞数が 30/3 $\mu$ l 未満であった。髄液細胞数が 30/3 $\mu$ l 以上の増多を示した 3 例のうち、好中球優位は 1 例、残りの 2 例はリンパ球優位であった。髄液蛋白量は 8~38mg/dl (中央値 21.5 mg/dl) であった。髄液の細菌培養は、全例で陰性だった。髄液 PCR は 8 例 (67%) で陽性、4 例 (33%) で陰性であった。血清 PCR 陽性は 3 例 (25%) で、残りの 9 例 (75%) は陰性だった。血清 PCR が陽性であった 3 例は、第 1 病日が 2 例で、第 2 病日が 1 例と病初期に検体を採取した例ばかりであり、いずれも髄液 PCR 陽性だった。髄液 PCR 陽性例と陰性例、そして血清 PCR 陽性例と陰性例では、検体を採取した病日に有意差を認めなかった。また、全ての症例において、意識障害やけいれんは認めず、頭部 MRI や脳波は施行して

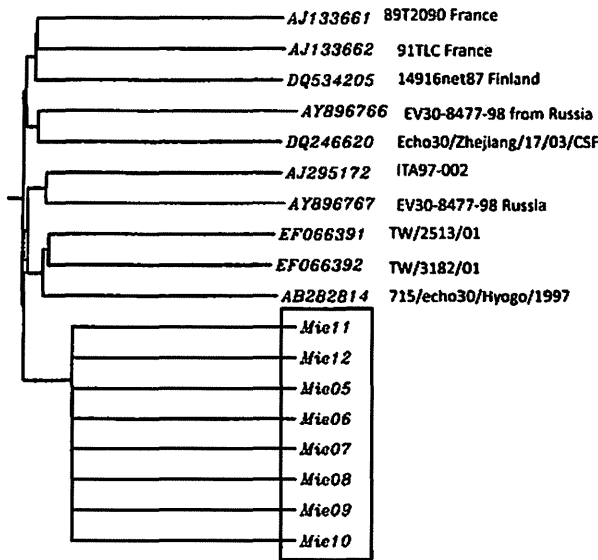


図2 エコーウイルス 30 型分離株 (VP4-VP2 遺伝子の塩基配列に基づく系統樹)

いない。

対象の 12 例を、髄液細胞数と髄液 PCR の結果によって、以下の 3 群に分類した (図 1)。A 群：髄液 PCR 陽性かつ髄液細胞数増多 (30/3 $\mu$ l 以上) を認める群 (3 例, 25%)、B 群：髄液 PCR 陽性で細胞数が正常 (30/3 $\mu$ l 未満) な群 (5 例, 42%)、C 群：髄液 PCR 陰性かつ細胞数が正常な群 (4 例, 33%) である。3 群間で臨床症状の差異を検討した結果、髄液 PCR 陽性の A・B 群では発熱、頭痛、嘔気/嘔吐、髄膜刺激症状 (項部硬直あるいは Kernig 徴候のいずれか) の 4 症状を全例で認め、陰性の C 群では 2~4 症状と症状がそろわない症例も認めた (2 症状：2 例, 3 症状：1 例, 4 症状：1 例)。また髄液 PCR 陽性例において、髄液細胞数増多を認める A 群と、細胞数が正常な B 群で髄液を採取した病日の差異を検討した結果、髄液細胞数増多の有無と髄液を採取した病日に有意差を認めなかった。

髄液および血清の PCR 法で EV が陽性であった症例において、PCR 産物の遺伝子配列を解析した結果、全例エコーウイルス 30 型と判定された。ウイルスの系統樹解析を実施した結果、今回の症例から分離されたウイルスはすべて遺伝子学的に極めて類似したウイルスと考えられた (図 2)。

髄液中サイトカイン/ケモカイン濃度を、髄液 PCR 陽性群と陰性群で比較した結果、IL-6, IL-8, INF- $\gamma$ , IP-10, MCP-1, MIP-1 $\beta$  値は、陽性群では陰性群に比し有意に上昇していた (各々  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ , 図 3)。髄液 PCR 陽性群と陰性群で、血清中サイトカイン/ケモカイン濃度には有意差を認めなかった (図 4)。図 1 の A 群 (髄液 PCR

陽性かつ髄液細胞数増多を認める群)、B 群 (髄液 PCR 陽性で細胞数が正常な群)、C 群 (髄液 PCR 陰性かつ細胞数が正常な群) の間で、髄液および血清中のサイトカイン/ケモカイン濃度も比較した。その結果 A 群では、B 群に比し、髄液中 MIP-1 $\beta$  値が有意に上昇していた ( $p < 0.05$ , 図 5)。A 群と B 群で、血清中 MIP-1 $\beta$  値には有意差を認めなかった。その他の髄液および血清中サイトカイン/ケモカイン濃度は、A・B・C 群で有意差を認めなかった。

### III. 考 察

無菌性髄膜炎では、臨床症状から髄膜炎が疑われる場合でも、髄液細胞数が増加していない症例にしばしば遭遇する。成書のなかには、無菌性髄膜炎では髄液細胞数の上昇を認めると記載しているものもあり、臨床の場で髄液細胞数が正常な場合、髄膜炎と診断されないこともある<sup>19)</sup>。本来、無菌性髄膜炎の診断は、細菌培養が陰性であること、PCR 法や培養、抗原検出、血清によってウイルスが検出・同定されることでなされる<sup>6)10)11)</sup>。近年、この PCR 法によるウイルスの遺伝子検査が広くおこなわれるようになり、髄液細胞数が正常な無菌性髄膜炎が報告されるようになった<sup>9)12)</sup>。今回われわれは、無菌性髄膜炎の診断を、以下のすべてを満たすものとした。①発熱、頭痛、嘔気/嘔吐、髄膜刺激症状の 1 つ以上を認め、担当医が髄膜炎を疑ったもの、②髄液の細菌培養が陰性であること、③髄液細胞数の増多を認めるか、もしくは髄液 PCR が陽性であること、である。われわれが経験した 12 例では、表の症例 5~12 (8 例) で髄液 PCR が陽性であり、これらを無菌性髄膜炎と診断した。今回の症例では、髄液 PCR 陰性で髄液細胞数が増多した症例は 1 例も認めなかった。しかし髄液 PCR が陰性であっても、髄膜炎が疑われる症状があれば、髄膜炎は否定できない。また EV の検索には、糞便のウイルス分離や PCR 法による検出が最も有用である<sup>3)13)</sup>。今回、糞便の検査は 1 例 (表中の症例 5) のみしか行わなかったが、糞便の PCR 法で EV 陽性であり、遺伝子配列よりエコーウイルス 30 型と決定した。

臨床症状については、図 1 に示したように、髄液 PCR 陽性の A・B 群では 4 症状を全例で認め、陰性の C 群では 2~4 症状と症状がそろわない症例も認めた。このことから、これら 4 症状がすべてそろった場合は、髄膜炎である可能性が高いといえる。髄膜刺激症状は他覚所見であり評価が困難であるが、エコーウイルス 30 型無菌性髄膜炎では、発熱、頭痛、嘔吐の全てがそろった症例が高率である。杉谷らは、自覚症状を訴えることのできる 3 歳以上 (45 例) において、発熱、頭痛、嘔吐の 3 症状を全例で認めたと報告している<sup>14)</sup>。



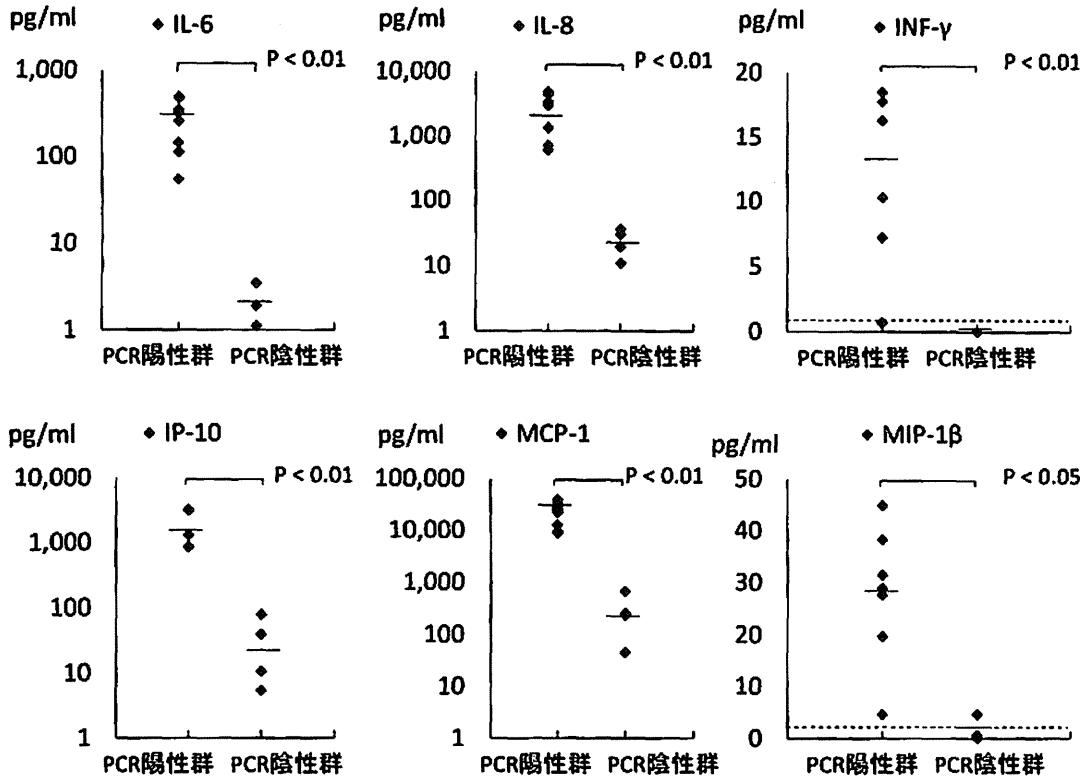


図3 髄液PCR陽性群と陰性群における、髄液中IL-6, IL-8, INF-γ, IP-10, MCP-1, MIP-1β. 水平棒は中央値を示す。破線は測定下限値を示す。

無菌性髄膜炎では、髄液細胞の軽度のNF-κB活性化がみられ、急性期に髄液中炎症性サイトカイン(IL-6, IL-8, INF-γ)が上昇することが多く、組織障害性の強いTNF-αの上昇はみられない<sup>15)~17)</sup>。初期免疫応答では単球/マクロファージが髄液中に動員され、CD4+Th1細胞およびCD8+T細胞がINF-γを産生し、抗ウイルス的に作用すると考えられている<sup>15)</sup>。そしてウイルスが脳脊髄腔から消失する間もしくは消失した後、サイトカインネットワークによる免疫応答が切り替わり、髄液中抗炎症性サイトカイン(IL-10, TGF-β1)の上昇が始まる<sup>8)</sup>。今回、髄液PCR陽性群において、髄液中サイトカイン/ケモカインであるIL-6, IL-8, INF-γ, IP-10, MCP-1, MIP-1α, MIP-1β値が、陰性群に比し有意に上昇していた。そしてIL-6, IL-8, IP-10, MCP-1が高値を示した症例は、いずれも髄液PCR陽性であった。これらのサイトカイン/ケモカイン値が高い症例で髄液PCR陰性例がないことから、今回、髄液PCR陰性の無菌性髄膜炎はなかったと推察される。エコーウイルス30型髄膜炎の急性期において、髄液中サイトカイン/ケモカインであるIL-6, IL-8, INF-γ, MCP-1が上昇することは報告されているが、IP-10, MIP-1α, MIP-1βの上昇についての報告は見当たらない<sup>8)10)18)</sup>。

髄液PCR陽性例において、髄液細胞数増多を認めるA群は、髄液細胞数が正常なB群に比し、髄液中MIP-

1β値が有意に上昇していた。MIP-1βは、単球/マクロファージ、樹枝状細胞、リンパ球をはじめとする多くの細胞で産生されている。活性化されたCD8+T細胞のなかにはINF-γではなく、MIP-1βを産生するものがある<sup>19)</sup>。今回の研究で、この髄液中MIP-1βの高値と髄液細胞数増多には何らかの関連がある可能性が唆された。また、血清中サイトカイン/ケモカインはA・B・C群の間で有意差を認めなかった。INF-γとMIP-1βの濃度は全体的に、髄液中よりも血清中で高い。髄液PCR陰性例において、INF-γとMIP-1βは、髄液中と血清中で一定の割合で存在する。しかし髄液PCR陽性例において、INF-γとMIP-1βの濃度は、血清中では上昇しないが、髄液中では上昇する。髄液中と血清中の濃度比率が一定でないため(相関係数0.5未満)、血清中のサイトカイン/ケモカインが髄液中に移動しただけでないことがわかる。髄液中サイトカイン/ケモカインの上昇は、髄膜細胞や血管内皮細胞、単球/マクロファージなどの局所的な産生によるものと考えられる。髄液細胞数増多を認めない症例においても髄液中サイトカイン/ケモカイン濃度が上昇しているのは、サイトカイン/ケモカインを産生する細胞が、脳脊髄腔にまだ浸潤していない時期であるからと推察される。

以上より、エコーウイルス30型において髄膜炎の4症状(発熱、頭痛、嘔気/嘔吐、髄膜刺激症状)を全て

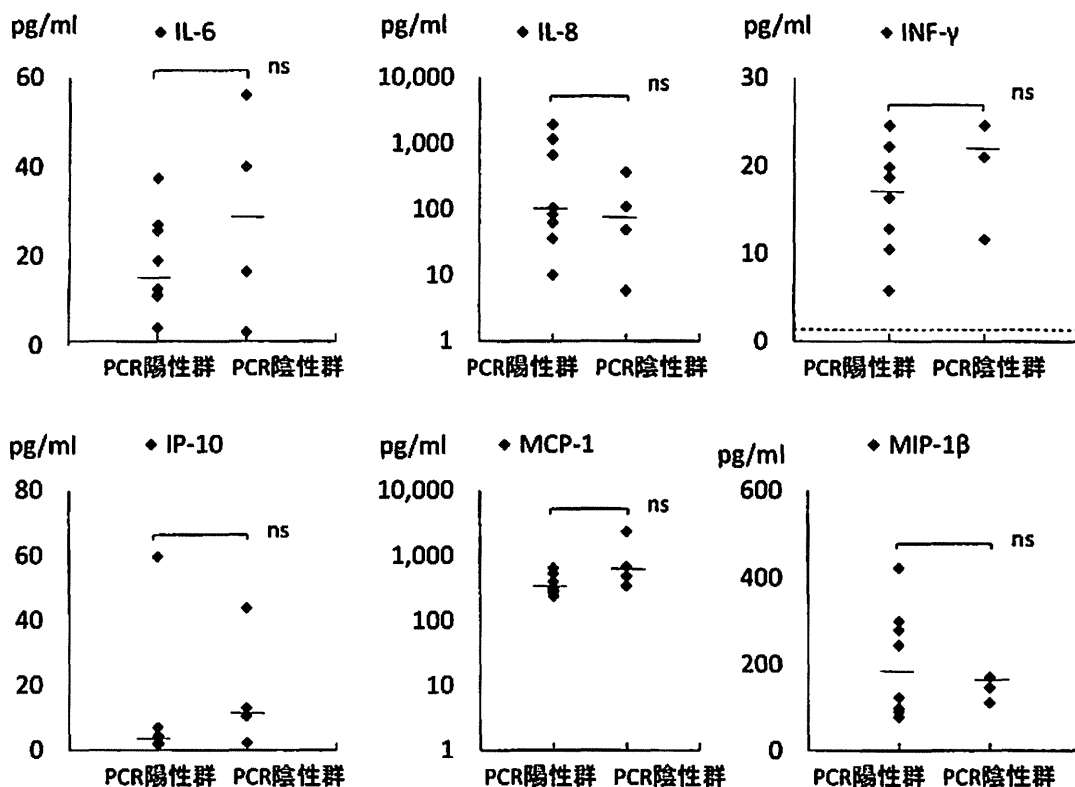


図4 髄液 PCR 陽性群と陰性群における、血清中 IL-6, IL-8, INF- $\gamma$ , IP-10, MCP-1, MIP-1 $\beta$ . 水平棒は中央値を示す。破線は測定下限値を示す。

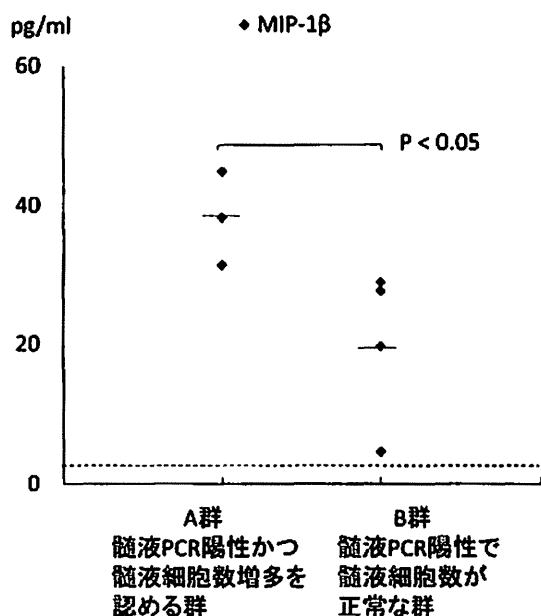


図5 A群(髄液 PCR 陽性かつ髄液細胞数増多を認める群)とB群(髄液 PCR 陽性で細胞数が正常な群)における、髄液中 MIP-1 $\beta$ . 水平棒は中央値を示す。破線は測定下限値を示す。

といえる。また髄液 PCR 陽性例において、髄液細胞数増多を認める症例は、髄液細胞数が正常な症例に比し、髄液中 MIP-1 $\beta$  値が有意に上昇していた。このことから、髄液中 MIP-1 $\beta$  の高値と髄液細胞数増多には何らかの関連がある可能性が示唆された。

謝辞 PCR 法による EV の検出と、遺伝子配列解析をして頂いた三重県保健環境研究所の赤地重宏先生、田沼正路先生、大熊和行先生、サイトカイン/ケモカイン解析をして頂いた三重病院臨床研究部の根来麻奈美先生に深謝いたします。

なお、本論文の内容の一部は第 112 回日本小児科学会学術集会(2009年4月奈良)で発表した。

また、本研究の一部は「厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)ウイルス感染症の効果的制御のための病原体サーベイランスシステムの検討(研究代表者清水博之)」によって作成された。

本研究は日本小児科学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) Abzug MJ. NELSON TEXTBOOK OF PEDIATRICS 17<sup>th</sup> ed. Philadelphia : Saunders, 2004.
- 2) 杉谷雄一郎, 竹谷 健, 安田謙二, 他. 2007 年夏

認める症例は、髄液細胞数が正常であっても、髄液 PCR が陽性で髄液中サイトカイン/ケモカインが上昇している可能性があり、無菌性髄膜炎の可能性が高い

- に出雲地区で流行したエコーウイルス 30 型による無菌性髄膜炎の臨床的検討. 小児科臨床 2008 ; 61 : 1977—1981.
- 3) 菊池正幸, 池田高明, 土屋英保, 他. RT-PCR によるエンテロウイルスの検出. 札幌市衛研年報 2005 ; 32 : 75—82.
  - 4) Pozo F, Casas I, Tenorio A, et al. Evaluation of a commercially available reverse transcription-PCR assay for diagnosis of enteroviral infection in archival and prospectively collected cerebrospinal fluid specimens. *J Clin Microbiol* 1998 ; 36 : 1741—1745.
  - 5) Yerly S, Gervais A, Simonet V, et al. Rapid and sensitive detection of enteroviruses in specimens from patients with aseptic meningitis. *J Clin Microbiol* 1996 ; 34 : 199—201.
  - 6) Sawyer MH, Holland D, Aintablian N, et al. Diagnosis of enteroviral central nervous system infection by polymerase chain reaction during a large community outbreak. *Pediatr Infect Dis J* 1994 ; 13 : 177—182.
  - 7) 高橋夕子, 畔上由佳, 粕尾しず子, 他. 2006 年の長野県におけるエンテロウイルス 71 型分離状況. 長野県環境保全研究所研究報告 2007 ; 3 : 107—111.
  - 8) Sato M, Hosoya M, Honzumi K, et al. Cytokine and cellular inflammatory sequence in enteroviral meningitis. *Pediatrics* 2003 ; 112 : 1103—1107.
  - 9) 富樫武弘. 無菌性髄膜炎. 小児疾患診療のための病態生理 2. 小児内科 2003 ; 35 増刊号 : 641—643.
  - 10) Ichiyama T, Maeba S, Suenaga N, et al. Analysis of cytokine levels in cerebrospinal fluid in mumps meningitis : Comparison with echovirus type 30 meningitis. *Cytokine* 2005 ; 30 : 243—247.
  - 11) 武田良淳, 根本健二, 松本歩美, 他. 2004 年に福島県南地区で流行したエコーウイルス 30 型による無菌性髄膜炎の小児例におけるウイルス学的検討. 感染症学雑誌 2008 ; 82 : 177—181.
  - 12) Rotbart HA. Viral meningitis. *Semin Neurol* 2000 ; 20 : 277—292.
  - 13) 山崎謙治, 大竹 徹. 大阪府におけるエンテロウイルス感染症—ウイルス分離と viral protein 1 領域を用いた RT-PCR の比較検討—. 感染症学雑誌 2005 ; 79 : 117—120.
  - 14) 杉谷雄一郎, 竹谷 健, 安田謙二, 他. 2007 年夏に出雲地区で流行したエコーウイルス 30 型による無菌性髄膜炎の臨床的検討. 小児科臨床 2008 ; 61 : 1977—1981.
  - 15) 市山高志. 感染症. 小児科診療 2008 ; 71 : 2175—2179.
  - 16) Minamishima I, Ohga S, Ishii E, et al. Aseptic meningitis in children : correlation between fever and interferon-gamma level. *Eur J Pediatr* 1991 ; 150 : 722—725.
  - 17) Grygorczuk S, Pancewicz S, Kondrusik M, et al. Chemokines in meningitis of different etiologies. *Pol Merkur Lekarski* 2001 ; 10 : 117—121.
  - 18) Matsubara T, Matsuoka T, Katayama K, et al. Mononuclear cells and cytokines in the cerebrospinal fluid of echovirus 30 meningitis patients. *Scand J Infect Dis* 2000 ; 32 : 471—474.
  - 19) Betts MR, Nason MC, West SM, et al. HIV non-progressors preferentially maintain highly functional HIV-specific CD8<sup>+</sup> T cells. *Blood* 2006 ; 107 : 4781—4789.

#### Analysis of Cytokine/Chemokine Levels in Cerebrospinal Fluid and Serum in Echovirus Type 30 Meningitis

Kazutoyo Asada, Takashi Nakano, Ayako Matsuno,  
Takaaki Tanaka, Hiroaki Itou, Ryouji Ichimi,  
Shigeru Suga, Takao Fujisawa and Toshiaki Ihara  
Department of Pediatrics, Mie National Hospital

We discussed 12 patients who were suspected of aseptic meningitis and admitted to our hospital in July 2008. Of these 12 patients, enteroviral genome in the cerebrospinal fluid (CSF) was detected using polymerase chain reaction (PCR) in 8 patients. Only 3 showed pleocytosis ( $\geq 30/3\mu\text{l}$ ) of CSF among these 8 PCR-positive patients. Genetical sequence analysis of the PCR products was performed so that all the isolates were determined as echovirus type 30. All the PCR-positive cases showed 4 main symptoms such as fever, headache, vomiting, and meningeal signs. On the other hand, 2 to 4 symptoms of those were accompanied with the PCR-negative cases. Cytokine/chemokine levels (IL-6, IL-8, INF- $\gamma$ , IP-10, MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ ) in CSF were significantly higher in the PCR-positive cases than in the PCR-negative ones. Echovirus type 30 meningitis was taking place even with the PCR-positive cases without pleocytosis in the CSF. The concentrations of MIP-1 $\beta$  in the CSF were significantly higher in the PCR-positive cases with pleocytosis in the CSF than without pleocytosis in the CSF. It was suggested that there is a relationship between the elevated MIP-1 $\beta$  levels in the CSF and pleocytosis in the CSF.

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	2
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>	10
① 患者数	
② 重症者数、死亡者数等	
(3) 諸外国における状況	12
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	12
(2) 公共経済学的な観点	14
(3) 各国の状況	14
3. ワクチン製剤の現状と安全性	
(1) ワクチンの種類等	16
(2) ワクチンの特性	17
(3) 需要と供給の見込み	17

# 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。

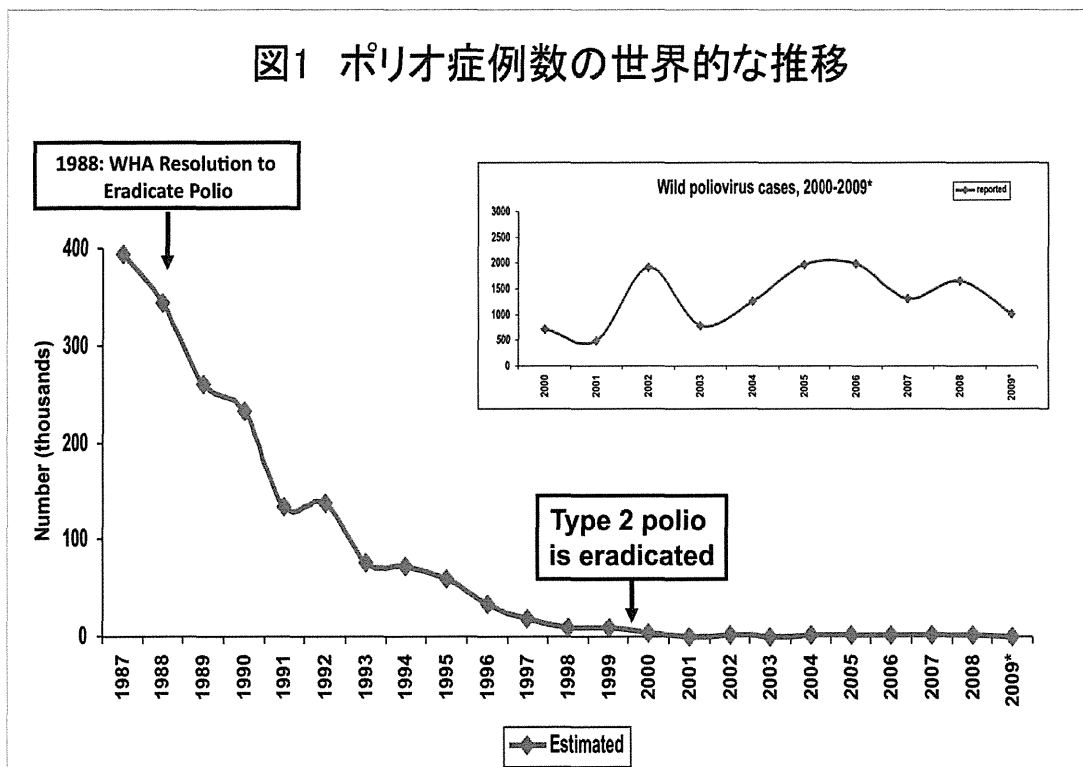
### ① 臨床症状等

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<sup>1-3)</sup>。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<sup>1,2,4)</sup>。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<sup>1)</sup>。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<sup>1)</sup>。

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<sup>2)</sup>。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、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<sup>5)</sup>。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<sup>6)</sup>。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

1 と報告されている(表1、2010年5月11日現在)<sup>7)</sup>



2  
3  
4  
5  
6

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)

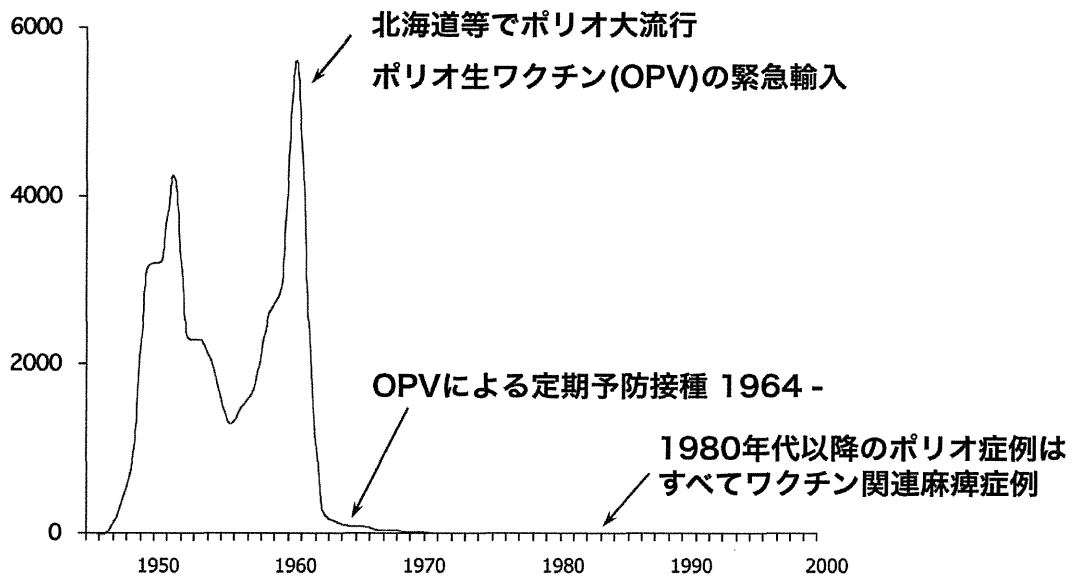
Country or territory	Wild virus confirmed cases											Date of most recent type 3	Date of most recent type 1	
	Total										01 Jan - 11 May*			
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2009			2010
Pakistan	199	119	90	103	53	28	40	32	117	89	12	18	16-Apr-10	24-Apr-10
India	265	268	1600	225	134	66	676	874	559	741	40	20	21-Apr-10	07-Feb-10
Nigeria	28	56	202	355	782	830	1122	285	798	388	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
Afghanistan	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 <sup>4</sup>	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

7  
8 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  
9 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  
10 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  
11 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  
12 8)。

1  
2  
3  
4  
5  
6

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)<sup>9,10)</sup>

図2 日本のポリオ症例数の推移 (1947年～)



7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14

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<sup>3,11)</sup>。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<sup>4,12)</sup>。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<sup>13)</sup>。



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 Virus Isolation	Poliovirus Positive Cases	1	2	3	1,2	1,3	2,3	1,2,3
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 2010<sup>9)</sup>

## 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<sup>1-4)</sup>。通常、感染者の1%以下が典型的な麻痺型ポリオを呈する<sup>3,11)</sup>。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<sup>6)</sup>。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<sup>4,6)</sup>。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<sup>11)</sup>。

## 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<sup>2,5)</sup>。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<sup>5)</sup>。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<sup>2,6)</sup>。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<sup>2)</sup>。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<sup>5)</sup>。

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<sup>6)</sup>。血清型を同定したポリオウイルス分離株につい

1 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  
2 を判別する型内鑑別試験を行う<sup>6)</sup>。型内鑑別試験で、非ワクチンポリオウイル  
3 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  
4 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  
5 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  
6 (vaccine-derived poliovirus; VDPV)とされる<sup>3,6)</sup>。VP1 領域の塩基配列が  
7 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、  
8 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  
9 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  
10 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  
11 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  
12 可能性を検討する。

### 13 14 ⑤ 治療法

15 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  
16 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  
17 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  
18 管・補助呼吸等が必要とされる場合がある。

### 19 20 ⑥ 予防法

21 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  
22 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  
23 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  
24 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、  
25 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<sup>9,10,12,14-16)</sup>。  
26 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  
27 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  
28 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  
29 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。

30 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  
31 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  
32 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  
33 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  
34 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、  
35 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<sup>10,14,16)</sup>。しかし、  
36 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  
37 対する抗体価が低い傾向がある(図3)<sup>17)</sup>。当該年齢層に対しては、任意での  
38 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  
39 る留意が必要とされる。

40 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  
41 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  
42 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

- 1 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  
 2 におけるポリオウイルス伝播効率を抑制する。  
 3  
 4

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

