

施設や学校でムンプスの流行が始まったとき、早期に流行を終息させる唯一の手段は、既往歴およびワクチン歴がないムンプス感受性者全員にワクチン接種を行うことである。一次感染者の発症予防は困難であるが、二次感染者以降の流行を阻止することが期待できる。既往歴およびワクチン歴が不明な場合は、ムンプス感受性者として対応する。米国ではムンプスワクチンを1回しか接種していない人には、2回目の接種を勧めている。ムンプス抗体保有者にワクチン接種を行っても副反応の増強は認められない。

米国では、以前はムンプスにより仕事や学校を休む期間は腫脹後9日間であったが、咽頭拭い液のムンプスウイルス遺伝子検索結果から、近年は休校期間を腫脹後5日間に短縮している¹¹⁾。わが国での休校期間は学校保健安全法によると耳下腺腫脹が消失するまでとなっているが、唾液からのウイルス分離結果から考えると、休校期間の短縮を考慮すべきである。なお、わが国の学校保健安全法によると、主治医が伝染力がないと判断したときは、登校が許可されることになっている。

(庵原俊昭)

文献

1. 庵原俊昭：年齢によるムンプス臨床像の相違。小児科 43：217-222, 2002
2. 庵原俊昭：おたふくかぜの再感染と Vaccine failure の臨床。臨床とウイルス 36：50-54, 2008
3. 和田智頭, 津下 充, 長岡義晴, 他：小児における急性脳炎・脳症の病態解明と診断法および治療法の確立に向けて—急性脳炎・脳症全国調査(2005-2006)解析結果—。第40回日本小児感染症学会学術集会抄録集。2008, 228
4. 庵原俊昭：ムンプス。臨床検査 54：1339-1344, 2010
5. Plotkin SA, Rubin SA：Mumps vaccine. Vaccine, 5th ed. Saunders, Philadelphia, 2008, 435-465
6. Galazka AM, Robertson SE, Kraigher A：Mumps and mumps vaccine：a global review. Bull World Health Organ 77：3-14, 1999
7. 庵原俊昭, 落合 仁, 渡辺正博, 他：唾液からのウイルス分離成績からみたムンプス患児の登校登園停止期間。日本小児科医会会報 36：163-166, 2008
8. 庵原俊昭：ムンプスワクチン：現状と今後。臨床とウイルス 38：386-392, 2010
9. 落合 仁, 庵原俊昭, 神谷 齊, 他：ムンプス流行時期による星野株接種後30日以内の急性耳下腺腫脹例の検討。小児科臨床 61：805-809, 2008
10. Cohen C, White JM, Savage EJ, et al：Vaccine effectiveness estimates 2004-2005 mumps outbreak, England. Emerg Infect Dis 13：12-17, 2007
11. AAP：Mumps. Red Book, 28th ed. 2009, 468-472

麻疹，風疹，ムンプスの 検査診断の現状

KOMASE KATSUHIRO / TAKEDA MAKOTO

駒瀬勝啓/竹田 誠

◎国立感染症研究所ウイルス第3部

要 旨 麻疹，風疹，ムンプスは，特徴的な症状を示す代表的なワクチン予防可能疾患であるが，一般に流行が減少したときには診断は困難になるといわれている．本稿では麻疹，風疹，ムンプスの検査診断法の現状について解説した．

はじめに

感染症の診断法は，①症状による臨床診断，②検査診断，③感染症の流行状況，罹患者との接触履歴等による疫学的診断に分類されるが，より正確な診断には検査診断を含めた総合的な判断が望ましい．検査診断は病原微生物そのもの，あるいはその遺伝子を検出する微生物学的診断と，病原微生物の感染による宿主側の免疫反応を検査する血清学的診断に分かれる．検体から直接，微生物を分離，同定する微生物学診断は，分離ができれば信頼性の高い診断法だが，微生物，特にウイルスの分離培養には設備，技術，時間，経費等が必要であり，容易ではない．また，分離培養そのものが不可能なウイルスもあることから，すべての微生物で実施することはできない．PCR等による遺伝子検出法も普及しつつあるが，保険が認められていない場合も多く，民間検査機関等で業務として対応できる感染症は限られている．一方，血清学的診断法は，急性期の患者血清のIgM抗体をEIA法で検出するIgM抗体検出法と，急性期と回復期のペア血清のIgG抗体価の変動から感染の有無を調べるIgG抗体検出法がある．一般に感染症の検査診断に用いられているのは

IgM抗体検出法である．IgM抗体は感染症の急性期に現れ2～3カ月で消失することから，その存在は直近の感染を示し，また，1回の採血で診断が可能である．IgG抗体検査は急性期，回復期の少なくとも2回の採血が必要なこと，また，検査結果を得られるまでに時間がかかることから確定診断には適しているが，臨床現場での診断には不向きである．血清学的診断は，感染による宿主側の免疫反応により産生される抗体を測定するという間接的な病原微生物の同定方法であることから，宿主の過去の罹患歴や体調，体質等により，その特異性，感度が必ずしも一定にならないことには留意する必要がある．

麻疹，風疹，ムンプスはワクチン予防可能疾患であり，ワクチン接種率の向上により流行のパターンに変化がみられる．また，罹患年齢の多様化や，再感染の可能性も指摘されている．再感染時には修飾麻疹のように典型的な症状を示さず，臨床的には診断が困難な場合が多い．

麻疹，風疹，ムンプスの検査診断法は，前述したような，すでに確立されている一般的な検査法が用いられている（表1）．一方，検査によって陽性となった症例のうち，本当の陽性者の割合を

表1 麻疹, 風疹, ムンプスウイルス検査診断法の特徴

検査方法	長所	短所	検体	方法	
血清学的診断	IgM 抗体検出	保険が適応される* 民間検査機関が対応 1回の採血 高感度	発症初期に検出率が低い(麻疹, 風疹) 偽陽性 採血する必要がある	血清	EIA 法
	IgG 抗体価の有意の上昇	保険が適応される* 民間検査機関が対応 確定診断 感染歴, ワクチン歴の確認 抗体保有状況の確認	診断には複数回(急性期, 回復期)の採血 診断までに時間がかかる 採血する必要がある 検査期間での比較ができない	血清	EIA 法, HI 法, PA 法等
微生物学的診断	遺伝子検出法	高感度(特に発症初期) 遺伝子型解析可能(PCR 法) ワクチンとの鑑別可能(PCR 法)	保険の適応がない コンタミの可能性 ゲノムの変異等で検出できない可能性あり やや煩雑	咽頭拭い液 PBMC 尿 等	PCR 法, real-time PCR 法, LAMP 法 等
	ウイルス分離	中程度の感度 診断の gold standard その後に研究等様々な展開可能	保険の適応がない 手技が煩雑 機器・施設が必要 厳密な検体が必要 時間がかかる ウイルスによっては困難 陰性の評価には不適	咽頭拭い液 PBMC 尿 等	培養細胞等に検体を接種

* : IgM 検査か IgG 検査のいずれかが適応

EIA 法 : enzyme immunoassay (酵素免疫測定法), HI 法 : hemagglutination inhibition test (赤血球凝集阻止法),

PA 法 : particle agglutination test (ゼラチン粒子凝集法), LA 法 : latex agglutination test (ラテックス凝集法)

示す陽性的中率(positive predictive value : PPV)は流行の有無(他検査対象の有病率)によって異なることが知られている。病気が流行し有病率が高い時は検査の PPV は高く偽陽性数は少ないが、逆に流行が縮小した時には PPV が低くなり偽陽性数が増加すると考えられている(表2)。

臨床経過からも、また検査診断の信頼性からも麻疹, 風疹, ムンプスの診断が従来考えていたほど簡単でなくなっていることを認識し、診断していく必要がある。また、麻疹, 風疹は、WHO が地球上から排除を目指している疾患であり、診断という目的以外にもサーベイランスとして正確な症例数の把握が求められており、検査診断の結果も慎重に判断する必要がある。

本稿では麻疹, 風疹, ムンプスの検査診断の現状を最近の経験を踏まえて述べる。

■麻疹, 風疹の現状と検査診断

麻疹と風疹はともに発疹, 発熱を伴うウイルス性の疾患である。有効な治療法はなく、ワクチン接種のみが唯一、効果的な予防法である。麻疹はヒトの感染症の中でも最も強い感染力をもつ感染症の一つであり、致死率も高い。現代でも途上国では5%以上の死亡率を示すことも珍しくはない¹⁾。また、風疹は比較的予後のよい感染症だが、妊娠初期の女性が感染すると先天性風疹症候群(congenital rubella syndrome : CRS)と呼ばれる先天性の心疾患, 難聴, 白内障等の障害をもった子どもを出産する可能性がある。ともに学校保健安全法で出席停止期間が定められている感染症である。麻疹, 風疹は病気の深刻さ, 感染力の強さ, 社会への影響の大きさから正確な診断が必要な感染症と考えられる(表3)。

表2 検査診断の陽性的中率と有病率の関係

	有病率	有病率 10%	有病率 1%
対象者数		10,000 人	10,000 人
検査法の感度		99%	99%
検査法の特異度		99%	99%
病人数		$10,000 \times 0.1 = 1,000$ 人	$10,000 \times 0.01 = 100$ 人
病人のうち検査陽性数(感度 99%より)		$1,000 \times 0.99 = 990$ 人	$100 \times 0.99 = 99$ 人
健常人数		$10,000 \times (1 - 0.1) = 9,000$ 人	$10,000 \times (1 - 0.01) = 9,900$ 人
健常人のうち検査陽性数(偽陽性数)(特異度 99%より)		$9,000 \times (1 - 0.99) = 90$ 人	$9,900 \times (1 - 0.99) = 99$ 人
陽性的中率 (PPV)		$990 / (90 + 990) = 91.7\%$	$99 / (99 + 99) = 50\%$

感度 99%，特異度 99%の検査法を仮定し，人口 10,000 人を対象とし有病率 10%と 1%の流行の時の検査の PPV を比較する。

有病率が小さくなると診断における PPV が減少し (91.7%→50%)，偽陽性数が増加する

感度：ある検査法において実際の病人が陽性となる割合

特異度：ある検査法において実際の健常人が陰性となる割合

陽性的中率：検査で陽性になった症例のうち，本当に病気だった症例の割合

表3 麻疹，風疹，ムンプスの特徴

	麻疹	風疹	ムンプス
症状	発熱，発疹，カタル症状，コプリック斑	発熱，発疹，リンパ節の腫脹	発熱，耳下腺腫脹，頭痛，圧痛
臨床症状	不顕性感染 潜伏期間 合併症 胎児への影響	ほとんどなし 10～12 日 肺炎，中耳炎，脳炎，亜急性硬化性全脳炎 早産，死産等あり	～50% 12～23 日(平均 14 日) 血小板減少性紫斑病，急性脳炎，関節炎 CRS
病原微生物	原因ウイルス 感染様式 感染力 感染期間 血清型	麻疹ウイルス 空気感染，飛沫感染，接触感染 非常に強い 発疹出現前後約 7 日間 単一	風疹ウイルス 飛沫感染，接触感染 中程度 発疹出現前後約 7 日間 単一
ワクチン	接種様式 接種回数	任意接種 2 回	任意接種 1 回
学校保健安全法の出席停止期間	解熱後 3 日間	発疹が消失するまで	耳下腺，顎下腺，または舌下腺の腫脹が始まった後 5 日を経過し，かつ全身状態が良好となるまで

WHO では，麻疹，風疹には有効なワクチンがあること等から，地上から麻疹，風疹の排除，根絶を目指している。日本が所属する WHO 西太平洋地域 (WPR) では 2012 年までに麻疹の排除を，また 2015 年までに年間の風疹の発生数を人口 100 万人当たり 10 人未満，CRS の発生数を 100 万出生数当たり 10 例未満とすることを目標としている。麻疹が排除された状態とは「質の高

いサーベイランス体制の下で，常在する麻疹ウイルスによる伝播が 12 カ月以上ない状態」をいい，質の高いサーベイランスの要件の 1 つには麻疹疑い例の 80%以上から適切な検体が採取され，検査に習熟した検査施設で検査診断されることが求められている²⁾。

以前，日本ではワクチン接種が不徹底だったため，麻疹がしばしば流行した。2001 年には約 30

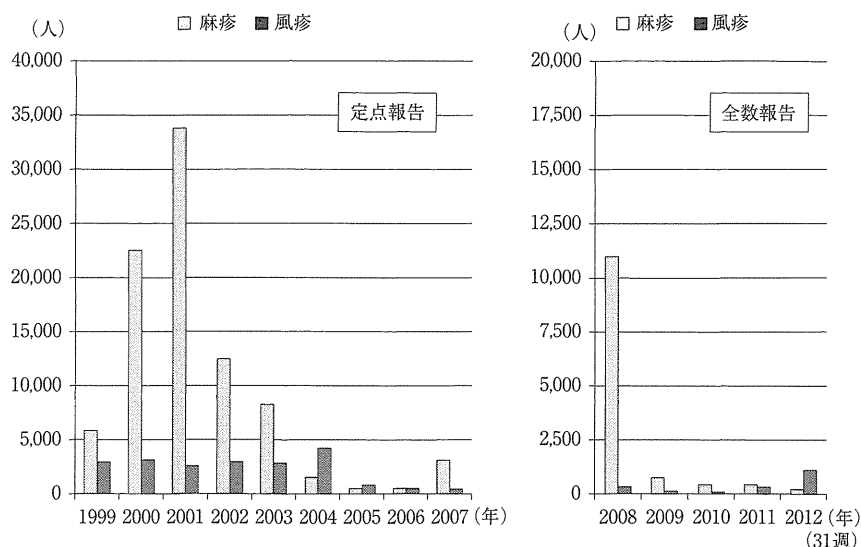


図1 麻疹、風疹患者報告数の推移（1999～2012年31週）
 2007年以前は小児科定点報告数、2008年からは全数報告数を示す。定点報告数のおよそ10倍の患者がいたと推定されている。
 （感染症発生動向調査週報より作成）

万人が罹患したと推定される麻疹の流行が起き、1998～2001年には少なくとも19名の死者が確認されている（図1）。2006年には麻疹風疹混合ワクチン（MRワクチン）の2回接種法が導入されたが（1期；1歳時，2期；小学校入学前），この年から2008年にかけて中，高，大学生を中心とした成人麻疹が流行し，入試への影響や海外への麻疹輸出等で国際的にも問題となった。厚生労働省は2007年末に「麻疹に関する特定感染症予防指針」を告示し，ワクチンの2回接種の対象からはずれた世代への免疫強化のため，中学1年生と高校3年生相当年齢者への定期MRワクチン接種を導入した（3期，4期，2008～2012年の5年間のみ）³⁾。一方，小児科定点届出疾患だった麻疹，風疹を全数届出疾患に改め，サーベイランス体制の強化を図り，WPRの目指す麻疹排除へ歩調を合わせた。2008～2010年に1期，2期のワクチン接種率は90%を超え，また導入された3，4期も80%前後の接種率であったこともあり，2008年には11,015件報告された麻疹の報告数は，2009年741件，2010年457件，2011年434人に

まで減少している（図1）。

麻疹，風疹が全数報告疾患となった2008年には麻疹の検査診断はおおよそ40%であり，その大部分が民間検査機関で実施されるIgM検査であった。その後，感染力の強い麻疹の拡散を防ぐには早期の診断が必要であることから，国立感染症研究所と地方衛生研究所が中心となって，RT-PCR法による麻疹診断を実施できる体制を整えてきた。RT-PCR法を選択した理由は，発症早期の検出感度に優れているからである⁴⁾。検体の収集システムに優れ，健康保険がきく民間検査機関によるIgM検査に比べ，なかなか検査数が増加しなかったが，現在では検査診断例のおおよそ1/3が地方衛生研究所のPCR法によって診断されている。

■麻疹排除と検査診断の精度

前述したように同じ感度，特異度をもつ検査診断法を用いても，対象とする集団において流行が減少すると検査診断によるPPVが減少し，偽陽性数（検査によって陽性とされる非麻疹症例）が

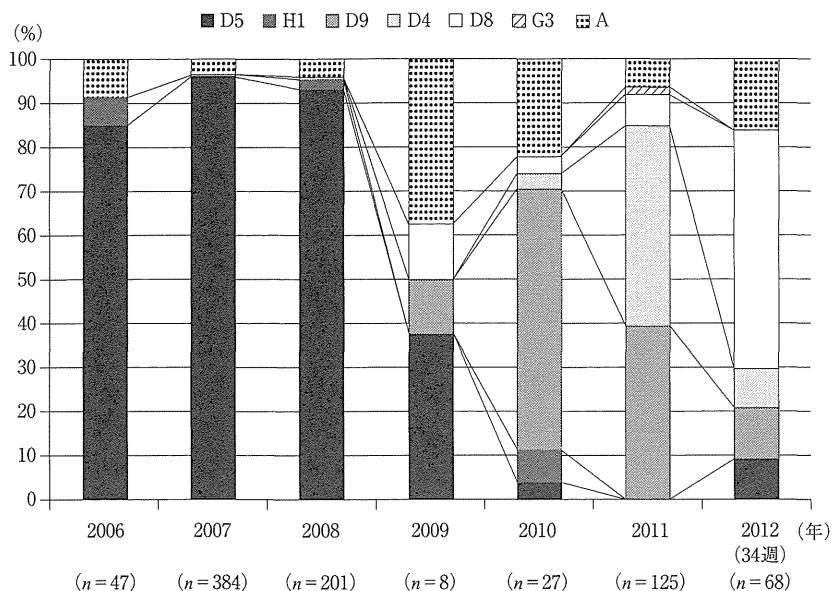


図2 日本で検出された麻疹ウイルスの遺伝子型の推移
(病原体検出情報より作成)

増加する。最近、麻疹 IgM 抗体陽性例の中には偽陽性が疑われる、疫学的リンクのない孤発例からの報告例が増加している。偽陽性の原因の1つは、麻疹の IgM EIA 法が、麻疹に類似の発熱、発疹感染症である伝染性紅斑（パルボウイルス B 19）、突発性発疹（HHV6, 7）、デング熱（デングウイルス）等の患者血清を麻疹 IgM 抗体陽性と判定する傾向があることである⁵⁻⁷⁾。また、ワクチン接種後、5~14 日後に 20~30% の割合でワクチンの副反応として軽い発熱、発疹が起こることがある。これらワクチン接種者を検査し麻疹検査診断陽性例としている可能性もある。すでに麻疹排除を達成した米国 CDC は、麻疹排除期における偽陽性を最少にするために真に麻疹と疑われる患者のみを検査するべきだとしている⁸⁾。一方、流行減少期の偽陽性の増加は PCR の検査においてもあり得る。PCR 法は高感度なため、ワクチン接種後の患者からワクチン株を検出する可能性や、検査作業中に過去の陽性検体や陽性コントロールの混入による偽陽性例も否定はできない。PCR 法で検出される株にはワクチン株を示す遺

伝子型 A のウイルスが、ある頻度で存在している（図2）。ワクチン株や陽性コントロールの混入の場合は塩基配列の決定により排除できるが、検査の対象を適切に選択することも必要である。

PCR 法による診断例数が増加した結果、流行している麻疹ウイルスの由来の検討が可能になってきている。2006~2008 年の流行時の常在株だった遺伝子型 D5 株が 2010 年 6 月以降検出されおらず、最近では東南アジア、ヨーロッパ、中国等からの輸入株と考えられる D4, D8, D9, H1 等が検出されている（図2）。遺伝子解析が行われているのは検査診断された麻疹報告数のおよそ 1/3 だが、以前の常在株 D5 型の伝播は確認されおらず、麻疹排除状態に近いことが予想される。今後、新たな常在株（12 カ月間以上流行が継続する株）の出現があるのかを慎重に観察していく必要があり、診断の目的以外にも麻疹ウイルスの由来を検討するためにも PCR 法によるウイルスゲノムの検出、解析が重要になってくる。また、可能ならば、より詳細なウイルスの解析のためにウイルス分離が望まれている。

■風疹の診断

風疹の臨床症状は麻疹、ムンプスほどはっきりせず、臨床的には診断が困難な感染症である。2011年から風疹の流行が続き、2012年（32週現在）には、2008年に風疹が全数報告疾患になってから初めて年間1,000例を超える報告数となっている。しかし、2004年以前の流行と比較すると、まだかなり小さな流行である（図1）。検査診断は70%を超え、多くは風疹IgM抗体の検出である。日本ではまだ問題となっていないが、風疹の排除が進んでいる南北アメリカ大陸では麻疹同様、IgM抗体検査による偽陽性例が報告されている⁹⁾。一方、麻疹類似の症状を示すことから、麻疹疑い症例として、検体が地方衛生研究所へ運ばれ、麻疹PCR陰性だったことから、風疹ウイルス検出用のPCR検査を行い、ゲノムを検出している例も増加している¹⁰⁾。現在、検出される風疹ウイルスの遺伝子型は2B、1E、1jである。風疹は不顕性感染が多く、疫学的なリンクをたどるのが困難であるが、過去に日本で検出されたゲノムとは異なることから、多くは海外からの輸入例と推測されている¹¹⁾。

また、風疹が流行すると妊婦への感染が懸念される。胎盤絨毛や羊水中に風疹ウイルスを検出することで胎児へのウイルス感染を確認することはできるが、たとえ胎児への感染があっても胎児がCRSに至るかは判断できない¹²⁾。羊水検査のリスクを含めて慎重な判断が求められる。

■ムンプス

ムンプス（流行性耳下腺炎）は、ムンプスウイルスによる急性の感染症で、唾液腺（特に耳下腺）の腫脹を主症状とする。一方、唾液腺腫脹を伴わず呼吸器症状のみを呈する罹患者も約40～50%の割合で存在する。約20,000例に1例程度に難聴を起こすといわれ、思春期以降の男性が感染した場合には約20～30%に睾丸炎がみられる。合併症としては無菌性髄膜炎が最も多い。ムンプス

ワクチンは任意接種であり、およそ30～40%の接種率と推測されている。現在でも4～5年ごとに流行のピークがあり、毎年数十～百万人以上の罹患者がいると推定されている。ムンプスも学校保健安全法で出席停止が求められている感染症である（表3）。

ムンプスの検査診断はEIA法による抗ムンプスウイルスIgM抗体の検出で行われていることが多い。従来のキットでは、健常人の約4%で抗ムンプスIgM抗体が検出されることがあり、また、ムンプスに罹患、回復後、半年以上経過した者からもIgM抗体が検出されるなどの問題があり、臨床現場から改善が求められていた。近頃、感度をあまり損なわず非特異陽性を減らす方向でEIAキットの改変が行われ、より臨床経過に矛盾しない検査結果が得られるキットに改善されている¹³⁾。

また、およそ2,000～3,000人に1人の割合で、ワクチン接種後に無菌性髄膜炎を発症することがある。髄液からのPCR法でウイルスゲノムを検出することで無菌性髄膜炎の原因ウイルスを特定することが可能である。

麻疹は高い致死率を示し、風疹はCRSの発生に関係する。また、ムンプスは無菌性髄膜炎や難聴の原因となるなど、現在でも重要な感染症である。これらの感染症の流行が継続していた時代には、周囲の流行状況、過去の感染歴、臨床症状等に基づいて診断していれば検査診断を実施しなくても正しい診断が可能だったかもしれない。あるいは、誰もが罹患する感染症であり、安静にする以外に特別な治療法もないので、必ずしも正しい診断が必要ではなかったことも考えられる。現在、特に麻疹、風疹ではワクチン接種率が向上し、流行の形態や、疾患に対する社会的考え方が大きく変化してきている。また、WHOが排除を目指している感染症である。そういった状況の中で、検査診断の重要性とともに検査精度の限界もみえてきた。今後は臨床症状、疫学的な状況、必要なら

ば検体を再度採取し、他の適切な検査を実施し、それらから総合的に診断できる環境を作っていくことが、より正確な診断に必要となる。また、そういう体制が、コモンではなくなりつつある感染症を再興させないために必要となってくる。

- 1) Grais RF, Dubray C, Gerstl S *et al.*: Unacceptably high mortality related to measles epidemics in Niger, Nigeria, and Chad. *PLoS Med* 4 : e16, 2007.
- 2) WHO : Monitoring progress towards measles elimination. *WER* 49 : 490-495, 2010.
- 3) 厚生労働省 : 麻疹に関する特定感染症予防指針, 厚生労働省告示第 442 号.
- 4) 駒瀬勝啓, 木村博一, 長野秀樹ほか : 麻疹検査診断体制ならびに検査診断体制について. 病原体微生物検出情報 30 : 45-47, 2009.
- 5) 三浦雄一 : 麻しんと診断された伝染性紅斑の家族例. 病原体微生物検出情報 31 : 267-268, 2010.
- 6) 永田紀子, 土井育子, 笠井 潔ほか : 麻しん疑い症例の病原体診断の必要性. 病原体微生物検出情報 32 : 80-81, 2011.
- 7) 佐藤 弘, 多屋馨子, 高崎智彦ほか : デング熱および突発性発疹と考えられる症例における麻疹 IgM 抗体陽性例. 病原体微生物検出情報 31 : 269-271, 2010.
- 8) CDC : Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases 5th ed, Chapter 7 measles. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt07-measles.html>
- 9) Graham A : Tipples, Rubella diagnostic issues in Canada. *JID* 204 (suppl 2) : S659-663, 2011.
- 10) 倉田貴子, 井澤恭子, 西村公志ほか : 大阪府内における 2011 年の風疹患者発生状況. 病原体微生物検出情報 32 : 255-257, 2011.
- 11) 森 嘉生, 大槻紀之, 岡本貴世子ほか : 風疹ウイルスの遺伝子解析. 病原体微生物検出情報 32 : 255-257, 2011.
- 12) 加藤茂孝 : 風疹-母子感染による難聴の野球選手-. *モダンメディア* 56 : 219-227, 2010.
- 13) 庵原俊昭, 中野貴司, 落合 仁ほか : 改良されたムンプス酵素免疫(EIA)-IgM 抗体検査法の臨床評価. *小児感染免疫* 23 : 123-129, 2011.

* * *

日本脳炎ワクチン

— 乾燥細胞培養ワクチンと接種勧奨の再開

Japanese encephalitis vaccine



宮崎 千明

Chiaki MIYAZAKI

福岡市立西部療育センター

◎わが国における日本脳炎の発生数は年間 10 名以下であるが、西日本地区のブタの感染率は高く、ヒトの感染リスクがなお無視できない。日本脳炎ワクチンは 1994 年の予防接種法改正により定期接種 1 類とされたが、2005 年 5 月にマウス脳由来の日本脳炎ワクチン第 3 期接種後の急性散在性脳脊髄炎(ADEM)の症例が健康被害認定を受けたことにより、接種の積極的勧奨が差し控えられ、予防接種率が 5% まで低下し、幼児の感受性者が多数蓄積した。マウス脳を使わない新しい乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンであるジェービック V[®] が 2009 年 6 月に、エンセバック[®] が 2011 年 4 月に上市された。新ワクチンの発売に合わせて国は 2009 年 6 月から接種漏れ者対策を展開し、2010 年度からは順次積極的勧奨も再開され、さらに特定の年齢層の者には 20 歳未満まで定期接種とする政令改正を行った結果、免疫ギャップは埋まりつつある。



日本脳炎、ワクチン、細胞培養、急性散在性脳脊髄炎

日本脳炎の疫学

日本脳炎はフラビウイルス科に属する日本脳炎ウイルスがブタ(増幅動物)などの体内で増殖し、コガタアカイエカによって媒介される。ヒト-ヒト感染はない。6~16 日の潜伏期を経て脳炎や髄膜炎を発症するが、不顕性感染が多く、脳炎発症頻度は 100~1,000 人に 1 人とされている。

わが国では 1960 年代まで年間数千人の日本脳炎患者が発生していたが、1954 年にマウス脳由来日本脳炎ワクチンが開発され、勧奨接種、特別対策、臨時接種などが施行された。これらの国の予防施策と居住環境の変化による感染機会の減少に伴い、患者数は激減した(「サイドメモ 1」参照)。1989 年にワクチンウイルスは当初の中山株から野外株に広く対応できる北京株に変更された。1994 年の予防接種法改正により 1995 年から定期接種 1 類としておもに個別接種で実施されるようになり、日本脳炎患者は 1990 年代以降、年間 10 人未満(平均 6 人)で推移している¹⁾。日本脳炎ウイルスの増幅動物であるブタの日本脳炎感染率と

地域別日本脳炎患者報告数は相関し、関東以西、とくに九州、中国・四国地方中心に 8~10 月にかけて患者の発生が多い。ウイルスはいぜんとして存在しており、日本脳炎の脅威が継続している(「サイドメモ 2」参照)。海外でも東南アジアを中心に患者が多発している²⁾。

ワクチンの積極的勧奨差し控えと世代別日本脳炎抗体保有状況

2005 年 5 月に、日本脳炎ワクチンの第 3 期接種後の重症な急性散在性脳脊髄炎(acute disseminated encephalomyelitis: ADEM)の症例が健康被害認定を受け、マウス脳由来日本脳炎ワクチン(以下、マウス脳由来ワクチン)の積極的勧奨が突如差し控えられた。その結果、80%を超えていた第 1 期初回のワクチン実施率が約 5% まで低下した。図 1 に示すように、2011 年度の年齢/年齢別の日本脳炎抗体保有状況でもその影響が残り、定期接種年齢の児の抗体保有率が十分には回復していない³⁾。このようななかで、ワクチン接種の

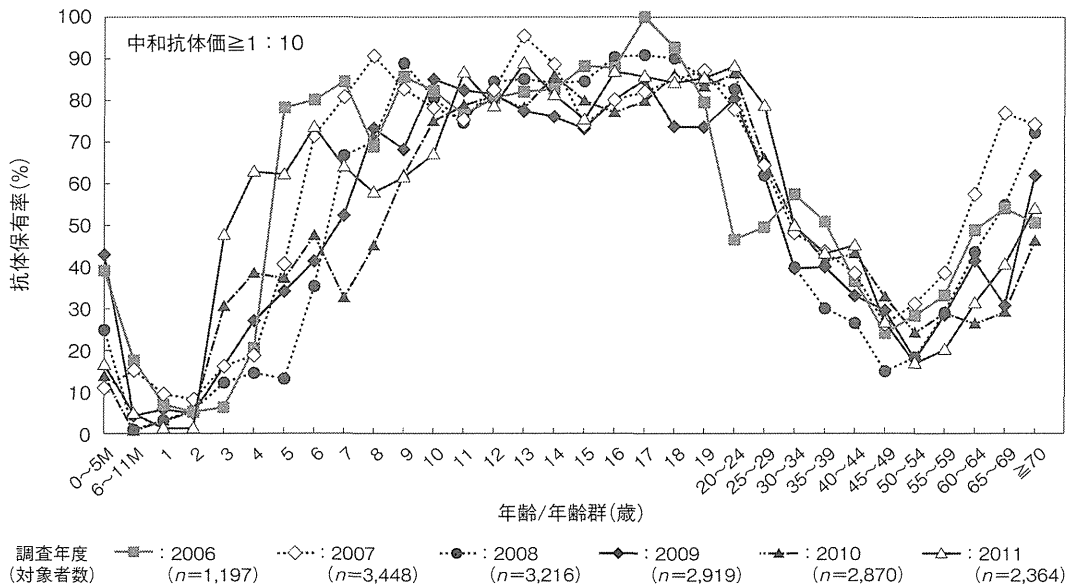


図 1 年齢/年齢群別の日本脳炎抗体保有状況の年度比較³⁾(2006~2011年*)

* : 2011 年度は 2012 年 3 月現在暫定値. 抗体価測定 : 中和法.

積極的勧奨を差し控えていた 2005~2011 年の 7 年間に熊本, 高知, 山口, 沖縄, 福岡で計 6 例(1~10 歳)の小児の日本脳炎例も報告された.

一方, 中高年でも従来から抗体保有率の低下がみられるが, その約 8 割は小児期のワクチン免疫

が経時的に低下したのではないかと考えられる. 世代間で事情は異なっているものの, 小児から成人のおよそ 20%がわが国では日本脳炎ウイルスに対する免疫をまったくもたない, すなわち日本脳炎ウイルス感受性者であると推測される.

サイド
メモ
1

日本脳炎患者数激減の原因

日本において患者数が激減した理由について論争がある. かつて小児の疾患であった日本脳炎であるが, ワクチンの広範な接種により小児層から患者が減少していき, 最近ではワクチン接種勧奨差し控え後に小児例が増えた. 一方, ウイルスの増幅動物であるブタの飼育頭数は増加したが, 豚舎数は激減し, ヒトの住環境から遠い場所に集約化された. 媒介蚊であるコガタアカイエカも水田の減少や栽培法の変更により減少し, 網戸やクーラーが普及してヒトと蚊との接触が減った. 細胞培養ワクチンの第Ⅲ相試験時に接種前抗体を調べたが, 流行県に住む 3 歳前後の子でも抗体陽性率は約 0.2%である. おそらく国民に対する広範なワクチン接種と住環境の変化によるヒトへのウイルス曝露の減少が主因であろう. ウイルスはしばしば海外から持ち込まれており, 土着・弱毒化説には説得力がない.

サイド
メモ
2

日本脳炎ウイルスの起源

日本脳炎ウイルスが日本で土着・越冬するのか, 海外から毎年持ち込まれるのか, また何が持ち込むのかについて長い間の研究と論争がある. 日本脳炎ウイルスには遺伝子型が 1~5 型がある. 長崎大学熱帯医学研究所ウイルス学部門の森田らのウイルス遺伝子疫学研究によれば, 日本脳炎ウイルスの起源は 5 型すべてが存在する東南アジアであり, 中国や台湾, 韓国などで採取されるウイルスの遺伝子解析により, 東南アジアから徐々に北上して日本に達するウイルス株がいくつも確認され, 海外からの持ち込みがあることが明らかになった. 1990 年ごろを境にそれまで日本で優勢であった遺伝子 3 型に代わり, 1 型が主流になった. 持ち込みにはジェット気流によって飛来する蚊や渡り鳥の可能性があるのである. 一方で, 日本に土着のウイルスもあるようである.

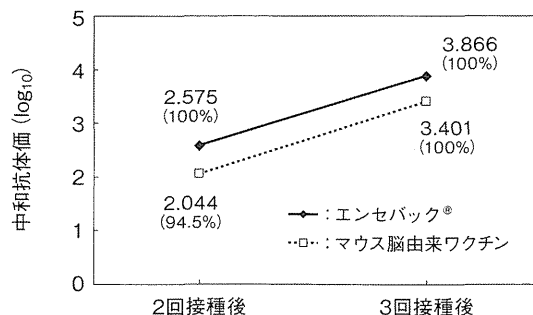


図2 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンの第Ⅲ相臨床成績⁷⁾

表1 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン第Ⅲ相臨床試験⁷⁾

	2回接種後		3回接種後	
	抗体陽転率(%)	中和抗体価(log ₁₀)*	抗体陽転率(%)	中和抗体価(log ₁₀)*
エンセバック®	100(143/143)	2.575(376)	100(143/143)	3.866(7,345)
マウス脳由来ワクチン	94.5(138/146)	2.044(111)	100(146/146)	3.401(2,518)

*：日本脳炎の感染防御に必要な中和抗体価は10倍以上。

マウス脳由来ワクチンとADEM

1954年にわが国で開発されたマウス脳由来ワクチンは、日本脳炎ウイルス中山株をマウスの脳内に接種し、ウイルスを増やした後ホルマリンで不活化したもので、幾度も改良を重ねられ、きわめて純度の高いワクチンに仕上がっていた。

マウス脳由来ワクチンの積極的勧奨の差し控えの理由になった小児のADEMは免疫が関与する一過性の脳炎であるが、原因はさまざまで、発症年齢は乳幼児期から思春期まで幅広く、季節性もない。60～70%に先行感染がみられる。わが国における小児ADEMの発症頻度調査では、小児人口10万当り積極的接種勧奨差し控え前の2年間(2003～2004年)では0.33、積極的勧奨の差し控え後の2年間(2005～2006年)を対象に同様の手法で行われた別の頻度調査で0.34と、ほぼ同等であった。より詳細な最近の調査では推定発症頻度は約0.8である⁴⁾。

マウス脳由来ワクチンは高度に精製され、ADEMの標的蛋白といわれている中枢神経特有のミエリン塩基性蛋白(MBP)含有量は2 ng/mL以下と痕跡程度のもので、脳由来であるがゆえにADEM発症の頻度が高くなることは理論的に考えにくかった。実際にマウス脳由来ワクチン接種後

のADEM発症数は厚生労働省の予防接種後副反応報告によると、1994～2008年の15年間に22件で、接種者における頻度は1/280万回、また1989～2009年に予防接種法による健康被害救済を受けた者の頻度は1/480万回で、他のワクチンにおけるADEM発症頻度と比べて高くなかった。

しかし、①未知の感染性因子の混入リスクを低減できること、②安定的にワクチンを供給できること、③動物愛護の観点、④ADEM発症の理論的懸念を軽減できることなどから、細胞培養ワクチンがわが国で開発された。

細胞培養日本脳炎ワクチンの製造方法、有効性、安全性

国内で開発された2つの乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンは、マウス脳由来ワクチンと同様に、北京株ウイルスをアフリカミドリザル腎由来の株化細胞であるVero細胞で増殖させ、培養液からウイルスを回収して濃縮し、ホルマリンで不活化し、小分け後凍結乾燥したもので、チメロサルなどの保存剤は含まない。

マウス脳由来ワクチンに比べて、両ワクチンとも少ない抗原量で良好な抗体価が得られており、免疫原性がよい⁴⁾。第Ⅲ相臨床試験における中和

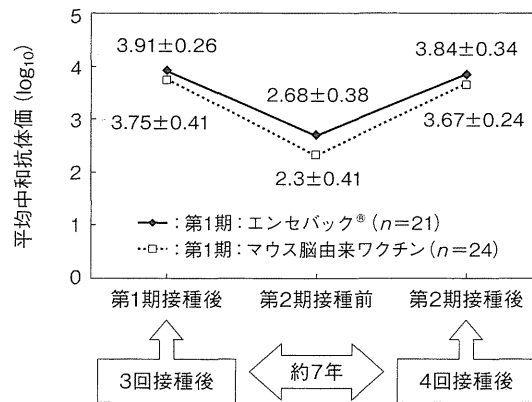


図3 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンの2期接種(追加接種)効果⁸⁾

表2 日本脳炎ワクチン定期接種の経緯：マウス脳ワクチンから細胞培養ワクチンへ

2005年5月	積極的勧奨の差し控え⇒中止に近い状態
2009年6月	新ワクチン(ジェービックV®; 阪大微研)発売, 第1期のみ定期接種可
12月	予防接種部会, 日本脳炎に関する小委員会設置
2010年3月	追加接種に関する岡部班中間報告
4月	積極的勧奨の一部再開(3歳)
8月	接種漏れ者対策・第2期にも定期接種可
2011年4月	接種勧奨の拡大(4歳, 9~10歳)(エンセバック®; 化血研)発売
5月	政令改正: 対象者の拡大(特例対象者: 20歳未満まで)
2012年4月	8~9歳の第1期初回と10歳の第1期追加接種を勧奨

抗体価の推移をみると, 1期で初回免疫(2回接種)と追加接種(1回)することにより十分な基礎免疫が得られている(図2, 表1). 長期の免疫持続を期待して, 1期からおおむね5年(またはそれ以上)間隔をあけて第2期の接種すると, 抗体は1期3回接種後とほぼ同等の抗体価にまで上昇する(図3).

おもな副反応としては発熱, 注射部位の紅斑, 腫脹, 発疹などで, 重篤な副反応の報告は少ない. しかし前項の理由から, 細胞培養ワクチンといえども, 因果関係のない紛れ込みも含めれば接種後のある一定期間にADEMは起こりうると思われる.

積極的勧奨の再開の経緯

わが国初の乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(ジェービックV®)の上市に合わせて, まず第1期の定期接種への使用が2009年6月に認められた. 同年12月には厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会に“日本脳炎に関する小委員会”が設置され, 積極的勧奨差し控え以降に蓄積していた数百万人の日本脳炎ウイルス感受性小児への対応

と, それを実施するために必要なワクチン供給について協議された. その後, 同委員会の, 厚労省への提言に従って, 現在に至るまで数度にわたる段階的な積極的勧奨の拡大や定期接種年齢の拡大がはかられてきた(表2).

まず, 2010年4月に標準的接種年齢(3歳)で積極的勧奨が再開され, 同時に細胞培養ワクチンの追加免疫効果についても, “マウス脳由来ワクチン2回+細胞培養ワクチン1回追加群”, “細胞培養ワクチン3回+細胞培養ワクチン1回追加群”, “マウス脳由来ワクチン3回+細胞培養ワクチン1回追加群”で調査が行われ, いずれの群でも細胞培養ワクチンの追加接種により良好な抗体価を示し, 問題となるような有害事象もみられず追加接種の有用性と安全性が示された. それにより, 細胞培養ワクチンによる第2期定期接種や, すでにマウス脳由来ワクチンを接種していた小児への追加接種が2010年8月の省令改正で認められた.

また, 日本脳炎ワクチンの未接種者や不十分接種者へは, 勧奨差し控えによる第1期3回接種の

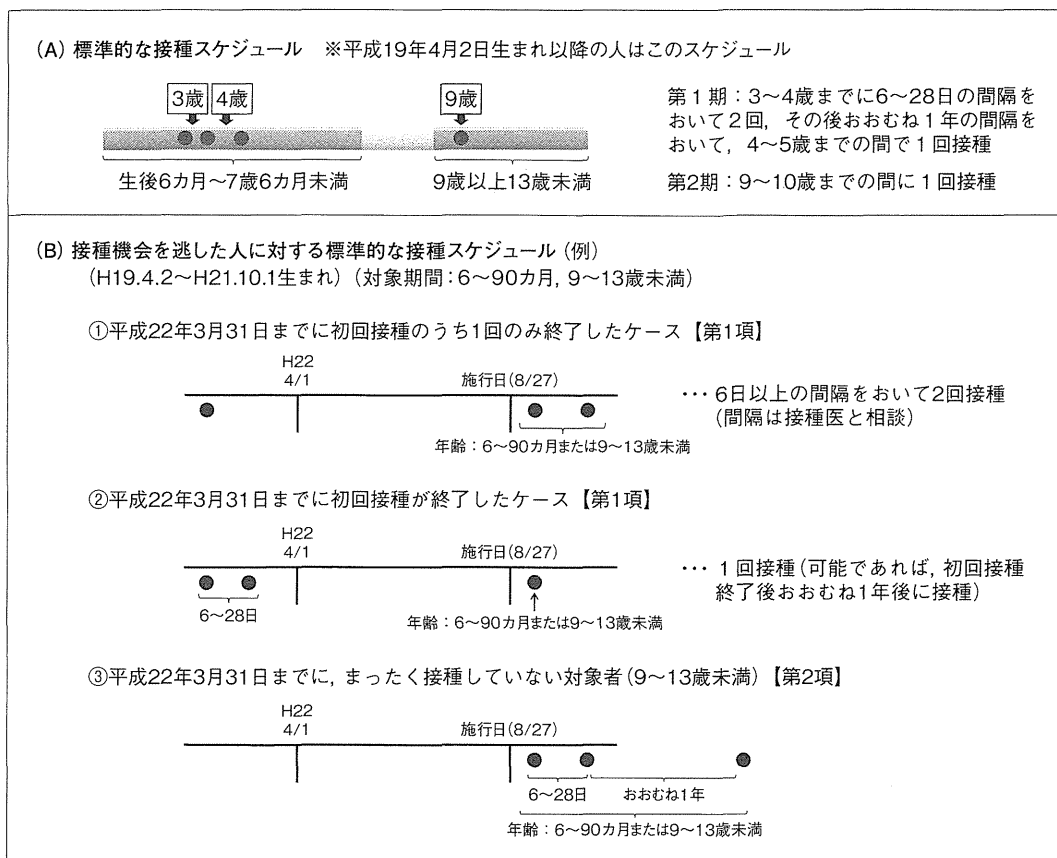


図 4 日本脳炎の標準的なスケジュールと接種が遅れた者の接種⁶⁾

不足分(1～3回)を，定期接種対象年齢の範囲内(第1期：生後6～90カ月，第2期：9～13歳未満)に該当すれば接種可能とした。

2011年4月には2番目の製品であるエンセバックが発売された。さらに国は同年5月に，積極的勧奨の差し控えの間に接種機会を逃した特例対象者(1995年6月1日～2007年4月1日生まれの者)に対しては，20歳未満まで定期接種とする政令改正を行った。

2012年度における接種の実際

通常の定期接種のスケジュールに沿って接種ができる者は通常の実施要領によって接種する。つまり6～90カ月未満に，標準的には3歳で1期初回接種を6～28日までの間隔をおいて2回，おおむね1年後に1回追加接種する。9～13歳未満で，1期からおおむね5年以上あけて，2期接種として1回接種する。DPTワクチンなど(21～56日の間

隔)に比べて初回接種の間隔が短いのは，臨時接種として流行期の直前になるべく早く免疫をつけることを意識した間隔であり，不活化ワクチンの通例として間隔が短すぎるとは2回目の効果がでにくい，規定の範囲内ではなるべく間隔をあけたほうが免疫効果はよく，規定の日数を越えての接種ももちろん有効である。

積極的な勧奨の差し控えにより接種機会を逃した者(特例対象者)は，20歳未満まで定期接種が可能になっている。接種漏れ者に対する不規則接種についてはさまざまなパターンがあるが，国が例示しているので参照いただきたい^{5,6)}(図4，5)。

日本脳炎ワクチンの接種回数や間隔を考えるうえでの要点は，接種間隔より接種回数を重視して最低3回の接種を行って基礎免疫をつけることである。さらに，一定間隔をあけて第2期接種(4回目)を行う。接種の間隔は最低6日以上とされているが，図4，5⁶⁾中の注釈にあるように，4回目の

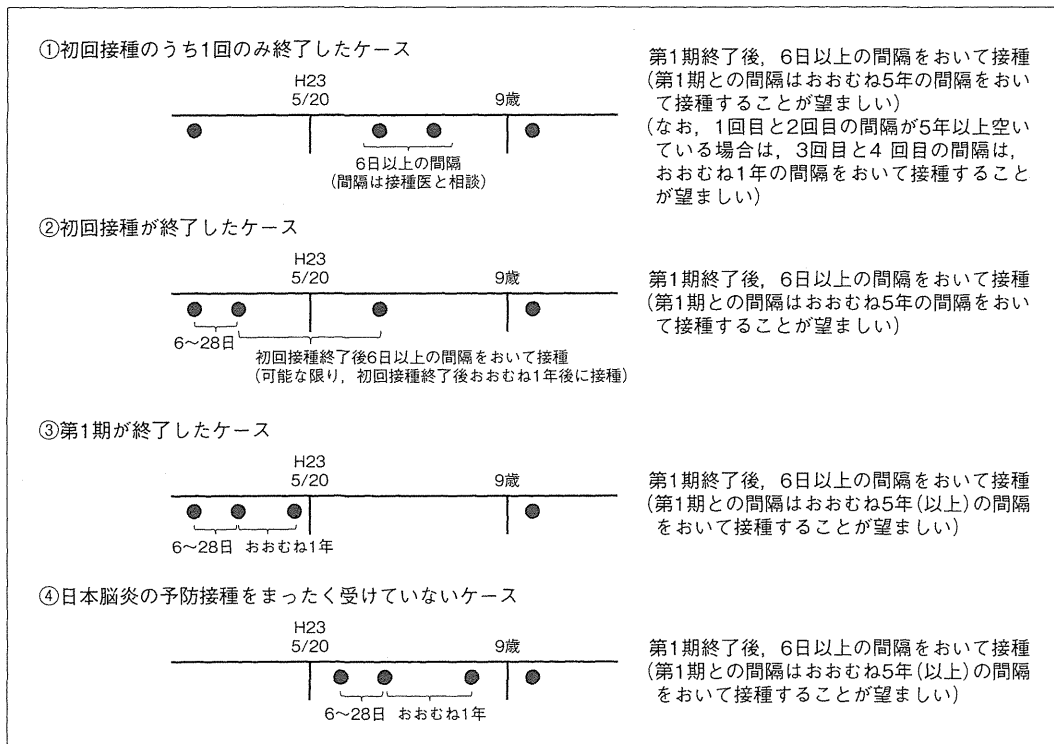


図5 政令改正で対象になった年齢(H7.6.1~H19.4.1生まれ、対象期間：20歳未満)⁹⁾への接種⁹⁾
任意接種については、法令上は接種回数にカウントしないが、運用上はカウントしたうえで接種間隔を決定して差し支えない。経過措置の趣旨は、接種する機会を与えることであるため、既に必要回数の接種が完了している者について接種する必要はない。

接種は長期免疫効果を考えると規定の範囲内で間隔が広くあいたほうがより効果的である。間隔が広くあいたからといって最初から接種をやり直す必要はなく、規定の回数を接種する。

また、1期の追加接種はおおむね1年後となっているが、これは流行期を前に季節を決めて臨時接種をしていたときの名残で、期間を厳密に考える必要は医学的にはなく、接種間隔がおおむね1年を越えても追加接種は有効であるし、1年を満たさない間につぎの流行期を迎えた場合には接種間隔がやや短くなっても有効である。

海外の日本脳炎とワクチン

中国を含む東アジア、東南アジア、インド、ネパール、パキスタン、北部オーストラリアなどで、年間数万人の日本脳炎患者の発生がみられている。インドで感染した日本人例も2011年に報告された。日本、韓国、台湾、中国などワクチンを導入した国では患者が激減または減少しているが、

ウイルスとその媒介蚊はなお常在している。欧米ではアジュバント添加細胞培養ワクチンが、中国では生ワクチンが使用されている。黄熱ワクチンに日本脳炎ウイルスの抗原を組み込んだキメラワクチンの開発も進んでいる。

日本で開発された乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンはアジュバントを含まない不活化ワクチンで、免疫原性もよく、高度に精製されており、安全性も高いと思われる。日本を含め流行地への旅行や滞在には、いままで接種を受けていない者は最低2回、かつて基礎免疫を受けたことが明らかであれば1回追加していくことが望まれる。

細胞培養日本脳炎ワクチンの副反応に関する情報

細胞培養日本脳炎ワクチンを接種した後に2例の死亡例が2012年11月に報告された⁹⁾。日本脳炎に関する小委員会で検討がなされ、1例は基礎疾患に対する薬剤による致死性不整脈の可能性が

高く、他の1例もワクチン接種との因果関係は強くないか不明とされた。同時に、ワクチン接種後の副反応報告数がマウス脳由来ワクチンより多いことも指摘されたが¹⁰⁾、接種後のADEMについては紛れ込みも否定できず、その報告率は従来から大きく上昇してはいないとの判断がなされ、ワクチン接種は中止せず副反応の報告と解析をすすめることになった。

文献/URL

- 1) 国立感染症研究所ウイルス第1部：日本脳炎疾患情報。2012. (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/diseases/na/je.html>)
- 2) Erlanger, T.F. et al.: Past, present, and future of Japanese encephalitis. *Emerg. Infect. Dis.*, **15**(1): 1-7, 2009.
- 3) 国立感染症研究所感染症情報センター：感染症流行予測調査2011年日本脳炎。2012. (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/y-graphs/1867-je-yosoku-serum2011.html>)
- 4) 宮崎千明：日本脳炎ワクチン—積極的勧奨の差し控えから新しい細胞培養ワクチンへ。日本小児臨床薬理学会雑誌, **24**: 33-39, 2012.
- 5) 宮崎千明：日本脳炎ワクチン—接種差し控え者への対応。小児科診療, **175**: 639-643, 2012.
- 6) 厚生労働省：日本脳炎ワクチンに係るQ & A, 2011. (http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou21/dl/nouen_qa.pdf)
- 7) 厚生労働省医薬食品局医薬審査課審査結果報告書, 2010, pp.23-24. (http://www.info.pmda.go.jp/shin-yaku/P201100,014/20001100_22300AMX00412_A100-B200_1.pdf)
- 8) 岡田賢司・他：乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(エンセバック皮下注用)第2期接種における安全性、有効性に関する臨床研究。厚生労働科学研究補助金, 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業, 2012, pp.52-64.
- 9) 厚生労働省健康局結核感染症課：日本脳炎の予防接種死亡例について。 <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002ndoo-att/2r9852000002ndq5.pdf>
- 10) 厚生労働省健康局結核感染症課：日本脳炎の予防接種に関する現状について。 <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002ndoo-att/2r9852000002ndr5.pdf>

* * *



Estimating the risk of re-emergence after stopping polio vaccination

Akira Sasaki^{1,2*}, Yoshihiro Haraguchi³ and Hiromu Yoshida⁴

¹ Department of Evolutionary Studies of Biosystems, The Graduate University for Advanced Studies, Hayama, Kanagawa, Japan

² Evolution and Ecology Program, International Institute for Applied Systems Analysis, Laxenburg, Austria

³ Department of Biology, Faculty of Science, Kyushu University Graduate Schools, Fukuoka, Japan

⁴ Department of Virology 2, National Institute of Infectious Diseases, Musashimurayama, Tokyo, Japan

Edited by:

Hiroyuki Toh, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Japan

Reviewed by:

Hironori Sato, National Institute of Infectious Diseases, Japan
Alun Lloyd, North Carolina State University, USA

*Correspondence:

Akira Sasaki, Department of Evolutionary Studies of Biosystems, The Graduate University for Advanced Studies, Hayama, Kanagawa 240-0193, Japan.
e-mail: sasaki_akira@soken.ac.jp

Live vaccination against polio has effectively prevented outbreaks in most developed countries for more than 40 years, and there remain only a few countries where outbreaks of poliomyelitis by the wild strain still threaten the community. It is expected that worldwide eradication will be eventually achieved through careful surveillance and a well-managed immunization program. The present paper argues, however, that based on a simple stochastic model the risk of outbreak by a vaccine-derived strain after the cessation of vaccination is quite high, even if many years have passed since the last confirmed case. As vaccinated hosts are natural reservoirs for virulent poliovirus, the source of the risk is the vaccination itself, employed to prevent the outbreaks. The crisis after stopping vaccination will emerge when the following two conditions are met: the susceptible host density exceeds the threshold for epidemics and the vaccinated host density remains large enough to ensure the occurrence of virulent mutants in the population. Our estimates for transmission, recovery, and mutation rates, show that the probability of an outbreak of vaccine-derived virulent viruses easily exceeds 90%. Moreover, if a small fraction of hosts have a longer infectious period, as observed in individuals with innate immunodeficiency, the risk of an outbreak rises significantly. Under such conditions, successful global eradication of polio is restricted to a certain range of parameters even if inactivated polio vaccine (IPV) is extensively used after the termination of live vaccination.

Keywords: vaccine-derived strain, live vaccination, risk of re-emergence, silent circulation, poliovirus, branching process, demographic stochasticity, epidemiological dynamics

INTRODUCTION

The World Health Organization (WHO) has a target to interrupt wild poliovirus transmission throughout the world by 2013 (World Health Organization, 2010). The number of patients with poliomyelitis by wild-type poliovirus infection has decreased drastically due to a program using live oral polio vaccine (OPV). Immunity by OPV is defensible against excreted viruses because the major antigenic sites on the viral genome are relatively conserved between serotypes during replication (Minor, 1992). However, nucleotide substitutions responsible for increased neurovirulence frequently occur during replication in the human gut (Poyry et al., 1988; Dunn et al., 1990; Abraham et al., 1993; Kew et al., 1998; Matsuura et al., 2000; Shulman et al., 2000). It has been reported since the 1960s that the vaccine-derived strain excreted from humans can exhibit pathogenicity (Benyesh-Melnick et al., 1967; Marker Test Subcommittee. The Japan Live Poliovaccine Research Commission, 1967). This suggests the possibility that vaccine-derived viruses could cause a poliomyelitis outbreak in a susceptible population after the cessation of an OPV program (Wood et al., 2000). The objective of this study was to estimate the risk of outbreak of vaccine-derived strains after stopping OPV. While the number of attenuated virus carriers, the source of neurovirulent viruses, would decline after the discontinuation of OPV,

the number of susceptible hosts would increase and may finally exceed the threshold for an outbreak. Therefore, successful eradication depends on which of these processes is faster. We calculated the probability of successful global eradication, that is, the probability that the last carrier will be recovered before the population could experience an outbreak.

It will be shown below that the mean excretion period from an infected individual is one of the key factors that determine whether or not eradication fails. Except for immunodeficient individuals, virus is excreted from humans for ~1–3 months after OPV administration to a susceptible host (Alexander et al., 1997). Excreted viruses are often virulent. For example, Yoshida et al. (2000) showed that type 3 vaccine-derived polioviruses isolated from an environment in Japan had high neurovirulence. These strains were isolated from river or sewage waters ~3 months after routine OPV administration, showing that vaccine-derived strains could circulate in the human community. Other studies showed silent circulation of vaccine-derived strains occurred in the human community (Zdravilek et al., 1982; Miyamura et al., 1992).

To avoid risks such as contact infection or vaccine-associated paralysis (VAP), inactivated polio vaccine (IPV) has been used in several countries (Murdin et al., 1996). The USA switched its

immunization strategy from OPV to IPV in 2000 (American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, 1999). As IPV-immunized hosts can be infected by polioviruses and excrete infectious virus, IPV is less effective than OPV in preventing infection, though numbers of excreted viruses are greatly reduced (Fine and Carneiro, 1999). Our study also investigated whether switching to IPV after the cessation of OPV effectively reduced outbreak risk.

The Pan American Health Organization (PAHO) reported a poliomyelitis outbreak by a type 1 vaccine-derived strain in Haiti and the Dominican Republic in July 2000 (Centers for Disease Control and Prevention, 2000). In the Latin American region, poliomyelitis caused by a wild strain was last reported in Peru in 1991, and eradication of poliomyelitis was declared in 1994. The recent outbreak in Haiti and the Dominican Republic could be ascribed to the decreased rate of OPV coverage and the spread of a neurovirulent vaccine-derived strain.

The polio eradication program plans to stop administering OPV after disappearance of the wild strain. If vaccine-derived strains remain when herd immunity falls below the epidemic threshold, outbreak by these strains could occur. In this paper, we study the probability of disease re-emergence caused by a vaccine-derived strain using a simple mathematical model. Epidemiological and genetic parameters, such as transmission rate, mean excretion period, mutation rate from attenuated to neurovirulent strains, are varied around estimated values (Gelfand et al., 1959; Benyesh-Melnick et al., 1967; Dunn et al., 1990; Fine and Carneiro, 1999), and dependence on the probability of eradication detailed. In assessing the risk we assumed the following:

1. That the excretion period of vaccine-derived neurovirulent viruses can be longer than that of the attenuated viruses used in live immunization. Likewise, the transmission rates of vaccine-derived strain can be greater than that of the attenuated strain. When hosts recover from infection by either viral strain, the degree of immunity is as effective as that raised by OPV immunization.
2. That infection by either the vaccine-derived or attenuated poliovirus can occur in IPV-immunized hosts. However, the number of secondary transmissions from a previously IPV-immunized host is smaller than that from a susceptible host, and the mean excretion period is shorter in an IPV-immunized host than in a susceptible host.
3. That when re-infection occurs in an individual immunized by OPV, excretion from the re-infection is ignored because the amount of virus excretion is negligibly small (Abraham et al., 1993).
4. That antigenic drift does not occur. The focus of the study is on the risk of outbreak by a neurovirulent vaccine-derived strain with unchanged antigenic properties.
5. That a constant fraction (e.g., 70%) of hosts is efficiently immunized (seroconverted) before OPV is stopped, and that the population at that time is in endemic equilibrium under constant OPV coverage.

We first examine the risk of outbreak after OPV cessation (in the absence of an alternate program); second, we evaluate the effect

of host heterogeneity on excretion duration; and third, we examine outbreak risk where extensive IPV immunization follows OPV cessation.

Mathematical modeling is a powerful tool in the understanding of epidemiological dynamics (Anderson and May, 1991). Previous models of polio eradication have considered neither the re-infection by vaccine-derived strains of IPV-immunized hosts nor mutation giving rise to neurovirulent strains (Eichner and Hadeler, 1995; Eichner and Dietz, 1996). Our model allows for the mutation of attenuated strains to virulent strains while replicating in the human gut (Poyry et al., 1988; Dunn et al., 1990; Abraham et al., 1993; Kew et al., 1998; Matsuura et al., 2000; Shulman et al., 2000), and also allows both strains to infect IPV-immunized hosts. The probability for the success of global eradication is then calculated based on the stochastic model of epidemiological dynamics.

MATERIAL AND METHODS

We attempted to determine the risk of virulent poliovirus outbreaks after stopping live vaccination. Time $t = 0$ represents the point at which immunization by live-poliovirus vaccine (OPV) is stopped. With a sufficiently high rate of immunization, the great majority of the population at time would be OPV-immunized hosts, which neither the attenuated (Sabin) nor virulent strain could infect. We first examined the risk where no alternative program followed OPV cessation. The effect of extensive administration of inactivated vaccine (IPV) following OPV discontinuation will be discussed later.

DETERMINISTIC EPIDEMIOLOGICAL DYNAMICS

The number of carriers of attenuated virus would decline after the end of a live vaccination program. Poliovirus is considered to have been eradicated when the last carrier had recovered. However, while the number of carriers declines, the number of hosts immunized by the live vaccine declines also. When the number of susceptible hosts exceeds a certain threshold, the way is opened for the spread of a virulent poliovirus. Thus, the risk of outbreak critically depends on the speed at which carrier numbers, as the source of virulent mutant virus, decrease, and the speed at which susceptible hosts increase. Therefore, we need to keep track of the changes over time of the following demographic variables: the fraction of susceptible hosts (x), hosts infected with or carrying attenuated virus (y), virulent virus infected hosts (v), and recovered and immune hosts (z), with $x + y + v + z = 1$. The population size K is kept constant over time. A virulent virus strain can emerge through mutation in attenuated virus carriers. The probability of successful eradication, or conversely, the probability of an outbreak by a virulent virus, can be evaluated by constructing a stochastic process for the change in the number of infected hosts. To construct the stochastic process, we first derive the corresponding deterministic dynamics.

Deterministic dynamics before the cessation of OPV

Under the immunization of OPV to newborns the dynamics for x , y , v , and z are

$$\frac{dx}{dt} = -(\beta_a y + \beta_v v)x - ux + u(1 - p), \quad (1a)$$

$$\frac{dy}{dt} = \beta_a xy - (u + \gamma_a)y - \mu y + up, \tag{1b}$$

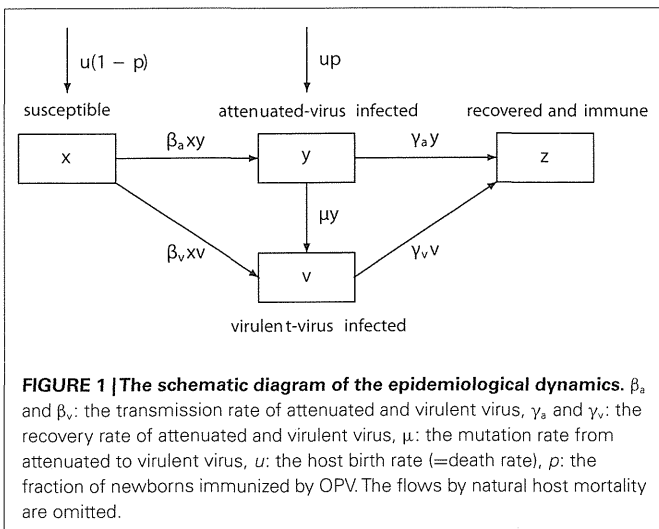
$$\frac{dv}{dt} = \beta_v xv - (u + \gamma_v)v + \mu y, \tag{1c}$$

$$\frac{dz}{dt} = \gamma_a y + \gamma_v v - uz, \tag{1d}$$

where t denotes the time variable in units of weeks, p is the immunization fraction to newborns (the fraction to be immunized times the seroconversion rate), u denotes both the natural mortality and the birth rate of the host where we assume that host population is at demographic equilibrium so that the numbers of births and deaths are balanced, β_a and β_v are the transmission rates of attenuated and virulent virus, respectively, $1/\gamma_a$ and $1/\gamma_v$ are the mean durations of attenuated and virulent virus infection, respectively, and μ is the mutation rate from attenuated to virulent virus (Figure 1). As the numbers of births and deaths are balanced [$d(x + y + v + z)/dt = 0$ follows from Eq. (1)], the total population is kept constant (K), and we can focus on the changes in the fraction of each class. As $z(t) = 1 - x(t) - y(t) - v(t)$, we omit Eq. 1d from the analysis. If $\mu = 0$, the condition for virulent or wild polio virus being wiped out from the population is that the immunization fraction p is smaller than the threshold p_c :

$$p > p_c = \left(1 - \frac{1}{R_v}\right) \left(1 - \frac{R_a}{R_v}\right), \tag{2}$$

where $R_v = \beta_v/(u + \gamma_v)$ and $R_a = \beta_a/(u + \gamma_a)$ are the basic reproductive ratios of virulent and attenuated viruses (see, for example, Nowak and May, 2000). The threshold immunization fraction p_c necessary for the eradication of virulent viruses is lower than that without circulation of attenuated viruses ($\tilde{p}_c = 1 - 1/R_v$). Thus silent circulation of attenuated virus can significantly increase the efficiency of vaccination. With non-zero mutation rate $\mu > 0$, both the attenuated and the virulent virus can be maintained in the population. The fractions of susceptible host \hat{x} , attenuated virus infected hosts \hat{y} , virulent virus infected hosts \hat{v} (and recovered and immune hosts $\hat{z} = 1 - \hat{x} - \hat{y} - \hat{v}$) at endemic equilibrium of



dynamics (1) are defined as

$$\hat{y} = \frac{u}{(u + \gamma_a)} \frac{p}{\{(1 - R_a \hat{x}) + \tilde{\mu}\}}, \tag{3a}$$

$$\hat{v} = \frac{u}{(u + \gamma_v)} \frac{p}{\{(1 - R_a \hat{x}) + \tilde{\mu}\}} \frac{\tilde{\mu}}{(1 - R_v \hat{x})}, \tag{3b}$$

where $\tilde{\mu} = \mu/(u + \gamma_a)$ and \hat{x} being defined as a positive root of $R_a R_v \hat{x}^3 - (R_a + R_v + R_a R_v + \tilde{\mu} R_v) \hat{x}^2 + [(1 + \tilde{\mu}) + R_a + (1 - p + \tilde{\mu}) R_v] \hat{x} - (1 - p)(1 + \tilde{\mu}) = 0$. (3c)

Figure 2 shows how the equilibrium numbers defined above depend on the immunization fraction p and the mutation rate μ , together with the mean number of virulent virus infections per week, $\beta_v \hat{x} \hat{v}$, under immunization.

As we will see later, the success or failure of global eradication after the cessation of OPV critically depends on the equilibrium densities of susceptible, attenuated virus infected, and virulent virus infected hosts at the time of stopping OPV illustrated above. Their parameter dependences are best described if there was no significant difference in transmission rates and recovery rates between attenuated and virulent polio strains, such that we can assume $\beta = \beta_a = \beta_v$, and $\gamma = \gamma_a = \gamma_v$. This is an important special case that is also partly supported from the data (see later). Substituting $\beta_a = \beta_v = \beta$ and $\gamma_a = \gamma_v = \gamma$ into Eqs 3a–3c then yields the equilibrium fractions under OPV immunization in symmetric case:

$$\hat{x} = \left[R_0 + 1 - \sqrt{(R_0 - 1)^2 + 4pR_0} \right] / 2R_0, \tag{4}$$

and

$$\hat{y} = \frac{u}{(u + \gamma)} \frac{p}{\{(1 - R_0 \hat{x}) + \tilde{\mu}\}},$$

$$\hat{v} = \frac{u}{(u + \gamma)} \frac{p}{\{(1 - R_0 \hat{x}) + \tilde{\mu}\}} \frac{\tilde{\mu}}{(1 - R_0 \hat{x})}, \tag{5}$$

where $R_0 = \beta/(u + \gamma)$ is the basic reproductive ratio of both strains. If R_0 is sufficiently large ($R_0 \gg 1$), the equilibrium fractions are approximated as

$$\hat{x} \approx \frac{1 - p}{R_0},$$

$$\hat{y} \approx \frac{u}{u + \gamma} \frac{p}{p + \tilde{\mu}},$$

$$\hat{v} \approx \frac{u}{u + \gamma} \frac{\tilde{\mu}}{p + \tilde{\mu}}, \tag{6}$$

which describe well how the equilibrium densities change with the immunization fraction p and mutation rate $\mu = (u + \gamma)\tilde{\mu}$ in the right panels of Figure 2 (for $\beta_a = \beta_v$).

Deterministic dynamics after the cessation of OPV

The epidemiological dynamics for x , y and v after stopping OPV are

$$dx/dt = -(\beta_a y + \beta_v v)x - ux + u,$$

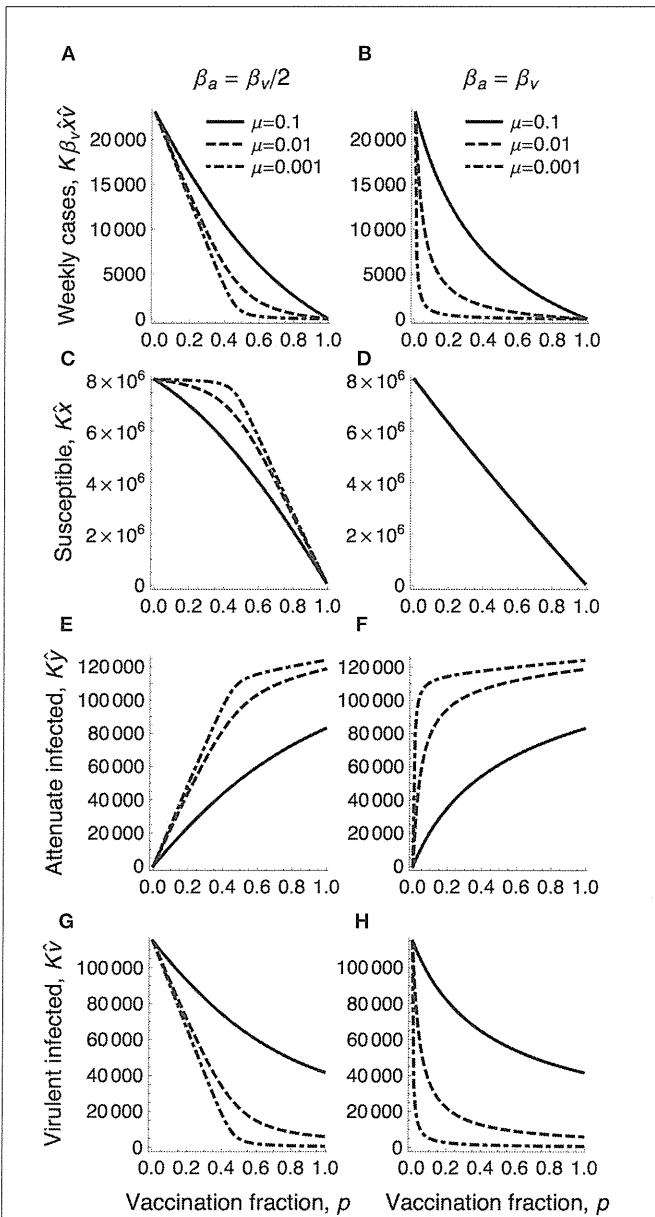


FIGURE 2 | The densities in endemic equilibrium under the immunization fraction p . The number, $K\beta_v\hat{x}\hat{v}$ of hosts newly infected by virulent virus in a week (top row), the equilibrium number $K\hat{x}$ of susceptible hosts (second row), that $K\hat{y}$ of attenuated virus infected hosts (third row), and that $K\hat{v}$ of virulent virus infected hosts (bottom row) are plotted as a function of immunization fraction p for varying mutation rates μ for the emergence of virulent virus from an attenuated virus (solid: $\mu = 0.1$, dashed: $\mu = 0.01$, dot dashed: $\mu = 0.001$). The population size K is 100 million, $\beta_v = 2.5$ is the transmission rate of virulent virus. **(A,C,E,G)** The transmission rate of attenuated virus is half of that of virulent virus: $\beta_a = 1.25$. **(B,D,F,H)** β_a is the same as β_v . Other parameters are $\gamma_a = \gamma_v = 0.25$, $u = 0.00025$.

$$\begin{aligned} dy/dt &= \beta_a xy - (u + \gamma_a)y - \mu y, \\ dv/dt &= \beta_v xv - (u + \gamma_v)v + \mu y, \end{aligned} \tag{7}$$

where t is now the number of weeks after OPV is stopped (Figure 3). We assume that the population was in endemic

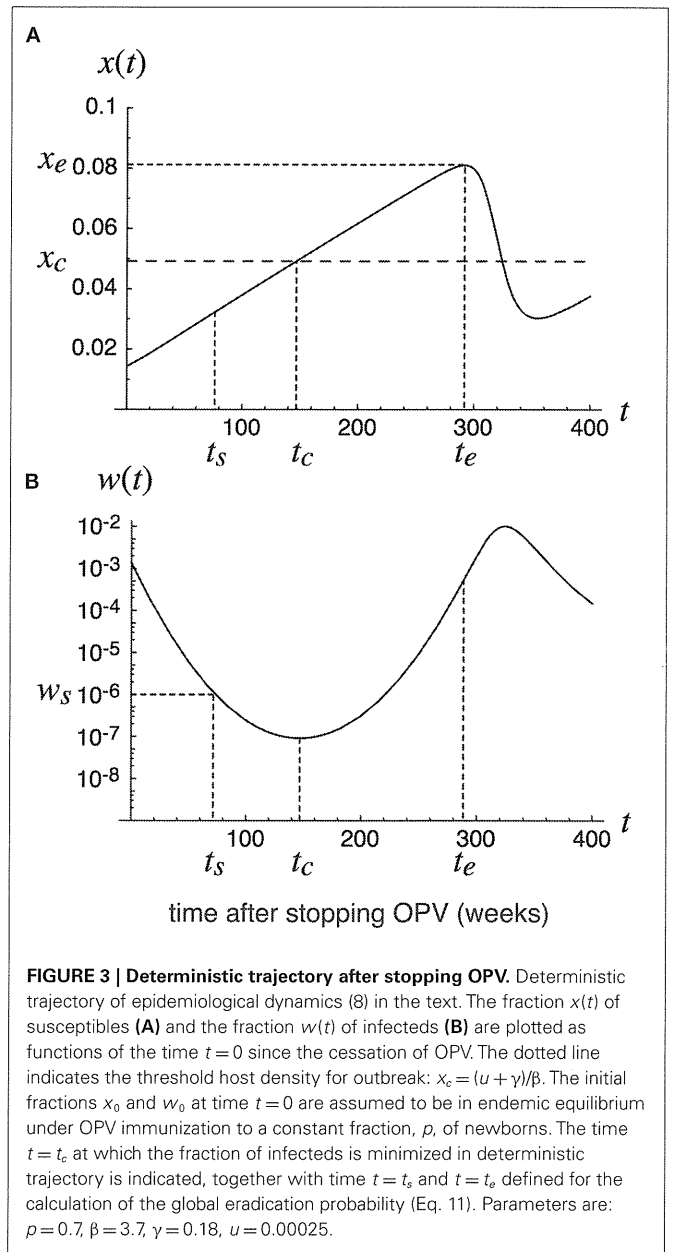


FIGURE 3 | Deterministic trajectory after stopping OPV. Deterministic trajectory of epidemiological dynamics (8) in the text. The fraction $x(t)$ of susceptibles **(A)** and the fraction $w(t)$ of infecteds **(B)** are plotted as functions of the time $t=0$ since the cessation of OPV. The dotted line indicates the threshold host density for outbreak: $x_c = (u + \gamma)/\beta$. The initial fractions x_0 and w_0 at time $t=0$ are assumed to be in endemic equilibrium under OPV immunization to a constant fraction, p , of newborns. The time $t = t_c$ at which the fraction of infecteds is minimized in deterministic trajectory is indicated, together with time $t = t_s$ and $t = t_e$ defined for the calculation of the global eradication probability (Eq. 11). Parameters are: $p = 0.7$, $\beta = 3.7$, $\gamma = 0.18$, $u = 0.00025$.

equilibrium at time $t = 0$ under a constant fraction p of newborns immunized by OPV. As before, if we can assume that the transmission rates and recovery rates of attenuated and virulent polio strains are the same: $\beta = \beta_a = \beta_v$ and $\gamma = \gamma_a = \gamma_v$, the dynamics can be described by only two variables: x (the fraction of susceptible hosts) and $w = y + v$ (the fraction of hosts infected by either attenuated or virulent virus),

$$dx/dt = -\beta xw - ux + u, \tag{8a}$$

$$dw/dt = \beta xw - (u + \gamma)w. \tag{8b}$$

The susceptible density increases with time, while the densities of attenuated or virulent virus infected hosts decrease with time as long as $t > t_c$, where t_c is the time at which the susceptible density hits the epidemiological threshold: $x(t_c) = (u + \gamma)/\beta$

(see **Figure 3**). The poliovirus infected density then starts increasing again. The question we ask in the following is whether the poliovirus goes to extinction around the time $t = t_e$ where its density approaches the minimum. In the following we derive the global eradication probability of poliovirus by analyzing the stochastic analog of dynamics (7) for $\beta_a < \beta_v$ or $\gamma_a > \gamma_v$, and that of the dynamics (8) for the special case of $\beta_a = \beta_v$ and $\gamma_a = \gamma_v$.

PROBABILITY OF SUCCESSFUL ERADICATION

We then examine the probability of poliovirus eventually being lost from a population without causing an outbreak. To calculate extinction probabilities, we consider discrete time dynamics corresponding to (8) with weeks as time units. We assume that the number of secondary infections from a virulent virus infected host per week follows the Poisson distribution with mean $\beta Kx(t)$, where K is the total population size and $x(t)$ is the fraction of susceptible hosts defined as the solution to (8). The probability that the progeny of a virulent virus strain found in an infected host at time t eventually goes to extinction by chance before causing an outbreak is defined as $q(t)$. We also define $1 - q(t)$ as the marginal risk of outbreak at time t , which is the probability that an infected host present at time t harbors the viruses whose progeny will cause outbreaks in the future. If $\beta_a = \beta_v = \beta$ and $\gamma_a = \gamma_v = \gamma$, the extinction probability $q(t)$ then satisfies the recursive equation

$$q(t) = [(1 - \delta)q(t + 1) + \delta] \exp[-\beta Kx(t)(1 - q(t + 1))], \quad (9)$$

where $\delta = u + \gamma$ (see Appendix for the derivation). The extinction probability $q(t)$ for arbitrary time t can be determined by solving (9), with $x(t)$ obtained from (5) and (8). The boundary condition for the recursion (9) is chosen at the time at which the fraction x of susceptibles first approaches a local maximum x_e at $t = t_e$ (such x_e and t_e exist because susceptible hosts as unvaccinated newborns should first be boosted after stopping live vaccination until x exceeds the epidemic threshold x_c – see **Figure 3**):

$$q_e = [(1 - \delta)q_e + \delta] \exp[-\beta Kx_e(1 - q_e)], \quad (10)$$

where $q_e = q(t_e)$ is the extinction probability at $t = t_e$. In deriving (10), we used the approximation $q(t_e) \approx q(t_e + 1)$, as the change in $x(t)$ is negligibly small around its maximum x_e .

The probability of eventual eradication can then be calculated as follows. We choose a reference time point $t = t_s$ before the deterministic trajectory for w reaches its minimum (see **Figure 3**), at which the number of infected hosts $Kw_s = Kw(t_s)$ was large enough so that eradication before that time point could be ignored, but small enough so that competition between different viral lines could be ignored. According to extensive Monte Carlo simulations we found that the stochastic loss of the infecteds may occur only after their expected number falls below 100 or less. Noting this and the fact that the competition between viral strains can be ignored when $Kw_s/K \ll 1$, we chose $Kw_s = 100$. The probability of eventual extinction is then

$$P_{\text{ext}} = q(t_s)^{Kw_s}, \quad (11)$$

i.e., poliovirus eventually goes to extinction without causing outbreaks if and only if all progenies of the viruses present at $t = t_s$

go to extinction. Note that if the total population is subdivided into mutually isolated communities (e.g., 100 cities each with one million population), then the probability that none of the cities experiences the outbreak is given by (11) with $K = 100 \times$ one million.

We conducted extensive Monte Carlo simulations of the fully stochastic process to check the accuracy of formula (11). For the Monte Carlo simulations, week by week changes in numbers of susceptibles, attenuated virus infecteds, and virulent virus infecteds in population of size K were followed. The changes between weeks caused by infection, recovery, mutation, and host mortality were generated by binomial pseudo-random numbers with the rates given by the dynamics (7). As shown below, the formula (11) for the probability of eventual eradication agreed quite well with that observed in the Monte Carlo simulations for 1000 independent runs.

EPIDEMIOLOGICAL PARAMETERS

The probability of global eradication depends on epidemiological, host demographic, and genetic parameters. Thus, estimates of the recovery rate γ , the transmission rate β , and the mutation rate μ are critical. All parameters used in the model were scaled in units of weeks.

Recovery rate γ , or the reciprocal of the mean excretion period.

The mean excretion duration after challenge with 6 logs of Sabin type 1 virus has been estimated to be 20.4 days for hosts not previously immunized, 12.3 days for previously IPV-immunized hosts, and 4.6 days for previously OPV-immunized hosts (Fine and Carneiro, 1999). Thus, the mean infectious period of a type 1 primary infection is about 3 weeks. While type 2 poliovirus showed a similar excretion period to type 1, type 3 has a significantly longer excretion period (Vaccine Administration Subcommittee. The Japan Live Poliovaccine Research Commission, 1966). Mean excretion periods are estimated as 20.5, 20.6, and 38.6 days for types 1, 2, and 3, respectively, for TOPV (trivalent oral polio vaccination; Gelfand et al., 1959). Regarding the risk of re-emergence, type 3 poliovirus would be the most likely agent to persist and circulate longest after stopping OPV, and hence cause outbreaks. Therefore we adopted the excretion period for type 3 in assessing outbreak risk. Thus, we varied the recovery rate around $\gamma_a = 0.18/\text{week}$, corresponding to 5.5 weeks as the mean excretion period. We assume that the recovery rates are similar between attenuated (γ_a) and virulent (γ_v) polio infections, and set as $\gamma_v = 0.18$. Indeed, durations of excretion of attenuated type 1 polioviruses showed no significant difference from that of wild polioviruses (compare **Figures 2** and **3** of Alexander et al., 1997). A constant recovery rate assumed here implies that the infectious period has the long tail in an exponential distribution. The effect of tail in the infectious period will be examined later.

Transmission rate β , or the mean number of secondary infections.

While the probability of within-family infection was estimated to be 0.5 per case (Benyesh-Melnick et al., 1967), we also needed to evaluate the mean transmission rate to other members of the community. The mean transmission rate was estimated from the basic reproductive rate: $R_0 = \beta/(u + \gamma) \approx \beta/\gamma$. The basic reproductive ratio of wild polioviruses in England and Wales during