

厚生労働科学研究委託費（新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

分担研究報告書

## 野生型ポリオ流行時の追加接種モデル化

担当責任者 佐々木 顕 総合研究大学院大学 教授

### 研究要旨

日本ではポリオワクチン接種が高率に維持されてきたことにより、野生ポリオの流行は長期にわたって押さえられている。しかし近年イスラエルで実際に起こった事態で明らかのように、高い不活ワクチン接種率のもとでも、野生型ポリオウイルスの再侵入による全国規模の流行のリスクは否定できない。特に、生ワクチンと違って、接種者の非感染率をゼロにはできない不活ワクチン接種に近年切り替えた日本において、野生ポリオ侵入時の生ワクチン・不活ワクチンの追加接種の効果を事前に定量的に評価することは、対策のために十分な量のワクチン備蓄が必要であることを考えると、その必要性は極めて高いと言えよう。ここでは、野生ポリオ侵入後の生ワクチンと不活ワクチンの追加接種の流行抑制効果を評価するための数理モデルを提案し、解析した。生ワクチン・不活ワクチンの流行抑制効果を評価する上で、備蓄コストに関するコスト効果解析や、流行停止後に残存する生ワクチン株に起因する強毒復帰株再流行のリスクの評価が重要であることが示された。

### A . 研究目的

世界保健機構(WHO)は天然痘に続く伝染病根絶のターゲットとしてポリオを指定し、ワクチン接種による2013年までの全世界的根絶を目指した。その目標は達成されていないが、日本を含む先進国で野生型の流行は長期に渡って押さえられている。

ポリオを制圧するために、国と時代の違いに応じて、生ワクチンあるいは不活化ワクチンが用いられてきた。日本では新生児に対する生ワクチン接種によってポリオに

対する集団免疫を保ってきたが、数年前から、新規接種は不活化ワクチンに切り替わった。不活化ワクチンは、ポリオに感染した場合の症状を緩和し、二次感染率を下げる効果はあるが、野生型ポリオウイルスの感染自体を防ぐことはできない。一方、生ワクチンの接種は、感染率をほぼゼロにすることができるが、体内で増殖する生ワクチン株から強毒復帰突然変異株が出現する危険がある。生ワクチンと不活化ワクチンのどちらを用いるべきかの政策決定には、

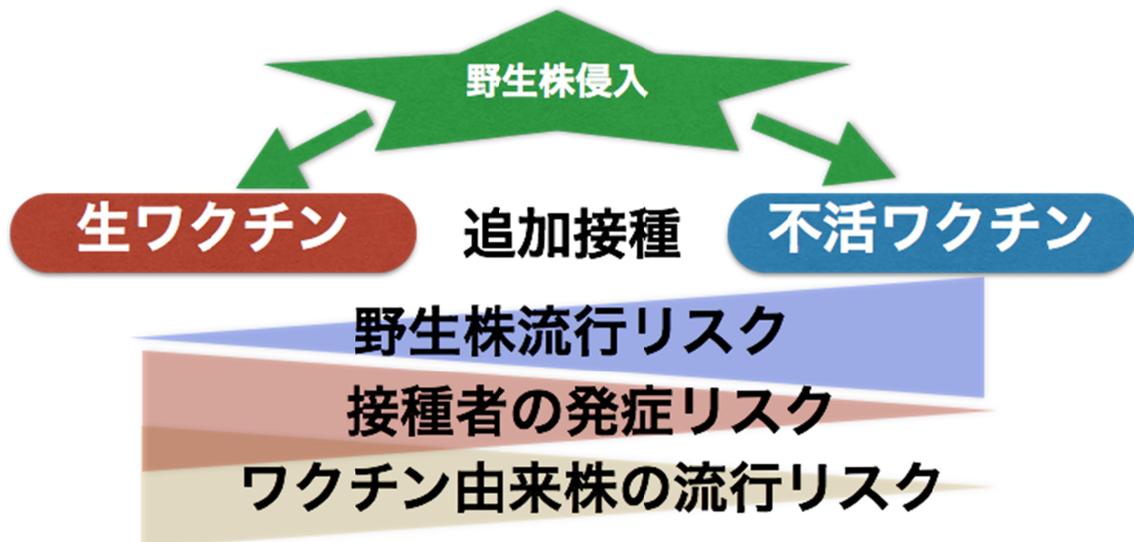


図 1 生ワクチン、不活ワクチン追加接種のリスク要因。

免疫効率と強毒復帰株出現・ポリオ発症のリスクの相反する要因のどちらを重視するかによって変わる。

欧米の先進国では比較的古くから不活化ワクチンによってポリオ流行が押さえられてきたが、不活化ワクチンのウイルス感染率低下効率が完全ではないため、野生型ポリオの国外からの流入に起因する野生型流行という潜在リスクを抱えている。たとえば、2013年には、不活化ワクチン接種政策を長年続けてきたイスラエルで野生型ポリオの感染例が報告され、感染危険地域への不活化ワクチン追加接種が実施されたが、目立った効果を挙げられず、全国的に流行が拡大する事態となり、最終的に生ワクチンの追加接種が低年齢層に実施されて、ようやく流行が終息したことが報告されている (Shulman et al. 2014, JID 210 S304)。

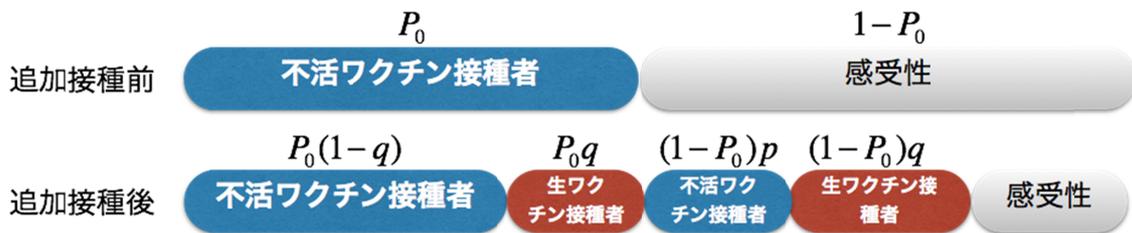
不活化ワクチンに転換された日本においても、同様の野生型ポリオ流行のリスクは、当然存在する。ここでは、いったん感染例が広がり始めた場合に、生ワクチンと不活化ワクチンをどのように追加接種をするのが有効であるかを、それぞれのリスク(生

ワクチンには接種者の発症リスクとワクチン由来株の流行のリスクがあり、不活ワクチンには野生株流行を抑えられないリスクがある：図1)と、それぞれの備蓄コストを考慮して理論的に考察する。

## B. 研究方法

野生型侵入後の疫学動態をコンパートメントモデルで表現し、生ワクチン追加接種率  $p$ 、不活ワクチン追加接種率  $q$  の関数として(図2)、野生株感染者の累積数  $\phi$ 、およびワクチン由来株感染者の累積数  $\psi$  の期待値を評価する。

疫学コンパートメントモデルでは宿主集団のうち、感染を経験していない個体を感受性個体  $X_0$ 、不活ワクチン接種個体  $X_1$  のコンパートメントに分割し、それぞれの状態から生ワクチン接種あるいは生ワクチン株のサイレントサーキュレーションにより生ワクチン株保有状態になった個体を  $Y_{0a}$  と  $Y_{1a}$ 、野生型ポリオウイルスの感染により感染状態となった個体をそれぞれ  $Y_{0w}$ 、 $Y_{1w}$  とする。最後に、生ワクチン株あるいは野生株の排出期間が終わり、免疫を持った状態を  $Z$  とする。それぞれのコンパー



**図 2** 野生株ポリオウイルス感染後の追加接種前後の不活ワクチン接種者、生ワクチン接種者、感受性個体の割合の変化。 $P_0$ は追加接種前の不活ワクチン接種率、 $p$ と $q$ は不活ワクチンと生ワクチンの追加接種率。

トメントと同じ記号で、その個体数密度を表すとすると、疫学動態は

$$dX_i / dt = u(1 - P_i) - \sum_j \Lambda_j X_i - uX_i,$$

$$dY_{ij} / dt = \Lambda_j X_i - (u + \gamma_{ij}) Y_{ij},$$

$$dZ / dt = \sum_{i,j} \gamma_{ij} Y_{ij} - uZ$$

で表せる ( $i = 0, 1$  および  $j = a, w$ )。ここで

$$\Lambda_j = \beta_{0j} Y_{0j} + \beta_{1j} Y_{1j}$$

は生ワクチン株 ( $j=a$ ) と野生株 ( $j=w$ ) の感染力価、 $\beta_{ij}$  と  $\gamma_{ij}$  は状態  $i$  の感受性宿主が感染ウイルス株  $j$  に感染した場合の感染力と回復率を表す。また、 $u$  は宿主の自然出生・死亡率で  $P_0$  は新生児の不活ワクチン接種率である ( $P_1 = 1 - P_0$ )。このモデルにおいて、ある時刻に野生株感染者が少数導入され、それに続いて、集団中の  $p, q$  の割合で不活ワクチンと生ワクチンを追加接種するとし (図 2) 対応する初期条件をもとに流行曲線と最終流行規模を求めて、それが追加接種率  $p, q$  にどう依存するかを解析する。

不活ワクチンの接種によって感染そのものを防ぐことはできないが、不活ワクチン接種者からの感染率は未接種者からの感染率より低いこと ( $\beta_{1j} < \beta_{0j}$ )、また、不活ワクチン接種者が感染した場合のウイルス排出期間は未接種者の場合の 40% に短縮されること ( $\gamma_{0j} = 0.4 \gamma_{1j}$ ) が知られている

(Murdin et al. 1996, Vaccine 14: 735; Henry et al. 1966, J. Hygiene (London) 64: 105) ので、この条件の範囲で、結果の疫学パラメータ依存性も検討する。また、不活ワクチンと生ワクチンの備蓄コストに基づき、コスト効果解析を行う。

一方、生ワクチンの追加接種は、野生株流行が終息したのちに、集団中にサイレントサーキュレーションで保有されている生ワクチン株から、強毒復帰株が出現し流行がおこる可能性をうむ。この強毒復帰株流行リスクの解析について Sasaki et al. (2011, Frontier in Microbiology 3:178) の理論に基づき解析する。

(倫理面への配慮)

本研究は 2 次データと数理モデルを利用した理論疫学研究であり、個人情報扱う倫理面への配慮を必要としない。

## C . 研究結果

野生株侵入時の最終流行規模と不活ワクチンと生ワクチン追加接種の効果についての解析は現在進行中である。

野生株流行後の生ワクチン株からの強毒復帰突然変化株の出現と流行のリスクモデル (図 3) の解析結果を以下に示す。

図 4 に病原性復帰突然変異を考慮した生ワクチン接種停止後の強毒株流行に関する確率論的モデルのシミュレーション結果を

示した。シミュレーションでは生ワクチン サークキュレーションにより、集団からの

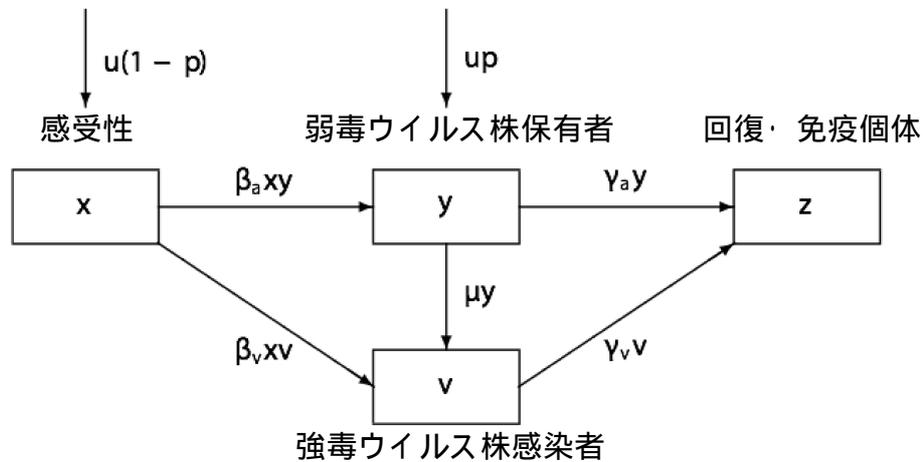


図 3 強毒復帰突然変異株流行リスク解析モデルの構造

株から一定の割合で病原性復帰株が生じる過程を取り入れて、どのようなワクチン接種計画がウイルス根絶確率を最大にするかを予測するために、確率過程モデルで解析した。生ワクチン接種停止後の生ワクチン株のサイレントサーキュレーション下のワクチン株保有者の推移と新生児加入による免疫保持者数の変化を数理モデルで追うと、経口接種によるポリオウイルス弱毒株保持者が十分減少するまえに、感受性個体が増加して流行の閾値を越え、強毒株が再流行する確率が無視できないことが示される。たとえば図 4 に示した例では、生ワクチン接種停止後 150 週あたりで 100 回のうち 61 回のモンテカルロシミュレーションで生ワクチン株は根絶されるが、残りの 39 回で強毒復帰株が出現し、ポリオの大流行が起きている。

#### D . 考察

野生ポリオ侵入後の対策として、流行を押しさえる効果の強い生ワクチンの追加接種を行う必要が生じるが、いったん生ワクチン株を宿主集団中に導入すると、サイレン

弱毒株の一掃には数年を要することもある。その間に感受性の宿主の割合は増加し、ある時期に流行のための閾値を超える。このときに、まだワクチン由来弱毒株の保有者が残っていれば、強毒復帰株流行が起きる可能性がある。野生株の流行を押しさえる効果だけではなく、このリスクの評価を正確に行い、政策決定を行うことが重要であろう。

#### E . 結論

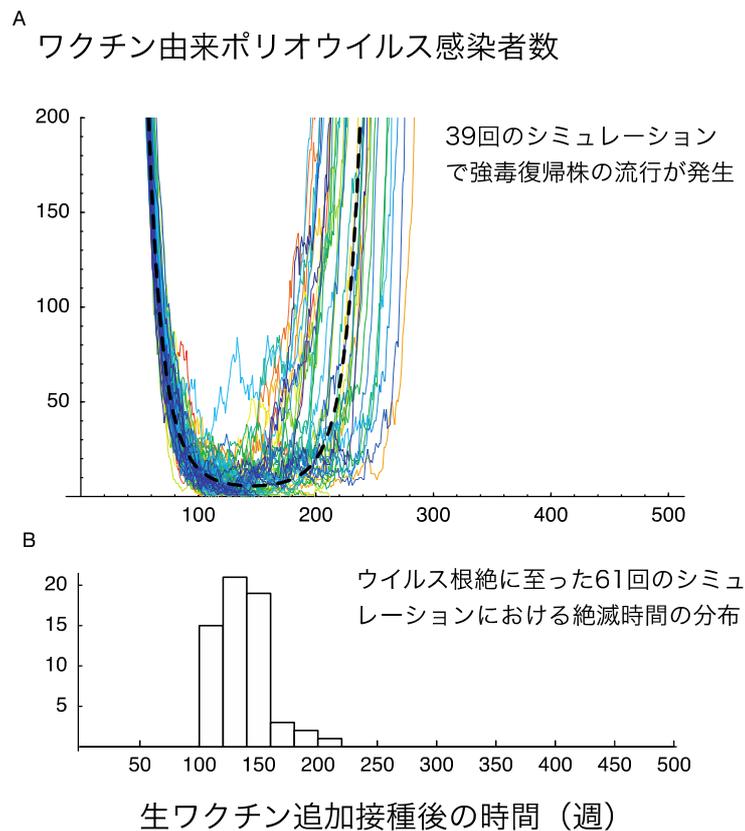
野生ポリオ侵入後の生ワクチンと不活ワクチンの追加接種を評価するための数理モデルを構築し、解析方法を提案した。生ワクチンと不活ワクチンの流行抑制効果を評価する上で、備蓄コストに関するコスト効果解析や、流行停止後に残存する生ワクチン株に起因する強毒復帰株再流行のリスクの評価が重要であることが示された。

#### F . 健康危険情報

なし

#### G . 研究発表

## 1. 論文発表



**図 4** ポリオワクチン接種を停止してから後の、ワクチン由来ウイルス保持者数の時間変化。生ワクチン接種停止後 150 週のあたりで 100 回のうち 61 回のモンテカルロシミュレーションでポリオは根絶されるが、残りの 39 回で強毒復帰株が出現し、ポリオの大流行が起きる。ウイルス保持者の割合の期待値（点線）はワクチン投与停止によって減少するが、感受性個体の増加によってある時点で増加に転じる。ここで、異なる色の線は、100 回のモンテカルロシミュレーションによるワクチン由来株保持者の時間変化を表す。Sasaki, Haraguchi, and Yoshida (2012; *Frontiers in Microbiology* 3, 178)参照。

なし（本分担研究は初年度である）

## 2. 実用新案登録

なし

## 2. 学会発表

なし（本分担研究は初年度である）

## 3. その他

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

### 1. 特許取得

なし