

今週の話題：

＜根絶前のポリオワクチンと予防接種：WHO 見解文書＞

WHO は、国際公衆衛生に影響する感染症に対するワクチンや混合ワクチンについての一連の見解文書を最新の情報に更新し発表した。この文書は、経口ポリオワクチン（OPV）使用国への不活化ワクチン（IPV）の導入、OPV 使用停止後の IPV の使用に関する前の見解文書の差し替えである。そしてポリオ根絶前の際は、特に発展途上国において、ポリオの拡大防止と根絶に向けてポリオの定期的予防接種を実施することを伝えている。

背景

* 疫学：

ポリオは、3つの血清型（タイプ1、タイプ2、タイプ3）のポリオウイルスが原因で起こるヒトの急性伝染病である。これらのウイルスは、主に衛生状態の貧弱な場所でのヒトの便から口を介しての感染や、衛生状態の良好な場所での口から口を介しての感染など混在したパターンで伝播する。ワクチンのない時代、事実上すべての子どもがポリオウイルスに感染し、平均200人に1人は、麻痺性ポリオへと進行した。

ポリオワクチンの使用により、ポリオコントロールは発展した。不活化ワクチン（ソークワクチン）は1955年に認可され、弱毒化生ワクチンである OPV（セービンワクチン）が1価の OPV として1961年に、3価の OPV として1963年に認可された。早い時期にポリオワクチンを導入した多くの国では、投与が簡単で集団予防接種活動に適し、腸粘膜のワクチン誘導に優れ、製造コストも安価な OPV が IPV にとってかわった。1974年に拡大予防接種計画（EPI）の一部として OPV が推奨され、再び1988年に、世界保健総会で2000年までの世界的ポリオ根絶決議においてワクチンとして選択された。それ以来、WHO 6地域中3地域で野生型ポリオウイルス（WPVs）はなく、WPV タイプ2（WPV2）は1999年から世界的に検出されていない。このポリオ根絶への進歩を受けて、先進国では定期予防接種において OPV から IPV への切り替えをしている。ワクチンが関連してまれにおこる有害事象であるポリオ麻痺（VAPP）の掃滅を優先したためである。

2009年、計23カ国から1例以上の WPV の報告があり、4カ国（アフガニスタン、インド、ナイジェリア、パキスタン）は流行地とされた。その伝播は限局されていると考えられるが、ポリオは無いと考えられていた国でも輸入された WPV1 や WPV3 による集団発生が報告されている。

* ポリオウイルスとその疾病：

ポリオウイルスは、ピコナウイルス科のエンテロウイルス属で、ウイルスは単鎖のプラス鎖と、RNA 遺伝情報と、外被（カプシド）蛋白から構成される。3つの血清型がある。

ほとんどのポリオウイルス感染は無症候性ウイルスの複製を生じる。潜伏期間は7-10日間（範囲、4-35日間）で、感染者の約24%に発熱・頭痛・咽頭痛の臨床症状が出る。麻痺性ポリオは感染者の1%未満の発生で、ウイルスが中枢神経系に進入し、脊髄の前角細胞（運動ニューロン）で増殖することでおこる。運動ニューロンが影響を受けた程度と範囲により、影響を受けた筋肉の一時的あるいは永遠に続く麻痺がおこる。死亡率は2~20%の間であるが、特に青年期や成人においては、延髄障害のために死亡率が高くなる。

免疫機能保持者がポリオウイルスに感染した場合、液性免疫（抗体の循環）や粘膜免疫反応（免疫グロブリンAの分泌）を通して感染を予防するが、1つの血清型によって誘導される免疫は他の2つの血清型に対し保護できない。

ポリオワクチン

* 経口ポリオウイルスワクチン（OPV）：

OPV は、3つのワクチン株（セービン1、セービン2、セービン3）があり、WPV 株をヒト以外の細胞で継代して弱毒化した生きたウイルスから成っている。タイプ2に対する1価 OPV は主に備蓄用としての役割を期待されているが、タイプ1とタイプ3に対するワクチンは1価あるいは3価のものがあり、予防接種に使用されている。

先進国・発展途上国では OPV は通常、他のワクチンすなわち BCG・ジフテリア、破傷風、百日咳の三種混合ワクチン・B型肝炎・麻疹・インフルエンザB型などと同時に投与される。OPV とこれらのワクチンとの間には予防接種に関する干渉がないことが観察されている。冷凍保管で、解凍後6ヶ月間は2~8°Cに液温を保たなくてはならない。その1用量は2滴（~0.1mL）である。

* ワクチンの安全性：

OPV は安全なワクチンであるが、まれに有害事象が起こる。ワクチンによる麻痺性ポリオ（VAPP）は最も重要な有害事象である。VAPP の症例は臨床的に WPV が原因のポリオと見分けがつかない。しかし、検査室の分析で見分けることができる。VAPP の罹患率は OPV を使用している国で年10万出生中4例であった。先進国では VAPP のリスク減少は急速だが発展途上国ではゆるやかである。VAPP は OPV を受けたヒトとその接触者の両方でおこる。セービン3による症例が最も頻繁におこっている（症

例の 60%)。

セービンウイルスは、OPV の接種率が低い集団で広まり、WPV 特有の神経毒性と伝播性を呈し、循環するワクチン由来のポリオウイルス (cVDPV) によるポリオ症例と集団発生の原因となった。これらのことから感染リスク期間の存在が潜在的なリスク因子であり、OPV は集団発生の制圧に使われることが確認された。ポリオの予防接種率の高水準の維持と完全実施の重要性が示された。

分類不能型免疫不全症候群の少数の人にセービンウイルスの増殖が延長し、慢性的に cVDPV が排出され神経毒性が増す。そのようなウイルスを免疫不全に関係したワクチン由来のポリオウイルス (iVDPV) と呼ぶ。

*** 免疫原性、効力と有効性 :**

OPV は世界ポリオ根絶計画 (GPEI) が選択したワクチンで、WPV を根絶し、WHO6 地域中 3 地域においてタイプ 1 と 3 の WPV を掃滅し、残りの 3 地域において症例数を大幅に (99%以上) 減らした。

免疫のないワクチン接種者から分泌物や便を介してウイルスが家庭の内外に運ばれ他者の免疫を押し上げる結果ともなる。しかしこのワクチンへの無規制な暴露は、ワクチンスケジュール (OPV か IPV) や一次免疫後の防御期間を評価する時、交落因子となる場合もある。

3 価 OPV の防御効果のレベルは疫学的設定が違う中で評価されてきた。例えば、台湾とオマーンでの大規模な症例対照研究では 90%以上で OPV の有効性は 3 用量と判断された。

インドのウツタル・プラデシュでは 1 価 mOPV1 の 1 容量当りの効果は tOPV よりかなり高いという評価であった。ナイジェリアでは mOPV1 の 1 用量あたりの効力は tOPV より 4 倍高かった。抗体陽転のトライアルでは、mOPV と 2 価 bOPV は tOPV より、タイプ 1 と 3 を重視した場合有意に免疫原性があることが裏付けられた。

*** 抗体陽転率の影響因子 :**

先進国の抗体陽転率は 3 つのポリオウイルス型すべてで 100%に近づいているが、発展途上国ではタイプ 1 では 73%の子ども、タイプ 3 では 70%の子どもにウイルスの抗体が検知できる。この発展途上国での最適とはいえない反応はタイプ 2 のワクチンウイルスや他の腸の病原体が、タイプ 1 と 3 のワクチンウイルスの反応を妨害していることを示している。また別の因子では、発展途上国において、雨季に予防接種をしたり、予防接種時に下痢していたり、他の OPV をした人の影響を家族が受けたり、母乳育児をしていると母親の抗体レベルが高いことなどが含まれる。これらの因子を国家が予防接種スケジュールを決めるときに考慮に入れるべきである。

*** 出生時の OPV 投与 :**

出生時にできるだけ早く 1 用量を投与することにより、次の投与の抗体陽転率を改善できる。そして腸の病原体が予防接種の反応を妨害できるようになる前に腸粘膜の保護を誘発する。また新生児が母体由来の抗体によって守られている間に最初の OPV を与えることで、少なくとも理論上は VAPP を防ぐ。しかし、出生時の抗体陽転率のデータはとても変わりやすい。一般的に出生時投与はポリオウイルスの効力をなくす抗体のレベルを増やし、次の予防接種による陽転率を上昇させる。

*** 防御の持続期間**

発展途上国では、ワクチンが誘導する抗体の効果持続には限界がある。先進国では抗体の濃度は時間が過ぎると低下し、時々検知不能になるが、麻痺性疾患に対する効果は終生現れる。アメリカでは年齢、性別、民族による明らかな差はなかった。ガンビアでは、3~4 才児より 8~9 才児の方がタイプ 1 に対する抗体濃度はわずかに低下していたが両者とも検出可能な抗体レベルを示した。

*** 不活化ワクチン (IPV) :**

IPV は通常 WPV 株、つまりマホーニー (ソーケタイプ 1)、MEF-1 (ソーケタイプ 2)、ソーケット (ソーケタイプ 3) から選ばれて作られている。ベロ細胞での培養かヒトの二倍体の細胞で成長させ、ホルムアルデヒドで不活化される。最後にタイプ 1 は 40 単位、タイプ 2 は 8 単位、タイプ 3D 抗原は 32 単位から成るため、調合して混合ワクチンにする。IPV のすべてのバージョンは、最初の世代より高い抗原性をもち、IPV の効能を高めている。

IPV は筋肉注射 (推奨) か皮下注射で投与される。ワクチンは室温でも安定するが、効力を失わないようにするには冷蔵すべきである。IPV は他のワクチンとの混合でも可能である。

*** ワクチンの安全性**

IPV は定期予防接種の中で最も安全なワクチンのひとつである。単独でも混合でも限局した紅斑 (0.5 - 1%)、硬結 (3 - 11%)、圧痛 (14 - 29%) を除いて、有害事象はめったにない。

*** IPV 免疫原性とフィールド効能と効果 :**

米国での IPV の新たなフィールド試験は、先進国の中でポリオに対する第一世代 IPV の効果を示した。発展途上国 (セネガル) での乳幼児の研究は、約 6 カ月において IPV を 2 回投与した症例は、ポリオ麻痺を 89%、IPV を 1 回投与した症例は 36%防ぐ効果が報告された。プエルトリコとキューバの研究は、IPV を投与した生後 6、10、14 週児は、IPV を投与した生後 2、4、6 カ月児と比較して、抗体陽転率が母親

から受けた免疫と血清学的陽転との相互作用により低かった。アメリカの VAPP 症例は、1997 年の IPV と OPV の混合スケジュールへシフトした後、急速に減少し、2000 年には、IPV のみのスケジュールとなった。発展途上国では、まだ IPV の投与は十分なされていない。IPV 投与の経験があるエジプトや湾岸協力協議会や、マレーシアや北アフリカやジョクジャカルタやインドネシアでは、生後 6、10、14 週の乳児へ投与された IPV は、最も望ましい血清学的陽性反応が出るため、OPV を連続したスケジュールの中で投与している。このスケジュールでは、麻疹ワクチンの時か、2 年の間に補足投与が求められる。

*** 保護の持続期間：**

抗体は 10 年間（恐らく生涯）持続すると思われているが、抗体力価は時間を追うごとに減り、かなりの成人では抗体検出不足になり、まずタイプ 3 のポリオウイルスに対する抗体を失う。一次免疫シリーズの後 5 年は全てのワクチンにポリオウイルス中和抗体が持続している。中和抗体は 18 年前に IPV を 3 回投与されたスウェーデンの子供 250 人全てに見つかった。

*** IPV と OPV の連続投与：**

過去 10 年にわたり、中央、東ヨーロッパ、中東、極東や南アフリカは、IPV の 1~2 回投与を導入した後、OPV を 2 回以上投与した。IPV と OPV 混合スケジュールは、OPV による腸粘膜の免疫が高い間 VAPP 発症を減らすということが明らかになっている。IPV の投与回数減少は、資源の節約になり、ポリオのワクチンの体液性や粘膜免疫原性を最適化する。VAPP と同様に、WPV が要因となるポリオを防ぐ効果はデンマークでは IPV を 3 回投与後、OPV を 3 回投与するスケジュールが利用され、ハンガリーでは、IPV を 1 回投与後、OPV が 3 回投与されている。米国の研究では、IPV を 2 回投与後、OPV を 3 回投与した結果は、優れた抗体陽性反応だった。最後の投与の 3 カ月後では、乳児の 96~99% がタイプ 1 の抗体を、99~100% はタイプ 2 の抗体を、81~100% はタイプ 3 の抗体を持った。以前、OPV を 2 回以上投与した子供は、OPV の投与が無かった、もしくは 1 回投与があった子供より、排泄物の中にウイルスを排泄しにくい。米国では、1997 年から 2000 年、IPV の連続スケジュールを選んだ。ポリオ麻痺の 13 症例については、1997 年から 1999 年の移行期間に、全 OPV スケジュールにからんで発生した。

*** IPV と OPV の同時投与：**

ガンビア、オマーン、タイでの研究では、OPV の 4 回投与での免疫原性を比較した。出生時、生後 6、10、14 週児へ投与され、OPV の出生時に投与された後、OPV と IPV の両方が、生後 6、10、14 週児に同時に与えられた。プラセボを出生時に投与された後、IPV が生後 6、10、14 週児に与えられた。ガンビアとオマーン両国では 3 つのウイルスタイプ全てに血清陽性反応レベルが高かった。タイのみ OPV の 4 回投与スケジュールだった。様々な OPV、IPV、混合 IPV-OPV スケジュールを比較したパキスタンの研究では、混合したものが、優れた免疫反応があることを確認した。混合スケジュールは発展途上国における OPV の免疫原性が低いことを補正できた。ガザ地区でも同様の臨床効果が示された。ここでは OPV の 90% 普及率にもかかわらず、ポリオ麻痺の発生率は高いままであった。（10 万人に 10 例以上）OPV のみから、OPV と IPV（四価混合ワクチン）への変化の後、ポリオ麻痺の年間罹患率は先の 3 年間で 10 万人に 10 例から 2 例へと減少した。後の 5 年（1981 年~1985 年）の間で、10 万人に 0.16 例へと減少した。

*** ポリオ予防接種の対費用効果：**

米国では予防接種の導入以来、約 110 万人のポリオ麻痺の症例、16 万人以上の死亡が、約 17 億ドルのワクチンコストで抑えられてきた。IPV への変更により各国（オーストリア、南アフリカ、米国）の分析では、OPV から IPV への変化はコストには影響がないと結論づけた。南アフリカの分析は IPV の 2 回投与を基本として約 74 万ドルと見積もられた。1996 年、米国は分析の結果、約 300 万ドルのコストになると推定したが、実際約 1400 万ドルで、対費用効果割合が増えた。オーストラリアでは、約 1700 万オーストラリアドルと見積もられた。全ての国々で VAPP を減らし根絶するために、IPV-OPV、IPV のみのスケジュールを導入したことで、ワクチンへの信頼を得た。OPV はポリオワクチンの中で最も費用効率が高い。

*** ポリオワクチンの選択：**

2003 年から 2009 年まで、WHO は以前ポリオ発症のなかった 29 カ国の中に 133 例の WPV 感染があったと報告した（他国の遺伝子を WPV から検出）。その結果、25 カ国で合計 2193 症例を伴う 60 集団発生（遺伝的関連ケースは 2 症例）が発生している。この時 109 の輸入症例（83%）は、コントロールされた。13 カ国のうち、24 輸入症例後の集団発生は、2010 年 5 月時点も依然として活発である。ポリオウイルスの伝播は、国の予防対策と公衆衛生によって決定される。OPV のみの投与は、WPV の広がり減らす腸粘膜ワクチンの誘導において IPV より優れているから流行地のポリオを抑えるための選択となる。終生免疫があり、免疫を強化でき、ワクチンウイルスの拡散で他者の間接的な免疫ができ、投与は簡単であり、IPV よりも費用が安い。IPV による咽頭粘膜接種と OPV とを比較すると、IPV は OPV よりウイルスの複製と腸管での排泄に関する影響は、かなり低い。IPV は（95% 以上の）高い普及率と口から口への伝播様式で、2、3 カ国のポリオ根絶予防接種プログラムにより成功してきた。

* 生成されたワクチンからポリオウイルスの広がりを防ぐこと：

AFP サーベイランスは、とりわけ、cVDPVs の集団発生の後、麻痺と関連する VDPVs をますます特定している。

OPV の使用を続けたことによる cVDPVs や VAPP のリスクは、WPV の輸入より大きい。そのため IPV か、IPV-OPV 混合のワクチン接種をする。それを実施した国々では VDPVs の輸入の後の広がりや WPVs の輸入は文書で報告されていない。

* WHO の政策勧告：

全世界の子供は、ポリオのワクチン接種をするべきである。全ての国々はポリオワクチン接種の高い普及率を維持し、それが成し遂げられるよう努めなければならない。

* ワクチンの選択：

WPV の輸入の可能性は、2010 年は、全ての国で少なくとも中等度であった。OPV の出生時投与は、出生時から出生後もできる限り早く投与されるべきである。HIV 感染症例においても早期の OPV 投与は構わない。出生時投与が好ましいのは OPV のみである。WPV 感染の可能性が中等度、高度である全ての国に勧められる。輸入の可能性が高い場合であっても、ポリオの感染のリスクが低いところでは必要ではない。WHO は WPV 輸入のリスクが高い国に指示をした。連続 IPV-OPV スケジュールは、予防接種の普及率が 95% でない所は導入すべきではなく、輸入リスクが低い所では普及率を約 90% に達するようにすべきである。最初の IPV の 1 回か 2 回の投与は腸粘膜の十分な保護と、VAPP の負担を減らすためであり、続いて OPV を 2 回以上投与するべきである。IPV 投与のみ (IPV-OPV 経口スケジュール) の場合は、WPV 感染と、WPV 輸入、その両方のリスクが最も低い国だけでのみ、OPV 単独投与の代替と、考えられる。

* スケジュール：

OPV ワクチン 3 回投与のシリーズは、国の予防接種スケジュールによって投与されるべきである。例えば、生後 6、10、14 週、もしくは、生後 2、4、6 カ月である。出生時投与はウイルスの輸入の可能性が高い時はできるだけ早く与えられるべきである。伝播の可能性が中等度、高度の場合、OPV か IPV の投与間隔は 4 週以上であるべきである。IPV は筋肉注射か、皮下注射でされる。3 回投与の初回シリーズでは 2 カ月児に投与されるべきであり、早く開始する場合 (例えば 6、10、14 週) それから追加接種は 6 カ月以上間隔をあけるべきである。(4 回投与スケジュールのため) WHO は 2 カ月児に IPV を導入することを勧めている。(IPV-OPV-IPV スケジュール) 少なくとも OPV を 2 回投与の後 IPV 投与を実施すべきであり、初回シリーズの各々の投与が IPV か OPV であるかどうかは、乳幼時期のポリオウイルスの暴露のリスクにより 4~8 週で分けられるべきである。

IPV と OPV とともに、他のワクチンと同時に投与可能である。

* 旅行者への予防接種：

ポリオ流行地域に行く、以前 OPV か IPV の投与を 3 回以上受けた旅行者は、出発前に 1 回だけ別のワクチンを受けるべきである。ポリオの免疫がない旅行者は、IPV あるいは OPV を利用し、ポリオワクチンの初回スケジュールを完全に実施すべきである。頻繁にポリオ流行地域へ行く旅行者は最初のシリーズの後、1 回だけポリオワクチンを投与すれば十分である。緊急の場合は最低でも OPV 投与 1 回はうけるべきである。できれば出発 4 週間前がよい。

ポリオ流行地でない国は、入国ビザを得るためにポリオの予防接種済みかどうかを求める場合があるし、到着時にワクチン投与を受けるよう求められる場合もある。

(堀内朋子、松本裕子、松田宣子、川又敏男)