

今週の話題：

＜ポリオワクチン：WHO 見解文書、2014 年 1 月＞

*はじめに：

WHO には保健政策において加盟国を先導するという役割があり、国際的な公衆衛生において影響力を持つ疾患に対するワクチンとその組み合わせに対する定期的に更新した一連の見解文書を発行する。これらの見解文書は主に大規模な予防接種プログラムでのワクチンの使用に関するもので、疾患とワクチンに対する必須の基礎的情報を要約し、全世界のワクチンの使用に関する現在の WHO の見解を表明するものである。

見解文書は国際的な専門家と WHO の職員によって評価され、WHO の専門家で構成された戦略諮問グループ (SAGE) によって検討承認されてきた (<http://www.who.int/immunization/sage/en>)。GRADE 法は利用可能なエビデンスの質をシステムティックに評価するのに用いられる。ワクチン見解文書の開発をたどるプロセスの説明は次に示すアドレスで入手できる。

(http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf)

見解文書は主に国の公衆衛生職員や予防接種プログラムの管理者によって使用されるように立案されている。見解文書はまた、国際的な資金提供機関、ワクチンメーカー、医学界、科学的メディアおよび一般人にとっても価値のある情報である。

2012 年の世界保健総会 (WHA) において、ポリオ撲滅が全世界の公衆衛生における喫緊の課題であることが宣言されたことを受けて、2013-2018 の期間、ポリオ撲滅に向けた戦略 (Polio Eradication and Endgame Strategic Plan) が展開される。この計画は、経口ポリオワクチン (OPV) からセービン 2 型系統の撤退に伴い危惧される 2 型ポリオの再出現の潜在的なリスクを軽減するための戦略として、定期予防接種スケジュールに少なくとも一回は不活化ポリオワクチン (IPV) を導入することを含んでいる。

今回更新されたポリオワクチンに関する見解文書は以前に発表された 2010 年 WHO 見解文書に取って代わるもので、この分野の最近の展開をまとめたものになっており、もっぱら OPV を使用している国のために追加投与する IPV の薬剤量の新しい情報を集約し、その内容は三価 OPV から二価 OPV へと地球規模での切り換えをも含んでいる。

ポリオワクチン使用に関する推奨は SAGE による複数の機会でも議論されてきた。最も近いところでは 2013 年 11 月に開催された。これらの会議で発表されたエビデンスは以下のホームページアドレスでアクセスすることができる。<http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>

* 背景：

・疫学：

ポリオは 3 つのポリオウイルスの血清型 (1 型、2 型または 3 型) のうちのどの血清型によっても引き起こされる急性伝染病である。ポリオウイルスが子どもに永久的な障害を残す原因であった一昔前では、ほとんど全ての小児がポリオウイルスに感染し、平均でウイルス感受性の高い 200 人の 1 人が麻痺型ポリオを発症した。ポリオウイルスは糞便から口腔へあるいは口腔から口腔へと運ばれることによって拡散される。衛生環境が良くない地区では糞口伝染が多いが、衛生基準の高い所では経口感染がより一般的であろう。多くの環境においては混合したパターンで発生する。

1988 年、125 以上の国からの報告では、野生ポリオウイルス (WPV) による麻痺型ポリオの年間の国際的罹患者が 35 万例を超えたと推定され、WHA は 2000 年までにポリオを根絶することを決議し、世界ポリオ根絶計画 (GPEI) を提唱した。

1988 年以降のポリオワクチン継続使用によって、国際的にポリオの発症率は急激に減少し、その発症率は 99% 以上が沈静化した。そして、流行ポリオが見られる国の数は 125 カ国からわずか 3 カ国へと減少した。2012 年と 2013 年には、それぞれ 223 例と 403 例のポリオが報告された。

世界的な麻痺型ポリオ発症の最新の事例は 1999 年にインドで発生した WPV2 型 (WPV2) の自然循環であった。2012 年 11 月 10 月から WPV3 型 (WPV3) によって発症した症例は一件も検出されていない。

GPEI が成功してきたにもかかわらず、2014 年、ナイジェリア・パキスタン・アフガニスタンにおいては WPV1 型 (WPV1) の伝播が風土病として残っている。

アフリカの角諸国であるカメルーンと中東の一部 (エジプト、イスラエル、シリア) でもまた、2013 年に輸入感染により発症した WPV に関連した WPV1 の循環感染が報告されている。その結果として掃滅期間後に臨床例が報告されるようになった。2004 年に通常の予防接種スケジュールを全て不活化ポリオワクチン (IPV) に切り替えたイスラエルは、2013 年の 2 月に下水試料中の WPV1 検出を報告したが、麻痺型ポリオの臨床例はイスラエルのヨルダン川西岸やガサ地区において 1 例も報告されなかった (2013 年 12 月 31 日現在)。

・病原体：

ポリオウイルスはピコルナウイルス科のヒトエンテロウイルスである。ポリオウイルスは一本鎖の RNA ゲノム及びタンパク質殻を持っている。ポリオウイルスの 3 種の血清型はわずかに異なる殻タンパ

ク質を持っている。

ポリオウイルスは生化学的及び生物物理学的特性のほとんどを他のエンテロウイルスと共有している。ポリオウイルスは石鹼を含む多くの一般的洗浄剤や消毒剤による不活化に対して耐性を持っているが、ポリオウイルスは紫外線への曝露によって急速に不活化される。ウイルス感染価は+4°Cで1ヶ月、+30°Cで数日間は安定している。

・疾患：

ポリオウイルスに感染した多くの人は症状を呈さないが、体内でウイルスの複製は行われており、その部位は消化管と咽頭に限定されている。感染した人々のおよそ25%の人が発熱や頭痛、喉の痛みといった軽微な症状を呈する。潜伏期間は通常7～10日間である（範囲：4～35日間）。

ポリオウイルスが中枢神経系に侵入し、脊髄の前角細胞（運動ニューロン）において複製を行うと麻痺型ポリオを発症する。5歳未満の小児では、血清型や年齢による差異はあるもののポリオウイルス感染症の1%未満に麻痺型ポリオが見られる。感染症に対する麻痺症例の割合は、15カ国のデータに基づく100人の感染症のうち血清1型ではおよそ0.5例、血清2型では0.05例、血清3型では0.08例と推定された。運動ニューロンが受けた感染の影響の度合いや程度に応じて、罹患筋肉の一時的、または永続的麻痺が残る可能性がある。稀な症例として、ウイルスによる延髄細胞の破壊によって結果として呼吸麻痺や死が引き起こされる。

麻痺型ポリオの典型的な臨床症状は手足、主に下肢に通常は非対称的に発症する急性弛緩性麻痺（AFP）で、知覚は障害されない。永続的な麻痺や、その結果生じた変形はしばしば発生する後遺症である。麻痺症例のうち、致死症例の割合は小児では5～10%程度発生する。青年及び成人では15～30%程度で、その死因は主に延髄機能に関連づけられている。ポストポリオ症候群、これは初回の麻痺性発作からの回復後15～30年経過して発症するもので、全症例の25～50%の割合で生じる。その病状は急性に発症するものと、次第に筋力低下、筋肉痛や全身疲労が増悪するものとがある。

・治療：

ポリオに対して有効である特定の抗ウイルス薬は存在しない。呼吸筋麻痺を伴う症例で人工呼吸器のサポートが必要な急性期治療が行われる期間では、治療は支持的療法や対症療法が行われる。神経筋の後遺症は整形外科治療と理学療法によって緩和される。

・獲得免疫：

ポリオウイルスに感染した免疫正常者は体液性（循環抗体）および粘膜（分泌型免疫グロブリンAの）免疫応答により免疫を獲得する。ポリオウイルスに対する中和抗体が存在することで防御免疫が示される。つまりポリオでは検出可能な抗体と麻痺疾患に対する防御免疫の間には顕著な相関が見られる。しかしながら、免疫は血清型に特異的で、血清型間に交差的な防御反応は存在しない。粘膜免疫はウイルスの複製と排泄（排出）を減じることで、その伝播にとっては潜在的障壁となる。B細胞関連の免疫不全を持つ個体は、麻痺型ポリオの麻痺症状やウイルス排泄が遷延するリスクが高い。

・診断：

麻痺型ポリオの診断は以下の事項によって下される。

(1) 臨床経過、(2) ウイルス学的検査、(3) 画像分析と神経生理学的診断、(4) 発症60日後に神経の後遺症が残っている時。

WHOはAFP症例の調査のためのスクリーニングに際して高感度の症例定義を採用している。15歳未満のAFPの全症例、もしくは、全年齢のポリオが疑われる症例。しかしながら、ウイルス学的検査はポリオの確定診断のために必須である。つまり、ウイルスがワクチン関連、またはワクチン由来のものである、もしくは野生型であるかどうかを決めるためにAFPを有する患者の便からウイルスを分離し、特徴を確認する。ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）はポリオウイルスのゲノム配列を確認するために使用される。

検査結果と国のポリオ専門家委員会による審査によって、症例は更に確診例、擬似ポリオ例、またはポリオ陰性例に分類される。

* ワクチン：

国家予防接種ワクチンプログラムでは現在、ポリオウイルスワクチンの2つのタイプつまりOPVとIPVのいずれかもしくは両方ともが使われている。最初に開発され、1955年に認可されたIPVは注射によって投与され、唯一の3価ワクチンとして提供されている。OPVは1価のワクチン（mOPV）として1961年に認可され、続いて1963年に3価ワクチン（tOPV）が認可された。

・ 1. 経口ポリオウイルスワクチン（OPV）：

OPVは、親株である野生型ポリオウイルス（WPV）を非ヒト細胞で継代して得た3ワクチン株（セービン1、2及び3）より樹立された弱毒化生ポリオウイルスから作成されている。培養されたウイルスはその神経毒性及び伝達率を大幅に低減させている。

OPVのいくつかの形態は現在以下のように使用されている。i) 1型、2型に対しての3価ワクチン（tOPV）

これは多くの国で通常のワクチンもしくは補助的ワクチンとして使われている。ii) 1型と3型ワクチンに対する2価OPV (bOPV) iii) 1型に対する1価OPV (mOPV1) または3型に対する1価OPV (mOPV3) である。2型に対する1価OPVはずっと認可されてきたが、集団発生対応のために緊急備蓄ワクチンを使いながら主に使用されることが期待されている。

1999年のWPV2の根絶と相まって、ワクチン由来のポリオウイルスである神経毒性循環2型(cVDPV2)の問題が引き続き残っており、このことによって、出来るだけ早くOPVの2型成分の使用の国際的中止が調整されるべきであるという勧告がなされている。1価OPV2は、例えばcVDPV2の出現によって発生したような、OPV2中止後に発生するいかなる2型ウイルスの集団発生に対しても使用されることとなるだろう。

OPVは直接、口の中に2滴(～0.1ml)ほど投与される。OPVは非常に熱に敏感であるので冷凍での長期保存もしくは解凍後は最大6ヵ月間+2℃と8℃の間の温度での保存を維持しなければならない。ワクチンバイアルモニターでワクチンが正しい温度下で保存されてきたかどうかということが視覚的に表示されるようになっている。

・OPVの安全性:

OPVに関連する唯一の希少で重篤な有害事象はワクチンに関連した麻痺型ポリオ(VAPP)の発症とワクチン由来の麻痺型ポリオ(VAPP)の出現である。入手可能な全てのエビデンスによってOPVが妊婦やHIV感染者に投与されることに対する非催奇性及び安全性は示されている。

・ワクチンに関連する麻痺型ポリオ(VAPP):

VAPPの症例は臨床的にはWPVによって引き起こされる麻痺型ポリオと区別することができない。VAPPの診断と分類の複雑さを考えると追加の追跡調査と国際的専門家の分類委員会による審査が必要であり、その結果として発展途上国からのVAPPに関するデータはごくわずかしが存在しない。VAPPの発症率はOPVを使っている国々の年間出生コホート1億に対して2～4症例であると推測されている。OPVを投与された人と投与されていない人の両方にVAPPが生じたのである。OPV2はVAPP症例の40%の原因となっている。

入手可能なデータは、発展途上国と工業国におけるVAPPの疫学の違いを示唆している。工業国では主に乳幼児期早期にOPVの初期投与に関連してVAPPが発症しており、OPVのその後の投与に関連してVAPPが急激に減少(10倍以上)している。低所得国においてはワクチンによる抵抗性獲得が比較的低く、この減少はより緩やかであり、2回目の投与、もしくはその後の投与でVAPPが発症している可能性があり、年齢分布では1～4才の間で集中していた。インドとイランからのデータは低所得国ではVAPPの発症年齢はより高く、多くが2回目のOPV投与もしくはその後の投与に関連している、ということを示している。この違いに最も寄与する主要因は、低所得国におけるOPVに対する低い免疫応答性と母親由来の抗体が優位であるためと考えられている。ハンガリーでは、OPVのワクチン接種の前にIPVの1回の投与を導入することによって、VAPPの排除に成功している。国内の予防接種行政によって高い施行率でOPVからIPVへの切り替えを実施した国は、一貫してVAPP発症を回避できている。

・ワクチン由来のポリオウイルス(VDPV):

生OPVワクチン中の弱毒化ウイルス(サービンウイルス)は個体もしくは集団における長期的な複製を通じてWPVの神経毒性と伝達率を再獲得する可能性がある。その後、そのウイルスは麻痺型ポリオの発症や集団発生を引き起こす、ワクチン由来のポリオウイルス循環となる。

VDPVは、元のサービンワクチンウイルスと比較してPV1とPV3において1%以上、PV2において0.6%以上の遺伝的多様性を持つ。

これらのウイルスはさらに3つのカテゴリーに分類される。(1) ヒトからヒトへの伝播の証拠が集団において存在する場合の循環VDPV(cVDPV)。(2) 免疫不全関連のVDPV(iVDPV)。これは原発性B細胞複合免疫不全(つまり抗体産生において欠陥がある)患者のなかでも、遷延するVDPV感染(個々の症例では10年間か、それ以上持続すると報告されてきた)の症例から単離された株である。(3) 非定型VDPV(aVDPV)。これもまた、よく知られていない免疫不全を持つ人々から単離されたか、または由来不明の下水から単離された株である。

cVDPVの作用は、その顕著な麻痺性発作とヒトからヒトへの持続伝播の点で、WPV2と類似性または同一性が高いと考えられる。元の弱毒化変異を失ったそれらのウイルスは39.5℃で複製することができ、常に他のCエンテロウイルス種と組み換え体になっている。cVDPVは2000年ではイスパニョール島の集団発生中に初めて認識された。近年の経験では、低ワクチン接種率がcVDPV発症の主要な危険因子であること(イスパニョール島)、cVDPVが風土病となる可能性があること(ナイジェリア、エジプト)、VDPVが先進国でワクチンを投与された集団においても輸入拡散されること(アーミッシュコミュニティ、アメリカ)が分かっている。

2012年、9カ国がcVDPV、そのほとんどがサービン2であったが、それに関連したポリオ脊髄炎の症例を報告した。そのような症例の最大数はコンゴ(n=17)やパキスタン(n=16)において報告された。

2013年、7カ国がcVDPVによって引き起こされた麻痺型ポリオの症例を報告したが、その全てがセービン2に関連したものであり、そのうちパキスタンが最大数（n=44）を報告した。イスパニョール島のように1型によって引き起こされるcVDPVの症例もまた存在する。3型のcVDPVは今のところ全く確認されていない。

・免疫原性及び有効性：

ポリオ麻痺の制御や野生ポリオウイルス循環の根絶をもたらすOPVの有効性は、発展途上国、工業国の両方でOPVの導入に従って麻痺型ポリオの症例の数が急激に減少したことによって十分実証されている。OPVはGPEIが選択したワクチンであり、1999年、世界的にWPV2の根絶を可能にした。

ワクチン接種後の最初の1～3週間の間は、非免疫ワクチン接種者の大半は鼻咽頭分泌物中や糞便中にOPVを排出している。ワクチン未接種者の集団では、これらのワクチンウイルスは容易に家庭内外に伝播し、免疫されていない個人に対する感染防御力や、既に免疫を持つ他者の免疫抵抗性を高める効果をもたらす。

非免疫ワクチン接種者が初回のOPV接種後にウイルスを排出する一方で、以前OPVを受けた小児にワクチンを投与すると、排出が著しく減少する。（全体的なオッズ比では0.13[95%信頼区間：0.08から0.24]）

高所得国では、小児に対するtOPVの3価の投与により3つの全てのポリオウイルス型に対して、血清転換率は100%に達しようとしている。台湾やオマーンでの大きな症例対照研究では、tOPVの3価投与のスケジュールの現場有効性が90%以上であると推定されていた。しかしながら、いくつかの発展途上国では、小児のワクチン接種の同じ方法では1, 2, 3型それぞれのポリオウイルスに対する抗体の誘導率はそれぞれ73%（統計学的ばらつき範囲：36～99%）、90%（77～100%）、70%（40～99%）であった。低所得国ではOPVに対する応答性が変化しているようである。例えば北方インドでは、血清転換率は比較的低かったのに対し、タイやインドネシアでは高かった。

いくつかの低所得国で小児におけるOPVに対する抗体反応が減退するという結果は宿主（例えば母親由来の抗体や栄養失調児の弱った腸管免疫、ワクチン接種後の下痢や他のOPV接種者に対する家庭内曝露等）、ワクチンおよび環境（例えば腸内の感染性病原体の有病率）などの複雑な相互作用から生じている。これらの国々において、2型ワクチンウイルスが1型と3型のワクチンウイルスに対する免疫反応の干渉をしている。つまり、結果的に2型ワクチンウイルスは優先的に血清交換を誘導し、子どもは3種の血清型全てに対応するために、複数のOPV投与を必要とするのである。インドの人口において、異なるOPV製剤（mOPV1、mOPV3、bOPV）の免疫をtOPVと比較して評価している臨床経験から、bOPVを用いた予防接種による1型や2型のポリオウイルスに対する血清転換率が、tOPVによって誘導された免疫よりも有意に高いことが分かった。1型のポリオウイルスに対する合計2回の投与後の血清転換率はtOPVに対して63%であったのに比較して、mOPV1に対して90%、bOPVに対して86%であった。また、3型ポリオウイルスに対してはtOPVに対して52%であったのに比較してmOPV3に対して84%、bOPVに対して74%であった。

いくつかの国々において、出生時できるだけ早くに投与されるOPV注射はその後のポリオウイルス3型投与に対する血清転換率を大幅に改善することができる。そして腸内の病原体が免疫応答に干渉する前に粘膜保護を誘導する。理論的には子どもがまだ母親由来の抗体によって保護されている時点での初回OPV投与を行うことはVAPPを防ぐことになるかもしれない。

OPV1型に対する出生時投与の血清転換率に関するデータは大きな変動を示す—インドでは低い割合（およそ10～15%）、エジプトでは中間割合（32%）、南アフリカでは高い割合（76%）—にもかかわらず、ブラジル、中国、ガーナ、インドから得られたデータから、一般的には出生時投与はポリオウイルスの中和抗体レベルやOPVのその後の投与によって誘導された血清転換率を増加させるという事は実証されている。生後7日以内にワクチンを一度投与された後、4から8週後の小児における血清転換率に関して、1959年から2011年の間に発表された報告の系統的評価によって以下のことが分かった。i）tOPVに対して8週目に血清転換した新生児の割合はポリオウイルス1型に対して6～42%の範囲（中央値：25%）であり、ポリオウイルス2型に対して2～63%の範囲（中央値：38%）であり、ポリオウイルス3型に対して1～35%の範囲（中央値：15%）である。ii）mOPV1に対して血清転換率の範囲は10～76%（中央値：31%）である。iii）mOPV3に対しての範囲は12～58%（中央値：35%）である。iv）bOPVに関する唯一の研究では血清転換率の範囲は1型に対して20%、3型に対して7%であった。

・予防期間：

麻痺性疾患に対する保護免疫が時間とともに衰えることを支持する証拠はない。ワクチン接種もしくはウイルスへの曝露のいずれかによって能動免疫が誘発された後、通常は抗体価循環によって測定されるのだが、その防御機構は一生保たれる。しかし、時間とともに抗体価は低下し、抗体陽性率は所定の集団の本当の免疫状態を反映しない可能性がある。検出可能な抗体の存在が麻痺性疾患に対する防御機構と信頼度高く相関する一方で、検出可能な抗体が失われることで麻痺性疾患罹患のリスクが増す報

告は無い。

アメリカでは15～25歳より早くにポリオに対してワクチン（主にOPV）接種してきた軍隊の若い新兵は低血清陰性率を示す。つまりポリオウイルス1型に対しては2.3%、2型に対しては6%、3型に対しては14.6%であり、年齢や性別、民族性によって有意な差は見られなかった。ガンビアでは小児定期予防ワクチン接種によって1型ウイルスに対する抗体濃度のわずかな減少が3～4歳の小児に比べて、8～9歳の小児に見られたが、それらの集団において検出可能な抗体割合がほとんど同一であった（それぞれ88%と89%）。3～4歳になる小児のほうが8～9歳になる小児よりも3型に対する抗体を持っていた。

（78%対89%、 $p < 0.001$ ）。OPVのたった2回の投与しか受けたことのない67人の子どもたちの間で、5歳になった後で検査すると80%以上が中和抗体を保持していた。

・他のワクチンとの同時投与：

OPVは通常、他のワクチン（カルメット-ゲラン菌（BCG）、ジフテリア-百日咳-破傷風（DPT）、B型肝炎、麻疹、Hib、肺炎球菌多糖複合体、ロタウイルスを含む）と同時に投与される。これは有効性に対する干渉あるいは、有害事象がこれらのワクチンで観察されないからである。ロタウイルスに関しては主要な一連のワクチン接種が完了した後にではなく、初回投与の後に干渉が見られた。ビタミンAを補助的に与えると、OPVに対する免疫学的干渉は観察されなかった。

・特殊なリスクグループとしての免疫不全のある患者：

原発性免疫不全を有する数少ない個体の中で、OPVによる免疫は長期間に渡って持続し、結果として神経毒性の蓄積をもたらすiVDPVの慢性的な排出をもたらす。原発性免疫不全を有する、およそ65人の人々が持続的な感染とiVDPVの排泄を経験するということが世界的に知られている。しかしながら、慢性iVDPV感染症の本当の発症率は不確定なままである。これはいくつかの感染症だけが麻痺型ポリオの検出のための主要なマーカーであるAFPを導くからである。iVDPVは二次的に麻痺症例を発症させない事が知られている。HIV感染によって引き起こされるAIDSはOPVワクチン接種後に長期化するポリオウイルスの排出へとは繋がらないと、データは示唆している。HIV感染はVAPPやWPVによって引き起こされる麻痺型ポリオのリスク要因ではないようである。多くの発展途上国において乳児の免疫状態は知られていないにもかかわらず、HIV感染がまだ免疫不全症を引き起こしていない時点の年齢でOPVが投与されている。標準的な定期予防接種を受けるべき年齢で、HIVに感染している小児と感染していない小児におけるOPVに対する免疫応答に差異はないようである。

・2. 不活化ポリオワクチン（IPV）：

IPVは通常、選択されたWPV株—マホーニーもしくはブルンヒルド（1型）、MEF-1（2型）、ソーケット（3型）—から作られるが、それらは現在はベロ細胞培養もしくはヒト2倍体細胞を用いて培養増殖されている。伝統的なIPV製造のために、大量かつ抗体価の高いWPVを生成する製造拠点の数を減らす目的で、弱毒化させたセービンウイルス株（sIPV）に基づいたIPVが、最近日本で開発され認可を受けた。

現行のワクチンは全て1950年代に生産されたワクチンよりも実質的により高い抗原性を持っており、時には強化された効力を持つIPV（eIPV）と呼ばれる。IPVの製造はホルムアルデヒドによるポリオウイルスの不活化に依存している。つまり、最終製剤にはそれぞれの血清型に対する抗原単位が含まれている（例えば1型は40単位以上、2型は8単位以上、3型は32単位以上である）。IPVにホルムアルデヒドが含まれていたとしても、ストレプトマイシンやネオマイシンまたはポリミキシンBの影響と同じくらいの内容量である。あるIPVの製剤は防腐剤として（0.5%）2-フェノキシエタノールを含んでいる。IPV製剤はチメロサルを含んでいない（IPVの抗原性と互換性がない）ので、ワクチンの効力を維持するために冷蔵する必要がある（個々のメーカーの推奨事項についてはパッケージを参照）。しかし凍結は効力を減少させるので、避けなければならない。IPVはスタンドアロン製品として、もしくは1つ以上の他のワクチン、DTPやB型肝炎、Hibを含む抗原との組み合わせの製品として提供されている。

製造業者の仕様書によれば、IPVは皮下または筋肉内注射によって投与される。添加ワクチンと組み合わせられた時は筋肉内注射である必要がある。

スタンドアロン製品であるIPVの分別注射は皮内経路を経由して投与も可能であるが、皮内経路を用いた投与は、どの国際的規定によっても現行では認可されていない。

・IPVの安全性：

IPVは十分に安全であると考えられ、単独で投与されるかもしくは、他のワクチンと組み合わされて投与される。軽微な局所的な紅斑（0.5～1%）、硬結（3～11%）、疼痛（14～29%）以外のいかなる有害事象との因果関係も証明されていない。

・免疫原性有効性及び効能：

IPVは先進国と発展途上国の両方でポリオウイルスに対しての活発な抗体反応において高い有効性を示してきた。アメリカにおいては、3つの血清型すべてのワクチン接種者の95%の血清転換を2回投与接種において達成してきた。キューバではWPVは、もはや流行しておらず、OPVが制御されており、生

後 6、10、14 週間後の 3 回接種によって、ポリオウイルスの 1 型、2 型、3 型のそれぞれに対して、ワクチン接種者は抗体を 94%、83%、100%減らした。

IPV の免疫原性は投与される年齢に加えて、接種回数に依存していて、母親由来の抗体の干渉によって決まる。プエルトリコにおける、3 回投与のスケジュールに関する免疫原性の研究によると、1 型、2 型、3 型の血清転換率は 2、4、6 ヶ月のスケジュールでそれぞれ 99.6%、100.0%、99.1%であるのに比較して、6、10、14 週間のスケジュールでは 85.8%、86.2%、96.9%であった。

IPV は以前にワクチンを接種していない人の腸粘膜の免疫において OPV よりも有効性は小さい。IPV を接種した後、OPV を接種された小児は OPV に感染し、小児の糞便からは OPV が排出された。それでもなお、IPV によって排便でウイルスを体外に排出し、ウイルスの量を減らし、体内に潜在する期間を短くすることができる。このことは伝播減少させることに貢献するだろう。この観察を裏付けるエビデンスが限られているにも関わらず、IPV は口咽頭での排出において、より大きな効果をもつと言われてきた。

OPV と IPV による排出の減少量の違いは、2013 年イスラエルにおいて、WPV の持続的活発性において明らかとなった。それによると、WPV 伝播は局所的要因によって促進され、IPV 濃度の高い場所では検出されず、数ヶ月は持続感染する（例えば、不衛生や生活状態で）。

単回の投与や生後 7 日以内の短い間の接種の後の血清転換率の体系的な考察によると、生後 4~6 週間の測定値は、1 型で 8%~100%、2 型 15%~100%、3 型 15~94%であった。血清転換率の広範囲なばらつき幅は母親由来の抗体の干渉レベルの違いによるものだと考えられる。血清転換率は接種の年齢に大きく左右される。血清転換が確認されない状態であっても、IPV は後に続く、追加ワクチン接種をしやすいような状況をつくる。キューバの 4 か月齢乳幼児に行われた無作為試験で、1 回の筋肉注射の IPV 投与で、63%の小児に血清転換が確認され、今まで血清転換が達成されなかった小児の 98%に血清転換が確認された。（これまでは未接種集団では確認できないとされていた、第二回ワクチン接種後 7 日以内に確認できる抗体の開発による成果である）この研究は再感染によるマヒを防ぐ機能がはたらく範囲が分かっていない状態で行われたにも関わらず、IPV の単回投与によって血清転換もしくかその準備状態が、対象の子供の 99%において現れた。ハンガリーからのデータにより OPV の前に IPV の単回投与を小児に用いるスケジュールを導入すると、VAPP が消滅することが分かった。しかしながら、ポリオが集団発生した時の WPV の調査によると 1、あるいは 2 回の IPV の有効性はそれぞれ 36%、89%で、これは 1、あるいは 2 回の投与後の血清転換率と一致していた。早期の（例えば生後 6~8 週）の 1 回の接種は 2 型の転換率 32~39%を大きく減少させるという試験結果もある。

IPV の皮内投与は IPV のコスト削減につながる。IPV の皮内接種を通じての抗原体節約は広く評価されている。適切なスケジュール（生後 2 ヶ月から接種毎に 2 ヶ月あける）を用意することにより、これらの研究において、分割した IPV 接種（1 回接種の 5 分の 1 の用量）を 2 回行った後の血清転換率は、1 用量接種を 2 回行った後の血清転換率と同じであるが、1 回の分割接種では 1 用量接種に比べて低い血清転換率を示すことが明らかにされた。

しかしながらすべての症例において誘導された抗体価の中央値は分割接種と同等に低かった。発展途上国において、OPV を用いた免疫獲得スケジュールに IPV 接種を追加する最適の年齢を選択するには (i) 免疫原性の最大化 (ii) VAPP のリスクの最小化 (iii) 適用範囲とそれ以外の範囲を区別すること、の 3 つを調整することが必要である。

・ 防御の持続期間：

IPV によって誘発された防御の持続期間に関する先進国における情報では、潜在する抗体は何十年も（可能性としては一生の間）持続することが示されている。しかし抗体価は長い時間をかけて減少するので、検出可能な抗体を欠いた成人がいるかもしれない。残存しているポリオウイルスに対する中和抗体は大体の場合、3~4 回の免疫付与の後の 5 年間の間にすべてのワクチン受容者において検出される。中和抗体は幼少期に 3 回 IPV 接種を受けた 250 人の若いスウェーデン人のすべてから検出された。

長い期間の中で抗体が減少し、検出可能なレベルよりも下回る人もいるが、これがポリオ（麻痺性疾患）に感染しやすくなるというエビデンスはどこにもない。しかし、現実的には先進国では大体 3 回以上の接種を行っているので、1 回の接種が長期間の免疫効果に与える影響は不明である。

・ 他のワクチンとの同時接種：

全細胞百日咳、無細胞百日咳、Hib、B 型肝炎、肺炎球菌、多糖類合体やロタウイルスのワクチンと共に IPV を使用した組織において臨床的に関連がある干渉が報告されたことは今までにない。

・ 免疫低下や特別なリスクをもつ集団：

OPV を使用している国の中には HIV に感染した乳幼児を含めた特別なリスクを持つ集団に対して OPV の代わりに IPV を投与しているところもある。免疫系がまだ保全されていると推定される HIV 感染幼児の 80%は、IPV の 2 回投与後に血清転換が達成されたとする研究もある。このような特別な集団において HIV 感染は、全体の抗体価レベルに悪い影響をもたらしたにも関わらず、血友病の成人に対して、IPV

は有効であった。慢性腎臓不全の患者や骨髄移植の後に再び免疫付与を受けた患者は少なくとも2回のIPV投与が必要だったが、効果はとても良いものだった。

・OPVとIPVの同時使用：

発展途上国において、OPVとIPVの同時使用は3種類のポリオウイルスすべてに対して、ポリオウイルスのワクチンの複数回投与と同じように均一に高濃度抗体を生じさせる。オマーン、タイ、ガンビアにおいて出生時にOPVを接種したものと、6、10、14週にOPVを接種したものの、あるいはOPVとIPVを同時に6、10、14週に接種したもののどちらかとを比較した研究において、オマーンとガンビアでOPVとIPVを同時接種した幼児が最も高い血清転換率を示すことが分かった。タイにおいても、これら2つと同様の血清転換率を示した。パキスタンにおいて、OPVかIPVのどちらかを使うスケジュールと両方を使うスケジュールの血清学的反応の比較はIPVとOPVの併用ワクチン接種に対して良好な免疫的応答を示した。IPVとOPVの混合接種のスケジュールは発展途上国においてのOPVの低い免疫原性を上昇させてくれる。

IPVとOPV混合接種の臨床的効果はガザ地区において論証された。このガザ地区では90%の人に対してOPVが接種されているが、マヒ性ポリオの感染率は非常に高い(10万人当たり10人以上)。OPV単体からOPVとIPVの混合接種に変化するにつれて、麻痺型ポリオの年間発生率は最初の3年で10万人中10人から2.2人まで減り、続く5年(1981~1985)で10万人中0.16人まで減少した。

・OPVとIPVの連続的な使用：

OPVに続いてIPVの連続的に投与することによって、OPVによって寄与された腸管粘膜の免疫レベルを高く保つと同時にVAPPを減退させたり、予防しているようである。2回以上のOPVの投与に続いてIPVを投与するという連続的なスケジュールは、イスラエル、オマーン、パキスタン、英国、アメリカを含むいくつかの国々において使用され、研究されてきた。このようなスケジュールによってIPVの投与回数は減少し、理論的にはポリオワクチンによって、体液の免疫性と粘膜免疫原性の両方を最適化している可能性がある。デンマークではこのアプローチが効率的にVAPPによって引き起こされるポリオ麻痺を予防しており、OPVの3回投与に引き続いてIPVの三価投与を行うというスケジュールが使用されている。この結果を受けてハンガリーでは、OPVの三価投与に続いてIPVの3回投与を行うスケジュールを使用している。そしてアメリカにおいては、さらにこれら結果に基づいて、OPVの2回投与に先立ってIPVの2回投与を推奨した。

先行研究では、以前にtOPVを接種したことのある子どもたちの中で、IPVを単回投与することで効果的に2型(及び1型と3型)ポリオウイルスに対する免疫差を埋めるであろうという示唆もされている。加えてインドでの最新の研究では、ポリオワクチンの含まれていないワクチン接種に比べて、IPVの投与を複数回経験したことのある乳児や小児(6~11ヵ月と5歳と10歳)の中で、OPVの複数回投与の後にIPVの単回投与は腸管粘膜免疫を高め、ウイルス排泄を39%~76%削減(年齢層に応じて)したことが分かった。

IPVワクチンを受けた個体の中でOPV接種によって特別な効果を得られたというデータはほとんどない。ガンビアで、臨床試験における制限された結果においてはOPV追加抗原刺激として使用した、OPVとIPVの一連の使用において顕著な違いは見られなかった。(OPV>>OPVとIPV>>OPVの比較)

*ポリオ撲滅の対費用効果：

ポリオ撲滅戦略の経済分析は、撲滅後政策をも十分に考慮した上で、2010年2月現在のプログラムの状態を反映した。撲滅介入の対費用効果分析のために、現在の撲滅前の経験や2つの異なる効果的な将来の撲滅後ワクチン接種政策が考察された。特別な撲滅活動を伴わないポリオに対する定期予防接種が比較対象となった。ポリオの発生率はダイナミックな感染伝播モデルと予防接種を受けた小児の数に基づいたコストを用いて推定された。ポリオ根絶戦略は標準的な基準に基づく対費用効果が高いことが見出された。感度分析は、GPEIの肯定的な純便益が想定される広い範囲で十分に保証されていること、そしてそれはコスト上昇にも関わらず、ポリオ根絶のために強力な経済的な正当性を示すものであった。1988年と2035年間のポリオ撲滅の増分便益はUS\$400~500億と推定され(2008年US\$は1988年の正味現在価値)、IPVの採用増加による費用低下に伴うものだった。低所得国における撲滅達成の高いコストにも関わらず、それらは規範事例分析において、GPEIによりもたらされた総純便益の約85%を占めている。

オーストラリア、南アフリカ、アメリカにおいて、主にVAPP予防のためのOPVからIPVへの切り替えの増分対費用効果の国固有の分析はOPVからIPVに変えることに費用効果は無かったと結論づけた。費用を追加したにも関わらず、これらの国はそれでもVAPPのリスクを避けるためにIPVに切り替えた。IPVの費用は世界的な需要が増加するにつれて低下すると考えられている。

*WHOの役割：

世界中の全ての子どもたちは十分にポリオに対する予防接種を受けるべきであり、全ての国はポリオを撲滅させるための世界的な委託を支援してポリオワクチンの適用範囲を高いレベルに達成し、維持す

るべきである。

・ OPV に IPV を加えた予防接種 :

WHO はもはや OPV のみの予防接種計画を推奨してはいない。近年 OPV のみを使用している全ての国にとって、少なくとも IPV の 1 回投与が計画的に追加されるべきである。IPV 投与の主な目的は計画された OPV2 ワクチンの世界的撤退と tOPV から bOPV に切り替える期間中とその後における 2 型ポリオウイルスに対する免疫を維持することである。IPV の施行のタイミングによっては IPV の導入は VAPP のリスクを減らす可能性がある。IPV を加えることで、1 型と 3 型のポリオウイルスに対する体液性免疫と粘膜免疫獲得の両方を後押しするであろう。そしてこのことは、これら WPV (野生型ポリオウイルス) の根絶もまた早める可能性がある。

ポリオ流行国や感染輸入後の蔓延のリスクが高い国では、WHO は OPV の出生時接種と、その後の 3 回の OPV と少なくとも IPV の 1 回投与を推奨している。OPV の出生時接種は出生直後、または出生後できる限り早く投与されるべきである。それは、後の追加接種による抗体出現率を最大化することと、腸内病原体が免疫応答に干渉するかもしれない前に粘膜保護を引き起こすためである。また、乳幼児がまだ母性由来の抗体によって保護されている間に OPV を初回投与することは少なくとも理論的には VAPP を防ぐだろう。周産期の HIV 感染の場合であっても、初期の OPV ワクチン接種は良好な耐容性を示し、そのような小児に対する VAPP の追加のリスクは提唱されていない。

1 回の IPV と追加された 3 回の OPV から成る初期ワクチン接種シリーズは、最短 4 週間以上の間隔をあけた OPV 投与を、6 週齢から開始することができる。IPV1 回投与の場合は、生後 14 週 (母親の抗体が減少し、免疫原性がかなり高い時) から開始されるべきであり、また OPV と同時投与することができる。国は生後 4 ヶ月より前に起こる既知の VAPP リスクを含む、地元の疫学に基づく新しいスケジュールを考慮してもよい。

初期ワクチン接種シリーズは国家予防接種プログラムの定期的なスケジュールに従って投与することができる。例えば、6、10、14 週 (OPV1、OPV2、OPV3+IPV)、あるいは 2、4、6、ヶ月 (OPV1、OPV2+IPV、OPV3 または OPV1、OPV2、OPV3+IPV) である。OPV と IPV はともに、他の幼児用ワクチンと同時投与してよい。

遅くに定期予防接種スケジュールを開始する幼児には (年齢が 3 ヶ月以上)、IPV は初回免疫の際に投与されるべきである。充分量の IPV 筋肉内注射に代わるものとして、国は皮内ルートを経由して 5 分の 1 分割量を使用することを考慮できるが、この選択のプログラムのコストと物流への影響を考慮すべきである。3 回の OPV と少なくとも 1 回の IPV からなる推奨される初期ワクチン接種シリーズ投与後の OPV 追加投与の利点は証明されていない。新しいスケジュール (3 回の OPV 投与+1 回の IPV 投与) を実施することは補足的予防接種活動 (SIA) の必要性に置き換わるものではない。SIA に頼っている定期予防接種の適用範囲が不十分な国は国民全体の免疫抵抗性を高めるために、定期予防接種が改善されるまでそれを継続すべきである。

・ IPV-OPV の一連のスケジュール :

予防接種率が高い国や (例えば 90-95%)、感染輸入リスクが低い国では (予防接種率が同等に高い関係国や近隣国)、IPV-OPV の一連のスケジュールは VAPP が重大な問題となった時に適応される。IPV-OPV 一連のスケジュールが使われた所では IPV の 1 回あるいは 2 回の初期投与後は腸粘膜の保護の十分なレベルと VAPP の負担の減少の両方を確保するためにその後 2 回以上の投与を続けるべきである。IPV-OPV の一連のスケジュールのために WHO は 2 ヶ月齢 (例えば IPV-OPV-OPV の 3 投与のスケジュール) あるいは 2 ヶ月と 3~4 ヶ月齢 (例えば IPV-IPV-OPV-OPV の 4 回投与のスケジュール) での接種後少なくとも OPV2 回投与を推奨している。初期のワクチン接種シリーズにおける各々の接種期間は幼児期にポリオウイルスに曝露されているリスクに応じて 4~8 週に区切るべきである。

・ IPV 単独スケジュール :

IPV 単独スケジュールは、持続的な高い予防接種率と WPV の輸入感染および伝播の最も低いリスクを兼ね備えた国々で考慮される。IPV は通常、皮下注射された時よりも低反応の際に筋肉注射によって投与され、混合ワクチンに組み込まれてもよい。初期ワクチン接種シリーズの 3 回 IPV 投与は生後 2 ヶ月の初めから開始されるべきである。初期ワクチン接種シリーズがより早く始まる場合は (例えば 6、10、14 週スケジュール)、追加投与には 6 ヶ月以上の間隔は必要である (4 回接種スケジュールの場合)。

・ 一連の接種スケジュールや単独 IPV 接種採用への切り替え :

潜在的伝播のリスクを軽減するために、WHO は流行国と WPV 感染輸入のリスクが高い国は IPV 接種のみ、あるいは IPV-OPV の一連のスケジュールに切り替えないことを推奨している。現在推奨されている 3 回の OPV+1 回の IPV 投与は採用されるべきであり、SIA はポリオウイルス伝播を排除するために集中的な努力を支持し続けるべきである。IPV-OPV の一連のスケジュールあるいは IPV 単独スケジュールは VAPP のリスクを最小化するために検討されても良いが、それは地区毎の疫学が全般的に評価された後のことである。

- ・特別な集団、禁忌、注意事項：

ポリオワクチン（IPVあるいはOPV）は無症候性 HIV に感染した乳児へ安全に投与されるだろう。HIV 検査はワクチン接種のための前提条件ではない。OPV は以下の患者には禁忌である。既知の基礎疾患を持つ重篤な免疫不全患者、例えば原発性免疫不全、胸腺障害、症候性 HIV 感染症や CD4T 細胞低値、化学療法で治療された悪性新生物、最近の造血幹細胞移植、既知の免疫抑制または免疫調節特性を持った薬物（例えば高用量の全身性コルチステロイド、アルキル化薬、代謝拮抗薬、TNF- α 阻害剤、IL-1 阻害剤、免疫細胞を標的としたモノクローナル抗体医薬）や現在および最近の免疫細胞をターゲットした放射線治療などである。

- ・他のワクチンとの同時投与：

IPV と OPV は同時投与可能で、両方とも国の小児期予防接種プログラムで用いられた他のワクチンと一緒に投与することができる。

- ・旅行者へのワクチン接種：

海外旅行の前にポリオ感染国に住んでいた人（つまり野生株またはワクチン由来のポリオウイルスの感染歴もつ人々）は国家のスケジュールに準拠した一連のポリオワクチン接種全てを修了することが必要であり、腸管粘膜免疫を高めるためとポリオウイルス排出の危険性を減らすために、12 ヶ月の旅行に対して 4 週間以内に IPV あるいは OPV の 1 回の投与を受ける必要がある。いくつかのポリオ非発生国はポリオ流行国からの旅行者に対して入国ビザを取得するためにポリオの予防接種をすることを要求するかもしれない。あるいは、彼らは到着時にワクチン追加接種を旅行者に要求するかもしれない。あるいはその両方かもしれない。感染地域への旅行者は彼らの国家スケジュールに従ってワクチンを受けるべきである。

- ・ワクチン接種医療従事者：

世界中の医療従事者はポリオに対する全ての一次予防接種の全てを完了している必要がある。

（平沼慶子、柱本照、駒井浩一郎）