

今週の話題：

＜世界におけるワクチン由来ポリオウイルスの最新情報、2014年1月～2015年3月＞

1988年、世界保健総会は全世界からポリオを掃滅することを決議した。ポリオ掃滅活動で使用される主な手法の一つに弱毒化経口ポリオ生ワクチン（OPV）があり、トレーニングを受けたボランティアらが簡単に接種できる安価なワクチンである。OPVは免疫を獲得するために数回接種する必要があるが、それによって長期間麻痺性ポリオ（灰白髄炎）から保護される。OPVはその効能性から、世界ポリオ根絶計画（GPEI）においてポリオ野生株の掃滅に用いられている。しかしながら、ワクチン関連麻痺性ポリオ（VAPP）が免疫学的に正常なOPV被接種者とその接触者、原発性B細胞免疫不全症候群（PIDs；抗体産生に欠陥がある）患者に稀に発症している。さらに、ワクチン由来ポリオウイルスがOPV接種率の低い地域で循環しており（cVDPV）、ポリオ（急性灰白髄炎）のアウトブレイクが生じている。また免疫不全関連VDPV（iVDPV）が何人かのPIDs患者で何年にも渡って複製を続けている。

この報告書は過去のサーベイランス結果を更新したもので、2014年1月～2015年3月までに世界中で検出されたVDPVについて記述されている。これにはマダガスカルと南スーダンにおける新規のcVDPVのアウトブレイクと、また2014年下半期ではナイジェリアとパキスタンにおいてcVDPV2の循環が突如として減少したことが含まれている。6か国で確認された8名からiVDPVの排泄が新規で見つかっており、英国の患者1名からは慢性感染から28年以上たった2014年時点においてもiVDPVの排泄が続いていた。ヘテログループの不明確なVDPV（aVDPV）は、17か国で正常な免疫能をもつ人々や環境中の試料から見つかった。分離したVDPVの大部分を占めるのが2型であることから、WHOは全世界で2016年4月に3価OPV（tOPV）を2価OPV（bOPV；1型と3型）に置き換え、OPVに先だって不活化ポリオワクチン（IPV）の接種を少なくとも1回全世界で通常の予防接種スケジュールに組み込む計画を作成した。

* ワクチン関連麻痺性ポリオ（VAPP）の発生：

VAPPはOPV暴露に続いて起こる有害事象である。VAPPはOPVを使用している国々で、散発的かつ非常に低い確率で発生する。VAPPのほとんどは最近OPVを受けた人々またはその近親者間で起こる。VAPP症例の中でもごく一部分で「市中獲得」として表現されるものがあるが、事実上VAPP症例からワクチンウイルスが拡散したという証拠はない。

* ワクチン由来ポリオウイルス（VDPV）の特性：

VDPVはその親株であるOPV株からの遺伝的多様性により長期間の複製や循環が示唆されるポリオウイルスである。ポリオウイルスには3種類の血清型（PV1、PV2、PV3）が確認されている。分離されたポリオウイルスは3種類のカテゴリーに分類される：（1）野生株ポリオウイルス（WPV；現在のWPVは遺伝学上いずれのワクチン株にも関連性が無い）；（2）ワクチン関連ポリオウイルス（VRPV；対応するOPV株とVP1領域の遺伝子を比較したときにPV1とPV3において1%未満の相違、もしくはPV2において0.6%未満の相違）；（3）VDPV（対応するOPV株とVP1領域の遺伝子を比較したときにPV1とPV3において1%を超える相違、もしくはPV2において0.6%を超える相違）。VDPVはさらに以下のように分類される、（1）cVDPV、すなわち地域社会においてヒト-ヒト伝搬を起こした証拠が存在するVDPV（2）iVDPV、すなわちPIDs患者から分離されたVDPV（3）aVDPV、すなわち免疫不全かどうか明らかでないあるいは伝染した証拠がない者から臨床的に分離されたもの、もしくは汚水から分離された既に確認されているcVDPVやiVDPVと関連がなく発生源が不明なもの。VRPVとVDPVはポリオウイルスの“分子時計”に基づいて区別されている。ポリオウイルスのゲノム内では塩基置換が毎年約1%の割合で進められており、それはポリオウイルスの主要表面蛋白であるVP1をコードしているおよそ900のヌクレオチド領域をシーケンシングすることで確認できる。OPV複製初期に塩基置換がより速く進められているが、免疫学的に正常なOPV被接種者の通常の複製期間（4-6週間）にワクチンウイルス内で典型的にはVP1の5塩基未満の塩基置換しか生じない。

* VDPVのウイルス学的試験：

分離された全てのポリオウイルスはポリオ研究所世界ネットワーク（GPLN）の検査室で検査されている。VDPVをスクリーニングするための初期の研究プロトコルは、分子的方法と抗原的方法を組み合わせたものであったが、リアルタイム逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応（rRT-PCR）に変更された。これはヒトの腸管内でOPVの複製が行われている間にWPV配列に先祖返りした塩基置換を標的として核酸を増幅する方法である。rRT-PCR法は、146あるGPLN検査室の中で88か所において日常的に行われている。rRT-PCRスクリーニングで同定されたVDPV候補ウイルスは確定解析でVP1領域の配列決定が行われる。より精度の高い解析が求められる場合、全ゲノム配列の決定が行われる。

* 循環型VDPV：

地域固有のcVDPVが発見された国の数は、2012年7月～2013年12月の報告期間以降7か国から4か国に減少している。地域固有の2型cVDPV（cVDPV2）が関係しているアフガニスタン、チャド、中国、ソマリア、イエメンでのアウトブレイクと、輸入型cVDPV2が関係しているカメルーン、ケニア、ニジェールでのアウトブレイクは阻止されているようである。パキスタンでcVDPV2のアウトブレイクが続

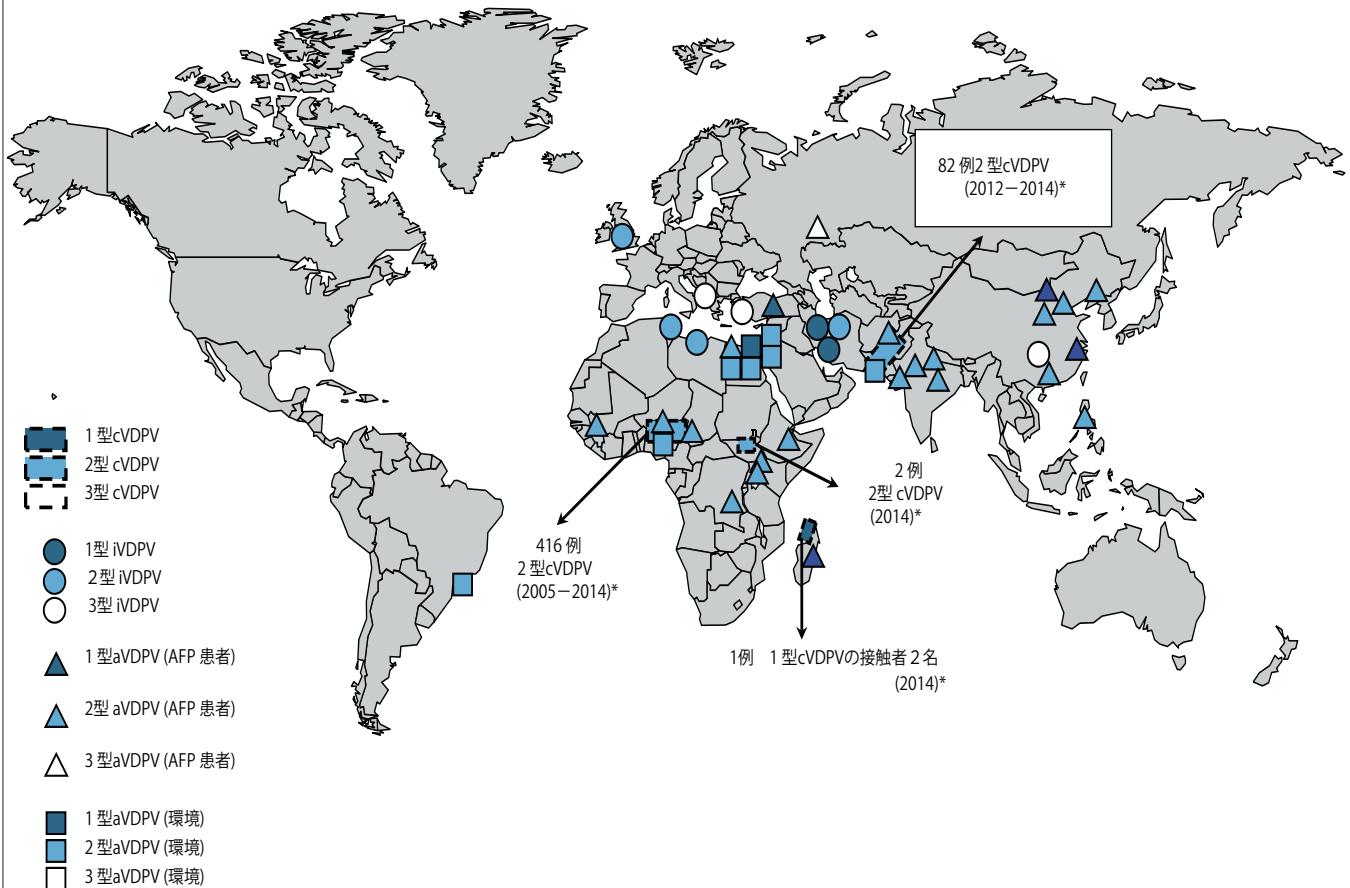
いている一方で、ナイジェリアでの大規模なアウトブレイクは沈静化している。マダガスカル (cVDPV1) と南スーダン (cVDPV2) での新しいアウトブレイクは規模が小さいようである (表 1、図 1)。最も流行しているのは 2 型 cVDPV (88.2%) で、続いて 1 型 (10.3%)、3 型 (1.6%) の順である。2005 年以降に報告された cVDPV による 686 症例中、cVDPV2 に関連するものが 97% を超えていた (図 2)。最近発生した、あるいは継続中のアウトブレイクについて以下に記す。

表 1: 世界で検出されたワクチン由来ポリオウイルス (VDPV) 2014 年 1 月～2015 年 3 月

図 2: 世界で検出された循環するワクチン由来ポリオウイルス (cVDPV) 血清型と年次 2000 年 1 月～2015 年 3 月 (WER 参照)

図 1: 世界で検出されたワクチン由来ポリオウイルス (VDPV)

2014年1月～2015年3月



・マダガスカル: 2014年9月、北西沿岸部に位置するMahjanga州Analalavaで急性弛緩性麻痺 (AFP) 患者からcVDPV1が1例分離された。OPV株と比べてVP1ヌクレオチド配列に2.2%程度の相違が認められること、このAFP患者は免疫不全で認められるいずれの症状も呈していないこと、cVDPV1に密接に関係のあるウイルスによる感染が2人の接触者 (それぞれ異なる世帯) に認められること、マダガスカルで過去にcVDPVが繰り返し見つかったことから循環型が疑われた。

・ナイジェリア: 20件超が独立して発生したナイジェリア北部で起きた地域固有のcVDPV2の大規模なアウトブレイクは、2009年にピークを呈したのち低レベルでの循環が続いている。2005年ナイジェリア北部に最初に出現した主要なcVDPV2系統グループに属するウイルスは、2014年1月から2015年3月の報告期間内にAFP患者11名 (最新発症日: 2014年10月14日) からと汚水61サンプル (最新陽性サンプル採取日: 2015年3月4日) から分離された。明らかに2012年にチャドで発生したものに由来するcVDPV2が独立して発生した事例から分離されたウイルスは、2014年にAFP患者18名 (最新発症日: 2014年11月3日) からと汚水32サンプル (最新陽性サンプル採取日: 2014年6月18日) から分離された。さらに2014年8月～2015年1月までにKaduna州の汚水から分離された4例はcVDPV2と一致する性質をもっていた: VP1領域の6か所において共通の塩基置換があり、経時的なVP1塩基置換 (0.8-1.4%) が、ポリオウイルスの“分子時計”に一致して生じていた。循環型VDPV2は報告期間内に北部でのみ確認された。

・パキスタン：2012年以降、少なくとも5件のcVDPV2がパキスタン内で独立して出現している。最も多く症例が報告された事例は（パキスタンで71例、アフガニスタンで4例）、2012年8月にBalochistanのKilla Abdullahで始まり、2013年にはNorth Waziristan Agencyに広がって大規模なアウトブレイクを引き起こした。さらには2012年～2013年にKarachiに広がり、2014年には隣接する部族地域とKhyber Pakhtunkhwaにまで拡大した。2012～2013年にアフガニスタンのKandaharで発生した4例はこの出現に関連したものである。この出現に関する最新症例は2014年6月に報告されており、セービン株2と比べてVP1領域のヌクレオチドの配列が3.7%異なることから最も相違のある分離株であった。加えて3件の独立した出現がNorth Waziristanで見つかっており、2012年に5例（0.8～1.1%のVP1の相違）、2013-2014年に3例（0.8～1.2%のVP1の相違）、2014年に2例（1.1%のVP1の相違）であった。AFP1症例（2014年12月13日）と2014年-2015年に汚水から分離された29の、近似するが同一でない分離株に関係する5件目のcVDPV2の出現は、Karachiの危険地帯で検出された。

・南スーダン：2014年9月Unity州RubkonaのAFP患者から2例のcVDPV2（1.0%のVP1の相違）が分離された。これらの分離株はVP1領域において3つの共通する塩基置換があり、疫学的連鎖に一致していた。

* 免疫不全に関連するVDPV：

1961年にOPVが導入されて以来、世界中のPIDs患者約100名からiVDPV（感染の長期化を示す）の排泄が認められている。これらの免疫不全患者の大半はAFP発症後に発見された。VDPVサーベイランスの強化や低中所得国におけるPIDs患者から排泄されたiVDPVの研究を行ったことで、新規iVDPV感染症の発見が2008年1月～2009年6月には2例だったのに対して、2009年7月～2011年6月には9例、2011年4月～2012年6月には12例にまで増加した。しかし2012年7月～2013年12月は10例に減少し、現在の報告期間中の症例数も10例である（表1）。cVDPVと同じく、2型iVDPVが最も流行しており（65%）、続いて1型（18%）、3型（17%）の順である（図3）。何名かの患者はtOPVの1回接種に由来する各株からのシークエンスに変異を有するヘテロタイプのiVDPVによる感染を引き起こしている（図3）。7か国で発見された9症例について以下に記す。

図3：世界で分離された免疫不全に関連するワクチン由来ポリオウイルス（iVDPV）の血清型分布 1962年～2015年（WER参照）

・アルバニア：X連鎖無ガンマグロブリン血症の5か月男児が、2014年3月に初めてOPVを接種されたのち同年6月にAFPを発症、同年9月にiVDPV3であることが明らかとなった。

・中国：PIDの1歳男児が2014年2月に3回目のOPVを接種されたのち同年11月にAFPを発症、その後直ちにiVDPV3であることが明らかとなった。

・イラン：イランではPID患者に対してポリオウイルス感染症のスクリーニングのために、臨床レベルかつ検査室レベルのサーベイランスを慎重に行ってきた。この報告期間内に3名の患者（うち2名はAFP患者）からiVDPVの排泄が認められた、(1)重症複合型免疫不全症（SCID）の10か月乳児が、AFPを発症しなかったもののiVDPV1の感染が認められた。(2)XLAの10か月男児が2014年3月にOPVを接種されたのち同年5月にAFP発症、同年8月にiVDPV1であることが明らかとなった。(3)PIDの9か月男児がiVDPV2に感染し2014年6月にAFPを発症した。その後同年9月にウイルス排泄は止まった。

・リビア：2013年11月～2014年2月にSCIDの1か月女児が治療のためにドイツへ渡った際に、AFPを発症しなかったもののiVDPV2に感染していることが発覚した、また骨髄移植によってウイルス排泄が止まった。

・チュニジア：SCIDの11歳男児が、AFPを発症しなかったもののiVDPV2の感染が認められた。また2014年3月にウイルス排泄が止まった。

・トルコ：SCIDの1歳女児が、AFPを発症しなかったもののiVDPV3の感染が認められた。また2014年12月時点でウイルス排泄が続いている。

・英国：分類不能型免疫不全症である44歳男性から1995年以降iVDPV2の排泄が続いている。分離株のシークエンスプロパティはこの患者が7歳の時にOPV最終接種を受けて以来、慢性iVDPV2感染症のそれと一致している。

* 不明確なVDPV：

2014年1月～2015年3月までにaVDPVは16か国で分離された（表1）。最も相違のあるaVDPVが分離されたのはブラジルで、同国はポリオワクチン接種率が90%を超えている。ポリオワクチン接種率を60%未満に設定してaVDPVを検出すると、サーベイランスにおけるcVDPVの出現と潜在的なギャップの存在が示唆されるかもしれない。ワクチン接種率が高い地域や免疫不全のない患者において、特に限局した相違をもつaVDPVは、OPVが限局的に広がっていることや、通常ワクチンを1回受けた人やその接触者におけるOPV配列の相違の上限を反映している可能性がある。報告期間内のaVDPVに関する事例を以下に記す。

・ブラジル：2014年1月サンパウロ州サンセバスチャン港の汚水からaVDPV2（VP1領域に8.6%の相違）

が分離された。分離株は iVDPV に類似していたが、免疫不全患者の由来が確認されていないため aVDPV に分類された。

- ・中国：2014年1月～2015年3月に異なる6つの省から散発的に aVDPV が分離された。AFP 患者から1例の aVDPV1 と4例の aVDPV2 が分離された。また健康な小児から aVDPV1 が1例分離された。

- ・インド：2014年～2015年に異なる4つの州で、AFP 患者から aVDPV2 (VP1 領域に0.7%-1.0%の相違) が4例分離された。

- ・イスラエル：1998年に初めて見つかった高い相違と神経毒性をもつ aVDPV2 が2例、2014年5月4日と同年9月22日に汚水から分離された。また2014年1月26日に別の aVDPV21 例が汚水から見つかった。

- ・マダガスカル：2015年1月31日に Fianarantsoa 州（中央東海岸）の Nosy-Varika で AFP の発症によって患者1名から aVDPV1 が分離された。2014年に Analalava で分離された cVDPV1 と VP1 領域の少数の置換が共有されているにもかかわらず、正常被接種者における発生としては分子時計に不一致なためにこの aVDPV1 は別の株のようである。

- ・ナイジェリア：報告期間内に北部に位置する州と連邦首都地区で aVDPV2 が10例（AFP 患者から2例と汚水サンプルから8例、VP1 領域で0.6%-0.7%の相違）分離された。

- ・パキスタン：2014年～2015年に aVDPV2 が15例（AFP 患者とその接触者から10例と汚水サンプルから5例、VP1 領域で0.8%-2.3%の相違）が分離された。最近分離された aVDPV2 は Khyber Agency (2015年2月に AFP 患者から2例、VP1 領域で0.8%の相違)、Peshawar、Khyber Pakhtunkhwa (2015年1月に汚水サンプルから1例、VP1 領域で0.8%の相違)、Lahore (2015年1月に汚水サンプルから1例、VP1 領域で1.0%の相違) からであった。

* 考察：

2012年7月～2013年12月の報告期間以降、cVDPV によるアウトブレイクの勢いと地理的流行はさらに減少している。しかしながら新しい cVDPV2 系統が、危険な地域であり2回目接種との接種間隔が拡大しているナイジェリアとパキスタンの両国において出現した。cVDPV2 によるアウトブレイクをコントロールするために、補足的な予防接種活動 (SIAs) を継続的に改善していく中で tOPV ラウンドの回数をさらに増やすことや、未接種の子供たちにアクセスする回数を増やすことが重要である。南スーダンとマダガスカルの新規のアウトブレイクは、全てのポリオウイルスに対する集団免疫レベルを高く保持し続けることや感度の高い AFP サーベイランスを実施することの重要性を強調している。

ナイジェリアとパキスタンで環境中サーベイランスを拡大したことでポリオウイルス、特に WPV1 に比べて感染数に対する症例数が1桁少ない cVDPV2 の検出感度が上昇したが、GPLN の物流的・技術的課題が新たに浮上している。VDPV は汚水中に存在するポリオウイルスとその他腸管ウイルスの混合複合物中に見つけられなければならない。VDPV に対する rRT-PCR スクリーニングは、VDPV とこれと密接に関係している VRPV (現在公衆衛生上の関心がほとんど持たれていない) とを区別するために遺伝的なわずかな違いを識別しなければならない。その一方で WPV の同定では感度と特異度のバランスをとる必要性がほとんどない。高い特異性が求められた結果ヌクレオチドシーケンスの必要性が増すこととなった。

ウイルスデータを解読することが更なる課題となっている。AFP 患者から VDPV が1例分離されると、それは cVDPV による何百もの不顕性感染の兆候である、一方で汚水から分離された複数の VDPV 株は iVDPV 感染1例に由来するかもしれない。環境中の cVDPV 分離株は、一人もしくはそれ以上の AFP 患者から分離された既に確認されている cVDPV との遺伝的類似性、あるいは OPV 株を元に遺伝的に進行性の変異を示す近似した VDPV を数か月間地域調査することでも識別できる。この後者の環境中に存在する cVDPV は、地域において慢性的に iVDPV を排泄している者の存在を示す環境中にある aVDPV と塩基配列特性によって識別できる。実際に、未だ確認されていない慢性的な排泄者から生じる iVDPV である可能性がある高度な相違がある環境中の aVDPV は5か国で、最近ではブラジルで検出されている。ほとんど相違がない環境中の VDPV (特に VDPV2) の検出は、既知の感染者の系統がなければ疫学的解釈が最も困難である。

VDPV に感染している PIDs 患者はまれであると報告されているが、PIDs 患者の中で VDPV 感染者を探すために何か国かで特別調査を行ったところ、iVDPV 排泄者の確認者数が増加した。世界的 AFP 及び環境サーベイランスは、長期化している iVDPV 排泄を探し出すのに非常に高感度であることが証明されている。

最後に WPV2 症例が確認されてから10年以上 cVDPV2 のアウトブレイク発生数が増加し続けていることから、GPEI は世界中で tOPV から bOPV へ転換し、最終的に全ての OPV 使用を廃止することを新しい戦略計画に組み入れた。tOPV から bOPV への転換は2016年4月を目標としており、その時期に今までに確認されているいずれの cVDPV2 伝染も存在しないことが前提である。2015年(3月末まで)に cVDPV2 関連の症例は報告されておらず、現在世界中で cVDPV2 の検出頻度が減っていることが後押ししている。可能な限りの安全性を保証するために、GPEI と GPLN は2015年の AFP 及びポリオウイルスサーベイラン

スを強化し続けていく予定である。通常予防接種業務もまた強化する必要がある。また 2015 年に大部分の国々において、小児の通常予防接種スケジュールに IPV 接種を少なくとも 1 回組み込む予定である。

tOPV を bOPV に置き換えることで cVDPV2 によるアウトブレイクの危険性が非常に少なくなり、全世界で OPV 使用を廃止することは最終的に全ての cVDPV によるアウトブレイクと全ての新しい iVDPV 感染を防ぐことにつながる。しかしながら少数の慢性 iVDPV 感染者は、英国の非 AFP 分類不能型免疫不全症患者を例にすると、最後に OPV 接種を受けてから少なくとも 10 年以上ポリオウイルスを排泄し続けている。それゆえ広範囲の IPV 接種率によって集団免疫レベルを高く保持することが、地域における iVDPV 拡散をできる限り防ぐためにきわめて重要である。世界中で慢性的な iVDPV 排泄者を発見することや明らかな慢性的 iVDPV 感染症に対する抗ウイルス薬を開発することもまた重要である。

(長谷朋子、三浦靖史、秋末敏宏)