

今週の話題：

<ポリオワクチン：WHOの声明文>

* 導入：

加盟国に提供委任した健康政策問題に関するガイダンスによれば、WHOはワクチンと国際的な公衆衛生影響がある病気に対するワクチンの組合せについて定期的に更新した声明文を出している。これらの記事は広大な範囲での予防接種でのワクチン使用について最優先事項として考えられている。それらは疾患とワクチンの本質的な背景情報をまとめ、世界的なワクチンの使用について現在のWHOの位置を締結する。

声明文は主に国家公衆衛生当局と、予防接種の管理者が使用するために作成される。国際的な資金提供機関、ワクチン諮問グループ、ワクチン製造業者、医学界、科学的なメディア、および公共にも興味を持たれるかもしれない。方針書はWHO外部の専門家とWHOのスタッフによって検討されており、WHOの専門家で構成された戦略諮問グループ（SAGE）（<http://www.who.int/immunization/sage/en>）によって検討、承認されている。GRADE法は、利用可能なエビデンスの質を系統的に評価する際に使用される。ワクチン声明文の発展に至った経緯の記述は以下で入手できる：

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

2012年に、ポリオ根絶は世界的な公衆衛生緊急事態を構成していると世界保健総会（WHA）が宣言したことに反応して、ポリオ根絶と終局戦略計画 2013-2018 が展開された。この計画は、経口ポリオワクチン（OPV）由来のセービン・タイプ2株の使用中止に伴うことで、タイプ2のポリオウイルスの再出現という潜在的影響を緩和するための戦略として、定期予防接種計画の中に不活化ワクチン（IPV）を少なくとも1回服用させる紹介も含む。

このポリオワクチンに関する声明文は、2014年のWHOの声明文にとって代わり、分野内での最近の動向をまとめている。2014年に推奨されたポリオワクチンの使用についての政策方針書、特にOPVをもっぱら使用する国々に対して、IPVの最低1回の追加については、有効なままである。この声明文は、2016年4月から予定されている3価から2価OPVへの世界的移行を反映している。ポリオワクチン使用に関する推奨についてはSAGEによって様々な状況で議論されてきた。最近では2015年10月である；これらの会議の証拠記録は以下からアクセスできる：

<http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>

* 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急性伝染病である。ワクチンのない時代、ポリオウイルスは子どもの障害を起こす病の原因として第1位であった。ほとんど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。ポリオウイルスは糞口感染や口から口への感染で広がった。衛生状態の貧弱な場所では、糞口感染が多い一方で、経口感染は衛生状態の良好な場所で比較的蔓延していた。多くの場合は、双方の混在した感染パターンが多いようだった。

1988年、麻痺性ポリオの年次世界的負担が350,000例を超える見通しになり、野生型ポリオウイルス（WPV）感染の報告が125カ国を超えた。WHAでは2000年までのポリオ根絶を決議し、世界ポリオ根絶計画（GPEI）が創設された。世界中で、1988年からのポリオワクチンの持続的投与で、世界的なポリオの発生率は99%以上抑えられ、地方病性ポリオは2015年には125カ国から2カ国（アフガニスタンとパキスタン）まで減少した。2014年に発症し地方病性ポリオとして報告された359例は野生型ポリオウイルスが原因であり、すべてWPVの1型（WPV1）によるものであった。しかし、2015年に発症し地方病性ポリオとして73例が報告され、そのすべてがWPV1によるものであったが、これは記録上最も少ない数であった。WPV感染の地理的分布は躍進的に減少しており、2014年の9カ国に比べて2015はたった2カ国に報告はとどまっている。

WPVの2型（WPV2）によるポリオは1999年のインドでの症例が最後であった。WPV2の世界的根絶は2015年に認定された。WPVの3型（WPV3）によるものは2012年11月10日のナイジェリアの症例以来、世界的に見つかっていない。

16年以上の間WPV2に起因するポリオの症例はなく、現在のOPVの構成要素である2型ワクチンウイルスは、麻痺性ポリオの重大な原因になっている。このワクチン関連疾病負荷を掃滅することが今現在重要である。

・病原体：

ポリオウイルスは、ピコナウイルス科のヒトエンテロウイルス属である。ウイルスはエンベロープを持たない一本鎖RNAゲノムで、カプシド蛋白を持つ。ポリオウイルスはカプシドタンパクの抗原部位の違いにより、3つの血清型がある。

ポリオウイルスは多くの生化学的、生物物理学的特性を他のエンテロウイルスと共有している。石鹼

を含む多くの合成洗剤、消毒薬に対して抵抗性があるが、紫外線にさらされると速やかに不活化される。ウイルス感染価は4℃では1ヶ月、30℃では数日で安定する。

・病態：

潜伏期間は通常7 - 10 日間（4 - 35 日間の範囲）である。多くの人々はポリオウイルスに感染しても無症状である。というのも咽頭や消化管で複製されたウイルスは唾や糞便として排出されるからである。約 25%の感染者には一時的に発熱・頭痛・倦怠感・吐き気・嘔吐・咽頭痛といった軽度の症状が出る。これらの軽度の病状に加え、髄膜刺激兆候・頸部硬直・激しい頭痛・四肢や背中、首の痛み・無菌性髄膜炎を疑う症状を伴う患者（約4%）もいる（非麻痺性ポリオ）。このポリオのタイプは2~10日症状が続き、ほとんどのケースで完治する。

麻痺性ポリオはポリオウイルスが末梢神経や脳神経の軸索内輸送により中枢神経系に進入し、脊髄前角細胞（運動ニューロン）で増殖することでおこる。麻痺性ポリオは5歳以下のこどもの感染者の1%未満でみられ、血清型や年齢は多様である。15カ国のデータを基に、麻痺性ポリオは感染者100人あたり、血清型1では0.5、血清型2では0.05、血清型3では0.08の割合であるとみられている。運動ニューロンが影響を受けた程度と範囲により、影響を受けた筋肉は一時的あるいは永続的な麻痺が続く。まれに、ウイルスの延髄障害が、呼吸麻痺や死亡につながる場合もある。

典型的なポリオの臨床症状は急性弛緩性麻痺（AFP）という、手足、主に脚に、通常左右非対称に、感覚は残ったまま影響を与えるものである。持続的、永続的な麻痺とそれによる奇形はよく知られた後遺症である。重篤化する症例は子どもでは5%–10%、青年期、成人では15%–30%の範囲を占め、主に延髄が関わっている。元々の麻痺から回復した15–30年後にあらわれる症状であるポストポリオ症候群は、症例の25%–50%で起こり、それは急性に筋力が低下し痛みが増し、疲労感がある症状である。

・治療：

ポリオに対する特効薬はないが、ポリオウイルスに対する抗ウイルス薬は現在開発中である（免疫不全の人々のセクションをみれば）。治療は、呼吸筋麻痺の場合の呼吸サポートを含む、急性期の徴候的治療といった支援からなる。神経筋後遺症は理学療法や整形外科治療によって緩和される。

・診断：

麻痺性ポリオの診断は（i）臨床経過、（ii）ウイルス検査、（iii）発症から60日の神経障害が残存する、などによって支持される。

抗体測定（特に麻痺発症前後）といった検査室での検査や、磁気共鳴画像検査、筋電図検査、および／または神経幹伝導試験といった他の検査はポリオの診断を補強もしくは除外することに役立つ。

WHOはAFP症例識別のために、そして15歳以下の若者、もしくはポリオが疑われるあらゆる年齢の人でのAFP症例の調査のために、鋭敏なスクリーニングを利用している。しかし、ウイルス学的検査では、ポリオの診断の確認のために必須である；これは、AFP患者の便からのポリオウイルスの検出、ワクチンと関連するか、ワクチン由来もしくは野生ウイルスかどうかを決定するために、単離されたポリオウイルスのさらなる特性を含む。ポリメラーゼ伸長反応といった分子診断学はWPT、VDPV、サービン様ポリオウイルスの区別に使用される。加えて、どの株にも一致しないポリオウイルス株は他の分離株にその起源と関連性を決定するために部分的に配列決定される。国際ポリオ専門委員会による検査結果と見解によると、症例は、ポリオと互換性を持つ、もしくは陰性が確認されてさらに分類される。AFP調査は下水もしくは他の環境サンプル中でのポリオウイルスが存在するという環境調査によって付与される。

・自然獲得免疫：

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（分泌免疫グロブリンAの分泌）を通して免疫を発達させる。血液中のポリオウイルスに対する中和抗体の存在は免疫防御反応の指標である。検出される抗体は麻痺性疾患に対する防御に優れた相関をしめす。しかしながら、免疫は血清型に特異的であり、血清型間の交差防御はない。液性免疫はウイルスの複製や排出（脱殻）を減少させ、そして結果的にウイルス感染の障壁になる。B細胞関連免疫不全疾患患者は、麻痺性ポリオ、もしくはウイルスの長期的排出のリスクが高い。

* ワクチン：

IPVは最初に発達し1955年に認可されたもので、注射で投与され、3つのウイルス血清型であるPV1、PV2、PV3を含む3価でしか入手できない。OPVは1961年に1価ワクチン（mOPV）が認可され、追って1963年に3価（tOPV）が認可された。

2価OPV（bOPV セービンウイルスのタイプ1、3を含む）は2009年12月認可以来、様々な設定で用いられてきた。2016年4月、tOPVからbOPVへの世界的移行が提案されたことに従って、tOPVはもはや利用されなくなり、bOPVにとって代わられるであろう。血清型2を含むOPVのみが非常時使用のための備蓄とするタイプ2のOPV（mOPV2）となる予定である。

1. 経口ポリオウイルスワクチン（OPV）

・ワクチンの特徴：

OPV は、ヒト由来でない継代細胞から得た 3 つのワクチン株（セービン 1、セービン 2、セービン 3）弱毒化した生きた WPV 株から構成されている。細胞培養でウイルスの神経毒性および感染性は大きく減少する。いくつかライセンスを受けた OPV 製剤がある。(i) 1 価 OPVs のタイプ 1 (mOPV1)、タイプ 2 (mOPV2) またはタイプ 3 (mOPV3)；(ii) タイプ 1 と 3 を含む 2 価の OPV (bOPV)；および (iii) タイプ 1, 2 および 3 を含む 3 価 (tOPV) である。

1999 年に WPV2 は根絶されたが神経毒性循環型 2 ワクチン由来ポリオウイルス (cVDPV2s) やワクチン関連麻痺性ポリオ (VAPP) の出現に相まって、タイプ 2 を含む OPV のグローバルな停止と tOPV から bOPV 使用移行が勧告された。これは SAGE によって 2016 年 4 月に施行された。この移行後に、mOPV は、アウトブレイクに対する非常備蓄として使用するため認可されたものであるが、それは単にある目的、cVDPV2 または WPV2 の出現後など、にだけ使われる予定である。

OPV は経口投与で量は 2 滴 (~0.1mL) である。とても熱に敏感であり、長期間保存は冷凍で、解凍後は 2~8°C に液温を保たせても最大 6 ヶ月間しかもたない。適正温度で保存されているかどうか、ワクチンバイアルモニターで視覚的にみる。

・ OPV の安全性：

OPV と関連した唯一の重要な有害事象はまれな症例であるワクチンによる麻痺性ポリオ (VAPP)、それはワクチン処方された患者や接触者に起こりうる症例である、そしてワクチン由来のポリオウイルスの出現だ。入手可能な全ての証拠は、OPV は妊婦や HIV 感染者に投与しても、非催奇形性で安全であると示している。bOPV が tOPV の 3 つの構成要素のうち 2 つを含み、VAPP 症例中 26%-31% がセービン・タイプ 2 ウイルスに起因するので、その安全性は tOPV のそれよりよいとされる。

・ ワクチン関連麻痺性ポリオ (VAPP)：

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。VAPP の診断と分類が複雑で、専門家の分類委員会によるフォローアップとレビューが必要である。その結果、途上国からの VAPP の発生データは限られている。VAPP 発生率は OPV を使用している国で 1 年につき 2-4 症例/百万人出生コホートと見積もられている。

入手可能なデータは発展途上国と先進工業国における VAPP の遺伝子学的違いを示唆する。後者では、VAPP は、OPV の最初の投与に関連した乳児期早期に主に発生し、その後の OPV の服用で急激に (>10 倍) に減少する。より低収入の国、それはワクチンの血清セロコンバージョン率が比較的低いと知られる国では、この低下はより段階的で、インドやイランのデータから論証されているように、VAPP は 1-4 歳の子供たちの間に集中して、OPV の 2 回目やそれ以降の服用で起こるとみられる。この違いに寄与する主な要因は OPV に対する低い免疫反応性と低所得層における母体由来抗体の高所有率であると信じられている。OPV による予防接種に先立って IPV の服用を導入したところ、ハンガリーで VAPP の除去につながった。

* ワクチン由来ポリオウイルス (VDPVs)：

生きた OPV ワクチンにおける弱毒化ウイルス（セービンウイルス）は、個体または集団における長期の複製によって、WPV の神経毒性および透過特性を再取得することができる。そして、それらは孤立した例や麻痺性ポリオの集団発生を引き起こす cVDPVs になることがある。2011-2015 年の間、報告された cVDPV のほぼ 90% (230 分の 204) は tOPV のタイプ 2 の成分と関連していた。

VDPVs は、従来は、1% を超える遺伝的分化（または、10 より多いヌクレオチド [nt] 変化）を PV1 と PV3、0.6% を超えるもの（または 6 より多い nt 変化）を PV2 と定義する最初のセービンワクチン・ウイルスの遺伝的多型である。これらのウイルスはさらに 3 つのカテゴリーに細分化される：(1) cVDPVs、集団で人から人への伝播の証拠があるとき；(2) 免疫不全関連型 VDPV (iVDPVs)、これは VDPV 感染が持続しているであろう（排出が 10 年以上持続することが報告されている患者）先天的 B 細胞または混合性免疫不全症（抗体生産の欠如）患者から分離される；(3) 感染源不明患者由来 VDPV (aVDPVs)、これは免疫不全状態が不明な人から臨床的に分離される株か、起源不明の野生分離株のどちらかである。

“持続性 cVDPVs” という用語は検出されて 6 ヶ月を超えて循環する cVDPV をさす。持続性 cVDPVs は cVDPV のアウトブレイクの 6 ヶ月以内の検出の封じ込めのプログラムの失敗を意味する。

2015 年 7 月、GPEI は、その感度を向上させるために cVDPV の定義を修正した。新しいガイドラインには、cVDPVs は次の場合から分離された遺伝的にリンクする VDPVs として定義された。それは (i) AFP である必要はないが身内ではない最低 2 人から分離されたもの；(ii) 1 個人と、1 つ以上の環境監視 (ES) サンプルから分離されたもの；(iii) 複数の別個の ES 収集場所（集水域の重複がない）で収集した少なくとも 2 個の ES サンプル、または収集が 2 ヶ月以上あいた収集場所、または持続的循環（すなわち循環して 1.5 年以上たつであろうと示唆する親セービン株からのヌクレオチドの変化、もしくは 15nt 変化）を示す遺伝的特徴を持つ単一 VDPV の分離、である。

cVDPVs の遺伝学的特徴は WPVs のそれと似ている、もしくはそっくりだ；似たような麻痺性疾患を引

き起こし、人と人を介した伝播能力を維持している。それらは起源である弱毒性の変異を失い、39.5°Cでも複製でき、通常他種由来のエンテロウイルスと複合する。cVDPVsの発生は2000年、ヒスパニオラ島で最初に確認された。最近の研究では、低い予防接種率はcVDPV発生の主要リスクであること、cVDPVsが循環を長期にわたらせる能力があること、それはナイジェリアやパキスタンで見られている、そしてcVDPVはアメリカのアーミッシュ地域のような、発展途上国内の低い予防接種率の社会集団に持ち込まれ、広がらう。

2014年、全症例中56症例がcVDPVによる麻痺性ポリオだと5カ国から報告された；そのうちの55症例は血清型2で、1症例は血清型1であった。最も報告が多かったのはナイジェリアだった(n=30)。2015年、12月15日までには、全症例中24症例がcVDPVによる麻痺性ポリオだと7カ国から報告され、血清型1によるものが最も多かった(n=17)。17症例の内訳はマダガスカル(n=10)、ラオス人民民主共和国(n=5)、ギニア、ミャンマー、ウクライナ、パキスタン(いずれもn=2)、ナイジェリア(n=1)であった。

・免疫原性と有効性：

ポリオを規制したり野生型ポリオウイルスの蔓延を根絶したりする際のOPVの有効性は、先進国、発展途上国双方でOPV導入に従ってポリオ発生が急激に低下したことによって十分に論証されている。これまで、tOPVはGPEIにおいて選択されてきたワクチンであり、その使用は1999年のWPV2のグローバルな根絶を含む、根絶推進の主な原因となった。OPVの予防接種後最初の4-6週間は、免疫を持たない大多数のワクチン被接種者は、鼻咽頭分泌物や糞便中にセービン・ポリオウイルスを排出した。ワクチン非接種者では、これらのワクチンのウイルスは世帯内、そして程度は低いが世帯外に簡単に伝播する。それによって、接種まで直接至らなかった人に予防接種や、免疫誘導を施す。加えて、このような伝播は腸の免疫力を高めることができ、もし毒性ウイルスが入ってきたならば、地域的な保護を増強する手助けになるかもしれない。

免疫のない人が最初のOPV予防接種の後セービン・ポリオウイルスを排出する時は、以前にOPVを受けている人が以降回数投与される時のように排出は大幅に減少する。

高収入国では、tOPVの3回目投与後の子どもにおける血清学的陽転率は3つのポリオウイルス型すべてで100%に近づいている。台湾とオマーンでの大規模な症例対照研究ではtOPVの3回量投与スケジュールの有効性は90%以上と見積もられた。しかしながら、いくつかの発展途上国では同じtOPV3回量投与を受けた子どもらで、ポリオウイルスタイプ1、2、3に対する抗体はそれぞれ73% (36%–99%の範囲)、90% (77%–100%の範囲)、70% (40%–99%)しか検出できなかった。低所得地域では、OPVに対する反応は違いがみられるようで、例えば北インドで血清学的陽転率は比較的だが、タイとインドネシアはその率は高い。

低所得国地域でのOPVに対する抗体反応の減少はきっと本人要因(たとえば母親由来抗体レベル、栄養失調での貧しい腸管免疫、予防接種時の下痢、そして他のOPVをした人と家族との接触)、ワクチンやその提供、そして環境要因(他の腸の病原体の保有率)など、複合的な障害からくるものだろう。これらの設定のなかで、タイプ2ワクチンウイルスはタイプ1と3のワクチンウイルスに対する免疫反応を妨害する；結果、タイプ2ウイルスは優先して血清学的陽転を誘発し、そして、子供たちはすべての3つの血清型に反応するためにOPVの複数の服用を必要とします。異なるOPV製剤の免疫原性を評価する臨床試験、mOPV1、mOPV3、およびbOPVをインディアン集団でtOPVと比較すると、bOPVを用いたポリオウイルス1型および3への血清学的陽転率は、tOPVによって誘導されるものより有意に高かった。ポリオウイルスタイプ1に対する累積的な血清学的陽転率はtOPVの63%と比較してmOPV1では90%、bOPVでは86%、タイプ3ではtOPVの52%と比較してmOPV3では84%、bOPVでは74%であった。

出生後できるだけ早くOPVを1回投与することで、次の投与のワクチン内に含まれるポリオウイルスタイプの血清学的陽転率を改善でき、腸の病原体が免疫反応を妨害する前に腸粘膜の保護を誘発することができる。理論上、新生児が母体由来の抗体で保護されている間の最初のOPV投与は、VAPPを防ぎうる。

出生時服用のOPVに対する血清学的陽転率は大きく変動する - 低度はインド(10%–15%周辺)からエジプトでは中程度(32%)、高度は南アフリカ(76%)まで変動する - が、ブラジル、中国、ガーナ、インドからのデータから、一般的に出生時服用は定期予防接種スケジュール完成後、ポリオウイルス中和抗体レベルを増加、血清学的陽転率を上昇させることが論証されている。1959年から2011年の間に出生された、単独出生服用(出生後7日以内に処方)後、4-8週の幼児の血清学的陽転率についての体系的な報告は以下を見出した；(i) tOPVを用いた場合、8週目に陽転した幼児はポリオウイルスタイプ1で6%–42%(中間値:25%)、ポリオウイルスタイプ2で2%–63%(中間値:38%)、ポリオウイルスタイプ3で1%–35%(中間値:15%)であり；(ii) mOPV1を用いると血清学的陽転率は10%–76%(中間値:31%)であり；(iii) mOPV3を用いるとそれは12%–58%(中間値:35%)の範囲となった；そして(iv) この研究のみでbOPVに関してみると、血清学的陽転率はタイプ1で20%、タイプ3で7%

であった。

* 防御期間：

麻痺性疾患に対する免疫防御は時間とともに減弱するという証拠はない。予防接種もしくはポリオウイルスへの曝露の一方による能動的な免疫誘導が起きた後は、循環抗体価は通常測定され、防御は生涯である。しかしながら、抗体価が時間とともに低下し、検出可能レベルを下回ってしまうかもしれないときは、抗体保有率は所定の集団の本当の免疫状態を反映しないかもしれない。抗体陽転率と麻痺性疾患の相関は信頼性があるが、抗体の検出不能は免疫応答性の患者に麻痺性疾患のリスクを与えるという証拠はない。

スリランカでは、2014年に集団を基にした断面調査が3地域（コロンボ、バドゥラ、キリノチ）で実施された。検査した4つの年齢層（9-11ヶ月、3-4歳、7-9歳、そして15歳）すべてで高い抗体保有率となった。15歳のグループでは、抗体陽転率はタイプ1、2、そして3がそれぞれ97%、100%、そして75%であった。この研究や他の研究では、タイプ3の抗体保有率は年齢を経ると低下する、なぜならばタイプ3の抗体価はタイプ1、2のそれに比べて低く、より早く検出可能レベルを下回ってしまうからである。

ガンビアでは、定期予防接種ののち、3-4歳児より8-9歳児の方がタイプ1に対する抗体濃度はわずかに低下していたが、これらのグループ内でほとんどの子どもは検出可能な抗体レベルを示した（それぞれ88%、89%）。8-9歳児は3-4歳児に比べて、タイプ3に対する抗体がより少なかった（78% vs 89%、 $p < 0.001$ ）。tOPVを2回しか接種していない67人の子どもの間では5年後の検査でも80%より多くの子どもが中和抗体を維持していた。2009年にbOPVが最初に使われてからのある限定された期間で、このワクチンによって付与される抗体の持続性について長期的なデータは用意されていない。tOPVと比較したタイプ1と3に関するbOPVの高い初期免疫原性は、bOPVを用いた予防接種後の抗体の持続性がtOPVのそれよりも非劣性、もしくは優れていることを示唆している。

・他のワクチンとの同時投与：

OPVは通常、無菌化ウシ型結核菌（BCG）、ジフテリア - 百日咳 - 破傷風（DPT）、B型肝炎、麻疹、B型インフルエンザ（Hib）、肺炎球菌、そして／もしくはロタウイルスワクチンなどの他のワクチンと同時に投与される。tOPVが他のワクチンと共に投与された際、作用を無効化する、有害事象の発生率を増加するといった干渉はみられていない。OPVと同時に投与した際のロタウイルスに対する免疫応答干渉はプライマリシリーズを終えた後でなく初回後で指摘されているが、一方でポリオウイルスタイプにたいする応答は影響を受けなかった。tOPVの免疫学的干渉はビタミンAと同時にみられていない。限定的に得られる証拠ではあるが経口コレラワクチンとの同時投与でも安全性と免疫原性を支持している。bOPVに関するデータは得られていないが、tOPVのように、bOPVと他の定期的に投与するワクチンとの間の相互干渉は起こらないことは間違いないであろう。

・特に危険なグループ、免疫不全者：

先天的免疫不全症を有する少数の人々では、OPVの予防接種は神経毒性を取り戻したiVDPVが慢性的に脱殻しながらiVDPVの感染持続を引き起こす、これは遺伝子配列を解析することで論証されている。今日、世界中で約100人の先天的免疫不全症の人々がiVDPVsを排出している。しかしながら、真の慢性的iVDPV感染の事象ははっきりしないままである、というのも麻痺性ポリオを見つける主要なマーカーとなるAFPを引き起こす感染者は幾人程度しかいないからである。今日まで、iVDPVが麻痺を伴う二次的な症例を引き起こすことは知られていない。

後天的（二次的）免疫不全症候群、これはHIV感染によって引き起こされるようなものであるが、これらはOPV接種後もポリオウイルスの持続的排出を引き起こさないであろうというデータがある。HIV感染はVAPPもしくはWPVが原因の麻痺性ポリオに対する主要因ではないと思われる。多くの発達途上国では幼児の免疫状態は知られていないが、OPVの初回はHIV感染によって免疫不全症が引き起こされていないであろう年齢で投与される。標準の定期予防接種の年齢で、HIV感染した幼児と感染していない幼児のOPVに対する免疫応答に違いはないようである。

ポリオウイルスの抗ウイルス薬は現在、感染をなくすために、慢性的にポリオウイルスを排出するような免疫不全症患者の治療のために開発されている。最先端の抗ウイルス剤、pocapavir（V-073）というカプシド阻害剤は、OPV投与後、ポリオウイルス排出を短縮することが示されている。作用機序が異なるさらなる抗ウイルス薬の開発（耐性ウイルスの出現を防ぐため）は、iVDPV排出に対する複合的治療に利用できるような抗ウイルス薬を少なくとも2種類作ることと共に、優先する目標である。

2. 不活化ポリオワクチン（IPV）

・ワクチンの特徴：

IPVは選択的WPV菌株—マーニーやブルンハイルド（タイプ1）、MEF-1（タイプ2）、そしてソーケット（タイプ3）あるいはセービンから生成され、IPVは現在ベロ細胞培養あるいはヒト2倍体細胞の中で培養されている。弱化したセービンウイルス株に基づくIPV（sIPV）は2012年日本において発展し

認可された。sIPV の利点は野生のウイルスと比較して生物学的封じ込めの必要性が嚴重ではない点、セービン株の個体群への放出の結果が野生株のそれより深刻でないということである。

現行しているすべての IPV ワクチンは 1950 年代に使用されていたものよりはるかに十分な抗原性を有しており、場合により eIPV と呼ばれる。IPV の製造は各々の血清型のために十分な抗原単位を含んでいる最終製剤においてホルムアルデヒドのポリオウイルス由来の細胞培養の不活化に依存している。IPV はストレプトマイシン、ネオマイシン、あるいはポリミキシン B の痕跡と同様にホルムアルデヒドを含んでいる可能性がある。IPV 製剤のなかにはバイアルにとって防腐用として 2-フェノキシエタノール (0.5%) を含んでいる。IPV 製剤はチオメサールを含んでおらず、IPV 抗原と両立しない。ワクチンは冷凍すると効力が減ってしまうため、効力を維持するために冷却すべきである。現在 10 あるいは 5 の多剤 IPV バイアルは WHO の多剤バイアル政策により用いられており、開始後 28 日まで続けられる。

IPV は、独立型製品として、または、DPR、B 型肝炎あるいは Hib を含む一つ以上の他のワクチンの抗原と複合して利用が可能である。製造業者によると、IPV は皮下あるいは筋肉注射により管理されるといわれている。免疫賦活剤を含むワクチンの場合、筋肉注射が推奨される。少量の独立した IPV は皮下注射でも管理出来るだろう (以下参照)。

・ IPV の安全性 :

IPV 独立で使用する場合であっても、他のワクチンと併用する場合であっても IPV はとても安全性が高いと考えられている。一時的な少しの局限された紅斑 (0.5%–1%)、硬化 (3–11%)、そして過敏性 (14–29%) 以外の副作用を生じない。

・ 免疫原性、効能と有効性 :

IPV はポリオウイルスへの体液性の抗体反応を示すことにより高い効能を有することが知られている。スウェーデンでは IPV はポリオウイルスの排除に用いられ、アメリカでは生後 2 か月と 4 か月の 2 回のワクチン接種により、95% の 3 つの血清型すべてのワクチン接種者における抗体陽転を達成した。WPVs が数十年前流行したキューバでは、OPV が毎年 2 つの追加キャンペーンのみ実施される。4 か月と 8 か月児に接種される IPV の 2 回接種はタイプ 1 とタイプ 2、タイプ 3 それぞれ 100%、100%、99.4% の人がポリオウイルスへの抗体を生じ、6、10、14 週児の 3 回接種ではタイプ 1 とタイプ 2、そしてタイプ 3 それぞれワクチン接種者の 94%、83%、そして 100% の人がポリオウイルスの抗体を生じる。

IPV の免疫原性の日程は、母体の抗体によって妨害されるため接種時の年齢と接種量に依存する。プエルトリコにおける 3 回接種の免疫原性の研究では、2、4、6 か月児の日程では血清型 1、2、3 それぞれにおいて 99.6%、100%、99.1% であったのと比較し 6、10、14 週児の日程では血清型 1、2、3 それぞれにおいて 85.8%、86.2%、96.9% の血清陽転を認めた。

IPV はワクチン接種をしていない個人において腸粘膜の免疫を引き起こすため OPV と比較して効力が低い。IPV 後に OPV を接種した子供は OPV に感染し、便にウイルスが放出される。にもかかわらず、IPV は便へのウイルス放出の期間や量を減少させ、感染を減少できるかもしれない。根拠は少ないが IPV は咽頭の放出に効果的であると言われている。しかし、OPV ワクチン接種の小児において OPV のさらなる投与よりも IPV の方がウイルス放出を減らすのに効果的であると 2 つの研究が発表している。

OPV と IPV によるウイルス放出の減少の違いは 2013 年イスラエルにおける WPV の長期流行によって示された。WPV の伝染は地域要因が伝達を容易にする高い IPV 範囲による地域で検出されていなければ数か月以上続いていただろう (衛生環境や生活環境の不整備など)。

IPV の少量接種後、あるいは出生直後 (生まれて 7 日後以内) に抗体陽転率のシステマティックレビューによると、生後 4–6 週においてタイプ 1 は 8–100% の確率で抗体陽転、タイプ 2 は 15–100% の確率で、そして、タイプ 3 は 15–94% の確率で抗体陽転したと報告されている。抗体陽転の広範囲の確率はおそらく母の抗体によって干渉のレベルが異なっているためであると考えられる。抗体陽転はワクチン接種時の年齢と強く関係している。抗体陽転の欠如においてさえ、IPV は連続した効能促進剤にとって主要な特徴があると考えられる。キューバにおける大規模な RCT によって 4 か月の乳児では IPV の 1 回筋肉注射に続くタイプ 2 への抗体陽転は 63% で、抗体陽転しない幼児の 98% は初回抗原刺激を受けた (次回量を接種する 7 日以内に発展した検出可能な抗体は未経験者において期待されないだろう)。そのため、抗体陽転や初回抗原刺激は研究対象の幼児の 99% において IPV の接種を可能にした。再感染による麻痺から保護する範囲はわかっていない。ハンガリーでは VAPP は OPV 前に IPV の 1 回接種をすることにより撲滅した。しかし、WPV1 の小児麻痺発症の研究では、IPV の 1 回接種と 2 回接種はそれぞれ 36%、89% 効果的であり 1 と 2 の血清型にとっての抗体陽転確率と矛盾しないことが示唆されている。他の研究では IPV の早期の (6–8 週) の 1 回接種はタイプ 2 抗体陽転確率 (32–39%) よりもさらに低いことが示されている。

少量の IPV (0.1ml あるいは全体量の 1/5) の皮下接種は潜在的成本削減を提供し、所定ワクチンの供給をもつより多数の人の免疫化を促す。研究では一般的に少量の IPV (0.1ml あるいは全体量の 1

／5) 単独接種は全量よりも低い抗体陽転率であるが 2 回接種の後、抗体陽転率は全量 2 回接種後のそれらと類似している。高いけれども、2 回少量接種によって生じる中央値抗体力価は全量の 2 回接種よりも低い—バングラデシュとキューバの研究において、少量の IPV の 2 回接種（4 か月と 8 か月児に接種）はキューバにおいてタイプ 2 のポリオウイルスへの 98% の抗体陽転率を生じ、バングラデシュにおいて少量の IPV の 2 回接種（6、14 週児に接種）はタイプ 2 のポリオウイルスへの 81% の抗体陽転率を生じた。キューバ（4 か月児の 63%）、バングラデシュ（6 週児の 39%）IPV の 2 回少量接種は 1 回全量接種と比較して高い抗体陽転率を与えることを結果が示唆している。1 回全接種の代わりに 2 回の少量接種を用いる方法は IPV の免疫原性を増加させ、供給が限られている場合接種率を増加させうるだろう。

・防護期間：

高所得国からの IPV による防御期間の情報は、流通している抗体は 10 年間あるいは持続することを示している。しかし、抗体力価が時間とともに減少して、成人の中には検出できる抗体が欠如しているかもしれない。ポリオウイルスに対する無効な抗体の存続はしばしば 3、4 回接種によって主要な免疫性を与えた 5 年後のすべてのワクチン接種者に見られる。無効になった抗体は 6 あるいは 10 歳に効能促進剤を併用した IPV の 3 回接種を受けたスウェーデンの 250 人の若年者（18 歳）のすべてに認められた。

抗体が時間とともに減少する人や抗体が検出レベルよりも低くなる人もいるがこのことが小児麻痺への感染の増加を導くかどうかという根拠はない。高所得国では IPV の 3 回以上の接種が実施されている。IPV の単独接種による長期間の防御は調査中である。

・他のワクチンとの併用：

IPV が以下のようにジフテリア-破傷風-全体細胞百日咳（DTwP）／ジフテリア-破傷風-全体細胞百日咳（DTap）、Hib、B 型肝炎、肺炎球菌の多糖類接合体、ロタウイルスワクチン／あるいははしかワクチンと使用されている場合に临床上、関連の障害はないと報告されている。

・易感染性と特別な危険性：

OPV を日常的に使用しているある国では IPV は HIV 感染幼児といった特別危険な対象に対して OPV の代替として使用される。ある研究では、推定された無上の免疫系を伴うと推定される HIV 感染幼児の 80% は IPV の 2 回接種後、抗体陽転する。血友病の成人患者は IPV に反応するがこのグループの HIV 患者はすべての力価に対して効果がない。少なくとも IPV の 2 回接種が必要であったが慢性腎臓病と骨髄移植の後の再予防接種をされた患者に良好に反応した。

・OPV と IPV の併用：

tOPV と IPV の併用接種を実施する発展途上国はすべての 3 つのポリオウイルスのタイプに対してポリオワクチンの接種による反応と矛盾のない様に高い反応を生じた。3 か国で実施された研究—ガンビア、オマーン、タイ—OPV 出生接種と 6、10、14 週児への OPV 接種あるいは 6、10、14 週児における OPV と IPV の同時併用接種を比較することにより、ガンビアとオマーンでは IPV と OPV を同時に接種した乳児は高い抗体陽転率を示した。タイにおいては、抗体陽転率はどちらのグループにおいても類似していた。パキスタンにおいては、様々な OPV または IPV への血清学的反応の比較は、合同の IPV+OPV 予防接種への有効な免疫学的反応が確認された。IPV と OPV の併用の場合は発展途上国において OPV の低い免疫原性を正すようである。

IPV+OPV を併用したワクチンの医学的インパクトはガザで議論されている。ガザは OPV の接種率が 90% にも関わらず小児麻痺の発生率がいまだに高い（ ≥ 10 人/100,000 人）。1978 年、OPV 単独から IPV+OPV に移行すること（1 か月の tOPV、続いて 2.5 ヶ月、4 か月に与えられる IPV+tOPV、それから 5.5 か月と 12 か月児の tOPV）で、小児麻痺の年間発症率は移行後 3 年間で 10 人から 2.2/100,000 人へ、その後 5 年で 0.16/100,000 人に減少した。

・IPV と OPV の連続使用：

OPV に続く IPV の連続接種は OPV によって得られる腸粘膜免疫は高値を維持するが VAPP を減少あるいは抑制するようだ。OPV の 2 回以上の接種に続く IPV の連続接種はイスラエル、オマーン、パキスタン、イギリスやアメリカを含むいくつかの国において使用され研究されている。このような接種方法は IPV の接種回数を減少させ、ポリオワクチンの体液性と粘膜のどちらも免疫原性を論理的に効果的にする可能性がある。この方法は VAPP によるポリオを効果的に防ぎ、デンマークにおいて、3 回の OPV 後 3 回の IPV を実施し、ハンガリーにおいて 3 回の OPV に続いて 1 回の IPV を実施し、アメリカにおいて OPV だけのスケジュールから IPV だけのスケジュールに移行する間に 2 回の OPV より前に 2 回の IPV を推奨した。

先行研究においても、IPV の 1 回接種は従来の tOPV ワクチン接種をした子供においてタイプ 2（そしてタイプ 1、3）のポリオウイルスに対する免疫の隙間を効果的に埋める。さらに、インドにおける 2 つの最新の研究で、小児と子供に対する OPV 接種に関する多数の歴史において IPV の単独接種は腸粘膜免疫を増大させ、OPV 後の IPV の 1 回接種は全くワクチン接種をしないことと比較して 38—76% 排出の流

行を減少させた。OPV を免疫化している人の OPV と比較して IPV がさらに腸粘膜免疫を増加させると報告している研究もある。

IPV ワクチン接種者における OPV の接種の有効性を示しているデータはほとんどない。ガンビアでの研究の限られた結果によると、1 年の OPV 効能促進剤に続く OPV や IPV (OPV—OPV vs IPV—OPV) を接種した小児の抗体陽転に差異はないことが示唆されている。

インドでの最新の研究は bOPV+IPV の接種に続く bOPV 接種法を評価した。bOPV は出生後、6 週、10 週児に bOPV+IPV は 14 週児に接種される。bOPV の 4 回接種と IPV の 1 回接種は素晴らしい抗体陽転率 (>99% : タイプ 1 ポリオウイルス、>69–78% : タイプ 2 ポリオウイルス、>98% : タイプ 3 ポリオウイルス) を生じる。

チリでの最新研究は、4 か月と 6 か月児の bOPV の 2 回接種に続く 2 か月に IPV を接種する連続接種法を評価した。その結果抗体陽転率はポリオウイルスタイプ 1 へ 98%以上、タイプ 2 へは 80%以上、タイプ 3 には 98%以上を示し、高い免疫原性を示した。

* 撲滅の効果に対する費用 :

政策としてのポリオ撲滅の経済分析は、撲滅政策のすべての考えを含み、2010 年 2 月現在のプログラムの状態を反映したものである。撲滅介入の効果的な費用分析にとって、現在のプレ根絶経験と 2 つの異なった潜在的将来のポスト根絶予防接種政策が考えられた。特別な撲滅活動のないポリオワクチン接種が比較対象として使用された。麻痺の発症率は大規模な感染モデルとワクチン接種した子供に基づく費用を使用して推定された。成功した WPV 撲滅後の OPV 中断後に続く tOPV を使用するポリオ撲滅政策は標準からはるかな費用効果があった。感度分析は以下のことを示唆している。GPEI のポジティブな究極の利益の発見は広範囲において仮定のみであり経費増加に関わらず強い経済正当化をポリオ根絶に提供する。1988 年から 2035 年におけるポリオ撲滅の増加した正味の利益は推定 400–500 億 US ドル (2008 年 US ドル ; 1988 年現在価値) であり IPV のさらなる採択と一致している低価格を伴う。低所得国における達成した撲滅の高い費用にもかかわらず、ベース・ケース分析において GPEI によって発生する全正味利益のおよそ 85%を占めている。

VAPP 予防策のために tOPV から IPV へ切り替える付加される費用効果の国 (オーストラリア、南アフリカ、そしてアメリカ) に特有の分析は tOPV から IPV への移行が費用面で効果的ではないことを結論付けた。さらなる費用にも関わらず、それらの国家では VAPP への感染リスクを避けるために IPV へ変更した。IPV の費用は世界的な需要増加により減少させることが期待されている。現在の戦略的な計画の期待される投資と関連した世界的な純給付金が 160 億ドルであると報告された 2013–2052 年のポリオウイルス根絶と危機管理の最近の分析は OPV 中止と (2016 年の OPV2 中止、2019 年の bOPV 中止)、2052 年までポリオの終盤を促した。

* WHO の声明 :

世界中のすべての子供がポリオに対してワクチンを接種されるべきであり、すべての国が達成するために努力するべきであり、ポリオ撲滅への世界委託の支持としてポリオワクチンの接種率の高いレベルを維持するべきである。

野生のタイプ 2 ポリオウイルスは 1999 年以來検出されていない。低ワクチン接種率に伴う tOPV の不十分な使用は tOPV を構成するタイプ 2 ポリオウイルスに関する VAPP の 26–31%を伴う cVDPVs の増加を導く。したがって、自然の免疫プログラムにおいて tOPV (タイプ 1、2、3 血清型を含む) から bOPV (タイプ 1、3 の血清型) への移行と世界的な移行の調節は欠かせない。2015 年世界保健総会において以下のことが賛成された。現在 OPV を使用しているすべての人が 2016 年 4 月に OPV のタイプ 2 構成の世界的排除に取り組むべきである。tOPV 株のすべてが取り除かれサービス発送地点から破壊されるべきである。そして WHO に確認されるべきである。

* OPV に IPV を加えるワクチン接種 :

全国的な免疫プログラムで OPV を使用しているすべての国のために、WHO はワクチン接種の日程に少なくとも IPV の 1 回接種の包括を勧め続ける。この IPV 接種の主要な目的は急速に増大しうる免疫の基盤を作ることである。OPV からタイプ 2 のウイルスが取り除かれた後、タイプ 2 のアウトブレイクが急速に広がる。さらに、IPV の接種管理の時期に依存して、IPV の包括は VAPP の発展するリスクを減少させる可能性があり、ワクチン接種者のタイプ 1、3 のポリオウイルスに対する体液や粘膜免疫を増大させる。

ポリオ常在流行国とポリオウイルスの連続拡散と感染の高い危険性がある国において、WHO は少なくとも 3 回の bOPV 主要な接種と 1 回の IPV 接種に続く bOPV 出生後接種 (ゼロ接種) を推奨している。bOPV のゼロ接種は出生時あるいは出生後できる限り早急に接種すべきである。接種後の抗体陽転率を最大にして、消化器官の病原体の前に粘膜保護を誘導することは、免疫反応を阻害するかもしれない。また、小児の時期に接種された bOPV の初回接種は未だに母性由来の抗体によって守られている可能性がある。少なくとも理論的に、VAPP を予防している。出産期の HIV 幼児の場合でさえ、早期の bOPV ワクチン接

種は耐性があるように思われる。また、出産期の HIV 幼児において VAPP のさらなる危険性はないと報告されている。

bOPV の 3 回接種と IPV の 1 回接種の主要な接種は bOPV 接種中の 4 週間の最小期間を伴う 6 週児から始めることが可能である。IPV の 1 回接種が使用された場合、生後 14 週以降に接種されるべきである（母親の抗体が消滅している場合、免疫原性が著しく高い場合）また、bOPV 接種に伴う同時投与が可能である。計画者は生後 4 か月以前の VAPP の危険性を議論することを含む地域の疫学に基づく他のスケジュールを考える必要があるかもしれない。

全国の免疫化プログラム（生後 6、10、14 週：bOPV、bOPV、bOPV+IPV あるいは、2、4、6 か月：bOPV、bOP+IPV、bOPV や bOPV、bOPV、bOPV+IPV）により主要な接種は管理されている。OPV と IPV のどちらとも他の小児ワクチンと併用し同時接種されるかもしれない。

生後 3 か月以降に免疫化を実施する小児にとって IPV 接種は bOPV や他の推奨されるワクチンとともに初期免疫化されるべきである。

IPV 接種の筋肉注射の代替として、ある国は皮下を介した少量（IPV 全体量の 1/5）を使用することを考えているが、この案のプログラム費用と論理性がさらに考慮されるべきであるとしている。IPV 不足の環境では、国として IPV 接種に適したすべての小児を保証する 2 度の皮下接種の実施を考えるだろう。2 度の皮下接種は IPV の 1 回接種と比較してより接種の節約とより良い免疫化が行われる。6 と 14 週児に実施する皮下接種の方法を早期から保証することを考慮すべきだ。2 回の皮下接種は少なくとも 4 週間空けるべきである。IPV の 1 回皮下接種は供給が限られている場合、アウトブレイク反応に特に適している可能性がある。

供給制限により tOPV から bOPV への移行前に行われたい IPV のワクチン接種において、ワクチン接種の追加はさらなる供給が利用できる場合に実施されるべきである。VDPV2 が、tOPV を投与中止した国において検出される場合、mOPV2 と IPV の貯蓄はアウトブレイク対応に利用できる。

新たな小児に対する接種方法（bOPV3 回接種+IPV1 回接種）は補足免疫化活動（SIAs）の必要性を変えるものではない。ワクチン接種率の低い国や免疫人口の増加のため SIAs に依存している国は bOPV を使用した SIAs を接種率が改善するまであるいは bOPV を投与中止するまで続けるべきである。

*** IPV-OPV 連続接種：**

ワクチン接種率の高い国（90–95%）や感染リスクの低い国（隣国も同様に高い接種率を有する）において IPV-bOPV の連続した接種は VAPP が有意に関係する場合に実施される。IPV-bOPV が連続して接種されている国では IPV の 1 回接種や 2 回接種の初期管理が腸粘膜の十分な保護と VAPP の負担を軽減することを保証するために bOPV を 2 回以上接種されるべきである。連続した IPV-bOPV の方法のために、WHO は IPV を 2 か月児に接種すること（3 回接種：IPV-bOPV-bOPV）や 2 か月と 3–4 か月児に接種すること（4 回接種：IPV-IPV-OPV-OPV）少なくとも bOPV の 2 回接種が続くことを推奨している。主要な接種方法のいずれにおいても、幼児期の早期におけるポリオウイルスへの感染リスクに応じて 4–8 週は空けるべきである。

*** IPV のみの接種方法：**

高いワクチン接種率と WPV 感染リスクがとても低い国では IPV の単独接種方法が考えられている。IPV は通常皮下接種よりも反応が良くないときに筋肉注射で実施され、混合ワクチンの構成として含まれる可能性がある。IPV の 3 回接種の主要な方法は 2 か月児から始めるべきである。主要な接種を早期（6、10、14 週）から開始した場合、追加接種（4 回接種）は 6 か月以上の間隔をもうけたのち接種すべきである。

*** IPV の連続した接種あるいは単独接種への移行：**

検出されない感染の危険性を緩和するために、WHO は WPV 感染の高いリスクがある国は現時点では IPV あるいは IPV-bOPV の接種方法から移行するべきではないと推奨している。現在推奨されている bOPV3 回接種+IPV 接種は適用されるべきであり、SIAs はポリオウイルス感染を防ぐため強い努力を支持し続けるべきである。疫学の徹底的な調査の後だけ IPV あるいは IPV-bOPV の接種方法は VAPP のリスクを最小限にするものであると考えられるだろう。

*** 特別な人々、禁忌、警戒：**

ポリオワクチン（IPV や bOPV）は無症候期の HIV 感染幼児に対し安全に投与できるだろう。HIV 検査はワクチン接種に必要ではない。

免疫不全、胸腺の機能不全や HIV 感染の症状や低 CD4 T 細胞、化学療法を行っている悪性腫瘍、造血幹細胞移植、免疫抑制や免疫調節性として知られる薬（多量の副腎皮質ステロイド、アルキル性の薬剤、代謝亀甲物質、TNF- α 抑制剤、IL-6 抑制や免疫細胞を標的とした単一の抗体）、免疫細胞への放射線治療を実施している場合に bOPV は禁忌である。これらの人々に IPV は安全に接種させることが出来る。

*** 他のワクチンとの同時接種：**

IPV と bOPV は同時接種が可能でありどちらも他のワクチンと併用可能であろう。

* 旅行者のワクチン接種：

海外に旅行する前に、ポリオウイルスへの感染が活発な国に滞在する人はその国に応じたポリオワクチンのすべての接種を実施すべきであり、腸粘膜の免疫増大とポリオウイルス感染のリスクを減少させるために旅行の4週間-12か月以内に IPV か bOPV の接種を1回受けるべきである。ポリオの危険性のないいくつかの国では、ポリオの感染国から来た旅行者に対し、入国ビザのために、ポリオワクチン接種を要求されたり、到着時に追加接種を受けることを要求されたり、あるいはその双方を要求されたりするかもしれない。感染地域に行く旅行者はそれぞれの国での方法に順じてワクチン接種を行うべきである。

* ヘルスケアワーカーのワクチン接種：

すべての世界中のヘルスケアワーカーはポリオウイルス感染症に対する主要なすべてのワクチン接種を受けるべきである。

(中井綾子、吉川まどか、上杉裕子、荒川高光)