

＜世界におけるワクチン由来のポリオウィルスの最新情報、2015年1月～2016年5月＞

1988年、世界保健総会は世界中のポリオの撲滅を宣言した。ポリオ撲滅にて主に用いられたツールの一つは弱毒化生経口ポリオワクチン（OPV）であり、熟練したボランティアによって容易に投与された安価なワクチンである。OPVは免疫反応を誘発させるため、何回か投与される必要があるだろうが、そのワクチンは麻痺性ポリオに対し長期保護作用を有する。OPVの効果的な使用により、世界ポリオ根絶計画（GPEI）は野生ポリオを根絶基準までもたらしめた。しかし、ワクチン関連型麻痺性ポリオ（VAPP）というレアケースは免疫学的に正常なOPVの接種者とその接触者、原発性B細胞免疫不全者（PID）の両方で起こる。免疫不全関連型ワクチン由来のポリオウィルス（iVDPV）はPIDにおいて長期間複製されうる。加えて、伝播型ワクチン由来のポリオウィルス（cVDPV）はOPV接種率の低い地域で出現し、ポリオの集団発生を引き起こす。

この報告書は過去のサーベイランス結果を更新し、2015年の1月から2016年の5月までの間、世界中で検出されたVDPVについて描出している。ミャンマーやラオス人民民主共和国、ウクライナやギニアでの新しいcVDPVの集団発生やナイジェリアとパキスタンでの急速なcVDPV2の減少についても含まれている。新たにcVDPVに認定された10か国の21人はiVDPVを排出することが発見され、一人のイギリスの患者は2015年において29年以上ずっとiVDPVを排出していた。完全に分類できず単離されたaVDPVは19か国において、免疫能の正常な人と環境サンプルの間で発見されている。分離されるVDPVの大部分は2型であるという知見に応じ、2016年4月にWHOは3価OPV（tOPV）を2価OPVに世界的に転換させ、それに先立ち少なくとも1回、不活化ポリオワクチン（IPV）を全ての高リスクの国で定期接種スケジュールに導入した。

* VAPPとは異なるVDPV：

VDPVは親株のOPVに遺伝的に相違し、遷延性に複製し循環するポリオウィルスである。VAPPはOPVの暴露によって引き起こされる有害事象である。VAPPは孤発性でまれであり、OPVを用いている国でかなり低い確率で起こる。VAPPの多くのケースは近年のOPVの接種者とその人に近い接触者に起こる。市中感染はほとんどなく、VAPPからのワクチン由来のウィルス伝播の証拠は実質的に存在しない。

* VDPVの特徴：

1、2および3型（PV1、PV2、PV3）の3つのポリオウィルス血清型が確認されている。分離されたポリオウィルスは3つにカテゴライズされ、（1）野生型ポリオウィルス（WPV）、（2）ワクチン関連型ポリオウィルス（VRPV）（対応するOPV株と比較して1型及び3型で1%未満、2型で0.6%未満の相違）、（3）VDPV（対応するOPV株と比較して1型及び3型で1%、2型で0.6%を超える相違）に分類される。VDPVはさらに、（1）コミュニティにおいてヒト-ヒト伝播を起こした証拠が存在するcVDPV、（2）PIDから分離されるiVDPV、（3）免疫不全の確証はなく、伝播の証拠もない人から臨床的に分離、もしくは他のVDPVと関係がなく排泄源が不明な下水から分離されたaVDPVに分類される。

* VDPVのウィルス学的検査：

全ての分離されたポリオウィルスは世界ポリオ検査室ネットワーク（GPLN）の検査室で検査される。VDPVのスクリーニングにはヒトの腸管においてOPVの複製期に頻繁に親株のWPVの配列に戻る時のヌクレオチドの置換をターゲットとして核酸の増幅を行うリアルタイムRT-PCR法（rRT-PCR）が行われている。rRT-PCRは59の国で146の研究室のうち100以上が日常的に実施されている。rRT-PCRによって検査されたVDPVは最終的な解析のためにVP1領域の配列決定が行われ、それ以上の解析を必要とする場合は、ゲノムの全配列について配列決定が行われる。

* cVDPV：

国内起源のcVDPVが循環した国の数は2014年1月～2015年3月の報告期間に4か国から7か国に増加した。南スーダンとアフガニスタンの集団発生は途中で止めることができた。パキスタンとナイジェリアで起きた2型cVDPVの集団発生は非常に低い罹患率に達した。2016年3月ナイジェリアの環境サンプルから検出されたcVDPVは、3.5%のVP1とセービン2株の相違と2.2%のSabin2の近隣株の関係との相違を持ち、サーベイランスの不一致はウィルスの循環を見落としたと示唆した。ウクライナの1型cVDPVとミャンマーの2型cVDPVの新しい集団発生は縮小された。（表1）

2006年以降報告されたcVDPVによると、94%より多くは2型cVDPVに関与し、ついで1型cVDPVである。

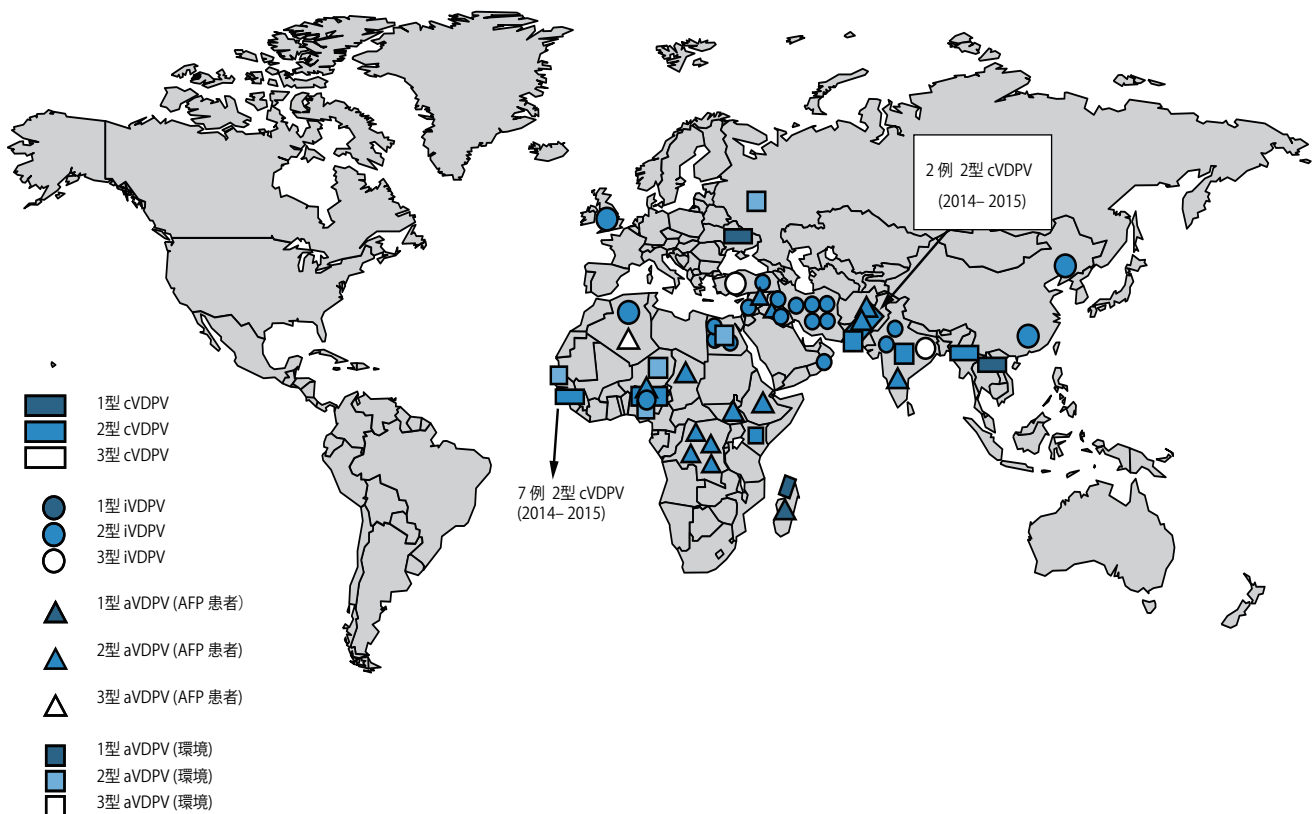
しかし、最近の報告期間中では、多くのケースは（65%）1型cVDPVである。（表1、地図1、図1）

表1：世界で検出されたワクチン由来ポリオウィルス（VDPV）2015年1月～2016年3月（WER参照）

図1：世界で検出された循環するワクチン由来ポリオウィルス（cVDPV）血清型と年次 2000年1月～2016年3月（WER参照）

・ギニア：2015年の間でKankan地方において、急性弛緩性麻痺（AFP）から7人のcVDPV2が分離された。（VP1領域に3%までの相違）この集団発生に関連のある検出されたcVDPVは、2014年の8月において同じ地方で発症したのから分離された。

地図1：世界で検出された循環するワクチン由来ポリオウィルス（cVDPV）血清型と年次
2000年1月～2016年3月



・ラオス人民民主共和国：2015年の8人と2016年の3人の1型cVDPVが3つの隣接した地域から検出された（VP1領域に2.5%～3.5%の相違）。最近では、2016年の1月にVientianeのFuang地域で発症が報告された。

・マダガスカル：cVDPVの集団発生は2014年の9月にAnalalava州、Mahajanga州の北西海岸で初めて観察され、2015年の間に国中に広く蔓延した。2015年にAFPから遺伝子関連ウィルスが分離された。コミュニティサンプルから10.11人が分離され、VP1領域に親のOPVと3.3%までのヌクレオチドの相違があった。

・ミャンマー：2015年の4月と10月に1.4%～1.7%の相違がある相関するcVDPVが同じ州において2人のAFPから検出された。直近では2015年10月5日にRakhine州で1例のAFPから分離された。

・ナイジェリア：以前の報告から低いレベルでの循環が続いている。2005年に初めて出現した主要な2型cVDPVの系統のウィルスは2015年の3月4日に下水から集められたサンプルから分離された（VP1領域に7.3%の相違）。2012年のチャドが起源の、独立した2型cVDPVから分離されたウィルスは下水サンプルから分離された（直近の陽性サンプルは2016年3月23日でVP1領域に3.5%の相違）。加えて、Kaduna州から分離された下水サンプルとAFPから分離されたサンプルが2014年に検出された集団発生とリンクしていた（直近の陽性サンプルは2015年3月28日でVP1領域に1.4%の相違）。伝播型の2型VDPVの循環は報告期間の間ではnorthern州のみで認められた。

・パキスタン：以前報告された5つの独立した2型cVDPVの出現からは、Sindh（14サンプル）とBaluchistan（1サンプル）にて採取された環境サンプルの中からは、2015年の間に1つしか検出されなかった。2月の間で連邦直轄部族地域とKhyber Pakhtunkhwa州にて報告された2つのAFPの発症は遺伝子的に新しい2型cVDPVとリンクしていた（親株のSabin2と0.7%の相違）。2015年2月以降は新しいcVDPVの出現は見られていない。また2016年の間、cVDPVは検出されていない。

・ウクライナ：1型cVDPV（VP1領域に2.0%～2.6%の相違）が6月30日と7月7日に発症した、2つのAFPから南西ウクライナで2015年の間に分離された。2つのウィルスは遺伝子的に関連していた。

*免疫不全関連VDPV（iVDPV）：

iVDPVの強化されたサーベイランスの実行の後、新しいiVDPVの感染の検出は2014年の間の8つから2015年1月から2016年3月までの21に増加した（表1）。報告期間内で、3型だった2例を除いてすべてのiVDPVは2型だった。cVDPVと同様に2型iVDPVが最も流行しており（66%）、ついで1型、3型（共に14%）であり、混在型のヘテロタイプ（6%）であった。報告期間内のiVDPVに関する事例を以下に記す。

- ・エジプト：原発性免疫不全（PID）の11ヶ月の少年が2015年の12月に運動麻痺を発症した。加えて2016年の4月に非運動麻痺性のPID患者から2型iVDPVが分離された。
- ・イラン：イランはPIDポリオウィルス感染をスクリーニングするための、鋭敏な臨床及び検査室のサーベイランスを持続してきた。今回の報告期間において、iVDPVを排泄している5人の患者（うち1人はAFP）が発見された。2015年3月にOPVを摂取した重症複合免疫不全症（SCID）の6ヶ月の少女は2015年9月にAFPを発症した。最後の陽性サンプルは2016年の2月である。4人の非運動麻痺性のSCIDの患者から2型iVDPVをしていることが判明した。2人は死亡で、それはTehran州とArdabil州の患者だった。残りの2人はGolestan州とKermanshah州であった。
- ・イラク：PIDの少女は生後8ヶ月でAFPを発症した。2015年の7月にiVDPVが検出され、その後すぐに死亡した。

・オマーン：主要組織適合遺伝子複合体（MHC）クラスII欠損の少年から生後約9ヶ月で2型iVDPVの感染が確認された。

・西岸とガザ地区：AFPを発症していないSCIDの5ヶ月の少女から2015年10月に2型iVDPVの発症が確認された。彼女は骨髄移植の後もまだ入院しており、2型iVDPVを排出し続けている。

* 不明確なVDPV（aVDPV）：

2015年の1月から2016年の3月の間でaVDPVは19カ国において分離された（表1）。最も相違しているaVDPV（VP1領域に3.9%の相違）はマダガスカルから分離されたものだった。これは、同じ期間に広く循環している株とは無関係である。予防接種率を60%未満に設定したaVDPVの報告はcVDPVの出現のリスク、さらにサーベイランスにおける伝播と潜在的ギャップを示しているかもしれない。報告期間内のaVDPVに関する事例を以下に記す。

- ・チャド：Mayo-Kebbi EST州において、2型aVDPV（VP1領域に0.8%の相違）が2015年の1月に発症したAFPから分離された。
- ・コンゴ民主共和国：4人のAFP患者から独立的に4つの2型aVDPVが分離された。2015年に2つ（0.8%～1.1%）と2016年に2つ（0.7%～1.7%）である。最新のものは2016年の2型iVDPVに似ているものから分離された。しかし、免疫不全症は確認されてないため、VDPVの分類は未決定である。
- ・エジプト：4つの環境サンプルからaVDPV（VP1領域に0.7%～0.9%の相違）が分離された。2015年に3つ、2016年に1つであり、2015年2月～2016年3月で別の場所から採取された。
- ・ケニア：2015年12月にNairobiで採取された下水サンプルから2型aVDPVが分離された。そのウィルスは親のSabin2と7つのVP1領域で0.8%のヌクレオチドの相違と4つのアミノ酸の相違があり、すべてのNag領域でiVDPVを指し示している。しかし、免疫不全の由来の患者が確認されていない。
- ・マダガスカル：Fianarantsoa州（中央東海岸）のNosy-Varikaで2015年1月31日にAFPを発症した患者1名から1型aVDPV（VP1領域に3.9%の相違）が分離された。2014年にAnalalavaで分離された1型cVDPV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、この1型aVDPVの配列の特徴が独立した1型VDPVと一致していた。それゆえ、2つのVDPVが検出されたが、持続性に循環したのは1つだけだった。
- ・オランダ：2014年に、オランダに到着した、AFPを発症していないシリア難民から3型aVDPVが分離された。最後の陽性検体（VP1領域に1.7%の相違）は2015年6月16日であった。
- ・ナイジェリア：報告期間の間、Sotoko州において4つの2型aVDPV（全て下水サンプルから採取され、VP1領域に0.7%～0.8%の相違）が分離された。直近のサンプルは2015年3月9日に採取された。またJigawa州において2016年5月14日に運動麻痺を起こしたAFPの患者から2型aVDPVが検出された。
- ・パキスタン：2015年に10の2型aVDPV（2つがAFPから、8つが下水サンプルからVP1領域に0.7%～1.2%の相違）が分離された。直近の分離された2型aVDPVは2015年8月にSindh州でAFPから分離されたもの（VP1領域に1.0%の相違）と、2015年の12月にBaluchistanで採取された下水サンプルから分離されたもの（VP1領域に0.7%の相違）であった。

* 考察：

2014年1月～2015年3月の報告期間以降、cVDPVの集団発生における勢いとAFPの数はさらに減少している。ナイジェリアとパキスタンではともに劇的に減少し続けている。cVDPV2による集団発生をコントロールするために、補足的な予防接種活動（SIA）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。ギニア、ラオス人民民主共和国、ミャンマーとウクライナの新規の集団発生は、全てのポリオウィ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。

高リスクの国で環境サーベイランスを拡大したことでポリオウィルスの検出感度が上昇したが、他のエンテロウィルスとウィルス学的特徴で区別する判定法やVDPVの遺伝子的なサインの決定法などを含むGPLNの物流的・技術的課題が呈され続けている。環境分離株での遺伝子的刷り込みからの疫学的連

鎖の決定は付加的な検証となる。たとえば、遺伝子のサインからおそらく iVDPV 表すという、高度な相違分離は既知の慢性的な排泄という疫学的連鎖の欠如のために aVDPV であるかと判定される。

最後の既知の WPV2 以降、10 年以上 2 型 cVDPV の集団発生の状況を考慮し、GPEI は世界中で tOPV を廃止し、最終的に全ての OPV の使用を廃止するために bOPV を置換した。tOPV から bOPV の置換は 155 か国で 2016 年の 4 月に行われた。2 型 cVDPV の検出の頻度は低下し続け、新しく最低値となった。しかし、低い定期接種率の国での 2 型 cVDPV の出現は、2 型ワクチン接種のギャップを広げるリスクを強める。2016 年 3 月ナイジェリアの Borno 州で下水から分離された、VP1 領域に 3.5% の相違がある 2 型 cVDPV の検出により、隣接する 2 つの州と同様に Borno 州の到達しうるエリアで SIA の 3 ラウンドでの集団発生の反応において WHO は 1 価の 2 型経口ポリオワクチン (mOPV) の使用を決定した。ケニアとエジプトでの環境サンプルと、VP1 領域に 6, 7 のヌクレオチドの相違があるコンゴ民主共和国での 2 型 iVDPV は今のところ mOPV の使用は必要ない。十分な安全マージンを確保するために、GPEI と GPLN は 2016 年の AFP 及びポリオウィルスサーベイランスを強化し続けている。定期予防接種業務も強化する必要がある。また 2015 年に多くの国で小児の定期予防接種スケジュールに IPV 接種を少なくとも 1 回組み込んだが、世界的な IPV の供給の不足のため、OPV を使っている 126 の全ての国で導入予定を制限された。

世界的な 2 型 WPV の根絶が 2015 年 9 月に宣言され、2012 年から世界的に 3 型 WPV は検出されていない。ポリオを根絶する戦略的計画の鍵は世界的に OPV の使用を中止し、2 型 OPV を使用することにより、最終的に cVDPV の集団発生と新しい iVDPV の感染のリスクを除去することである。長期間の慢性的な排泄からの iVDPV の拡大のリスクを減少させるため、ハイレベルな定期予防接種率の維持が必要であるだろう。

<野生ポリオウィルスの伝播の阻害後の循環型ワクチン由来ポリオウィルスの環境分離株、ナイジェリア、2016 年>

1988 年、世界保健総会は世界中のポリオの撲滅に達した。2016 年、アフガニスタンとパキスタンの 2 つの国でのみ固有の野生ポリオウィルス (WPV) の伝播がある。ナイジェリアは 2014 年 7 月、最後の WPV の報告の 1 年後、2015 年 9 月に固有の野生ポリオウィルスの伝播がある国のリストからは除外された。多くの国と同様に、ナイジェリアでも広範な弱毒生経口ポリオワクチン (OPV) はポリオの根絶に寄与した。しかし、低い定期ワクチン接種率であるこの国や他の国において、OPV の使用は低リスクのワクチン由来ポリオウィルスの出現に関連するだろうし、それは運動麻痺を引き起こす可能性のあるワクチンウィルスの遺伝子変異体である。循環型 VDPV (cVDPV) は集団発生が確認されたものに関連している。

2016 年 4 月 29 日、研究室が確認した 2 型 VDPV の分離が環境サンプルで報告され、それはナイジェリアの Borno 州の Maiduguri 市議会地域の下水の噴出場所から採取されたものである。ウィルスが示した遺伝子の配列は Sabin2 株と 32 ヌクレオチド違い、また近接した適合配列 (2 型 VDPV 系統) と 20 ヌクレオチド違っており、それは遷延性の未検出の循環を示した。2012 年~2014 年、チャドで始まりナイジェリアやニジェール、カメルーンへと広がり、最後に 2014 年にナイジェリアの Yobe 州から採取された環境サンプルで分離された 2012 年~2014 年の多国間の伝播型 2 型 cVDPV の集団発生はこのウィルス系統が原因である。

Borno 州は北西ナイジェリアに位置し、カメルーンとチャド、ニジェールの国々とチャド湖に国境を共有している (地図 1)。過去 7 年の間、この地域での武装した反乱に関与する安全検証によって多くの移住が起り、ポリオ根絶活動が隔絶された大きな地域ができ、州都である Maiduguri の地域住宅やキャンプに住んでいる多くの国内避難民 (IDP) が生まれた。

地図 1: 環境下水サンプルで報告された 2 型 cVDPV の分離を研究室が確認した地域、ナイジェリア Borno 州 Maiduguri、2016 年 4 月 29 日 (WER 参照)

Maiduguri における 2 型 cVDPV の分離の通告ののち、ナイジェリア国立ポリオ緊急オペレーションセンターは迅速に、5 歳を下回る子供に少なくとも 2 回 OPV を供給する大規模な予防接種活動 (SIA) を含む集団発生の反応の標準作業手続きをとった。また、見逃した急性弛緩性麻痺 (AFP) の遡及調査、環境サーベイランスの強化も含む。

* 追加予防接種 :

Borno 州の 27 の地方政府 (LGA) の中の 310 の区の間で、137 の区 (44%) は完全にワクチン接種が行き届いており、17 の区 (6%) は護衛兵帯同の形で行き届いている。残りの 156 の区 (50%) はワクチン接種が行き届いていない。(地図 2)

地図 2 : 27 の地方政府の保安上の到達性の分類、ナイジェリア Borno 州、2016 年 5 月 (WER 参照)

1 価の 2 型 cVDPV (mOPV2) を使用している SIA での初めの 3 つの発生反応は 2016 年 5 月 9~12 日に起こった。それは Borno 州の完全にまたは部分的に行き届いている、27 の地方のうちの 23 地方で起こり、さらに Yobe 州、Gombe 州、Adamawa 州に隣接している 12 の隣接地方政府で起こった。5 歳未満の全 1, 329, 231 人の子供がワクチン接種を受けた。SIA の質は品質保証サンプリング法を用いて評価された。

96%の地方政府で評価され、80%を閾値とした。SIAの第2、第3ラウンドは2016年の6月と7月に予定されている。進行中の安全保障問題のため、ワクチンの配達ヘルスキャンプと同様に特別輸送チームによって戸別に行われるだろう。

* AFPの遡及調査：

分離株はオーファン（すなわち近接した適合ウィルスとの1.5%を超える配列の相違）として分類されるので、地域社会のAFPの遡及調査は、環境サンプルの収集場所の近くの10の地区の78,310世帯と608の医療施設で行われた。2016年4月29日～5月31日の間、62のAFPがMaiduguri市議会地域で確認され、13（21%）は以前報告されていなかったものである。以前報告されていなかった13のうちの4は運動麻痺の発症が見られてから60日が経過していないものであった。患者から採取された糞便がWPV、cVDPVともに陰性であったことを予備研究結果は示した。しかし、2検体の糞便は、発症から14日の推奨される糞便の採取日を大きく超えていた。

* 環境サーベイランス：

Maiduguriで環境サンプルが採取される頻度は4ヶ所の艦橋サンプル採取場所のそれぞれで毎月から毎週に増加した。2016年5月31日に採取されたサンプルの結果はWPV、cVDPVともに陰性であった。

* 考察：

2016年4月、ナイジェリアでWPVの伝播の阻害が公的に証明された約7ヶ月後、ナイジェリアのBorno州Maiduguri市議会地域で下水の噴出場所から採取された環境サンプルから2型cVDPVが確認された。分離されたウィルス株が最低2年は循環していたことが遺伝子配列で示された。ナイジェリアポリオ緊急オペレーションセンターの活動の後、2型mOPVのSIAを始め、AFPの遡及調査は以前に報告されていなかった13のAFPを確認した。

2015年9月にナイジェリアはポリオ固有の国のリストから除外されて以来、ナイジェリアから報告されたのはこの2型cVDPVの伝播が初めてである。また、世界的に3価OPVから2価OPVに転換した後、世界中から報告された中でも初めてであった。転換の大きな目的は多くのcVDPVの集団発生に関与している日常的な2型OPVの使用を中止するためであった。Borno州の2型cVDPVの分離に応じた2型mOPVの使用は2型OPVが含まれるワクチンでは初めてであり、WHOの事務総長の許可で行われた。またそのワクチンは発生反応のある国に配置された、世界的な緊急備蓄品から得たものだった。

ウィルスの分離の発生反応は安全保証が原因により地理的にアクセスすることが困難であることが影響した。2016年5月でのBorno州の評価が、依然ナイジェリアの北東部では保安と到達性が大きな問題となっているままであるということを示した。それゆえ、急速な応答にもかかわらず免疫のギャップは存在する。隔絶されていたり、十分にワクチンが到達できないところに住んでいる子供の推定値は現在不明である。新しくワクチンが到達した場所やIDPキャンプで子どもが予防接種を受ける計画により、完全に除去はできないが、現在進行しているまたは新しい2型cVDPVの伝播のリスクを緩和するだろう。さらに、安全侵害エリアでは高い質のサーベイランス活動が制限され続けるだろう。

ナイジェリアで著しい進行がおこっている間に、Borno州の遷延性の2型cVDPVの循環の検出はナイジェリアやポリオ根絶の努力をしている他の世界中の国も直面している3つの重要な問題を強調した。1つ目はBorno州で子どもにワクチンが届かなかつたり、十分に免疫されないことによって起こる低い免疫性の集団がさらなる集団発生やcVPVの伝播、また他のワクチンで防止できる病気（VPD）に罹患するリスクがあるということである。2つ目は地理的に安全侵害エリアで、接近できない場所ではタイムリーな検出や潜在的な集団発生への応答に制限がかかり、さらに連続した病気の伝播というリスクも存在するということである。3つ目はBorno州から国境を越えて大移動するため、国際的なcVDPVや他のVPDの伝播のリスクが実質的に上昇することである。

追加のSIAを含むワクチン到達範囲の増加の機会の確認や、新しく安全になった、また到達するのが難しいBorno州のエリアでの効果的な定期予防接種の活動の再確立が公衆衛生において緊急に必要である。近接した州や国立管轄区での似たような活動は将来の集団発生や、cVDPVや他のVPDの伝播のリスクを制限するため優先順位をつけるべきである。その上、この国での進行している保安検証の状況の潜在的な知見と報告のギャップを認識し、縮めるため網羅的なサーベイランスの再調査は必要となっている。

最後に、現在起こっている紛争関連の国内ないし国間の大移動のため、SIAや国間のサーベイランス活動を含むポリオ根絶の活動の密接な協力は潜在的な国境を越えるcVDPVの伝播を未然に防ぐために重要である。

（岩田啓介、入子英幸、亀岡正典）