トピックス

いま、なぜ不活化ポリオワクチンが必要か？

橋 爪 壮

1991年ペルーの患者を最後に野生株ポリオによるポリオ患者の発生を見ず、1994年南北アメリカ地区（Americas Region）はポリオ患者0の宣言をした¹⁾。また2000年10月には京都で開かれた西太平洋地区（Western Pacific Region）会議でポリオ・フリー宣言が出されたことをご承知のことと思う。

1988年に2000年を目標にスタートした WHO のポリオの撲滅計画は²⁾これまでのところ順調に進展し、ヨーロッパ地区（Europe Region）も旧ソ連を含め1998年以降は患者発生0を記録している。1988年には全世界で野生株によるポリオ患者の報告数は350,000例あったが、2000年には99%減少し、約2,600例となっている。

経口生ポリオワクチン（OPV）の使用で WHO の撲滅計画も順調に進展しているのにいまさら不活化ポリオワクチン（IPV）を導入する理由はなんだろうかという疑問をもたれる方もあろうかと思う。この疑問に答えるために生ポリオワクチンの利点と欠点について述べ、不活化ポリオワクチンの必要性について説明してみたい。

生ポリオワクチンの利点

上記のような見事な成果は1988年以降実施してきた WHO ポリオ撲滅戦略が正しかったことを証明していると考えられる。この WHO の戦略には次の4つの戦術がとられた³⁾

1. Routine immunization の徹底

生後1年以内の乳児に対し3回の生ワクチン投与を行い、その接種率を少なくとも90%とする。

2. National immunization day (NIDs) の実施

endemic に野生株の存在している国では5歳以下の全ての子供に約1ヶ月間隔で全国一斉に2回の生ワクチン投与を行う。

(財) 日本ポリオ研究所 (〒189-0003 東京都東村山市久米川町5-34-4)

Why should we introduce inactivated poliomyelitis vaccine (IPV) in Japan

So Hashizume

Japan Poliomyelitis Research Institute

5-34-4, Kumegawa-cho, Higashimurayama, Tokyo 189-0003

3. 急性弛緩性麻痺 (AFP) 調査

15歳以下の子供の AFP 症例を調査し、患児から2回の採便を行い、ウイルスを分離し、もしポリオウイルスが分離された場合は野生株かワクチン由来株かを同定し、地域のウイルス伝播状況を把握する。

4. Mop-up immunization

AFP 患者が見つかった地域で、衛生環境が悪く、予防接種が良く行われていない地域ではその周辺の5歳以下の子供に家ごとに一軒一軒訪問し生ポリオワクチン投与を実施する。

この4つの戦術のいずれも重要であるが、中でも NIDs の実施は野生株の駆逐に最も効果があったと考えられる。NIDs は単に予防接種率を高くするのに役立つだけでなく、短期間に一斉投与を行うことにより、仮に野生株を排泄している感染者がいたとしても、その周囲のポリオウイルスに感受性のある子供達は生ワクチンによりワクチン株に感染し、そのウイルスを増殖排泄するようになり、野生株に感染出来る宿主がいなくなる。このようにして野生株は短期間に駆逐され、野生株は全てワクチン由来株に置き換えられることになる。

ブラジルは Dr. Sabin の助言により日本、メキシコを見

習い1980年からNIDs方式を取り入れ見事な成果を治めた。また、中国は1960年代から生ワクチンの製造技術をソ連から導入し、生ワクチンの投与を続けていたが流行はなくならなかった。1989年から90年にかけて5000例に上る流行が見られたが、90年から流行地を中心に一斉投与をはじめ94年から3年間NIDsを行った結果、96年にはミャンマーから3例の輸入例があったのみとなり、99年にインドから1例の輸入症例はあったものの97年以降 endemic に流行していた野生株の症例は出ていない。

このように生ワクチンの全国一斉投与により流行を阻止することが可能となるし、endemic な地域から野生株を除去するのに絶大な効果を発揮する。

ポリオ生ワクチンの難点

生ワクチンの問題点として次の3つが挙げられる。

1. ワクチン関連麻痺患者 (VAPP) の問題

ワクチン投与を受けた子、あるいは投与を受けた子供からの接触感染により麻痺を起こす例がある。ワクチン被投与者で約200万人に1例、接触感染者では550万～1,100万に1例程度とその頻度は極めて低いが、現行のSabin生ワクチン投与を続ける以上このVAPPの発生は避けられない。野生ポリオウイルスの常在地、流行地ではVAPPは問題にならないが、野生株が絶滅した地域ではこの問題は大きくクローズアップしてくることは間違いない。北欧の人口の少ない国々は最初から予防接種にOPVを使用せずIPVを用いてきたが、欧米の先進国は近年いずれもIPVを導入するようになってきている。例外的に未だにIPVを導入していない国はイギリスと日本のみという現状である。

2. ワクチン由来株の伝播の問題

ワクチンウイルスはワクチン投与を受けた子供の腸管で増殖し、糞便とともに排泄される。通常の健康な乳幼児では4～6週間排泄が続くが、免疫不全症例では10年余の長期にわたり排泄されていた症例も報告されている⁹⁾。

私どもの経験では、乳児院のような濃厚な接触のある環境では入所児の一部の子供にワクチン投与をすると、1型、2型、3型のいずれの型を問わず全て短期間にワクチン投与を受けていない乳幼児全員に伝播感染する。

厚生省の伝染病流行予測調査の一つであるポリオ感受性調査(抗体調査)によると、1型と3型は日本のような少子化核家族の社会環境ではあまり伝播が見られないようで、3型の抗体保有率はワクチン投与が完了した2歳児をピークに加齢とともに徐々に低下し20歳を越すと50%程度になっている。1型については昭和50年(1975年)頃に生まれた子はその当時DPT接種による死亡事故があり一部地域ではDPT予防接種を見合わせるといった混乱があっ

たったことによる影響か、ポリオの接種率も低下し(全国平均で66%)、この年代の子供達は1型3型の抗体保有率が低く、1型は所謂谷間のようになり(3型も谷間になっているが加齢による抗体価の低下現象と重なり見えにくくなっている)これが何時までも残り、現在はこの年代層が20代後半になってきている。他方2型は接種率の如何に関わらず全ての年齢層で90%を越す抗体保有率になっている。このことは上記のように日本の社会では1型と3型はあまり人から人への伝播は見られず、2型のみが環境内で人から人への伝播があることを示唆している成績と考えられる。

これまではVAPPはワクチン投与を受けた子とかその子の親のごく限られた状況下の感受性者にのみ見られる現象で、ワクチン由来ポリオウイルス(VDPV)による2次あるいは数次感染による人から人への伝播とそれによる発症は無いと思われていたが、2000年7月から11月の間にドミニカ・ハイチで19例のポリオが疑われるAFP患者が見つけれられ、このうち検査が完了した3例は1型のVDPVによる麻痺であることが発表された⁵⁾。また今年になってエジプトで1988年から1993年にかけて2型のVDPVによる患者が32例あったと報告されている⁶⁾。1990年代前半に中国でも1型のVDPVの人から人への伝播があったことが確認されている⁷⁾。ドミニカ・ハイチとエジプトのいずれの場合もワクチン投与が良く行われていなかった地域の住民に発生しているようである。日本のようにワクチン投与が良く行われ感受性者の少ないところではVDPVの伝播はあまり見られないが、感受性者がある程度蓄積された地域ではVDPVといえどもその集団内で人から人への伝播が起こり、次に述べる revertant の問題と重なりVDPVによる患者発生は避けられないように考えられる。

3. ワクチン由来株の revertant の問題

ポリオウイルスはRNAウイルスで revertant が出やすい事は周知のことである。このことは *in vitro* の実験系でも確かめられており^{8,9)}、ワクチン原液の製造に当たってはシードウイルス、接種時の moi, 温度条件(33.3-33.5C)、ウイルス採取時の時間などきめ細かに設定し、細心の注意を払い培養を行っているが、それでも採取ウイルスの温度感受性マーカー試験(rct marker)で規格に合わないウイルス液が出ることがある。

ワクチン投与を受けた子供から排泄されるVDPVに高頻度で revertant が出ることは良く知られている。1961年に行われた弱毒生ポリオワクチン研究協議会でも詳しく調べられており、3型は最も頻度が高く、ついで2型、1型の順となっている。この研究会報告では、分離された排泄ウイルスのうち rct marker で変化が見られた15株(1型5株、2型3株、3型7株)についてサルを用いた神経独力試験も行われており、3型は他の型に比し神経毒力復帰

の傾向が強いことが確かめられている¹⁰⁾。

吉田らは1993年から1995年の間に富山県の下水および河川から分離された3型のVDPVについてMAPREC (mutant analysis by PCR and restriction-enzyme cleavage) という方法を用いて分離ウイルスの性状を調べている¹¹⁾。Chumakov らにより開発されたこの方法¹²⁾は神経病原性に関連のある塩基に変異を起こしたウイルスがウイルス液中に何%含まれているかを調べるもので(3型については472番目の塩基がUからCに、2型では481番目がAからCに、1型では480番目がGからAと525番目がUからC)、3型についてはワクチンの品質管理法の一つとして既にWHOの基準に取り入れられている試験法である。Sabin 株ワクチンでは3型は0.4%程度で1%以上は不合格品とされている。彼らの成績では、調べられた29株中13株は90%近い値を示しており、13株は1%以下、残りの3株はその中間の値であった。この90%という値は我々が研究室で強毒株として扱っている Leon 株と同程度である。ポリオウイルスの病原性は、中枢神経以外の抹消での増殖性、抹消から中枢神経への侵襲性 (invasiveness)、も関係するので中枢神経における増殖性に関連する遺伝子の one-point mutation だけで論ずるのは浅見かもしれないが、少なくとも環境に排泄されたVDPVの半数近くが中枢神経増殖性の強いウイルスに変異していることは注目すべきことであり、VDPVの危険性について十分考慮しておかなければならないであろう。

IPV 導入の可否

IPV は OPV のような VAPP の心配もないし、VDPV の問題もない。又免疫原性も現在の IPV は濃縮精製されているので(この IPV を1950~1960年代の IPV と区別して強化不活化ポリオワクチン—eIPV—と呼ぶこともある)かつての Salk ワクチンよりはるかに免疫原性が良く、2回のワクチン接種で血中抗体価は OPV よりも良く上昇する。しかし、腸管の局所免疫が成立しないためか、あるいは OPV よりも抗原域が狭いためか、フィンランドで経験されたように、強毒株で作られた eIPV を用いた予防接種で、接種率も90%を越すほど高かったにもかかわらず1984~1985年に野生株が導入し、10名の患者発生と、感染者は10,000人ほどあったと推定されている¹³⁾。このような野生株の侵入に対して、抗原性も強毒株と多少差がある OPV で大丈夫なのかという疑問も当然あると思われるが、中国の96年のミャンマーからの輸入例も3例で収まっているし、1999の青海省のインドからの輸入例も1例で事なきをえたことから見ても、どうやら OPV の方がこの問題については安全性が高いと考えられる。つまり IPV を導入するにしても、世界中から野生株が撲滅されるまでは、昨年まで米国で行われていたような IPV と OPV の併用が望ましいと考えられる。

IPV は OPV に比べどうしても価格が高いことと、IPV は皮下もしくは筋肉内接種で使用するため、OPV に比べ接種の際注射できる要員を確保しなくてはならず、わが国のような先進国では問題ないが、発展途上国では経済的にも人的資源の面でも難しい問題となる。1988年に WHO で “Meeting on the Scientific Basis for Stopping Immunization against Poliomyelitis” という会が持たれ、その折、野生株が駆逐された後は OPV を止め、全面的に IPV に切り替えてはどうかという提案も出されたが、発展途上国では上記の理由で無理であろうという意見が出されていた。

わが国で IPV の導入が望まれる理由

これまでの説明で OPV、IPV の特性はご理解いただけたと思う。

OPV を続け、世界中から野生株が駆逐された時点で OPV を現在使用されている1、2、3型の3価混合のワクチンから2型を除いた1型、3型の2種混合ワクチン、更には1型のみの単価のワクチンを使用し、最終的にワクチン投与を中止してはどうかという提案も出されているが、ワクチン投与を中止すればその時点から感受性は次第に増加しVDPVの伝播が起こり易くなり、やがてはエジプト、ドミニカ・ハイチのようなVDPVによる患者発生が起こる可能性は否定できない。このように考えると現時点ではこの案に賛成するわけにはいかないであろう。

他方 OPV を続ければ VAPP の発生は避けられず、野生株が西太平洋地区からも駆逐された現在、何時までも VAPP の発生を容認することはできず、何としても VAPP をなくす努力が必要で、それにはどうしても IPV の導入が不可欠である。IPV の導入に当たって、前述のように世界にいまだに野生株が存在する以上 IPV と OPV の併用が望まれる。IPV と OPV の併用法ではワクチン投与を受けた子供の VAPP はなくなるが、接触感染による VAPP を完全に無くすことは難しいと考えられるが、免疫のある子に OPV を投与した場合、排泄ウイルス量も減少するし、排泄期間も短くなり、接触感染も少なくなると考えられる。また IPV と OPV の併用のほうが OPV 単独使用よりより強固な免疫が得られるので¹⁴⁾、この方法の導入が望ましいと考えられる。

全世界から野生株ポリオウイルスが駆逐された暁には、OPV をやめ IPV の単独接種とすべきで、IPV 使用により VDPV も消滅し真のポリオの eradication が達成されるまで IPV 投与を続けるべきであろう。

IPV は他の不活化ワクチン、例えば DPT ワクチンとの混合ワクチンとすることも可能であり、そうすれば子供の予防接種による注射回数も少なく済むようになるので、将来は是非その方向になることが望まれる。

文 献

- 1) W. E. R (Weekly epidemiological record). **69** : 293-295, 1994,
- 2) World Health Assembly. Global eradication of poliomyelitis by the year 2000, Sorld Health Organization, 1988
- 3) Ward NA, Miltien JB, Hull HF, Hull BP, Kim-Farley RJ : The WHO-EPI initiative for the global eradication of poliomyelitis. *Biologicals* **21** : 327-333, 1993
- 4) Wood DJ, Sutter RW, Dowdle WR : Stopping poliovirus vaccination after eradication : issues and challenges *Bull WHO* **78** : 347-357, 2000
- 5) Outbreak of poliomyelitis-Dominican Republic and Haiti, 2000 *MMWR* **49** : 1094, 1103, 2000
- 6) Circulation of a type 2 Vaccine-derived poliovirus-Egypt 1982-1993, *MMWR* **50** : 41-42, 51, 2001
- 7) Liu Hong-Mei, Zheng Du-Ping, Zhang Li-Bi, Oberste SM, Pallansch MA, Kew OM, Molecular evolution of a Type 1 wild-vaccine poliovirus recombinant during widespread circulation in China *J. Virol.* **74** : 153-1161, 2000
- 8) Chezzi, C, Dommann CJ, Blackburn NK, Maselesele E, McAnerney J, Schoub BD Genetic stability of oral polio vaccine prepared on primary monkey kidney cells or Vero cells-effects of passage in cell culture and the human gastrointestinal tract *Vaccine* **16** : 2031-2038, 1998
- 9) Horie H, Miyazawa M, Ota Y, Wakabayashi K, Yoshida H, Doi Y, Hashizume S. Analysis of the accumulation of mutants in Sabin attenuated polio vaccine viruses passaged in Vero cells *Vaccine* **19** : 1456-1459
- 10) 弱毒ポリオワクチン研究協議会 生ワクチン投与後に分離されたウイルスの検討 ポリオ生ワクチン研究報告 **3**
- 11) Yoshida H, Horie H, Matsuura K, Miyamura T. Characterisation of vaccine-derived polioviruses isolated from sewage and river water in Japan. *Lancet* **356** : 1461-1463, 2000
- 12) Chumakov KM, Powers LB, Noonan KE, Roninson IB, Levenbook IS. Correlation between amount of virus with altered nucleotide sequence and monkey test for acceptability of oral poliovirus vaccine. *Proc. Natl Acad Sci USA* **88** : 199-203, 1991
- 13) Hovi T. The outbreak of poliomyelitis in Finland in 1984-1985 : Significance of antigenic variation of Type 3 poliovirus and site specificity of antibody response in antipolio immunization. *Adv. Virus Res.* **37** : 243-275, 1989
- 14) Ogra PL. Comparative evaluation of immunization with live attenuated and inactivated poliovirus vaccines. *Ann. New York Acad. Sci.* **754** : 97-107, 1995