



2011年12月28日放送

「ポリオワクチン—最近の話題—」

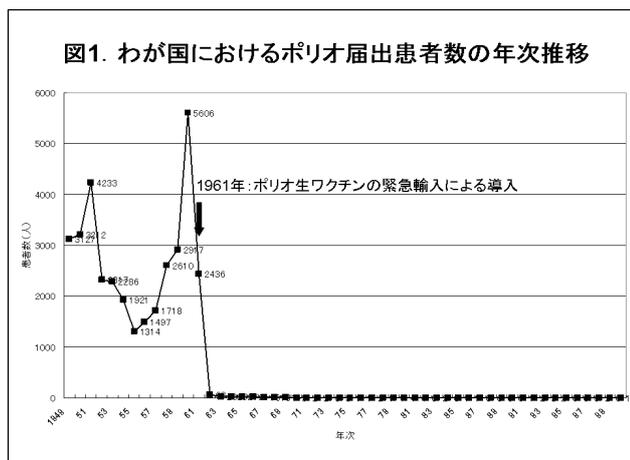
川崎医科大学 小児科教授
中野 貴司

ポリオ予防ワクチン

ポリオを予防するワクチンには、経口生ポリオワクチン（oral polio vaccine, 以下 OPV）と不活化ポリオワクチン（inactivated polio vaccine, 以下 IPV）の2種類があります。これら2つのワクチンとともに、世界的には1950年代から1960年代にかけて使われ始めました。米国では、まずIPVが1955年に認可されました。

1960年、わが国は未曾有のポリオ大流行を経験し、届け出られた患者数は5000人を超えました。麻痺による後遺症や、時に生命にも関わるこの病魔に国民は恐れおののきました。当時、試験接種として一部で用いられたIPVでは、ポリオ流行を制御できませんでした。そして、この惨状を救ったのはOPVでした。1961年、当時のソビエト連邦やカナダからOPVが緊急輸入され、小児を対象として国内各地で一斉投与が行われました。その結果、ポリオの流行は瞬く間に終息しました。その後OPVは国内生産となり、1964年から定期接種として実施され、再び日本でポリオが流行することはありませんでした。（図1）

一斉投与による劇的な効果や、経口ワクチンであるという簡便性もあり、海外でもOPVの普及は目覚しく、当初は予防手段としてIPVを使用していたところでも、OPVに変更する国々が目立ちました。一部の北欧諸国はIPVの使用を継続しましたが、OPVが世界におけるポリオ



予防の主戦略となりました。1988年から始まった世界ポリオ根絶計画の進展においても、OPVが果たしてきた役割はとても大きいです。(図2)

ところが近年は、ポリオの予防接種をOPVからIPVに変更した国が増えました。その理由は、野生株ウイルスによるポリオ患者の減少に伴い、数百万投与に1例程度の頻度で発生するOPVの副反応、すなわち神経病原性復帰がもたらす麻痺が問題視されるようになったからです。長い間ポリオの流行が無く、OPVに比べて高価なIPVの予算確保が可能な先進諸国では、定期接種としてIPVを用いる国が増えました。そんな中で日本は、現在もOPVを使用しています。(表1)

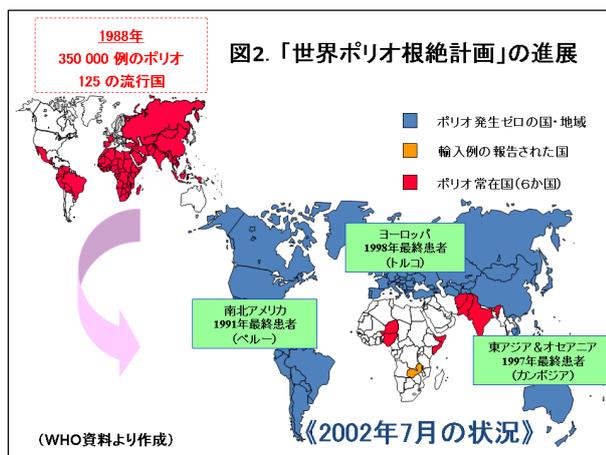


表1. 定期接種としてIPVを使用している国
(2010年現在)

IPVのみ使用				IPVとOPVの併用	
アメリカ領サモア	エストニア	イタリア	スロバキア	バーレーン	カタール
アンドラ	フィンランド	ラトビア	スロベニア	キプロス	ルーマニア
オーストラリア	フランス	リトアニア	南アフリカ共和国	ヨルダン	ロシア
オーストリア	ドイツ	ルクセンブルグ	韓国	クウェート	サウジアラビア
ベルギー	ギリシャ	モナコ	スペイン	マレーシア	セルビア
ブルガリア	香港	オランダ	スウェーデン	メキシコ	シンガポール
カナダ	ハンガリー	ニュージーランド	スイス	モンテネグロ	シリア
クロアチア	アイスランド	ノルウェー	トルコ	オマーン	アラブ首長国連邦
チェコ	アイルランド	パラオ	英国	パレスチナ	ウクライナ
デンマーク	イスラエル	ポルトガル	米国	ポーランド	イエメン

(Salas-Peraza D, Avila-Agüero ML, Morice-Trejos A: Switching from OPV to IPV: are we behind the schedule in Latin America? Expert Rev. Vaccines 9:475-483, 2010. より引用)

VAPP

OPVの一番の問題点である副反応、すなわち弱毒ワクチン株による麻痺は、ワクチン関連性麻痺(vaccine-associated paralytic poliomyelitis, 以下VAPP)と呼ばれます。OPVを投与された者が発症する以外に、糞便に排泄されたウイルスが周囲の者に感染し麻痺を起こす場合もあります。これを接触例 contact case と呼びます。

ポリオウイルスは3つの血清型に分類され、OPVには1, 2, 3型の3種類の弱毒Sabin株がワクチン成分として含まれますが、VAPPは2型と3型のウイルスによる頻度が高

く、1型はまれです。OPV 初回投与、男性、B細胞免疫不全者などは、VAPP発症のリスク因子です。また、OPV内服後1ヶ月以内の筋肉や組織への損傷はVAPP発生頻度を増加させるという報告があります。(表2)

米国では、1990年から1999年の期間に調査した、免疫不全宿主や接触例の発症も合わせての報告があり、OPV使用量290万接種当たり1例、OPV初回投与では90万接種当たり1例、2回目以降の投与では590万接種当たり1例という頻度でした。わが国の報告では、1981年から2006年の間に免疫異常のないOPV接種者から麻痺患者が出た割合は約486万接種当たり1人、接触例の場合には約789万接種当たり1人とされています。また、予防接種健康被害救済制度に申請し、OPVによる麻痺と認定された人数は、2001年度から2010年度の10年間で15人です。日本では、年間おおむね110万人がOPVを受けており、この結果からVAPPの頻度は100万人の接種当たり約1.4人とも計算されます。頻度としては決して高くはありませんが、麻痺は不可逆性で後遺症を残すため、軽視できない副反応です。

IPVに含まれるポリオウイルスは不活化されており、接種した個体に免疫を誘導しますが、体内でポリオウイルスが増えたりはしません。したがって、血中中和抗体は良好に上昇しますが、OPVのように腸管粘膜局所の免疫を誘導することはあまり期待できません。しかしIPVには、大きな利点があります。不活化されたワクチンなので、神経病原性の復帰がないことです。すでにポリオが長年制御された状況下においては、予防ワクチンとしてはIPVを用いて、VAPPの発生を零にすることが望ましいのです。(表3)

表2. 経口生ポリオワクチン添付文書(2009年9月改訂 第6版)より

《副反応～重大な副反応》
 ・ワクチン接種後に極めてまれに弛緩性麻痺例の認められることが報告されている。しかし、ワクチンだけの原因によると確定することは難しい。
 ・わが国での経口生ポリオワクチン被接種者に対するワクチン関連麻痺例の出現頻度は、1981～2006年の間に免疫異常のない被接種者から麻痺患者が出た割合は約486万回接種当たり1人、接触者の場合は約789万回接種当たり1人である。

《接種時の注意》
 ・本剤接種後およそ1か月間は、抜歯、扁桃摘出、ヘルニアの手術等で緊急性のない場合は、原則として避けることが望ましい。

《その他の注意》
 ・本剤接種後およそ1か月間は、頻回の筋肉注射(抗生物質等)を行うと、ワクチン関連麻痺例の出現頻度が高くなるという報告があるので、筋肉注射は控えるのが望ましい。この報告によると、原因は筋肉注射を行う薬剤にあるのではなく、筋肉注射という強い刺激と、ワクチンウイルスの中樞神経への侵入の関連を推測している。

表3. 不活化ポリオワクチン(IPV)と生ポリオワクチン(OPV)の比較

	IPV	OPV
血清中和抗体	非常に高い	高い
腸管局所免疫の付与	期待薄い	強い
便からのワクチン株ウイルス排泄	なし	あり
ワクチン関連性麻痺(VAPP)の危険性	なし	数百万接種に一例
集団効果(Herd Immunity)	期待薄い	あり
高温暴露による影響	失活する	失活著明
投与方法	注射	経口
他のワクチンとの混合製剤	可能	期待薄い
価格	高価	安価

IPVの利点

また、IPVはOPVより高価で、注射しなければならないという点では手間がかかります。ただし、注射製剤の利点もあります。近年は乳児期に接種するワクチンの種類が、かつてと比べて格段に増えており、複数種類のワクチンを混ぜてひとつの製剤として接種することができるのは、IPVの利点です。海外ではDPT, Hib, B型肝炎などの混合

ワクチンがすでに使用されています。

IPV も OPV と同様に、1 型、2 型、3 型のポリオウイルスが混合されています。海外の IPV はすべて、野生強毒ポリオウイルス由来の株を不活化したものが成分として使われています。また、IPV はこの半世紀で、濃縮精製工程や D 抗原定量法の導入により免疫原性の高いワクチンに改良されました。改良当初は強化不活化ポリオワクチン (enhanced potency IPV, eIPV) と呼ばれましたが、今ではすべての IPV が eIPV です。開発当初の製剤よりも、高い予防効果を期待できると考えられます。

一方、日本で開発中の IPV は、OPV のワクチン株である弱毒 Sabin 株から製造されます。野生強毒株を用いる海外の IPV と比較して、製造施設の安全管理やバイオセーフティの点からも注目されています。Sabin 株を用いる場合、2 型、3 型のポリオウイルスの免疫原性が野生強毒株由来のものに比べて弱いとされ、含有する D 抗原の量も検討されています。

IPV が麻痺性ポリオを予防できる理論的根拠は、野生株ポリオウイルスに感染すると麻痺に先んじてウイルス血症が認められること、血中に中和抗体が存在すれば麻痺発症を予防できること、です。規定回数の IPV を接種した場合、麻痺性ポリオを予防できる有効率は、現行の IPV では 90%以上とされます。長期的な予防効果については、欧米の定期接種スケジュールで IPV を 4 回から 5 回接種した後は、血中の中和抗体価で判定すると初回免疫から 5 年から 10 年以上は免疫が保持されていると考えられます。

海外諸国では、IPV は生後 2 ヶ月から接種が開始されます。1 ヶ月から 2 ヶ月間隔で計 2 回から 3 回の初期免疫を行い、6 ヶ月から 12 ヶ月後の追加免疫により基礎免疫が完了します。小学校就学前や 10 歳代に追加接種を実施する場合も多く、定期接種スケジュールとしては計 4 回から 5 回以上の接種がほとんどの国で規定されています。(表 4)

表4. 欧米諸国におけるIPVを用いた定期接種スケジュール

国名	I P V の 接 種 回 数 と 時 期						
米国	①(2ヵ月)	②(4ヵ月)	③(6-18ヵ月)		④(4-6歳)		
カナダ	①(2ヵ月)	②(4ヵ月)	③(6ヵ月)	④(12-18ヵ月)	⑤(4-6歳)		
英国	①(2ヵ月)	②(3ヵ月)	③(4ヵ月)	④(3-5歳)		⑤(13-18歳)	
フランス	①(2ヵ月)	②(3ヵ月)	③(4ヵ月)	④(12-18ヵ月)		⑤(6歳)	⑥(11歳) ⑦(16歳)
スウェーデン	①(3ヵ月)		②(5ヵ月)	③(12ヵ月)	④(6歳)		
オランダ	①(3ヵ月)	②(4ヵ月)	③(5ヵ月)	④(12ヵ月)	⑤(4歳)	⑥(9歳)	

CDC: Recommended Childhood and Adolescent Immunization Schedule, USA.

NHS: National Health Service, UK.

および下記文献より作成

・Plotkin SA, Vidor E: Poliovirus vaccine- inactivated. "Vaccines 5th ed." edited by Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. WB Saunders, Philadelphia, pp605-629, 2008.

・中野典司: 不活化ポリオワクチン. 小児科診療 72:2297-2301, 2009.

IPVの安全性については、世界で広く用いられてきた経験からは、安全なワクチンと位置づけられています。副反応としては、接種部位の発赤が数%以内、硬結が数%から10%、圧痛が10%から30%などの海外の調査があります。重篤な副反応については、明らかに因果関係の証明されたものは、特に問題となっていません。DPT、B型肝炎、Hibなどとの混合ワクチンを用いた場合でも、IPVの副反応が増強することはありません。

国内未承認製剤の使用

VAPPのリスクを考慮して、国内では未承認の海外IPVを輸入して使用する動きが活発化しています。現行の定期接種OPVを一刻も早くIPVに変更したいという気持ちは、多くの者の思いが一致するところですが、国内未承認製剤の使用には問題が付きまといまいます。

乳児期は乳幼児突然死症候群や重症感染症の好発期で、偶発例も含めれば、ワクチン接種後に、突然死さえ起こることがあります。予防接種後に健康被害が発生した場合、接種したワクチンと因果関係が無くても、その発生のタイミングなどで副反応を完全に否定することができなければ、接種した側・された側ともワクチンの関与に対する不信感や法律的対処への対応に戸惑うことが多いと予想されます。未承認ワクチン接種後にそのような状況に遭遇すれば、さらに不幸な状況に陥ることが懸念されます。国内未承認ワクチンを使用するのであれば、「法律で認められた薬剤を使用することにより、被接種者・医師双方ともいろんな観点で保護されていること」と、「未承認薬剤を使用する際には、その保護のほとんどは適用が期待できないこと」を、被接種者・医師ともに十分認識しなければなりません。