

Monthly ワクチンinfo

提供: 田辺三菱製薬株式会社

2015年3月16日放送

「ポリオ～ワクチンによる世界戦略」

川崎医科大学 小児科教授
中野 貴司

ポリオとは

2年間にわたって放送してまいりましたワクチンと感染症を特集した本企画は、今回が最終回となります。本日はお話しするテーマは「ポリオ」です(表1)。ポリオは各種感染症の中で、ワクチン以外には有効な流行の制御手段がなく、そして、生ワクチンと不活化ワクチンという2つのタイプのワクチンが世界中で長きにわたって広く使われ、そのワクチンを用いて地球規模のプロジェクトである「ポリオ根絶計画」が展開中であるということからも、代表的なワクチン予防可能疾患であるといえます。

ポリオという病気は、ポリオウイルスの感染によって、脊髄や脳の運動神経細胞が傷害されて発症します(表2)。腰髄に病変をきたす頻度が高いため、典型的な症状は下肢の麻痺です。呼吸筋や脳幹の呼吸中枢が侵されると、肺炎や呼吸不全をきたし死に至ることもあります。

表1

ポリオ

⇒ 代表的なワクチン予防可能疾患
(vaccine-preventable disease, VPD)

- ・ワクチン以外には有効な流行制御手段がない
- ・生ワクチンと不活化ワクチンという2つのタイプのワクチンが世界中で長きにわたって広く使われている
- ・ワクチンを用いた地球規模の感染症対策プロジェクトである「ポリオ根絶計画」が展開中である

表2

ポリオウイルスによる麻痺の特徴

- ・**下肢**に起こる頻度が最も高い
- ・**弛緩性麻痺** 急性弛緩性麻痺 (Acute Flaccid Paralysis, AFP)
- ・**非対称性** +
非対称性筋萎縮
- ・**筋萎縮が著明** +
麻痺の残存
- ・**後遺症をきたす場合がほとんど**
- ・**死因の多くは呼吸不全**

ポリオワクチン

ポリオに対しては、抗ウイルス薬などの病原体特異的な有効な治療法は存在しません。したがって、予防が何より大切です。1950年代半ば、ポリオを予防する2種類のワクチンがデビューしました(表3)。最初に華々しく登場したのは、ソークらが開発した不活化ポリオワクチン(inactivated poliovirus vaccine, IPV)でした。当時の米国大統領アイゼンハワーは、ソークらの研究報告を支持し、全世界的にIPVを提供する用意があることを宣言しました。もうひとつは、セービンらによる経口生ポリオワクチン(oral poliovirus vaccine, OPV)でした。その頃世界は、米国と当時のソビエト連邦(ソ連)の東西冷戦の時代でした。セービンは米国人ですが、ソ連でOPVの大規模な投与が行われ、素晴らしい有効性の報告がまとめられました。

表3	ポリオワクチンに関連した世界の動向
1953年	ホルマリン不活化ポリオウイルスの免疫原性を報告(Salk博士)
1954年	Salkワクチンの大規模な臨床試験。その希望的な成績をアイゼンハワー米国大統領が支持し、全世界的な提供の用意を宣言
1955年	米国で不活化ポリオワクチン(IPV)承認
1954年	Sabin博士らが弱毒生ワクチン(OPV)の臨床試験
1956年	Sabinワクチンをソビエト連邦(当時)が取り寄せ
1958年	ソビエト連邦でSabinワクチン製造開始
1961年	米国でmonovalent OPV承認
1963年	米国でtrivalent OPV承認

ワクチン導入をめぐるわが国の動き

ちょうど2つのポリオワクチンが開発された頃、1960年のわが国は、年間報告患者数が5,000名を超えるという未曾有のポリオ大流行を経験しました(表4)。ポリオによる運動麻痺は非可逆性で、著明な筋萎縮と相まって後遺症につながります。子どもたちの人生を大きく変えてしまうこの病魔に国民は恐れ慄きました。海外で開発されたばかりのポリオワクチンは、当時国内では未だ使われていませんでしたが、

表4	1960-61年国内におけるポリオ大流行とワクチン導入の議論
1960年2月頃	北海道から北海道で始まったポリオの流行は全国に拡大し、国内の年間報告患者数は5,000名を超えた。
1961年1-3月	「行政指導」という形で、生後6か月から1歳半の児を対象に、Salkワクチンの「希望接種」を実施したが、当初の想定を大きく上回る申し込み者があった。
1961年4月頃	九州や各地でポリオ患者の再増加。テレビでは「患者発生数即日集計」の報道。
1961年6月10日	羽田空港にOPVの原液が到着(5万人分)
6月21日夕方	厚生省が1300万人分のOPV緊急輸入決定を発表 「(OPV導入に関する)責任はすべて私にある」(古井厚生大臣談話)
7月21日	OPV全国一斉投与開始(1300万人対象)
7月31日	500万人がOPV内服を済ませたこの頃より、ポリオ患者の発生は減少傾向に転じた

※上田 哲、「経緯」、社会政策1、1988年7月(1967年10月14日撮影)より全文公開URL: <http://www.geocities.jp/hokukaide/kanzetsu/e-mokuji.htm>

その緊急導入に関して、医学界のみならず国全体を巻き込んで議論が湧き上がりました。

1961年になり、ソークIPVの「希望接種」が実施されました。全国で多数の申し込みがあり、輸入されたIPVの本数では希望者全員に行き渡りませんでした。エンテロウイルス属のポリオウイルスは、夏に向かって流行します。春を迎える頃、患者数が増加してきました。テレビでは毎日「ポリオ患者発生数即日集計」が全国放送されました。国内各地で患者が発生し、国産IPVが検定不合格になったこともあり、ワクチンの供給は全く不十分でした。また、いつの時代にもある予防接種にはつきもののワクチン不信

を煽るニュースですが、IPV の接種を済ませた者からの発症も報告されました。

母親たちは、わが子をポリオから守りたい一心で、OPV の早期導入を求めて当時の厚生省に押し寄せました。前年の勢いに劣らないポリオ患者増加の中で、世論は海外で開発されて間もない OPV の緊急導入に積極的でした。そして、1961 年 6 月 10 日羽田空港に OPV の原液がまず 5 万人分到着しました。6 月 21 日夕方、古井厚生大臣による「(OPV 導入に関する) 責任はすべて私にある」という談話とともに、1300 万人分の OPV 緊急輸入が発表されました。6 月 26 日、最も大きな流行が認められていた九州で OPV の投与が始まりました。押し寄せるポリオ流行の波に押されるように、その後 OPV は各地で使われ、7 月 21 日には全国の子どもたちを対象とした国内一斉投与が開始されました。そして、ポリオ患者の発生が減少傾向に転じたのは、500 万人程度が OPV 内服を済ませたと推計される 7 月末のことでした。短期間のうちに流行を制圧した OPV の効果は絶大で、その後は定期接種として 2 回の接種が継続されましたが、わが国で再びポリオが流行することはありませんでした。

OPV と IPV

表5

OPV は経口投与できるという簡便さに加えて、強固な腸管局所免疫を付与し、優れた集団免疫効果を発揮します(表5)。世界各地で、OPV がポリオ流行を制御するめざましい威力が確認され、1960 年代以降、OPV は IPV を席捲し、世界中に普及しました。米国も定期接種に OPV を用いるようになり、北欧諸国など一部の国が IPV を継続した以外は、数十年にわたって世界におけるポリオ予防の主役は OPV でした。

OPVとIPVの比較

	OPV	IPV
接種後の腸管局所免疫	強力に獲得される(○)	獲得の期待は薄い(▲)
接種後の血中中和抗体	良好に上昇(○)	非常に良好に上昇(○)
便からのワクチン株ウイルス排泄	あり(▲)	なし(○)
ワクチン関連麻痺(VAPP)の発生	数百万接種に一例有り(▲)	なし(○)
ワクチン由来株の伝播(cVDPV)	あり(▲)	なし(○)
集団免疫効果(Herd Immunity)	あり(○)	期待は薄い(▲)
高温暴露によるワクチンのダメージ	失活著明(▲)	失活する(▲)
投与方法	経口で簡便(○)	注射が必要(▲)
他のワクチンとの混合製剤製造	期待薄い(▲)	可能(○)
価格	安価(○)	高価(▲)

*長所に○、短所に▲を付した

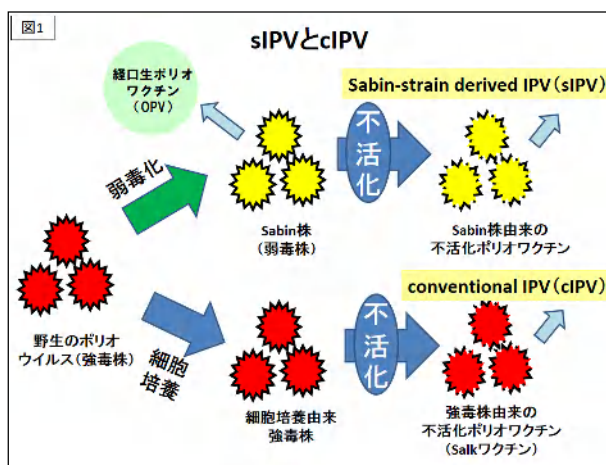
(中野貴司:ポリオウイルス、日本小児感染症学会編「日常診療に役立つ小児感染症マニュアル2012」,東京医学社。)

ただし、OPV には副反応であるワクチン関連麻痺 (vaccine-associated paralytic poliomyelitis, VAPP) という弱点があります。発生頻度は数百万接種に 1 例程度と高いわけではありませんが、OPV 弱毒株が宿命として持つ病原性の復帰であり、回避できない安全性の懸念事項です。ポリオが流行していた頃は、OPV の素晴らしい予防効果は何よりの恩恵でした。しかし、ポリオ流行が制御されてくると、VAPP はより問題視されるようになりました。1990 年代終盤頃から再度 IPV への転換を行う国が増え、ポリオ流行が無い先進諸国では定期接種として IPV が用いられるようになりました。

わが国で、野生株ポリオウイルスによる麻痺患者は 1980 年を最後に発生していません。欧米諸国が OPV から IPV への移行を進める中で、わが国の IPV 導入は 10 年以上の遅れをとりました。いわゆる「ワクチンギャップ」のひとつですが、2012 年 9 月から単独 IPV 製剤、11 月から DPT と IPV の四種混合ワクチン (DPT-IPV) が使われるようになりました。OPV から IPV への転換を求めるわが国での世論は急速に盛り上がり、その過程が急ピッチで進んだために、当初は様々な戸惑いや製剤供給への懸念もありましたが、移行して 2 年以上を経過した現在、状況は落ち着いてきています。

sIPV と cIPV

わが国の IPV は、成分として用いられる株の違いにより 2 つの種類があります (図 1)。ひとつはソークラが初めて IPV を開発した頃から使われている株で製造した conventional IPV (cIPV) で、野生株ポリオウイルスを不活化してワクチンを製造することから wild strain derived IPV (wIPV) とも呼称されます。もうひとつはセービンの OPV 弱毒株を不活化して製剤化された Sabin-strain derived IPV (sIPV) です。sIPV は、世界で初めてわが国で実用化されました。単独 IPV 製剤は cIPV で、わが国の四種混合ワクチン (DPT-IPV) は 2015 年 2 月の時点では 2 製剤とも sIPV が用いられています。

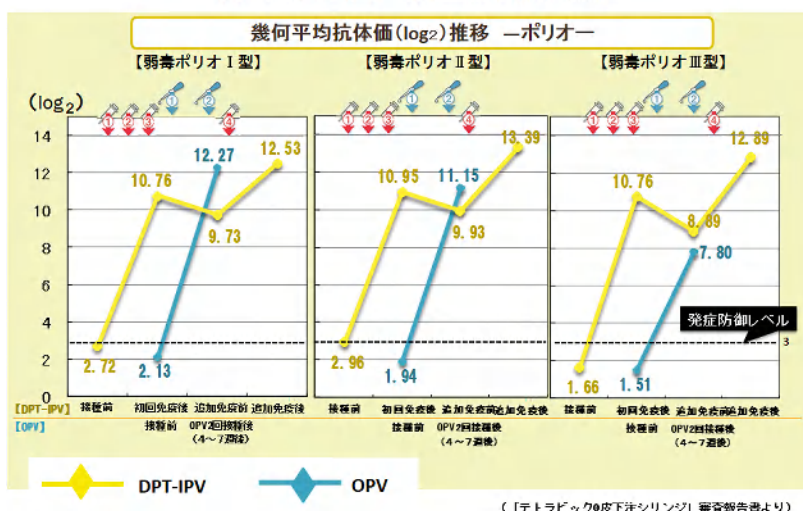


単独 IPV、DPT-IPV ともに良好な免疫原性を有し、規定回数の接種により、発症防御レベルである 8 倍以上の血中中和抗体価が獲得されます (図 2)。DPT-IPV では、承認時の臨床試験として OPV2 回接種との比較も行われましたが、同等あるいはそれ以上の免疫原性を有するという結果でした。

また、sIPV で誘導される免疫で野生強毒株ポリオウイルスによるポリオを防御でき

図2

DPT-IPV, OPV接種後のポリオ中和抗体価推移 (テトラビック®第Ⅲ相臨床試験)



るかということがしばしば議論されます。臨床試験においては、野生株由来のポリオウイルスに対する中和抗体価も併せて測定されており、その結果では交叉反応性はあると考えられています。

不活化ポリオワクチンの安全性については、単独 IPV は、海外ですでに長年にわたって広く用いられ、安全なワクチンと位置づけられています。わが国の臨床試験でも、問題となる重篤な副反応の報告はありませんでした。DPT-IPV の国内臨床試験では、対照群である DPT 接種群との間で、注射部位の局所反応、発熱などの全身反応が比較検討されました。その結果、DPT-IPV は、DPT と比較して同等に安全なワクチンと考えられました。

ポリオワクチンの接種スケジュール

定期接種であるポリオワクチンは、通常は DPT-IPV を用いて接種が行われます。生後 3 か月以上 90 か月未満の者が定期接種の対象であり、3 か月齢になったら出来るだけ早くに接種を開始することが望ましいのです。標準的には、初回免疫として 4 週間の間隔で 3 回の接種を行い、その後追加免疫として初回免疫終了後おおむね 1 年後に 1 回の接種を行います。すなわち、現行のスケジュールは計 4 回接種です。

海外諸国でも定期接種として乳児期に IPV が接種されますが、多くの国では 2 歳以降に追加の接種を行います (表 6)。小学校就学前や 10 代に追加接種を実施する場合があります。米国やスウェーデンは、通算の接種回数は計 4 回でわが国と同じですが、4 回目の接種はわが国より年

表6

海外諸国の不活化ポリオワクチン接種スケジュール

接種スケジュール	月齢	国名
2回+1回+1回	月齢2. 4+6~18カ月+4~6歳 月齢3. 5+11~12カ月+5~6歳	米国 スウェーデン、スロバキア、イタリア、ノルウェー、 デンマーク、フィンランド アイスランド ギリシャ
	月齢3. 5+12カ月+14歳 月齢2. 4+6~18カ月+4~6歳	
3回+1回+0回	月齢2. 4. 6+18カ月 月齢3. 4~5. 6+12~18カ月	スペイン スロベニア
3回+0回+1回	月齢2. 4. 6カ月+4歳 月齢2. 3. 4カ月+4~6歳	オーストラリア、アイルランド、ポルトガル、韓国 英国
3回+1回+1回	月齢2. 4. 6+18カ月+4~6歳	スイス、オーストリア、カナダ、クロアチア、 イスラエル、ルーマニア ハンガリー、ベルギー、フランス、ルクセンブルク ドイツ チェコ共和国 オランダ エストニア、ラトビア、リトアニア
	月齢2. 3. 4+11~18カ月+5~7歳	
	月齢2. 3. 4+11~14カ月+9歳	
	月齢3. 4. 5+18カ月+10歳	
	月齢3. 4. 5+12カ月+4歳 月齢3. 4. 5. 6+18~24カ月+6~7歳	

厚生労働省：第3回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会研究開発及び生産・流通部会(平成25年7月19日)資料。
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000036w4i.html>

長で実施しており、例えば米国では「4歳以降」という規定があります。米国の接種スケジュールを参照すると、月齢 2 か月で 1 回目の接種、月齢 4 か月で 2 回目の接種、そして月齢 6 か月から 18 か月の間に 3 回目の接種を行って、その後 4 歳から 6 歳の間に 4 回目の接種というスケジュールです。初回免疫 2 回と追加免疫 1 回で基礎免疫が成立し、その後年長になってさらに 1 回の追加接種で確実な免疫付与、すなわち「2 回 + 1 回 + 1 回」で計 4 回の接種という印象を受けます。IPV を導入している国々の中で、2 歳以降の接種を実施していない国は、スペインやスロベニアなど数少ない状況です。

わが国でも 2 歳以降の追加接種に関する検討は行われており、厚生労働省において 2011 年から 2012 年に開催された「不活化ポリオワクチンの円滑な導入に関する検討会」、2013 年以降開催されている「厚生科学審議会 予防接種・ワクチン分科会 研究開発及び生産・流通部会」においても、①抗体保有率の経年変化の観察、②不活化ポリオワクチンの 5 回目接種の必要性及び必要な場合においてはその接種時期についての検討、が必要であるとされています。

ポリオ根絶計画

さて、最後にポリオ根絶計画の進捗状況に目を向けてみましょう（表 7）。1988 年に WHO 総会でポリオ根絶計画が採択された頃は、125 以上の流行国に 35 万例以上のポリオ患者が居ました。2000 年までの野生株ポリオウイルス根絶を目標に根絶計画が始まり、1990 年代に入ってまもなく南北アメリカ大陸から野生株ポリオウイルスは消滅しました。日本が属する WHO 西太平洋地域においても、1997 年カンボジアで発生した患者を最後に、土着のポリオウイルスは姿を消し、2000 年に京都で西太平洋地域からのポリオ消滅宣言が成されました。

表7	
ポリオ根絶計画の展開	
1988年	WHO総会でポリオ根絶計画を採択
	・Global Polio Eradication Initiative
	・当時、125以上の流行国に35万例以上の患者
	・2000年までの野生株ポリオウイルス根絶が目標
1999年	野生株ポリオウイルス2型による最終例
2000年	cVDPV 初の報告 (Hispaniola)
2011年1月	インドにおける最終例の野生株分離
2012年11月	野生株3型による最終例

当初の予定よりやや遅れたものの、目標が達成は可能と思われたポリオ根絶計画ですが、2000 年を過ぎてからの道のりは決してなだらかなものではありません。2000 年には、ハイチ・ドミニカのカリブ海諸国で、VDPV（ワクチン由来株の感染伝播）が明らかになりました。その後、世界各地域で VDPV は報告され、ナイジェリアを中心とした II 型ウイルスによる VDPV は何年にもわたって続く大規模なものでした。OPV を使い続ける限り、VDPV をゼロにすることはできません。

また、経済的な貧困、政治の不安定、内戦などが影響して、ポリオワクチンが十分に普及しない地域が世界中に存在し、ポリオ患者の発生は続きました。風評被害によるワクチン拒否の問題も指摘されました。2014 年は年頭から、中東やアフリカ地域において、国境を越えたポリオの拡大が報告され、WHO が 5 月に緊急声明を発表し、各国に予防接種の徹底など警戒を呼びかけたことは記憶に新しいと思います。

そのような困難な状況の中でも、人類の脅威であるポリオウイルスを地球上から駆逐する努力は、継続して行われています。その甲斐もあって、II 型の野生株ウイルスは 1999 年、III 型の野生株ウイルスは 2012 年 11 月を最後に分離されていません。また、一大流行地であったインドでも、2011 年 1 月以降は野生株ポリオウイルスによる麻痺

患者は出現していません。

根絶という目標の達成が待ち望まれる昨今ですが、その歩みを進める過程で、根絶計画においても IPV の導入が実践されようとしています（表 8）。すでに野生株は地球上から駆逐されたと考えられる II 型ウイルスについて、その VDPV 対策を含めて、IPV を用いて免疫を付与しようという戦略です。OPV に比べて高価で、製造に高度な技術が必要で、注射が必要なワクチンであり検討事項は数多くありますが、途上国での事情に十分配慮したうえで、IPV がその役割を果たしてくれることを期待したいと思います（表 9）。

表8

World Health Assembly declaration in 2012 (WHO)
“polio eradication constitute a global public health emergency”

↓

Polio Eradication and Endgame Strategic Plan 2013-2018

“introduction of at least one dose of IPV into routine immunization schedule”

“as a strategy to mitigate the potential risk of re-emergence of type 2 polio following the withdrawal of Sabin type 2 strains from OPV”

Polio Eradication and Endgame Strategic Plan 2013-2018
<http://www.polioeradication.org/resource/library/strategyandwork.aspx>
WHO: Weekly Epidemiological Record 89, 73-92, 2014.

表9

“WHO no longer recommends an OPV-only vaccination schedule. For all countries currently using OPV only, at least 1 dose of IPV should be added to the schedule”

途上国でのOPVスケジュールへのIPV組み込みに関して考慮すべき点

1. 最大限の免疫原性を発揮し
2. VAPPのリスクをできる限り少なくし
3. ワクチンカバー率や接種漏れに注意する

WHO: Weekly Epidemiological Record 89, 73-92, 2014.