

厚生科学審議会感染症分科会感染症部会

第3回

ポリオ及び麻しんの予防接種に関する検討小委員会

平成14年10月8日(金)

13:30 ~ 15:30

厚生労働省5F共用第7会議室

議 事 次 第

【議 題】

ポリオワクチンについて

【資 料】

ポリオワクチンに関する追加報告

(国立感染症研究所 ウイルスII部)

【参考資料】

報告書 (日本ポリオ根絶等委員会)

# ポリオワクチンに関する 追加報告

国立感染症研究所 ウイルスⅡ部

# <目次>

## 1. ポリオ生ワクチンの現状

## 2. ポリオワクチンの有効性について

### (1) 不活化ワクチンについての基礎的知見

- 1) 不活化ポリオワクチンの有効性
- 2) 不活化ワクチンによる抗体持続

### (2) 不活化ワクチンを使用する諸外国の状況

- 1) スウェーデン      2) フィンランド      3) オランダ
- 4) アイスランド    5) ノルウエー      6) フランス
- 7) アメリカ

## 3. ポリオワクチンの副反応について

### (1) 生ワクチンの副反応

### (2) 不活化ワクチンの副反応

## 1. ポリオワクチンの現状

ポリオウイルスはヒトに経口感染し、消化管の粘膜上皮細胞で増殖した後、扁桃やパイエル板といった局所のリンパ節を介して血液中に放出される。この状態をウイルス血症という。血中のウイルスの一部が血管・脳関門を突破して、中枢神経系に侵入し、とくに脊髄前角の運動神経細胞に感染し細胞病変を起して、その運動神経支配領域の運動筋肉の麻痺をきたす。この麻痺は生涯残存する。稀には延髄の呼吸中枢が冒され、死に到ることもある。

生ワクチンに使われている弱毒化ウイルスは強毒の野生株ウイルスが自然界で変異した株である。野生株同様に咽頭や腸管のリンパ組織の細胞で殖えるがその増殖能は低く、ウイルス血症にはなりにくい。更に血液・脳関門を突破する率はきわめて低く、かつ、脊髄の運動神経細胞に達したとしても細胞病変を起す度合いはさらに低くなる。

しかしながら、先進国等の流行がない地域においても、生ワクチン被接種者200万人に1人、また被接種者の周りの者(家族)400万人に1人程度の割合でワクチンウイルスによる麻痺(VAPP)を発症するケースが報告されている。また野生株の伝播が絶たれたとされた地域でも、ワクチン接種率が低下すれば、ワクチン変異株によるポリオの流行が起こりうる。実際、中米、エジプト、フィリピン、マダガスカル等で報告されている。

## 2. ポリオワクチンの有効性について

### (1) 不活化ポリオワクチンについての基礎的知見

#### 1) 不活化ポリオワクチンの有効性

不活化ワクチン接種後の抗体産生についてはP. L. Ograらの詳細な研究がある。不活化ワクチンを約1ヶ月間隔で3回接種して血清中の抗体の消長をみると、生ワクチンを同様のスケジュールで投与した場合と同じように1回目投与後1週間でIgG、IgMが上昇し始め、IgGは2、3回目の投与でさらに上昇するが、IgM抗体はむしろ下降する。生ワクチン接種後に見られる鼻咽頭や腸管からの粘膜型IgAの分泌は不活化ワクチン接種によっては誘導されないとされている。(資料1)しかし、不活化ワクチン接種者は非接種者に比べて、咽頭でのウイルスの増殖が抑制され、腸管での増殖は起こるが糞便への排泄期間の短縮が観察され、(資料2) 近年、不活化ワクチンを皮下接種することにより粘膜免疫を誘導する可能性が指摘されている。

もともと不活化ワクチンの有効性は1954年、米国のフランスによって、広範の野外実験によって証明された。40万の子どもをランダムに2分して片方には不活化ワクチンを、他方には偽ワクチンを接種した。偽ワクチンのグループでは70症例、不活化ワクチンを受けたグループでは11症例が麻痺を起した。さらに他の地域で20万人の子どもには不活化ワクチンを接種、他の20万人には接種せずに、ポリオ発生率を比較した。接種を受けなかったグループでは445人が発症したのに対して、受けた子供では71

例に麻痺が発生した。この結果から不活化ワクチンは麻痺性ポリオに対しては80-90%有効であると結論された。ちなみにこの野外実験に使われたワクチンは開発当初のソーク不活化ワクチンである。またこのような偽ワクチンをもちいる大規模実験は現在では不可能である。

その後、ヒューストンでの流行に際してのメルニックの調査では不活化ワクチン効果は96%であった。セネガルでの1型ポリオの流行時の調査ではDTP/不活化ワクチンの1回接種によって36%、2回接種によって89%の有効率が得られた。これも対照群と比べたポリオ発症阻止率である。

## 2) 不活化ワクチンによる抗体持続

ポリオワクチンによって得られる抗体の持続については古くから議論されている。生ワクチンが導入された当時は、少なくとも生ワクチンによって終生免疫が得られると考えられた。1990年以前はまだ世界的に流行があり、不顕性感染による免疫促進(ブースター)効果も抗体持続に寄与していたことが考えられる。不活化ワクチンについてもかつては同様な状況であったといえる。しかし、ポリオ根絶計画の進展に従って、先進国では自然感染の機会が著しく減少し、近年ではほとんど皆無となったので、自然感染によるブースター効果を除外した不活化ワクチンのみによる免疫持続について検討することがようやく可能になった。

不活化ワクチンによる抗体の持続に関するカナダでの調査結果では、生後2ヶ月の乳児に2ヶ月間隔で2回不活化ワクチンを接種して、その14ヶ月後に中和抗体価を測定した結果、抗体保有率(4倍以上の抗体価)は1型、2型は98%、3型は85%であった。そして、2回目接種から14ヶ月後に3回目の不活化ワクチンを接種すると、4-6歳までのすべての小児に、1-3型に対して抗体保有率は100%であった。また、スウェーデンのボチガーらはソーク不活化ワクチン4回接種(9、10ヶ月、2歳、10歳)して、18年後に中和抗体を調べたところすべて陽性であったと報告している(表1)。追加接種によって生ワクチンと同様に、かなり長期間抗体の持続が可能であることがわかる。

不活化ワクチンを採用している国では、基礎免疫として2回接種(生後2-3ヶ月以内に初回、約6週後に2回目接種)し、その後、追加接種を2回行って行っているが、追加接種の時期は国によってさまざまである。追加接種の時期については今のところ定説はない。

また2型野生株ウイルスによるポリオ患者は1999年以来世界中で発生していないことから単価ポリオワクチンの可能性もある。

表一 1 不活化ワクチン接種後の抗体維持

Study	IPV	n	Time of primary dose(mo)	Time of booster dose(yr)	Time after primary dose(yr)	% Testing positive for antibodies(GMT)		
						Type 1	Type 2	Type 3
Bottiger	IPV	250	9, 10	2, 10	18	100(217)	100(247)	100(181)
Faden	eIPV	27	2, 4, 12		4	100(230)	100(260)	100(240)
Guerin	eIPV	39	3, 4, 5	1.5, 5	5	194(62)	100(81)	195(40)
Stehlin	IPV	23	3, 4, 5	1.5, 5	8	195(30)	100(82)	195(42)
Swartz	eIPV	83	2, 4, 10		7	198(131)	100(116)	195(62)

(Plotkin S. A. et al, Vaccine 3rd, W. B Saunders Company, p356, 1999より)

1 Bottiger M. polio immunity to killed vaccine: An 18-year follow-up. Vaccine 8: 443-445, 1990.

2 Faden, H. et al. Long-term immunity to poliovirus in children immunized with live attenuated and enhanced-potency inactivated trivalent poliovirus vaccines. J. Infect. Dis. 168:452-454, 1993

3 Guerin, unpublished data Pasteur Merieux Lab. 1989

4 Stehlin, unpublished data Pasteur Merieux Lab, 1983

5 Swartz, personal communication, 1997

## (2) 不活化ワクチンを使用する諸外国の状況

### 1) スウェーデン

1957年以来一貫して不活化ワクチンを使用していて、1989年からはソークワクチンから強化不活化ワクチンに切り替えている。1962年までには、接種を拒否する宗教集団を除いて、土着の野生ポリオウイルスの循環はなくなっているが、子どもには抗体が維持されていることが証明されている。即ち、スウェーデンの子供に9M, 10M, 2Y, 6Yまたは10Yの4回不活化ワクチンを接種し、18歳の時抗体を調べた結果、3つの型とも100%の抗体保有率であった。(Bottiger Mら、表2)

### 2) フィンランド

1985年にソークワクチンから強化不活化ワクチンに替えている。初期のソークワクチン導入以来、1984年に10例のアウトブレイクが特殊な事情で起こった。これは「ワクチン中の3型の抗原性が低く、かつ接種率も80%に落ちていた。アウトブレイクはおそらくトルコからの3型変異ウイルスの浸入によるもので、そのウイルスはワクチンに使われている3型と抗原構造に違いがあるためにワクチンが効かなかった」もの考えられている。アウトブレイクを食い止めるために生ワクチンを一時的に導入したが、再び不活化ワクチン接種に戻している。その際、3型の改良のためスウェーデンの不活化ワクチン製法を採用した。この新しい不活化ワクチンはアウトブレイクのとき分離されたウイルスをよく中和することが証明されている。以後、ポリオは発生していない。

### 3) オランダ

1970年後半に独自の強化不活化ワクチンを製造して使っていたが、1982年からは通常の強化不活化ワクチンに切り替えている。接種を拒んでいるプロテスタント集団に過去2回アウトブレイクが起こったが、一般市民に拡がることはなかった。

### 4) アイスランド

1956年に不活化ワクチンを導入。1960年以来ポリオは発生していない。

### 5) ノルウェー

1950年代から不活化ワクチンを続けていたが、1965年に生ワクチンに切り替えた。すると6例のVAPPが発生したが、そのうち5例は接種歴がなく、1例は10年前に不活化ワクチン接種を受けていたという。ノルウェーでは1979年から再び不活化ワクチンを採用していて、今までに輸入症例を除き、ポリオは発生していない。(資料3)

### 6) フランス

ポリオが流行しているアフリカからの移民を多く受け入れている国であるが、不活化ワクチンによってポリオコントロールに成功している国である。1956年に不活化ワクチンでスタート、65年に生ワクチンを推奨ワクチンとし83年まで不活化ワクチン、生ワクチンが併用されていた。1983年からVerocell細胞でつくられた強化不活化ワクチンが正式に採用され、2、3、4、15-18ヶ月、5-6歳、11歳接種が推奨されている。95%の児が2年以内に4回の強化不活化ワクチンをうけている。VAPPは生ワクチンが使われていた時代には発生していたが、1983年以降全く発生していない。このあと4例の野生株ウイルスによる患者発生が非ワクチン接種者のあいだに散発例として報告されたが、1990年以降は皆無である。(資料4) 下水からポリオウイルスを分離する試みも行われているが、1988年以来ウイルスは見つかっていない。

### 7) アメリカ

米国は1997年までは生ワクチンの4回接種、1997年から1999年の3年間は不活化ワクチン2回+生ワクチン2回の併用接種(他に不活化ワクチン4回又は生ワクチン4回接種の選択も可能であった)とし、2000年から完全に不活化ワクチン4回接種に切り替えた。そして不活化ワクチン接種時には反対側の腕に同時にDPT(ジフテリア、百日咳、破傷風混合ワクチン)を接種している。不活化ワクチンは単独で使用されており、他のワクチンとの混合ワクチンはまだ認可されていない。

有効性に関しては、不活化ワクチンの2回接種(2ヶ月と4ヶ月)後、4倍以上の中和抗体価保有率はI型95~100%、II型97~100%、III型96~100%となった。18ヶ月で3回目の不活化ワクチンを接種することにより、更に抗体保有率は上昇し、4回目の接種を生後2年以内に行うと全ての型の抗体保有率は100%になった。産生された中和抗体の維持については、別の試験で2ヶ月と4ヶ月で2回の不活化ワクチン接種を受けた児が1歳になった時の抗体保有率はI型91~100%、II型97~100%、

III 型 93~94%であり、更に別の試験でそのような児が 18 ヶ月齢となった時には I 型 86~100%、II 型 95~100%、III 型 82~94%であった。(PDR; Physicians' Desk reference による)。

### 3. ポリオワクチンの副反応について

#### (1) 生ワクチンの副反応

生ワクチンは副反応の少ないワクチンである。しかし被接種者 200 万人に 1 人、また被接種者の周りの者(家族) 400 万人に 1 人程度の割合でワクチンウイルスによる麻痺 (VAPP) を発症する。

#### (2) 不活化ワクチンの副反応

不活化ワクチンは副反応の極めて少ないワクチンである。乳児に不活化ワクチンのみを筋肉内または皮下注射したとき現われる副反応として、0.5-1.5%に注射部位の発赤、3-11%硬結、14-29%圧痛が挙げられている。多くの国で採用されている DTP または Hib と不活化ワクチンとの混合ワクチンの場合には、特に不活化ワクチンの副反応が加算されることはないとされている(アベンチスーパスツール、コンノート研究所)。不活化ワクチンは 40 カ国以上で使用されていて、少なくとも 1 億 2 千 5 0 0 万人以上に接種されているが、製造所に寄せられる苦情として特定なカテゴリーに当てはまるものはない。とくに神経系の疾患としてギランバレー症候群との関係が懸念されたが、その頻度はバックランドと差がない。

米国のワクチン副反応届出システムに、不活化ワクチンが重症な疾患に関与しているとの報告はされていない。フランスでは 1990 年から 94 年までに 5600 万回接種が行われたが、ワクチン関連の重症例の報告はなかった。

最近のフランスと米国の不活化ワクチン市販後調査によると、接種部位の反応と発熱が記載されているが、同時に DTP のうち特に百日咳菌体を含むワクチンが接種されているので不活化ワクチンによるものかどうかははっきりしない。しかし、対照とした DTP のみの接種との副反応の出現率は同じである。その他に、ワクチンに起因するような臓器疾患の報告はない。