

健康文化

## 経口生ポリオワクチン

木藤 伸夫

昨年2012年9月1日にポリオ（急性灰白髄炎、小児麻痺）の予防接種が、経口生ポリオワクチン（oral poliovirus vaccine; OPV）から、注射により接種される不活化ポリオワクチン（inactivated poliovirus vaccine; IPV）に切り替えられました。また、11月1日からは3種混合ワクチン（百日せき、ジフテリア、破傷風）に不活化ポリオワクチンを加えた4種混合ワクチンの接種も始まりました。生ワクチンから不活化ワクチンに切り替えられたことで、これまで春と秋に集団接種されていたワクチン接種が、一年中いつでも受けられるようになります。今回は、これまで50年以上に亘って日本の子供たちをポリオという病気から守ってきた経口生ポリオワクチンについて紹介します。

1910（明治43）年、京都大学平井毓太郎教授により、日本で初めてのポリオ症例報告が児科雑誌に発表されました<sup>1)</sup>。その後ほぼ10年おきに流行を繰り返し、1938、40（昭和13、15）年には京阪神地方で大きな流行が起こり、日本でも目立つ流行病の一つになったようです<sup>1)</sup>。1947（昭和22）年の途中から届出制となり、全国のポリオ患者数が把握できるようになりました。図1は正式な記録が残されるようになった1947年以降の患者数を示しています。1949（昭和24）年には患者数3127人という流行が起こり、死者数は1074人にのぼりました。致命率34.3%、患者の3人に1人が無くなるという悲惨な状況でした。その後1951（昭和26）年の患者数4233人をピークに流行は収まったかのように見えます。米国のソーク（Salk）博士がホルマリンで不活化したポリオウィルスを使ったワクチン開発に成功したのが1953（昭和28）年、同年にセービン（Sabin）博士も組織培養により弱毒化したポリオウィルスが得られることを発表し、生ワクチン開発の基礎を築きました。ソークワクチン（不活化ポリオワクチン）の大規模接種が行われその有効性が確認されたのが1954（昭和29）年、その翌年から米国ではソークワクチンの一般使用が許可されました。このような状況のなか、日本では1958（昭和33）年頃より流行が再発し、1959（昭和34）年にはポリオが指定伝染病とされ法定伝染病と同等の対策がとられるようになります。1960（昭和35）年には北海道で夕張を中心に流行が起こり、5月から

11月までに1650人の患者が出て、106人が亡くなりました<sup>2)</sup>。流行は北海道以外に岩手、愛知、愛媛、福岡、宮崎でも起こり、全国の総患者数は5606人という大流行になりました(図1)。この時の大流行の様子や、翌年のポリオワクチン緊急輸入、一斉投与に至る経過は、当時NHK記者で、その後衆議院議員となった上田哲氏の著作に詳しく記録されています<sup>3)</sup>。

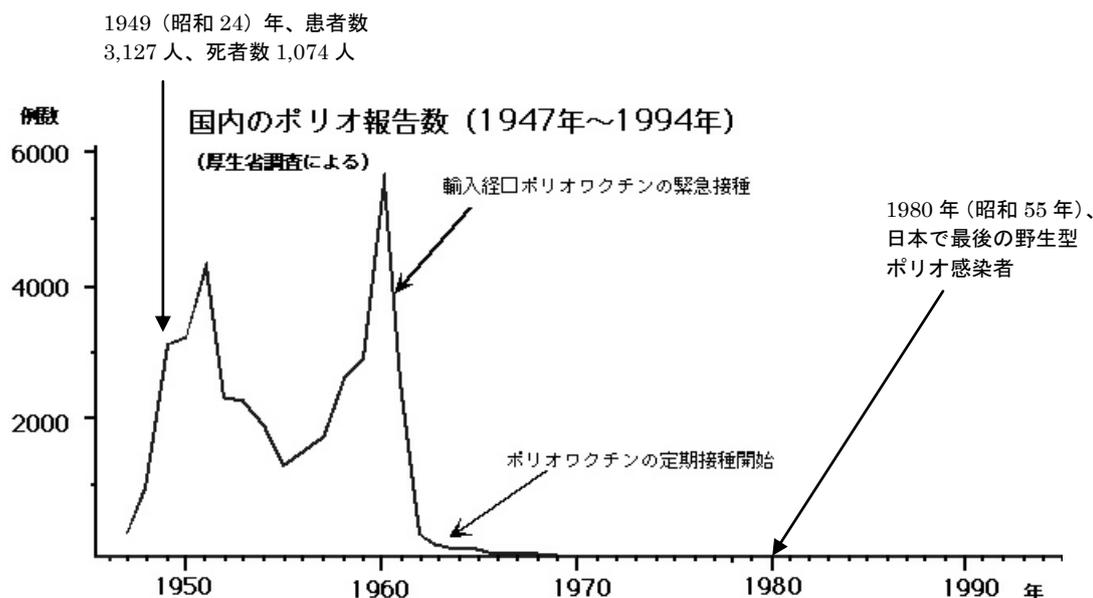


図1、国内ポリオ報告数

(感染症情報センター；<http://idsc.nih.go.jp/disease/polio/yobou.html>)

日本では1959年にソークワクチンを輸入し接種を始めていましたが、圧倒的に量が少なく国産化も進まないなか、水で薄めた1人分のワクチンを30人に接種して対応したり、病院によっては10倍以上の注射代金を取るまで現れたりする状況だったようです。翌年、1961(昭和36)年は春頃から九州を中心に流行が広がり、6月半ばに患者は1000人を超え前年の患者数を超える勢いとなり、流行期である夏場を前に大流行が予想されました。東京でも流行が始まり、ついに6月21日当時の古井善実厚生大臣は1300万人分の経口生ポリオワクチン(セービンワクチン)を緊急輸入すると発表しました。未承認の、しかも生きているウィルスを使った生ワクチンの緊急輸入を厚生省に決意させるほど、ポリオが社会問題化していたことを示しています。ソ連(当時)から1000万人分、カナダから300万人分輸入されたワクチンは、7月20日から全国の6歳未満の小児を対象に無料で投与されました。ソ連から輸入されたワクチンは

甘いボンボン状であったため人気があり、一度飲み込んだ後再び列に並ぶ子供まで出たとあります。緊急輸入決定の背景には、NHKを中心としたマスコミのキャンペーンや、全国の母親たちの強い要望があった事が記録されています<sup>3)</sup>。

ワクチンの一斉接種後、1961年には2436人発生したポリオ患者が、1962年には63人、1963年には20人と激減し、1980（昭和55）年長野県で患者が一人出たのを最後に、野生型ウィルスに感染したポリオ患者は日本からいなくなりました（図1）<sup>4)</sup>。ここで注意していただきたいのは、野生型ポリオウィルス感染者がいなくなったという点です。感染症流行予測調査事業によるポリオサーベイランスは1962年から始まり、毎年行われています。感染源調査と呼ばれる調査では健常児の糞便（2010年度は15都道府県、886検体）からウィルス分離を行っています。これと併せて、急性弛緩性麻痺（acute flaccid paralysis; AFP）患者を含むポリオ様疾患、その他の疾患などの患者に由来するポリオウィルスが解析されています。その結果、1981～2010年までの30年間で26件人のポリオ患者が発生しましたが、

全てワクチン株が原因でした。2010年の場合、経口生ワクチン接種後に急性弛緩性麻痺を起した3症例に由来する分離株も全てワクチン株でした<sup>5)</sup>。この事例から明らかですが、現在の日本には野生型のポリオウィルスは存在せず、予防接種に使用される弱毒ポリオウィルスのみ生存しているわけですが、ワクチン株による急性弛緩性麻痺を起す患者はいなくなりません。きわめて稀ですが、ワクチン接種の副反応として起こるポリオ様の麻痺はワクチン関連麻痺（vaccine associated paralytic polio; VAPP）と呼ばれ、経口生ポリオワクチンを使用する限りは避けて通れない問題になっています。

根本的な治療薬が無いため、ポリオ対策ではワクチン接種による感染予防が最も重要ですが、ワクチンには不活化ワクチンと経口生ワクチンがあります。それぞれ、ソークワクチン、セービンワクチンと呼ばれているものです。経口生ワクチンは血液中のウィルス中和抗体を上昇させるとともに、腸管での分泌型免疫グロブリンA産生も上昇させるため、腸管内でウィルスの増殖を抑える働きが不活化ワクチンよりも高いとされています。不活化ワクチンは血中抗体価を上昇させ、神経細胞へのウィルス伝播を抑制しますが、腸管免疫が不十分のため腸管でのウィルス増殖を完全に抑えることは難しいとされています。さらに、経口生ワクチンは安価で製造でき、接種に注射器などの器具を必要としないことから、1988年世界保健機関（World Health Organization; WHO）が提

唱した世界ポリオ根絶計画においても中心的な役割を果たしています。この計画は、経口生ポリオワクチンを集団接種することで、野生型ポリオウィルスの伝播を遮断しようとするものです。その結果、1991年以降南北アメリカ大陸では野生株によるポリオ患者は発生していませんし、日本が属するWHO西太平洋地域でも1997年のカンボジアでの患者を最後に患者から野生株は分離されていません。このように世界中から野生型ポリオウィルスは排除されつつあります。2013年8月現在、新たに野生型のポリオウィルスに感染した患者は世界中で177人です<sup>6)</sup>。パキスタン、アフガニスタン、ナイジェリアで地域性の流行が続いていましたが、今年はソマリアとケニアで新たな流行が発生し、100人を超える患者が出ています。ソマリアとケニアでは、一度は患者発生がなくなったのですが、今年再び新たな患者の発生を見ました。それでもここ数年新規の患者数は世界中で数百人ほどに抑えられているので、もう少しで野生型ポリオウィルスの感染者を地球上から無くすところまで来ています。この根絶計画で経口生ポリオワクチンが果たした役割はとてつもなく大きなものでした。しかし、ワクチン関連麻痺で述べたように、経口生ポリオワクチンを使う限り、突然変異により毒力を回復したワクチン株 (vaccine-derived poliovirus; VDPV) の問題は避けて通れません。実際にワクチン株による流行が起り麻痺の原因となった例が、エジプト、フィリピン、中国など数か国で報告されています<sup>7)</sup>。原因となったウィルスは、復帰変異により毒性が強くなったワクチン株で人から人へ伝播し、cVDPVs (circulating VDPVs) と呼ばれています。

これまでに人類が根絶した感染症に天然痘があります。天然痘を根絶できた理由として、病気にかかった人に発疹ができるため判別しやすい (患者を見つけやすい)、ウィルスに接触してから発病するまで比較的短時間で、感染者は必ず発症する (感染に気付かずに他人にうつす可能性が低い)、人だけが感染する、そして有効なワクチンが存在することがあげられます。人以外の動物に感染しないということは、自然界でウィルスが増殖できる場所は人の体内だけということになります。ポリオも自然界では人にしか感染せず、有効なワクチンも存在するので根絶には有利と考えられていました。天然痘ウィルスと大きく異なる点の一つは、ポリオは感染しても症状が出ない不顕性感染が多いことです。ポリオウィルス感染者の90%以上は無症状、あるいは風邪のような症状で済み、麻痺型ポリオを発病する人は感染者の1%以下といわれています。不顕性感染でも一定期間はウィルスを排泄するので、この間に免疫をもたない人にポリオをうつす可能性があります。もう一つの重要な相違点は、天然痘ウィルスがDNA

で遺伝情報を運ぶ DNA ウィルスであるのに対し、ポリオウィルスが RNA ウィルスであることです。同じ核酸でも DNA と RNA では突然変異が生じる割合が異なり、二本鎖 DNA (天然痘ウィルス) が 1 回複製される際に  $10^{-8} \sim 10^{-11}$  の頻度で塩基が変化するのに対して、一本鎖 RNA (ポリオウィルス) では  $10^{-3} \sim 10^{-4}$  の頻度で塩基の変化、すなわち突然変異が生じます。実際にはポリオウィルスが 1 回複製される毎におよそ 1 個の変異が起こるのに対し、天然痘では 1000 回~100 万回の複製が行われた時に一つの変異が入ると推定されます。ポリオウィルスが高い頻度で突然変異を起こすことがお分かり頂けたかと思います。ウィルスゲノムの突然変異をなるべく起こさないようにするには、ウィルスゲノムの複製、すなわち人体内でのウィルスの増殖をできるだけ少なくすることが重要となります。これを念頭に置いていただき、ポリオウィルスについて簡単に紹介します。

ポリオウィルスは血清型分類で 3 つの型 (1 型、2 型、3 型) があることが知られていて、すべてのポリオウィルスはこのうちのどれかに分類されます。経口生ポリオワクチンはこれら 3 種類の型の弱毒ウィルスを混ぜているので、接種後全ての型のポリオウィルスに対して免疫を獲得することができます。では、経口生ポリオワクチンに使われているウィルスは、どこが変異してヒトに病気を起こさない弱毒株になっているのでしょうか。ポリオウィルスは先に述べたように遺伝情報を RNA という核酸で運ぶウィルスで、小さい (pico) RNA ウィルスということで、ピコルナ (picorna) ウィルス科に分類され、経口感染して咽頭や腸内で増えるウィルス (エンテロウィルス) に属しています。この属のウィルスには、手足口病やヘルパンギーナなど、夏に主に乳幼児を中心に流行する病気の原因となるコクサッキーウィルスなどが含まれます。およそ 7500 塩基が連なった一本鎖のゲノム RNA (図 2)<sup>4)</sup> にカプシドと呼ばれる 4 種類のタンパク質が規則的に結合して正 20 面体のウィルス粒子が形成されます。ゲノム RNA はタンパク質の翻訳に関わるメッセンジャー RNA と同じ構造をしていて、3' 端 (図 2、右端) にポリアデニン (poly (A)) 配列をもっています。5' 端 (図 2、左端) と 3' 端のタンパク質に翻訳されない領域は非翻訳領域 (untranslated region: UTR) (5' UTR、3' UTR) と呼ばれ、5' 端の非翻訳領域は複雑な 2 次構造をしていると予想されています。特に図 2 で破線で囲った領域は、配列内リボソーム進入部位 (internal ribosome entry site: IRES) と呼ばれ、ウィルスタンパク質の翻訳や病原性に重要な領域であることがわかっています。VP1~VP4 が上述のカプシドタンパク質で、それ以外はウィルス RNA の複製に関わるタ

ンパク質や、タンパク質分解酵素（2A、3C）の遺伝子です。タンパク質分解酵素遺伝子がゲノムに含まれているのは、ポリオウィルスのゲノム RNA から1本の大きなポリペプチドが翻訳されるため、タンパク質分解酵素で個々の機能をもつタンパク質を切り出す必要があるからです。経口生ポリオワクチンで使われている弱毒ポリオウィルスは、1型株は親株である強毒株とゲノム全体にわたって57塩基の置換が起きていることが示されています<sup>7)</sup>。その中でウィルスの弱毒性に最も関わっているとされたのは、480番目のアデニン残基で、グアニンに置換していました。この480番目の塩基は図2のIRES内にあります。それ以外の弱毒性に関わるとされる変異は、VP4とVP3に1箇所ずつ、VP1に2箇所見つかっています。2型株ではIRESとVP1遺伝子の2つの変異が弱毒性に関連すると考えられていますが、弱毒性に関わる明瞭な実験結果は得られていません。3型では強毒株の親株と弱毒株で10箇所の塩基置換しか無かったため、詳細な分析が行われました。また、ポリオ様ワクチン関連麻痺（VAPP）患者から分離された株などとも塩基配列の比較がなされています。その結果、10箇所の変異のうち472番目のシトシンからウラシルへの変異（IRES内）、VP3とVP1内の計3箇所の変異が弱毒性に関わるとされています。このようにワクチンとして使われている株では、およそ7500あるRNA塩基のうち数ヶ所の変異が弱毒になった理由と考えられています。高頻度で起こる変異により、弱毒株は毒力を回復しポリオの原因になります。これを防ぐにはワクチン株の人体内での増殖（ウィルスの複製）を最小限に抑え、最終的にはその使用を止めるしかありません。

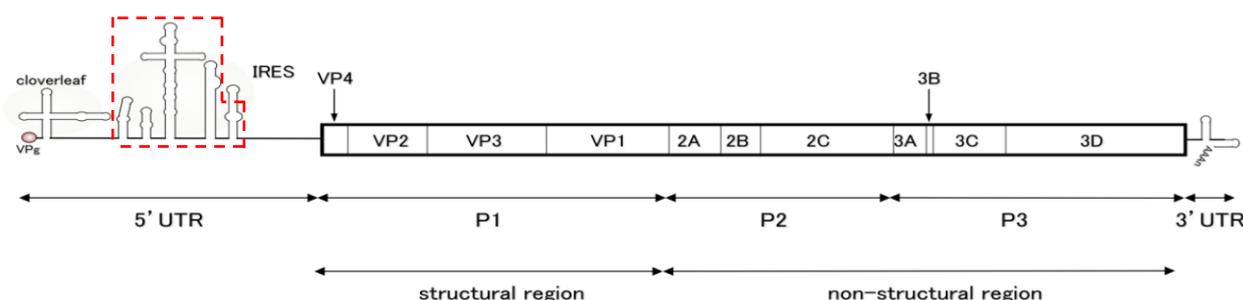


図2、ポリオウィルスゲノムの模式図（引用文献4を改変）

経口生ポリオワクチンはその名前の通り生きている弱毒ウィルスを接種するもので、接種を受けた人の咽頭や腸管などで増殖し糞便と共に排出されます。排出されたワクチンウィルスは下水中に検出され数週間生きていますが、この

間に免疫の無い人の体内に入ると、そこでさらに増殖します。経口生ワクチンが時期を決めて集団接種されている一つの理由は、一斉にワクチンを接種して人から人への伝播を最小限に抑えようという目的があるからです。ポリオには症状の出ない不顕性感染が多いことは先に述べましたが、患者のいない地域でもポリオウィルスが見つかることがあります。富山県では河川や下水のウィルス調査が継続して行われていますが、1993年以降見つかったポリオウィルスは全てワクチン由来株であることが知られています。しかし、その中に神経毒性を復帰させたウィルスが存在することが報告されており、ポリオウィルスに対する免疫が成立しているため発病に至らなかったと考えられています。2006年～2009年まで行われたサーベイランスでは、61株のポリオウィルスが分離されましたが(図3)、この中には毒力を復帰したと考えられる株は存在しませんでした<sup>8)</sup>。月別にみると4～7月、10～12月にウィルスが検出されていて、これは春期と秋期に行われる乳幼児へのワクチン集団接種時期(⇔)から約2か月の間に限られています。腸管から排出されたワクチン株は、少なくとも2か月経てば下水から消失すると考えられます。これとは別に、感染源調査として毎年日本各地の0～6歳の健常児糞便からウィルスの分離・同定が行なわれています。地域の経口生ポリオワクチンの集団接種日から2か月以上経過した時期に糞便検体を採取し、ウィルスの有無を調べます。2010年度は886検体が調べられ、2株のポリオウィルスが分離されましたが、いずれもワクチン株でした<sup>5)</sup>。以上の

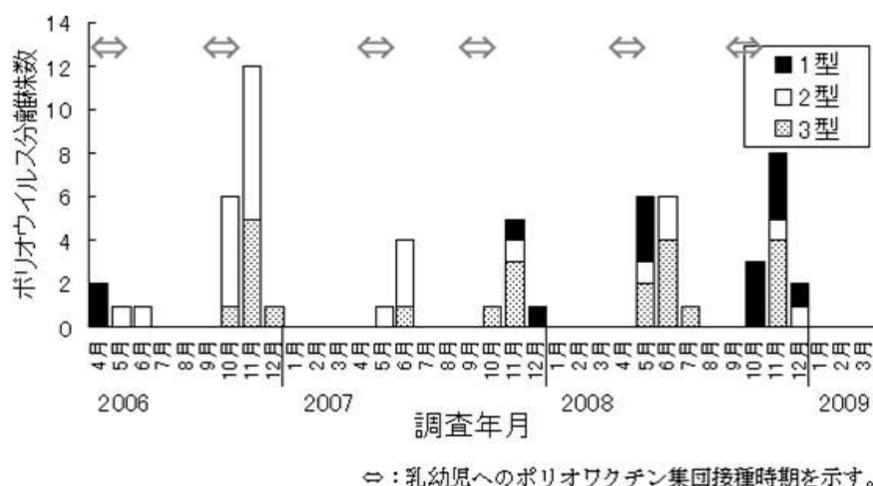


図3、下水流入水からのポリオウィルス検出状況(富山県)<sup>8)</sup>

結果から、人口を占めるかなりの人が免疫を持っている社会では、経口生ポリオワクチン接種後長期間にわたってワクチン株が伝播することは無いと考えられます。不活化ワクチンに切り替えられた日本では、やがてワクチン株の分離

件数も少なくなっていくと考えられますが、今後はポリオ流行地域からの野生株やワクチン株の輸入（輸入感染症）が起きないように監視する必要があります。

筆者の小学校の同級生にもポリオに感染し麻痺が残った子が一人いました。帰り道が一緒だったので時々一緒に下校しましたが、彼の家では共同の井戸を使い、その近くには共同のトイレがありました。微生物の教科書を読むたびに、彼の暮らしていた環境が、感染症の危険に富む場所としての記述にあまりにも当てはまることに驚きます。昭和30年代後半の日本は高度経済成長期に入ったとはいえ、その恩恵は地方には届いていませんでした。そのような時代に経口生ポリオワクチン接種は始まりました。不幸にして副作用で麻痺を起こした子供たちもいましたが、たくさんの子供がポリオから逃れることができました。昨秋生まれた筆者の初孫も、すでに不活化ポリオワクチンを加えた4種混合ワクチンの接種を受けています。副作用を心配することなく予防接種を受けることができるのは、確かに幸せなことです。

1960年に発生した北海道のポリオ大流行は、夕張岳の麓にある炭鉱の町大夕張（おおゆうばり）と呼ばれる地での流行に端を発したとされています<sup>1,3)</sup>。国内石炭生産量は、1961年度をピークに、以後石油への転換などで減っていきます。当時人口2万人を超えた町も1973年の三菱大夕張炭鉱の閉山以降人口が減り、1998年には残っていた住民全てが移転しました。今年完成予定の夕張シューパロダム建設に伴ってできた人造湖、シューパロ湖の湖底に沈むからです。経口ポリオ生ワクチン接種が行われた50年間は、高度経済成長、バブルの崩壊とその後の経済低迷期など、エネルギー事情や社会情勢が激しく変化した時代でした。経口生ワクチンの終了に合わせてるように、かつて北海道の住民を震え上がらせたポリオ流行の発端となった町も消えていきます。

最後に1年ほど前に産経新聞に掲載された、前国立感染研情報センター長の岡部信彦氏の「感染症と人の戦い、ポリオ生ワクチンへの鎮魂」という記事から、一部引用させていただきます。日本で30年以上もポリオが発生していないのは、経口生ポリオワクチンの投与によりポリオに対する免疫が高く保たれているためとし、「いわばVAPP（生ワクチンの副作用としておよそ100万人に1人発生する麻痺、筆者注）を発生した人々の犠牲の上に日本はポリオから守られてきたといっても良い。ポリオから逃れることのできた人々は、VAPPを発症し

た人々のことを忘れてはいけません。」としています。不活化ワクチンへの切り替えにより今後このような副作用は無くなると思われませんが、一日でも早く世界中からポリオが根絶され、後遺症に苦しむ子供たちがいなくなることを祈って止みません。

#### 参考文献

- 1) 川喜田愛郎編、「小児マヒ」、岩波新書、1961年
- 2) 北海道立衛生研究所報、**13**: 1-8、1963年
- 3) 上田哲、「根絶」  
(<http://www.geocities.jp/hokukaido/konzetu/e-mokuji.htm>)
- 4) ポリオワクチンに関するファクトシート（平成22年7月7日版）、国立感染症研究所
- 5) 平成22年度（2010年度）感染症流行予測調査報告書、国立感染症研究所
- 6) Polio Global Eradication Initiative  
(<http://www.polioeradication.org/Dataandmonitoring.aspx>)
- 7) Kew, OM, et. al., Annu. Rev. Microbiol., **59**: 587-635, 2005.
- 8) IASR (Infectious Agents Surveillance Report)、2009年7月号

(名古屋大学理学部准教授、生命理学専攻)