

# 1. 世界ポリオ根絶の失われた10年とポリオ根絶計画のこれから

清水 博之

国立感染症研究所 ウイルス第二部

世界ポリオ根絶計画は、当初、2000年までの根絶達成を目標としていた。しかし、目標から10年が経過した2010年においても、近い将来のポリオ根絶の目は立っていない。2010年現在、ポリオ常在国であるアフガニスタン、パキスタン、インド、ナイジェリア4カ国以外の国・地域では、地域固有の野生株ポリオウイルス伝播は認められていない。単価経口生ポリオワクチンの積極的使用にも関わらず、ポリオ常在国4カ国では、いまだ1型および3型野生株ポリオウイルス伝播が継続しており、ナイジェリアとインドに由来する野生株ポリオウイルスが、いったんポリオフリーを達成したアフリカ、アジア、ヨーロッパの国々へ、頻繁かつ広範な伝播を引き起こしている。さらに、ナイジェリアやインドのポリオ流行地では、2型ワクチン由来ポリオウイルス伝播が発生しており、一部地域における2型ポリオウイルスに対する集団免疫の低下が危惧されている。その一方、2009年には、北部ナイジェリアにおけるポリオ根絶活動指標の改善が報告されており、実際、2009-2010年にかけて、ナイジェリアの1型および3型野生株ポリオウイルス伝播は顕著に減少しつつある。さらに、ハイリスク地域における追加接種活動の質を改善し、より簡便化するための効果的な手段として、Sabin 1型と3型を含む二価経口生ポリオワクチンが2010年に導入された。2000-2009年の10年間、ポリオ症例数の上では顕著な減少は認められていないが、「世界ポリオ根絶の失われた10年」の間に得られた経験を十分に踏まえることが、世界ポリオ根絶計画を最終段階に進めるために必要とされる。

## はじめに

本稿では、世界保健機関（World Health Organization; WHO）を中心に進められている世界ポリオ根絶計画の現状と問題点について概説する。本誌前号で、宮村達男国立感染症研究所前所長が、ポリオ根絶計画の原理原則と現在の諸課題について、明快かつ詳細にまとめられているので<sup>1)</sup>、本稿では、この10年間のポリオ根絶計画停滞の原因に論点をしぼり、世界ポリオ根絶計画の今後の展望について、私見を交え解説する。

世界ポリオ根絶計画の基本戦略は、経口生ポリオワクチ

ン（oral poliovirus vaccine; OPV）の集団接種によって、野生株ポリオウイルス伝播を遮断することにある。WHOが世界ポリオ根絶計画を開始した1988年当時、毎年125カ国余において35万人程度のポリオ症例が発生していたと推定されているが、2009年の野生株ポリオウイルスによるポリオ確定症例数は、世界全体で1606症例と報告されている（2010年5月4日現在）。現在、地域固有の野生株ポリオウイルス伝播がいまだに継続しているポリオ常在国は、パキスタン、アフガニスタン、インド、ナイジェリアの4ヶ国となっている<sup>2)</sup>。ポリオ確定症例数とポリオ流行地域の推移でみる限り、ポリオ根絶計画の成果は2000年までは顕著であるが、その後の10年間は、多くの資金と公衆衛生リソースの投入にも関わらず、計画は一進一退を繰り返している（図1, 右上図）。とくに最近5年間は、1型および3型野生株ポリオウイルスが交互に流行を繰り返すとともに、ワクチン由来ポリオウイルス（vaccine-derived poliovirus; VDPV）によるポリオ症例も増加傾向にある（図2）。WHOが当初ポリオ根絶の目標とした2000年以降の10年を「ポリオ根絶計画の失われた10年」と表現すると言い過ぎであろうか。しかし、「ポリオ根絶計画の失われた10年」から

## 連絡先

〒208-0011

東京都武蔵村山市学園4-7-1

国立感染症研究所 ウイルス第2部 第2室

TEL: 042-561-0771

FAX: 042-561-4729

E-mail: hshimizu@nih.go.jp

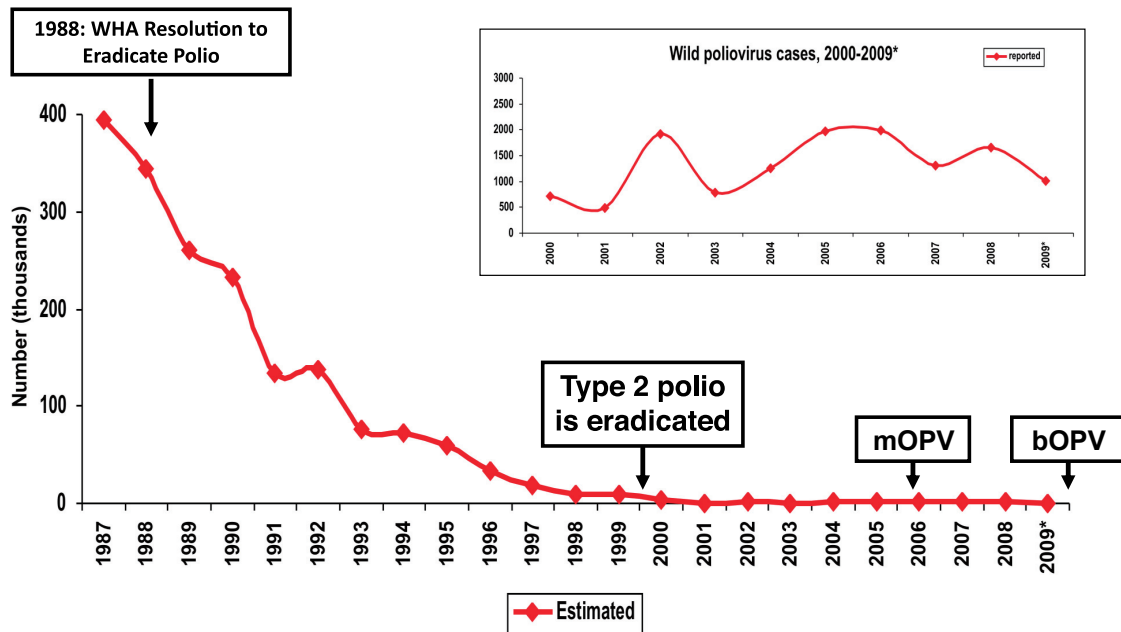


図1 全世界のポリオ症例数の推移

1987～2010年における世界的なポリオ症例数の推移。2000年以降10年間のポリオ症例数については、別スケールの図を右上に示した(WHO提供資料を一部改変)。

虚心に学ぶこと以外に、世界ポリオ根絶を達成する道筋は見えてこないと筆者は考える。

#### ポリオ常在国における野生株ポリオウイルス伝播の継続

この10年の世界ポリオ根絶計画停滞のもっとも大きな要因は、残されたポリオ流行地における野生株ポリオウイルス伝播の継続にある。世界中の他の地域において成功した trivalent OPV (tOPV) 接種の徹底による野生株ポリオウイルス伝播の遮断という、ある意味単純明快な予防接種戦略が、現在残されている野生株ポリオ常在国では、結果的には功を奏しなかった。その原因は単純ではなく、地域ごとに異なる要因が複合的に関与している。

#### 1) インド

2009年時点において、インドの野生株ポリオウイルス伝播地域は、北部に限られた地域、Uttar Pradesh 州西部と Bihar 州中部に、ほぼ限局されている(図3)。これらの地域では、tOPVによる頻回のワクチン接種キャンペーンの実施にも関わらず、1型および3型野生株ポリオウイルス伝播が継続し、tOPV頻回接種では結果的にウイルス伝播停止につながる十分な集団免疫が誘導されないことが臨床疫学研究により明らかされている<sup>3,4)</sup>。Uttar Pradeshにおける症例対象研究により、1型 monovalent OPV (mOPV) と tOPVの有効性を比較したところ、1型 mOPVは5回接種により78%の感染防御効果を示したが、同程度の防御

効果を示すためには14回のtOPV接種を必要とした<sup>4)</sup>。また、mOPVはtOPVと比較してウイルス排泄抑制効果が高く、ポリオウイルス伝播を効率よく制御することが示唆された<sup>5)</sup>。これらの臨床疫学研究の結果は、野生株ポリオ常在地域における現行のポリオワクチン戦略に応用され、mOPV導入に際しての理論的裏付けとされた。インドの野生株ポリオ流行地では、2005年の1型 mOPV導入により、1型野生株ポリオ症例が顕著に減少したものの根絶には至らず、2009年後半まで、1型野生株ポリオウイルスの伝播が継続している。その一方、同地域では2008～2009年にかけて、3型野生株によるポリオ症例が大幅に増加した(図2)。主として1型 mOPVを用いた Supplementary Immunization Activity (SIA)により、結果的に3型ポリオウイルスに対する集団免疫が低下したことが、3型ポリオ症例の増加につながった可能性が高い。また、2009～2010年にかけて、ナイジェリア北部同様、インド北部でも2型 VDPVの伝播が確認されており<sup>6)</sup>(表1)、tOPVによる定期予防接種率もともと低い同地域における、2型 VDPVの長期的伝播が危惧されている。インド北部の特定の地域で、なぜOPVによる免疫誘導が他の地域と比較して不十分なのかについては、いまだ多くの議論があり、その要因は科学的に解明されていない<sup>3,4,6-8)</sup>。緻密化の一方で過度に複雑化したワクチン戦略以前に、ワクチン接種キャンペーンの質やワクチン接種回数のモニタリング等、流行現場の実情に即した問題を指摘する意見も依然根強い<sup>6,7)</sup>。インド北部にお

表1 ワクチン由来ポリオウイルス(VDPV)によるポリオ流行(2000-2010年)

国(地域)	発生年	ポリオ症例数	血清型	ゲノム遺伝子組換え*	推定伝播期間
ハイチ・ドミニカ共和国 (ヒスパニオラ島)	2000-2001	21	1型	有	2.5
フィリピン	2001	3	1型	有	2.5
マダガスカル	2001-2002	5	2型	有	2.5
中国(貴州省)	2004	2	1型	無	1.0
マダガスカル	2005	3	2型	有	1.5
インドネシア	2005	46	1型	有	1.5
カンボジア	2005-2006	2	3型	有	2.0
ミャンマー	2006-2007	5	1型	有	2.0
エチオピア	2008-2009	4	2型	?	1.0
コンゴ民主共和国	2008-2009	16	2型	?	4.0?
インド(西部UP**)	2009-2010	12	2型	有	1.0
ナイジェリア	2005-2010	307	2型	有	5.0

\*非ポリオエンテロウイルスとのゲノム遺伝子組換えの有無

\*\* Uttar Pradesh 州

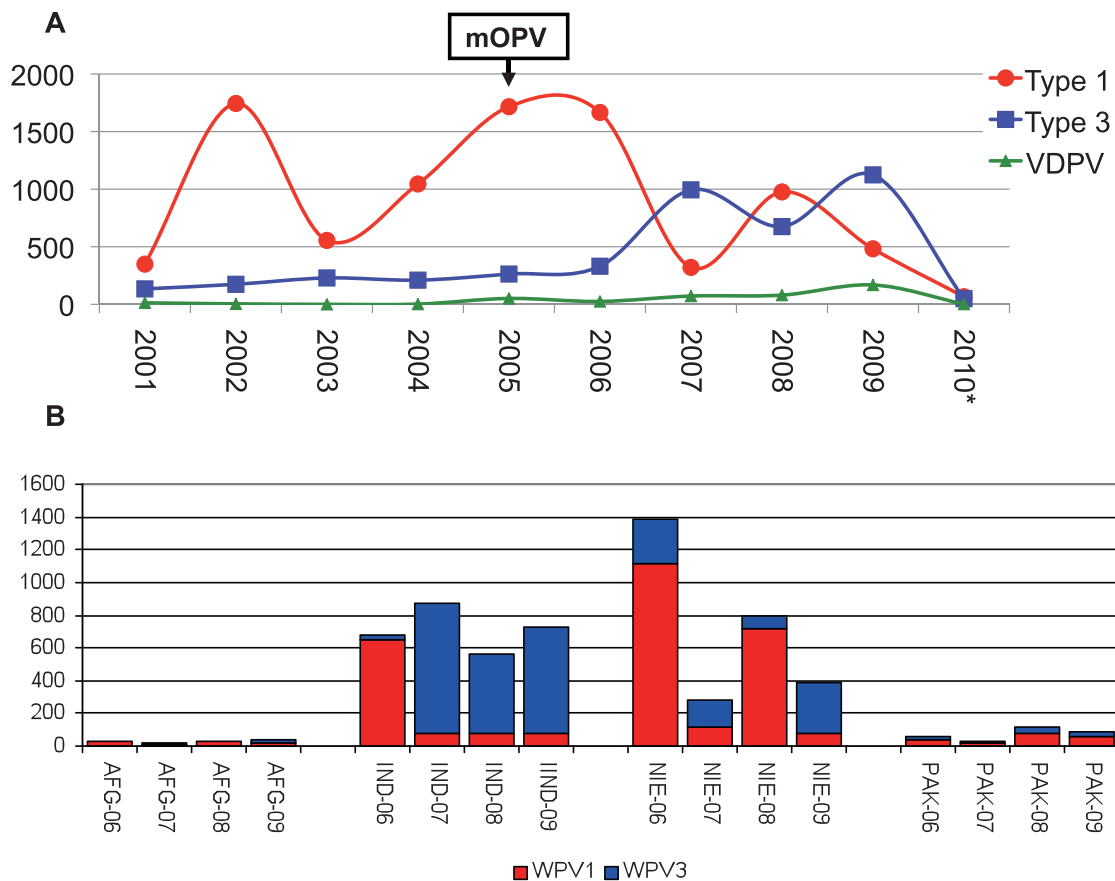


図2 1型, 3型野生株, および VDPV によるポリオ症例数

(A) 2001 ~ 2010 年におけるポリオ症例数を, 1 型および 3 型野生株, VDPV に分けて示した. (B) 野生株ポリオ常在国 4 カ国 (アフガニスタン (AFG), インド (IND), ナイジェリア (NIE), パキスタン (PAK)) における 1 型および 3 型野生株によるポリオ症例数の推移 (2006 ~ 2009 年) (WHO 提供資料を一部改変).

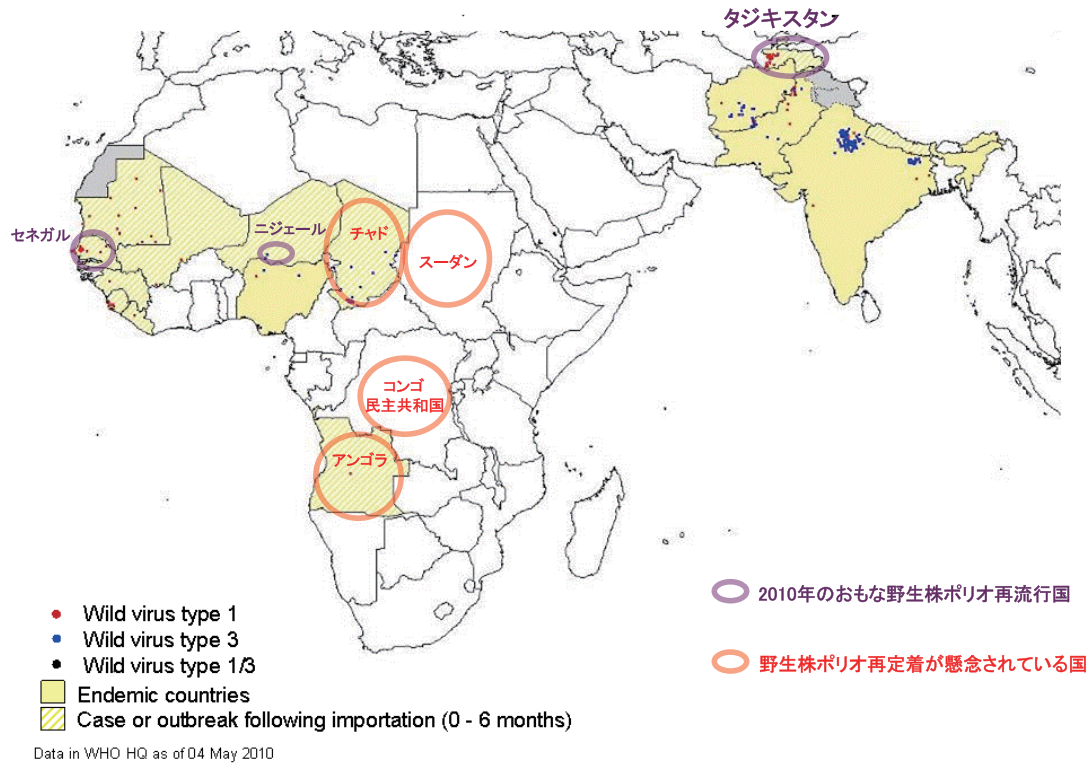


図3 確定ポリオ症例の分布

2009年11月5日～2010年5月4日の半年間における1型野生株(赤)および3型野生株(青)由来ポリオ症例の分布。ひとつのドットが1症例を示す(WHO提供資料を一部改変)。

る1型および3型野生株ポリオウイルス伝播の継続と2型VDPV流行の発生は、1型および3型mOPVを用いたSIAスケジュール至適化の困難さを改めて示した。そのため、インド北部では、2010年から1型および3型弱毒化株を含むbivalent OPV (bOPV)が導入された。1型および3型弱毒株を含むbOPVは、tOPVと比較すると、1型および3型ポリオウイルスに対して効果的に免疫を誘導し、mOPVとほぼ同等の有効性を示すとされている(図4)。bOPV導入による、よりシンプルなSIA戦略により、1型および3型野生株ポリオウイルス伝播を同時にコントロールすることが期待されている。

## 2) ナイジェリア

ナイジェリアは、2005年以降、アフリカ唯一の野生株ポリオ常在国であるとともに、周辺国を介して多くのアフリカ・アジア諸国へ、断続的に野生株ポリオウイルスを輸出し続けていることが問題視されている。インドとは異なり、ナイジェリア北部における野生株ポリオウイルス伝播継続のおもな要因は、もともと脆弱な公衆衛生基盤による低い定期予防接種率とポリオ根絶計画へのコミットメントの低さによる不完全なSIAキャンペーンにあるとされてきた。ナイジェリア北部では、2006-2007年のmOPV導入後も1

型および3型野生株ポリオウイルス伝播が継続しており、2005年以降、2型VDPVの長期伝播によるポリオ流行が、野生株流行地域とほぼ同じ地域で継続している(表1)<sup>9)</sup>。2005年と比較すると顕著な改善が認められるが、2007年時点での北部および北西部における4回以上OPV接種率は32%以下と推定されている<sup>10)</sup>。

とくに地方政府レベルでのポリオ根絶計画へのコミットメント強化のために行われた2009年2月の“Abuja Commitments to Polio”を含む様々な取り組みにより、ナイジェリア北部でのワクチン接種指標に明らかな改善が認められている(図5)。その結果を反映し、2009年後半以降、ナイジェリア北部の野生株ポリオ流行は沈静化しつつある。2010年のナイジェリアのポリオ確定症例は、いまのところ3型野生株による2例のみであり、1型野生株症例は2009年10月以来、半年以上報告されていない(図5)。2型VDPVによるポリオ症例も、2009年の153症例と比較して2010年は1例のみとなっている。ニジェール、チャド等、ナイジェリアの近隣国では、2010年になって1型あるいは3型野生株による新たなポリオ症例発生が報告されており(図3)、にわかに楽観視は出来ないが、アフリカにおけるポリオ根絶の進展にとって、ナイジェリア国内のポリオ症例数の顕著な減少には大きな期待が持たれる。

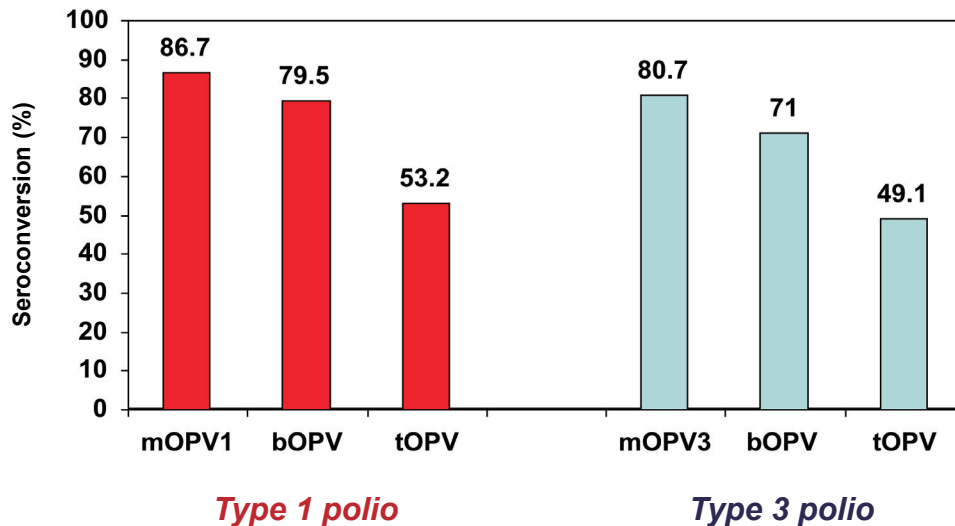


図4 ポリオ流行地における bOPV の有効性の検討

インドのポリオ流行地における1型および3型ポリオウイルスに対するOPVの有効性の比較。mOPV, bOPVあるいはtOPVを2回接種した後の、1型あるいは3型ポリオウイルスに対する中和抗体陽性率(%), (WHO提供資料を一部改変)。

### 3) パキスタンおよびアフガニスタン

国境を接するパキスタンおよびアフガニスタンでは、共通のウイルス遺伝子型の1型および3型野生株ポリオウイルス伝播が継続しており、パキスタン/アフガニスタンは、インドおよびアフリカとは独立した大きなひとつの野生株ポリオ流行地域となっている。2006年以降、パキスタン/アフガニスタンではポリオ症例数の顕著な減少は認められず、とくに2008年以降、症例数および伝播地域の増加傾向が認められる<sup>11)</sup>。この地域における野生株ポリオウイルス伝播継続の大きな要因は、以前より指摘されている通り、不安定な政情と悪化する治安により、一部ハイリスク地域において効果的なSIAが実施できないことにある。また、定期予防接種率の低さ、接種現場へのワクチン供給システムの不備、不十分なSIAのモニタリング、国際的なプロジェクトに対して非協力的な一部勢力の存在、等、様々な問題点が指摘されている<sup>12)</sup>。一部ポリオ流行地域では、インド北部同様、OPV頻回接種にも関わらずポリオを発症する症例が報告されており、パキスタンでもOPVの有効性についての検証が必要とされている。

### 4) 野生株ポリオ常在国に由来するポリオ再流行

2000年以降、いったんポリオフリーを達成した多くの国々で、野生株ポリオ流行国に由来するポリオ再流行が頻繁に発生している。2009年に限っても、西アフリカを中心とした19カ国において、1型あるいは3型野生株ポリオウイルスによるポリオ再流行が発生しており、1型野生株ポリ

オウイルスは、2010年にはこれまで10年間ポリオフリーを維持していたアフリカ最西端のセネガルまで達した(図3)。度重なるポリオ再流行の発生と広範な地域への野生株ポリオウイルスの伝播は、ポリオ再流行発生とoutbreak responseのモグラたたきのような繰り返しという点で、アフリカにおけるポリオ根絶計画にとって大きな負担となっている<sup>1,9)</sup>。アンゴラ、チャド、スーダン、コンゴ民主共和国等、公衆衛生基盤の脆弱な一部のアフリカ諸国では、輸入野生株ポリオウイルスが長期間定着する傾向が認められ、再定着国から周辺国への野生株ポリオウイルス伝播が報告されている。2009年後半以降のナイジェリア北部における野生株ポリオ症例数の減少は、この10年続いたナイジェリアからの野生株ポリオ輸出の大元を断つ意味で期待が持たれるが、アフリカ全体のポリオ根絶達成のためには、サーベイランスおよびoutbreak response体制の再構築を含めた野生株ポリオ再定着国に対する対策が、今後より重要となると考えられている。

### ワクチン由来ポリオウイルスによるポリオ流行

2000-2001年にかけて、1型VDPV伝播による大規模なポリオ流行が、ヒスパニオーラ島で初めて報告されて以来、VDPVによるポリオ流行の発生は、様々な地域で毎年のように報告されており、野生株ポリオ根絶前後におけるリスク要因として重要視されるに至った<sup>13-18)</sup>。この10年間に世界各地で発生したポリオ流行事例に由来するVDPV分離株のウイルス学的解析から得られた知見は数多い。なぜなら、ポリオウイルスワクチン株(Sabin株)はすでに全塩

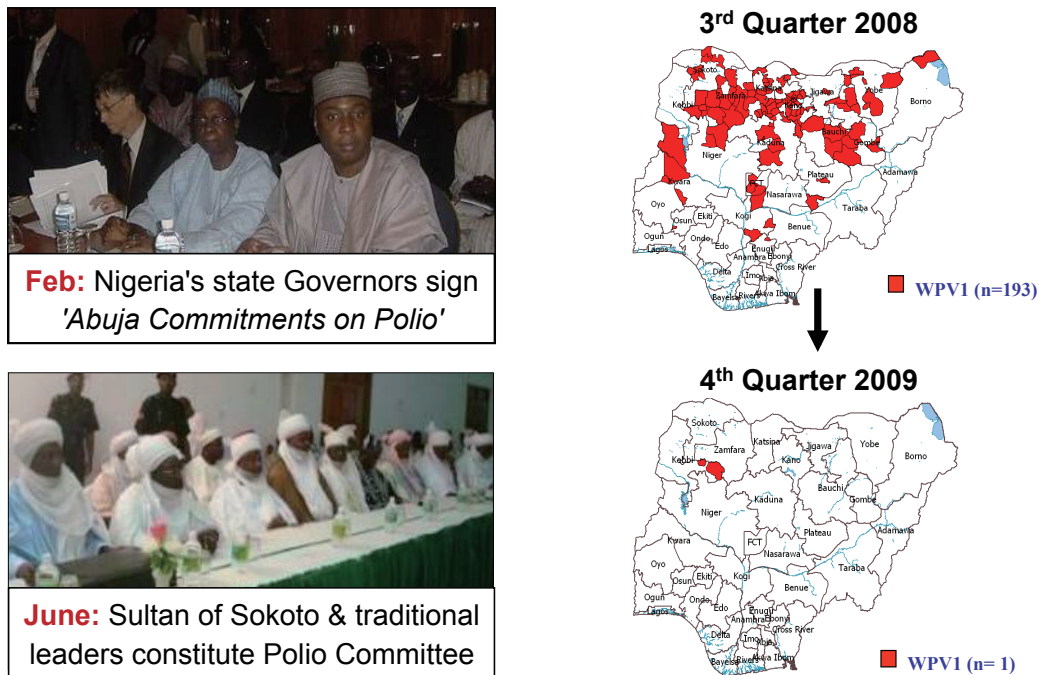


図5 ナイジェリアにおけるポリオ根絶の進展

2009年2月の「Abuja Commitments」(左上)等の取り組みにより、地方政府レベルでのポリオ根絶へのコミットメントの改善が認められた。2008年と比較すると2009年後半は、1型野生株ポリオ症例数と流行地域に大きな進展が認められる(右下)(WHO提供資料を一部改変)。

基配列が決定し、ウイルス学的性状が詳細に解析されており、ワクチン株からの変異を解析することにより、OPV接種後の伝播期間や他のエンテロウイルスとのゲノム遺伝子組み替えの頻度を容易に推定できる。2型VDPVによるポリオ流行の頻度が他の血清型より高いのは、2型ワクチン株が他の血清型と比較してヒト集団での伝播能に優れていること、あるいは、特定地域での2型ポリオに対する集団免疫の低下を反映していると考えられる(表1)。ポリオウイルスゲノムにおける弱毒化規定部位の解析およびVAPP発生頻度から、Sabin 1株は、他の血清型と比較した場合、弱毒化に関して遺伝的に安定であると考えられてきたが、1型VDPVによるポリオ流行の発生頻度は、2型VDPVとほぼ同等であった。中国貴州省の事例を除くと、他のすべての1型VDPVは、伝播過程で他のC群エンテロウイルスとゲノム遺伝子組み換えを起こした組み換えウイルスであることが明らかとなっている(表1)。頻繁かつ多様なエンテロウイルスとのゲノム遺伝子組み換えは、ポリオ(エンテロ)ウイルスの遺伝的多様性維持への寄与のみならず、ゲノム遺伝子組み換えが*in vivo*におけるウイルス適応に有利に働くことを強く示唆する<sup>16, 17, 19-23</sup>。このように、ヒト集団において長期間伝播したVDPVの解析は、培養細胞や感染動物実験では、いまだ解析が困難なヒト集団におけるポ

リオウイルス感染伝播および分子進化機構解明のための手がかりを提供するとともに、弱毒化ワクチン開発の新たなアプローチを考える上でも貴重である。

#### 西太平洋地域におけるエンテロウイルス71感染症の流行

我が国を含めたWHO西太平洋地域は、世界ポリオ根絶計画に関しては優等生といってもいい。1997年の1型野生株によるカンボジアの症例を最後に、地域固有の野生株ポリオ伝播は終息し<sup>24</sup>、すでに10年以上、野生株ポリオウイルスによるポリオ流行がない状態、いわゆるポリオフリーを維持している。しかし、西太平洋地域では、皮肉にも1997年3月の野生株ポリオ伝播終息とちょうど入れ替わるように、1997年4月から、サラワク地方を中心としたマレーシアで大規模な手足口病流行が発生し、多数の小児急性死症例が報告された<sup>25-29</sup>。その後、マレーシア、台湾、オーストラリア、ベトナム等、西太平洋の多くの地域で、急性死症例をとまなう大規模な手足口病流行が断続的に発生しており、現在にいたるまで、同地域における大きな公衆衛生上の脅威となっている<sup>30</sup>。最近では、2008年に、中国をはじめとした西太平洋地域の多くの国々、モンゴル、台湾、ベトナム、シンガポール等で広範な手足口病流行が発生した(図6)。中国本土では、2008年には126名、2009

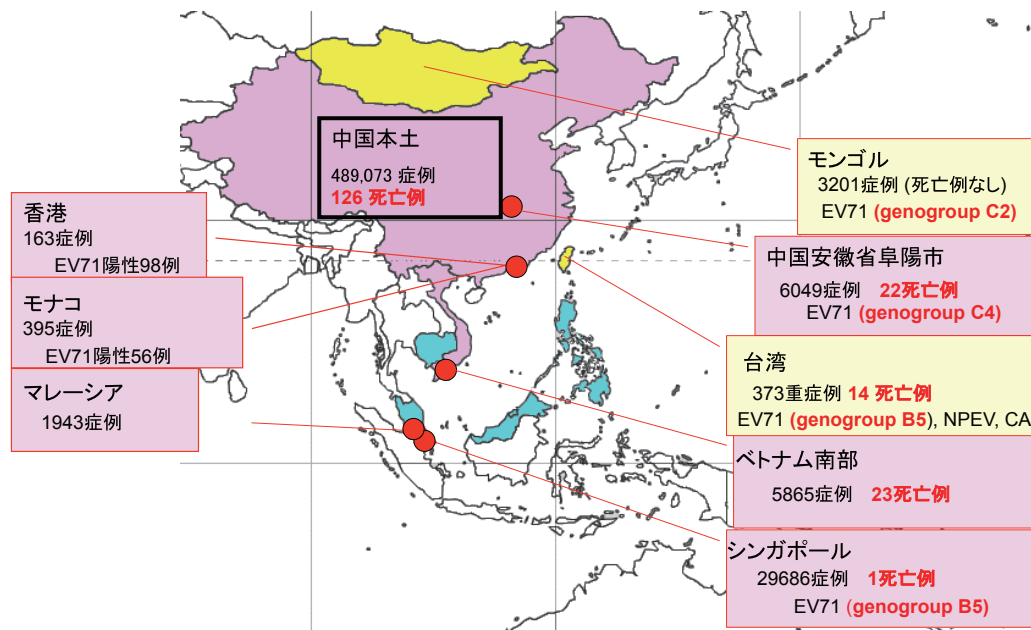


図6 WHO 西太平洋地域における手足口病流行

2008年に報告されたWHO西太平洋地域および周辺地域における手足口病流行。患者数・死亡数については、国・地域により疾患サーベイランスシステムや報告基準が異なるので、あくまで目安の数字である[Beijing International Symposium on Hand, Foot and Mouth Disease, 13 - 14 January, 2009 (Beijing, China) 発表資料を一部改変]。

年には353名の手足口病死亡例が報告されている<sup>31-33)</sup>。手足口病の主要な原因ウイルスであるエンテロウイルス71 (EV71)は、ポリオウイルスと同じエンテロウイルス属に属しており、死亡例を含む重症例の多くは、EV71感染による急性脳炎によることが明らかとなっている。EV71流行による急性死症例の多発を伴う手足口病流行は、不思議なことに西太平洋地域以外では、ほとんど報告されていないが、ポリオに替わる新たな中枢神経病原性の高いエンテロウイルス感染症と位置づけられている。西太平洋地域における近年の手足口病流行を把握するため、中国国内および西太平洋地域のWHOポリオ実験室ネットワークおよびエンテロウイルス実験室ネットワークが、EV71感染症の病原体サーベイランスにおいても重要な機能を果たした<sup>34)</sup>。我々は、1997年のマレーシアでの手足口病流行以来、西太平洋地域の多くのエンテロ・ポリオ実験室ネットワークと協力して、EV71の分子疫学的解析、ウイルス学的解析、病原性発現機構等の研究を継続しており<sup>27, 35-41)</sup>、これら一連の研究は、EV71特異的受容体PSGL-1の同定という、ウイルス学的にきわめて重要な発見につながった<sup>42, 43)</sup>。

西太平洋地域におけるポリオフリーの達成とその維持の経験は、疾患・病原体サーベイランス体制の確立、国内外の実験室ネットワークによる技術協力、将来的な感染症コントロールに寄与する高いレベルの基礎研究の推進、等を介して、同地域におけるエンテロウイルス感染症対策にも

着実に活かされている<sup>34)</sup>。

#### おわりに

「(2003-2008年の期間に調査したインドの)ポリオ疑い2761症例のうち、1061例(38.4%)が死亡、65例(2.4%)が追跡不能、1211例が残存麻痺(43.9%)、残りの424例(15.4%)が回復」<sup>44)</sup>これらの患者データは、残されたポリオ流行地ではポリオが、依然、大きな公衆衛生上の脅威であることを如実に伝えている。言葉を変えると、このようなきわめて貧しい公衆衛生環境を地球上に残していることが、いまだ、我々が世界ポリオ根絶を達成できない大きな要因ともいえる。いまのところ十分な情報は得られていないが、WHOヨーロッパ地域に属するタジキスタンにおいて、1型野生株ポリオウイルスによる大規模なポリオ流行が発生し、2010年4月末現在、12名の死亡例を含む171例のAFP症例(うち32名はポリオ確定症例)が報告されている(図3)<sup>45)</sup>。ポリオは、残された常在国や周辺国における現在進行形の公衆衛生上のリスクであるのみならず、ポリオフリー地域でも、常に野生株ポリオあるいはVDPVによるポリオ流行のリスクを有することは、「ポリオ根絶の失われた10年」における数多くのポリオ流行の経験から、すでに明らかになっている。

蟻田らは、2006年Science誌に掲載された論文により、これまでのWHO等によるポリオ根絶計画達成の前提に疑

問を投げかけ、途上国で重要とされる他の感染症対策も含めたポリオの「効果的なコントロール」の可能性について具体的な議論を開始することを提言した<sup>46)</sup>。その後、「効果的なコントロール」の実効性を批判し、主としてWHOによるポリオ根絶計画を指示する立場から、様々な学術論文が公表され、世界ポリオ根絶計画の基本方針継続の理論的根拠となっている<sup>47-49)</sup>。しかし、途上国に残された多くの感染症を出来る限り効果的かつ包括的な方法でコントロール（あるいは根絶）する戦略についての根本的な議論の必要性は、蟻田らの問題提起から4年が経過した現在も変わらないと筆者は考える。幸い、2010年は、ナイジェリアにおけるポリオ症例の大幅な減少およびインドにおける野生株伝播の減少により、蟻田らが「効果的なコントロール」の目安のひとつとした、年間500名のポリオ症例を下回る可能性が出てきた<sup>46)</sup>。この好機を活かし、世界ポリオ根絶達成につながるができるかどうか、「ポリオ根絶の失われた10年」における我々の経験が問われている<sup>50)</sup>。

### 謝 辞

本総説をまとめるにあたり、貴重なコメントを下された国立感染症研究所前所長宮村達男先生に深謝いたします。

### 文 献

- 1) 宮村達男. 世界ポリオ根絶計画から学ぶ感染症コントロールの根本. ウイルス 59: 277-286, 2009.
- 2) Progress toward interruption of wild poliovirus transmission--worldwide, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58: 308-312, 2009.
- 3) Grassly NC, Fraser C, Wenger J, Deshpande JM, Sutter RW, Heymann DL, Aylward RB. New strategies for the elimination of polio from India. *Science* 314: 1150-1153, 2006.
- 4) Grassly NC, Wenger J, Durrani S, Bahl S, Deshpande JM, Sutter RW, Heymann DL, Aylward RB. Protective efficacy of a monovalent oral type 1 poliovirus vaccine: a case-control study. *Lancet* 369: 1356-1362, 2007.
- 5) Grassly NC, Jafari H, Bahl S, Durrani S, Wenger J, Sutter RW, Aylward RB. Mucosal immunity after vaccination with monovalent and trivalent oral poliovirus vaccine in India. *J Infect Dis* 200: 794-801, 2009.
- 6) Arora NK, Chaturvedi S, Dasgupta R. Global lessons from India's poliomyelitis elimination campaign. *Bull World Health Organ* 88: 232-234, 2010.
- 7) Paul Y. Why polio has not been eradicated in India despite many remedial interventions? *Vaccine* 27: 3700-3703, 2009.
- 8) Paul Y. Polio eradication in India: have we reached the dead end? *Vaccine* 28: 1661-1662, 2010.
- 9) Progress toward poliomyelitis eradication--Nigeria, January 2008-July 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58: 1150-1154, 2009.
- 10) Jenkins HE, Aylward RB, Gasasira A, Donnelly CA, Abanida EA, Koleosho-Adelekan T, Grassly NC. Effectiveness of immunization against paralytic poliomyelitis in Nigeria. *N Engl J Med* 359: 1666-1674, 2008.
- 11) Progress toward poliomyelitis eradication - Afghanistan and Pakistan, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 59: 268-272, 2010.
- 12) Mushtaq MU, Majrooh MA, Ullah MZ, Akram J, Siddiqui AM, Shad MA, Waqas M, Abdullah HM, Ahmad W, Shahid U, Khurshid U. Are we doing enough? Evaluation of the Polio Eradication Initiative in a district of Pakistan's Punjab province: a LQAS study. *BMC Public Health* 10: 60, 2010.
- 13) Kew O, Morris-Glasgow V, Landaverde M, Burns C, Shaw J, Garib Z, Andre J, Blackman E, Freeman CJ, Jorba J, Sutter R, Tambini G, Venczel L, Pedreira C, Laender F, Shimizu H, Yoneyama T, Miyamura T, van Der Avoort H, Oberste MS, Kilpatrick D, Cochi S, Pallansch M, de Quadros C. Outbreak of poliomyelitis in Hispaniola associated with circulating type 1 vaccine-derived poliovirus. *Science* 296: 356-359, 2002.
- 14) Shimizu H, Thorley B, Paladin FJ, Brussen KA, Stambos V, Yuen L, Utama A, Tano Y, Arita M, Yoshida H, Yoneyama T, Benegas A, Roesel S, Pallansch M, Kew O, Miyamura T. Circulation of type 1 vaccine-derived poliovirus in the Philippines in 2001. *J Virol* 78: 13512-13521, 2004.
- 15) Kew OM, Wright PF, Agol VI, Delpeyroux F, Shimizu H, Nathanson N, Pallansch MA. Circulating vaccine-derived polioviruses: current state of knowledge. *Bull World Health Organ* 82: 16-23, 2004.
- 16) Kew OM, Sutter RW, de Gourville EM, Dowdle WR, Pallansch MA. Vaccine-derived polioviruses and the endgame strategy for global polio eradication. *Annu Rev Microbiol* 59: 587-635, 2005.
- 17) Wringe A, Fine PE, Sutter RW, Kew OM. Estimating the extent of vaccine-derived poliovirus infection. *PLoS One* 3: e3433, 2008.
- 18) Vaccine-derived polioviruses detected worldwide, January 2008-June 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 84: 390-396, 2009.
- 19) Arita M, Zhu SL, Yoshida H, Yoneyama T, Miyamura T, Shimizu H. A Sabin 3-derived poliovirus recombinant contained a sequence homologous with indigenous human enterovirus species C in the viral polymerase coding region. *J Virol* 79: 12650-12657, 2005.
- 20) Jiang P, Faase JA, Toyoda H, Paul A, Wimmer E, Gorbalenya AE. Evidence for emergence of diverse polioviruses from C-cluster coxsackie A viruses and implications for global poliovirus eradication. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104: 9457-9462, 2007.
- 21) Rakoto-Andrianarivelo M, Guillot S, Iber J, Balanant J, Blondel B, Riquet F, Martin J, Kew O, Randriamanalina B, Razafinimpiasa L, Rousset D, Delpeyroux F. Co-Circulation and Evolution of Polioviruses and Species C Enteroviruses in a District of Madagascar. *PLoS Pathog* 3: e191, 2007.
- 22) 清水博之: ポリオウイルスとエンテロウイルスにおけるゲノム遺伝子組換え. *臨床とウイルス* 26: 149-158, 2008.
- 23) Jegouic S, Joffret ML, Blanchard C, Riquet FB, Perret C, Pelletier I, Colbere-Garapin F, Rakoto-Andrianariv-



- elo M, Delpyroux F. Recombination between polioviruses and co-circulating Coxsackie A viruses: role in the emergence of pathogenic vaccine-derived polioviruses. *PLoS Pathog* 5: e1000412, 2009.
- 24) Hagiwara A, Yoneyama T, Yoshii K, Yoshida H, Shimizu H, Wada J, Thanh NT, Van Tu P, Miyamura T: Genetic analysis of wild polioviruses towards the eradication of poliomyelitis from the Western Pacific Region. *Jpn J Infect Dis* 52: 146-149, 1999.
  - 25) Chan LG, Parashar UD, Lye MS, Ong FG, Zaki SR, Alexander JP, Ho KK, Han LL, Pallansch MA, Suleiman AB, Jegathesan M, Anderson LJ. Deaths of children during an outbreak of hand, foot, and mouth disease in sarawak, malaysia: clinical and pathological characteristics of the disease. For the Outbreak Study Group. *Clin Infect Dis* 31: 678-683, 2000.
  - 26) Ho M, Chen ER, Hsu KH, Twu SJ, Chen KT, Tsai SF, Wang JR, Shih SR. An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan. Taiwan Enterovirus Epidemic Working Group. *N Engl J Med* 341: 929-935, 1999.
  - 27) Shimizu H, Utama A, Yoshii K, Yoshida H, Yoneyama T, Sinniah M, Yusof MA, Okuno Y, Okabe N, Shih SR, Chen HY, Wang GR, Kao CL, Chang KS, Miyamura T, Hagiwara A. Enterovirus 71 from fatal and nonfatal cases of hand, foot and mouth disease epidemics in Malaysia, Japan and Taiwan in 1997-1998. *Jpn J Infect Dis* 52: 12-15, 1999.
  - 28) McMinn PC. An overview of the evolution of enterovirus 71 and its clinical and public health significance. *FEMS Microbiol Rev* 26: 91-107, 2002.
  - 29) Bible JM, Pantelidis P, Chan PK, Tong CY. Genetic evolution of enterovirus 71: epidemiological and pathological implications. *Rev Med Virol* 2007.
  - 30) Qiu J: Enterovirus 71 infection: a new threat to global public health? *Lancet Neurol* 7: 868-869, 2008.
  - 31) Fan Y, Lili R, Zhaohui X, Jianguo L, Yan X, Rong Z, Yaqing H, Ge B, Shili Z, Jianwei W, Jin Q. Enterovirus 71 Outbreak in P. R. China, 2008. *J Clin Microbiol* 2009.
  - 32) Zhang Y, Tan XJ, Wang HY, Yan DM, Zhu SL, Wang DY, Ji F, Wang XJ, Gao YJ, Chen L, An HQ, Li DX, Wang SW, Xu AQ, Wang ZJ, Xu WB. An outbreak of hand, foot, and mouth disease associated with subgenotype C4 of human enterovirus 71 in Shandong, China. *J Clin Virol* 44: 262-267, 2009.
  - 33) Ministry of Health P.R China (<http://www.moh.gov.cn/publicfiles//business/htmlfiles/wsb/index.htm>)
  - 34) 清水博之. WHO Enterovirus Collaborating Center の役割と機能. *ウイルス* 59: 43-52, 2009.
  - 35) Shimizu H, Utama A, Onnimala N, Li C, Li-Bi Z, Yu-Jie M, Pongsuwanna Y, Miyamura T: Molecular epidemiology of enterovirus 71 infection in the Western Pacific Region. *Pediatr Int* 46: 231-235, 2004.
  - 36) Nagata N, Shimizu H, Ami Y, Tano Y, Harashima A, Suzaki Y, Sato Y, Miyamura T, Sata T, Iwasaki T: Pyramidal and extrapyramidal involvement in experimental infection of cynomolgus monkeys with enterovirus 71. *J Med Virol* 67: 207-216, 2002.
  - 37) Nagata N, Iwasaki T, Ami Y, Tano Y, Harashima A, Suzaki Y, Sato Y, Hasegawa H, Sata T, Miyamura T, Shimizu H: Differential localization of neurons susceptible to enterovirus 71 and poliovirus type 1 in the central nervous system of cynomolgus monkeys after intravenous inoculation. *J Gen Virol* 85: 2981-2989, 2004.
  - 38) Arita M, Shimizu H, Nagata N, Ami Y, Suzaki Y, Sata T, Iwasaki T, Miyamura T: Temperature-sensitive mutants of enterovirus 71 show attenuation in cynomolgus monkeys. *J Gen Virol* 86: 1391-1401, 2005.
  - 39) Arita M, Nagata N, Iwata N, Ami Y, Suzaki Y, Mizuta K, Iwasaki T, Sata T, Wakita T, Shimizu H: An attenuated strain of enterovirus 71 belonging to genotype A showed a broad spectrum of antigenicity with attenuated neurovirulence in cynomolgus monkeys. *J Virol* 81: 9386-9395, 2007.
  - 40) Arita M, Ami Y, Wakita T, Shimizu H: Cooperative effect of the attenuation determinants derived from poliovirus sabin 1 strain is essential for attenuation of enterovirus 71 in the NOD/SCID mouse infection model. *J Virol* 82: 1787-1797, 2008.
  - 41) Arita M, Wakita T, Shimizu H: Characterization of pharmacologically active compounds that inhibit poliovirus and enterovirus 71 infectivity. *J Gen Virol* 89: 2518-2530, 2008.
  - 42) Nishimura Y, Shimojima M, Tano Y, Miyamura T, Wakita T, Shimizu H. Human P-selectin glycoprotein ligand-1 is a functional receptor for enterovirus 71. *Nat Med* 15: 794-797, 2009.
  - 43) 西村順裕, 清水博之. エンテロウイルス 71 受容体としての P-selectin glycoprotein ligand-1 の同定. *ウイルス* 59, 195-204, 2009.
  - 44) Grassly NC, Jafari H, Bahl S, Durrani S, Wenger J, Sutter RW, Aylward BR. Asymptomatic wild-type poliovirus infection in India among children with previous oral poliovirus vaccination. *J Infect Dis* 201: 1535-1543, 2010.
  - 45) WHO Regional Office of Europe: Polio situation update from Tajikistan ([http://www.euro.who.int/communicablediseases/outbreaks/20100429\\_1](http://www.euro.who.int/communicablediseases/outbreaks/20100429_1))
  - 46) Arita I, Nakane M, Fenner F. Public health. Is polio eradication realistic? *Science* 312: 852-854, 2006.
  - 47) Grassly NC, Fraser C, Wenger J, Deshpande JM, Sutter RW, Heymann DL, Aylward RB. New strategies for the elimination of polio from India. *Science* 314: 1150-1153, 2006.
  - 48) Thompson KM, Tebbens RJ. Eradication versus control for poliomyelitis: an economic analysis. *Lancet* 369: 1363-1371, 2007.
  - 49) Emerson CI, Singer PA. Is there an ethical obligation to complete polio eradication? *Lancet* 375: 1340-1341, 2010.
  - 50) Mohamed AJ, Ndumbe P, Hall A, Tangcharoensathien V, Toole MJ, Wright P. Independent evaluation of major barriers to interrupting poliovirus transmission. EXECUTIVE SUMMARY, 2009. ([http://www.polioeradication.org/content/general/Polio\\_Evaluation\\_CN.pdf](http://www.polioeradication.org/content/general/Polio_Evaluation_CN.pdf))

# The lost decade of Global Polio Eradication and moving forward

**Hiroyuki SHIMIZU**

Department of Virology II  
National Institute of Infectious Diseases  
4-7-1 Gakuen, Musashimurayama-shi  
Tokyo 208-0011, Japan  
E-mail : hshimizu@nih.go.jp

The Global Polio Eradication Initiative was aimed to eradicate poliomyelitis by the year 2000, however, polio eradication is still not in sight even in 2010, over 10 years after the initial target date. In 2010, indigenous transmission of wild polioviruses has been interrupted throughout the world except four countries, Afghanistan, Pakistan, India, and Nigeria. Despite the intense use of monovalent oral polio vaccines, type 1 and type 3 wild polioviruses still circulate in the four remaining polio-endemic countries, and multiple importations of wild polioviruses have also occurred extensively from Nigeria and India to a number of previously polio-free countries in Africa, Asia, and Europe. Furthermore, the emergence of type 2 vaccine-derived polioviruses has raised concerns about low level of immunity against type 2 poliovirus in some polio-endemic areas like Nigeria and India. On the other hand, operational improvements in 2009 were reported in high-risk states in northern Nigeria and transmission of type 1 and type 3 polioviruses in Nigeria is markedly declining from 2009 to 2010. Moreover, bivalent oral polio vaccine containing Sabin 1 and Sabin 3 strains has been introduced in 2010 as a promising tool to improve and simplify the supplemental immunization activities in high-risk areas. Although there was no apparent decline in the annual number of polio cases in 2000-2009 globally, it would be critical to review our experience during “the lost decade of global polio eradication” to move forward into the final stage of global polio eradication.