

計畫編號：DOH92-DC-2024

行政院衛生署九十二年度自行研究計畫

免疫不全病人繁殖出疫苗衍生小兒麻痺第 I 型病毒基因演化

研究報告

執行機構：疾病管制局

研究主持人：孫蕙芝

研究人員：陳豪勇、楊志元、王聖帆、林永政

執行期間：92 年 1 月 1 日至 92 年 12 月 31 日

* 本研究報告僅供參考，不代表衛生署疾病管制局意見 *

目 錄

	頁 碼
封面	1
目錄	2
中文摘要	3
英文摘要	4
前言	5
材料與方法	5-8
結果	8-10
討論	10-11
結論與建議	12
參考文獻	13-14
圖	15-18
表	18-21

摘要

2001年4月疾病管制局經接到由林口長庚醫院通報的急性無力肢體麻痺(AFP)個案，此個案為免疫不全的小兒麻痺，歷經11個月採取到咽喉拭子1件及8件糞便檢體，分別在發病日後5、17、18、52、54、179、224、261、337，整條基因序列與沙賓疫苗株第一型差異為1.80%至2.96%。

由這些分離到病毒基因並沒有發生基因重組現象，部分核苷酸及胺基酸突變從沙賓疫苗株第一型反回到原先的野生株(Mahoney)，推估服苗時間在發病日前約590天，與最後一次服OPV(567天)時間接近，估算演化率每年1.2%。

此為台灣首例免疫不全的疫苗相關性小兒麻痺個案，持續性排出病毒，如果在全球根除小兒麻痺病毒後停止施打疫苗，則很有可能由iVDPV造成類似cVDPV所引起之感染，本研究之發現可提供未來後小兒麻痺根除時代疫苗接種策略之科學性參考。

中文關鍵詞

疫苗衍生性的小兒麻痺病毒、小兒麻痺病毒、5'非轉錄區

ABSTRACT

In April 2001, CDC Taiwan received an individual case report of AFP from Linkou Chang-Gung Memorial Hospital. This individual was later diagnosed as an immunodeficiency poliovirus infection case. From then on in the following 11 months, one throat swab and eight stool specimens were collected from this particular case at day 5, 17, 18, 52, 54, 179, 224, and 337, respectively, after the onset of the disease. The sequence of the entire gene of each isolate was compared with that of Sabin Vaccine Type I, and the differences spread in a range from 1.80% to 2.96%. Since these isolates showed no signs of genetic recombination, we assume that there are parts of the nucleotide and amino acids having gone through enough mutations to convert the non-infectious vaccine strain back to the original wild Mahoney strain. We estimated that it should take about 590 days to complete such a procedure, and it was indeed quite close to the time elapsed from the child's last taking of OPV vaccine till the onset of the disease in the child. We figure the evolution rate involved to be around 1.2% per year.

This happened to be the first immunodeficiency and vaccine related polio case in Taiwan. Evidently, the patient will keep on excreting the virus for 11 months. It raises a problem, however, in case polio vaccination is no longer in practice after global eradication of polio, because it is very possible such iVDPV would cause polio infections similar to cVDPV. This finding should be a science-based reference for the post-polio eradication vaccination strategy formulation.

Key words: vaccine-derived poliovirus (VDPV)、poliovirus、5' non-coding region

前言

人體受到小兒麻痺病毒或其它腸病毒感染侵襲後，會引發免疫系統產生中和性抗體[1, 2]，一般人被小兒麻痺病毒感染(感染途徑為糞便經口傳染)，在腸道內停留時間約為 4 至 8 星期[3]，最後病毒隨著糞便排出體外，服用口服型小兒麻痺疫苗(Oral Poliovirus vaccine, OPV)後，引起疫苗有關的小兒麻痺(VAPP)在健康者比率低，所以疫苗被認為是非常安全，但免疫不全者比正常人罹患 VAPP 高出 3000 倍，疫苗株在這些人體內存活時間很長，甚至有些病例因此導至死亡[4]。近來研究發現沒有症狀的免疫不全病人或免疫不全者發生與疫苗有關的小兒麻痺症狀，可排泄出病毒持續長達 10 年之久，因此免疫異常者應避免口服小兒麻痺疫苗(OPV)及暴露於接受疫苗的接觸者，只是這些小孩往往要到年紀較大時才容易被發現，但這時可能已經接種過疫苗。

公元 2001 年 4 月由台灣急性無力肢體麻痺監測系統，發現一個案 8 歲男童病患出現疫苗相關的小兒麻痺(VAPP)四肢嚴重麻痺，採集不同發病時間的糞便檢體，經糞便處理標準程序，接種於 RD、L20B 及 Hep-2 細胞培養，產生細胞病變(CPE)後，收取病毒，以多價小兒麻痺病毒抗體中和，分離到小兒麻痺病毒第 I 型病毒株，再經反轉錄聚合酵素反應 (reverse transcriptase polymerase chain reaction、RT-PCR) 放大，5' non-coding region 及 VP1, VP4, VP3, VP4 等各區域[5-7]，確定有預期的 PCR 產物後，以基因定序方式來分析比較其組成。

材料與方法

1. 免疫不全病人

此個案係 1993 年出生，完成口服小兒麻痺疫苗五劑(圖一)，分別

為 2、4、6、15 個月及 6 歲，當時都沒有發生任何異常，但於 2000 年 4 月 6 日(國小二年級)出現發燒、咳嗽、流鼻水至診所就醫，4 月 9 日開始出現左手麻痺現象，右上肢及兩邊下肢也陸續無力，4 月 12 日無法行走，即在宜蘭博 x 醫院住院(4/10 至 4/13 日)，後因吞嚥困難於 04 月 13 日轉送林口長庚兒童醫院住院。4 月 25 日經 AFP 調查委員報告描述如下:發生麻痺、呼吸急促、發燒 38°C、四肢無力、眼臉下垂、咳嗽、吞嚥困難、舌頭無力，二頭肌、三頭肌、旋後肌、膝蓋皆無反射。腦脊髓液檢查(CSF)檢查白血球為 67，其中淋巴球佔大多數，葡萄糖為正常值，蛋白質為 125.7，腦脊髓液及血液之細菌及病毒培養結果均為陰性。醫師最初認為是腸病毒重症，立刻靜脈注射免疫球蛋白治療，但患者麻痺狀況未改善呈不對稱的麻痺，從檢體中分離到小兒麻痺病毒第 I 型病毒株。同年 5 月檢測個案免疫抗體之力價，血清中 IgG 為 720 mg/dl (正常值:608~720mg/dl)，IgA<5.88 mg/dl (正常值:33~236mg/dl)，IgM 為 7.78 mg/dl (正常值:43~207mg/dl)，CD4/CD8 值 0.3(正常值:1.42~1.90)，6 月再測 IgG 為 270 mg/dl,並經臨床醫師的診斷才証實此為免疫不全病人。

2. 病毒分離及型別鑑定

採到病患發病日後第 5 天的咽喉拭子及第 17、18、52、54、179、224、261、337 天糞便檢體(採檢日分別為 2001 年 4/14,4/26,4/27,5/31,6/2,10/5,11/19,12/26 及 2002 年 3/12)，檢體經標準程序處理[11]後，接種至 RD、L20B 和 Hep-2 細胞中，進行病毒分離，觀察到有產生細胞病變(CPE)後，得到 9 個病毒株，之後用多價小兒麻痺抗血清中和試驗分型。

3.小兒麻痺病毒基因定序

RNA 的萃取

經過分型後之小兒麻痺病毒第 I 型病毒株使用 QIAmp viral RNA Kit (Qiagen) 進行 RNA 抽取，取 140 μ l 病毒培養液加入 560 μ l Buffer AVL，混合均勻，在室溫下作用 10 分鐘，再加入 560 μ l 絕對酒精混合，上述混合液分兩次通過 QIAmp spin columns，column 以 Buffer AW1 及 AW2 清洗，最後用 60 μ l 純水將 RNA 溶出。

反轉錄聚合酵素連鎖反應(RT-PCR)

採用單管單一步驟 RT-PCR 方法[8]，於 PCR 反應管內加入 5 μ l 的病毒 RNA，並加入正、反股引子(primer)20 μ M (表二)，0.2mM 的 dNTP，2 mM 氯化鎂，Tris-HCl，10 U 的核酸抑制酵素，5 U 的聚合酵素，最後以蒸餾水將總量調為 50 μ l，以 42 $^{\circ}$ C，30 min 的 RT 反應，先合成 cDNA，再連續進行 PCR，其反應程序如下: 95 $^{\circ}$ C，3min 變性後，以 94 $^{\circ}$ C 30 秒，50 $^{\circ}$ C 30 秒和 70 $^{\circ}$ C 1 分鐘，進行 35 個次反應，最後在 70 $^{\circ}$ C 作用 10 分鐘。

定序分析

使用螢光核酸定序試劑組 ABI PRISM Big Dye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Kit (Applied Biosystems) 標記核酸產物。取適量核酸模板、3 μ l premix(包括 Tris-HCl buffer, pH9.0, MgCl₂, dNTP mix, labeled A dye terminator , C dye terminator , G dye terminator, T dye terminator, Ampli Tag DNA polymerase FS with thermally stable pyrophosphatase)、3.2 pmole 核酸引子，由美國 CDC 提供[4,16,17]，與適量水混合均勻使總體積為 10 μ l 。移至反應器中 96 $^{\circ}$ C 1 分鐘預熱，再以 96 $^{\circ}$ C 10 秒、50 $^{\circ}$ C 5 秒、60 $^{\circ}$ C 4

分鐘進行 25 次循環反應，反應完成後停止在 4°C。

反應產物以酒精沈澱法純化

每支微量離心管中加入 10 μ l 蒸餾水, 60 μ l 無水酒精及 5 μ l 125mM EDTA, 均勻混合後於室溫下靜置(避光)15 分鐘, 以 15000 g 離心 20 分鐘, 以 tip 吸除含游離螢光物之上清液, 然後每管加入 70% 酒精 70 μ l, 放置 4°C 冰箱 5 分鐘後 15000 g 離心 5 分鐘。最後以真空乾燥機將反應物乾燥, 上機前溶於 10 μ l Hi-Di formamide 中。利用 ABI model 3730 自動核酸螢光定序儀作雙向定序分析。

族譜分析(phylogenetic analysis)

以電腦軟體 molecular evolutionary genetics analysis(MEGA) version 2.1 畫 VP1、P1 和 ORF 的基因演化樹, 採 neighbor-joining 分析方法, 並重複計算(bootstrap)1,000 次。

推估服苗時間

收集之檢體與第一型小兒麻痺疫苗株基因距離(genetic distance)相關性, 9 個時間點和第一型小兒麻痺疫苗株差異百分比畫圖, 以 ORF 區域使用迴歸分析, 推算免疫不全者最近服苗時間。

結果

分離的 9 個小兒麻痺病毒株基因分析在 5' 非轉錄區有 742 個核甘酸主要負責調控基因的複製與表現, 它的 internal ribosome entry site(IRES) [14] 位於第 130 至第 600 個核甘酸間, 5' 非轉錄區由 6 個 domains 形成 stem-loop 結構, domain II、IV、V 主要負責轉譯, 在 5' 端 130 個核甘酸之前及 600 個核甘酸之後有部分缺失(deletion)時不影響轉譯效果, 不同時間點所分離出 9 支小兒麻痺病毒第一型病毒株, 在 domain I 內第

26 核甘酸(除從發病日第 18 天分離之小兒麻痺第一型病毒外、D18)皆由 guanine(G)變成 adenine(A)。 domain IV 內第 344 核甘酸(除 D18 外)由 U 變成 C,第 355 核甘酸全部由 U 變成 C,核甘酸 480 位置在 stem-loop V 其核甘酸由 G 變成 A,使其神經毒性增高[15,16](表一)。此外在此 5' 非轉錄區 742 個核甘酸序列中除了 D17 株外,其餘在第 667 位置缺失(deletion)8 個核甘酸,D5 於第 667 及 695 分別掉了 8 個及 22 個核甘酸(圖二)。核甘酸 G26A,U355C,G480A 已突變成與 Mahoney strain 相同。

P1 區域是譯碼結構蛋白,它包括四部分,VP1 大部分胺基酸在病毒表面,VP2 和 VP3 部分暴露在表面,VP4 完全包在內,P2 和 P3 屬於非結構蛋白,於 D5,D17,D18,D52,D54,D179,D224,D261,D337 天分離之病毒在 VP1 區域核甘酸與胺基酸與沙賓疫苗株第一型差異性分別為 2.76/2.65、2.43/2.65、2.43/3.31、2.76/3.31、2.76/3.31、2.98/3.64、3.20/3.64、3.20/3.64、3.53/3.97,比 VP2,VP3,VP4 高,而變異性最高的是 2B 而非 VP1,2B 差異度為 3.44/3.09、3.09/2.06、3.09/3.09、4.12/3.09、4.12/3.09、4.47/4.12、3.78/3.09、4.47/3.09、4.81/4.12,整個 open read frame 為 1.99/1.45、1.84/1.18、1.98/1.22、2.16/1.54、2.19/1.58、2.54/1.77、2.55/1.67、2.69/1.72、3.15/1.81(表二),整條基因大部分突變屬於 silent(同義碼)取代分別為 72.7%、72.1%、75.9%、73.4%、73.8%、75%、75.7%、76.4%、80.4%,不同時間點分離到病毒基因各區域演化程度不相同,而 3B、3C、3D 隨時間逐漸上升(圖三、表二)。

2B 的第 95 胺基酸(T95I)和 3D 的第 73、250 胺基酸(H73Y、E250K)9 株全部變成 Mahoney 株,VP2 胺基酸 165 除 D17 變為 G 其餘變成野生株 N(D165N);VP3 胺基酸 225 於 D17 和 D18 與疫苗株相同,其餘變成野生株 L;VP1 胺基酸 99 於 D17 與疫苗株相同,D5 變成 M 其餘變成 T,胺基酸 106,D5 變成 A,D17 不變,其餘變為 A(表三 A、B、C);

3' 非轉錄區除 D261 外皆為 G7441A。

第一型疫苗小兒麻痺病毒與 9 株 iVDPV 分別以 VP1、P1 和 ORF 區域作演化樹(圖五)，採 neighbor-joining 分析方法，呈現 4 個不同基因型，與 5' -NTR 基因序列有 4 個品系。

基因定序資料和演化樹知與疫苗小兒麻痺病毒有相當關係，經迴歸分析(圖四)推估先前服苗日，若以 ORF 全部核苷酸推算約為 590 天，以同義(synonymous)取代計算約為 480 天。

討論

美國報導一名出生於 1964 年，但後來証實為 VAPP(vaccine-associated paralytic poliomyelitis) 個案，此病人 12 歲時，因浸潤性肺炎及上顎骨竇炎住院並由血清中免疫球蛋白測量值診斷為 CVID(common variable immunodeficiency syndrome)，16 歲時(1981 年 7 月)發燒，拉肚子後出現無力，4 天後嚴重麻痺需借助呼吸器，患麻痺性小兒麻痺症，隨後治療過程受到肺炎和尿道感染，直到死亡期間(1981-1990.10)靠呼吸器維生，此病人沒有接觸過小兒麻痺病人及疫苗接受者且未至任何流行區域旅遊，他在 3、4、5 個月時接受 3 劑不活化的小兒麻痺疫苗(inactivated poliovirus vaccine)，及在 3 歲、3 歲 2 個月、5 及 10 歲接受 4 劑三價 OPV [10]，收集發病後 11、23、48、126、159 和 200 天糞便，檢體分離出小兒麻痺 I 型，第 11 天檢體分離到兩種小兒麻痺次族群，其 VP1 的基因與疫苗株約有 10% 差異，發病 11 天以後檢體只分離到一種次群體，由 VP1 序列顯示基因序列階梯性改變。速率約每年 1.1%，持續性排泄病毒，估算此病毒在體內生存長達 7 年之久。

多明尼加共和國及海地於 2000-2001 年爆發小兒麻痺症[9]，多國有

13 個確定病例，海地有 8 個小兒麻痺確定病例其中 2 人死亡，引起此次流行與流傳於社區的疫苗衍生的第一型小兒麻痺病毒株有關，病毒來源可能為 1998-1999 年只接種 OPV 一次，發病者沒有接種疫苗或接種不完全(沒有完成 3 劑 OPV) ，社區 OPV 完成率非常低只有 7-40%，病毒 VP1 定序結果與沙賓一型口服疫苗株(sabin type1)有 97%相似性，產生神經麻痺症狀如同野生株。

2002 年在馬達加斯加(Madagascar)急性無力肢體麻痺監視系統查到小兒麻痺症之聚集[13]，經病毒培養，分離出疫苗衍生的第二型小兒麻痺病毒株，共有 4 名患者，發生原因為流傳於社區之疫苗衍生的小兒麻痺病毒(cVDPV, circulating vaccine-derived poliovirus)，調查發現該區域於 2000 年時 1 歲以下孩童接種 3 劑 OPV 只有 37%，同時 2001 年 15 歲以下孩童非小兒麻痺發生率(non-polio AFP rate)每十萬人口 0.4，比 WHO 所訂定之目標值 1 低。

免疫不全者口服小兒麻痺疫苗後，發生長時間病毒排放，同時隨著時間的進展，疫苗病毒株突變，重新獲得致病因子而使得接種者發病。但這種情況却只有在醫療水準較為先進之國家才會出現，因為免疫不全的小孩在醫療水準不高的地區，往往因其它感染症照顧不周而死亡，這時所服的 OPV 病毒，恐怕尚未演變到足以致病的地步，而該名孩童便已死亡，近年來由於這些 iVDPV 可能帶來之後遺症，許多先進國家都已經改用 IPV，因此這一類病患出現的機會將會愈加渺茫。

結論與建議

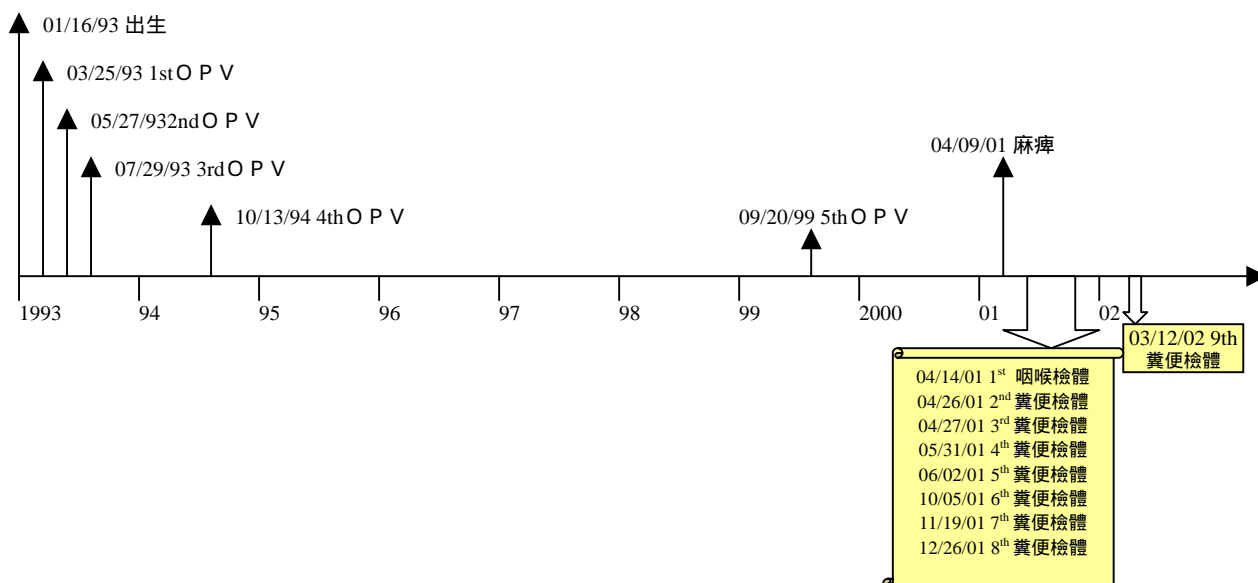
此為台灣首例免疫不全的疫苗相關性小兒麻痺個案，持續性排出病毒，如果在全球根除小兒麻痺病毒後停止施打疫苗，則很有可能由 iVDPV 造成類似 cVDPV 所引起之感染，本研究之發現可提供未來後小兒麻痺根除時代疫苗接種策略之科學性參考。

參考文獻

1. McKinney RE, Jr., Katz SL, Wilfert CM. Chronic enteroviral meningoencephalitis in agammaglobulinemic patients. *Rev Infect Dis* 1987,9:334-356.
2. Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJ. The primary immunodeficiencies. *N Engl J Med* 1995,333:431-440.
3. Alexander JP, Jr., Gary HE, Jr., Pallansch MA. Duration of poliovirus excretion and its implications for acute flaccid paralysis surveillance: a review of the literature. *J Infect Dis* 1997,175 Suppl 1:S176-182.
4. Kew OM, Sutter RW, Nottay BK, *et al.* Prolonged replication of a type 1 vaccine-derived poliovirus in an immunodeficient patient. *J Clin Microbiol* 1998,36:2893-2899.
5. Gavrilin GV, Cherkasova EA, Lipskaya GY, Kew OM, Agol VI. Evolution of circulating wild poliovirus and of vaccine-derived poliovirus in an immunodeficient patient: a unifying model. *J Virol* 2000,74:7381-7390.
6. Li WH. Unbiased estimation of the rates of synonymous and nonsynonymous substitution. *J Mol Evol* 1993,36:96-99.
7. Li WH, Wu CI, Luo CC. A new method for estimating synonymous and nonsynonymous rates of nucleotide substitution considering the relative likelihood of nucleotide and codon changes. *Mol Biol Evol* 1985,2:150-174.
8. Yang CF, De L, Holloway BP, Pallansch MA, Kew OM. Detection and identification of vaccine-related polioviruses by the polymerase chain reaction. *Virus Res* 1991,20:159-179.
9. Kew O, Morris-Glasgow V, Landaverde M, *et al.* Outbreak of poliomyelitis in Hispaniola associated with circulating type 1 vaccine-derived poliovirus. *Science* 2002,296:356-359.
10. Center for disease Control and Prevention. 1997. Prolonged poliovirus excretion in an immunodeficient person with vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 46:641-643.

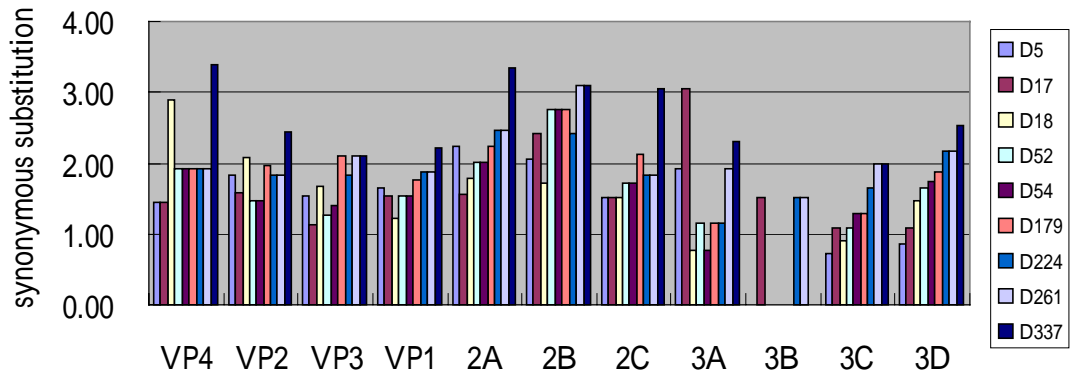
11. **World Health Organization. 1997 Manual for the virologic investigation of poliomyelitis. WHO/EPI/GEN/97.1. World Health Organization, Geneva, Switzerland.**
12. **Weekly epidemiological record . 19 July 2002 vol.77 No.29 (241)**
13. Bert L.Semler, Eckard wimmer, Molecular biology of Picornaviruses .
2002,P160
14. Aurelia A.Haller, Stacey R.Stewart,et al. Attenuation Stem-loop lesion in the 5' noncoding region of Poliovirus RNA:Neuronal cell-specific translation defect. J of Virology.1996; 70:1467-1474
15. Christodoulou, C., Colbere-Garapin, F., et al. Mapping of mutations associated with neurovirulence in monkeys infected with Sabin 1 poliovirus revertants selected at high temperature. J.virol.1990;64,4922-4929
16. Kew O M,V Morris-Glasgow, et al.Outbreak of Poliomyelitis in Hispaniola with Circulating Type 1 Vaccine-Derived Poliovirus. Science.2002;296:356-359
- 17.Liu HM,Du-Ping Zheng,et al.Molecular Evolution of a type 1 Wild-Vaccine Poliovirus Recombinant during Widespread Circulation in China.J of Virology 2000; 74:11153-11161

圖一.患者 5 劑 OPV、發病日及檢體收集時間

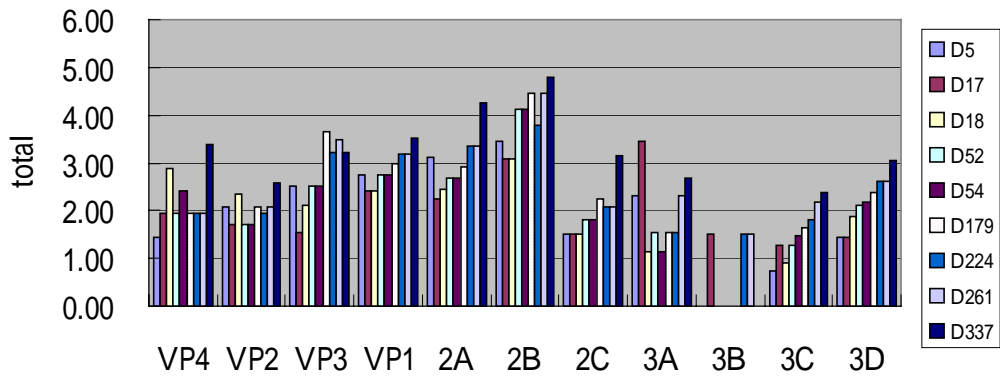


圖二. 5' 非轉錄區核甘酸缺失之序列

Sabin-1	666 ⁻	TGCTG	671 ⁻	GATTCGCTCC	681 ⁻	ATTGAGTGTG	691 ⁻	TTTACTCTAA	701 ⁻	GTACAATTC	711 ⁻	AACAGTTA
D5		TNNNN		NNNCGCTCC		ATTGAGTGTG		TTTANNNNNN		NNNNNNNNNN		NNNNNNTA
D17		TGCTG		GATTCGCTCC		ATTGAGTGTG		TTTA T TCTAA		GTACAATTC		AACAGTTA
D18		TNNNN		NNNN CGCTCC		ATTGAGTGTG		TTTA T TCTAA		GTACAATTC		AACAGTTA
D52		TNNNN		NNNN CGCTCC		ATTGAGTGTG		TTTA T TTTAA		GTACAATTC		AACAGTTA
D54		TNNNN		NNNN CGCTCC		ATTGAGTGTG		TTTA T TTTAA		GTACAATTC		AACAGTTA
D179		TNNNN		NNNN CGCTCC		ATTGAGTGTG		TTTA T TTTAA		GTACAATTC		AACAGTTA
D224		TNNNN		NNNN CGCTCC		ATTGAGTGTG		TTTA T TTTAA		GTACAATTC		AACAGTTA
D261		TNNNN		NNNN CGCTCC		ATTGAGTGTG		TTTA T TTTAA		GTACAATTC		AACAGTTA
D337		TNNNN		NNNN CGCTCC		ATTGAGTGTG		TTTA T TTTAA		GTACAATTC		AACAGTTA

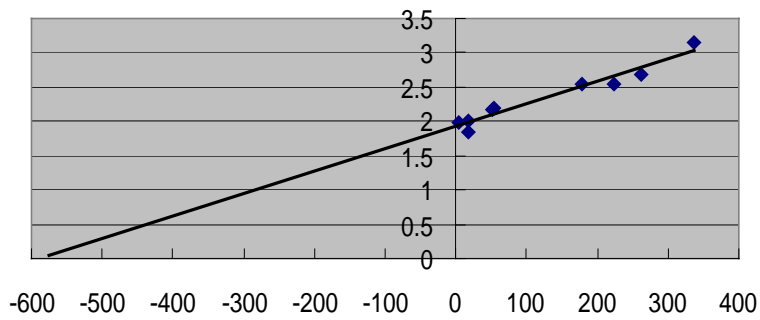


B

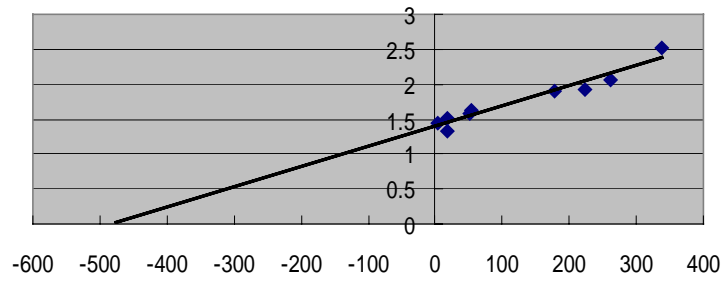


圖三.不同品系疫苗衍生株小兒麻痺第一型基因各區域演化程度不相同(A)為全部(B)為同義突變

A

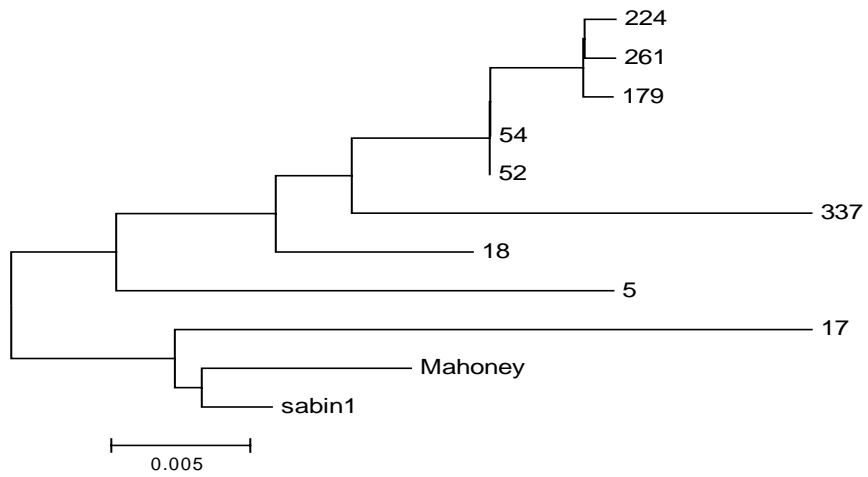


B

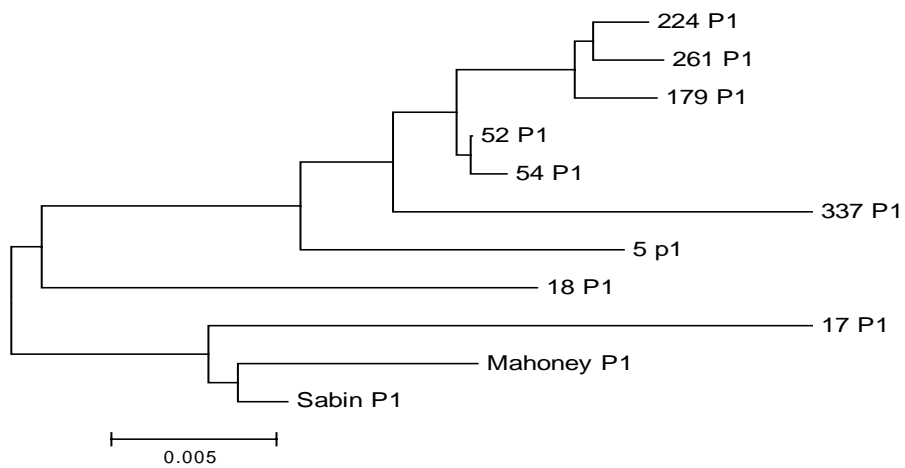


圖四 . 迴歸分析以 ORF 中(A)全部核苷酸差異(B)同義核苷酸差異度

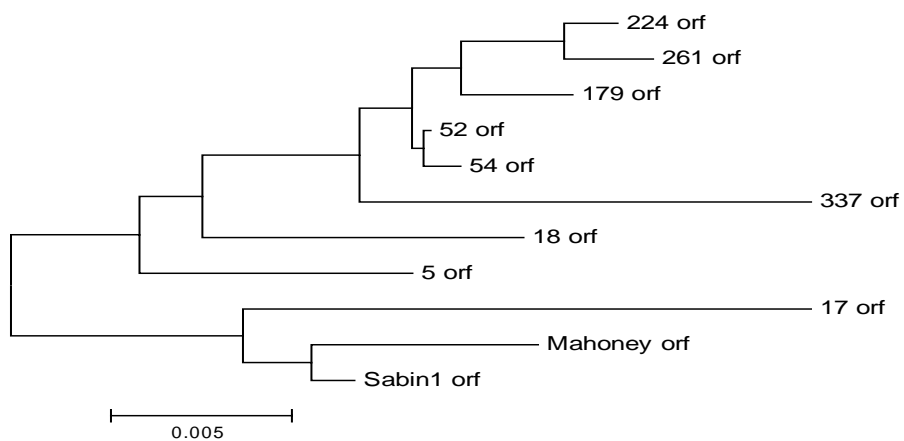
A.



B.



C.



圖五. 以(A)VP1、(B)P1、(C)ORF 三個區域的族譜關係

表一. 不同時間分離的林童病毒株在 5' 非轉錄區與疫苗株和 Mahoney 不同處

病毒	核苷酸位置				
	26	344	355	480	657
Sabin-1	G	T	T	G	C
D5	A	C	C	A	T
D17	A	C	C	A	.
D18	.	.	C	A	T
D52	A	C	C	A	T
D54	A	C	C	A	T
D179	A	C	C	A	T
D224	A	C	C	A	T
D261	A	C	C	A	T
D337	A	C	C	A	T
Mahoney	A	.	C	A	.

註: .表示胺基酸與 Sabin-1 相同

表二 .比較疫苗株第一型小兒麻痺與疫苗衍生株間在病毒不同區域基因突變和被取代氨基酸改變之百分率

基因位置									
病毒	D5	D17	D18	D52	D54	D179	D224	D261	D337
5'UTR	5.39	1.61	2.02	2.02	2.29	2.29	2.56	2.43	2.56
P1	2.38/1.93	1.93/1.48	2.34/1.70	2.31/2.27	2.35/2.38	2.80/2.50	2.72/2.38	2.84/2.50	3.14/2.38
VP4	1.45/0	1.93/1.45	2.89/0	1.93/0	2.41/1.45	1.93/0	1.93/0	1.93/0	3.38/0
VP2	2.08/0.74	1.72/0.37	2.33/0.74	1.72/0.74	1.72/0.74	2.08/0.37	1.96/0.37	2.08/0.74	2.57/0.37
VP3	2.52/2.94	1.54/1.26	2.10/1.26	2.52/3.36	2.52/3.36	3.64/4.20	3.22/3.78	3.50/3.78	3.22/3.36
VP1	2.76/2.65	2.43/2.65	2.43/3.31	2.76/3.31	2.76/3.31	2.98/3.64	3.20/3.64	3.20/3.64	3.53/3.97
P2	2.26/1.22	1.97/0.87	2.03/1.04	2.43/1.22	2.43/1.22	2.78/1.39	2.67/1.57	2.78/1.57	3.71/1.57
2A	3.13/2.68	2.24/2.01	2.46/2.01	2.68/2.01	2.68/2.01	2.91/2.01	3.36/2.68	3.36/2.68	4.25/2.68
2B	3.44/3.09	3.09/2.06	3.09/3.09	4.12/3.09	4.12/3.09	4.47/4.12	3.78/3.09	4.47/3.09	4.81/4.12
2C	1.52/0	1.52/0	1.52/0	1.82/0.30	1.82/0.30	2.23/0.3	2.07/0.61	2.07/0.61	3.14/0.3
P3	1.33/1.06	1.64/1.06	1.51/0.80	1.77/0.93	1.81/0.93	2.04/1.19	2.26/0.93	2.43/0.93	2.74/2.17
3A	2.3/1.15	3.45/2.3	1.15/1.15/1.53/1.15	1.15/1.15	1.53/1.15	1.53/1.15	1.53/1.15	2.30/1.15	2.68/1.15
3B	0/0	1.51/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1.51/0	1.51/0	0/0
3C	0.73/0	1.27/0.55	0.91/0	1.28/0.55	1.46/0.55	1.64/1.09	1.82/1.55	2.19/1.55	2.37/1.09
3D	1.45/1.52	1.45/1.08	1.88/1.08	2.10/1.08	2.17/1.08	2.39/1.30	2.60/1.08	2.60/1.08	3.04/1.52
ORF	1.99/1.45	1.84/1.18	1.98/1.22	2.16/1.54	2.19/1.58	2.54/1.77	2.55/1.67	2.69/1.72	3.15/1.81
3'UTR	1.38	1.38	1.38	1.38	1.38	1.38	1.38	0	1.38

註: 疫苗株第一型小兒麻痺與疫苗衍生株差異以核苷酸/氨基酸百分率表示

表三 A. 比較疫苗衍生株氨基酸與 Sabin-1、Mahoney 間變異

病毒	VP2		VP3						
	165	59	60	61	75	143	175	176	225
Sabin-1	D	A	K	K	K	K	T	Y	M
D5	N	E	Q	R	Q	.	A	F	L
D17	G	.	S	.	.	R	.	.	.
D18	N	E	Q
D52	N	E	Q	R	Q	R	A	F	L
D54	N	E	Q	R	Q	R	A	F	L
D179	N	E	Q	R	Q	R	A	F	L
D224	N	E	Q	R	Q	R	A	F	L
D261	N	E	Q	R	Q	R	A	F	L
D337	N	E	Q	.	Q	R	A	F	L

Mohoney **N** . **T** **L**

註: .表示胺基酸與 Sabin-1 相同

表三 B.

病毒	VP1											
	67	90	96	98	99	100	104	106	222	239	242	298
Sabin-1	V	I	A	T	K	N	L	T	A	I	V	D
D5	M	.	Q	A	.	V	.	S
D17	I	L	V
D18	I	.	V	A	T	S	Q	A	.	V	.	S
D52	I	.	V	A	T	S	Q	A	T	V	.	S
D54	I	.	V	A	T	S	Q	A	T	V	.	S
D179	I	.	V	A	T	S	Q	A	T	V	I	G
D224	I	.	V	A	T	S	Q	A	T	V	I	S
D261	I	.	V	A	T	S	Q	A	T	V	I	S
D337	I	.	.	A	T	S	Q	A	T	V	.	N
Mohoney	.	M	.	.	T	.	.	A

註: .表示胺基酸與 Sabin-1 相同

表三 C

病毒	2A		2B				2C		3A	3C	3D					
	36	51	87	134	75	94	95	252	54	182	53	73	123	250	362	441
Sabin-1	N	S	N	T	A	V	T	N	R	S	N	H	M	E	I	I
D5	D	.	D	A	V	A	I	.	K	.	.	Y	L	K	T	L
D17	.	.	D	A	V	.	I	.	K	N	.	Y	.	K	T	.
D18	.	L	D	A	V	A	I	.	K	.	.	Y	L	K	V	L
D52	.	L	D	A	V	A	I	S	K	G	.	Y	L	K	V	L
D54	.	L	D	A	V	A	I	S	K	G	.	Y	L	K	V	L
D179	.	L	D	A	V	A	I	S	K	G	D	Y	L	K	V	L
D224	.	L	D	A	V	A	I	S	K	G	.	Y	L	K	V	L
D261	.	L	D	A	V	A	I	S	K	G	.	Y	L	K	V	L

D337	.	L	D	A	V	A	I	S	K	G	.	Y	L	K	V	L
Mohoney	S	.	.	S	.	.	I	.	.	.	D	Y	.	K	T	.

註: .表示胺基酸與 Sabin-1 相同