

Web 座談会 (2021 年 4 月開催)

新型コロナウイルスワクチンの現状と課題

【司 会】木村 宏*
【出席者】竹田 誠**
中村 敦†

野田 正治# 森島 恒雄##
吉川 哲史†† (発言順)

木村 本日は新型コロナウイルス (COVID-19) に関する Web 座談会にご参加いただき、ありがとうございます。

4 月 15 日の時点で、COVID-19 陽性者数は関西を中心に急激に増えており、第 4 波に突入したのではないかと危惧されています。一方、欧米に遅れながらも、2 月末よりワクチン接種が導入されました。当初は医療従事者限定、4 月 12 日からは 65 歳以上の高齢者を対象とし、その接種が開始されています。

本日は、COVID-19 ワクチンの有効性、安全性から、接種開始に伴う医療現場の状況、今後の課題について、先生方のご意見をうかがいます。

I. ワクチンの有効性、安全性、副反応

1. ファイザー社製のワクチンの有効性

木村 まず、現在本邦で唯一承認・使用されているファイザー社製のワクチンに関して、そのコンセプト・有効性について、竹田先生におうかがいします。先生のご所属されている国立感染症研究所ウイルス第三部は、新型コロナウイルスを含む

呼吸器ワクチンの担当部署でもあり、その承認・検定にも深く関わっておられます。

竹田 ファイザー社製のワクチンは、mRNA を内包した脂質ナノ粒子タイプの新しいワクチンです。SARS-CoV-2 のスパイクをコードした mRNA が用いられており、脂質ナノ粒子と共に細胞内に取り込まれる仕組みになっています。

投与法は筋肉注射です。ワクチンは筋肉組織の細胞や抗原提示細胞に取り込まれ、mRNA から細胞内でスパイクタンパクが合成されます。翻訳後に適切な分解過程を経て、スパイクタンパクの断片 (ペプチド) が所属リンパ節のリンパ球 (T 細胞や B 細胞) に提示されて、細胞性免疫と液性免疫の両方が誘導されるように設計されています。これは従来のワクチンにはない免疫の誘導方法です。

ファイザー社が実施した、ワクチン接種群、プラセボ接種群、それぞれ約 2 万 2 千人を比較した第Ⅲ相臨床試験において、約 95% の発症予防効

* Hiroshi Kimura :

名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学

** Makoto Takeda : 国立感染症研究所ウイルス第三部

Masaharu Noda : 愛知県医師会

Tsuneo Morishima : 愛知医科大学

† Atsushi Nakamura :

名古屋市立大学医学研究科臨床感染制御学分野

†† Tetsushi Yoshikawa : 藤田医科大学小児科学

木村 宏氏



果が認められています(4カ月弱の観察期間で、プラセボ接種群で162名の発症に対して、ワクチン接種群で8名の発症)。

木村 このファイザー社製のワクチンは、本邦でも小規模な臨床試験が行われました。竹田先生、これは変異ウイルスを含め、本邦で流行している SARS-CoV-2 ウイルスに対しても有効と考えてよろしいでしょうか？

竹田 主な変異ウイルス、B.1.1.7(英国型)、B.1.351(南アフリカ型)、P1(ブラジル型)についてお話しします。

話題になっている重要な変異として、スパイクタンパクの受容体結合部位(Receptor Binding Domain: RBD)のN501YとE484Kがあります。N501YはB.1.1.7、B.1.351、P1のすべてに、B.1.351とP1はN501Yに加えてE484Kをもっています。

N501Yの変異だけでは、ファイザー社製ワクチンによって得られた免疫(液性免疫: 中和抗体)の効果は、低下しないか、少ししか影響がないと考えられています。N501Yの問題は、ワクチン効果の低下よりも、受容体(ヒトのアンジオテンシン変換酵素2: ACE2)への結合力が強くなり、おそらくそれが一因となって基本的なヒトへの感染力や伝播力が上昇していることです。

一方、E484Kの場合、ファイザー社製を含むワクチンの効果が低下すると考えられます(抗原性が少し変化することにより、ワクチンで得られた液性免疫による中和性が低くなるため)。ただし、この効果の低下が臨床的に大きな影響を及ぼすか否かはまだ明確な評価はないと思います。E484KはN501Yと異なり、伝播力への影響は稀です。

そのため今後、大多数の国民へのワクチン接種を終えた国や地域で、E484Kをもったウイルスの割合が増えるか否か、またワクチン接種者の感染が起こったときに、E484Kをもったウイルスのケースが多いか否かの調査が重要になると思います。

ワクチンは開発前の期待を上回る高い効果を持ち、また懸念されていたワクチンによる疾患増強の例は、少なくとも現段階では顕在化していません。ここまで見てきた限り、高く評価できます。

これからワクチン接種が広く行きわたった際、ウイルスがさらなる変異(大きな抗原性変化)を見せるのか、あるいは変異に対する限界を見せるのか(ワクチンから十分にescapeできず、完全に下火になるのか)、大事な局面だと思います。

野田 変異ウイルスの感染力や伝播力が強くなっていることは理解できますが、重症化する患者が多くなっていることも、これで説明できますか？

全体の患者数が増加している以上の割合で、重症化した患者がいる印象です。これは重症化する別の機序が働いていると考えたほうがよいのでしょうか？

竹田 著名な国際学術誌の報告では、B.1.1.7(現在、大阪など本邦でも流行が拡大している変異ウイルス)について、「重症化する」というものと、「重症化する傾向はない」というものがあります。しかし最近の大阪府の調査によると、変異ウイルス感染者においては従来のウイルスと比較すると、若者の割合が多く、また重症化に至るまでの日数が短いことがわかります。

変異ウイルスについては、受容体(ヒトACE2)への結合力が上がり、そのため感染力や伝播力が上がっていると言われています。これは新しいウイルスがヒトへ適応する中での自然な流れとも言えます。そしてPCR検査などの結果から、変異ウイルスは患者から検出されるウイルス量が多いことも知られています。

ウイルスは細菌などと違って毒素などをもたないため、どの臓器や組織で、どれだけの量のウイルスが増えるかが、病原性を決める大きな要因となります。そして多くの場合、ウイルスが感染し



竹田 誠氏

た細胞は傷んだり壊れたりします。

つまり単純に感染力、そして結果として増殖力(増えるスピード)が増したため、組織の障害、そして免疫反応も強くなり、重症化率が上がったと考えられます。

しかし COVID-19 の場合、同じ感染者でも、ウイルス量に大きな差がないのに、無症状者もいれば、軽症、中等症、死亡する方までいます。この違いが何によるのかを究明しなければ、仮に変異ウイルスで重症化傾向があってもその理由ははっきりしないと考えます。変異ウイルスと従来のウイルスでは重症度において劇的な違いはない一方で、患者ごとの差は非常に大きいので、原因究明や証明については、非常に難しいと思います。

いまのところ、変異ウイルス(B.1.1.7)が受容体(ヒト ACE2)への結合能力アップ以外の性質の変化をもっているとは言われていません。

木村 竹田先生、変異ウイルスに関する情報をありがとうございます。現在、関西を中心に増えている N501Y 変異をもった B.1.1.7 は、受容体への結合性が増したため伝播力が増え、若年者での流行や、早期の重症化も懸念されるということですね。一方、英国型のウイルスに対しても、ファイザー社製のワクチンは一定の有効性が保たれていることも理解できました。

2. ファイザー社製のワクチンの安全性、副反応

木村 ファイザー社製のワクチンの安全性についてはいかがでしょうか？

従来にはない“mRNA を内包した脂質ナノ粒子タイプのワクチン”ということで、未知の副反応、特にワクチンの成分に対してのアレルギーも懸念されていますが。

森島 4 月 9 日に開催・公表された第 55 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会の資料(表 1)を参考に話を進めます。これは現在、接種が進んでいるファイザー社製 mRNA ワクチンが対象になります。

まずアナフィラキシーです。2021 年 2 月 17 日から 4 月 4 日までの期間で、報告件数は 350 件 / 1,096,698 回接種、すなわち 100 万回接種当たり



野田 正治氏

319 件になります(350 件中、初回接種時に 335 件)。報告症例の中でアナフィラキシーのブライトン分類 1～3 に該当するのは 79 件、100 万回接種当たり 72 件でした。年齢は 20 歳代が 15 件、30 歳代が 20 件、40 歳代が 28 件、50 歳代が 13 件、60 歳代が 3 件で、女性は 71 件でした。これは、すでに報告されている米国の MMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report) の 11.1 件、ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) 諮問委員会(CDC: 米国疾病予防管理センター) 4.7 件 / 100 万回接種に比べて高頻度でした(対象は臨床試験参加者など)。一方、医療従事者を対象に実施されたワクチン接種(ボストンの大学病院)では同 247 件と、本邦と同様に高頻度でした。

この差は、①接種対象の医療従事者の年齢、性差など(比較的若年成人層で女性が多い)が影響している可能性、②アナフィラキシーについて医学的知識があり、報告しやすいこと、③後述のポリエチレングリコールなど含有成分に医療行為の中で曝露される機会があるなど、種々の要因が関連していると思います。

現在、高齢者へのワクチン接種も少しずつ進んでいます。アナフィラキシーの頻度が高いとの緊急報告はまだありません(4 月 20 日時点)。なぜアナフィラキシーの報告がファイザー社製の mRNA ワクチンで多いのかについては不明ですが、一部では、ワクチンの成分に含まれるポリエチレングリコールの感作が疑われています。ポリエチレングリコールは、化粧品の乳化剤、緩下剤(マクロゴール)、抗菌薬の錠剤、PEG インターフェロン、医療用手袋など、広く日常で用いられてい

表1 ブライトン分類レベル1～3の年齢別性別報告件数(令和3年2月17日～4月4日)

年齢	報告件数	性別	
		男性	女性
0～9 歳	0 件	0 件	0 件
10～19 歳	0 件	0 件	0 件
20～29 歳	15 件	6 件	9 件
30～39 歳	20 件	2 件	18 件
40～49 歳	28 件	0 件	28 件
50～59 歳	13 件	0 件	13 件
60～69 歳	3 件	0 件	3 件
70～79 歳	0 件	0 件	0 件
80 歳以上	0 件	0 件	0 件
合計	79 件	8 件	71 件

ファイザー社製ワクチンのアナフィラキシー報告件数を示す。

(第55回厚生科学案議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会の資料より引用)

ます。特異的IgE測定やプリック法などの検査では診断が難しいとされ、接種前の感作の有無の診断法は確立していません。

化粧品の乳化剤中の本成分が原因であれば、10年ほど前に起きた「茶のしずく」による皮膚感作型のアレルギー反応が思い出されます。すなわち、化粧石鹸「茶のしずく」に含まれる加水分解小麦、グルパール19Sにより皮膚での感作が成立しました。小麦食品の経口摂取で2,000人以上にアナフィラキシー様症状が発症したこの一件は、臨床アレルギー学史上、重要な出来事となりました。

一般接種を控えたいま、リスク因子の解明が急がれています。アナフィラキシーは症状こそ重篤ですが、現場での適切な処置と、重症例への後方病院が確保されていれば対応は可能だと思います。

同資料では、6例の死亡(26～69歳、女性4人、男性2人)も報告されています。女性4人の死因は脳出血・くも膜下出血でした。今後も注意深い検討が必要と思われます(米国では頻度に差はなかったとされます)。

高齢者への接種、特に集団接種にあたっては、健康状態のチェックが課題になると思います。接種後、会場での観察時間中に突然体調不良(必ず

しもアナフィラキシーが原因とは限らない)になった高齢者への対応は、今後、接種人数が増えたとき、大きな問題になる可能性があります。

吉川 mRNAを包んでいるlipid nanoparticleの成分がアナフィラキシーショックを引き起こす抗原だとすると、今後、変異ウイルスに対応してmRNAを改変したワクチンの追加接種をくり返すたびに、アレルゲン刺激を反復することになります。すると感作が進み、アナフィラキシーショックを起こす頻度が上昇しないでしょうか？

森島 まったく同感です。ただ、mRNAワクチンの対象が広がる段階で、たとえば接種の1日前から少量のプレドニゾロンを服用するといった予



森島 恒雄氏

表2 プライトン分類におけるアナフィラキシーの症例定義

レベル		基準
必須基準		突発性の発症 徴候および症状の急速な進行 2つ以上の多臓器の症状
レベル 1		1つ以上のメジャー皮膚症状および1つ以上のメジャー循環器症状(または / および1つ以上のメジャー呼吸器症状)
レベル 2	2-1	1つ以上のメジャー循環器症状および1つ以上のメジャー呼吸器症状
	2-2	1つ以上のメジャー循環器症状(または1つ以上のメジャー呼吸器症状)および1つ以上の異なる器官(循環器および呼吸器は除く)で1つ以上のマイナー症状
	2-3	1つ以上のメジャー皮膚症状および1つ以上のマイナー循環器症状(または / および1つ以上のマイナー呼吸器症状)
レベル 3		1つ以上のマイナー循環器症状(または呼吸器症状)および2つ以上の異なる器官 / 分類から1つ以上のマイナー症状
レベル 4		十分な情報が得られておらず、症例定義に合致すると判断できない
レベル 5		アナフィラキシーではない(診断の必須条件を満たさないことが確認されている)

アナフィラキシーの診断必須条件として、① 突発性の発症、② 徴候および症状の急速な進行、③ 2つ以上の多臓器の症状があげられている。該当する症状の組み合わせ(表3)で、カテゴリー分類する。レベル3では診断特異性は低くなるが、レベル1~3をアナフィラキシーと定義する。

(プライトン分類におけるアナフィラキシーの分類評価：薬剤疫学 Jpn J Pharmacoevidemiol 202 Dec 2015 : 57 より引用)

表3 ファイザー社製ワクチン接種時の一般的な副反応

臓器	メジャー症状	マイナー症状
皮膚 / 粘膜症状	☐ 全身性蕁麻疹 もしくは 全身性紅斑 ☐ 血管浮腫(遺伝性のものを除く)、局所もしくは全身性 ☐ 発疹を伴う全身性掻痒感	☐ 発疹を伴わない全身性掻痒感 ☐ 全身がちくちくと痛む感覚 ☐ 有痛性眼充血 ☐ 接種局所の蕁麻疹
循環器症状	☐ 測定された血圧低下 ☐ 非代償性ショックの臨床的な診断(以下の3つ以上) ・頻脈 ・毛細血管再充満時間(3秒より長い) ・中枢性脈拍微弱 ・意識レベル低下もしくは意識消失	☐ 末梢性循環の減少(以下の2つ以上) ・頻脈 ・血圧低下を伴わない毛細血管再充満時間(3秒より長い) ・意識レベルの低下
呼吸器症状	☐ 両側性の喘鳴(気管支痙攣) ☐ 上気道性喘鳴 ☐ 上気道腫脹(口唇、舌、喉、口蓋垂、喉頭) ☐ 呼吸窮迫(以下の2つ以上) ・頻呼吸 ・補助的な呼吸筋の使用増加(胸鎖乳突筋、肋間筋など) ・陥没呼吸 ・チアノーゼ ・喉音発生	☐ 持続性乾性咳嗽 ☐ 嘔声 ☐ 咽喉閉塞感 ☐ くしゃみ、鼻水 ☐ 喘鳴もしくは上気道性喘鳴を伴わない呼吸困難
消化器症状	—	☐ 下痢 ☐ 腹痛 ☐ 悪心 ☐ 嘔吐
臨床検査	—	☐ 通常の上限以上の肥満細胞トリプターゼ上昇

アナフィラキシー発症者の概要と、プライトン分類を示す。

(プライトン分類におけるアナフィラキシーの分類評価：薬剤疫学 Jpn J Pharmacoevidemiol 202 Dec 2015 : 57 より引用)

防方法が考えられるのではないのでしょうか？

木村 森島先生、ファイザー社製のワクチンの安全性に関する詳細な情報をありがとうございます。女性にアナフィラキシーが多いのは、やはり化粧品に含まれるポリエチレングリコールに感作されているからでしょうね。

森島 次に接種時の一般的な局所反応・全身反応など副反応について、公開されている副反応に関する審議会の資料を掲示します(表2, 3)。これはアナフィラキシー発症者の概要と、ブライトン分類についてです。ファイザー社から提供された一般的な副反応についての資料も掲示します(図1, 2)。

その後の国内のワクチン副反応も頻度はやや高いものの、ほぼ同様の傾向です。特徴として、①高齢者より若年成人のほうが局所・全身反応が強

い、②1回目の接種より2回目の接種のほうが症状が強いなどがあげられます。医療従事者への接種においても、2回目の接種後に体調不良(発熱、頭痛、倦怠感など)を訴え、休む人が多かったようです。

愛知県における変異ウイルスについて補足しま

中村 敦氏

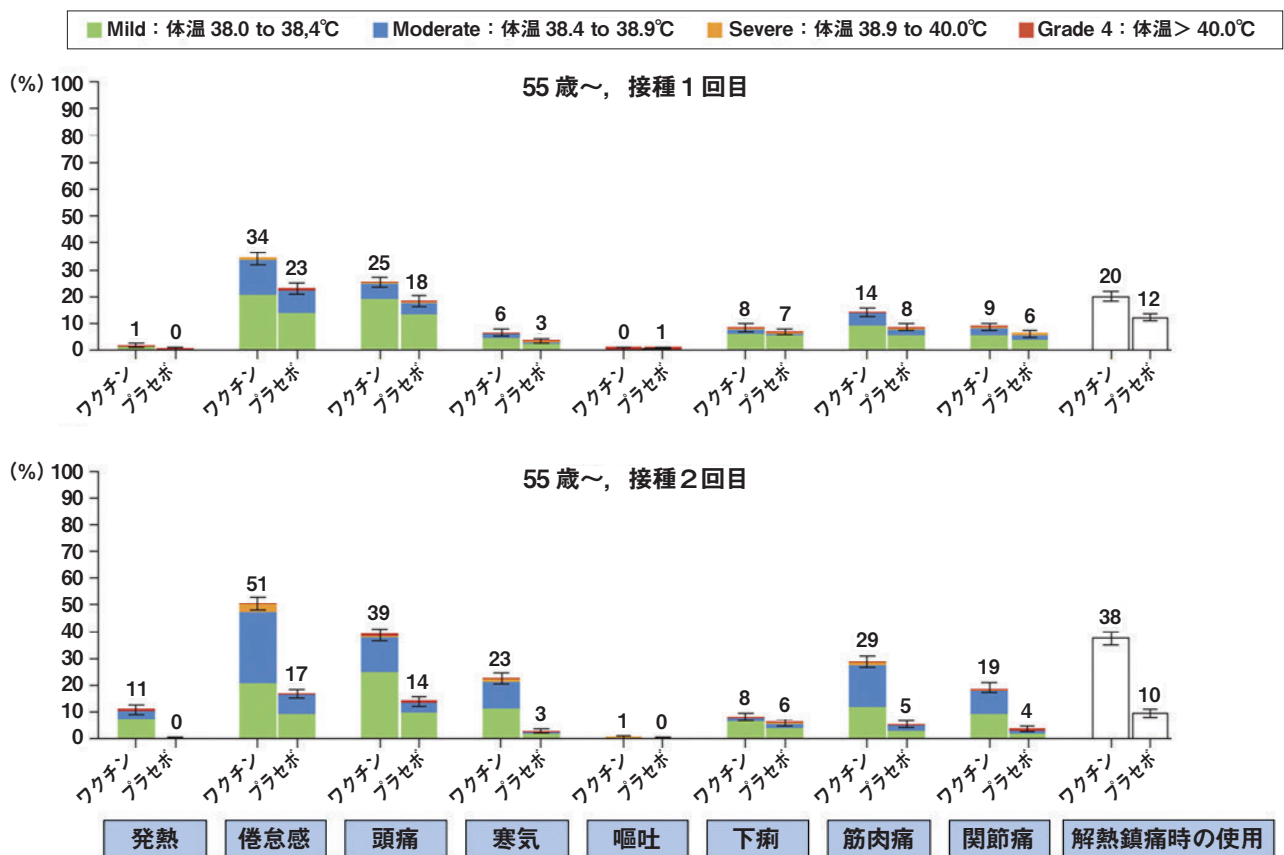


図1 ファイザーの mRNA ワクチンの有害事象発現状況①

全身性の反応(55 歳以上の対象者における 1 回目接種と 2 回目接種ごとの比較)を示す。

(ファイザー社資料より引用)

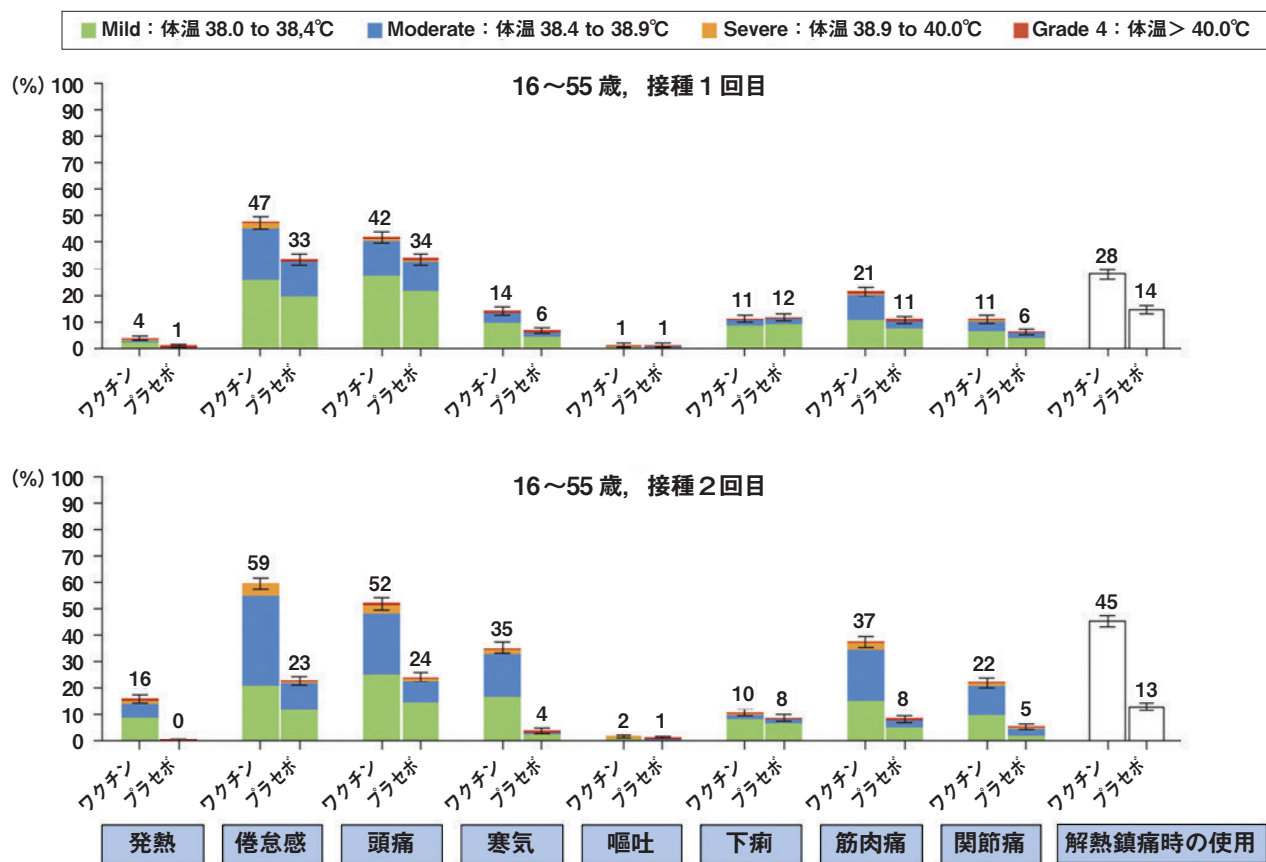


図2 ファイザーの mRNA ワクチンの有害事象発現状況②

全身性の反応(16～55 歳の対象者における 1 回目接種と 2 回目接種ごとの比較)を示す。

(ファイザー社資料より引用)

す。4 月の愛知県の公表データによれば、4 月中旬の変異ウイルス(英国型)の割合は約 50% となり、5 月の大型連休明けには大半を占めると予測されています。2 月以降の大阪 / 神戸における英国型変異ウイルスの増加と、それに伴う感染患者数 / 重症者数の急増と同様の状況が、愛知県でも起こると危惧されています。

ワクチンの効果について、臨床の側から補足します(図 3)。メディアでも誤った説明を頻発されているのが発症阻止効果です。ファイザー社製のワクチンで 95%、モデルナ社製のワクチンで 94%、アストラゼネカ社製のワクチンで 70～90% と発表されている発症阻止効果は、この図 3 に示すようなものです。「接種すれば 95% 発症しない」とイコールではありません。しかし、驚異的な優れた効果であることは確実です。ワクチンの効果には、

- ① 感染を防ぐ
 - ② 感染はするが発症を防ぐ
 - ③ 発症はするが重症化を防ぐ
 - ④ 感染 / 発症 / 重症化を防げない
- と分けて考える必要があります。いままで②の発症予防効果が注目されていましたが、最近、

吉川 哲史氏



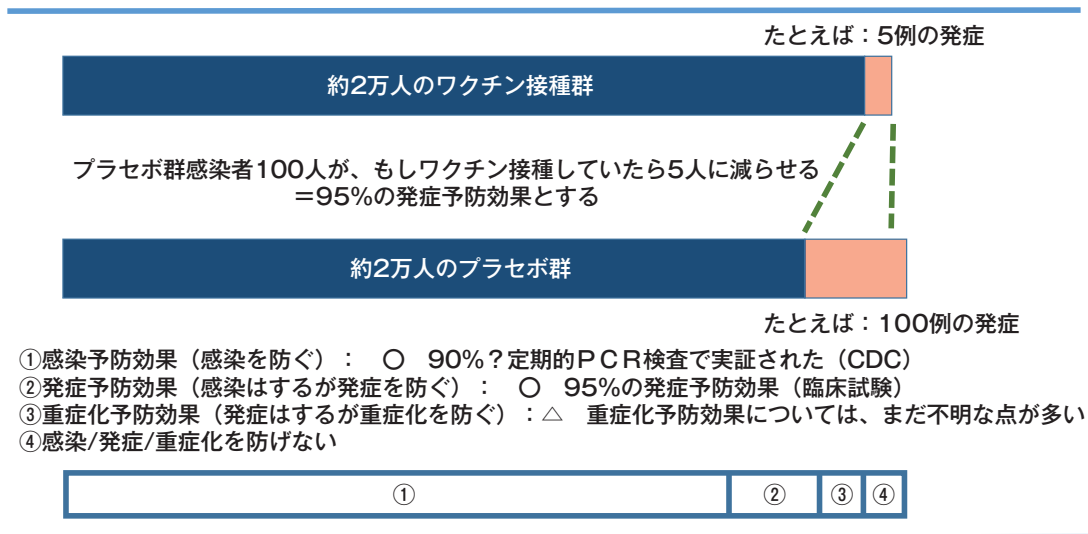


図3 ワクチンの95%の発症予防効果とは？

発症予防効果とは、プラセボ群の発症者がもしワクチンを接種していたら、何%発症を防げるかの数値である。また、ワクチンの予防効果を考えるとき、①感染自体を防ぐ、②感染はするが発症を防ぐ、③発症はするが重症化を防ぐ、④どの効果も示さないについて考えることが重要である。

（森島恒雄作成）

①の感染そのものを防ぐことが明らかになりました。イスラエルや米国などの研究では、mRNA ワクチン1回または2回接種後のPCR検査で、コントロールに比較して感染が75~90%減少し、感染した場合でもウイルス量は減少したと報告されています。これは「ワクチン接種者が不顕性感染しても、周囲にウイルスを感染させる可能性が低い」ことを示しています。

木村 森島先生、副反応に関する詳細な資料と、ワクチン効果のご説明をありがとうございます。ことに、ワクチンの効果の指標である発症阻止効果に関しては、メディアのみならず医療従事者のあいだでも理解が不十分だと思いますので、大変参考になります。

野田 ファイザー社製のワクチンは振動に弱いので壊れやすいからと理解していますが、実際はどうなのでしょう？

竹田 ファイザー社製のワクチンが振動に弱いということではなく、融解後の振動に対しての品質への影響については確認されていないということだと思います。

接種会場まで-80℃の凍結状態で輸送できれば

そのような議論も必要ないところですが、全国各所への輸送においてそれは困難です。そこで、融解した後に車で揺すられたらどうなるのかということが問題になったのだと思います。

有効性、安全性の試験までは実施できないと思いますが、少なくとも物理化学的に評価できる品質においては、通常の輸送条件では特に影響がないことを、国立医薬品食品衛生研究所の先生方が確認されていると思います。

3. 承認中のワクチン(アストラゼネカ)の有効性・安全性

木村 一方、アストラゼネカ社製のワクチンは血栓が懸念され、ワクチンの安全性に関してハードルが高い本邦においては、承認は難しいかもしれませんね。

森島 本邦未承認のアストラゼネカ社製のウイルスベクターワクチンについて、イギリス政府は4月4日、同社ワクチンで79人に副反応と思われる血栓症がみられ、うち19人が死亡、血栓症発症頻度は接種者100万人当たり4人と報告しました。欧州医薬品庁もほぼ同様の頻度での発症を3

月に示しています。患者は若年女性が多く、脳静脈血栓症がみられ、比較的稀な年齢層での発症であることから、ワクチンとの因果関係が各国で調査されています。現在、デンマークでは接種中止、ドイツ・イタリア・スペイン・フランス・ベルギーなどでは年齢制限を設けて対応している状況です。

今後の本邦における承認審査に慎重さが求められる段階です。

(註) 5 月 21 日、アストラゼネカ社およびモデルナ社のワクチンが、厚生労働省により承認された。しかし、アストラゼネカ社のワクチンは、現時点では予防接種法の対象にせず、当面、公的な接種には使わない方針が示された。

Ⅱ. 接種の課題について

1. 現時点での接種状況・問題点

木村 さて、愛知県においてもまず医療従事者に対してファイザー社製のワクチン接種が始まり、その後、対象は高齢者へ広がりました。当初は名古屋医療センター等、厚生労働省管轄の病院で開始されましたが、その後、大学病院等にも接種施設が拡大されました。中村先生、これまでの名古屋市立大学における接種状況をお願いします。

中村 現在、当院では病院職員の医療従事者へのワクチン接種が進行中です。第一弾で供給されたワクチンは希望接種者数の 1/3 以下の分量でしたので、まず新型コロナウイルス感染症診療を中心に担っている診療科医師、病棟看護師、検査技師などを対象に優先的に接種を開始し、2 回の接種が完了しています。

第二弾の供給を受け、4 月 16 日現在、その他の職員への 1 回目の接種が始まっています。第二弾の 2 回接種の後に第三弾のワクチンが供給され次第、契約職員および 4 月の新規採用職員、医学部・看護学部・薬学部の病院実習生を対象とした接種を予定しています。

これに加え、近隣の診療所、歯科診療所、救急隊、保健所、薬局、訪問看護ステーション等の 2,200 名を超える医療関係者に対するワクチン接種を愛知県から要請されており、その実施体制について検討しているところです。

これらの実施・検討の過程で、ワクチン自体、接種対象者、接種現場、接種体制のそれぞれに関する検討課題が見えてきました。

木村 接種対象者、接種現場、接種体制に関してどのような検討課題が見られたのでしょうか？

(1) 接種対象者に関する課題

中村 接種対象者については、アレルギー歴のある方や妊娠中の方々から接種の可否に関する不安、問い合わせが寄せられました。診療を受けている方については主治医に確認していただき、原則としてご自身で判断していただく旨を得ない状況でした。現場での問診でアレルギー歴のある方には、その旨を表示したプレートを渡してアレルギー歴のない方々より長い観察時間をとりました。現段階までは特段の問題は発生しておらず、これまでの経過を見て、当初接種を逡巡していた方々が改めて接種を希望するケースもみられます。

別項で触れられている副反応、特に発熱をきたした場合の出勤・就業停止により業務の遂行が制限されることを懸念し、対応を検討しました。他施設の中にはあらかじめ解熱鎮痛剤を配布し、有熱時に服用していただく方策をとっているところもありました。当院では、厳密には診療行為のない投薬は許容されない点、自己判断で服用した場合の副作用発現の観点などから、薬剤の配布は行いませんでした。そして発熱時には市販薬などの手持ちの解熱鎮痛剤を服用、経過が思わしくない場合に受診(受診費用を減免)を勧奨しました。これまでの受診者数は 1 名のみです。

このような発熱等の症状で職務が遂行できない者が同一診療科・部署から一度に多数出て診療に支障をきたさないよう、接種日を短期ではなく長めに設定しました。また、診療科・部署の状況に応じて同日の接種者数が 3~5 名を超えないよう調整しました。

(2) 接種現場に関する課題

中村 接種会場は大ホール(300 人収容)に設営し、密を避けるため、同時に 100 名以下となるよう被接種者を配分、問診→接種→観察の一方向の動線

を作りました。他の会議や業務にも使用する会場なので、接種会場としての設営・撤収をくり返さなければならず、かなりの労力を要しました。接種の日程については、先述の理由から短期集中を避けると共に、変調をきたした職員への迅速・適切な対応ができるよう、平日日勤帯の時間帯で設定しました。

現場で一番問題となったのは、接種予定者が来場しないケースでした。当日の体調不良や緊急の診療行為など、やむを得ない理由であらかじめ連絡がある場合はまだよいのですが、なかには日にちや時間を間違えていたなどのケースもあり、ワクチンを無駄にしないための余計な苦労が少なからず生じました。この残余分については、翌日または翌々日に接種予定の職員を電話で呼び出して接種を行いました。接種業務が超過し苦情が出ることもありました。このような状態を避けるため、職員に注意喚起すると共に次の一手として、ワクチンの調整手順を見直しました。本来なら接種効率を上げるために接種時間前に解凍・溶解し注射器に充填したワクチンを準備するところを、解凍はしても溶解しないままのバイアルを何本か準備し、来場者の状況を見て現場で溶解・充填し接種するよう運用することで、残余分をほとんどなくすることができました。

(3) 接種体制に関する課題

中村 当院での集団接種業務には、全病院的に医師、看護師、薬剤師、事務職員が携わっています。接種対象が多い上に、重症・中等症の感染症患者の診療、院外のコロナ専用病院・病棟への人的派遣なども加わって、人員のやりくりが苦勞しています。また、多数の実務担当者が適切な業務を遂行するための教育・指導が必要です。今後さらに長期にわたって、外部へのワクチン接種要員の派遣が依頼されており、臨床現場に多大な負荷がかかってきます。地域医療機関等への職員の接種については、集団接種の予約システムを構築するか、個別接種、医療機関相互の接種などを調整するなどの体制作りに行政が指導力を発揮して、医療機関が接種に専念できるような状況を作っていただ

けたらよかったですと思います。

木村 ワクチン接種を始めて浮き彫りになった課題、そしてその課題に対処するいくつかの具体的な方法を提示していただき、ありがとうございます。これからワクチン接種を開始する施設にとっても参考になると思います。

2. 今後のスケジュールについて

木村 ところで、4月12日から65歳以上の高齢者への接種が開始され、政府は6月末までには高齢者への接種分を配布完了したいと発表しています。今後は、この世代への接種が中心となっていくでしょう。野田先生、愛知県医師会を中心とした、高齢者接種への取り組みの現状について、ご説明ください。

野田 まず、中村先生がご指摘された医療従事者向けの接種は、愛知県は医療関係者への接種に関しても連携型接種施設を公募しました。ところが、その結果きわめて多くの開業医が手を上げたため、県としてはワクチンの配分搬送について、スケジュールや被接種者をどの医療機関に指定するかの計画を立てることが困難になりました。そこで、例外はあるものの、ほとんどの病院を連携型接種施設に指定することとなりました。国が、医療従事者への接種は県、一般(高齢者を含む)への接種は各市町村で行うと決めたため、地域の実情に応じた接種体制が構築できなかったのだと考えています。

また、連携型接種施設となった病院でも約半数は自院の職員にのみ接種し、他の医療機関の従事者に対して行わないとしたため(精神科病院など困難な事情は理解できますが)、一部の接種医療機関に医療従事者の接種希望者が集中しました。

この背景には、当初想定した医療従事者への接種範囲が拡大し、すべての医療機関勤務者に対して接種することになったという事情もあります。

これを教訓にして、3回目以降の接種が行われるようになった場合には、一般および高齢者接種の個別接種を実施する医療機関において、例年のインフルエンザワクチンと同様に行われることになるものと考えています。

高齢者への接種は新聞報道などでご存知のように、4 月中旬から順次開始されています。自治体によって異なるものの、多くは集団接種と個別接種が並行して行われることになります。配送業者との契約も概ね完了しました。集団接種会場での医師、看護師などの人材確保については自治体ごとに出務費が異なるようです。医師については各郡市区医師会が協力して、出務医師を確保しています。これら出務医師や看護師へのワクチン接種が済んでいないといった問題もありましたが、概ね 5 月中旬までには接種が完了するものと考えています。

各医療機関で行われる個別接種は未だ入荷状況が定まっていないため、具体的な計画が立てられないのが現状です。診療時間中に行うのか、別枠を設けるかで悩んでいる医療機関も多いと思います。インフルエンザワクチン接種の数倍の人数へ接種することになるので、通常の診療や検診と重なると、ほとんどの医療機関で混雑・混乱が生ずるであろうことは想像に難くありません。

また、V-SYS (ワクチン接種円滑化システム) を使った注文となりますが、入力ミスや過大な注文があると適正に配分できなくなります。タブレットを用いたワクチン接種記録システム (VRS: Vaccination Record System) の扱いなども、当初は混乱すると思います。

愛知県医師会では“新型コロナウイルスワクチン接種対策本部”を立ち上げました。県、各自治体と郡市区医師会で情報共有をしながら問題点を協議したり、好事例を紹介して混乱を最小限にすると共に、全県民が早急に接種を終えられるよう、尽力するつもりです。

木村 野田先生、愛知県医師会としてのこれまでの取り組み、そして今後の課題についてご説明いただきありがとうございます。

吉川 ここで議論することではないかと思いますが、他の先進国に比べ圧倒的にワクチン接種率の低い本邦の問題点を、今後しっかり検証して改善していくことはきわめて重要な課題と思います。

竹田 本邦の問題点が何であるかの議論がよく成されていますが、逆に接種率の高い国が、なぜそ

うできたのか、できるのかを理解すれば、行うべき対策、改善点が見えてくると思います。

Ⅲ. 中長期的な課題

1. 変異ウイルスへの効果(ワクチン escape の可能性など)

木村 現時点において、関西を中心に N501Y と呼ばれる感染力の高い変異ウイルスが増え、それに伴い重症の患者数が激増しています。この N501Y に関しては、現行のファイザー社製のワクチンが有効とのことですが、今後、現行のワクチンが効かない、あるいは効きにくい変異ウイルスの出現はあるのでしょうか？感染免疫に詳しい森島先生、吉川先生にご意見をいただけたらと思います。

森島 今回の mRNA ワクチンは、竹田先生がご指摘されたように、不活化ワクチンとは異なり、「スパイクタンパクが宿主(被接種者)のみずからの細胞の中で作られ、抗原提示されていく」のが大きな特徴です。このため、単に B 細胞による抗体産生だけでなく、キラー活性をもつ T 細胞など、非常に有効な細胞性免疫も誘導・成立すると考えられ、これを支持する論文も出てきています。

また、細胞性免疫の記憶はブロードな形で成立する部分もあります。したがって、今後、抗体に対する escape ミュータントが出現したときも、細胞性免疫が一定の働きを示す可能性があります。また、mRNA ワクチンの塩基配列を escape ミュータントに対応するものに入れ替えることで対応できるので、今回の 2 回接種は今後の変異ウイルスに対応するための「基礎免疫」としても有効になる可能性があります(あくまで仮定の話ですが)。

吉川 ワクチン接種、自然感染のいずれにおいても、誘導される中和抗体はポリクローナルな抗体であるため、単一の遺伝子変異で誘導された中和抗体価が極端に低下することはないように思われます。しかしながら、今後スパイクタンパクをコードする遺伝子にさまざまな変異が生じてくることで、既存のワクチンで誘導された中和能がさらに減弱する懸念はあると思います。この問題を解決

するには、mRNA の配列を改変した追加接種ワクチンということになるのかもしれませんが。

2. 免疫持続、再接種、ワクチン対象の変更

木村 中期的には、現行のワクチンのみならず、変異に対応したワクチンの追加接種が必要になるかもしれないということですね。それでは、長期的な見通しはいかがでしょう？

インフルエンザと同様に、毎年のようにワクチンの改変を行いつつ、ハイリスク集団が定期的にワクチン接種を受けるという状況になるのでしょうか？

森島 長期的には、変異が進むこの感染症が現在のように、①高齢者や基礎疾患がある人に高い病原性を示し続けるかどうか、②安全で有効かつ安価な治療薬が開発されるか、③感度のよい簡易迅速検査キットができるか否か、④現行のワクチン効果の持続期間などに左右されると思います。

SARS-CoV-2 ウイルスが「季節性コロナ」のようになるには数年はかかるのではないのでしょうか。それまではハイリスクな人へのワクチン接種が必要と考えます。2009 年の新型インフルエンザでは、4～5 月に小流行の後、10～11 月に大きな流行があり、翌シーズンには何事もなかったかのように、通常の 12～2 月の「季節性インフルエンザ」になっていきました。MERS, SARS を含めて、気候変動や生活環境の変化とウイルスの流行様式(新興、再興を含め)について、臨床ウイルス学は真正面から取り組んでこなかったことが(みずからの反省も含めて)予測を困難にしています。

また話は変わりますが、mRNA ワクチンは今後の感染症のワクチン戦略を根本から変える画期的なものと考えます。いまあるいろいろなワクチンがどんどんこれに置き換わっていく可能性が高いですし、おそらく、がんワクチンなどにも応用されると思います。

木村 森島先生、長期的な見通しについてご意見いただきまして、ありがとうございます。確かに予測は困難ですね。ウイルスの変化が読めない以上に、社会の変化や医学の進歩の速さも相まって、これからの見通しがつきにくくなっているの

でしょうね。

野田 今回の mRNA ワクチンの技術は、今後、他のワクチンへの応用も考えられると思います。現在の多くの不活化ワクチンも、いずれ mRNA ワクチンやベクターワクチンの技術が用いられてくると考えてよいのでしょうか。そのあたりの見通しと、がん治療など他の分野への広がりについてもお教えいただければ幸いです。

吉川 ワクチンの有効性、安全性の項でも述べましたが、mRNA を細胞へ効率的に輸送するためには必須な lipid nanoparticle の安全性、特に反復接種時のアレルギー反応の懸念が、一般的な感染症に対する既存のワクチンにとって代われるかという観点では重要な問題となる気がします。また、mRNA + アジュバントで液性免疫ならびに細胞性免疫が効率的に誘導される点は、本ワクチンのアドバンテージだとは思いますが。一方で強力な自然免疫応答と思われる副反応(特に 2 度目の接種時)も、このワクチンを一般化する上でのひとつの障壁にはなるように思います。希望は大きいですが、今後さらなる改良が必要ではないでしょうか。

竹田 不活化ワクチンも、ベクターワクチンも、基本的には培養細胞を用いてウイルスを増やす工程があるため、品質の管理は物理化学的な医薬品に比べると難しい点があると思います。一方、脂質ナノ粒子を用いた mRNA ワクチンは、動物由来原料も使用せず、物理化学的な医薬品に近いものと考えられます。また、ウイルスの変異に対しても迅速に対応できるという点でも大きなメリットがあります。

どのようなモダリティのワクチンであれ、著しく高い安全性と優れた有効性を共に達成させることは容易ではありません。脂質ナノ粒子型 mRNA ワクチンに関しては、非常に優れた有効性と汎用性、開発の迅速性などが示され、安全性においても、すでに十分に許容できるレベルであることが示されています。私も、今後の反復投与によるアレルギー反応の程度が一番の鍵だと思いますが、むしろ、そちらを克服する方法を検討することのほうが確かな結果を生むように思います。

もちろん、脂質ナノ粒子型 mRNA ワクチンによるアナフィラキシーの原因を解明し、その結果をもとに改良を加えることが期待されますし、そのような研究は非常に重要だと思います。

風邪のコロナウイルスでも、感染から 1 年以上を過ぎると再感染するのは珍しくないようです。SARS-CoV-2 でも再感染事例はすでに多数確認されています。SARS-CoV-2 に対して自然感染による免疫と各種ワクチンによる免疫とに違いがあるとは思いますが、たとえウイルスが変異しなくとも、ワクチン接種はくり返す必要があると思います。

また、COVID-19 の特徴であり、一番の問題は、感染者ごとの症状の著しい差と、加齢による明確な重症化です。重症化さえしないのであれば、こ

の疾患に対する考え方は大きく変わってくるはずです。なぜ SARS-CoV-2 ウイルスでは、このような現象が起こっているのかといった原因究明は、この疾患に対する治療法や対策を考える上でも是非とも明らかにしたいところです。

木村 お忙しい中、活発な討論をしていただき、まことにありがとうございました。特に、感染研の竹田先生には、ワクチン認可や検定作業でお忙しい中、本座談会にご参加いただき、貴重な情報をご提供いただきました。心より、御礼申し上げます。また、感染免疫のお立場から専門的なご発言を多々いただいた森島先生、吉川先生、愛知県・名古屋のワクチン接種の現況を詳しく伝えてくださった中村先生、野田先生に感謝いたします。