

特集

ワクチンを取り巻く状況 新型コロナウイルスワクチン up to date

吉川 哲史*

はじめに

我々が使用してきたワクチンは、長きにわたり、弱毒生ワクチンと不活化ワクチンに大別されてきた。弱毒生ワクチンは、弱毒化した感染性病原体をヒトに接種して感染させ、液性免疫、細胞性免疫を誘導するもので、副反応も実際の感染症と同様の症状、合併症が起こり得る。一方、不活化ワクチンは主に液性免疫を誘導するために、目的とする感染性病原体、あるいはその感染防御抗原だけを抽出後不活化し接種する。しかし、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)のパンデミックに遭遇し、これまでほとんどあるいは全く使用されていない、ウイルスベクターと mRNA という新しい2種類のワクチンプラットフォームが導入されるに至った。しかも、これまでのワクチンは開発に着手してから市場に出るまで、さらには universal immunization に至るまでには何十年も要してきたが、新型コロナウイルスワクチンは、新たなワクチンプラットフォームを使用しているにもかかわらず、極めて速やかに広く接種されるに至っている。

本稿では、新型コロナウイルスワクチンの開発の経緯、効果と安全性、さらには今我々が直面している新たな課題について概説する。

I. ワクチン開発までの経緯

2019年12月に中国武漢で原因不明の肺炎患者が多発し、疫学的解析により、武漢市場の感染拡大が示唆され、市場閉鎖に至った。その後、中国CDCが新型コロナウイルスが原因であると発表し、直ちにその遺伝子配列が公表された¹⁾。公表された遺伝子配列を基に、現在使用されている mRNA ワクチン、ウイルスベクターワクチン開発が進められた。これらワクチンは、病原微生物の遺伝子塩基配列が判明すれば理論的には作成可能であり、弱毒生ワクチンや不活化ワクチン製造の際に必要なウイルス培養を要しないため、バイオハザード対策を講ずる必要もない。よって、迅速かつ安全に大量のワクチン生産が可能となり、今後の emerging infectious diseases 出現の際にも有用なワクチンプラットフォームとなると期待されている²⁾。

mRNA ワクチンは、mRNA を効率的に宿主細胞にデリバリーするための脂質二重膜が鍵となるが、宿主細胞に取り込まれた mRNA はパターン認識受容体に認識され、自然免疫を惹起するとともに、mRNA から翻訳合成された蛋白抗原によって獲得免疫が誘導される。一方で、mRNA を用いるために冷凍輸送、保存が必要となり、そのための設備、輸送システム構築が必須となる³⁾。一方のウイルスベクターワクチンは、ヒトでの病原性が低いウイルスをベクターとして利用し、標的とした感染性微生物の抗原遺伝子を組み込んだウ

— Key words —
ワクチン, COVID-19, mRNA

* Tetsushi Yoshikawa : 藤田医科大学医学部 小児科学

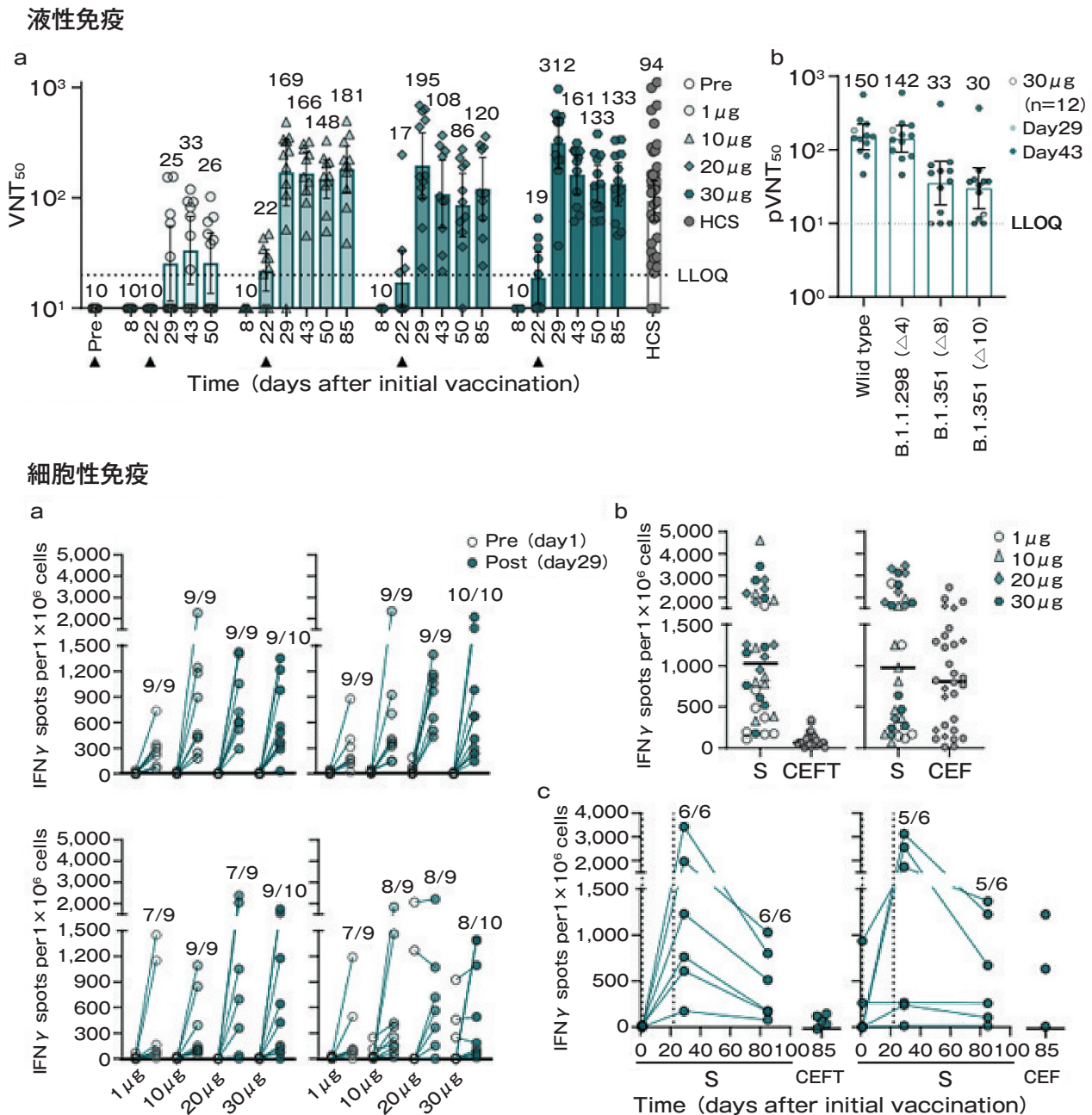


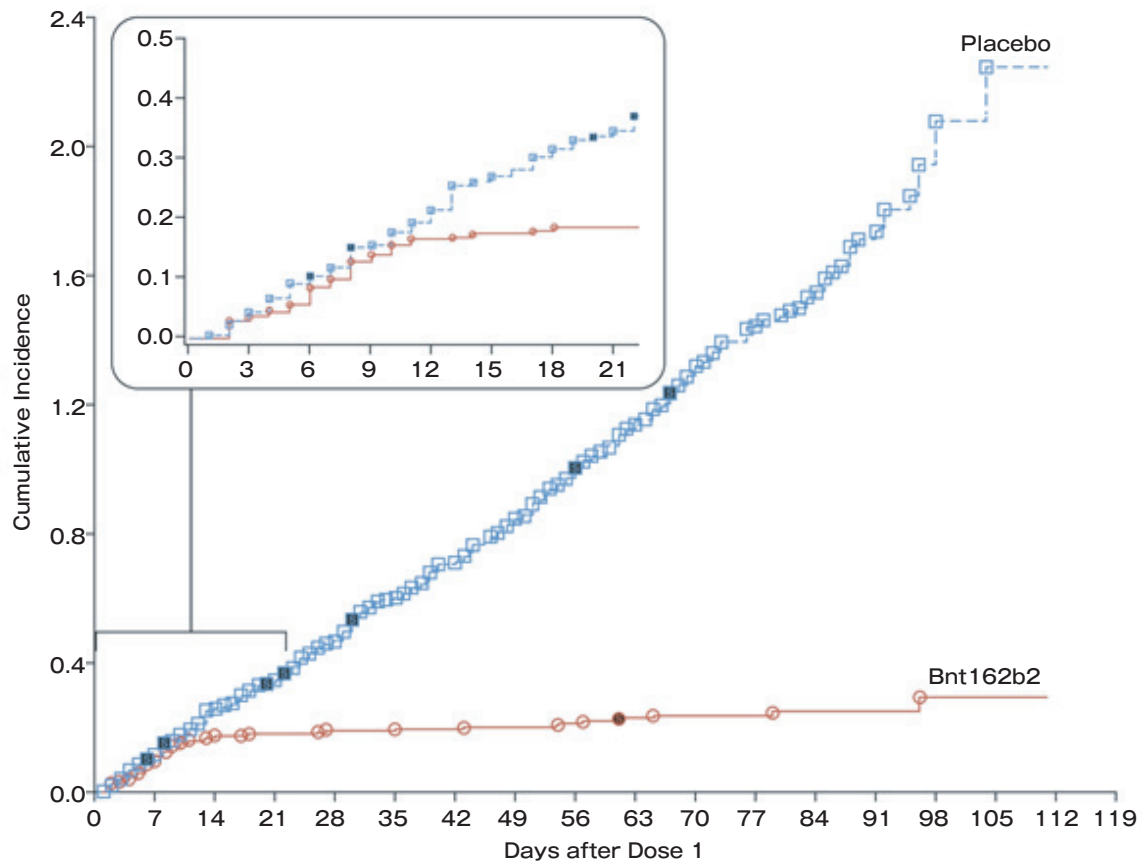
図 1 mRNA ワクチン(BNT162b2)による液性免疫誘導, 細胞性免疫誘導

(文献 5 より引用)

ウイルスをワクチンとして接種するものである。新型コロナウイルスワクチンの開発に際しては、主にアデノウイルスベクターが使われている。稀ではあるが、ベクターウイルスに対する抗体を保有している。ヒトにおいては効果が減弱する。また、接種反復に伴い、ベクターに対して免疫が誘導されると、ワクチン効果が減弱する可能性がある⁴⁾。

II. ワクチンの効果

ワクチンの効果を考えるうえで、いくつかの指標に分けて考えると理解しやすい。免疫原性に関して mRNA ワクチン(BNT162b2)の液性免疫、細胞性免疫誘導効果を示す(図 1)⁵⁾。このワクチンが、弱毒生ワクチン同様液性免疫のみならず細



Efficacy end-point Subgroup	BANT162b2,30 µg (N=21,669)		Placebo (N=21,686)		VE (95%CI)
	No,of participants	Surveillance time penon -yr (no,at risk)	No,of participants	Surveillance time penon -yr (no,at risk)	percent
Covid-19 occurrence					
After dose 1	50	4.015 (21.314)	275	3,982 (21,258)	82.0 (75.6-86.9)
After dose 1 to before dose 2	39		82		52.4 (29.5-68.4)
Dose 2 to 7 days after dose 2	2		21		90.5 (61.0-98.9)
≥7 Days after dose 2	9		172		94.8 (89.8-97.6)

図2 mRNA ワクチン(BNT162b2)の発症予防効果

(文献6より引用)

胞性免疫も誘導できることが示されている。液性、細胞性免疫誘導能は、他のmRNA ワクチンやウイルスベクターワクチンでも同様に認められている⁵⁾。

発症予防効果についても、約4万人を対象とした無作為二重盲検比較試験がBNT162b2について実施され、ワクチン接種群では2回接種完了後7日目以降の観察期間中に9名のCOVID-19患者が発症したのに対し、プラセボ群では172名が発症し、その結果、94.8%という非常に高い発症予

防効果が認められた(図2)⁶⁾。その他のワクチンも同様の高い発症予防効果が確認され、各ワクチンの緊急使用が認められた。一方で、COVID-19のように不顕性感染率の高い感染症は、症状に気づかず感染している人が多数存在する可能性があるために感染予防効果の評価は難しい。このような感染症で感染予防効果の評価するには、ワクチン接種群、プラセボ群の感染の有無を定期的に検査する必要がある。医療従事者を対象として、ワクチン接種群、プラセボ群に分け、定期的に

PCR 検査を実施し感染モニタリングをした結果、プラセボ群に比してワクチン接種群では感染例の数も有意に少なく、これらのワクチンは発症予防効果のみならず、感染予防効果があることも明らかにしている⁷⁾。

Ⅲ. ワクチンの安全性

ワクチンは健常人に接種するため、一般的な薬剤に比して安全性についてのハードルは高い。安全性評価のために、副反応と有害事象は明確に分ける必要がある。副反応はワクチン接種に伴って生じた免疫付与以外の反応で、例えばおたふくかぜワクチン接種後の無菌性髄膜炎が該当する。一方、有害事象は因果関係の有無を問わないため、MR ワクチン接種翌日に突発疹に罹患し、それに伴う複雑型熱性けいれんを生じたような場合も有害事象として報告される可能性がある。因果関係の有無を考える際には、ワクチン接種と当該事象の時間関係、臨床検体からのワクチン株ウイルス検出の有無が重要である(例：おたふくかぜワクチン接種後無菌性髄膜炎患児の髄液からワクチン株ウイルスが検出)。また、症例対照研究などの統計学的手法を用いて、科学的に因果関係の有無を評価することも重要である。しかし、症例対照研究を用いても、頻度の低い重篤な副反応は検出できない可能性があることに注意する必要がある。

mRNA ワクチン接種に伴う副反応としては、接種 24 時間頃を中心に、発熱、倦怠感、頭痛、悪寒、局所の疼痛、腫脹、リンパ節腫大などの症状が出現する。一般に 1 回目より 2 回目接種でより強く、高齢者に比べ若年者で発生頻度、程度とも強いとされている。これら接種直後の副反応は、我々が今まで経験してきた既存のワクチンに比べ明らかに高率でかつ強いが、これはワクチン承認前の第Ⅲ相臨床試験でも明らかにされていた⁶⁾。その後、一般のワクチン接種が開始され接種者数が飛躍的に増えるにつれ、市販後の調査でアナフィラキシーショック、ウイルスベクターワクチン接種後の血小板減少を伴う血栓症、モデルナアームと呼ばれる遅延型皮膚反応など様々な副反応が生じることが明らかになってきている。さら

に、現在最も重要視されている副反応として、若年の男性に好発するとされている心筋炎・心膜炎があげられる。現時点では、重症例は稀で数日の経過で軽快し退院している症例がほとんどであるが、将来的な不整脈や心筋症への進展など長期的な予後は不明と言わざるを得ない。米国 CDC は、ワクチン接種後心筋炎・心膜炎発症のリスクベネフィットについて検討し、現時点ではベネフィットがリスクを上回るとしてワクチンの継続使用を推奨している⁸⁾。

新型コロナウイルスワクチン接種のリスクベネフィットを評価する上で、成人、特に高齢者は重症化リスクが高く、個人の疾病予防という観点から成人がこのワクチン接種を受ける意義は極めて高い。さらに、COVID-19 流行に伴う重症患者数の急速な増加は、入院病床不足をはじめとした医療のひっ迫という重大な社会問題を引き起こすため、それを防ぐ意味でも成人へのワクチン接種の意義が揺らぐことはない。

一方、小児に関しては SARS-CoV-2 に感染してもほとんどが無症状から軽症で、少なくとも個人の疾病予防という観点ではメリットは少ないと思われる。また、感染力の高いデルタ株が主流の第 5 波の流行時には小児患者数も増加したが、主要な感染源は家庭内であり、インフルエンザのように学校が地域流行の発生源となるようなことはなかった(表 1)⁹⁾。よって、流行制御のために小児に対して高率な免疫を付与する意義もそれほど高くはないと思われる。小児へのワクチン接種は、集団免疫効果としての期待、感染予防目的で制限されている子どもたちの日常生活制限の緩和、さらには受験生が安心して試験に臨めるなどのメリットは考えられる。

一方、リスクに関しては前述の様々な副反応に加え、思春期の子どもたちに好発する接種ストレス反応 (immunization stress-related responses : ISRR)、特に遅発性反応としての解離性神経症状反応¹⁰⁾に注意する必要がある。子宮頸がんワクチン接種の際に、接種後に脱力や麻痺など様々な神経症状の出現が問題となったが、このような反応はワクチン接種を契機に個々の被接種者が抱え

表 1 小児の年齢別感染経路

感染場所	3～5 歳	6～12 歳	13～15 歳	16～18 歳
学校等	168 人 (15.9%)	332 人 (14.6%)	435 人 (33.0%)	878 人 (45.7%)
福祉施設(児童)	209 人 (19.8%)	74 人 (3.2%)	27 人 (2.0%)	13 人 (0.7%)
運動施設	6 人 (0.6%)	34 人 (1.5%)	19 人 (1.4%)	35 人 (1.8%)
自宅	632 人 (59.8%)	1,745 人 (76.6%)	792 人 (60%)	756 人 (39.4%)
上記以外	41 人 (3.9%)	92 人 (4.0%)	47 人 (3.6%)	239 人 (12.4%)
合計	1,056 人	2,277 人	1,320 人	1,921 人

第 49 回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード資料 2-6 (令和 3 年 8 月 25 日)

(文献 9 より引用)

る社会的、心理的要因が複雑に影響して発症するものである。よって、子どもへの新型コロナウイルスワクチン接種に際しては、接種希望者の心の問題を含む詳細な問診を経て、個々の被接種者が納得したうえでワクチン接種を受けることができるような配慮が必要である。

IV. 今後の課題

今後の COVID-19 流行抑制に向けたワクチン施策の課題としては、ワクチンの追加接種、その際に必要となる交互相種の是非、さらには SARS-CoV-2 既感染者に対するワクチン接種などがあげられる。mRNA ワクチンやウイルスベクターワクチンに限らず、ワクチン接種後の免疫減衰は当然のことである。しかし免疫記憶が付与されている以上、感染に伴い免疫のブースター効果が期待される。つまり、抗体価の減衰だけでなく、感染予防効果、発症予防効果、重症化予防効果の減衰について正確に評価する必要がある。そして、感染予防、発症予防、重症化予防レベルの目安となる抗体価の決定も極めて重要な研究課題である。mRNA ワクチンについては、抗体価の減衰に伴い接種 5 カ月間に感染予防効果も低下するが、入院予防効果は維持されていることが明らかになっている¹¹⁾。

交互相種に関しては、ウイルスベクターワクチン 2 回接種群に比べ、1 回目ウイルスベクターワクチン、2 回目 mRNA ワクチン接種群のほうが IgG、IgA 抗体価、中和抗体価ともに有意に高いことが報告されており、副反応に関しても 2 群間で大きな差がなかったことが示されている¹¹⁾。しかしながら、このような臨床試験の対象者数は限られており、8 月の時点では WHO、CDC とともに原則同一ワクチンでの接種完了を推奨している。

感染者数の増加に伴い、既感染者に対するワクチン接種も重要な課題である。ワクチンで誘導される抗体価より自然感染で誘導される抗体価のほうが低いことが明らかになっているだけでなく、未感染者へのワクチン接種に比して既感染者へのワクチン接種は、ブースター効果に伴い予想通りより早く、より高い抗体誘導が可能なが明らかになっている¹²⁾。さらに、ワクチン接種を受けない既感染者は、2 回接種を受けた既感染者より再感染のリスクが高いことも明らかになっており¹³⁾、既感染者であってもワクチン接種を受ける意義は高いと考えられる。しかしながら、感染後どれくらいの間隔を空けてワクチン接種を受けるのが望ましいかについては、今後さらに検討が必要と考えられる。

おわりに

COVID-19 流行を契機に、ワクチンを含めこの感染症に関する研究は急速に進歩している。本稿で述べた新型コロナウイルスワクチンに関する情報も、すぐに新たな研究成果にとってかわられる可能性がある。我々は、常に新しい情報収集に努めるとともに、発信された情報が正しいものかどうか吟味する必要がある。また、本邦は新型コロナウイルスワクチン開発では出遅れたが、国産のワクチン開発も着実に進められており、これらのワクチンが国内で広く使用できるような環境整備も重要な課題と考える。いずれこの感染症も収束すると考えられるが、その際に本邦独自のワクチン開発の重要性も一緒に忘れられることのないよう、国をあげてこの分野の研究開発力向上に努めていく必要がある。

利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Li Q, et al : Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020 ; 382 : 1199-1207.
- 2) Shin MD, et al : COVID-19 vaccine development and a potential nanomaterial path forward. *Nat Nanotechnol* 2020 ; 15 : 646-655.
- 3) Cagigi A, et al : Immune Responses Induced by mRNA Vaccination in Mice, Monkeys and Humans. *Vaccines* 2021 ; 9 : 61.
- 4) Bezbaruah R, et al : Developmental Landscape of Potential Vaccine Candidates Based on Viral Vector for Prophylaxis of COVID-19. *Front Mol Biosci* 2021 ; 8 : 635337.
- 5) Sahin U, et al : BNT162b2 vaccine induces neutralizing antibodies and poly-specific T cells in humans. *Nature* 2021 ; 595 : 572-577.
- 6) Polack FP, et al : Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020 ; 383 : 2603-2615.
- 7) Hall VJ, et al : COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN); a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* 2021 ; 397 : 1725-1735.
- 8) Gargano JW, et al : Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021 ; 70 : 977-982.
- 9) 厚生労働省 : 3~18 歳の新型コロナウイルスの感染場所等. <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000823686.pdf> 2021 年 11 月 1 日閲覧
- 10) World Health Organization : Immunization stress related responses. A manual. 20 December 2019. <https://www.who.int/publications/i/item/978-92-4-151594-8>
- 11) Tartof SY, et al : Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. *Lancet* 2021 ; 398 : 1407-1416.
- 12) Barros-Martins J, et al : Immune responses against SARS-CoV-2 variants after heterologous and homologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 vaccination. *Nat Med* 2021 ; 27 : 1525-1529.
- 13) Krammer F, et al : Antibody Responses in Seropositive Persons after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. *N Engl J Med*. 2021 ; 384 : 1372-1374.