

2021年1月8日

日本ワクチン学会

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）ワクチンに関する提言

感染症の制御にワクチンの果たしてきた役割は大きく天然痘の根絶に始まり、ポリオ・麻疹の制御も期待されています。COVID-19 が報告され 1 年がたちますが世界的に拡大し、わが国においても感染の急速な拡大が報告されており、その制御に有効なワクチンの開発が期待されています。世界中で多くのワクチン開発が急速に進みファイザー社、モデルナ社の mRNA ワクチン、アストラゼネカ社のウイルスベクターワクチンの Phase III 試験での有効性が報告されています。

先行するファイザー社の mRNA ワクチンの中間発表では軽微な有害事象・副反応のみで 95%前後の有効性が示され感染拡大が急速に進むイギリス、アメリカでも承認され、すでに高齢者、医療従事者を対象に接種が始まっています。高い有効率から COVID-19 の感染を抑え流行をコントロールできるような風潮で、我が国でも高齢者、医療従事者を対象に早期承認を求めるような考えが広がっています。こうした期待が高まる一方、有効性・安全性に関しても完全に理解されたものではないように思います。

Phase III の有効性と安全性については以下の理由から慎重に評価する必要があると思います。

- 1) Phase III では短期間の有効性のみが示され、1年以上経過した時の免疫原性・有効性は不明で COVID-19 の流行を完全に制御できるものではないと思われます。
- 2) 先日発表された Phase III 論文では 70-80%前後の局所反応、50%前後の倦怠感に加えて頭痛、発熱も報告されています [1, 2]。こうした、副反応は接種後数日以内の急性期反応で自然免疫応答によるものです。また、海外では接種が開始された後でアナフィラキシー反応が報告されており、その因果関係の有無について解明されるべきと思います。

ワクチンによって得られる免疫応答は常に有益なものとは限らず、かつてワクチン接種後に感染することで増悪した以下のような例があります。

- 3-1) ホルマリン不活化麻疹ワクチン接種後に麻疹に罹患して異型麻疹を発症した [3, 4]。
- 3-2) ホルマリン不活化 respiratory syncytial virus (RSV) ワクチンを 31 名に接種した後 RSV に感染して入院が 80%、2 名が死亡した。一方コントロールとしてパラインフルエンザウイルスの不活化ワクチンを接種した 40 名での入院例は 1 名(2.5%)でした [5]。
- 3-3) Dengvaxia (黄熱ワクチンとデングウイルスの組換え生ワクチン)接種後 II 型デングウイルスに罹患し接種前抗体陰性者で感染増悪し重症化死亡例も報告されています [6, 7]。

開発早期のホルマリン不活化ワクチンでは Th1/Th2 のバランスのとれた免疫応答を誘導できなかった事、Dengvaxia では抗体依存性感染増強(ADE)がその機序として考えられます。

また、拙速にワクチン政策を進めたことで負の遺産を残した事例もあります。

4) Fort Dix 事件 ; 1976 年 1 月にブタインフルエンザがアメリカの陸軍基地で流行しスペイン風邪再来が危惧され、ワクチンが製造され 10 月からアメリカで 4300 万人に接種されました。ただ、流行は基地内だけにとどまり、一方、ワクチン接種者の中からギランバレー症候群が 500 例近く報告され 30 名が死亡しワクチンの訴訟と賠償だけが残ったことが報告されています[8]。

新たに開発されたワクチンの安全性についての検討の重要性とともに、その接種対象についても十分に考える必要性があることを示唆しています。

COVID-19 の医療・経済に及ぼす影響は極めて大きく、早期の収束を図ることが喫緊の課題であることは誰もが認めるところであります。そのためには長期的な有効性・安全性に関する十分なデータが必ずしも得られていないとしても、新型コロナウイルスに対する新規ワクチンを導入することは必要であると考えます。ただ導入に当たっては、現在明らかにされている有効性及び安全性に関する情報を接種者及び被接種者が共有し、先行する諸外国のデータも参照しながらリスクコミュニケーションを取ったうえで、慎重に接種を進めていく必要があります。

特にワクチン接種後の副反応に関する情報を速やかに収集・分析できるシステムの構築、健康被害に対する適切な対応を行うことのできる体制整備とともに、アナフィラキシー反応などの重篤な副反応が出現した際にはワクチンとの因果関係を科学的に研究する評価委員会を組織しておく必要があります。その上で、まずは個人防衛と医療崩壊を防ぐという観点からハイリスクと考えられる集団から接種を開始し、次いでワクチンの忍容性を観察しながら、広く社会全体に接種を広めていくという姿勢が必要ではないかと考えます。

以上

<文献>

1. Walsh EE, Frenck RWJr, Falsey AR, et al. Safety and immunogenicity of two RNA-based Covid-19 vaccine candidates. *N Engl J Med* 2020 Oct 14, DOI:10.1056/NEJMoa2027906.
2. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* Dec 10, DOI: 10.1056/NEJMoa2034577.
3. Annunziato D, Kaplan MH, Hall WW, et al. Atypical measles syndrome: pathologic and serologic findings. *Pediatrics* 1982; 70: 203-209.
4. Fulginiti VA, Eller JJ, Downie AW, et al. Altered reactivity to measles virus atypical measles in children previously immunized with inactivated measles virus vaccines. *JAMA* 1967; 202: 1075-1080. DOI:10.1001/jama.1967.03130250057008
5. Kapikian AZ, Mitchell RH, Chanock RM, et al. Previously vaccinated with and inactivated RS virus vaccine. *Am J Epidemiol* 1969; 89: 405-421. doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a120954

6. Halstead SB, Katzelnick LC, Russell PK, et al. Ethics of a partially effective dengue vaccine; Lessons from the Philippines. *Vaccine* 2020; 38: 5572-5576.
doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.06.079
7. Sridhar S, Luedtke A, Langevin E, et al. Effect of dengue serostatus on dengue vaccine safety and efficacy. *N Engl J Med* 2018; 379: 327-340. DOI: 10.1056/NEJMoa1800820
8. Sencer DJ, Millar JD. Reflections on the 1976 swine flu vaccination program. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 29-33.