

日本型セルフケアへのあゆみ

児玉龍彦

東京大学先端科学技術研究センターがん・代謝プロジェクトリーダー
日本セルフケア推進協議会業務執行理事

人生において、元気でいることは誰にとっても大事なことである。自分の健康と病気に関わることは正確に知りたい。さまざまな薬や治療法があるなら、自分の希望で決めたい。そうした願いをもとに、大きな転換がはじまろうとしている。インターネットの普及により、医薬品・健康食品・病院に関する情報に誰でも容易にアクセスできるようになったが、正確性に欠けた情報も溢れかえっている。本シリーズでは、地に足をつけた“日本型セルフケア”へのあゆみを提唱していく。

第12回 新型コロナウイルスのワクチン ——適切な情報提供で接種の推進をめざす

- POINT**
- 新型コロナウイルスのワクチン接種が開始された。接種の推進により集団免疫の獲得が期待される一方で、副反応を心配する声もある。
 - ワクチンの種類ごと、メーカーごとに副反応の特徴がある。副反応自体は高い頻度でみられるが、ほとんどが軽度で一時的なものである。
 - ワクチン接種によるメリットをいかに高齢者や若い世代に届けるか、情報提供のシステムづくりが課題となっている。

※本稿は2021年6月13日時点の情報に基づいて書かれたものです。

ワクチンに関する情報提供の重要性

新型コロナウイルスのワクチン接種が開始された。早期に打ちたいのになかなか接種してもらえない人がいる一方で、高齢者など高リスク者であるにもかかわらず、副反応を恐れてあえて打たない人もいる。また12～16歳の子どもへの接種に対して懐疑的な親も多い。ワクチンはまだ感染していない、いわば健康な人に接種して免疫反応を誘導し、個人と社会の両方に利益をもたらす。一方で、副反応に懸念を抱く人も多く、意見が分かれている。

社会全体で考えれば、人口の一定割合以上の人々がワクチンを接種することで、“集団免疫”として感染症そのものをなくせる。だが、接種の副反応に対する恐怖や、特定のタイプのウイルスのワクチンを接種した人が、後に別のタイプに感染すると、むしろ重症化してしまう“抗体依存性増強(antibody-dependent enhancement: ADE)”とよばれる現象のリスクもある。

今回の新型コロナウイルス対策として、RNA

ワクチンという、免疫源性が少なく細胞性免疫を強めて効果を高める新たな技術が登場した。副反応のリスクが減り、変異したウイルスにも有効性が高い。

情報を正確に伝えることは、セルフケアの基盤である。集団免疫を実現するために国民の接種率を高めるには、各自治体が積極的に住民へアプローチして、接種のベネフィットについて丁寧に情報提供を行えるかが鍵となっている。

ワクチンのリスクとベネフィット

ワクチンは、ウイルスに感染していない健康な人に打つ。すでに感染して回復した人が、抵抗力を強めるために打つことも推奨されている。これからワクチンを接種する人にとっては、ウイルスの感染・重症化を防ぐベネフィットと、接種後の副反応などのリスクの2つを天秤にかけることになる。

ベネフィットとリスクのバランスは人によって異なり、とくに問題となるのは若年層である。新型コロナウイルスの死亡率は年齢が上がるにつれ

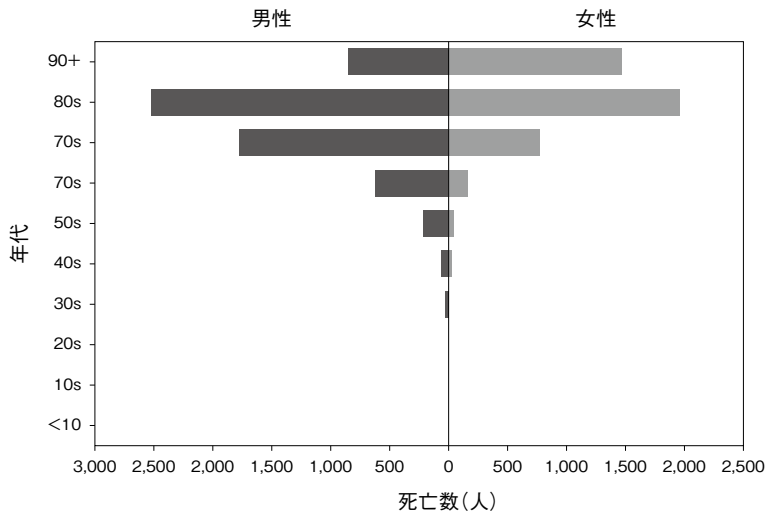


図 1 死亡者性・年齢階級構造(2021年6月7日時点;国立社会保障・人口問題研究所作成)
20代以下の死亡数はほとんどない。

上昇し、図 1 に示すように、20 代以下ではほとんど死亡例がない。そうすると、若い人にとっては、ワクチンを打つことで得られるベネフィットよりも、副反応などのリスクのほうが大きいように感じられる可能性がある。しかし、若年者においても、川崎病に似た症状で重症化する例があることや、自分がウイルスを広げることにより、家族や接触機会のある高齢者に感染させることを防ぐ目的もあるため¹⁾、そうしたベネフィットも強調すべきだろう。

さらに、インドで最初に確認された新型コロナウイルスの変異株“デルタ株”は、若年層でも感染・重症化しやすいとの指摘がある。北海道では 30 代の死亡例がすでに報告されている²⁾。日本での変異株の流行が広がると、若い世代の死亡率が上がっていくことが懸念される。

基礎疾患のある人や高齢者など、体力が弱っている方々にワクチンを接種して、副反応をきっかけに重篤な症状が起らないかが懸念される。これに対しては意外なことに、体力の弱っているがん患者や 55 歳以上の人では、RNA ワクチンへの 2 回目の副反応はあまり増えない。RNA ワクチンにおいては、一般的に考えるのと逆に、免疫力が弱くなると副反応も起こりにくくなると考えられている³⁾。

RNA ワクチンとアデノウイルスベクターワクチンの比較

今、日本ではファイザー社とモデルナ社の RNA ワクチンが打たれている。新型コロナウイルスのワクチンに限らず、ワクチン一般には、アナフィラキシーというショック様の症状が起こるので、接種後 15 分間は会場様子を見ることになっている。さらにアレルギー疾患の心配のある人は 30 分間様子を見ることになっている。5 月 30 日までにファイザー社の RNA ワクチンが 1,300 万人に打たれ、169 件がアナフィラキシー(ブライトン分類 1~3)と報告されており、10 万人に 1 人程度の確率と思われる⁴⁾。アナフィラキシー性ショックを起こした人には、従来の対応と同様、ノルアドレナリンの注射が行われる。

一方、国際的に注目されているのは、アデノウイルスを運び屋(ベクター)として使うアストラゼネカ社のワクチンの副反応として、変わった形の血栓症が起こることである。頻度は 10 万回に 1 人ともいわれるが、接種後 7~10 日目に脳や内臓の血管で血栓がみられ、致命的な場合もある。平均年齢が 36 歳と若く、血小板が減り、血小板第 4 因子(PF4)への抗体が上昇している例が多い。パターンが特徴的なので、ワクチンが何らかの引き

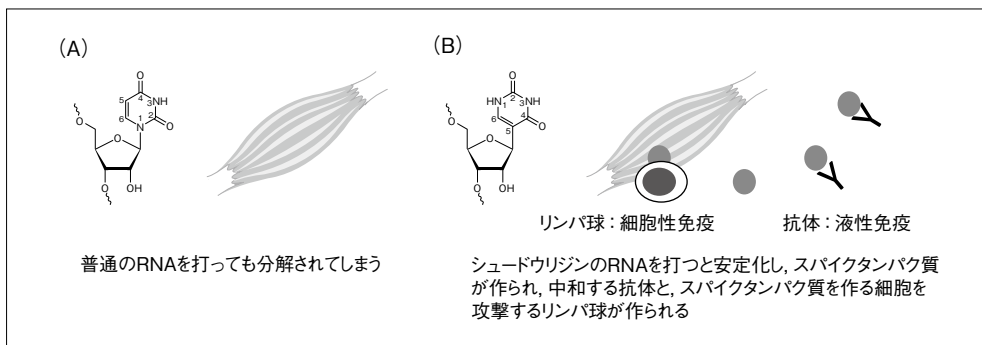


図 2 RNAワクチンの仕組み

金になったと推定されている。同じアデノウイルスを使ったジョンソン・エンド・ジョンソン社製のワクチンでも報告されており、ベクターとして使われたアデノウイルスに由来する副反応ではないかと懸念される。RNA ワクチンでもまれに血栓症の報告はあるが、アデノウイルスベクターワクチンのような頻度では報告されておらず、これらの結果から、日本ではRNA ワクチンののみが使われている^{5,6)}。

ファイザー製ワクチンと モデルナ製ワクチンの比較

RNA ワクチンの接種後、打った腕に局所に起こる反応と、1週間くらいに倦怠感や発熱、悪心など全身的に起こる一過性の症状を、“副反応”とよぶ。軽度なものを含めればワクチンを打った人に高い頻度でみられるが、ほとんどが生体の反応による一時的なものである。

ファイザー製ワクチンの副反応は、局所の痛みが6割、全身倦怠感が5割、寒気が3割、悪心などが1割程度報告されている。モデルナ製のほうが1回の接種で抗体ができる率が高いが、ファイザー製よりやや副反応も強い。接種の約1週間後にみられる、上腕部を中心に湿疹様に皮膚が赤く腫れ上がる“モデルナアーム”とよばれる症状が特徴である。副反応は、通常1回目のほうが2回目より強くなる^{3,7)}。

ちなみに、自治体による接種はファイザー製ワクチンが、自衛隊による大規模接種はモデルナ製が主に使用されている。

RNA ワクチンの特徴と歴史

ワクチンへの懸念として、一般の人々の間で最も多いのは「ワクチンを打つとそのウイルスに感染するのではないか」というものである。これは従来のワクチンが、弱毒化したウイルスや細菌からつくられていたことからくる不安であろう。たしかに、弱毒化ワクチンは免疫の弱い人に接種すると、原病に類似した症状をきたすことがある。だが、今用いられているRNA ワクチンは、弱毒化したウイルスを打つわけではない。スパイクタンパク質を作らせるRNAを筋肉の細胞に打ち、それに対する抗体と、スパイクタンパク質を作る細胞を攻撃するリンパ球を作らせるため、ウイルスに感染する可能性は極めて低い。

人体には、ウイルスなどのRNAが入ってくると分解してしまう免疫反応がある。そこで、トランスファーRNA(tRNA)や、リボソームRNA(rRNA)といった安定的なRNAは、4種ある核酸のひとつ、ウリジンがシールドウリジンという構造に修飾されている(図2)。

RNA ワクチンの立役者は、ハンガリー人生化学者のカタリン・カリコ博士である。彼女は、1985年に娘のぬいぐるみに全財産の900ポンドを埋め込んで(100ドル以上の外貨の持ち出しが禁じられていたため)一家でハンガリーを脱出し、アメリカに移住してからペンシルベニア大学でRNAを医薬・医療に応用するための研究をはじめた。コピー機を一緒に使っていたことがきっかけでHIVワクチンの研究者であるドリュー・ワイ

スマン博士に出会い、彼との共同研究により、シュードウリジンを使うとRNAへの免疫反応が減り、動物に打つても分解されずにタンパク質をたくさん作れることを発見した。この発見には、ペンシルベニア大学の村松浩美先生や、審良静男先生のグループなど日本人研究者の協力も大きい⁸⁾。

しかしペンシルベニア大でカリコ博士は、研究費やポジションを得ることができず、ドイツのベンチャー企業ビオンテック社に移った。そこからビオンテック社の上級副社長になり、ファイザー社と連携してRNAワクチンの開発に成功した。

RNAワクチンは、免疫源性が低いので、血栓などの副作用は起こしにくい。一方で、筋肉の細胞にウイルスタンパク質を作らせて細胞性免疫を誘導するので、局所の副反応が強いのである。

細胞性免疫の方が変異のウイルスにも対応でき、重症化が防げるので、ワクチンの効果としては、アデノウイルスベクターワクチンが効きにくかったアルファ株やデルタ株に対しても、発症・重症化を抑える力が強い。詳細な比較を知りたい方にはエール大学のウェブサイトがわかりやすい⁹⁾。

今回の新型コロナウイルスワクチン開発の功績でノーベル賞候補となったカリコ博士は、人類の救世主といっても過言ではないだろう。

今後の見通し

WHOの見解によると、新型コロナウイルスでは世界人口の70%以上が免疫を獲得すると集団免疫の状態になり、感染が起こっても広がりにくくなる。ワクチン接種率が50%程度に達したアメリカやイギリスでは、重症者・死亡者が減少しているが、それでも医療格差の大きなアメリカでは本稿の執筆時点(6月13日)で、感染者9千人・死者300人を超える感染が続いている。イギリスでは感染者は7千人だが死者は12人と少ない。イギリスに特徴的なのは、感染者の多くがワクチンをすり抜けやすいデルタ株(インド型)であることである。

いずれにしても、ワクチン接種により感染と重

症化のリスクが低下し、ウイルスへの恐れが軽減されることで、コロナ禍前の日常への回帰が進む。将来的にはマスクを着けなくてもよくなり、外出規制もなくなり、経済は一気に活発化するであろう。

バージニア大学のウィリアム・ペトリ教授は、「制圧に成功した天然痘や、世界の大半の国で発見されなくなったポリオのような例もあり、世界的な集団免疫の達成は不可能ではない。ただし、実現できるのは、国際協調の下で大々的な取り組みを行った場合だけだ」と述べた¹⁰⁾。

アストラゼネカ製ワクチンでは、デルタ株のブレークスルー感染の確率が2割から4割あり、イギリスで根強い感染者の発生をもたらしている。前述したように細胞性免疫で重症化が抑えられるので死者は少なくなるが、ワクチンに抵抗性のウイルスが出現すると、ワクチン耐性のウイルスが選択されて流行が続くようになる。

ペトリ教授はこうした場合に、「地域単位や適切な免疫を持たない小集団単位でのアウトブレイク(感染症の爆発的拡大)が起こり、短期のロックダウン(都市封鎖)が実施され、さらに感染力の強い新種の変異株が現れ、ワクチンの追加接種が求められることにもなりそうだ」と予測する。

大阪大学の荒瀬尚教授は、新型コロナウイルスに対して作られる抗体のうち、感染をむしろ増強させる抗体が存在することを報告している。新型コロナウイルスでは、スパイクタンパク質という突起が、細胞の受容体に結合して感染を促す。スパイクタンパク質の受容体結合ドメインへの抗体が中和抗体とよばれる。スパイクタンパク質のN末端側のドメインが、普段は細胞の受容体との結合を抑えているが、そこに抗体が結合すると、抑制できなくなり、むしろ感染しやすくなってしまふ。もしワクチンを打った人に、中和抗体が結合しにくく変異したウイルスが感染し、N末端部分への感染悪化抗体が増えると感染は悪化する可能性がある¹¹⁾(図3)。

デング熱が流行した際、ワクチンを打った人が他の血清型のデングウイルスに感染すると、ワクチン接種後の人のほうが重症化しやすくなる抗体

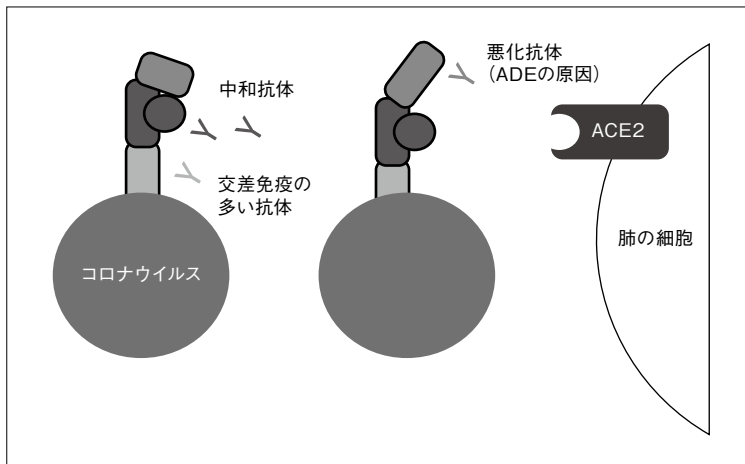


図 3 抗体依存性増強 (ADE) の仕組み

RNA ワクチンはスパイクタンパク質を標的にする細胞性免疫を惹起し、変異株の感染、重症化も防げる。大阪大学の荒瀬教授らは、新型コロナウイルス感染症の悪化に関わる抗体“感染増強抗体”6種類を発見した。感染増強抗体の産生を解析することで、重症化しやすい人を検査できる可能性がある。

依存性増強(ADE)という現象が報告されている¹²⁾。

こうした意味ではワクチンの接種が早く行われて、新たな変異が生み出される可能性を減らすことが求められる。少子高齢化の進むわが国で集団免疫を実現するには、より変異株に効果的なファイザー製ワクチンで、なるべく多くの高齢者に同意を得て、打ってもらうことが大事である。

高齢者の多くはインターネットでの申し込みも困難で、支援を必要とする。接種率が高い佐賀県では、かかりつけ医を中心とする接種が迅速に行われている。和歌山県では自治体職員が高齢者を訪ねて説明し、接種を増やしている。

効果的かつ副反応が少ないワクチンの開発が求められるとともに、その情報をいかに高齢者や若い世代に届けるか、親切的な医療情報のシステム作りが課題となっている。

文献/URL

- 1) Rodriguez-Smith JJ et al. Inflammatory biomarkers in COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children, Kawasaki disease, and macrophage activation syndrome: a cohort study. *Lancet Rheumatol* 2021. doi : 10.1016/S2665-9913 (21) 00139-9.
- 2) 北海道新聞電子版。道内感染最多 727 人 12 人死亡、初の

30代も。2021年6月17日。(https://www.hokkaido-np.co.jp/article/546453)

- 3) Polack FP et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603-15.
- 4) 第61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、令和3年度第9回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会(合同開催)。副反応疑い報告の状況について。2021。(https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000791617.pdf)
- 5) Schultz NH et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021;384:2124-30.
- 6) Shay DK et al. Safety monitoring of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 vaccine- United States, March-April 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:680-4.
- 7) Baden LR et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 2020;384:403-16.
- 8) Karikó K et al. Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. *Mol Ther* 2008;16:1833-40.
- 9) Yale Medicine. Comparing the COVID-19 vaccines: how are they different? (https://www.yalemedicine.org/news/covid-19-vaccine-comparison#:~:text=How%20well%20it%20works%3A%2094.1,of%20previous%20COVID%2D19%20infection)
- 10) 集団免疫実現は「早くても来年」、ワクチン忌避だけでない困難の理由。ニュースウィーク日本版。2021年5月26日配信。(https://www.newsweekjapan.jp/stories/technology/2021/05/post-96361.php)
- 11) bioRxiv. (https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.12.1.8.423358v1)
- 12) Taylor A et al. Fc receptors in antibody-dependent enhancement of viral infections. *Immunol Rev* 2015;268:340-64.