

# 新型コロナウイルス感染症とワクチンによる予防

日本学術会議公開シンポジウム 「新型コロナワクチンを正しく知る」  
オンライン 2021/7/17

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 微生物学分野

鹿児島大学病院 感染制御部

西 順一郎

# 利益相反状態の開示

発表者名：西 順一郎

講演料

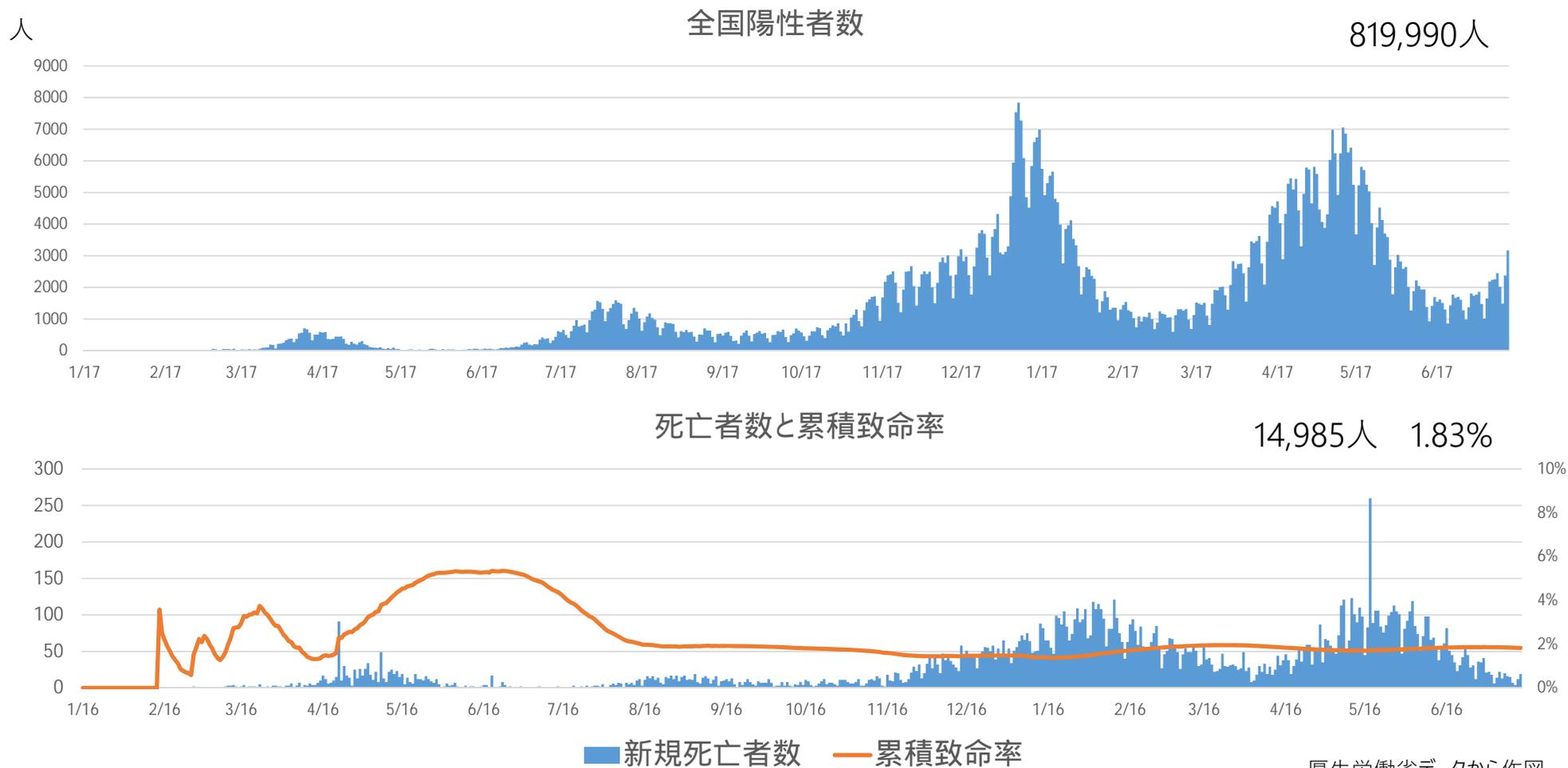
塩野義製薬株式会社

ファイザー株式会社

日本感染症学会の利益相反開示基準に準拠

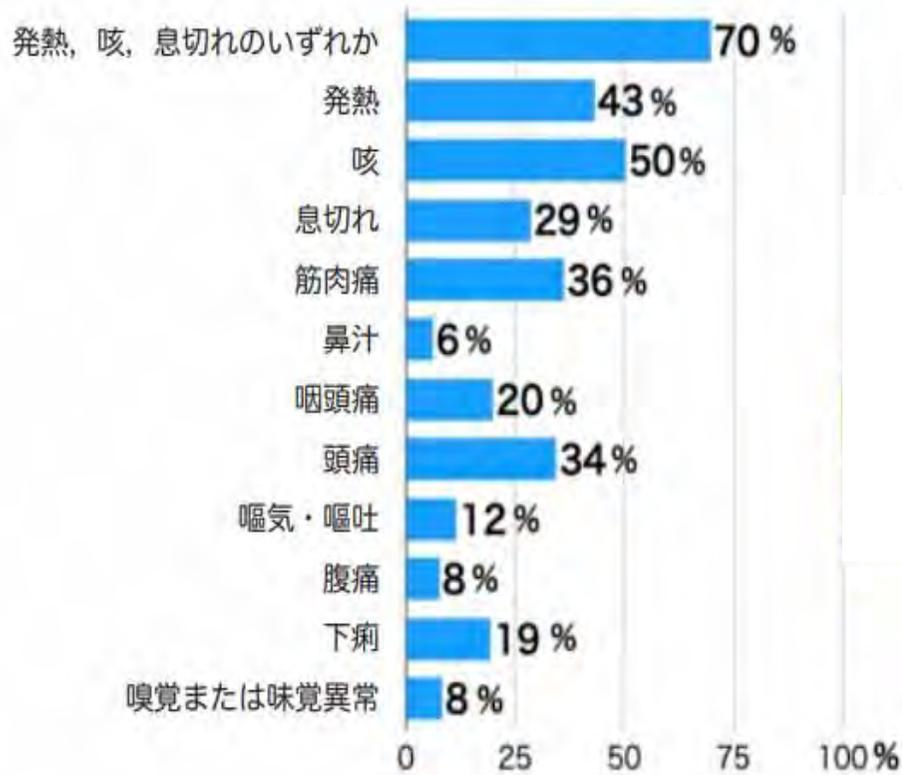
# 日本の新型コロナウイルス陽性者数・死亡者数

2021/7/14



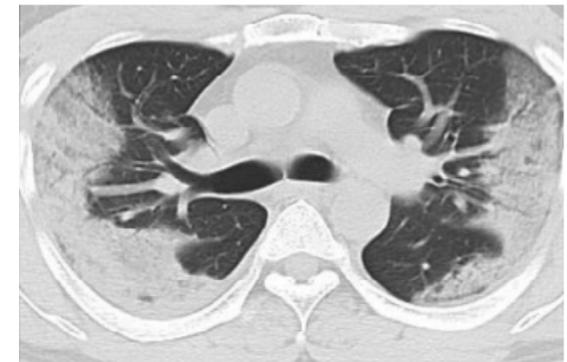
厚生労働省データから作図

# 新型コロナウイルス感染症の初期症状と重症化



COVID-19診療の手引き 第5版

約20%に肺炎



COVID-19診療の手引き 第5版

約5% 発症1週間後から肺炎の増悪（重症化）

致命率：80歳以上14.2%、70代5.1%、60代1.4%

東洋経済オンライン <https://toyokeizai.net/sp/visual/tko/covid19/> データから演者計算

重症化の可能性のある基礎疾患

糖尿病、心疾患、呼吸器疾患、腎臓病  
高血圧、極度の肥満など（喫煙）

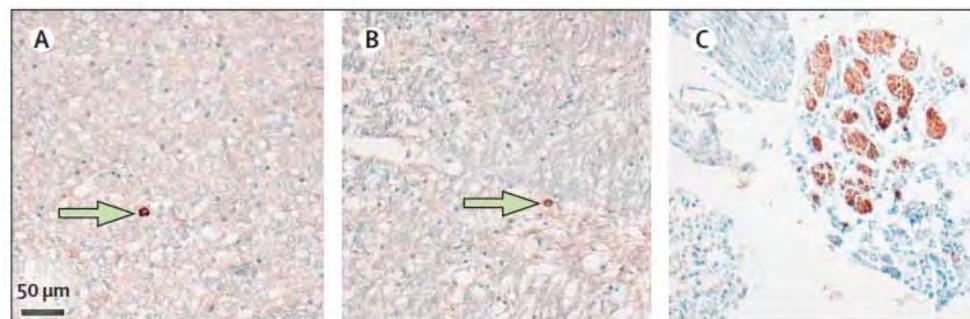
# 新型コロナウイルス感染症の中樞神経症状

- COVID-19では、神経筋症状（めまい、頭痛、筋障害、嗅覚・味覚障害）を高頻度に合併する（36.4%～57.4%）

Mao L. JAMA Neurol 2020, Romero--Sánchez CM. Neurology 2020

- 脳血管障害、脳炎・脳症
- 嗅覚障害：嗅覚神経上皮→嗅球（萎縮）→中枢神経系
- 脳幹にSARS-CoV-2のスパイクタンパク質
- 病態機序

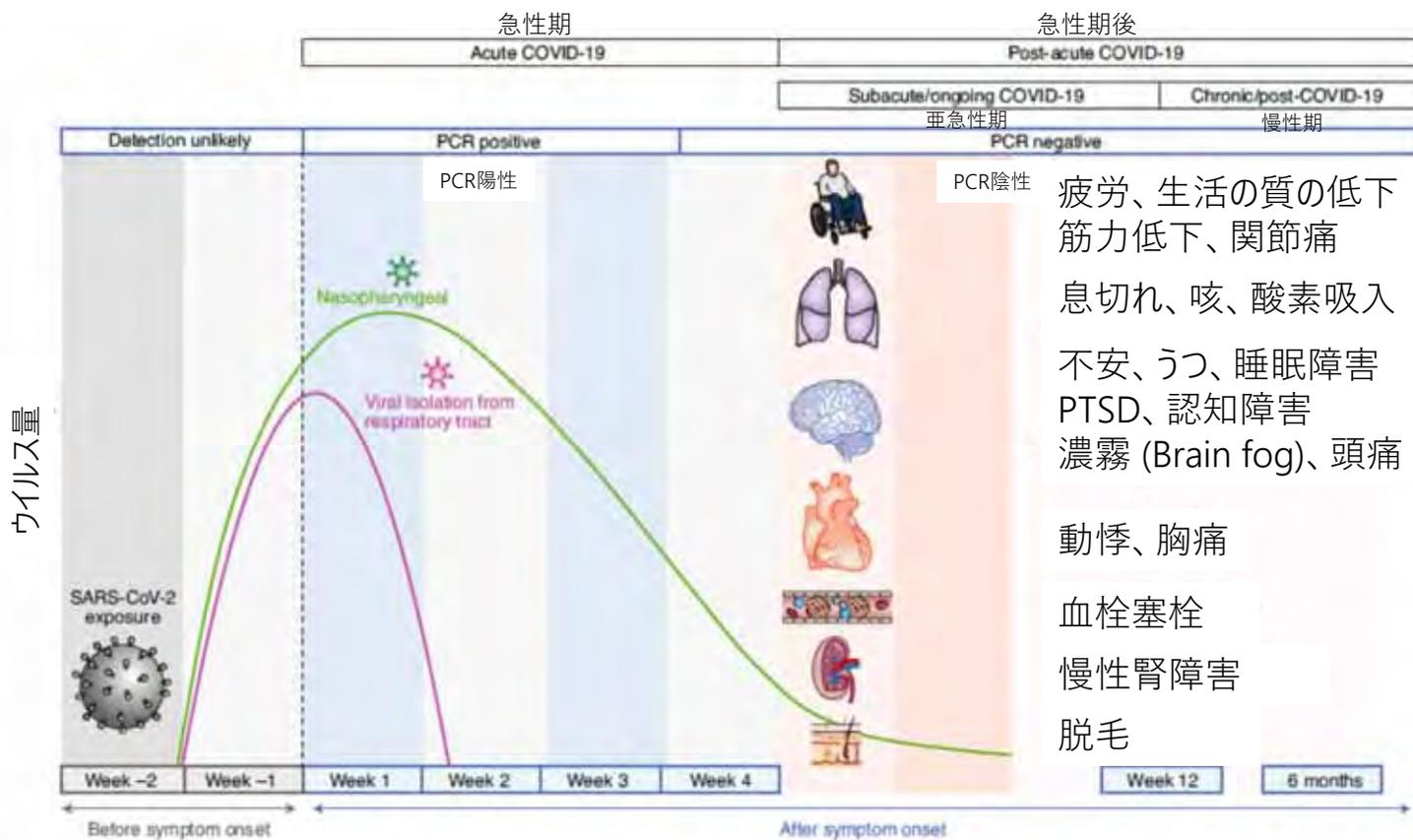
- ウイルスの中枢神経への直接感染
- 血管への感染
- 血液脳関門の破綻
- 血栓形成
- サイトカインによる間接的な神経障害



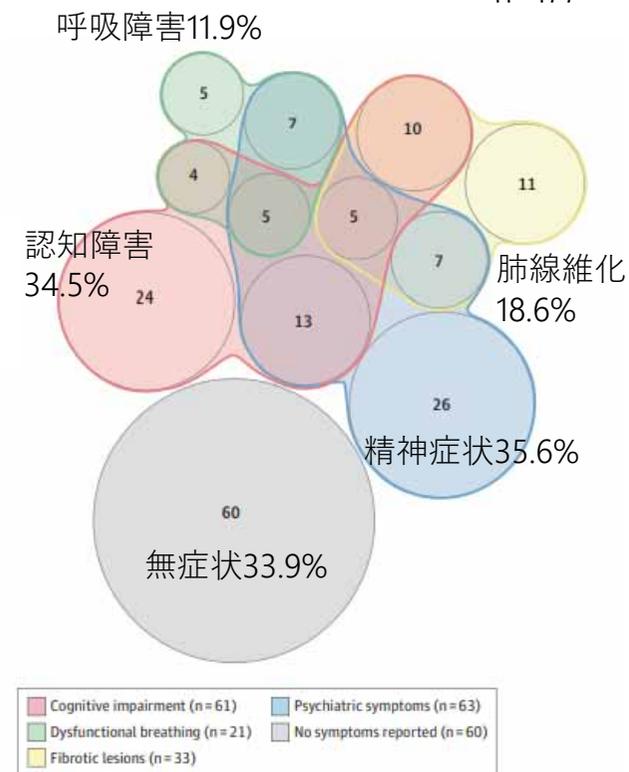
Matschke J. Lancet Neurol 2020

日本学術会議公開シンポジウム「脳とこころから見たWith/Postコロナ時代のニューノーマルの課題と展望」  
2021/6/27 下畑享良先生（岐阜大学）「新型コロナ感染による中枢神経症状と病態」

# 急性期後COVID-19 症候群 (Long COVID)



COVID-19入院患者の4か月後  
n=177



Nalbandian A. Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med 2021

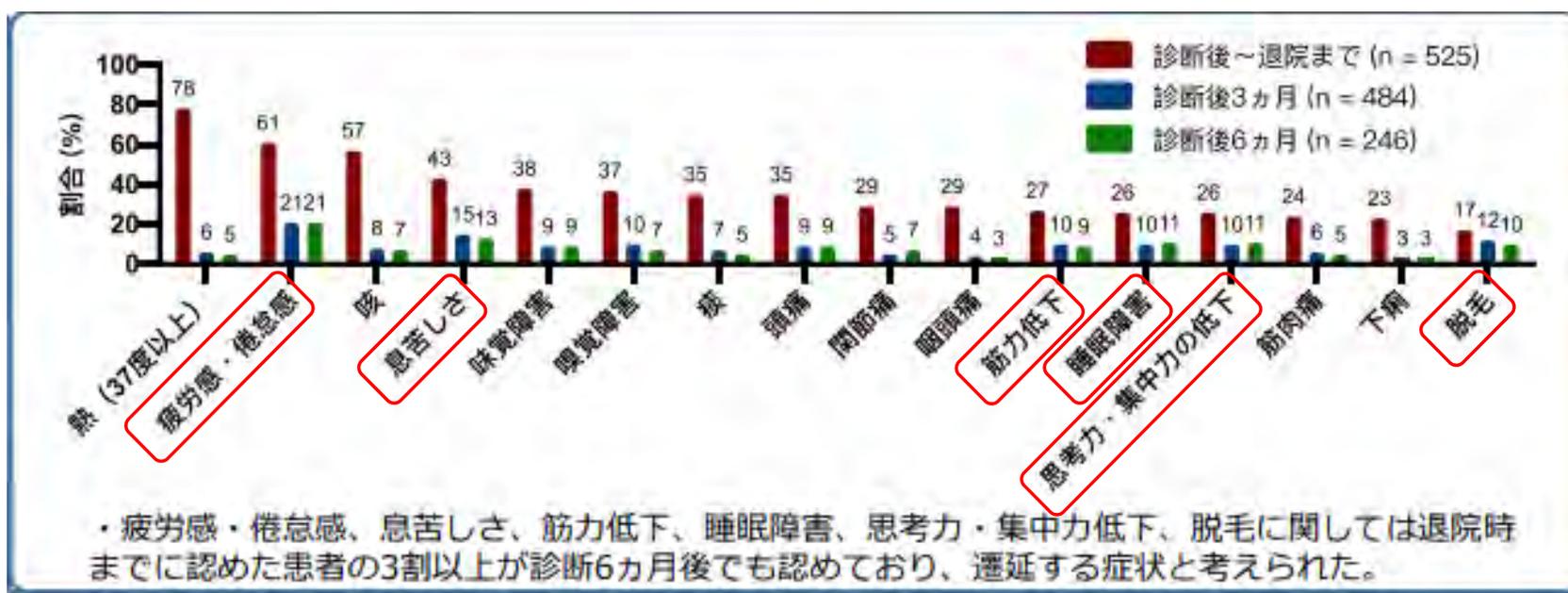
Morin L. JAMA 2021

## 課題名：新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の 長期合併症の実態把握と病態生理解明に向けた基盤研究

## 中間報告

研究代表者：慶應義塾大学呼吸器内科教授 福永興彦 研究分担者：石井誠、寺井秀樹、南宮湖

- 研究目的：** 本国におけるCOVID-19の長期に遷延する症状の実態は不明点が多く、COVID-19に対する社会的不安の一因にもなっており、その実態解明及び病態生理の理解は急務である。本研究は、本国におけるCOVID-19の長期合併症の実態把握を行う。
- 対 象：** 2020年1月～2021年2月にCOVID-19 PCRもしくは抗原検査陽性で入院した525症例（男性323例、女性199例、性別不明3例）  
※引き続き前向きに1000例収集予定
- 方 法：** 関連する診療科の専門家の意見を統合した症状に対する問診項目を網羅的に作成し、研究対象から自覚症状について回答を得た。国際的に確立した各種質問票を用いた多面的かつ高精度の調査研究を行う。



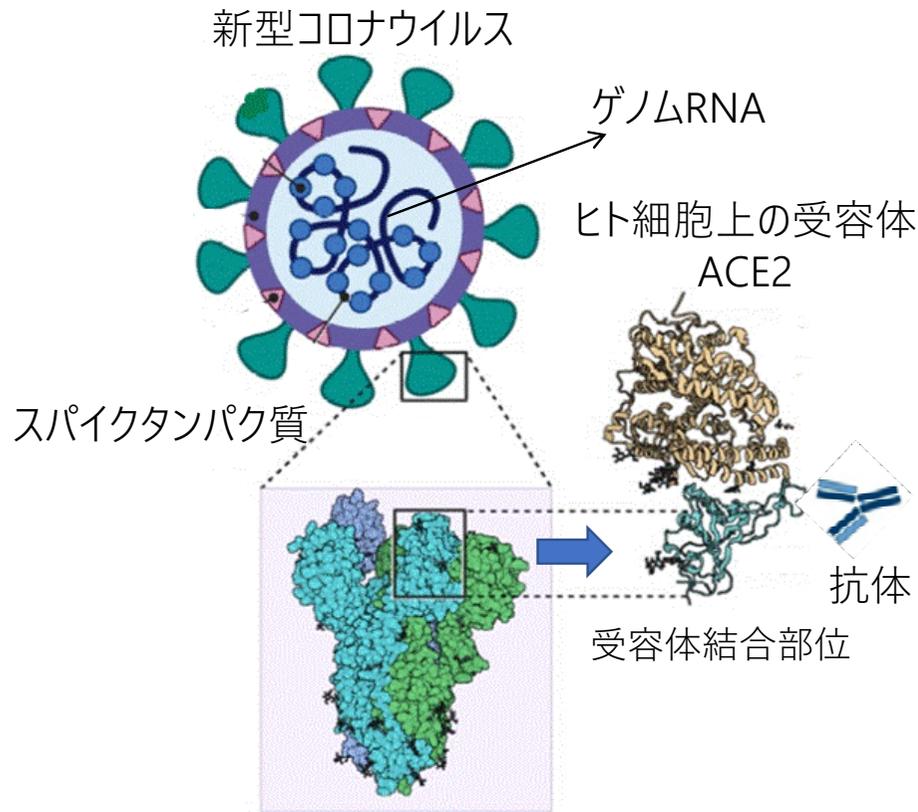
# 自宅隔離患者のLong COVID

ノルウェー

6か月後の症状	全体 n=247	0～15歳 n=16	16～30歳 n=61	31～45歳 n=58	46～60歳 n=67	60歳以上 n=45
何らかの症状	55%	13%	52%	59%	61%	60%
発熱	2%	0%	0%	5%	1%	0%
咳	6%	0%	0%	9%	4%	16%
息切れ	15%	0%	13%	17%	18%	18%
動悸	6%	0%	3%	7%	9%	7%
胃の異常	6%	6%	5%	7%	6%	7%
味覚・嗅覚障害	27%	13%	28%	34%	28%	20%
倦怠感	30%	-	21%	31%	33%	36%
集中力低下	19%	-	13%	19%	21%	24%
記憶障害	18%	-	11%	16%	22%	24%
睡眠障害	5%	0%	5%	7%	4%	7%
頭痛	11%	0%	11%	14%	9%	16%
めまい	10%	0%	7%	10%	10%	16%

Blomberg B. Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients. Nat Med 2021

# 変異株



ACE2, Angiotensin Converting Enzyme 2

Cascella M. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). In: StatPearls. © 2020, StatPearls Publishing LLC., Treasure Island FL. 2020

ゲノムRNAの変異は頻繁に起きている  
スパイクタンパク質の遺伝子に変異

↓  
スパイクタンパク質のアミノ酸に変化

ACE2との結合力 ↑

抗体結合部位の変化

変異株	感染力増強	ワクチン有効性の低下
アルファ株 (イギリス型)	+	-
デルタ株 (インド型)	+	+?

ウイルスは広がりやすい方向、  
免疫から逃れる方向に進化する

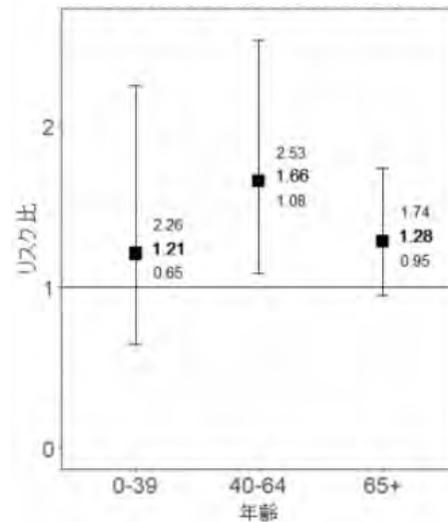
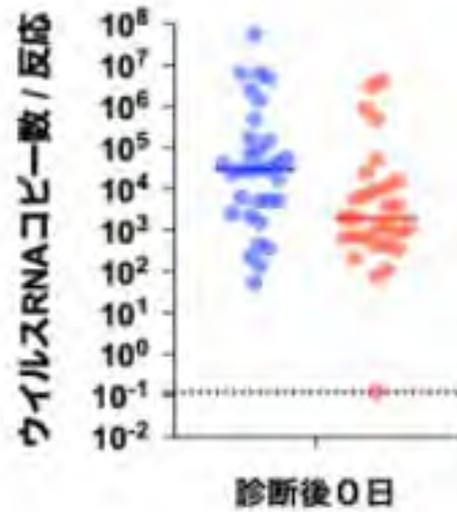
## アルファ株（イギリス型）

ウイルス排出量

重症度リスク

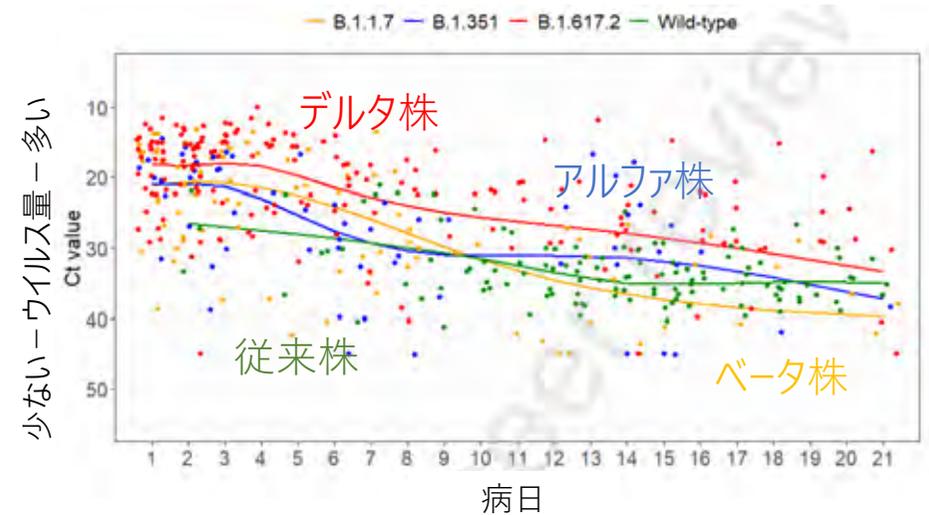
アルファ株 非変異株

非変異株に対するリスク比



## デルタ株（インド型）

ウイルス排出量



シンガポール

従来株に比べて、肺炎のリスクが1.88倍(95%CI: 0.95-3.76)

国立感染症研究所

空港検疫所における新型コロナウイルス感染症（新規変異株）の積極的疫学調査（第1報）

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2484-idsc/10282-covid19-42.html#>

日本国内で報告された新規変異株症例の疫学的分析（第2報）

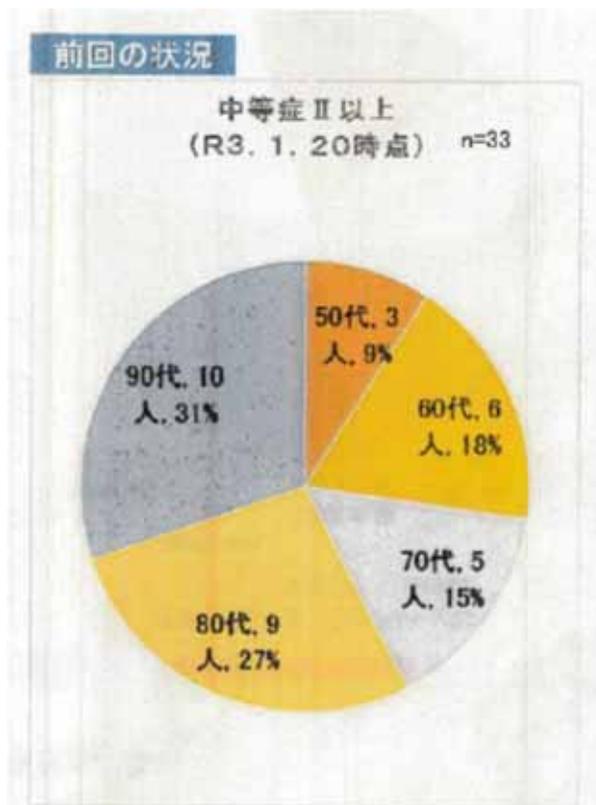
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2551-lab-2/10354-covid19-45.html>

Preprints with THE LANCET

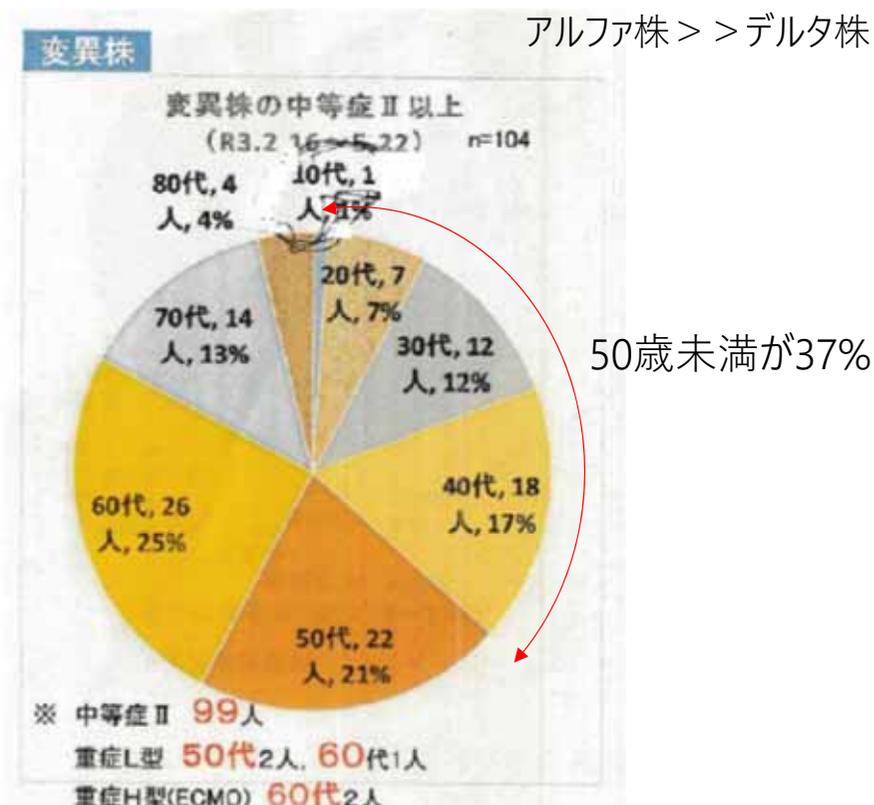
[https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3861566](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3861566)

# 中等症Ⅱ（酸素が必要な肺炎）と重症者の年齢分布

## 変異株出現前

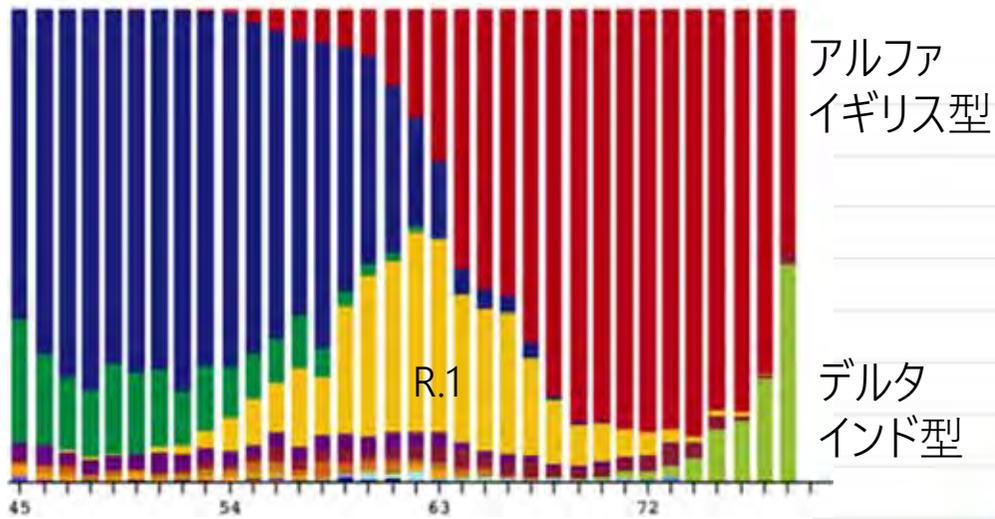


## 変異株出現後

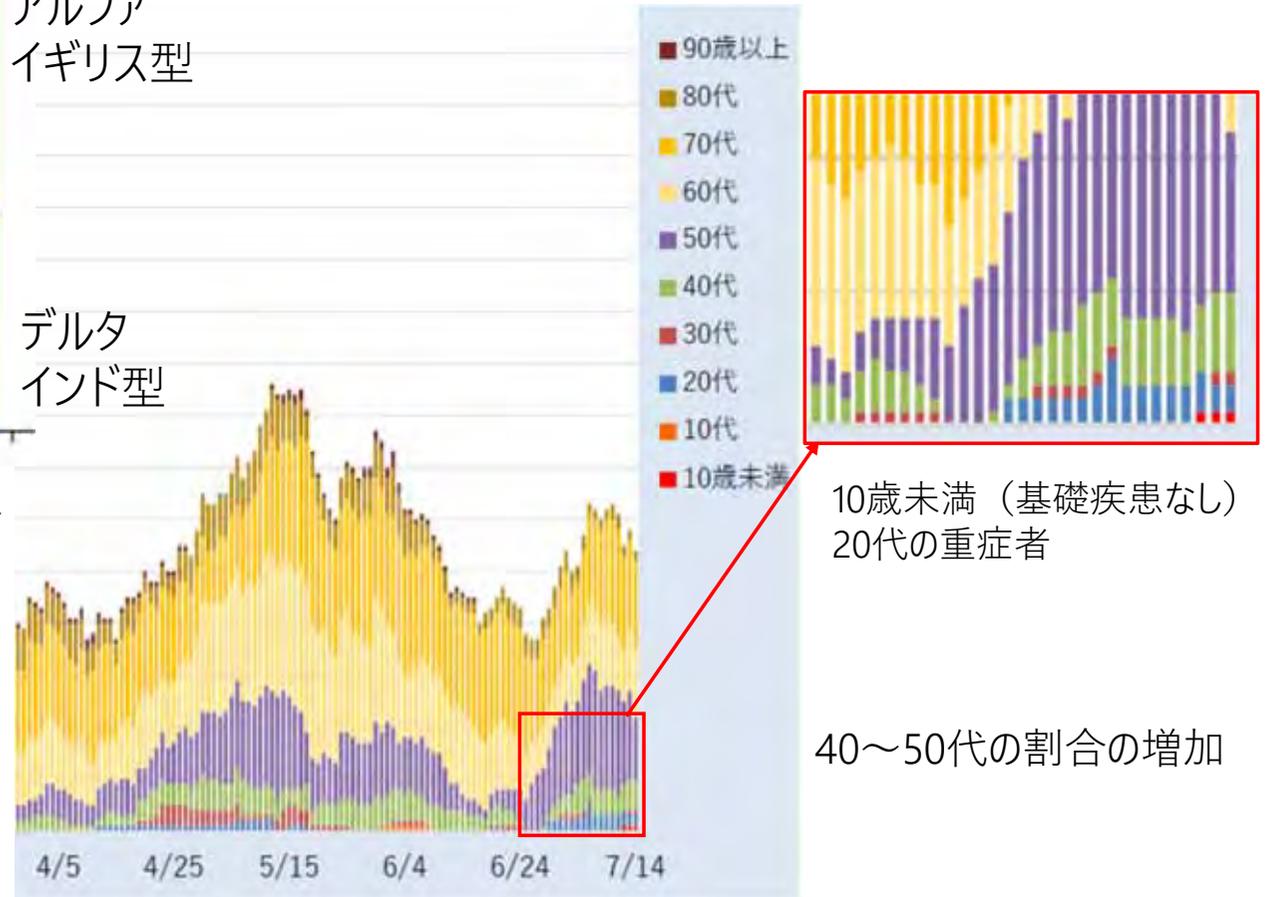


鹿児島県の議会用資料

## 東京都の年代別重症患者数



ゲノムサーベイランスによる全国の系統割合



10歳未満（基礎疾患なし）  
20代の重症者

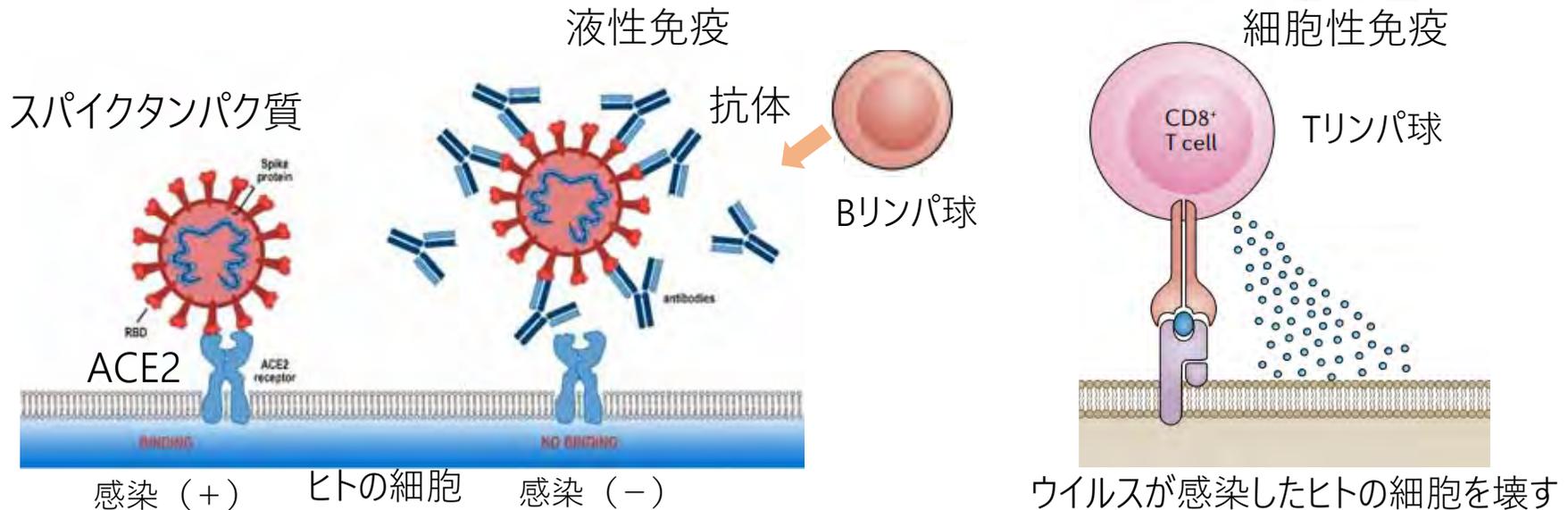
40～50代の割合の増加

国立感染症研究所

厚生労働省アドバイザリーボード会議資料2021/7/14

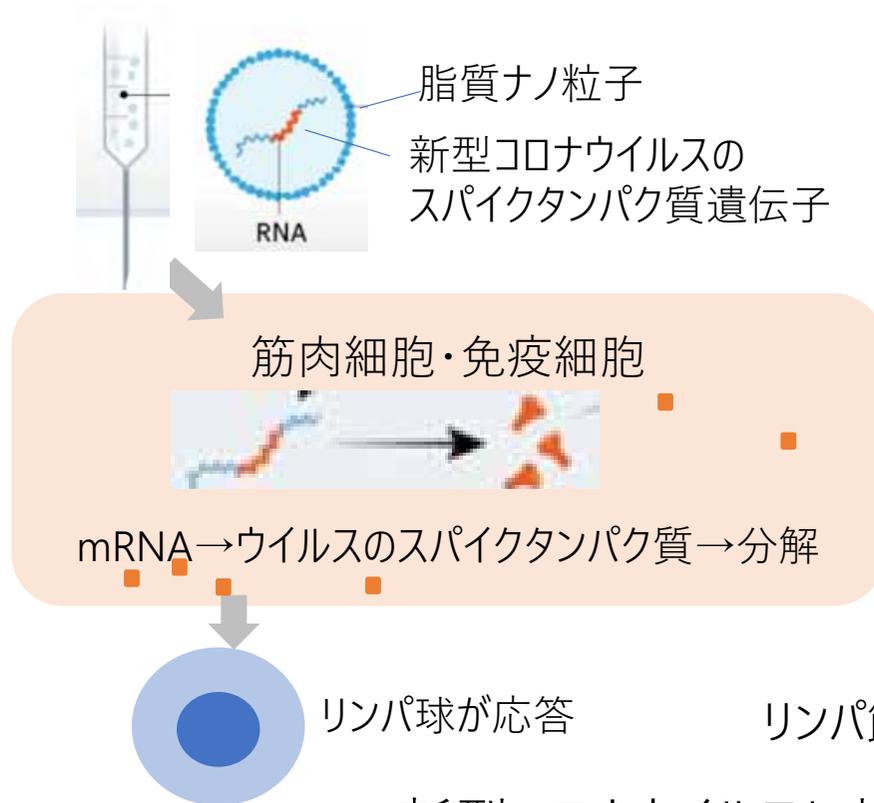
東京都新型コロナウイルス感染症モニタリング会議資料（令和3年7月15日）

# 新型コロナウイルス感染症の感染とワクチンによる予防

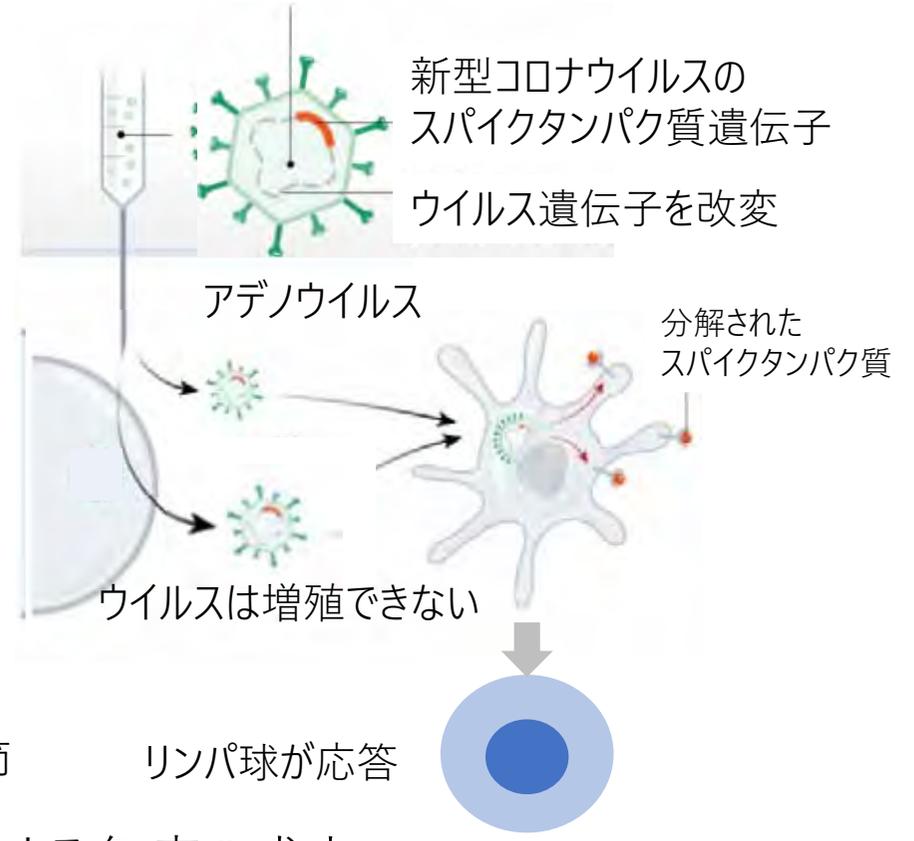


# ウイルスの遺伝子を用いたワクチン

## mRNAワクチン



## ウイルスベクターワクチン



## 新型コロナウイルスに対する免疫の成立

## COVID-19ワクチン（海外）

国	企業／アカデミア	ワクチンの種類	進行状況
米独	ファイザー／ビオンテック	mRNA	海外：米・英・EU等で接種開始、国内：薬事承認（2/14）
米	モデルナ	mRNA	海外：米で接種開始、国内：薬事承認（5/21）
英	アストラゼネカ／オックスフォード	ウイルスベクター	海外：英で接種開始、国内：薬事承認（5/21） チンパンジーアデノウイルス
米	ジョンソンエンドジョンソン（ヤンセン）	ウイルスベクター	海外：米国で接種開始、国内：承認申請（5/24）、1回アデノウイルス26
仏	サノフィ	組換えタンパク質	第III相臨床試験、第4四半期に実用化の見込
		mRNA	今四半期中に臨床試験開始予定
米	ノババックス（武田）	組換えタンパク	海外：英米でIII相試験、米英欧で第3四半期に申請予定 国内：武田薬品が製造販売予定、治験中 2022年初頭から供給を受けることを協議中
露	Gam-COVID-Vac/Sputnik V (Gamaleya Institute)	ウイルスベクター	2回、アデノウイルス26/5 有効率91.6%（Logunov DY, Lancet 2020）
中	WIV0, HB02 (Sinopharm)	不活化全粒子	2回、有効率73～78%、アルミ（アジュバント）
中	CoronaVac (Sinovac)	不活化	2回、有効率50～91%
中	CanSino Biologics	ウイルスベクター	1回、アデノウイルス5（高齢者では効果減？）有効率75%

一部厚生労働省ホームページから引用

[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431\\_00223.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00223.html)

# COVID-19ワクチン（国内）

国	企業／アカデミア	ワクチンの種類	進行状況
日本	塩野義・感染研／ UMNファーマ	組換えタンパク質	第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験、年内にも供給か
日本	アンジェス／大阪大／ タカラバイオ	DNA	第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験
日本	第一三共／ 東大医科研	mRNA	第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験
日本	KM バイオロジクス／ 東大医科研／感染研／基盤研	不活化	第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験
日本	ID ファーマ／感染研	センダイウイルスベクター （経鼻投与）	2021年10月以降に臨床試験開始予定
日本	エリクサジェン・セラピューティックス ／藤田医科大学	mRNA	2021年5月から第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験開始

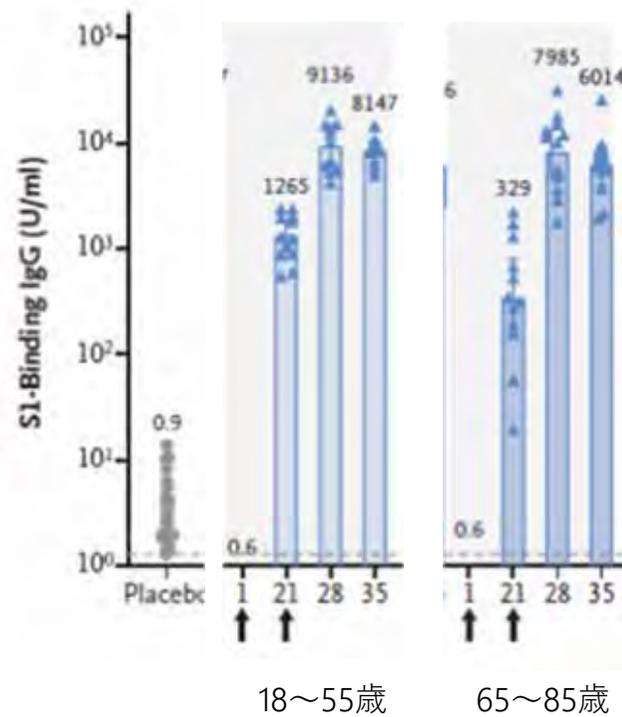
厚生労働省ホームページ

[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431\\_00223.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00223.html)

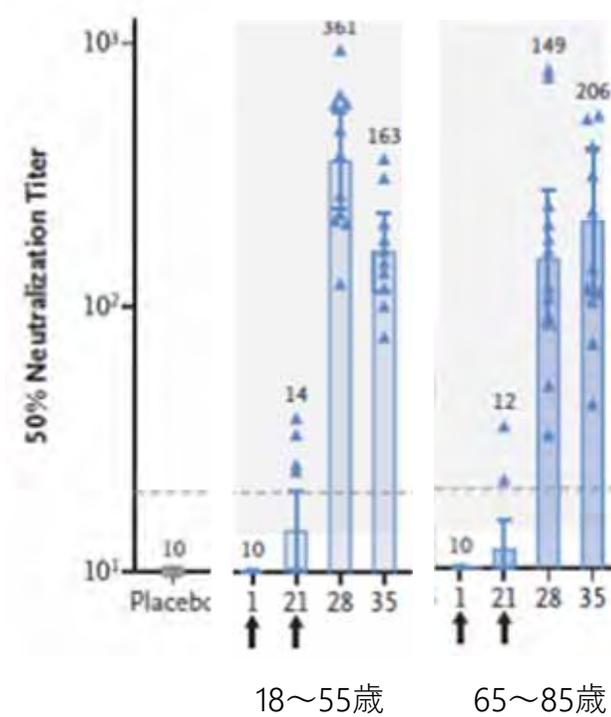
一部改変

# ファイザーmRNAワクチンの免疫原性 海外臨床試験

抗スパイクタンパク質抗体価



中和抗体価



2回目接種後に大きく増加するため、2回接種が重要

Walsh EE. N Engl J Med 2020

# 臨床試験における有効率

COVID-19発症者／接種者

ワクチン	年齢	接種群	対照群	有効率 (95%信頼区間)
ファイザー BNT162b2	16歳以上	8 / 18,198 (0.04%)	162 / 18,325 (0.87%)	95.0% (90.3-97.6)
	12～15歳	0 / 1,005 (0%)	16 / 978 (1.64%)	100.0% (75.3-100)
モデルナ mRNA-1273	18歳以上	11 / 14,134 (0.08%)	185 / 14,073 (1.31%)	94.1% (89.3-96.8)
アストラゼネカ ChAdOx1	18歳以上	3 / 1,367 (0.2%)	30 / 1,374 (2.2%)	90.0% (67.4-97.0)
		27 / 4,440 (0.6%)	71 / 4,455 (1.6%)	62.1% (41.0-75.7)

70%

重症例 ファイザー10人（9人は非接種群）、モデルナ30人（すべて非接種群）、アストラゼネカ2人（すべて非接種群）

## 有効率90%とは



- × 90%の人には有効で、10%の人には効かない
- × 接種した人の90%は罹らないが、10%の人は罹る
- 発症する人の割合が90%減少する、発病リスクが1/10になる

# 実社会での有効率

ファイザーmRNAワクチン イスラエル59万人 2回接種後

	1回接種後14~20日	2回接種7日以後
感染率 (PCRで確認)	46%減少	92%減少
発症率	57%減少	94%減少
入院率	74%減少	87%減少
重症化率	62%減少	92%減少
致命率	72%減少	-

Dagan N. N Engl J Med 2021

ファイザーmRNAワクチン England 23,324人医療従事者

無症状者を含む感染者を85%減少

Hall VJ. Lancet 2021

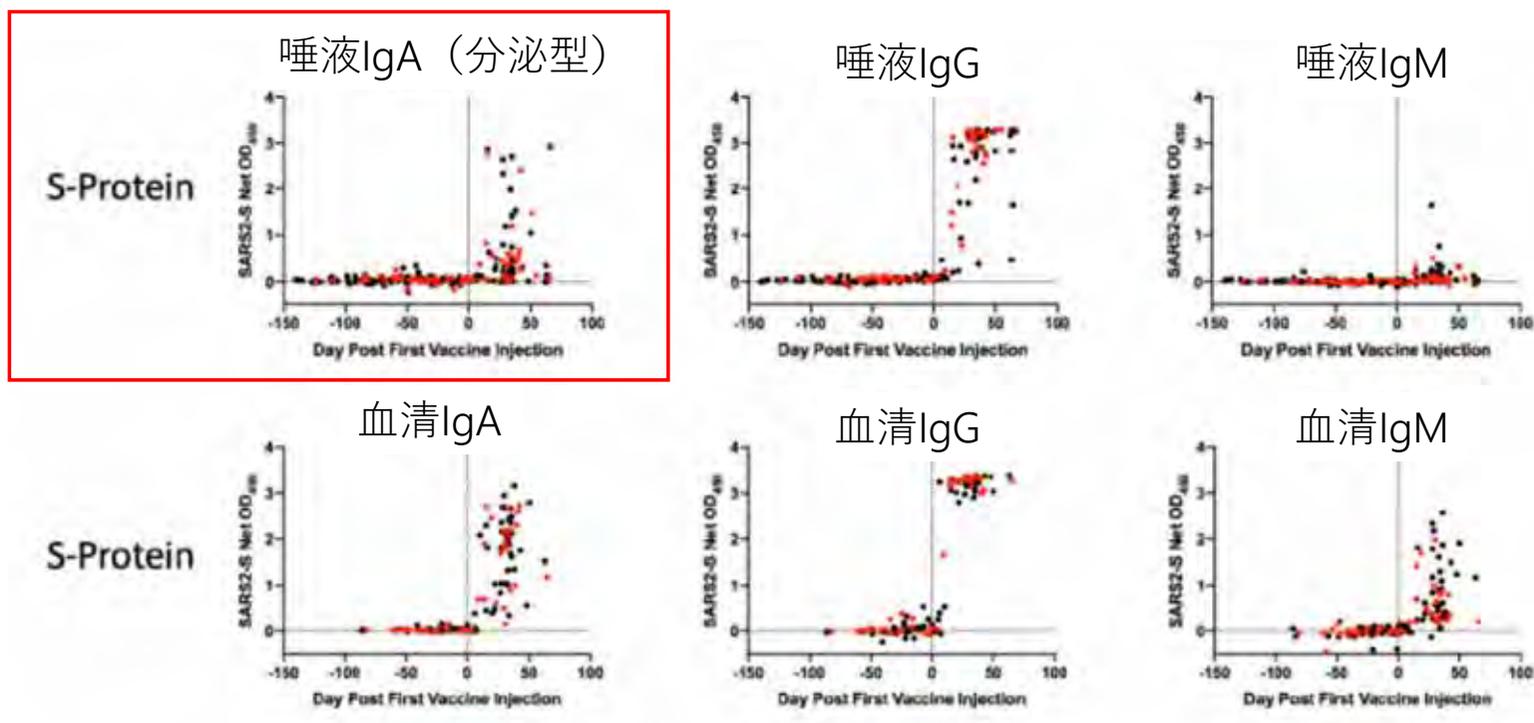
ファイザー・モデルナmRNAワクチン 米国 3,950人医療従事者等

PCR陽性の無症状者を含めた感染 1000人年あたり1.38→0.04  
有効率90% (95% CI 68-97)

Thompson MG. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 70(13):495-500, 2021

# mRNAワクチンによる唾液中のIgA誘導

ファイザー モデルナ mRNAワクチン 2回接種後



唾液IgA中和抗体の検出 ファイザー59% (22/37)、モデルナ88% (7/8)

分泌型IgAは粘膜での感染予防に重要

mRNAワクチンでは粘膜免疫が誘導される可能性がある

# ワクチン2回接種後の感染（ブレイクスルー感染）

## 米国CDCへの報告

10,262人／1億100万人（0.01%）（～2021/4/30）

入院10%、死亡2%（死因は他疾患の場合もあり）

無症状感染者27%

原因ウイルスの遺伝子検査ができた555人

変異株（VOC）の割合は、ワクチン未接種者と同じ

COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections Reported to CDC January 1-April 30, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep

## 米国シカゴの75の介護施設

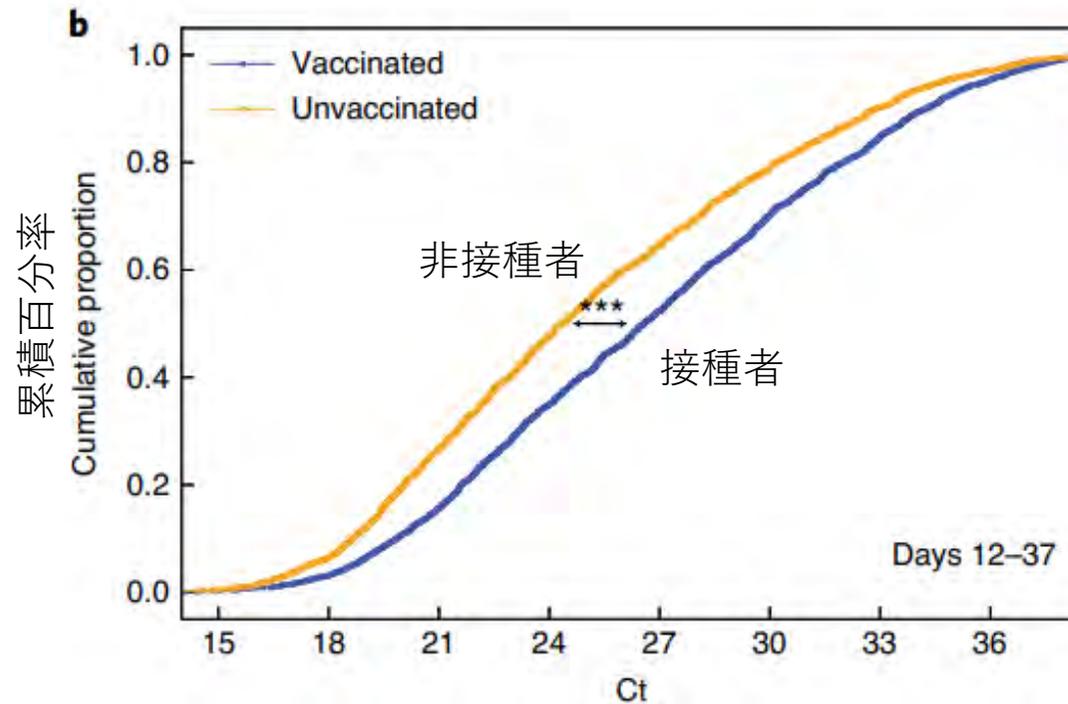
22人（入所者12人、スタッフ10人）／2回接種14,765人（0.15%）（2021/March）

無症状感染者14人（64%）、入院2人、死亡1人

施設での2次感染は起きなかった

Teran RA. Postvaccination SARS-CoV-2 Infections Among Skilled Nursing Facility Residents and Staff Members - Chicago, Illinois, December 2020-March 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021

mRNAワクチン接種後に感染した人の排出するウイルス量は少ない



累積百分率

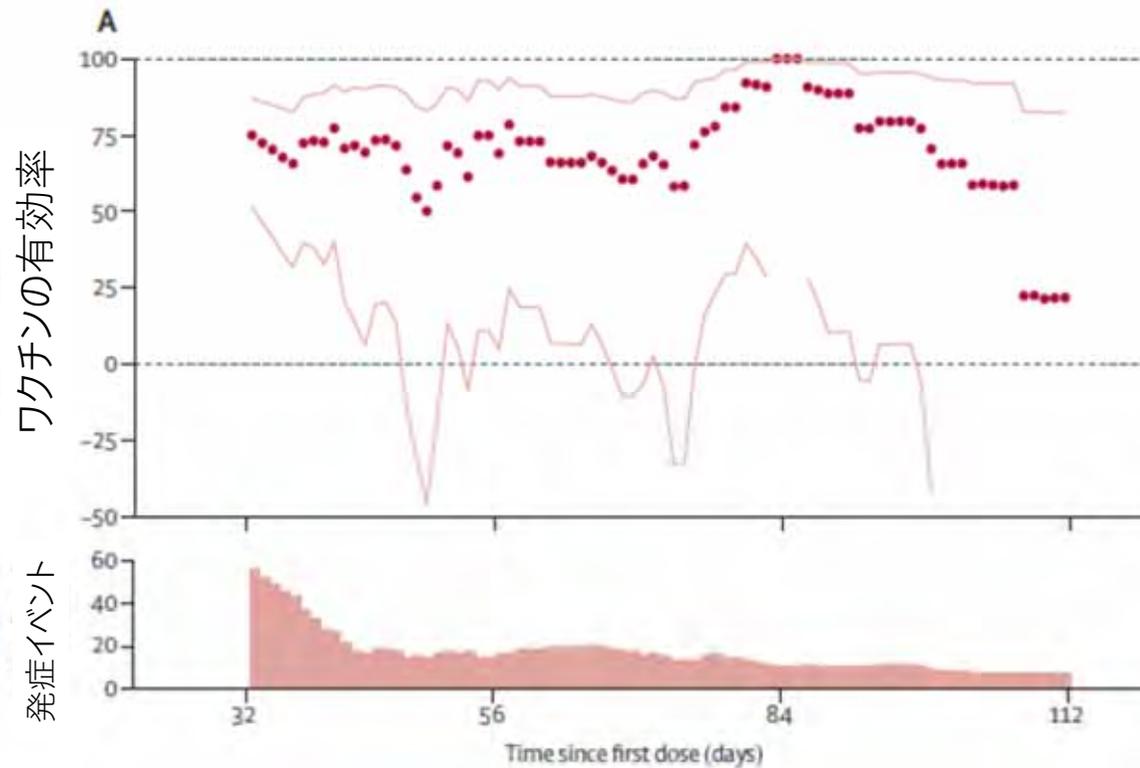
非接種者

接種者

Days 12-37

多いーウイルス量ー少ない

## アストラゼネカウイルスベクターワクチンの1回接種後の有効性

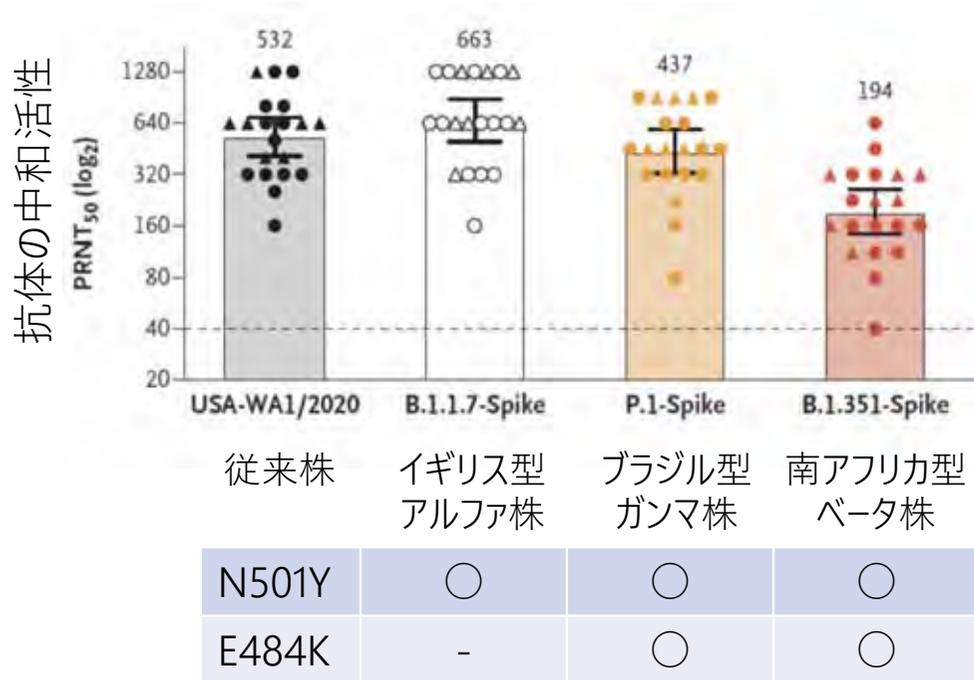


ベクターに使用しているアデノウイルスに対する抗体ができると効果が低下する可能性がある。  
3回目以降の効果は不明。

1回接種後3か月までは高い有効性が確認される →接種間隔 4週～12週

Voysey M. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. Lancet 2021

# 変異株に対するファイザーワクチンの効果



## 実社会（カタル）での有効率

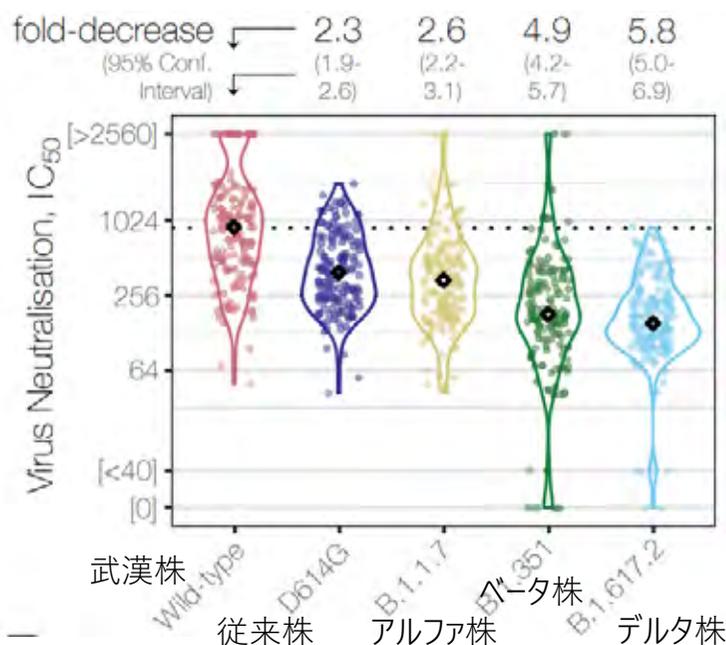
	変異株	有効率 (95%CI)
感染予防	アルファ株	89.5 (85.9-92.3)
	ベータ株	75.0 (70.5-78.9)
重症化予防	アルファ株	100 (81.7-100)
	ベータ株	100 (73.7-100)

Abu-Raddad LJ. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. N Engl J Med 2021

Liu Y. Neutralizing Activity of BNT162b2-Elicited Serum. N Engl J Med 2021

# インド型デルタ変異株 (B.1.617.2)

	L452R	P681R	E484Q	D950N	
B.1.617.1 カッパ	+	+	+	-	免疫回避
B.1.617.2 デルタ	+	+	-	+	日本でも増加
B.1.617.3	+	+	+	+	国内未確認



ファイザーワクチン接種後血清の中和活性は従来株の3~4分の1に低下

Wall EC. Lancet 2021

イギリスでのファイザーワクチンによるデルタ株の発症予防効果は87.9%で、アルファ株の93.4%に比べて大きな低下はない

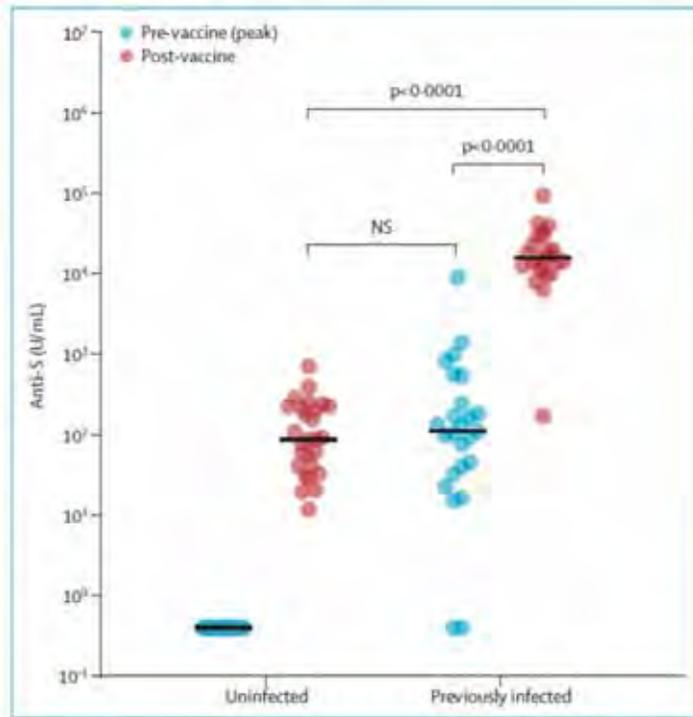
Bernal JL. medRxiv

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.22.21257658v1>

デルタ株が蔓延すると、集団免疫に必要な接種率は高くなるとされる

# COVID-19罹患者へのワクチン接種

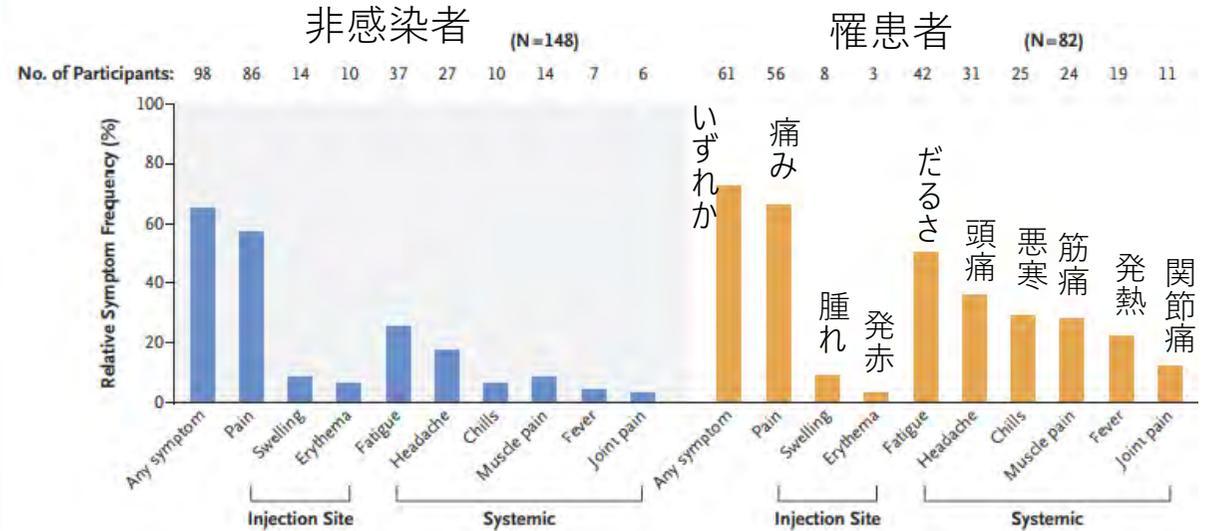
抗Sタンパク質抗体



1回接種 非感染者 罹患者

Manisty C. Lancet 2021

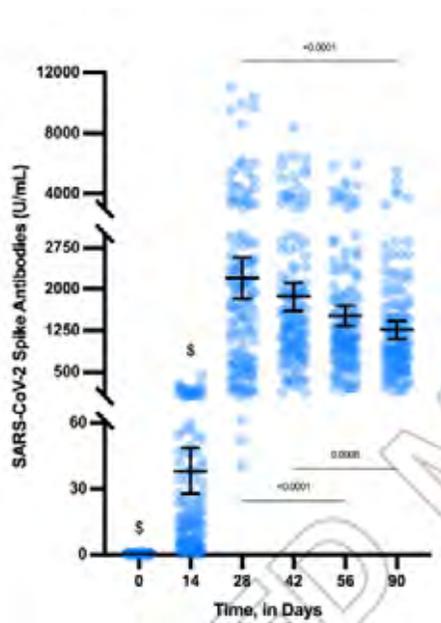
## 1回接種後の副反応



Krammer F. N Engl J Med 2021

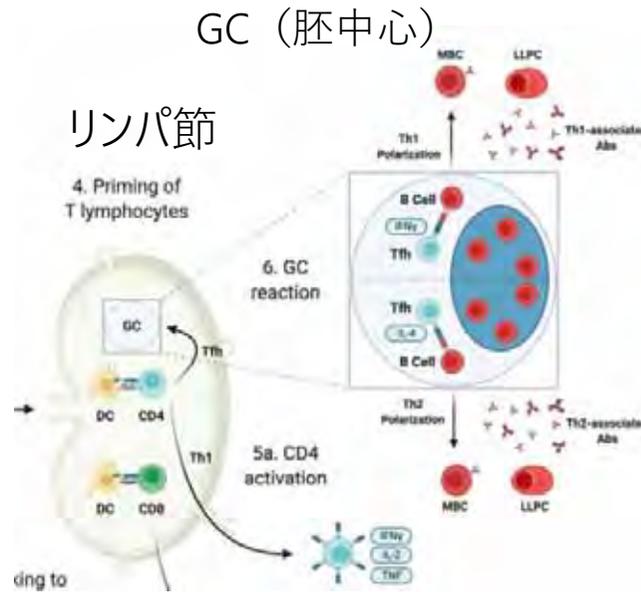
免疫を回避する変異株の蔓延のおそれがあるため、罹患者も早めの接種が望まれる。一過性の副反応が強く出るため注意が必要。

# COVID-19 mRNAワクチンはいつまで有効か？



Favresse J. Emerg Microbes Infect 2021

スパイクタンパク質 (SP) に対する結合抗体は接種後 3 ~ 4 か月で減少する



Bettini El. Vaccines (Basel) 2021

リンパ節の胚中心には15週後もSPに反応するBリンパ球が残っている

Turner JS. Nature 2021

2回接種 8 週後の中和抗体や記憶B細胞は十分働いている。ただし変異株への反応性は低下している

Wang Z. Nature 2021

80歳以上では、変異株への中和活性や特異的T細胞の反応性が低下

Collier DA. Nature, 2021

長期的なワクチン効果はまだ不明

# まとめ

- 新型コロナウイルス感染症では、軽症者でも長期合併症がみられている。
- 変異株が広がることによって、若年者も重症化リスクが増している。
- mRNAワクチンの発症予防効果は高く、ワクチンによる予防が重要である。
- 一定の感染予防効果もあり、周囲にうつさなくなるメリットも期待される。
- 長期的な有効性についてはまだ不明な点が多く、検証が必要である。

ご清聴ありがとうございました