

# わが国の高齢者における肺炎予防対策 —インフルエンザ・新型コロナ・肺炎球菌について—

柏木 征三郎 (日本臨床内科医会 インフルエンザ研究班 特別顧問/司会)

池松 秀之 (日本臨床内科医会 インフルエンザ研究班 リサーチディレクター)

桑原 正雄 (日本臨床内科医会 学術部 感染症班 班長)

土屋 智 (日本臨床内科医会 学術部 呼吸器班 班長)

坂東 琢磨 (日本臨床内科医会 インフルエンザ研究班 常任理事)

浅本 仁 (日本臨床内科医会 学術部 呼吸器班)

(2022年4月20日, Web開催)

## はじめに

柏木 (司会) 本日は日本の高齢者の肺炎予防に関する検討を中心に、「インフルエンザ」「新型コロナ」「肺炎球菌」の3つに分けてお話をしたいと思います。

肺炎の予防というと、まずワクチンになりますが、我が国のワクチンの使用は、以前はもっぱら小児科の先生にお願いしていました。ところが、高齢化が進み、肺炎の予防が大きな問題となってきた。1999年ごろ、香港型のインフルエンザで高齢者の肺炎が多発し、2001年、65歳以上の高齢者、60～64歳の心臓・腎・呼吸器疾患、HIV感染の方にインフルエンザワクチンを定期接種するようになりました。これまで私も内科医は勉強していなくて大変困りました。その後、2014年に肺炎球菌ワクチンは13価も23価も使用で

※本稿は、座談会が開催された時点での状況・情報に基づいております。

きるようになり、2021年には新型コロナワクチンが必須となって先生方の実際の問題となりました。

## インフルエンザ

柏木 まず、インフルエンザから始めます。高齢者の肺炎予防としてインフルエンザワクチンを使えるようになりましたが、いま思い出してみますと2001年ごろのワクチンの効果は不明で、池松先生のデータで高齢者にインフルエンザワクチンが効くということで厚労省はその気になってくれたんですが、先生、思い出しておられますか。

池松 福岡で大学を出て、臨床研究をする会社をやっております池松です。

今ご紹介いただきましたように、1995年、阪神・淡路大震災の年にインフルエンザが全国的に大流行しました。その際に、高齢者にインフルエンザワクチンの効果が出るという成績を出させてもらい、それが厚労省の研究班のデータとともに国会

の答弁に使われ、2001年からインフルエンザワクチンが65歳以上の高齢者に対して定期接種化が行われたのを思い出しました。

**柏木** 今年・昨年は日本ではインフルエンザの大流行がありませんでした。これはどうしてでしょうか。

**池松** 原因は定かではありませんが、ヒトのインフルエンザは渡り鳥が運んでくるわけではなく、ヒトからヒトへの感染で世界に広がっていました。新型コロナの影響によって海外の人との交流がなくなったために、世界的な流行がなくなったのではないかと私は考えております。

**柏木** 今後はどうなりますか。

**池松** 現在でも世界で見れば小規模な流行はいろいろな地域で報告されていて、最近ではアメリカ大陸やヨーロッパでもインフルエンザの発生が小規模ながら確認されている状況を見ると、人の交流が再開されるとともに、インフルエンザが再び大きな流行を見せる可能性はかなり高いのではないかと予測しています。

**柏木** ありがとうございます。坂東先生におうかがいしますが、今後はどういうインフルエンザが流行するのでしょうか。

**坂東** 私は石川県で呼吸器内科を開業しております。主に呼吸器疾患あるいはインフルエンザなど、感染症のプライマリ・ケアなどを行っています。

インフルエンザが今後どのように発生するかという予測は以前から難しかったと思いますが、やはり今は人の流れがないために一時的に流行がおさまっているだけです。人の流れとともに従来と同じような流行の様式をたどるのではないかと単純に想像しております。A (H3N2) 型、A (H1N1pdm) 型、それからB型ではビクトリア系統、山形系統が順次流行していくのではないかと推測しております。

**柏木** ありがとうございます。いま日本は人の出入りがないと言われますが、日本の鎖国のときも密貿易などでインフルエンザがはやっていますので、今後、本当にインフルエンザがまた流行す

るのか検討していきたいと思います。

## ■ 新型コロナ

**柏木** 新型コロナウイルスのことを考える場合に一番大切なのは、やはり呼吸器感染によるものだと思いますが、桑原先生、何が起きているのでしょうか。

**桑原** 広島県感染症・疾病管理センターの桑原です。もともと呼吸器科医で、県立広島病院時代は呼吸器内科で感染症もやっていた続きで現職です。

先ほどのご質問で、これまでの新型コロナウイルスのデルタ株は、確かに肺炎を起こす頻度は高かったと思いますが、今現在流行しているオミクロン株は上気道を中心に感染を起こし、肺炎が極めて少ない。肺炎という意味では、むしろ高齢者の二次感染により起きている誤嚥性肺炎のほうが、新型コロナに併発した肺炎という形で注目されています。

**柏木** 変異株の場合、下気道まで直接感染がいかない可能性があるのですか。

**桑原** 今回のオミクロン株は上気道病変が主体である状況が実際の臨床の現場で起きていますが、これからどのような変異株に代わるかわかりませんし、別の変異株になったときには、また下気道のほうまで病変が広がることはあり得るのではないかと考えています。

**柏木** 浅本先生、新型コロナウイルス感染症は肺炎や肺機能障害を起こしますが、先生から見られていかがですか。

**浅本** 私は京都で開業して呼吸器内科を専門にしております。その前は国立京都病院、今の京都医療センターの呼吸器科に勤務して主に喘息・COPDをやっておりましたが、もちろん感染症も担当しておりました。

新型コロナウイルスの流行は最近ですので開業してからですが、一般的な細菌性肺炎と違い、むしろ間質性の肺炎という感じがしました。治療に

おいても抗生物質を使うようなものではなく、重篤になるとステロイドが効果があるということで、サイトカインが関与しているという特徴がありますので、普通の肺炎と少し違ったタイプのものだと思います。これから先もコロナの肺炎はそういう点で診ておかないといけないのではないかと考えております。

**柏木** ありがとうございます。普通の細菌性肺炎、ウイルス性肺炎と違って、間質性肺炎の傾向があるということですね。土屋先生は、いかがでしょうか。

**土屋** 私は群馬県の高崎市で開業し、呼吸器内科を標榜しております。もともとは浅本先生と同じ慢性呼吸器疾患、特に COPD、喘息や肺がんなどを診ています。群馬大学の卒業ですが、今は開業して現場でコロナに携わるようになってます。

確かにオミクロン株以前のときは、すりガラス影を呈する肺炎が多く、さらにいわゆる DAD (diffuse alveolar damage) と思われる肺を障害する重症例も多かったのですが、今はどちらかというとそういう激しいものはなく重症者はいません。しかし、高齢者や老健の施設の場合、もともと合併症がある方がいて、2次的に細菌による細菌性肺炎が重症化して、生命予後にかかわるようなことが多くなっています。それから、若い方でも気道がかなり荒れてしまうのだと思いますが、咳喘息のような長引く咳で悩まされてしまう人も結構いらっしゃる状況です。

**柏木** ありがとうございます。やはり新型コロナウイルス感染症の主とした病変は、呼吸器感染症による間質性肺炎のような症状を示すのですが、体がきつい、何だかぼーっとして集中力がなくなるという症状がありますが、先生はこういう疾患を診たことはありますか。

**土屋** 基本的にはウイルス性の肺炎は以前からありましたが、これだけ重症化する、あるいは感染力が強いというのは今まではあまり経験がありませんでした。

**柏木** やはりそうですね。桑原先生、肺炎のほ

かに強度のきつき、何だか集中できない、脳にもやがかかったようなことがあるなど、先生は診たことはありますか。

**桑原** これまでの中では考えられなくて、同じように間質性肺炎を起こしたインフルエンザの肺炎も本当に少数例しか私は診ていません。新型コロナの場合、今までのデルタ株までは簡単に肺炎になって CT を撮れば肺炎というような感じで、その中に肺炎だけでなく多彩な症状があるというのが特徴ではないかと思います。

**柏木** ありがとうございます。次に、予防はどうするかといえば、やはりワクチンだと思いますが、坂東先生、ワクチンを使ったときはどう考えましたか。ものすごく効きましたか、それともやはりおかしいと思われましたか。

**坂東** 初期の mRNA ワクチンが導入され、1 回目 2 回目、3～4 週間置いて接種することにより、その後、高い抗体価の急激な上昇と細胞性免疫の誘導がなされるという情報がありました。それに見合って、そのとき流行していたデルタ株が急激に収束に向かったということを見ると、やはり初期の効果は非常に良かったと思います。

ただし、mRNA ワクチンはいまだに初期の武漢型のウイルスを使用してつくられていますので、その後の変異によって抗原性がかなりずれてきているということが想定されます。そのため、今のオミクロン株には効果が相当弱くなってきていて、2 回目接種後でも高熱や全身症状の強い感染者が目立つようになってきていますので、今後は同じワクチンを使い続けるのではなく、やはり新たなワクチンの登場が望まれているのではないかと考えております。

**柏木** 桑原先生はいかがでしょう。

**桑原** ワクチンの評価がなかなか難しいのは、先ほど坂東先生がおっしゃったように、そのときの流行株にワクチンがすぐに対応できていないこともあります。ただ、変異株のために有効率が少なくなっても、mRNA でつくられたワクチンがこんなに早く使うことができたということは、非常に評価していいのではないかと思います。

柏木 やはりそうですね。mRNA ワクチンが全世界の人が使えるだけすぐできて、非常にいいのですが、変異株が出てまた次、また変異株でまた次となって、統一的なワクチンはできないのでしょうか。浅本先生、いかがでしょうか。

浅本 私も坂東先生、桑原先生がおっしゃったのと同じ思いです。いま抗体価によって評価していますが、このワクチンは細胞性免疫にどういう作用をしているのか、これを加えると T 細胞が動いていくのかどうかということがあまり報告されていません。一つのワクチンをつくると、T 細胞が活性化されてほかのタイプには効くのかどうか、あるいはインフルエンザと同じように毎年ワクチンを変えていかないとあまり効果がないのかどうかをこれから考えてみないといけません。それから、何回もワクチンを接種していくことによる弊害はないのだろうかと思いつつながら、次の 3 回目、4 回目のことを考えているのですけれども、そのあたりのことはどう評価したらいいと思われまますか。

柏木 私はウイルス株が違うので変異株ごとというのはちょっと納得できないのですが、池松先生、いかがでしょうか。

池松 まず今回の mRNA ワクチンの特徴は、ワクチンによって誘導される抗体価が、自然感染のときよりも非常に高い免疫応答が少なくとも抗体レベルでは得られているということです。ただ、その減衰は比較的早いということが問題でした。それでも、デルタ株までは有効率がある程度保たれていたことが、世界でも日本でもデータで示されています。ただ、オミクロン株に関しては、現行のファイザーとモデルナのワクチンの有効率が低いものでは 30% で、普通は 50%、高いものでも 70% ぐらいの報告がされています。

ワクチン効果の減衰に関して、抗原性の変化、エピトープに当たる部分のアミノ酸の変異があるために、変異により効き方が悪くなっているのではないかとということが今いろいろなところで言われています。オミクロン株を使ったワクチンに関しての臨床試験がもう既にアメリカで始まってい

る状況だと認識しています。

一方、このワクチンが感染者と同等の T 細胞の免疫を誘導することはヒトで一応確認されていますが、それは初回の 2 回接種のデータであって、ブースター接種によって同じようなことが起こっているのか、あるいは今後さらに 4 回目接種ということになってはいますが、それによって果たして T 細胞のメモリーをどれだけ強力に活性化できるかということについては、まだわかっていない状況かと思えます。

柏木 ありがとうございます。ただ、T 細胞の関与はあまり研究されていないような気がしますが、土屋先生、いかがでしょうか。

土屋 私もその辺は疑問に思うところですが、今の mRNA を使ったスパイクタンパクを抗原としたワクチンは、変異に追いつかない状況なのではないかと思えます。ですから、例えば組み換えタンパクなど違うタイプのワクチンに期待しているところですが、T 細胞に関しては実情はよくわかりません。

柏木 浅本先生はワクチンに関してはいかがでしょうか。

浅本 ワクチンに関しては、当然、時間がたつと抗体価が減るから、抗体価だけを見ていると効かないということで、ワクチンをさらに追加となり、それが際限なく続くとは今度はアジュバント効果が起きてきて、将来、いわゆるアジュバント病が問題になるのではないかと考えています。抗体価だけを見ていると、いつまでこういうことを続けていけばいいのか、抗体価が下がったから次のワクチンを確保するみたいにならなければいいなと私は危惧しています。

柏木 ありがとうございます。やはり皆さんワクチンはよく効くと言われるけれども、何か問題はありますね。私は 3 回接種していますが、また 4 回目も接種しなければいけないと言われたら、国家の財政も大変だと思って気にしております。池松先生、このワクチンにはどういう副反応があるのでしょうか。

池松 まず、他のワクチンとの比較でいえば、

イギリス製のベクターワクチンや中国製の不活化ワクチンと比べて、mRNA ワクチンが誘導する抗体価は非常に高いことはもう明らかになっています。副反応に関しては、ファイザー社もモデルナ社も局所反応が強く、全身症状も従来のワクチンに比べて頻度は高いということが報告されています。ただ、非常にシビアな重篤例の頻度は一応許容される範囲であるということです。死亡例もプラセボ群と比べて今のところ変わりはないということで、安全性プロファイルに関しては問題なしというのが世界的な規制当局の考え方だと認識しています。

**柏木** 坂東先生、この副反応についてはいかがでしょうか。

**坂東** 副反応については、特に発熱や全身倦怠感を強く感じる方が一定割合いらっしゃいますので、実社会においてはそれが一番ワクチンを敬遠する要因になっているのではないかと思います。特に mRNA ワクチンの場合は、国内では 37.5 度以上の発熱の頻度がかかなり高く、私も実際 2 回目と 3 回目の接種のときには 38 度以上の発熱を経験しております。したがって、副反応は軽いとは言われているものの、実体験としては相当つらい副反応があるワクチンだと認識しております。

**柏木** ありがとうございます。ほかに、自分はこのような副反応で非常に困ったと思われる先生はおられますか。桑原先生はいかがでしょう。

**桑原** 私は副反応はほとんどなかったのですが、高齢の人は副反応が少ないと言われているので納得していました。

昨日、組み換えタンパクでつくるノババックスのワクチンが承認されました。効果はこれから評価されるでしょう。これまで組み換えタンパクで作られた B 型肝炎ワクチンなどのように、本ワクチンも副反応が明らかに少なく、副反応で敬遠されている特に若い人への接種が増え、ワクチンの一つの方向性かなと考えています。

**柏木** これはどこのワクチンですか。

**桑原** アメリカのノババックスという会社から出して武田薬品が今度全面的につくるので、国内製造となり、安定供給が可能です。

**柏木** これは mRNA と違うオリジンですね。

**桑原** 組み換えタンパクという点ではそうですね。

**柏木** 浅本先生、いかがですか。mRNA でないワクチンで副反応が非常に少ないといたら、私はものすごく賛成しますが。

**浅本** 私ももちろん副反応がないにこしたことはないと思いますし、そういうワクチンができればありがたいと思います。これから一般の人たちも賛成して積極的に接種されるのではないかと思います。

**柏木** 土屋先生は、いかがでしょうか。

**土屋** 今までの mRNA ワクチンの 2 剤はどうしても混合物があり、ショックなどで使えなかった人たちもワクチンが打てるようになるというメリットもありますので、期待は持っていますが、たくさん症例を重ねていくと思わぬ副反応もだんだん明らかになることもあるので、慎重に経過を見ていく必要はあると思います。

**柏木** ありがとうございます。坂東先生はいかがでしょう。

**坂東** ノババックスのワクチンを武田薬品が国内生産を始めていくことで承認されたという情報が、数日前にあったと思います。組み換えタンパクワクチンで発熱の率が数%と非常に低いので、やはり若い人たちに受けていただける要因になるのではないかと思います。ただし、現状では mRNA ワクチンでアレルギー反応が強く出た人を対象に 3 回目の接種に使用する情報もありますので、その中で安全性が徐々に確認されて国内生産が進んで量的に確保できるようになれば、多くの方々に接種されていくワクチンだと思っています。

**柏木** ありがとうございます。新しいノババックスのワクチンがどうなるかというのが今後の課題ですね。

## 肺炎球菌ワクチン

柏木 それでは、次の肺炎球菌ワクチンに入ります。桑原先生、肺炎球菌性肺炎とはどのようなものなのでしょうか。

桑原 成人については、肺炎球菌ワクチン自体が基本的に侵襲性の高い肺炎球菌を対象とするようなワクチンかと認識しています。

池松 肺炎球菌ワクチンには、23 価の多糖体ワクチン (PPSV23) と 13 価の結合型ワクチン (PSV13) という 2 種類のワクチンがあることが広く認識されています。

23 価の多糖体ワクチンは B 細胞の活性化しかできなくて T 細胞の活性化がないので、メモリーを誘導する力は弱いだろうと考えます。しかしカバーする種類が 23 種類あるので、より広くカバーできるというメリットがあると考えられます。一方、13 価の結合型ワクチンは、カバーする範囲は 13 と少ないのですが、主要な菌種はカバーしているし、何よりも免疫誘導能が強いです。特に T 細胞も活性化してメモリーを誘導できるというメリットがあります。さらに、小児においては常在細菌叢にいる肺炎球菌を駆逐する力もあるのではないとも言われていて、それぞれに一長一短がある状態かと思えます。

柏木 ありがとうございます。要は 2 種のワクチンがあるということですね。坂東先生はどうお考えでしょうか。

坂東 対応する莢膜型の数が多ければ多いほどよいというのは確かだと思います。現状では小児の定期接種に 13 価の結合型ワクチンが用いられていて、高齢者の定期接種には 23 価の多糖体ワクチンが用いられています。

高齢者について考えますと、65 歳の定期接種のときにまず 23 価多糖体ワクチンが接種されるというスキームになっていますが、23 価の多糖体ワクチンは免疫誘導の免疫原性が弱い。B 細胞を刺激して抗体価が上がるけれども、実際の臨床試験のデータを見ますと 2 年 3 年経過するうち

に抗体価が下がってきて 5 年はとてももたない。5 年以内に再接種すると副反応が強く出るために再接種できないというデメリットが一つありますので、やはり高齢者にも適応がある、莢膜型の数は少ないですが免疫誘導能の高い、細胞性免疫を誘導する 13 価の結合型ワクチンを追加接種することが望ましいと考えております。

柏木 ありがとうございます。浅本先生は、いかがでしょうか。

浅本 私は肺炎球菌ワクチンをこの 20 年以上ずっと続けていますが、そもそも肺炎球菌の特徴は莢膜を持っているということです。莢膜があるから侵襲して重症化を起こして死亡率も高くなります。肺炎は死亡率が第 3 位で 37% ぐらいあり、QOL も非常に低下させるため、肺炎球菌に公費がつけられています。

人体の免疫をすり抜けて重症化させる莢膜は大体 97 種類あります。莢膜からとった多糖体からワクチンをつくるのですが、97 種類全部をつくることはできないため、最初は 23 価にしましたが、多糖体類からつくったものですから T 細胞を誘導しません。抗体をつくるだけのことで、抗体はだんだん減っていくから免疫力も落ちてくると、23 価で大体 80% をカバーするけれども、あと 20% ぐらいはやはりそれでも抑え切れません。一方、13 価のほうはたんぱく質を結合させていますから T 細胞を誘導して、T 細胞・B 細胞両方の免疫をつくり、予防的効果もある、ブースター効果もあるということで、そういう面では非常に優秀なワクチンだと思います。

したがって 13 価と 23 価を組み合わせると 80% ぐらいの肺炎球菌の重症化を防ぐことになりますので、それはそれでいいと思いますが、いま公費で使われているのは 23 価のほうです。それが最近になって任意的に 13 価も使いましょうということで、13 価のほうが免疫力は高いし予防効果はあるため子供などは最初から使っていますので、これから 23 価と 13 価を併用するようになっていくのではないかと思います。

柏木 浅本先生は、13 価と 23 価併用で使わ

れるのですか。

**浅本** 私自身は最初は莢膜のことをあまり知りませんでした。やはり肺炎球菌は莢膜を有することが特徴で、そういうところからワクチンをつくっていますので、それをうまく利用したらいいと思います。

他方、ワクチンを接種したら肺炎を全部予防するのではないかと患者さんからよく言われますけれども、そうではなく肺炎球菌による肺炎の予防だということをはっきり言わないと、患者さんは誤解されている場合が多いです。肺炎球菌による肺炎は死亡率が高く非常に重篤になるから肺炎球菌ワクチンを接種するというのを患者さんに最初に知らせておかないと、誤解が生ずるのではないかと危惧しています。

**柏木** ありがとうございます。土屋先生はいかがでしょう。

**土屋** 23 価のニューモバックスしかなかったときは、それほど肺炎球菌ワクチンは普及していません。一番普及したのは、やはり行政が定期接種を始めたからだと思います。プレベナー 13 という 13 価の結合型ワクチンは、かなり有望です。特に小児に接種したことによって高齢者の肺炎球菌性肺炎も減っていますので、23 価の多糖体ワクチンよりは効果が高いというエビデンスがある状況だと思います。

使い方は、定期接種では 23 価のニューモバックスしか打てませんが、できれば 13 価のプレベナー 13 を最初に打ち、次にブースター効果を狙ってニューモバックスを打つというのがアメリカでも推奨されているようです。日本でも先にプレベナー 13 を打ち、その後、ニューモバックスを打つというのができれば一番理想だと思います。

**柏木** 土屋先生は、13 価しか接種しないというのではなく、最初に 13 価のワクチンを接種し、23 価を追加するというお考えでしょうか。

**土屋** それが一番理想的だと思います。ただ、残念ながら、一般的には 65 歳となって接種券が配られて、先に 23 価を打っているのが現状です。ですから、5 年たったらまた同じ 23 価を接種す

るのではなく、5 年以内に 13 価を接種しようという話をしています。当院では 2 剤の接種を推奨しており、23 価を連続で接種することはまずないです。

**柏木** ありがとうございます。また、13 価だけではなくもっと価の多いものが出てくるということをお聞きしますが。

**池松** 結合型ワクチンに関しては、現在開発が進められている 20 価や 22 価が出てきた場合には、初回の 65 歳の接種に関して結合型の導入が進められる可能性が高くなるのではないかと思います。現状では小児で 13 価を打っているので 13 価でカバーできる肺炎は高齢者でも減っているから、カバーできる範囲の広い 23 価のほうがいいのではないかとこの考え方を持っている先生もおられて、その辺のコンセンサスが得られていない状況ではないかと思います。

優秀なワクチンというのは、やはり強い免疫を誘導してその持続期間が長いということだと思うので、そういう意味では結合型ワクチンに利があると考えています。

## ■ ワクチンの副反応

**柏木** ありがとうございます。それから、ワクチンの副反応の研究をしていると、副反応が強いほど免疫が上がるといううわさを聞きましたが、池松先生いかがでしょう。

**池松** 従来のインフルエンザワクチンや新型コロナウイルスの mRNA ワクチンに関しては、副反応の強さと免疫の上昇には緩い相関しかなかったため、熱が出たからよく効いたというような話は決してしませんでした。今回、新型コロナウイルスの mRNA ワクチンに関して医療従事者を対象にした 2 回目接種後の発熱の高さは誘導された抗体価の高さに相関していました。mRNA ワクチンは強い免疫を誘導する分、発熱の率も高くなり、発熱の高さと抗体価はきれいな相関がありました。ただ、発熱がなくても十分高い抗体価に上がるので、熱が出な

かったから効かないという心配は要らないと思います。また、解熱剤を使ったら抗体価の上がりが悪くなるという心配をされる先生方もおられるかと思いますが、現状では解熱剤を使った方の抗体価を調べても十分に感染防御に役立つレベルに達していますので、副反応とワクチンの効果との関連については、一般の臨床においてはあまり気にしなくていいと思っております。

**柏木** 細菌性のもはもちろん免疫反応を起こすようにしていますが、副反応があるほど有意差があつて高い抗体価を得られるというのは初めて聞いたような気がします、いかがでしょうか。

**池松** やはり mRNA ワクチンの作用機序に関与しているのではないかと思います。通常のワクチンでは自然感染より高い抗体価が得られるなどというのは考えにくいのですが、mRNA ワクチンは普通の感染後の 3～5 倍のレベルに抗体価が上がってしまうというすごいワクチンだなと思います。

先ほど話題にあがつたノババックスの組み換えワクチンやベクターワクチンの副反応の率は低いですが、やはり抗体価のレベルは mRNA ワクチンのレベルと比べると半分とか 3分の 1 ぐらいしか上がり切らないというデータが出ています。mRNA ワクチンはたくさんの人が解析対象になっていて、副反応のデータがたくさん出るんですね。それがきれいに抗体価、アウトカムと関係している。つまり、強い副反応が起こったら、それなりにちゃんと得られるものもあるということがよく見えるようになったワクチンではないかと思えます。

**柏木** 私はこのデータを見てびっくりしましたが、桑原先生のご意見はいかがでしょう。

**桑原** まさに広島地区でもそういう研究をして、やはりワクチン接種後の副反応の症状が強ければ抗体価が高いというのが確かに認められています。

**柏木** ありがとうございます。坂東先生、今の話を聞いて副反応の発熱の高さで有意に抗体価が上がるというのは納得できますか。

**坂東** 体内における反応が強いという単純な発想からいけば、確かに簡単にはそうかなとは思いますが、中で何が起きているかというのはまだまだ想像がつかない状況ではあります。

もう一つは、自然感染よりも相当高いレベルの抗体価が得られるとすれば、もっと少量の mRNA の投与でも十分な効果が得られるのではないかということも想像しているのですが、その点はどうなのでしょう。それほど強い副反応が出るレベルまでの mRNA を投与する必要があつたのかどうかというのは一つ疑問として持っています。

**池松** 坂東先生が言われた「これほど量を打たなくてもいいんじゃないのか」という点に関しては、試験のときに接種量を段階的に振って、多くの人に十分な抗体価が得られ、副反応も耐え得るであろうというところで用量設定がされているので、本来は半分でもいいかもしれないけれども、半分だと抗体価が十分に上がらなかった人が何%か出てしまうかもしれない。その辺の兼ね合いがワクチンは難しく、今回は多くの人に確実に効果があり、安全性に深刻な問題が出なければいいという発想で急いでつくられたワクチンではないかと思えます。

まだよくわかっていないことが結構あるかと思えます。

**柏木** ありがとうございます。浅本先生、いかがでしょうか。

**浅本** 発熱については、恐らく mRNA からサイトカインが誘導され、抗体が上がると同時に発熱もあるというインターフェロンと関係したのではないかと想像したりしていますが、いかがでしょうか。

**池松** インターフェロンに関しては、T 細胞機能を見たときに、ワクチン接種後に抗原で刺激するとインターフェロン- $\gamma$  の産生が高まる細胞の頻度、あるいは培養上清中に出てくるインターフェロン- $\gamma$  の量がワクチンで非常に高くなるということが知られていて、インターフェロンが関与している可能性は十分あると私は想像しています。

柏木 浅本先生、いかがでしょうか。

浅本 それで私は納得しましたけれども、一つだけ、先ほど20価や22価の肺炎球菌ワクチンがつくられるということですが、現在23価のワクチンは80%ぐらいの侵襲性の肺炎球菌をカバーしますが、100%の侵襲性の肺炎球菌に対応できるような理想的なワクチンはつくられないんですか。97種ある中の全ての侵襲性の莢膜に対応するようなワクチンをつくるのが理想ではないかと思いますが、いかがでしょうか。

池松 浅本先生が言われるのはまさにごもっともで、そういうワクチンを目指していろいろ研究は進んでいますが、1回に接種できるたんぱく量の問題もあれば、たくさん種類を打ってしまうと全部に対して平等に抗体ができなくて偏ったりするというような問題もあり、全てに対応できるワクチンへの道のりは長いのではないかと思います。

土屋 最近の米国のワクチン接種に関する諮問委員会 (ACIP) の推奨では、20 価の結合型ワクチン (PCV20) を1回接種すればいい、23 価の多糖体はもう要らなくなってきています。したがって15 価の結合型ワクチン (PCV15) を接種する場合は、その1年後に23 価 (PPSV23) を接種する、そうでなければ20 価のPCV20を1回接種して終わりという、その二通りを推奨しています。

柏木 ありがとうございます。今後ますます研究していかないといけないと思います。本日はお忙しいところ本当にありがとうございました。

発言者のCOI開示

坂東琢磨：研究費・助成金などの総額（ファイザー(株)、塩野義製薬(株)）

柏木征三郎、池松秀之、桑原正雄、土屋 智、浅本 仁：本座談会の内容に関して特に申告なし。