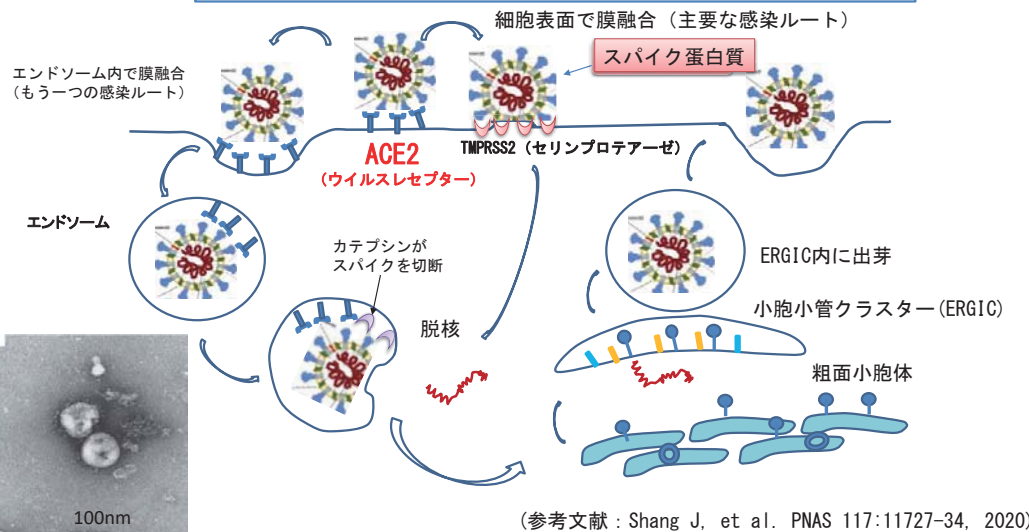


「オミクロン株に如何に立ち向かうか」

富山県衛生研究所
大石和徳

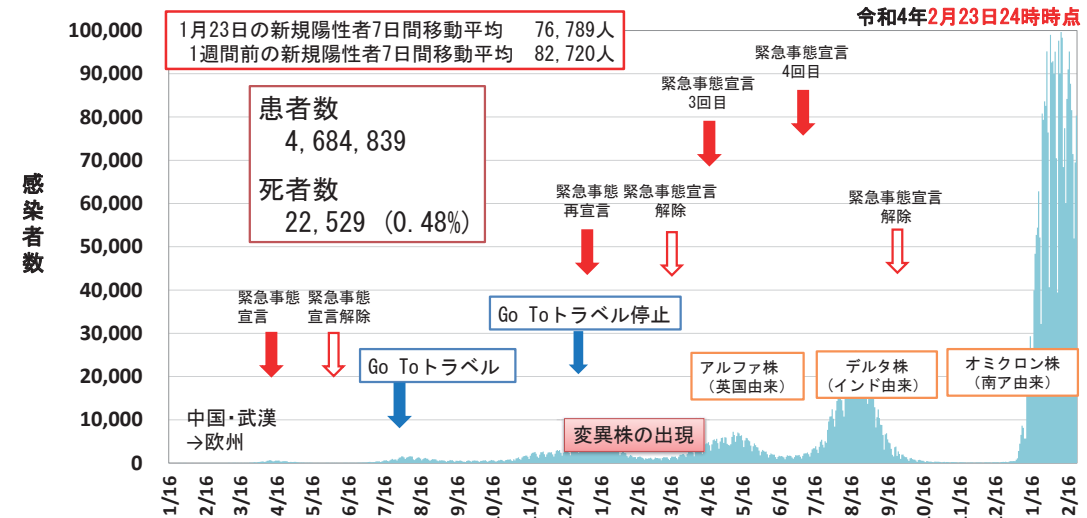
SARS-CoV-2の侵入経路と複製機構



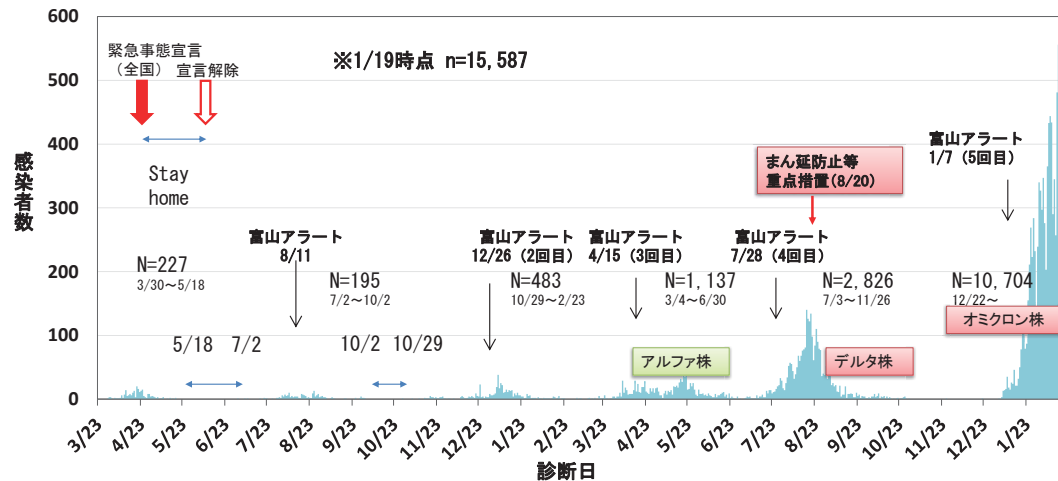
これまでの時系列

- 2019年12月31日 中国、武漢市で肺炎患者から新型コロナウイルスを検出
- 2020年1月15日 武漢市からの帰国者が国内初症例となる
- 3月12日 WHOパンデミック宣言
- 4月16日 全都道府県に対し特措法の下、緊急事態宣言を発令（第1波）
- 7月31日 Go To トラベル開始以降、感染者数が急増（第2波）
- 2021年1月14日 全国の感染者急増に伴い、緊急事態宣言が再発令（第3波）
- 3月21日 1都3県における緊急事態宣言が解除となる
- 4月23日 3度目の緊急事態宣言が発令された→6月20日に解除（第4波）
- 7月12日 4回目の緊急事態宣言が発令（第5波）
- 7月21日 8月8日まで東京オリンピック開催
- 8月16日 全国的に感染爆発 富山県はステージ3に移行
- 8月20日 富山市に蔓延防止等重点措置→9月12日に解除
- 12月10日 全国の感染者数は減少
- 2022年1月25日 全国的な感染者の増加、富山県もステージ2に移行（第6波）

国内のCOVID-19発生動向



富山県における新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の疫学所見 (2月23日時点)

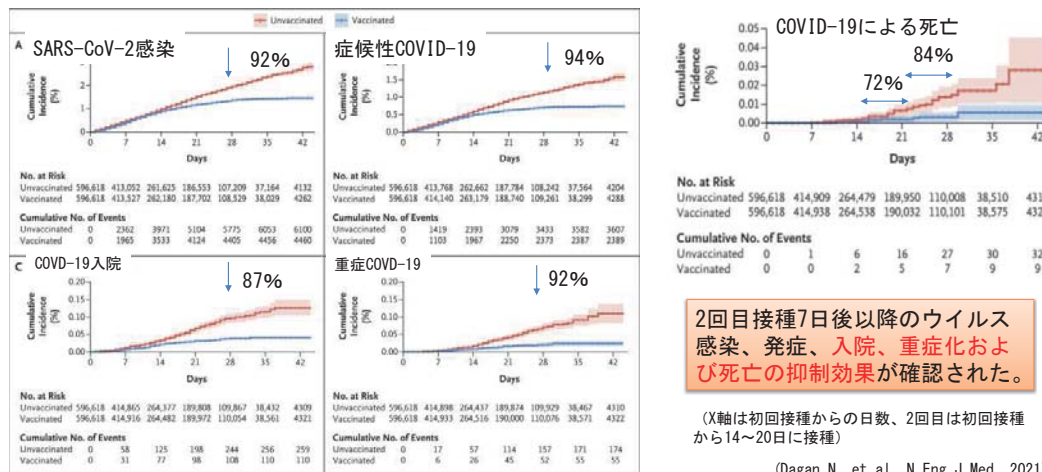


日本で承認されている新型コロナウイルスワクチン

開発企業・企業体	ファイザー/BioNTech	モデルナ/ NIAID	アストラゼネカ
プラットフォーム	mRNA	mRNA	ウイルスベクター
接種回数	2回	2回	2回
接種間隔	21日	28日	28日
接種方法	筋肉内投与	筋肉内投与	筋肉内投与
タイプ	RNA/脂質ナノ粒子組 み込み	RNA/脂質ナノ粒子組 み込み	ウイルスベクター チンパンジーアデノウイルスベース
ワクチン名	BNT162b2	mRNA-1273	AZD1222 (ChAdOx1 nCov-19)
接種部位/ 推定抗原発現部位	筋肉/ 抗原提示細胞、筋肉細胞	筋肉/ 抗原提示細胞、筋肉細胞	筋肉/ 抗原提示細胞、筋肉細胞
利用されたウイル ス遺伝子	SARS-CoV-2 スパイ ク遺伝子	SARS-CoV-2 スパイ ク遺伝子	SARS-CoV-2 スパイ ク遺伝子
保存	-60~-90℃	-20℃	2-8℃
ワクチンの開発等	N Engl J Med. 2020 Dec 17; 383 (25) :2439-50.	Nature 2020; 586(7830):567-71. (1)	Lancet. 2020 Aug 15; 396:467-76. (4)
効果	N Engl J Med 2020;383:2603-2615. (2) 発症予防効果:95% (95%CI:90.3-97.6)	N Engl J Med 2021;384:403-416. (3) 発症予防効果 : 94.1%(95%CI: 89.3-96.8)	Lancet 2021; 397:99-111. (5) 発症予防効果 : 70.4% (95%CI: 54.8-80.6)
第I相試験	NCT04368728 (第I/II相)	NCT04283461	NCT04324606, NCT04444674 (第I/II相)
第II相試験	NCT04368728	NCT04405076	NCT04400838 (第II/III相)
第III相試験	NCT04368728	NCT04470427	
国内での開発段階	薬事承認済	薬事承認済	薬事承認済 (60歳以上に使用)

イスラエルにおけるBNT162b2mRNAのワクチン集団接種効果

今年2月1日時点でワクチン接種あり (n=596, 618)、なし (n=596, 186) のコホートでワクチン効果 (effectiveness) を評価



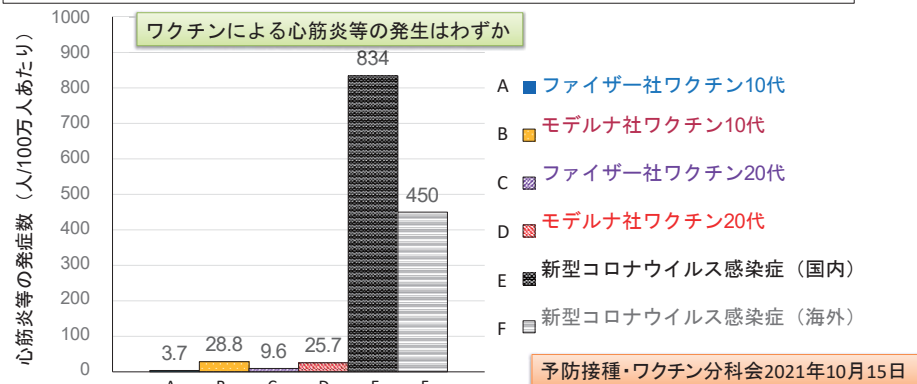
mRNAワクチンの安全性

接種群と非接種群の有害事象（接種後の全ての健康上の不利益なこと）を比較することで、ワクチンの副反応を評価します。

- 接種後の有害事象
 - 局所反応（疼痛、発赤、腫脹）、全身反応（発熱、倦怠感、頭痛等）が比較的高頻度に見られます。高熱（38℃以上）は高齢者より若年者で多くみられる傾向があります。
- 接種後のアナフィラキシー反応
 - 米国ではファイザー社のワクチンでは100万接種あたり11.1件、モデルナ社のワクチンでは2.5件と他のワクチンと比べて高くなっています。また、両ワクチンの報告では、女性が94.5%を占め、アナフィラキシー反応は接種30分以内に87.1%が起こっています。わが国における初回接種後のアナフィラキシー反応はファイザー社ワクチンでは100万回あたり3.6件、モデルナ社では1.6件となっています。
- 接種後の心筋炎・心膜炎
 - 12~29歳の男性で2回目接種後に100万回あたり40.6件、30歳以上の男性で2.4件とされています。わが国のデータでは、ファイザー社のワクチンより、モデルナ社のワクチンによる頻度が高くなっています。このため、10代、20代男性にはファイザー社ワクチンが推奨されています。

心筋炎等の発症頻度比較

○10歳代及び20歳代の男性における新型コロナウイルス感染症に伴う心筋炎等の発症頻度は、mRNAワクチン接種後に報告された心筋炎等疑いの発症頻度と比較して高い。

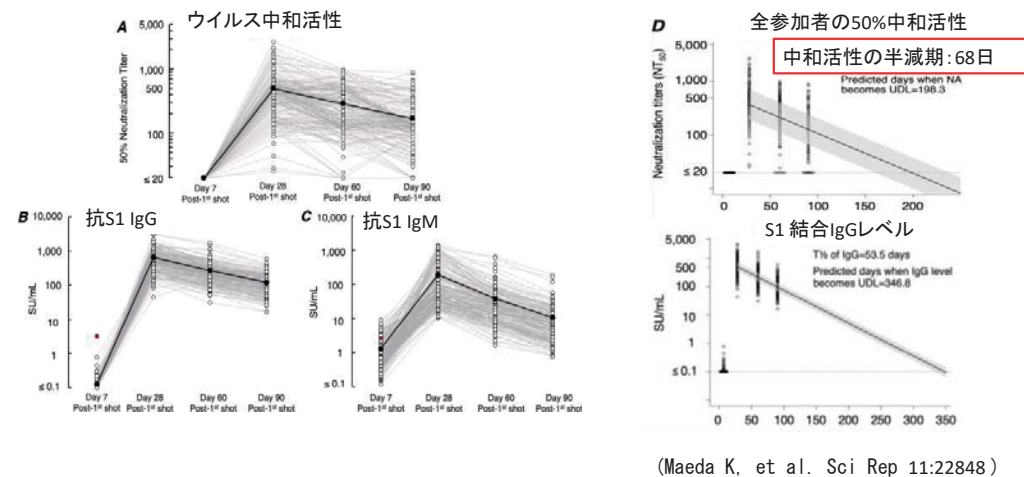


ファイザー社ワクチン及び武田/モデルナ社ワクチンに係る10代・20代男性における100万人当たりの心筋炎・心膜炎が疑われた報告頻度および新型コロナウイルス感染症に伴う心筋炎・心膜炎の発症頻度

※ E: 新型コロナウイルス感染症 (国内) は、国内の新型コロナ感染症の入院患者の15~40歳未満の男性で、100万人当たり834人 F: 新型コロナウイルス感染症 (海外) は、海外の大学で調査した結果による12~17歳の男性で、100万人当たり450人

医療従事者におけるBNT162b2接種後の中和活性とS1結合抗体の相関

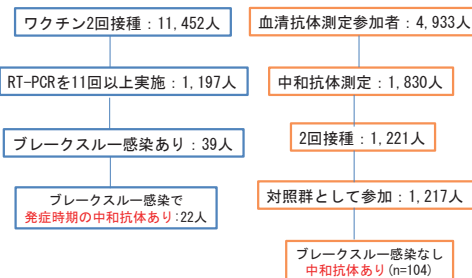
ワクチン接種後6~7ヶ月で中和活性は検出以下となる



医療従事者におけるブレークスルー感染：イスラエル

研究実施期間：2021年 1/20~4/28 (14週間)

症例 対照



ブレークスルー感染の定義：ワクチン2回接種後14日間を経過し、SARS CoV-2がPCRや抗原検査で検出された場合 (症状の有無に関係なく)

変数	ブレークスルー感染例 (n=22)	対照 (n=104)
女 (%)	14 (64)	70 (67)
年齢中央値 (歳)	43	45
2回目接種から抗体測定測定までの日数	36	35
結果		
感染時期の中和抗体価		
GMT	192.8	530.4
(95%CI)	(81.8-454.3)	(424.4-662.8)
感染時期の抗S IgG		
GMT	11.2	21.8
(95%CI)	(5.7-22.0)	(18.9-25.8)

- ブレークスルー感染例の中和抗体価は非感染例にくらべて低い
- 感染例 (n=39) のうち26 (67%) は軽い症状、入院例はなし
- 上気道症状 (36%)、筋肉痛 (28%)、匂いや味の消失 (28%)
- 13 (33%) は無症候。
- 33例中28 (85%) はアルファ株

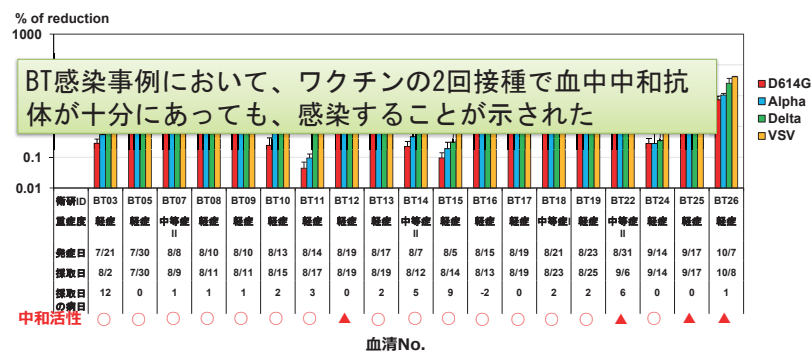
ブレークスルー感染例の頻度は0.4% (2回接種後の医療従事者)
(Bergwerk M, et al. N Eng J Med, 2021)

富山県内ブレークスルー感染事例での新型コロナウイルス抗体調査研究



- 富山県内医療機関 (6施設) および保健所、厚生センター
- 感染診断時に1回以上ワクチン接種を受けた成人 (計50名ほどを予定)
- 診断後なるべく早くに採血を実施し、抗体について評価
- ELISA法による結合抗体量の測定、擬似ウイルスを用いた中和抗体価の測定
- ワクチン情報、臨床情報の聞き取り調査も行う

対象者血清 (1:100) → 添加 → VeroE6/TPMRSS2細胞 → SARS-CoV-2 (St19pV 武漢株 (D614G) アルファ株 デルタ株) or VSVpV → 感染 → 24 hr → ルシフェラーゼ活性



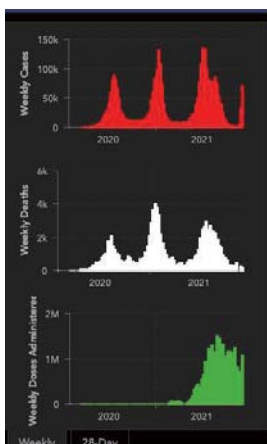
現在承認済み

オミクロン株の出現とその特徴（2021年12月）

- 2021年11月24日に南アフリカが**新規変異株(B.1.1.529)**をWHOに報告
- 11月26日にWHOはこの変異株をVOC（懸念されるウイルス株）と位置づけ、Omicronと名付けた
- 基準株と比較し、スパイクタンパク質に30カ所のアミノ酸置換（変異）を有し、3カ所の小欠損と1カ所の挿入部位を持つ
- G339D, S477N, T478K, N501Y変異等は、SARS CoV-2がヒトの受容体であるACE2への親和性が高まっている可能性
- K417K, N440K, E484A等は抗体医薬で承認されているモノクローナル抗体からの逃避が示唆される（国立感染症研究所 12月8日）

- 南アフリカの保健当局は12月2日、新型コロナウイルスの感染で新たな変異株「オミクロン」が同国で主流となり、感染が急速に拡大していると発表
- 日本では12月8日までに4例の感染事例が確認、うち日本人1例（いずれも渡航歴あり）
- 日本を含む世界57カ国と地域で確認（12月8日時点）
- 欧州では英国、オランダ、ポルトガル、米国、カナダ、オーストラリアなど世界12カ国で市中感染が確認されている

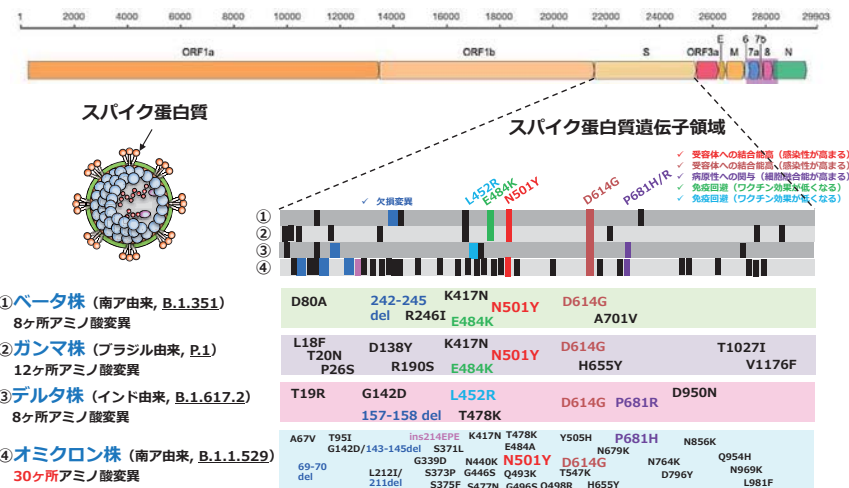
南アフリカの感染者数等



JOHNS HOPKINS Univ

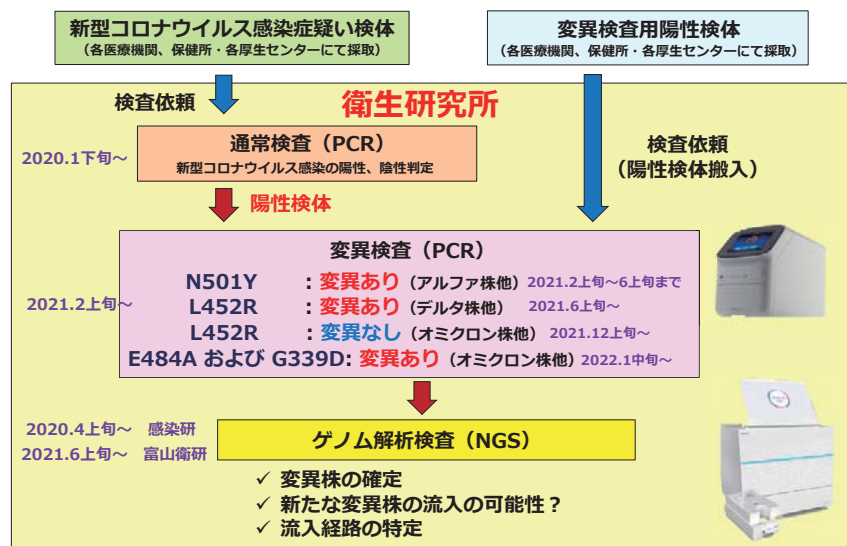
懸念されるSARS-CoV-2変異株(VOC)

(2021年12月現在)

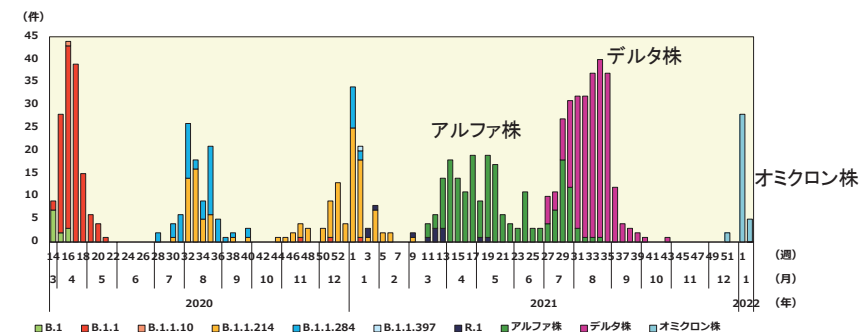


図：感染研HPより改変

富山県の新型コロナウイルス検査体制



富山県における新型コロナウイルス検出株検体採取週別ゲノム系統



- ✓ 富山県衛生研究所では新型コロナウイルスの遺伝子配列を解読して、県内である時期において、どのような株がどれくらいの割合を占めているかを次世代シーケンサー (NGS) を用いてゲノム解析を行なっています。
- ✓ 2020年は何系統かの株の流入は見られていましたが、それほど目立つた変異ではありませんでした。それが、2021年に入り世界的に流行が見られたアルファ株（深緑グラフ）が県内にも流入すると一気にアルファ株に置き換わりました。その後、第5波での流行ではデルタ株（ピンクグラフ）の流入があり、一気にデルタ株に置き換わりました。2022年1月には再び世界で大流行が見られているオミクロン株（淡水色グラフ）が県内にも流入してきており、**デルタ株からオミクロン株に置き換わっていることを確認しています。**
- ✓ 衛生研究所では、引き続きゲノム解析による変異株の確定、新たな変異株の流入の可能性、流入経路の特定などに関して、モニタリングを行なっていく予定です。

オミクロン株の特徴(1) 感染性

1. 感染性

S蛋白質のリセプター結合ドメインとレセプター（ACE2）間の結合自由エネルギーの位相幾何学的解析からは、**オミクロン株ではデルタ株の約2倍感染性が高まる**（査読前論文）。

アドバイザリーボード資料（西浦博 12月8日）によれば、南アフリカのゲノム解析データ文責から、**オミクロン株の実行再生産数はデルタ株の4.2倍**としている。

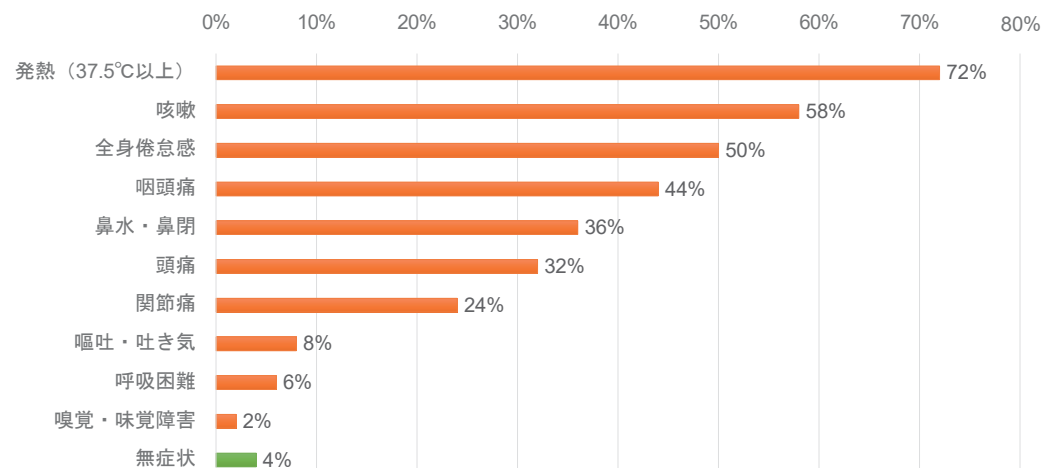
アドバイザリーボード資料（西浦博 12月22日）によれば、デンマークでの疫学解析から**オミクロン株の実効再生産数はデルタ株の3.19倍**としている。

- 潜伏期間が約3日（デルタ株では約5日）、**世代時間の中央値が約2日**（デルタ株では約5日）→発症前に感染が起こる（pre-symptomatic transmission）

（アドバイザリーボード資料 1月21日）

オミクロン株陽性者の症状

沖縄県において2022年1月1日までに診断した50人について、保健所の疫学調査に基づき集計

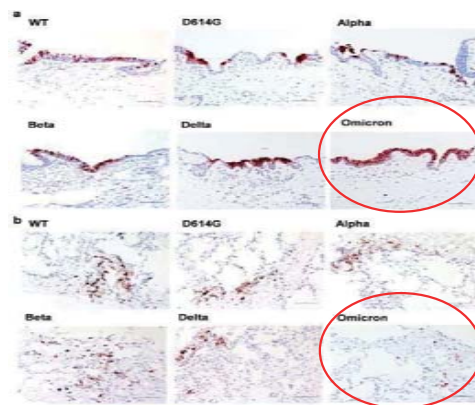
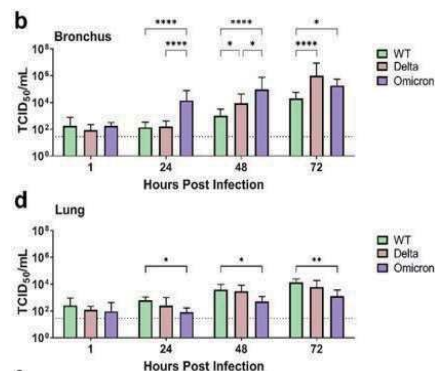


（アドバイザリーボード資料 01052022）

ヒト気道組織内変異ウイルスの複製と組織親和性

気管支組織内の方が肺組織内よりウイルス増幅が早い

気管支組織が肺組織より強く染まっている



肺組織でのウイルス複製の低さは患者に肺炎が少ない所見と一致している

（Chan MC, et al. Preprint）

オミクロン株の特徴(2) ワクチン免疫エスケープ

2. ワクチン免疫血清の評価

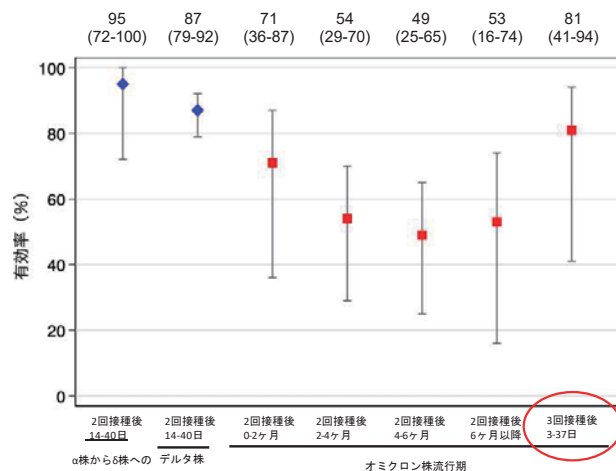
ファイザー社mRNAワクチン2回接種した若年成人のオミクロン株に対する中和抗体価は、従来株の中和活性の約35~40倍低い（デルタ株は1.8倍低い）。（CID in press）

3. ワクチン接種の発症予防効果

また、英国のtest-negative designによる調査では、オミクロン株に対する2回接種後のワクチン予防効果は36.6%であるが、**ブースター接種後にワクチン予防効果は75.5%まで上昇する**（査読前論文）。

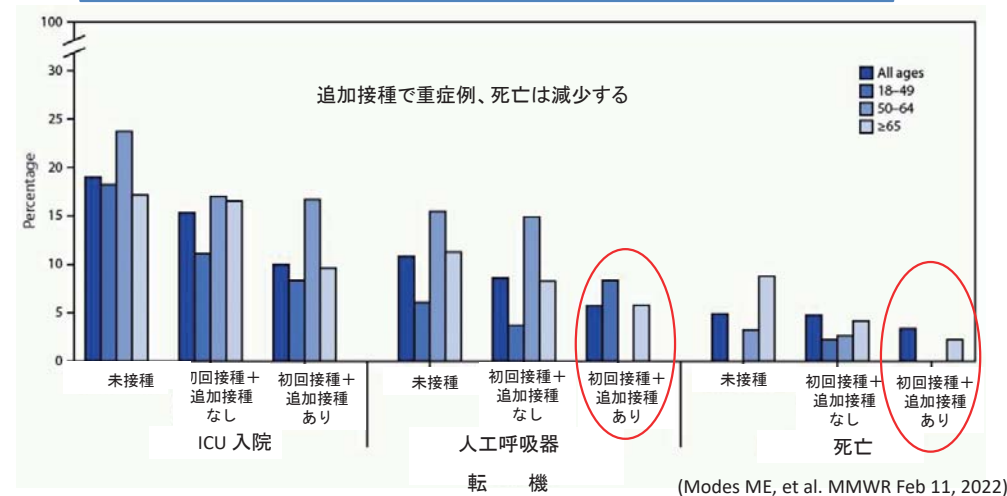
- ブースター接種により、オミクロン株に対する中和抗体価は25倍上昇し、従来株に対する2回目接種後と同レベルになる（ファイザー社情報）。

新型コロナワクチンの有効性を検討した症例対照研究の暫定報告 (第三報):オミクロン株流行期における有効性(国内データ)



(アドバイザーボード資料 2022 0216)

ワクチン接種とオミクロン株流行期の重症度 (米国カリフォルニアの1病院)



オミクロン株の特徴(3) 重症度

3. 重症度

- 南アフリカの11月14日以降のオミクロン株 (n=466) による入院症例とそれ以前の入院症例 (n=3976) を比較した。死亡は4.5% vs 21.3%, ICU入室は1% vs 4.3%とオミクロンがいずれも低い (Abdullah F, et al. Int J Infect Dis in press)。

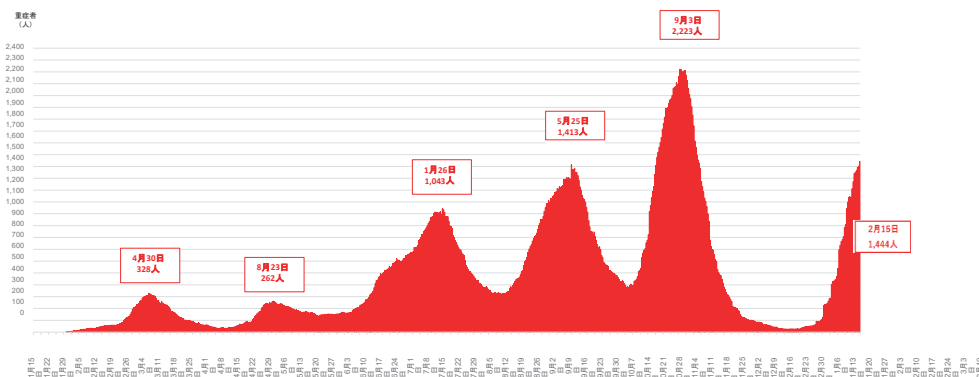
療養場所と重症度別の療養者数 (沖縄県)

2022年1月4日時点

療養場所	重症度	療養者数	割合 (%)
入院	ECMO	0	0.0%
	重症 (気管挿管)	0	0.0%
	中等症II (酸素投与)	25	3.7%
	中等症I	27	4.0%
	軽症	83	12.3%
	小計	135	20.0%
ホテル	無症候・軽症	271	40.1%
自宅	無症候・軽症	57	8.4%
調整中	無症候・軽症	212	31.4%
合計		675	

- 国内データでも675例中無症候・軽症は92.2%, 中等症7.7%、重症は0%

重症者数の推移



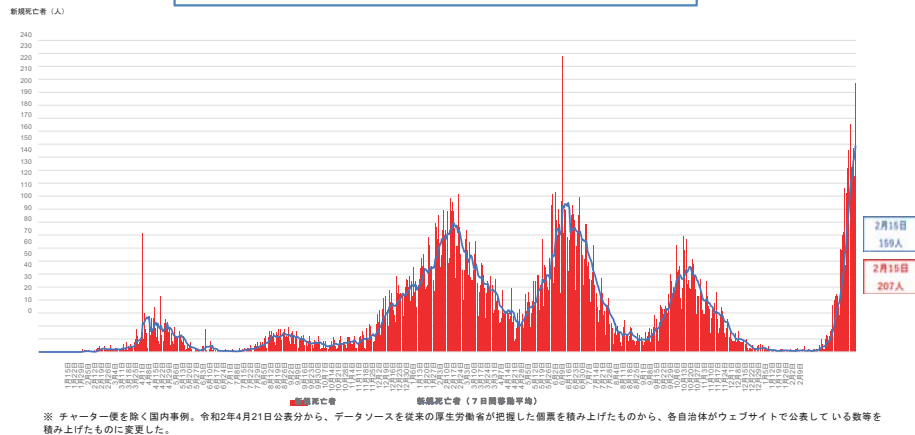
※1 チャーター便を除く国内事例。令和2年5月8日公表分から、データソースを従来の厚生労働省が把握した情報を積み上げたものから、各自治体がウェブサイト上で公表している数等を積み上げたものに変更した。

※2 一部の都道府県においては、都道府県独自の基準に則って発表された数値を用いて計算しており、集中治療室 (ICU) 等での管理が必要な患者は含まれていない。

※3 集計方法の主な見直し: 令和3年5月19日公表分から沖縄県について、令和3年5月26日公表分から大阪府・京都府について、重症者の定義を従来の自治体独自の基準から国の基準に変更し集計を行った。

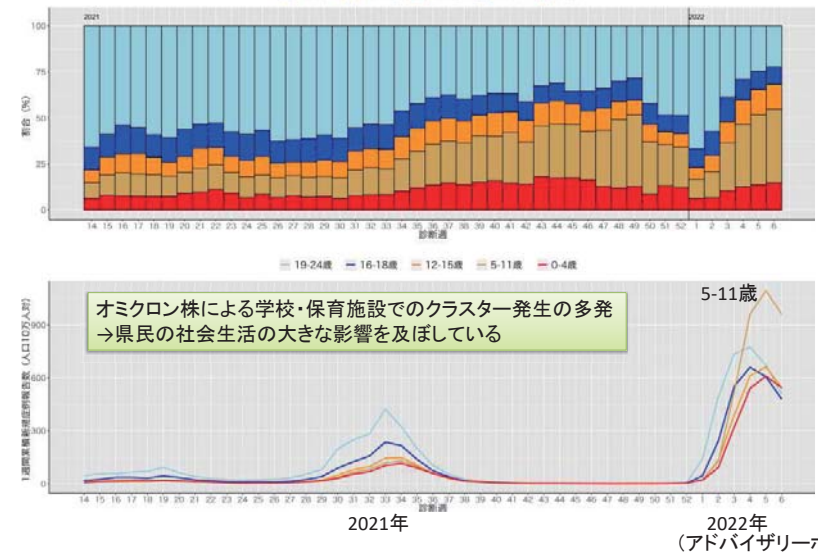
(アドバイザーボード資料0216)

新規死亡者数の推移



(アドバイザーボード資料0216)

小児流行状況モニタリング



BNT162b2ワクチン（ファイザー）の5～11歳の小児での評価

(方法) 臨床2/3相試験において、2268人に5～11歳の小児をワクチン群と偽薬群に分け、ワクチン(10μg: 成人の1/3量)を3週間間隔で2回接種

(結果)

- ワクチン接種による重篤な副反応は見られず、良好な安全性が確認できた。
- 血清中中和抗体価(幾何平均比)は5～11歳では、16～25歳と比較して、1.04であった(ほぼ同等)。
- 新型コロナウイルス感染例は、偽薬群で16例、ワクチン群で3例報告された。

(結論)

- BNT162b2ワクチン（ファイザー）の5～11歳の小児への接種は、安全で、免疫応答がよく、発症予防効果がある。

(Walter EB, et al. N Eng J Med, 2021)

厚労省は接種勧奨はするが、努力義務は求めないこととした。

県内でも3月からワクチン接種が開始される

本講演のまとめ

- 2021年の年末年始を契機に、感染性が高く、ワクチン免疫から逃避するオミクロン株による国内の感染拡大（第6波）が発生した。
- オミクロン株ではその重症度は従来株に比較して低下しているものの、感染者の増加に伴い、高齢者や基礎疾患を有する人で重症例が増加している。
- ブースター接種によりオミクロン株に対する感染予防・重症化予防効果の増強が期待されることから、接種推進が求められる。
- 高齢者の追加接種、5～11歳への初回接種の接種率向上に期待したい。

共同研究者

富山県衛生研究所

谷 英樹，稲崎倫子，五十嵐笑子，板持雅恵，佐賀由美子，
矢澤俊輔，田村恒介，笹島 仁，川尻千賀子
磯部順子、中村雅彦、前西絵美

県立中央病院 彼谷裕康、黒部市民病院 丸山裕美子

に感謝申し上げます。