

- 1. はじめに
- 2. 本日のClinical QuestionCQについて
- 3. Clinical QuestionCQ
  - 3.1. CQ7. 「不活化ワクチン」とは何ですか？ どうやって作るのですか？
  - 3.2. CQ.8 ワクチン開発って、どれくらい難しいのですか？
  - 3.3. CQ.9 各種のコロナウイルスのワクチンや治療薬が登場してきている今、「私たちはラッキー」と言えるのでしょうか？
    - 3.3.1. **ワクチンの開発成功率は定義を甘く見積もっても10%程度しかない**
    - 3.3.2. **mRNAワクチン開発の技術は、十数年の間に急激に進歩した**
    - 3.3.3. **SARS、MARSのワクチン開発は失敗している**
    - 3.3.4. **潤沢な資金と強力なリーダーシップの存在があった**
  - 3.4. CQ.10 免疫の曖昧さが引き起こす証明不可能な臨床課題「ADE（抗体依存性感染増強）」とは何ですか？
- 4. 今回のシバタレポートの考察
  - 4.1. きちんとした情報が出てこない理由について
  - 4.2. マスコミで騒いでいる医師<シバタを含む>を信じてもいいのか？
  - 4.3. 総括:シバタから見た「新型コロナワクチン」とは

## 1. はじめに

---

Kさんへ

お返事を拝読いたしました。

国産不活化ワクチンへの期待に対して落胆させてしまったようで申し訳ありません。

国産ワクチン、特に不活化ワクチンについては、原理から言えばインフルエンザの不活化ワクチンの70-90% (<https://www.nobu-kids.jp/topics/956#i-2>)と同程度までの効果が予測され、コア材料となる新型コロナウイルスそのものが共通であることを考えても中国製不活化ワクチンの50-90%の報告と同程度までの効果と考えるのがやはり妥当のように思います。

どちらかといえば、今後ありうる新型インフルエンザやその他の新興感染症に対応するために国内に不活化ワクチンの開発ノウハウを蓄積することが目的の研究費投入というのが本音なのかもしれないな、と個人的には思ったりしています。

治療薬については内服薬として2番目となるパキロビッド®(一般名ニルマトレルビル／リトナビル)が2022年2月10日に特例承認されたり、塩野義製薬が国産で初となる飲み薬について2022年2月25日に条件付き早期承認を要望するなど、着実に選択肢が増えていきます。

パキロビッド®は入院または死亡のリスクを88%低下させる

([https://www.pfizer.co.jp/pfizer/company/press/2022/2022\\_02\\_10.html](https://www.pfizer.co.jp/pfizer/company/press/2022/2022_02_10.html))とも報告されており、これらの情報はKさんの不安をやや軽減させる方向に働きますでしょうか。

パキロビッド®については併用を注意しなければならない薬剤が多いお薬ですので、使い勝手に関しては最上というわけにはいかないようですが、製薬会社にはさらなる治療薬の開発を期待したいと思います。

ご存じと思いますが、江端さんがKさんとのやりとりをコラム化することを考えていらっしゃるそうです。

江端さんからKさんへの質問メールなど、共同執筆の私にも江端ファイアウォールを介してのCCをいただいたりしております。

これまではKさんの疑問にお答えするという形でお返事をさせていただきましたが、今回は疑問に付随する内容を付録という形でいくつかまとめましたので、もしご興味がありましたらご一読いただければと思います。

コラム化されるという性質を鑑み、Kさん宛ではありますが、第3者に向けた文体となっておりますことをご了承ください。

おそらく江端さんへのお返事やお仕事などでお忙しいかと思いますが、「もう正直お腹いっぱいですうんざりよ」であれば読み飛ばすなりしていただいてもまったく問題ありません。

自身の文章が冗長になりがちな自覚はありますので・・・。

## 2. 本日のClinical Question(CQ)について

---

本日のCQは、前回の内容から継続して、以下のよう致しました。

CQ 7. 「不活化ワクチン」とは何ですか？ どうやって作るのですか？

CQ.8 ワクチン開発って、どれくらい難しいのですか？

CQ.9 各種のコロナウイルスのワクチンや治療薬が登場してきている今、「私たちはラッキー」と言えるのでしょうか？

CQ.10 免疫の曖昧さが引き起こす証明不可能な臨床課題「ADE（抗体依存性感染増強）」とは何ですか？

## 3. Clinical Question(CQ)

---

### 3.1. CQ7. 「不活化ワクチン」とは何ですか？ どうやって作るのですか？

**A.7 「不活化ワクチン」とは、コロナウイルス「そのもの」ですが、コロナウイルスを「徹底的に叩きのめして」、発病や感染しないウイルスに作り換えたものです。**

国産、かつ不活化ワクチンへの期待は安全、安心という意味ではもっとも手堅い選択肢です。

付録の1項目目としてまずはその作製方法をご紹介します(図1)。

# 不活化ワクチン製造の流れ

## インフルエンザと新型コロナウイルス

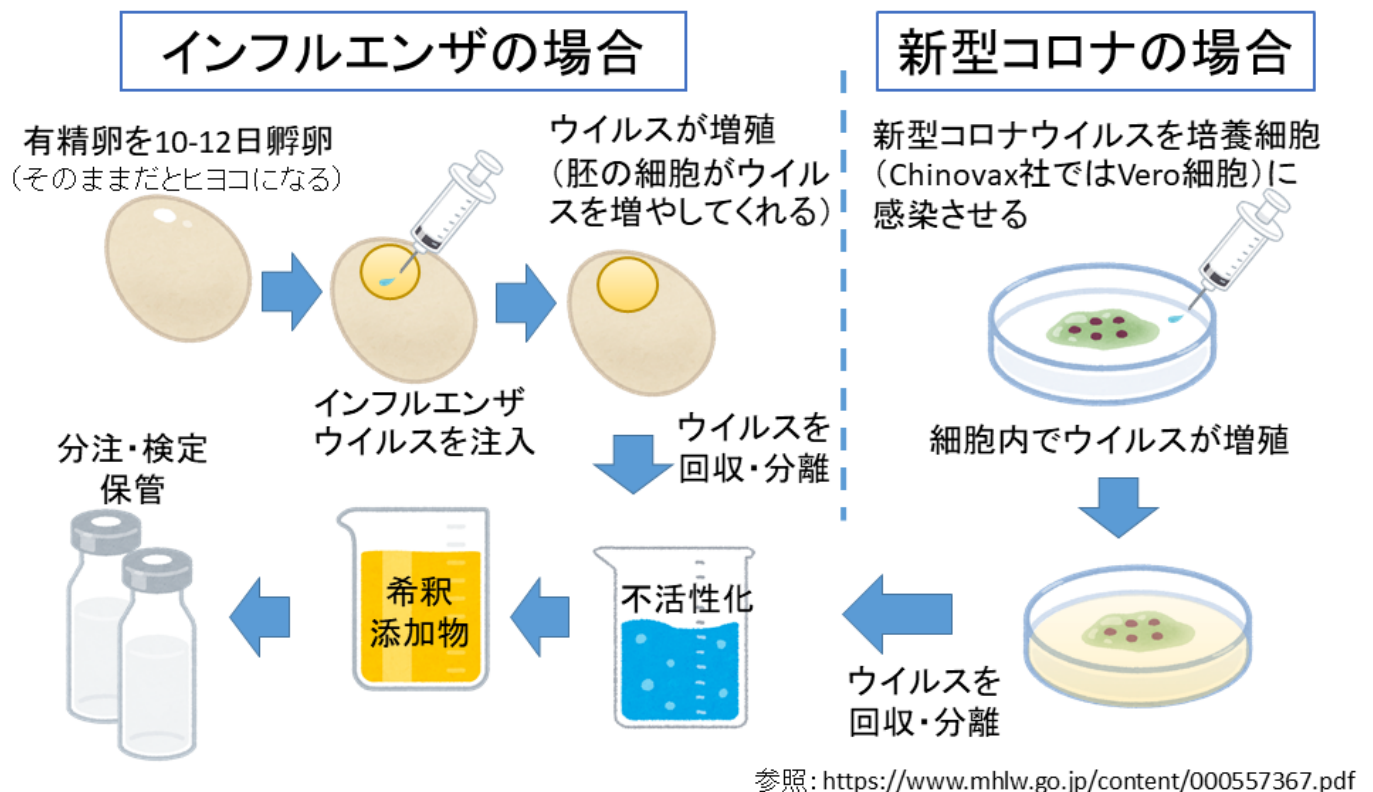


図1

概略図を見ていただくと分かるとおり、不活化ワクチンは

- (Step 1) ウイルスを増やす
- (Step 2) ウイルスを分離する
- (Step 3) ウイルスを不活化する
- (Step 4) 添加物を加える

の大きく4つの行程によって作られます。

特にインフルエンザワクチンについてはその工程はかなり成熟した技術となってきたようです。

毎年の型に併せたインフルエンザワクチンの開発成功率が高いことがそれを裏付けています。

新型コロナウイルスについても手順・工程は変わりませんが、「増殖法」「分離法」「不活化法」「加えるべき添加物」などなど生産ラインを整える上で個々の工程に工夫の余地は様々にあると思います。

総論で言えばいわゆる枯れた技術ではありますが、各論で言えばインフルエンザ不活化ワクチンにおいてさえ技術は発展途上(<http://www.iph.osaka.jp/s007/020/050/010/010.html>)のようですし、ぜひ国内での高品質な不活化ワクチンの開発ノウハウを蓄積して欲しいと期待しています。

国内ワクチン生産メーカーの生の声を聞いたわけではありませんが、2000年までは日本は本当に、本当にワクチン後進国(<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000035gut-att/2r98520000035gxh.pdf>)でした。

2007年の「ワクチン産業ビジョン」策定で若干盛り返しの機運があったようですが、順風満帆とは行かなかったようです(<https://toyokeizai.net/articles/-/346439?page=4>)。

このパンデミックをきっかけにして、国内にワクチン開発製造メジャーが誕生してくれると良いなあ・・・と密かに期待しています。

## 3.2. CQ.8 ワクチン開発って、どれくらい難しいのですか？

### A.8 ワクチン開発は、茨の道です。

ワクチン開発はただでさえ困難です。

どれくらい困難かはまた後には書きますが、ワクチン開発は後発組ほど不利になります。

ざっと挙げるだけでも、

- (1) 次々に現れる亜型に対して、どれに対してワクチンを作るか検討する
- (2) 新たな変異株それぞれに対してADE(抗体依存性感染増強のこと。後ほど別項で取り上げます)の可能性が無い事を実験室レベルで証明する
- (3) 臨床試験のためにすでに抗体を獲得している人以外（ワクチンをまだ接種していない人、新型コロナに罹患していない人）を集める
- (4) 接種組と非接種組にランダムに分ける（職業、生活習慣、流行地域などが均等となるように調整）
- (5) 一定期間後に抗体価、感染率、重症化率などを集計し、有効率が既存のワクチンとくらべて遜色が無い事とADEの発生が無い事を（できる範囲で）証明する、

などなど様々な段階で困難が生じます。

(1)は後発組のアドバンテージでもあると同時に、開発陣は非常に悩ましい選択を迫られます。

当初は選択肢が無くオリジナルの株に対するワクチンを作るしか無かったですが、現在はα(株)、β・・・δ(デルタ株)、ο(オミクロン株)そしてそれぞれの亜種と、選択肢はよりどりみどりで。

どれを選択したら結果としてもっとも重症化率、死亡率が下がるのかを論理的に考察して上司を納得させなければなりません。

担当者は胃が痛いことでしょう・・・。

(2)はもともと必要なプロセスですが、変異株が大量にあるのでどの株までを検討の対象とするのか、あちこちからウイルスを取り寄せることも含めて先発品の十数倍の労力がかかりそうな気がします。

(3)も2年前と比較して人数を集めるのに相当な困難を伴います。

臨床試験の参加者の中にすでに抗体を獲得している人が混じってしまったら、**効果の比較**が出来なくなってしまう。

ワクチン接種歴は簡単に確認できるかもしれませんが、**本人に自覚が無くても無症候性感染を起こしている可能性**は現在の日本では十分にあり得ます。

濃厚接触歴が無い事、抗体価をチェックして抗体の無いこと等を確認する必要があります。

(4)は型通りに行えば良いとして、(5)がまた困難です。

感染した株ごとに**有効率を分類する必要があります**し、**無症候性感染の多いオミクロン株**の流行によって、

- 抗体価が上がったのがワクチンのおかげなのか、
- 無症候性感染によってブーストされたのか、

を慎重に分類しなければなりません。

重症化例については慎重に**ADE(抗体依存性感染増強)の発生を除外する必要があります**。

また、一般論ですが**日本で数万人規模のワクチン未接種者を集めること自体が困難**です。

現在の日本は、人口の8割が接種済みであり、残りの2割の多くは年少人口もしくはワクチンの適応外だった人たちです。

そもそも、「**現段階までワクチン接種を避けていた人が、果たして臨床試験に積極的に参加してくれるだろうか**」という地味に高いハードルが存在します。

これだけの困難が予想されるのに、「**もともと10のワクチンが申請されたら、そのうちの1つくらいしか十分な効果が得られずに審査が通らない**」というのが現実なのです。

私が担当者だったら、もう、泣きます。

このような現実を踏まえているのかどうかは分かりませんが、「ワクチン開発・生産体制強化戦略」についての閣議決定の参考資料にこの点についての言及がありました  
([https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/vaccine\\_kyouka/dai1/sankou3.pdf](https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/vaccine_kyouka/dai1/sankou3.pdf))。

国産ワクチンの重要性を叫びつつ、**国内でのワクチンの臨床試験自体が実際上とても困難であるという認識**は政府としても共有しているようです。

最後の方に「**もう、いつそのこと直接の有効率を測ることは諦めて、別の評価項目を設定しちゃってもいいんじゃないかな？合理的と判断される抜け道なら、抜け道を作っちゃっても良いんじゃないかな？**」と書いてあります(シバタ主観)。

相当な額の補助金が投入されている計画もありますので

([https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431\\_00223.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00223.html))、国産ワクチンの開発には是非とも期待したいと思います。

しかし、過去の例を見れば「**9割が失敗する**」というのがワクチン開発の現実です。

政権からの直接・間接的プレッシャーで担当者の胃に穴が空かないことを祈りつつ、適切な評価を経てワクチンが完成することを願いたいと思います。

### 3.3. CQ.9 各種のコロナウイルスのワクチンや治療薬が登場してきている今、「私たちはラッキー」と言えるのでしょうか？

#### A.9 ワクチンに関して、私たちは幸運に恵まれています。

現在の世界線において、複数の新型インフルエンザワクチンが存在することが当たり前になっています。

しかし2019年パンデミック当初の常識ではワクチン開発は一般に上手く行かないことの方が普通でした。

mRNAワクチンの初実用化事例としての新型コロナワクチンが**9割を超す発症予防効果と既存ワクチンと遜色の無い安全性を両立した**ことは、本当に幸運でした。

私たちが現在享受している現実が、**どれくらいラッキーなものなのかを振り返ってみたい**と思います。

### 3.3.1. ワクチンの開発成功率は定義を甘く見積もっても10%程度しかない

一般的にワクチン開発がどれくらい困難なものなのか、どれくらい上手くいかないのかについてまとめた論文がありましたのでご紹介します(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33226855/>)。

検討に含まれたのは、ClinicalTrials.govに登録されている23の新興または再興ウイルス感染症のワクチン候補(202種)の臨床試験606件です。

そして、ワクチン開発成功の定義が「**第Ⅱ相試験開始から10年以内に米国食品医薬品局（FDA）の認可を取得できた**」というのが、成功の定義となっています。

この文献によれば**ワクチン開発の成功率は10%**というのが結論です。

しかも、そのうちの多くは既存の季節性インフルエンザのワクチンで、いわゆる「今年の型に合わせて作る1-2ヶ月で終了した試験」でした。

第Ⅰ相試験の段階、開発初期の段階でポシャるものも含めると、**絶望的な確率**です。

投資家の立場としてはハイリスクもいいところでしょう。

この論文はファイザー・モデルナのmRNAワクチンが承認される前に投稿されたのですが、この論文の筆者はその結論部分で「もしも1年半でワクチンが認可されることになればそれは「**an unprecedented achievement（前例の無い成果）である**」と述べています。

今回の新型コロナワクチンの開発速度はまさにワープスピードでした。

### 3.3.2. mRNAワクチン開発の技術は、十数年の間に急激に進歩した

(A)mRNAを利用した創薬ベンチャーの出発点からの紆余曲折を書いたコラム(<https://www.natureasia.com/ja-jp/ndigest/v18/n11/mRNAワクチン完成までの長く曲がりくねった道/109823>)と、(B)日本RNA学会のホームページにワクチン開発に重要となった「シュードウラシル」の効能の発見についてのコラム(<https://www.rnaj.org/newsletters/item/883-furuichi-29>)を紹介いたします。

後者(B)には具体的なmRNA作成のレシピも載っています(template DNA配列を含むプラスミド以外は、試薬メーカーから手に入ります)。

mRNAワクチン開発のカギになった技術の論文を引用しつつ、mRNAワクチン技術開発の歴史が簡単に紹介されています。

両コラムによれば、1989年の実験によって人工mRNAによるタンパク質の発現が行われてから「癌ワクチンをmRNAで作る」という実地的な試みが論文化されるまでの2017年(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28678784/>)まで、**30年の間に数百人の研究者**が関わっていることがかいつまんで紹介されています。

**パンデミック発生があと数年でも早ければ、私たちはこれほど短期間でワクチンを手に入れることができ  
いなかったことになります。**

このmRNAワクチン技術がほぼ完成したタイミングでのパンデミックは、言葉は不謹慎ですが「本当に運が良かった」と、一人の医師として心の底から思いました。

なお、中国も従来技術を延長した形で不活化ワクチンをビックリするような早さで実用化しましたので、タイミング的にラッキーであったという意見には異論もあるかもしれません。

中国が関与した臨床試験や論文を信じるのであれば、mRNAワクチンと大きく効果は変わらず、「長期の発熱や倦怠感、心筋炎といった未知の副反応の危険をはらんでいるワクチンよりも、従来技術を延長して不活化ワクチンを完成させた中国製ワクチンの方が安全面で優れている」というのが彼の国の主張です。

その主張に整合性を持たせるかのように、中国は**中国製ワクチンを接種した人に対して入国の便宜を図る**という政策がとられています。

(個人的には中国の関与しない臨床試験結果も加味した上で「mRNAワクチンの効果」>「中国製不活化ワクチンの効果」と考えていますが。)

### 3.3.3. SARS、MARSのワクチン開発は失敗している

過去に地域的に猛威をふるったコロナウイルス感染症として、**SARS**と**MARS**が知られています。

これらに対するワクチンも、当然開発が試みられていました。

もしかしたら、「SARSやMARSに対するワクチン開発の歴史的積み重ねがあったのだから、それに似ている新型コロナ（SARS-CoV-2）のワクチン開発はそれに準じるだけで簡単なんじゃないの？」と予測していた人もいらっしまったかも知れません。

しかし、実際にはSARSとMARSのワクチン開発は失敗に終わっています。

その要因の1つは、SARS、MARSのワクチン開発には免疫学的な問題もあり、実用化には大きな壁がありました。

それが、Antibody-Dependent Enhancement（ADE: 抗体依存性感染増強）と呼ばれる現象です。

前項までにも何回かでてきたADEという言葉ですが、これについては別項を設けてご紹介いたします。

幸いなことに新型コロナワクチンの開発においてはADEの問題は顕在化しませんでした。これは本当に**単純に運が良かった**、と個人的に捉えています。

### 3.3.4. 潤沢な資金と強力なリーダーシップの存在があった

今回の新型コロナ用ワクチンにはトランプ大統領のもとで「ワープスピード作戦」として100億ドルの予算がついたと報道されています。

開発されたワクチンの価格は投じられたコストが反映されているためかこれまでのものよりも高額に設定されており、パンデミック以前であれば経済性の面からの開発中断もあったかもしれません。

「戦争が技術革新を促進する」という言葉がありますが、新型コロナとの戦争が医薬品開発の技術革新を促進したと言って良いでしょう。

**経済的な要因は非常に実際的かつ大きな問題**で、(3)のSARS、MERSのワクチン開発が失敗した大きな要因の1つには、流行の規模が感染者数そして継続時間ともに**小さすぎた**ことが挙げられます。

ワクチン開発には多大なコストと時間がかかります。

にもかかわらず、脅威度としての感染者数と流行期間が共に収束してしまえば、企業は社員を養っていけません。

ファイザー、モデルナの両ワクチンの売り上げは2021年だけで**500億ドル**

(<https://news.yahoo.co.jp/articles/762d70465a6075b6bfe1ea83f36371fbbdaf0f82>)、

(<https://www.nikkei.com/article/DGXZQOGN04C4Y0U1A101C2000000/>)に上ると言われており、投じた予算（ワブスピード作戦の100億ドルのうちいくらが両社に振り分けられたのかは不明ですが）を**大幅に上回っています**。

人命とお金と政治力の3つで特大のリターンをたたき出したこの投資への決断は「（他の政策の評価とは切り離して）**さすがは実業家出身の大統領**」と言わせるものだったと思います。

以上のような幸運が重なって、現在の私たちがいます。

ワクチンはざっくりと

(1) 死者、重症者を10分の1に減らし、

(2) 実効再生産数を押し下げる

働きをします。

「たれば」を言っても仕方ありませんが、もしワクチンが存在しなければ第5波での医療崩壊と死者数は相当な数に上ったと思います。

おそらく第5波の収束前に6波が発生し、経済活動は規制、自粛を問わず深刻で、医療も相当に混乱したことでしょう。

現在は散発的に見られる在宅コロナ死亡事例がもっと頻発していただろうだけでは無く、

「心筋梗塞や脳梗塞の急性期治療が受けられない」

「癌の手術が受けられない」

「救急車が機能しない」

など、非コロナ死亡事例が急増する事態に陥っていたのではなかろうか、と思います。

### 3.4. CQ.10 免疫の曖昧さが引き起こす証明不可能な臨床課題「ADE（抗体依存性感染増強）」とは何ですか？

**A.10 病原体を無効化することに対して「不完全にしか働かない抗体」が、うっかり感染の悪化を招いてしまうことです。**

前項までにちょこちょこ登場していたADEとは、Antibody-Dependent Enhancement（抗体依存性感染増強、抗体依存性増強現象などと訳されます）の略です。

ワクチンや感染によって作られる抗体には、完全な働きをする中和抗体と、中途半端な仕事をする不完全な抗体の2種類があります。

中和抗体だけが作られることが理想なのですが、**確率的に不完全な抗体が作られることは避けられません**。

また、例えばα株に対する完全な中和抗体が、変異株に対しても完全な中和抗体として作用するとは限らず、一部不完全な抗体として振る舞う可能性は否定できません。このような、病原体を無効化することに対して「不完全にしか働かない抗体」が、うっかり感染の悪化を招いてしまうことがあります。

これを**ADE(抗体依存性感染増強)**と呼びます。

現在までに、「どうして病原体に対する抗体が逆に悪さをするのか」について複数の経路が報告されています(図2)。

## 抗体依存性感染増強(ADE)のメカニズム (のうちの代表3つ)

### ①ウイルスが中和されずに免疫細胞内に入る

⇒白血球そのものがウイルス工場になってしまう

### ②免疫複合体を形成する

⇒肺などの毛細血管で免疫が暴走

過剰な免疫が自分の組織をぼろぼろにしてしまう

### ③スパイクタンパクの形をゆがめる

⇒ウイルスが標的細胞へ侵入するのを助長してしまう

[https://www.amed.go.jp/news/release\\_20210525-02.html](https://www.amed.go.jp/news/release_20210525-02.html)

<https://www.nature.com/articles/s41564-020-00789-5>

図2

ADEが免疫学の分野（というか医師の間で）有名になったきっかけは、デング熱ウイルスへのワクチン開発によって犠牲者が出たという話題だったと思います。

デング熱にはDEN-1からDEN-4までの4つの型が存在します。

ある1種類の血清型に感染すると、その血清型への中和抗体が作られ、再感染に対して防御的に働きます。

いわゆる「普通の予防接種の効果」です。

しかし、その中和抗体は「他の3種類に対して部分的にしか働かない」どころか、一定の確率で「**かえってその抗体のせいで感染が重篤化してしまう**」という効果を発揮してしまいます([http://jsv.umin.jp/journal/v69-1pdf/virus69-1\\_091-098.pdf](http://jsv.umin.jp/journal/v69-1pdf/virus69-1_091-098.pdf))。

これが、ADEの具体例です(この例でも分かるとおり、悪さをする抗体産生の原因はワクチンに限定されません)。

このため、デング熱のワクチンはADEの発生を抑えるために、4つの血清型すべてに、同時に、かつ完全な免疫を獲得することが要求されます。

4種同時の完全な抗体獲得のために、サノフィ社は4価ワクチンを開発し、フィリピンにおいて73万人の子供にワクチンを接種しました。

結果として、このワクチンを接種したにもかかわらず**ADEと思われるデング熱の重症化で死亡した子供が続出し、最終的に死亡数は600人ほどになった**と報道されています。

この件に関して開発メーカーであるサノフィ社は割と素直に「ワクチンとの因果関係が否定できない」とし、「Dengvaxiaをデング熱ウイルスに感染歴のない子供に投与すべきでない」としました。

注意すべき点は

(1)「ワクチンが直接の毒になったわけではない」

(2)「運用によってADEの不利益を回避することができ、他国では販売が続けられて効果をあげている」

ことです。

毎日新聞の特集に経緯がまとめられていました

(<https://mainichi.jp/premier/health/articles/20180713/med/00m/010/021000c>)ので、詳しくは後日譚(<https://mainichi.jp/premier/health/articles/20190913/med/00m/100/003000c>)と併せてご覧下さい。

それでは、**今回の新型コロナ感染症についてはADEは存在するのでしょうか？**

ワクチンによる直接的な副反応のみならず、ワクチンによって誘導される抗体そのものが感染悪化や死亡の原因になり得るADEという現象については、有識者会議でも(当然ですが)議論されています。

一言でまとめると「**可能性はあるが、現在までの報告では注意深く観察しても認められない**」というのが有識者会議の結論です。

厚生労働省のFAQ(<https://www.cov19-vaccine.mhlw.go.jp/qa/0093.html>)でも、2022年2月の時点で「現在までの報告は無い」という姿勢を維持しています。

ですが、より正確には「**現在までにワクチンによる臨床的なADEの報告は無い**」です。

これまでの研究で、新型コロナ感染症に感染増強抗体が関わっている可能性を大阪大学の研究室が2021年5月に報告しています((プレスリリース[https://www.amed.go.jp/news/release\\_20210525-02.html](https://www.amed.go.jp/news/release_20210525-02.html))、実際の論文(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8142859/>))。

この論文中で研究グループは

- (1)「新型コロナ感染によって作られる抗体の中に、感染増強を引き起こす可能性のある抗体が存在すること」
- (2)「新型コロナに感染していない人にも感染増強抗体を持っている人が存在すること」
- (3)「ワクチン投与によって感染増強抗体の産生が高まる可能性があること」

などを報告しています。

そして、臨床的に有意なADEの報告は見つけれませんでした。ADE発生の懸念は**10を超す新型コロナウイルス感染症関連のレビューで指摘されています**。

**なぜ有識者会議や厚生労働省がこの話題に触れているのかについてです。**

一言で言えば「**ワクチン開発においてADEを考慮するのは常識**」だからです。

常識であり、かつ、同じコロナウイルス新興感染症であったSARS(severe acute respiratory syndrome:重症急性呼吸器症候群)や、MERS(Middle East Respiratory Syndrome:中東呼吸器症候群)におけるワクチン開発において、過去にADEが報告されているからだと思います  
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7483033/pdf/main.pdf>)。

また、ADEは、SARSやMERS、デング熱だけでなく、子供の風邪の1種であるRSウイルスや麻疹などといった感染症でも報告されていますし、感染増強を引き起こすメカニズムも1種類ではなく複数の経路があると考えられています(<https://www.nature.com/articles/s41564-020-00789-5>)。

既存の多くの感染症で起こりうるものが報告されているADEという現象が、SARSやMERSと同じ種類のウイルスである**SERS-CoV-2（新型コロナ）**だけで発生しないだろうと都合良く決めつけることはできません。

**「ワクチンを作ってみたのは良いが、実際に感染が流行したら、ワクチンを打った人から死んでいく」**

このような悪夢が現実とならないように「ワクチン開発者は培養細胞レベル、動物実験レベル、そして臨床試験の様々なレベルにおいて慎重な検討を行った」とされています(<https://covnavi.jp/441/>)。

しかし、ADEが起こらないことを慎重に確認したのは、 $\alpha$ 株に対するワクチンに対して、 $\alpha$ 株を感染させた細胞、動物、そして $\beta$ 株以降の変異株が流行する以前の最初期の臨床試験です。

把握し切れていませんが、ざっと調べた限りではワクチンと変異株の組み合わせで**ADEが超低確率でしか発生しないことを確認した文献は見つけれませんでした**。

「オミクロン株は本来ならばただの風邪レベルまで脅威度が下がっているはずなのに、ワクチンを接種したためにADEが惹起され、重症者や死者が発生し続けている」という論に対しては、

- (1)「3回の接種で中和抗体がしっかりと産生される  
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8733787/pdf/main.pdf>)」という報告と
- (2)「ADEは有効な中和抗体と中途半端な抗体の比が後者に傾いたときに起こるはずである」という推論の合わせ技で

一応は反論できます。

しかしながら、

- (1) ADEがウイルス感染全般に対して珍しくない現象であることや、
- (2) 普通に新型コロナに感染した後の血清中にもADEを引き起こす抗体が一部含まれること  
(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34579572/>)

が報告されていることも事実です。

今後発生する株を含めた変異株に対して現行のワクチンが作る抗体が中和抗体の役割を果たさず、中途半端な抗体になってしまう可能性は、常にあります。

**この中途半端な抗体が「ADEを引き起こしてしまう可能性が無い」と決めつけることは、科学的に正しくないことは認めざるを得ません。**

第6波の中で感染者数がピークを迎える中、ワクチン接種を2回行った10代、20代の死亡が2022年2月に相次いで報道されました。

この報道を受けて医師掲示板にはADEの可能性について懸念する声が少なからず投稿されました。

もちろん懸念であり、実際の証拠が示されたわけではありません。

「無責任な憶測は止めるように」という意見と「ADEの可能性やリスクは正しく認知されるべき」という声が入り交じっていました。

ADEの証明は非常に困難なうえに、先に述べたとおり、ワクチンの有無にかかわらずウイルス感染のみでも起こりうる現象です。

なので、理論上は「**ワクチン接種者とワクチン非接種者のそれぞれで血清を集め、ADE活性を定量比較することを各変異型毎に数百人ずつ行って比較する**」という検討が必要です。

ただし、**実際問題として、超困難な研究です。**

- 規模、資金、ワクチン非接種者を接種者と同じ条件の患者の準備
- ADE活性の測定、それ自体が難しい
- 多施設共同で、全ゲノム解析を前提とした同意書が必要
- ・・・などなど、クリアするハードルが山ほどあります。

無責任ではありますが、私には無理なので、世界の誰かが行ってくれることを期待したいと思います。

ここまでの検討をリアルタイムに行うことは困難ですが、最低限できること(すでにやられているはずのこと)もあります。

**「新規の中等症以上の入院患者・死亡者におけるワクチン接種／非接種の比が、実際のワクチン接種／非接種の比よりも小さいこと」**について、各変異株毎にしっかりとモニタリングすることです。

この比が**イコール**となる日が来たら、**ワクチンが無意味になった**という意味になりますし、

万が一にもこの比が**逆転**したならば、**ワクチンが害悪であった**ことの傍証の1つとなるように思います。

この辺りの数字はおそらく有識者会議にはおそらく数字が出ていると思うのですが、残念ながらネット上では発見できませんでした。

---

ここまでは、集団として有意なADEが発生してるかどうかについての証明の話をしたが、**個々の人についてワクチンによるADEが本当に無い事の証明については事実上不可能です。**

ADEを発生させた抗体が、ワクチン由来なのか、感染によって作られた抗体によるものなのか、区別ができないからです。

例えば**クローン人間を作ってワクチン有り／無しに振り分けて比較しようとしても、作られる抗体の内容はクローン間ですら完全一致することがないほど多様性に富んでいる**(by ノーベル賞受賞者 利根川進)ため、個人の重症化が普通に感染の重症化なのか、感染にADEが合併したのか、ワクチンによるADEが重症化に関与したかの区別や証明は困難だと思います。

私には証明方法が思いつきませんでした。

理論的に起こる可能性があり、かつ、証明困難なワクチン副反応としての**ADEは陰謀論者にとっては格好のネタ**です。

ADEを含む記事を読む際には、その論拠の確からしさについて、慎重に検討しなければならないと思います。

## 4. 今回のシバタレポートの考察

---

### 4.1. きちんとした情報が出てこない理由について

Kさんが「**マスコミは不安を煽るだけでなくきちんとした情報を一緒に発表できないものか**」とおっしゃったことに対してのシバタ私見統計に利用可能な生データの公表については、私も可能な限り詳細な情報を公表して欲しいという希望を持っています。

**生データは、医療の、そして国の宝です。**

ただ、年齢、性別、基礎疾患、死亡に至る経緯(新型コロナが直接、間接の死因に関わるかどうかの情報を含む)の公表については、個人情報保護の観点からご家族の同意が必要で、自治体によってその取り扱いや公表率がまちまちである(統計解析を行うのに際して最良の状態ではない)というのが現実のようです。

また、統計に関して、1つ意識しておかなければならないことがあります。

「新型コロナウイルス感染症の陽性者であって、入院中や療養中に亡くなった方については、厳密な死因を問わずに都道府県等において公表するとともに、厚生労働省への報告を行うこと」との通達が2020年6月18日の厚生労働省から各自治体の衛生主管部に行われています(<https://www.mhlw.go.jp/content/000641629.pdf>)。

この結果として

「余命幾ばくも無かった癌患者が最終末期にコロナに感染し数時間から数日だけ余命が短くなった」

「明らかに誤嚥性肺炎や細菌性肺炎で延命処置なく看取ることを決めていた患者のPCRが、偶然にもコロナ陽性だった」

「交通外傷で緊急入院し、最終的に多臓器不全でお亡くなりになったが、入院時スクリーニングのPCRでコロナ陽性だった」

などの間接死因もしくは死因と直接関係の無い事例もコロナ死亡に含まれています。

「それが新型コロナではなくただの風邪だったとしても亡くなるはずだったケース」が新型コロナ死亡者数の報告内に一定数存在することについては、その意味を十分に考える必要があると思います。

新型コロナの流行が拡大している第6波では、厚労省からの通達の性質上このような事例が相当数混ざること避けられません。

感染の急拡大と共に死亡者がジワジワと増えてきている現状を見て「ワクチンの効果は無い」と主張するページもあるようですが、ワクチンの効果を考える際には、

- 統計の分子としての死亡数の評価が過大にならない様に留意すると共に、
- 各国のコロナの死亡統計の死因の取り扱いに差が無いかをチェックして論を展開すべき

だと思います。

が実際には難しく、世界中の生データをビックデータ化して交絡因子などを排除するという高度な統計解析スキルが最低限必要で、生データの性質によっては事実上ほぼ無理という可能性もあります。

また、2段落前で「その意味を十分に考える必要がある」と述べた背景として、超高齢化社会である日本においては「普通の風邪やインフルエンザでも重症化・死亡をまぬがれない医療的弱者」がたくさんいらっしゃることを気にとめる必要があります。

インフルエンザ～ただの風邪レベルに弱毒化しても、単純に大流行したというだけで数万人がお亡くなりになってしまう可能性があります。

根拠としては、例年のインフルエンザの流行による超過死亡が毎年数千人から1万人程度、流行によっては3 - 4万人(<https://www.niph.go.jp/journal/data/48-4/199948040004.pdf>)と推計されていることが挙げられます。

行動変容と生活様式を完全に元に戻した場合の新型コロナ感染症の流行と、予測される季節性インフルエンザとの同時流行（ツインデミック）は、相当な数の超過死亡を発生させると予測されます。

「ただの風邪レベルに弱毒化したら規制を全面解除しても良い」と簡単には言えない理由は、長引く新型コロナ後遺症（Long COVID）に加えて、この辺りの事情もあるのではなかろうかと考えています。

現時点において「新型コロナウイルス感染症が死亡におよぼす影響について、部分的に過剰に評価されている可能性」について、あまり面だった報道は見かけません。

ただ、

「重症者・死亡者数」から「普通の風邪やインフルエンザでも重症化・死亡をまぬがれない医療的弱者（寝たきり患者や誤嚥性肺炎とコロナの合併など）」

や

「新型コロナと無関係のPCR陽性死亡者（交通死亡事故の偶発的PCR陽性など）」

を除いた、

「新型コロナ感染症が純粋に重症化および死亡に寄与した症例」

でもって判断すべきという意見には、妥当性があるように感じます。

今後社会活動を正常化させていく、いわゆる「**ウィズコロナ**」を考える際には、

- (1) 「インフルエンザ」
- (2) 「いわゆる風邪」
- (3) 「新型コロナウイルス」

の、それぞれが年間でどれほど超過死亡に寄与するかを比較するという報道があると、国民にも分かりやすいのではないかなと思います。

（医療の逼迫や生活習慣の変化に伴う死因割合の変動なども含めた統計学的に妥当な超過死亡数の算出の困難さについては、専門家に丸投げさせていただきますが・・・。）

医療従事者としてはついつい、**無意識に新型コロナ感染症とその後遺症に対する脅威**を前面に出してしまいます。

しかし、皆様のご協力により、今シーズンのインフルエンザ流行はほぼゼロに押さえ込まれました。

その分、例年のインフルエンザ感染症によって生じるはずだった超過死亡数「数千人から1万数千人」が「ほぼゼロ」になりました。

新型コロナによる超過死亡と、インフルエンザとその他の呼吸器感染症による超過死亡を比較した検討は見つけることができませんでした。

しかし、**仮にこの2つの差が過大ではないと見積もられるのであれば、行動変容を維持しながらの「ウィズコロナ」を考えるときの1つの論点になる**かもしれません。

## 4.2. マスコミで騒いでいる医師<シバタを含む>を信じてもいいのか？

判断を行うのに必要な知識量を担保し、知識の均質化を促す機会としては、

- (1) 大学での医学教育と卒業資格、
- (2) 医師国家試験、
- (3) 卒後臨床研修による診療技術の習得、
- (4) 学会や医局単位による研究成果の共有と専門医試験、

- (5) 病院単位、医師会単位での医師相互の情報交換、
- (6) 各個人による勉強、
- (7) webによる医師専門サイトを利用した情報交換

などが存在します。

新米医師の知識量の担保は(1)と(2)によりますし、(1)、(2)を実臨床に活かす訓練が(3)です。

その後は(4)、(5)によって専門医としての知識量が担保されるとともに常にブラッシュアップの圧力がかかります。

何より(6)がないと話になりません。

意外に専門外のトピックについて勉強になるのが、(7)だったりします。

**さて、今回の新型コロナウイルス感染症について、誰が、どこが、何が、知識を担保しているのでしょうか？**

(1)(2)では直近の学生以外は1ミリも勉強していません。

ウイルスそのものが存在していませんでしたので、これは仕方ありません。(3)は医師1、2年目の医師は内科の研修に取り入れられたかも知れませんが、それも2020年度からでしょう。

(4)については「各専門から見て注意すべき点」という視点になるので、逆に網羅的にはなりにくいという欠点があります。

結局、新型コロナウイルスに対する知識は(5)(6)(7)が中心になります。

しかし、知識の均質化、正確性や診療への重要度、常識として知っておくべき知識量の担保という意味では、これらはなかなか「弱い」です。

新しい知見が次から次に現れて既存の常識を上書きしていく知識のバージョンアップの担保をほとんど個人に依存するのは大変危険です。

テレビに出演している人はほぼ勉強している人ばかりですが、

- 口を滑らせてうっかり「ん？」となるようなコメントをしてしまう人もいますし、
- 私自身がうっかり間違いを書いてしまうことがあったかもしれないし、
- 今正しいとされていることが将来否定される可能性もあります。

厚労省には負担をおかけしますが、情報提供のアップデート速度を最速で維持し、国立感染症研究所そして新型コロナウイルス感染症対策専門家会議との情報連携を密にお願いしたく存じます。

日本の新型コロナウイルス感染症の知識水準の維持のため、一般人が根拠のある上質な情報へアクセスできることを担保するため、そして、私が参考文献を探す時に楽をしたいので。

## 4.3. 総括:シバタから見た「新型コロナワクチン」とは

「最後最後詐欺」といわれそうですが、以下、今回の結語です。

私は、ワクチンは「冬の寒空の下であてがわれた毛布のようなもの」だと考えています。

**その毛布はほぼ真っ白でキレイなのですが、一部に黒いシミがあります。確率的には低いものの、一部の人の、また将来的に毒になるかもしれないシミです。**

数万人規模の臨床試験と数十億回の接種実績によって、その毛布は確かに寒さから身を守ってくれる効果があることが分かっていますが、逆に心筋炎や心膜炎、長引く発熱や倦怠感などの確率がゼロで無い事も明らかになりました。

将来の変異株に対するADEも完全に否定されたわけではありません。

個人的には、現時点の知見を総合して医師免許の責任の下にワクチン接種をお勧めすることを選択しました。

また、社会全体として見たときには「強毒性とされるデルタ株主体の第5波において死亡率が激減したこと」はワクチン行政が大きく間違っていないことの客観的根拠になっているように思います。

**しかし、現時点の常識が間違っていて将来にひっくり返るという事例は、医療でも科学でも（あまりあって欲しくないことですが）たびたび経験することです。**

Kさんの選択が最終的にKさん個人とご家族にとって利益となるか、不利益となるかが確定するのは、無責任なようですが将来になってみないと分からないというのが真実です。

現時点では個人の選択の自由を制限するほどの強権を発動するような状況には無いと思います。

**将来的に問答無用でウィズコロナの生活を送る時期が遠からず来ることを思えば、思いやりと寛容の姿勢は必須と思います。**

既感染やワクチン接種の有無が社会を分断することにならないように、行政とマスコミにはぜひとも配慮をお願いしたいと思います。

最後に、「ワクチン接種は当たり前」という常識を疑うチャンスをいただいたKさんに、感謝の意を表して本稿を終わりにさせていただきます。

Kさん、本当にありがとうございました。

シバタ