

RSV ワクチン接種と予防免疫(総説) the Lancet Sep.9, 2024

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院早朝カンファ 2024 年 9 月 仲田和正
付けたり:スペイン、サンチャゴ巡礼路、天草四郎陣中旗、原城、英国連邦、フランコフォン、
植田和男日銀総裁の英語、インドで絨毯買う時、アボリジニは差別語、オセアニアで bronchiolitis
定義は 2 歳でなく 1 歳まで。

Respiratory syncytial virus vaccination and immunoprophylaxis:

Realizing the potential for protection of young children

著者

- Clint Pecenka, Ranju Baral, Jessica A Fleming
Center for Vaccine Innovation and Access, PATH, Seattle, USA
- Erin Sparrow, Daniel R Feikin,
Department of Immunization, Vaccines and Biologicals, WHO, Geneva, Switzerland
- Padmini Srikanthiah, Global Health Division Bill&Melinda Gates Foundation, Seattle
- Delese MimiDarko, Eric Karikari-Boateng, Food and Drugs Authority, Ghana, Accra, Ghana
- Carla Vizzotti, Innovation Hub for Health Policies and Equity, National University
of San Martin, Buenos Aires, Argentina
- Analia Rearte, School of Medicine of Mar del Plata National University, Argentina
- Rose Jalang'o, Ministry of Health Directorate of Family Health, Nairobi, Kenya
- Federico Martinon-Torres, Translational Pediatrics and Infectious disease, Hospital
Clinico Universitario de Santiago, Galicia, Spain

RSV (Respiratory Syncytial Virus) 発見以来 67 年、ついに人類は RSV を克服しました！

The Lancet, Sep.9, 2024, Series 4, 「RSV ワクチン接種と予防免疫」最重要点は次の 3 点です。

- ① Nirsevimab(ベイフォータス)は RSV-F 抗体、幼児投与、シーズン 6 か月有効、相対リスク減 > 7 割。
- ② ワクチン(アブリスボ)は母に 24-36 週で投与、有効率 5-6 割、6 カ月有効、未熟児出産ある？
- ③ RSV 死亡の 9 割は後・中進国でワクチン実施システムが未整備。財政不足では GAVI が援助。

先日 2024 年 9 月 15 日に「RSV による細気管支炎(セミナー) the Lancet, July 30, 2022」を
アップしました。

[conference_2024_16.pdf \(nishizu.gr.jp\)](#)

(RSV による細気管支炎、セミナー、the Lancet, July 30, 2022)

1 行要約すると「RSV の治療でエビデンスのあるのは酸素と補液だけなので、無駄な検査、
治療をやるな！」というもので、これは 2022 年時点での知識です。

The Lancet は世界の公衆衛生向上に日々努めています。

一方、NEJM は世界の医師に常に世界最先端の臨床知識を与えてくれます。

The Lancet の 2024 年 9 月 16 日付の Weekly Update Alert にシリーズとして RSV のなんと 4 つの総説(series)が掲載され「すわ、いったい何事！」と驚きました。

そういえばマカオのタクシー運転手が「sure」を「スワ」と発音していました。

読んだところ 2023 年、2024 年に RSV で非常に大きなブレイクスルー(breakthrough)がありました。下記二つ、RSV に対するモノクローナル抗体とワクチンの完成です。

いずれもファイザー社です。RSV 発見以来 67 年、ついに人類は RSV を克服できたのです。

●RSV monoclonal antibody(nirsevimab, ベイフォータス):「幼児」に投与する「抗体」。

●RSV prefusion F 母体ワクチン(RSVpreF, アブリスボ):「妊婦と高齢者」投与の「ワクチン」。

下記動画は「待望のワクチン(アブリスボ)と、抗体(nirsevimab、ベイフォータス)の完成」を the Lancet が音楽とともに感動的にアナウンスしています。

[Respiratory Syncytial Virus \(youtube.com\)](https://www.youtube.com/watch?v=...)

1. Nirsevimab(ベイフォータス)は RSV-F 抗体、幼児投与、シーズン 6 か月有効、相対リスク減>7 割。

まず大きな進歩の一つは先の総説にもあった RSV 予防薬、nirsevimab(国内ベイフォータス, Beyfortus, 2024 年 3 月承認)で 2024/25 のこれからの RSV シーズンに利用可能となります。

流行時「新生児、幼児」に 1 回投与で、妊娠 29 週-35 週出生児で入院率を減らし、それ以降の出生時でも RSV 関連下気道疾患を減らします。

今まで RSV 予防には monoclonal 抗体の palivizumab(シナジス)がありましたが、この総説では一切言及されておらずベイフォータスに完全に切り替わったようです。

今まで抗 RS ウイルス薬には palivizumab(シナジス)がありました。RSV は融合蛋白 fusion protein (RSV-F)を介して細胞膜に接着しますが、シナジスはこの RSV-F に接着する抗体(mAb: monoclonal antibody)です。これはワクチン(免疫システムを刺激、高揚させる)ではなく

受動的に即座に防護力を与える抗体です。しかしシナジスは半減期が短く RSV のシーズン前とシーズン中、「1 か月毎注射する必要」がありました。

一方、「Nirsevimab(ベイフォータス)は半減期が 6 カ月」であり RSV 流行シーズン前の 1 回投与で良いのです。ですからシナジスの役割はほぼ終了しました。

この RSV が細胞膜と接着する「fusion protein(RSV-F)」は下記の動画のようなものです。

[RSV fusion protein - Google 検索](https://www.google.com/search?q=RSV+fusion+protein)

細胞膜への fusion 前と後では丁度、車の鍵を取り出して 180 度ひっくり返してからギュッと回転して締めるように変化します。鍵が閉まった後では抗体が抗原に取り付けないのです。

この fusion 蛋白の鍵を閉める前の不安定な状態(preF)を安定化させることにより nirsevimab (ベイフォータス)や RSVpreF (アブリスボ)が開発されたのです。こっそり合鍵を作ったというところでしょうか。そういえば以前、三島の量販店の駐車場から家内より息せき切って

「車上あらしにやられた」と小生に電話がありました。しかしよくよく調べたところ車内がただ散らかっていただけでした。

「ほとんどの中和抗体の抗原決定基(epitope)は RSV F 蛋白の接着前の preF に位置」します。
この preF を安定化させる方法が開発され、これから nirsevimab や RSV preF ワクチンを開発することができました。

nirsevimab(ベイフォース)は半減期を延長した RSV mAb(monoclonal antibody)で
preF RSV F 蛋白の ϕ 抗原決定基(epitope)をターゲットとします。

2023－24 年のシーズンでは米国、スペイン、ルクセンブルグ、イタリア、フランスで高い有効性を示し
相対リスク減少(RRR、Relative Risk Reduction)は 70.1～74.9%と高率です。
なお過敏性(蕁麻疹、呼吸困難、チアノーシス、脱力)が数例報告されました。
2024 年 7 月現在、nirsevimab は 48 ヶ国で認可されました。

2023 年スペイン自治州 Galicia で nirsevimab(ベイフォース)が RSV 予防に組み込まれました。
Galicia はスペイン北西の隅にある州で州都がサンティアゴデコンポステーラで大聖堂があり聖ヤコブの墓があります。スペイン北岸に沿ってサンティアゴ巡礼路があり多くの巡礼者が訪れます。
小生の家のピアノの調律師の奥様が乳がんで亡くなられ、その方はこの巡礼路をサンティアゴまで歩かれました。巡礼者の中には四国の巡礼路を巡ったという外国人が結構いたとのことでした。

天草四郎の原城では百姓たちの関(とき)の声は「サンチャゴ」だったと言われます。
Galicia 防衛で関の声がサンチャゴだったらしくそれに倣ったのでしょう。
以前家族旅行で原城を訪れました。ここで農民たち 2 万 6 千人が鏖(みなごろし)に
されましたが現在の丘の上から海を臨む平和な景色からはとても想像が付きません。
城内に天草四郎の像が立っていました。天草市(本渡)に行った時、天草キリタン館で
天草四郎陣中旗(レプリカ)を見て深く感動しました。思っていたよりずっと大きな旗
でした。よく歴史の教科書に写真が出てきます。

新薬 nirsevimab での費用対効果がはっきりしなかったため Galicia でデータが取られました。
この総説の著者にはサンチャゴ大学病院の医師もいます。RSV の流行シーズンに合わせ
2023 年 9 月 25 日から 2024 年 3 月 31 日までとしました。Nirsevimab の効果は半年間
ですので投与の期間を区切ったのです。

RSV シーズンに生まれた児は出生当日に投与、catch up はキャンペーン開始時点で出生 6 カ月
未満の児とハイリスク群の児は指定病院での予約としました。予約は電子的に週末でも
可能とし毎週の流行状況も常時アップデートされました。このキャンペーンはよく浸透し
投与は幼児の 90%を越え、これが切っ掛けとなりスペイン全土へ広がりました。
家内はスペイン旅行以来、夏にはトマトで美味なガスパッチョをよく作り家で頂いてます。

RSV による下気道感染 (LRTI: Lower Respiratory Tract Infection) 入院に対しては Galicia で過去 4 回の流行と比べて効果は圧倒的で 82.0% (95%CI 65.6-90.2) でありこれは Melody study での予測の 76.8% (95%CI 49.4-89.4)、Harmony study の予測 83% (95%CI 67.8-92.0) とほぼ一致しました。重症 RSV 下気道感染での効果は 86.9% (95%CI 69.1-94.2)、全原因による下気道感染で 69.2% (95%CI 55.9-78.0) でした。重症の副作用はありませんでした。

まとめますと Nirsevimab(ベイフォータス)は RSV-F 抗体であり、幼児投与でシーズン 6 か月有効であり過去の流行と比べて効果は 80%以上です。

2. ワクチン(アブリスボ)は母に 24-36 週で投与、有効率 5-6 割、6 カ月有効、未熟児出産ある？

RSV ワクチンは 1960 年代に開発されたのですが副作用で入院が必要となり 2 人が死亡 (14 か月児と 16 か月児) という悲劇的な結果に終わりワクチン開発は数十年停滞していました。以前は、ワクチンはポリオや天然痘などでは不活化したウイルス全体や危険性の低いウイルス近縁種を使っていましたが最近はウイルスの最も効果的な部分だけを選んでワクチンを作ります。

この 1-2 年の新たな進歩のもう一つは RSV prefusion F 母体ワクチン(RSVpreF、Abrysvo、国内アブリスボ、2024 年 5 月 31 日発売)で妊娠 24-36 週の「妊婦」や「60 歳以上」で 1 回接種することにより RSV 予防が 6 カ月可能となったことです。注意すべきはベイフォータスは「幼児」に打つ「抗体」であり、アブリスボは「妊婦」、「老人」に打つ「ワクチン(免疫賦活)」です。

ややこしいので間違わぬように注意が必要です。妊婦の場合、ワクチンで産生された抗体が胎盤を通過して児に移行します。アブリスボは既に日本国内のテレビ CM も行っています。2024 年、英国ではベイフォータス、アブリスボの両者とも費用対効果が優れるとしました。

RSVpreF 母体ワクチン(maternal vaccine、アブリスボ、Abrysvo)は 2 価(bivalent)ワクチン、即ち RSV の A、B 2 つの抗原サブグループ由来の F 蛋白を含み preF の形で安定化されています。この preF をターゲットにした抗体を母体の中で作成するワクチンです。

Phase 3 トライアルでこのワクチンは RSV による下気道感染の有効率 51.3% (95.78%CI 29.4-66.8)、重症 RSV 下気道感染での有効率 69.4% (95.78%CI 44.3-84.1)。「抗体の有効期間は 180 日」です。それ以後の有効性は確立されていません。
RSV 感染による死亡はたいいてい 6 カ月未満の児で起こります。2024 年 7 月時点で 44 ヶ国で承認されました。

アルゼンチンは 2 カ月未満幼児の百日咳予防のために妊婦に Tdap (3 種混合: 破傷風、ジフテリア、百日咳: tetanus, diphtheria, pertussis) を施行するなど革新的な政策を行ってきました。
妊婦に対する接種はアルゼンチンでは Tdap, influenza, COVID-19 に対して行われていました。

この成功によりアルゼンチンは自信を深め、世界で初めて妊婦に対する RSVpreF maternal vaccine を早期に採用しました。この総説の著者にはアルゼンチンのマル・デル・プラタ国立大学の医師もいます。アルゼンチンは国家としてこのワクチンを最初に導入し国内 12 箇所でアウトカムが評価されました。すなわち RSV 特異的アウトカム、全原因(all-cause)アウトカム、短期・長期アウトカムです。

へーと思ったのは、Phase 3 trial で「未熟児出産(preterm births)」がワクチン群で 5.7% (95%CI 4.9-6.5)、プラセボ群で 4.7% (95%CI 4.1-5.5)と有意ではありませんが違いがみられました。南アフリカでの未熟児出産はワクチン群 8.3%、プラセボ群 4.0%と有意差がありました。

未熟児と言っても晩期の妊娠 34-37 週でワクチン接種後 30 日以後であり、妊娠週数とは関係がなく新生児のアウトカム(死亡を含む)とも関係がありません。

アルゼンチンでは 2024 年 3 月 1 日(南半球が冬に入る)に RSVpreF maternal vaccine を開始し RSV シーズンの終わりまでに 134,000 例、対象者の 57%に及びました。
今回、妊婦に対しては無料、処方なしで母性ケアの一部として行われました。
重大な副作用は今のところありません。

アルゼンチンは大したものだなあと驚きました。きっと優秀な保健官僚がいるのでしょう。
現在、nirsevimab と母体ワクチンの両者を導入したのは、アルゼンチン、ブラジル、米国、カナダ、オーストラリア、日本、EU 諸国、サウジアラビア、アイスランド、グリーンランドです。アジアでは日本のみです。
日本、EU 諸国では RSV 母体ワクチンは妊娠 24-36 週に接種、米国は妊娠 32-36 週に接種します。米国では 2024 年 7 月時点で未熟児出産リスクは見られていません。

ワクチンで未熟児出産リスクがあるかもしれませんから、ワクチン導入による未熟児出産と RSV リスクとの利益・リスク比を各国は考慮しなければなりません。

RSV 関連死亡の 90%は後進国、中進国で起こりますが、それらの国の中ではインドで nirsevimab のみが認可されました。

後進国でのトライアルが少ないためケニアでワクチンの 2 年間のトライアルを行いデータを蓄積することになりました。

一方、GlaxoSmithKline 社の RSV PreF3-Mat はワクチングループで未熟児死亡、新生児死亡がプラセボ群に比して多かったため 2022 年に中止されました。

特に後進国、中進国で多かったのですがその原因は不明です。

まとめますと RSV PreF 母体ワクチン(アブリスボ)は母に 24-36 週で投与し、6 カ月有効、有効率 5-6 割、ただし 34-37 週の未熟児出産があるかもしれません。

未熟児出産と RSV リスク両者勘案して決めます。

先陣を切ってアルゼンチンでワクチンが施行され、ケニアでワクチンのデータが 2 年間蓄積されます。

3. RSV 死亡の 9 割は後・中進国でワクチン実施のシステム未整備。財源不足では GAVI が援助。

今回の Lancet 総説を読んでつくづく感心するのは Lancet が英国国内だけでなく全世界の医療水準を引き上げようとするその強い意思です。

残念ながら日本の医学雑誌にはこんなグローバルな視点は皆無です。

これはおそらく英国と、そのかつての植民地 56 ヶ国との国家連合、イギリス連邦 (Commonwealth of Nations) の存在があるのは間違いありません。

加盟国間で友好関係を促進し、共通の価値観や歴史的な繋がりを共有しているのです。以前、ロンドンに家内と行った時、Lancet 本部を遥拝するつもりでしたが行きそびれました。

小生、フランス語を勉強するようになって大変驚いたのはフランコフォン (Francophone) と言って全世界のフランス語を話す人々がフランコフォニー国際機関 (Organisation Internationale de la Francophonie, OIF) を立ち上げ、実に 54 の加盟国と政府、7 つの準加盟国、27 のオブザーバーが参加していることでした。オブザーバーには韓国も入っています。フランスのニュースを聞いてもアフリカの時事ニュースが多いのには驚きます。

昨年家内とパリ旅行からの帰り、飛行機で隣にいたのは WHO で働くハンガリーの女性獣医でした。国際会議で東京へ行く途中で、その後は箱根で温泉です。

仕事柄アフリカへはよく行きますが、アフリカではフランス語と英語は絶対に欠かせないとのことでした。イベルメクチンは家畜でもよく使用されるのだそうで、日本の大村智氏が発見してノーベル賞を取ったと言ったら大変驚いていました。

この女性は部下から「日本人のように仕事一途だ」と言われるとのことでした。

ほとんどの日本人は簡単な英会話はできても discussion はできず国際会議でも通訳が必要だと耳の痛い指摘でした。最近、小生、日銀総裁植田和男氏の英語の discussion の凄さには驚きました。ほぼ native に近い英語で、真面目な会議で冗談を飛ばして皆の大笑いを取りながらやっているのです。

また三島由紀夫も native レベルの英語を話しました。

留学もしていないのにどうしてこんなレベルに達したのか不思議でなりません。

[BOJ's Ueda Keeps Central Bankers Laughing in Sintra \(youtube.com\)](https://www.youtube.com/watch?v=BOJ's_Ueda_Keeps_Central_Bankers_Laughing_in_Sintra)

(植田和男総裁の英語)

ケニアは歴史的に新たなワクチンを積極的に採用してきました。ケニアでは RSV 予防を母子衛生とワクチンプログラムに乗せようとしています。この総説にはケニアの保健官僚も共著になっています。

ケニアでは BCG は対象者の 90% をカバーしており mAb ワクチンはこれらと同様に行えば良いのでさほど障害がないようです。

しかしケニアでは産前ケアは年間を通し妊娠 1－3 期と関連して供給され、季節性投与には慣れていません。現在ケニアでは GAVI (Global Alliance for Vaccines and Immunisation: 低所得国の子供に予防接種を提供、命を救う国際的官民プロジェクト) から援助を得ていますが 2030 年までに自前で調達するようです。
またケニアでは RSV の季節性の疫学データが存在しますが他の後進国 (LMICs : Lower-Middle Income Countries) にはありません。

先進国 (HICs: high-income countries) では新たなワクチン導入・実施のための法律制定 (codify)、リソース供給メカニズムが完全に整っています。しかし低所得国 (LMICs: Lower Middle-Income Countries) では容易ではありません。
とくに妊婦のワクチンでは経験不足、評価不足、調達 (procurement) 困難、また冷凍輸送、コストも問題です。WHO は LMICs でのワクチン普及に中心的役割を果たします。

WHO の SAGE: Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (予防接種に関する戦略諮問委員会) は WHO に対して予防接種に関する戦略的助言をする専門家グループですが
後進国でワクチン接種の政策ガイダンス、推奨を行っています。
多くのアフリカ諸国は RSVpreF maternal vaccine 開始に AVAREF (African Vaccine Regulatory Forum) に頼っています。

先進国 (HICs: High Income Countries) では RSV 患者は平均、外来患者で 300 ユーロ (1 ユーロ 157.6 円として 4 万 7280 円)、入院患者で 3000 ユーロ (47 万 2800 円) の費用がかかります。

米国では nirsevimab の費用は 1 本 520 ドル (1 ドル 141.72 円として 7 万 3694 円)、RSVpreF 母体ワクチンは 1 本 295 ドル (4 万 1807 円) です。
母体ワクチンよりも nirsevimab (ベイフォータス) の方が高価です。

Pfizer は RSVpreF 母体ワクチンは費用を度外視して後進国に提供しますがそれ以外の Pfizer 製品については価格協定はありません。
しかし GAVI が支持を打ち出しており、これにより 1 本あたり 5 ドル (709 円) 以下となります。

133 ヶ国の後進国 (LMICs, Lower Middle-Income Countries) での費用対効果研究では両者の製品が 3.50 ドル (496 円) - 7 ドル (992 円) ならば良しとしています。
一方、皮肉なことに中進国は GAVI の支援を受けられぬために製品が高価過ぎて手が出せません。

昔、インドのシリカガルに家族旅行した時、絨毯工場があつて絨毯の直売をしていました。
きれいな絨毯があつたので値段を聞いたところ 20 万円位だったので「10 万円でどうだ」と言ったところ、いきなり「オーケー」と沈んだ声でがっくりと下を見ながら言うのです。ところが目は嬉しそうに笑っているのには「しまった！」

と思いました。泣く泣くその 10 万円の絨毯を買うはめになり今も玄関に敷いてあります。
皆様、絨毯を買う時の交渉は 1/4 位の値段から開始しましょう！

Nirsevimab は最初から充填された単回使用のシリンジ (non-auto-disable syringe) ですが、一方母体ワクチン(アブリスボ)は単回使用シリンジになっていません。
Pfizer は多数の後進国がすぐ使用できるように多数回使用のバイアルを準備しています。

なお、前回「RSV による細気管支炎、the Lancet, July 30, 2022」をアップした際、
オーストラリアで救急医をされている先生(匿名希望)から以下のようなメールを頂きました。
アボリジニという言葉はインディアンと同様差別語であるとのことです。
Aborigine は ab(from)+origine という意味です。また日本と米国では bronchiolitis は 2 歳までで使いますがオセアニアでは 1 歳までが定義だそうです。
以下、引用させていただきます。先生ありがとうございました。

.....

オーストラリアにおいて、“アボリジニ”という用語は現在では差別用語扱いされることが多く、
ほとんど見なくなっています。日本では教科書や官公庁の公式な文書でも、
いまだに見かけることが多々ありますが、引き続きのアップデートが必要かと思います。
詳細については大阪大学文学部、藤川研(オーストラリア史)の解説に詳しいかと思います。
https://www.let.osaka-u.ac.jp/seiyousi/bun45dict/dict-html/00003_AboriginesAboriginals.html

“日本語ではアボリジニと表記されることが多いが、この訳語には問題がある。
というのは、この訳語のもとになった単数形の Aborigine (ab+origine) と
いう語は、差別的であるという理由から、オーストラリアでは公的な場で用いられ
なくなっているからである。現在、先住民を総称して表現する場合は、
Aboriginal People や Aborigines が用いられ、個々の先住民は Aboriginal を利用して、
Aboriginal man や Aboriginal woman と表記するのが普通である。
おそらく、日本の訳語としては、「アボリジナル」や「アボリジナルの人々」を
用いるのが、現在のところ無難なように思われる。”

Torres Strait Islanders と併記の際は aboriginal が多く、これらをまとめて、
Indigenous people もしくは First Nations 表記になることが多い印象です。
このことは現在では Wikipedia 日本語版にも載るようになりました。

<https://ja.m.wikipedia.org/wiki/アボリジニ>

“「アボリジニー」に差別的な響きが強いというえ、言語集団が分かれていたオーストラリア
先住民の多様性への配慮から、近年のオーストラリアでは呼称としてほとんど使われ
なくなった。代わりに現在ではアボリジナル、アボリジナル・ピープル、アボリジナル・オーストラリアン
(Aboriginal Australians) という表現が一般化しつつある。

また、トレス海峡諸島民を含めて、オーストラリア先住民(オーストラリアせんじゅうみん、
英語: Indigenous Australians)ということも多い。”

ちなみに、米国や日本では bronchiolitis は 2 歳(24 ヶ月)までとなっていると
記憶しておりますが、オセアニアは概ね 1 歳(12 ヶ月)までとされている場合が多いです。

以前、1歳半の子を細気管支炎として小児科に紹介したら、「18ヶ月なので bronchiolitis ではないだろ」と詰められたことがありました。どこの国にも定義に厳格な人がいるのは同じようです。別の小児科医は「海を渡れば bronchiolitis だから、bronchiolitis だよね」と笑っていました。厳密には 1歳以降のこのような病態は Reactive airways disease、もし喘鳴があれば viral-induced wheeze や Pre-school wheeze と呼ぶように指導されます。

それでは The Lancet, Sep.9, 2024, Series 4、「RSV ワクチン接種と予防免疫」最重要点 3つの怒涛の反復です。

- ① Nirsevimab(ベイフォータス)は RSV-F 抗体、幼児投与、シーズン 6 か月有効、相対リスク減>7 割。
- ② ワクチン(アブリスボ)は母に 24-36 週で投与、有効率 5-6 割、6 カ月有効、未熟児出産ある？
- ③ RSV 死亡の 9 割は後・中進国でワクチン実施システムが未整備。財政不足では GAVI が援助。