

原 著

当院における新型コロナウイルス感染症ワクチン (コミナティ) 3回目接種後の副反応のまとめ

—1, 2回目と比較して—

国立病院機構 米子医療センター

岡 田 晋 一¹
富 田 桂 公²
久 留 一 郎³
長谷川 純 一³

要 旨

当院における新型コロナウイルス感染症ワクチン (BNT162b2: コミナティ, ファイザー社-BioNTech SE社) の3回目接種の副反応を報告する。250人の接種者が解析対象となった。体温と全身性反応 (倦怠感, 頭痛, 鼻水), 接種部位の局所反応 (疼痛, 熱感, 腫脹, 発赤, 硬結, かゆみ) を評価した。男性53人 (21.2%) で, 年齢中央値は43歳であった。接種後アナフィラキシーを発症したものはなかった。副反応発現率は, 発熱40.4%, 倦怠感70.4%, 頭痛58.8%, 接種部位の疼痛94.0%であった。女性に, 頭痛と接種部位の発赤, かゆみが多かった。50歳未満の接種者に倦怠感, 頭痛が多かった。1, 2回目接種との比較では, 全身性反応の発現頻度では差はなかったが, 局所反応である熱感, 腫脹, 発赤, かゆみは有意に3回目で多かった。症状に対して鎮痛薬の内服を要したものは112人 (44.8%) であり, また, 症状のために病休したものは14人 (5.6%) であった。本ワクチンの3回目接種の副反応は2回目接種とほぼ同等で鎮痛薬の投与で対処可能であり COVID-19 感染症対策には有効と考えられた。

1: 小児科 2: 呼吸器内科 3: 内科

責任著者連絡先: 国立病院機構 米子医療センター 小児科 岡田晋一

〒683-0006 鳥取県米子市車尾4-17-1

Tel: 0859-33-7111 (代表) Fax: 0859-34-1580 E-mail: okada.shinichi.wj@mail.hosp.go.jp

Adverse Effects of the Third Dose of BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine (Comirnaty) in Yonago Medical Center

— Comparison with the First and Second Dose —

Shinichi Okada¹, Katsuyuki Tomita², Ichiro Hisatome³ and Junichi Hasegawa³

1 : Department of Pediatrics, Yonago Medical Center, Yonago

2 : Department of Respiratory Medicine, Yonago Medical Center, Yonago

3 : Department of Internal Medicine, Yonago Medical Center, Yonago

Corresponding author : Shinichi Okada

Department of Pediatrics, Yonago Medical Center

4-17-1 Kuzumo, Yonago city, Tottori 683-0006, Japan

Tel : +81-859-33-7111 Fax : +81-859-34-1580

E-mail : okada.shinichi.wj@mail.hosp.go.jp

はじめに

SARS-CoV-2ウイルスによる感染症（COVID-19）が世界的に流行しており¹⁾、その対策として、mRNA ワクチン（BNT162b2：コミナティ、ファイザー社-BioNTech SE社）（以下、本ワクチン²⁾）等のワクチンが開発され、一定の効果を示してきた。しかしながら、本ワクチン接種後6カ月でその効果が減少することが示され³⁾、また、SARS-CoV-2ウイルス変異株に対しては本ワクチンの効果が少ない可能性が示唆されている⁴⁾。その一方で、本ワクチンはSARS-CoV-2ウイルス変異株であるB.1.1.529系統（オミクロン株）に対しても効果が維持されているとの報告⁵⁾⁶⁾があり、本邦でも令和3年12月から本ワクチンの3回目接種が開始された。

本ワクチンはこれまでにないmRNA型のワクチンであり、2回目接種までの副反応の詳細については先に報告⁷⁾したが、本邦における3回目接種の副反応については詳細はまだ不明である。

今回、厚生労働行政推進調査事業による本ワクチンの投与開始初期の重点的調査（コホート調査）により本ワクチンの先行接種を行っ

た当院では、3回目接種を他施設に先がけて行ったため、その副反応の状況について解析し今後のワクチン接種を広めることに寄与すると考え、ここに報告する。

I 対象と方法

当院における本ワクチンの3回目接種の副反応情報を解析した。その対象者は、本ワクチンの2回目接種後8カ月を経過し3回目接種を行った医療従事者で、同意が得られた20歳以上の者である。方法は、当院で本ワクチンの接種を行い、その後8日目まで観察日誌に発熱などの症状を記載してもらいその情報を解析した。

観察日誌の記載方法は既報⁷⁾のとおりに行った。すなわち、被接種者自身が観察日誌に、年齢、性別、体温、全身性反応として倦怠感、頭痛、鼻水を、接種部位の局所反応として疼痛、熱感、腫脹、発赤、硬結、かゆみ、その他として上記以外の有害事象を記載した。発熱は37.5℃以上とし、倦怠感、頭痛などの全身性反応は自覚症状として記載し、局所の反応は、自己により測定した発赤径などを記載した。また鎮痛薬の内服は個人の判断により

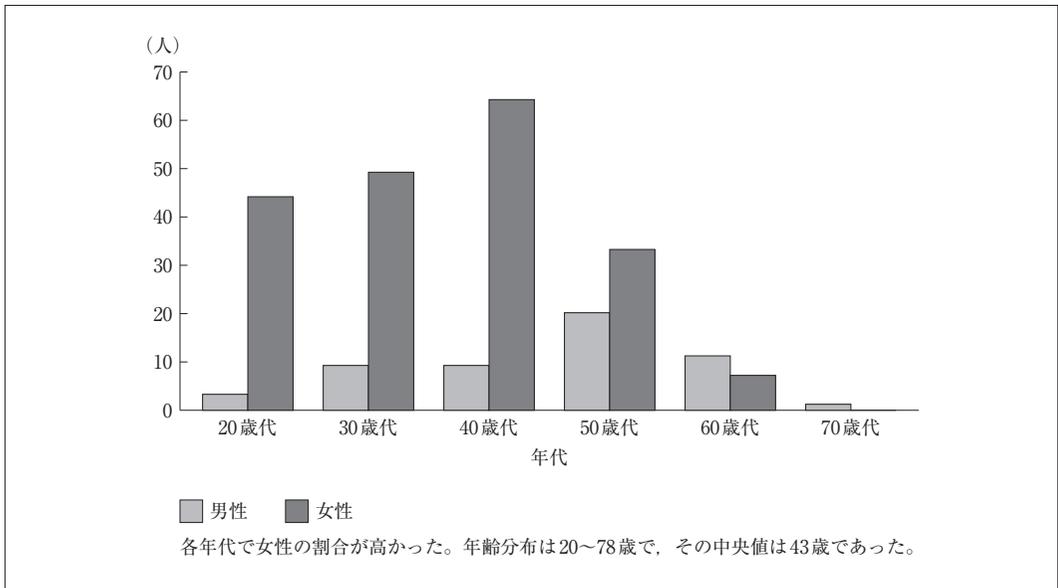


図1 接種年齢・性別割合

行われ、内服した際には、内服した日時、内服薬の種類、内服量を観察日誌に記載した。

検定は、GraphPad Prism software Version 6.07 (GraphPad Software, Inc.) を用いた Fisher's 正確確率検定により $P < 0.05$ を有意とした。

本研究は米子医療センター倫理審査委員会の承認 (承認番号: 0311-03) を得ている。

Ⅱ 結果

当院職員の80.6%にあたる377人が接種を行い、うち、観察日誌を提出した250人が解析対象となった。250人の内訳は男性53人(21.2%)、女性197人であり、年齢分布は20～78歳で、その中央値は43歳であった(図1)。

アナフィラキシーを発症したものはなかった。観察日誌で評価したそれぞれの症状は、発熱は40.4%、倦怠感70.4%、頭痛58.8%に発現していた。局所の副反応では疼痛が94.0%にみられたが、その他の副反応は18.4～32.8%であった。症状の性差については、発熱の発

現頻度に差はなかったが頭痛が女性で有意に高かった。また、局所症状の発現頻度は、発赤、かゆみが女性で有意に高かった(表1)。年齢による症状発現は、50歳未満(20～49歳)と50歳以上とを比較検討すると、発熱に年齢差は認めなかったが、倦怠感、頭痛が50歳未満に多かった。局所の副反応については腫脹が50歳以上に多かった(図2)。

次に、各副反応の発現割合を図3に示す。接種日を第1日目とした。症状の発現について、発熱は第2日目に発現するものが多かったがその他は第1日目から発現していた。それぞれの発現日は1, 2回目接種のそれと同様であった。症状の経過では発熱、頭痛は第3日目以降はほとんどみられなかったが倦怠感、鼻水は第3日目まで続いていた。一方、接種局所の反応は第1日目から発現しており、多くは第2日目が最大であった。局所のかゆみは第3日目が最大で第6日目まで続いていた。1, 2回目接種との比較では、それぞれの副反応の発現頻度は、全身性の反応では差はなかったが、局所反応である熱感、腫脹、発赤、かゆみが

表1 副反応の発現状況 (男女別)

	接種回数	発症例数 (%)			P 値
		全体	男性	女性	
総数	1	284	75	209	
	2	211	62	149	
	3	250	53	197	
発熱	1	9 (3.2)	1 (1.3)	8 (3.8)	0.45
	2	68 (32.2)	14 (22.6)	54 (36.2)	0.53
	3	101 (40.4)	17 (32.1)	84 (42.6)	0.16
倦怠感	1	67 (23.6)	13 (17.3)	54 (25.8)	0.16
	2	144 (68.2)	33 (53.2)	111 (74.5)	0.18
	3	176 (70.4)	33 (62.3)	143 (72.6)	0.14
頭痛	1	63 (22.2)	11 (14.7)	52 (24.9)	0.06
	2	111 (52.6)	18 (29.0)	93 (62.4)	<0.01**
	3	147 (58.8)	23 (43.4)	124 (62.9)	0.01*
鼻水	1	30 (10.6)	4 (5.3)	26 (12.4)	0.12
	2	28 (13.3)	3 (4.8)	25 (16.8)	0.02*
	3	50 (20.0)	11 (20.8)	39 (19.8)	0.88
疼痛	1	262 (92.3)	68 (90.7)	194 (92.8)	<0.01**
	2	193 (91.5)	54 (87.1)	139 (93.3)	0.16
	3	235 (94.0)	49 (92.5)	186 (94.4)	0.59
熱感	1	26 (9.2)	3 (4.0)	23 (11.0)	0.10
	2	37 (17.5)	10 (16.1)	27 (18.1)	0.03*
	3	82 (32.8)	13 (24.5)	69 (35.0)	0.15
腫脹	1	25 (8.8)	8 (10.7)	17 (8.1)	0.48
	2	33 (15.6)	10 (16.1)	23 (15.4)	0.90
	3	67 (26.8)	12 (22.6)	55 (27.9)	0.44
発赤	1	23 (8.1)	6 (8.0)	17 (8.1)	>0.99
	2	38 (18.0)	9 (14.5)	29 (19.5)	0.44
	3	76 (30.4)	8 (15.1)	68 (34.5)	<0.01**
硬結	1	22 (7.7)	4 (5.3)	18 (8.6)	0.46
	2	28 (13.3)	5 (8.1)	23 (15.4)	0.18
	3	46 (18.4)	7 (13.2)	39 (19.8)	0.27
かゆみ	1	15 (5.3)	3 (4.0)	12 (5.7)	0.76
	2	31 (14.7)	4 (6.5)	27 (18.1)	0.03*
	3	64 (25.6)	2 (3.8)	62 (31.5)	<0.01**

* : P<0.05, ** : P<0.01

初回, 2回目接種の状況も含む。全身性反応では発熱, 倦怠感, 頭痛が多く, 局所反応では疼痛が多かった。頭痛, 発赤, かゆみが有意に女性に多かった。検定は, Fisher's 正確確率検定により P<0.05 を有意とした。

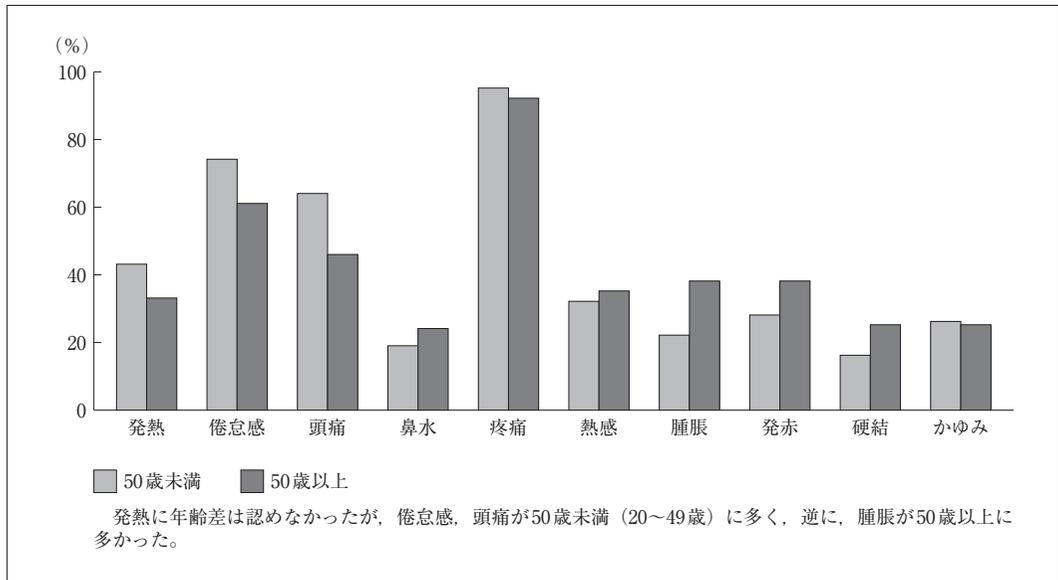


図2 年齢別の副反応発現割合

有意に ($P < 0.01$) 3回目で多かった。また倦怠感⁸⁾は1, 2回目接種では第2日目が最大であったが、3回目接種では第3日目が最大であり症状の発現日が遅れていた。他の全身性反応の発熱、頭痛、鼻水は1, 2回目と同様の発現日の傾向であった。

これらの症状に対して鎮痛薬（アセトアミノフェン、ロキソプロフェン等）の内服を要したものは112人（44.8%）あり、症状のために病休したものは14人（5.6%）であった。

Ⅲ 考 察

本解析では発熱、倦怠感、頭痛などの全身性の副反応の発現の割合が高く、また、接種局所の疼痛はほぼすべての接種者に認められた。これは1, 2回目接種よりも増加していた。アナフィラキシーなどの重篤な副反応は今回も認められなかった。

今回の3回目のワクチン接種では2回目と比較し、発熱、倦怠感などの全身性反応の発現割合は変わらなかったが局所反応である熱感、

腫脹、発赤、かゆみが多かった。本ワクチン接種後の反応は、COVID-19感染症と同様の免疫応答を行うとされ⁸⁾、このため本ワクチンの副反応はCOVID-19感染症の症状と類似するものである。COVID-19感染症でも皮膚症状が発現することがあるが⁹⁾、それは本ワクチン接種後の局所反応とは様相が異なっている。ワクチン接種後の局所反応はワクチン抗原やアジュバントに対する自然免疫による局所のサイトカイン誘導によって生じ、ワクチン接種後の全身反応はその疾患に罹患したときと同様の獲得免疫によるとされている¹⁰⁾。長岡ら¹¹⁾は、沈降精製百日咳ジフテリア破傷風混合ワクチンを皮下接種してその局所変化を検討し、初回接種後では好中球やマクロファージなどの炎症細胞が動員され反応が起き、2回目接種後ではより早期に激しい炎症細胞浸潤が生じており、この差は2回目接種時にはすでに生体が感作されているためとしている。本ワクチンはSARS-CoV-2ウイルスのスパイク蛋白をコードしているmRNAであり、ワクチン接種により筋細胞などでmRNAがコー

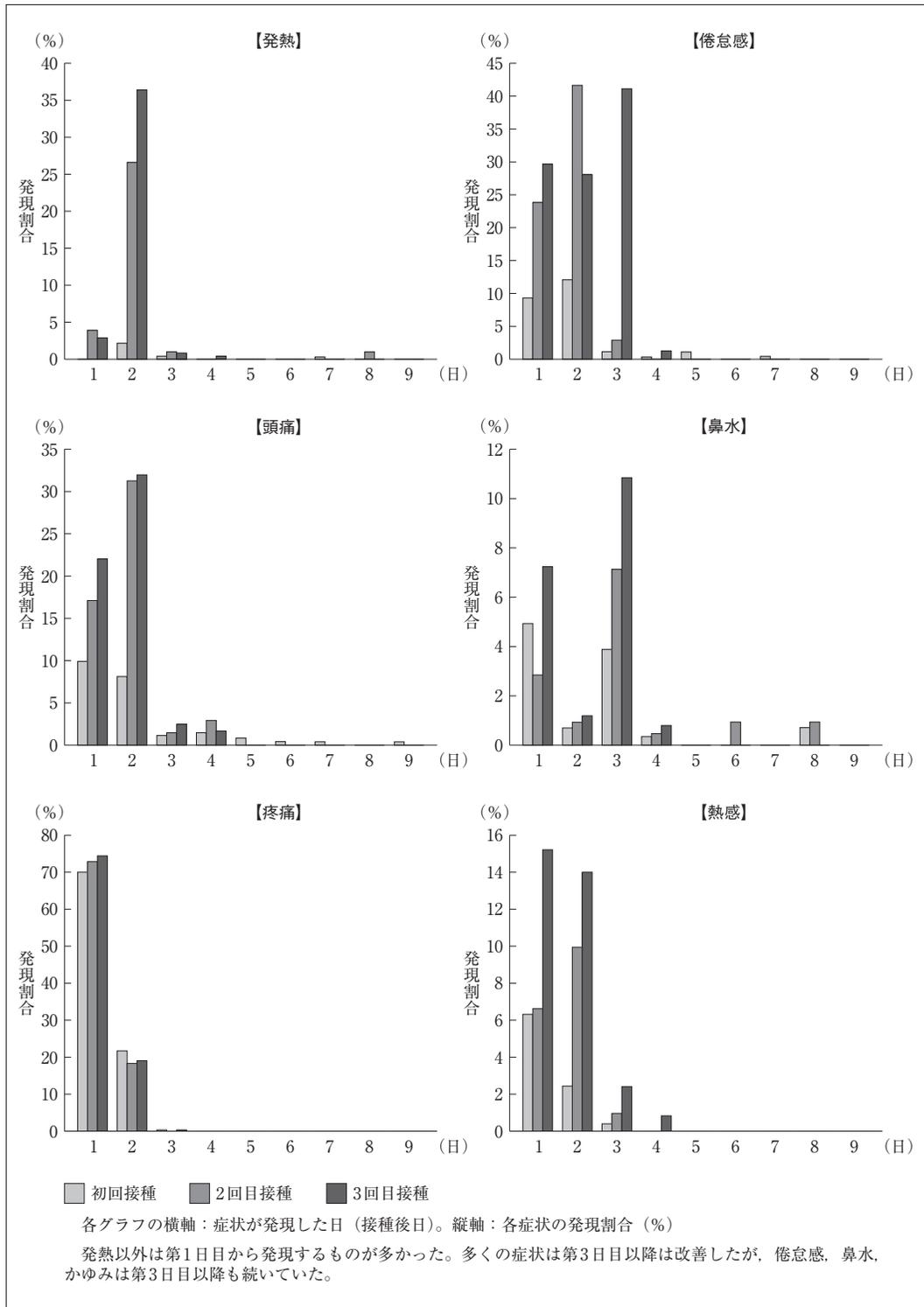


図3 各副反応の発現割合(1)

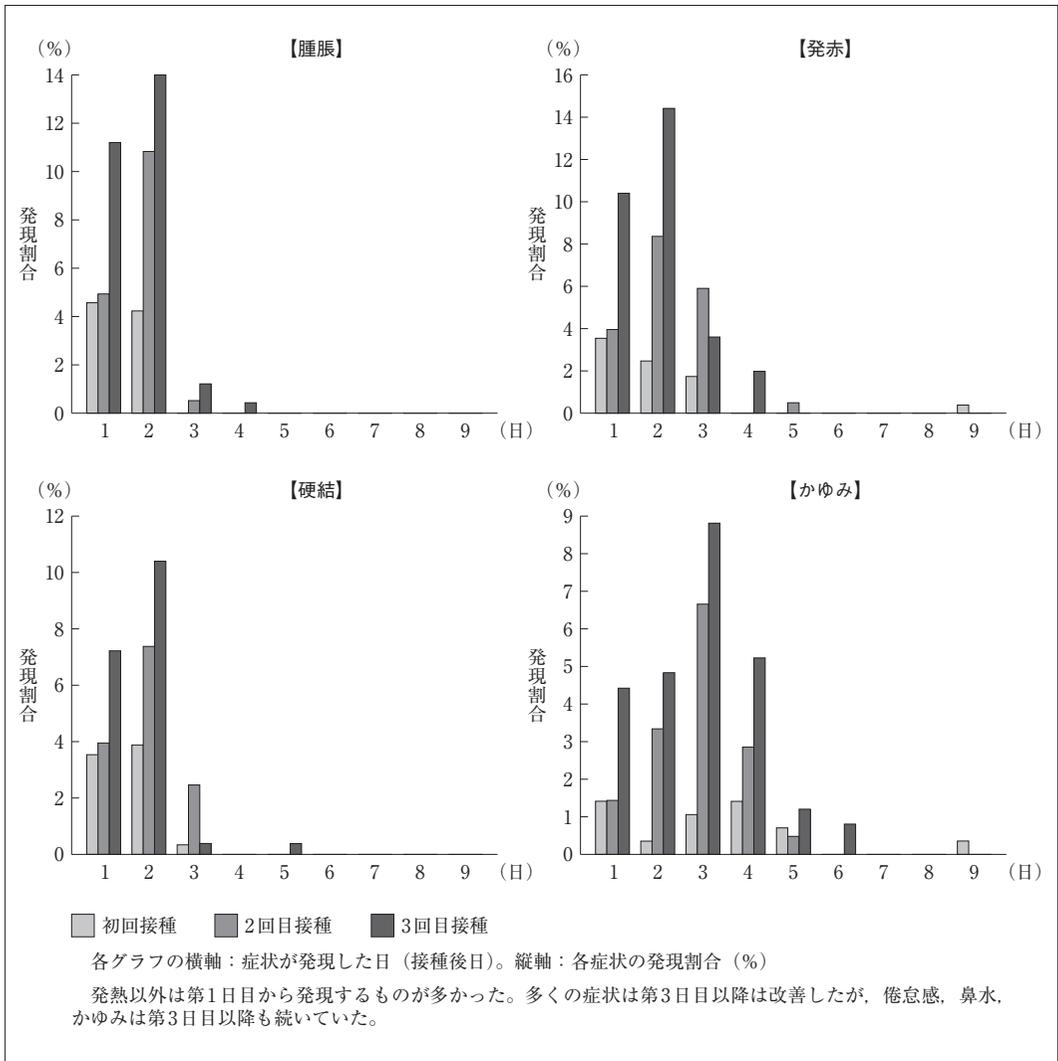


図3 各副反応の発現割合(2)

ドされてスパイク蛋白が発現し、それに対して抗体が産生されることでSARS-CoV-2ウイルスに対して効果を発揮するものである。本研究における発熱などの症状はCOVID-19感染症と同様のSARS-CoV-2ウイルススパイク蛋白に対する抗体などの獲得免疫の応答により発現するため、複数回のワクチン接種でも発現率には大きな変動はなかったものと考えられる。一方、局所反応は、本ワクチンに対する自然免疫による応答であり、これは複数

回の筋肉内接種によりこの反応が増強し局所反応が強くなったと考えられた。

本研究では既報⁷⁾と同様に女性、若年者に副反応が多かった。女性では、本ワクチン接種後の抗体陽性率が高く¹²⁾、また、COVID-19感染症罹患時にT細胞活性化が男性より女性で強くみられるとされ¹³⁾¹⁴⁾、これらのことより本ワクチンの副反応が女性で強くみられたと考えられた。その一方でアセトアミノフェンなどの鎮痛薬の内服を要したものは44.8%、病

休したものは5.6%と、既報⁷⁾の2回目接種のそれぞれ41%、6%と比較して大きな増加はなく、3回目の接種で副反応が増加したものの鎮痛薬の投与でそれは対処可能と考えられた。ワクチン接種後の鎮痛薬の内服で抗体産生が低下する可能性も示唆されているが、既報¹⁵⁾では鎮痛薬の内服でも抗体産生は妨げられなかったため、本ワクチン接種後の副反応に対しては鎮痛薬の投与を行っても良いと考える。

今回、当院では本ワクチンの3回目接種を行ったが、本ワクチンは現在流行しているオミクロン株に対して効果が少ないとの報告⁴⁾がある。また今後も他の変異株が流行した際に本ワクチンを追加で接種し続けるのかも問題となる。インフルエンザワクチンは、年ごとに接種を行っているものの代表であるが、これはインフルエンザウイルスが抗原を変化させることによる。このインフルエンザワクチンの効果は感染予防よりも重症化阻止に重点が置かれており、その効果は明らかである¹⁶⁾¹⁷⁾。先に述べたようにSARS-CoV-2ウイルスオミクロン株に対する本ワクチンの効果を限定的とするものもあるが、本ワクチン3回接種を行うとオミクロン株に対する中和抗体価は上昇するとの報告が多く^{18)~22)}。また、ワクチン接種で得られたスパイク蛋白特異的CD4⁺、CD8⁺Tリンパ球はオミクロン株へも応答する²³⁾²⁴⁾ことから、スパイク蛋白に多数の変異を持つオミクロン株であっても本ワクチン接種は有効な可能性がある。COVID-19感染症に対応するためには本ワクチンの3回目接種が重要である。SARS-CoV-2ウイルスに対する本ワクチンの今後の接種方法については世界的にもまだ定説はないが鎮痛薬で副反応が抑制されるのであれば本ワクチン接種を進めていくことは可能かもしれない。ただし、本ワクチンはこれまでにないmRNAワクチンであり長期的な安全性についてまだ不明であることは留意すべきと考える。

本研究のlimitationとして、解析対象者に偏

りがあることがあげられる。すなわち、男性が21.2%のみである、50歳以上が少ないことである。これは看護師は女性が多いことや職員の退職などにより、医療従事者を対象とした研究では避けられないと考える。このように偏りがある研究対象から得られた本研究の結果を、ほぼ性差がない社会全体の一般市民へ適応することは困難かもしれないが、それでも医療従事者であるからこそ本ワクチンを早期に複数回接種することが可能となっており、本研究の結果を早期に公表することは、一般市民の本ワクチン接種の拡大において有効であると考えられる。

結 語

本ワクチンの追加接種の副反応の発現率は2回目接種とほぼ同等で鎮痛薬の投与で対処可能であり、COVID-19感染症対策には有効と考えられる。

<謝辞>

本研究実施にあたり多大なる協力をいただきました。荻 幹感染管理認定看護師、看護部、薬剤部ならびに事務部の諸氏に深謝いたします。

利益相反

本研究の全著者に利益相反 (COI) 事項はありません。

参 考 文 献

- 1) Novelli G, Biancolella M, Mehrian-Shai R, et al. COVID-19 update : the first 6 months of the pandemic. *Hum Genomics*. 2020 ; **14** : 48.
- 2) Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 ; **383** : 2603-2615.
- 3) Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, et al. Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in

- Israel. *N Engl J Med.* 2021 ; **385** : e85. doi : 10.1056/NEJMoa2114228.
- 4) Wall EC, Wu M, Harvey R, et al. Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination. *Lancet.* 2021 ; **397** : 2331-2333.
 - 5) Accorsi EK, Britton A, Fleming-Dutra KE, et al. Association Between 3 Doses of mRNA COVID-19 Vaccine and Symptomatic Infection Caused by the SARS-CoV-2 Omicron and Delta Variants. *JAMA.* 2022 ; **327** : 639-651. doi : 10.1001/jama.2022.0470.
 - 6) Gruell H, Vanshylla K, Tober-Lau P, et al. mRNA booster immunization elicits potent neutralizing serum activity against the SARS-CoV-2 Omicron variant. *Nat Med.* 2022 ; **28** : 477-480. doi : 10.1038/s41591-021-01676-0.
 - 7) 岡田晋一, 富田桂公, 長谷川純一. 当院における新型コロナウイルス感染症ワクチン (コミナティ®) 接種後の副反応の発現状況. 鳥取医学雑誌 2021 ; **49** : 25-30.
 - 8) Wang Z, Schmidt F, Weisblum Y, et al. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. *Nature.* 2021 ; **592** : 616-622.
 - 9) Ciechanowicz P, Szymańska E, Wiszniewski K, Walecka I. Cutaneous manifestations of coronavirus disease 2019-review of literature and case reports. *Postepy Dermatol Alergol.* 2021 ; **38** : 943-947.
 - 10) 齋藤昭彦. 発熱等の副反応の程度とワクチンの効果は相関するか? ワクチンの副反応と効果は別々の機序により生じる (Q&A). 日本医事新報 2019 ; **4950** : 63.
 - 11) 長岡千春, 勝田友博, 本庄綾子ほか. マウスを用いた沈降精製百日咳ジフテリア破傷風混合ワクチンの局所反応に関する研究—病理組織像の経時的变化—. 感染症学雑誌 2006 ; **80** : 108-114.
 - 12) Terpos E, Trougakos IP, Apostolou F, et al. Age-dependent and gender-dependent antibody responses against SARS-CoV-2 in health workers and octogenarians after vaccination with the BNT162b2 mRNA vaccine. *Am J Hematol.* 2021 ; **96** : E257-E259. doi : 10.1002/ajh.26185.
 - 13) Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature.* 2020 ; **588** : 315-320.
 - 14) Takahashi T, Wong P, Ellingson MK, et al. Sex differences in immune responses to SARS-CoV-2 that underlie disease outcomes. *medRxiv.* 2020.06.06.20123414. doi : 10.1101/2020.06.06.20123414.
 - 15) Okada S, Tomita K, Inui G, et al. Predictive model for adverse events and immune response based on the production of antibodies after the second-dose of the BNT162b2 mRNA vaccine. *Yonago Acta Med.* 2022 ; **65** : 63-69.
 - 16) Andrew MK, Shinde V, Hatchette T, et al. Influenza vaccine effectiveness against influenza-related hospitalization during a season with mixed outbreaks of four influenza viruses : a test-negative case-control study in adults in Canada. *BMC Infect Dis.* 2017 ; **17** : 805.
 - 17) Hu W, Sjoberg PA, DeMarcus LS, Robbins AS. Influenza vaccine effectiveness estimates among US Department of Defense Adult Beneficiaries over four consecutive influenza seasons : A test-negative design study with different control groups. *Vaccines (Basel).* 2021 ; **10** : 58. doi : 10.3390/vaccines10010058.
 - 18) Nemet I, Kliker L, Lustig Y, et al. Third BNT162b2 vaccination neutralization of SARS-CoV-2 omicron infection. *N Engl J Med.* 2022 ; **386** : 492-494. doi : 10.1056/NEJMc2119358.
 - 19) Collie S, Champion J, Moultrie H, et al. Effectiveness of BNT162b2 vaccine against omicron variant in South Africa. *N Engl J Med.* 2022 ;

- 386 : 494-496. doi : 10.1056/NEJMc2119270.
- 20) Lusvarghi S, Pollett SD, Neerukonda SN, et al. SARS-CoV-2 Omicron neutralization by therapeutic antibodies, convalescent sera, and post-mRNA vaccine booster. *bioRxiv*. 2021.12.22. 473880. doi : 10.1101/2021.12.22.473880.
- 21) Hoffmann M, Krüger N, Schulz S, et al. The Omicron variant is highly resistant against antibody-mediated neutralization : Implications for control of the COVID-19 pandemic. *Cell*. 2022 ; **185** : 447-456. e11.
- 22) Muik A, Lui BG, Wallisch AK, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron by BNT162b2 mRNA vaccine-elicited human sera. *Science*. 2022 ; **375** : 678-680. doi : 10.1126/science.abn7591.
- 23) Gao Y, Cai C, Grifoni A, et al. Ancestral SARS-CoV-2-specific T cells cross-recognize the Omicron variant. *Nat Med*. 2022 ; **28** : 472-476. doi : 10.1038/s41591-022-01700-x.
- 24) Liu J, Chandrashekar A, Sellers D, et al. Vaccines elicit highly conserved cellular immunity to SARS-CoV-2 omicron. *Nature*. 2022 ; **603** : 493-496. doi : 10.1038/s41586-022-04465-y.

(受理日 : 2022年3月14日)