

**【速報】自衛隊東京大規模接種センターにおける
「COVID-19 ワクチンモデルナ筋注」接種後の急性期副反応に関する解析**

このホームページでは、医療関係者の方を対象として、武田製薬株式会社「COVID-19 ワクチンモデルナ筋注」における急性期副反応について、自衛隊東京大規模接種センターの現在までの経験を紹介しています。

【背景】

現在、国内において新型コロナウイルス感染症対策の一環として、mRNA ワクチンであるファイザー社/BioNTech「コミナティ筋注」および武田製薬株式会社「COVID-19 ワクチンモデルナ筋注」（以下、モデルナ筋注）によるワクチン接種が実施されている。COVID-19 ワクチン接種における最大の課題は、アナフィラキシーを含む接種直後に起きる副反応（急性期副反応）に安全・確実に対処することである。当センターではモデルナ筋注を国内に先駆けて実施しているが、国内におけるモデルナ筋注接種後の急性期副反応に関する報告は未だ少数であり、その知見は十分に集積されていない。

自衛隊中央病院の巡回診療所として開設されている、自衛隊東京大規模接種センター（以下、当センター）では、令和3年5月24日よりCOVID-19に対するモデルナ筋注を18歳以上の成人1日あたり約1万人に対して実施している。当センターにおいて、開設から6月15日までの間に行われた、208,154件のワクチン接種の結果、395件の急性期副反応を確認したが、これまでアナフィラキシーは確認されていない。本報告は、モデルナ筋注に伴う急性期副反応の詳細を提示し、その経験・知見を可能な限り医療従事者と共有することで、これから加速される職域接種をはじめとしたCOVID-19 ワクチン接種の対応向上に資することを目的としている。

【方法】

当センターにおいて、令和3年5月24日から6月15日までの間（以下、接種期間）に行われたワクチン接種者208,154人を分析の対象とした。急性期副反応は、「当センター内で接種後経過観察中（最大30分間）に、何らかの身体的異常を自覚し、当センター内救護所を受診したもの」と定義した。接種後の経過観察時間は、医師による予診時に決定した。過去に食物・薬剤・他のワクチンに対してアナフィラキシーを含む即時型アレルギー反応の既往を示したものについては30分、それ以外のものについては15分の経過観察を行った。

ワクチン接種者の基礎的臨床情報は、厚生労働省より配布される「新型コロナワクチン予診票」（以下、予診票）を用いて収集・解析を行った。急性期副反応発症者については全件調査を行い、非発症者についてはランダムサンプリングによる調査を行った。非発症者の母集団平均値の95%信頼区間(95% CI)の許容誤差が2%以下になるよう、サンプルサイズを設定した(N=3,000)。急性期副反応に関する詳細は、当センター救護所で使用した医療記録を用いて収集・解析を行った。アナフィラキシーの診断は、ブライトン分類⁽¹⁾に基づき2名の医師（内科医および救急医）により判定した。

【結果】

下記に当センターにおけるワクチン接種件数の推移と、急性期副反応の発生件数を示す(図1、図2)。当センターにおいて、接種期間中に208,154件のワクチン接種が実施された。接種期間中に行われた接種は、すべて1回目接種であった。急性期副反応は、合計395件(9-26件/日)確認された。センター内における急性期副反応発生者のうち、合計20件(0-4件/日)が他医療機関へ救急搬送された。最終的に、急性期副反応は全接種者のうち約0.19%に発生し、救急搬送は約0.01%に実施された。

図1：当センターにおける総接種者数の推移

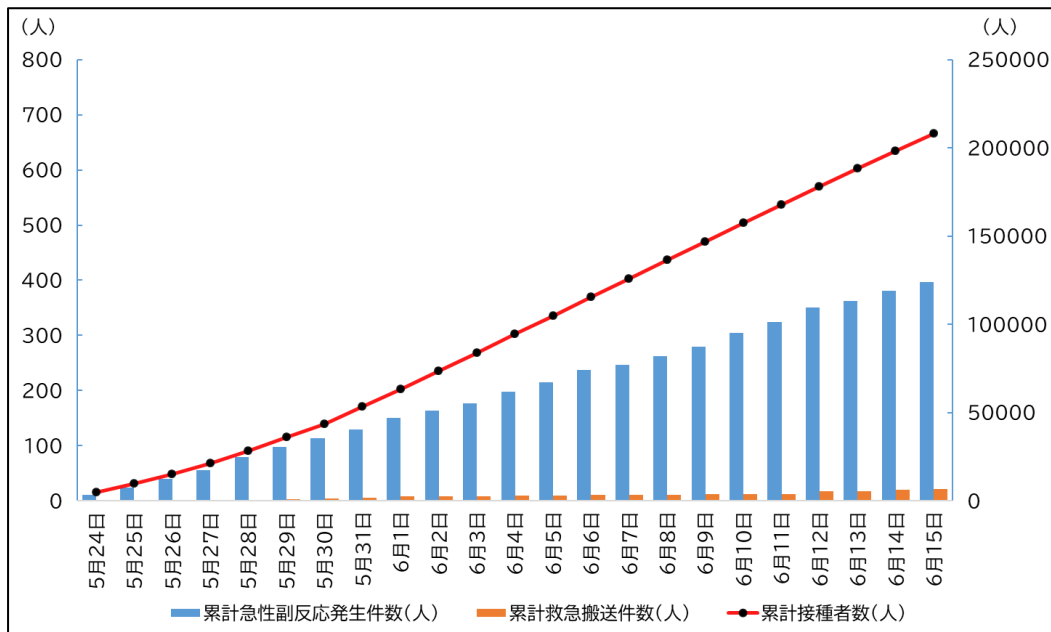
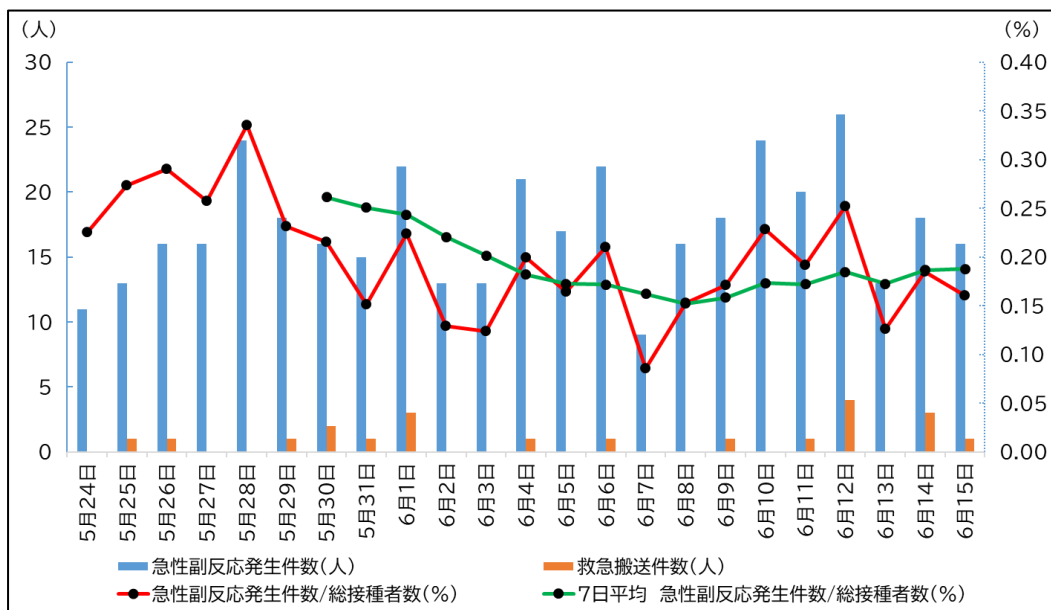


図2：当センターにおける急性副反応発生件数および救急搬送件数の日々平均



急性期副反応発症者および非発症者の基礎的臨床情報について比較を行った結果を以下に示す（表 1）。発症者の平均年齢は 70 才、非発症者数の平均年齢は 69 才であった。両群において年齢分布に統計学的有意差は認めなかった ($p=0.867$)。発症者の 72.9%が女性であり、非発症者（44.6%）と比較し有意に高値であった ($p<0.001$)。甲状腺疾患、喘息、悪性腫瘍、食物又は薬剤に対するアレルギーの既往、過去ワクチン接種時の副反応の既往がある接種者については、急性期副反応の発症リスクが高い傾向にあった。一方、抗凝固薬/抗血小板薬の使用中の接種者は、発症リスクが低い傾向にあった。

表 1：急性期副反応発症者および非発症者における臨床情報

	発症者 =395 件 N (%)	非発症者 =3,000 件 N (%)	Odds ratio [95% CI]	p value
平均年齢 (才)	70 (5)	69 (7)	-	0.867
男性	107 (27.1)	1663 (55.4)	-	
女性	288 (72.9)	1337 (44.6)	3.3 [2.7-4.2]	<0.001***
既往歴				
高血圧	95 (24.1)	703 (23.4)	1.0 [0.8-1.3]	0.786
その他心臓病	24 (6.1)	189 (6.3)	1.0 [0.6-1.5]	0.863
糖尿病	28 (7.1)	271 (9.0)	0.8 [0.5-1.1]	0.200
脂質異常症	51 (12.9)	308 (10.3)	1.3 [0.9-1.8]	0.117
甲状腺疾患	16 (4.1)	44 (1.5)	2.8 [1.6-5.0]	<0.001***
喘息	26 (6.6)	58 (1.9)	3.6 [2.2-5.7]	<0.001***
悪性腫瘍	17 (4.3)	69 (2.3)	1.9 [1.1-3.3]	0.02*
膠原病	7 (1.8)	42 (1.4)	1.3 [0.6-2.8]	0.56
抗凝固薬/抗血小板薬の使用	13 (3.3)	215 (7.2)	0.4 [0.3-0.8]	0.003**
アレルギーの既往	138 (34.9)	191 (6.4)	7.9 [6.1-10.2]	<0.001***
ワクチン接種時の副反応既往	39 (9.9)	157 (5.2)	2.0 [1.4-2.9]	0.001**

() 内は%または Standard deviation を示す。連続変数については t 検定を使用。名義変数については χ^2 または Fisher の正確確率検定を使用。

下記に、当センターにおいて急性期副反応として観察された症状の内訳を提示する（表 2）。急性期副反応として観察された最も多い症状は、めまい・ふらつき（98 件、24.8%）であり、続いて動悸（71 件、18.0%）であった。発赤・紅斑・蕁麻疹等などの皮膚症状は 58 件（14.7%）に認めた。呼吸困難感を訴えたものは 17 件（4.3%）であった。ブライトン分類を用いてアナフィラキシーと診断されたのは、0 件であった。

表 2：急性期副反応発症者に観察された症状について

急性期副反応発症者=395 件			
症状	N (%)	症状	N (%)
皮膚症状		消化器症状	
発赤・紅斑・蕁麻疹等	58 (14.7)	腹痛	5 (1.3)
全身掻痒感	23 (5.8)	嘔気・嘔吐	16 (4.1)
接種部位疼痛	9 (2.3)	その他	
循環器症状		頭痛	18 (4.6)
動悸	71 (18.0)	気分不良・倦怠感	41 (10.4)
めまい・ふらつき	98 (24.8)	脱力感	4 (1.0)
失神	0 (0)	腕・足のしびれ	51 (12.9)
呼吸器症状			
呼吸困難感	17 (4.3)		
胸部・口腔周囲違和感	28 (7.1)		

下記に、当センターにおいて急性期副反応を呈し、バイタルサインが観察された発症者における、バイタルサイン異常の内訳を提示する（表 3）。395 件中、バイタルサインが観察された発症者は 203 件であった。バイタルサイン異常として最も高率に観察されたのは、接種後の高血圧で、収縮期血圧 180mmHg 以上または拡張期血圧 110mmHg 以上を伴う高血圧は、34 件（16.7%）に認められた。低血圧は 4 件（2.0%）に認め、いずれもアナフィラキシーの基準は満たさず、発症エピソードや徐脈の合併から迷走神経反射と診断された。

表 3：急性期副反応発症者に観察されたバイタルサイン異常について

急性期副反応発症者=203 件			
症状	N (%)	症状	N (%)
体温		脈拍	
低体温 (< 35.5℃)	4 (2.0)	徐脈 (< 60bpm)	10 (4.9)
発熱 (> 37.5℃)	0 (0)	頻脈 (> 100bpm)	28 (13.8)
血圧		呼吸数	
低血圧 ¹	4 (2.0)	頻呼吸 (> 24 回/分)	9 (4.4)
高血圧 ²	34 (16.7)		

1. 収縮期血圧 <100mmHg または拡張期血圧 <60mmHg
2. 収縮期血圧 >180mmHg または拡張期血圧 >110mmHg

下記に、当センターにおいて近医に救急搬送が実施された 20 件の急性期副反応の症状を提示する（表 4）。6 件（30.0%）に頻呼吸を認め、5 件に持続する高血圧（収縮期血圧 >180mmHg または拡張期血圧 >110mmHg）を認めた。いずれもアナフィラキシーの基準は満たさなかった。

表 4：急性期副反応による救急搬送例について

救急搬送例 = 20 件			
症状	N (%)	症状	N (%)
皮膚症状		血压	
発赤・紅斑・蕁麻疹等	9 (45.0)	低血压 ¹	1 (5.0)
全身掻痒感	2 (10.0)	高血圧 ²	5 (25.0)
循環器症状		脈拍	
動悸	8 (40.0)	徐脈 (< 60bpm)	1 (5.0)
めまい・ふらつき	2 (10.0)	頻脈 (> 100bpm)	6 (30.0)
呼吸器症状		呼吸数	
呼吸困難感	3 (15.0)	頻呼吸 (> 24 回/分)	6 (30.0)
胸部・口腔周囲違和感	2 (10.0)		
消化器症状			
嘔気・嘔吐	5 (20.0)		

1. 収縮期血圧 <100mmHg または拡張期血圧 <60mmHg
2. 収縮期血圧 >180mmHg または拡張期血圧 >110mmHg

【考察】

当センターにおけるワクチン接種に伴う急性期副反応の発生率は接種件数当たり 0.19%であり、アナフィラキシーの発生は認めていない。急性期副反応発生のリスクは、女性および甲状腺疾患、喘息、悪性腫瘍、食物又は薬剤に対するアレルギー、過去ワクチン接種時に体調不良を起こした既往のある接種者、において高いことが示された。

国内におけるモデルナ筋注によるアナフィラキシーの発生率は、未だ明らかでない。アメリカでは、コミナティ筋注とモデルナ筋注によるアナフィラキシー発生率は、それぞれ 4.7 件/100 万件および 2.5 件/100 万件と報告されている⁽²⁾。これはインフルエンザワクチンによるアナフィラキシー発生率 (1.3 件/100 万件) とほぼ同等である⁽³⁾。Centers for Disease Control and Prevention (CDC：米国疾病予防管理センター)は、ワクチン投与に伴うアナフィラキシーのリスクよりも、ワクチン投与による COVID-19 感染防止効果によるベネフィットが勝るとし、ワクチンの積極的接種を推奨している⁽²⁾。当センターにおいても、約 21 万件の投与を実施したが、アナフィラキシーの発生は認めておらず、非常に低い発生率であることが予想される。しかしながら、国内ではコミナティ筋中によるアナフィラキシー発生率は、CDC の報告よりもやや多い 13 件/100 万件と報告されている⁽⁴⁾。これからも引き続き、日本人におけるモデルナ筋注後のアナフィラキシー発生率の動向に注視する必要がある。

本分析の結果から、急性期副反応を予測するための予診票確認時におけるポイントは、性別 (女性)、基礎疾患の有無 (甲状腺疾患、喘息、悪性腫瘍)、食物又は薬剤に対するアレルギーの既往、過去ワクチン接種時に体調不良を起こした既往であると考えられる。一般的に、薬剤やワクチンにおいても、アナフィラキシーや急性アレルギー反応は、女性に多いと

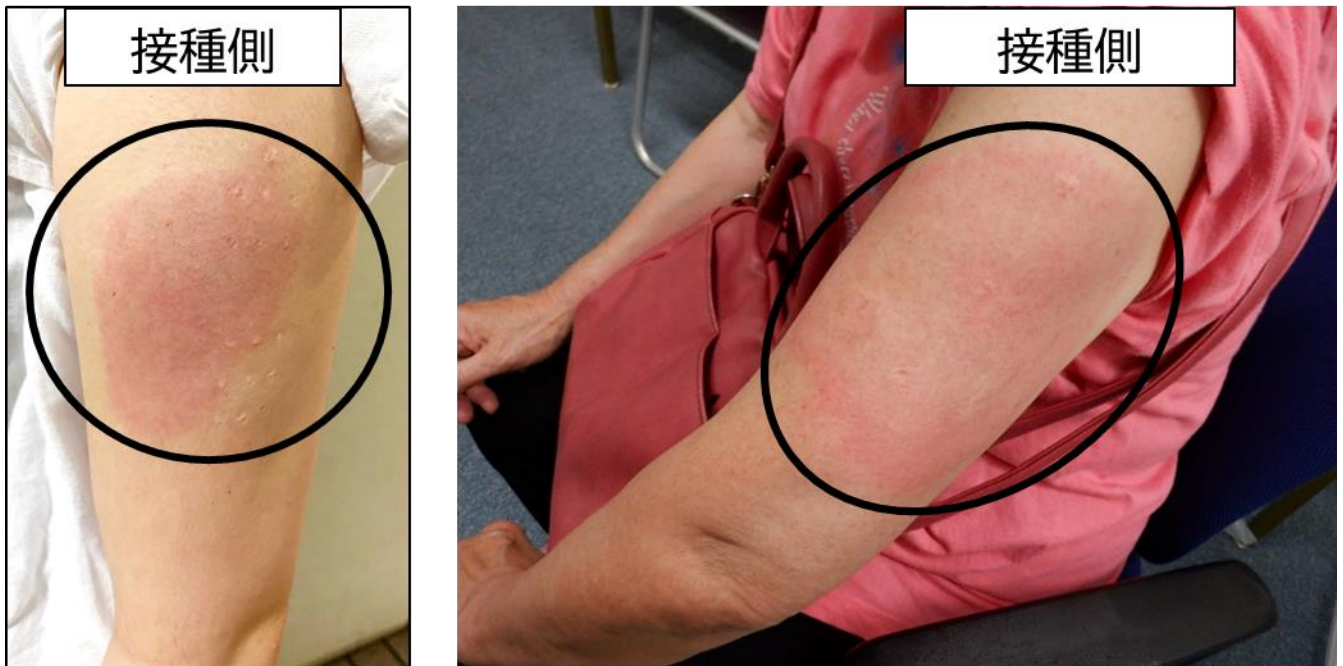
考えられている⁽⁵⁾。同様に、mRNA ワクチン接種後のアナフィラキシーや急性アレルギー反応についても、女性に多く報告されている⁽²⁾。当センターにおける解析で、軽症から中等症の急性期副反応についても、これまで報告されている重症副反応と同様に女性に多い傾向を認めた。急性期副反応が女性に多い理由については、性別による免疫能、ホルモン、生活習慣などの差異が関連していると考えられているが⁽⁵⁾、その詳細なメカニズムは未だ明らかではなく、今後の解明が望まれる。

本センターでは、急性期副反応発生者の 16.7%に高血圧を認め、これは迷走神経反射による低血圧よりも高率に認められている。当センターにおける報告と同様に、Meylan らは mRNA ワクチンを投与された高齢者において、接種後経過観察中に二次性高血圧が発生する事を報告している⁽⁶⁾。mRNA ワクチン投与により、高血圧が惹起されるメカニズムは未だ不明であるが、高血圧の既往がある高齢者がリスクであると考察されている⁽⁶⁾。高齢者においては、心血管病の既往があるものも少なくないため、ワクチン接種に伴うアナフィラキシーや迷走神経反射における低血圧のみならず、接種後高血圧に関しても、十分な注意と対策が必要であると示唆される。

なお、当センターでは、5月24日から6月16日の間、65歳以上の成人のみを接種の対象とし、6月17日以降、18歳以上に対象が拡大された。そのため、本報告における全接種者の平均年齢が69歳と比較的高齢であることに留意されたい。mRNA ワクチン投与後の全身性副反応は、高齢者よりも若年者で多く報告されている^(7, 8)。当センターにおいても、実際に接種年齢が引き下げられた6月17日より、それまで観察されていなかった迷走神経反射に伴う失神が、数件/日程度観察されている。接種対象の中心が若年者である場合には、本報告よりも高率で急性期副反応が発生する可能性があるため、急性期副反応に関して一層の注意が必要と考えられる。本センターでは接種対象が拡大された現在も急性期副反応のデータを集積しており、今後若年者についても解析を続けていく予定である。

また本報告書に記載している急性期副反応以外に、モデルナ筋注では「COVID-arm」と呼ばれる遅発性皮膚副反応に関する健康相談が、副反応コールセンターや自衛隊中央病院に多数寄せられている。当センターでの自験例について提示する(図3)。この遅発性皮膚副反応は、ワクチン接種後約1週後に出現する皮膚症状であり、1回目接種後の0.8%及び2回目接種後の0.2%に出現する⁽⁷⁾。経過観察のみで2週間程度をピークに自然消退し、発症者についてもワクチンの2回目接種は可能である⁽⁹⁾。しかしながら、一般的に広く認知されている、接種後数日以内の局所・全身性の副反応とは発症タイミングが異なるため、接種者の不安を強く煽る副反応であると考えられる。モデルナ筋注を使用した大規模接種の際には、遅発性副反応に関しても、接種者に適切に情報提供を行うことが、不安軽減につながると考えられる。

図 3：遅発性皮膚副反応（COVID-arm）



左：接種後 7 日目に発症、10 日目に撮影。全身症状なく、接種側上腕に軽度の疼痛あり。

右：接種後 5 日目に発症、14 日目に撮影。全身症状なく、接種側上腕に掻痒感を伴う。

【結語】

ワクチン接種後の副反応は、主に報告書を用いて集積されている。そのため、指定された報告基準や様式、報告バイアス等により、アナフィラキシーや死亡例などの重症例に関する知見は集積されやすい一方、軽症から中等症の急性期副反応に関する知見は集積されにくい。しかしながら、実際にワクチン接種施設で勤務する医療従事者にとっては、発生件数の多い軽症から中等症の症状を示す急性期副反応に関する知識と対応も、稀だが重症な副反応と同程度に重要であると考えられる。今後さらに加速していくワクチン接種において、当センターからの報告が、実務にあたる医療従事者の一助となれば幸いである。

【引用文献】

1. Rüggeberg J.U. et al. Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group. Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2007;25:5675-5684.
2. Shimabukuro T, et al. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *JAMA*. 2021;325:780-781.
3. McNeil M, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:868-78.
4. 厚生労働省. 新型コロナワクチンの副反応疑い報告について.
<https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000791617.pdf> [24/Jun/2021, accessed]
5. Norton A, et al. Drug allergy in children and adults: Is it the double X chromosome?. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122:148-55.
6. Meylan S, et al. Stage III Hypertension in Patients After mRNA-Based SARS-CoV-2 Vaccination. *Hypertension*. 2021; 77:e56-7.
7. Polack F, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383:2603-15.
8. Baden L, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384:403-16.
9. Blumenthal, et al. Delayed Large Local Reactions to mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2021;384:1273-77.