

厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
分担研究報告書

高齢者施設入所者および職員に対する新型コロナウイルスワクチンの有効性、
安全性に関する前向きコホート研究

研究分担者	大藤 さとこ	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
共同研究者	吹田 安佐詠	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
共同研究者	笠松 彩音	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者	近藤 亨子	大阪市立大学大学院医学研究科研究支援プラットフォーム生物統計部門
研究協力者	仲田 裕行	社会医療法人愛仁会介護老人保健施設 ケーアイ
共同研究者	喜多 哲也	社会医療法人愛仁会介護老人保健施設 ユーアイ
共同研究者	掛場 和子	社会医療法人愛仁会介護老人保健施設 つくも
共同研究者	出口 晃史	医療法人史隆会介護老人保健施設 幸成園
共同研究者	藤本 幹夫	医療法人越宗会介護老人保健施設 玉串すみれ園
共同研究者	阪本 秀樹	介護老人保健施設 さやまの里
共同研究者	岩阪 可織	医療法人敬英会介護老人保健施設 さくらがわ
共同研究者	阪本 登	医療法人阪本医院介護老人保健施設 悠久苑
共同研究者	阪本 光	医療法人阪本医院介護老人保健施設 悠久苑
共同研究者	淀井 芳子	医療法人淀井病院介護老人保健施設 桑の実
研究協力者	城戸 康年	大阪市立大学大学院医学研究科寄生虫学
研究協力者	中釜 悠	大阪市立大学大学院医学研究科寄生虫学
共同研究者	小西 絢子	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
共同研究者	迎 恵美子	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
共同研究者	松本 一寛	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者	松浦 知香	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者	加瀬 哲男	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者	掛屋 弘	大阪市立大学大学院医学研究科臨床感染制御学
研究分担者	福島 若葉	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究代表者	廣田 良夫	医療法人相生会臨床疫学研究センター

研究要旨

高齢者施設入所者および職員において、新型コロナウイルスワクチンの抗体応答や有効性、安全性を明らかにすることを目的として、大阪介護老人保健施設協会に所属する9施設の協力により前向きコホート研究を実施している。

対象は、研究参加施設の入所者および職員のうち、2021年3月以降に新型コロナウイルスワクチンの接種を受けた者である。対象者にファイザー・ビオンテック社製のコミナティ1回0.3mLを、3週間以上の接種間隔で2回接種した。免疫原性評価のための採血は、ワクチン接種前と1回目接種の3週後、2回目接種の4週後、半年後、1年後に行い、ウイルスのS蛋白およびN蛋白に対する抗体価を測定する。また、ワクチン接種後1週間の副反応についての情報収集を行った。

研究期間中に、入所者96人（男22人、女74人；平均年齢 87.5 ± 6.8 歳）、職員159人（男65人、女94人；平均年齢 47.0 ± 11.4 歳）を登録した。入所者のワクチン接種後抗体価は、職員に比べて、有意に低く、2回目接種後の抗体価は、Abbott社：職員8441 vs 入所者2363 AU/mL；Roche社：職員937 vs 272 U/mLであった。また、接種半年後には、入所者・職員とも抗体価の減衰が見られ、Abbott社で接種後の約1/10、Roche社で接種後の約半分に低下した（Abbott社：職員825 vs 入所

者284 AU/mL ; Roche 社 : 職員510 vs 150 U/mL)。

安全性に関しては、入所者・職員とも入院を要する重篤な有害事象を報告した者はいなかった。

A. 研究目的

2019年12月に中国で発生した新型コロナウイルス感染症は、その後、全世界に流行が拡大し、未曾有の影響を及ぼしている。日本における2021年12月27日時点での感染者数は173万に達しており、うち死亡者は1.8万人に及ぶ。感染者に占める死亡率は約1%であるが、流行当初は5%に達していた。新型コロナウイルス感染症の重症化に関するリスク因子として、高齢、糖尿病・高血圧・慢性閉塞性肺疾患・腎臓病・心血管疾患をはじめとする基礎疾患、肥満などが挙げられている。介護老人保健施設入所者は、これらのリスク因子を有する人が多く、集団生活で介護を受けるという生活様式から、流行初期にはクラスター事例も散見され、それによる死亡例も多く報告されていた。

新型コロナウイルス対策として、驚異的なスピードで新型コロナウイルスワクチンが開発され、世界中で接種が進んでいる。日本では、まず新型コロナウイルスの診療に携わる医療従事者に対して2021年2月に優先接種が開始され、次いで感染すると重症化や死亡のリスクが高い高齢者が優先接種対象となり4月12日から接種が開始された。大阪市では、医師・看護師が常勤している介護老人保健施設から接種が始まり、その後、地域在住の高齢者に対して年齢別に段階的に接種が進められ、最終的には12歳以上の人まで接種対象を拡大し、2021年12月27日時点での接種率は78%に達した。なお、日本で主に接種されたファイザー・ビオンテック社製のmRNAワクチンは、治験で確認された有効率が95%と極めて高く、先行して接種が進められたイスラエルでの市販後調査でも同様の有効率が報告されている。

しかし、これまでのインフルエンザ等のワクチン研究では、施設入所高齢者は地域在住の高齢者に比べてワクチンに対する免疫応答が低いことが報告されている。また、新型コロナウイルスワクチンの承認前に実施された治験では、地域在住の健康成人や高齢者が対象であり、施設入所高齢者は含まれていないため、施設入所高齢者におけるワクチンの免疫原性や抗体持続、安全性、有効性は分かっていない。一方、介護老人保健施設に従事する職員は、介護という高齢者との密な接触を伴う職種であるため、感

染症の伝播リスクが高いと考えられている。従って、施設内での感染症対策としては施設職員での感染伝播リスクを最小限とすることも重要な課題であり、施設職員でのワクチン接種後の抗体持続や有効性に関して検討することも必要である。

そこで本研究では、優先接種対象である高齢者施設入所者および職員において、新型コロナウイルスワクチンの抗体応答や有効性、安全性を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

1) 研究デザイン

前向きコホート研究（市販後の観察研究）

2) 対象の適格基準

- ・選択基準：高齢者施設入所者および職員で、ワクチン接種を希望する者
- ・除外基準：ワクチン接種の禁忌に該当する者
*登録は、日本での接種順に応じて、行う。

3) 登録時の情報収集

本研究用に作成した調査票を用いて実施する。

入所者では、生年月、性別、血液型、身長、体重、基礎疾患、投薬状況、アレルギー歴、入院歴、生活環境（マスク着用、トイレ歩行、食事介助、同室の人数、日常生活動作自立度、介護度）等の情報を収集する。

職員では、生年月、性別、血液型、身長、体重、基礎疾患、投薬状況、アレルギー歴、生活環境（マスク着用、手指衛生、うがい、喫煙、飲酒、住居、同居家族数）等の情報を収集する。

4) ワクチン接種

ファイザー・ビオンテック社製のコミナティ1回0.3mLを、3週間以上の接種間隔で2回接種した。

5) 免疫原性評価

抗体価測定のための採血（10mL）は、1回目ワクチン接種前、1回目ワクチン接種の3週後、2回目ワクチン接種の4週後、6ヵ月後、1年後に実施する。

抗体価の測定は、大阪市立大学大学院医学研究科新型感染症検査室にて、Abbott社およびRoche社の試薬を用いて、行った。

6) ワクチンの安全性評価

接種後24時間以内の副反応（目の充血、顔の腫れ、

咳き込み、息切れ、胸の締め付け、呼吸苦、飲み込みにくい、嘔声、咽頭痛)、接種後48時間以内の副反応(接種部位反応・全身反応)、接種後48時間以降～1週間以内の副反応(接種部位反応・全身反応)、および接種後1年間のワクチン接種に起因するものと疑われる疾病等の発現について、症例報告書により情報収集を行う。

なお、入所者の副反応については、職員が診察ま

時期	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6
	登録時	1回目接種	2回目接種	2回目接種の4週後	2回目接種の半年後	2回目接種の1年後(終了時)
同意取得	○					
背景情報の収集	○					
抗体測定		○	○	○	○	○
ワクチン投与		●	●			
副反応調査		○	○			
発病調査						

各 Visit での検査および調査票への記入は、対象者が所属する高齢者施設内で実施する。

- 予防接種法の下で行う接種である(研究用のワクチンを接種するのではない)

8) 解析:

対象者の登録が終了した時点で、解析対象集団の構成、患者背景についての集計解析を行う。

また、対象者の追跡が終了した時点で、データ固定を行い、免疫原性・有効性・安全性について、統計解析を行う。

なお、ワクチン接種後の免疫原性、副反応の発現状況、およびワクチン接種後に起因するものと疑われる疾病等の発現状況については、対象者全員の追跡終了日(最終症例の接種終了から1年間)を待つことなく随時評価し、その結果を社会へ還元することが公衆衛生上重要であることから、研究期間中に中間解析を複数回実施することとしている。

免疫原性の指標として、幾何平均抗体価、平均上昇倍数、抗体保有割合を算出する。抗体保有割合のカットオフ値は、各試薬の添付文書(Abbott社: 50 AU/mL、Roche社: 0.8 U/mL)および回復者血清の高力価(Abbott社: 1280 AU/mL、Roche社: 210 U/mL)¹⁾を用いた。採血ポイント間の抗体上昇はWilcoxon signed-rank testで評価し、群間比較はWilcoxon rank-sum testあるいはKruskal-Wallis testで評価する。必要に応じ、parametric検定や傾向性の検定なども用いる。

たは聞き取りで記載するよう依頼した。

7) 有効性の評価

接種後1年間の発熱、呼吸器症状、消化器症状、嗅覚・味覚障害、これらの症状による医療機関受診の有無、新型コロナウイルスの迅速診断/PCR検査の結果、入院の有無について、症例報告書により情報収集を行う。

ワクチン接種後の副反応は、Grade 1からGrade 3の重症度別に分類し(表1)、分布を記述的に評価した。群間比較は、 χ^2 二乗検定、Fisherの正確確立検定、Mantel extension法による検定を用いて、P値を算出した。

有効性評価の主な結果指標は、血清学的検査や迅速診断/PCR陽性の新型コロナウイルス感染症とし、副次的な結果指標は新型コロナウイルス感染症様症状として、検討を行う。ワクチン有効率は、antibody efficacyの手法により算出する。具体的には有効抗体価を獲得したものと獲得しなかったものの発病率を比較し、(1- 相対危険)×100%で計算する。これに、達成率を乗じたものが、ワクチン有効率に相当する。

すべての分析において、有意水準は5%とする。

(倫理面への配慮)

本研究計画は大阪市立大学医学部附属病院臨床研究審査委員会の承認を得た(第1版:2021年3月1日、第2版:2021年4月6日、第3版:2021年7月7日、第4版:2021年10月12日)。また、jRCTへの登録を行い(jRCT1051200148)、公表している(初回公表日:2021年3月5日、第1症例登録

日：2021年3月8日）。

対象者または代諾者に対して、文書にて説明し、文書同意を取得している。なお、認知症等により対象者からの同意を得ることが困難な場合は、代諾者として対象者の配偶者、父母、兄弟姉妹、子・孫、祖父母、同居の親族又はそれら近親者に準ずると考えられる者（未成年者を除く）への説明を行い、同意を得た。

C. 研究結果

研究期間中に、入所者96人（男22人、女74人；平均年齢 87.5 ± 6.8 歳）、職員159人（男65人、女94人；平均年齢 47.0 ± 11.4 歳）を登録した。

1) 免疫原性

2回目接種半年後の採血を完了した者のうち、期間中にCOVID-19に罹患した入所者1人を除外し、入所者80人（男18人、女62人；平均年齢 87.4 ± 6.9 歳）、職員155人（男63人、女92人；平均年齢 47.1 ± 11.4 歳）を解析対象とした。

幾何平均抗体価および平均上昇倍数の結果を表2に示す。Abbott社の試薬による測定においてもRoche社の試薬による測定においても、入所者における接種後の抗体価は、職員よりも有意に低値を示した（2回目接種後の抗体価は、Abbott社：職員8441 vs 入所者2363 AU/mL；Roche社：職員937 vs 272 U/mL）。また、接種半年後の抗体価に関しても、入所者の抗体価は職員よりも低値であった（Abbott社：職員825 vs 入所者284 AU/mL；Roche社：職員510 vs 150 U/mL）。上昇倍数に関しては、いずれの試薬による測定においても、1回目接種による上昇倍数は職員の方が良好であったが、2回目接種による上昇倍数は入所者の方が良好であった。一方、接種半年後には、2回目接種後の抗体価と比べると、Abbott社の試薬で1/10程度、Roche社の試薬で半分程度にまで減少した。

各社試薬の添付文書に基づく抗体保有割合は、1回接種後では入所者で低値を示したものの、2回接種後には入所者・職員ともほぼ100%に達した（図1）。接種半年後には、Abbott社の試薬による抗体保有割合が入所者で減少したが、94%を保持していた（図1-a）。一方、FDA基準による回復者血清での高力価と同等の抗体価を保有する者の割合は、職員に比べて、入所者で有意に低かった。接種半年後の時点で回復者血清での高力価と同等の抗体価を保有する者の割合は、Abbott社の試薬による測定

で職員30%、入所者4%（図1-a）、Roche社の試薬による測定で職員89%、入所者41%であった（図1-b）。

2) 安全性

入所者・職員とも入院を要する重篤な有害事象を報告した者はいなかった。

ワクチン接種後24時間以内の症状は、1回目接種後は職員で目の充血、咳き込み、息切れ、胸の締め付け、呼吸苦、飲み込みにくいをそれぞれ1人（1%）、咽頭痛を2人（1%）に認めたが、入所者では目の充血を1人（1%）に認めたのみであった。2回目接種後は職員で目の充血、咳き込み、息切れ、呼吸苦をそれぞれ3人（2%）に認め、飲み込みにくい、嘔声を2人（1%）、顔の腫れを1人（1%）、咽頭痛を9人（6%）に認めたが、入所者で症状を呈した者はいなかった。

ワクチン接種後の局所反応の発現頻度を図2に示す。いずれの局所反応も接種後48時間以内がピークであり、48時間～1週間にはその半数以上が軽快した。局所反応の中では、痛みが最も多く、1回目接種後で職員の90%、2回目接種後で職員の77%に認めたが、入所者で痛みを呈した者は1回目接種後18%、2回目接種後11%であり、職員と比べて、有意に低値であった。また、その他の局所反応についても、入所者での発現頻度は、職員と比べて、有意に低値であった。全体的に、疼痛以外の局所反応は、1回目接種後よりも2回目接種後の発現頻度が高かった（図2）。

ワクチン接種後の全身反応の発現頻度を図3に示す。全身反応についても、接種後48時間以内がピークであり、48時間～1週間にはその半数以上が軽快した。また、全体的に、いずれの症状も、1回目接種後よりも2回目接種後の発現頻度が高かった。全身反応の中では、倦怠感と筋肉痛が最も多く、倦怠感に関しては、1回目接種後で職員の30%、2回目接種後で職員の67%に認めたが、入所者では1回目接種後で1%、2回目接種後で4%であり、職員と比べて、有意に低値であった。発熱（37.5度以上）や頭痛に関しても、2回目接種後で職員の約1/3に認めたが、入所者では数%に認めたのみであった。その他の症状についても、入所者での発現頻度はわずかであり、職員での発現頻度の方が、有意に高かった。

D. 考察

介護老人保健施設の入所者は、高齢で基礎疾患を有する者が多いため、新型コロナウイルス感染症に罹患すると重症化するリスクが高い。重症化のリスクを軽減させるため、ワクチン接種が進められているが、本研究の結果、施設入所高齢者におけるワクチン2回接種後の抗体価は、職員の約1/4であり、職員に比べて有意に低いことが明らかとなった。また、接種半年後には、入所者・職員とも抗体価の減衰が見られ、Abbott社で接種後の約1/10、Roche社で接種後の約半分に低下している。接種半年後の時点で、FDA基準による回復者血清での高力価と同等の抗体価を保有する者の割合は、Abbott社の試薬による測定で職員30%、入所者4%、Roche社の試薬による測定で職員89%、入所者41%である。

2022年2月現在、日本ではオミクロン株による流行が拡大しており、高齢者施設でのクラスターも散見される。2021年12月より、日本でも、2回目接種から8ヵ月を経過した者を対象として、3回目接種が開始されている。また、医療従事者や高齢者施設入所者については、2回目接種から6ヵ月を経過した者への前倒し接種も進められているが、本研究の結果を見ても、施設入所高齢者に対する3回目接種は特に早急に進めるべきであり、前倒し接種の判断を支持する結果であると考えられる。

新型コロナウイルスワクチンの安全性に関しては、多くの研究で、接種部位の疼痛の頻度が高いこと、接種翌日に約1/3で発熱等の全身症状を認めることが報告されているが、本研究対象者においても同様の傾向を認めた。表3に、日本で先行接種された医療従事者におけるワクチン安全性研究の結果²⁾と本研究の結果を比較した。本研究における職員での局所反応や全身反応の発現頻度は、日本で先行接種された医療従事者2万人調査での発現頻度とほぼ同様であったが、施設入所高齢者における局所反応や全身反応の発現頻度は明らかに低頻度である。また、そのほとんどがGrade 1の軽症であり、施設入所高齢者におけるワクチンの安全性は高いと考える。

しかし、本研究における施設入所高齢者の安全性評価には、以下の限界点がある。施設入所高齢者の中には、認知症を有する者も含まれるため、入所者の副反応は、職員が診察または聞き取りを行うことにより情報収集を行った。このため、発熱、下痢、

接種部位の発赤、腫脹、硬結など他覚的所見については信頼性が高いが、接種部位の疼痛、搔痒感、全身倦怠感、頭痛、関節痛、筋肉痛などの自覚的所見については入所者の訴えがなければ「なし」に分類されている可能性がある。従って、このことが入所者における副反応の発現頻度が低かったことの一因となっている可能性が考えられる。

E. 結論

施設入所高齢者における新型コロナウイルスワクチンの免疫応答は、職員に比べて、明らかに低い。また、接種半年後には、入所者・職員とも抗体価の減衰が見られ、追加接種の必要性を支持する結果であった。一方、ワクチンの安全性に関しては、入所者・職員とも入院を要する重篤な有害事象を報告した者はなく、ワクチンの忍容性を確認した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 大藤さとこ、吹田安佐詠、笠松彩音、近藤亨子、仲田裕行、城戸康年、中釜悠、小西絢子、迎恵美子、松本一寛、松浦知香、加瀬哲男、掛屋弘、福島若葉、廣田良夫. 高齢者施設入所者および職員における新型コロナウイルスワクチンの免疫原性. 第31回日本ワクチン学会学術集会 (2021年12月、軽井沢)
- 2) 大藤さとこ. 新型コロナウイルスワクチンの有効性に関する疫学的検討: Antibody efficacyの側面から. 第31回日本ワクチン学会学術集会 (2021年12月、軽井沢)
- 3) 大藤さとこ、吹田安佐詠、笠松彩音、城戸康年、中釜悠、掛屋弘、近藤亨子、仲田裕行、小西 絢子、迎恵美子、松本一寛、松浦知香、加瀬哲男、福島若葉、廣田良夫. 高齢者施設入所者・職員での新型コロナウイルスワクチンの免疫原性: 中間解析結果その2. 第32回疫学会学術総会 (2022年1月、Web)
- 4) 吹田安佐詠、大藤さとこ、笠松彩音、近藤亨子、仲田裕行、城戸康年、中釜悠、小西絢子、迎恵美子、松本一寛、松浦知香、加瀬哲男、

掛屋弘、福島若葉、廣田良夫. 高齢者施設入所者・職員での新型コロナウイルスワクチンの免疫原性に関する検討：中間解析結果その1. 第32回日本疫学会学術総会（2022年1月、Web）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

参考文献

- 1) FDA. Tests acceptable for use in the manufacture of VOCID-19 convalescent plasma with high titers of nati-SARS-CoV-2 antibodies. <https://www.fda.gov/media/141477/download> [Accessed January 17, 2022].
- 2) 伊藤澄信ら. ファイザー社ワクチン初回接種者に対する3回目接種後中間報告(2). <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000885037.pdf> [Accessed February 3, 2022].

表1. 副反応の重症度

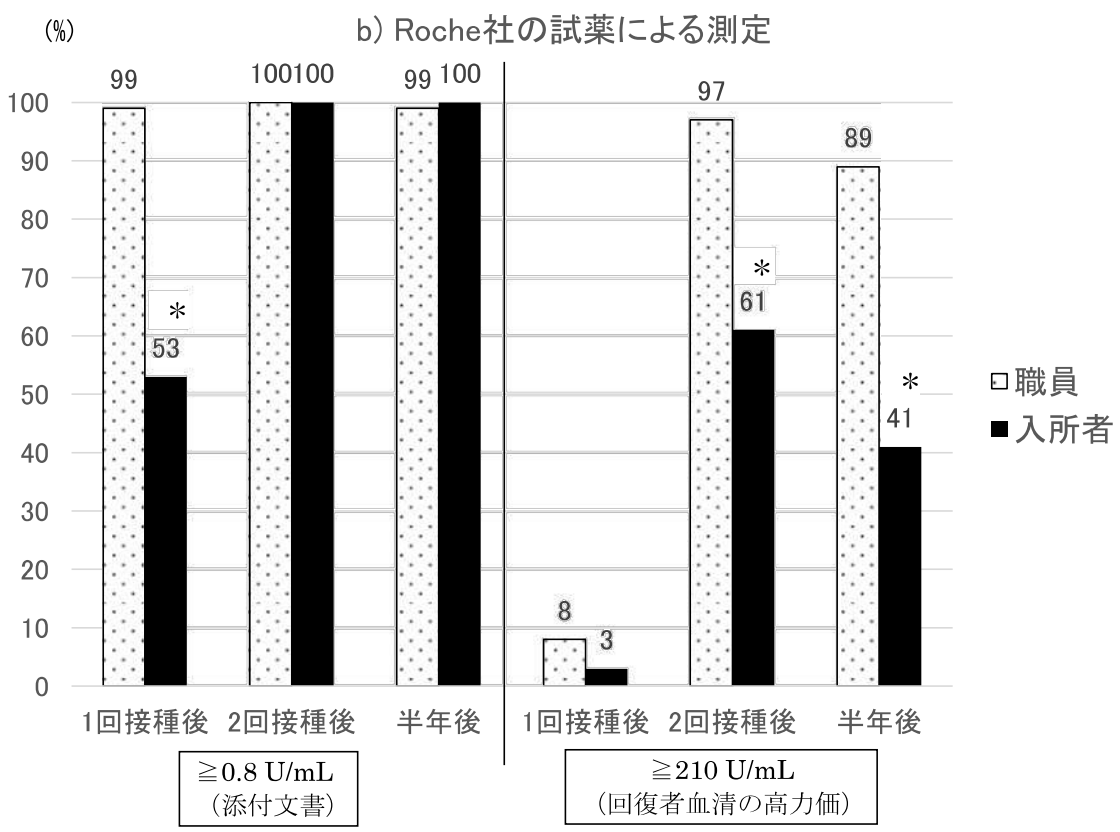
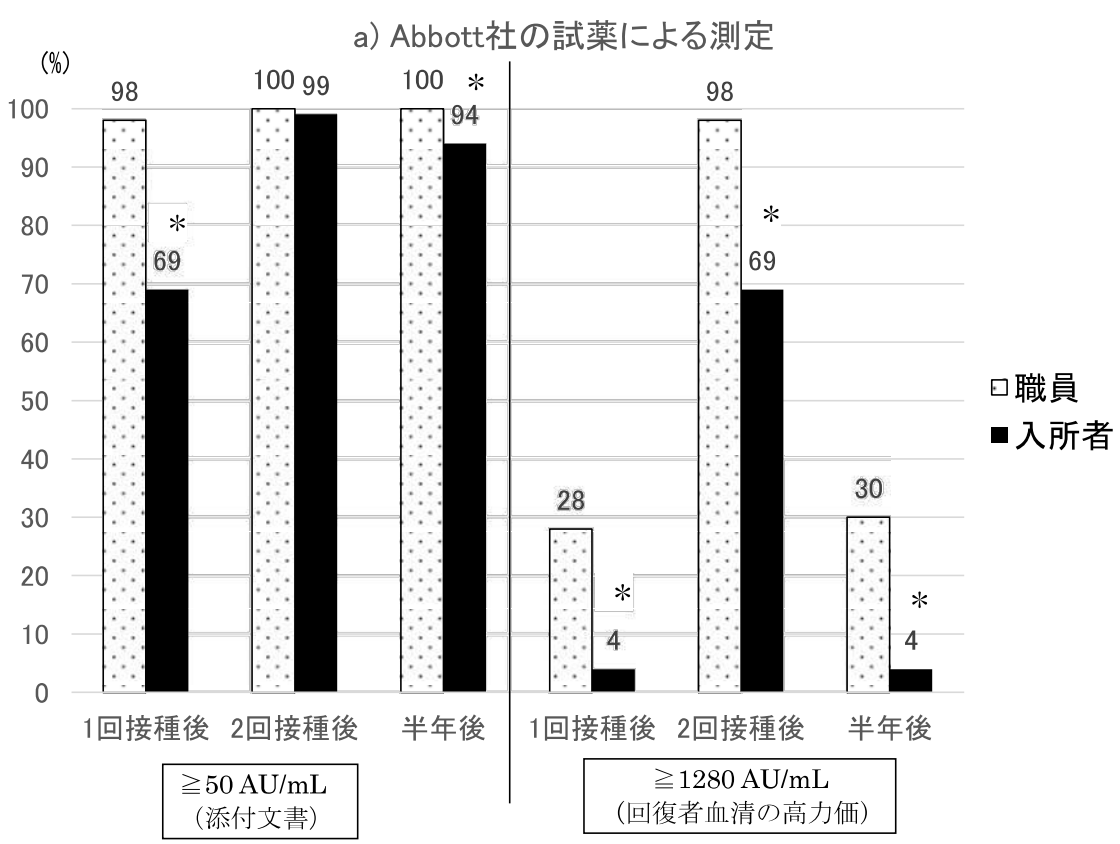
	Grade 1	Grade 2	Grade 3
局所の発赤・腫脹・しこり	数センチ以内	ひじ～肩の範囲	ひじ・肩を超える
局所の痛み・かゆみ・熱感+発熱・発疹を除く全身症状	日常生活に支障なし	日常生活に支障あり	日常生活ができない
発熱	37.5～38.4℃	38.5～38.9℃	39.0℃以上
発疹	薬は不要	薬が必要	薬が必要で、痛み・潰瘍・落屑もあり

表2. 施設入所者・職員の新型コロナウイルスワクチン接種に対する抗体応答*

測定試薬 対象	人数	幾何平均抗体価（95%信頼区間）				上昇倍数		
		接種前 (S0)	1回接種後 (S1)	2回接種後 (S2)	半年後 (S3)	1回目 (S1/S0)	2回目 (S2/S1)	半年後 (S3/S2)
Abbott 社								
職員	155	0.9 (0.7-1.2)	727 (601-879)	8441 (7538-9453)	825 (734-928)	810	12	0.10
入所者	80	1.1 (0.8-1.6)	81 (54-123)	2363 (1804-3096)	284 (224-361)	72	29	0.12
		P=0.62	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P=0.01
Roche 社								
職員	155	0.4 (0.4-0.4)	37 (30-46)	937 (812-1080)	510 (438-594)	92	25	0.55
入所者	80	0.4 (0.4-0.4)	2 (1-3)	272 (197-377)	150 (117-192)	5	130	0.55
		P=0.48	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P=0.50

* 対象者間比較のP値は、Wilcoxonの順位和検定にて算出

図1. 施設入所者・職員の新型コロナウイルスワクチン接種後の抗体保有状況
 *P<0.05 (職員 vs 入所者)



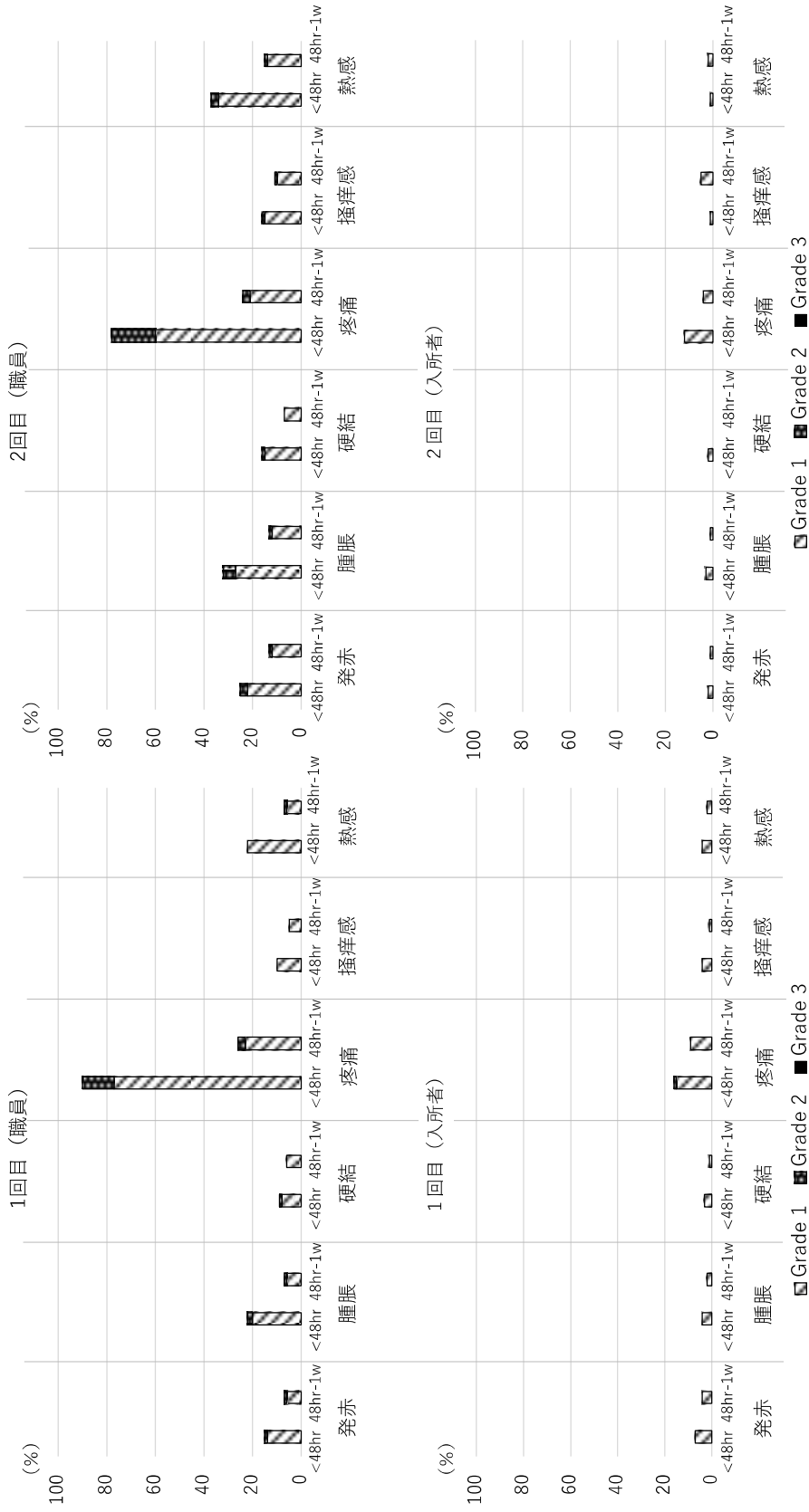


図2. 施設入所者・職員の新型コロナウイルスワクチン接種後の局所反応

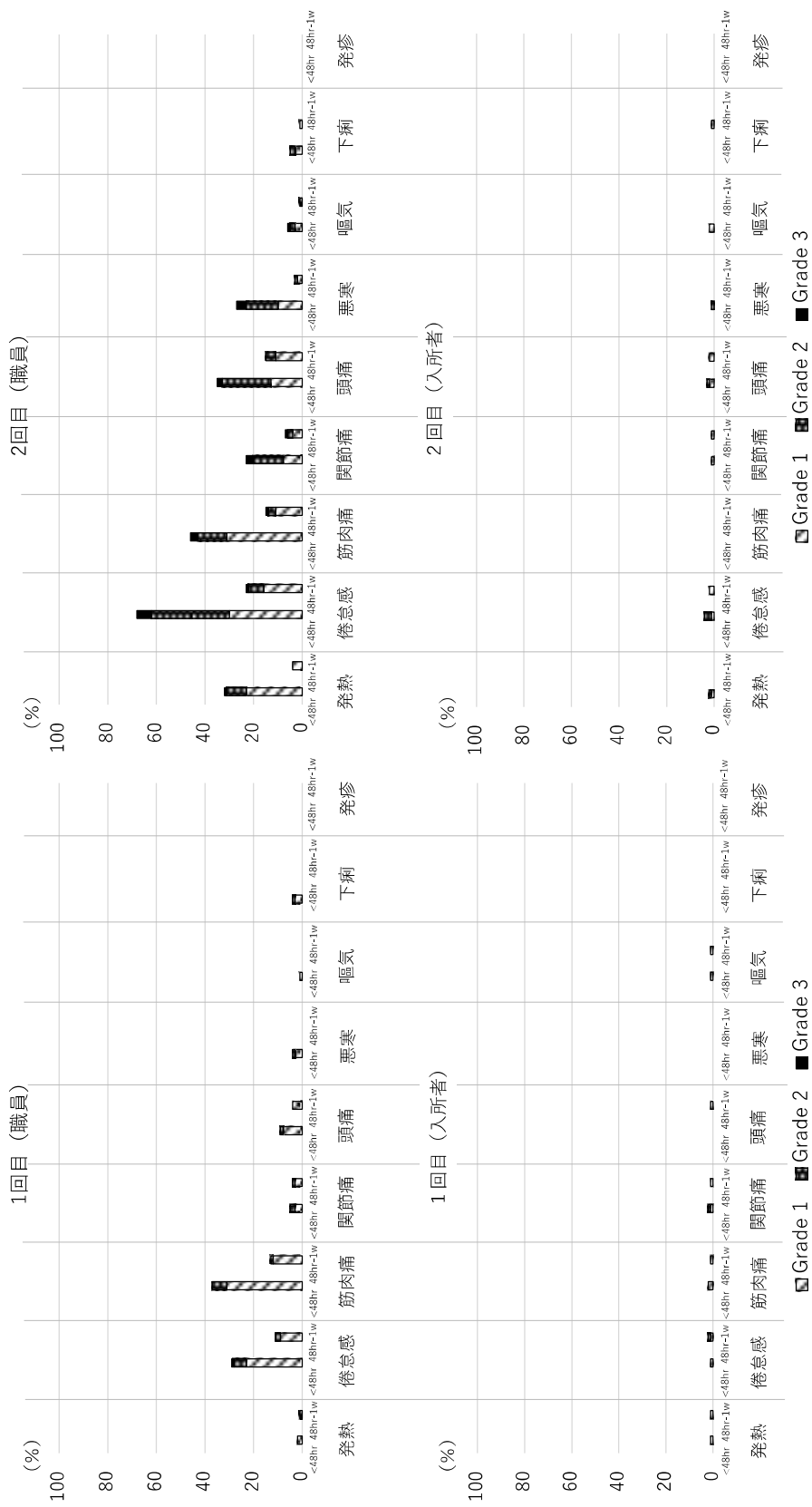


図3. 施設入所者・職員の新型コロナウイルスワクチン接種後の全身反応

表 3. 施設入所者・職員の新型コロナウイルスワクチン接種後の副反応

	職員 159 人		入所者 96 人		医療従事者 2 万人調査 ^a	
	1 回目	2 回目	1 回目	2 回目	1 回目	2 回目
局所反応						
発赤	15%	25%	7%*	2%*	14%	16%
痛み	90%	77%	16%*	11%*	92%	90%
腫脹	23%	33%	4%*	3%*	12%	14%
硬結	9%	15%	3%	2%*	11%	10%
熱感	22%	38%	4%*	1%*	13%	19%
かゆみ	9%	16%	4%	1%*	8%	12%
全身反応						
発熱	2%	28%	1%	2%*	3%	38%
倦怠感	30%	67%	1%*	4%*	23%	69%
頭痛	10%	35%	0%*	3%*	21%	53%

^a 伊藤澄信ら. ファイザー社ワクチン初回接種者に対する 3 回目接種後中間報告 (2) .

<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000885037.pdf> [Accessed February 3, 2022].

*P<0.05 (職員 vs 入所者)