

## 6 か月から 4 歳以下の乳幼児における新型コロナワクチンの有効性評価： インフルエンザウイルス・新型コロナウイルス（オミクロン株）混合流行期の 検査陰性デザインによる症例対照研究

研究分担者 原 めぐみ 佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野  
研究協力者 太田ゆう子 おおたゆうこ小児科  
研究協力者 総崎 直樹 おおたゆうこ小児科  
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

佐賀市在住の 6 か月から 4 歳の乳幼児を対象に新型コロナワクチン（起源株）の COVID-19（Omicron 株）発症に対する有効性を検討した（オミクロン株 BA.5- 系統とインフルエンザの混合流行期 [2022年12月1日から2023年7月8日]、検査陰性デザイン症例対照研究）。COVID-19様疾患で小児科クリニックを受診した 6 か月から 4 歳の患者全員に検査（12月27日までは PCR 検査、調査地域でのインフルエンザ流行開始の12月28日以降は SARS-CoV2 とインフルエンザ抗原による同時迅速診断）を実施した。PCR 検査または抗原検査で陽性を症例（56人、新型コロナワクチン接種者 2 人 [3.6%]）、陰性を対照（367人、同 [1.4%]）と定義した。症候性 COVID-19に対するワクチン接種のオッズ比と 95%信頼区間は、2.68(0.66-7.29) であった。調査期間中の佐賀市における 6 か月から 4 歳のワクチン接種率は 4 %、症例のワクチン接種率 3.6% とから、Case-population method によるワクチン有効率は、10.4% と推計された。ワクチン接種率が低く有効率評価のために必要なサンプルサイズが得られなかったことに加え、インフルエンザとの混合流行、診断方法の混在、軽症例の受診などの影響のため研究が困難であった。

### A. 研究目的

ファイザー社製の新型コロナワクチン、BNT162b2 メッセンジャーRNA (mRNA) 一価ワクチン (Pfizer, New York; BioNTech, Mainz, Germany) の 5 ~ 11 歳児への使用は、日本では 2022 年 3 月に投与量 0.2 ml を 2 回で初回接種が開始された。我々は、佐賀市在住の 5 ~ 11 歳の小児を対象に新型コロナワクチンの Omicron 株に対する有効性を検査陰性デザイン症例対照研究で検討した。2 回接種後 3 カ月以内の有効率は 72% (24%-89%) であったが、3 カ月以降は低下し有意な有効率は検出されなかった。小児に対する新型コロナワクチンのオミクロン株に対する有効率は中等度であり効果の持続期間は 3 カ月以内であると示唆されることを報告した。

同ワクチンの 6 か月から 4 歳児への初回接種については、2022 年 10 月 24 日より、起源株 1 価ワクチンが投与量 0.2 ml を 3 回で開始されたが、この年齢層の小児における有効率を評価した研究はほ

とんど報告されていない。

本研究の目的は、日本におけるオミクロン株流行期に 6 か月から 4 歳の乳幼児において、一価 mRNA ワクチンの症候性 COVID-19 を予防する効果を評価することである。

### B. 研究方法

2022 年 12 月 1 日から 2023 年 7 月 8 日の期間において佐賀市内の小児科クリニックにおいて検査陰性デザインによる症例対照研究を行った。発熱、頭痛、倦怠感、咳、鼻水、喘鳴、下痢、咽頭痛、食欲不振、味覚障害、嗅覚障害などの COVID-19 様症状を呈し小児科を受診した 6 か月から 4 歳の全患者に対し、鼻咽頭スワブを採取し、SARS-CoV2 RT-PCR assay (2022 年 12 月 1 日から 27 日まで)、または抗原検査 (2022 年 12 月 28 日から 2023 年 7 月 8 日) を実施した。結果が陽性であった患者を症例とし、陰性であった患者を対照とした。調査期

間中はオミクロン株 BA.5- 系統とインフルエンザ (2022年12月28日以降) の混合流行期であった。小児科医が、患者およびその保護者に調査の目的・内容および調査協力の条件を説明し、協力を依頼した。小児および保護者が研究協力に同意した場合、アンケートを配布し、患者が治癒した時点で回答して事務局へ返送するよう依頼した。

(倫理面への配慮)

本試験の実施計画は、佐賀大学倫理委員会の承認を得た (承認番号 R3-60)。

### データ収集

保護者は、子どもの性別、生年月日、居住地、体重、身長、基礎疾患 (気管支喘息、食物アレルギー、てんかん、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、心臓疾患、腎臓疾患、消化器疾患、その他) についての質問票に回答した。また、肺炎歴、全身状態、受動喫煙歴、身体活動、睡眠、食習慣、外出頻度、学校・保育園への通学、学歴、出生時体重、血液型、同居家族、兄弟姉妹、居住空間の広さ、周囲に COVID-19感染者がいるかどうか、個人防護のための健康行動・対策 (マスク着用、帰宅時の20秒以上の手洗い、塩素系・エタノール系消毒剤の使用、物理的距離の確保、家庭内換気、5人以上での食事の回避、COVID-19情報の定期入手) を実施しているかどうかを調査した。ワクチン接種歴は、ワクチン接種証明書に基づき、ロット番号、接種回数、接種日を回答してもらった。症例は COVID-19の症状について報告した。PCR 検査の結果や診断日についてはカルテで確認した。 $\alpha=0.05$ /変数数 (20項目) $=0.0025$ 、 $\beta=0.20$ 、有効率 $=50-70\%$ 、対照者のワクチン接種率 $=20\%$ と仮定し、必要サンプルサイズは107~260例であった。

### 統計解析

ロジスティック回帰モデルを用いて、ワクチン接種の症候性 COVID-19、ならびにインフルエンザに対するオッズ比 (OR) と95%信頼区間 (CI) を算出した。統計解析に市販のソフトウェア (ver.9.4 for Windows; SAS Institute, Cary, NC, USA) を使用した。

### C. 研究結果

2022年12月1日から2023年7月8日の間にク

リニックに COVID-19様症状で受診した6か月以上4歳以下の乳幼児470人のうち423人が調査に参加した (協力割合90%)。調査期間の内2022年12月28日以降は地域でのインフルエンザ流行期となったため、診断はPCR 検査から、インフルエンザと SARS-CoV2 の抗原の同時迅速診断となった。PCR 検査は116人、抗原検査は307人に実施し、それぞれ34人、22人が陽性であった。PCR または抗原検査で陽性者56人を症例、陰性者367人を対照とした。症例群のワクチン接種者は2人 (接種割合3.6%) であった。接種回数は1回接種1人、2回接種1人であり、ファイザー社ワクチンによる6か月から4歳以下の乳幼児の初回接種回数である3回を完了していた者はいなかった。対照群のワクチン接種者は5人 (接種割合1.4%) であった。接種回数は1回接種1人、2回接種3人、3回接種1人であった。また、同時流行のインフルエンザについての診断結果は、307人の検査に対し陽性22人、陰性285人であり、ワクチン接種者数 (割合) はそれぞれ5人 (22.7%)、81人 (28.4%) であった (図1)。

1回以上接種した場合を接種ありとし、症候性 COVID-19ならびにインフルエンザに対するワクチン接種のオッズ比と95%信頼区間を算出したが有意な関連は検出されなかった (表1)。

検査陰性デザインによる症例対照研究による有効率の評価ができなかったために、Case-population method (Screening method) を用いて有効率の推計を試みた。症例は3回接種完了していた者がいなかったため、ワクチン接種率は、1回でも接種した割合の3.6%とした。調査期間中の6か月から4歳以下の佐賀市のワクチン接種率4%より、 $VE = \{0.04 - 0.036 / 0.04(1 - 0.036)\} \times 100 = 10.4$  (%) と推計された。

### D. 考察

6か月から4歳児を対象とした検査陰性デザインによる症例対照研究を実施した。同年齢の乳幼児の COVID-19ワクチン接種率が低かったことによるサンプルサイズの増大に対応できなかった点、インフルエンザとの混合流行のため SARS-CoV2 の症例が少なかった点、診断方法の混在、軽症例の受診などの影響によって十分な評価ができなかった。

一般に PCR 検査は抗原検査よりも感度が優れている。本研究では、インフルエンザの混合流行前の期間では PCR 検査実施116人中、陽性は34人、陽

性割合 29.3%であったのに対し、混合流行期では抗原検査実施 307 人中、陽性は 22 人、陽性割合 7.2%であった。これは、SARS-CoV2 の流行自体が小さかったことに加え、PCR 検査に比べて抗原検査の感度が低いことも影響した可能性が示唆された。

Case-population method で推計したワクチン有効率は 10.4%と我々が 5 歳から 11 歳の小児を対象にオミクロン期に評価した 2 回接種の有効率 50%よりも低かった。理由として、6 カ月から 4 歳以下の乳幼児の初回接種完了の回数は 3 回必要であるが、本研究では症例のうちワクチン接種した者自体が少なく、3 回完了接種完了はなかったため、1 回でも接種していた場合を接種ありとした影響と考えられる。本研究では Case-population method による有効率の推計も試みたが、サンプルサイズが不十分のため正しく評価ができていない可能性がある。その他、受診症例に軽症例が多いことも影響していると考えられる。COVID-19 パンデミック以降、熱発時に保育園や親の職場からの勧奨を受け受診している例が増えている。受診動機の変化が、初期医療機関における検査陰性デザインによる症例対照研究の適正な実施を難しくしている可能性が考えられた。乳幼児の COVID-19 ワクチン有効性に関しては、入院や救急外来受診など、より重症なアウトカムに絞った多施設共同研究による評価が必要と思われる。

## E. 結論

本邦の 6 カ月から 4 歳の乳幼児において、オミクロン株 SARS-CoV2 とインフルエンザの混合流行期に症候性 COVID-19 に対する一価 BNT162b2 ワクチン接種の有効率の評価を試みた。ワクチン接種率が低く有効率評価のために必要なサンプルサイズが得られなかったことに加え、インフルエンザとの混合流行、診断方法の混在、軽症例の受診などの影響のため十分な評価ができなかった。

## 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 :

- 1) Hara M, Ohta Y, Fusazaki N, Hirota Y. Effectiveness of BNT162b2 vaccine against symptomatic SARS-CoV-2 infection in children aged 5–11 years in Japan during

Omicron variant predominate periods. *Journal of Epidemiology* (in press).

### 2. 学会発表 :

- 1) Hara M, Ohta Y, Fusazaki N, Hirota Y. The test-negative design case-control study of the effectiveness of BNT162b2 vaccine against symptomatic SARS-CoV-2 infection in children aged 5–11 years in Japan during Omicron variant predominate periods. 17th Vaccine Congress (2023 年 9 月、グラスゴー)
- 2) 原めぐみ、太田ゆう子、総崎直樹、廣田良夫. オミクロン株流行期の TND による症例対照研究 : 小児における新型コロナワクチン (1 価) 2 回接種の有効性. 第 27 回日本ワクチン学会学術集会 (10 月、静岡)

## 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

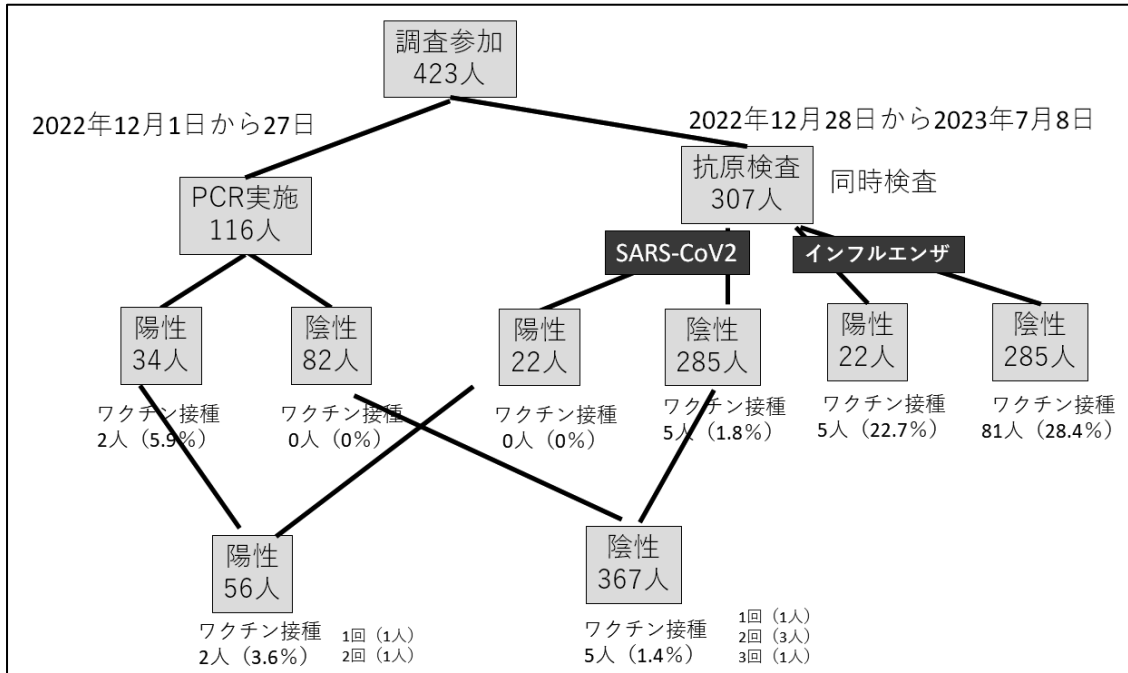


図 1. 調査実施状況

表 1. ワクチン接種の粗オッズ比

		Case (n=56)	Control (n=367)	粗OR	95%CI
<b>PCRまたは抗原検査で判定(COVID-19)</b>					
ワクチン接種	なし	54	362	1	
	あり	2	5	2.68	(0.66-7.29)
<b>PCRで判定(COVID-19)</b>					
ワクチン接種	なし	32	82	1	
	あり	2	0	****	
<b>抗原検査で判定 (COVID-19)</b>					
ワクチン接種	なし	22	280	1	
	あり	0	5	****	
<b>抗原検査で判定 (インフルエンザ)</b>					
ワクチン接種	なし	17	204	1	
	あり	5	81	0.76	(0.29-1.99)