

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

新型コロナワクチンの有効性に関する症例対照研究：
症状に対する効果の検討

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 福岡 麻美 佐賀県医療センター好生館 感染制御部
研究協力者 坂本雄一郎 佐賀大学医学部救急医学講座
研究協力者 平川 慧 佐賀県健康福祉部医務課
研究協力者 荒瀬 泰子 福岡市
研究協力者 古江 健樹 福岡市保健福祉局 新型コロナウイルス感染症対策課
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

2021年6月から9月にかけて佐賀県内の感染症指定病院、大学附属病院、ホテル療養施設および、福岡市の協力を得て多施設症例対照研究を実施した。COVID-19にて入院・入所、または、PCR検査で陽性の患者を症例とし、対照は、症例の濃厚接触者としてPCR検査を受け、結果が陰性だった者から選出することとし、両群の新型コロナワクチン接種状況、および、基本特性、社会経済因子、生活習慣や生活環境などについては自記式アンケートで調査した。新型コロナワクチン接種歴については、接種済証で確認した。登録した症例398人（男：208人、女190人、平均年齢：41.7±14.7）について、発症から4週間後のCOVID-19症状を調査票にて把握し、COVID-19のワクチン接種状況を有症状症例（372例）と無症状症例（6例）で比較検討した。有症状者の主な症状は、発熱（78.4%）、疲労（78.4%）、咳（74.4%）、味覚・嗅覚障害（62.8%）、異常な筋肉痛（53.0%）であった。2回接種後のブレイクスルー感染の各症状に対するワクチン接種の調整オッズ比は、疲労感、目や口の渇きに対して0.2程度、発熱、不眠、息切れに対して0.3程度、異常な筋肉痛、味覚・嗅覚障害に対して0.4程度と有意に低かった。さらに、ワクチン非接種例に比べ、ブレイクスルー感染では呈する症状の数が少なく、症状が4～6症状、7～8症状、9症状以上に対する2回接種の調整オッズ比は、0.13(95%CI: 0.04～0.49)、0.11(95%CI: 0.03～0.40)、0.04(95%CI: 0.01～0.25)であった。新型コロナワクチンは感染や発症を防御することに加え、発病後の症状を抑制することが示された。

A. 研究目的

SARS-CoV-2の感染に対する有効性の高いワクチンが開発され、世界的に利用可能となったが¹⁻⁴、ワクチン後の感染、いわゆるブレイクスルー感染が起りえる⁵。その原因として、ワクチンに対する免疫反応低下に関連する個人要因⁶、ワクチン接種後に得られた免疫の減衰による感染防御力の低下⁷⁻¹⁰、新変異株の出現などのウイルス要因¹¹などが挙げられる。また、SARS-CoV-2感染者のPCR検体におけるウイルス量は、無症状者よりも有症状者の方が高いことや^{12, 13}、ブレイクスルー感染は未接種者が感染した場合よりもウイルス量が少ないこと、

増加しても急速に低下することなどが報告されており¹³⁻¹⁵、未接種感染に比べて感染伝播の可能性は低いと考えられている。症状に関しては、ブレイクスルー感染はワクチン未接種者の感染に比べ、重症化による入院や死亡のリスクが低いことが報告されているが^{16, 17}、軽症から中等症のSARS-CoV-2感染者の症状については、限られた報告しかない。ブレイクスルー感染では諸症状の出現頻度が低く^{18, 19}、症状の数も少ないと報告されている。興味深いことに、発症1週間目に5つ以上の症状を経験したCOVID-19患者は、long COVID-19の発症リスクが約3.5倍高いと報告されている²¹。Long COVIDの

明確なメカニズムはまだ不明であるが、持続的なウイルスの残存や循環するウイルス断片の役割が疑われている²²。

COVID-19 ワクチンが感染後の症状発現や発現する症状の数に影響を与えるかどうかは、これまであまり明らかにされていない。本研究では、ブレイクスルー感染とワクチン未接種感染の症状の違いを明確にすることを目的とした。

B. 研究方法

研究デザインおよび参加者

αおよびδ変異型が主流後期の2021年6月4日から9月26日の間に実施したSARS-CoV-2感染およびCOVID-19関連入院に対するワクチン効果を評価するための症例対照研究²³の参加者のうち、PCR検査により診断された症候性または無症候性のSARS-CoV-2感染者(16歳以上)を本研究の対象とした。病院職員または保健所職員は、症例に研究の目的と内容、研究への協力の条件を伝えた。研究参加に同意した症例には、研究事務局から電話連絡の上、研究協力の詳細を説明し、研究資料と質問票を送付した。

データ収集

調査実施期間中の日本では、SARS-CoV-2感染者は14日間の入院または自宅やホテルへの隔離されていた²⁴。参加者は、症状が改善したとき、または隔離期間が終了したときに自記式質問票に回答し、郵便で事務局に返送するよう求められた。参加者が質問票を返送しない場合、事務局から電話による督促を行った。アンケートの内容は、人口統計、合併症、ライフスタイル、家族構成、個人的な健康予防行動・対策、ワクチン接種状況である。ワクチン接種者は、接種証明書に基づき、使用したワクチン(Pfizer-BioNTech: BNT162b2またはModerna: mRNA-1273)、ロット番号、接種回数、接種日についてアンケートに回答した。症例については、発熱、倦怠感、咳、味覚・嗅覚障害、頭痛、異常な筋肉痛、鼻水、下痢、息切れ、不眠、目や口の乾燥、胸痛、脱毛、霧視など、アンケートに答えるまでに経験した症状について情報を収集した。SARS-CoV-2感染者は、それぞれの症状について、「この症状はなかった」「以前はあったが、今はない」「現在この症状がある」のいずれかを選択し、回答した。

定義と結果

SARS-CoV-2感染者のうち、少なくとも1つの

症状について「過去にあったが、今はない」または「現在もある」を選択した者を有症状者、すべての症状について「全くない」を選択した者を無症状者と定義した。COVID-19の症状の有無、発熱、倦怠感、咳、味覚・嗅覚障害、頭痛、異常な筋肉痛、鼻水、下痢、息切れ、不眠、目や口の乾燥、胸痛、脱毛、脳霧、症状の数(0~14)をアウトカムとした。

統計解析

有症状例と無症状例の特徴をカイ二乗検定またはフィッシャーの正確検定で比較した。各症状の有無は、ワクチン接種回数に応じて比較し、カイ二乗検定で検定した。多変量ロジスティック回帰モデルを用いて、各症状および症状数に対するワクチン接種のオッズ比(OR)を95%信頼区間(CI)とともに算出した。性、年齢(10歳間隔)、現在のアルコール飲酒、家族の通勤・通学時間を共変量とした。すべての分析は、市販のソフトウェア(ver.9.4 for Windows; SAS Institute, Cary, NC, USA)を用いて行った。

(倫理面への配慮)

研究計画書は佐賀大学倫理委員会の承認を得た(承認番号R2-39、R3-28)。

C. 結果

調査期間中、398名のSARS-CoV-2感染者(男性:208名、女性:190名、平均年齢:41.7±14.7歳)を登録し、解析対象とした。そのうち372例(93.5%)が有症状であり、26例(6.5%)が無症状であった。PCR検査実施日からアンケート回答日までの平均期間は26.9日(標準偏差は8.4)であった。

表1に調査対象者の特徴を示した。有症者は無症状者に比べ、ワクチン接種歴、現在の飲酒習慣が有意に少なく、20~49歳の年齢層、通勤・通学している同居家族がいることが有意に多く認められた。

図1は、PCR検査日から問診票回答日までの日数が7日以内、8日以上28日以内、28日以上の場合の症例について、症状の推移を示したものである。発熱は多いが、他の症状より早く消失していた。疲労感、咳、頭痛もよく見られる症状で、時間とともに減少したが、1ヶ月以降も続くものもあった。味覚や嗅覚の喪失は、出現後その割合は減少しなかった。脱毛や認知機能の低下は診断後8~28日目に出現したが、その割合は少なかった。

表2は、SARS-CoV-2感染症におけるワクチン

接種回数ごとの症状の割合を示したものである。本研究では、発熱(78.4%)、疲労(78.4%)、咳(74.4%)、味覚・嗅覚障害(62.8%)、頭痛(59.8%)、異常筋肉痛(53.0%)が最も多く報告された。発熱、疲労、味覚・嗅覚障害、頭痛、異常な筋肉痛、下痢、息切れ、不眠、目や口の乾燥があったCOVID-19患者は、COVID-19ワクチンの2回接種を受けた割合が有意に少なかった。

多変量解析では、ほぼすべての症状でワクチン2回接種の調整済みオッズ比の減少が検出されたが、鼻水に対しては検出されなかった。ワクチン未接種例との比較では、2回接種後のブレイクスルー感染症に対するオッズ比は、疲労感、目や口の渇きに対して0.2程度、発熱、不眠、息切れに対して0.3程度、異常な筋肉痛、味覚・嗅覚障害に対して0.4程度となった(表3)。

図2(a)は、SARS-CoV-2感染者の症状数の分布を示したものである。約半数の症例が6~9の症状を呈し、約10%のSARS-CoV-2感染症例が10以上の症状を呈していた。ワクチン接種例は、症状数の増加とともにその割合が減少した(図2(b))。

ワクチン未接種例に比べ、2回接種例は症状の数に対する調整済みオッズ比が低かった(表4)。この関連は、4つ以上の症状を持つ症例で強固であった。4~6症状、7~8症状、9症状以上に対する2回接種の調整オッズ比は、0.13(95%CI:0.04~0.49)、0.11(95%CI:0.03~0.40)、0.04(95%CI:0.01~0.25)であった。

D. 考察

日本におけるSARS-CoV-2 α 型と δ 型の流行時、mRNA COVID-19ワクチンを2回接種した症例は、接種していない症例に比べ、症状が有意に軽微であったことが判明した。ブレイクスルー感染では、疲労感、目や口の渇き、不眠、発熱、息切れ、異常な筋肉痛、味覚・嗅覚障害などの症状が非ワクチン接種例より少なく、さらに、症状の総数も少なかった。

先行研究の報告¹⁸⁻²⁰と同様に、2回接種者は、ワクチン未接種に比べ、症状発現のリスクが有意に低いことがわかった。Antonelliらは、2020年12月8日から2021年7月4日にかけて、英国で携帯電話アプリを用いたコミュニティベースの調査を実施し、ワクチン接種後のSARS-CoV-2感染は、ワクチン未接種感染と比較して、入院や発病1週間目の症状が5つ以上ある者の割合が低かったと報告

している²⁰。彼らの全年齢層での研究では、発熱、嗅覚障害、疲労、5つ以上の症状に対する2回接種の調整オッズ比はそれぞれ0.27(95%CI:0.22-0.33)、0.34(95%CI:0.27-0.43)、0.41(95%CI:0.33-0.49)および0.69(95%CI:0.51-0.94)であり、本研究と同様の傾向が見られた。米国で実施された研究においても、ブレイクスルー感染は被接種者の感染よりも、臨床症状が軽く、罹病期間が短く、医療機関受診割合が低く、ウイルス量が低かったと報告されており、デルタ株の感染による発熱や寒気に対する2回接種のオッズ比は0.39(95%CI:0.2-0.9)であった¹³。

5つ以上の症状に対するORについては、英国で行われた先行研究では、2回接種のオッズ比は0.51(95%CI:0.32-0.82)であり²⁰、本研究の方が0.1程度と小さかった。生物学的メカニズムは不明であったが、診断日から接種日までの平均期間が何らかの影響を及ぼしている可能性がある。2回目のワクチン接種日から診断日までの平均期間は、本研究では33.9日[標準偏差(SD)は32.0]であったが、英国の研究では51日(SD30)であった²⁰。ワクチンによる中和抗体量は、2回目の接種後3~4週間でピークに達し、徐々に減少することが報告されている²⁵。また、症候性COVID-19感染に対するワクチン効果は最終接種後1カ月でピークに達し、その後、時間依存的に減少することが報告されている⁸。したがって、本研究では感染に対する最終接種からの期間が短いため、5症状以上の症例に対するオッズ比が低くなっている可能性がある。

システマティックレビューやメタアナリシスでは、高齢になるほどCOVID-19の重症化しやすいことが報告されているが²⁶、有症状者の発症と年齢の関連性を評価した研究は少ない。田畑らは、クルーズ船ダイヤモンド・プリンセス号のSARS-CoV-2感染者の特徴を有症者と無症者で比較し、性差、年齢差はないと報告した²⁷。一方、Leulsegedらは2020年8月から9月にかけてエチオピアで調査を行い、高齢が有症状感染と関連していると報告している²⁸。本研究では、無症状症例よりも有症状症例において、高齢ではなく30-49歳の割合が大きかったが、ワクチン接種の有無で調整するとこの関連は消失した。日本では、ワクチン接種率が中年層よりも高齢層で高く、そのため中年層で有症状者が多かったと考えられた。

本研究の特徴は、症状の有無にかかわらず、

SARS-CoV2 感染者と濃厚接触したすべての者に対して積極的に PCR 検査を実施することによって、症例を登録した点である²³。この研究デザインにより、有症状者と無症状者の両方に関する情報を収集することが可能となった。第二に、臨床症状は診断日から報告日までの様々な間隔から収集された点である。一般に診断日にデータを収集する検査陰性デザインの症例対照研究とは異なり、我々の症例対照研究は、診断日以降の初期段階だけでなく、診断日から後期段階でも情報を収集した。また、このデザインは、PCR 検査が陰性であったが、隔離中に陽性となった濃厚接触者の誤判定を減らすことができた。

この研究にはいくつかの限界がある。第一に、参加者バイアスが存在する可能性がある。我々は PCR 診断されたすべての症例に本研究への参加を依頼し、症例の 65% が参加した²³。もし、重症例の参加率が軽度から中等度の症例よりも低く、重症例がワクチン接種を受けていない場合、COVID-19 ワクチンのブレイクスルー感染に対する効果は過小評価されたかもしれない。第二に、サンプル数が限られているため、ウイルス系統やワクチン接種後の期間による層別解析が困難であった。第三に、統計モデルにおいていくつかの関連する交絡因子を調整したが、交絡因子が残存している可能性がある。第四に、自己申告の症状には思い出しバイアスが生じている可能性がある。

E. 結論

本研究により、日本での α 型および δ 型 SARS-CoV2 流行時に、mRNA COVID-19 ワクチン 2 回接種後のブレイクスルー感染症は、ワクチン未接種感染症例よりも症状が軽微であること、ならびに、症状数が少なかったことが明らかとなった。これらの結果は、COVID-19 の感染や発病のみならず、発病した場合の症状を抑制するためにワクチン接種を選択することの有用性を示している。

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
現在投稿中
2. 学会発表

原めぐみ、廣田良夫. 症例対照研究による新型コロナウイルスの有効性評価 (2021年6月~9月): 発症予防および症例の症状抑制に対する効果. 第26回日本ワクチン学会学術集会 (2022年11月26, 27日)

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

引用文献

1. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, Diemert D, Spector SA, Rouphael N, Creech CB *et al*: Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021, 384(5):403-416.
2. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Perez Marc G, Moreira ED, Zerbini C *et al*: Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020, 383(27):2603-2615.
3. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, Kovyrshina AV, Lubenets NL, Grousova DM, Erokhova AS *et al*: Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 2021, 397(10275):671-681.
4. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, Angus B, Baillie VL, Barnabas SL, Bhorat QE *et al*: Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021, 397(10269):99-111.
5. Butt AA, Khan T, Yan P, Shaikh OS, Omer

- SB, Mayr F: Rate and risk factors for breakthrough SARS-CoV-2 infection after vaccination. *J Infect* 2021, 83(2):237-279.
6. Tomalka JA, Suthar MS, Deeks SG, Sekaly RP: Fighting the SARS-CoV-2 pandemic requires a global approach to understanding the heterogeneity of vaccine responses. *Nat Immunol* 2022, 23(3):360-370.
 7. Andrews N, Tessier E, Stowe J, Gower C, Kirsebom F, Simmons R, Gallagher E, Thelwall S, Groves N, Dabrera G *et al*: Duration of Protection against Mild and Severe Disease by Covid-19 Vaccines. *N Engl J Med* 2022, 386(4):340-350.
 8. Feikin DR, Higdon MM, Abu-Raddad LJ, Andrews N, Araos R, Goldberg Y, Groome MJ, Huppert A, O'Brien KL, Smith PG *et al*: Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. *Lancet* 2022, 399(10328):924-944.
 9. Chemaitelly H, Tang P, Hasan MR, AlMukdad S, Yassine HM, Benslimane FM, Al Khatib HA, Coyle P, Ayoub HH, Al Kanaani Z *et al*: Waning of BNT162b2 Vaccine Protection against SARS-CoV-2 Infection in Qatar. *N Engl J Med* 2021, 385(24):e83.
 10. Shrotri M, Navaratnam AMD, Nguyen V, Byrne T, Geismar C, Fragaszy E, Beale S, Fong WLE, Patel P, Kovar J *et al*: Spike-antibody waning after second dose of BNT162b2 or ChAdOx1. *Lancet* 2021, 398(10298):385-387.
 11. Hacısuleyman E, Hale C, Saito Y, Blachere NE, Bergh M, Conlon EG, Schaefer-Babajew DJ, DaSilva J, Muecksch F, Gaebler C *et al*: Vaccine Breakthrough Infections with SARS-CoV-2 Variants. *N Engl J Med* 2021, 384(23):2212-2218.
 12. Blanquart F, Abad C, Ambroise J, Bernard M, Cosentino G, Giannoli JM, Debarre F: Characterisation of vaccine breakthrough infections of SARS-CoV-2 Delta and Alpha variants and within-host viral load dynamics in the community, France, June to July 2021. *Euro Surveill* 2021, 26(37).
 13. Network H-R, Thompson MG, Yoon SK, Naleway AL, Meece J, Fabrizio TP, Caban-Martinez AJ, Burgess JL, Gaglani M, Olsho LEW *et al*: Association of mRNA Vaccination With Clinical and Virologic Features of COVID-19 Among US Essential and Frontline Workers. *JAMA* 2022, 328(15):1523-1533.
 14. Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Katz R, Herzl E, Golan Z, Schreiber L, Wolf T, Nadler V, Ben-Tov A, Kuint J *et al*: Initial report of decreased SARS-CoV-2 viral load after inoculation with the BNT162b2 vaccine. *Nat Med* 2021, 27(5):790-792.
 15. Regev-Yochay G, Amit S, Bergwerk M, Lipsitch M, Leshem E, Kahn R, Lustig Y, Cohen C, Doolman R, Ziv A *et al*: Decreased infectivity following BNT162b2 vaccination: A prospective cohort study in Israel. *Lancet Reg Health Eur* 2021, 7:100150.
 16. Butt AA, Nafady-Hego H, Chemaitelly H, Abou-Samra AB, Khal AA, Coyle PV, Kanaani ZA, Kaleeckal AH, Latif AN, Masalmani YA *et al*: Outcomes Among Patients with Breakthrough SARS-CoV-2 Infection After Vaccination. *Int J Infect Dis* 2021, 110:353-358.
 17. Baltas I, Boshier FAT, Williams CA, Bayzid N, Cotic M, Afonso Guerra-Assuncao J, Irish-Tavares D, Haque T, Hart J, Roy S *et al*: Post-Vaccination Coronavirus Disease 2019: A Case-Control Study and Genomic Analysis of 119 Breakthrough Infections in Partially Vaccinated Individuals. *Clin Infect Dis* 2022, 75(2):305-313.
 18. Angel Y, Spitzer A, Henig O, Saiag E, Sprecher E, Padova H, Ben-Ami R: Association Between Vaccination With BNT162b2 and Incidence of Symptomatic and Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among Health Care Workers. *JAMA* 2021, 325(24):2457-2465.
 19. Rovida F, Cassaniti I, Paolucci S, Percivalle E, Sarasini A, Piralla A, Giardina F, Sammartino JC, Ferrari A, Bergami F *et al*: SARS-CoV-2 vaccine breakthrough infections with the

- alpha variant are asymptomatic or mildly symptomatic among health care workers. *Nat Commun* 2021, 12(1):6032.
20. Antonelli M, Penfold RS, Merino J, Sudre CH, Molteni E, Berry S, Canas LS, Graham MS, Klaser K, Modat M *et al*: Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *Lancet Infect Dis* 2022, 22(1):43-55.
 21. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, Pujol JC, Klaser K, Antonelli M, Canas LS *et al*: Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* 2021, 27(4):626-631.
 22. Mehandru S, Merad M: Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat Immunol* 2022, 23(2):194-202.
 23. Hara M, Furue T, Fukuoka M, Iwanaga K, Matsuishi E, Miike T, Sakamoto Y, Mukai N, Kinugasa Y, Shigyo M *et al*: Real-World Effectiveness of the mRNA COVID-19 Vaccines in Japan: A Case-Control Study. *Vaccines (Basel)* 2022, 10(5).
 24. Ministry of Health, Labour, and Welfare. 11 things you need to know NOW about COVID-19 [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.mhlw.go.jp/content/June2021.pdf]
 25. Naranbhai V, Garcia-Beltran WF, Chang CC, Berrios Mairena C, Thierauf JC, Kirkpatrick G, Onozato ML, Cheng J, St Denis KJ, Lam EC *et al*: Comparative Immunogenicity and Effectiveness of mRNA-1273, BNT162b2, and Ad26.COV2.S COVID-19 Vaccines. *J Infect Dis* 2022, 225(7):1141-1150.
 26. Li X, Zhong X, Wang Y, Zeng X, Luo T, Liu Q: Clinical determinants of the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021, 16(5):e0250602.
 27. Tabata S, Imai K, Kawano S, Ikeda M, Kodama T, Miyoshi K, Obinata H, Mimura S, Kodera T, Kitagaki M *et al*: Clinical characteristics of COVID-19 in 104 people with SARS-CoV-2 infection on the Diamond Princess cruise ship: a retrospective analysis. *Lancet Infect Dis* 2020, 20(9):1043-1050.
 28. Leulseged TW, Alemahu DG, Hassen IS, Maru EH, Zewde WC, Chamiso NW, Yegele KT, Abebe DS, Abdi FM, Minyelshewa EY *et al*: Factors associated with development of symptomatic disease in Ethiopian COVID-19 patients: a case-control study. *BMC Infect Dis* 2021, 21(1):759.

表 1. 対象者の特性 (n=398).

		Symptomatic case (n=372)		Asymptomatic case (n=26)		P-value
		n	%	n	%	
Vaccinated dose	0	273	73.4	13	50.0	0.002
	1	63	16.9	3	11.5	
	2	36	9.7	10	38.5	
Sex	Women	179	48.1	12	46.2	0.85
Area	Fukuoka city	355	95.4	26	100.0	0.31
Age group	16-19	21	5.6	1	3.8	0.038
	20-29	65	17.5	3	11.5	
	30-39	83	22.3	5	19.2	
	40-49	89	23.9	4	15.4	
	50-59	72	19.4	7	26.9	
	60-69	28	7.5	2	7.7	
	70-	14	3.8	4	15.4	
PCR test	June	3	0.8	0	0.0	0.553
	July	56	15.1	5	19.2	
	August	300	80.6	18	69.2	
	September	13	3.5	3	11.5	
Any comorbidity		88	23.7	8	30.8	0.41
Protective health behaviour						
	Wear a mask during contact with anyone	356	95.7	24	92.3	0.42
	Wash hands for over 20 s each time	225	60.5	17	65.4	0.68
	Use a hand sanitizer	335	90.1	23	88.5	0.24
	Keep over 1.5 m during contact with anyone	304	81.7	21	80.8	0.2
	Regular ventilation and disinfection	305	82.0	21	80.8	0.2
	Dinner for 5 or more people	22	5.9	0	0.0	0.22
	Obtain information on COVID-19 regularly	307	82.5	20	76.9	0.15
Lifestyle	Current smokig	96	25.8	6	23.1	0.16
	Current alcohol drinking	200	53.8	19	73.1	<0.001
Live in a single-family home		246	66.1	14	53.8	0.13
	I commute to work or school	294	79.0	21	80.8	0.2
	Family members commute to work or school	273	73.4	12.0	46.2	0.02

Chi-square test or Fisher's exact test.

表 2. ワクチン接種回数と COVID-19 の症状 (n=398).

	n		Vaccination dose						P-values
			0 (n=286)		1 (n=66)		2 (n=46)		
			n	%	n	%	n	%	
Fever $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$	312	78.4	236	82.5	52	78.8	24	52.2	<0.0001
Fatigue	312	78.4	244	85.3	46	69.7	22	47.8	<0.0001
Cough	296	74.4	218	76.2	47	71.2	31	67.4	0.155
Loss of taste or smell	250	62.8	198	69.2	33	50.0	19	41.3	<0.0001
Headache	238	59.8	183	64.0	35	53.0	20	43.5	0.0037
Unusual muscle pains	211	53.0	168	58.7	29	43.9	14	30.4	<0.0001
Runny nose	173	43.5	125	43.7	29	43.9	19	41.3	0.8048
Diarrhea	159	39.9	123	43.0	24	36.4	12	26.1	0.0243
Shortness of breath	156	39.2	124	43.4	22	33.3	10	21.7	0.0029
Insomnia	118	29.6	93	32.5	18	27.3	7	15.2	0.0177
Dry eyes and mouth	118	29.6	94	32.9	19	28.8	5	10.9	0.0044
Chest pain	116	29.1	94	32.9	14	21.2	8	17.4	0.0099
Hair loss	30	7.5	25	8.7	3	4.5	2	4.3	0.1747
Brain fog	28	7.0	20	7.0	7	10.6	1	2.2	0.546
Other	35	8.8	25	8.7	4	6.1	6	13.0	0.587
Any symptoms	372	93.5	273	95.5	63	95.5	36	78.3	0.0002
No symptom	26	6.5	13	4.5	3	4.5	10	21.7	

P<0.003 (Bonferoni correction)

表 3. クチン接種の各症状出現に対する調整オッズ比

	Vaccination dose						P for trend
	0 (n=286)		1 (n=66)		2 (n=46)		
	aOR*	95%CI	aOR*	95%CI	aOR*	95%CI	
Fever $\geq 37.5^{\circ}$	1	(reference)	1.08	(0.51-2.28)	0.33	(0.16-0.68)	0.009
Fatigue	1	(reference)	0.42	(0.21-0.84)	0.17	(0.08-0.37)	<0.001
Cough	1	(reference)	0.76	(0.40-1.47)	0.64	(0.30-1.35)	0.200
Loss of taste or smell	1	(reference)	0.6	(0.33-1.09)	0.37	(0.18-0.75)	0.003
Headache	1	(reference)	0.79	(0.43-1.43)	0.51	(0.25-1.02)	0.056
Unusual muscle pains	1	(reference)	0.73	(0.40-1.32)	0.36	(0.17-0.76)	0.007
Runny nose	1	(reference)	1.29	(0.71-2.34)	1.20	(0.60-2.42)	0.45
Diarrhea	1	(reference)	0.72	(0.40-1.30)	0.50	(0.24-1.05)	0.046
Shortness of breath	1	(reference)	0.64	(0.35-1.17)	0.33	(0.15-0.71)	0.003
Insomnia	1	(reference)	0.69	(0.37-1.32)	0.32	(0.13-0.79)	0.009
Dry eyes and mouth	1	(reference)	0.71	(0.38-1.34)	0.22	(0.08-0.61)	0.003
Chest pain	1	(reference)	0.54	(0.27-1.07)	0.46	(0.20-1.07)	0.024
Hair loss	1	(reference)	0.89	(0.24-3.28)	0.63	(0.13-3.10)	0.57
Brain fog	1	(reference)	2.11	(0.79-5.65)	0.36	(0.05-2.89)	0.864
Any symptoms	1	(reference)	1.02	(0.25-4.10)	0.17	(0.06-0.51)	0.002

Abbreviations: CI, confidence interval; COVID-19, coronavirus disease 2019; OR, odds ratio; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

*Adjusted for sex, age (in 10-year intervals), current alcohol drinking, and family members' commute to work or school.

表 4. ワクチン接種回数と症状の数 (n=398)

Number of symptoms	Vaccination dose						P for trend
	0 (n=286)		1 (n=66)		2 (n=46)		
	aOR*	95%CI	aOR*	95%CI	aOR*	95%CI	
1~3	1	(reference)	2.30	(0.42-12.7)	0.54	(0.12-2.38)	0.360
4~6	1	(reference)	0.92	(0.18-4.64)	0.13	(0.04-0.49)	0.003
7~9	1	(reference)	1.16	(0.21-6.40)	0.11	(0.03-0.40)	0.002
9~	1	(reference)	0.61	(0.08-4.73)	0.04	(0.01-0.25)	0.001

Abbreviations: CI, confidence interval; COVID-19, coronavirus disease 2019; OR, odds ratio; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

*Adjusted for sex, age (in 10-year intervals), current alcohol drinking, and family members' commute to work or school.

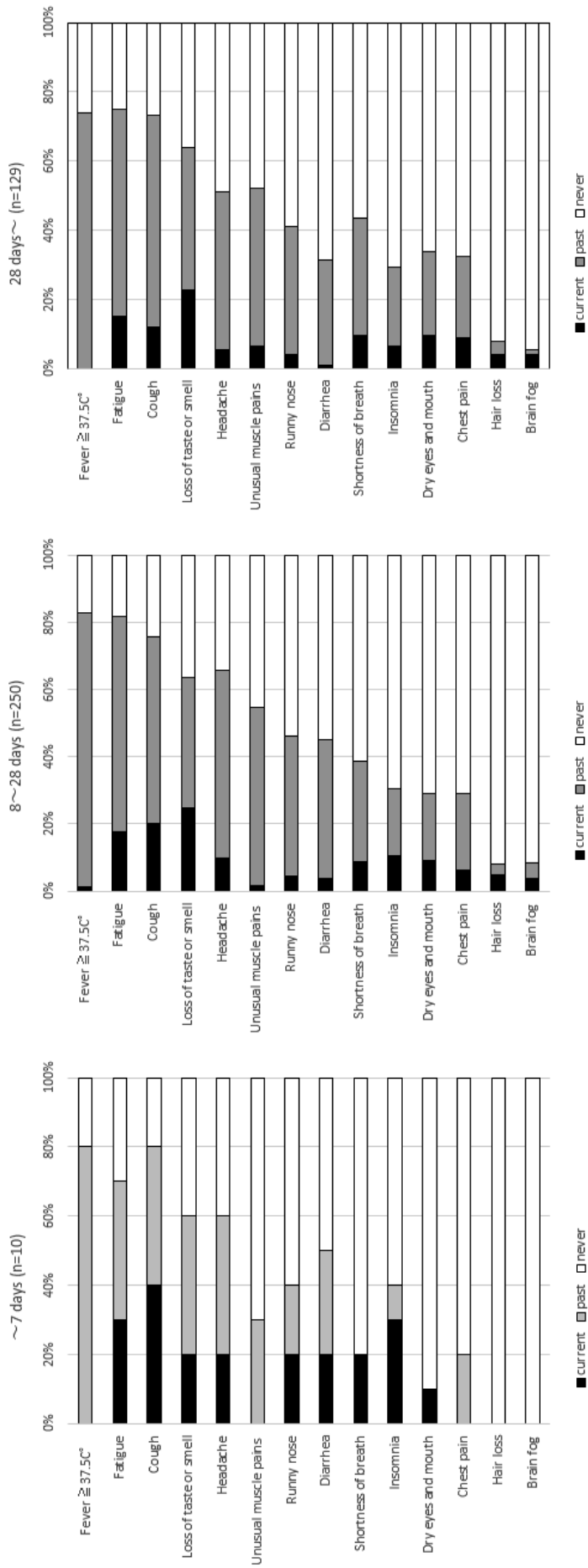


図 1. 報告時期別自己申告の症状の分布 (n=398).

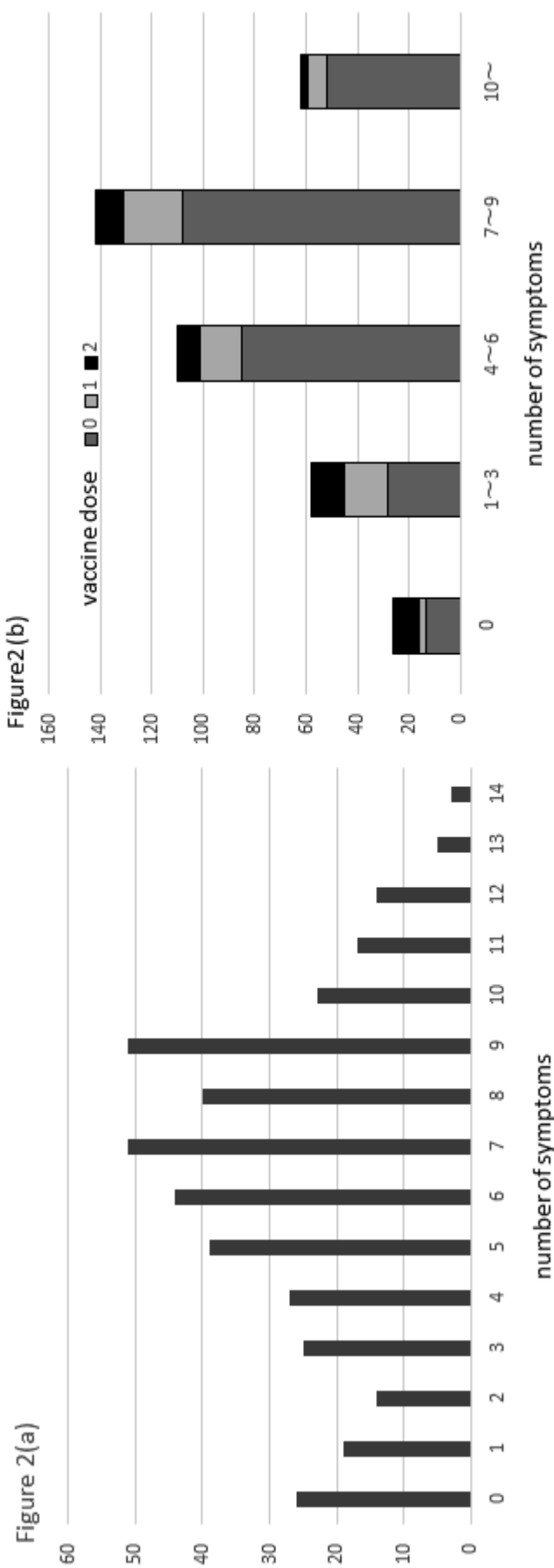


図 2. 症状の数の分布(a)と症状の数ごとのワクチン接種回数(b) (n=398).