

小児における新型コロナワクチンの有効性評価： オミクロン株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 佐賀大学医学部社会医学講座環境医学分野
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討した（オミクロン株BA.2系統流行期〔2022年3月1日から6月30日〕およびBA.5-系統流行期〔7月1日から11月30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5歳から11歳の患者全員にPCR検査を実施し、陽性を症例（262人）、陰性を対照（259人）とした。ワクチン接種状況、基本特性、基礎疾患、生活習慣、保健予防行動、生活環境、PCR-検査結果について、保護者が実施したアンケートと臨床記録により入手した。多変量ロジスティック回帰分析により交絡因子を調整したうえで、症候性COVID-19に対するワクチンの有効率（95%信頼区間）を算出した。年齢、兄弟姉妹、調査期間、最終接種後の期間を調整した結果、2回接種の期間全体の有効率は50.0%（5%、-74%）であった。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。BA.2系統流行期とBA.5系統流行期では有効率に有意差はなかった。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カ月以内であることが示された。

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）は、抗原投与量10 μ gで5～11歳児への使用が許可された。日本において接種が開始された2022年3月はオミクロン株（B.1.1529）の流行期であった。小児におけるオミクロン株の流行状況や重症度が確定的でないこと、小児におけるワクチン接種によるオミクロン株のSARS-CoV-2の感染やCOVID-19の発症・重症化予防効果に関するエビデンスが十分でないことから、当初は小児へのワクチンの接種に努力義務は課せられなかった。流行に伴いオミクロン株への小児の感染が増加し、症例全体に対する重症例や死亡者の割合は低いものの、重症例の数が増加していること、諸外国より発症に対する中程度の有効性と小児の入院に対する高い有効性が報告されていることから、2022年9月、この年齢層への接種が努力義務となった。しかし、小児の

ワクチン接種率は、2023年1月現在で約20%と低い。接種しない理由としては、新しい製法のワクチンであること、有効性や安全性に対する情報の少なさ、ワクチンの効果に対する信頼の低さなどが報告されている。

成人における2回接種のmRNAワクチンの効果については、Omicron株は、その高い伝播性と免疫回避のため、Delta株やAlpha株に対する有効率よりも低いことや、症状のあるOmicron株感染に対しては、2回接種のmRNAワクチンの有効性が急速に低下することが報告されている。成人の結果と同様に、5-11歳児を対象とした17の研究結果のメタアナリシスでは、2回接種のmRNAワクチンは、症状の有無にかかわらずSARS-CoV-2への感染症、COVID-19関連の重症化、入院のリスクを低減することが報告されている。しかし、小児に対する有効率に関する報告はまだ少なく、日本からの研究報告はない。

SARS-CoV-2のOmicron系統は進化を続け、

2022年3月から6月まではBA.2系統が主流行で、7月以降はBA.5に進化し、日本ではこれらの亜系統によって第6波、第7波が発生した。実験研究では、BA.5はBA.215-17よりも感染力が強く、抗体を回避しやすいことが報告されている。成人を対象とした最近の観察研究では、BA.4/BA.5流行期の一価 mRNA ワクチン3回投与時の推定総合有効率は、BA.1/BA.2流行期の有効率に比べ低いことが示されている。一方、南アフリカとイギリスの研究では、BA.4/BA.5流行期の入院に対する一価 mRNA ワクチン3回分の有効率は、接種から同じ間隔で比較すると、BA.1/BA.2流行期と差がないことが示された。一方、我々の知る限り、これまで小児におけるBA.2、BA.5に対する有効率を比較した研究は報告されていない。

本研究の目的は、日本におけるオミクロン株流行期に小児2回接種の一価 mRNA ワクチンの症候性COVID-19を予防する効果を推定することである。

B. 方法

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5-11歳の全患者に対し、鼻咽頭スワブを採取し、SARS-CoV2 RT-PCR assay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。調査期間は、オミクロンBA.2系統およびBA.5系統が主流行した第6波および第7波（それぞれ2022年3月1日から6月30日、2022年7月1日から11月）と重なった。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、居住地域、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

で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、个人防护のための健康行動・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

症例と対照の特性については、性別、年齢層(5-6、7-9、10-11)、併存疾患の有無、個人保護健康行動、兄弟姉妹、保育園利用または通学、受動喫煙、親のCOVID-19接種状況、診断日から最後の接種日までの期間をカイ2乗検定またはt検定を用いて比較検討した。一次解析では、全期間ならびにBA.2系統またはBA.5系統の主流行期間に分けて、1回または2回接種の症状のあるSARS-CoV-2感染に対するワクチン有効率を推計した。全期間について、最後の2回目のワクチン接種からの期間に応じた有効率を推定するためにサブグループ解析を実施した。多変量ロジスティック回帰モデルを用いて、オッズ比(OR)と95%信頼区間(CI)を算出した。共変量は、BA.2流行期では年齢層、手指消毒剤の使用、兄弟姉妹、最終接種後の期間、BA.5流行期では年齢層、1.5m以上の長身、兄弟姉妹、最終接種後の期間を含めた。試験期間全体の有効率は、年齢、兄弟姉妹、最終接種後の期間を共変量としてモデルに含め、試験期間を層別変数として調整した。調整後有効率は、(1-調整後OR)×100(%)で算出した。すべての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3月1日から11月30日の間にクリニッ

クで PCR-test により SARS-CoV-2 と診断された小児は合計 579 名であった。そのうち、521 人の子どもの保護者 (90.0%) が研究への参加に同意し、262 人の症例と 259 人の対照が登録された。BA.5 系統主流行期は BA.2 系統主流行期よりも多くの症例が含まれていた ($P < 0.001$)。調査期間による小児の特徴を表 1 に示す。症例は、両期間とも対照群に比べ、兄弟姉妹を持つ割合が有意に多かった。BA.2 系統主流行期には、症例は手指消毒剤の使用割合が有意に少なく、2 回目のワクチン接種後の期間が長かった。BA.5 系統主流行期では、症例は人との距離を 1.5m を保つ割合が有意に低かった。

表 2 に症候性 COVID-19 に対するワクチンの調整済みオッズ比と 95% 信頼区間を示した。期間別解析では、ワクチン接種による発病に対するオッズ比に統計的有意差は検出されなかったが、BA.2 系統主流行期、BA.5 系統主流行期ともに 2 回接種の OR は有症状 COVID-19 と負の関連を示した。2 回接種の全期間における調整済みオッズ比は 0.50 (95% CI, 0.26-0.95) であり、有効率は 50% (95% CI, 5%-74%) と推定された。2 回目接種後の期間で層別すると、有効率の時間依存的な減少が認められた。COVID-19 の症状に対する有効率は、2 回目接種後 3 カ月以内では 72% (95% CI, 24%-89%) と推定されたが、3 カ月以降は有意な防御効果が認められなかった。

D. 考察

オミクロン株流行期に前向きに実施した試験陰性ケースコントロール研究により、本邦 5～11 歳児における症候性 COVID-19 に対する mRNA ワクチンの有効性が中程度であることが確認された。BNT162b2 の 2 回接種の有効率は 50% (5%-74%) と推定され、2 回接種後に時間依存的に減少することが分かった。2 回目接種後 3 カ月以内の有効率は 72% (24%-89%) と推定されたが、最後の 2 回接種から 3 カ月を経過すると有意な予防効果は検出されなかった。これらの結果は、COVID-19 の初回接種シリーズを保護者が受け入れるためのエビデンスとなるとともに、2 回目接種後 3 カ月以内にブースター接種が必要であることを示唆するものであった。

システマティックレビューでは、成人、小児とも、症候性 COVID-19 に対するワクチンの有効性は 2 回目接種後 6 週間以内にピークを迎え、その後 6

カ月まで減少することが報告されている。したがって、有効率を比較する際には、2 回目接種後の期間に注目する必要がある。小児におけるオミクロン株流行期の有効率については、いくつかの研究が報告されている。COVID-19 の症状に対するワクチン有効率は、米国で実施された試験では、2 回目投与後 2～4 週で 60.1%、5～8 週で 28.9% と報告されている。一方、イスラエルでは、2 回目投与後 1～3 週間で 48% と報告されている。本研究では、これまでの研究よりも有効率は高く推定された。特に 2 回目投与後 3 カ月以内に顕著な予防効果が確認され、推定有効率は 72% であった。また、サンプル数が少ないため統計的有意差は認められなかったが、有効率は 2 回目投与後 2 週間以内にピークを迎え、時間の経過とともに減少することも確認された。免疫原性に影響を与える要因として、体格、遺伝、合併症などの宿主要因、過去の感染歴などの外来要因、マスク着用や距離感などの行動要因、地理的位置や優勢な系統などの環境要因が考えられており、本研究でもワクチン有効率に影響を与えている可能性が示唆された。また、COVID-19 の症候性疾患に対する予防効果は、2 回目の接種後 3 カ月を過ぎると検出されなくなることから、ブースター投与の必要性が示唆された。

BA.5 系統のウイルスは BA.2 系統のウイルスに比べて感染しやすく、抗体を回避しやすいことが実験室で報告されているが、本研究では系統による有効率の差は明らかではなかった。また、BA.5 系統が主流行期に比べ、BA.2 系統が主流行期でワクチン有効率がやや高く見積もられたが、本研究では、予防行動、同胞、最終接種後の期間などの交絡因子を調整しても信頼区間が重複しており、有意差は認められなかった。成人における観察研究の結果も一貫しておらず、米国で行われた最近の観察研究では、BA.4/BA.5 期間の一価 mRNA 3 回投与時の有効率は BA.1/BA.2 期間と比較して低く見積もられていたが、南アフリカと英国での 2 件の研究では、主流行株による有効率に差は認められていない。

オミクロン株による症候性 COVID-19 に対するワクチン有効率は、最年少年齢層 (5、6 歳) の方が最高年齢層 (10、11 歳) よりも高い傾向が報告されているが、本研究ではそのような傾向は検出されなかった。5～6 歳、7～9 歳、10～11 歳の推定有効率はそれぞれ 41% (95% CI: -118%～84%)、66% (95% CI: 10%、87%)、30% (95% CI: :

-88%、74%) だった (Supplemental Table 1)。本研究ではサンプル数が限られているため、さらなる検討が必要である。

本研究の強みは、健康予防行動や環境要因など、考えられる交絡因子を調整した上でワクチン有効率を評価している点である。その他、ワクチン接種の有無はワクチン接種証明書で確認し、症例の定義は PCR の結果で行い、調査への参加率も高かった。これらは選択バイアスや誤分類の低減につながる。一方、いくつかの限界もある。第一に、今回の結果は、日本におけるオミクロン株に対するワクチン 2 回接種の有効率を提供したに過ぎない。2 回目の接種後 3 カ月を過ぎると検出されなくなることから、ブースター接種を評価する研究が必要である。しかし、本報告は、ワクチン接種の信頼度が低く、保護者の子供への受容度が低いと報告されている日本での最初の報告である。日本は、ワクチン接種の信頼性が低いこと、保護者の受容度が低いことが報告されており、本結果は、保護者にワクチン接種の有用性を示すことで、子どものワクチン接種促進に寄与する可能性がある。第二に、限られたサンプルサイズのため、調査期間、最終接種後の期間、年齢層別の検討では統計学的有意な関連を検出することができなかった。

E. 結論

本邦の 5～11 歳児において、オミクロン株主流流行期の症候性 COVID-19 に対する一価 BNT162b2 ワクチン 2 回接種の推定有効率は、50% と中等度であった。しかし、有効率は 2 回目接種後の時間経過とともに低下し、3 カ月を過ぎると検出されなくなることから、ブースター投与の必要性が示唆された。この結果は、保護者、臨床医、政策立案者が子供のワクチン接種を決定する際に役立つと思われる。

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

投稿準備中

2. 学会発表

原めぐみ、太田ゆう子、総崎直樹、廣田良夫. 小児における新型コロナワクチンの有効性評価：オミ

クロン株流行期の TND による症例対照研究. 第 33 回日本疫学会学術集会 (2023 年 2 月、浜松)

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

表 1. 対象者の特性

	BA. 2. predominant period				BA. 5. predominant period				P-value*
	Case (n=122)		Control (n=188)		Csae (n=140)		Control (n=71)		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Sex	53	43.4	78	41.5	61	43.6	31	43.7	0.990
	Women								
Age group	40	32.8	68	36.2	55	39.3	38	53.5	0.136
	46	37.7	79	42.0	52	37.1	19	26.8	
	36	29.5	41	21.8	33	23.6	14	19.7	
	10-11								
Any comorbidity: Yes	21	17.2	37	19.7	16	11.4	12	16.9	0.268
Protective health behavior									
Wear a mask during contact with anyone	110	90.2	170	90.4	116	82.9	58	81.7	0.833
Wash hands for over 20 s each time	48	39.3	83	44.1	66	47.1	33	46.5	0.927
Use a hand sanitizer	85	69.7	157	83.5	118	84.3	54	76.1	0.146
Keeping over 1.5 m during contact with anyone	79	64.8	118	62.8	88	62.9	57	80.3	0.009
Regular ventilation and disinfection	92	75.4	140	74.5	107	76.4	49	69.0	0.249
Siblings: Yes	113	92.6	159	84.6	128	91.4	57	80.3	0.020
Use of day-care services or go school: Yes	25	20.5	42	22.3	31	22.1	15	21.1	0.866
Secondhand smoke: Yes	48	39.3	79	42.0	54	38.6	24	33.8	0.498
Parents COVID-19 vaccine: Yes	14	11.5	26	13.8	12	8.6	3	4.2	0.246
Vaccinated dose									
0	113	92.6	163	86.7	121	86.4	58	81.7	0.364
1	3	2.5	4	2.1	0	0.0	1	1.4	
2	6	4.9	21	11.2	18	12.9	12	16.9	
duration to PCR test									
Vaccination date									
1	11.3	8.4	17.8	10.6	nc	nc	nc	nc	
2	47.8	33.1	23.4	22.3	169.4	28.3	178.7	41.3	0.124

* Chi-square test for categorical variables and t-test for continuous variables.

表 2. 新型コロナウイルス感染症に対するオッズ比.

		Case (n=262)	Control (n=259)	Adjusted* OR	95%CI
BA.2. predominant period (March 1 to June 30, 2022)					
Vaccinated dose	0	113	163	1	
	1	3	4	1.06	(0.22-5.12)
	2	6	21	0.40	(0.15-1.06)
BA.5. predominant eriod 7th wave (August 1 to November 30, 2022)					
Vaccinated dose	0	121	58	1	
	1	0	1	nc	
	2	18	12	0.54	(0.20-1.41)
Entire period (March 1 to November 30, 2022)					
Vaccinated dose	0	234	221	1	
	1	3	5	0.70	(0.16-3.10)
	2	24	33	0.50	(0.26-0.95)
Time after second dose					
	0-13 days	1	7	0.18	(0.17-3.17)
	14-27 days	2	9	0.23	(0.05-1.10)
	28-83 days	3	6	0.57	(0.14-2.37)
	≥84 days	18	11	0.76	(0.32-1.80)
	< 3 months	6	22	0.28	(0.11-0.76)
	≥3 months	18	11	0.76	(0.32-1.80)

* Adjusted for age (category), sing a hand sanitizer (for BA.2 predominant period), keeping over 1.5m (for BA.5 predominant period), sibling, study period (for the entire period), and duration after the last vaccination.

Supplemental Table 1. 年齢群別 新型コロナウイルス感染症に対するオッズ比

		Case (n=262)	Control (n=259)	Adjusted* OR	95%CI
Entire period (March 1 to November 30, 2022)					
Age group	5-6				
Vaccinated dose	0	89	98	1	
	1	2	1	3.16	(0.28-36.14)
	2	4	7	0.59	(0.16-2.18)
Age group	7-9				
Vaccinated dose	0	90	80	1	
	1	0	2	nc	
	2	8	16	0.34	(0.13-0.90)
Age group	10-11				
Vaccinated dose	0	56	43	1	
	1	1	2	0.54	(0.05-6.24)
	2	12	10	0.70	(0.26-1.88)

* Adjusted for age (category), siblings, study period (for the entire period), and duration after the last vaccination.