

# COVID-19 ワクチンブースター接種で パンデミックを防止できるのか？

菊池 貴幸<sup>1)</sup> 中谷 英仁<sup>2)</sup> 平井由里子<sup>3)</sup> 福島 雅典<sup>1)</sup>

1) 一般財団法人LHS研究所

2) 静岡社会健康医学大学院大学

3) 株式会社MCL

## Can the COVID-19 vaccine booster vaccination prevent pandemics?

Takayuki Kikuchi<sup>1)</sup> Eiji Nakatani<sup>2)</sup> Yuriko Hirai<sup>3)</sup> Masanori Fukushima<sup>1)</sup>

1) Foundation of Learning Health Society Institute, Nagoya, Japan

2) Shizuoka Graduate University of Public Health, Shizuoka, Japan

3) MCL Corporation, Kyoto, Japan

### Abstract

Despite numerous reports showing that booster doses of mRNA vaccines for COVID-19 are effective in increasing neutralizing antibodies against the Delta and Omicron variants, booster doses have not been able to prevent the infection outbreaks caused by the Omicron variant.

A comparison of the daily number of infections and deaths per million people in 2022 due to the Omicron variant in Israel, which has a high rate of both second vaccinations and third booster vaccinations, and those in its four bordering countries, Palestine, Jordan, Lebanon, and Egypt, where vaccination rates are relatively low, shows that the rate of infections and deaths in Israel are significantly higher.

Similarly, a comparison of the Omicron variant outbreak and booster vaccination rates in the United States, the United Kingdom, Japan, and South Korea shows a sharp increase in the number of infections and deaths in South Korea, where the booster vaccination rate is higher than the others. In the UK, where booster vaccination rates are also high, cases peaked in February, followed by a resurgence in cases and deaths in March.

Examining published papers, statistics from Our World in Data, and data from the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare shows that up to two doses of mRNA vaccine are effective in reducing infections, severe illnesses, and deaths in people aged 65 or older, but the risk of adverse reactions may outweigh the benefits in vaccinating younger people aged 64 or younger, especially children aged 10 or younger.

Rigorous verification is essential to determine the extent to which mRNA vaccination, especially three or more booster doses, is effective in reducing infection and the severity of the disease.

### Key words

SARS-CoV-2, mRNA vaccine, booster vaccination, COVID-19 mortality, COVID-19 severe illness

*Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)*. 2022 ; 50 (1) : 63-76.

## 抄録

現在COVID-19ワクチンとして主に使用されているmRNAワクチンのブースター接種によって、デルタ株、オミクロン株に対する中和抗体が増加するなどの効果を示す多くの報告がなされているにもかかわらず、ブースター接種によってオミクロン株による感染爆発を防ぐことはできていない。

ワクチンの2回目の接種割合及び3回目のブースター接種割合の高いイスラエルと、イスラエルと国境を接する4か国、パレスチナ、ヨルダン、レバノン、エジプトでのオミクロン株による2022年の100万人あたりの1日の感染者数、死亡者数を比較すると、イスラエルでの感染者数、死亡者数が突出して多くなっている。

同様に、米国、イギリス、日本、韓国でのオミクロン株の流行状況とワクチンブースター接種割合を比較すると、ブースター接種割合が高い韓国で感染者数、死亡者数の急増が起きている。同じくブースター接種割合が高いイギリスでは、2月に一度ピークアウトした後、3月に入ると再度感染者数、死亡者数が増えているなどの現象が見られる。

発表されている論文、Our World in Data等の統計データ、日本の厚生労働省データを検討すると、mRNAワクチンの2回までの接種は、65歳以上の高齢者に対しては感染、重症化、死亡の抑制効果が見られるが、65歳未満の若年層、特に10歳以下の子供へのワクチン接種に対してはベネフィットよりも副反応のリスクの方が高い可能性がある。mRNAワクチンの接種、特に3回以上のブースター接種にどの程度の感染抑制効果や重症化抑制効果があるのか、厳格な検証が必要である。

## キーワード

SARS-CoV-2, mRNA ワクチン, ブースター接種, COVID-19 死亡, COVID-19 重症化

## はじめに

2021年7月以降、世界各国でCOVID-19（新型コロナウイルス感染症）ワクチンのブースター接種が行われているが、2022年4月28日現在、新規感染、重症化、死亡を押しえ込めてはいない。そこで本論説では、COVID-19ワクチンのブースター接種が進んでいるイスラエルと、それが進んでいない、国境をイスラエルと接する4か国とのCOVID-19新規感染状況の比較、さらに米国とイギリス、日本と韓国の状況比較を行い、COVID-19ワクチンブースター接種の感染者数抑制効果、重症化率並びに死亡率の低減効果について考察し、幾つかの提案を記す。

### 1. イスラエル及びイスラエルと国境を接する4か国でのCOVID-19ワクチンブースター接種割合と新規感染者数、新規死亡者数の状況 (Fig. 1)

イスラエルは世界に先駆けてCOVID-19ワクチンとして現在全世界で主に使用されているmRNAワクチン接種を実施し、既に2020年末には全国民の50%を超えるレベルで2回目のワクチン接種を終えたが、ワクチン接種後の免疫力の低下が問題となり<sup>1)</sup>、2021年7月には3回目のブースター接種を開始し、2022年4月末時点では全国民の56%にブースター接種を終えるに至った。

同ワクチンのブースター接種によって、デルタ株、オミクロン株に対する中和抗体が増加するなどの効果を示す多くの報告がなされている<sup>2~14)</sup>にもかかわらず、イスラエルでは2022年1月に入るや日々感染者数は急増して100万人あたりの1日の新規感染者数は2,000人を超えて、ピーク時には100万人あたりの1日の感染者数は10,000人をも超える勢いとなった。結局、国民の約40%が感染したという（2022年3月22日時点のイスラエル国内感染者数（3,785,806人）と人口（934万人）から計算した値、ジョンズ・ホプキンス大

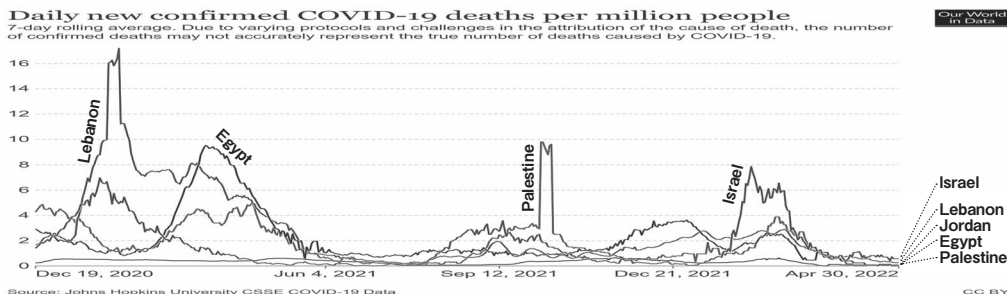
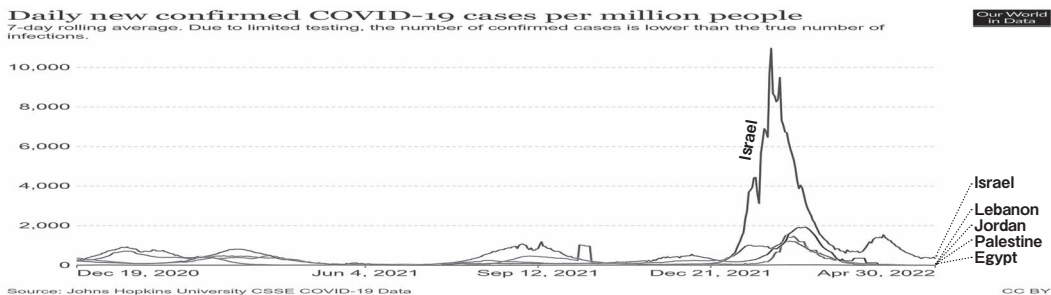
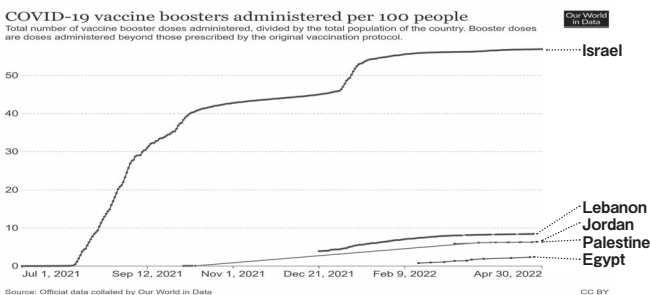
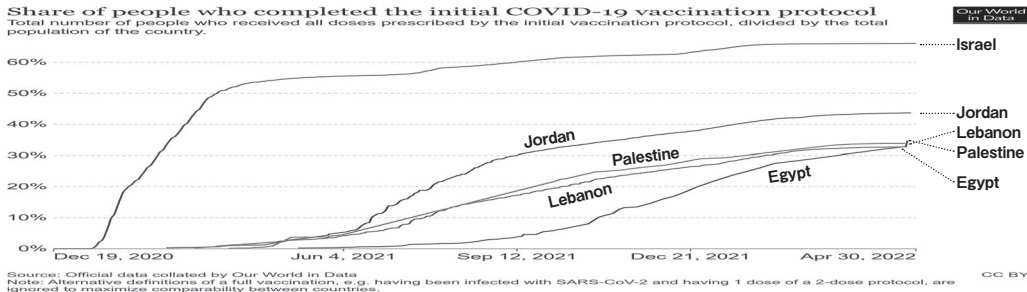
学のシステム科学工学センター（CSSE）データより：<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>）。その後、4月に入ってようやくピークアウトしつつあるものの、結局、ブースター接種によってオミクロン株による感染爆発を防ぐことはできなかったのであった。Andrewsらによるとブースター接種のオミクロン株への効果は限定的であり<sup>14)</sup>、Yochayらは4回目のブースター接種を行ってもわずかな便益しか得られないと報告している<sup>15)</sup>。

一方で、イスラエルと国境を接する4か国、パレスチナ、ヨルダン、レバノン、エジプトではFig. 1に示すようにワクチン接種は遅々として進まず、ヨルダンを除く3か国では2022年4月19日現在、2回目接種をようやく国民の約30%で終えつつある。ヨルダンは2021年9月にはほぼ30%が2回目接種を終えたが、その後ワクチン接種割合の上昇はスローダウンし、2022年4月18日現在43.59%程度にとどまっている。顕著なことは、これら近隣4か国にて、各国の100万人あたりの1日の感染者数は2,000人に満たないにもかかわらず、イスラエルではブースター接種を国民の40%が終えた時点から3ヶ月たって感染者数が急上昇していること、また死亡割合も過去のどの時期よりも高く、2022年に入ってから100万人あたりの1日の新規死亡者数のピークは2022年2月4日に7.87人に達している。ちなみに近隣4か国、パレスチナ、ヨルダン、レバノン、エジプトでの2022年に入ってから100万人あたりの1日の死亡者数のピークはそれぞれ、3.88人（2月18日）、2.52人（2月21日）、2.85人（2月24日）、0.57人（2月12日）である。さらに付け加えると、パレスチナでは2021年10月に国民の0.05%という少数にブースター接種が行われたが、ブースター接種と同時期に感染者数及び死亡者数が顕著に増加したエピソードもあった。

結局、2022年4月末現在、イスラエルでも近隣4か国においても感染者数の増大は抑えられつつあり、この感染者数減少もワクチンブースター接種割合と全く関連していない。

**Fig. 1 COVID-19 vaccine second vaccination rate (%), booster vaccination rate (%), and number of new confirmed COVID-19 cases and deaths (seven-day average per million people) in Israel, Jordan, Egypt, Lebanon, and Palestine**

イスラエル、ヨルダン、エジプト、レバノン、パレスチナにおけるCOVID-19ワクチン2回接種割合(%)、ブースター接種割合(%)及び、感染者数と死亡者数(100万人あたり、7日平均)



出典：Our World in Data (<https://ourworldindata.org/>)  
カラー版を本号下記web-siteより閲覧可。  
[http://cont.o.oo7.jp/50\\_1/50\\_1contents.html](http://cont.o.oo7.jp/50_1/50_1contents.html)

## 2. 米国、イギリスでのCOVID-19ワクチンブースター接種割合と新規感染者数、新規死亡者数の状況 (Fig. 2)

では米国やイギリスではどうか。米国でのワクチン接種割合は2021年5月に2回目接種割合が40%を超えて7月には50%に達し、12月末にはブースター接種割合も20%を越え、イギリスでは7月に2回目接種割合が50%を突破して8月から10月にかけて60%を達成し、12月末にはブースター接種割合も50%を越えている。それにもかかわらず、米国、イギリス両国とも2022年に入ってから新たな感染拡大を防ぐことはできなかった。つまり、ワクチンのブースター接種にはCOVID-19の新規感染拡大に対して集団レベルにおいて防御効果は全くなかった。それどころかブースター接種開始後に過去に例を見ない新規感染者数になったのであった。2021年8月以降11月頃まで100万人あたりの1日の感染者数は米国で300～500人、イギリスで400～500人程度でほぼ一定値に推移していたが、ブースター接種開始から約3ヶ月後の2021年12月中旬から急増し、2022年1月には100万人あたりの1日の感染者数は米国で約2,400人、イギリスで約2,600人となった。その後、イギリスでは1月にピークをつけて2月にかけて減少したのであるが、3月に入り感染が再拡大し、4月に入りようやくピークアウトの兆しが見えている。米国はやや遅れて2月下旬にピークアウトし、4月30日現在ではイギリスのような感染の再拡大は起きていない。

新規死亡者数についてみると、2021年8月以降11月頃までの100万人あたりの1日の死亡者数は、米国2～6人、イギリス1～2人であったが、2022年1月から急増し、100万人あたりの1日の死亡者数は、米国約7.7人、イギリス約4人まで増加したのであった。その後、米国の100万人あたりの1日の死亡者数は、2022年2月13日現在の7.21人でプラトーになりピークアウトしつつあり、2022年4月19日現在1.20人となっている。

一方イギリスの100万人あたりの1日の死亡者数は、2022年2月8日現在の3.79人でプラトーになり、2月27日には1.35人まで減少したが、2022年4月19日に3.12人となり再拡大が見られたが、4月25日に4.82人とピークを迎えた後、4月30日現在3.27人と減少し、ようやくピークアウトの兆しが見えている。米国は2月下旬にピークアウトしたが、4月30日現在、死亡者数の再増加は起きていない。

米国のブースター接種割合は2022年4月30日現在30.37%であり、イギリスのブースター接種割合57.55%の約半分であるが、米国では3月に入ってから感染再拡大が起きていない。つまり、ブースター接種割合が高くなって、それに伴って感染拡大が抑制されたわけではなさそうである。

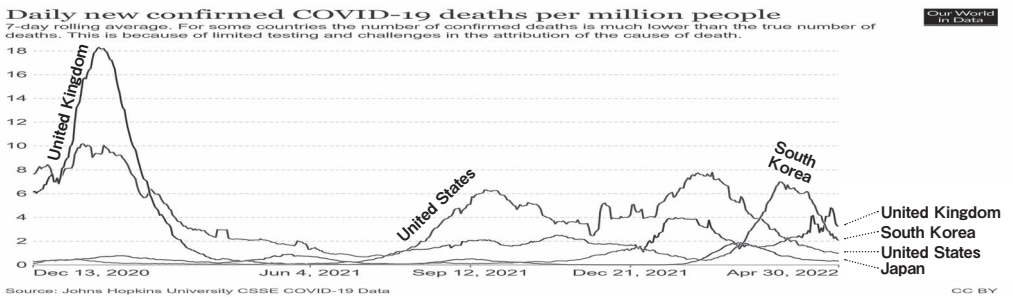
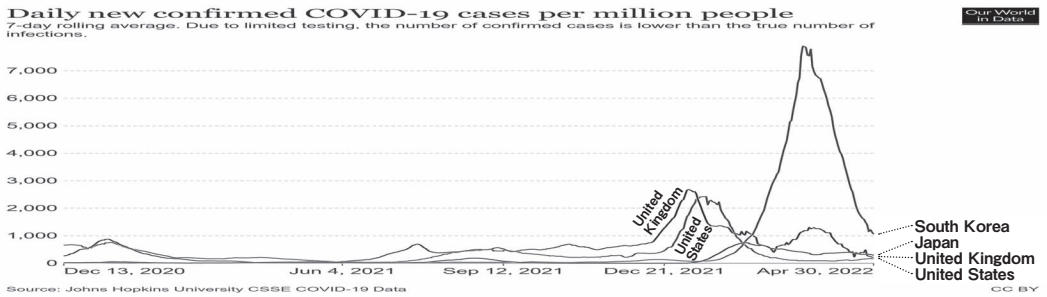
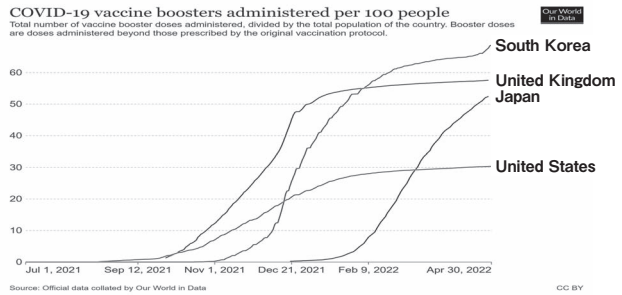
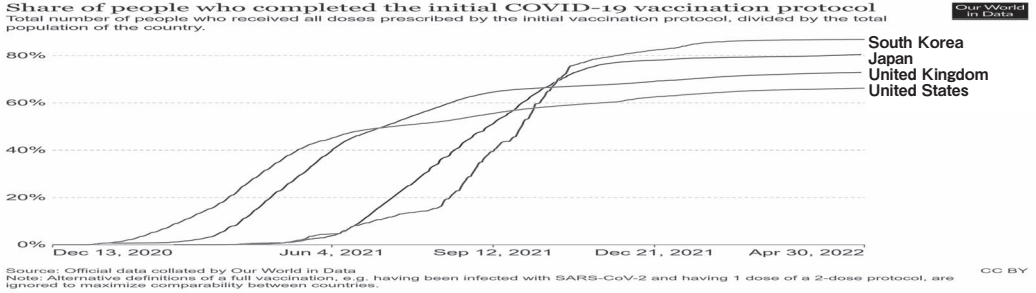
## 3. 日本、韓国でのCOVID-19ワクチンブースター接種割合と新規感染者数、新規死亡者数の状況 (Fig. 2)

日本においてブースター接種割合が30%を超えたのがようやく2022年3月14日の時点であったが、実は100万人あたりの1日の新規感染者数は2022年2月9日に749.63人でピークをつけて以降減少に転じ、4月30日現在289.90人と減少し続けている。100万人あたりの1日の新規死亡者数については2月26日1.86人をピークに減少し、4月30日現在0.31人となだらかに減少を続けている。ブースター接種割合が4月30日時点で52.43%で、その割合が伸びないことと逆に感染者数及び死亡者数は減少しているのである。このパターンは米国と似ているが、イギリスのように感染の再拡大があるか様子を見ないとわからない。

一方隣の韓国では2022年1月7日にブースター接種割合がすでに40.36%を超えていたのであるが、それから2ヶ月以上経った2022年3月17日に100万人あたりの1日の新規感染者数が7,893.89人とピークに達し、2022年3月25日には100万人あたりの1日の新規死亡者数が7.101人とピークに達したのである。

**Fig. 2 COVID-19 vaccine second vaccination rate (%), booster vaccination rate (%), and number of new confirmed COVID-19 cases and deaths (seven-day average per million people) in the United States, the United Kingdom, Japan, and South Korea**

米国、イギリス、日本、韓国におけるCOVID-19ワクチン2回接種割合(%), ブースター接種割合(%)及び、感染者数と死者数(100万人あたり、7日平均)



出典：Our World in Data (<https://ourworldindata.org/>)  
カラー版を本号下記web-siteより閲覧可。  
[http://cont.o.oo7.jp/50\\_1/50\\_1contents.html](http://cont.o.oo7.jp/50_1/50_1contents.html)

つまり日本ではブースター接種割合が30%を超える前に感染拡大はピークとなり、以後ブースター接種割合が50%を超える前にすでに大幅に感染者数は減少し続けているのであるが、韓国ではこれと逆にブースター接種割合が40%を超えて2ヶ月経ってから感染爆発ピークとなったのである。無論その間もブースター接種割合は着実に伸びていた(2020年4月30日現在68.70%)。

日本でも韓国でもCOVID-19 mRNAワクチンの2回目接種ではオミクロン株の感染拡大は全く抑制できなかったばかりか、実に3回目のワクチンブースター接種とは関係なく感染者数増加と感染者数の減少が観測されたのである。

#### 4. COVID-19ワクチンブースター接種の感染者数抑制効果についての検討

以上、イスラエルと近隣4か国のデータ並びに米国、イギリス、そして日本及び韓国のデータを見る限り、各国の年齢構成比、医療状況、マスク着用割合、経済活動状況、変異株の流行等の違いを考慮する必要はあるが、ワクチンのブースター接種を進めることによって、population baseでその後の感染拡大を防ぎ、死亡者数が低下したといえる事実はないのではないかと、ブースター接種をいち早く開始し、その人口における接種割合が高かったイスラエル、イギリス、韓国でオミクロン株による感染者数がより増大したのであった。ブースター接種がオミクロン株への感染を防げなかったという報告もある<sup>15)</sup>、ワクチン接種による抗体依存性増強(ADE)の危険性についての多くの報告もある<sup>16~20)</sup>。

ワクチンのブースター接種を進めた国々において、2021年末から2022年初頭にかけてのオミクロン株での感染者の急な増加については、この間のワクチン接種者の中で感染しても無症状もしくは軽症の者が、そのまま通常の生活を続けてウイルスをばらまいて感染が広がったという可能性も考えられる。

結局のところ、ブースター接種を進めて集団免

疫を獲得すれば感染拡大を防止できるという仮説による戦略は少なくともこれまでのところ、成功を収めているとは言えないのではないかと。

念のため、Our World in Dataから世界各地域及び、ブースター接種割合が50%以上の高い国と20~40%程度の中間の国と5%以下の低い国での、100万人あたりの1日の新規感染者数と新規死亡者数の比較及び、世界各地域と本論説で評価した各国の、ブースター接種後の全人口あたりの1日の新規感染者数と新規死亡者数の分布図をAppendixとして示す(本号web-siteより閲覧可。[http://cont.o.oo7.jp/50\\_1/50\\_1contents.html](http://cont.o.oo7.jp/50_1/50_1contents.html))。ブースター接種に効果がある場合に見られると予想されるブースター接種割合と全人口に対しての新規感染者数と新規死亡者数の間の負の相関は見られていない。

欧州医薬品庁(EMA)は、2022年1月11日の定例会見で、1回目のブースター接種(3回目のワクチン接種)から4ヶ月程度の短い間隔での2回目のブースター接種(4回目のワクチン接種)の実施に懐疑的な姿勢を示している(<https://www.ema.europa.eu/en/events/ema-regular-press-briefing-covid-19-11>)。

一般的な議論として、ワクチンの過剰な接種は、乳幼児に対して悪影響があるのではないかと懸念する向きがあったが、安全性と効果について問題ないと世界保健機関(WHO)が報告している(<https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/immune-overload>)。しかしながら、成人においてワクチンの頻回接種の安全性と有効性についての保証はまだない。SARS-COV2ウイルスのように次々と変異し、感染力が高まっているようなウイルスに対してワクチンを頻回接種することについては、Original Antigenic Sin(抗原原罪)ないしImmune Imprinting or Antigen Imprinting(免疫刷り込みまたは抗原刷り込み)の問題も指摘されており<sup>21~23)</sup>、今後ヒトでの研究の進展が望まれる。

さて、感染拡大抑制とは別の論点として、ブースター接種による重症化抑制効果についてイスラ

エルからいくつか論文<sup>24~26)</sup>が出ている。Bar-Onらによる2021年12月8日の論文<sup>24)</sup>では、サブグループ解析をした上で60歳以上の集団においては重症化率並びに死亡率が低下していることを示している(文献24論文中のTable 1)。しかしながら、同論文内で発表されているTable 1では、ブースター接種をしていないグループの人数が男女合

わせて83,481人中死亡者が298人であり、その死亡割合は0.357%と計算され、ブースター接種をしているグループでは6,160人中死亡者が35人で、その死亡割合は0.568%と計算される。それぞれ男女別に見ると前者では女性が0.235%、男性が0.516%であり、後者では女性が0.401%、男性が0.727%であった(本論文のTable 1)。このように

**Table 1 Comparison of the number of confirmed infected, severely ill, and deaths of booster-vaccinated, early booster-vaccinated, and non-vaccinated people, with statistical analysis results prepared from Table 1 of Reference 24**

文献24のTable 1より作成したブースター接種者、早期ブースター接種者及び非接種者の感染者数、重症者数、死亡者数の比較と統計解析結果

項目	非ブースター接種群 (Nonbooster Group)		ブースター接種群 (Booster Group)		早期ブースター接種群 (Early Postbooster Group)	
	重症化割合	死亡割合	重症化割合	死亡割合	重症化割合	死亡割合
<b>性別</b>						
女性	1.034%	0.235%	2.270%	0.401%	1.194%	0.351%
男性	1.883%	0.516%	3.381%	0.727%	1.844%	0.673%
合計	1.403%	0.357%	2.841%	0.568%	1.532%	0.518%
<b>年齢分布</b>						
16-29 歳	0.045%	0.000%	0.000%	0.000%	0.000%	0.000%
30-39 歳	0.075%	0.005%	0.119%	0.000%	0.000%	0.000%
40-49 歳	0.290%	0.012%	0.259%	0.000%	0.167%	0.000%
50-59 歳	1.161%	0.068%	0.495%	0.099%	0.263%	0.000%
60-69 歳	3.311%	0.625%	2.530%	0.395%	1.570%	0.314%
70-79 歳	8.927%	2.203%	5.027%	0.984%	6.146%	2.305%
80 歳以上	22.453%	8.680%	13.476%	3.063%	15.025%	5.911%
<b>人口</b>						
一般的なユダヤ人	1.499%	0.409%	2.973%	0.598%	1.654%	0.569%
アラブ人	1.315%	0.231%	2.052%	0.187%	1.135%	0.324%
超正統派ユダヤ教徒	0.789%	0.171%	2.252%	0.676%	0.567%	0.142%
<b>ワクチン接種期間 (2021 年)</b>						
1月16日-31日	4.678%	1.407%	4.101%	1.086%	3.212%	1.262%
2月1日-15日	2.716%	0.724%	2.941%	0.277%	1.491%	0.456%
2月16日-28日	0.809%	0.188%	1.081%	0.098%	0.485%	0.108%
3月1日-15日	0.585%	0.115%	1.190%	0.340%	0.298%	0.000%
3月16日-31日	0.425%	0.056%	0.823%	0.000%	0.524%	0.000%
4月1日-15日	0.516%	0.045%	0.000%	0.000%	0.000%	0.000%
4月16日-30日	0.602%	0.000%	0.000%	0.000%	0.000%	0.000%
5月1日-15日	1.205%	0.000%	—	—	0.000%	0.000%

Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Alroy-Preis S, Ash N, Huppert A, Milo R. Protection against Covid-19 by BNT162b2 Booster across Age Groups. *N Engl J Med*. 2021 Dec 23; 385 (26) : 2421-2430. doi: 10.1056/NEJMoa2115926. Epub 2021 Dec 8. PMID: 34879188; PMCID: PMC8728796. のTable 1のデータを基に作成.



研究集団全体の死亡割合で見ると、全体と男性においてブースター接種をしている人の方がその割合は高いのである。年齢で層別した同論文内で発表されているTable 1の結果では、60歳以上の集団で重症化率並びに死亡率が低下していることも示しているが、60歳未満の集団にて重症化率と死亡率を下げるとはいえない。これはオミクロン株による感染爆発以前の2021年10月5日までのデータのレトロスペクティブな解析である。このことから、このデータから直ちにワクチンのブースター接種がオミクロン株感染、まして今後の新型コロナウイルス新規変異株における重症化率と死亡率を下げるとは言えない。ちなみにMoreiraらによるランダム化比較試験結果の報告<sup>13)</sup>にあ

るワクチン3回目接種の効果は、オミクロン株についての記述ではなく、レトロスペクティブな解析と同様、オミクロン株の感染拡大の前のデータである。さすがにBar-Onらは2022年4月5日の最新の論文<sup>26)</sup>で、4回目のブースター接種による重症化抑制効果について報告している。しかしながら、60歳以上への接種のみのデータであること、きわめて短期間（2022年1月10日から3月2日まで）のデータであること、死亡者数、死亡率のデータがないこと、さらに3～7日前に4回目のブースター接種を受けた内部対照群では感染割合と重症化割合の増加がみられること等、幾つかの問題点がある。そもそもワクチン未接種者、1から2回接種者集団との比較がない不完全な解析

**Table 2 Data on the number of vaccinations and the case fatality rate of people infected with COVID-19**

新型コロナウイルス感染者のワクチン接種回数と致死率についてのデータ

### コロナ感染陽性者のワクチン接種回数と致死率（2021年7月）

コロナ陽性患者	未接種者 致死率		1回接種者 致死率		2回接種者 致死率	
90歳以上	8.45 %	18/213	3.39%	2/59	1.03%	1/97
80-89歳	5.42 %	39/719	5.53%	12/217	2.03%	6/296
70-79歳	1.68 %	23/1,366	2.04%	11/538	1.03%	4/387
65-69歳	1.31 %	13/991	0.60%	2/334	0.49%	1/203
60-64歳	0.32 %	10/3,098	0%	0/715	0.85%	1/117
55-59歳	0.16 %	9/5,728	0.13%	1/787	0%	0/117
50-54歳	0.18 %	15/8,257	0%	0/806	0%	0/146
45-49歳	0.083%	8/9,588	0.14%	1/726	0%	0/132
40-44歳	0.030%	3/9,847	0.18%	1/568	0%	0/127
30-39歳	0.018%	4/22,764	0.09%	1/1,063	0%	0/244
19-29歳	0.002%	1/41,375	0%	0/1,605	0%	0/352
18歳以下	0%	0/16,394	0%	0/101	0%	0/11
全年齢	0.12%	143/120,340	0.41%	31/7,519	0.58%	13/2,229
65歳以上	2.83%	93/3,289	2.35%	27/1,148	1.22%	12/983
65歳未満	0.04%	50/117,051	0.06%	4/6,371	0.08%	1/1,246

注) 期間を絞った調査結果であり、特に65歳未満においては死亡者数が少ないことに留意が必要である。年齢区分での感染者数が大きく違うため、全年齢での比較よりも、各年齢区分での比較が望ましい。

※ HER-SYSデータ集計値 死亡数は8月31日時点で集計 死亡の入力率は7割程度である点に留意が必要。

出典：厚生労働省 第50回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード（令和3年9月1日）の資料2-6より抜粋 ([https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431\\_00294.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00294.html))

である。よってこの論文は直ちにオーバーオールにワクチンのブースター接種の有効性を示すといえるものではない。

### 5. 日本におけるCOVID-19感染者のワクチン接種割合と死亡率

日本ではどうか。海外の論文によらずとも厚生労働省、一部の自治体は論文に決して劣らないデータを出しているのである。日本における2021年7月時点での新型コロナウイルス感染者におけるワクチン接種回数と致死率についてのデータをTable 2 (厚生労働省 第50回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード (令和3年9月1日) の資料2-6より : [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431\\_00294.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00294.html)) に示す。このデータを見ると、全年齢の致死率として未接種者は0.12%、1回接種者で0.41%、2回

接種者で0.58%、65歳以上の致死率では未接種者は2.83%、1回接種で2.35%、2回接種で1.22%、65歳未満の致死ではそれぞれ0.04%、0.06%、0.08%であった。Table 2を基にワクチン未接種者に比した1回接種者と2回接種者の死亡に対するオッズ比 (OR) とその95%信頼区間 (95% CI) をTable 3に示す。驚くべきことにこの結果からは、65歳以下の死亡率はワクチン未接種者の方が低い傾向があり (1回接種者OR : 1.47 [95% CI : 0.53-4.07], 2回接種者1.88 [0.26-13.62]), 65歳以上に限り2回のワクチン接種者の死亡率が低くなっている (1回接種者OR : 0.83 [95% CI : 0.54-1.28], 2回接種者0.42 [0.23-0.78])。この結果は、Table 1に示すBar-OnらによるNEJM論文データ<sup>24)</sup>と同じである。これらの事実は今まで重大視されていないが、厚生労働省はこの種のデータを最新にアップデートし、広く開示すべきである。ちなみに、厚生労働省 第81回新型コロナウ

**Table 3 Comparison of case fatality rates between unvaccinated and vaccinated individuals infected with COVID-19**

新型コロナウイルス感染者におけるワクチン未接種者と接種者の致死率比較

コロナ陽性患者の年齢階層	未接種者			1回接種者			未接種者との比較			2回接種者			未接種者との比較		
	致死率	死亡	生存	致死率	死亡	生存	OR	95% CI		致死率	死亡	生存	OR	95% CI	
90歳以上	8.45%	18	195	3.39%	2	57	0.38	0.09	1.69	1.03%	1	96	0.11	0.01	0.86
80-<90歳	5.42%	39	680	5.53%	12	205	1.02	0.52	1.99	2.03%	6	290	0.36	0.15	0.86
70-<80歳	1.68%	23	1343	2.04%	11	527	1.22	0.59	2.52	1.03%	4	383	0.61	0.21	1.77
65-<70歳	1.31%	13	978	0.60%	2	332	0.45	0.1	2.02	0.49%	1	202	0.37	0.05	2.86
60-<65歳	0.32%	10	3088	0.00%	0	715	4.87*	0.28	83.26	0.85%	1	116	2.66	0.34	20.97
55-<60歳	0.16%	9	5719	0.13%	1	786	0.81	0.1	6.39	0%	0	117	0.39*	0.02	6.83
50-<55歳	0.18%	15	8242	0%	0	806	3.03*	0.18	50.83	0%	0	146	0.55*	0.03	9.34
45-<50歳	0.08%	8	9580	0.14%	1	725	1.65	0.21	13.22	0%	0	132	0.24*	0.01	4.14
40-<45歳	0.03%	3	9844	0.18%	1	567	5.79	0.6	55.72	0%	0	127	0.09*	0.01	1.78
30-<40歳	0.02%	4	22760	0.09%	1	1062	5.36	0.6	47.98	0%	0	244	0.10*	0.01	1.81
19-<30歳	0.00%	1	41374	0.00%	0	1605	0.12*	0.01	2.86	0%	0	352	0.03*	0	0.63
<19歳	0%	0	16394	0.00%	0	101	NE	NE	NE	0%	0	11	NE	NE	NE
全年齢	0.12%	143	120197	0.41%	31	7488	0.89**	0.6	1.33	0.58%	13	2216	0.38**	0.21	0.68
65歳以上	2.83%	93	3196	2.35%	27	1121	0.83	0.54	1.28	1.22%	12	971	0.42	0.23	0.78
65歳未満	0.04%	50	117001	0.06%	4	6367	1.47	0.53	4.07	0.08%	1	1245	1.88	0.26	13.62

OR : オッズ比, CI : 信頼区間, NE : 評価不能

\* ロジスティック回帰モデルにおけるFirth補正を用いて、オッズ比とその95%信頼区間を推定した。

\*\* 全年齢における、オッズ比はCochran-Mantel-Haenszelの共通オッズ比を推定した。Breslow-Day検定のp値は、1回接種者との比較でp=0.3036、2回接種者との比較でp=0.7057であり、共通オッズによる統合に問題はない。

イルス感染症対策アドバイザーボード（令和4年4月20日開催）の資料2-5 全国の新規陽性者数等及びワクチン接種率（<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000931576.pdf>）に、ワクチン接種履歴別の新規陽性者数についてまとめられているが、重症化割合や死亡割合のデータはもちろんのこと、全体の合計さえ記載されていない。あまつさえ、こともあろうに接種日不明者を非接種者として扱う等のデータ操作がなされていたことが判明し、令和4年5月17日 国会参議院 厚生労働委員会で後藤厚労大臣が是正したことを報告した。なお、上に言及した矛盾する事実については稿を改めて論述する。

一方、神奈川県の子供のワクチン2回接種後のブレイクスルー感染状況のデータ（<https://www.pref.kanagawa.jp/docs/ga4/covid19/breakthrough.html>）が公表されているが、2022年3月27日から4月2日までのブレイクスルー感染割合は29.08%であった。しかしながら、無症状感染者についてはその一部しか把握されていないと推定される。

日本における2022年に入ってからの死亡者のほとんどは、70歳以上の高齢者である（厚生労働省 第81回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザーボード（令和4年4月20日）の資料2-5より：<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000931576.pdf>）。そして、2022年4月15日現在、70歳以上の高齢者の2回ワクチン接種割合は実に約94%である。この事実は極めて重い。

以上、さまざまな角度からみて、ワクチン接種、特に3回以上のブースター接種にどの程度の感染抑制効果や重症化抑制効果、死亡抑制効果があるのか、厳格な検証が必要ではないか。政府、厚生労働省がワクチン接種にはリスクを上回る利益があるとして莫大な国費を投じてワクチン接種を進めるならば、その根拠を定量的に明確に国民に対して示す責任があるのではないか。ワクチン接種のリスク・ベネフィットについては、確かなデータに基づいて慎重に、多角的かつ精密に定量的に評価すべきではないか。ワクチン接種後の死亡については前の論文<sup>27)</sup>にまとめたが、ワクチンに

よる副作用被害について実態は未だに把握されていないのである。厚生労働省はようやく、さる2022年3月24日付けで全国の自治体にワクチン接種後の遷延性副反応についての相談窓口を設置するよう通知した（健健発0324第11号：<https://www.mhlw.go.jp/content/000918573.pdf>）。

## 6. まとめにかえて — 新たな視点といくつかの提案

まとめると、現在COVID-19ワクチンとして主に使用されているmRNAワクチン及びウイルスベクターワクチンの全国民レベルでの複数回ブースター接種によって実質的な感染抑制効果や重症化抑制効果が得られるのか疑問がある。また、若年者、特に10歳以下の子供へのワクチン接種はベネフィットよりも副反応のリスクの方が高いであろう。そもそも、国民の70%以上がワクチンを接種している状況において、上記のワクチン接種後の感染による死亡リスクを明確に確定できず、オッズ比のような統計量の推定精度をみて判断しなければならぬ状況は、現代の科学水準から照らして恥ずべき事態である。では、どうすべきか。厳格に臨床科学の基本原則を適用すればよい。ごく基本的なことである。早急に、ワクチン接種後のCOVID-19感染による重症化、死亡リスクを全集団で確定して、データを継続収集して、重症化、死亡リスクが疑われたサブグループ集団に対してのみ適切な政策を取ればよいのである。今からでも遅くない、まじめに臨床科学の基本原則を適用すべきである。

しばしばワクチンのブースター接種の根拠として引用されるイスラエルの一連の論文データは、そもそもブースター接種後の最大の死亡率自体が日本の約5倍であること、日本の厚生労働省のデータは1回目と2回目接種後のデータであること、そして両国のデータともオミクロン株感染爆発前のデータであることに加えてオミクロン株感染者に関する4回目接種の効果に対する最新論文のデータは極めて限られたものでしかないこと

等々は、それらのデータの解釈において留意しておくべきであるし、そもそも全てのデータが後付けに過ぎないということである。少なくともブースター接種に関しては重症化率が低い65歳以下の人達、特に10歳以下の子供に対するその決定的な根拠はない。

3回目並びに4回目のブースター接種の可否について、結論を出すためには、ワクチン接種を1回もしていない集団、ワクチンを1回接種した集団、2回接種した集団、ブースター接種をした集団、それぞれの集団において、何人が感染したか、重症化したか、死亡したかを知る必要がある。この臨床科学上の基本原則はすでに前の論文<sup>27)</sup>で指摘した。日本の詳細かつ正確な現状把握が可能となるよう厚生労働省は早急にデータを完全な形で国民に開示するべきである。

最後に、ワクチン接種ではIgG抗体の抗体価ばかりが議論されがちであるが、ウイルスの感染防御で主役を担うのは粘膜免疫とりわけIgA抗体である事は免疫学の基本である。本論説で議論しているmRNAワクチンの筋注接種によって誘導されるのは主としてIgG抗体であり、IgA抗体についてはそれほど重視されていない<sup>28)</sup>。それらはウイルスが粘膜防御機構を破った場合には効力を発揮しうが、感染防御の本体である粘膜免疫を強化する事はできないので感染自体は防げないため、感染防御のためには粘膜ワクチンの開発が望まれる。

神奈川歯科大学の研究結果<sup>29)</sup>から、COVID-19ワクチン非接種かつCOVID-19非感染の医療従事者の唾液中の交差IgA抗体が若い人で多いことが報告されているが、これは極めて重要な知見である。他にも、mRNAワクチン接種者の唾液からCOVID-19に対する交差IgA抗体が認められたという報告<sup>30)</sup>、COVID-19感染重症者では感染後の血清中の交差IgA抗体が高値であった報告<sup>31)</sup>、COVID-19感染に対してIgG抗体よりIgA抗体の方が効果的であるという報告<sup>32)</sup>等から、COVID-19の感染、発症、重症化等に粘膜免疫とりわけ交差IgA抗体が深く関わっていることは確

実である。今後、有効な感染拡大策を講じる上で、PCR検査とともに唾液中および血清中の交差IgA抗体価測定が有用であると思料する。また、集団を構成する各個人の交差IgA抗体産生能力とその力価がワクチン接種の有無にかかわらず感染者数の増加及び重症化率を左右する重要な要因であることが示唆される。ワクチン接種者における唾液中のIgA抗体価、とりわけワクチンブースター接種者におけるその検討をする必要があると考える。いずれにせよ最新の重要な研究成果を速やかに感染制御対策に生かす自動的な仕組み、それをラーニングヘルスケアシステムと言うがその速やかな実装が不可欠である (LHS研究所: <https://www.lhsi.jp/>)。

#### 謝 辞

本論文を作成するにあたり、東京大学定量生命科学研究所 新蔵礼子教授に校閲、ご助言を頂いたことに感謝いたします。

#### 付 記

各著者の貢献は以下の通りである。

菊池 貴幸: 着想, 文献検索, データ取得, 図表作成, 論文原稿作成

中谷 英仁: 統計的検討, 図表作成, 論文原稿作成  
平井由里子: 文献検索, 図表作成

福島 雅典: デザイン, 文献検索, 論文原稿作成, 論文推敲・評価

全著者が原稿を批判的に検討し、最終版を承認した。

#### 利益相反・資金源

本論文に関して、開示すべき利益相反関連事項、資金源はない。

#### 文 献

- 1) Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, et al. Waning immunity after the BNT162b2 vaccine in Israel. *N Engl J Med*. 2021 Dec 9; 385(24): e85. doi: 10.1056/NEJMoa2114228. Epub 2021 Oct 27. PMID:

- 34706170; PMID: PMC8609604.
- 2) Arbel R, Hammerman A, Sergienko R, et al. BNT162b2 vaccine booster and mortality due to Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Dec 23; 385(26): 2413-20.
  - 3) Ai J, Zhang H, Zhang Y, Lin K, et al. Omicron variant showed lower neutralizing sensitivity than other SARS-CoV-2 variants to immune sera elicited by vaccines after boost. *Emerg Microbes Infect.* 2022 Dec; 11(1): 337-43.
  - 4) Doria-Rose NA, Shen X, Schmidt SD, et al. Booster of mRNA-1273 strengthens SARS-CoV-2 Omicron Neutralization. *medRxiv.* 2021 Dec 20; 2021.12.15. 21267805
  - 5) Garcia-Beltran WF, St Denis KJ, Hoelzemer A, et al. mRNA-based COVID-19 vaccine boosters induce neutralizing immunity against SARS-CoV-2 Omicron variant. *Cell.* 2022 Feb 3; 185(3): 457-66.e4
  - 6) Kuhlmann C, Mayer CK, Claassen M, Maponga T, et al. Breakthrough infections with SARS-CoV-2 omicron despite mRNA vaccine booster dose. *Lancet.* 2022 Feb 12; 399(10325): 625-26.
  - 7) Cele S, Jackson L, Houry DS, et al. Omicron extensively but incompletely escapes Pfizer BNT162b2 neutralization. *Nature.* 2022 Feb; 602(7898): 654-56. Doi: 10.1038/s41586-021-04387-1. Epub 2021 Dec 23. PMID: 35016196; PMID: PMC8866126.
  - 8) Cao Y, Wang J, Jian F, et al. Omicron escapes the majority of existing SARCoV-2 neutralizing antibodies. *Nature.* 2022 Feb; 602(7898): 657-63.
  - 9) Cameroni E, Bowen JE, Rosen LE, et al. Broadly neutralizing antibodies overcome SARS-CoV-2 Omicron antigenic shift. *Nature.* 2022 Feb; 602(7898): 664-70.
  - 10) Planas D, Saunders N, Maes P, et al. Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. *Nature.* 2022 Feb; 602(7898): 671-75
  - 11) Carreño JM, Alshammary H, Tcheou J, et al. Activity of convalescent and vaccine serum against SARS-CoV-2 Omicron. *Nature.* 2022 Feb; 602(7898): 682-8.
  - 12) Collie S, Champion J, Moultrie H, et al. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron Variant in South Africa. *N Engl J Med.* 2022 Feb 3; 386(5): 494-6.
  - 13) Thomas SJ, Moreira ED Jr, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *N Engl J Med.* 2021 Nov 4; 385(19): 1761-73.
  - 14) Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, et al. Covid-19 Vaccine effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *N Engl J Med.* 2022 Apr 21; 386(16): 1532-46.
  - 15) Regev-Yochay G, Gonen T, Gilboa M, et al. Efficacy of a fourth dose of Covid-19 mRNA vaccine against Omicron. *N Engl J Med.* 2022 Apr 7; 386(14): 1377-80.
  - 16) Yahi N, Chahinian H, Fantini J. Infection-enhancing anti-SARS-CoV-2 antibodies recognize both the original Wuhan/D614G strain and Delta variants. A potential risk for mass vaccination? *J Infect.* 2021 Nov; 83(5): 607-35
  - 17) Ricke DO. Two different antibody-dependent enhancement (ADE) risks for SARS-CoV-2 antibodies. *Front Immunol.* 2021 Feb 24; 12: 640093.
  - 18) Sánchez-Zuno GA, Matuz-Flores MG, González-Estevez G, et al. A review: Antibody-dependent enhancement in COVID-19: The not so friendly side of antibodies. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2021 Jan-Dec; 35: 20587384211050199.
  - 19) Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, DeKosky BJ. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nat Microbiol.* 2020 Oct; 5(10): 1185-91.
  - 20) Anderson S. CBER plans for monitoring COVID-19 vaccine safety and effectiveness. FDA ACIP meeting COVID-19 vaccines, October 30, 2020 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2020-10/COVID-Anderson-508.pdf>
  - 21) Röltgen K, Nielsen SCA, Silva O, et al. Immune imprinting, breadth of variant recognition, and germinal center response in human SARS-CoV-2 infection and vaccination. *Cell.* 2022 Mar 17; 185(6): 1025-1040.e14.
  - 22) Pillai S. SARS-CoV-2 vaccination washes away original antigenic sin. *Trends Immunol.* 2022 Apr; 43(4): 271-3.
  - 23) Gagne M, Moliva JI, Foulds KE, et al. mRNA-1273 or mRNA-Omicron boost in vaccinated macaques elicits similar B cell expansion, neutralizing responses,

- and protection from Omicron. *Cell*. 2022 Apr 28; 185(9): 1556-1571.e18.
- 24) Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, et al. Protection against Covid-19 by BNT162b2 booster across age groups. *N Engl J Med*. 2021; 385(26): 2421-30.
- 25) Moreira ED Jr, Kitchin N, Xu X, Dychter SS, et al. Safety and efficacy of a third dose of BNT162b2 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2022 May 19; 386(20): 1910-21.
- 26) Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, et al. Protection by a fourth dose of BNT162b2 against Omicron in Israel. *N Engl J Med*. 2022; 386(18): 1712-20.
- 27) 福島雅典, 平井由里子, 中谷英仁, 西村 勉. COVID-19ワクチン接種後の死亡と薬剤疫学的評価の概要: 全国民ベースの概観と提案. 臨床評価. 2022; 49(3): 499-517.
- 28) 一般社団法人日本感染症学会 ワクチン委員会・COVID-19ワクチン・タスクフォース. COVID-19ワクチンに関する提言(第4版). 2021年12月16日.
- 29) Tsukinoki K, Yamamoto T, Handa K, et al. Detection of cross-reactive immunoglobulin A against the severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 spike 1 subunit in saliva. *PLoS One*. 2021 Nov 23; 16(11): e0249979.
- 30) Ketas TJ, Chaturbhuj D, Portillo VMC, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 mRNA Vaccines are detectable in saliva. *Pathog Immun*. 2021; 6(1): 116-34.
- 31) Zervou FN, Louie P, Stachel A, et al. SARS-CoV-2 antibodies: IgA correlates with severity of disease in early COVID-19 infection. *J Med Virol*. 2021 Sep; 93(9): 5409-15.
- 32) Sterlin D, Mathian A, Miyara M, et al. IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2. *Sci Transl Med*. 2021 Jan 20; 13(577): eabd2223.
- (投稿日: 2022年3月29日)  
(受理日: 2022年5月10日)

\* \* \*