ポスター
ポスター13
COVID-19
2022年11月20日(日) 09:40 ～ 10:40 J会場 (大ホールA・B)

[4-P-2-03] COVID-19ワクチン接種に伴う副反応疑い症状の併発状況

*相澤 春香[1]、吉田 暁[1]、大島 新司[1]、白戸 亮吉[2]、鈴木 研太[2] （1.城西大学、2.日本医療科学大学）
*Aizawa Haruka[1], Akira Yoshida[1], Shinji Oshima[1], Akiyoshi Shiroto[2], Kenta Suzuki[2] （1.城西大学, 2.日本医療科学大学）

キーワード：COVID-19, COVID-19 vaccine, Adverse drug reactions, Network diagram

【目的】新型コロナウイルス感染症（ COVID-19）の世界的流行に際し、2021年から日本各地で、企業や大学等によるワクチンの職域接種が開始された。既報では、ワクチン接種後の副反応疑い症状の発症率が示された。ただし、1つの症状が他の症状と併発する例が多く見られたが、各症状間の関連性については不明であった。そこで、本研究では併発しやすい症状の組み合わせを明らかにする。
【方法】本研究では、城西大学および日本医療科学大学の第1回・第2回職域接種において、アンケート調査を実施した。調査は、各大学に所属する大学生・教職員を対象に行われ、研究への同意取得後、ウェブフォームから匿名で回答を収集した。計2回の調査で、人口統計学的データ、既往歴の有無、接種日から8日目までに生じた副反応疑い症状の有無を回答させた。副反応疑い症状は、局所症状（痛み・赤み・腫れ・かゆみ）と、全身症状（倦怠感・頭痛・筋肉痛・寒気・発熱・関節痛・吐き気・下痢・腹痛）の2つのクラスターに分類した。さらに、症状の関連を示す共起ネットワークを作成した。
【結果と考察】計2885件の回答を得た。1日でも欠損値が存在した場合を除外し、計2481件を分析の対象とした。分析の結果、同じクラスターに属する症状が、共起ネットワーク上で結ばれ、併発しやすい組み合わせであることが示された。さらに、消化器症状（下痢、吐き気、腹痛）は、共起ネットワーク上で他の症状から離れた場所に位置しており、併発しにくい症状であることが示唆された。また、接種回数ごとの比較では、1回目より2回目に症状間の関連性が強まり、併発しやすくなることがわかった。このように、共起ネットワークを用いた解析により、接種回数ごとの併発しやすい症状の組み合わせや、併発のしやすさの違いを明らかにすることができた。

©一般社団法人 日本医療情報学会

COVID-19 ワクチン接種に伴う副反応疑い症状の併発状況

相澤春香[*1]、吉田　暁[*1]、大島新司[*1]、
白戸亮吉[*2]、鈴木研太[*2]

*1 城西大学薬学部、*2 日本医療科学大学保健医療学部

Concomitant suspected adverse reactions to COVID-19 vaccines

Haruka Aizawa[*1] , Akira Yoshida[*1] , Shinji Oshima[*1] ,
Akiyoshi Shiroto[*2] , Kenta Suzuki[*2]

*1 Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Josai University,
*2 Department of Medical and General Sciences, Faculty of Health Sciences, Nihon Institute of Medical Science

In the wake of the pandemic of novel coronavirus disease (COVID-19), vaccination began in Japan in 2021. Previous research has shown the incidence rate of adverse reaction symptoms after vaccination, but the relationship between each symptom was unknown. Therefore, this study purpose to identify concomitance of symptoms that are more likely to occur together. First, a questionnaire survey was conducted about adverse reaction symptoms after vaccination. Adverse reaction symptoms were classified into two clusters: injection site reactions (pain, redness, swelling, itching) and systemic reactions (fatigue, headache, myalgia, chills, fever, joint pain, nausea, diarrhea, abdominal pain). Secondly, network diagram was created to show the concomitance of symptoms. Network diagram showed that symptoms belonging to the same cluster were the most likely to co-occur. Furthermore, digestive symptoms were shown to be less likely to occur concurrently. Finally, the concomitance of symptoms was stronger and more likely to co-occur in the second dose than in the first dose. Thus, the analysis using the network diagram revealed differences in the concomitance of symptoms and the likelihood of co-occurrence for each vaccination frequency.

Keywords: COVID-19, COVID-19 vaccine, Adverse drug reactions, Network diagram

1 緒論

2019 年から世界中で蔓延している新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に際して、日本でも 2021 年よりワクチンの接種が開始された。さらに、集団免疫の獲得の目的から、幅広い人への接種を促進するため、職場や大学の場を活用した職域接種が進められた [1)]。安全性に関する情報提供のため、国内では、医療従事者を中心とした副反応疑いの調査が進められた [2)]。ただし、これまでの調査では、それぞれの副反応疑いの発症率が示される一方で、各症状間の関連性については不明であった [3,4)]。

2 目的

ワクチンの接種に関しては、接種に伴う副反応疑い症状への不安から、接種を忌避する傾向も見られる。また、症状は単独で現れるとは限らず、より実際の状況に近い副反応疑い症状についての情報提供の形が必要と考えた。そこで、本研究では併発しやすい症状の組み合わせを明らかにすることを目的とした。

3 方法

3.1 調査方法

調査は、城西大学および日本医療科学大学で行われた職域接種への参加希望者のうち、研究への参加・協力の同意が得られた者に対して、匿名で行なわれた。回答の収集は、ウェブサイトのアンケートフォームへの入力を依頼することにより行った。集計には、城西大学は Microsoft Forms 、日本医療科学大学は Google フォームを使用した。調査は計 2 回行い、国内外の調査を参考に人口統計学的データ（年齢、性別、所属）、既往歴（気管支喘息、がん、高血圧、脂質異常症、糖尿病、アトピー性皮膚炎、花粉症）の有無、接種日から 8 日目までに生じた副反応疑い症状の有無について回答させた [2,5)]。副反応疑い症状は、接種部位での局所症状（かゆみ、腫れ、赤み、痛み）と、全身症状（倦怠感、頭痛、筋肉痛、寒気、発熱、関節痛、吐き気、下痢、腹痛）の2つのクラスターに分類した [5)]。なお、本調査は、城西大学の、人を対象とする医学系研究倫理審査委員会から承認を受けた（承認番号：2021-10）。

3.2 データ解析

まず、症状の関連性を定量化するために Jaccard 係数を算出した。定義式を式（1）に示す。併発しやすい症状の関連性を可視化するために、 Jaccard 係数 0.2 以上を基準として、共起ネットワークを作成した [6)]。さらに、共起ネットワーク上で影響力の大きい症状を特定するために、媒介中心性を算出した [7)]。なお、媒介中心性はネットワークの経路数で除することで標準化した [7)]。媒介中心性の定義式を式（2）、標準化したものを式（3）に示す。統計解析にはR（ver 4.1.1）を使用した。

$$J(A,B) = \frac{|A \cap B|}{|A \cup B|} \tag{1}$$

$$C_b = \sum_{k \neq i \neq j} \frac{g_{ij}(k)}{g_{ij}} \tag{2}$$

$$Cb' = \sum_{k \neq i \neq j} \frac{2g_{ij}(k)}{(n-1)(n-2)} \tag{3}$$

4 結果

4.1 回答者

計 2885 件の回答を得た[1 回目 1962 件(有効回答率 53.3%)、2 回目 923 件(有効回答率 23.8%)]。1 日でも欠損値が存在した場合を除外し、計 2481 件が分析の対象となった。

4.2 共起ネットワーク図

分析の結果から、作成した共起ネットワークを接種回数別に、図1(1 回目)と図2(2 回目)に示す。共起ネットワークから、同じクラスターに属する症状が隣り合い、結びつきが強いことが示された。また、消化器症状(腹痛、吐き気、下痢)は、共起ネットワーク上で他の症状から離れて位置していた。接種回数別では、1 回目と較べて 2 回目において症状間の結びつきが強く示された。

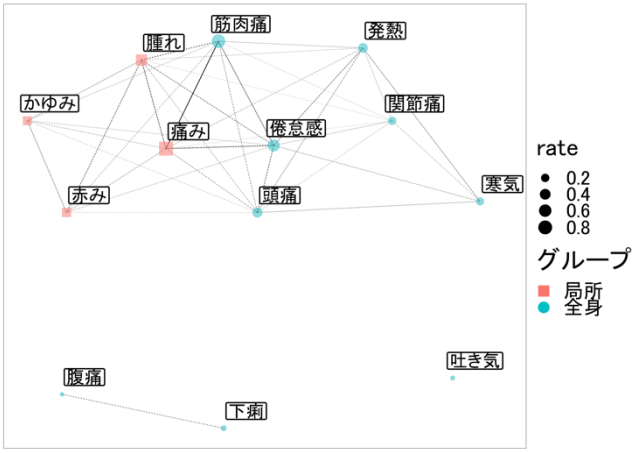

図 1 共起ネットワーク図(1 回目)

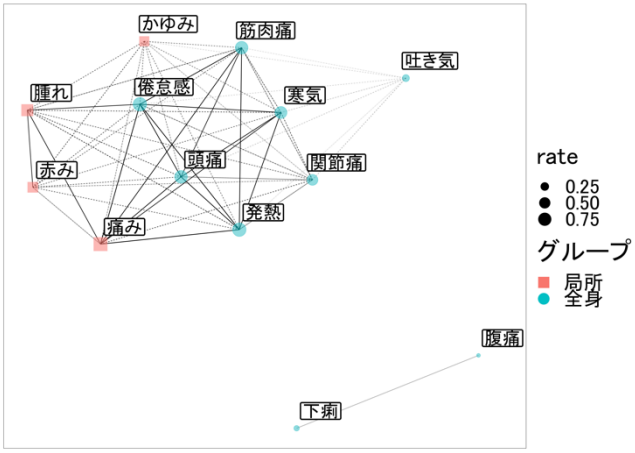

図 2 共起ネットワーク図(2 回目)

4.3 媒介中心性

媒介中心性を示した7症状について、発症率の比較と合わせて表 1 と表 2 に示す。接種回数別では、2 回目と較べて 1 回目に、高い媒介中心性が示された。症状別では、1 回目に、倦怠感と頭痛が高い中心性を示し、2 回目では、媒介中心性の高さに差を認めなかった。さらに、発症率の高さと媒介中心性の高さには、関連が見られなかった。

表 1 媒介中心性と発症率の比較(1 回目)

1 回目		
症状	媒介中心性	発症率
倦怠感	0.039	0.52
頭痛	0.039	0.32
筋肉痛	0.012	0.74
腫れ	0.012	0.50
痛み	0.012	0.88
関節痛	0.011	0.18
発熱	0.011	0.28

表 2 媒介中心性と発症率の比較(2 回目)

2 回目		
症状	媒介中心性	発症率
かゆみ	0.006	0.43
寒気	0.006	0.65
関節痛	0.006	0.52
筋肉痛	0.006	0.74
倦怠感	0.006	0.87
頭痛	0.006	0.74
発熱	0.006	0.87

5 考察

共起ネットワークから、同じクラスターに属する症状がグラフ上で隣り合い、併発しやすい組み合わせであることが示された。さらに、消化器症状(腹痛、下痢、吐き気)は全身症状のクラスターに属するが、共起ネットワーク上で他の症状から離れて位置し、関連の低い症状であった。また、1 回目より 2 回目において関連性が強くなり、症状の併発が起こりやすくなることがわかった。接種回数別では、1 回目は、2 回目より高い値が示された。特に倦怠感と頭痛を経由して症状の併発を起こす傾向が見られた。一方で、2 回目は、媒介中心性が低く、併発の起きやすさは特定の症状に起因しないことが示された。このことから、症状が直接的に影響し合い、併発し合う状況に変化したことを示唆する。さらに、下痢、寒気、赤み、吐き気、腹痛は接種回数に共通して、併発の起こりやすさに関連を示さない症状であることが示された。

ワクチン接種に伴う免疫応答は、記憶細胞が関わることによって、初回よりも 2 回目以降で強い反応が起こることが知られている。このことから、3 回目の接種においても 2 回目と同じ特徴が得られると予想される。

共起ネットワーク図による分析と媒介中心性の算出から、接種回数ごとの併発状況の違いを明らかにすることができた。

6 結論

共起頻度を算出することで、同時に併発しやすい症状について明らかにすることができた。さらに、ネットワーク図の活用により、関連の深い症状同士が線で繋がれることにより、視覚的に理解しやすい形で提供することができた。したがって、本研究で得られた情報は、より実際

に近い副反応症状についての情報提供により、接種意識向上の一助となると考える。

参考文献

1) 職域接種に関するお知らせ｜厚生労働省:厚生労働省, 2021. [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_shokuiki.html (cited 2022-June-8)].
2) ワクチン接種後に生じる様々な事象について.: 厚生労働省, 2021. [https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000760489.pdf (cited 2022-May-30)].
3) 武田／モデルナ社新型コロナワクチン接種後副反応調査最終報告 ;男女半々の若い世代を対象とした2回目接種はどのような結果なのか - 国立大学法人 岡山大学: 国立大学法人 岡山大学, 2021. [https://www.okayama-u.ac.jp/tp/release/release_id875.html (cited 2022-May-28)].
4) 白戸亮吉，鈴木研太，吉田 暁，藤野陽三，新藤博明．大学職域接種における COVID-19 ワクチン接種後症状． 医学と生物学 2022 ; vol.162 : 2.
5) Chapin-Bardales J., Gee J., Myers T. Reactogenicity Following Receipt of mRNA-Based COVID-19 Vaccines. JAMA 2021 ; 325(21) : 2201-2202.
6) 安田 雪.『ネットワーク分析 何が行為を決定するか』. 新曜社, 1997 : 2.
7) Gould R.V. MEASURES OF BETWEENNESS IN NON-SYMMETRIC NETWORKS. Social Networks 1987 ; 9(3) : 277-282.