

## 論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

高野 知憲

主論文の題目  
および  
掲載・審査委員

題目：Investigation of the Incidence of Immunisation Stress-Related Response Following COVID-19 Vaccination in Healthcare Workers (医療従事者における COVID-19 ワクチン接種による接種ストレス関連反応の発生率の検討)

掲載誌：Journal of Infection and Chemotherapy 2022;28:735-740

主査 鈴木 直  
副査 戸澤 晃子  
副査 勝田 友博

[論文の要旨・価値] 世界保健機関(WHO)は、ワクチン接種に伴うストレスが関連して生じた副反応を十分に評価できていないと指摘しており、ストレスに関連した症状を確実に評価するために、Immunisation Stress-Related Response (ISRR) という概念が、2019 年に同機関から新たに提唱された。特に新規のワクチン接種では ISRR を含めた副反応の理解が、幅広い年代にワクチン接種を進めるにあたり重要となる。そこで本研究では、新型コロナワクチン接種後 ISRR を含めた副反応に関するリスク因子等の評価を行い、より効果的なワクチン接種活動の提供を目的として研究が行われ、2021 年 4 月から 2021 年 5 月の間に聖マリアンナ医科大学病院でワクチン接種(mRNA vaccine BNT162b2, Comirnaty, BioNTech/Pfizer)を受けた医療従事者を対象とした Web アンケート調査が施行された。著者等は、WHO の ISRR 診断基準に基づいて患者背景、ワクチン接種後の局所反応、ワクチン接種後の全身反応、接種ストレス関連反応、ワクチン接種に関連した不安感の 5 つのカテゴリーから構成されるアンケートを作成した。そして、ISRR として急性ストレス反応、血管迷走神経反射、解離性神経症状反応 (DNSR) の発生を評価した。なお、1 回目と 2 回目のワクチン接種からそれぞれ 1 週間後に調査を実施し、既存の ISRR のリスク因子として性別、年齢、ワクチン接種前の不安感、針を使った検査での怖い記憶や体験の有無、血管迷走神経反射の既往を設定した。又新たに、アレルギーの既往、新型コロナワクチンに対する理解度、ソーシャルネットワークサービスの利用頻度を設定し評価した。統計は、ISSR 発症を従属変数とし、被験者を変量因子、各種因子を固定因子とし一般化線形混合モデルを構築して解析を施行した。なお、単変量解析で有意であった因子に関しては、強制投入法による多変量モデルを構築し解析した。アンケート調査の結果、ワクチン接種者の総数は 7,662 人、回答率は 51.3%であり、1 回目と 2 回目のアンケート回答者はそれぞれ 2,073 人、1,856 人であった。ISSR 発生件数は 1 回目と 2 回目で、それぞれ 55 件(急性ストレス反応 23 件、血管迷走神経反射 21 件、DNSR 7 件、急性ストレス反応と血管迷走神経反射 4 件)、2 回目で 33 件(急性ストレス反応 13 件、血管迷走神経反射 12 件、DNSR 7 件、急性ストレス反応と血管迷走神経反射 1 件)であった。単変量解析の結果、既存の ISRR のリスク因子としては、ワクチン接種前の強い不安感が有意なリスク因子として抽出された (OR, 2.3[95%CI: 1.30-4.12]  $p=0.004$ )。新たなリスク因子としては、アレルギーの既往が有意なリスク因子となった (OR, 1.6[95%CI: 1.14-2.24]  $p=0.007$ )。多変量解析の結果においても、ワクチン接種前の強い不安感 (OR, 2.1[95%CI: 1.15-3.80]  $p=0.016$ ) とアレルギーの既往 (OR, 1.5[95%CI: 1.09-2.15]  $p=0.004$ ) が独立した有意な因子として抽出された。アレルギーの生涯罹患率は世界全体で 10-20%であり、アレルギー患者が普段から不安感を強く有することが知られている。ワクチン接種において不安感を取り除くためには、プライバシーを確保できる空間を用意して、ワクチン接種に関わる全ての従事者が提供するワクチンと ISRR に関して十分に理解し自信を持ち、必要に応じて接種者との十分な時間とコミュニケーションが重要であることが示唆された。本研究の結果、著者らの独自の工夫を凝らしたアンケート調査によって、アレルギー既往が新型コロナワクチン接種における ISRR 発症のリスク因子となる知見を得たことから、本研究成果は医学的に大変価値が高いと論文であると思われた。

[審査概要] 教育棟 5 階セミナー室 6 において主査、副査 2 名、陪席 2 名のもと審査が行われた。まず申請者による約 15 分間のプレゼンテーションが行われ、良くデザインされたスライドを用いた分かりやすい的確な発表が行われた。50 分の質疑では、未曾有の COVID-19 パンデミックの時期に多数の医療従事者を対象として新しいワクチンの副反応を評価した大変意義のあるデータではあるが、母集団の年齢や性別分布等による解析に関して、1 回目の経験が 2 回目に影響を与えることから 2 回の接種によるデータ解析の工夫に関して、既往歴（うつや適応障害、心疾患等）の調査不足やアレルギーの種類設定不足等の研究の弱点に関して、事務職が 30%含まれることから医療者との相違を検証する必要性等に関して深い討論が展開されたが、申請者は的確に真摯に回答した。

## 最終試験結果の要旨

[研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価] 申請者は、研究の背景や要点、将来の展望に併せて、本研究の限界に関しても真摯にかつ明確に発表していた。外国語試験は最近報告された ZOE COVID Study に関する論文の一部を課題として行ったが、読解力はあると評価した。申請者は十分な専門知識と研究遂行能力を持ち、その人柄を含め、学位授与に値する素晴らしい人物であると判断した。