氏　名　・（本籍）	引地　悠（宮城県）
専攻分野の名称	博士(医学)
学　位　記　番　号	医博甲第 1145 号
学位授与の日付	令和 7 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研　究　科　・　専　攻	医学系研究科医学専攻
学　位　論　文　題　名	Comparison of Transient and Persistent Adverse Events After COVID-19 Vaccination: A Retrospective Analysis （COVID-19 ワクチン接種後の一過性および持続的有害事象の比較：後ろ向き研究）
論　文　審　査　委　員	（主査）　中永　士師明　教授 （副査）　長谷川　仁志　教授　　及川　沙耶佳　教授

学 位 論 文 内 容 要 旨

論 文 題 目

Comparison of Transient and Persistent Adverse Events After COVID-19 Vaccination: A Retrospective Analysis

(COVID-19 ワクチン接種後の一過性および持続的有害事象の比較：後ろ向き研究)

申請者氏名　　引地　悠

研　究　目　的

COVID-19 ワクチンは，COVID-19 感染予防に有用であり，死亡リスクを上昇させないことが，先行研究で証明されている．一方，死亡リスク以外の有害事象に関しては，一過性かつ軽症が多いとされているものの，ワクチン接種後の症状が持続化する報告も増加傾向にあり，その詳細は未だ明らかにされていない．本研究では，COVID-19 ワクチン接種後の症状で受診した患者を対象に，その症状が一過性あるいは持続性であったかに焦点を当て，両群の患者背景や傾向を回顧的に分析することを目的とした．

研　究　方　法

本研究では，単一施設における後ろ向き回顧的分析を行った．2021 年 5 月から 2023 年 9 月までの期間，秋田大学医学部附属病院に，COVID-19 ワクチン接種後の症状でかかりつけ医から紹介された，15 歳以上の 51 症例を収集した．その中で，新型コロナワクチン接種を契機に体調不良となり，以前から併存していた疾患の症状が顕在化し新たに診断されたと考えられる疾患が 4 例（リウマチ性多発筋痛症 2 例，悪性リンパ腫 1 例，脳腫瘍 1 例）認められた．この 4 例はワクチン接種後の症状として妥当ではないと判断し，対象から除外した．残る 47 例は，接種後に出現した症状を臓器別に検証し，採血や画像検査，専門家へのコンサルテーションを経て，鑑別するべき疾患を除外してあることを確認した上で，接種後の症状が 4 週未満で軽快した者（一過性群）22 例，4 週以上症状が持続した者（持続性群）25 例に分類し．両群において，年齢，性別，BMI，喫煙歴，基礎疾患，発症時の接種回数，症状，治療内容を収集した．統計学的解析は、Welch の t 検定あるいはカイ二乗検定を行った．

研　究　成　績

全 47 例の年齢中央値は 51.0 歳，そのうち一過性群の年齢中央値は 46.5 歳(20-85 歳)，持続性群の年齢中央値は 55.0 歳(15-89 歳)で，両群に有意差を認めなかった(p=0.35)．全 47 例中，女性患者は 35 例（74%）で，一過性群では 86%，持続性群では 64%であり，一過性群の方が女性の割合が高かったものの,有意差は認めなかった（p=0.08)．全体の性差を年代区分別にみると 40 代の女性が 27.7%を占め，特徴的であった．

全症例のうち 42 例(89%)が基礎疾患を有しており，高血圧(25.5%)，精神疾患(25,5%)，アレルギー疾患(17%)の順に多かった．持続性群と一過性群とで疾患毎の有意差は認められなかった．

両群において発症時のワクチン接種回数を初回接種後，2 回目接種後，3 回目以降接種後で比較したところ，一過性群の 45%が初回接種後に発症しており(p=0.003)，2 回目接種後が 36%，3 回目以降接種後が 18%と接種回数が増えるにつれ減少する傾向があったが，持続性群では初回接種後(8%)，2 回目(40%)，3 回目以降(52%，p=0.016)と接種回数が増えるにつれ発症頻度が高くなる傾向があった．

症状出現の onset は，接種直後，接種日，1 日後，2 日以降後で検証したところ，両群ともに有意差を認めず，2 日未満発症と 2 日以後での検証でも有意差を認めなかった(p=0.98)

症状については，持続性群で疼痛の頻度が高く(60%)，その 3 分の 2 は非接種部位，3 分の 1 は接種部位の痛みであった．一過性群で疼痛を認めたのは 4.5%(全員が非接種部位)であり，有意差を認めた（p=0.001）．

結　　論

本研究では,COVID-19 ワクチン接種後に症状を呈した患者の中で，40 代女性や何らかの基礎疾患を有する者の頻度が高い傾向があった．一過性の症状は初回接種後に多く見られ，持続性の症状は 2 回目接種後に頻繁に報告された．持続性の症状の中で特に目立ったのは疼痛であり，長期的な鎮痛薬の使用が必要であった．コロナワクチンの有害事象は一過性だけでなく，持続性の症状を呈する患者も一定数存在し，これらの症状は一時的なものとは異なることが示された．より詳細な有害事象の発生頻度やリスク因子の解析は、今後の大規模かつ前向きな研究が期待される．

学位（博士－甲）論文審査結果の要旨

主　査：中永　士師明

申請者：引地　悠

論文題名：　英文 Comparison of Transient and Persistent Adverse Events After COVID-19 Vaccination
（和訳）COVID-19 ワクチン接種後の一過性および持続的有害事象の比較：後ろ向き研究

要旨

本研究は、COVID-19 ワクチン接種後に発生する一過性および持続性の副反応を比較し、それらの特徴や傾向を明らかにすることを目的とした。2021 年 5 月から 2023 年 9 月にかけて、日本の単一施設で実施された後ろ向き研究であり、COVID-19 ワクチン接種後に症状が現れた 47 人を対象とした。症状の持続期間に基づき、4 週間未満を「一過性群」、4 週間以上を「持続性群」に分類した。患者の年齢、性別、体格指数、喫煙歴、基礎疾患、ワクチンの種類や接種回数、発症時期、症状および治療法についてデータを収集した。中央値年齢は 51 歳で、74.5%が女性、特に 40 代女性が多く含まれていた。持続性群では、オミクロン株対応 2 価ワクチン（BA.1）の使用が一過性群より有意に多い（p=0.0267）。また、一過性群は初回接種後に発症することが多い一方で、持続性群では 2 回目以降の接種後の発症が多い傾向が見られた（p=0.003）。症状では、持続性群で痛みが一過性群よりも頻繁に報告された（60%対 13.6%、p=0.001）。本研究は、COVID-19 ワクチン接種後の持続的な症状、特に痛みが重要な課題であることを示唆している。

本研究の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明瞭さは以下のとおりである。

１）斬新さ

本研究は、一過性と持続性の副反応を比較し、それぞれの患者背景や特徴を詳細に分析した点で新規性がある。特に、持続性副反応に焦点を当てた研究は多くなく、オミクロン株対応 2 価ワクチンや接種回数との関係性を具体的に明らかにしている点は、COVID-19 ワクチンに関連する既存研究に対する重要な補足となる。また、「症状の持続期間」という時間的側面を分析に取り入れたアプローチも独自性が高い。

２）重要性

COVID-19 ワクチン接種に対する安全性への懸念が世界中で議論される中、持続的な副反応のリスクや特性を明らかにすることは、公衆衛生政策や医療従事者の臨床判断において重要である。本研究の結果は、ワクチン接種後のリスクを正確に把握し、持続性副反応の早期診断や管理に役立つ可能性がある。また、女性や接種回数による影響の違いを示した点は、今後の個別化医療への示唆を提供している。

３）研究方法の正確性

後ろ向き研究として、症例データを系統的に収集・分類している点は適切である。ただし、単一施設で行われたため、地域的バイアスの可能性は残る。また、対象患者が 47 人と小規模であり、統計的な一般化には制約があるかもしれない。
有意差検定を用いて各群の特徴を比較しており、データ解釈に一貫性がある。
2021 年から 2023 年までの期間をカバーしているため、パンデミック初期からオミクロン株対応ワクチン導入までの変化を捉えている。

４）表現の明瞭さ

研究の背景、目的、方法、結果、結論が適切に構造化されている。
また，審査の際のプレゼンテーションも的確かつ簡潔で分かりやすく、質疑応答も適切であった。

以上述べたように，本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定された。