

COVID-19 ワクチン追加接種と死亡率の上昇: 非高齢者集団における 安全性シグナルの検出

岩本康志^{1*}, 楠博^{2*}, 上島有加里³, 酒井亮太⁴, 掛谷英紀⁵⁺

1. 東京大学大学院経済学研究科
2. 大阪歯科大学歯学部内科学講座
3. 東京理科大学薬学部
4. 埼玉医科大学総合医療センター
5. 筑波大学システム情報系

* equal contributions

+ corresponding author (kake@iit.tsukuba.ac.jp)

【要約】

背景

COVID-19 mRNA ワクチンは重症化予防に高い有効性が示されている一方、若年者への発症予防効果は限定的と考えられている。本研究では、年齢階層別および接種回数別に全死因死亡率を解析し、頻回接種(5 回以上)と死亡率との関連を検討することを目的とする。特に、青年～壮年層(20～49 歳)、中年層(50～64 歳)、高齢層(65～89 歳)における接種のリスク・ベネフィットのバランスの違いに注目する。

方法

2021～2025 年にかけて、浜松市および松戸市の住民基本台帳とワクチン接種記録を突合し、接種回数別、年齢層別に全死因死亡率を人年法で算出した。

結果

高齢層(65～89 歳)では、5 回以上接種群で死亡率が有意に低下していた。一方で、青年～壮年層(20～49 歳)は頻回接種者で死亡率が有意に上昇した。また、全年齢層で接種回数の増加が全体の死亡数を押し上げる傾向が見られ、特に青年～壮年層(20～49 歳)でそれが顕著であった。

結論

高齢層における追加接種は死亡率低下に寄与している可能性が考えられたが、体調不良や死亡リスクの高い者が接種を回避し、相対的に健康な者が頻回接種群に残る「健康者接種バイアス」の影響も考慮する必要がある。非高齢者では頻回の追加接種により死亡が増加する可能性が否定できず、安全性シグナルとして認識されるべき所見である。今後は年齢層別のリスク・ベネフィットを踏まえた接種戦略の設計が重要である。

【はじめに】

COVID-19 の mRNA ワクチン接種が日本社会に大規模に導入されてから既に 4 年以上が経過し、その効果と安全性について多角的な検討が進んでいる。COVID-19 mRNA ワクチンは、広範な臨床試験により特に重症化予防に高い有効性が確認されており、副反応のリスクは極めて低

いと報告され、当初は COVID-19 制圧の切り札として大きな期待を集めた[1]。

さらに、4 回目のブースター接種は、高齢者や免疫抑制者など重症化リスクの高い集団において、重症化および入院予防効果を示すことから[2]、年 1 回から半年ごとの追加接種が推奨された。しかし一方で、COVID-19 ワクチンには血栓症、自己免疫疾患、心筋炎などの副反応リスクがあることが国内外で多数報告されている[3]。

日本では、2020 年当初は欧米諸国と比較して感染者数および重症者数が著しく少なかったにもかかわらず、集団免疫獲得を目指して国を挙げた大規模接種が実施され、世界で最も高い人口当たりの COVID-19 mRNA ワクチン接種率を記録した[4]。全国民に対し、2023 年秋冬の 7 回目接種まで全額公費でのブースター接種が推奨された。

しかしながら、オミクロン株の出現以降、日本では COVID-19 感染者数および死亡者数が急増し、2022 年および 2023 年には超過死亡が大幅に増加したことが報告され、2024 年も年間 10 万人程度の超過死亡が継続しており、社会的議論を呼んでいる。超過死亡の増加要因としては、高齢化、医療逼迫、パンデミックによる精神的ストレス、高齢者の医療機関受診控えなどが考えられるが、2021 年のワクチン接種開始以降に超過死亡の大幅な増加が認められていることから、因果関係は未確定ながら、ワクチンの影響を排除できないとする意見も存在する[5]。

COVID-19 ワクチンは重症化予防に有効とされ、初期には全世代への接種が推奨された。しかし、2025 年 6 月には、日本の COVID-19 対策の陣頭指揮をとり、接種を強く推進する立場にあった尾身茂氏が民放テレビにて、「COVID-19 ワクチンには重症化予防効果はあるが、感染予防効果は限定的であり、若年者への接種意義は乏しいため、早期から若年者への接種は推奨していなかった」と発言し、議論を呼んだ。実際、長崎大学が日本で実施した VERSUS 研究でも、追加接種は重症化予防に有意な効果を示す一方、発症予防効果は明確でなかったことが報告されている[6]。一方、VERSUS 研究は、若年層の接種の意義は乏しいとする尾身氏の見解を裏付けるものであるが、対象者が医療機関を受診した者に限られており、一般にワクチン接種者は軽微な症状でも早めに受診・検査する傾向があり、未接種者は重症化しない限り受診を控える傾向がある。この受診行動の違いは、接種群に軽症例が多く集まり、非接種群で重症例の割合が高まる方向のバイアスを生じる可能性がある。そのため、VERSUS 研究の結果解釈にはこうした診療行動の差も考慮が必要である。

このように、現在では COVID-19 ワクチンの若年者における接種意義は限定的と考えられており、頻回接種の意義について、効果の時間的減弱(waning)、費用対効果、副反応のリスクを含めて議論が続いている[7]。しかし、日本では高齢者や基礎疾患者に年 1 回のブースター接種が推奨される一方、非高齢者も希望すれば接種可能である。

高齢者は COVID-19 による重症化リスクが高く、ワクチン接種による効果が期待される。中年層は社会的要請から接種率が高いが、接種によるリスクとベネフィットのバランスは不明である。若年層は重症化リスクが低いため、特に頻回の追加接種に伴う副反応や死亡リスクなど、潜在的风险の評価が重要である。追加接種の影響を年齢層別に評価する必要があるが、頻回の追加接種に関する安全性および予後改善効果を年齢階層別・接種回数別に詳細に検討した国内研究は未だ存在しない。

以上を踏まえ、本研究では静岡県浜松市および千葉県松戸市の住民基本台帳とワクチン接種記録を情報公開請求により取得し、データを突合した。そして、対象を青年～壮年層(20～49 歳)、中年層(50～64 歳)、高齢層(65～89 歳)の 3 つの年齢層に分けて解析する。特に、5 回以上の頻回接種が死亡率に与える影響に着目し、接種回数別の死亡率の差、接種から死亡までの日数、時期別の死亡動向を比較検討する。これらにより、COVID-19 ワクチンの接種回数と全死因死亡率の関係を年齢層別に明らかにすることを目的とする。

【方法】

本研究は浜松市(人口約 78 万人)と松戸市(人口約 50 万人)のデータを用いて解析を行った。使用したデータは、NHK 福岡放送局「ザ・ライフ」制作班の情報公開請求によって開示されたものである。浜松市はこれまで同様の請求に応じた実績があり、自治体に過重な負担をかけないよう、すでに提供したデータの様式に沿ったものを請求している。松戸市については、浜松市に近い形式での情報提供を依頼して新たに得られたデータである。いずれも、住民基本台帳システムにある出生、死亡、転出の情報とワクチン接種記録システムにある接種日、接種回数、ロット番号の情報を個人単位で突合したものである。

浜松市が公開したデータは、COVID-19 ワクチンの接種について、2021 年 2 月 1 日～2024 年 6 月 30 日までの観察期間に浜松市在住であった人の以下の情報が含まれている。

- ① 2024 年 6 月 30 日時点の年代(5 歳ごとの年齢階級)
- ② 性別
- ③ コロナワクチン接種歴(接種有無、ロット番号、メーカー、接種日)
- ④ 死亡日
- ⑤ 死亡時の年代(5 歳ごとの年齢階級)
- ⑥ 住民となった日
- ⑦ 住民ではなくなった日(死亡、転出など)

浜松市のデータでは転出と転入を繰り返した住民も含まれるが、再転入した記録は分析には使用しないこととした。

一方、松戸市が公開したデータは、COVID-19 ワクチンの接種について、2021 年 2 月 1 日時点で松戸市民である者についての以下の情報(観察期間は 2021 年 2 月 1 日から 2025 年 3 月 31 日まで)が含まれている。

- ① 生まれた年(5 年区切りで丸めたデータ 例:1951～1955 年生まれ、1956～1960 年生まれ等)
- ② 性別
- ③ 転出している場合の転出日
- ④ 死亡している場合の死亡日
- ⑤ ワクチン接種があれば、接種回数ごとの接種日・ワクチンメーカー・ロット番号

本論文では、松戸市の $N \sim (N+4)$ 年生まれを $(2021 - N) \sim (2025 - N)$ 歳と定義して、浜松市の年齢階層と統合した。浜松市の年齢階層は 2024 年 6 月 30 日時点の年齢であるので、年齢の定義に 1.5 年のずれがある。

上記のデータにおいて、COVID-19 ワクチンを頻回接種した者が多数いる。かりにワクチンを原因とする死亡があったとして、どのワクチンが原因となるのか、という問題がある。これは、1 回ないし 2 回接種では、接種の有無で 2 分割することで問題にならない。ここでは、死亡の直近のワクチンと関係づけることにする。例えば、4 回接種後に死亡した場合、4 回目のワクチンと死亡を関係づける。この識別条件からは、観察時の接種回数で集団を構成する。すなわち、 n 回接種群は、観察時に n 回接種した個人から構成される。この識別条件下で、人年法により各集団の発生率（全死因死亡率）を計算する。ワクチン接種記録は行政記録のため、任意接種を含んでいないので、臨時接種が終わるまでを観察期間とした。観察期間は、2021 年 2 月 1 日から 2024 年 3 月 31 日までとする。

まず、年齢階層・接種回数別全死因死亡率（10 万人年あたり）を 10 歳刻みで算出した。次に、20～49 歳、50～64 歳、65～89 歳の 3 階層にまとめた集計も行った。さらに、これら 3 つの年齢階層について、接種後日数別の死亡のカウントを 10 日単位で集計した。以上の集計には、プログラミング言語 R のパッケージ IncidencePrevalence と popEpi を用いた。同一の計算を 2 つのパッケージで行い、わずかの差をのぞき一致する結果を得ており、IncidencePrevalence による集計を主結果として報告する。この分析の全体で使用した R とパッケージは、R (4.5.1)、IncidencePrevalence (1.2.1)、popEpi (0.4.13)、readxl (1.4.5)、tidyverse (2.0.0) である。

加えて、2021 年 2 月 1 日から 2024 年 6 月 30 日までに観察期間を広げ、65～89 歳の月別・接種回数別死亡率を求めた。死亡率は各月の接種回数 n の死亡者数を d_n 、月末時点の接種回数 n の生存者数を a_n としたとき、 $d_n / (a_n + d_n)$ を計算することで求めている。さらに、20～49 歳、50～64 歳、65～89 歳の 3 階層について、非接種者、1～4 回接種、5～7 回接種者に分けて、2021 年下半期から 2024 年上半期までの半年ごとの死者数の集計を行った。手続きとしては、プログラミング言語 Python (3.12) によるソースコードを用いて集計し、それを表計算ソフト EXCEL で表示した。

【結果】

年齢階層・接種回数別全死因死亡率の集計結果を図 1 に示す。60 代以上では接種回数が増えるほど死亡率が低下する傾向が見られる。一方、20 代から 40 代では 4 回接種までは接種回数が増えるに従って若干死亡率が低下する傾向が見られるが、5 回以上接種で死亡率の上昇傾向が顕著である。

20～49 歳、50～64 歳、65～89 歳の 3 つの年齢階層集団をまとめて、接種回数別全死因死亡率を算出した結果を図 2 に示す（ポアソン検定による検定結果は表 1 を参照）。20～49 歳において、5 回以上接種で統計的に有意な死亡率上昇が見られる。逆に 65～89 歳において 5 回以上接種で統計的に有意な死亡率下降が見られる。50～64 歳においては、6 回の接種群で 1～4 回接種群に比べて有意な死亡率上昇が見られる。

死亡した人について、最終接種日から死亡日までの日数を、20～49 歳、50～64 歳、65～89 歳の 3 つの年齢階層について接種回数別にまとめたものを図 3 に示す。65～89 歳については、接種直後の死亡が少なく、その後死亡数は徐々に増加してから下降する傾向が見られる。接種直後の死亡は、6 回接種と 7 回接種で、ピーク時の死亡に比べて特に少ないことが分かる。

65～89 歳の月別・接種回数別死亡率を図 4 に示す。この図が示す通り、新たなラウンドの接種が始まると、新規接種をした人より接種回数が 1 回少ない人の死亡率が急上昇するという現象を繰り返している。7 回接種の後は、その後新たなラウンドの接種が観察期間に始まっていないため、6 回以下接種に見られる死亡率の急上昇が観察されていない。

0 回接種者、1～4 回接種者、5～7 回接種者について、2021 年 7 月から 2024 年 6 月までに死亡した人の数を半年単位で集計した結果を図 5 に示す。50～64 歳では 5 回目接種開始後、接種が 4 回以下の人の死亡は徐々に減少している一方、2023 年下半年以降、その減少を上回る 5 回以上接種者の死亡の増加が見られている。65～89 歳でも 5 回目接種開始後、接種が 4 回以下の人の死亡は徐々に減少しているが、2024 年上半年にその減少を上回る 5 回以上接種者の死亡の増加が起きている。20～49 歳では、5 回目接種開始以降も接種が 4 回以下の人の死亡は減少しないまま 5 回以上接種者の死亡の増加が顕著になり、それがこの集団の総死亡数を押し上げている。

【考察】

高齢層における効果と「健康者接種バイアス」

65～89 歳の年齢階層集団において、5 回以上接種で統計的に有意な死亡率下降が見られている(図 2)。この原因は、特に 6 回接種と 7 回接種で接種直後の死亡が減少している(図 3)ことから、近い将来に死亡する可能性の高い人たちが、過去の副反応の経験や体調不良を理由に追加接種を控えたため、比較的健康状態の良好な人のみが接種を継続した可能性が否定できない。このことは、図 4 で新たなラウンドの接種が始まると、新規接種をした人の死亡率は非常に低い一方、新規接種をしない人の死亡率が跳ね上がる傾向が顕著であることに見てとることができる。よって、「健康な人ほど接種を受けやすい」という「健康者接種バイアス」が作用した結果、観察上の死亡率が低下している可能性を考慮する必要がある。

「健康者接種バイアス」が作用している場合、死亡率の低下はワクチン効果そのものではなく、そもそも健康な人が接種を受けやすい結果である可能性も否定できず、高齢者にワクチンが実際にどれほど死亡リスクを減らしたのか、正確な効果の評価が難しい。つまり、「健康者接種バイアス」により、観察データ上の死亡率低下は過大評価される可能性がある。高齢者でもワクチンの実効を測るには、健康状態や既往歴などを調整した追加解析(多変量解析や傾向スコア解析など)が必要と考えられる。

さらに、図 3 で 5 回接種者や 7 回接種者において接種後長期間にわたり死亡が一定数観察され続けるのは、そこで接種を打ち切っている人が多いためと考えられる。接種回数 n 回で終了した人は、その後の死亡がすべて「 n 回接種者」の死亡に計上されることになり、接種回数別の死亡率比較に影響を及ぼす。この点も、単純な接種回数別の死亡率の解釈に注意を要する。

非高齢層における頻回接種と死亡率上昇

本研究結果で最も注目すべきは、20～49 歳の年齢階層において、5 回以上の接種で全死因死亡率が顕著に増加していることである。50～64 歳の年齢階層においても、6 回接種で全死因死亡率が有意に増加している。これを説明する一つの仮説として、基礎疾患をもつ死亡リスクの高い人々が接種を推奨され、積極的に頻回接種を行ったため、それが頻回接種者の死亡率上昇に結びついていることが考えられる。

しかしながら、もしその仮説が正しいならば、5 回目接種が開始されて以降、4 回以下接種者集団から基礎疾患をもつ高リスクな人々が排除されていくため、4 回以下接種者の死亡は減少するはずである。実際、50～64 歳では若干その傾向が見られている。一方、20～49 歳では同様の死亡減少は全く見られておらず、5 回以上接種者の死亡増がそのまま全体の死亡数を押し上げている。よって、上述の仮説は観察結果を説明できない。20～49 歳の年齢階層については、5 回以上の頻回接種が原因となって、死亡が増えている可能性は十分あると考えられる。

また、50～64 歳でも 2023 年下半期と 2024 年上半期において、さらに 65～89 歳でも 2024 年上半期において、4 回以下接種者の死亡減を上回る 5 回以上接種者の死亡により、総死亡数の上昇がみられている。この結果も、基礎疾患をもつ死亡リスクの高い人々が積極接種をしたことで、5 回以上の接種で全死因死亡率が上昇したという仮説と矛盾する。

高橋[8]は重回帰分析により、日本における COVID-19 感染第 8 波で、ワクチン 5 回目接種率が罹患率の増加に寄与していることを見出している。また、ワクチン 6 回目接種率が超過死亡の増加と男性の平均寿命の減少に貢献していることも見出している。

頻回接種が健康を損ねる機序としては、IgG4 抗体の上昇[9,10]、自己免疫疾患のリスク上昇[11]などが考えられる。非高齢者では免疫反応が活発であり、それが非高齢者での死亡数上昇をもたらしている可能性が考えられる。

COVID-19 ワクチンの安全性シグナルと今後の課題

COVID-19 のパンデミックにおいて、スパイクタンパクは大きな変異を繰り返した。それに応じて、ワクチンもオミクロン株 BA.1 対応、BA.4/5 対応、XBB.1.5 対応、JN.1 対応とその塩基配列を変更してきた。変異株ワクチンの承認は、既に承認された従来株ワクチン(親ワクチン)に重大な懸念がないとして、一部変更承認がなされ、軽微な変更として新たな非臨床薬理試験や臨床試験は実施されず十分な安全性の確認がないまま行われた。承認された変異株ワクチンの中には、従来株ワクチンの使用実績が全くないものも含まれている。また、頻回接種が安全か否かの評価も十分行われていない。

2025 年 8 月現在、COVID ワクチンは 65 歳以上と 65 歳未満で基礎疾患のある人を対象に推奨されているが、それ以外の人でも希望すれば接種できる。特に非高齢層に対して、これ以上の頻回接種に制限をかけないまま放置してよいかは、本研究の結果をもとに可及的速やかに検討されるべきである。

本研究では、高齢層においては頻回接種群で全死因死亡率の低下が観察された。非高齢層で

は頻回接種群で全死因死亡率の上昇が観察され、これは基礎疾患の集積だけでは説明できないと考えられるが、ワクチン接種と死亡率上昇の因果関係は証明できず、特に 20～49 歳における死亡率上昇の機序は明らかではない。また、ワクチンの種類、接種間隔、ロットの違いが死亡リスクに与える影響は解明できておらず、今後の検討課題と考えられる。

本研究で観察された 20～49 歳および 50～64 歳における死亡率上昇は、ワクチン接種との因果関係を直接証明するものではない。しかしながら、このような傾向は「安全性シグナル」として注視すべきである。安全性シグナルとは、医薬品やワクチンの使用後に予期せぬ有害事象の可能性が示唆されたときに、その存在を警告する初期的な徴候を指す。すなわち、因果関係が確立された証拠ではないが、今後の精緻な解析や追加調査によって検証されるべき重要な観察結果である。

本研究の限界

本研究には以下の限界がある。第一に、本研究は観察研究に基づく解析であり、接種回数と死亡率の関連を示すものであるが、ワクチン接種が死亡の直接的な原因であることを証明するものではない。第二に、20～49 歳および 50～64 歳における死亡率の上昇については、基礎疾患や生活習慣、医療利用状況など死亡リスクに影響する因子を十分に調整しておらず、他の要因の影響を排除できていないため、因果関係の断定は困難である。第三に、本研究の対象は浜松市および松戸市に限定されており、全国的傾向を反映しているとは限らず、地域差の影響も考慮されていない。さらに、ワクチンの種類や接種間隔ごとの影響を十分に評価できていない点も限界として挙げられる。

したがって、本研究のみでは COVID-19 ワクチンの効果や安全性を確定的に評価することはできず、全国規模でのより広範なデータを用い、交絡因子の影響を考慮した追加的研究が不可欠である。

【結論】

本研究では、浜松市および松戸市の住民データを用い、COVID-19 ワクチンの接種回数と全死因死亡率の関連を年齢階層別に解析した。その結果、65～89 歳の高齢層では 5 回以上接種群で全死因死亡率の低下が観察されたが、これは健康者接種バイアスによる可能性があり、ワクチン効果そのものを示すものかは不明である。一方、20～49 歳では 5 回以上の頻回接種群において、50～64 歳では特に 6 回接種群において統計的に有意な死亡率の上昇が認められ、接種による死亡リスク増加の可能性を否定できなかった。

以上の結果は、非高齢者に対する頻回接種の安全性および有効性が十分に検証されていないことを示しており、追加接種方針の再検討が求められる。特に 20～49 歳の若年層では、リスク・ベネフィットを慎重に評価したうえで接種方針を設計する必要がある。一方で、本研究は交絡因子を十分に調整していないため、因果関係を直接的に結論づけることはできない。しかし、全死因死亡率解析において、年齢層や接種回数によって傾向の違いが認められたことは、追加的な精緻な研究が必要であることを強く示唆している。今後は、全国規模のデータを用い、基礎疾患や社

会経済要因などの交絡因子を考慮した多変量解析や傾向スコア解析による因果推定、接種間隔やワクチン種類を考慮した解析、さらには免疫学的機序の解明が不可欠である。これらの研究を通じて、年齢層ごとの最適な接種戦略を構築していくことが求められる。

【謝辞】

本解析に用いた浜松市と松戸市のデータは、NHK 福岡放送局「ザ・ライフ」制作班より提供されたものである。香川大学医学部附属病院医療情報部の池田正行客員研究員からは本論文の原稿について有益な助言を受けた。ここに謝意を表する。

【利益相反】

開示すべき利益相反関係はない。

【倫理的配慮】

本研究は、ヘルシンキ宣言に定められた原則、個人情報保護法を遵守して実施された。筆者たちは既に匿名化処理されたデータを NHK から提供されたものであり、特定の個人を識別できないものであって、対応表も作成されていない。このため、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」の適用範囲外となるが、データ内の情報の取り扱いを含む研究の実施は、当該指針を参照して実施された。

【データ開示】

<https://github.com/covid-vaccine-jp/VRS>

【著者貢献】

岩本康志: 本論文の主要部分(図 1～図 3)の解析。【方法】の執筆

楠博: 【要約】【はじめに】【考察】【結論】の執筆

上島有加里: 解析および論文原稿の薬剤疫学の観点での監修

酒井亮太: 論文原稿の医学的観点での監修

掛谷英紀: 本論文の図 4、図 5 の解析。【方法】【結果】【考察】の執筆

【参考文献】

1. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Moreira ED, Zerbini C, Bailey R, Swanson KA, Roychoudhury S, Koury K, Li P, Kalina WV, Cooper D, Frenck RW Jr, Hammitt LL, Türeci Ö, Nell H, Schaefer A, Ünal S, Tresnan DB, Mather S, Dormitzer PR, Şahin U, Jansen KU, Gruber WC; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020 Dec 31;383(27):2603–2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577.
2. Magen O, Waxman JG, Makov-Assif M, Vered R, Dicker D, Hernán MA, Lipsitch M, Reis BY, Balicer RD, Dagan N. Fourth Dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. N Engl J Med. 2022 Apr 28;386(17):1603–1614. doi: 10.1056/NEJMoa2201688.

3. Kusunoki H. Current Status and Significance of Additional Vaccination with COVID-19 Vaccine in Japan Considerations from Antibody Levels from Hybrid Immunity and Public Perceptions. *Vaccines*. 2024;12:1413. doi: 10.3390/vaccines12121413.
4. Takeya H, Nitta T, Kamijima Y, Miyazawa T. Significant Increase in Excess Deaths after Repeated COVID-19 Vaccination in Japan. *JMA J*. 2025;8:584–586. doi: 10.31662/jmaj.2024-0298.
5. Kusunoki H. Unraveling Rising Mortality: Statistical Insights from Japan and International Comparisons. *Healthcare (Basel)*. 2025 May 30;13(11):1305. doi: 10.3390/healthcare13111305.
6. Maeda H, Saito N, Igarashi A, Ishida M, Terada M, Masuda S, Osawa R, Hosokawa N, Nakashima K, Kamura H, Imura H, Inoue H, Matsuzaka S, Sugimoto Y, Kuwamitsu O, Motohashi I, Morikawa T, Oda R, Hoshina Y, Matono T, Teshigahara O, Sando E, Asami S, Kudo S, Akizuki N, Muto Y, Hayakawa T, Kishaba T, Ohara Y, Kubo Y, Suzuki M, Morimoto K. Effectiveness of primary series, first, and second booster vaccination of monovalent mRNA COVID-19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 infections and severe diseases during the SARS-CoV-2 omicron BA.5 epidemic in Japan: vaccine effectiveness real-time surveillance for SARS-CoV-2 (VERSUS). *Expert Rev Vaccines*. 2024 Jan-Dec;23(1):213–225. doi: 10.1080/14760584.2024.2310807.
7. Park HJ, Gonsalves GS, Tan ST, Kelly JD, Rutherford GW, Wachter RM, Schechter R, Paltiel AD, Lo NC. Comparing frequency of booster vaccination to prevent severe COVID-19 by risk group in the United States. *Nat Commun*. 2024 Mar 6;15(1):1883. doi: 10.1038/s41467-024-45549-9.
8. 高橋淳. 2021 年以降の日本における超過死亡激増の要因. 吉備国際大学保健福祉研究所研究紀要 (26) 1–12
9. Irrgang P, Gerling J, Kocher K, et al. Class switch toward noninflammatory, spike-specific IgG4 antibodies after repeated SARS-CoV-2 mRNA vaccination. *Sci Immunol*. 2023;8(79):eade2798. doi: 10.1126/sciimmunol.ade2798.
10. Franco A, Song J, Chambers C, et al. SARS-CoV-2 spike-specific regulatory T cells (Treg) expand and develop memory in vaccine recipients suggesting a role for immune regulation in preventing severe symptoms in COVID-19. *Autoimmunity*. 2023;56(1):2259133. doi: 10.1080/08916934.2023.2259133.
11. Rodríguez Y, Rojas M, Beltrán S, et al. Autoimmune and autoinflammatory conditions after COVID-19 vaccination. New case reports and updated literature review. *J Autoimmun*. 2022 Oct;132:102898. doi: 10.1016/j.jaut.2022.102898.

【図表】

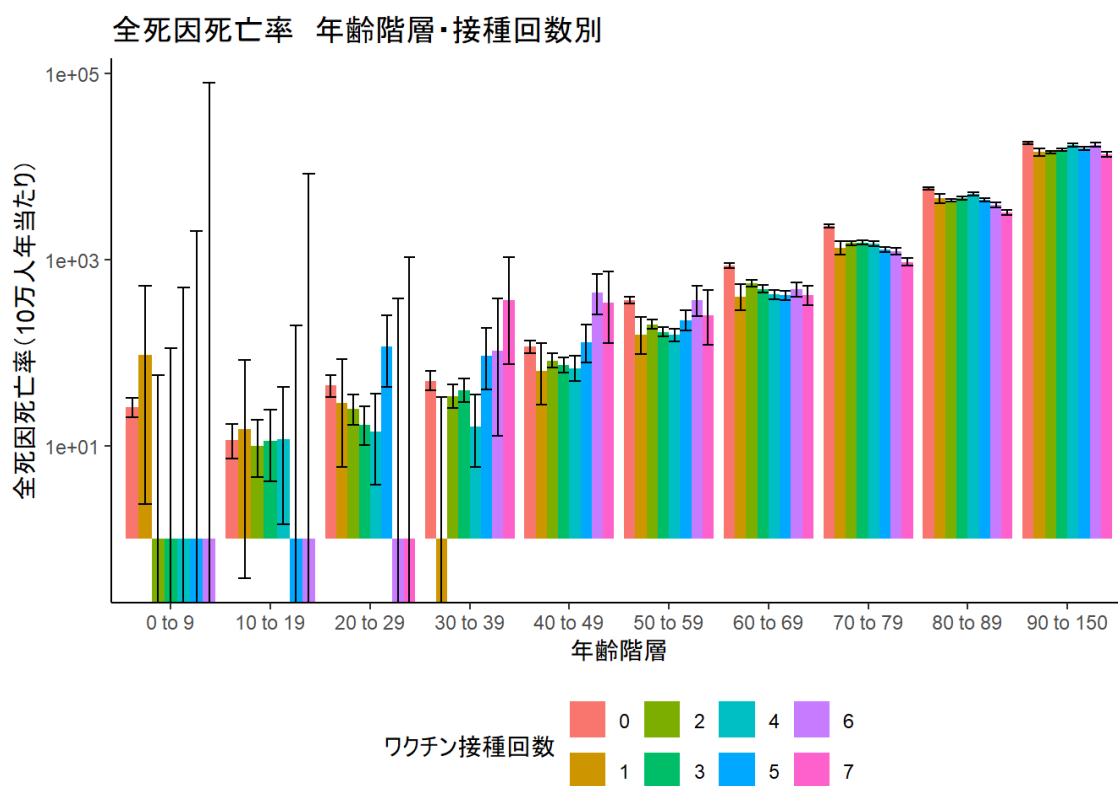


図 1 年齢階層・接種回数別の全死因死亡率(エラーバーは 95%信頼区間を示す)

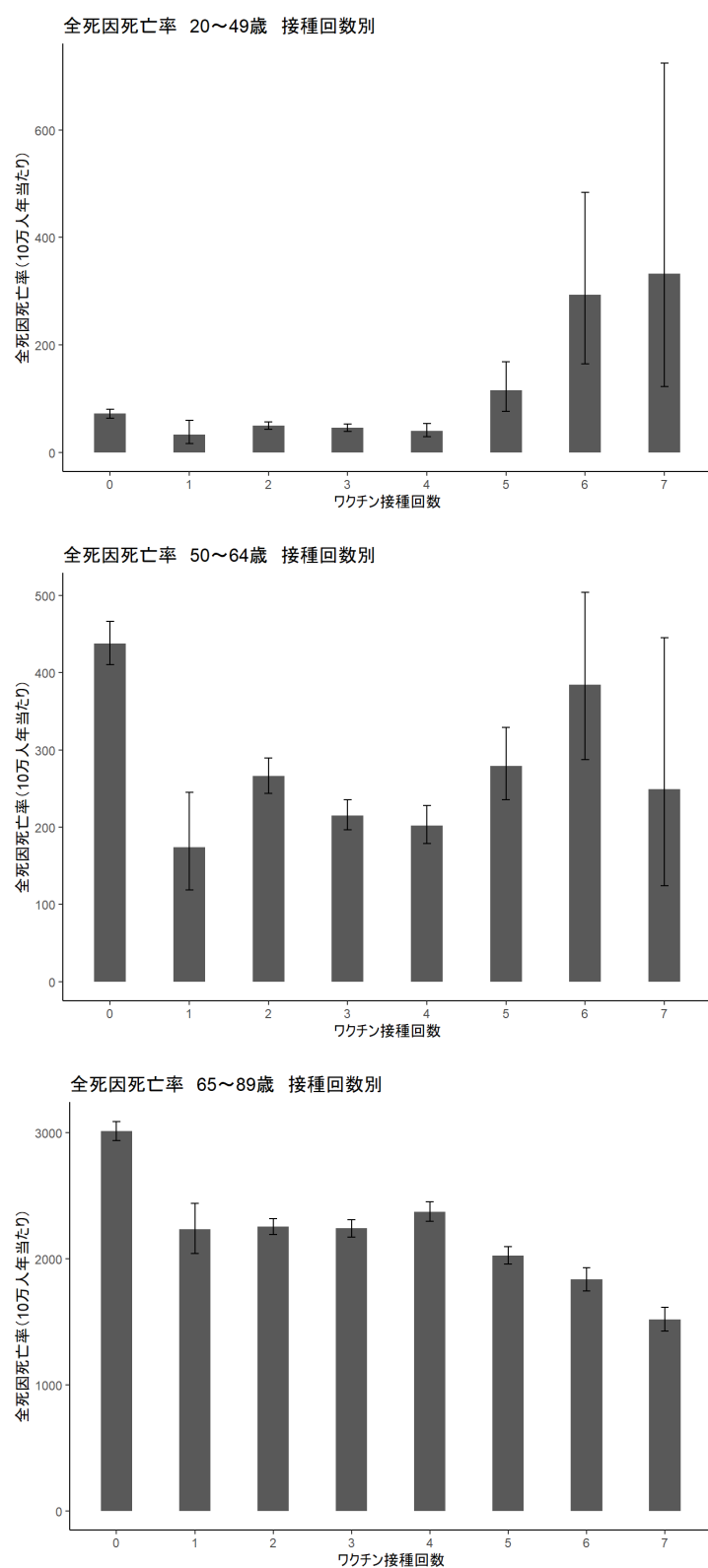


図 2 20～49 歳(上)、50～64 歳(中)、65～89 歳(下)のワクチン接種回数別全死因死亡率 (IncidencePrevalence で作成)。エラーバーは 95%信頼区間を示す。

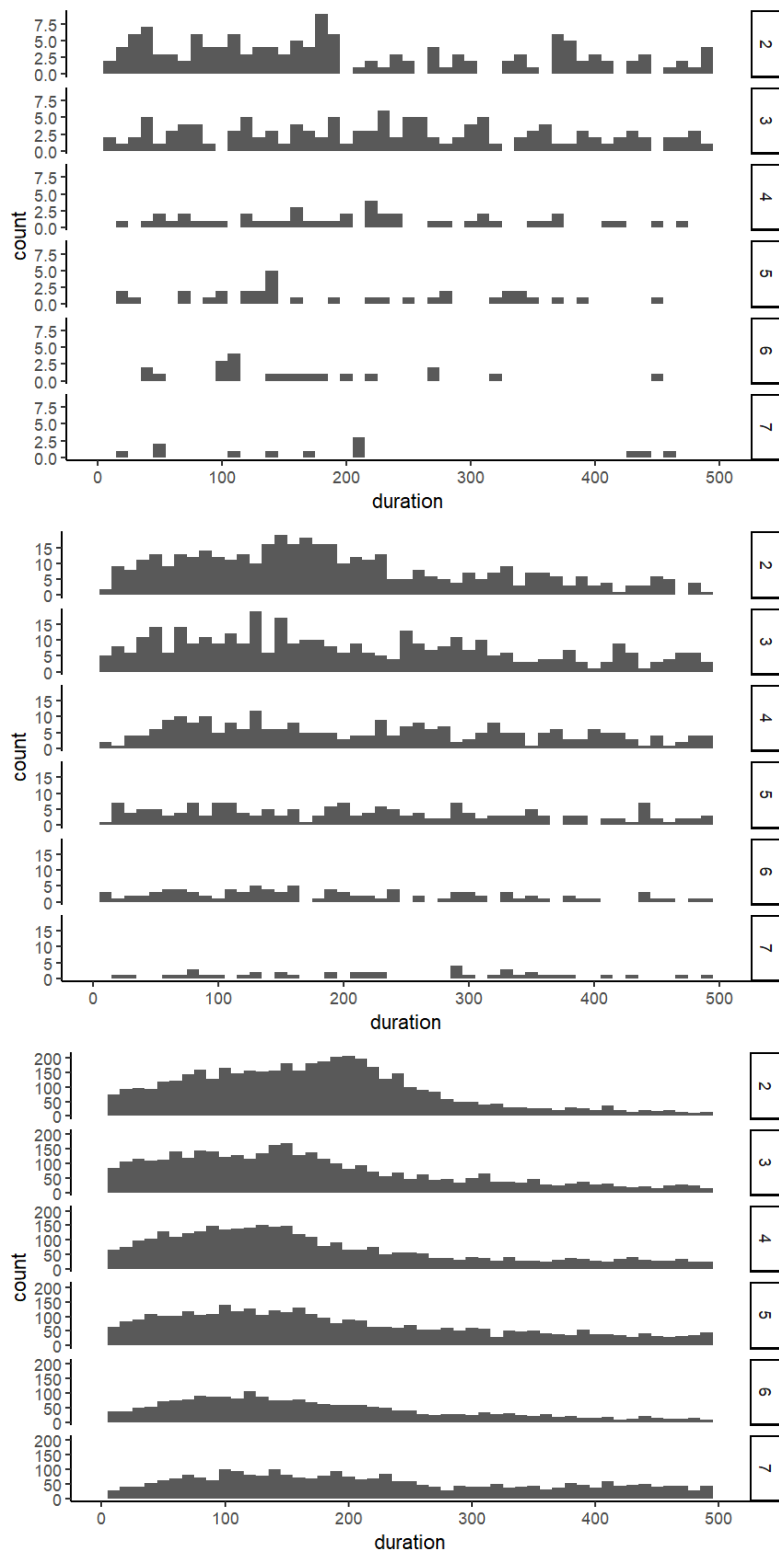


図3 接種後死亡までの日数の分布(上 20～49 歳、中 50～64 歳、下 65～89 歳)。左の目盛りは各時間区分(10 日間)での死者数、右の数字は接種回数を表す。

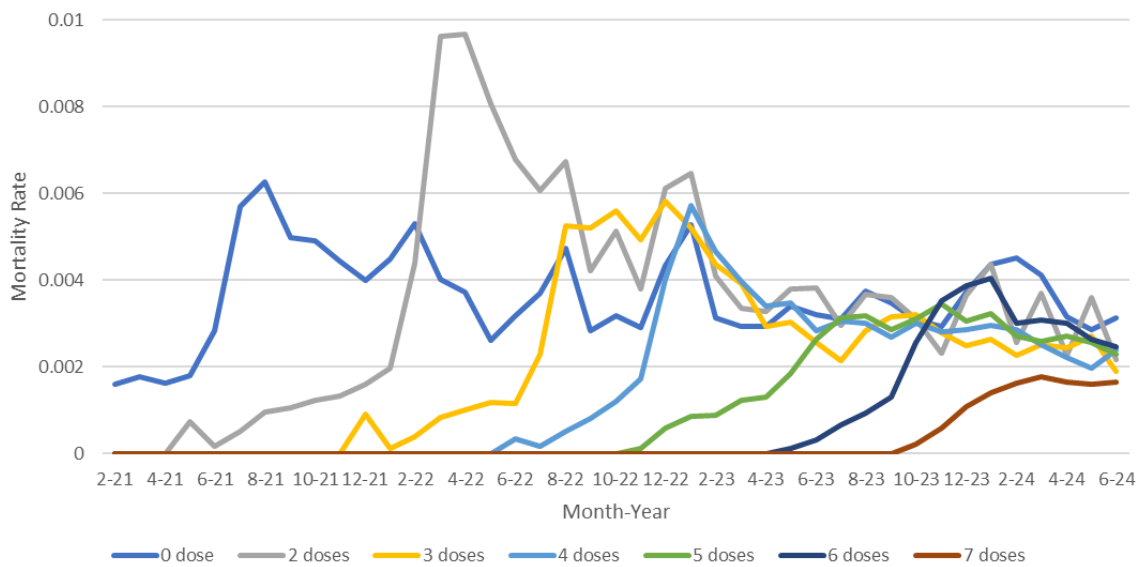


図 4 65～89 歳の月別・接種回数別死亡率(2021 年 2 月～2024 年 6 月)。接種回数が 1 回に留まった人の数は少なく、月別死亡率の変動が激しいため除外している。

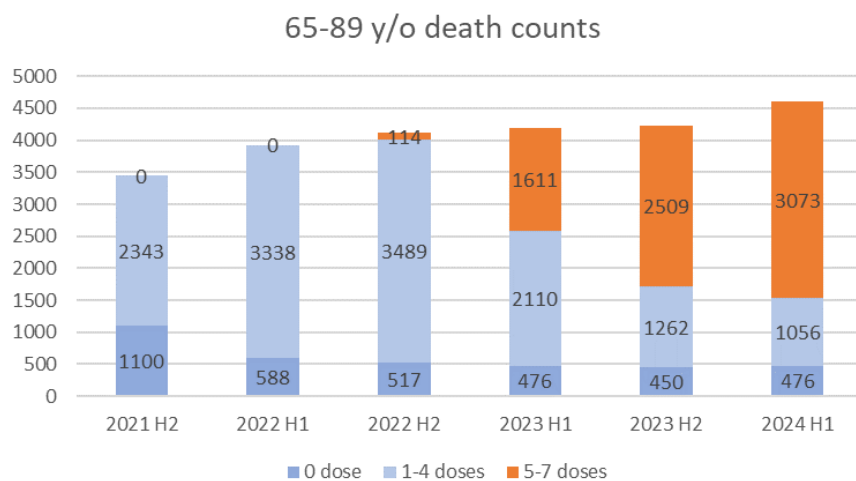
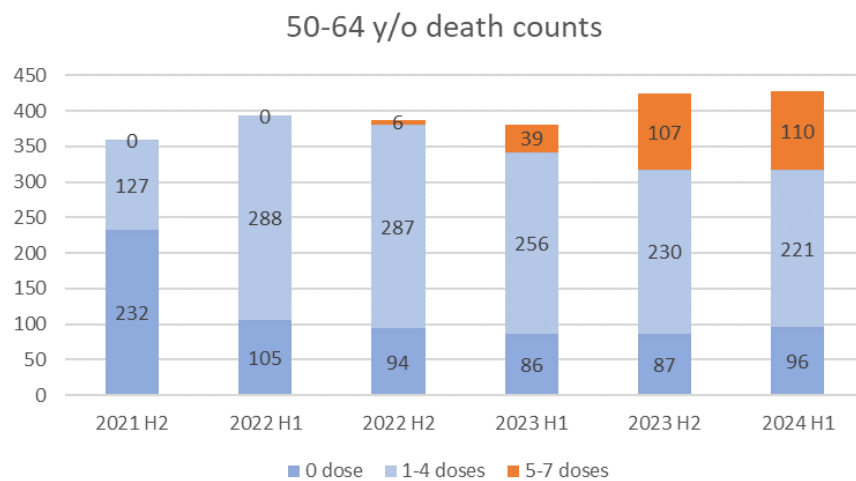
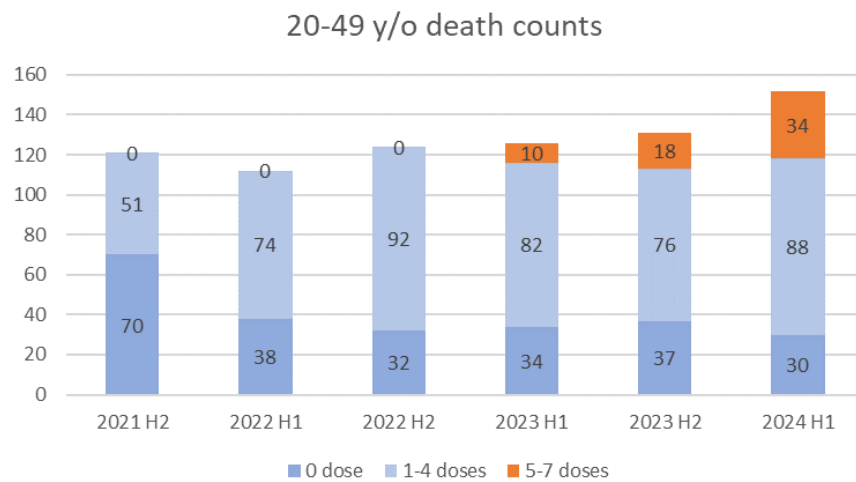


図 5 0 回接種者、1～4 回接種者、5～7 回接種者の全死因死者数の時系列推移

表1 図2のデータに対するポアソン検定の結果

20-49歳

接種回数	0	1	2	3	4	5	6
1	8.507E-03						
2	5.646E-05	2.402E-01					
3	2.074E-06	4.120E-01	4.307E-01				
4	9.391E-05	7.493E-01	1.893E-01	4.660E-01			
5	2.475E-02	3.733E-04	1.744E-04	4.479E-05	2.959E-05		
6	9.508E-06	1.383E-07	1.248E-07	4.490E-08	2.858E-08	7.309E-03	
7	2.280E-03	1.413E-04	3.560E-04	2.282E-04	1.450E-04	2.823E-02	8.047E-01

50-64歳

接種回数	0	1	2	3	4	5	6
1	4.150E-09						
2	1.167E-20	1.843E-02					
3	8.047E-39	2.786E-01	7.608E-04				
4	1.905E-32	4.800E-01	2.253E-04	4.280E-01			
5	1.472E-07	1.291E-02	5.992E-01	7.460E-03	2.043E-03		
6	4.191E-01	3.604E-04	1.357E-02	2.347E-04	6.572E-05	5.237E-02	
7	6.363E-02	3.325E-01	1.000E+00	6.210E-01	4.943E-01	8.812E-01	2.412E-01

65-89歳

接種回数	0	1	2	3	4	5	6
1	2.603E-11						
2	3.221E-52	8.514E-01					
3	2.212E-49	9.622E-01	7.604E-01				
4	2.626E-30	2.068E-01	1.897E-02	1.120E-02			
5	4.017E-77	4.579E-02	1.788E-06	1.775E-05	5.251E-11		
6	1.361E-74	1.739E-04	5.153E-13	1.038E-11	7.117E-18	1.255E-03	
7	2.696E-105	5.681E-12	6.418E-33	1.527E-30	5.985E-39	2.249E-16	2.360E-06