

<特集「COVID-19 パンデミック発生期の教訓と次世代への提言①」>

## COVID-19 ワクチン副反応の経時的变化と その調査から得られた今後への教訓

丸 山 彩 乃\*

京都府立医科大学大学院医学研究科皮膚科学

### Adverse Reactions to COVID-19 Vaccine Over Time and Lessons for the Future

Ayano Maruyama

*Department of Dermatology,*

*Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

#### 抄 録

COVID-19 感染症が最初に本邦で報告されたのは、2020年1月の『ダイヤモンド・プリンセス号』での発生である。当時はまだ数十人の単位であり、自分たちとは遠く離れた話であると思っていたものが、爆発的な速度で本邦でもパンデミックを引き起こした。2020年4月には全国を対象とした緊急事態宣言と共に、今まで我々が考えもしなかった、日常生活の行動制限が必要とされる状況となった。この状況を打破すべく、世界に先駆けて2020年12月8日に英国で新型コロナワクチン接種が開始となった。このワクチンが大きな話題となったのは世界初の mRNA ワクチンであり、過去に類をみない速さで開発と承認がなされたことにある。本邦では2021年2月に医療従事者を対称に接種が開始となる際に、Social networking service などに拡散される様々な誤情報が社会問題となっていた。そこで正確な情報を開示することを目的に、ワクチン接種後に発生した副反応の経時的な変化を調査した。本研究から得られた知見は、性別や年齢差を考慮した事前説明の重要性を示唆するものであり、今後のワクチン接種の普及に役立つ基盤を提供するものである。

キーワード：COVID-19 感染症, mRNA ワクチン, 副反応.

#### Abstract

COVID-19 infection was first reported in Japan in January 2020 aboard the Diamond Princess. In April 2020, a state of emergency was declared for the entire country, requiring restrictions on daily activities that we had never considered. To overcome this situation, the UK became the first country worldwide to begin vaccination against new coronavirus strains on December 8, 2020. This vaccine was the world's first mRNA vaccine, and its development and approval took place at an unparalleled pace. When the vaccination was to be administered to healthcare professionals in Japan in February 2021, a variety of misinformation spread on social networking sites and other media, which became a social problem. Therefore, we investigated changes over time in adverse reactions after vaccination to

令和6年11月26日受付 令和6年12月2日受理

\*連絡先 丸山彩乃 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

maruchan@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.133.12.811

disseminate accurate information. The results of this study suggest the importance of prior explanations that take into account gender and age differences and provide a useful platform for future vaccine promotion.

**Key Words:** COVID-19, mRNA vaccine, Adverse reactions.

## はじめに

人類は紀元前の昔から、さまざまな感染症と戦っている。原因も治療も十分に確立されていなかった時代には、パンデミックは歴史を変えるほどの影響を及ぼしてきた。紀元前から知られているのは天然痘であり、全世界に拡大し、6世紀頃本邦で、15世紀にアメリカ大陸で流行し、以後全世界で周期的に流行した。致死率は平均で約20%から50%と非常に高く、人類最初のワクチンも天然痘である。世界保健機関(WHO)が天然痘の世界根絶宣言をしたのは何と1980年のことである<sup>1)</sup>。

14世紀に欧州で「黒死病」と呼ばれるペスト大流行により、欧州人口の約3分の1にあたる2500万人が死亡したとされる。感染症をもたらす病原体や対処方法(公衆衛生、ワクチン接種)が明らかとなるのは、19世紀後半になってからであり、その後、感染症による死亡者は激減した<sup>2)</sup>。

しかし、1970年頃より、以前には未知の新たな感染症である「新興感染症」や、過去に流行した感染症で一時は発生数が減少したものの再び出現した感染症「再興感染症」が問題となってきた。

新興感染症として有名なものには2002年のSARS(重症急性呼吸器症候群)、再興感染症として有名なものには結核やマラリアなどがある。そんな中、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は、2019年12月中国で最初に報告後、都市封鎖などの強力な対策にも関わらず、感染は短期に全世界に拡大し、WHOは公衆衛生上の緊急事態を2020年1月30日に宣言し、2019年12月以降2024年現在まで、世界中で7億6000万人以上の感染者と690万人以上の死亡者が記録されている。新型コロナワクチン

はCOVID-19のパンデミックに対する打開策として迅速に開発され、人類初のmRNAワクチンが2020年12月に英国で初めて接種が開始、2023年6月の時点で130億回以上のワクチンが投与され、高齢者など重症化リスク軽減が明らかにされている。2023年5月4日にWHOは、国際的に懸念される緊急事態の終了を宣言したが、引き続きリスクの高い健康課題であり、長期的な対応が必要であるとしている<sup>3)</sup>。

欧米と比較して、本邦では死亡者数は少ないものの、医療関係者には、個人防護具の着用や院内感染対応など大変な負担であったことは記憶に新しい。その混乱した医療現場の中で、2021年2月医療従事者を最初に、新型コロナワクチン接種が開始された。ごく短期間に全国規模で一斉に大規模のワクチン接種が計画されたため、多くの医療従事者が協力しこの大きなプロジェクトに関わっていたことも記憶に新しいであろう。

現在、発生から5年経過し、医療機関にも社会全体にもCOVID-19という新興感染症を受け入れる経験が積み、2023年5月には感染症法における位置づけも5類感染症となったが、今こそ、この未曾有のCOVID-19感染症に関して我々がもう一度振り返る時期ではないかと考える。

## mRNA ワクチン接種後の副反応調査

COVID-19感染の拡大を防ぎ、社会的制限を軽減するために、新型コロナ感染症に対する予防手段としてのワクチンが急速に求められ、mRNAワクチンが開発された。その高い感染予防効果と安全性が海外より報告され、本邦では2021年2月より欧米3社のワクチンが特例承認され、同月よりまず医療従事者を先行に、高齢者そして幅広い世代への接種が予定されて

いた<sup>4)</sup>。

そこで我々は問題に直面した。これまで使用経験のない種類のワクチンであること (mRNA ワクチンであること、本邦では予防接種では頻度の低い筋注であることなど) に対する不安が当時、報道で多くあがっていたことである。

その内容は必ずしも正確でなく、エビデンスが示されない情報も多くみられた。もっとも正確な情報を社会に伝えるべきは我々医療者であったが、当時、厚生労働省では先行接種者を対称に接種後調査を行うことが決定していたが、報告は迅速には公開されないため、ワクチン接種後にどのような副反応が出るのか、本邦での情報がまだまだ不十分であった。

またこのワクチンは初回接種後に3週後に2回目接種というペア接種となっていた。当時、海外からは単回接種後の副反応に対する報告があったが、初回と2回目接種後の副反応の経時的な変化を具体的に調査している報告は未だなかった。

そこで今後ワクチン接種を控える方々に、ワクチンの副反応に関しての正確な情報を提供することを目的に、本学での医療従事者へPfizer-BioNTech COVID-19 vaccine 接種後に発生した副反応の詳細を明らかにする研究・調査を立ち上げることになった。(承認番号 ERB-C-1968-1)

## 本研究で分かったこと

本研究では、ワクチン接種を受けた京都府立医科大学の職員や学生(18歳~74歳)を対象に、自己申告による副反応についての前向き調査を実施した。

毎回の接種ごとに副反応について、接種日から接種後7日まで毎日、モバイル端末を通じ質問に回答する形式での調査を行った。初回接種者4,503名のうち584名(12.9%)、2回目接種者4,473名のうち440名(9.8%)が調査に回答した。その中で初回接種と2回目接種後両方に回答した374名のペアデータに注目し、副反応の項目毎(発熱、倦怠感、悪寒、頭痛、筋肉痛、関節痛、皮膚の痛み、紅斑、痒み、下痢)

に性別、年齢別の発生率、強度(10段階の数値スコア)との関連を統計学的に検討した<sup>5)</sup>。

結果は、全体として副反応の発生率、強度共に初回接種後に比べて2回目接種後が高い傾向にあった。筋肉痛、皮膚の痛みは両接種後の発生率と強度がほぼ同等であった(図1)。

男女別の解析では、女性は男性と比較して、2回目の接種翌日に有意に発熱のピークを認め、それと同じように様々な痛みである筋肉痛、頭痛、皮膚の痛み、関節痛の発生率と強度が有意に高く、7日目に至るまで発生率と強度が有意に男性よりも高い傾向にあることがわかった。

年齢別の解析では筋肉痛を除いて全般的に高齢層と比較して、若年層で副反応の発生率と強度の増大が認められた。特に特に発熱、倦怠感、悪寒などの全身性の副反応については、接種翌日にピーク値をむかえ、若年層で発生率も強度も増加していることが示された。

今回の研究ではワクチン接種の複数回で、副反応ごとの強度がどのように変化するかにも注目し、初回と2回目接種後の重症度との関係を視覚的に評価した。具体的には、初回、2回目共に回答した374名のペアデータに着目し、それぞれの強度をXY線図上にプロットし、線形回帰によるKDEプロットを行った。

発熱や筋肉痛のような頻度の高い副反応では、KDEプロットの色等級別等高線はXY軸に沿って均等に分布しており、強度は初回接種後も2回目接種後も同じ傾向であった。しかし、倦怠感、悪寒、頭痛、関節痛については、初回接種と比較して2回目接種後に早い時点で強度が高くなる事を示していた(図2)<sup>5)</sup>。

総括すると、ワクチンの副反応は、性別と年齢の違いを示したが、これらの副反応はすべて一過性の症状としてほぼ1週間以内に消滅し、予防接種を推奨する上での重要な懸念事項ではないと考えられた。

多くの副反応は2回目接種時には1回目の副反応の種類や強度を参考にある程度、接種後の強度が予想されることや、また女性や若者においては2回目の接種翌日に発熱のピークと共に全身性の副反応を中心に発生率も強度も増加す

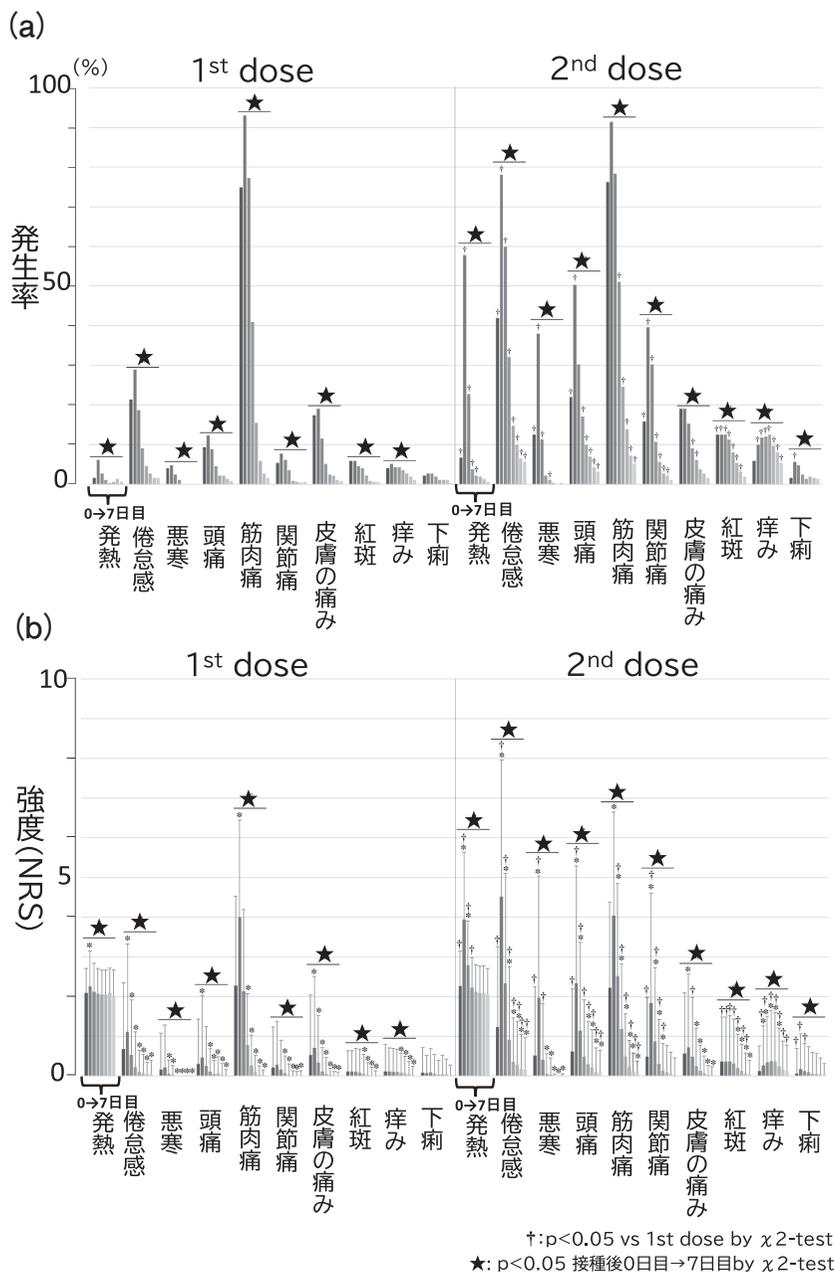


図1 ファイザー BioNTechComirnaty<sup>®</sup> COVID-19 ワクチンの1回目と2回目の投与後副反応の発生率と数値評価尺度 (NRS) スコア。

(a) 各副反応の発生率

(b) 各副反応の NRS スコア

Maruyama et al. Adverse reactions to the first and second doses of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine among healthcare workers, *J Infect Chemother*, 28: 936, 2022. より改編.

*J Infect Chemother*, 28, Maruyama et al, Adverse reactions to the first and second doses of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine among healthcare workers. 936, Copyright (2022), with permission from Elsevier.

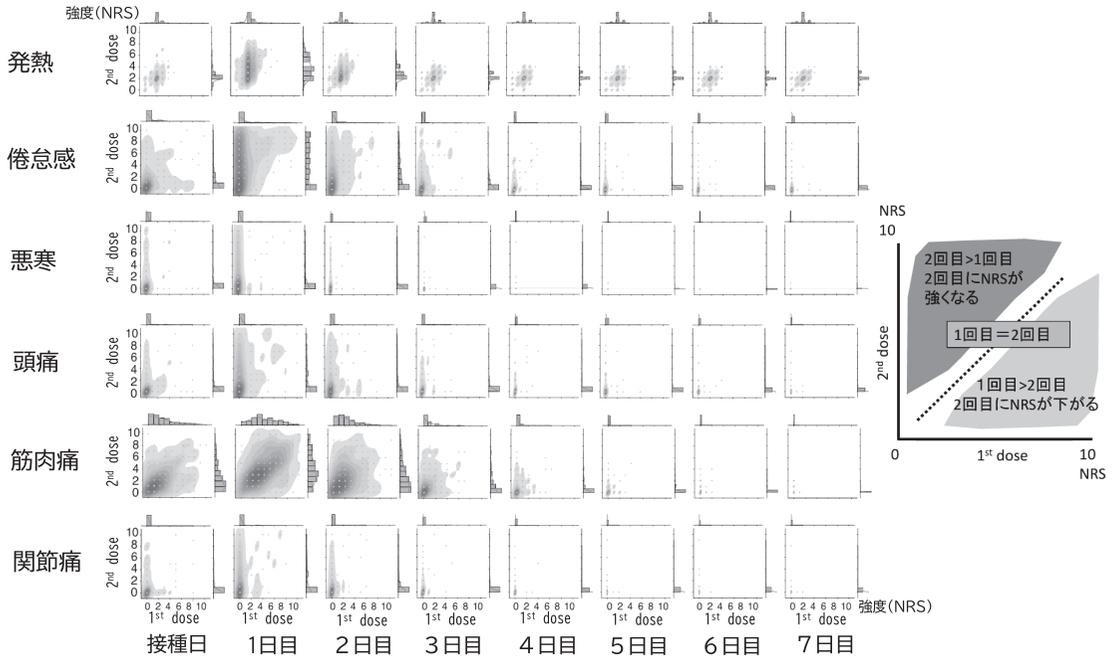


図2 COVID-19 ワクチンの1回目と2回目の接種後のNRS (Numeric Rating Scale) スコアの相関。  
6つの主な副反応(発熱, 全身倦怠感, 悪寒, 頭痛, 筋肉痛, 関節痛)をペアで回答した374人NRSをKDEプロット, 線形回帰, 限界軸に密度曲線を持つ限界ヒストグラムを用いてXY線図上にプロットした。KDEの等高線は0%から100%の間で11段階に色分けしている。

る傾向が認められることから、年齢や性別が影響する可能性があり、これらの副反応の発生率や程度を考慮に入れた事前説明が望ましいと考えられた。

### 海外と比較した本邦での副反応の特徴

副反応の発生率は2回目接種後に増加しているのは本研究以外の報告とも同様であり、海外との報告とも一致する<sup>5,9)</sup>。しかし、米国での研究と比較すると、本研究では疲労(78.1% vs 47.8%), 筋肉痛(91.4% vs 36.8%), 発熱(57.8% vs 21.5%)を訴える参加者が多くみられた<sup>5,9)</sup>。本研究で最も発生率が高かった筋肉痛は、初回、2回目共に90%以上の参加者に発現した。これは本研究以外の本邦からの報告とも同様であった<sup>5,8)</sup>。しかし、性差や年齢による有意差はないことから、ワクチンの筋肉内注射に伴う直接的な局所反応が関連していると考えられる。性差については、本研究を含む本邦からの他の報告

をみても、男性よりも女性の方が発生率、強度ともに高い傾向にあった。同様に、英国、韓国、チェコ共和国の研究でも、女性の方が副反応の発生率が高いことが報告されている<sup>10-12)</sup>。

既存のワクチン接種後の免疫応答や副反応は、性差があることが報告されており、年齢に関係なく、女性は男性よりも高い抗体反応を示し、副反応が多いことが報告されている<sup>13)</sup>。その理由として、ホルモンの違い、つまりエストラジオールとテストステロンはともに樹状細胞による機能的反応の増強と関連しているのに対し、プロゲステロンは樹状細胞に対して免疫抑制作用を発揮する可能性があるとの報告もあるが、まだ明確に説明できるものはなく、遺伝学的、環境的要因などの相違も関連しているのではないかとの報告もある<sup>13)</sup>。

年齢層別の比較では、特に発熱や倦怠感などの全身性の副反応について、若年層での副反応の発生率と強度の増加が示された。他の本邦か

らの報告も同様の結果である。米国で行われた大規模な集団ベースの研究では、65歳以上の参加者は65歳未満の参加者よりも副反応の発生率が低いことが示されており傾向が一致している<sup>9)</sup>。

年齢間における副反応の差に関して、接種後の成人と高齢者での抗体価の変化が検討されており、高齢者では抗体価の上昇が低いこと、そしてヘルパーT細胞の応答が遅く、そして早く収束する。ヘルパーT細胞におけるPD-1の発現量を見ると、高齢者ではワクチンに反応するTh1細胞におけるPD-1の発現が高く、このことが、ワクチンにより誘導されるヘルパーT細胞の反応が遅いこと、つまり副反応の発生率の低下につながる可能性がある<sup>14)</sup>。

また、若年成人においてINF- $\gamma$ 濃度の増加は、COVID-19感染後よりもCOVID-19ワクチン接種後の方が大きいとの報告もあり、ワクチン接種後の強い副作用と関連している可能性がある<sup>15)</sup>。すなわち、ワクチン接種による効果的な免疫応答は強い副作用を引き起こすが、それは、病原体に対する効果的な防御免疫を産生している可能性がある。

### 3回目以後の複数回での副反応の変化

では3回目以後の副反応の経過はどうなっていくのであろうか？本邦では、3回目接種は2回目から8か月以上たった2021年12月1日より医療従事者を先行に開始された。本学でも3回目接種後の副反応も調査している。

結果は、全体として、3回目接種後の副反応は、2回目接種後に多くみられた副反応の発生率と強度がほぼ同様であった。具体的に高いものとして、筋肉痛(92.0%)、倦怠感(75.3%)、頭痛(48.2%)、悪寒(40.2%)の順に発生率が多く見られた。

3回目までの調査からは、ワクチン接種後には筋肉痛は必発で、2回目と同様に倦怠感、頭痛、悪寒などの全身反応も起こりやすいことが考えられた。

対策として、接種後の筋肉痛に留意し、接種部位を利き腕でない方にする、複数回接種時も

これまでと同様の全身性の副反応が出る傾向が強い場合、予定を前もって調整するなど検討しておくのも良いかと考える。そして、全体としてワクチンの副反応は4,5日程度で軽快することを十分に周知しておくことも接種時の安心に繋がると考える。

では免疫応答はどうなるのであろうか？ワクチンを3回目まで投与した時の免疫応答の変化に関して検討した報告があり、COVID-19感染歴の有無にかかわらず、健康成人にPfizer-BioNTech COVID-19 vaccineを初回から3回目まで接種した後の免疫応答の変化を検討した報告では、初回接種後に、血清サイトカイン、単球の活性が有意に強く誘導され、2回目後は初期自然免疫反応の大きさがさらに増大した。3回目後は、2回目より増加はしなかったが、COVID-19未感染者と同程度の液性免疫を達成するためには、ワクチンを3回接種する必要がある。また、2回目と3回目の接種後では、同様の免疫応答が誘導されるが、全身性の有害事象の発生率も同様であった<sup>16)</sup>。

### ワクチンの種類による副反応の違い

ワクチンメーカーによる副反応の違いについては、約5000人を対象とした米国での詳細な分析からは、COVID-19ワクチン接種後に最も多く報告された症状は、接種直後の投与部位反応であり、その次に頭痛、発熱、倦怠感であり、最も多かった症状の組み合わせは、悪寒と発熱であった<sup>17)</sup>。

注目すべきは、Comirnaty<sup>®</sup>(Pfizer)、Spikevax<sup>®</sup>(Moderna)、Vaxzevria<sup>®</sup>(AstraZeneca)で報告された上位5症状は、頭痛、倦怠感、発熱、疼痛、悪寒であり順位にもほぼ違いはなかった。ModernaはPfizerと比較して、当初の副反応の報告率が高かった。ただ時間の経過とともに副反応の報告率は減少していることが観察された。さらに、長期的にみると、ModernaとPfizerの副反応の全体的な割合は同等となった。

逆に、Novavaxに関連して最もよく報告される症状はめまいで、メニエールの患者では、ワクチン接種後のめまいや立ちくらみがよくみ

られることが研究で示唆されている。

また、オランダからの報告では約2万人を対象に、4種類のCOVID-19 ワクチン（Pfizer's Comirnaty<sup>®</sup>, Moderna's Spikevax<sup>®</sup>, AstraZeneca's Vaxzevria<sup>®</sup> and the Janssen vaccine）接種後の副反応の発生頻度を検討している<sup>18)</sup>。副反応の報告した患者の割合はPfizerでは約53%、Modernaでは約94%であるが、どれも重篤である頻度は低く、重篤例の中で最も頻度が高かったのはAstraZenecaであった（発生率0.228%）。全体として、副反応の発生率が高くみられたのは、AstraZenecaとJanssenの初回接種およびModernaの2回目接種であった。

またワクチン接種前にCOVID-19の既往歴のある参加者は、2回目接種後よりも初回接種後に、全身性の副反応の発生率が高くみられた。

そして全体として我々の研究結果と同じく、複数のワクチンメーカーで検討しても、女性および若年者は、それぞれ男性および高齢者よりも多くの副反応が発生していた<sup>18)</sup>。

### 副反応としての皮膚症状

COVID-19感染症だけでなく、ワクチンも頻度は高くはないが、さまざまな皮膚反応を引き起こす事がある<sup>19)</sup>。最も頻度が高いものは、接種後ごく早期に起こる非特異的な注射部位反応である。I型アレルギー反応（蕁麻疹、アナフィラキシーなど）は、成分（PEGなど）に対するものと思われる。当科でもCOVID-19ワクチンの成分に関する精査を行っているが、実際にI型アレルギー反応を示す症例はほとんど見られない。IV型アレルギー反応に関しては遅発性の巨大な局所の皮膚病変（COVID-arm）の報告が最も多く、Modernaでの報告が多い<sup>20)</sup>。さら多彩紅斑様の発疹も見られることもある。COVID-19ワクチン接種後に自己免疫反応が起これ、白血球破砕性血管炎、血小板減少症による紫斑も報告されている。接種後に一過性に血管障害（凍瘡様皮疹）も観察されることも良く知られている<sup>21)</sup>。また、帯状疱疹の再活性化もCOVID-19ワクチン接種後に報告されているが、明らかに頻度が上がるかは明確ではない<sup>22)</sup>。

このように、COVID-19 ワクチン接種後に生じる皮膚反応は多種類に渡る。COVID-19 ワクチン接種による皮膚反応だけでなく、COVID-19感染症の病態の一部としての可能性もあり、今後症例の集積と検討がなされていくことを期待する。

### 本研究での問題点と今後への活用

本研究では、単一集団に対して前向き研究を実施したが、回答数が全体の10%程度と少なく、有症状者の回答割合が高いことも予測され、結果にバイアスがかかっている可能性は否定できない。今回は拙速なワクチン接種の開始であったため、準備期間が非常に短期であったことが一番の要因ではあるが、全ての方が多忙な中でも簡単に回答しやすい方法の検討が今後の必要である。また心理的要因に関しても検討が必要である。近年、予防接種ストレス関連反応（Immunization Stress-Related Response, ISRR）という概念が提唱されている。ISRRはWHOのワクチンの安全性に関する専門家会議で提唱された概念で、ワクチン接種のプロセスによる不安や恐怖などのストレスに関連した一連の反応で、ワクチン製品やその品質の欠陥、または不適切な接種は原因とされない。ISRRは複雑で、個人の生理学的因子、心理的因子、社会的状況が複合して発生し、それらは接種前（素因）、接種中（誘発因子）、接種後（長期化させる因子）で分けて考えられている<sup>23)</sup>。青年期に多くみられ、今回の場合、新規ワクチンの集団接種という社会的、心理的素因も加わったことで、ISRRが多く生じやすい状態であったと考えられる。集団接種においてはISRRの連鎖によるクラスターも懸念される。新潟大学での調査では、大学生の新型コロナワクチン接種に伴う急性期副反応発生の接種前生理的背景として、男性では体格が小柄、気分の落ち込みを感じやすいこと、女性では熟睡感が低いことがリスク因子であった<sup>8)</sup>。その対策としては、医療従事者の積極的な声掛けや臥位接種の勧奨が急性期副反応予防に有用である可能性が考慮されている。ワクチンの有効性の認識や長期的副反応へ

の懸念が ISRR にも関わるのであれば、まずは接種者に一番身近な医療者が適切な情報を提供していくことが重要である。また今回のように、未知で拙速に始まる感染症やワクチンに関しては、誰かの結果を待つのではなく、私達医療者側から正しい情報を集積、分析し、社会に迅速に提供していくことが非常に重要な事ではないかと考える。

## 謝 辞

本研究を立ち上げの段階から終始温かくご指

導くださいました、佐和貞治先生、加藤則人先生、統計学的分野においてご協力頂きました手良向聡先生、そして京都府立医科大学附属病院、そしてその関連病院にて、COVID-19 診療とワクチン接種に関わられた皆様、本研究に参加頂いた関係者の方々に大変感謝を申し上げます。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 文 献

- 1) “天然痘（痘そう）とは”. 国立感染症研究所. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ta/small-pox.html>, (参照 2024-11-01)
- 2) “ペストとは”. 国立感染症研究所. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/514-plague.html>, (参照 2024-11-01)
- 3) “COVID-19 epidemiological update-9 October 2024”. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-edition-172>, (参照 2024-11-12)
- 4) Creech CB, Walker SC, Samuels RJ. SARS-CoV-2 Vaccines. *JAMA*, 325: 1318-1320, 2021.
- 5) Maruyama A, Sawa T, Teramukai S, Katoh N. Adverse reactions to the first and second doses of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine among healthcare workers. *J Infect Chemother*, 28: 934-942, 2022.
- 6) 織田海秀, 宮入 烈, 古澤由梨, 中野 潔, 榎並彩子, 森岡景子. 富士宮市で行われた中学生の新型コロナワクチン集団接種における短・中期的な副反応についてのアンケート結果の集計と考察. *浜松医科大学小児科学雑誌*, 3: 15-21, 2023.
- 7) 大高裕也, 田島一樹, 木村祐哉, 伊藤直之, 金井一享, 上野俊治. 日本の大学生における COVID-19 ワクチン接種後の副反応. *獣医学雑誌*, 27: 39-48, 2023.
- 8) 佐藤弘恵, 大島さちえ, 田中典子, 田中智美, 神主京子, 油谷元規, 黒田 毅. 大学生の定期健康診断のデータから推測された新型コロナワクチン接種後急性期副反応の危険因子の検討. *CAMPUS HEALTH*, 60: 100-106, 2023.
- 9) Chapin-Bardales J, Gee J, Myers T. Reactogenicity following receipt of mRNA-based COVID-19 vaccines. *JAMA*, 325: 2201-2202, 2021.
- 10) Bae S, Lee YW, Lim SY, Lee JH, Lim JS, Lee S, Park S, Kim SK, Lim YJ, Kim EO, Jung J, Kwon HS, Kim TB, Kim SH. Adverse Reactions Following the First Dose of ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine and BNT162b2 Vaccine for Healthcare Workers in South Korea. *J Korean Med Sci*, 36: e115, 2021.
- 11) Riad A, Pokorna A, Attia S, Klugarova J, Ko.ik M, Klugar M. Prevalence of COVID-19 Vaccine Side Effects among Healthcare Workers in the Czech Republic. *J Clin Med*, 10: 1428, 2021.
- 12) Powell AA, Power L, Westrop S, McOwat K, Campbell H, Simmons R, Ramsay ME, Brown K, Ladhani SN, Amirthalingam G. Real-world data shows increased reactogenicity in adults after heterologous compared to homologous prime-boost COVID-19 vaccination, March-June 2021, England. *Euro Surveill*, 26: 2100634, 2021.
- 13) Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol*, 16: 626-638, 2016.
- 14) Jo N, Hidaka Y, Kikuchi O, Fukahori M, Sawada T, Aoki M, Yamamoto M, Nagao M, Morita S, Nakajima TE, Muto M, Hamazaki Y. Impaired CD4+ T cell response in older adults is associated with reduced immunogenicity and reactogenicity of mRNA COVID-19 vaccination. *Nat Aging*, 3: 82-92, 2023.
- 15) Spagnolo PA, Manson JE, Joffe H. Sex and gender differences in health: what the COVID-19 pandemic can teach us. *Ann Intern Med*, 173: 385-386, 2020.
- 16) Mancuso R, Agostini S, Citterio LA, Chiarini D, Santangelo MA, Clerici M. Systemic and Mucosal Humoral Immune Response Induced by Three Doses

- of the BNT162b2 SARS-CoV-2 mRNA Vaccines. *Vaccines*, 10: 1649, 2022.
- 17) Li Y, Li J, Dang Y, Chen Y, Tao C. Adverse Events of COVID-19 Vaccines in the United States: Temporal and Spatial Analysis. *JMIR Public Health Surveill*, 10: e51007, 2024.
  - 18) Kant A, Jansen J, van Balveren L, van Hunsel F. Description of Frequencies of Reported Adverse Events Following Immunization Among Four Different COVID-19 Vaccine Brands. *Drug Saf*, 45: 319-331, 2022.
  - 19) Gambichler T, Boms S, Susok L, Dickel H, Finis C, Abu Rached N, Barras M, Stucker M, Kasakovski D. Cutaneous findings following COVID-19 vaccination: review of world literature and own experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 36: 172-180, 2022.
  - 20) Fernandez-Nieto D, Hammerl e J, Fernandez-Escribano M, Moreno-Del Real CM, Garcia-Abellas P, Carretero-Barrio I, Solano-Solares E, de-la-Hoz-Caballer B, Jimenez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, Fernandez-Guarino M. Skin manifestations of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in healthcare workers. 'COVID-arm': a clinical and histological characterization. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 35: e425-e427, 2021.
  - 21) Sun Q, Fathy R, McMahon DE, Freeman EE. COVID-19 Vaccines and the Skin: The Landscape of Cutaneous Vaccine Reactions Worldwide. *Dermatol Clin*, 39: 653-673, 2021.
  - 22) Bostan E, Yalici-Armagan B. Herpes zoster following inactivated COVID-19 vaccine: A coexistence or coincidence? *J Cosmet Dermatol*, 20: 1566-1567, 2021.
  - 23) "Immunization stress-related response: a manual for program managers and health professionals to prevent, identify and respond to stress-related responses following immunization." World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330277>. (参照 2024-11-01)

## 著者プロフィール



丸山 彩乃 Ayano Maruyama

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科皮膚科学・助教

略歴：2009年3月 京都府立医科大学医学部医学科 卒業

2009年4月 国立病院機構東京医療センター 初期研修医

2011年4月 大阪大学医学部附属病院 皮膚科 専攻医

2012年4月 市立池田病院 皮膚科 医員

2018年4月 京都府立医科大学附属病院 皮膚科 専攻医

2020年4月～現職

専門分野：皮膚科学

- 主な業績：1. Maruyama A, Tamagawa-Mineoka R, Ueki S, Masuda K, Yasuda M, Konishi E, Nunomura S, Izuhara K, Arima M, Katoh N. Anaphylaxis associated with eosinophilic sialodochitis via periostin upregulation and mast cell activation. *Allergol Int*, **72**: 354-356, 2023.
2. Maruyama A, Sawa T, Teramukai S, Katoh N. Adverse reactions to the first and second doses of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine among healthcare workers. *J Infect Chemother*, **28**: 934-942, 2022.
3. Maruyama A, Tamagawa-Mineoka R, Nishigaki H, Masuda K, Katoh N. Exploratory analyses of biomarkers in blood and stratum corneum in patients with atopic dermatitis. *Medicine*, **21**; 101: e31267, 2022.
4. Kishibe M, Saijo Y, Igawa S, Maruyama A, Tamagawa-Mineoka R, Nishida E, Higashi Y, Komine M, Tada Y, Aoyama Y, Hide M, Ishida-Yamamoto A. Gender disparities in academic dermatology in Japan: Results from the first national survey. *J Dermatol Sci*, **102**: 2-6, 2021.
5. Maruyama A, Ohshita A, Katoh N. Severe skin ulcer in systemic scleroderma due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J Dermatol*, **48**: e343-e344, 2021.
6. Maruyama A, Yasuoka S, Katoh N, Asai J. Radiation-induced osteosarcoma of the skull mimicking cutaneous tumor after treatment for frontal glioma. *J Dermatol*, **47**: 69-71, 2020.