

京都大学	博士（医学）	氏名	茅野大志
論文題目	Assessing the population-level impact of COVID-19 vaccination program in Japan (COVID-19に対する予防接種プログラムの人口レベルでの評価)		
(論文内容の要旨)			
<p>新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、SARS-CoV-2（severe acute respiratory syndrome coronavirus 2）によって引き起こされ、その病原性と伝播性からこれまでのコロナウイルス感染症とは異なる呼吸器感染症である。2019年12月に中国湖北省武漢市で初めて報告されて以来、世界中に広がりパンデミックとなった。SARS-CoV-2の流行は、健康への被害に留まらず、当初は都市封鎖（ロックダウン）などの強力な公衆衛生的・社会的対策が主となり、多くの人々が社会経済活動の制限を余儀なくされた。しかし、ワクチンの導入後、予防接種が流行制御において重要な役割を果たしてきた。人口レベルでの予防接種の効果は、接種者自身の感染や死亡リスクを直接的に防ぐ効果と、免疫を持った人々が集団内で蓄積されることで得られる間接的な効果の2つに分けられる。これらの効果を定量的に評価することは、予防接種プログラムの科学的な検証や今後の流行対策において不可欠である。本研究は以下の3つの編から成る。</p> <p>第1編では、予防接種の直接的効果に着目し、2021年3月から11月までの新型コロナウイルス感染者等情報把握・管理支援システム（HER-SYS）に登録された確定患者数および死亡者数を分析した。初回接種（1-2回目）の接種率はワクチン接種円滑化システム（V-SYS）およびワクチン接種記録システム（VRS）から年齢群・性別に抽出した。未接種者と接種者の日別罹患率の差を、接種者の人口サイズに乗じることで、初回接種によって回避された患者数および死亡者数を推定した。65歳以上の年齢群で最も多くの患者数と死亡者数が防がれた。分析期間中（主にデルタ変異株による第5波流行中）に予防接種によって回避された累積患者数は56万人、累積死亡者数は1万8千人と推定された。観察値と比較して、初回接種プログラムはCOVID-19患者数を33%、死亡者数を67%、それぞれ減少させることに貢献した。</p> <p>第2編では、予防接種に起因する間接的な効果に注目し、再生産方程式を利用した手法を実装した。年齢群別の異質性を加味した伝播モデルを第1編と同時期の確定患者数に適合させ、モデルを構成するパラメータを推定した。得られた伝播モデルから予防接種に関する項（免疫を得た年齢群別人口）を除くことで、予防接種が実施されなかった反事実仮想をコンピューター上で再現した。予防接種プログラムが実施されなかった場合、累積感染者数は6千万人超、累積死亡者数は36万人にも達したと推定された（報告割合25%と仮定）。さらに初回予防接種の対象者や時期などを変更した複数のシナリオについても検討を行い、予防接種が14日早く実施されていれば、実際の感染者数よりも54%、死亡者数は48%、それぞれ減少した可能性が示された。</p> <p>第3編では、オミクロン株流行初期におけるブースター接種（3回目）の効果に焦点を当てた。2022年1月から5月にかけて東京都で報告された患者情報および接種者情報を用いて分析を実施した。直接的効果は第1編、間接的な効果は第2編で使用した手法とほぼ同様の方法を採用した。報告割合を25%と仮定すると、初回接種とブースター接種は直接的に患者64万人を防いだ。さらに、直接的、間接的な効果を合わせた総合的な効果として感染者850万人の回避に貢献した。</p> <p>以上3編により、我が国における予防接種の人口レベルの効果は大きく、直接的な効果だけでなく、顕著な間接的な恩恵を享受したことが明らかにされた。流行データを用いた科学的な評価は、流行制御に関する意思決定に重要な役割を果たすことが期待され、適切な予防接種対象者の選定や時期がCOVID-19に関連する疾病負荷を低減するための鍵となることが示された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックでは、予防接種が流行制御に重要な役割を果たした。本研究の目的は、人口レベルの予防接種効果を明らかにし、その評価を行うことである。

初回接種シリーズ（1-2回目）の直接的効果の推定研究では、日本全国における未接種者と接種者の罹患リスク差を利用して、直接的に回避された患者数および死亡者数を推定した。2021年3月から11月までの間で、予防接種によって回避された累積患者数は56万人（95% CI: 48万-66万）、累積死亡者数は1.8万人（95% CI: 0.7万-3.4万）と推定された。

同時期の総合的な効果（直接的および間接的な効果の合計）の推定研究では、再生産方程式を利用して伝播動態を捕捉した。そのとき、予防接種が実施されない反事実を仮定することで、日本全国における累積感染者数は6330万人（95% CI: 6320万-6360万）、死亡者数は36.4万人（95% CI: 36.3万-36.6万）に達し得る状態であったものと推定された。

これらの評価方法を用いてブースター接種（3回目）の評価を実施した。2022年1月から5月にかけてのオミクロン株流行初期の東京都データを分析した。初回接種シリーズとブースター接種は直接的に64万人（95% CI: 62万-66万）の患者数を防ぎ、総合的な効果として850万人（95% CI: 840万-860万）の感染者数を回避したと推定された。

以上の研究は、日本におけるCOVID-19に対する予防接種の人口レベルの効果の解明に貢献し、人口全体の防御に関する対策の評価に寄与するものである。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、令和6年2月28日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降