

厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）  
分担研究報告書

高齢者施設入所者および職員に対する  
新型コロナウイルスワクチンの有効性、安全性に関する疫学研究  
—2回目接種後の抗体応答およびその関連因子—

共同研究者	吹田安佐詠	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究分担者	大藤さとこ	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
共同研究者	笠松 彩音	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者	近藤 亨子	大阪市立大学大学院医学研究科研究支援プラットフォーム生物統計部門
研究協力者	仲田 裕行	社会医療法人愛仁会 介護老人保健施設 ケーアイ
共同研究者	喜多 哲也	社会医療法人愛仁会 介護老人保健施設 ユーアイ
共同研究者	出口 晃史	医療法人史隆会 介護老人保健施設 幸成園
共同研究者	藤本 幹夫	医療法人越宗会 介護老人保健施設 玉串すみれ園
共同研究者	揖場 和子	社会医療法人愛仁会 介護老人保健施設 つくも
共同研究者	阪本 秀樹	医療法人六三会 介護老人保健施設 さやまの里
共同研究者	岩阪 可織	医療法人敬英会 介護老人保健施設 さくらがわ
共同研究者	阪本 登	医療法人阪本病院 介護老人保健施設 悠久苑
共同研究者	阪本 光	医療法人阪本病院 介護老人保健施設 悠久苑
共同研究者	淀井 芳子	医療法人淀井病院 介護老人保健施設 桑の実
研究協力者	城戸 康年	大阪市立大学大学院医学研究科寄生虫学
研究協力者	中釜 悠	大阪市立大学大学院医学研究科寄生虫学
共同研究者	小西 絢子	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
共同研究者	迎 恵美子	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
共同研究者	松本 一寛	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者	松浦 知香	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者	加瀬 哲男	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者	掛屋 弘	大阪市立大学大学院医学研究科臨床感染制御学
研究分担者	福島 若葉	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究代表者	廣田 良夫	医療法人相生会臨床疫学研究センター

### 研究要旨

新型コロナウイルスワクチンが開発され、治験では高い有効性が示されている。高齢者施設入所者は、基礎疾患を有する者が多く、新型コロナウイルス感染症に罹患すると重症化するリスクが高い集団に位置付けられているが、ワクチンの治験での対象には含まれていない。そこで、本研究では、高齢者施設入所者および職員における、新型コロナウイルスワクチンの2回目接種後の免疫原性および抗体応答と背景因子との関連を明らかにすることを目的とし、前向きコホート研究を行った。

対象者は大阪府介護老人保健施設協会9施設で、新型コロナウイルスワクチンの接種を希望した入所者96人、職員159人の合計255人である。対象者は全員ファイザー社製の新型コロナウイルスワクチン（BNT162b2）を3週の間隔で2回接種した。接種前、1回目接種3週後、2回目接種4週後の3回採血し、Abbott社およびRoche社の試薬で抗スパイクタンパク抗体を測定した。解析では幾何平均抗体価（GMT）、上昇倍数および抗体保有率を算出した。また、2回目接種4週後の抗体応答に影響する背景因子を検討するため、回復者と同程度以上の抗体価獲得をアウトカムとして、各要因のオッズ比（OR）と95%信頼区間（CI）をロジスティック回帰モデルにより算出した。

Abbott社の試薬による結果では、1回目接種3週後のGMTは職員で735AU/mL、入所者で82AU/mL、2回目接種4週後のGMTは職員で8505AU/mL、入所者で2282AU/mLといずれも有意に入所者で低かった。上昇倍数は1回目接種後で職員817倍、入所者74倍だったが、2回接種後は職員12倍、入所者28倍と2回目接種後での上昇が入所者で有意に高値だった。2回目接種4週後の時点で回復者と同程度以上の抗体価を獲得した者の割合は% (職員で%、入所者で%) であった。回復者と同程度以上の抗体価獲得と各要因との関連を検討した多変量解析では、男性 (調整後OR [aOR]=0.29、95%CI: 0.10-0.82)、年齢 (10歳毎、aOR=0.37、95%CI: 0.20-0.69)、ステロイド服用者 (aOR=0.04、95%CI: 0.01-0.33)、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs、aOR=0.16、95%CI: 0.03-0.94) でORの有意な低下を認めた。

ワクチン2回接種4週後では、男性、高齢、ステロイド服用者、NSAIDs服用者で回復者と同程度以上の抗体価を獲得できていない者が多いことが示唆された。そのため、特にこれらの者では接種完了後も引き続き物理的な感染予防対策をとることが重要であるし、3回目の追加接種も進める必要があると考える。

## A. 研究目的

新型コロナウイルス感染症は世界的に大流行し、2021年12月現在、日本の累積感染者は約173万人に達し、約1万8千人が死亡している<sup>(1)</sup>。ICU入院をはじめとする重症化のリスク因子としては、高齢<sup>(2-4)</sup>、高血圧<sup>(5)</sup>、糖尿病<sup>(6)</sup>、肥満<sup>(2,7)</sup>が挙げられている。高齢者施設入所者はこれらの重症化リスク因子を有する者が多く、また集団生活で介護を受けるとい生活様式から、流行初期ではクラスターの発生やそれによる死亡も多かった<sup>(8)</sup>。

本感染症の発症と重症化を予防するため、新型コロナウイルスワクチンが急速に開発され、90%以上の有効性が臨床試験<sup>(9)</sup>や前向きコホート研究<sup>(10)</sup>で示されている。日本ではmRNAワクチンであるBNT162b2ワクチン (Pfizer/ BioNTech) が最初に承認され、2021年2月以降医療従事者や、高齢者、基礎疾患を有する者、高齢者施設の職員といった、重症化リスクの高い者や彼らと接する機会が多い集団が優先接種対象に指定され、段階的に接種が行われた<sup>(11,12)</sup>。

新型コロナウイルスワクチンの市販後研究の多くは、医療従事者を対象としたものであり<sup>(13)</sup>、高齢者施設入所者を対象とした研究は少ない。施設入所高齢者は、地域在住高齢者よりも基礎疾患を有する者が多く、介護を必要とする状態であるため、これまでの他のワクチン研究でも一般高齢者に比べて免疫応答が低いことが報告されている。従って、新型コロナウイルスワクチンでも地域在住の一般高齢者を対象とした治験の結果や医療従事者を対象とした市販後研究の結果が施設入所高齢者にも当てはまるのかどうかの判断は難しい。

そこで、本研究では高齢者施設入所者および職員における、新型コロナウイルスワクチンの抗体応答を検討し、抗体応答に影響する背景因子を明らかにすることを目的とする。

## B. 研究方法

研究デザインは前向きコホート研究で行った。

### a) 調査施設と対象者

大阪介護老人保健施設協会に所属する9施設の協力のもと行った。調査施設の入所者および職員で、新型コロナウイルスワクチンの接種を希望し、調査参加に同意が得られた者を対象とした。

### b) 接種ワクチン

対象者は全員Pfizer/BioNTech社製の新型コロナウイルスワクチン (BNT162b2) 0.3mLを、添付文書通り3週の間隔をおいて2回接種した。

### c) 情報収集

登録時、入所者については性別、年齢、身長、体重、基礎疾患 (高血圧、アレルギー、心臓病、脳卒中、糖尿病、がん、膠原病等)、や服薬 (ステロイド、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) 等) に関する情報をカルテから転記することをスタッフに依頼し、収集した。職員では性別、年齢、身長、体重、基礎疾患、服薬に加え、飲酒習慣や喫煙習慣についての情報を自記式質問票で収集した。

### d) 血清学的調査

1回目接種の直前 (S0)、1回目接種3週後 (S1)、2回目接種4週後 (S2) の3回、対象者から血清10mLを回収し、抗体価を測定した。感染の既往を評価するために、SARS-CoV-2スクレオカプシドタンパクに対する抗体価をAlinity i SARS-

CoV-2 IgG (Abbott 社)、Elecsys Anti-SARS-CoV2 (Roche 社) を用いて測定し、カットオフ値以上 (Abbott 社 : 1.40 Index 以上、Roche 社 : 1.0 COI 以上) であれば、SARS-CoV2 既感染とみなした<sup>(14,15)</sup>。また、ワクチンによって獲得した抗体価を評価するために、SARS-CoV-2 スパイクタンパクに対する IgG 抗体価は、AdviseDx SARS-CoV-2 IgG II (ARCHITECT, Abbott 社) と Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S (Roche 社) を用いて測定した。カットオフ値は、試薬の添付文書記載 (Abbott 社 : 50AU/mL、Roche 社 : 0.8U/mL) とした<sup>(16,17)</sup>。FDA の報告に基づき、Abbott 社で1280AU/mL以上、Roche 社で210U/mLを上回っていれば回復者血清の高力価と同等以上の力価を保有していると判断した<sup>(18)</sup>。

#### e) 統計解析

年齢の区分は40歳未満、40-49歳、50-64歳、65歳以上の4つに区分した。収集した身長と体重の情報からBMIを算出し、18.5未満、18.5-24.9、25.0以上の3つに分けた。

まず、基礎疾患、服薬、BMIなどの特性を入所者と職員で比較した。また、免疫原性を評価するために、各時点における幾何平均抗体価 (GMT)、上昇倍数および、抗体保有率を計算した。上昇倍数は1回目接種3週後と接種前の比較 (S1/S0)、2回目接種4週後と1回目接種3週後の比較 (S2/S1)、2回目接種4週後と接種前の比較 (S2/S0) をそれぞれ計算した。抗体保有率ではAbbott社は50AU/mL、1280AU/mL、Roche社は0.8U/mL、210U/mLをカットオフとし、算出した。

また、ロジスティック回帰モデルを使用して、オッズ比 (OR) と95%信頼区間 (CI) を算出し、個人の特性とワクチンで誘導される抗体反応の関連を検討した。回復者血清の高力価と同等以上の抗体価を表す1280AU/mL以上 (Abbott 社)、210U/mL以上 (Roche 社) をアウトカムとした。なお、年齢の影響に関する評価は10歳ごとの連続変数として検討した。

#### (倫理面への配慮)

大阪市立大医学部附属病院臨床研究審査委員会の承認を得て行った (OCU011E, 第1版 : 2021/3/1、第2版 : 2021/4/6、第3版 : 2021/7/7、第4版 : 2021/10/12)。また、jRCTへの登録を行い (jRCT1051200148)、公表している (初回公表日 :

2021/3/5、第1症例登録日 : 2021/3/8)。登録時、対象者または代諾者に説明をし、書面によるインフォームドコンセントを取得している。

#### C. 研究結果

対象者は職員159人、入所者96人だった。なお、入所者1人は2回目接種4週後の採血前に施設を退所していたため、S2の結果は得られていない。対象者の特性をTable 1に示す。職員、入所者ともに男性よりも女性が多く、それぞれ94人 (59%)、74人 (77%) だった。年齢の中央値は、職員で46歳 (範囲 : 20-82歳)、入所者で88歳 (範囲 : 71-106歳) だった。BMIについては、入所者の28%で低体重 (18.5未満) だったのに対し、26%の職員では過体重 (25以上) だった。

性別、年齢、BMI、属性、基礎疾患、ステロイド服用、NSAIDs服用別に見たCovid-19ワクチンに対する免疫応答 (Abbott社の試薬による測定) をTable 2に示す。GMT、上昇倍数、抗体保有率ともに性別による有意な差は認められなかった。しかし、年齢に関しては、1回目接種3週後 (S1) のGMTは20-39歳で1238AU/mLであったのに対し65歳以上では96AU/mL、2回目接種4週後 (S2) のGMTは20-39歳で12351AU/mL、65歳以上で2441AU/mLと高齢になるにつれ有意に低下した。S1/S0の上昇倍率は、20-39歳で1137倍、40-49歳で736倍、50-64歳で795倍、65歳以上で88倍と高齢ほど低くなったが、S2/S1は20-39歳で10倍、40-49歳で13倍、50-64歳で12倍、65歳以上で25倍と高齢ほど有意に上昇した。抗体保有率に関しては、65歳以上の者で1回目接種後に1280AU/mL以上を獲得した者は5%、2回目接種後では70%となったが、他の年齢群よりも少ないままだった。BMIでは高い群ほど、S1、S2の幾何平均抗体価は有意に高かった。属性別では、S1のGMTは職員で735AU/mL、入所者で82AU/mL、S2のGMTは職員で8505AU/mL、入所者で2282AU/mLといずれも有意に入所者で低かった。1回目接種の上昇倍数 (S1/S0) は職員817倍、入所者74倍と職員で有意に高かったが、2回目接種の上昇倍数 (S2/S1) は職員12倍、入所者28倍と入所者で有意に高かった。抗体保有率について、入所者は、S1で添付文書のカットオフ値 (50AU/mL) 以上の抗体価を獲得した者は70%であったが、S2ではほぼ全員が獲得した。しかし、S2で回復

者血清の高力価 (1280AU/mL) 以上を獲得した者は入所者では67%であり、職員に比べ有意に低値だった。また、基礎疾患を持つ者およびステロイド服用者では幾何平均抗体価および抗体保有率がそれぞれない者に比べて有意に低値であった。

S2時点の Abbott 社試薬による回復者血清の高力価 (1280AU/mL) 以上の抗体保有率と各変数との関連を調べた結果を Table 3 に示す。性別、年齢、BMI、属性、基礎疾患、ステロイド、NSAIDs を含めた多変量解析では、男性 (調整後 OR [aOR]=0.29、95%CI: 0.10-0.82)、年齢 (10歳毎、aOR=0.37、95%CI: 0.20-0.69)、ステロイド服用者 (aOR=0.04、95%CI: 0.01-0.33)、NSAIDs 服用者 (aOR=0.16、95%CI: 0.03-0.94) で、有意に抗体保有率が低いことが示唆された。

Roche 社の試薬で測定した際のデータも同様に解析したところ、GMT や上昇倍数、抗体保有率では Abbott 社の試薬での検討結果と同様の傾向が見られた (Table 4)。しかし、回復者血清の高力価 (210U/mL) 以上の抗体保有率と各変数との独立した関連を検討した多変量解析では、ステロイド服用者のみ有意な OR の低下を認めた (Table 5)。男性、年齢、NSAIDs 服用者では OR の低下を認めたものの有意差を検出するには至らなかった。また、基礎疾患の種類別にも検討したが、Abbott 社、Roche 社での検討ともに有意な関連は認めなかった (Table 6)。

#### D. 考察

本研究では、日本の介護老人保健施設の入所者と職員を対象に、2回の新型コロナウイルスワクチン接種完了4週間までの抗スパイクタンパク抗体の抗体価の変化を追跡した。2回目接種4週後の抗スパイクタンパク抗体の GMT は高齢、BMI 低値の者、基礎疾患を有する者、ステロイド服用者で有意に低いことが分かった。また、1280AU/mL以上 (Abbott 社) の抗体保有と個人の特性との関連を調べると、男性、年齢が10歳上昇毎、ステロイド服用者、NSAIDs 服用者でそれぞれ有意な OR の低下が示唆された。

両社の試薬で共通して抗体保有低下との関連が認められたのはステロイド服用者であった。ステロイドの慢性的な服用により、B細胞や好中球が減少したり、免疫応答を低下させるシグナルが作用するため、ワクチン接種で誘導される抗体価も低かったと考えられる<sup>(19,20)</sup>。本研究では、現在定期的に服用し

ている薬を情報収集したので、このメカニズムによるものである可能性が高い。先行研究でも、ステロイド服用者で抗体価が上昇しにくいことが医療従事者対象の前向きコホート研究および原発性脳腫瘍の患者と健常者との比較研究で報告されており<sup>(21,22)</sup>、本研究の結果はステロイドと抗体応答の低下との関連をより強固にしたと考えられる。

性別は、Abbott 社試薬による測定値で検討した場合のみ、男性で抗体保有率が有意に低い結果が認められた。これまでの研究では、インフルエンザワクチンの免疫原性研究においても<sup>(23)</sup>、男性は女性に比べ有意に抗体保有率が低いことが示されている。樹状細胞やNK細胞は性ホルモンの影響を受けていること<sup>(24,25)</sup> や、エストロゲン濃度の低い場合は抗原提示能力やマクロファージの貪食能力が上昇すると報告されており<sup>(26)</sup>、本ワクチンでも性ホルモンの影響を受けた可能性が考えられる。

高齢者で GMT が低値であったが、高齢になるほど2回目接種4週後に獲得された抗体価が低くなるのは免疫老化による免疫応答の低下と免疫応答の遅延の2点から説明できると考えられる。1つ目の免疫応答の低下であるが、年齢とともに、適切な免疫応答を引き起こすスイッチメモリーB細胞が減少する一方、炎症性B細胞のサブセットであり、過去に何らかの抗原に曝露されたことがあるレイトメモリーB細胞が増加する<sup>(27,28)</sup>。そこで、TNF $\alpha$ などの炎症性サイトカインが分泌されることで、レイトメモリーB細胞が微小環境に影響を及ぼし、他の免疫細胞の働きを抑制している<sup>(29,30)</sup>。そのため、免疫機能の応答が低下していると考えられる。このメカニズムはインフルエンザワクチンなど既存のワクチンでも議論されてきていたが、mRNA ワクチンでも同様のことが起こったものと考えられる。もう一つ、若年の者より免疫応答が遅延している点であるが、本研究と似た特性を持つ集団で行われた先行研究で、1回目接種6週後に70歳以上の参加者と若年者が同様の抗体反応であったことが示されている<sup>(31)</sup>。そこでも議論されていた通り、抗体産生のピーク値を得るのに必要なスパイク特異的なB細胞の種類が減少していることが考えられる<sup>(32,33)</sup>。本研究でも、入所者で推奨の3週間よりも遅くに2回目の接種を受けた者がいたが (n=1)、その対象者の2回目接種前 (S1) の抗スパイクタンパク抗体の値は、Table 2 で示した20-39歳のS1の GMT と同等であった。なお、添付文書に示されている接



種間隔から外れたのはその1人だけだったので、統計学的に十分な評価はできないが、本研究の結果は、先行研究と同様に免疫応答の遅さが影響している可能性がある。

NSAIDs服用者において抗体価が上昇しにくかった原因として、NSAIDsの標的であるシクロオキシゲナーゼ2(Cox2)が考えられる。マウスモデルで行われたワクシニアウイルスを用いた先行研究で、慢性的にCox2が阻害されている場合、中和抗体の産生が減少したことが示されており、ヒトB細胞でも同様のメカニズムが示唆されている<sup>(34,35)</sup>。またSARS-CoV2感染において、NSAIDs治療は、肺における免疫細胞の数は変化させないものの、血清の抗SタンパクIgGやIgMの値が有意に低くなっていった<sup>(36)</sup>。調査参加時にNSAIDsを頓服ではなく定期的に服用している者での抗体応答を評価しているため、本研究は以上のメカニズムを反映していると考えられる。

本研究の強みとしては、中和抗体と関連していると評価されているRocheと一致性の高い測定系<sup>(37)</sup>と2種類の測定系を用い、抗体価を定量的に評価したことである。

本研究での限界点はいくつかある。まず、採血のタイミングである。多くの年齢層でピークを迎えるところで採血を試みたが、先に述べたように、抗体反応の遅い高齢者ではピークをとらえられていない可能性がある。次に、どのくらいの抗体価を持っていれば十分であるかという基準がまだ定められていない。今回抗体保有率の一つの基準として、FDAが回復者血清の高力価として示しているカットオフ値を使用した。今後のさらなる研究結果によってこのカットオフ値が変更となる可能性もある。しかし、今回の基準でワクチン免疫原性が低い可能性のある集団に関する結果を提示することは、今後の新型コロナウイルス対策を検討するうえでも重要なエビデンスの一つになりうると考える。また、的確条件の一つとして、1年間の追跡が可能と見込まれる人を対象者としたため、長期入所者への選択バイアスが起きているかもしれない。

## E. 結論

介護老人保健施設の入所者および職員を対象に、新型コロナウイルスワクチン2回接種後に誘導される抗体応答を評価した。男性、高齢者、NSAIDsやステロイドを慢性的に服用している者では、2回

接種で誘導される抗体が低値となりやすい。これらの特性を持つ者では、引き続き物理的な対策も併用していくべきであるし、今後の追跡により長期の抗体価の持続性も調べる必要がある。また、この知見は、ブースター接種の接種順位が検討される際、優先されるべき特性を示唆していると考えられる。

## 参考文献

- 1) World Health Organization, WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [On-line]. <https://covid19.who.int/>. Accessed December 6, 2021.
- 2) Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966.
- 3) Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-62.
- 4) Wu JT, Leung K, Bushman M, Kishore N, Niehus R, de Salazar PM, et al. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nat Med* 2020. p. 506-10.
- 5) Rubin SJS, Falkson SR, Degner NR, Blish C. Clinical characteristics associated with COVID-19 severity in California. *J Clin Transl Sci*. 2020;5:e3.
- 6) Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020:e3319.
- 7) Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28:1195-9.
- 8) Ministry of Health, Labour and Welfare/National Institute of Infectious Diseases. Ministry of Health, Labour and Welfare/National Institute of Infectious Diseases [On-

- line]. 2020;41:146-147. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2502-idsc/iasr-in/9818-486d01.html>. Accessed December 21,2021. (in Japanese).
- 9) Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383:2603-15.
  - 10) Hall VJ, Foulkes S, Saei A, Andrews N, Oguti B, Charlett A, et al. COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet.*2021;397:1725-35.
  - 11) Ministry of Health, Labour and Welfare. Q&A about vaccine for COVID-19 [On-line]. <https://www.cov19-vaccine.mhlw.go.jp/qa/0047.html>. Accessed December 6, 2021. (in Japanese)
  - 12) NHK WORLD-JAPAN. Who gets vaccine priority? [On-line]. <https://www3.nhk.or.jp/nhkworld/en/news/backstories/1547/>. Accessed December 6, 2021.
  - 13) Kaneko S, Kurosaki M, Sugiyama T, Takahashi Y, Yamaguchi Y, Nagasawa M, et al. The dynamics of quantitative SARS-CoV-2 antispikes IgG response to BNT162b2 vaccination. *J Med Virol.* 2021;93:6813-7.
  - 14) Food and Drug Administration (FDA). Alinity i SARS-CoV-2 IgG - Instructions for Use [On-line]. <https://www.fda.gov/media/137910/download>. Accessed February 1,2022.
  - 15) Food and Drug Administration (FDA). Elecsys Anti-SARS-CoV2 - Instructions for Use [On-line]. <https://www.fda.gov/media/137605/download>. Accessed February 1,2022.
  - 16) Food and Drug Administration (FDA). AdviseDx SARS-CoV-2 IgG II Instructions for Use (ARCHITECT) [On-line]. <https://www.fda.gov/media/146371/download>. Accessed February 1,2022.
  - 17) Food and Drug Administration (FDA). Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S - Instructions for Use [On-line]. <https://www.fda.gov/media/144037/download>. Accessed February 1,2022.
  - 18) Food and Drug Administration (FDA). Convalescent Plasma EUA Letter of Authorization 12282021 [On-line]. <https://www.fda.gov/media/141477/download>. Accessed February 1,2021.
  - 19) Overview of the actions of glucocorticoids on the immune response: a good model to characterize new pathways of immunosuppression for new treatment strategies. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1024:124-37.
  - 20) Chow RM, Rajput K, Howie BA, Varhabhatla N. The COVID-19 vaccine and interventional procedures: Exploring the relationship between steroid administration and subsequent vaccine efficacy. *Pain Pract.* 2021;21:966-73.
  - 21) Kageyama T, Ikeda K, Tanaka S, Taniguchi T, Igari H, Onouchi Y, et al. Antibody responses to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine and their predictors among healthcare workers in a tertiary referral hospital in Japan. *Clin Microbiol Infect.* 2021.
  - 22) Massarweh A, Tschernichovsky R, Stemmer A, Benouaich-Amiel A, Siegal T, Eliakim-Raz N, et al. Immunogenicity of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with primary brain tumors: a prospective cohort study. *J Neurooncol.* 2022:1-7.
  - 23) Engler RJ, Nelson MR, Klote MM, VanRaden MJ, Huang CY, Cox NJ, et al. Half- vs full-dose trivalent inactivated influenza vaccine (2004-2005): age, dose, and sex effects on immune responses. *Arch Intern Med.* 2008;168:2405-14.
  - 24) Klein SL, Jedlicka A, Pekosz A. The Xs and Y of immune responses to viral vaccines. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:338-49.
  - 25) Seillet C, Laffont S, Trémollières F, Rouquié N, Ribot C, Arnal JF, et al. The TLR-mediated response of plasmacytoid dendritic cells is positively regulated by estradiol in vivo through cell-intrinsic estrogen receptor  $\alpha$  signaling. *Blood.* 2012;119:454-64.
  - 26) Capone I, Marchetti P, Ascierio PA, Malorni W, Gabriele L. Sexual Dimorphism of Immune

- Responses: A New Perspective in Cancer Immunotherapy. *Front Immunol.* 2018;9:552.
- 27) Frasca D, Landin AM, Lechner SC, Ryan JG, Schwartz R, Riley RL, et al. Aging down-regulates the transcription factor E2A, activation-induced cytidine deaminase, and Ig class switch in human B cells. *J Immunol.* 2008;180:5283-90.
- 28) Colonna-Romano G, Bulati M, Aquino A, Pellicanò M, Vitello S, Lio D, et al. A double-negative (IgD-CD27-) B cell population is increased in the peripheral blood of elderly people. *Mech Ageing Dev.* 2009;130:681-90.
- 29) Ciabattini A, Naedini C, Santoro F, Garagnani P, Franceschi C, Medaglini D. Vaccination in the elderly: The challenge of immune changes with aging. *Semin Immunol.* 2018;40:83-94.
- 30) Frasca D, Diaz A, Romero M, Blomberg BB: Human peripheral late/exhausted memory B cells express a senescent-associated secretory phenotype and preferentially utilize metabolic signaling pathways. *Exp Gerontol.* 2017;87:113-120.
- 31) Tut G, Lancaster T, Krutikov M, Sylla P, Bone D, Kaur N, et al. Profile of humoral and cellular immune responses to single doses of BNT162b2 or ChAdOx1 nCoV-19 vaccines in residents and staff within residential care homes (VIVALDI): an observational study. *Lancet Healthy Longev.* 2021;2:e544-e53.
- 32) Fulop T, Pawelec G, Castle S, Loeb M. Immunosenescence and vaccination in nursing home residents. *Clin Infect Dis.* 2009;48:443-8.
- 33) Pereira B, Xu XN, Akbar AN. Targeting Inflammation and Immunosenescence to Improve Vaccine Responses in the Elderly. *Front Immunol.* 2020;11:583019.
- 34) Bernard MP, Bancos S, Chapman TJ, Ryan EP, Treanor JJ, Rose RC, et al. Chronic inhibition of cyclooxygenase-2 attenuates antibody responses against vaccinia infection. *Vaccine.* 2010;28:1363-72.
- 35) Bernard MP, Phipps RP. CpG oligodeoxynucleotides induce cyclooxygenase-2 in human B lymphocytes: implications for adjuvant activity and antibody production. *Clin Immunol.* 2007;125:138-48.
- 36) Chen JS, Alfajaro MM, Chow RD, Wei J, Filler RB, Eisenbarth SC, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs dampen the cytokine and antibody response to SARS-CoV-2 infection. *J Virol.* 2021;95.
- 37) Harley K, Gunsolus IL. Comparison of the Clinical Performances of the Abbott Alinity IgG, Abbott Architect IgM, and Roche Elecsys Total SARS-CoV-2 Antibody Assays. *J Clin Microbiol.* 2020;59.
- F. 健康危険情報  
なし
- G. 研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）
1. 論文発表
  2. 学会発表
    - 1) 吹田安佐詠、大藤さところ、笠松彩音、近藤亨子、仲田裕行、城戸康年、中釜悠、小西絢子、迎恵美子、松本一寛、松浦知香、加瀬哲男、掛屋弘、福島若葉、廣田良夫. 高齢者施設入所者・職員での新型コロナウイルスワクチンの免疫原性に関する検討：中間解析結果その1. 第32回日本疫学会学術総会（2022年1月、オンライン）
    - 2) 大藤さところ、吹田安佐詠、笠松彩音、城戸康年、中釜悠、掛屋弘、近藤亨子、仲田裕行、小西絢子、迎恵美子、松本一寛、松浦知香、加瀬哲男、福島若葉、廣田良夫. 高齢者施設入所者・職員での新型コロナウイルスワクチンの免疫原性：中間解析結果その2. 第32回疫学会学術総会（2022年1月、オンライン）
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

Table 1. Characteristics of staff and residents in study facilities

Characteristics	All (N=255)		Staff (n=159)		Residents (n=96)		P value*
	n	( % )	n	( % )	n	( % )	
<b>Sex</b>							
Male	87	( 34 )	65	( 41 )	22	( 23 )	<0.001
Female	168	( 66 )	94	( 59 )	74	( 77 )	
<b>Age (years)</b>							
median (range)	57	( 20-106 )	46	( 20-82 )	88	( 71-106 )	<0.001
<40	41	( 16 )	41	( 26 )	0	( 0 )	<0.001
40-49	63	( 25 )	63	( 40 )	0	( 0 )	
50-64	45	( 18 )	45	( 28 )	0	( 0 )	
65+	106	( 42 )	10	( 6 )	96	( 100 )	
<b>Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>)</b>							
median (range)	21.3	( 13.1-38.6 )	22.5	( 14.8-38.6 )	20.2	( 13.1-31.3 )	<0.001
Under (<18.5)	36	( 14 )	10	( 6 )	26	( 28 )	<0.001
Normal (18.5-24.9)	167	( 67 )	107	( 68 )	60	( 65 )	
Over (25+)	47	( 19 )	40	( 25 )	7	( 8 )	
data missing	5		2		3		
<b>Underlying disease</b>							
No	101	( 40 )	97	( 61 )	4	( 4 )	<0.001
Yes	154	( 60 )	62	( 39 )	92	( 96 )	
Hypertension	73	( 29 )	18	( 11 )	55	( 57 )	<0.001
Allergy	68	( 27 )	61	( 38 )	7	( 7 )	<0.001
Heart disease	27	( 11 )	3	( 2 )	24	( 25 )	<0.001
Stroke	29	( 11 )	2	( 1 )	27	( 28 )	<0.001
Diabetes	22	( 9 )	4	( 3 )	18	( 19 )	<0.001
Cancer	17	( 7 )	4	( 3 )	13	( 14 )	<0.001
Collagen disease	4	( 2 )	3	( 2 )	1	( 1 )	1.00
<b>Prescription drugs</b>							
Steroid	10	( 4 )	4	( 3 )	6	( 6 )	0.18
NSAIDs	16	( 6 )	10	( 6 )	6	( 6 )	0.99

\*P-value is calculated by Chi-square test or Wilcoxon rank sum test  
NSAIDs: non-steroidal anti inflammatory drugs.



**Table 2. The immuno responses to the coronavirus vaccine by selected characteristics (Abbott).**

Characteristics	N	Geometric mean <sup>1</sup>			Fold rise <sup>1</sup>			Seroconversion of post second vaccination (%) <sup>2</sup>				
		Pre -vaccination (S0)	Post first vaccination (S1)	Post second vaccination (S2)	S1/S0 ( p )	S2/S1 ( p )	( p )	≥50	≥1280			
<b>Total</b>	255	1.0	322	5200	332 ( <0.01 )	16 ( <0.01 )		87	19	99.6	≥1280	87
<b>Sex</b>												
Male	87	1.1	378	5163	339 ( <0.01 )	14 ( <0.01 )		87	21	99		86
Female	168	0.9	296	5219	328 ( <0.01 )	17 ( <0.01 )		86	18	100		87
		P=0.39	P=0.35	P=0.80	P=0.68	P=0.13		P=0.82	P=0.67	P=0.34		P=0.89
<b>Age</b>												
<40	41	1.1	1238	12351	1137 ( <0.01 )	10 ( <0.01 )		98	59	100		100
40-49	63	0.9	629	8137	736 ( <0.01 )	13 ( <0.01 )		98	19	100		98
50-64	45	0.8	638	7369	795 ( <0.01 )	12 ( <0.01 )		100	18	100		98
65+	106	1.1	96	2441	88 ( <0.01 )	25 ( <0.01 )		70	5	99		70
		P=0.86	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01		P<0.01	P<0.01	P=0.31		P<0.01
<b>Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>)</b>												
<18.5	36	0.7	150	3049	231 ( <0.01 )	20 ( <0.01 )		81	11	97		80
18.5-24.9	167	1.1	327	5397	311 ( <0.01 )	17 ( <0.01 )		86	19	100		86
25.0+	47	1.0	553	7204	579 ( <0.01 )	13 ( <0.01 )		91	30	100		91
		P=0.35	P<0.01	P<0.01	P=0.28	P=0.07		P=0.15	P=0.03	P=0.07		P=0.14
<b>Roles</b>												
Staff	159	0.9	735	8505	817 ( <0.01 )	12 ( <0.01 )		98	28	100		98
Residents	96	1.1	82	2282	74 ( <0.01 )	28 ( <0.01 )		68	4	99		67
		P=0.69	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01		P<0.01	P<0.01	P=0.37		P<0.01
<b>Underlying disease</b>												
No	101	1.0	806	8612	841 ( <0.01 )	11 ( <0.01 )		99	32	100		98
Yes	154	1.0	176	3726	180 ( <0.01 )	21 ( <0.01 )		79	11	99		79
		P=0.71	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01		P<0.01	P<0.01	P=1.00		P<0.01
<b>Steroids</b>												
No	245	1.0	363	5497	374 ( <0.01 )	15 ( <0.01 )		88	20	100		88
Yes	10	0.9	16	1339	18 ( 0.02 )	82 ( <0.01 )		50	0	90		50
		P=0.79	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01		P<0.01	P=0.22	P=0.04		P<0.01
<b>NSAIDs</b>												
No	239	1.0	333	5345	344 ( <0.01 )	16 ( <0.01 )		87	20	99.6		87
Yes	16	1.0	190	3454	194 ( <0.01 )	18 ( <0.01 )		75	13	100		75
		P=0.94	P=0.26	P=0.07	P=0.45	P=0.65		P=0.24	P=0.74	P=1.00		P=0.24

1 P-value was calculated with Wilcoxon rank sum test or Kruskal-Wallis test

2 Sero conversion proportion (post vaccination titer ≥50, ≥1280)

P-value was calculated with Chi-square test (valiable with two categories) or Mantel-Haenzel test (valiable with three or more categories) NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs.

**Table 3. The relationship between selected characteristics and seroconversion ( $\geq 1280$  AU/mL, Abbott) after second vaccination**

Characteristics	Crude			Adjusted*		
	OR	( 95%CI )	P value	OR	( 95%CI )	P value
<b>Sex</b>						
Female	1.00			1.00		
Male	0.95	( 0.45 - 2.02 )	0.89	<b>0.29</b>	( <b>0.10 - 0.82</b> )	<b>0.02</b>
<b>Age (every 10 years)</b>	<b>0.44</b>	( <b>0.32 - 0.59</b> )	<b>&lt;0.01</b>	<b>0.37</b>	( <b>0.20 - 0.69</b> )	<b>&lt;0.01</b>
<b>Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>)</b>						
<18.5	0.64	( 0.25 - 1.64 )	0.36	2.00	( 0.60 - 6.71 )	0.26
18.5-24.9	1.00			1.00		
25.0+	1.73	( 0.57 - 5.27 )	0.34	0.94	( 0.20 - 4.50 )	0.94
<b>Roles</b>						
Staff	1.00			1.00		
Residents	<b>0.04</b>	( <b>0.01 - 0.14</b> )	<b>&lt;0.01</b>	0.54	( 0.06 - 4.94 )	0.58
<b>Underlying diseases</b>						
No	1.00			1.00		
Yes	<b>0.08</b>	( <b>0.02 - 0.33</b> )	<b>&lt;0.01</b>	1.16	( 0.19 - 7.24 )	0.87
<b>Steroids</b>						
No	1.00			1.00		
Yes	<b>0.14</b>	( <b>0.04 - 0.49</b> )	<b>&lt;0.01</b>	<b>0.04</b>	( <b>0.01 - 0.33</b> )	<b>&lt;0.01</b>
<b>NSAIDs</b>						
No	1.00			1.00		
Yes	0.43	( 0.13 - 1.43 )	0.17	<b>0.16</b>	( <b>0.03 - 0.94</b> )	<b>0.04</b>

OR: odds ratio, CI: confidential interval. NSAIDs: non-steroidal anti inflammatory drugs.

\* Multivariate model includes all variables in this table.

**Table 4. The immuno responses to the coronavirus vaccine by selected characteristics (Roche).**

Characteristics	Geometric mean <sup>1</sup>			Fold rise <sup>1</sup>			Seroconversion of post first vaccination (%) <sup>2</sup>		Seroconversion of post second vaccination (%) <sup>2</sup>		
	N	Pre -vaccination (S0)	Post first vaccination (S1)	Post second vaccination (S2)	S1/S0 ( p )	S2/S1 ( p )	( p )	≥0.8	>210	≥0.8	>210
<b>Total</b>	255	0.4	13	583	32( <0.01 )	45 ( <0.01 )	82	100	5	100	83
<b>Sex</b>											
Male	87	0.4	19	642	47( <0.01 )	34 ( <0.01 )	87	100	5	100	85
Female	168	0.4	10	554	26( <0.01 )	52 ( <0.01 )	79	100	6	100	83
		P=0.17	P=0.03	P=0.25	P=0.04	P=0.02	P=0.09		P=0.78		P=0.61
<b>Age</b>											
<40	41	0.4	68	1317	169 ( <0.01 )	19 ( <0.01 )	98	100	12	100	98
40-49	63	0.4	34	972	83 ( <0.01 )	29 ( <0.01 )	98	100	5	100	98
50-64	45	0.4	30	754	75 ( <0.01 )	25 ( <0.01 )	100	100	7	100	98
65+	106	0.4	2.6	279	7 ( <0.01 )	106 ( <0.01 )	58	100	3	100	63
		P=0.38	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01		P=0.06		P<0.01
<b>Body Mass Index (kg/m2)</b>											
<18.5	36	0.4	4	313	11 ( <0.01 )	66 ( <0.01 )	67	100	0	100	71
18.5-24.9	167	0.4	12	603	32 ( <0.01 )	47 ( <0.01 )	81	100	5	100	82
25.0+	47	0.4	31	869	78 ( <0.01 )	28 ( <0.01 )	91	100	11	100	96
		P=0.78	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P=0.03	P<0.01		P=0.04		P<0.01
<b>Roles</b>											
Staff	159	0.4	38	948	94 ( <0.01 )	25 ( <0.01 )	99	100	8	100	97
Residents	96	0.4	2	258	5 ( <0.01 )	121 ( <0.01 )	53	100	2	100	60
		P=0.44	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01		P=0.06		P<0.01
<b>Underlying disease</b>											
No	101	0.4	40	1055	99 ( <0.01 )	26 ( <0.01 )	98	100	8	100	98
Yes	154	0.4	6	394	15 ( <0.01 )	64 ( <0.01 )	71	100	4	100	74
		P=0.22	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01		P=0.17		P<0.01
<b>Steroids</b>											
No	245	0.4	14	636	35 ( <0.01 )	45 ( <0.01 )	83	100	6	100	85
Yes	10	0.4	1	68	2 ( 0.13 )	60 ( <0.01 )	40	100	0	100	40
		P=0.86	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P=0.51	P<0.01		P=1.00		P<0.01
<b>NSAIDs</b>											
No	239	0.4	13	591	32 ( <0.01 )	45 ( <0.01 )	82	100	6	100	84
Yes	16	0.4	11	470	26 ( <0.01 )	44 ( <0.01 )	81	100	0	100	81
		P=0.81	P=0.85	P=0.31	P=0.85	P=0.72	P=1.00		P=1.00		P=0.73

<sup>1</sup> P-value was calculated with Wilcoxon rank sum test or Kruskal-Wallis test

<sup>2</sup> Sero conversion proportion (post vaccination titer ≥0.8, >210)

P-value was calculated with Chi-square test (viable with two categories) or Mantel-Haenzel test (viable with three or more categories) NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs.

**Table 5. The relationship between selected characteristics and seroresponses (>210 U/mL, Roche) after second vaccination**

Characteristics	Crude			Adjusted*		
	OR	( 95%CI )	P value	OR	( 95%CI )	P value
<b>Sex</b>						
Female	1.00			1.00		
Male	1.21	( 0.59 - 2.46 )	0.61	0.56	( 0.22 - 1.43 )	0.23
<b>Age (every 10 years)</b>	<b>0.49</b>	( <b>0.39</b> - <b>0.62</b> )	<b>&lt;0.01</b>	0.77	( 0.44 - 1.32 )	0.33
<b>Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>)</b>						
<18.5	0.53	( 0.23 - 1.22 )	0.14	1.46	( 0.52 - 4.10 )	0.47
18.5-24.9	1.00			1.00		
25.0+	<b>4.96</b>	( <b>1.14</b> - <b>21.60</b> )	<b>0.03</b>	3.33	( 0.60 - 18.42 )	0.17
<b>Roles</b>						
Staff	1.00			1.00		
Residents	<b>0.04</b>	( <b>0.01</b> - <b>0.11</b> )	<b>&lt;0.01</b>	0.13	( 0.01 - 1.13 )	0.06
<b>Underlying diseases</b>						
No	1.00			1.00		
Yes	<b>0.06</b>	( <b>0.01</b> - <b>0.24</b> )	<b>&lt;0.01</b>	0.43	( 0.08 - 2.36 )	0.33
<b>Steroids</b>						
No	1.00			1.00		
Yes	<b>0.12</b>	( <b>0.03</b> - <b>0.43</b> )	<b>&lt;0.01</b>	<b>0.08</b>	( <b>0.01</b> - <b>0.52</b> )	<b>&lt;0.01</b>
<b>NSAIDs</b>						
No	1.00			1.00		
Yes	0.85	( 0.23 - 3.14 )	0.81	0.36	( 0.06 - 2.16 )	0.26

OR: odds ratio, CI: confidential interval. NSAIDs: non-steroidal anti inflammatory drugs.

\* Multivariate model includes sex, age, Body mass index, roles, steroids, NSAIDs.



**Table 6. The relationship between each baseline diseases characteristics and seroresponses (Abbott:  $\geq 1280$  AU/mL, Roche:  $>210$  U/mL) after second vaccination**

Characteristics	Abbott $\geq 1280$ AU/mL*			Roche $>210$ U/mL*		
	OR	( 95%CI )	P value	OR	( 95%CI )	P value
<b>Hypertension</b>						
No	1.00			1.00		
Yes	1.14	( 0.44 - 2.97 )	0.79	1.17	( 0.48 - 2.85 )	0.72
<b>Allergy</b>						
No	1.00			1.00		
Yes	2.98	( 0.45 - 19.78 )	0.26	1.35	( 0.33 - 5.47 )	0.68
<b>Heart diseases</b>						
No	1.00			1.00		
Yes	0.88	( 0.30 - 2.61 )	0.82	1.60	( 0.56 - 4.55 )	0.38
<b>Stroke</b>						
No	1.00			1.00		
Yes	0.65	( 0.22 - 1.93 )	0.44	1.01	( 0.37 - 2.78 )	0.21
<b>Diabetes</b>						
No	1.00			1.00		
Yes	0.51	( 0.16 - 1.61 )	0.25	0.54	( 0.18 - 1.58 )	0.26
<b>Cancer</b>						
No	1.00			1.00		
Yes	0.68	( 0.18 - 2.57 )	0.57	1.86	( 0.45 - 7.61 )	0.39
<b>Collagen disease</b>						
No	1.00			1.00		
Yes	0.47	( 0.02 - 13.99 )	0.66	0.15	( 0.01 - 3.21 )	0.23

OR: odds ratio, CI: confidential interval. NSAIDs: non-steroidal anti inflammatory drugs.\*

\* Adjusted by all variables in table3 and table5.