

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

Pfizer 製ワクチン（BNT162b2）接種とみなし血中抗体価の推移

顧問 武内 可尚 医療法人慈恵会 中村病院・川崎市立川崎病院
研究協力者 陣内 陽介 医療法人慈恵会 中村病院
研究協力者 陣内 千粧 医療法人慈恵会 中村病院
研究協力者 瀬尾 美子 医療法人慈恵会 中村病院
研究協力者 松本こずえ 医療法人慈恵会 中村病院
中村病院職員一同

研究要旨

高知県西部の四万十市中村に位置する慈恵会中村病院の従業員（職員）24～84歳、130人（男22、女108）、65歳以上の外来患者47人（男18女29）、65歳以上の入所・入院患者80人（男29、女51）を対象に、新型コロナワクチンの効果を調査した。使用ワクチンは、PfizerのBNT162b2で、2021年4月19日から職員、入院群は4月28日から、そして外来群は5月6日以降ワクチン接種を開始した。採血は、ワクチン接種前、1回目接種3週後（2回目接種直前）、その3週後及び6か月後とした。12か月後の採血も了解を得ていた。血清は、毎回検査機関に送り、Roche DiagnosticsのAlecsys 2キットによりSARS-CoV-2ウイルスのSタンパクに対する抗体を定量的に測定した。カットオフ値は、0.8U/ml、7月までは上限2500U/mlでカットした。ワクチンの副反応については、2回目接種の方が多かったが、3日以内に消失した。抗体反応は、年齢と逆相関し、若い人の多い職員群が他の2群より有意に高く、様々な基礎疾患を有する高齢の入院患者では、1回の接種では、全く抗体反応を認めない患者も43名（52%）いた。2回接種で、そのほとんどが抗体反応を認めたが、5例は有効とされるレベルに達しなかった。6か月後の抗体価の平均はピーク時→6か月後、職員・外来・入院、夫々1632→706、1291→303、530→113U/mlであった。この間、3人の職員がPCR(+)の人と接触機会があった。72歳の男性は、1回目接種の7日前の接触、34歳の看護師は定期受診の患者のバイタル測定時、28歳の受付係は、患者カードを渡す時の接触を認めた。いずれも発症しなかった。しかし、血中抗体価の動きから、2人の感染はあったと思われる。何倍の抗体価があれば、発症または感染防御できるものかについては、2021年12月下旬から3回目のワクチン接種（追加）がはじまったので不明である。これまでの所、PfizerのBNT162b2ワクチンの2回接種は、COVID-19の予防に有効である。

A. 研究目的

Pfizer製（BNT162b2）ワクチンの新型コロナウイルス感染に対する有効性を調べる。その目的で、①医療従事者、②65歳以上の外来患者、及び③介護施設入所者と様々な疾患を持つ高齢入院患者の3群について、ワクチン接種前後の血中抗体価の消長を調べる。ワクチンの有効性は新型コロナウイルスに罹患した時の症状並びに抗体の変動を調べ、年齢や基礎疾患との違いの有無について調べる。

B. 研究方法

医療従事者（職員）には2021年4月19日から、65歳以上の外来患者には28日から、そして入所・入院患者には5月6日からワクチン接種を始めた。外部の委員も含めた院内倫理委員会で承認された研究目的と内容を書いた書類に賛同した人に自署を頂いた。途中で参加を止めても構わないこととした。血中抗体価は、Roche DiagnosticsのAlecsys 2キットにより、定量的に測定する。

医療従事者については、詳細なワクチン接種に伴う副反応を二週間にわたり記録してもらう。

採血は、1回目のワクチン接種の前、ワクチン接種3週後（2回目接種直前）、そしてその3週後、及び6か月後と12か月後の原則5回とした。状況により、さらに一年間観察とした。

C. 研究結果

図1. 職員130人（男22, 女108）、外来患者47人（男18, 女29）、入院患者80人（男29, 女51）で平均年齢は病院職員では48歳、外来患者は77歳、入院患者は86歳であった。

図2. ワクチンの副反応については、病院職員の局所反応については特記すべきものは無く、全身反応については2回目接種の方が強く、130人中81人が倦怠感を、発熱については76人に認められた。何れも2日以内に消失した。発熱に関しては女性が59%、男性が45%であった。

図3. ワクチン接種後の年代別抗体価を示す。1回接種後、2回接種後、そして6か月後も血中抗体価は職員の方が高齢の患者群より高く、なかんずく20歳代が最も高く、一般的に年齢とは逆相関した。

図4

ワクチン接種後の抗体価を3群で比較した。入院患者の中に、抗体反応を認めない人が大勢いたが詳細は別に述べる。2回目接種までは抗体価の上限を2,500U/mlでカットしたが、6か月後には上限を設けなかった。接種1回目と2回目は3群間で平均抗体価に有意差を認め、6か月後は、職員群で706、外来患者群で303、入院患者群で113U/mlであった。

図5. 入院患者の中で、1回目の接種で、抗体無反応だった43名の2回目接種後の抗体反応を示す。マイナスだった5名のうち、2名は死亡、1名はマイナスのまま、2名は陽性となったものの、全体的に低値であった。

図6. 3群における接種6か月後の抗体価の動きを示した。6か月後に抗体の上昇を認めた入院患者がいた。その中の一人が入退院を繰り返していた。職員の中にも、6月のピーク時の値よりも11月～12月の6か月後の抗体価が高い人がいた。

図7. これは、入院患者のADL(日常生活動作)と抗体価の相関を見たものである。3回の接種とも、ADLとは明らかな相関は認められなかった。

図8. これは、84歳の病院職員の、新型コロナワクチン接種前から接種後毎月の血中抗体価を見たものである。1回目の接種で抗体価は4U/mlと、職

員の平均値88U/mlより低かった。これは高齢であることと持病の糖尿病のせいかもしれないが、2回目の接種で1,060U/mlまで上昇した（職員平均1,632U/ml）。しかし、2週後には650、1か月半後にはおよそ1/3にまで低下し、その後はわずかずつ減少したが、7か月後も250U/ml(職員平均抗体価706U/ml)の抗体レベルを維持していた。この時点で3回目のワクチン接種となった。

図9. 先に述べたように、3人の病院職員が、SARS-CoV-2のPCR陽性の患者と接触した。第一例は、72歳の男性で、2021年4月12日と13日、お通夜と葬式の席で斜め隣の椅子に座った。無症状であったが、4日間仕事を休んだ。1回目のワクチン接種の丁度1週間前の出来事であった。ワクチン接種3週間後の抗体価が960U/mlと職員の平均抗体価88よりも1人だけずば抜けて高く、この男性の抗体価は、職員平均に組み込まないことにした。そして、2回接種後も4,000U/mlと高かった。2021年8月23日に接触した38歳の看護師は、定期受診で来院した36歳の男の患者の、血圧などバイタルを測定した。非常に汗をかいていたので、念のためSARS-CoV-2の迅速抗原検査（イムノエース・ネオ）を実施したところ、弱陽性であった。ついでPCRで陽性。この看護師の2回目接種後（6月3日）の抗体価は1,570U/mlで、患者と接触一週間後の値は337U/mlであった。本人も、同僚並びに家族も発病しなかった。3例目は、28歳の受付係で、8月23日、36歳の患者に保険証と病院カードを受け渡ししただけであったが、ピーク時（6月3日）2,600U/mlだった抗体価が接触一週間後（8月30日）に3,240U/mlに上昇していた。本人の迅速抗原検査は、陰性だったが、咳嗽が続くため仕事を休み、他院2か所でさらに抗原検査を受けたものの陰性であった。本人ならびに家族も発病していない。

図10. 47歳の外来看護師は、1回目接種後（6月1日）の抗体価が989U/mlであったものが、6か月後に10,100U/mlと上昇した、この間、高知県では4波、5波のCOVID-19PCR陽性患者が認められたが、この看護師には、全く心当たりがなく、家族や同僚にも発症したものはなかった。他にも抗体価の動きから、感染したと思われる職員や入院患者がいたが、発症はしなかった。

表1. ワクチン2回接種後も抗体価が0.8U/ml未満だった7名の病態の詳細である。下の2名は外

来患者。7名の内、5名は副腎皮質ホルモンを服用していた。そうでない患者2名は、ADLがC2であった。

表2. 対象3群の性別、年齢、ワクチン接種後の抗体価などの詳細を示した。スタート時は、257名であったが、6か月後の採血が12月22日までに終了し、検討できたのは225名である。

D. 考察

平均年齢40代の病院従業員（職員）は、ワクチン接種後の抗体価は、1回接種後3週で平均88U/mlとなり、測定限界未満の例はなかった。2回接種後には平均1632U/mlまで上昇し、6か月後も平均706U/mlを維持していた。これらの値は、65歳以上の外来患者、入院患者より有意に高かった。この間、3人の職員がSARS-CoV-2ウイルスのPCR(+)と判定された人と接触したが、いずれも発症せず、また同僚や家族にも二次感染させた形跡は認められなかった。今回の報告は、2021年12月22日までのデータに基づくもので、職員たちは3回目の接種に入ったのと、中村病院の立地している高知県のCOVID-19発生状況は、第5波とされる8月が1,382例、9月が632例、10月64例と必ずしも多くなく、特に11月13日からの患者発生の報告はない。¹⁾ 接触機会が少なかったことが想定される一方、外出機会の殆どない入所者・入院患者のなかに、6か月後に、2回接種後の抗体価よりも高い抗体価を示した例が9例認められた。そのうちの一例は、入退院を繰り返しているもので、その時に感染し病棟に持ち込んだのではないかと考えられる。また、一人の外来看護師では、抗体価が、6か月後に10100U/mlと2回接種3週間後（6月1日）の989U/mlの10倍も抗体価が上昇していた。恐らく、第5波の時に感染したものと思われるが、本人には心当たりはなく、同僚及び家族も無症状であった。1人の職員（84歳、男）は毎月採血し、抗体価を調べたところ、1回接種3週間後（5月11日）は、4U/mlと低く、持病の糖尿病と、高齢の故かと考えられた。2回接種3週間後（6月1日）には1060U/mlに上昇した。しかし2週間後（6月15日）には650に、その1か月後の7月15日には330U/mlと、ピーク時の3分の1にまで低下した。その後は、極めてわずかずつ低下し、12月16日の7か月目には250U/mlであった。

以上のように、今回の対象集団では、2021年4

月から12月の間に、高知県では前年を上回る第4波、第5波を経験し、接触機会はあったものの、感染しても発症しないという結果が得られたように思われる。BNT162b2ワクチンの2回接種は有効であるが、Sタンパクに対する抗体が何単位あれば、変異株に対しても、完全に防御できるかについては、今回の結果からは、決めることができない。

ワクチン2回接種後の抗体価が0.8U/ml未満の7名については、3回目の接種効果がどうなるかを知りたいところであるが、2名についてはすでに亡くなった。一名は92歳女性で類天疱瘡、認知症、狭心症、陳旧性脊椎圧迫骨折でプレドニン10mg服用中、もう一例は74歳の男性で、脳幹出血、腎ろう、大酒家であった。89歳、86歳の2例の外来患者の女性は、ADLは自立しているが、夫タリツキシマブの使用歴があった。このように、抗体反応がないか、ほとんど認められない人は、免疫抑制剤を服用しているか、高齢で廃用症候群の人達に少なくないと言える。

ウイルス感染では、初期化（priming）されている個体では、次に感染した時は速やかな抗体反応が生じるものである。従って、感染の事実を知るには血中抗体が、前回と比較して、どうなったかを知ることによって判断できる。

E. 結語

Pfizer製BNT262b2ワクチンの2回接種は、さしたる副反応もなく、免疫効果は有効と考えられる。血中抗体価は2回接種3週間後にはピークに達する様であるが、平均年齢48歳の病院職員では65歳以上の外来患者や、入院患者より有意に高く、6か月の抗体価は、外来患者と入院患者の間に大きな有意差はないものの、病院職員との間では、患者群は有意に低かった。患者の中で、2回の接種でも抗体上昇を認めない患者が7名いたが、彼らの内5名は、ステロイドを投与中であった。しかし、普段から面会制限、マスク、手洗い、清拭などの院内感染防止に努めている本院では、クラスターの発生もない。しかし、2021年末から、わが国でも、オミクロン変異株のbrake through感染が言われているが、どれだけの抗体価の人だったかが分からないのは、残念である。我々は、抗体測定に用いた平均5回の採血の残余血清を、-24℃に最低2年間は保存して置く予定である。

F. 健康危険情報

Pfizer 製 (BNT162b2) ワクチンの接種に当たり、定められた問診票に被接種者が記入し、医師がその内容を被験者と面接しながら確認し、必要によっては診察の上、接種可能と判断した被験者のみに、看護師または医師が上腕三角筋に、0.3ml 注射した。左右どちらにするかについては、被験者の希望に従った。その後、看護師が見守る中で15～30分間は椅子で安静に過ごしてもらい、特に異常を訴えない場合は、退席可とした。希望者には、アセトアミノフェンの錠剤を処方した。医療従事者については、勤務状況を勘案しながら、接種日時を選択した。外来患者で、接種後に異常を訴えて来院したものはいなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表
「高齢者病院におけるRSウイルスの院内感染」
臨床ウイルス学会誌、「臨床とウイルス」投稿中
(2021年12月)
2. 学会発表
厚生労働行政推進調査事業補助金分担研究報告書
(Web 会議)2021年9月

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

- 1) 前田明彦：感染症情報. 高知県医師会報, 2022年1月号 No.644 : pp36-40.

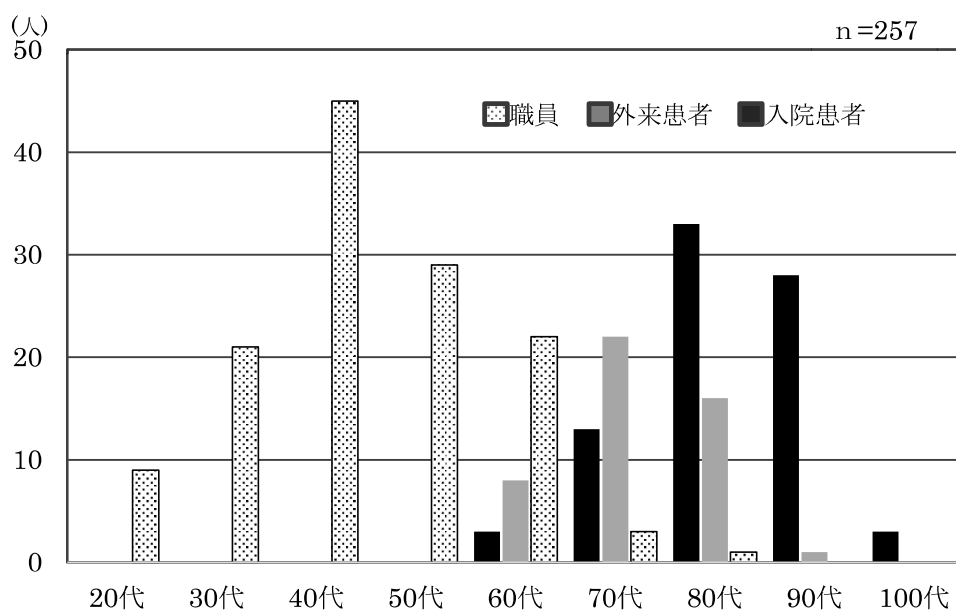


図1：3群の年齢構成

職員 130 人(男 22、女 108)、外来患者 47 人(男 18、女 29)、入院患者 80 人(男 29、女 51)
平均年齢：職員 48 歳、外来患者 77 歳、入院患者 86 歳

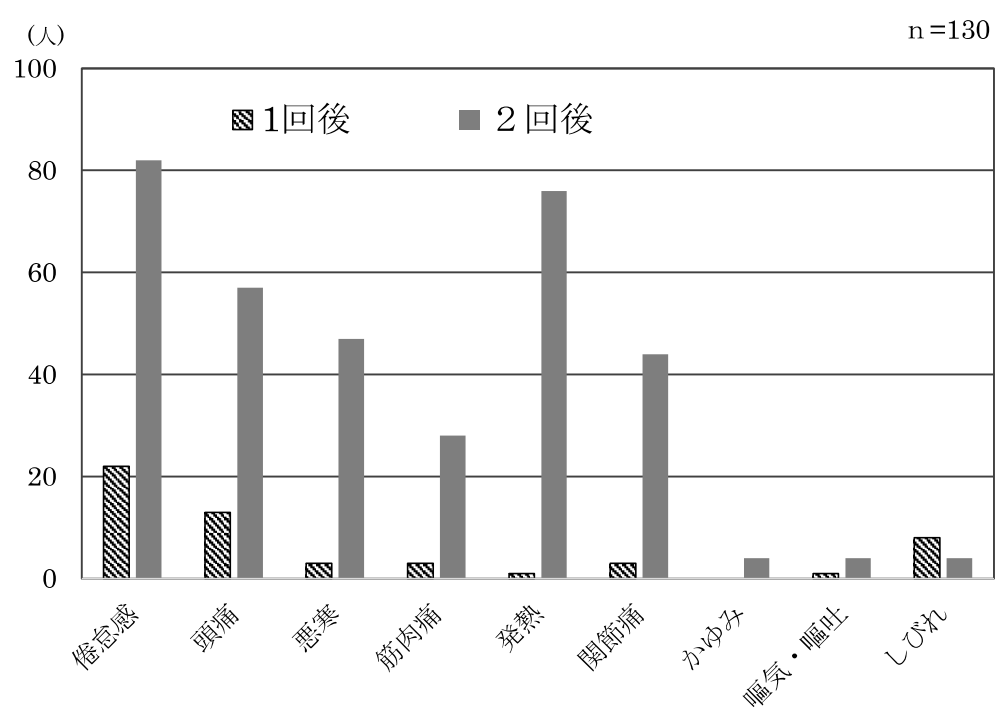


図2: ワクチン副反応 (全身反応) - 職員のみ

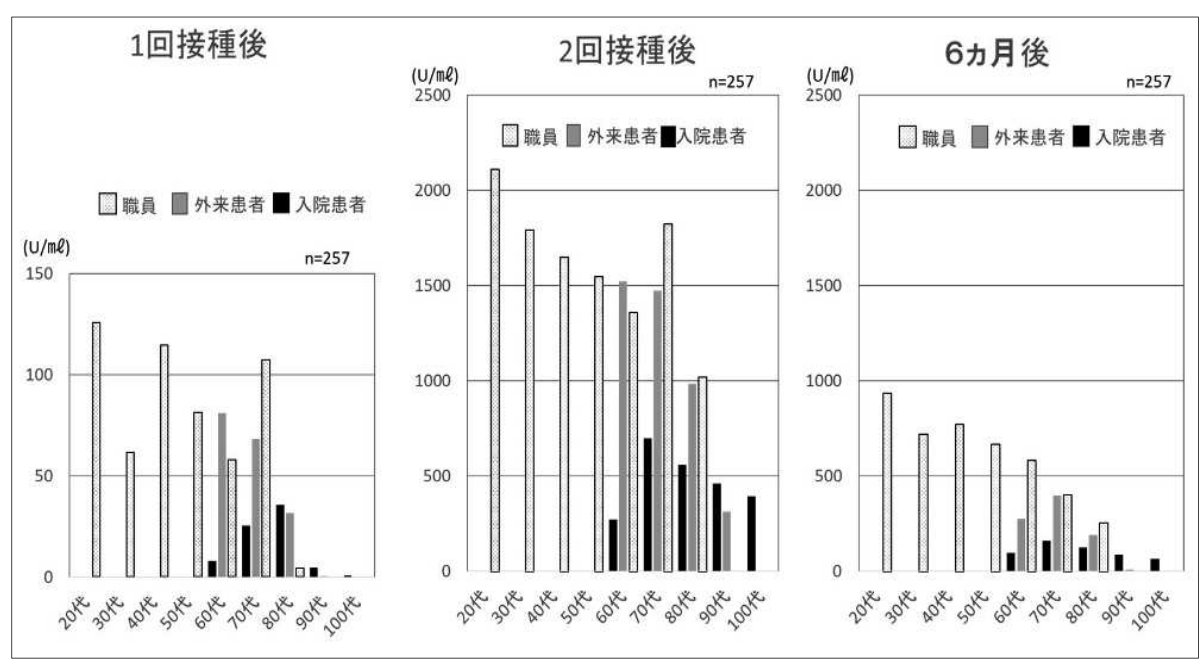


図3: ワクチン接種後の年代別抗体価

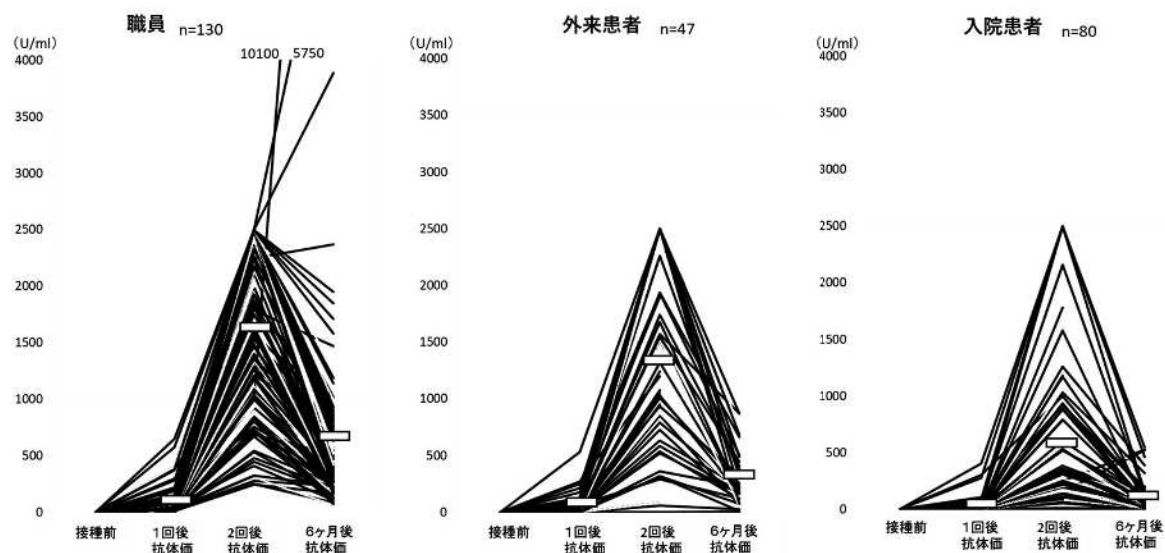


図 6：接種後 6 か月の抗体価の推移（3 群）

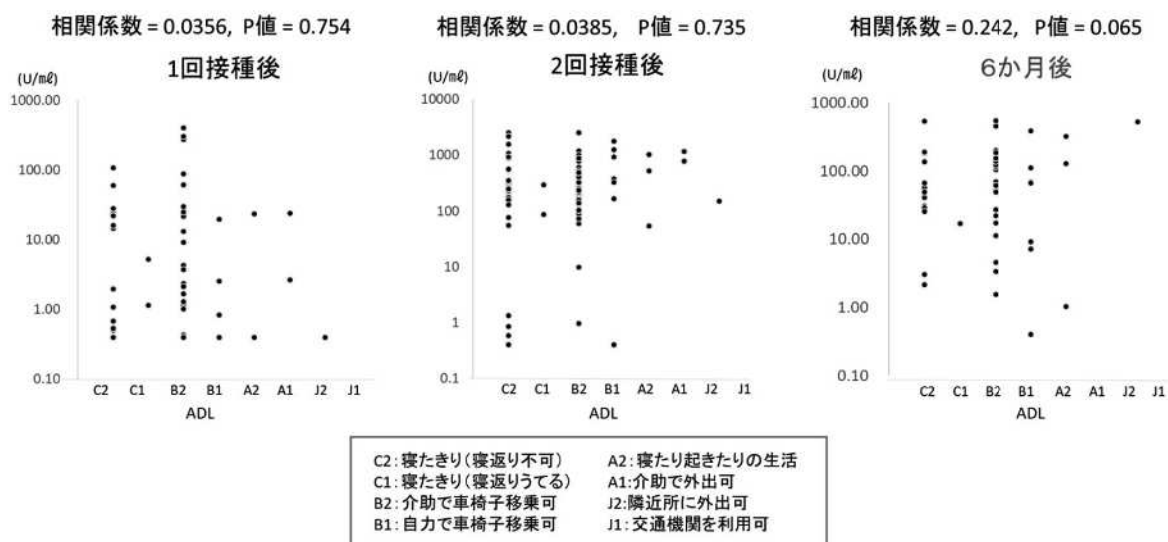


図 7：入院患者の ADL(障害高齢者の日常生活自立度) と抗体価の相関
縦軸は log10 で表示

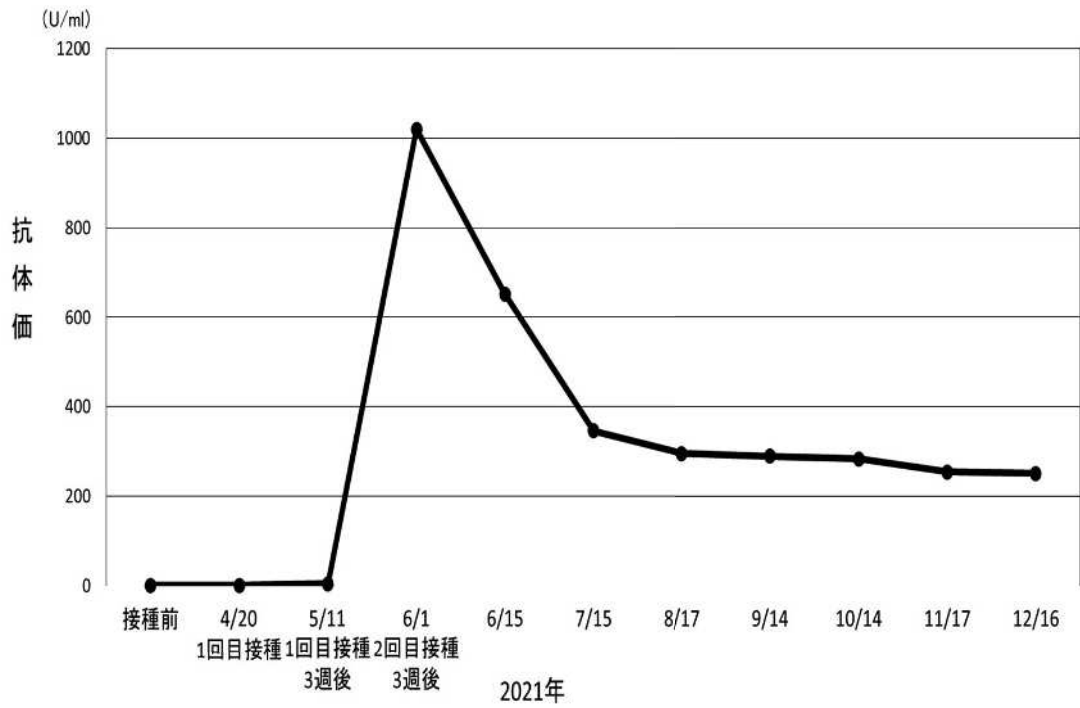


図 8 : 84 歳男性職員のワクチン接種による血中抗体価の推移

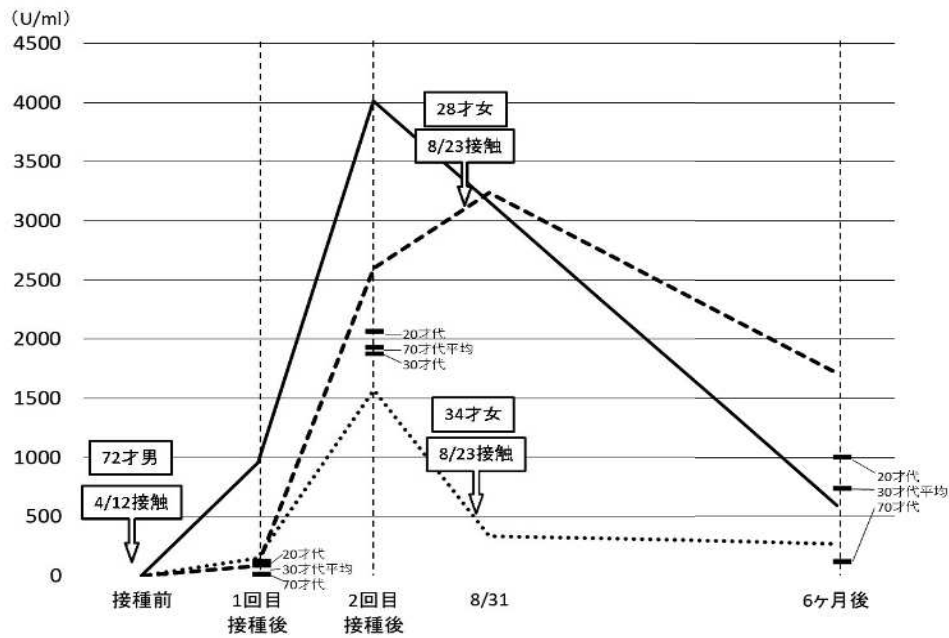


図 9 : Covid-19 の患者 (PCR+) と接触した職員の抗体価の推移

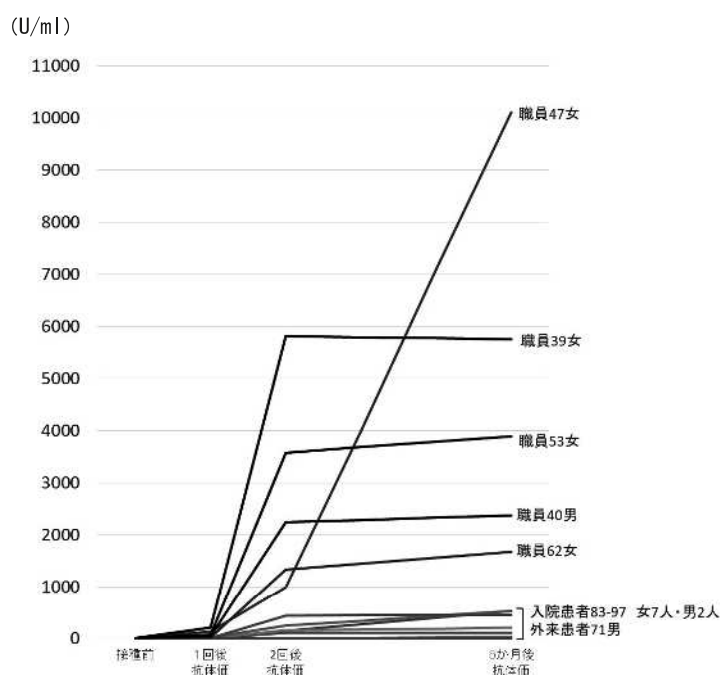


図 10 : 2 回接種 3 週後の抗体価に比較し 6 ヶ月後の抗体価が高値を示した 15 人

表 1 : ワクチン 2 回接種後の抗体価 0.8 未満の 7 人

年齢	性	抗体価	疾患名	処方薬	ADL	
92	F	<0.4	類天疱瘡・認知症・狭心症・ 陳旧性脊椎圧迫骨折	プレドニン10mg ニコランジル10mg	ファモチジン10mg バクトラミン1錠(1/週)	寝たきり(入院)
88	F	<0.4	MCTD・2型糖尿病・慢性心不全	プレドニン5mg スピロラクソン25mg 酸化マグネシウム500mg ワーファリン2.25mg	フロセミド30mg ファモチジン20mg エバステン10mg	車椅子自立(入院)
95	F	<0.4	特発性間質性肺炎→酸素持続吸入 気管支喘息・高血圧・陳旧性肺結核	プレドニン5mg アルファカルシドール0.5μg クレマスチンフマル酸1mg	ランソプラゾール15mg カルボシステイン1500mg 酸化マグネシウム500mg	シルバーカー歩行 (入院)
74	M	<0.4	脳幹出血・尿管結石→腎瘻 反復性尿路感染症・大酒家	酸化マグネシウム1000mg		寝たきり(入院)
88	F	0.58	頸髄損傷→四肢麻痺・高血圧 ・認知症	エナラプリル5mg アムロジピン10mg	ランソプラゾール15mg	寝たきり(入院)
89	F	<0.4	悪性リンパ腫(DLBCL)(医原性免疫不全 関連リンパ増殖性疾患?)→リツキシマブ CHOP→寛解 関節リウマチ(RF/ACPA++) 間質性肺炎(リウマチ性)	プレドニン5mg カルベジロール20mg サムチレル1500mg	ベジジン4mg ランソプラゾール15mg アルファカルシドール0.5μg	自立(外来)
86	F	<0.4	多発血管炎性肉芽腫症 間質性肺炎・高血圧 リツキシマブ使用歴	プレドニゾン2mg アムロジピン5mg イスコチン300mg	エソプラゾール10mg アルファカルシドール0.5μg バクタ1錠	自立(外来)

