

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

新型コロナウイルスワクチン導入前後での血清抗体の保有状況と  
長期的な抗体価の推移およびワクチン接種後の健康状態に関する実態調査

研究分担者	中野 貴司	川崎医科大学小児科学
共同研究者	大平 伸	川崎医科大学泌尿器科学
共同研究者	田中 孝明	川崎医科大学小児科学
共同研究者	平田 啓太	川崎医科大学泌尿器科学
共同研究者	中塚 騰太	川崎医科大学泌尿器科学
共同研究者	永井 敦	川崎医科大学泌尿器科学
共同研究者	大友 孝信	川崎医科大学分子遺伝医学
共同研究者	通山 薫	川崎医科大学検査診断学
共同研究者	神田英一郎	川崎医科大学医学部
共同研究者	木村 友彦	川崎医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科学
共同研究者	河口 豊	川崎医科大学附属病院中央検査部
共同研究者	田村 昌代	川崎医科大学総合医療センター中央検査部
共同研究者	平松 貴子	川崎医科大学附属病院看護部
共同研究者	新 美保恵	川崎医科大学総合医療センター看護部

### 研究要旨

川崎医科大学附属病院、川崎医科大学総合医療センターなど学校法人川崎学園の医療従事者を対象に、新型コロナウイルスワクチン実地使用下における血清抗体の保有状況と接種後の健康状態について調査した（2021年3月～2022年1月、前向き cohort study）。対象は20歳以上の成人で、ワクチン2回接種による抗体獲得と副反応調査（中間解析 - I）は2,311人（男女比24:76、20歳代～50歳代が約9割）を解析した。3回目の追加接種後までの抗体価の経時的推移については486人、3回目接種後までの副反応については250人を解析した。抗体価測定は、シスメックス社製 SARS-CoV-2 S-IgG 試薬を用いて、血清中の SARS-CoV-2 スパイクタンパク質に対する IgG 型抗体を測定した。ファイザー社製 mRNA ワクチン2回接種後の抗体陽転率は99.91%、抗体保有率は99.91%、幾何平均抗体価の変化率は7657.61倍で、良好な免疫原性を示した。血清抗体価は、女性、若年者においてより高値であった。2回接種後半年程度経過すると、抗体価は低下することが観察されたが、3回目の追加接種により、平均抗体値は2回接種後の2.4倍、3回目接種前（2回接種5～8か月後）の15.2倍に上昇した。接種後の局所副反応で最も多かったのは疼痛（頻度は約70～80%）で、接種翌日をピークに数日程度で軽快した。37.5℃以上の発熱は1回目接種後より、2回目接種後と3回目接種後で頻度が高く（約30%台）、接種翌日がピークであった。3回目接種後の副反応は、総合的に考えておおむね2回目接種後と同程度と考えられた。

### A. 研究目的

2021年2月に新型コロナウイルスワクチンが薬事承認され、当施設では3月から医療従事者に対する優先接種を開始した。臨床試験においては安全性や有効性が確認されているが、接種前後の血清抗体保有状況や接種後の副反応などに関する実臨床での実態、

長年にわたっての免疫の持続は十分に検証されていない。本研究では、新型コロナウイルスワクチン接種前後での血清抗体獲得と接種後の長期的な抗体価の推移、およびワクチン接種後に起こる副反応などの健康状態に関する実態を調査する。

## B. 研究方法

### (1) 使用したワクチン

ファイザー社製コミナティ筋注（0.3mLを筋肉内注射）。研究開始時はおおむね3週間間隔で2回の接種を行ったが、その後、国から3回目の追加接種の方針が示されたため、追加接種も実施した。

### (2) 注射針とシリンジ

下記のものなどを使用した

#ニプロ社製フローマックス針とシリンジ（25mm, 25G；1バイアル5人仕様）

#タスク社製 TSK ステリジェクト LDS 針とシリンジ（25mm, 25G；1バイアル6人仕様）

#テルモ社製 FN シリンジ SS-010F2716(16mm, 27G 針植込式；1バイアル7人仕様)

### (3) 抗体価測定

ワクチン接種前後で血中抗体価を測定し、免疫獲得の程度を評価した。長期的な予防効果を評価するために、抗体価の経時的な推移も観察した。抗体価の測定は以下の方法で実施した。

#シスメックス社製 SARS-CoV-2 S-IgG 試薬を用いて、血清中の SARS-CoV-2 スパイクタンパク質に対する IgG 型抗体を測定した。

#研究開始時は、試薬のカットオフ値である抗体価 10SU/mL 以上を陽性と判定した。

#2021年10月に製造販売企業が試薬改良にともない測定単位を変更した。それまで用いられていた企業独自の単位であった SU/mL が、改良後の試薬では WHO 国際標準 (NIBSC code20/136) に合わせた測定単位 BAU/mL となった。本変更にともない、カットオフ値はそれまでの10SU/mL から20 BAU/mL となり、旧試薬 (試薬ロット GS0004) を用いた測定値からの換算式 (SU/mL → BAU/mL) はキャリブレーションにより下記を用いた。換算式の x に SU/mL 単位系での測定値を入力し、y として BAU/mL 単位系での測定値が得られる。

\*キャリブレーション S001 換算式:  $y = 6.66x + 0.20$

\*キャリブレーション GS0002 換算式:  $y = 5.93x + 0.21$

#本研究では、中間解析 I は“SU/mL”、中間解析 II と追加接種に関する研究は“BAU/mL”を用いて集計解析した。

### (4) 接種後の健康状態調査

接種前からの基礎疾患など対象者の特性と、ワクチン接種後に起こる副反応など健康状態に関する実態を調査した。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言（フォルタレザ修正版、2013年）の精神に基づき、文部科学省・厚生労働省・経済産業省「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（令和3年6月30日施行）および研究実施計画書を遵守して実施した。研究対象者に説明文書を用いて説明を行い、文書による同意を取得した。研究対象者のデータの取り扱いについては、プライバシーの保護に配慮した。データ解析においては、個人識別情報であるカルテ番号、氏名、生年月日を削除し、研究対象者識別コードを用いて厳重に管理した。なお、本研究は川崎医科大学・同附属病院倫理委員会において承認された（承認番号5159）。また、臨床研究データベース「jRCT (Japan Registry of Clinical Trials)」に登録した（登録番号:jRCT1061200057）。また、本研究は新型コロナウイルスの実地使用状況下における観察研究であり、3回目追加接種などワクチン施策の更新により、以下の倫理審査も申請し承認された。「中間解析 - I : ワクチン接種後約4週間までの実態調査」（承認番号5443）、「中間解析 - II : ワクチン接種後1年以内（2022年1月31日）までの実態調査」（承認番号5444）、「新型コロナウイルスワクチン追加接種による血清抗体価の推移と健康状態に関する実態調査」（承認番号5484）。

## C. 研究結果

### (1) 中間解析 - I

ワクチン2回接種による抗体獲得と接種後の副反応について、2,311人の対象者に対して解析を行った。内訳は男女比24:76、年齢構成は20歳代～50歳代が約9割を占めた（図1）。対象者の基礎疾患を図2に示した。

本研究では、抗体価の測定単位は SU/mL を用いた。接種前の抗体価は全員が陰性であり、2回接種後の抗体陽転率 (sero-conversion rate, SCR) : 99.91% (2,309/2,311)、抗体保有率 (sero-protection rate: SPR) : 99.91% (2,309/2,311) であった。また、幾何平均抗体価の変化率 (geometric mean titer ratio: GMR) は7657.61倍

(293.8977/0.031328) であった。接種前後の抗体価の推移については図3に示した。ワクチン2回接種後に獲得された血清抗体価は、性別では女性(図4)、年齢では若年者(図5)においてより高値であった。

接種後の局所副反応で最も頻度が高かったのは疼痛で、1回目接種後&2回目接種後ともに、接種翌日に最も頻度が高く7割以上の対象者において認められたが、数日程度で改善した(図6)。全身性の副反応としては倦怠感、頭痛、発熱などが認められ、接種翌日に最も頻度が高かった。2回目接種翌日は4割近くの対象者で37.5℃以上の発熱を認めた(図7)。

## (2) 中間解析 - II および追加接種後

約800人を対象にワクチン接種1回目より継続して抗体価を測定し、また接種後の健康状態を観察しており、2022年1月24日の時点で3回のワクチン接種と接種前後計4回の抗体測定が終了している498人を解析した。そのうち、極端な外れ値を示した12人については、基礎疾患や投薬歴、経過中の自然罹患の有無など詳細を調査中のため今回の集計からは除外した。本研究では、抗体価の測定単位はBAU/mLを用いた。なお、研究開始当初に測定したSU値については、同社から発表された換算式によりBAU値に変換して集計解析した。

2回目接種4週間後と5~8か月後の平均抗体値を比較すると15.8%に低下していた。3回目の追加接種後は全員が抗体陽性となり、3回目追加接種後の平均抗体値は2回目接種4週間後と比較すると2.4倍、2回目接種5~8か月後と比較すると15.2倍に上昇していた。2回目接種5~8か月後と比較して、3回目接種後は全員の抗体値が上昇していた(図8)。

接種後の健康状態調査では、おもに接種後7日以内に発現した症状について自己申告による回答を集計した。2022年1月24日時点で、計3回のワクチン接種後の健康状態に関する情報が収集できたのは250人であった。接種回数にかかわらず最も多かった症状は接種部位の「痛み」であった。「痛み」については接種回数を重ねるごとに減少傾向にあり、「赤み」と「腫れ」は2回目の接種後に最も高い頻度で認められた。全身症状である37.5℃以上の「発熱」は3回目の接種後に最も多く認められたが、2回目と比べて5%程度の増加であった(図9)。

## D. 考察

ファイザー社製 mRNA ワクチンは、2回接種後の抗体陽転率99.91%、抗体保有率99.91%、幾何平均抗体価の変化率7657.61倍と良好な免疫原性を示した。2回の接種により血中抗体が獲得され、発症や重症化の予防をはじめ、SARS-CoV-2に対する免疫獲得による予防効果が期待された。

血清抗体価の数値は、性別では女性、年齢では若年者においてより高値であった。この差異が予防効果の差異と関連するかについては、さらなる検討が必要である。

接種後の副反応については、接種局所の症状として疼痛の頻度が最も高く、接種翌日をピークに認められたが、数日程度で改善した。全身性の症状としては倦怠感、頭痛、発熱などが認められ、接種翌日に最も頻度が高かった。2回目接種翌日は4割近くの対象者で37.5℃以上の発熱を認めた。

追加接種1回を含む計3回のワクチン接種前後の血中抗体価について、2022年1月24日時点で極端な外れ値を呈し精査中の12人を除く486人の結果を解析した結果、2回の接種により獲得された抗体価は、5~8か月後には15.8%に低下していた。2回接種後半年程度経過すると、抗体価は著明に低下することが観察されたが、臨床的な予防効果の減衰について今回は検討できていない。

3回目の追加接種後は全員が抗体陽性となり、平均抗体値は2回接種後と比較すると2.4倍、3回目接種前(2回接種5~8か月後)と比較すると15.2倍に上昇していた。この結果から、3回目の追加接種により、臨床的な予防効果も高まることが期待された。

なお抗体価の経時的推移に関して、極端な外れ値を示した12人については、基礎疾患や投薬歴、経過中の自然罹患の有無などを精査する予定である。

接種後の副反応について、3回のワクチン接種後の情報が解析できた250人では、接種回数にかかわらず最も多い症状は接種部位の「痛み」であった。「痛み」を訴える者の頻度については、接種回数を重ねるごとに少しずつ減少傾向にあった。全身性の症状である37.5℃以上の「発熱」は3回目の接種後に最も多く認められたが、2回目と比べて5%程度の増加であった。これらを総合して考えると、3回目接種の副反応は2回目接種と同程度と考えられた。

## E. 結論

mRNA ワクチンの2回接種により良好な抗体獲得が確認され、ワクチンによる予防効果が期待された。2回接種の約半年後には抗体価が減少し、2回接種後日数を経て免疫が減衰すると推察された。3回目の接種により抗体価は著増し、追加接種による免疫学的ブースター効果が確認された。mRNA ワクチンの副反応については、1回目接種よりも2回目接種後に発熱の頻度が高かった。3回目接種後の副反応は、総合的に考えておおむね2回目接種後と同程度と考えられた。

## F. 健康危険情報

特になし

## 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

- 中野貴司. 新型コロナワクチン Q&A —患者さんにはこう説明する. 週刊日本医事新報. 第5065号 (2021年5月4週号). P18-39, 2021年5月22日. 日本医事新報社.
- 中野貴司. mRNA ワクチン. 内科総合誌 Medical Practice. 第38巻、7号. P1110-1112, 2021年7月1日. 文光堂、東京.
- 中野貴司. 小児と COVID-19 ワクチン. 小児感染免疫. 第33巻、3号. P199, 2021年8月1日. 日本小児感染症学会.

### 2. 学会発表

- 中野貴司. 第124回日本小児科学会学術集会 (2021年4月16日～18日). 総合シンポジウム6 “予防接種制度の改訂点と今後の課題” 「予防接種法に関する改正の概要」. 2021年4月18日. 京都 (ハイブリッド開催).
- 中野貴司. 第95回日本感染症学会学術講演会 / 第69回日本化学療法学会総会 合同学会 (2021年5月7日～9日). 教育講演27 「Vaccine is not a whole answer」. 横浜 (教育講演は Web 開催 & オンデマンド配信).
- 中野貴司. 第63回日本呼吸器学会中国・四国地方会 & 第59回日本肺癌学会中国・四国支部学術集会 (2021年8月7日～8日). 緊急企画 “新型コロナウイルス感染症” 「新型コロナワクチンの現状」. 2021年8月8日. 岡山.
- 中野貴司. 第25回日本渡航医学会学術集会 (2020年8月21日～22日). 大会企画シンポジウム

1 “With コロナ時代の渡航医学—ゼロコロナへの道—” 「コロナワクチンと渡航医学」. 2021年8月21日. Web 開催 (東京).

- 中野貴司. 第52回全国学校保健・学校医大会 in 岡山. 基調講演 「感染症とワクチン～新型コロナウイルスを経験して」. 2021年10月30日. 岡山からリモート配信.
- 中野貴司. 第67回神奈川県公衆衛生学会. シンポジウム “新型コロナウイルス、これからの対策と共存” 「新型コロナウイルス感染症対策におけるワクチンの果たす役割」. 2021年11月17日. 岡山からリモート配信.
- 中野貴司. 第34回日本内視鏡外科学会総会. 特別講演1 “コロナ感染症の今後の展開” 「COVID-19に対するワクチンの効果」. 2021年12月2日. 神戸.
- 中野貴司. 公益社団法人岡山県栄養士会 令和3年度岡山県栄養改善学会. 「新型コロナワクチン～接種の効果と今後の課題」. 2022年2月19日. 岡山から配信.
- 中野貴司. 第78回日本輸血・細胞治療学会東海支部例会. 「新型コロナワクチン導入の効果と今後の課題」. 2022年2月19日. 岡山から配信.

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

- 特許取得  
なし
- 実用新案登録  
なし
- その他  
なし

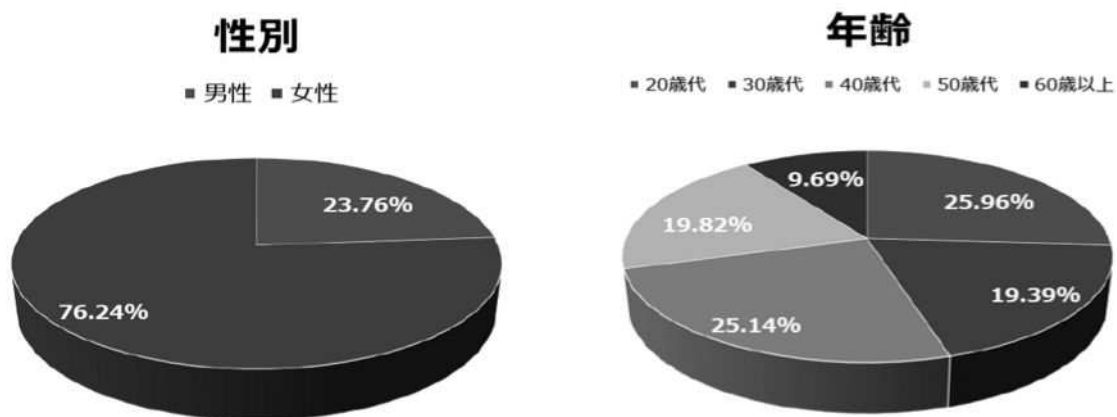


図1. 中間解析1 ; 対象者の性別と年齢 (n=2,311)

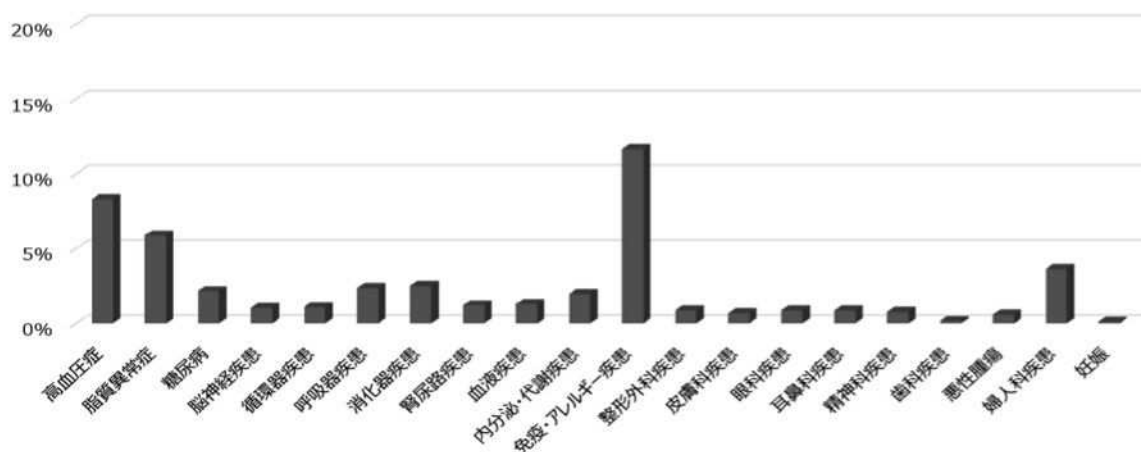


図2.中間解析1 ; 基礎疾患 (n=2,311)

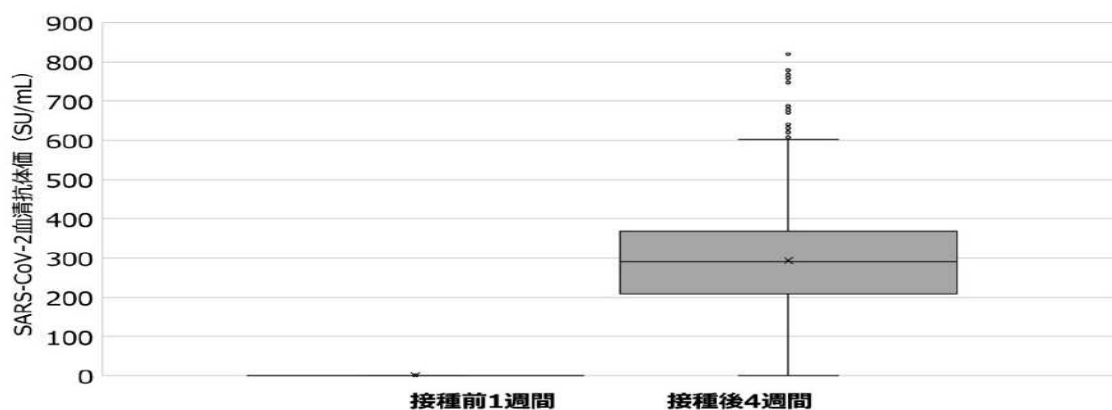


図3. 接種前 ⇒ 接種4週間後の抗体価推移 (n=2,311)



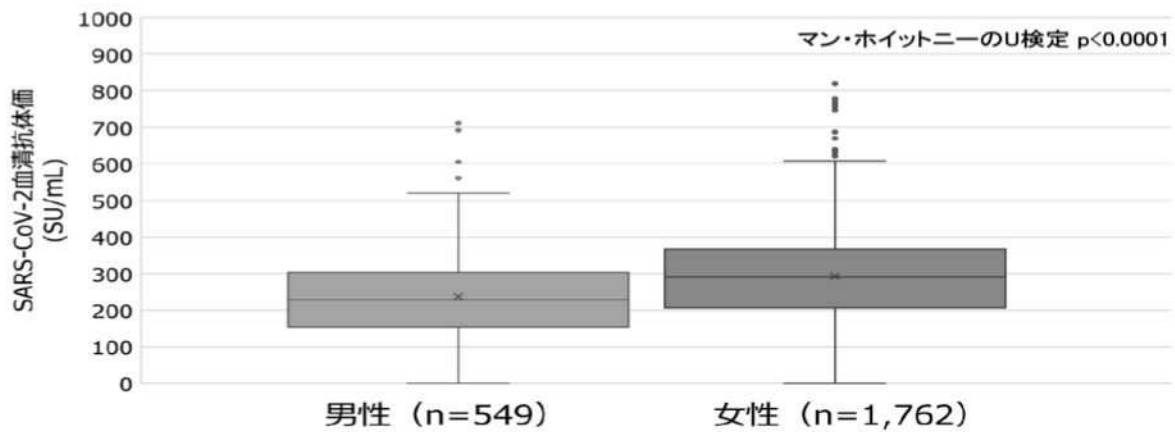


図4. 血清抗体価の男女別比較 (n=2,311)

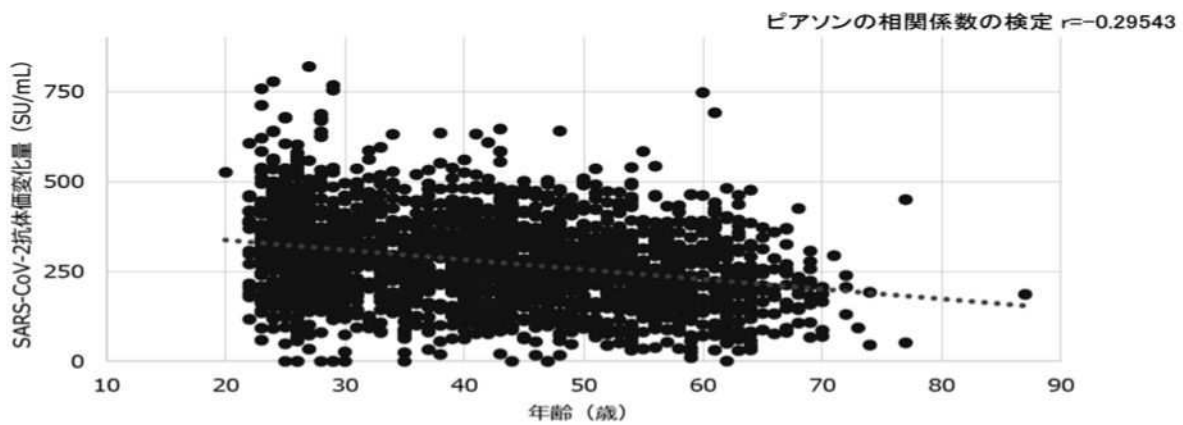


図5. 年齢と血清抗体価の相関性 (n=2,311)

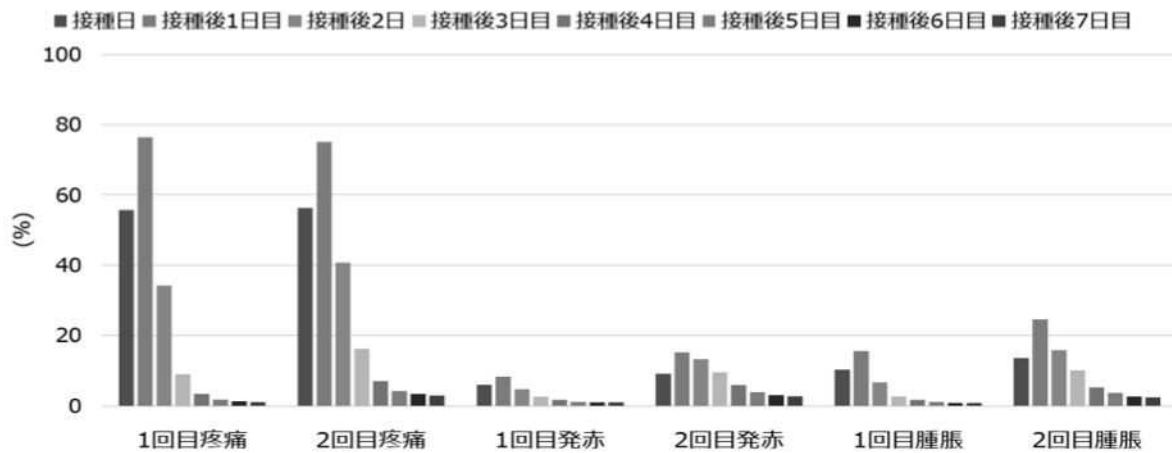


図6. 接種後に観察された症状 (接種部位の症状) (n=2,311)

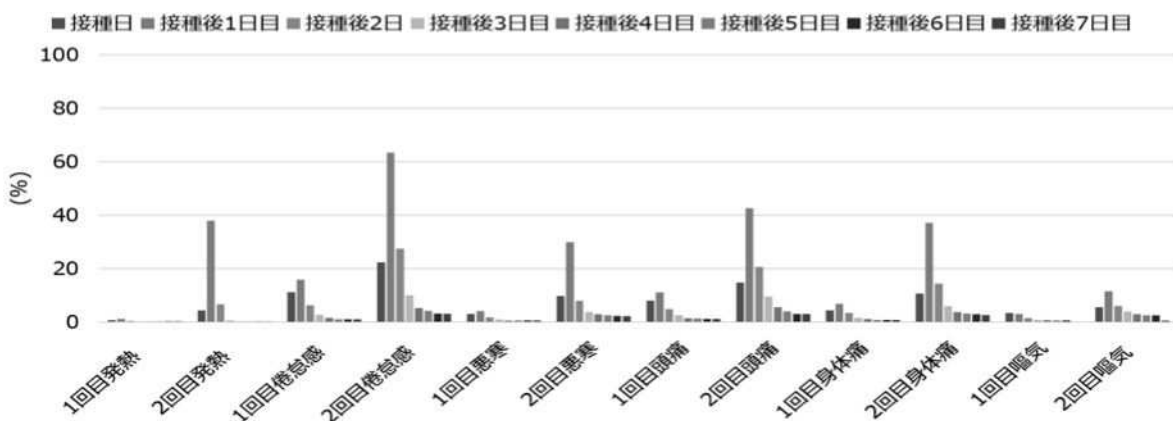


図7. 接種後に観察された症状 (全身の症状) (n=2,311)

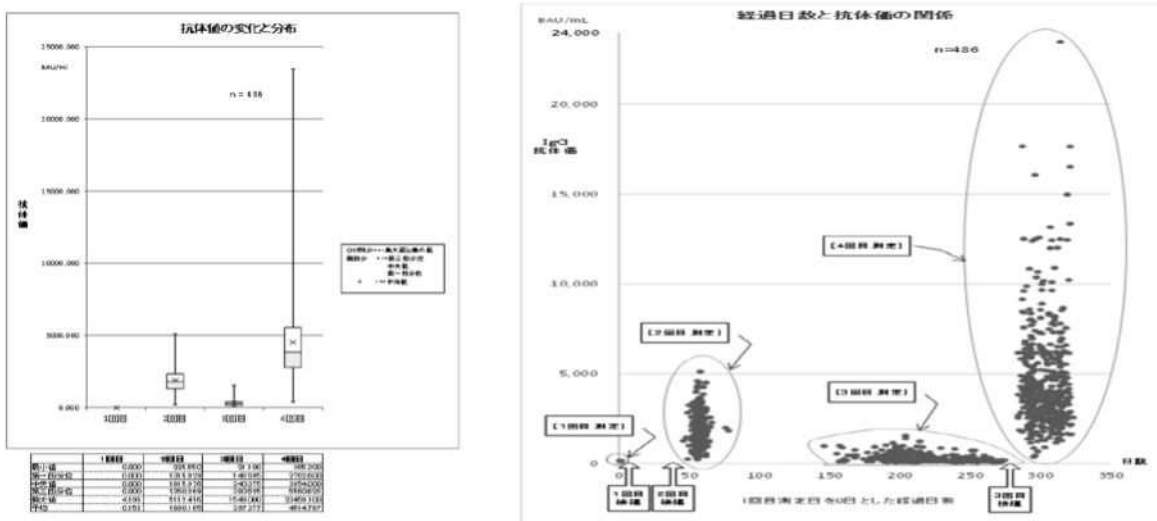


図8. 抗体価の推移 (n=486)

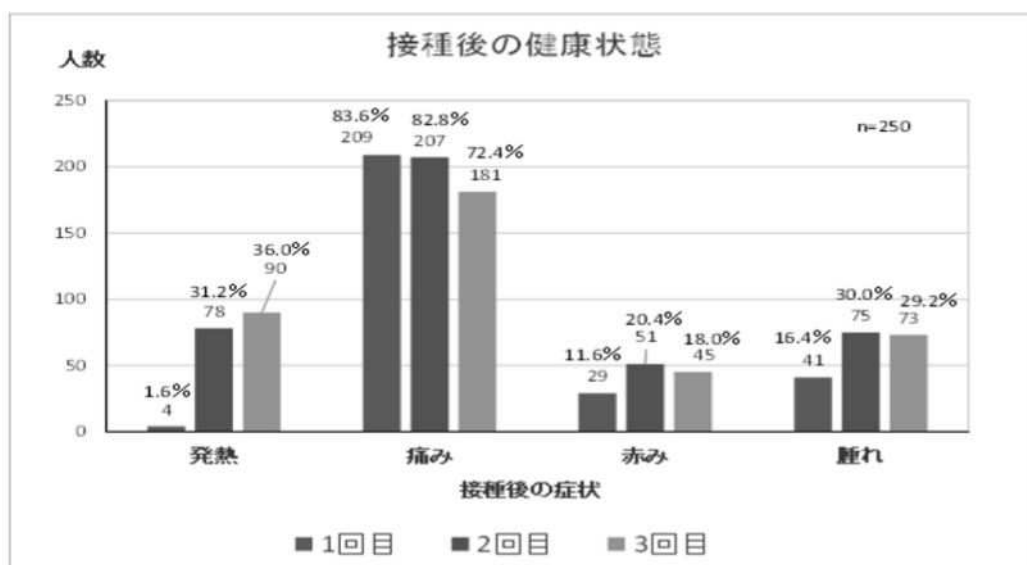


図9. 3回の接種後それぞれ7日以内に観察された症状 (n=250)