

新型コロナウイルス ワクチン 1 回接種後の抗体持続と 接種間隔による抗体応答への影響

研究分担者	原 めぐみ	佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野
研究分担者	鈴木 忠樹	国立感染症研究所 感染病理部
研究分担者	高橋 宜聖	国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター
研究分担者	都留 智巳	医療法人相生会 ピーエスクリニック
研究分担者	伊藤 一弥	医療法人相生会 ピーエスクリニック
研究分担者	浦江 明憲	株式会社メディサイエンスプランニング
研究協力者	江藤 隆	医療法人相生会 ピーエスクリニック
研究協力者	原中 美環	医療法人相生会 ピーエスクリニック
研究分担者	吉原 達也	医療法人相生会 ピーエスクリニック
研究協力者	洲崎みどり	医療法人相生会 ピーエスクリニック
研究協力者	石橋 元規	医療法人相生会 ピーエスクリニック
研究協力者	三浦 由子	医療法人相生会 ピーエスクリニック
研究協力者	神代 弘子	医療法人相生会 ピーエスクリニック
研究協力者	五十川正記	国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター
研究協力者	松村 隆之	国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター
研究協力者	森山 彩野	国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター
研究協力者	小野寺大志	国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター
研究協力者	安達 悠	国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター
研究協力者	寺原 和孝	国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター
研究協力者	新城 雄士	国立感染症研究所 感染病理部
研究協力者	菅野 隆行	国立感染症研究所 感染病理部
研究協力者	飛梅 実	国立感染症研究所 感染病理部
研究協力者	徳永 研三	国立感染症研究所 感染病理部
研究協力者	斎藤 慎二	国立感染症研究所 感染病理部
研究協力者	松本 明子	佐賀大学医学部社会医学講座環境医学分野
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

ファイザー社製新型コロナウイルス（BNT162b2）の1回接種後の抗体の推移と、接種間隔による接種後の抗体応答への影響を明らかにすることを目的に、20歳以上の男女85人を対象に前向き観察研究を実施した。ワクチン接種前、1回接種後3週、7週、12週、20週、24週、8か月、10か月、12か月の時点で採血を実施し、SARS-CoV-2 S結合抗体、中和抗体を測定した。2回目、3回目の接種は参加者の任意のタイミングで行った。1回接種後のS結合抗体、中和抗体は、接種後経過日数、性、年齢、喫煙、飲酒、ステロイド内服とそれぞれ独立して有意に関連していた。これらの影響を調整後の幾何平均抗体価は、S結合抗体は1回接種後7週目をピークに、中和抗体は3週目をピークに時間の経過とともに有意に低下した。2回目接種後の抗体価の最高値に対し1、2回の接種間隔、1回接種後3週目の抗体価、2回接種前の抗体価は有意な正の、2回接種後経過日数は有意な負の関連を示した。これらを調整しても2回目接種後の抗体価の最高値は、S結合抗体、中和抗体ともに、接種間隔とともに有意に増加した。3回接種後の抗体価の最高値は2、3回の接

接種間隔、3回からの経過日数と有意な負の、3回接種前の抗体価と有意な正の関連を示し、これらを調整しても、3回接種後の抗体価の最高値はS結合抗体、中和抗体ともに、接種間隔とともに有意に低下した。BNT162b2ワクチンの初回免疫は3週間隔で2回が推奨されているが、標準的な用法より長い接種間隔でも2回目接種後の免疫原性が阻害されることはなく、むしろ良好な抗体応答を示すことが示唆された。一方、3回目接種に関しては推奨される6か月を過ぎると抗体応答が低下したことから、追加接種を6か月以内に実施する必要性が示唆された。

A. 研究目的

ファイザー社製新型コロナウイルスワクチン(BNT162b)の初回免疫は3週間隔での2回接種が規定されているが、1回接種後の抗体価は3週間以降も上昇したとする報告や、高齢者において初回免疫の接種間隔を14週まで延長した場合、抗体価のピークが3.5倍になったが、細胞性免疫は3週間隔で接種したほうが高かったという報告もある。しかし、1回接種後の抗体価の持続や、2回目以降の接種において接種間隔によるワクチン接種後の抗体応答への影響は十分検討されていない。

本研究は、BNT162bを1回接種後の抗体の推移を明らかにするとともに、接種間隔による接種後の抗体応答への影響を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

前向き観察研究のデザインであり、研究参加に対し文書による同意を得た20歳以上の男女85人を対象とした。対象者は接種前、1回接種後3週、7週、12週、20週、24週、8か月、10か月、12か月の時点で採血を実施し、その間、参加者の任意のタイミングで2回目、3回目のワクチンを接種した。採取した血清を用いてSARS-CoV-2 S結合抗体、SARS-CoV-2 N結合抗体(ロシュ・ダイアグノスティックス社製試薬使用)を外部検査機関であるSRLにおいて測定し、S結合抗体はBAU/mlに換算($U/mL \times 1.029 = BAU/mL$)した。中和抗体は、分離ウイルスを用いて感染研で測定した。ワクチン接種前の健康調査票の記載内容より性、年齢、職種、身長、体重、喫煙、飲酒、基礎疾患等の情報を得た。観察期間中の感染は自己申告、ならびに、SARS-CoV-2 N結合抗体 $\geq 1.0 U/mL$ 以上で判定した。

対象者85人のうち、ワクチン接種前に感染していた者が1人、観察期間中に2回目接種する以前に感染した者が3人いた。1回接種後の抗体持続の評価では、接種前感染の1人を除く84人について

2回目接種または感染までを解析に含めた。観察期間中の感染が判明した3人についてはN結合抗体が上昇する以前にS結合抗体、中和抗体が急増していたことから、増加する前までの時点解析を含めた。1,2回目の接種間隔と2回接種後の抗体価の関連の検討では、感染者4人と2回未接種者1人を除く80人を解析対象とした。2,3回目の接種間隔と3回接種後の抗体価の関連の検討では、感染者、2回未接種者、3回目未接種者10人を除く75人を解析対象とした。

統計解析は、抗体価の幾何平均値を算出し、反復測定 random 効果を考慮した混合モデル(proc mixed by SAS9.4 TS Level 1M5 for Windows, SAS Institute, Cary, NC, USA)を使用して検討した。統計的有意性は $p < 0.05$ とした。モデルの適合度はAICで判定し、AICの最も小さいモデルを採用した。統計解析はSAS(Version 9.4)を使用した。(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする生命科学・医学研究に関する倫理指針、ヘルシンキ宣言に従い実施した。本研究の実施に際して、医療法人相生会の博多クリニック臨床審査委員会において、審査を受け承認された。また、共同研究実施期間である国立感染症研究所、佐賀大学医学部においても、博多クリニックでの承認結果をもって倫理審査の手続きを実施し承認された。

C. 結果

1回接種後3週間後の抗体価を基本特性ごとに比較した(表1)。S結合抗体価は、年齢が高いほど低い傾向があり、喫煙習慣のある者、ステロイド内服のある者で有意に低かった。中和抗体価は、飲酒しない者で有意に低かった。ワクチン接種後経過週数ごとの抗S結合抗体価の分布を図1に示した。20週以降は対象者が1人となったため、経過週数と抗体価の評価は20週目までについて実施した。

1. 1回接種後の抗体持続の評価

混合効果モデルによる1回接種後の抗体価の推移への影響を検討した(表2)。S結合抗体の推移は1回目接種後の経過週数、性別、年齢、喫煙、ステロイド内服を含めたモデル2が最も適合が良く、1回目接種後の経過週数、年齢、喫煙、ステロイドの内服は有意な負の、性別は有意な正の関連を示した。中和抗体の推移は1回目接種後の経過週数、性別、年齢、飲酒、ステロイド内服を含めたモデル2が最も適合が良く、1回目接種後の経過週数、年齢、ステロイドの内服は有意な負の、性別と飲酒は有意な正の関連を示した。これらの要因を多変量解析で調整した幾何平均値の推移を図2に示した。S結合抗体は1回接種後7週目をピークに、中和抗体は3週をピークに時間の経過とともに有意に低下した。

2. 1、2回目の接種間隔と2回接種後の抗体価の最高値との関連

1回接種後3週間後の幾何平均抗体価を、1,2回施の接種間隔毎に示した(図3)。本研究では抗S結合抗体価の結果を対象者に報告したため、S結合抗体価が低いものほど、早めに2回目接種をしていた。一方、中和抗体では接種間隔と1回目接種3週間後の抗体価に有意差はなかった。混合効果モデルによる2回接種後の抗体価の最高値への影響を検討した(表3)。S結合抗体、中和抗体ともに1,2回目接種間隔、2回目接種後経過日数、1回目接種後3週間目の抗体価、2回目接種前の抗体価を含めたモデル3が最も適合が良く、2回目接種後抗体価の最高値に対し、1,2回目接種間隔、1回目接種後3週間目の抗体価、2回目接種前の抗体価は有意な正の、2回目接種後日数は有意な負の関連を示した。これらの2回目接種後経過日数、1回目接種後3週間目の抗体価、2回目接種前の抗体価を多変量解析で調整した幾何平均値を1,2回接種間隔毎に図4に示した。2回目接種後の抗体価の最高値は、S結合抗体、中和抗体ともに、接種間隔とともに有意に増加していた。

3. 2、3回目の接種間隔と3回接種後の抗体価の最高値との関連

3回目接種は2回目接種後6カ月以降7カ月までに多くが接種していた。混合効果モデルによる3回接種後の抗体価の最高値への影響を検討したところ、S結合抗体、中和抗体ともに、3回目接種後の

最高値は、2、3回目接種間隔、3回目接種後経過日数、3回目接種前の抗体価を含めたモデル2が最も適合が良く、2、3回目接種間隔、3回目接種後経過日数は有意な負の、3回目接種前抗体価は有意な正の関連を示した(表4)。3回目接種経過日数、3回目接種前の応対価を多変量解析で調整した幾何平均値を2、3回接種間隔毎に図4に示した。3回目接種後の抗体価の最高値は、S結合抗体、中和抗体ともに、接種間隔とともに有意に低下していた。

D. 考察

本研究では、ファイザー社製新型コロナワクチン1回接種後、2回目の接種を標準用法である3週間後ではなく、対象者の任意の時期に接種し、その間の抗体価の推移を評価することを第一の目的とした。1回接種後3週間後のS結合抗体価は、年齢が高いほど低い傾向があり、喫煙習慣のある者、ステロイド内服のある者で有意に低く、中和抗体価は、飲酒しない者で有意に低いという結果であった。対象者は自身のS結合抗体価の結果を知ったうえで、2回目接種時期を決定したため、1回目接種後のS結合抗体価が低かった者や、COVID-19の重症化リスクが高いと報告されている高齢者や疾患を有する者、喫煙者などは、早期に2回目を接種し1回接種後の追跡から脱落した。そのため、追跡日数が経過するほど抗体価の高い者が残ることとなり、抗体価の減衰を過小評価する可能性があった。そこで、混合効果モデルを用いた解析を行った。S結合抗体の推移は1回目接種後の経過週数、性別、年齢、喫煙、ステロイド内服を、中和抗体については1回目接種後の経過週数、性別、年齢、飲酒、ステロイド内服を調整変数として幾何平均抗体価を算出し推移を評価した。中和抗体は3週をピークに時間の経過とともに有意に低下するのに対し、S結合抗体は7週目まで抗体価は保たれ、以降低下することが明らかとなった。

本研究の第2の目的は、接種間隔による接種後の抗体応答への影響を明らかにすることとした。対象者は1回接種後に既定の間隔で採血をしつつ、任意の時期に2回目、3回目の接種を受けたため、接種間隔、2回目接種、3回目接種からの採血までの経過日数が対象者ごとに異なっている。そこで、混合効果モデルを用いて、ワクチン接種後の抗体価の最高値について、接種間隔、接種後経過日数などを調整したうえで評価した。その結果、1、2回の接

種間隔は長いほど2回目接種後の抗体価の上昇が有意に高く、先行研究を支持していた。標準用法である3週間隔よりも長くなっても十分に抗体は産生され、むしろ接種間隔が長くなることで良好な抗体応答が得られることが示された。一方、2、3回接種間隔は、長いほど3回目接種後の抗体価は有意に低かった。3回目の接種時期については2回目接種から6か月以降が推奨されていたため、これより短い間隔での評価ができないが、接種間隔は長すぎても抗体応答の向上は認めない可能性が示唆された。免疫学的メカニズムの解明が必要であるが、B細胞の成熟や寿命が関連しているのではないかと推察した。

E. 結論

本研究により、新型コロナワクチン1回接種後のS結合抗体は1回接種後7週目をピークに、中和抗体は3週をピークに時間の経過とともに有意に低下することが示された。2回目接種については標準的な用法である3週より長い接種間隔でも2回目接種後の免疫原性が阻害されることはなく、むしろ良好な抗体応答を示すことが示唆された。一方、3回目接種については標準的な用法である6か月よりも長い間隔では抗体応答が低下することが示された。

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

現在投稿中

2. 学会発表

なし

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

表1. 1回接種後の抗体持続検討対象者の基本特性と1回接種後3週目の抗体価 (84人)									
		n	%	S結合抗体価 (BAU/ml)			中和抗体価		
				幾何平均	(95%CI)		幾何平均	(95%CI)	
全体		84	100	64.2	(50.4-81.8)		5.3	(4.59-6.12)	
性別	男性	32	38.1	54.9	(36.6-82.4)	0.321	4.78	(3.75-6.12)	0.271
	女性	52	61.9	70.6	(51.8-96.2)		5.64	(4.70-6.76)	
年齢	<40	26	31	94.7	(61.8-145.0)	0.061	5.74	(4.40-7.42)	0.78
	≧40, <50	30	35.7	61.9	(41.6-92.1)		5.12	(4.01-6.53)	
	≧50	28	33.3	46.4	(30.8-70.0)		5.13	(3.98-6.60)	
BMI	<18.5	8	9.5	86.5	(39.4-189.9)	0.411	5.94	(3.72-9.49)	0.373
	18.5-24.9	63	75	58.4	(44.1-77.3)		5	(4.23-5.91)	
	≧25	13	15.5	84.3	(45.5-156.3)		6.53	(4.52-9.42)	
喫煙	なし	56	66.7	76	(56.3-102.4)	0.049	5.52	(4.63-6.58)	0.72
	あり	28	33.3	45.8	(30.4-69.1)		4.88	(3.73-6.38)	
飲酒	なし	40	47.6	55.5	(37.4-82.4)	0.259	4.51	(3.75-5.42)	0.03
	あり	44	52.4	73.2	(54.1-99.0)		6.14	(4.94-7.62)	
基礎疾患	なし	61	72.6	71.6	(56.9-90.0)	0.146	5.54	(4.68-6.55)	0.32
	あり	23	27.4	48	(24.6-93.8)		4.71	(3.49-6.35)	
ステロイド内服	なし	82	97.6	68.9	(58.1-81.8)	<0.001	5.40	(4.80-6.06)	0.11
	あり	2	2.4	3.4	(0.00-19003.6)		2.50	(2.50-2.50)	

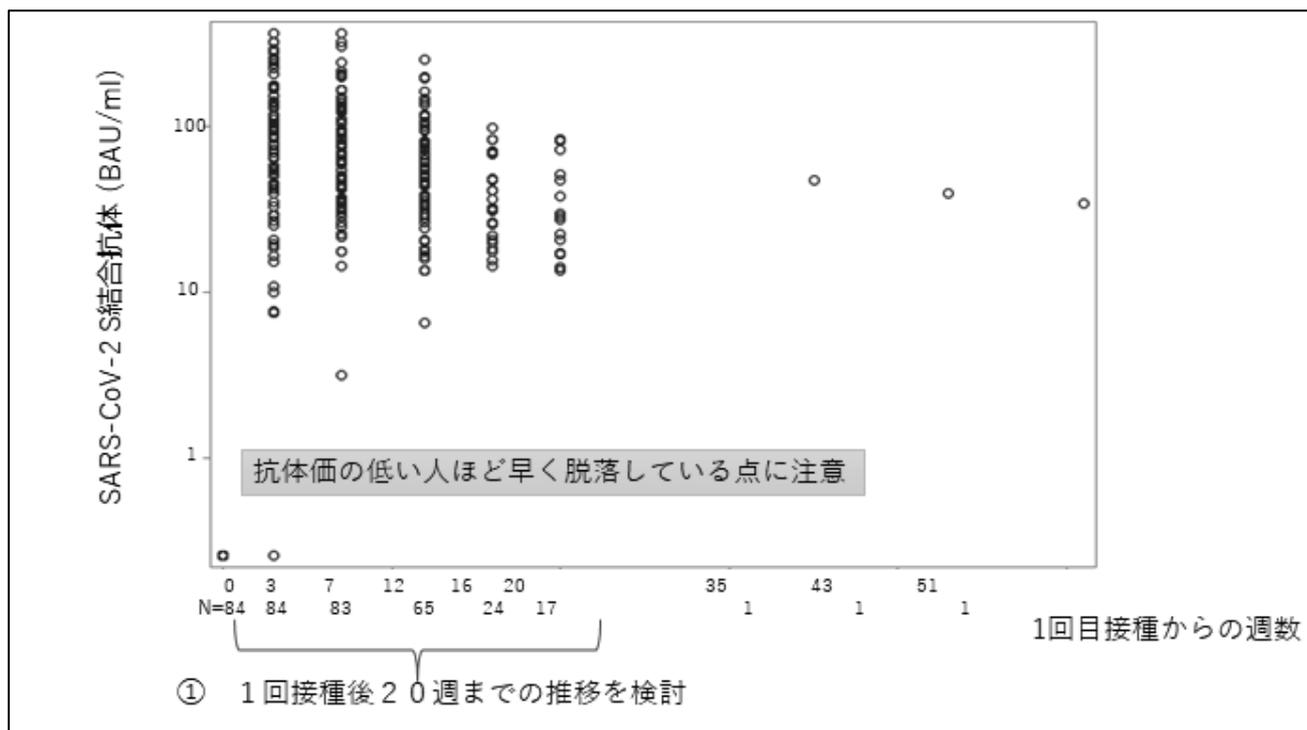


図1. 抗S結合抗体価の分布

表2. 混合効果モデルによる1回接種後の抗体価の推移への影響の検討

	Model 1		Model 2		Model 3	
	β	P値	β	P値	β	P値
抗S結合抗体	AIC	243.8	AIC	206.8	AIC	224.5
1回接種後経過週数*	-0.019	<0.0001	-0.019	<0.0001	-0.019	<0.0001
性別 (女性)	0.121	0.015	0.115	0.031	0.105	0.061
年齢 (1歳毎)	-0.105	0.0001	-0.063	0.031	-0.062	0.045
BMI					0.0	0.663
喫煙 (あり)			-0.123	0.015	-0.133	0.01
飲酒 (あり)					0.04	0.359
基礎疾患 (あり)					-0.011	0.828
ステロイド内服 (あり)			-0.915	<0.0001	-0.908	<0.0001
中和抗体	AIC	0.9	AIC	4.5	AIC	6.7
1回接種後経過週数*	-0.018	<0.0001	-0.01788	<0.0001	-0.019	<0.0001
性別 (女性)	0.082	0.01	0.08653	0.0014	0.095	0.011
年齢 (1歳毎)	-0.023	0.24	-0.018	0.3612	-0.018	0.387
BMI					0.006	0.192
喫煙 (あり)					-0.041	0.22
飲酒 (あり)			0.081	0.0049	0.083	0.005
基礎疾患 (あり)					-0.031	0.364
ステロイド内服 (あり)			-0.282	0.0091	-0.238	0.032
AIC: Akaike's Information Criterion						
1回接種後経過週数; 3, 7, 12, 16, 20週						

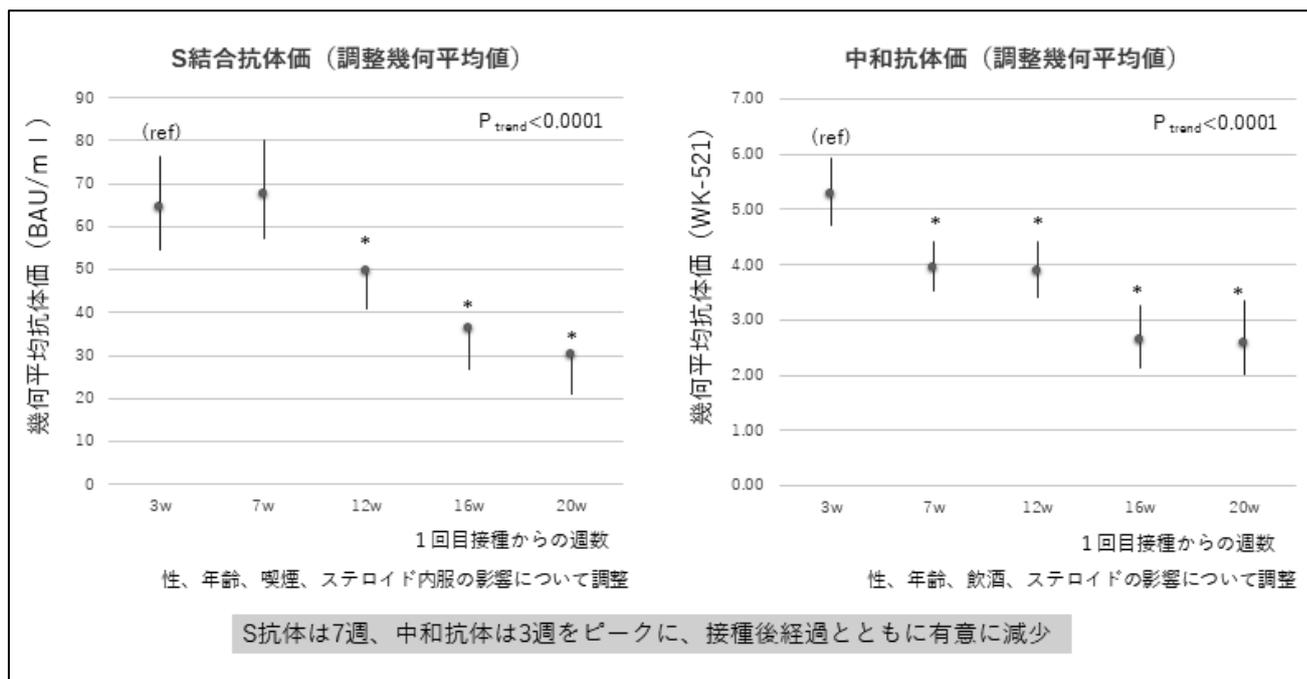


図2. 1回目接種後経過週数と抗体価の推移

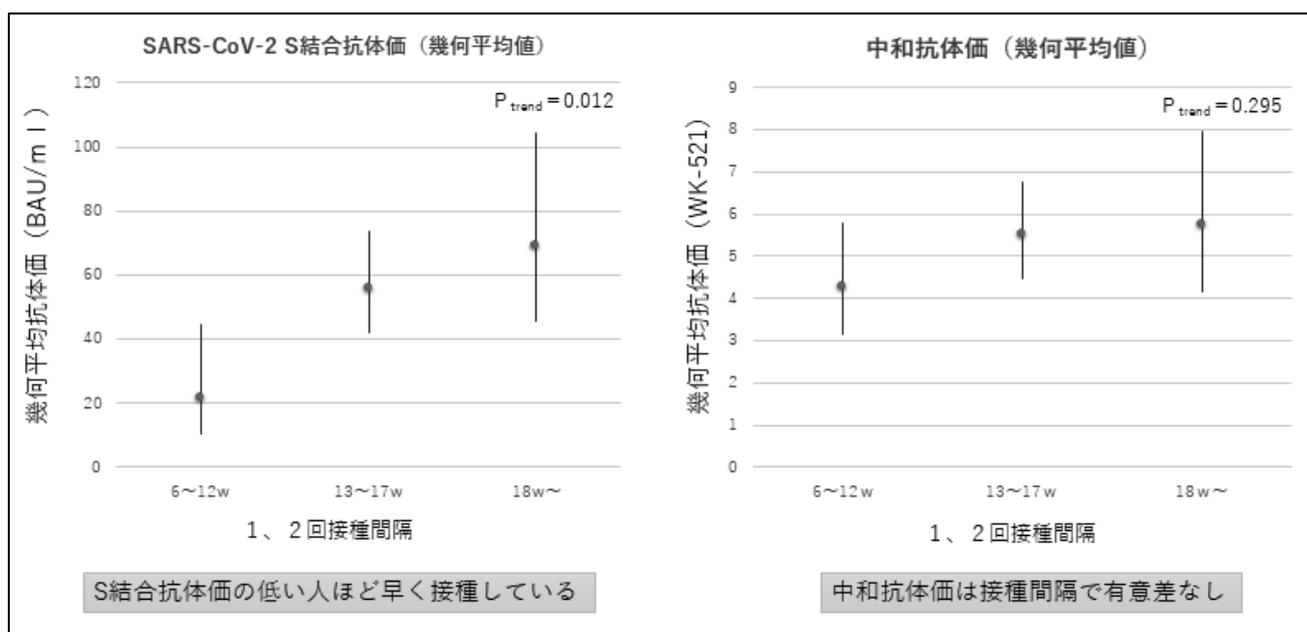


図3. 1,2回接種間隔別 1回目接種後3週後の幾何平均抗体価

	Model 1		Model 2		Model 3		Model 4		Model 5	
	β	P値								
抗S結合抗体	AIC	66.8	AIC	82.2	AIC	21.7	AIC	32.7	AIC	29
1,2回接種間隔 (日数)	0.005	0.002	0.004	0.001	0.003	0.006	0.003	0.010	0.003	-0.015
2回接種後経過日数					-0.016	<0.0001	-0.015	<0.0001	-0.034	194.000
1回接種後3週後の抗体価					0.205	0.008	0.195	0.011	0.195	0.010
2回目接種前の抗体価					0.402	<0.0001	0.369	0.000	0.372	0.000
性別 (女性)	0.110	0.169	0.164	0.115			0.013	0.833		
年齢 (1歳毎)	-0.103	0.008	-0.010	0.031			-0.004	0.140	-0.004	0.102
BMI			0.007	0.579						
喫煙 (あり)			0.031	0.738						
飲酒 (あり)			0.014	0.842						
基礎疾患 (あり)			-0.004	0.965						
ステロイド内服 (あり)			-0.290	0.241						
中和抗体	AIC	76.9	AIC	87.1	AIC	60.6	AIC	70.700	AIC	69.500
1,2回接種間隔 (日数)	0.007	<0.0001	0.007	<0.0001	0.007	<0.0001	0.007	<0.0001	0.007	<0.0001
2回接種後経過日数					-0.006	0.176	-0.006	0.212	-0.006	0.211
1回接種後3週後の抗体価					0.172	0.193	0.179	0.183	0.178	0.182
2回目接種前の抗体価					0.637	0.001	0.598	0.003	0.595	0.003
性別 (女性)	0.072	0.399	0.028	0.791			-0.009	0.913		
年齢 (1歳毎)	-0.006	0.104	-0.005	0.311			-0.003	0.475	-0.003	0.470
BMI			-0.009	0.503						
喫煙 (あり)			-0.113	0.237						
飲酒 (あり)			0.007	0.931						
基礎疾患 (あり)			0.007	0.499						
ステロイド内服 (あり)			-0.526	0.042						

AIC: Akaike's Information Criterion

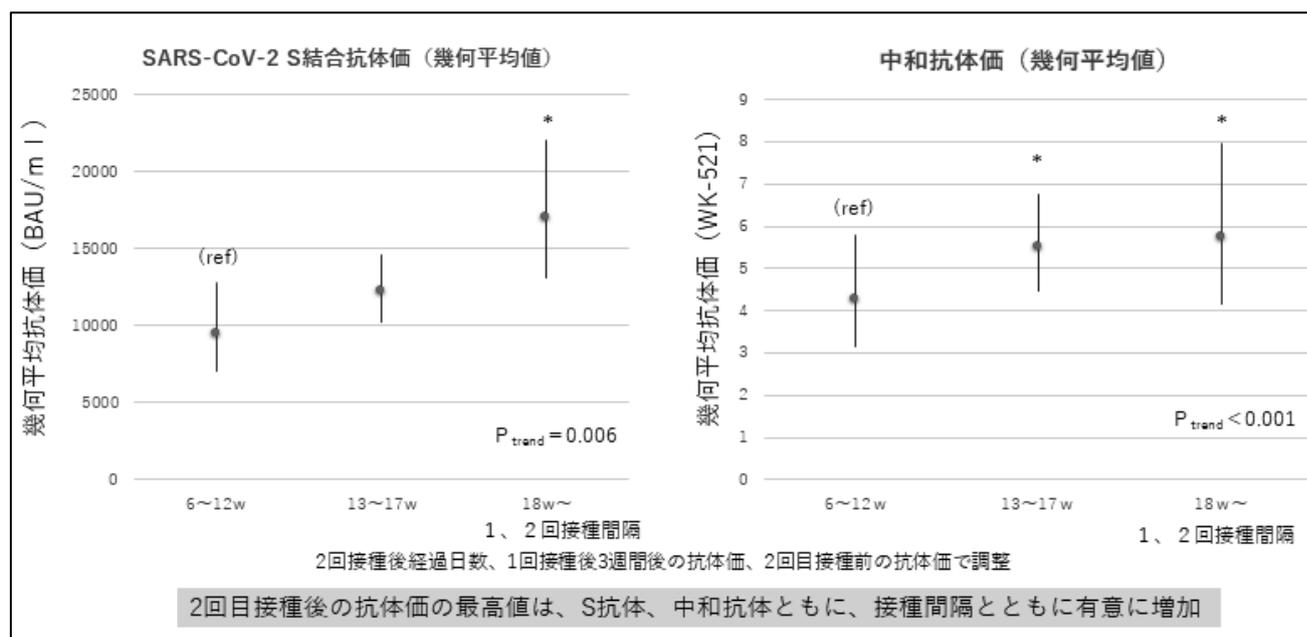


図4. 1, 2回接種間隔毎の2回目接種後の抗体最高値の調整幾何平均値

	Model 1		Model 2		Model 3		Model 4		Model 5	
	β	P値	β	P値	β	P値	β	P値	β	P値
抗S結合抗体	AIC	60.8	AIC	14	AIC	21.5	AIC	25.1	AIC	22.8
2, 3回接種間隔 (日数)	-0.011	0.003	-0.010	0.001	-0.010	0.000	-0.010	0.001	-0.009	0.001
1, 2回接種間隔 (日数)					-0.002	0.038				
3回接種後経過日数			-0.005	0.001	-0.007	<0.0001	-0.005	0.001	-0.005	0.002
3回目接種前の抗体価			0.358	<0.0001	0.415	<0.0001	0.340	<0.0001	0.344	<0.0001
性別 (女性)	0.097	0.314					0.072	0.205		
年齢 (1歳毎)	-0.009	0.026					-0.002	0.550	-0.003	0.274
BMI	0.006	0.616								
喫煙 (あり)	-0.006	0.945								
飲酒 (あり)	0.010	0.889								
基礎疾患 (あり)	0.074	3795.000								
ステロイド内服 (あり)	-0.370	0.091								
中和抗体	AIC	111.8	AIC	75.3	AIC	76.3	AIC	82.0	AIC	79.8
2, 3回接種間隔 (日数)	-0.0123	0.0280	-0.012	0.004	-0.013	0.003	-0.011	0.006	-0.012	0.004
1, 2回接種間隔 (日数)					-0.001	0.633				
3回接種後経過日数			-0.001	0.001	-0.0071	0.007	-0.006	0.014	-0.006	0.009
3回目接種前の抗体価			0.443	<0.0001	0.621	<0.0001	0.437	<0.0001	0.425	<0.0001
性別 (女性)	-0.0157	0.9111					-0.077	0.370		
年齢 (1歳毎)	-0.0151	0.0080					-0.010	0.020	-0.009	0.031
BMI	0.007187	0.6594								
喫煙 (あり)	-0.0888	0.4885								
飲酒 (あり)	0.0552	0.5839								
基礎疾患 (あり)	0.0004	0.9976								
ステロイド内服 (あり)	-0.5870	0.0690								
AIC: Akaike's Information Criterion										

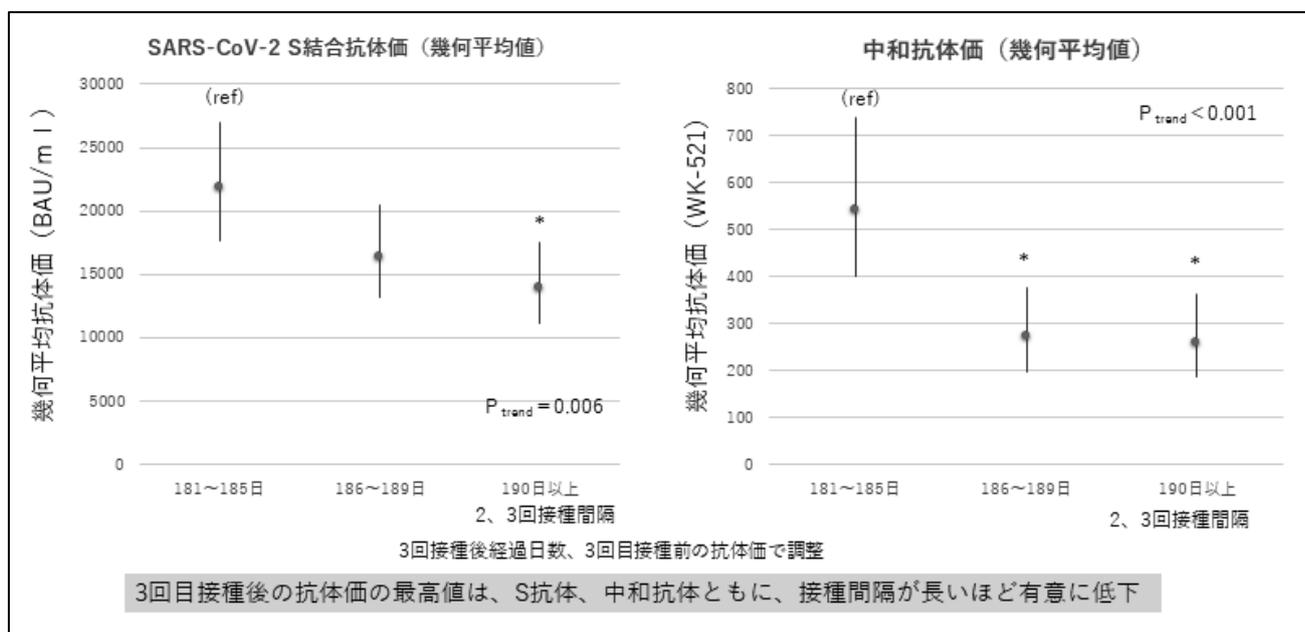


図5. 2, 3回接種間隔毎の3回目接種後の抗体最高値の調整幾何平均値