

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（Ⅳ）

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	松本こずえ	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	森野 浩昌	医療法人慈恵会	中村病院
			中村病院職員一同

研究要旨

Pfizer 製 mRNA ワクチンの SARS-CoV-2 感染症に対する効果を調べるため 1 年ないし 2 年に渡る調査を前方視的に実施することを目的に、血中抗体価を継続的に調査した。罹患した場合には、詳細につき調査に協力を依頼した。

使用ワクチンは、当初から 2022 年 9 月までの 4 回は BNT162b2 で、2021 年 4 月 19 日から職員群、4 月 29 日から入所・入院群、そして 5 月 6 日から外来群に対し、定められた方法でワクチン接種を開始した。

採血は、接種前、1 回目接種 3 週間後（2 回目接種直前）、その 3 週間後及び 6 ヶ月後、そして 12 カ月後とした。職員群に関しては、採血の機会があるごとに協力を依頼した。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 ウイルスのスパイク（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 である。残余血清は、 -24°C に 2 年間は保存する予定である。

ワクチン接種に伴う副反応は、5 回接種した中では 2 回目の全身反応が最も多かったが、大半は一日で消失した。使用ワクチンは、2022 年 10 月 11 日以降 omicron BA.1 が加わった 2 価ワクチンとなり、11 月 21 からは omicron 株は BA.4/5 となった。

ワクチン接種に伴う抗体反応は、年齢と逆相関し、若年者の多い職員群の方が高かった。入所・入院群の中には 2 回の接種でカットオフ値を超えない人が 43 名いたが、3 回目の接種で大多数が抗体を産生した。しかしその値は健常な職員群に比べ、非常に低値であった。外来患者で、89 歳の malignant lymphoma の女性は、ADL は自立しているものの、3 クールの R-chop から数ヶ月を経ても、ワクチン接種による抗体産生は認められなかった。

2021 年暮れに、国からは 3 回目の接種を指示された。この間に、SARS-CoV-2 PCR(+) の患者と 3 人の職員が接触したが、だれも発症しなかった。しかし 2 名は 2 週間後の抗体価が上昇し、感染していたことが証明された。さらに、介護医療院の入所者の中には前回よりも抗体価の上昇する例が数名認められたが、いずれも発症しなかった。また 2021 年夏の第 5 波に感染したと思われる職員が 1 名いたが、発症しなかった。濃厚接触者にも発症者はいなかった。これらのことから、BNT162b2 ワクチンの有効性は、極めて高いと言える。

2022 年 8 月 12 日、感染源不明の職員から始まる院内 cluster が発生、40,000 倍以上の抗体価を持つ職員も罹患発症した。症状は軽く自宅療養で回復したが、中には 4 回目の接種後 1 ないし 2 週後の例も含まれていた。このことから、BNT162b2 ワクチンにより抗体価を高めても、変異株に対して感染を免れることは、難しいことが証明された。地域でこの時流行していたのは omicron 株の BA.5 であった¹⁾。

高知県では、2021年夏に第5波が来て1,382例が報告され、9月が632例、10月64例と減少し、11月13日からの患者発生は年末まで認められなかった。しかし、2022年1月から omicron 株に変わり第7波、そしてその変異株が派生して第8波となって2023年を迎えた。この研究班の報告は、2022年12月初旬までの成績であったが、中村病院では12月下旬に2回目の cluster が発生した。

職員は、omicron 株の入った2価ワクチンを接種してきた。なかには、この変異株の入ったワクチンを接種しなかった職員もいた。その理由は、ワクチンによる副反応の方がつらく、COVID-19にかかった方が軽く済むというものだった。2022年12月29日からの2回目の院内 cluster では、ワクチン0回92歳の他院からの入院患者から始まり2023年1月1日からは、4週前に5回目のワクチンを接種した職員も罹患発症するところとなったが、ただし、8月の1回目のクラスターで罹患した者は発症しなかった。2023年1月17日で患者発症は収束した。

ワクチンはどうしても後手になる。致し方ないとはいえ、発症した人たちの中で入院しなければならなかった人はいなかった。2回目の cluster でも、入院した例はなく、軽症であった。恐らく omicron 株 BQ.1あるいは BA.2.7 ウイルスに罹患したのではないと思われる^{2),3),4)}。

A. 研究目的

前回の報告の続きである¹⁾。Pfizer 製 mRNA ワクチン BNT162b2 及びこれに omicron 株を加えた2価ワクチンの COVID-19 に対する有効性をしらべる。その目的で、①医療従事者（職員群）、②65歳以上の外来患者（外来群）、③65歳以上の介護医療院入所者及び入院患者（入所・入院群）、の3群についてワクチンの接種回数、Roche Diagnostics の Alecsys 2 キットによる S タンパクに対する血中抗体価の動き、発病した場合の重症度などを調べる。

B. 研究方法

高知県西部の四万十市に立地する中村病院の医療従事者（職員群）24歳—84歳130人（男22、女108）、65歳以上の外来患者（外来群）47人（男18、女29）、そして65歳以上の入所・入院患者（入所・入院群）80人（男29、女51）を対象とした。全員に、調査目的を説明し、1年間5回の採血と、アンケートに答えていただく事の承諾を得た。これらの詳細は、外部の委員も加えた中村病院倫理委員会で承認を得た。使用ワクチンは、当初から2022年9月までの4回は BNT162b2 で、2021年4月19日から職員、4月29日から入所・入院群、そして5月6日から外来群に対し、定められた方法でワクチン接種を開始した。採血は、接種前、1回目接種3週間後（2回目接種直前）、その3週間後及び6カ月後、そして12カ月後とした。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 ウイルスのスパイク（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である。残余血清は、-24℃に2年

間は保存する予定である。

医療従事者（職員）には、10月11日から従来株プラス omicron BA.1の入った2価ワクチン、11月21日からは omicron BA.4/5の入った2価ワクチンが5回目として接種された。外来患者については、2022年6月で1年になることから、採血及び調査を中止した。従って、調査の継続は、職員並びに入所・入院患者となる。職員は、1年に最低1回は採血の機会があり、夜勤従事者の場合は、年2回の採血が義務づけられているので、調査に協力してもらうことにした。

C. 研究結果

図1 ワクチンに伴う副反応は、5回の接種の内2回目が多かった。omicron BA.1の入った2価ワクチン接種では、全身反応は殆どみとめられなかった。ここでは職員のみ成績である。後遺症と思はれる例はなかった。

図2 ある高齢の職員の血中抗体価を示した。追加接種のたびに抗体価は上昇するが、前回の追加接種から3カ月ではそれほどの抗体上昇は期待できない様である。なお、職員（平均年齢48歳）に比較して抗体の上昇は半分ぐらいであった。

図3 1回のワクチン接種で抗体反応がカットオフ値以下で抗体反応が認められなかった入院患者が43例いたが、3回の接種で平均9139倍まで上昇した。しかし、職員の平均29686倍 U/ml にははるかに及ばなかった。このような中で2022年8月の院内 cluster を迎えた。

図4 2022年8月の院内 cluster の前、抗体価の比較的良かった職員2人が感染発症した。更に、

高い抗体価を有する 1 人の職員が 7 月に発症した。

恐らく、omicron 株の中 **ancestral** 株ワクチンの免疫を逃避する BA.2 のような変異株に罹患したものである⁴⁾。

図 5 2022 年 8 月 11 日から 感染源不明の職員を発端者とする院内 cluster が発生した。抗体価の比較的低い方が感染発病したように見えるが、7 月に 4 回目のワクチンを接種し 40000 倍以上の高い抗体価の職員 2 名が、わずか 2 週間後に発症した。いずれも軽症であった。恐らく omicronBA.5 に罹患したものである^{2), 3)}。

図 6 cluster 時の抗体を発病者と非発病者で比べると、有意に発病者の抗体価が上昇していた。

図 7 2022 年 9 月から 12 月までは、高知県の患者報告数は 632 例、10 月 64 例と減少し、11 月 13 日からの患者発生は年末まで認められなかった。しかし、12 月 28 日、他院から転院してきたワクチン接種歴のない患者が翌日発症し、COVID-19 の 2 回目の院内 cluster となった。入院・入所患者 19 人、職員 12 人が発病した。このうち、omicron 株の BA.4/5 ワクチンを接種していた人は、患者では 6 人、職員では 3 人であった。いずれも軽症で済んだ。そして 1 回目の cluster で罹患した人は、4 カ月後に生じた 2 回目の院内 cluster では発症しなかった。

D. 考察

mRNA ワクチンの Pfizer BNT162b2 の血中抗体価は、6 ないし 8 カ月で下降するも、接種を重ねるごとに上昇し、2022 年 7 月までの 3 回接種による感染防御効果は、極めて高いといえる。血中抗体価を測定することで、発病しなくても感染の有無を知ることが出来た。また、濃厚接触者であっても、ワクチン接種者は発病しなかった。しかし、2022 年 8 月以降、院内 cluster を 2 回経験したことから、omicron 変異株にたいしては、感染防御効果は低く、特に omicron 株 BA.2 や BA.5 に対しては、免疫逃避により発症することがわかった。結果的には、先祖株ワクチンの 4 回目接種は必要なかったかもしれない。そして、BA.4/5 の入った 2 価ワクチンを一回接種していても、接種 2 ないし 5 週後に罹患するなど、ワクチン効果を十分に発揮できなかった。免疫逃避と思われる。恐らく 2022 年 12 月 28 日からの 2 回目の院内 cluster は、omicron 株 BQ.1 あるいは BA.2.75 によるものと思われる^{3), 4)}。

Omicron 株は delta 株に比べ、倍加時間と潜伏期間も短縮し、感染後の再感染リスクや 2 次感染リスクが高く、感染拡大の速度も非常に高い。可及的ゲノムサーベイランスによる、ワクチン組み入れ株の検討が求められる。

入所している介護医療院の方たちは、食事のときはマスクを外さざるを得ない。このような時に、感染のチャンスがあるのではないかと考えられた。

E. 結語

Pfizer 製の BNT162b2 ワクチンは、接種を重ね血中抗体価を高めることで、先祖株 (SARS-CoV-2, 武漢株) 及びその近縁株に対しては極めて有効で、感染しても発症を予防できることが考えられた。しかし、大きく変異した omicron 株に対しては、免疫逃避により罹患発症する可能性があることが判明した。流行するウイルス株によるものか否か、判然とはしないが、2022 年 5 月からの 1 年 7 カ月の観察では、罹患しても軽症に終わった。入院を必要としたものはいなかった。

ワクチンは、どうしても後手となることは否めない。SARS-CoV-2 ウイルスが、空気感染することを考えれば、ワクチンを接種していても、三密を避け、マスクをする、換気に注意する、などの基本動作は、感染を避ける上で欠かせないと言える。

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 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。

また、調査途中で対象から離脱することも可とした。

G. 研究発表

- 1) 武内可尚、陣内陽介、陣内千粧、他
Pfizer 製ワクチン (BNT162b2) 接種とみ

なし血中抗体価の推移 ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究 (研究代表者 廣田良夫) 2022 ; 125-134、令和4年3月

- 2) 武内可尚、陣内陽介、陣内千粧、他 高齢者病院におけるRSウイルスの院内感染 臨床とウイルス 50 (3) 139-142, 2022

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

- 1) 前田明彦、私信
- 2) Davis-Gardner, M.E, Lai L, Suthur, M.S. Neutralization against BA.2.75,2, BQ.1.1, and XBB from mRNA Bivalent Booster. N Engl J Med 2023; 388:183-185
- 3) <http://www.noh.moh.gov.sg/news-highlight/details/update-on-covid-19-situation-and-measures-to-protect-healthcare-capacity>
- 4) 国立感染症研究所 PDF 2023.1.13 第24報

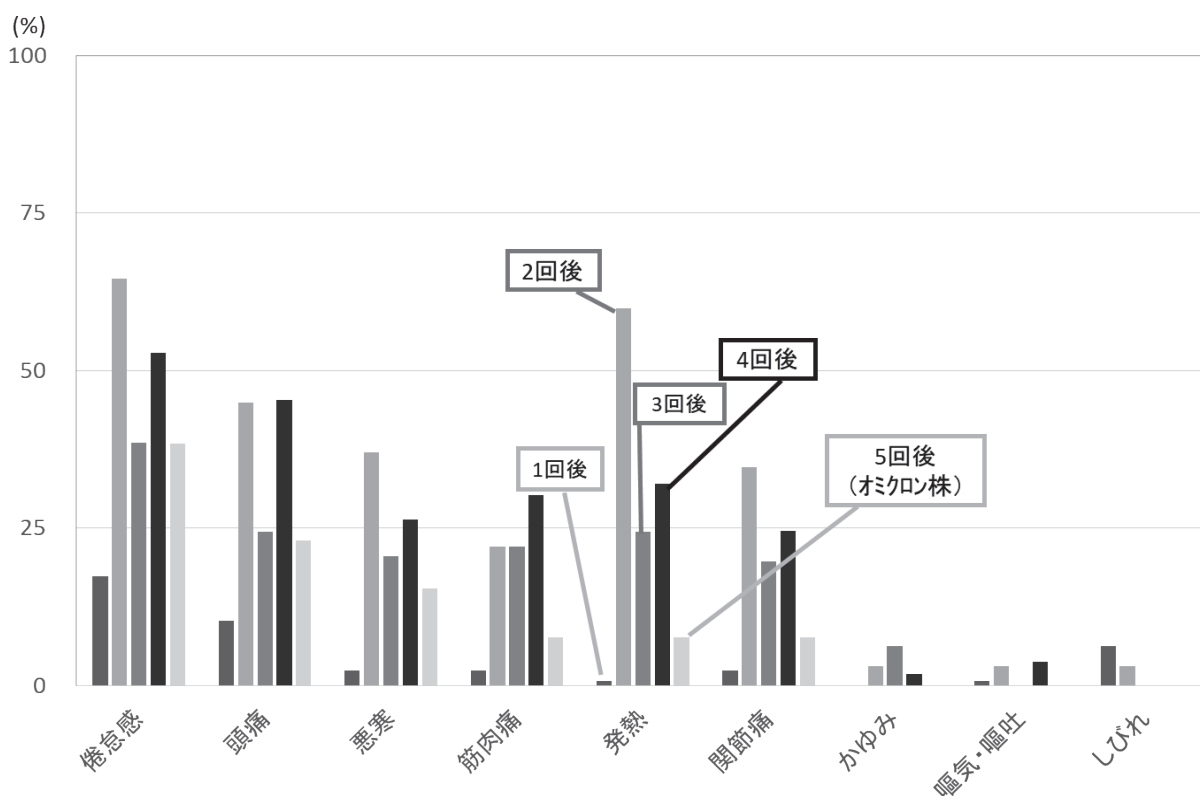


図1. ワクチン副反応 (全身反応) 職員群のみ

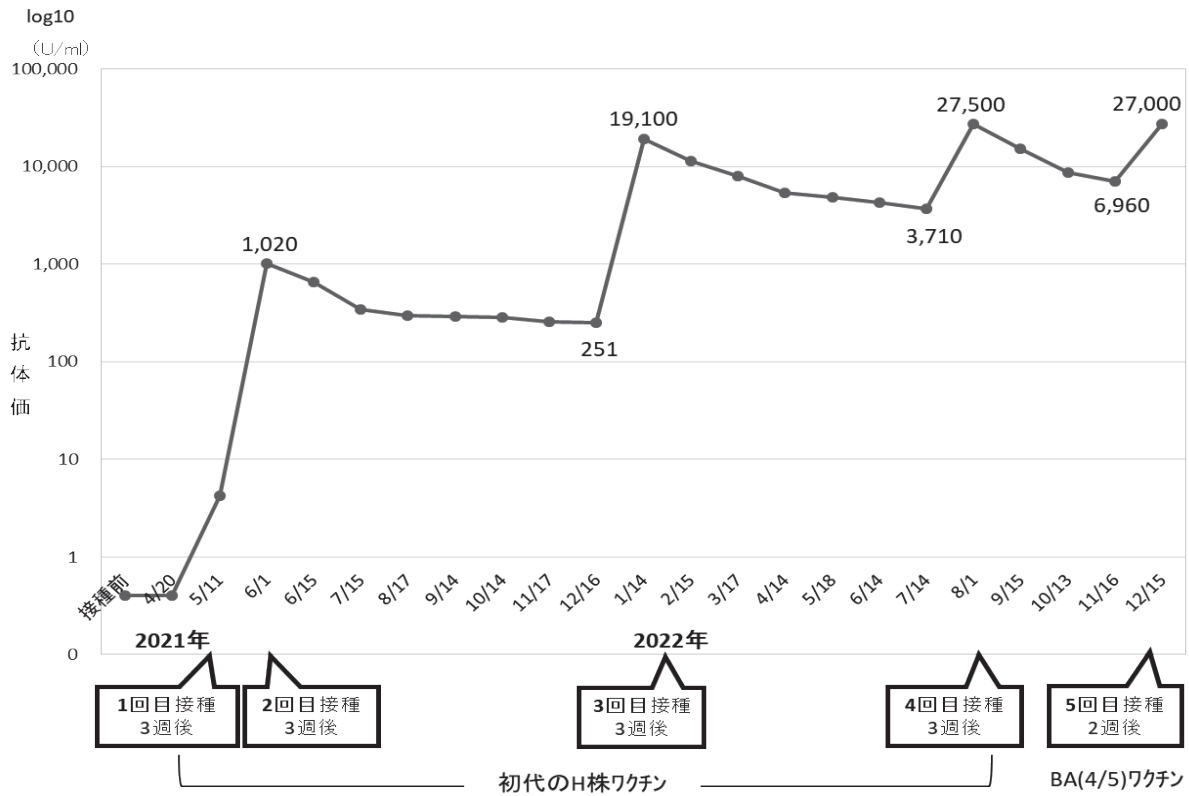


図 2. 85 歳男性職員のワクチン接種による血中抗体価の推移

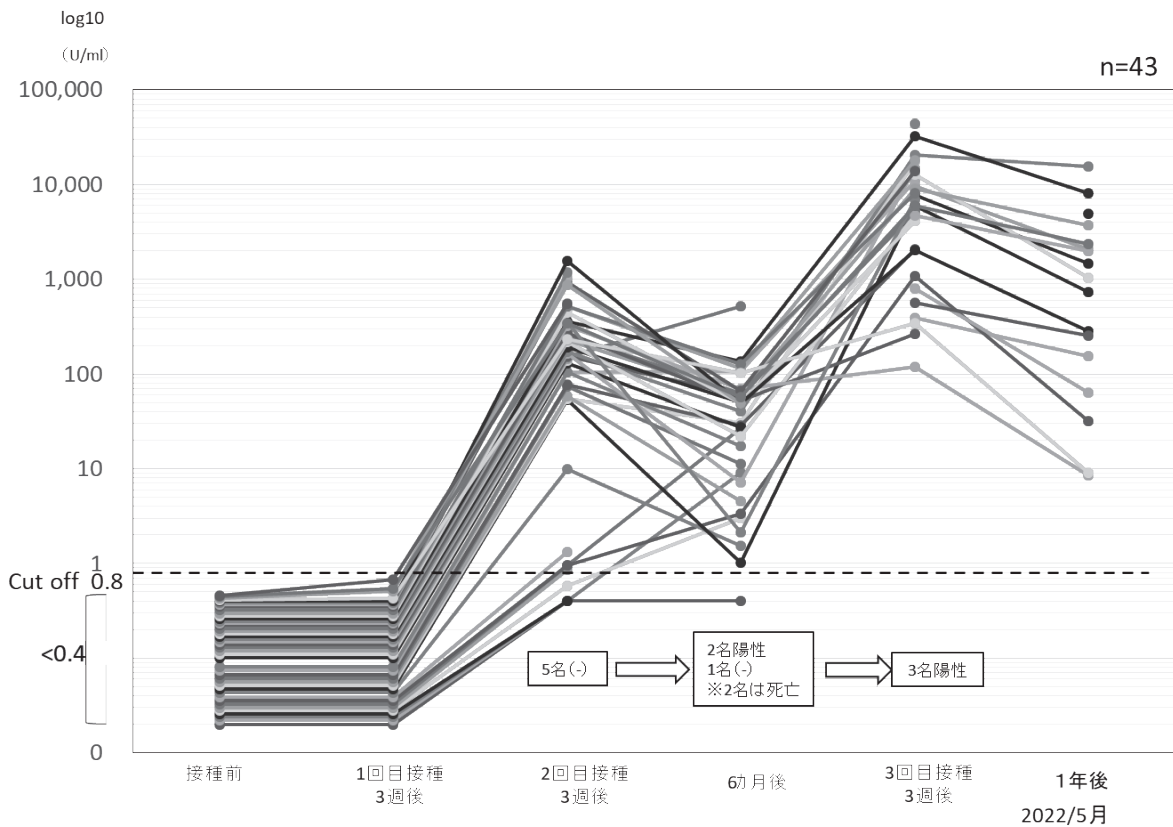


図 3. 1 回接種後抗体価が Cut off 値未満だった入所・入院患者の抗体価の推移

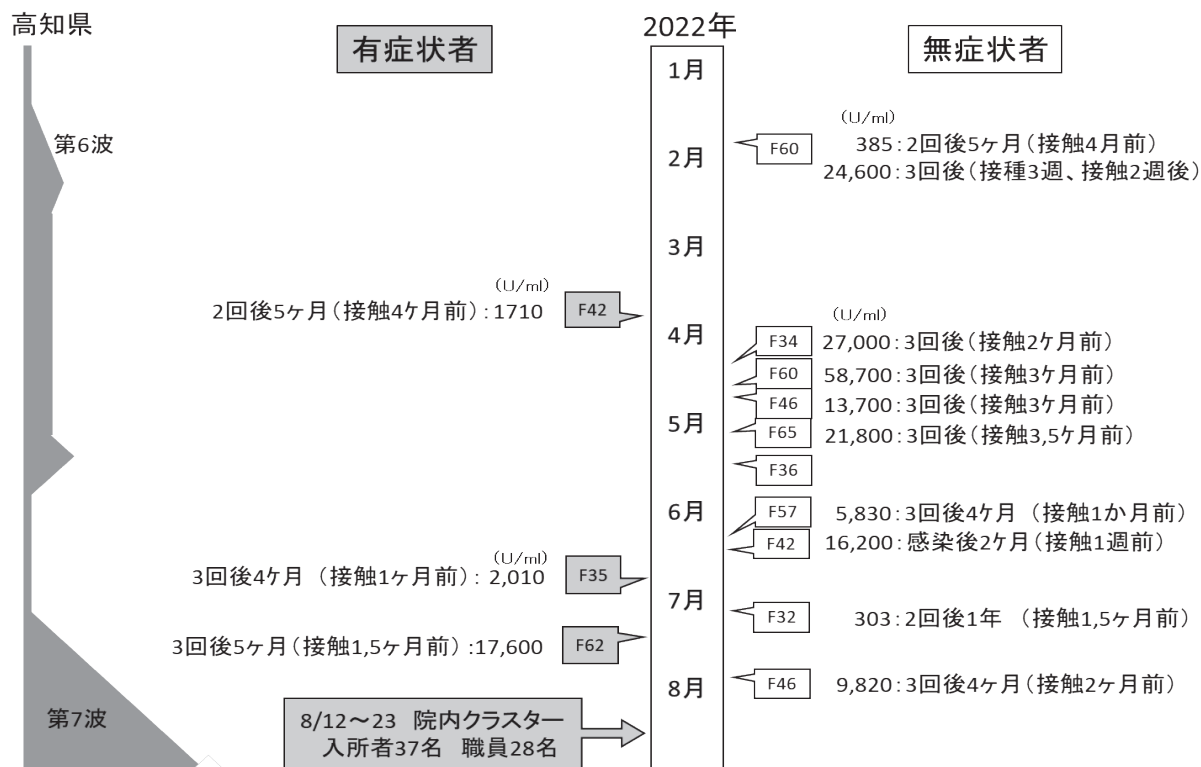


図 4. SARS-CoV-2 (PCR+) 患者と濃厚接触した職員の抗体価

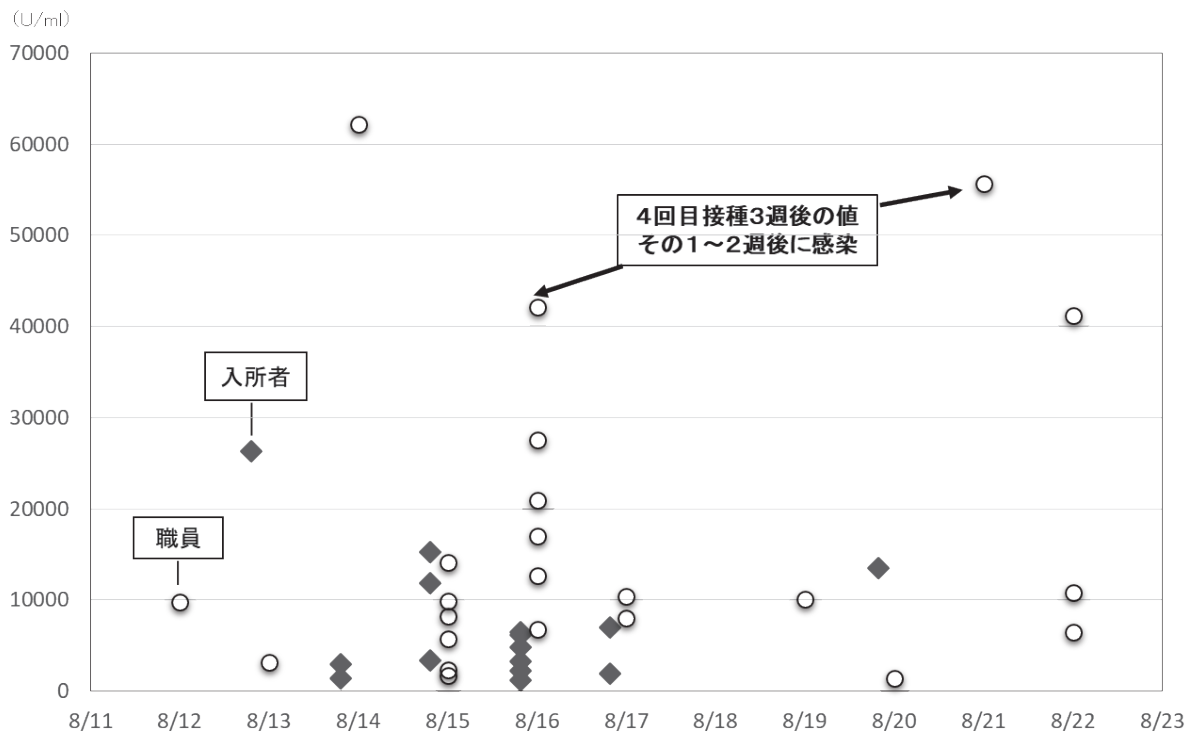


図 5. 院内クラスター感染者の発症前の抗体価 (3 回目接種後 3~4 ヶ月の値)

※職員 2 名は 4 回目接種 3 週後の値

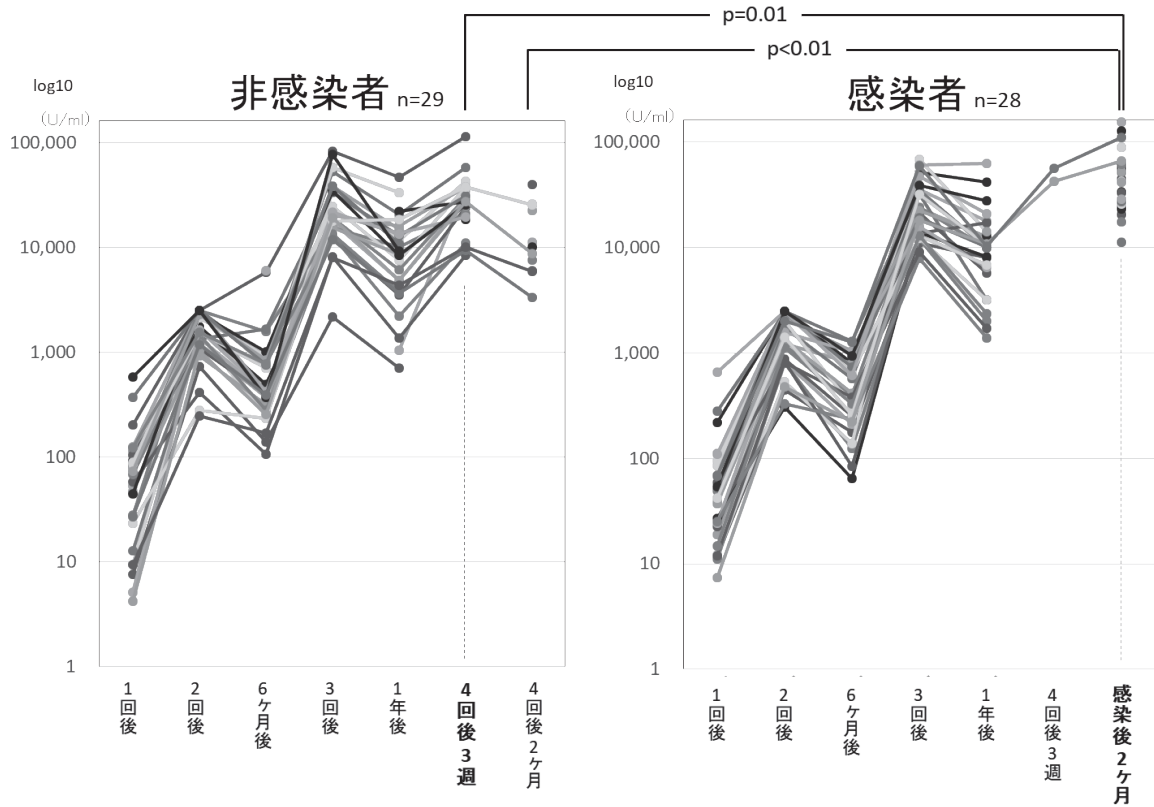


図 6. 非感染者と感染者の抗体価の推移

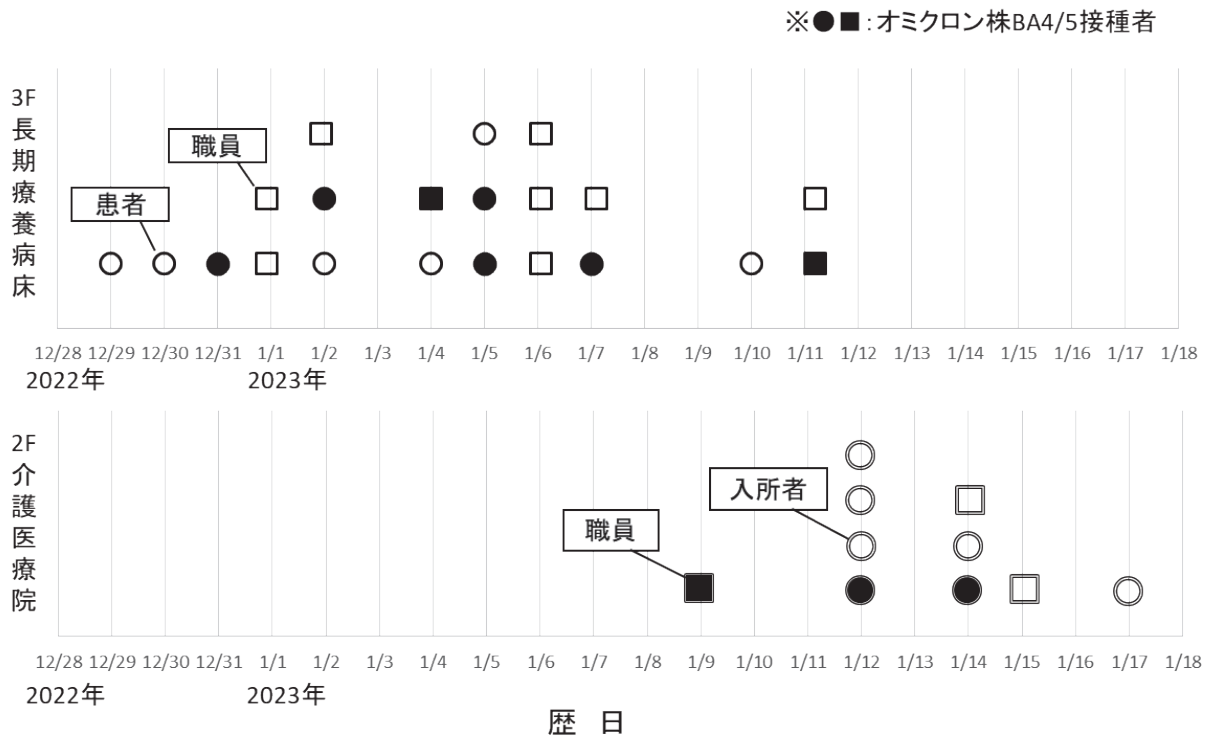


図 7. 2回目の院内クラスター発症