

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

病院職員における新型コロナウイルスワクチン接種に伴う抗体価の推移の検討

研究協力者	秋田 憲志	名古屋市立大学医学部附属西部医療センター	呼吸器内科 感染対策室
研究協力者	伊藤真早代	名古屋市立大学医学部附属西部医療センター	看護部 感染対策室
研究協力者	牧野美栄子	名古屋市立大学医学部附属西部医療センター	看護部 感染対策室
研究協力者	伊藤 嘉規	名古屋市立大学医学部附属西部医療センター	感染対策室
研究協力者	間辺 利江	名古屋市立大学大学院医学研究科	次世代医療開発分野
研究協力者	長水 正也	名古屋市立大学医学部附属西部医療センター	薬剤科 感染対策室
研究協力者	久田 宜範	名古屋市立大学医学部附属西部医療センター	薬剤科 感染対策室
研究協力者	山田 知世	名古屋市立大学医学部附属西部医療センター	薬剤科 感染対策室
研究協力者	小川 新介	名古屋市立大学医学部附属西部医療センター	検査科
研究協力者	田中 創始	愛知厚生連知多病院	総合内科・消化器内科
研究協力者	鈴木 幹三	名古屋市立大学大学院医学研究科	地域包括医療学分野
研究協力者	大原 弘隆	名古屋市立大学医学部附属西部医療センター	

研究要旨

新型コロナウイルスワクチンの市販後の有効性・安全性を明らかにするため、先行研究ではワクチン接種前後の抗体価測定、アンケートによる登録時調査、副反応調査、発病調査を実施した。抗体価はロッシュ社 Elycsys[®] Anti-SARS-CoV-2 S test (ECLIA 法) で抗スパイクタンパク質抗体 (S 抗体) を測定した (SRL 社)。免疫原性の評価はワクチン接種前、1 回目接種 3 週間後、2 回目接種 4 週後、2 回目接種 3 ヶ月後、2 回目接種 6 ヶ月後の幾何学平均抗体価 (GMT)、GMT 上昇倍数と抗体価の平均値により行った。

本研究では、先行研究に参加した名古屋市立西部医療センター (現在は名古屋市立大学医学部附属西部医療センター) の職員を対象に、3 回目ワクチン接種後の副反応調査、3 回目接種前、3 回目接種 4 週後、3 回目接種 3 ヶ月後、3 回目接種 6 ヶ月後、4 回目接種 4 週後まで継続的に抗体価を測定した。また、最後の採血と同時に抗 Nucleopapsid 抗体 (N 抗体) (SARS-CoV-2 N-IgG 抗体 / 富士レビオ、H.U. フロンティア株式会社) を測定し、発病調査と N 抗体価の測定結果と合わせ、感染者、非感染者を識別して検討した (前向きコホート研究)。

2 回目接種後と 3 回目接種後の副反応の発現頻度は同等であった。年代別の抗体価の推移は、高い年代では 2 回目接種後、ピークを過ぎた後の抗体価の減少が早く、減少幅も大きくなるが、3 回目接種後には再びすべての年代が同レベルまで抗体価が上昇した。非感染者の抗体価の推移は、各接種 (1 回目から 4 回目) 後のピークと考えられる接種後 4 週目において 4 回目接種後 4 週後には 3 回目接種後に経時的に低下した抗体価から再度増加するが、3 回目までのピーク値の増加 (1 回目 → 2 回目, 25.9 倍、2 回目 → 3 回目, 14.9 倍) とは異なり、3 回目 → 4 回目では約 1.1 倍と同レベルまでの上昇にとどまっていた。また、第 7 波感染者の第 7 波直前までの抗体価の推移は非感染者と同等であった。

A. 研究目的

今日 COVID-19 罹患による重症化率は低下してきている。これは集団免疫の獲得や変異ウイルスに置き換わったことによる病態の変化も理由として考えられるが、やはりワクチン接種による予防効果が

重要な役割を果たしてきたと考えられる。本邦では 2021 年 2 月から新型コロナウイルスワクチン接種が開始され、4 回目接種を済ませ現在 5 回目接種が進められている。先行研究では、1 回目ワクチン接種からワクチン接種による抗体価の推移及び副反応

を追跡してきた¹⁾。2回目ワクチン接種後に抗体価は経時的に低下するが、6ヵ月経過しても一定の抗体価は維持されていることを確認し、さらに3回目接種後に抗体価が著明に高まることを確認した。本研究では、3回目ワクチン接種後に、3ヵ月後、6ヵ月後と経時的に抗体価を測定し、抗体価の推移を調べることで、新型コロナウイルスに対するワクチン接種を継続していく際に接種間隔を検討するための情報を提供できると考えられる。そこで、ワクチン3回目接種後の抗体価の推移を把握するため、3回目ワクチン接種後の抗体価を3ヵ月後、6ヵ月後に測定する研究を先行研究からの継続研究として計画した。さらに、4回目ワクチン接種後4週後にも抗体価を測定し、抗体価の推移を検討した。

B. 研究方法

➤ 対象

先行研究から継続して本研究に参加することに同意した当院職員

3回目のワクチン接種を希望する方

研究への参加について文書による同意が得られている方

➤ 研究デザイン

前向きコホート研究

研究対象者数 (名古屋市立大学医学部附属西部医療センターの職員)

3回の接種まで (ファイザー社製) 109名

4回の接種まで (ファイザー社製、モデルナ社製) 73名

➤ 方法

1. 抗体価測定

Roche 社 Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S RUO を用いて SARS-CoV-2 IgG 抗体 (以下 S 抗体価) を定量的に測定し (SRL 社)、幾何平均抗体価を用いて免疫原性を評価した。

1回目直前 (S0)、2回目直前 (S1)、2回目4週後 (S2)、2回目3ヵ月後 (S3)、2回目6ヵ月後 (S4)、3回目直前 (S5)、3回目4週後 (S6)、3回目3ヵ月後 (S7)、3回目6ヵ月後 (S8)、4回目4-6週後 (S9) に採血し抗体価を測定。

2. アンケート調査 (副反応調査と発病調査)

[副反応調査]: 3回目ワクチン接種後48時間以内の発現状況を調査、先行研究の

2回目ワクチン接種後と比較

調査項目: 体温、全身反応 (発熱、悪寒、倦怠感、頭痛、筋肉痛、関節痛、下痢、吐き気) 局所反応 (疼痛、掻痒、腫脹) について調査。

[発病調査]: 先行研究では2回目接種後6ヵ月間 COVID-19の発病の有無を調査した。本研究では4回目ワクチン接種後4-6週後時点で COVID-19感染歴の有無を調査

先行研究で用いた形式で、ワクチン接種後の副反応の発現状況及び発病調査を行った。

3. 感染者の同定

アンケートの発病調査と、nucleocapsid に対する抗体 (SARS-CoV-2 N-IgG 抗体・富士レビオ、H.U. フロンティア株式会社) (以下 N 抗体価) を4回目接種後4-6週後の採血時に測定できた72検体の結果より判定した。

(倫理面への配慮)

当研究は、名古屋市立大学病院附属西部医療センターの倫理審査委員会の審査で承認された。本研究に関係するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(文部科学省・厚生労働省・経済産業省令和3年告示第1号)に従って本研究を実施した。

C. 研究結果

1) 解析対象者の特性 (表1)

先行研究の参加者134名のうち、本研究の参加者112名、早期同意撤回者、複数回欠測者を除外し109名で検討を行った。109名の内訳は性別: 男/女 (44/65)、年齢: 20歳代/30歳代/40歳代/50歳代/60歳代 (19/21/30/30/9)、職種: 医師・歯科医師/看護師/その他 (44/45/20) であった。また、基礎疾患を有する参加者は12名であるがステロイド常用者はおらず、BMI25以上の参加者は16名であった。

3回の接種まで (ファイザー社製) 109名

4回の接種まで (ファイザー社製、モデルナ社製)

73名

非感染者 (アンケート、S抗体価、N抗体価により判定)

54名

第7波で感染したと判定された参加者 15名

2) 副反応の発現状況調査

2回目、3回目ワクチン接種後の副反応発現頻度を表2に示した。2回目ワクチン接種と比較して3回目ワクチン接種では、発熱など全身症状の発症頻度は同程度で、局所の疼痛や痒痒感の頻度が増加していたが有意差はなく、2回目と同等の副反応であった(図1)。

3) 年代別S抗体価の推移(表3、図2)

2回目接種前から3回目接種4週間まで(S1-S6)の抗体価の変動を年代別に検討した結果、2回目接種4週でピークを迎え、経時的に抗体価は低下していくが、年代が高いほど、早い段階で抗体価の低下が大きくなっていった。しかし、3回目のワクチン接種後には、すべての年代が同等のレベルまで抗体価が再上昇し年代による差がなくなった。

4) 非感染者におけるS抗体価の推移(図3)

非感染者におけるS抗体価の推移について、各接種(1回目から4回目)後のピークと考えられるS1、S2、S6、S9において、順に51U/ml、1321U/ml、19696U/ml、21210U/mlであった。4回目接種後4週間には3回目接種後に経時的に低下した抗体価から再度増加するが、3回目までのピーク値の増加(S1→S2, 25.9倍、S2→S6, 14.9倍)とは異なり、S6→S9では約1.1倍と同レベルまでの上昇にとどまっていた。

5) 非感染者と感染者のS抗体価推移の比較(表4)

アンケート、S抗体価の変動、N抗体価の測定結果から、S9まで非感染者と考えられた54名と2022年7月頃から始まったCOVID-19感染の第7波の間に感染したと判断された15名について比較した。第7波で感染した参加者の感染直前までの抗体価推移(S1-S7)は、非感染者と同等であった。

D. 考察

本研究では、3回目ワクチン接種前から4週間、3ヵ月後、6ヵ月後、4回目接種4週間までのS抗体価の推移を測定して検討した。参加者の2回目ワクチン接種6ヵ月後までのS抗体価の推移は、先行研究のデータから本人の同意を得た上で連結させて検討した。職員の転勤等で研究が進むにつれ参加者数が減少していった。2回目接種6ヵ月後までの抗体価を年代別に追ったところ、年代が高いほど、

抗体価の減少が早くなり、減少幅も大きくなった。しかし、3回目ワクチン接種後には、すべての年代が同等のレベルまで抗体価が回復することが確認された。年代の高い人(特に60歳代)では、抗体価を高く保つためには、若い年代と比較して短い間隔での接種が有用になる可能性があると考えられた。

2回目ワクチン接種と3回目ワクチン接種後の副反応は同様の発症頻度であった。イスラエル保健省におけるコミナティの製造販売後安全性データによると、接種後の全身反応、局所反応、神経学的事象は、いずれも2回目接種後より、3回目接種後の報告頻度が低くなる傾向が認められたと報告されており、接種回数が増えることで副反応の頻度が高くなるものではないと考えられる。また、症例数に限界があり重篤な副反応の発症を予測できる事前情報を見出すことはできなかった。

ワクチン接種することで、抗体価は確実に上昇を認め、時間経過とともに減少するが、3回目までは、抗体価のピークが前回接種の10倍以上増加したが、4回目接種では3回目のピークと同レベルまで回復するにとどまった。mRNAワクチン4回目接種の免疫原性について、中和抗体で評価した成績によれば、増加率は2回目→3回目接種のときほど顕著ではないことが示されており²⁾、4回目ワクチン接種による免疫原性はこのレベルまでが最大値である可能性が考えられた。途中で感染した参加者の中には、抗体価がさらに上昇した人もいたが、ワクチンによる抗体獲得に新型コロナウイルスの自然感染が加わると、より強い免疫原性が獲得される可能性があると考えられた³⁾。

感染歴のない54名と第7波(3回目接種後3ヵ月～4回目接種後4週の頃)に感染したと考えられる15名で抗体価の推移を比較したところ、第7波以前の抗体価推移に大きな違いはなかった。感染は家族内感染など環境要因が大きく、3回目ワクチン接種後に高い抗体価が保たれていても感染自体を予防する効果は限定的であったのではないかと考えられた。また、15名の感染者は全員軽症もしくは無症状であったため、ワクチン接種は重症化予防に寄与している可能性があると考えられた。新型コロナウイルスに対する免疫としては、自然免疫、獲得免疫(液性免疫、細胞性免疫)、その他、様々なサイトカインによる作用が想定されており、これらを明らかにするために多方面からのアプローチが求められている⁴⁾。

E. 結論

ワクチン接種回数が増えることで副反応の増加は認めないと考えられるが、重篤な副反応を予測できる事前情報を同定することはできなかった。年代の高い人は、抗体価の減少が早く減少幅も大きいため、抗体価を保つためには、早めにワクチン接種を継続する必要があると考えられた。感染者の感染直前までのS抗体価の推移は、非感染者の推移と同様であった。今後、対象者の基礎疾患や生活習慣などの背景要因別に免疫原性とワクチン有効性を検討する予定である。

参考文献

- 1) 厚生労働行政推進調査事業費補助金「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」報告書（令和4年3月）
- 2) 第31回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会、資料1、高橋参考人提出資料、2022（令和4）年、3月24日
- 3) Goldberg Y.et al. Protection and waning of natural and hybrid immunity to SARS-CoV-2. N Engl J Med 2022; 386:2201-12.
- 4) Levin, E.G. et al. Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months. N Engl J Med 2021; 385:e84 DOI: 10.1056/NEJMoa2114583.

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 秋田憲志、伊藤真早代、牧野美恵子、間辺利江、長水正也、久田宜範、山田知世、小川新介、鈴木幹三、大原弘隆. 新型コロナウイルスワクチン接種に伴う抗体価の推移の検討：第37回日本環境感染学会（2022年6月、Web）

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

表1 対象

2回目ワクチン接種・抗体価測定に参加者	134
3回目ワクチン接種・抗体価測定に参加者	112
早期同意撤回者、複数回欠測者の除外	109
男/女	44/65
年齢 (20代/30代/40代/50代/60代)	19/21/30/30/9
職種 (医師・歯科医師/看護師/その他)	44/45/20
基礎疾患あり・ $25 \leq \text{BMI}$	14・17
3回目接種後3か月目抗体価測定(S7)に参加者	94
4回目接種後4-6週目抗体価測定(S9)に参加者	73
4回目接種後までに感染歴のない参加者	54
第7波の時期に感染が確認された参加者	15

表2 ワクチン接種後副反応

		3回目ワクチン接種後		2回目ワクチン接種後	
4-8時間以内		N=109	%	N=134	%
発熱	全体	39	35.8	47	35.1
	38.0-	16	14.7	16	11.9
悪寒	全体	29	26.6	40	29.9
	支障あり	19	17.4	24	17.9
倦怠感	全体	70	64.2	87	64.9
	支障あり	34	31.2	44	32.8
頭痛	全体	40	36.7	53	39.6
	支障あり	21	19.3	27	20.1
筋肉痛	全体	44	40.4	52	38.8
	支障あり	19	17.4	18	13.4
関節痛	全体	26	23.9	33	24.6
	支障あり	15	13.8	16	11.9
吐き気	全体	14	12.8	15	11.2
	支障あり	6	5.5	7	5.2
下痢	全体	8	7.3	11	8.2
	支障あり	6	5.5	6	4.5
局所疼痛	全体	97	89	110	82.1
	支障あり	31	28.4	24	17.9
局所痒み	全体	21	19.3	15	11.2
	支障あり	1	0.9	2	1.5
局所腫脹	全体	36	33	45	33.6
	支障あり	6	5.5	10	7.5

図1 2回目ワクチン接種後と3回目ワクチン接種後の副反応の比較

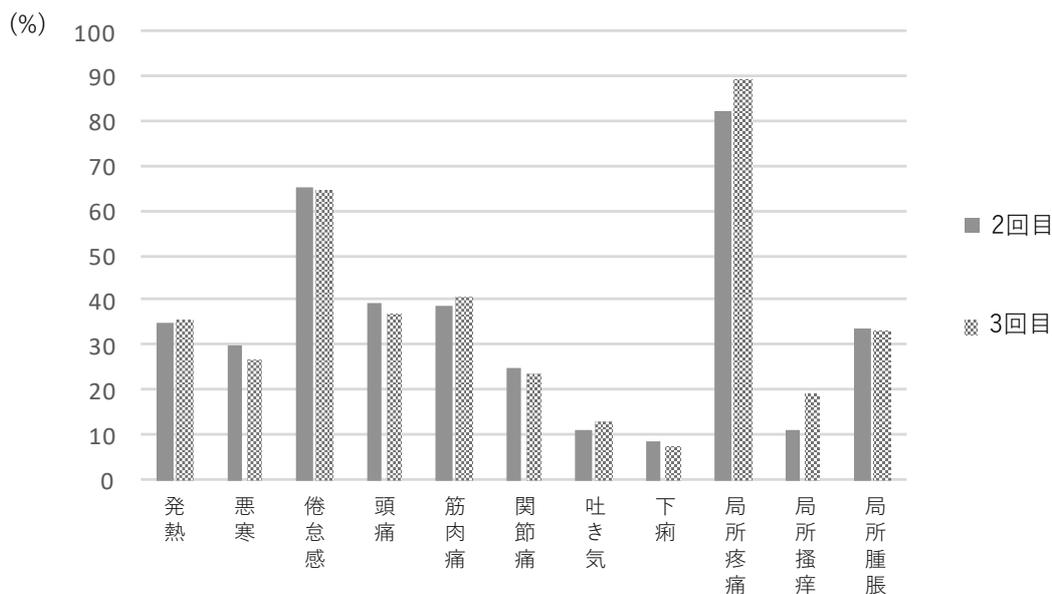


表3 年代別 S 抗体価の推移 (S1,S2,S3,S4,S5,S6)

年齢	N	2回目前	2回目4週後	2回目3月後	2回目6月後	3回目前	3回目4週後
20代	19	83	1993	1374	972	782	22023
30代	21	42	1102	718	487	338	13903
40代	30	57	1290	776	519	380	18601
50代	30	36	1261	759	486	380	18638
60代	9	43	856	430	271	237	18999

幾何平均抗体価 (U/ml)

図2 年代別 S 抗体価の推移

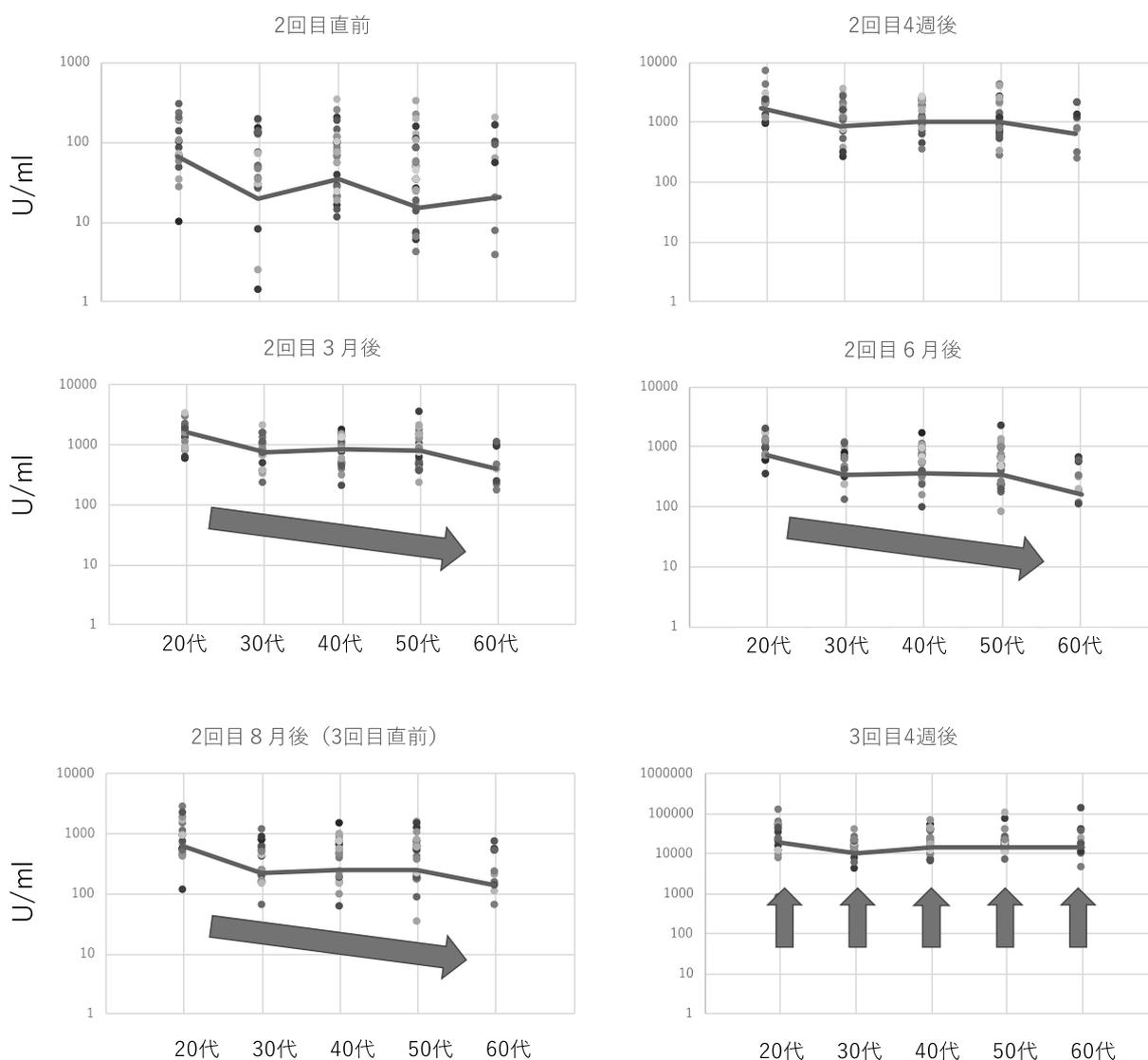


図3 非感染者の抗体価推移（感染歴なし54名）

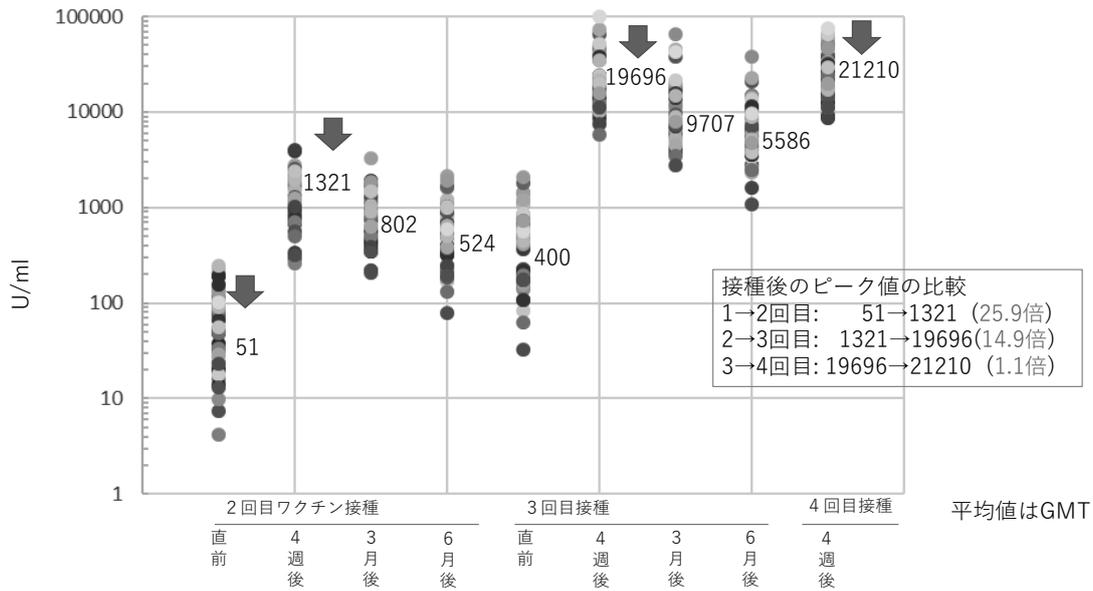


表4 非感染者と第7波感染者の比較

	人数	年齢		基礎疾患		BMI		S抗体価(U/ml) (GMT)							
		20-/30-/40-/50-/60-	なし	あり	<25	25≧	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	
非感染者	54名	7/6/16/18/7	46	8	45	9	51	1321	802	524	400	19696	9707	5586	
												第7波直前			
第7波感染者	15名	1/2/5/5/2	12	3	12	3	58	1295	729	462	366	21160	10972	25154	