厚生労働行政推進調査事業費（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

COVID-19 ワクチン 2 回接種後の免疫応答と発熱の関連

伊藤一弥　（大阪公立大学看護学研究科健康支援基礎科学）
（医療法人相生会臨床疫学研究センター）
入江伸　（医療法人相生会）
都留智巳、江藤隆、吉原達也、洲崎みどり、神代弘子
（医療法人相生会ピーエスクリニック）
鈴木忠樹、菅野隆行、相内章、齊藤慎二　（国立感染症研究所 感染病理部）
高橋宜聖、五十川正記、松村隆之、森山彩野、小野寺大志、安達悠、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）
新城雄士、宮本翔　（国立感染症研究所 感染症疫学センター）
原めぐみ、松本明子、土器屋美貴子、モハンマド サイード アシェナガー
（佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野）
加瀬哲男、大藤さとこ、福島若葉　（大阪公立大学医学研究科公衆衛生学）
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】

【背景と目的】

COVID-19 ワクチン接種後の免疫応答と副反応の関連性について一貫性のある結果は得られていない。われわれはコミナティ筋注、モデルナ筋注もしくはバキスゼブリア TM 筋注を異なる組合せで 2 回接種した場合の免疫原性および安全性の互換性を検討する目的で「日本医療研究開発機構ワクチン開発推進事業　複数の新型コロナワクチンを接種した場合の有効性、安全性等に関する研究」を 2021 年 10 月から 2022 年 7 月にかけて実施した（以下「互換性研究」）。本研究は互換性研究の既存データを用いた後ろ向きコホート研究として、2 回接種後の免疫応答と副反応の関連性について探索的に検討している。本報告では初回接種後 4 週間に報告された 37.5℃以上の発熱と、初回接種 4 週後から 24 週後までの抗原特異的 $CD4^+$T 細胞、抗原特異的 $CD8^+$T 細胞、抗原特異的 B 細胞および SARS-CoV-2 S 結合抗体価（以下「$CD4^+$T 細胞」「$CD8^+$T 細胞」「B 細胞」「S 抗体価」）の経時的推移の関連について報告する。

【対象】

20 歳から 70 歳の男女 270 人を 30 人ずつ 9 群に割り付け、上述の 3 種のワクチンを異なる組合せで 2 回接種し、初回接種後 24 週間の安全性ならびに免疫応答を測定した互換性研究の既存データを用いた。

【方法】

初回接種 24 週後の S 抗体価が測定され、かつ、感染（N 抗体 1 Unit/mL 以上）が認められなかった 212 人を対象に、初回接種 8 週間における 37.5℃以上の発熱の有無でコホートを定義し、初回接種 4 週後、8 週後、12 週後、24 週後の CD4+T 細胞、CD8+T 細胞、B 細胞および S 抗体価の幾何平均値の経時的推移を比較した。

【結果】

S 抗体価高値のものは、低値のものに比較して 37.5℃以上の発熱のリスクが、オッズ比の意味で約 2.5 倍、

統計学的に有意に高かった。発熱を 38.0℃以上と定義した場合、統計学的有意性は認められなかったものの、S 抗体価高値のものの発熱リスクは、約 1.9 倍、S 抗体価低値のものよりも高かった。

【考察】

COVID-19 ワクチン接種後の発熱は、それが非専門家によって随時測定され、誤分類の可能性があることを考慮してもなお、高い免疫応答を反映することが示唆された。

A. 研究目的

本邦において COVID-19 ワクチンの接種は 2024 年 3 月 31 日までは全額公費接種が行われていたが、2024 年 10 月より、65 歳以上のもの及び 60 歳から 64 歳で心臓や腎臓、呼吸器の機能の障害があり身の回りの生活を極度に制限されるものや、ヒト免疫不全ウイルスによる免疫機能障害があり日常生活がほとんど不可能なものを対象として、新型コロナの重症化予防を目的とした定期接種が行われている[1-3]。COVID-19 ワクチンの 2023 年 9 月 20 日以降の全体接種率は 22.7%であり、高齢者の接種率は 53.7%であった[4]。接種率が低下している要因として、副反応への懸念を理由に規定の接種回数を達成できていないもの，あるいは、接種を忌避するものが一定数いることが考えられる。

副反応の発現と良好な免疫応答の間に正の関連があることを示すことは，接種対象者の接種ためらい・接種忌避を軽減することに資するエヴィデンスとなることが期待される。しかしながら、COVID-19 ワクチン接種後の免疫応答と副反応の関連性について一貫性のある結果は得られていない[5-7]。

われわれは、2021 年 10 月から 2022 年 7 月にかけて、コミナティ筋注、COVID-19 ワクチンモデルナ筋注（現在販売名：スパイクバックス®筋注）およびバキスゼブリア TM 筋注を組み合わせて 2 回接種した場合の有効性や安全性に関する互換性を検討する目的から、「日本医療研究開発機構ワクチン開発推進事業 複数の新型コロナワクチンを接種した場合の有効性、安全性等に関する研究」を実施した（以下「互換性研究」）。

互換性研究では、研究対象者 270 例（30 例/群）に、コミナティ筋注、COVID-19 ワクチンモデルナ筋注もしくはバキスゼブリア TM 筋注のいずれかのワクチンを 9 通りの組み合わせ（9 群）で 2 回接種し、初回接種後 24 週間の安全性ならびに免疫応答を評価した。免疫応答は、抗原特異的 $CD4^+$T 細胞、抗原特異的 $CD8^+$T 細胞、抗原特異的 B 細胞、SARS-CoV-2 S 結合抗体、SARS-CoV-2 N 結合抗体、WK521 血清中和抗体、変異株 BA.5（TY41-702） 血清中和抗体を測定した。

互換性研究の結果、いずれのワクチンの組み合わせについても十分な免疫応答と安全性が得られた。なお、バキスゼブリア TM 筋注を組み合わせた群、ならびに、バキスゼブリア TM 筋注を単独 2 回接種した群は他の群に比べて免疫応答が低い傾向が認められたものの、互換性研究の目的の範疇においては、このような免疫応答の差を生じる要因については明らかにできなかった。各免疫測定項目および副反応の関連を評価することにより、免疫応答の機序ついて示唆が得られることが期待された。

以上のことから、本研究では互換性研究で得られた情報を用い、当該 3 種類のワクチンを異なる組み合わせで 2 回接種したときに誘導される免疫応答と副反応の関連性について探索的に検討している。本報告書では SARS-CoV-2 S 結合抗体の応答と発熱の関連について報告する。

B. 研究方法

【対象】

本研究は既存データを用いた後ろ向きコホート研究である。研究に用いたデータは、20 歳から 70 歳の男女 270 人を 30 人ずつ 9 群に割り付け、群ごとにコミナティ筋注、COVID-19 ワクチンモデルナ筋注もしくはバキスゼブリア TM 筋注を異なる組合せで 2 回接種し、初回接種後 24 週間の安全性ならびに免疫応答を測定したものである。年齢、性別、喫煙歴、飲酒歴、ワクチン接種歴等の対象者特性についても、互換性研究から得られた既存データを用いた。

【対象者の選択基準・除外基準】

研究実施施設の研究ボランティアパネルに登録のあるもの、ならびに、研究実施施設職員を対象に研究参加者を募集し、研究参加の同意が得られた 20 歳以上の成人男女を研究対象とした。除外基準は重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者、ワクチンの成分によって重度の過敏症の既往歴のある者、抗凝固療法を受けている者、血栓塞栓症、血小板減

少症又は凝固障害を有する者、過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者、心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者、ワクチンを接種したことがある者、毛細血管漏出症候群の既往歴のある者、ワクチン接種前 14 日間に研究ワクチン以外のワクチンを接種した者、ワクチン接種前 6 ヶ月間に免疫抑制剤(局所ステロイド及び 14 日未満の短期低用量ステロイドを除く)を使用した者、その他研究責任(分担)医師が研究対象者として不適当と判断した者とした。

【接種ワクチン】

既存データを得た互換性研究は、単施設、9 群、単盲検、介入研究として実施した。対象者 270 人を 30 人ずつ 9 群に割り付け、群ごとにコミナティ筋注、COVID-19 ワクチンモデルナ筋注もしくはバキスゼブリア TM 筋注を下表に示した組合せで 2 回接種した。

ワクチン接種前に、研究責任(分担)医師によりワクチンの接種に問題がないと判断された研究対象者を登録順に A 群から割り付け、4 週間隔で 2 回、筋肉内(利き手と反対の上腕が望ましい)に接種した。2 回目接種については初回接種 28～31 日後までを許容範囲とした。2 回目接種前に中止となった場合、1 回目の接種に用いたワクチンと同一のワクチンを用いて添付文書に従った間隔で、可能な限り 2 回目接種を行った。

表:接種ワクチンの組合せ

群	例数	1 回目	2 回目
A	30	コミナティ	モデルナ
B	30	モデルナ	コミナティ
C	30	コミナティ	バキスゼブリア
D	30	モデルナ	バキスゼブリア
E	30	バキスゼブリア	コミナティ
F	30	バキスゼブリア	モデルナ
G	30	コミナティ	コミナティ
H	30	モデルナ	モデルナ
I	30	バキスゼブリア	バキスゼブリア

【対象者特性に関する情報収集】

実施医療機関は、接種前に対象者について、予診票及び自記式質問票により以下の項目を調査した:性別、生年月日、年齢、血液型、喫煙歴、飲酒歴、接種前 6 ヶ月間のステロイド使用の有無、接種前 6 ヶ月間の免疫抑制剤使用の有無、接種前 1 年間のワクチン接種歴、新型コロナウイルス感染歴の有無、現病歴、使用薬剤(研究薬接種当日に使用している薬剤)。

【液性及び細胞性免疫測定】

初回接種前、1 回目接種 4 週後(2 回目接種前)、8、12、24 週後に研究対象者から血液を採取した(22mL/回)。まず、血液 6 mL を血清分離剤入り採血管を用いて採取し、採血後、検体は室温静置し、凝固を確認後、遠心分離(10 分間、3,000 rpm)した。得られた血清は、ポリプロピレンチューブ 2 本に等分に分注し、速やかに冷凍保存した。1 本目を SARS-CoV-2 S 結合抗体及び SARS-CoV-2 N 結合抗体の測定用、2 本目を SARS-CoV-2 血清中和抗体の測定用検体として、実施施設から国立感染症研究所に提供された。

さらに、CPT 単核球分離用採血管(クエン酸 Na)を用いて 8 mL×2 本の採血を行った。採血後 2 時間以内に、遠心分離(20～30 分間、3,000 rpm)した。遠心分離後の採血管は 18℃～25℃で静置し、実施施設から国立感染症研究所に提供された。国立感染症研究所において検体を PBMC 分離し、分離した検体を細胞性免疫評価(抗原特異的 T 細胞の有無、抗原特異的 B 細胞の有無)に使用した。

国立感染症研究所は以下の項目を測定した。

1) 抗原特異的 $CD4^+$T 細胞
2) 抗原特異的 $CD8^+$T 細胞
3) 抗原特異的 B 細胞
4) SARS-CoV-2 S 結合抗体
5) SARS-CoV-2 N 結合抗体
6) WK521 血清中和抗体
7) 変異株 BA.5(TY41-702) 血清中和抗体

【有害事象・副反応に関する情報収集】

電子健康調査日誌を用いて、対象者から有害事象の情報を収集した。これら有害事象について研究医師は接種ワクチンとの関連性を判定し、関連が否定できないものを副反応とした。対象者は、初回及び 2 回目のワクチン接種日から接種 6 日後までは、毎日原則夕方 17 時以降、接種部位反応及び全身症状について健康状態を記録した。さらに対象者は初回及び 2 回目の接種 7 日後から各接種後 4 週間後まで、接種部位反応及び全身症状が発現した場合は随時記録した。初回接種後 8 週以降は、その時点で継続している有害事象ならびに重篤な有害事象について収集した。記録内容は以下のとおりである。

1) 体温(腋窩、1 日の内最も高いもの)

2) 接種部位反応(発赤、腫脹、疼痛/圧痛、熱感及び掻痒感、特に発赤及び腫脹が認められた場合は、長径を測定した。)
3) 全身症状(頭痛、関節痛、倦怠感、悪寒、筋肉痛、嘔気及び下痢)
4) ワクチン接種以外に考えられる有害事象の要因
5) 観察期間中の使用薬剤(ワクチン接種以降に新たに使用した薬剤)
6) 重症度の主観的評価
「なし」「グレード1」「グレード 2」「グレード 3」

【本報告での評価項目】

免疫応答については初回接種 24 週後の SARS-CoV-2 S 結合抗体価(以下「S 抗体価」)を用いた。初回接種24週後のS抗体価の中央値を閾値として低値と高値を定義した。

副反応については、初回接種後 4 週間における発熱を用いた。なお、発熱の定義として 37.5℃以上と 38.0℃以上の二通りを用い、解析結果の妥当性について考察した。

【統計解析】

対象者特性の分布を記述的に集計した。免疫応答について初回接種 24 週後の S 抗体価の分布を記述的に集計した。免疫応答と副反応の関連性については以下の方法を用いた。初回接種後 4 週間における発熱のリスクを S 抗体価低値のものと高値のもので比較した。相対リスクの推定には、多変量ロジスティックモデルによる調整オッズ比とその 95%信頼区間を用いた。調整変数には性別、年齢、喫煙習慣、飲酒習慣、群(接種ワクチンの組み合わせ)、接種前 1 年間の他ワクチン接種歴、鎮痛解熱剤の使用の有無を用いた。なお、N 抗体が 1 Unit/mL 以上をもって自然感染とみなした。感染後の S 抗体価は、S 抗体価と発熱の関連性の解析から除外した。有意水準は両側 5%とした。解析には SAS ® Proprietary Software 9.4(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.)を用いた。

(倫理面への配慮)

互換性研究はヘルシンキ宣言に規定された倫理的原則、臨床研究法、関連通知並びに研究計画書を遵守して実施した。研究計画書を含む法で定められた資料は、国立研究開発法人国立国際医療研究センターの臨床研究審査委員会(CRB3200011)の承認を得た(臨床研究実施計画番号:jRCTs031210370)。

本研究はヘルシンキ宣言に規定された倫理的原則、臨床研究法、関連通知並びに研究計画書を遵守して実施した。研究計画書を含む法で定められた資料は、医療法人相生会博多クリニック臨床試験審査委員会の承認を得た(臨床研究計画書 No.:2092CP-2)。

互換性研究の対象者からは、次の 2 点について同意を取得しており、本研究での探索的検討について新たなインフォームド・コンセントは行わなかった。

1) 試料の保存期間中に、互換性研究の目的の範囲内で、残検体を用いて別途探索的に検討する可能性があること
2) 新型コロナワクチンに関連する新たな臨床研究に使用される可能性があること

C. 研究結果

対象者 270 人中、初回接種 24 週後の S 抗体価が測定できたのは258 人であった。そのうち観察期間中(接種前から初回接種24週後)にN抗体が1Unit/mL以上を示したもの 46 人は自然感染したものとみなした。

【対象者特性】

表 1 に対象者特性の分布を、全対象者 270 人、初回接種 24 週後の S 抗体価が欠損のもの 12 人、測定できたもの 258 人、観察期間中の感染者 46 人ならびに非感染者 212 人ごとに示した。うち、初回接種 24 週後の S 抗体価が測定され、かつ、観察期間中に感染が認められなかった 212 人を S 抗体価と発熱の関連性の解析対象とした。当該 212 人の特性の分布は全対象者 270 人のそれと類似しており、顕著な偏りは認められなかった。212 人中、男性は 111 人(52%)、年齢分布は 20 歳から 39 歳が 60 人(28%)、40 歳から 49 歳が 81 人(38%)、50 歳から 70 歳が 71 人(33%)であった。喫煙習慣のないものが 121 人(57%)、飲酒しないものが 111 人(52%)を占めた。接種前の 1 年間のワクチン接種歴についてはインフルエンザワクチンを接種したものが 20 人(9%)、その他に肺炎球菌ワクチンを接種したものが 1 人含まれていた。

【S 抗体価】

表 2 に S 抗体価の分布を示した。非感染者の S 抗体価の幾何平均値は初回接種8週後(2回目接種4週後)にピーク値 1252 Unit/mL を示し、24 週後値 615 Unit/mL まで緩やかに減少した。

初回接種 24 週後の S 抗体価が測定できた 258 人中、感染が認められなかった 212 人における S 抗体価の中央値は 648.05 Unit/mL であった。当該中央値未満を低値、中央値以上を高値とした。

【初回接種 8 週間における発熱の累積罹患率】

初回接種 8 週間における発熱の累積罹患率を解熱鎮痛剤使用の有無で層化して集計した。全対象者 270 人中、37.5℃以上の発熱を呈したものは 158 人(59%)、38.0℃以上の発熱を呈したものは 113 人(42%)であった。

表 3-1 に解熱鎮痛剤の使用なしのもの 116 人の結果を示した。37.5℃以上の発熱を呈したものは 39 人(34%)、38.0℃以上の発熱を呈したものは 20 人(17%)であった。集計対象を初回接種 24 週後の S 抗体価が測定され、かつ、感染が認められなかった 94 人に限定すると、37.5℃以上の発熱を呈したものは 28 人(30%)、38.0℃以上の発熱を呈したものは 13 人(14%)であった。

表 3-2 に解熱鎮痛剤の使用ありのもの 154 人の結果を示した。37.5℃以上の発熱を呈したものは 119 人(77%)、38.0℃以上の発熱を呈したものは 93 人(60%)であった。集計対象を初回接種 24 週後の S 抗体価が測定され、かつ、感染が認められなかった 118 人に限定すると、37.5℃以上の発熱を呈したものは 91 人(77%)、38.0℃以上の発熱を呈したものは 72 人(61%)であった。

【S 抗体価と発熱の関連性】

初回接種 24 週後の S 抗体価が測定され、かつ、感染が認められなかった 212 人を解熱鎮痛剤使用の有無で層化し、初回接種 8 週間における 37.5℃以上の発熱ならびに 38.0℃以上の発熱に対する、S 抗体価高値のオッズ比と 95%信頼区間を推定した。

表 4-1 に解熱鎮痛剤の使用なしの層 94 人における、37.5℃以上の発熱に対する S 抗体価高値のオッズ比と 95%信頼区間を示した。S 抗体価低値のもの 56 人中 12 人(21%)が発熱を呈した。一方、S 抗体価高値のものでは、38 人中 16 人(42%)であり、オッズ比として S 抗体価低値のものの 2.67 倍(95%信頼区間:1.08 倍～6.60 倍)、統計学的に有意にリスクが高かった(p=0.03)。

なお、交絡調整の目的で、S 抗体価、性、年齢、喫煙習慣、飲酒頻度、群(接種ワクチンの組み合わせ)、接種前 1 年間の Flu ワクチン接種歴をモデル変数として、多変量ロジスティックモデルを検討したものの、モデル変数のいずれの組み合わせにおいても有意性を示さなかった。なお、ステップワイズ法により変数選択を行った結果、すべての変数が有意性を持たなかった。そのため、S 抗体価をモデル変数とした単変量モデルでの推定値を採用した。

表 4-2 に解熱鎮痛剤の使用ありの層 118 人における、37.5℃以上の発熱に対する S 抗体価高値のオッズ比と 95%信頼区間を示した。S 抗体価低値のもの 50 人中 34 人(68%)が発熱を呈した。一方、S 抗体価高値のものでは、68 人中 57 人(84%)であり、オッズ比として S 抗体価低値のものの 2.44 倍(1.01 倍～5.86 倍) 、統計学的に有意にリスクが高かった(p=0.04)。なお、解熱鎮痛剤の使用なしの層と同様の理由で、S 抗体価をモデル変数とした単変量モデルでの推定値を採用した。

表 5-1 に解熱鎮痛剤の使用なしの層 94 人における、38.0℃以上の発熱に対する S 抗体価高値のオッズ比と 95%信頼区間を示した。S 抗体価低値のもの 56 人中 6 人(11%)が発熱を呈した。一方、S 抗体価高値のものでは、38 人中 7 人(18%)であり、オッズ比として S 抗体価低値のものの 1.88 倍(0.58 倍～6.12 倍)、統計学的な有意性はないもののリスクが高かった(p=0.29)。なお、発熱の閾値を 37.5℃とした場合の解析と同様の理由で、S 抗体価をモデル変数とした単変量モデルでの推定値を採用した。

表 5-2 に解熱鎮痛剤の使用ありの層 118 人における、38.0℃以上の発熱に対する S 抗体価高値のオッズ比と 95%信頼区間を示した。S 抗体価低値のもの 50 人中 26 人(52%)が発熱を呈した。一方、S 抗体価高値のものでは、68 人中 46 人(68%)であり、オッズ比として S 抗体価低値のものの 1.93 倍(0.91 倍～4.10 倍)、統計学的に境界域の有意性をもってリスクが高かった(p=0.09)。

なお、発熱の閾値を 37.5℃とした場合の解析と同様に多変量モデルを検討したところ、モデル変数のいずれの組み合わせにおいても有意性を示さなかった。ステップワイズ法により変数選択を行った結果、群のみが有意性を示した。S 抗体価高値のオッズ比としては、単変量モデルでの推定値を採用したが、すくなくとも群による交絡の影響を受けた値と解釈できる。

D. 考察

本研究では 20 歳から 70 歳の男女 270 人を 30 人ずつ 9 群に割り付け、群ごとにコミナティ筋注、COVID-19 ワクチンモデルナ筋注もしくはバキスゼブリア TM 筋注を異なる組合せで 2 回接種し、安全性ならびに免疫応答を測定した研究の既存データを用いた。対象者として登録された 270 人のうち、初回接種 24 週後の S 抗体価が測定され、かつ、感染が認め

られなかった 212 人について、初回接種 24 週後の S 抗体価と、初回接種後4週間の発熱の関連について検討した。

S 抗体価高値（中央値 648.05Unit/mL 以上）のものは、低値のものに比較して 37.5℃以上の発熱のリスクが、解熱鎮痛剤使用なしの層で 2.67 倍、使用ありの層で 2.44 倍、統計学的に有意に高かった。発熱を 38.0℃以上と定義した場合、統計学的有意性は認められなかったものの、S 抗体価高値のものの発熱リスクは、解熱鎮痛剤使用なしの層で 1.88 倍、使用ありの層で 1.93 倍、S 抗体価低値のものよりも高かった。

38.0℃以上の発熱の相対リスクが、37.5℃以上の発熱のそれに比較して null 値に近づいた事象は、S 抗体価高値のものであっても 38.0℃以上の発熱に至らないものが含まれたために生じたと考えられる。実際、S 抗体価高値のものの 37.5℃以上の発熱リスクが、解熱鎮痛剤使用なしの層で 42%、使用ありの層で 84%であったのに対し、38.0℃以上では、それぞれ 18%、68%と低下した。

解熱鎮痛剤使用の有無の間で相対リスクの推定値に顕著な相違が認められなかった事象については次のように解釈できる。解熱鎮痛剤使用と体温測定の時間的関係が考慮されていないことが考えられる。最高体温が測定された後に解熱鎮痛剤が使用された可能性がある。また、使用後十分な時間を隔てずに体温が測定された可能性も考えられる。このため、一部のものの体温は薬剤使用の影響受けていないと考えられる。また、薬剤使用の効果を受けたものでは、薬剤を使用しなければさらに上昇したであろう体温が相対的に低く抑えられた可能性は否定できないが、この場合の誤分類が、解析の結果（特に発熱を 37.5℃以上とした解析）に与えた影響は小さいであろうと考えられる。

S 抗体の応答と発熱に関連が認められた免疫学的な機序については、次のように考えられる。一般に、ウイルスの侵入に対してマクロファージやNK細胞、好中球、細胞障害性T細胞（Tc 細胞）などの免疫細胞が働き、炎症性サイトカインを産生する。サイトカインが視床下部近くにある血管の内皮細胞に作用することで体温調節中枢が刺激され、全身性の発熱が引き起こされる。ワクチン接種においても、同様の過程が生じると考えられる [8–11]。

免疫学的機序についての諸研究が Matsumura らによって詳細にレヴューされている [12]。mRNA ワクチンによってコードされた外来性タンパク質は、組織や流入領域リンパ節（dLN）において単球/マクロファージや樹状細胞などの抗原提示細胞によって、MHC クラス II 分子を介してヘルパー$CD4^+$ T 細胞に提示される。ヘルパーT 細胞は B 細胞を刺激して中和抗体を産生させる。加えて、ヘルパーT 細胞や NK 細胞、$CD8^+$T 細胞を含む細胞は、炎症性サイトカイン（IFN-γなど）を産生し、マクロファージなどの食細胞を活性化することで、循環病原体の除去を促進することができる。抗原提示細胞はまた、外来性抗原を提示することができ、その抗原は細胞内で別の経路で処理され、MHC クラス I 分子を介して特異的な細胞傷害性 $CD8^+$ T 細胞にあらかじめ送られる（交差提示）。感染細胞を破壊するために、細胞傷害性 T 細胞はパーフォリンやグランザイムなどの細胞溶解分子を分泌する。このように、MHC クラス II とクラス I 分子の抗原提示経路は、それぞれ中和抗体と細胞傷害性 T 細胞の誘導に関連している [13,14]。

さらに、Matsumura らのレヴューは Takano らの結果 [15]にふれ、① IFN-γおよび IFN-γ誘導性ケモカイン（IP-10、MCP-1、MIG など）が、中和抗体価および全身性の有害事象と相関している、② NK/単球サブセット（$CD16^+$ NK 細胞、$CD56^{high}$ NK 細胞、非古典的単球）、樹状細胞サブセット（DC3s および $CD11c^-$ Axl^+ $Siglec\text{-}6^+$ (AS)-DCs）、NKT-like 細胞の初期動態が、それぞれ中和抗体価、有害事象の重症度、およびその両方と異なる細胞相関を示すとまとめている。加えて、Matsumura らは Takano らの知見に整合する諸研究から、次ように考察を行っている。DC3s は、炎症性サイトカイン（TNF、IL-1β、IL-6、IL-12、IL-23 など）を産生するサブセットとして知られている [16]。これらのサイトカインの中には、発熱作用を有し、抗原刺激を受けた T 細胞を Th1 サブセットや Th17 サブセットに分化させることで炎症を促進するものがあり [17–20]、有害事象の増悪に寄与している可能性がある [12]。

本研究の主要な限界として以下のことが挙げられる。1 点目として、24 週後の抗体価のみを用い経時的な評価はしていないことが挙げられる。ただし、抗体価の平均値の推移で評価する限りにおいて、抗体価の持続性を含めた免疫応答を評価する方法として 24 週後の値を用いることが最も妥当であったと考えられる。

2 点目として、発熱の定義に用いた初回接種後 4 週間の発熱は、研究対象者の判断に基づいて随時測定されたものであり、体温計、測定時期等の測定

条件は標準化されていなかった。また、鎮痛解熱剤の製剤や服用時期等の使用条件についても標準化されていなかった。しがって、発熱の有無が誤分類されている可能性は否定できない。ただし、観察期間中に対象者が自身の S 抗体価を知ることは不可能であり、誤分類の確率が S 抗体価高値のものと低値のものの間で異なるとは考え難い。誤分類は non-differential と考えられ、S 抗体価高値の発熱リスクを過小評価する方向に働いたと考えられる。あるいは、S 抗体の誘導が強いほど発熱等の副反応のリスクが高いと仮定すると、S 抗体価高値のものは低値のものに比較して鎮痛解熱剤を使用する確率が高く、体温が免疫応答により誘導されたであろう値よりも低く抑えられた可能性がある。この仮定の下では発熱の differential な誤分類が生じるが、S 抗体価高値の発熱リスクを過小評価する方向に働くと考えられる。それにもかかわらず、本研究では、S 抗体価高値のものは低値のものに比較して 37.5℃以上の発熱のリスクが有意に高くなった。以上のことから、COVID-19 ワクチン接種後の 37.5℃以上の発熱は、それが非専門家によって随時測定され、誤分類の可能性があることを考慮してもなお、高い免疫応答を反映することが示唆された。

3 点目として、本研究に使用したデータは 2021 年 10 月から 2022 年 7 月に測定されたものであり、現在の SARS-CoV-2 ウイルスならびにワクチンに対するヒトの免疫状態とは異なると考えられる。

4 点目として、交絡調整の目的で、S 抗体価、性、年齢、喫煙習慣、飲酒頻度、群（接種ワクチンの組み合わせ）、接種前 1 年間の Flu ワクチン接種歴をモデル変数として、多変量ロジスティックモデルを検討したものの、モデル変数のいずれの組み合わせにおいても有意性を示さなかった。そのため、S 抗体価をモデル変数とした単変量モデルでの推定値を採用した。

5 点目として他の潜在的な交絡因子について残余交絡が生じている可能性は否定できない。

6 点目として、今回の解析では細胞性免疫の値を考慮していない。抗体の産生も発熱も細胞性免疫によって誘導されるものであることから、細胞性免疫の値を考慮した解析を進めており、今後、より詳細な機序について考察できると考える。結果の公表を進める計画である。

7 点目として、発熱以外の局所・全身副反応の重症度との関連については、今回は報告していない。体温に比べて症状の認知が主観的であること、事象によって発現の機序や誤分類の可能性も異なることから、症状ごとに S 抗体価との関連に強弱が認められた。なお、「いずれかの局所反応」「いずれかの全身反応」を結果指標とした場合、S 抗体価との関連性の強弱は平均され、過小評価されることになった。これらの知見も含め、副反応全般についてのエヴィデンスを整えることで、より国民の関心に応える情報を提供できると考える。結果の公表を進める計画である。

E. 結論

S 抗体価高値のものは、低値のものに比較して 37.5℃以上の発熱のリスクが約 2.5 倍、統計学的に有意に高かった。COVID-19 ワクチン接種後の 37.5℃以上の発熱は、それが非専門家によって随時測定され、誤分類の可能性があることを考慮してもなお、高い免疫応答を反映することが示唆された。

参考文献

1) 厚生労働省： 新型コロナワクチン Q&A. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_qa.html#3, 2024. 7. 29.参照
2) 厚生労働省： 新型コロナワクチンの開発支援について. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00223.html, 2024. 10. 4. 参照
3) 厚生労働省： 新型コロナウイルスの発生状況（【国内事例】及び【上陸前事例】）：2023 年 5 月 8 日掲載分. https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/001094013.pdf, 2024. 7. 29. 参照
4) 厚生労働省：新型コロナワクチンの接種回数について（令和 6 年 4 月 1 日公表）. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/kenkou/kekkaku-kansenshou/yobou-sesshu/syukeihou_00002.html, 2024. 10. 7. 参照
5) 堀憲治，広瀬佳子，宮原祥子，他：ファイザー社製新型コロナワクチン 2 回接種後の健常者における，副反応の程度と抗体量との関連．医学検査 2023; 72(1): 128-134.
6) 宮島江里子，今泉弘，押田小百合，他：医療職員の新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)ワクチン接種直後から約 3 ヶ月後及び 9 か月後のスパイ

ク蛋白特異的 IgG 抗体の保有状況についての調査. 産業衛生学雑誌 2023; 65(1): 18-27.
7) Tamura M, Fujita R, Sato T, et al.: Immunological responses following the third dose of the BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccine among Japanese healthcare workers. Journal of Infection and Chemotherapy 2022; 28(11): 1478-1482.
8) Abbas AK, Andrew H, Lichtman AH, Pillai S (著), 中尾(監訳): 分子細胞免疫学 原著第 10 版. エルゼビア・ジャパン 2022.
9) Orenstein WA,OffitPA, Edwards KM, Plotkin SA: Plotkin's Vaccines. 8th ed. Elsevier 2023.
10) Kato H, Miyakawa K, Ohtake N, et al.: Vaccine-induced humoral and cellular immunity against SARS-CoV-2 at 6 months post BNT162b2 vaccination. Vaccine 2022; 40: 2652-5.
11) Teijaro JR, Farber DL.: COVID-19 vaccines: modes of immune activation and future challenges. Nature Reviews Immunology 2021; 21(4): 195-7.
12) Matsumura T, Takano T, Takahashi Y.: Immune responses related to the immunogenicity and reactogenicity of COVID-19 mRNA vaccines. International Immunology 2022; 35(5): 213-220.
13) Chaudhary N, Weissman D, Whitehead KA.: mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation. Nat. Rev. Drug Discov.2021; 20:817-838.
14) Rijkers GT, Weterings N, Obregon-Henao A. et al.: Antigen presentation of mRNA-based and virus-vectored SARS-CoV-2 vaccines. Vaccines (Basel) 2021; 9:848.
15) Takano T, Morikawa M, Adachi Y. et al.: Distinct immune cell dynamics correlate with the immunogenicity and reactogenicity of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. Cell Rep. Med.2022; 3:100631.
16) Bourdely P, Anselmi G, Vaivode K. et al.: Transcriptional and functional analysis of CD1c(+) human dendritic cells identifies a CD163(+) subset priming CD8(+)CD103(+) T cells. Immunity 2020; 53:335 -352.
17) Manetti R, Parronchi P, Giudizi MG. et al.: Natural killer cell stimulatory factor (interleukin 12 [IL-12]) induces T helper type 1 (Th1)-specific immune responses and inhibits the de- velopment of IL-4-producing Th cells. J. Exp. Med.1993; 177:1199-1204.
18) Hsieh CS, Macatonia SE, Tripp CS. et al.: Development of TH1 $CD4^+$ T cells through IL-12 produced by Listeria-induced macrophages. Science 1993; 260:547-549.
19) Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR. et al.: Interleukin 17-producing $CD4^+$ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. Nat. Immunol. 2005; 6:1123-1132.
20) Revu S, Wu J, Henkel M. et al.: IL-23 and IL-1beta drive human Th17 cell differentiation and metabolic reprogramming in absence of CD28 costimulation. Cell Rep. 2018; 22:2642-2653.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1. 対象者特性の分布

	全対象者	初回接種24週後S抗体価　測定状況			
		欠損	測定あり	感染※1	
				あり	なし
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全体	270	12	258	46	212
男性	140 (52)	4 (33)	136 (53)	25 (54)	111 (52)
年齢（歳）					
20-39	91 (34)	6 (50)	85 (33)	25 (54)	60 (28)
40-49	96 (36)	3 (25)	93 (36)	12 (26)	81 (38)
50-70	83 (31)	3 (25)	80 (31)	9 (20)	71 (33)
喫煙習慣					
吸わない	158 (59)	7 (58)	151 (59)	30 (65)	121 (57)
吸っていたがやめた	40 (15)	1 (8)	39 (15)	6 (13)	33 (16)
吸っている	72 (27)	4 (33)	68 (26)	10 (22)	58 (27)
飲酒頻度					
飲まない	137 (51)	5 (42)	132 (51)	21 (46)	111 (52)
週1-2日	75 (28)	4 (33)	71 (28)	14 (30)	57 (27)
週3-4日	35 (13)	1 (8)	34 (13)	4 (9)	30 (14)
ほぼ毎日	23 (9)	2 (17)	21 (8)	7 (15)	14 (7)
接種前1年間のFluワクチン接種歴※2					
接種した	27 (10)	3 (25)	24 (9)	4 (9)	20 (9)

※1 N抗体≧1 Unit/mLを示した時点以降は感染(+)に分類した。

※2 Fluワクチンの他は肺炎球菌ワクチンを接種したものが1例のみであった。

：S抗体価と発熱の関連性の解析対象

表 2. S 抗体価の分布

単位：Unit/mL

初回接種後週数	感染※	例数	幾何平均値	最小値	25%値	中央値	75%値	最大値
接種前	全体	270	0.5	0.4	0.4	0.4	0.4	3125
	(-)	262	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	3125
	(+)	8	197	28	129	224	425	646
	欠損	0						
4 w	全体	268	51	0.4	23	46	105	72000
	(-)	257	42	0.4	23	42	95	10039
	(+)	11	4939	48	3197	10241	21711	72000
	欠損	2						
8 w	全体	264	1415	0.4	786	1544	3001	436000
	(-)	252	1252	0.4	756	1487	2799	19828
	(+)	12	18438	2101	4353	11906	88996	436000
	欠損	6						
12 w	全体	260	1021	0.4	581	1075	2146	24562
	(-)	244	899	0.4	555	997	1902	14784
	(+)	16	7088	1267	3476	7310	17264	24562
	欠損	10						
24 w	全体	258	984	6	418	794	2007	58250
	(-)	212	615	6	345	648.05	1330	27285
	(+)	46	8576	11	5110	11539	22488	58250
	欠損	12						

※N抗体≧1 Unit/mLを示した時点以降は感染(+)に分類した。したがって感染(+)の例数は時点を追うごとに累積した。

：S抗体価と発熱の関連性の解析対象

表 3-1. 初回接種 8 週間における発熱の累積罹患率（解熱鎮痛剤 使用なし）

	解熱鎮痛剤 使用なし	初回接種24週後S抗体価　測定状況			
		欠損	測定あり	感染	
				(+)	(-)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全体	116	5	111	17	94
37.5℃以上の発熱 (+)	39 (34)	1 (20)	38 (34)	10 (59)	28 (30)
38.0℃以上の発熱 (+)	20 (17)	0 (0)	20 (18)	7 (41)	13 (14)

※N抗体≧1 Unit/mLを示した時点以降は感染(+)に分類した。

：S抗体価と発熱の関連性の解析対象

表 3-2. 初回接種 8 週間における発熱の累積罹患率（解熱鎮痛剤 使用あり）

	解熱鎮痛剤 使用あり	初回接種24週後S抗体価　測定状況			
		欠損	測定あり	感染	
				(+)	(-)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全体	154	7	147	29	118
37.5℃以上の発熱 (+)	119 (77)	4 (57)	115 (78)	24 (83)	91 (77)
38.0℃以上の発熱 (+)	93 (60)	3 (43)	90 (61)	18 (62)	72 (61)

※N抗体≧1 Unit/mLを示した時点以降は感染(+)に分類した。

：S抗体価と発熱の関連性の解析対象

表 4-1. 初回接種 8 週間における 37.5℃以上の発熱に対する、
S 抗体価高値のオッズ比と 95%信頼区間（解熱鎮痛剤 使用なし）

	N	37.5℃以上(+) n (%)	オッズ比（95%信頼区間）	
解析対象	94	28 (30)		
S抗体価				
低値（中央値未満）	56	12 (21)	1.00	
高値（中央値以上）	38	16 (42)	2.67	(1.08, 6.60)
p-値		0.03		

中央値：648.05 Unit/mL（初回接種 24 週後の S 抗体価が測定され、かつ、非感染であったもの 212 例の中央値）; p-値：尤度比カイ二乗検定
オッズ比：S 抗体価、性、年齢、喫煙習慣、飲酒頻度、群（接種ワクチンの組み合わせ）、接種前 1 年間の Flu ワクチン接種歴をモデル変数として、多変量ロジスティックモデルを検討した結果、モデル変数のいずれの組み合わせにおいても有意性を示さなかった。なお、ステップワイズ法により変数選択を行った結果、すべての変数が有意性を持たなかった。表には S 抗体価をモデル変数とした単変量モデルでの推定値を示した。

4-2. 初回接種 8 週間における 37.5℃以上の発熱に対する、
S 抗体価高値のオッズ比と 95%信頼区間（解熱鎮痛剤 使用あり）

	N	37.5℃以上(+) n (%)	オッズ比（95%信頼区間）	
解析対象	118	91 (77)		
S抗体価				
低値（中央値未満）	50	34 (68)	1.00	
高値（中央値以上）	68	57 (84)	2.44	(1.01, 5.86)
p-値		0.04		

中央値：648.05 Unit/mL（初回接種 24 週後の S 抗体価が測定され、かつ、非感染であったもの 212 例の中央値）; p-値：尤度比カイ二乗検定
オッズ比：S 抗体価、性、年齢、喫煙習慣、飲酒頻度、群（接種ワクチンの組み合わせ）、接種前 1 年間の Flu ワクチン接種歴をモデル変数として、多変量ロジスティックモデルを検討した結果、モデル変数のいずれの組み合わせにおいても有意性を示さなかった。なお、ステップワイズ法により変数選択を行った結果、すべての変数が有意性を持たなかった。表には S 抗体価をモデル変数とした単変量モデルでの推定値を示した。

表 5-1. 初回接種 8 週間における 38.0℃以上の発熱に対する、
S 抗体価高値のオッズ比と 95%信頼区間（解熱鎮痛剤 使用なし）

	N	38.0℃以上(+) n (%)	オッズ比（95%信頼区間）	
解析対象	94	13 (14)		
S抗体価				
低値（中央値未満）	56	6 (11)	1.00	
高値（中央値以上）	38	7 (18)	1.88	(0.58, 6.12)
p-値		0.29		

中央値：648.05 Unit/mL（初回接種 24 週後の S 抗体価が測定され、かつ、非感染であったもの 212 例の中央値）; p-値：尤度比カイ二乗検定
オッズ比：S 抗体価、性、年齢、喫煙習慣、飲酒頻度、群（接種ワクチンの組み合わせ）、接種前 1 年間の Flu ワクチン接種歴をモデル変数として、多変量ロジスティックモデルを検討した結果、モデル変数のいずれの組み合わせにおいても有意性を示さなかった。なお、ステップワイズ法により変数選択を行った結果、すべての変数が有意性を持たなかった。表には S 抗体価をモデル変数とした単変量モデルでの推定値を示した。

表 5-2. 初回接種 8 週間における 38.0℃以上の発熱に対する、
S 抗体価高値のオッズ比と 95%信頼区間（解熱鎮痛剤 使用あり）

	N	38.0℃以上(+) n (%)	オッズ比（95%信頼区間）	
解析対象	118	72 (61)		
S抗体価				
低値（中央値未満）	50	26 (52)	1.00	
高値（中央値以上）	68	46 (68)	1.93	(0.91, 4.10)
p-値		0.09		

中央値：648.05 Unit/mL（初回接種 24 週後の S 抗体価が測定され、かつ、非感染であったもの 212 例の中央値）; p-値：尤度比カイ二乗検定
オッズ比：S 抗体価、性、年齢、喫煙習慣、飲酒頻度、群（接種ワクチンの組み合わせ）、接種前 1 年間の Flu ワクチン接種歴をモデル変数として、多変量ロジスティックモデルを検討した結果、モデル変数のいずれの組み合わせにおいても有意性を示さなかった。なお、ステップワイズ法により変数選択を行った結果、群のみが有意性を示した。表には S 抗体価をモデル変数とした単変量モデルでの推定値を示した。