

当院における新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチン接種後の抗体価について

高松赤十字病院 検査部¹⁾, 血液内科²⁾

福長 遥香¹⁾, 中川 真帆¹⁾, 高坂 智則¹⁾, 三谷 隆¹⁾,
長町 健一¹⁾, 高杉 淑子²⁾, 大西 宏明^{1), 2)}

要 旨

コミナティ[®]筋注は mRNA を利用した初のワクチンであり, 医療従事者は先行して接種が開始された。今回, 当院では上記ワクチンを接種した医療従事者における抗体産生量を院内にて測定し検討した。対象者は, 当院にて接種を行った 1110 名中, 測定希望者 1057 名 (男性: 251 名, 女性: 806 名)。接種から採血の間隔の中央値は 35 日。また, 抗体検査と並行して任意の接種時の副反応に関するアンケート調査も実施した。結果として, 1 回だけの接種者を含む全員に陽性基準となるカットオフ値 15U/mL 以上の抗体価を認めた。2 回接種者 (1042 名) の中央値は 1218U/mL, 1 回だけの接種者の中央値は 69.3U/mL であり, 2 回接種によるブースター効果を認めた。2 回接種者においては, 若年および女性で有意に抗体価が高かった。接種時副反応に関して, 2 回目接種後に発熱症状を認めるものは抗体価が高く, 接種時の副反応の有無と抗体価の関連性が示唆された。

キーワード

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2), ワクチン, 抗体価, 副反応

はじめに

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は 2019 年 12 月に武漢にて発生後パンデミックとなり, 終息の一助となるべくワクチンが登場した。SARS-CoV-2 ワクチンである「コミナティ[®]筋注」は, SARS-CoV-2 スパイクタンパクの mRNA を脂質の膜で包んだ製品であり, 接種の 12 日後より予防効果が認められることが報告されている¹⁾。当院は 570 床ほどを有する県下の中核病院であり, 県内での COVID-19 患者発生後まもなくして受け入れも多数行ってきた。そのような状況下において, 2021 年 3 月より当院でも医療従事者を対象に先行接種が開始され, 5 月の時点で新規採用者を含めて接種が完了した。当時ワクチン接種による抗体価の情報は少なく, ワクチンによる抗体産生量および抗体産生に影響する因子を評価するため, 当院医療従事者を対象に, 2 回目

接種から約 1 か月後の SARS-CoV-2 に対する抗体価を測定することとなった。また, 接種時の副反応と抗体産生量の関連性を調査するため, 任意にて接種時の副反応の有無に関するアンケートを実施し, 検討を行った。

対 象

- ① 2021 年 3 月～5 月に当院にて先行接種を行った医療従事者 1110 名のうち, 抗体測定希望者 1057 名 (男性: 251 名, 女性 806 名)。内訳は, 1 回だけの接種者 15 名 (女性のみ), 2 回接種完了者 1042 名。年齢中央値は 40 歳。
- ② 抗体測定者に対し接種時の副反応に関する任意アンケートを配布し, 304 名 (男性: 84 名, 女性: 216 名, 男女不詳 4 名) の回答を得た。
①②に関連する年齢・性別構成を表 1 に示す。

表 1

抗体測定者分布

	20代	30代	40代	50代	60歳以上	合計
全員	265	266	270	195	61	1057
男性	64	74	56	35	22	251
女性（1回のみ接種者）	201（7）	192（5）	214（3）	160	39	806（15）

アンケート回答者分布

	20代	30代	40代	50代	60歳以上	合計
全員	68	73	84	60	19	304
男性	22	21	22	12	7	84
女性（1回のみ接種者）	46（3）	52（2）	60	46	12	216（5）
男女不詳			2	2		4

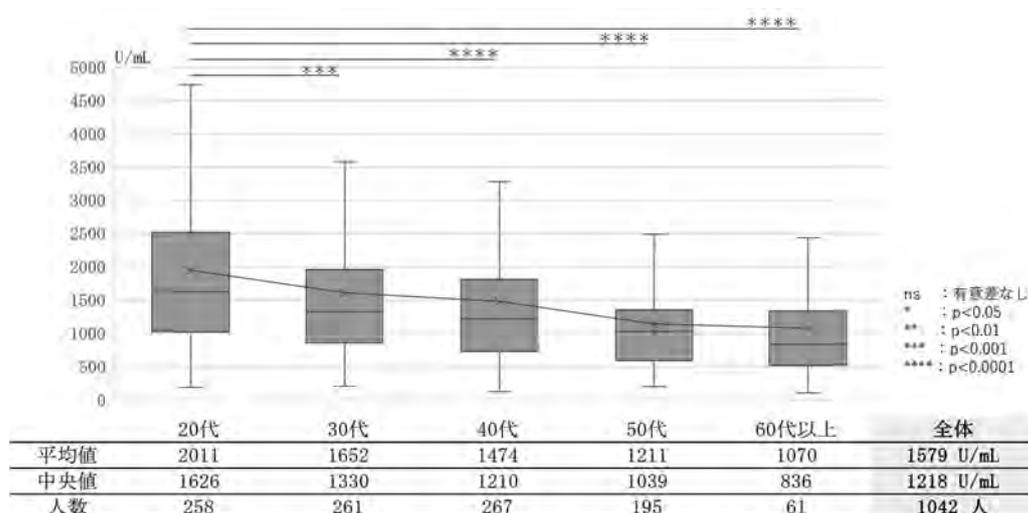


図 1 年代別抗体価分布（2回接種者）

方 法

- ① 測定試薬は Roche 社 Elecsys Anti-SARS-Cov-2 S を使用した。本試薬は測定上限が 250U/mL のため、検体測定は 20 倍希釈を通常とし、測定値が 300U/mL 以下であった場合には希釈なしの検体にて再測定を行った。判定方法は、中和抗体試験での一致率²⁾より、15 U/mL をカットオフ値として採用した。ワクチン接種後からの間隔は、コミナティ[®] 2 回目接種後より約 30 日を目安に設定し、接種状況により中央値 35 日（7 日～60 日）であった。
- ② ワクチン接種の副反応に関する任意アンケート内容は、年齢・性別・抗体測定値に加え、厚生労働省が副反応調査の際に分類した所見として、全身症状 3 種（発熱・倦怠感・頭痛）、局所症状 6 種（発赤・腫脹・硬結・疼痛・熱感・

痒み）の計 9 症状に関して調査した。なお、発熱は 37.5℃ 以上～38℃ 未満を軽度、日常生活に支障の出た症状および発熱は 38℃ 以上を中等症以上と定義した。

①②のいずれも統計解析はノンパラメトリック検定である Mann-Whitney の U 検定にて行い、異なるグループ間の統計学的有意差は $P < 0.05$ として定義した。データは四分位範囲の中央値として表示する。

結 果

- ① 2 回接種完了者 1042 名の年代別抗体価分布図を図 1 に示す。全体の中央値：1218 U/mL、平均値：1579 U/mL であり、年代別に比較すると、20 代は他の年代群と比較していずれに対しても統計学的有意差をもって高値であった。

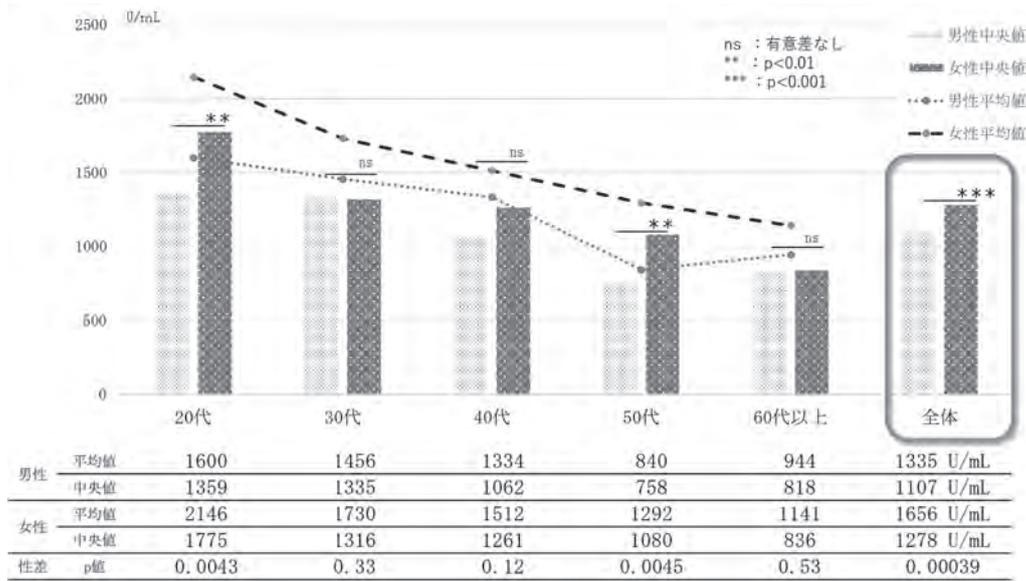


図2 男女年代別抗体価中央値比較（2回接種者）

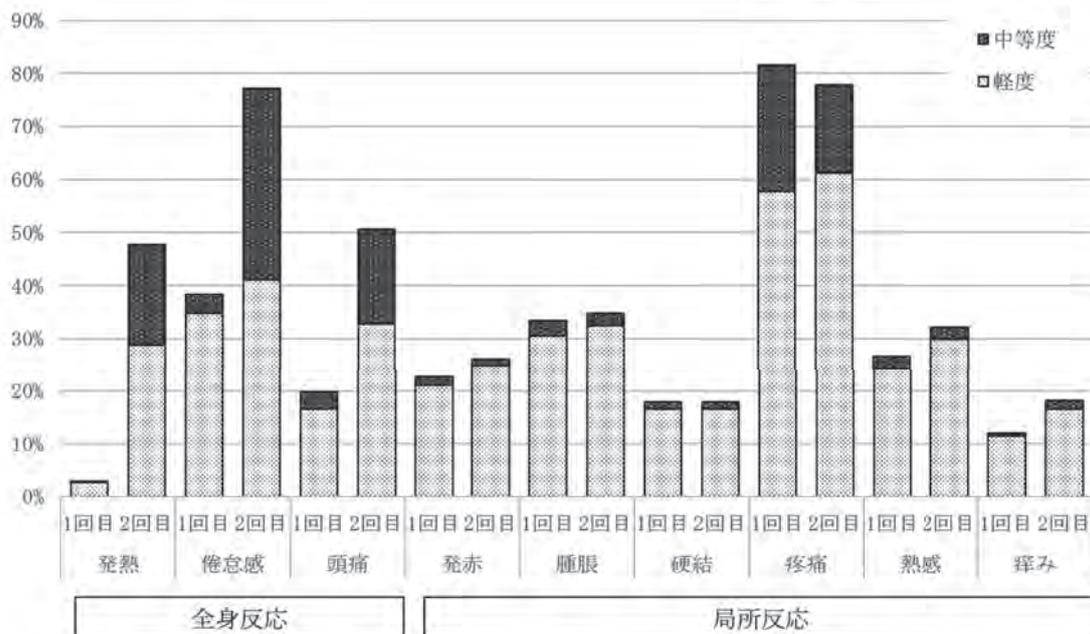


図3 ワクチン接種後副反応の出現率

さらに性差を加えて検討したものを図2に示す。全体として男性より女性で高値（男性：1107，女性：1278， $P = 0.00039$ ）となったが、各年代群では20代（男性：1359，女性：1775， $P = 0.0043$ ）と50代（男性：758，女性：1080， $P = 0.0045$ ）でのみ男女差を認めた。

1回接種のみの接種者は女性のみであり、抗体価は中央値：69 U/mLであった。2回接種者は、1回目接種者と比較してブースター効果を認める結果となった。

② ワクチン接種後の副反応に関するアンケート

結果を図3に示す。全身症状である「発熱・倦怠感・頭痛」は、2回目接種時に増加しているが、局所症状は出現率に差を認めない。図には示していないが、解熱鎮痛薬の使用は、1回目接種時が4%であったのに対し、2回目接種時は52%であった。

ワクチン2回目接種後の発熱の有無による抗体価の分布を図4に示す。2回目接種後に発熱を認める群で有意に抗体価が高かった。

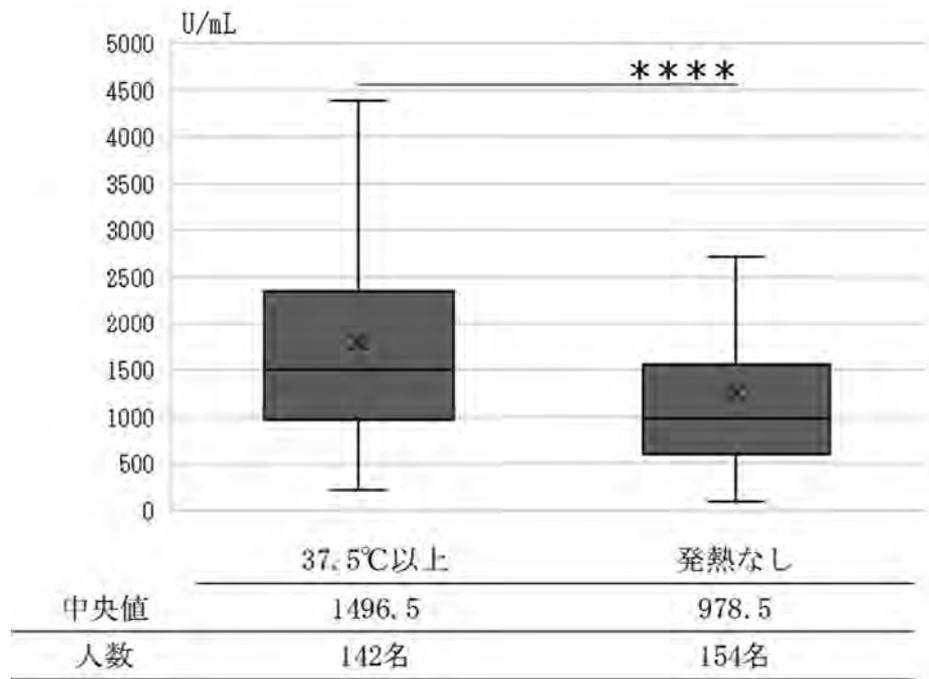


図4 発熱の有無による抗体価

考 察

COVID-19 終息への目処がいまだたっていない中、コミナティ[®]をはじめとするワクチンが開発された。医療従事者は感染リスクが高い職種であり、基本的な感染対策に加えてワクチン接種は重要な感染防御の1つであると考えられる。とりわけ当院のような中核病院においては、COVID-19患者と接する機会は多く、ワクチン接種による十分な抗体価が獲得できているかの関心は高かった。また、ワクチン接種による副反応も各個人で様々であり、症状出現の差異による抗体獲得への影響を危惧する声も多く認めていた。

コミナティ[®]接種後の抗体価に関して、当院での結果は若年者および女性で高値との結果になったが、日本国内における他施設においても同様の性差および年代間差を認める報告がなされている^{3), 4)}。今回のコミナティ[®]だけでなく、インフルエンザワクチンを含む他のワクチンに関して、女性は大きな反応原性を有することが示唆されており^{5), 6)}、加齢による免疫応答の減衰がワクチン接種後の抗体獲得に影響していることも報告されている。今回 mRNA を用いたワクチンにおいても、他のワクチン同様に免疫応答の差による男女差および年代間差を認めたものとする。

ワクチン接種後の副反応は、厚生労働省のコホート調査⁷⁾および Fernando らによる報告¹⁾と

同様であり、全身症状は接種2回目で多く認めていた。これはワクチン接種による免疫応答の正常反応といえる。ワクチン接種後の副反応の有無と抗体価の関連性について、Kawasuji らの報告⁴⁾および Debes らによる報告⁸⁾においても当院同様に発熱の有症状者で抗体価が高い傾向を認めている。しかしながら、副反応が認められなかったものでも十分な抗体価を獲得しており、mRNA ワクチンによる強力な免疫応答が起こっているものと推察される。

おわりに

今回、mRNA を用いた初のワクチンであったが、当院においては抗体獲得100%であった。抗体獲得には年齢や性差の影響を受けていたが、それでも十分量の抗体産生量であった。今回の抗体価が感染防御や重症化予防にどの程度寄与するかは不明であるが、医療従事者として通常より感染リスクが高い状況における抗体獲得値は、少なからず職員の安心感につながったのではないかと考える。今後抗体価の低下や変異株流行によるワクチン効果の減弱が予想されるため、ワクチン接種のみに頼らず、基本的な感染対策が重要である。

(倫理的配慮)

抗体測定に伴い、測定希望者に対しては測定値を本研究に使用する旨の同意を得た。

尚, 本研究は高松赤十字病院の倫理委員会にて承認を得ている。(承認番号: 21-012)

●文献

- 1) Fernando P. Polack, Stephen J. Thomas, Nicholas Kitchin, et al: Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine: *N Engl J Med* ; 383 : 2603-2615, 2020.
- 2) Roche 社 Elecsys Anti-SARS-Cov-2 S RUO 添付文書
- 3) Takahiro Kageyama, Kei Ikeda, Shigeru Tanaka, et al: Antibody responses to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in 2,015 healthcare workers in a single tertiary referral hospital in Japan: *Clin Microbiol Infect.* ; 27 (12) : 1861. e1-1861. e5, 2021.
- 4) Hitoshi Kawasuji, Yoshitomo Morinaga, Hideki Tani, et al: Functional and quantitative evaluation of BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccine-induced immunity: doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.26.21257884> (preprint)
- 5) Klein SL, Marriott I, Fish EN et al: Sex-based differences in immune function and responses to vaccination: *Trans R Soc Trop Med Hyg.* ; 109 (1) : 9-15, 2015.
- 6) Fischinger S, Boudreau CM, Butler AL et al: Sex differences in vaccine-induced humoral immunity: *Immunopathol.* ; 41 (2) : 239-249, 2019.
- 7) 厚生労働省コホート調査 健康観察日誌集計の中間報告(3)
- 8) Amanda K Debes, Shaoming Xiao, Elizabeth Colantuoni et al: Association of Vaccine Type and Prior SARS-CoV-2 Infection With Symptoms and Antibody Measurements Following Vaccination Among Health Care Workers: *JAMA Intern Med.* 2021 Dec 1 ; 181 (12) : 1660-1662, 2021.