

〈原 著〉

医療従事者における BNT162b2 ワクチン接種後の SARS-CoV-2 抗体調査

大西 新介¹⁾・山崎 晃憲²⁾・菊池 航紀³⁾
嶋村昌之介⁴⁾・菅谷 文子⁵⁾・安保 義恭⁶⁾

SARS-CoV-2 Antibody Status after the BNT162b2 Vaccine in Healthcare Workers

Shinsuke ONISHI¹⁾, Akinori YAMAZAKI²⁾, Koki KIKUCHI³⁾,
Yoshinosuke SHIMAMURA⁴⁾, Fumiko SUGAYA⁵⁾ and Yoshiyasu ANBO⁶⁾

¹⁾Department of Emergency Medicine, Teine Keijinkai Hospital, ²⁾Department of Pharmacy, Teine Keijinkai Hospital,
³⁾Department of Infectious Diseases, Teine Keijinkai Hospital, ⁴⁾Department of Nephrology, Teine Keijinkai Hospital,
⁵⁾Department of Respiratory Medicine, Teine Keijinkai Hospital, ⁶⁾Department of Surgery, Teine Keijinkai Hospital

(2021 年 8 月 20 日受付・2021 年 10 月 22 日受理)

要 旨

COVID-19 に対する BNT162b2 ワクチン接種後の医療従事者における SARS-CoV-2 抗体保有状況を調査した。当院職員 307 名を対象にワクチン 2 回接種 2 週後に Wondfo SARS-CoV-2 Antibody Test による迅速定性検査を行った。結果はラインの色の強さにより 0 から 5 のスコアリングで判定した。既感染者 14 例のうち 12 例 (85.7%)、未感染者 293 例中 67 例 (22.9%) がスコア 5 を呈していた。スコア 5 を予測する因子としては既感染および接種後発熱が有意であり調整オッズ比はそれぞれ 19.6 (95%CI, 4.97-131), 2.6 (95%CI, 1.31-4.88) であった。一部検体は ELISA 法により抗スパイク蛋白抗体価を測定し、最終的に 307 例中 306 例 (99.7%) において抗体保有が確認された。本研究以前に施行したワクチン接種前、1 回接種後の抗体検査結果も含めて解析を行った。定性検査のスコアが高いほど抗体価は高値であった。ワクチン前後の抗スパイク蛋白抗体価の平均値は、未感染者の 2 回接種後が 7819 ± 3822 AU/mL、既感染者の接種前が 1132 ± 1007 AU/mL、既感染者の 1 回接種後が 18070 ± 4183 AU/mL、既感染者の 2 回接種後が 30206 ± 9740 AU/mL であり、いずれの組み合わせにおいても $p < 0.01$ で有意差が認められた。

Key words : COVID-19, SARS-CoV-2, ワクチン, 抗体, ラテラルフロー法

序 文

2020 年 1 月より国内でも報告された COVID-19 は、世界中で猛威を振るい日常生活や経済活動に大きな影響を与えてきた。このような背景で開発された mRNA ワクチンは 2 回接種によって 90% を越える発症予防効果が報告され^{1,2)}、COVID-19 対策の要として現在国際的に接種が進められている。日本国内においても 2021 年 2 月より医療従事者を対象に先行そして優先接種が始まり、順次その対象者が広げられてきている。一方で、既感染

者もウイルスに対する免疫を獲得していると考えられている³⁾ が、既感染者に対するワクチン接種の必要性や望ましい回数などはまだ十分に分かっていない。また、ワクチン接種後の効果の持続期間については、早期に接種が開始された欧米においても調査中の段階である^{4,5)}。SARS-CoV-2 のエンベロップ上に存在するスパイク蛋白は S1 と S2 のサブユニットに分かれるが、このうち S1 は受容体結合ドメインを有している⁶⁾。このスパイク蛋白は中和抗体の標的と考えられており、中和抗体保有が SARS-CoV-2 感染に対する免疫防御として重要と報告されていることから、ワクチン接種後の個人の効果判定として抗スパイク蛋白抗体の保有状況が注目されている⁷⁻⁹⁾。当院は 2020 年春より COVID-19 の受け入れ病院

¹⁾手稲溪仁会病院救急科, ²⁾手稲溪仁会病院薬剤部, ³⁾手稲溪仁会病院感染症科, ⁴⁾手稲溪仁会病院腎臓内科, ⁵⁾手稲溪仁会病院呼吸器内科, ⁶⁾手稲溪仁会病院外科

として多数の症例を診療してきた中で複数の医療従事者の感染も経験したため、ワクチン施行以前にも医療従事者の抗体保有状況の調査を施行していた。2021年3月からは当院においても mRNA ワクチンである BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) を用いたワクチン接種を始めた。同ワクチンは通常3週間の間隔で合計2回の筋肉注射により接種されるため、この2回目接種に合わせて医療従事者の抗スパイク蛋白抗体の保有状況の調査を開始した。抗体保有状況の推移を確認するために接種開始から1年間を調査期間としている。今回はその初回となるワクチン2回目接種約2週後の抗体保有状況に関する中間解析結果を報告する。

方 法

【研究デザインと対象】

本研究は一施設の医療従事者に対する前向き観察研究として2021年4月より2022年3月までの期間で施行中である。対象者は2021年4月初旬に2回目のBNT162b2を用いたワクチン接種が終了予定の当院の職員とし、COVID-19感染歴のある職員およびSARS-CoV-2への暴露の可能性の高い部門の勤務者を中心に募集を行った。既感染の定義としては核酸検出検査もしくは抗原定量検査によりCOVID-19と診断された既往があるものとした。このうち文書同意の得られた合計307名に調査を開始した。研究参加者に対しワクチン2回目接種約2週間において採血を施行し、抗体の保有率の調査を開始した。なお、抗体の維持期間について調査するために初回接種より3か月後、6か月後、9か月後、12か月後に同様に採血を施行し、抗体保有状況の推移について調査を行う計画である。本研究に用いた迅速定性試験の精度の分析、一部の検体に対する定量検査の結果の推移についても研究対象とした。研究参加者の基礎的な情報(年齢・性別・既往歴・薬剤使用歴・COVID-19の既感染の有無・ワクチン接種後の副反応情報など)は診療録、アンケート調査から収集した。ワクチン接種後の副反応については、2回接種後48時間以内に発生した注入部の疼痛・発赤・腫脹、頭痛、倦怠感、全身筋肉痛、全身関節痛、嘔気嘔吐、悪寒、38度以上の発熱についての情報を用いた。

本研究の予備調査として、本研究参加者のうちワクチン初回接種後から2回目接種までの期間において同意が得られた職員31名を対象に初回接種後の採血検体を用い全血、血清による定性検査に加え血清による定量検査を施行した。また、本調査に先立ち2021年1月(ワクチン投与前)に当院職員の抗体保有調査を施行した際に既感染者を中心に21名に抗体の定量検査を施行した。これらの結果は、迅速定性検査の検証、定量検査の結果の推移についての分析の対象に含めた。

本研究は Helsinki 人権宣言に基づき個人情報保護に

も十分留意したうえで、手稲溪仁会病院倫理委員会の承認を得て行われた(承認番号2-012005-00)。

【SARS-CoV-2 抗体測定】

抗体の測定はまず全血を採取し Wondfo SARS-CoV-2 Antibody Test (Wondfo Biotech, Guangzhou, China) を用いて施行した。本テストは lateral flow method を用いた15分で判定可能な迅速定性検査であり、SARS-CoV-2のスパイク蛋白のS1サブユニットに対するIgGおよびIgMを検出する。ELISA法に比較して一致率91.5%、カッパ係数0.83と高い診断性能であることが報告されている¹⁰⁾。指先の穿刺による少量の全血で実施可能であるが、全血のみでは検出感度が低下することが予備調査で判明していたため、全血で陰性であった場合には肘静脈からの採血も施行し血清での再判定を行った。本検査では結果がコントロールラインとテストラインの2本で表示されるが、このテストラインの色の強さにより、以下のように0-5の6段階にスコアで評価を行った。コントロールラインと同等もしくはそれ以上に強く表示された場合は5(強陽性)、容易にテストラインが確認されるがコントロールラインよりは弱く表示された場合は4(中等度陽性)、非常に薄く注意深い観察によってのみテストラインが確認できるものは3(弱陽性)とした。全血ではテストラインが全く確認されないケース(全血陰性)は血清で再判定を行った。容易にテストラインが確認できた場合は2(血清中等度陽性)、非常に薄く注意深い観察でのみテストラインが確認できるものが1(血清弱陽性)、血清でも全くテストラインが確認できない0(血清陰性)として評価した。参加者を部署ごとにグループ分けし、グループごとに定められた1名の責任者が目視で定性検査、スコアリングの判定を行った。

研究者が必要と判断した一部の血清検体に対してELISA法を用いた定量検査を施行した。ELISA法はCELLSPECT社のCOVID-19 Human IgG ELISAキット(Spike Protein)を用いて抗スパイク蛋白抗体の抗体価を評価した。

【統計】

抗体の保有状況については、既感染者と未感染者の比較を行った。また、定性検査におけるスコア5(強陽性)とスコア4以下の背景因子の比較を行った。名義変数の比較にはFisherの正確検定を行い、連続変数の検定には2群間ではt検定もしくはWilcoxon順位和検定、3群以上では一元配置分散分析および多重比較検定としてBonferroni法を行った。また、スコア5(強陽性)を予測する因子についてロジスティック回帰分析を行った。説明変数としては過去の報告¹¹⁾でワクチン後のSARS-CoV-2抗体産生に影響があるとされる年齢、性別、既感染の有無を採用し、これらに単変量解析において $p < 0.1$ で有意差が認められた因子を加えて解析し調整オッズ比

表 1 参加者の背景因子

背景因子	全体 N=307	未感染者 N=293	既感染者 N=14	p 値
性別				>0.9
女性	185 (60%)	176 (60%)	9 (64%)	
男性	122 (40%)	117 (40%)	5 (36%)	
年齢	37 (11)	38 (11)	30 (8)	0.006
免疫抑制剤の使用	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0 (0%)	>0.9
ステロイドの使用	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0 (0%)	>0.9
糖尿病	4 (1.3%)	4 (1.4%)	0 (0%)	>0.9
迅速検査の結果				
スコア	4 (4, 5)	4 (4, 4)	5 (5, 5)	<0.001
ワクチン副反応				
局所の疼痛	279 (91%)	266 (91%)	13 (93%)	>0.9
局所の発赤	8 (2.6%)	8 (2.7%)	0 (0%)	>0.9
局所の腫脹	59 (19%)	55 (19%)	4 (29%)	0.3
頭痛	137 (45%)	129 (44%)	8 (57%)	0.4
筋肉痛	63 (21%)	58 (20%)	5 (36%)	0.2
関節痛	73 (24%)	66 (23%)	7 (50%)	0.026
嘔気	38 (12%)	37 (13%)	1 (7.1%)	>0.9
悪寒	109 (36%)	102 (35%)	7 (50%)	0.3
38.0 度以上の発熱	55 (18%)	50 (17%)	5 (36%)	0.14

数 (%), 平均 (標準偏差) もしくは中央値 (25%, 75%) で表記
群間比較は Fisher 正確検定, Welch の t 検定, Wilcoxon 順位和検定を適宜使用

を算出した。次に Wondfo SARS-Cov-2 Antibody Test (以下迅速定性検査) のスコア判定における妥当性を調査した。この分析においては、ワクチン接種以前に施行した職員対象の抗体検査のうち ELISA 法での評価を施行した 9 名のデータ、ワクチン 1 回接種後に予備調査を行った 31 例のデータも合わせ合計 84 例のデータを分析に用いた。スコア 2 以下 (全血陰性) の人数が少なかったためにこれらはまとめて、4 段階のスコアで評価を行った。各スコアに対する予想される抗スパイク蛋白抗体価 (以下抗体価) については対数正規分布を仮定し、各スコアをダミー変数とした ANOVA model を用いてベイズ解析を行った。ベイズ解析には、弱情報事前分布のもとで繰り返し数を 2000、バーンイン期間を 1000 とした Markov chain Monte Carlo 法 (以下 MCMC 法) を 4 チェーン施行し、幾何平均、50%、90% のベイズ予測区間を求めた。統計処理は R version 4.1.0 を用いて行い、 $p < 0.05$ を有意差として判断した。ベイズ解析には rstan パッケージ、brms パッケージを用いた。

結 果

307 名の参加者のうち、PCR もしくは抗原定量検査で判明している既感染者は 14 名であった。参加者の背景因子および、ワクチン接種における副反応の状況について表 1 に示す。ワクチン 2 回接種後の抗体定性検査において、スコア 0 が 2 例、スコア 1 が 1 例、スコア 2 が 0 例、スコア 3 が 3 例、スコア 4 が 223 例、スコア 5 が

79 例であった (図 1)。スコア 0 を呈した 2 例はどちらも免疫抑制剤かつステロイドを内服中のケースであった。この 2 例は ELISA 法において抗体価がそれぞれ 0 AU/mL, 511 AU/mL であることが確認され、307 名中 306 名が抗体を獲得し抗体保有率は 99.7% であった。

スコア 5 (強陽性) とスコア 4 以下の比較を表 2 に示す。単変量解析では既感染であること、ワクチン接種後の 38 度以上の発熱のみ有意差が認められた。この結果をもとに年齢、性別、既感染の有無、ワクチン接種後の 38 度以上の発熱を説明変数としたロジスティック回帰分析を施行したところ、既感染の有無とワクチン接種後の 38 度以上の発熱の調整オッズ比はそれぞれ 19.6 (95% CI, 4.97-131), 2.55 (95% CI, 1.32-4.88) であった。

次に、ワクチン接種前、1 回接種後の調査を含めて、迅速定性検査および ELISA 法による定量検査の結果がいずれも既知である 84 例のデータを用いて今回の迅速定性検査におけるスコアリングの妥当性の調査を行った。スコア 2 以下 (全血陰性) 14 例、スコア 3 の 14 例、スコア 4 の 27 例、スコア 5 の 29 例で分析を行った。結果を図 2 に示す。抗体価の平均値 (\pm 標準偏差) はスコア 2 以下で 541 ± 272 AU/mL, スコア 3 で 3171 ± 3423 AU/mL, スコア 4 で 9183 ± 6837 AU/mL, スコア 5 で 21167 ± 10576 AU/mL であった。

ベイズ法で求めたスコアごとの抗体価の推定値を幾何平均値、50% 予測区間、90% 予測区間で表すとスコア 0-2 で 342 (50%PI, 172-703; 90%PI, 62-1951), スコア

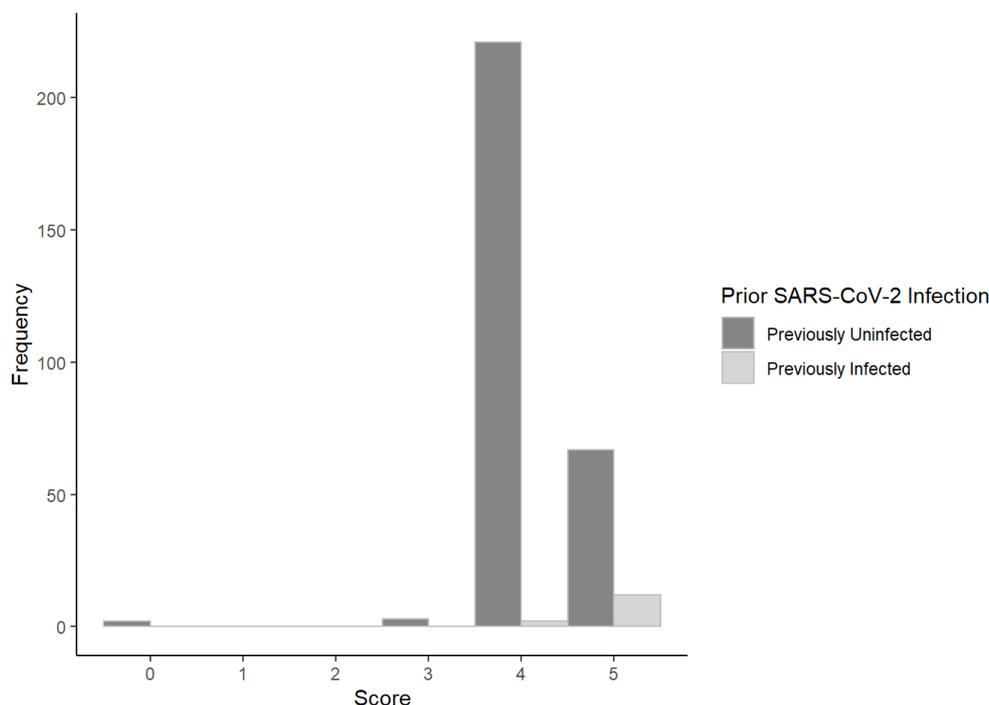


図1 迅速検査におけるスコア

表2 迅速検査で強陽性（スコア5）を予測する因子の解析

	単変量解析			多変量解析		
	スコア4以下 N=228	スコア5 N=79	p値	オッズ比	95% 信頼区間	p値
性別						
女性	132 (58%)	53 (67%)				
男性	96 (42%)	26 (33%)	0.2	0.70	0.39-1.24	0.2
年齢	38 (11)	36 (10)	0.4	1.00	0.98-1.03	0.7
過去の SARS-CoV-2 罹患						
未感染	226 (99%)	67 (85%)				
既感染	2 (0.9%)	12 (15%)	<0.001	19.6	4.97-131	<0.001
免疫抑制剤の使用	3 (1.3%)	0 (0%)	0.6			
ステロイドの使用	3 (1.3%)	0 (0%)	0.6			
糖尿病	3 (1.3%)	1 (1.3%)	>0.9			
ワクチン副反応						
局所の疼痛	210 (92%)	69 (87%)	0.3			
局所の発赤	5 (2.2%)	3 (3.8%)	0.4			
局所の腫脹	39 (17%)	20 (25%)	0.14			
頭痛	101 (44%)	36 (46%)	0.9			
筋肉痛	45 (20%)	18 (23%)	0.6			
関節痛	52 (23%)	21 (27%)	0.5			
嘔気	25 (11%)	13 (16%)	0.2			
悪寒	77 (34%)	32 (41%)	0.3			
38.0度以上の発熱	31 (14%)	24 (30%)	0.002	2.55	1.32-4.88	0.005

数 (%) もしくは平均 (標準偏差) で表記

単変量解析には Fisher 正確検定, Welch の t 検定を使用

3 で 1833 (50%PI, 908-3791 ; 90%PI, 323-10376), スコア4で7438(50%PI, 3776-15210 ; 90%PI, 1346-40621),

スコア5で18613 (50%PI, 9345-37768 ; 90%PI, 34030-101784) であった。

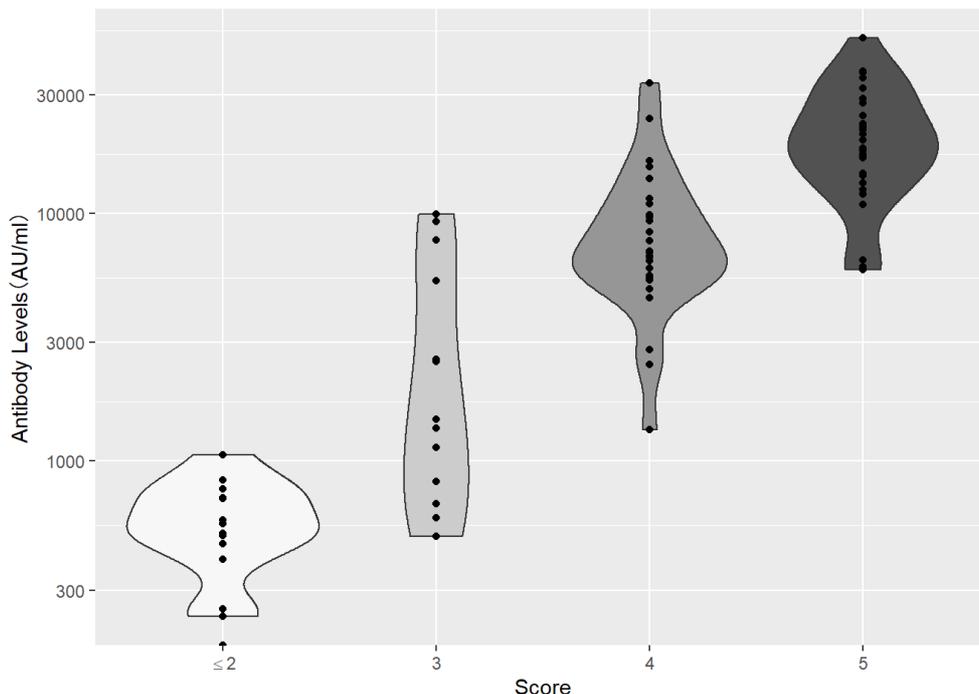


図2 迅速検査のスコアと抗体価

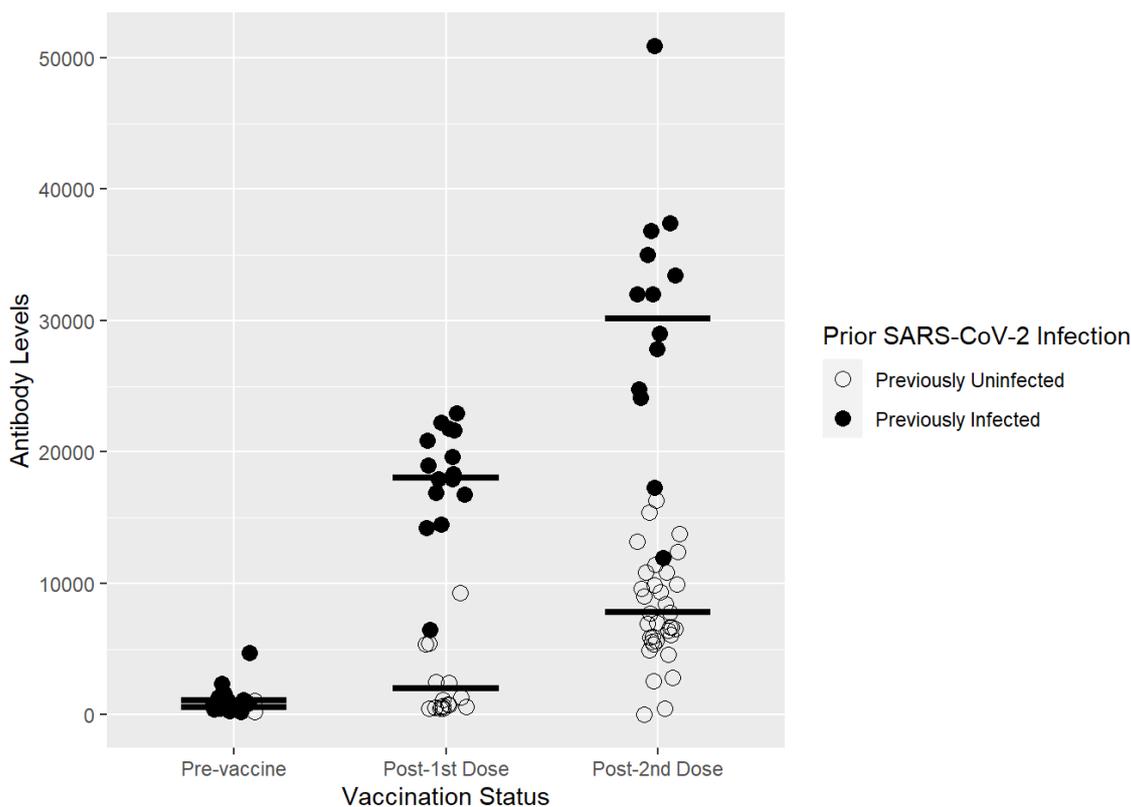


図3 過去のSARS-CoV-2罹患とワクチン後抗体価

ワクチン接種前後の抗体価を図3に示す。未感染者におけるワクチン接種前2例，ワクチン1回接種後16例，ワクチン2回接種後34例，および既感染者にお

けるワクチン接種前34例，ワクチン1回接種後15例，ワクチン2回接種後13例のデータである。データの少ない未感染者におけるワクチン接種前2例を除外した5群

で検討した。未感染者における1回接種後の抗体価(A)は 2059 ± 2516 AU/mL、未感染者における2回接種後の抗体価(B)は 7819 ± 3822 AU/mL、既感染者における接種前の抗体価(C)は 1132 ± 1007 AU/mL、既感染者における1回接種後の抗体価(D)は 18070 ± 4183 AU/mL、既感染者における2回接種後の抗体価(E)は 30206 ± 9740 AU/mLであり、群間差は分散分析で有意であった。多重比較においては抗体価の低かった(A)と(C)すなわち「未感染者における1回接種後と既感染者における接種前」の組み合わせ($p=1$)を除き、その他の全ての組み合わせ、すなわち(A)と(B)、(A)と(D)、(A)と(E)、(B)と(C)、(B)と(D)、(B)と(E)、(C)と(D)、(C)と(E)、(D)と(E)において $p < 0.01$ の有意差が確認された。

考 察

本研究により、BNT162b2 ワクチンの2回接種後の2週後には病院職員307例中306例の99.7%において抗スパイク蛋白抗体が得られていることが分かった。この306例中、迅速定性検査のみで305例(99.7%)の陽性が確認されており、ワクチン接種後の抗体の定性評価として十分有用であると考えられた。迅速定性検査で陰性となった2例はいずれも免疫抑制剤かつステロイドを内服中であり、このうち定量検査で陽性であった1例も抗体価が511 AU/mLと低かったことから迅速定性検査の検出感度以下であったと考えられる。医療従事者対象の調査であるため、免疫抑制傾向(免疫抑制に関する疾患や薬剤の使用)に該当する症例は少数(免疫抑制剤かつステロイド使用が3例、糖尿病既往が4名)であり、同様の病態がワクチン後の抗体獲得に与える影響については今回の調査では不明であるが、少なくとも免疫抑制傾向のない症例においては全例において抗体獲得が得られていた。本研究においては、ワクチン接種後の既感染者は未感染者に比較して迅速定性検査における強陽性(スコア5)をより多く呈していることが確認された。さらにベイズ解析を行い迅速定性検査における高いスコアは高い抗体価を反映していることが確認でき、先行研究からの報告の通り既感染者は未感染者に比べてワクチン接種後の抗体価が高いという傾向を表していると考えられる^{9,12)}。定量検査の結果からもこの傾向は明らかであり、未感染者のワクチン2回接種後よりも既感染者のワクチン1回接種後のほうが高い抗体価が得られていた。また、既感染者はワクチン2回接種後にワクチン1回接種後と比しさらに抗体価が高くなることも確認された。既感染者に必要なワクチン接種の回数も議論が分かれているが、2回接種により抗体価がさらに高くなるという今回の調査結果から考えると既感染者においても接種を繰り返すことは有益である可能性が示唆された。COVID-19に対

する感染予防に必要な抗体価についてはまだ判明していない。当院においても、既感染かつワクチン接種前の職員1名(抗体価710 AU/mL)および、ワクチン2回接種1か月後の職員1名(抗体定性で中等度陽性:スコア4)がいずれも軽症ではあるがCOVID-19に罹患しており、抗体の有無のみでは感染予防の判断に十分ではないと考えられる。今後の研究により変異株も含めた感染予防、発症予防、重症化予防に必要な抗体価がそれぞれ判明すれば、抗体検査はワクチン接種の効果判定のみならず、今後のワクチンの定期接種の必要性やその間隔についての決定にも有用となる可能性がある。

本研究ではワクチン接種後の発熱も迅速定性検査における強陽性を予測する因子であった。Perezらは麻疹を含むワクチン接種後の発熱は年齢に独立して強い抗体反応を生じると報告しており、発熱が抗体産生へとつながる自然免疫、細胞性免疫反応のマーカーであるという説を支持している¹³⁾。SARS-CoV-2 ワクチンにおいても同様の機序が影響している可能性が考えられる。

本研究にはいくつかの限界がある。まず、今回の研究には22歳から66歳までの医療従事者が参加したが、平均年齢は37.2歳であり比較的若年者が多い集団であった。このため、高齢者においても同様の結果が得られるかは不明である。次に、対象者のサンプリングは無作為ではなく、COVID-19の既感染者およびSARS-CoV-2への暴露の強い部門の職員を中心に募集を行ったため、選択バイアスが避けられなかった。ただし、既感染者については今回層別解析もしくは多変量解析を施行してその影響は調整済みであることから、本研究の結果に大きな影響はきたしていないと考えている。次に、職員の既感染者のうち罹患中に酸素投与を要したものはなく、全例が軽症もしくは無症状であった。重症度が高いほど感染後の抗体産生が多いことが報告されている¹⁴⁾ため、今回の結果は既感染者全体を代表するものではない。迅速定性検査の判定、スコアリングについては院内の各部署でグループ分けし責任者を決めて施行したが、責任者間の一致は検討しておらず視力や判断の個人差が結果のばらつきに影響している可能性はある。判定者を限定することでより精度の高い結果が出た可能性はあるが、迅速定性検査が臨床現場や個人で広く用いられた場合は同様に判定者の個人差によるばらつきが発生することが予想される。このため、今回のスコアリングから予測された抗体価についてのやや広いベイズ予測区間は日常臨床を反映した結果であると考えている。

結 語

BNT162b2 ワクチンにより病院職員の99.7%において抗スパイク蛋白抗体が得られていることが分かった。迅速定性検査を使用したスコアリングにより抗体価を予

測することが可能であり、ワクチン2回接種後においても、既感染者は未感染者に比べより高い抗体価を有すると考えられた。

謝 辞：本研究においては株式会社三和化学研究所より迅速定性検査試薬の提供、ELISAによる抗体価の測定につきましてご協力いただきました。調査の実施には手稲溪仁会病院看護部の皆様にご尽力いただきました。この場を借りて深く御礼申し上げます。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, *et al.*: BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med* 2021; 384: 1412-23.
- 2) Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, *et al.*: Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383: 2603-15.
- 3) Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth A, Hatch SB, *et al.*: Antibody status and incidence of SARS-CoV-2 infection in health care workers. *N Engl J Med* 2021; 384: 533-40.
- 4) Widge AT, Rouphael NG, Jackson LA, Anderson EJ, Roberts PC, Makhene M, *et al.*: Durability of responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccination. *N Engl J Med* 2021; 384: 80-2.
- 5) Doria-Rose N, Suthar MS, Makowski M, O'Connell S, McDermott AB, Flach B, *et al.*: Antibody persistence through 6 months after the second dose of mRNA-1273 vaccine for covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384: 2259-61.
- 6) Focosi D, Maggi F: Neutralising antibody escape of SARS-CoV-2 spike protein: Risk assessment for antibody-based Covid-19 therapeutics and vaccines. *Rev Med Virol* 2021; doi: 10.1002/rmv.2231. Online ahead of print.
- 7) Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, *et al.*: Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2021; 27: 1205-11.
- 8) Levi R, Azzolini E, Pozzi C, Ubaldi L, Lagioia M, Mantovani A, *et al.*: One dose of SARS-CoV-2 vaccine exponentially increases antibodies in individuals who have recovered from symptomatic COVID-19. *J Clin Invest* 2021; 131(12): e149154. doi: 10.1172/JCI149154.
- 9) Bradley T, Grundberg E, Selvarangan R, LeMaster C, Fraley E, Banerjee D, *et al.*: Antibody responses after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *N Engl J Med* 2021; 384: 1959-61.
- 10) Basgalupp S, dos Santos G, Bessel M, Garcia L, de Moura AC, Rocha AC, *et al.*: Diagnostic Properties of Three SARS-CoV-2 Antibody Tests. *Diagnostics* 2021; 11: 1441.
- 11) Wei J, Stoesser N, Matthews PC, Ayoubkhani D, Studley R, Bell I, *et al.*: Antibody responses to SARS-CoV-2 vaccines in 45,965 adults from the general population of the United Kingdom. *Nat Microbiol* 2021; 6: 1140-9.
- 12) Manisty C, Otter AD, Treibel TA, McKnight Á, Altmann DM, Brooks T, *et al.*: Antibody response to first BNT162b2 dose in previously SARS-CoV-2-infected individuals. *Lancet* 2021; 397: 1057-8.
- 13) Perez SC, Bureau A, Serres GD: Post-immunisation fever and the antibody response to measles-containing vaccines. *Epidemiol Infect* 2018; 146(12): 1584-92.
- 14) Imai K, Kitagawa Y, Tabata S, Kubota K, Nagura-Ikeda M, Matsuoka M, *et al.*: Antibody response patterns in COVID-19 patients with different levels of disease severity in Japan. *J Med Virol* 2021; 93: 3211-8.

[連絡先：〒006-8555 北海道札幌市手稲区前田1条12丁目1番40号
手稲溪仁会病院救急科 大西新介
E-mail: ohnishi-sh@keijinkai.or.jp]

SARS-CoV-2 Antibody Status after the BNT162b2 Vaccine in Healthcare Workers

Shinsuke ONISHI¹⁾, Akinori YAMAZAKI²⁾, Koki KIKUCHI³⁾,
Yoshinosuke SHIMAMURA⁴⁾, Fumiko SUGAYA⁵⁾ and Yoshiyasu ANBO⁶⁾

¹⁾*Department of Emergency Medicine, Teine Keijinkai Hospital,* ²⁾*Department of Pharmacy, Teine Keijinkai Hospital,*

³⁾*Department of Infectious Diseases, Teine Keijinkai Hospital,* ⁴⁾*Department of Nephrology, Teine Keijinkai Hospital,*

⁵⁾*Department of Respiratory Medicine, Teine Keijinkai Hospital,* ⁶⁾*Department of Surgery, Teine Keijinkai Hospital*

Abstract

This study conducted a survey on healthcare workers (HCWs) who received two doses of the BNT162b2 coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine. It aimed to determine their postvaccination severe acute respiratory syndrome 2 (SARS-CoV-2) antibody status.

The study enrolled a total of 307 HCWs. Blood samples, which were obtained 2 weeks after receiving the second vaccination dose, were analyzed using a lateral flow test, the Wondfo SARS-CoV-2 antibody test, which outputs results in the form of lines. We developed a visual scoring system for the quantification of test line intensity, with scores ranging from 0 to 5.

Among individuals with a history of previous SARS-CoV-2 infection, 85.7% (12/14) scored 5 (strongly positive) in comparison with 22.9% (67/293) of individuals with no history of previous SARS-CoV-2 infection. A score of 5 was associated with prior SARS-CoV-2 infection and postvaccination fever (adjusted odds ratios, 19.6 and 2.6; 95% confidence intervals, 5.0-131 and 1.3-4.9, respectively). In addition, we conducted an enzyme-linked immunosorbent assay on some of the blood samples to evaluate the anti-spike protein antibody levels. Anti-SARS-CoV-2 antibodies were identified in 99.7% (306/307) of fully vaccinated HCWs. The final analysis included the results of previous antibody tests conducted before and after the initial vaccine dose of the HCWs. We confirmed that a higher score in the quantifying test corresponds to higher antibody titers. The average anti-spike protein antibody levels before and after the vaccination showed the following results: 1132 ± 1007 AU/mL in previously infected HCWs before vaccination; 18070 ± 4183 AU/mL in previously infected HCWs after the first vaccination; 7819 ± 3822 AU/mL in previously uninfected HCWs after the second vaccination; and 30206 ± 9740 AU/mL in previously infected HCWs after the second vaccination. Significant differences were observed between each group ($P < 0.01$).

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, vaccine, antibody, lateral flow test