

BNT162b2 mRNA COVID-19 ワクチン接種後の抗体価に関する要因の解析

丸山 浩平^{1,2)}・足立 遼子²⁾・関谷 潔史^{1,3)}

Analysis of Factors Related to Antibody Titer after BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine

Kohei MARUYAMA^{1,2)}, Ryoko ADACHI²⁾ and Kiyoshi SEKIYA^{1,3)}

¹⁾Department of Infection Control, National Hospital Organization, Sagami-hara National Hospital, ²⁾Department of Pharmacy, National Hospital Organization, Sagami-hara National Hospital, ³⁾Department of Allergy and Respiriology, National Hospital Organization, Sagami-hara National Hospital

(2022年2月18日受付・2022年7月6日受理)

要 旨

COVID-19へのBNT162b2 mRNA COVID-19 ワクチン接種による感染および発症予防効果が示されているが、これらの効果は経時的な低下が報告されている。一方で、接種後の抗体価は感染予防効果との相関が示唆されているが、接種後から長期間経過した時点での抗体価に影響を与える要因の報告は少ない。我々はBNT162b2 mRNA COVID-19 ワクチン2回目接種後の職員に抗体検査を実施し、6か月以上経過している場合の、抗体価に影響を与える要因について後ろ向き観察研究を行った。このうち過去にCOVID-19罹患が判明している職員、問診票による情報収集ができなかった職員は除外した。本研究において、2回目接種から6か月以上経過している場合、抗体価が大幅に低下していることが判明した。さらに、6か月以上経過している医療従事者において、単変量解析では年齢、性別、降圧剤の使用が抗体価に影響を与える要因とされ、多変量ロジスティック回帰分析では年齢のみが抗体価に影響を与える要因とされた。年齢については本邦だけではなく、海外からの報告でも抗体価に影響を与える要因とされている。本研究の結果より、ワクチン2回目接種から6か月以上経過している場合、高齢者においては時間経過によるワクチン抗体価の低下が若年層に比べて、より顕著であり、このことは高齢者において、ワクチンによる感染予防効果が時間的な影響をより受けやすいことを示唆していた。

Key words : COVID-19, SARS-CoV-2, ワクチン, 抗体価

序 文

世界中で猛威を振るった新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に対して、BNT162b2 mRNA COVID-19 ワクチン接種による感染ならびに発症予防効果が示されている¹⁻³⁾。当初、国際共同第3相試験のワクチン接種の追跡調査では、感染予防効果は半年後でも80%弱は保たれるとの報告であった⁴⁾。しかし、その後各国から示された報告では、感染予防効果は、経時的に低下し、接種後6か月程度で20-50%まで低下するとされている⁵⁻⁷⁾。このような背景から、感染予防効果の低下に対

する3回目のBNT162b2 mRNA COVID-19 ワクチン接種の有効性に基づき⁸⁾、本邦でもブースター接種としての3回目のmRNA COVID-19 ワクチン接種が開始となった。一方でワクチン接種後の抗体価、特にSARS-CoV-2スパイクたんぱく質の受容体結合ドメインに対するIgG抗体における抗体価は中和活性や感染予防効果との相関が示唆されてはいるが⁹⁾、ワクチン2回目接種後から6か月経過した時点での抗体価の低下とそれに影響する要因に関する本邦の報告は少ない¹⁰⁾。そのため、本研究はブースター接種が必要とされるワクチン2回目接種後6か月以上経過した時点において、抗体価の低下と抗体価に影響を与える要因について明らかにすることを目的として研究を行った。

¹⁾国立病院機構相模原病院感染対策チーム, ²⁾国立病院機構相模原病院薬剤部, ³⁾国立病院機構相模原病院アレルギー科/呼吸器内科

方 法

1. 研究デザインと対象患者

本研究は後ろ向き観察研究であり、対象は2021年2月17日から2021年5月28日までにBNT162b2 mRNA COVID-19 ワクチンを2回接種し、抗体検査を行った国立病院機構相模原病院（当院）職員とした。このうち過去にCOVID-19罹患が判明している職員、問診票による情報収集ができなかった職員は除外した。

2. 調査項目について

調査項目は年齢、性別、職種、健康診断の問診票であらかじめ情報のあった体格指数（BMI）、降圧剤使用の有無、糖尿病治療薬使用の有無、脂質異常症治療薬使用の有無、喫煙習慣の有無、運動習慣の有無、飲酒習慣の有無、さらに、抗体価、ワクチン2回目接種からの抗体検査までの期間とした。

喫煙習慣は、「現在喫煙しており、喫煙開始から今までに合計100本以上、又は6か月以上吸っている場合」として、運動習慣は「1年以上に渡り、週2回以上、1回30分以上の軽く汗をかく運動を行っている場合」として、飲酒習慣は「現在の飲酒頻度に応じて、全く飲まない（飲めない）を除く、毎日、又は時々、飲酒する場合」とした。

抗体価はロシュ社のElecsys® Anti-SARS-CoV-2 S RUOを使用し、測定を行った。本検査はヒト血清および血漿中のSARS-CoV-2スパイクタンパク質受容体結合ドメインに対する抗体（IgGを含む）を*in vitro*で定量的に測定するものである。抗体価の測定幅は0.4～99900000 U/mLであり、陽性となるカットオフ値は0.8 U/mL以上である。

3. ワクチン2回目接種からの経過期間による背景の比較

ワクチン2回目接種から抗体検査まで経過した期間が、6か月未満の職員と6か月以上の職員で、年齢、性別、BMI、降圧剤使用、糖尿病治療薬使用、脂質異常症治療薬使用、喫煙習慣、運動習慣、飲酒習慣、抗体価、ワクチン接種から抗体検査までの期間を比較した。

4. 高力価に影響を与える要因の探索

ワクチン2回目接種から抗体検査まで経過した期間が6か月以上の職員について、カットオフ値よりも高い群を高力価群、低い群を非高力価群と定義した。カットオフ値は、高力価と定義できる抗体価の基準がなく、感染予防効果に関わる抗体価のカットオフ値もないため、ワクチン2回目接種から抗体検査まで経過した期間が6か月以上の職員における抗体価の中央値をカットオフ値とした。その上で、単変量解析および多変量解析を行い、高力価に影響を与える要因の探索を行った。

5. 抗体価と高力価に影響を与える要因の相関係数

ワクチン2回目接種から抗体検査まで経過した期間が

6か月以上の職員について、多変量解析の結果で、高力価に影響を与えると特定された要因と抗体価の相関係数を求めた。

6. 高力価に影響を与える要因におけるグループ間の抗体価比較

ワクチン2回目接種から抗体検査まで経過した期間が6か月以上の職員について、高力価に影響を与える要因でグループ化を行い、それぞれの背景および抗体価を比較した。なお、背景で有意差がある項目があった場合、抗体価への影響が考えられるため、高力価に影響を与える要因と合わせて、抗体価について多変量解析を行った。

7. 統計解析

高力価に影響を与える要因の探索として、単変量解析を行った。単変量解析は、年齢などの連続変数については、Mann-WhitneyのU検定、性別などの名義変数については、 χ^2 乗検定またはFisherの正確確率検定を行った。その後、単変量解析で有意差が得られた要因を組み合わせて多変量ロジスティック回帰分析を行った。また、高力価に影響を与える要因が、連続変数であれば抗体価との関係性を調べるため、Spearmanの相関係数を求めた。さらに、高力価に影響を与える要因により、複数のグループ化を行った。複数のグループにおける背景の比較について、連続変数はKruskal-Wallis検定およびSteel-Dwass多重比較検定、名義変数はFisherの正確確率検定を行った。また、抗体価はKruskal-Wallis検定およびSteel-Dwass多重比較検定で比較した。外れ値の除外には、Smirnov-Grubbs検定を行った。なお、背景で影響があると考えられた要因については、高力価に影響を与える要因と合わせて、抗体価を目的変数として重回帰分析を行った。

統計解析には、EZR version 1.54を用い¹¹⁾、有意水準はいずれも $p < 0.05$ とした。

8. 倫理的配慮

本研究は、当院倫理委員会の承認を得て行った（承認番号：2021年度-031）。研究対象者となり得る職員に対しては各個人に対して、情報公開文書を配布して、情報の利用について同意を得た。

結 果

BNT162b2 mRNA COVID-19 ワクチンを2回接種し、抗体検査を行った職員のうち、過去にCOVID-19罹患が判明している職員、健康診断問診票による情報収集ができなかった職員は除外した。解析対象は合計679名となった。解析対象となった当院職員の背景を表1にまとめた。職員の年齢は40歳 [30-49歳]、男性は25.9%、BMIは21.3 kg/m² [19.5-23.6 kg/m²]であった。各疾患治療薬は、降圧剤使用は7.8%、糖尿病治療薬使用は1.9%、脂質異常症治療薬使用は4.9%であった。生活習慣は、喫

表 1 当院職員 (n=679) の背景

年齢 (歳)	40 [30-49]
性別 (男性)	176 (25.9)
BMI (kg/m ²)	21.3 [19.5-23.6]
降圧剤使用	53 (7.8)
糖尿病治療薬使用	13 (1.9)
脂質異常症治療薬使用	33 (4.9)
喫煙習慣	45 (6.6)
運動習慣	151 (22.2)
飲酒習慣	361 (53.2)
抗体価 (U/mL)	603 [376-954]
ワクチン接種から抗体検査までの期間 (日)	210 (160-232)

名義変数は職員数 (%), 連続変数は中央値 [四分位範囲] で表記
 ※ただし, ワクチン接種から抗体検査までの期間については, 中央値 (範囲) を示す

表 2 当院職員 (n=679) の職種内訳

医師	105 (15.5)
看護師・助産師	286 (42.1)
コメディカル	98 (14.4)
事務	137 (20.2)
その他	53 (7.8)

名義変数は職員数 (%) で表記

煙習慣は 6.6%, 運動習慣は 22.2%, 飲酒習慣は 53.2% であった。職員の抗体価は 603 U/mL [376-954 U/mL], ワクチン接種から抗体検査までの期間は 210 日 (160-232 日) であった。また, 当院職員の職種内訳は表 2 にまとめた。職種の内訳として, 医師は 105 名 (15.5%), 看護師・助産師は 286 名 (42.1%), コメディカルは 98 名 (14.4%), 事務は 137 名 (20.2%), その他は 53 名 (7.8%) であった。

次に, ワクチン 2 回目接種からの経過期間が 6 か月未満と 6 か月以上の背景の比較を表 3 にまとめた。6 か月未満の方が, 6 か月以上と比較し, 抗体価 773.5 U/mL [430-1115 U/mL] と有意に高かった (p<0.01)。さらに, 2 回目接種から 6 か月以上経過している職員について, これらの職員の抗体価の中央値である 514 U/mL をカットオフ値として, 高力価群と非高力価群の背景の比較を表 4 にまとめた。高力価群の方が, 非高力価群と比較し, 年齢が 37 歳 [27-45 歳] と有意に低かった (p<0.01)。また, 高力価群の方が, 非高力価群と比較し, 男性 24.9% と割合が有意に低かった (p<0.05)。そして, 高力価群の方が, 非高力価群と比較し, 降圧剤使用 5.4% と割合が有意に低かった (p<0.05)。

そして, 2 回目接種から 6 か月以上経過している職員について, 単変量解析で高力価に影響を与える要因とされた年齢, 性別 (男性), 降圧剤使用と, 抗体価に影響を与える要因であるワクチン 2 回目接種から抗体検査までの期間について, 多変量ロジスティック回帰分析を

行った結果を表 5 に示す。多変量ロジスティック回帰分析の結果, 年齢のみ高力価に影響を与える要因であると認められた (p<0.01)。

また, 2 回目接種から 6 か月以上経過している職員の抗体価と年齢について, Spearman の順位相関係数を求めた。年齢を X 軸, 抗体価を Y 軸とした散布図を図 1 に示す。年齢が増加すると抗体価が低下しており, 弱い負の相関関係にあることがわかった (p=6.18e⁻¹², r=-0.331)。

さらに, 2 回目接種から 6 か月以上経過している職員の年代として, 20 代, 30 代, 40 代, 50 代, 60 代以上にグループ化を行った。年代別の背景を表 6 に示す。男性は 60 代以上の方が, 20 代, 30 代と比較し, 59.4% と割合が有意に高かった (p<0.05)。また, 40 代と比較し, 割合が有意に高かった (p<0.01)。BMI は 20 代の方が 20.2 kg/m² [18.8-22.4 kg/m²] と, 30 代, 40 代と比較し, 有意に低かった (p<0.05)。また, 50 代と比較し, 有意に低かった (p<0.01)。次に, 降圧剤使用は 50 代の方が, 20 代, 30 代と比較し, 18.3% と割合が有意に低かった (p<0.01)。また, 40 代と比較し, 有意に高かった (p<0.05)。さらに, 60 代以上の方が, 20 代, 30 代, 40 代と比較し, 43.8% と割合が有意に高かった (p<0.01)。脂質異常症治療薬使用は 50 代の方が, 20 代と比較し, 12.7% と割合が有意に高かった (p<0.01)。また, 30 代と比較し, 割合が有意に高かった (p<0.05)。さらに, 60 代以上の方が, 20 代, 30 代と比較し, 15.6% と割合が有意に高かった (p<0.05)。

最後に, 運動習慣は 60 代以上の方が, 20 代と比較し, 46.9% と割合が有意に高かった (p<0.05)。また, 30 代と比較し, 割合が有意に高かった (p<0.01)。

次に, Kruskal-Wallis 検定で年代別の抗体価の比較を行った。年代別の抗体価の比較を図 2 に示す。20 代は, 30 代, 40 代, 50 代, 60 代以上と比較し, 抗体価が有意に高かった (p<0.01)。30 代は, 40 代, 50 代と比較し,

表3 ワクチン2回目接種からの経過期間による背景の比較

	6か月未満 n=270	6か月以上 n=409	p値
年齢(歳)	38.5 [29-49]	41 [32-50]	0.07 ¹⁾
性別(男性)	55 (20.4)	121 (29.6)	<0.01 ²⁾
BMI (kg/m ²)	21.3 [19.7-23.3]	21.5 [19.5-23.7]	0.73 ¹⁾
降圧剤使用	19 (7.0)	34 (8.3)	0.65 ²⁾
糖尿病治療薬使用	7 (2.6)	6 (1.5)	0.45 ²⁾
脂質異常症治療薬使用	13 (4.8)	20 (4.9)	1.00 ²⁾
喫煙習慣	17 (6.3)	28 (6.8)	0.90 ²⁾
運動習慣	58 (21.5)	93 (22.7)	0.77 ²⁾
飲酒習慣	134 (49.6)	227 (55.5)	0.16 ²⁾
抗体価 (U/mL)	773.5 [430-1115]	514 [340-797]	<0.01 ¹⁾
ワクチン接種から抗体検査までの期間(日)	169 (160-179)	216 (180-232)	<0.01 ¹⁾

名義変数は職員数(%), 連続変数は中央値 [四分位範囲] で表記
 ※ただし, ワクチン接種から抗体検査までの期間については, 中央値(範囲)を示す
 1) Mann-Whitney U Test 2) χ^2 二乗検定

表4 ワクチン2回目接種から6か月以上経過している職員の抗体価による背景の比較

	高力価群 (≥ 514 U/mL) n=205	非高力価群 (<514U/mL) n=204	p値
年齢(歳)	37 [27-45]	45 [37-52]	<0.01 ¹⁾
性別(男性)	51 (24.9)	70 (34.3)	<0.05 ²⁾
BMI (kg/m ²)	21.3 [19.2-23.5]	21.8 [20.0-23.9]	0.10 ¹⁾
降圧剤使用	11 (5.4)	23 (11.3)	<0.05 ²⁾
糖尿病治療薬使用	1 (0.5)	5 (2.5)	0.12 ³⁾
脂質異常症治療薬使用	7 (3.4)	13 (6.4)	0.25 ²⁾
喫煙習慣	15 (7.3)	13 (6.4)	0.86 ²⁾
運動習慣	44 (21.5)	49 (24.0)	0.62 ²⁾
飲酒習慣	106 (51.7)	121 (59.3)	0.15 ²⁾
抗体価 (U/mL)	797 [661-1030]	338 [192-419]	<0.01 ¹⁾
ワクチン接種から抗体検査までの期間(日)	216 (180-231)	217 (180-232)	0.41 ¹⁾

名義変数は職員数(%), 連続変数は中央値 [四分位範囲] で表記
 ※ただし, ワクチン接種から抗体検査までの期間については, 中央値(範囲)を示す
 1) Mann-Whitney U Test 2) χ^2 二乗検定 3) Fisherの正確確率検定

表5 多変量ロジスティック回帰分析による高力価に影響する要因の解析

因子	オッズ比	95%信頼 区間下限	95%信頼 区間上限	p値
年齢(歳)	0.946	0.927	0.965	<0.01
性別(男性)	0.703	0.445	1.110	0.13
降圧剤使用	1.220	0.524	2.830	0.65
2回目接種からの期間(日)	0.988	0.968	1.010	0.25

抗体価に有意差は見られなかったが, 60代以上と比較し, 抗体価が有意に高かった (p<0.01). 40代は, 50代と比較し, 抗体価に有意差は見られなかったが, 60代以上と比較し, 抗体価が有意に高かった (p<0.01). 50代は, 60代以上と比較し, 抗体価が有意に高かった (p<0.05).

図2で示すように, 年代と抗体価の関係が確認でき

るが, 年代別の背景で, 男性, BMI, 降圧剤使用, 脂質異常症治療薬使用, 運動習慣において有意差が見られ, 年代別の抗体価への影響も考えられたため, 年齢と合わせて抗体価を目的変数として, 重回帰分析を行った. 重回帰分析による抗体価に影響する要因の解析結果を表7に示す. 重回帰分析の結果, 年齢のみ抗体価に影響を与える要因であると認められた (p<0.01).

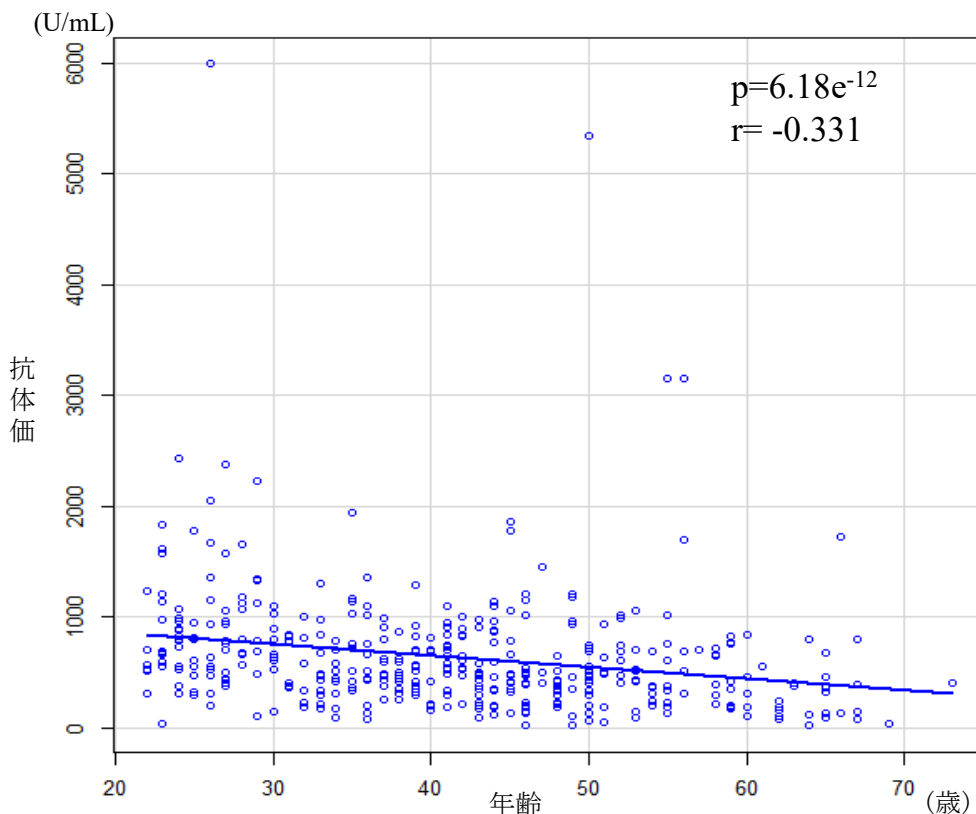


図1 ワクチン2回目接種から6か月以上経過している職員の年齢と抗体価の分布

表6 ワクチン2回目接種から6か月以上経過している職員 (n=409) の年代別背景

	20代 n=86	30代 n=103	40代 n=117	50代 n=71	60代以上 n=32	p値
性別 (男性)	25 (29.1)	31 (30.1)	23 (19.7)	23 (32.4)	19 (59.4)	<0.01 ²⁾
BMI (kg/m ²)	20.2 [18.8-22.4]	21.8 [20.0-24.0]	21.3 [20.0-23.5]	22.0 [20.4-24.5]	22.3 [20.3-23.9]	<0.01 ¹⁾
降圧剤使用	0 (0.0)	2 (1.9)	5 (4.3)	13 (18.3)	14 (43.8)	<0.01 ²⁾
糖尿病治療薬使用	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.4)	1 (1.4)	1 (3.1)	0.10 ²⁾
脂質異常症治療薬使用	0 (0.0)	1 (1.0)	5 (4.3)	9 (12.7)	5 (15.6)	<0.01 ²⁾
喫煙習慣	2 (2.3)	6 (5.8)	7 (6.0)	10 (14.1)	3 (9.4)	0.06 ²⁾
運動習慣	16 (18.6)	14 (13.6)	30 (25.6)	18 (25.4)	15 (46.9)	<0.01 ²⁾
飲酒習慣	45 (52.3)	58 (56.3)	64 (54.7)	35 (49.3)	25 (78.1)	0.08 ²⁾
ワクチン接種から抗体検査までの期間 (日)	216 (180-231)	217 (180-231)	216 (180-231)	216 (180-231)	217 (181-232)	0.92 ¹⁾

名義変数は職員数 (%), 連続変数は中央値 [四分位範囲] で表記

※ただし, ワクチン接種から抗体検査までの期間については, 中央値 (範囲) を示す

1) Kruskal-Wallis 検定 2) Fisher の正確確率検定

考 察

本研究では, BNT162b2 mRNA COVID-19 ワクチン2回目接種後から6か月以上を経過している医療従事者を対象に, 抗体価に影響を与える要因について検討を行った。

まず, 本研究の結果から, 2回目ワクチン接種後6か月以降に, 大幅に抗体価が低下している医療従事者がい

ることがわかった。これは, ワクチン接種による感染予防効果が大幅に低下すると言われるタイミングと一致している⁵⁻⁷⁾。

そして, ワクチン2回目接種後から6か月以上を経過している医療従事者において, 年齢のみが抗体価に影響を与える要因であると特定された。この年齢による抗体価の影響については, 本研究における多変量ロジス

ティック回帰分析, 相関係数, 年代別の抗体価比較および重回帰分析によって, 示されている。年齢については本邦だけではなく, 海外からの報告でも抗体価に影響を与える要因とされている^{10, 12-18}。なお, 年齢上昇に伴うワクチンによる抗体産生低下についてはインフルエンザやB型肝炎などの感染症でも報告されており^{19, 20}, mRNA COVID-19 ワクチンに関しても, 同様の傾向があると考えられる。

一方で性別, 喫煙習慣, 肥満, 高血圧が抗体価に影響を与える要因との報告もされているが^{10, 12, 13, 15-18, 21, 22}, 本研究ではこれらは抗体価に影響を与える要因とはならなかった。まず, 性別については, 抗体価に影響を与える要因との報告もあるが^{12, 13, 15, 17, 18}, 本研究結果と同様に, 抗体価に影響を与える要因ではないという報告もある^{10, 16}。両者の結果については, 前者がワクチン2回目接種後3か月以内での結果に基づくものであり, 後者がワクチン2回目接種後6か月以降での結果に基づくものである。これに関しては, 同じ研究対象者における2回目接種後3か月と6か月時点の抗体価に影響を与える要

因を検討した報告では, 3か月時点では性別が抗体価に影響を与える要因であったが, 6か月時点では抗体価に影響を与える要因ではなくなったと報告している^{10, 13}。次に, 喫煙については, 現在の喫煙だけではなく, 過去の喫煙も抗体価に影響を与える要因と報告されている¹³。本研究では, 喫煙習慣の有無として, 過去の喫煙歴のみ場合は喫煙習慣がないとしており, 解析結果に影響が出た可能性は考えられる。

また, 肥満については, 本研究では抗体価に影響を与える要因として, 体型の指標でBMIを使用して, 解析を行った。ただし, 肥満が抗体価に影響を与える要因とする報告では, BMIの数値のみでは中心性肥満や腹部肥満を評価できないため, BMIは抗体価に影響を与える要因にはならないとされており^{21, 22}, 本研究の結果は妥当であると考えられる。最後に, 高血圧については, 本研究では治療薬を必要とする高血圧かどうかを対象としている。高血圧を抗体価に影響を与える要因としている報告でも, 同様に, 対象は治療薬を必要とする高血圧としている²¹。ただし, この報告では, 高血圧の治療薬として, アンジオテンシン受容体拮抗薬またはアンジオテンシン変換酵素阻害薬が使用されており, これらの薬剤による抗体価への影響を示唆している。さらに, 高血圧という疾患自体を対象とした報告では, 高血圧は抗体価に影響を与える要因とはされていないことから^{10, 12, 13}, 高血圧自体は抗体価に影響を与える要因ではないと考えられる。

本研究で調査できていない要因に関して, 悪性リンパ腫治療中もしくは治療終了後数か月までの期間において, 健常者と比較して, 抗体獲得が特に不良であることが報告されている²³。また, 膠原病患者において, 副腎皮質ホルモン, リツキシマブ, アバタセプトとメトトレキサートの併用, ミコフェノール酸モフェチルによる各治療は, 同様に抗体獲得を不良にする要因であることが報告されている²⁴。つまり, これらの患者では, 薬剤投与などに伴う免疫抑制状態により, 体内における抗体産生が抑制されていると考えられる。

本研究の限界としては, 以下の点が挙げられる。まず, 過去にCOVID-19罹患が判明している職員に関しては

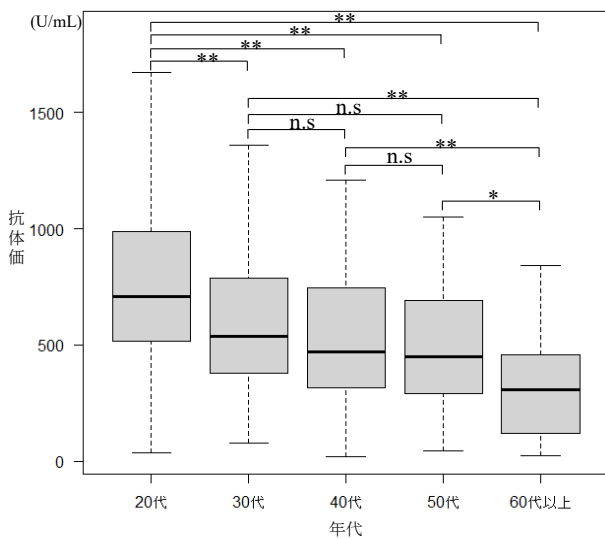


図2 ワクチン2回目接種から6か月以上経過している職員の年代別の抗体価比較
* : p<0.05, ** : p<0.01
Smirnov-Grubbs 検定で外れ値として, 8 個のデータを除外した

表7 重回帰分析による抗体価に影響する要因の解析

因子	回帰係数	95% 信頼区間下限	95% 信頼区間上限	p 値
年齢 (歳)	-11.8	-16.794	-6.79	<0.01
性別 (男性)	-100.9	-225.716	23.934	0.11
BMI (kg/m ²)	-2.9	-19.214	13.344	0.72
降圧剤使用	126.8	-100.315	353.871	0.27
脂質異常症治療薬使用	88.6	-188.011	365.270	0.53
運動習慣	55.6	-75.372	186.513	0.40

研究対象者からの除外を行っているが、抗体産生に影響を与える可能性がある無症候感染者に関しては事前にPCR検査やスクレオカプシドタンパク質に対する抗体検査によるスクリーニングは実施できておらず、対象者に含まれている可能性がある点である。また、BMI、各種疾患に対する治療薬の有無、生活習慣の有無の情報については自己回答による問診票の情報に基づくものであり、報告バイアスが生じている可能性もある点である。さらに、問診票では、抗体価に影響を与える可能性が高い血液疾患、膠原病の有無や免疫抑制剤使用の有無などが調査できていない点である。抗体検査に関しては、各職員が1度のみしか行っておらず、経時的な抗体価の推移は不明であるため、年齢が抗体価のピークとピークからの減少率にどのように影響しているのか特定できていない点である。最後に、各種疾患の抗体価への影響については、治療薬の有無のみで評価しており、疾患に対して無治療の場合や検査値等で疾患のコントロールを評価できていない点である。これに関連し、各種疾患の治療薬については使用の有無しか調査できておらず、抗体価への影響を示唆されているACE阻害薬やARBといった治療薬の種類まで調査できていない。

最後に、我々はBNT162b2 mRNA COVID-19 ワクチン2回目接種後から6か月以上経過で大幅に抗体価が低下していることを示した。そして、6か月以上を経過している医療従事者を対象に抗体価に影響を与える要因を調査し、年齢であると特定した。年齢は抗体価に影響を与える要因とともに、COVID-19重症化リスクであり²⁵⁾、年齢の上昇とともにその他の重症化リスクである高血圧、糖尿病、重篤な心疾患などに罹患する可能性も増加する。これらの結果より、ワクチン2回目接種から6か月以上経過している場合、高齢者は抗体価が大幅に低下し、ワクチンによる感染予防効果も低下している可能性があり、優先的なブースター接種が必要と考えられる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S: Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383: 2603-15.
- 2) 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.
- 3) Kow CS, Hasan SS: Real-world effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine: a meta-analysis of large observational studies. *Inflammopharmacology* 2021; 29: 1075-90.
- 4) Thomas SJ, Moreira ED Jr, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, *et al.*: Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *N Engl J Med* 2021; 385: 1761-73.
- 5) Chemaitelly H, Tang P, Hasan MR, AlMukdad S, Yassine HM, Benslimane FM, *et al.*: Waning of BNT162b2 Vaccine Protection against SARS-CoV-2 Infection in Qatar. *N Engl J Med* 2021; 385: e83.
- 6) Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, Hong V, Ackerson BK, Ranasinghe ON, *et al.*: Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. *Lancet* 2021; 398: 1407-16.
- 7) Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman L, Haas EJ, *et al.*: Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel. *N Engl J Med* 2021; 385: e85.
- 8) Falsey AR, Frenck RW Jr, Walsh EE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, *et al.*: SARS-CoV-2 Neutralization with BNT162b2 Vaccine Dose 3. *N Engl J Med* 2021; 385: 1627-9.
- 9) Fujigaki H, Inaba M, Osawa M, Moriyama S, Takahashi Y, Suzuki T, *et al.*: Comparative Analysis of Antigen-Specific Anti-SARS-CoV-2 Antibody Isotypes in COVID-19 Patients. *J Immunol* 2021; 206: 2393-401.
- 10) Nomura Y, Sawahata M, Nakamura Y, Koike R, Katsube O, Hagiwara K, *et al.*: Attenuation of Antibody Titers from 3 to 6 Months after the Second Dose of the BNT162b2 Vaccine Depends on Sex, with Age and Smoking Risk Factors for Lower Antibody Titers at 6 Months. *Vaccines (Basel)* 2021; 9: 1500.
- 11) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplantation* 2013; 48: 452-8.
- 12) Kageyama T, Ikeda K, Tanaka S, Taniguchi T, Igari H, Onouchi Y, *et al.*: Antibody responses to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine and their predictors among healthcare workers in a tertiary referral hospital in Japan. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27: 1861.e1-e5.
- 13) Nomura Y, Sawahata M, Nakamura Y, Kurihara M, Koike R, Katsube O, *et al.*: Age and Smoking Predict Antibody Titres at 3 Months after the Second Dose of the BNT162b2 COVID-19 Vaccine. *Vaccines (Basel)* 2021; 9: 1042.
- 14) Müller L, Andrée M, Moskorz W, Drexler I, Walotka L, Grothmann R, *et al.*: Age-dependent immune response to the Biontech/Pfizer BNT162b2 COVID-19 vaccination. *Clin Infect Dis* 2021; 73: 2065-72.
- 15) Terpos E, Trougakos IP, Apostolou F, Charitaki I, Sklirou AD, Mavrianou N, *et al.*: Age-dependent and gender-dependent antibody responses against SARS-CoV-2 in health workers and octogenarians after vaccination with the BNT162b2 mRNA vaccine. *Am J Hematol* 2021; 96: E257-9.
- 16) Levin EG, Lustig Y, Cohen C, Fluss R, Indenbaum V, Amit S, *et al.*: Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months. *N Engl J Med* 2021; 385: e84.
- 17) Oliveira-Silva J, Reis T, Lopes C, Batista-Silva R, Ribeiro R, Marques G, *et al.*: Humoral response to the SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA vaccine: Real-world data from a large cohort of healthcare workers. *Vaccine* 2022; 40: 650-5.
- 18) Salvagno GL, Henry BM, di Piazza G, Pighi L, De Nitto S, Bragantini D, *et al.*: Anti-SARS-CoV-2 Receptor-Binding Domain Total Antibodies Response in Seropositive and Seronegative Healthcare Workers Undergoing COVID-19 mRNA BNT162b2 Vaccination. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11: 832.
- 19) Song JY, Cheong HJ, Hwang IS, Choi WS, Jo YM, Park DW, *et al.*: Long-term immunogenicity of influenza vaccine among the elderly: Risk factors for poor immune response and persistence. *Vaccine* 2010; 28: 3929-35.
- 20) Averbhoff F, Mahoney F, Coleman P, Schatz G, Hurwitz E, Margolis H: Immunogenicity of hepatitis B Vaccines. Imple-

- cations for persons at occupational risk of hepatitis B virus infection. *Am J Prev Med* 1998; 15: 1-8.
- 21) Watanabe M, Balena A, Tuccinardi D, Tozzi R, Risi R, Masi D, *et al.*: Central obesity, smoking habit, and hypertension are associated with lower antibody titres in response to COVID-19 mRNA vaccine. *Diabetes Metab Res Rev* 2022; 38: e3465.
- 22) Malavazos AE, Basilico S, Iacobellis G, Milani V, Cardani R, Boniardi F, *et al.*: Antibody responses to BNT162b2 mRNA vaccine: infection-naïve individuals with abdominal obesity warrant attention. *Obesity (Silver Spring)* 2021 Nov 30.
- 23) Okamoto A, Fujigaki H, Iriyama C, Goto N, Yamamoto H, Mihara K, *et al.*: CD19-positive lymphocyte count is critical for acquisition of anti-SARS-CoV-2 IgG after vaccination in B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2022; bloodadvances.2021006302.
- 24) Furer V, Eviatar T, Zisman D, Peleg H, Paran D, Levarovsky D, *et al.*: Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Ann Rheum Dis* 2021; 80: 1330-8.
- 25) Terada M, Ohtsu H, Saito S, Hayakawa K, Tsuzuki S, Asai Y, *et al.*: Risk factors for severity on admission and the disease progression during hospitalisation in a large cohort of patients with COVID-19 in Japan. *BMJ Open* 2021; 11: e047007.
- [連絡先 : 〒252-0392 神奈川県相模原市南区桜台 18-1
感染対策チーム/薬剤部 丸山浩平
E-mail: y071281@yahoo.co.jp]

Analysis of Factors Related to Antibody Titer after BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine

Kohei MARUYAMA^{1,2)}, Ryoko ADACHI²⁾ and Kiyoshi SEKIYA^{1,3)}

¹⁾Department of Infection Control, National Hospital Organization, Sagami-hara National Hospital, ²⁾Department of Pharmacy, National Hospital Organization, Sagami-hara National Hospital, ³⁾Department of Allergy and Respiriology, National Hospital Organization, Sagami-hara National Hospital

Abstract

BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine has been shown to be effective in preventing onset of disease, but these effects have been reported to decline over time. On the other hand, postvaccination antibody titers have been suggested to correlate with infection prevention efficacy, but there are few reports on factors affecting antibody titers long after vaccination. We tested staff for antibodies against SARS-CoV-2 spike-protein receptor-binding domain after receipt of the second dose of vaccine. Also, we conducted a retrospective cohort study on factors affecting antibody titer after more than 6 months. Staff who were known to have had COVID-19 in the past and those who were not able to collect information by questionnaire were excluded. In this study, we found that the antibody titer decreased significantly when more than 6 months had passed since receipt of the second dose of vaccine. In the univariate analysis, age, gender, and use of hypertensive agents were found to be factors affecting antibody titer in health-care workers who had been vaccinated for more than 6 months. In addition, age was found to be a factor affecting antibody titer in the multivariate logistic regression analysis. Age is a factor affecting antibody titer not only in Japan but also in overseas reports. The results of this study showed that the decrease in vaccine antibody titer over time was more pronounced in the elderly than in the young, when more than 6 months had elapsed since the second dose of vaccine, suggesting that the vaccine's effectiveness in preventing infection is more susceptible to temporal effects in the elderly.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, vaccine, antibody titer