

〈報告〉

SARS-CoV-2 ワクチン (BNT162b2) 接種後の抗体価の経時的推移

今西 亮¹⁾・操 華子²⁾*Changes in Antibody Titer over Time after Vaccination with SARS-CoV-2 Vaccine (BNT162b2)*Akira IMANISHI¹⁾ and Hanako MISAO²⁾¹⁾Maruko Central Hospital, ²⁾Graduate School of Nursing, University of Shizuoka

(2022年6月28日受付・2022年9月22日受理)

要 旨

BNT162b2 ワクチンを接種した対象病院スタッフの抗体価の推移を調査した。当該病院で1回目ワクチンを接種した599名のうち176名を対象に血液を採取し、CLEIA法を用いて抗体価を測定した。2回目ワクチン接種直前の平均抗体価(標準偏差)は17.5(14.58) u/μL、2回目接種2週間後の平均抗体価(標準偏差)は233.6(161.49) u/μLであり、13.2倍上昇していた。しかし、3回目ワクチン接種直前の平均抗体価(標準偏差)は、15.3(21.50) u/μLと、2回目ワクチン接種直前の抗体価よりも低下していた。これらの結果より、国内外の先行研究と同様に、接種後時間経過に伴い、抗体価の減少が見られた。今回の抗体価測定では、抗体価の推移に個人差が見られたが、対象者の基礎疾患、生活習慣などの、抗体価に影響を及ぼす可能性がある因子などの調査までは実施していない。これらの因子の影響についての検討は今後の課題である。

Key words : SARS-CoV-2, BNT162b2, ワクチン接種, 抗体価

序 文

2019年末に発生した、SARS-CoV-2感染症は、現在も世界中で新規感染者が報告されており、WHOのsituation reportによると、全世界で約5億人以上の確定患者と、600万人以上の死亡者が報告されている(2022年5月1日現在)¹⁾。本感染症対策として、手指衛生、呼吸器衛生/咳エチケットなどの標準的な感染防止対策に加え、ワクチン接種が推奨されている。SARS-CoV-2感染症に対するワクチン接種は、2020年からイスラエルで開始され、デルタ(B.2.617.2)変異株²⁾、オミクロン(B.1.1.529)変異株など³⁾、株の違いにより効果に差はあるが、発生予防、重症化予防、死亡抑制に貢献していることが報告されている。また3回目ワクチンを追加接種することで、さらに効果が得られるとの報告もある^{4,5)}。その一方で、SARS-CoV-2感染症に対する抗体価の時間経過に伴う減弱もイスラエル⁶⁾やカタール⁷⁾で行われた先行研究で報告されており、追加接種の必要性や、接種

時期なども検討されている。

日本でのワクチン接種は、2021年3月からSARS-CoV-2感染症の対応に従事する医療スタッフから優先的に接種が開始となり、その後高齢者、基礎疾患を有する者、成人、小児の順に接種対象者の範囲が拡大された。現在は、年齢が60歳以上、基礎疾患を有する者への第4回目の接種が検討されている。

そのような中、当該病院では2021年3月からSARS-CoV-2ワクチン接種を開始し、2022年1月までに3回目の接種が終了している。当該病院スタッフに対して接種したワクチンは、3回ともBNT162b2ワクチン(Pfizer-BioNTech)であった。

当該病院スタッフにおける抗体価の推移を明らかにするために、接種後一定の期間を設定し、抗体価測定を実施した。そこで、本稿では、3回目接種直前までの抗体価の推移について報告をする。今後の本感染症のワクチン接種後の抗体価の推移に関する本邦におけるエビデンスの一助となると考える。

¹⁾特定医療法人丸山会丸子中央病院、²⁾静岡県立大学大学院看護学研究科

表1 BNT162b2 ワクチン接種状況

	接種時期	接種対象者数	接種者数	接種率
1 回目	2021 年 3 月から 4 月	599 名	579 名	96.67 %
2 回目	2021 年 5 月から 6 月	604 名	577 名	95.53 %
3 回目	2021 年 12 月から 2022 年 1 月	625 名	548 名	87.68 %

表2 研究対象者の基本情報 (N=176)

	人数 (割合)
性別	
男性	37 (21%)
女性	139 (79%)
職種	
医師	5 (2.8%)
看護師・介護士	91 (51.7%)
検査技師	17 (9.6%)
薬剤師	2 (1.1%)
リハビリ部門	17 (9.6%)
栄養士	2 (1.1%)
その他	42 (23.9%)

方 法

研究デザインと対象：

当該病院で勤務しているスタッフを対象に、BNT162b2 ワクチン接種後の抗体価を前向きに調査した観察研究である。抗体価測定は、2021 年 4 月から 2022 年 1 月までの期間で実施した。対象者は、2021 年 3 月から 4 月に 1 回目、4 月から 5 月に 2 回目、2021 年 12 月から 2022 年 1 月に 3 回目の BNT162b2 ワクチン接種を受けた、SARS-CoV-2 感染症患者への対応の有無にかかわらず、ワクチン接種を受けたスタッフ全員を対象に抗体価を測定した。接種対象者は 599 名であり、そのうち抗体価測定に同意が得られたのは 176 名であった。

抗体価測定のための採血は、(a) 1 回目ワクチン接種前、(b) 2 回目接種直前、(c) 2 回目接種 14 日後、(d) 2 回目接種 3 カ月後、(e) 2 回目接種 6 カ月後、(f) 3 回目接種直前のタイミングで実施した。研究対象者の基本的情報（年齢、性別、職種）は接種時の受付データを用い、ワクチン接種後の副反応の有無については、接種後アンケート調査から収集した。

本研究は、研究対象施設である特定医療法人丸山会倫理委員会からの承認を得て実施した（承認番号 2020-研 8）。

SARS-CoV-2 抗体価測定方法：

抗体測定は、全血をインセパック II-D（徳山積水工業株式会社）に採血後、自動化学発光酵素免疫分析装置 Accuraseed®（富士フイルム和光純薬株式会社）で分析した。この測定装置の測定原理は CLEIA 法、測定時間は 10 分の迅速測定となっている。本検査方法では、抗

体価が 2.0 u/mL 以上の場合、抗体を獲得していると判定した。

SARS-CoV-2 抗体価等の算出方法：

検査で得られた抗体価は、抗体価平均値、標準偏差、抗体価の濃度分布と濃度比率を算出した。また、抗体価が最も高かったワクチン 2 回目接種 2 週間後の抗体価を基準に、ワクチン 2 回目接種 6 か月後、および、ワクチン 3 回目接種直前の抗体価の変動比率を算出した。

結 果

当該病院での BNT162b2 ワクチン接種状況を表 1、研究参加者の基本情報を表 2 に示す。ワクチン接種後副反応の発生状況に関するアンケートの回収率は、1 回目接種後が 31.1%、2 回目接種後が 18.5% であった。回収できたアンケートによる結果では、ワクチン接種後の副反応のうち全身症状は、1 回目接種後は、全身倦怠感 10.6%、頭痛 13.9%、筋肉痛 20.0%、発熱 3.3% であったのに対して、2 回目接種後では、全身倦怠感 57.9%、頭痛 53.3%、筋肉痛 37.4%、発熱 53.3% であった（表 3）。全接種者のうち、抗体価測定への同意を得られた 176 名を分析対象とした。本研究期間を通じて、研究対象者のうち、SARS-CoV-2 に感染した者はいなかった。

各測定時期の抗体価の濃度比率については、ワクチン接種前は 176 名中 174 名（99%）が抗体価 2.0 u/mL 未満であったが、この時点で 2 名のスタッフは抗体価 2.0 u/mL を超えていた。2 回目接種直前は、176 名中 172 名（約 98%）が抗体価 2.0 u/mL 以上であった。2 回目接種 2 週間後から 2 回目接種 6 か月後の間は、研究対象者全員が抗体価 2.0 u/mL 以上であった。

各タイミングにおける抗体価の結果を表 4 に示す。1 回目ワクチン接種前 (a) の抗体価の平均値（標準偏差、以下 SD）0.1 (SD=0.46) u/mL、範囲は 0.0-5.0 u/mL、2 回目ワクチン接種直前 (b) の平均値 17.5 (SD=14.58) u/mL、範囲は 0.7-109.2 u/mL、2 回目ワクチン接種 2 週間後 (c) の平均値 233.6 (SD=161.49) u/mL、範囲は 16.5-936.9 u/mL、2 回目ワクチン接種 3 カ月後 (d) の平均値 53.6 (SD=48.23) u/mL、範囲は 5.9-462.0 u/mL、2 回目ワクチン接種 6 か月後 (e) の平均値 21.9 (SD=23.29) u/mL、範囲は 2.2-209.9 u/mL、3 回目ワクチン接種直前 (f) の平均値 15.3 (SD=21.50) u/mL、範囲は 1.4-207.7 u/mL であった（図 1）。また、2 回目ワ

表3 ワクチン接種後副反応の発生状況

症状		1回目接種後 (n=180)	2回目接種後 (n=107)
局所症状	疼痛	143 (79.4%)	89 (83.2%)
	腫脹	36 (20.0%)	29 (27.1%)
	発赤	22 (12.2%)	17 (15.9%)
全身症状	全身倦怠感	19 (10.6%)	62 (57.9%)
	頭痛	25 (13.9%)	57 (53.3%)
	筋肉痛	36 (20.0%)	40 (37.4%)
	悪寒	4 (2.2%)	43 (40.2%)
	発熱	6 (3.3%)	57 (53.3%)
	嘔気	6 (3.3%)	8 (7.5%)
	その他の症状	9 (5.0%)	10 (9.3%)
アンケート回収率		180/579 (31.1%)	107/577 (18.5%)

表4 ワクチン接種後抗体価 (u/mL) の結果

	接種前 (a)	2回目接種 直前 (b)	2回目接種 2週間後 (c)	2回目接種 3か月後 (d)	2回目接種 6か月後 (e)	3回目接種 直前 (f)
平均値	0.1	17.5	233.6	53.6	21.9	15.3
標準偏差	0.46	14.58	161.49	48.23	23.29	21.50
最大値	5.0	109.2	936.9	462.0	209.9	207.7
最小値	0.0	0.7	16.5	5.9	2.2	1.4

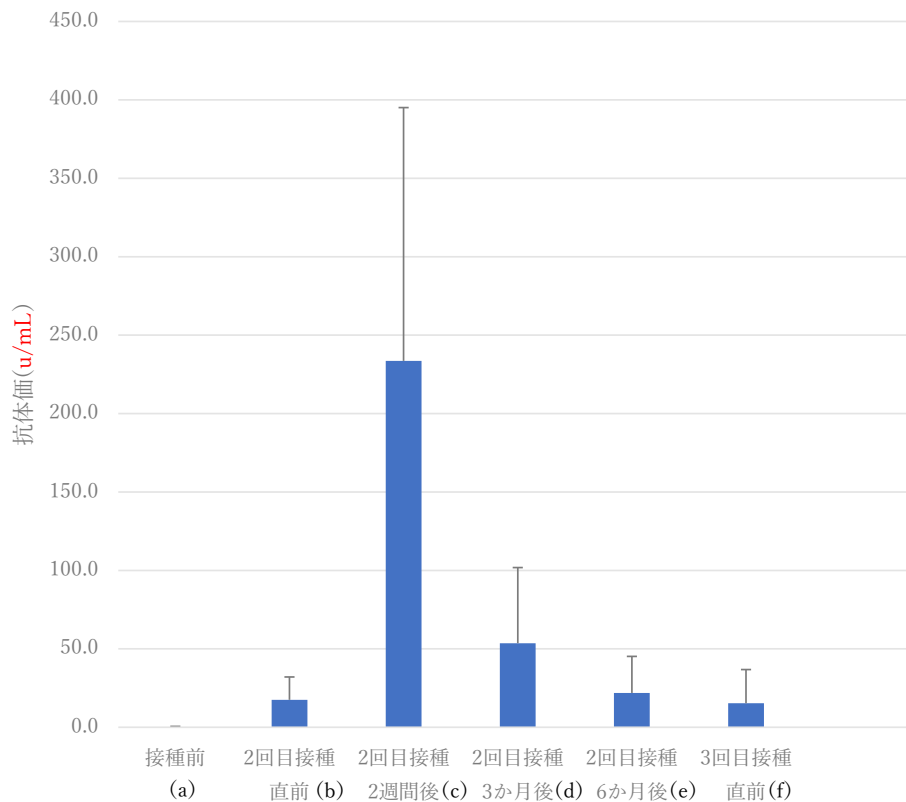


図1 ワクチン接種後抗体価 (u/mL) の平均と標準偏差

表5 ワクチン接種後抗体価の濃度比率の結果

	接種前 (a)	2回目接種 直前 (b)	2回目接種 2週間後 (c)	2回目接種 3か月後 (d)	2回目接種 6か月後 (e)	3回目接種 直前 (f)
サンプル数/ 抗体価 (u/mL)	n=176	n=176	n=176	n=176	n=174	n=165
<2.0	99%	2%	0%	0%	0%	3%
2.0～10.0	1%	35%	0%	3%	22%	41%
10.1～60.0	0%	61%	7%	66%	75%	55%
60.1～120.0	0%	2%	22%	26%	2%	1%
120.1～500.0	0%	0%	65%	5%	1%	1%
>500.0	0%	0%	6%	0%	0%	0%

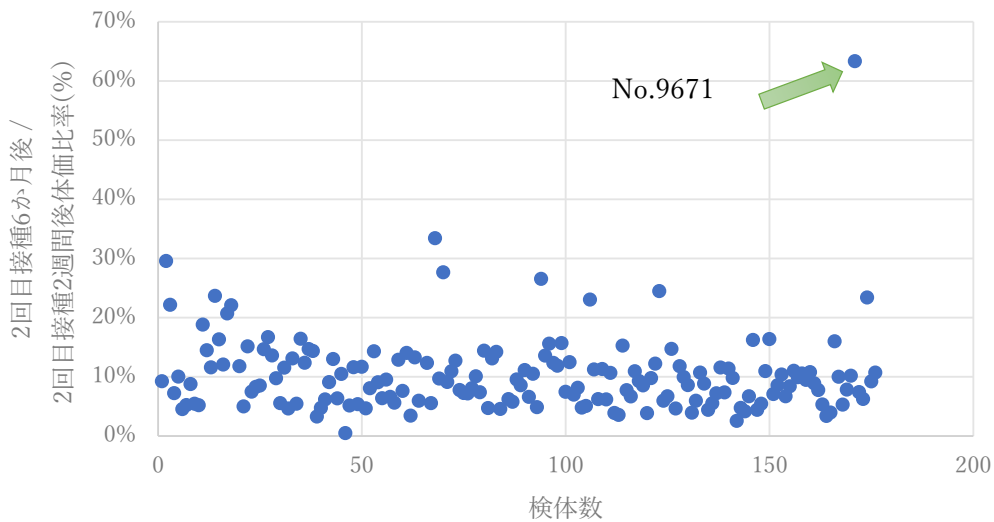


図2 2回目接種後2週間と比較した2回目接種後6か月後の抗体価の比率

ワクチン接種2週間後 (c) の平均抗体価 233.6 u/mL は、2回目ワクチン接種直前 (b) の平均抗体価 17.5 u/mL の13.4倍上昇した。ワクチン接種後の抗体価の濃度比率は、>500 u/mL は (c) では6%であったが、(d) から (f) では0%であった。抗体価 120.1～500.0 u/mL の比率は、2回目ワクチン接種2週間後 (c) 65%、2回目ワクチン接種3か月後 (d) 5%、2回目ワクチン接種6か月後 (e) 1%、3回目ワクチン接種直前 (f) 1%、60.1～120.0 u/mL の比率は、2回目ワクチン接種2週間後 (c) 22%、2回目ワクチン接種3か月後 (d) 26%、2回目ワクチン接種6か月後 (e) 2%、3回目ワクチン接種直前 (f) 1%のように、ワクチン接種後の時間経過とともに変動していた (表5)。

抗体価が最も高かったワクチン2回目接種2週間後 (c) の抗体価を基準に、ワクチン2回目接種6か月後 (e)、および、ワクチン3回目接種直前 (f) の抗体価平均値の変動比率を算出した。その中で、2例、抗体価の変動比率が低い研究対象者 No. 9671 (2回目接種後6か月/2回目接種2週間=0.92)、No. 9619 (3回目接種直前/2回

目接種2週間=1.16) がいた (図2、図3)。

考 察

BNT162b2 ワクチン接種後の抗体価の獲得状況とその経時的な変化について報告した。ワクチン接種率については、1回目の接種率は96.7%であったが、3回目接種率は87.7%まで低下している。この原因として、ワクチン接種後の副反応が1回目接種後に比べて、2回目接種後の方が、増強していることが影響していると考えられる。

初回ワクチン接種後の抗体価の上昇については、厚生労働省からも中間報告⁸⁾が出されている。厚生労働省の中間報告と同様に、本研究の対象者においてもワクチン接種後に抗体価は上昇した。ワクチン接種2回目直前では研究対象者の99%が抗体価2.0 u/mL以上で抗体を獲得していたと判断できた。また、2回目接種後6か月までは研究対象者全員が抗体価2.0 u/mL以上であったことから抗体を獲得していたと判断できた。本研究の抗体価測定の間中、研究対象者がSARS-CoV-2への感

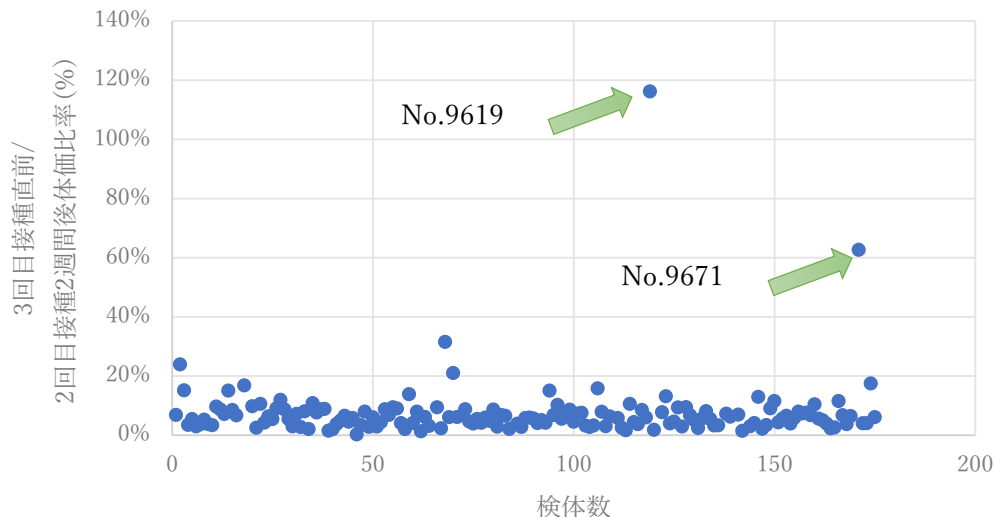


図3 2回目接種後2週間と比較した3回目接種直前の抗体価の比率

染や、濃厚接触者と判定された歴はなく、今回の抗体獲得はワクチン接種によるものといえる。

しかし、抗体価の平均値は、2回目ワクチン接種直前の17.5 u/mLから2回目ワクチン接種6か月後の233.6 u/mLが最大となり、3回目接種直前は15.3 u/mLまで低下した。また抗体価が2.0 u/mLを超えた場合でも、ワクチン接種後の時間経過とともに、抗体価の低い範囲の分布が増加していた。これらの結果は、先行研究⁹⁾でも示されているように、SARS-CoV-2に対するワクチンの有効性は徐々に低下し、SARS-CoV-2の重症化予防などに対する効果の減弱に関連していると考えられる。本研究では、研究対象者の中で感染者あるいは濃厚接触者は報告されておらず、ワクチン接種後の抗体価の推移のみに焦点を当てた。そのため、先行研究との比較は困難であるが、本研究で示された抗体価の経時的な減少が、SARS-CoV-2に対するワクチンの有効性の低下に関連していると考えられる。

また、参加者の中には、2回目接種後6か月と2回目接種2週間を比較した場合と、3回目接種直前と2回目接種後2週間を比較した場合で、抗体価の減少率が低い対象者2名がいた。この研究対象者はSARS-CoV-2感染歴ならびに濃厚接触者と判定された歴も報告されていない。また、SARS-CoV-2陽性者と関わる機会も少ない職種であった。また、研究対象者の中には、初回ワクチン接種前から抗体が2.0 u/mLを超え、抗体を獲得していると考えられるスタッフや、前述の抗体価の減少率の低い研究対象者がいた。大西らの報告¹⁰⁾では、対象者の基礎疾患やSARS-CoV-2感染歴など、抗体価に影響を与えた可能性のある背景因子の詳細な調査ならびに検討を行っている。本研究では参加者の基礎疾患などを含めた基礎情報を収集しておらず、抗体価の獲得や推移にど

のような影響を及ぼしたかの検討は出来なかった。抗体価の推移に、各個人のどのような因子が関連しているかを検討することは、今後の課題である。さらにまた、SARS-CoV-2陽性者への接触の有無による、抗体価の推移への影響については、今後の分析が必要である。

本研究にはいくつかの限界がある。まず、本研究の研究対象者は、単一の医療機関で勤務するスタッフであった。そのため、本研究で得られたデータは、医療機関の特徴を示す内容となっている。また、前述したように、本研究では、ワクチン接種後の抗体価の経時的な変化に焦点を当てているため、参加者の基礎疾患や生活習慣の調査や、副反応の有無や程度が抗体獲得に対する影響は評価出来ない。そのため、これらの要因が、抗体価の変動に与える影響の評価は今後の課題である。

謝辞：本研究においては、富士フィルム和光純薬株式会社臨床検査薬開発部長、安藤喜典様に検査薬の提供、及び、抗体価の測定につきましてご協力いただきました。また、検体採取や調査の実施には、特定医療法人丸山会丸山中央病院勝山努病院長をはじめ、臨床検査科、棚沢由美技師長にご尽力いただきました。また、検体採取にご協力いただきました、スタッフの方々に、この場をお借りして、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) WHO: Weekly epidemiological update on COVID-19 — 4 May 2022: Weekly epidemiological update on COVID-19 — 4 May 2022: who.int. accessed May 12, 2022.
- 2) Jamie Lopez Bernal, Nick Andrews, Charlotte Gower, Eileen Gallagher, Ruth Simmons, Simon Thelwall, *et al.*: Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2

- (Delta) Variant. *N Engl J Med* 2021; 385: 585-94.
- 3) N Andrews, J Stowe, F Kirsebom, S Toffa, T Rickeard, E Gallagher, *et al.*: Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *N Engl J Med* 2022; 386: 1532-46.
 - 4) Ronen Arbel, Ariel Hammerman, Ruslan Sergienko, Michael Friger, Alon Peretz, Doron Netzer, *et al.*: BNT162b2 Vaccine Booster and Mortality Due to Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 385: 2413-20.
 - 5) Yinon M Bar-On, Yair Goldberg, Micha Mandel, Omri Bodenheimer, Laurence Freedman, Sharon Alroy-Preis, Nachman Ash, *et al.*: Protection against Covid-19 by BNT 162b2 Booster across Age Groups. *N Engl J Med* 2021; 385: 2421-30.
 - 6) Yair Goldberg, Micha Mandel, Yinon M Bar-On, Omri Bodenheimer, Laurence Freedman, *et al.*: Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel. *N Engl J Med* 2021; 385: e85.
 - 7) Hiam Chemaitelly, Patrick Tang, Mohammad R Hasan, Sawsan AlMukdad, Hadi M Yassine, *et al.*: Waning of BNT 162b2 Vaccine Protection against SARS-CoV-2 Infection in Qatar. *N Engl J Med* 2021; 385: e83.
 - 8) 厚生労働省：厚生労働省 新型コロナワクチンの追加接種後の健康状況調査 初回接種：ファイザー社, 追加接種：ファイザー社の新型コロナワクチン：新型コロナワクチンの追加接種後の健康状況調査：mhlw.go.jp：2022年5月12日現在.
 - 9) SJ Thomas Moreira Jr, N Kitchin, J Absalon, A Gurtman, S Lockhart, *et al.*: Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *N Engl J Med* 2021; 385: 1761-73.
 - 10) 大西新介, 山崎晃憲, 菊池航紀, 嶋村昌之介, 菅谷 文, 安保義恭：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. *環境感染誌* 2022; 37(1): 10-7.
- 〔連絡先：〒386-0405 長野県上田市中丸子177-1
特定医療法人丸山会丸子中央病院感染制御室 今西 亮
E-mail: a-imanishi@maruyamakai.or.jp〕

Changes in Antibody Titer over Time after Vaccination with SARS-CoV-2 Vaccine (BNT162b2)

Akira IMANISHI¹⁾ and Hanako MISAO²⁾

¹⁾Maruko Central Hospital, ²⁾Graduate School of Nursing, University of Shizuoka

Abstract

We investigated changes in antibody titers among staff members of a target hospital who had received the BNT162b2 vaccine. Blood samples were collected from 176 of the 599 staff members who received the first vaccination at the hospital, and antibody titers were measured using the CLEIA method. The mean antibody titer (standard deviation) immediately before the third vaccination was 17.5 u/mL (14.58), and that two weeks after the second vaccination was 233.6 u/mL (161.49), indicating a 13.2-fold increase. However, the mean antibody titer (standard deviation) immediately before the third vaccination was 15.3 m/uL (21.50), which was lower than that immediately before the second vaccination. These results indicated that antibody titers decreased with the passage of time after vaccination, similar to the findings of previous studies in Japan and overseas. Although individual differences in antibody titers were found in this study, we did not investigate factors that might affect antibody titers, such as the participant's underlying disease, lifestyle, and degree of adverse reactions following vaccination. The influence of these factors is a subject for future study.

Key words: SARS-CoV-2, BNT162b2, vaccination, antibody titer