

〈原 著〉

SARS-CoV-2 mRNA ワクチン接種後の血清抗体価に関連する背景因子の検討

米村 圭祐

Examination of Factors Associated with SARS-CoV-2 Serum Antibody Titers after mRNA Vaccination

Keisuke YONEMURA

Clinical Laboratory, Kanazawa-City-Hospital

(2022年11月16日受付・2023年5月19日受理)

要 旨

新型コロナウイルス感染症 (SARS-CoV-2) に対する mRNA ワクチン接種後の血清抗体価と関連する因子を明らかにすることを目的とし、当院職員 383 名の 2 回目ワクチン接種後約 6 ヶ月 (I-II 期) と、3 回目ワクチン接種後約 5 ヶ月 (III 期) に、血清 SARS-CoV-2 S-IgG 抗体を測定した。感染歴のない 266 例を対象とし、背景因子と血清抗体価との関連性について統計学的解析を行った。単変量解析では、I-II 期抗体価に影響を与える因子には、年齢、血液型、基礎疾患、花粉症、ワクチン後副反応、運動習慣、間食習慣、他のワクチンでの不応性があり、このうち花粉症、ワクチン後副反応、他のワクチンでの不応性は III 期抗体価でも関連性がみられた。多変量解析では、I-II 期抗体価に影響を与える因子は、年齢、血液型、発熱、間食習慣、他のワクチンでの不応性であり、III 期抗体価に影響を与える因子は、性別、花粉症、他のワクチンでの不応性であった。また、III 期では年齢と抗体価の関連性がみられなかったことから、2 回目ワクチン接種までは重症化リスクの高いとされる集団で抗体価が低い傾向であったのに対し、3 回目ワクチン接種後は重症化リスクの高い集団にも抗体が十分に産生され、重症化予防に大きく貢献していることが示唆された。

Key words : SARS-CoV-2, COVID-19, ワクチン, SARS-CoV-2 S-IgG 抗体価, 多変量解析

序 文

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) は、2019 年 12 月に中国湖北省武漢市で初めて報告されたウイルスであり、全世界にパンデミックを引き起こし、3 年以上が経過した現在でも各地で流行を維持している。SARS-CoV-2 が引き起こす新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は、感染の主体がオミクロン株へ移行して以降、無症候例あるいは軽症例もみられるようになったが、いまだ高い感染性を維持し、重症化例や死に至る例もみられる。他の感染症と同様、COVID-19 においても感染後に抗体の産生が誘導されることが明らかになっており、SARS-CoV-2 感染者の多くは、発症後 1-2 週間を経て血清中の IgM, IgG が陽性となる¹⁾。感染や重症化を防ぐために、ワクチン接種が推奨されており、本邦における 2022 年 9 月 1 日時点でのワクチン接種状況は 81% を超えてい

る²⁾。SARS-CoV-2 の主要な抗原として、ウイルス粒子表面を構成するスパイクタンパクと粒子内部に存在するヌクレオカプシドタンパクが確認されている。mRNA ワクチンはスパイクタンパクをコードする mRNA を接種することにより、スパイクタンパクが産生され、スパイクタンパクに対する抗体 (SARS-CoV-2 S-IgG 抗体) が体内に産生されることで、感染成立や重症化に対する予防効果を獲得する。3 回目の追加接種では、再度抗原に接触させることで前回のワクチン接種で形成された免疫機能をさらに高める効果 (ブースター効果) が期待されている。しかし、ワクチン接種者の間でも血清抗体価やブースター効果に差が生じている。今回、2 回目及び 3 回目のワクチン接種後の SARS-CoV-2 S-IgG 抗体価を調査し、3 回目のワクチン接種の効果について検証した。また、年齢、基礎疾患、ワクチン接種後の副反応などの関連性を調査することにより、血清抗体価に影響を与える因子についても明らかにした。なお、本研究を実施

するにあたり、金沢市立病院治験倫理審査委員会の承認を得た。(承認番号 503-6-1)

材料と方法

当院職員 383 名を対象とし、1-2 回目ワクチン集団接種後約 6 ヶ月 (I-II 期: $6.5 \pm 0.7M$) と、3 回目ワクチン接種後約 5 ヶ月 (III 期: $5.3 \pm 1.1M$) に、血清 SARS-CoV-2 S-IgG 抗体を測定した (HISCL SARS-CoV-2 S-IgG 試薬[®], HISCL-5000[®], Sysmex)。対象は、男性 85 名、女性 298 名、平均年齢 42.4 歳 (21 歳-72 歳) である。接種ワクチンは 3 回とも mRNA ワクチン BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) を使用した。

アンケートを用いて対象の背景因子 (年齢、性別、BMI、血液型、基礎疾患、アレルギー、ステロイド服用、体調不良の頻度、他のワクチンでの抗体産生不良の経験、睡眠時間、ペットの飼育、妊娠歴、基礎疾患、副反応、生活習慣、新型コロナウイルス感染歴及び新型コロナウイルス感染者との接触歴) について調査し、血清抗体価との関連性について統計ソフト SPSS を用いて統計学的に検討した (Kruskal-Wallis 検定、Bonferroni の多重比較検定、Mann-Whitney の U 検定、及び多変量解析)。抗体価と背景因子の関連性については抗体価測定時の段階で非感染例であった症例を用いて検討を行った。背景因子毎の症例数は表 1 の通りである。

結 果

I-II 期 341 例 (男性 68 名、女性 273 名、平均年齢 43.9 歳 (22-73 歳))、III 期 297 例 (男性 68 名、女性 229 名、平均年齢 43.8 歳 (22-73 歳)) に対し、血清 SARS-CoV-2 S-IgG 抗体価を測定した。このうち、ワクチン接種歴が不明な例、3 回目ワクチン未接種例、研究に同意が得られなかった例を除外し、266 例 (男性 68 名、女性 198 名、平均年齢 43.7 歳 (22 歳-73 歳)) を対象とした。また、抗体価測定前に PCR 検査あるいは抗原検査にて新型コロナウイルス陽性歴のある症例を感染群 (13 例) とした。不顕性感染あるいは症状が微弱で検査に至らなかった例が含まれる可能性を考慮する必要があるため、今回は感染報告のない 253 例から抗体価が平均値 + 3SD を超える 3 症例は不顕性感染の可能性を否定できない例として除外し、非感染群 (250 症例) とした。背景因子の検討については非感染群を対象に検討を行った。非感染群の血清 SARS-CoV-2 IgG 抗体価は、I-II 期: 252 ± 182 BAU/mL、III 期: 2083 ± 1747 BAU/mL であり、1 例を除き III 期抗体価の有意な上昇がみられた。以下、背景因子毎の解析結果を示す。

[感染]

III 期抗体価では非感染群 2083 ± 1747 BAU/mL に対し、感染群 11449 ± 9170 BAU/mL と感染群が有意に高

値であった ($p < 0.000001$)。感染群は 1 例を除きすべてが I-II 期抗体価測定と III 期抗体価測定の間感染したため、I-II 期抗体価および III 期/I-II 期抗体価比は比較していない。

[年齢]

20 歳台 ($n=33$)、30 歳台 ($n=42$)、40 歳台 ($n=82$)、50 歳台 ($n=75$)、60 歳以上 ($n=18$) の 5 群に分けて比較検討を行った。I-II 期抗体価は、加齢とともに低下する傾向がみられた。20 歳台は 40 歳台、50 歳台、60 歳以上に比べて有意に高かった (各 $p=0.0167$, $p=0.0004$, $p=0.0003$)。30 歳台、40 歳台は 60 歳以上に比べて有意に高かった (各 $p=0.0114$, $p=0.0092$)。III 期/I-II 期抗体価比は加齢とともに有意に高くなる傾向がみられ ($p=0.0004$)、III 期抗体価は年齢による有意な差はみられなくなった。多変量解析でも I-II 期抗体価 (カットオフ値 200 BAU/mL, $p=0.004$) 及び III 期/I-II 期抗体価比と年齢 (カットオフ値 10 倍, $p < 0.001$) に関連性が認められた。各年齢の抗体価を図 1、図 2 に示す。

[性別]

男性 ($n=56$)、女性 ($n=194$) で比較解析を行った。I-II 期抗体価は、男女間で有意差はみられなかったが、III 期抗体価 ($p < 0.0002$) 及び III 期/I-II 期抗体価比 ($p < 0.05$) は男性の方が有意に高かった。多変量解析では III 期抗体価と性別に関連性が認められた (カットオフ値 2000 BAU/mL, $p < 0.05$)。

[血液型]

A 型 ($n=98$)、B 型 ($n=48$)、O 型 ($n=71$)、AB 型 ($n=23$) で解析を行った。血液型では、O 型がその他の血液型に比べて I-II 期抗体価が有意に低かった ($p < 0.03$) が、III 期抗体価での有意差は認められなかった。多変量解析でも同様に、I-II 期抗体価のみ O 型との関連性が認められた (カットオフ値 300 BAU/mL, $p=0.007$)。その他の血液型と抗体価に関連性は認められなかった。

[基礎疾患]

I-II 期抗体価は基礎疾患がある例 ($n=63$) で有意に低く ($p=0.002$)、高血圧例 ($n=23$)、糖尿病例 ($n=8$) でも有意に低かった (高血圧例 $p=0.001$, 糖尿病例 $p=0.02$)。III 期/I-II 期抗体価比は、高血圧例、脂質異常症例 ($n=15$) で有意に低かった (高血圧例 $p=0.003$, 脂質異常症例 $p=0.01$)。多変量解析ではいずれも関連性が認められなかった。

[アレルギー]

I-II 期抗体価、III 期抗体価はともに、花粉症例 ($n=102$) で有意に高かった (I-II 期 $p < 0.05$, III 期 $p=0.02$)。多変量解析では、III 期抗体価と花粉症に関連性が認められた (カットオフ値 6000 BAU/mL, $p=0.03$)。

[ワクチン接種時の副反応]

ワクチン接種時の副反応があった例 ($n=224$) は、副

表1 抗体価 (I-II 期, III 期, III 期/I-II 期抗体価比) と, 各背景因子との相関性

背景因子	n=250	母集団割合	p 値						
			I-II 期抗体価		III 期抗体価		III 期/I-II 期抗体価比		
			単変量解析	多変量解析	単変量解析	多変量解析	単変量解析	多変量解析	
年齢	20 歳台	33	13%						
	30 歳台	42	17%						
	40 歳台	82	33%	<0.000001	<0.004	>0.2	-	<0.000001	<0.001
	50 歳台	75	30%						
	60 歳以上	18	7%						
性別	男性	56	22%						
	女性	194	78%	>0.4	-	<0.0002	<0.05	<0.05	-
血液型	A 型	98	40%						
	B 型	48	20%	>0.09	-	>0.4	-	>0.9	-
	AB 型	23	10%						
	O 型	71	30%	<0.03	<0.01	>0.3	-	>0.7	-
	未回答	10	-						
基礎疾患	あり	63	26%						
	なし	184	74%	<0.003	-	>0.3	-	>0.1	-
	未回答	3	-						
	・高血圧	24	10%	0.001	-	>0.8	-	0.003	-
	・糖尿病	8	3%	0.02	-	>0.6	-	>0.1	-
	・脂質異常症	15	6%	>0.4	-	>0.1	-	0.01	-
	・膠原病 ・その他	2 27	1% 11%	>0.9 >0.1	- -	>0.4 >0.1	- -	>0.5 >0.4	- -
アレルギー	あり	134	54%						
	なし	112	46%	>0.3	-	>0.3	-	>0.7	-
	未回答	4	-						
	・花粉症	102	41%	<0.05	-	0.02	0.03	>0.2	-
ステロイド使用	あり	17	7%						
	なし	228	93%	>0.2	-	>0.4	-	>0.6	-
	未回答	5	-						
ワクチン接種時副反応	あり	224	95%						
	微弱・なし	12	5%	0.0001	-	>0.1	-	>0.7	-
	未回答	14	6%						
	発熱	110	47%	<0.000001	<0.001	0.005	-	>0.4	-
	頭痛	68	29%	0.009	-	0.03	-	>0.5	-
	倦怠感	142	60%	0.001	-	>0.15	-	>0.8	-
	筋肉痛	99	42%	>0.1	-	>0.8	-	>0.8	-
	関節痛	58	25%	0.02	-	>0.1	-	>0.7	-
	局部痛	128	54%	>0.9	-	>0.7	-	>0.9	-
局部発赤	44	19%	>0.7	-	>0.3	-	<0.05	<0.02	
習慣	運動	47	19%	<0.006	-	>0.9	-	>0.1	-
	喫煙	15	6%	>0.07	-	>0.6	-	>0.3	-
	間食	101	41%	0.01	<0.05	>0.8	-	>0.05	-
	飲酒	63	26%	<0.05	-	>0.5	-	>0.1	-
抗体産生不良	あり	64	26%						
	なし	182	74%	0.02	0.004	<0.001	0.006	>0.2	-
	未回答	4	-						
体調不良頻度	ほとんどなし	139	57%						
	1 回以上/年	106	43%	>0.1	-	>0.94	-	>0.6	-
	未回答	5	-						
妊娠歴	あり	115	59%						
	なし	79	41%	>0.07	-	>0.5	-	0.02	0.001
ペット飼育	あり	56	23%						
	なし	190	77%	>0.8	-	>0.4	-	>0.8	-
	未回答	4	-						
BMI	25 以下	172	79%						
	25 以上	45	21%	>0.1	-	>0.09	-	>0.3	-
	未回答	34	-						

※網掛けは有意差あり (P<0.05)

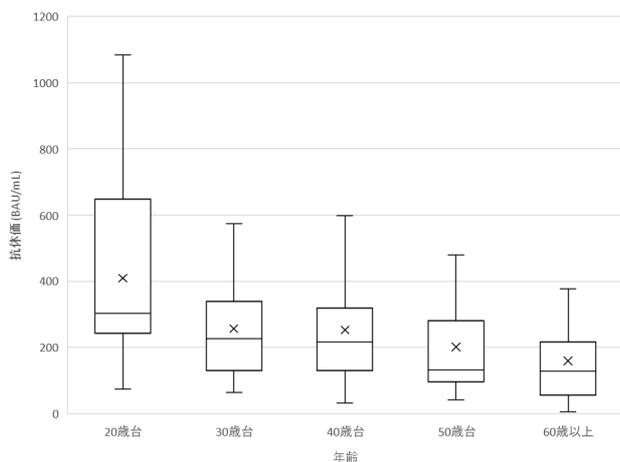


図1 各年齢とI-II期抗体価

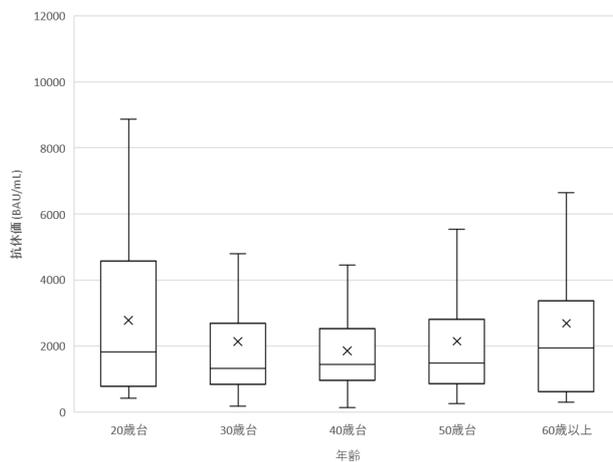


図2 各年齢とIII期抗体価

反応が微弱あるいは無かった例 (n=12) に比べ、I-II 期抗体価は有意に高かった (p=0.0001)。ワクチン接種後の副反応の内容については、発熱、頭痛、倦怠感、関節痛があった例でそれぞれ I-II 期抗体価が有意に高く、(発熱 p<0.000001, 頭痛 p=0.009, 倦怠感 p=0.001, 関節痛 p=0.02), 発熱があった例のみに多変量解析での相関がみられた (カットオフ値 200 BAU/mL, p<0.001)。発熱、頭痛があった例は III 期抗体価にも有意な上昇がみられた (発熱 p=0.005, 頭痛 p=0.03) が、多変量解析では関連性は認められなかった。その他のワクチン接種時副反応と抗体価には関連性は認められなかった。

【習慣】

I-II 期抗体価は習慣的に間食をしている例 (n=101) に有意に高かったが (p=0.01, 多変量解析 カットオフ値 100 BAU/mL, p<0.05), III 期抗体価では関連性は認められなかった。運動習慣 (n=47) や飲酒習慣例 (n=63) で I-II 期抗体価は低かった (運動習慣 p<0.006, 飲酒習慣 p<0.05) が、多変量解析ではいずれも有意な関連性は認められなかった。抗体価と喫煙に関連性は認められなかった。

【その他】

他のワクチンで抗体産生不良を経験した例 (n=64) はしていない例 (n=182) より、抗体価が I-II 期, III 期ともに有意に低く (I-II 期 p=0.02, III 期 p<0.001), 多変量解析でも I-II 期, III 期抗体価ともに関連性が認められた (I-II 期 カットオフ値 200 BAU/mL, p=0.004, III 期 カットオフ値 1000 BAU/mL, p= 0.006)。妊娠歴の有無と I-II 期抗体価, III 期抗体価に関連性はみられなかったが, III 期/I-II 期 抗体価比は, 妊娠歴がある例 (n=116) で有意に低く (p=0.02), 多変量解析でも関連性が認められた (カットオフ値 5 倍, p=0.001)。そのほか、睡眠時間およびペット飼育, BMI, 飲酒習慣のある群の酒類の分類などについても解析を行ったが、抗体価に関

連性は認められなかった。全解析結果を表 1 に示す。

考 察

本研究では、I-II 期抗体価, III 期抗体価間に有意な上昇がみられ、ワクチン接種によって抗体価が維持されるだけでなく、上昇することが確認された。感染制御に必要な抗体価についてはいまだ報告されていないが、少なくとも 3 回目接種まではワクチン接種回数を重ねる意義がみられた。また、感染群の III 期抗体価は非感染群に比べて有意に高いことが確認された。感染により、ワクチン接種と同様の S-IgG 抗体へのブースター効果が認められたことから、ワクチン接種回数確認と S-IgG 抗体価測定を組み合わせることで、新型コロナウイルス感染既往を推定できる可能性がみられた。大西らは、感染群は非感染群に比べ抗体価の有意な上昇がみられると報告している⁴⁾。また大西らはワクチン接種回数による抗体価の有意な上昇がみられることも報告しており⁴⁾、本研究においても同様の結果であった。また、I-II 期抗体価に性差はみられなかったが、男女ともに加齢に伴う抗体価の有意な低下が確認された。年齢については神長らや春日らが、2 回目ワクチン接種後で若年者が高齢者より抗体価が高いと報告しており⁵⁻⁷⁾、本研究の I-II 期抗体価の結果と同様であった。しかし、本研究では、III 期抗体価においては、I-II 期抗体価でみられた加齢に伴う抗体価の低下がみられなくなった。本研究では 20 歳以下の症例が含まれず、70 歳以上の症例数も顕著に少ないことから、可能性を示唆するに留まるが、重症化リスクとされる高齢者でもワクチン接種を重ねることによって若年者と変わらない抗体価の獲得が確認された。長谷見らは基礎疾患 (高血圧, 糖尿病, 膠原病など) がある例の抗体価はない例より有意に低い、アレルギー疾患と抗体価に関連は見られないと報告している³⁾。本研究でも単変量解析では、高血圧, 糖尿病の I-II 期抗体価は、

有意に低いという結果であったが、多変量解析ではいずれも有意差が認められなかった。また、基礎疾患をもつと回答した62例の平均年齢は51.77歳と比較的高く、年齢因子が基礎疾患例の抗体価に影響を及ぼした可能性も否定できない。花粉症歴と抗体価に関連性が認められたことから、アレルギー疾患と抗体価の関連性については更なる検討の余地がみられた。神長らはワクチン接種後に自覚症状(副反応)があった例の抗体価はない例より高く、2回目ワクチン接種後に発熱が認められた例の抗体価は、認められなかった例より有意に高いと報告している⁵⁾。また、長谷見らは発熱、倦怠感、筋肉痛、関節痛、局部痛、発赤が有意に抗体価と関連があるとし、頭痛、しびれ、下痢、吐気は抗体価と関連がないと報告している³⁾。大西らもワクチン接種後の38度以上の発熱と抗体価の関連の可能性を報告している⁴⁾。本研究でも、単変量解析では、副反応の強かった例や発熱、頭痛、倦怠感、関節痛のある例で優位に抗体価が高く、同様の結果が得られ、多変量解析の結果、I-II期抗体価と発熱にのみ関連性が認められた。以上より、ワクチン接種後の発熱と抗体価には関連性があると推察されるが、若年層に副反応が多いと報告されている⁷⁾ことから、副反応と抗体価の関連性には年齢が大きく影響していると考えられる。大枝らはB型肝炎ウイルスワクチン不応とSARS-CoV-2抗体価の関連を調査し、弱い相関関係がみられるものの重回帰分析の結果から影響は大きくないとし、B型肝炎ウイルスワクチン不応対象者にもカットオフ値以上の抗体価がみられたことから、因果関係はないと結論付けた⁸⁾。しかし本研究では、ワクチン不応を経験した例の抗体価は経験していない例より有意に低かった。大枝らも弱い相関関係を報告しており⁸⁾、本研究がより大きな母集団で検討していることから、ワクチン不応の体質は、mRNAワクチンについても同様の影響を与えると推定される。また、血液型毎の抗体価の違いもみられ、O型とその他の血液型では2回目ワクチン接種後の抗体価に有意差がみられたことから、各血液型の母数を増やしたさらなる検討が必要である。

結 語

今回、我々の研究ではワクチン接種後の抗体価に関わる因子を明らかにしたが、SARS-CoV-2 N-IgG抗体価測定を行うに至らず、不顕性感染者を非感染群から完全に

除外できなかった可能性が残る。今後SARS-CoV-2 N-IgG抗体価を測定し、既感染者と未感染者を区分して再検討を行うことで抗体産生との関連因子より明確にすることが展望される。また、本研究においては高齢者や基礎疾患例といった、COVID-19重症化リスクとされている群では、I-II期抗体価が有意に低かったのに対し、III期抗体価では関連性がみられなくなったことから、3回目ワクチン接種後には重症化リスクの高い集団にも十分に抗体が産生され、ワクチン接種を重ねることで感染および重症化予防がなされることが示唆された。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, *et al.*: Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 2027-34.
- 2) 首相官邸ホームページ「新型コロナワクチンについて」：<https://www.kantei.go.jp/jp/headline/kansensho/vaccine.html>：2023年1月17日現在。
- 3) 長谷見次郎, 高久洋太郎, 長谷川愛梨, 磯野泰輔, 西田隆, 細田千晶, 他：SARS-CoV-2ワクチン接種1か月後の抗体価に及ぼす因子と各抗体検査キットの比較。日呼吸会誌 2022; 11: 152.
- 4) 大西新介, 山崎晃憲, 菊池航紀, 嶋村昌之介, 菅谷文子, 安保養恭：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。日環境感染会誌 2022; 37(1): 10-7.
- 5) 神長尚樹, 間宮麻美, 宇藤俊明, 市野雅之：当センター職員におけるファイザー社製のコロナウイルスワクチン接種による抗体価の推移と自覚症状に関する調査報告。総合健診 2022; 49(1): 241.
- 6) 春日郁馬, 武田義次, 佐藤 健, 森みゆき：新型コロナウイルスワクチン接種後のスパイクタンパク IgG抗体量測定と関連因子について。総合健診 2022; 49(2): 317-23.
- 7) 春日郁馬, 加藤香織, 石井裕子, 秋葉一紀, 別宮 綾, 小池麻由, 他：当法人職員への新型コロナウイルスワクチン接種後のSタンパク IgG抗体量測定と影響因子について。総合健診 2022; 49(1): 182.
- 7) 厚生労働省ホームページ「新型コロナワクチンの初回接種後の健康状況調査」：https://www.mhlw.go.jp/stf/seisaku_nitsuite/bunya/vaccine_kenkoujoukyoutyousa.html：2023年1月17日現在。
- 8) 大枝昭平, 木村洋介, 二木友子, 鳩貝名津紀, 本橋直美, 宍戸 衛, 他：新型コロナウイルスワクチン接種後に獲得される抗体価に影響を与える因子の解析。医学検査 2022; 71(2): 231-7.

〔連絡先〕〒921-8105 石川県金沢市平和町3丁目7-3
金沢市立病院臨床検査室 米村圭祐
E-mail: yonemura.ke@kanazawa-cityhosp.jp)

Examination of Factors Associated with SARS-CoV-2 Serum Antibody Titers after mRNA Vaccination

Keisuke YONEMURA

Clinical Laboratory, Kanazawa-City-Hospital

Abstract

Serum SARS-CoV-2 S-IgG antibody of 383 hospital staff was measured approximately 6 months after the second vaccination (stage I-II) and approximately 5 months after the third vaccination (Stage III), to clarify factors associated with serum antibody titers acquired by mRNA vaccines against novel coronavirus (SARS-CoV-2). Several statistical analyses were performed on the relationships between background factors and serum antibody titers in 266 cases with no history of infection. In univariate analysis, factors affecting stage I-II antibody titers were age, blood type, underlying disease, pollen allergy, postvaccination side effects, exercise habits, snacking habits, and poor antibody production with other vaccines. Pollen allergy, postvaccination side effects, and poor antibody production with other vaccines were also associated with stage III antibody titers. In multivariate analysis, factors affecting stage I-II antibody titers were age, blood type, fever, snacking habits, and poor antibody production with other vaccines. In addition, factors affecting stage III antibody titers were gender, pollen allergy, and poor antibody production to other vaccines. Though the antibody titers of high-risk groups were lower than low-risk groups in the second vaccination, they became equivalent after the third vaccination. It means that third vaccination produced sufficient antibodies even in high-risk groups, and it contributes greatly to the prevention of aggravation.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, vaccine, SARS-CoV-2 S-IgG antibody titer, multivariate analysis