

新型コロナウイルスに対する mRNA ワクチン接種前後の 中和抗体の経時的变化

城 下 智

信州大学医学部内科学第二教室・消化器内科

Quantitative Changes in Neutralizing Antibody Before and After SARS-CoV-2 Vaccination

Satoru JOSHITA

Department of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Shinshu University School of Medicine

Here, a case is presented who showed a quantitative increase in neutralizing antibody after SARS-CoV-2 vaccination but its gradual decrease in 4 months after vaccination. Evidence-based vaccine strategies for SARS-CoV-2 infection are needed to control the future trajectory of the COVID-19 pandemic.

Shinshu Med J 70: 47-51, 2022

(Received for publication August 19, 2021; accepted in revised form September 8, 2021)

Key words: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, COVID-19, mRNA vaccine, neutralizing antibody

新型コロナウイルス, 新型コロナウイルス感染症, mRNA ワクチン, 中和抗体

I はじめに

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)感染症(COVID-19)の患者が2019年12月に中国の武漢で報告されてから1年半以上が経過したが, COVID-19の終息の見通しはなく, むしろその感染者は爆発的に増加している¹⁾。2021年8月12日, 本邦での1日の新規感染者は18,800人を超え過去最多を更新し, 最大規模の第5波が本邦を襲っている。このCOVID-19の拡大防止には, ワクチンの普及が重要である。本邦では, ファイザーのCOVID-19ワクチン(コミナティ筋注)が2021年2月14日に薬事承認され, 2月17日から医療従事者へ, 4月12日から高齢者への接種が開始された。5月21日にはモデルナのCOVID-19ワクチンモデルナ筋注とアストラゼネカのバキスゼブリア TM 筋注がそれぞれ薬事承認され, モデルナのワクチンは5月24日から大規模接種会場での接種が開始された。これらのうち,

コミナティ筋注では95%, モデルナ筋注では94%のCOVID-19発症予防効果が報告されている²⁾⁻⁴⁾。このmRNA ワクチンは, ウイルスの表面に存在し感染の成立に重要な役割を果たすスパイクタンパク質に対する抗体のS抗体を誘導する。このS抗体はウイルスとヒト細胞との結合を阻害する中和抗体としての活性を有し, COVID-19の発症予防効果を発揮すると考えられている。

また, ワクチン効果の持続期間について, コミナティ筋注では当初, 2回目接種後6か月の発症予防効果は91.3%であり, モデルナ筋注では90%以上と発表されていたが, 後の観察研究では, コミナティ筋注2回目から2か月間の96%をピークに発症予防効果は徐々に低下することが報告された⁵⁾⁶⁾。さらに, 感染力が強いデルタ株への変異によるCOVID-19の増加から, 世界的には3回目のワクチン接種やワクチン接種の許可申請が進んでおり, ワクチンの効果がどれだけ持続するのかを正確に把握することはCOVID-19を制御する上で重要であると考えられる⁷⁾。

中和抗体のS抗体は, SARS-CoV-2の感染既往およびワクチン接種後の抗体獲得を示す良い指標と考え

Corresponding author: 城下 智 〒390-8621
松本市旭3-1-1 信州大学医学部内科学第二教室
消化器内科
E-mail: joshita@shinshu-u.ac.jp

られる。本短報では、mRNA ワクチン接種により獲得された中和抗体の持続期間について、ワクチン接種前後の中和抗体を経時的に測定し得た症例について考察を加え報告する。

Ⅱ 症 例

症例：45歳，日本人の男性。
主訴：なし。
家族歴：特記事項なし。
既往歴：アキレス腱断裂。アレルギー性鼻炎。
手術歴：アキレス腱縫合術。
輸血歴：なし。
鍼治療歴：なし。刺青なし。
飲酒歴：2020年1年間の平均飲酒量はエタノール換算で19g/日。

喫煙歴：なし。

常用薬：エピナスチン塩酸塩20mg，就寝前。

臨床経過：3月8日に左上腕外側にコミナティ筋注（製造番号：EP9605）0.3ml 1回目を接種した。同日と翌日に接種部に疼痛を認める以外、副反応はなかった。3月29日に右上腕外側にコミナティ筋注（製造番号：EP9605）0.3mL 2回目を接種した。同日に接種部に疼痛を認めた。また、翌日には、頭痛，発熱（最高38.2℃），倦怠感を認めたが，翌々日にはいずれも消失した。その後の経過で臨床上的問題になる点はなかった。

ワクチン接種17日前，1回目ワクチン接種後15日目，22日目（2回目ワクチン接種後1日目），28日目（同7日目），98日目（同77日目），および148日目（同127日目）の中和抗体を，各ポイントでの保存血清を用いて測定した。中和抗体の測定は，SARS-CoV-2 S-IgG 測定試薬（IC）（Code No. 260623）（富士レリオ株式会社，東京）とルミパルス L2400（富士レリオ株式会社，東京）を用いて，化学発光酵素免疫測定法で測定した。中和抗体は，1回目接種前は陰性（カットオフ：1.0 AU/mL）であったが，1回目接種後15日目では8.7 AU/mLと陽性であり，2回目接種後にはさらに増加した。しかし，中和抗体は，28日目（同7日目）より，98日目（同77日目）では低下し，148日目（同127日目）ではさらに低下していた（図1）。

また，ワクチン接種17日前，ワクチン接種後98日目（同77日目），148日目（同127日目）には，SARS-CoV-2抗体検査試薬キット（IgM）（製品コード：RF-NC001）と SARS-CoV-2抗体検査試薬キット

（IgG）（製品コード：RF-NC002）（倉敷紡績株式会社，大阪）を用いて，SARS-CoV-2に対する IgM と IgG 抗体をイムノクロマト法で測定した。いずれも陰性であった（図1）。

Ⅲ 考 察

SARS-CoV-2が全世界で猛威を振るい，本邦もその例外でなく，感染拡大防止は喫緊の課題である。「相手と身体的距離を確保すること」，「マスクの着用」，「手洗いや咳エチケット」，「三密（密集，密接，密閉）を避ける」といった基本を取り入れた生活様式の維持は最も重要な感染予防策である。また，COVID-19は，発熱，倦怠感，咳嗽などの臨床症状を呈し，ほとんどの患者は軽症から中等症で経過し軽快，治癒する。SARS-CoV-2に感染してからの潜伏期間の平均値は5～6日であるが，長い場合は14日程度までかかることもある。この潜伏期間から発症後5日程度は感染リスクが高いと言われているが⁸⁾，無症状のウイルス保因者からも感染する点に注意が必要である⁹⁾。このことは，ワクチン接種による SARS-CoV-2感染拡大防止が COVID-19の制御には必須であることを支持する。事実，実臨床下において，ワクチンの COVID-19 発症抑制効果，入院率改善効果，重症化抑制効果が確認されている³⁾。さらにこの効果は医療従事者を対象とした前向きコホート研究でも確認されている¹⁰⁾。

また，mRNA ワクチンは変異株に対する有効性も示され¹¹⁾，現在全世界的に猛威を振るうデルタ株に対してもその有用性が明らかになっており¹²⁾，現状を打破するためにはワクチン接種を推進することが重要である。この mRNA ワクチンはスパイクタンパク質の遺伝子全体を用いており，mRNA ワクチン接種によって抗原提示細胞でスパイクタンパク質が生成され，結果的に生体内にスパイクタンパク質に対する特異抗体（S抗体）が誘導される。SARS-CoV-2がヒトの細胞内に侵入するためにはヒト細胞上のアンジオテンシン転換酵素2と結合することが必要であるが，ワクチンによって誘導されたS抗体は，この結合を阻害することで SARS-CoV-2の細胞内侵入を阻止すると考えられている。このS抗体価に関して，本症例ではコミナティ筋注前は陰性であったが，1回目接種後から陽性化し，2回目接種後に抗体価はさらに増加しており，ワクチン接種による免疫原性が確認できる。しかしながら，経時的には抗体価の低下が確認された。mRNA ワクチン接種後の経時的な S 抗体の低下につ

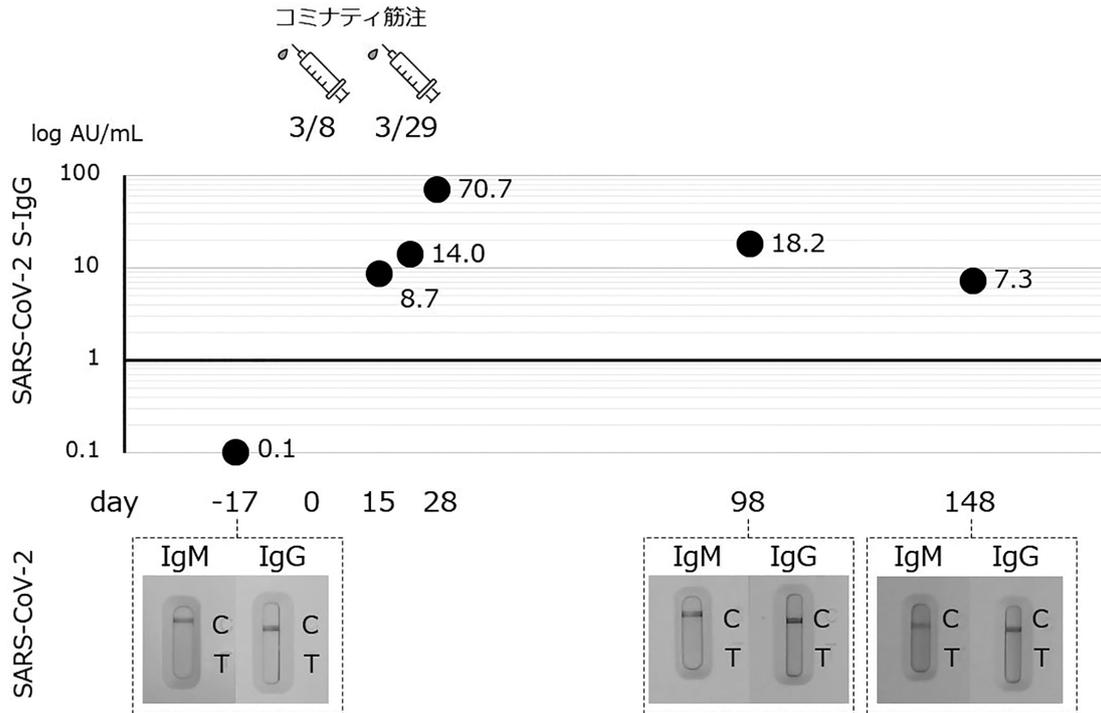


図1 SARS-CoV-2関連抗体の経時的変化

コミナティ筋注前後の中和抗体価（SARS-CoV-2 S-IgG）は、コミナティ筋注1回目で陽性化し、2回目接種後にはさらに上昇したが、その後経時的に低下した（上段）。また、SARS-CoV-2に対するIgMおよびIgG抗体は、いずれのポイントでもTにラインを認めず、陰性であった（下段）。Cは陽性コントロールのライン。

いては、すでに他国・他民族において報告があり、本症例でも同様の事象が確認されたことになる¹³⁾¹⁴⁾。さらに、最近、藤田医科大学から、日本人におけるコミナティ筋注3か月後にはS抗体価が低下することがプレスリリースされているため、この結果については詳細な論文が待たれる¹⁵⁾。SARS-CoV-2に対する中和抗体価の減衰は、COVID-19感染と関連することが報告されている¹⁶⁾。SARS-CoV-2感染患者において、その感染回復から1年後であっても約90%の症例では血中にSARS-CoV-2に対する抗体が確認される。しかしながら、それら抗体のSARS-CoV-2に対する中和活性は43%の症例でしか確認されなかった¹⁷⁾。また、コミナティ筋注による抗体の中和活性は変異株で低下する可能性が報告されている¹⁸⁾。これらのことは、COVID-19感染予防のために、3回目のワクチン接種による再免疫の必要性を示唆する。

直近の8月11日には、医療従事者で2回のワクチン接種が完了していた病院でのクラスターが確認された¹⁹⁾。このブレイクスルー感染の背景には、デルタ株の感染力の強さに加え、ワクチン接種から時間が経過し、中和抗体価の低下が感染率を再上昇させた可能性

を考慮すべきである。本邦では、医療従事者でのワクチン接種が最も先行して行われたため、ブースター効果を狙った3回目のワクチン接種については早速に体制を整えるべきと思われる。イスラエルでは、3回目のワクチン接種が開始された。また、臓器移植患者において、モデルナ筋注3回目接種によるブースター効果による中和抗体の増加が確認されている²⁰⁾。しかしながら、ワクチンの副反応とは別にワクチン関連疾患増悪という現象には注意が必要であり²¹⁾、このことはワクチン接種における長期的な有害事象の経過観察の必要性を支持する。

IV 結 語

COVID-19ワクチン接種後の中和抗体価は、時間経過とともに低下することが示唆された。ワクチンの臨床的効果がどのくらい続くかについては、中和抗体の経時的変化との関連を含め、今後本邦のコホートにおいても検討すべきである。また、ワクチンの3回目接種についてその体制を整えるとともに、COVID-19の終息に向けて、その蔓延状態が改善するまでは、マスク着用、対人距離の確保、手指衛生の維持等の基本的

な感染対策を維持する必要がある。

V 謝 辞

中和抗体のS抗体測定にあたり、実験にご協力いただいた、信州大学医学部健康推進学講座の赤羽由紀氏

と、国保依田窪病院検査科の松枝岳志氏、松崎克彦氏、および、本論文をまとめるにあたり、ご助言いただいた、信州大学医学部内科学第二教室の山下裕騎氏に感謝する。

文 献

- 1) Zhu N, Zhang D, Wang W, et al: A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 382: 727-733, 2020
- 2) Walsh EE, Frenck RW Jr, Falsey AR, et al: Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med* 383: 2439-2450, 2020
- 3) Dagan N, Barda N, Kepten E, et al: BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med* 384: 1412-1423, 2021
- 4) Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, et al: Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet* 397: 1819-1829, 2021
- 5) Pfizer and BioNTech Confirm High Efficacy and No Serious Safety Concerns Through Up to Six Months Following Second Dose in Updated Topline Analysis of Landmark COVID-19 Vaccine Study. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-confirm-high-efficacy-and-no-serious>. Accessed on 2021/8/8
- 6) Moderna Provides Clinical and Supply Updates on COVID-19 Vaccine Program Ahead of 2nd Annual Vaccines Day. <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-provides-clinical-and-supply-updates-covid-19-vaccine>. Accessed on 2021/8/8
- 7) ファイザー, FDAにワクチンの3回目接種許可申請へ. <https://www.newsweekjapan.jp/stories/world/2021/07/fda3.php>. Accessed on 2021/8/8
- 8) Cheng HY, Jian SW, Liu DP, Ng TC, Huang WT, Lin HH: Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. *JAMA Intern Med* 180: 1156-1163, 2020
- 9) Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al: Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med* 382: 970-971, 2020
- 10) Hall VJ, Foulkes S, Saei A, et al: COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* 397: 1725-1735, 2021
- 11) Miyakawa K, Jeremiah SS, Kato H, et al: Rapid detection of neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 variants in post-vaccination sera. *medRxiv*: 2021.2005.2006.21256788, 2021
- 12) Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, et al: Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med* 385: 585-594, 2021
- 13) Doria-Rose N, Suthar MS, Makowski M, et al: Antibody Persistence through 6 Months after the Second Dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19. *N Engl J Med* 384: 2259-2261, 2021
- 14) Favresse J, Bayart JL, Mullier F, et al: Antibody titres decline 3-month post-vaccination with BNT162b2. *Emerg Microbes Infect* 10: 1495-1498, 2021
- 15) ファイザー社の新型コロナワクチンで、接種約3ヶ月後に抗体価が低下することを発表しました | 藤田医科大学—Fujita Health University. <https://www.fujita-hu.ac.jp/news/j93sdv000000b3zd.html>. Accessed on 2021/9/1
- 16) Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, et al: Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection

新型コロナウイルス中和抗体の経時的変化

from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 27 : 1205-1211, 2021

- 17) Xiang T, Liang B, Fang Y, et al : Declining Levels of Neutralizing Antibodies Against SARS-CoV-2 in Convalescent COVID-19 Patients One Year Post Symptom Onset. *Front Immunol* 12 : 708523, 2021
- 18) Liu Y, Liu J, Xia H, et al : Neutralizing Activity of BNT162b2-Elicited Serum. *N Engl J Med* 384 : 1466-1468, 2021
- 19) いわきと若松の2病院でクラスター 福島県の医療機関では半年ぶり. <https://www.minyu-net.com/news/news/FM20210812-647088.php>. Accessed on 2021/8/12
- 20) Hall VG, Ferreira VH, Ku T, et al : Randomized Trial of a Third Dose of mRNA-1273 Vaccine in Transplant Recipients. *N Engl J Med* 2021
- 21) Haynes BF, Corey L, Fernandes P, et al : Prospects for a safe COVID-19 vaccine. *Sci Transl Med* 12 2020

(R 3. 8. 19 受稿 ; R 3. 9. 8 受理)
