

## 2021 年度 病院医学教育研究助成成果報告書

報告書提出年月日	2022 年 3 月 31 日
研究・研修課題名	当院職員を対象としたCOVID-19ワクチン接種者のワクチンに対する抗体価 (IgG値) の推移測定
研究・研修組織名 (所属)	COVID-19検査センター専門部会
研究・研修責任者名 (所属)	荒木 剛 (検査部)
研究・研修実施者名 (所属)	荒木 剛、松田親史、馬庭恭平、吉野 功、佐藤恵美、野畑亜希子、岡崎亮太 (検査部)、竹谷 健 (小児科)

成果区分	<input type="checkbox"/> 学会発表 <input type="checkbox"/> 論文掲載 <input type="checkbox"/> 資格取得 <input type="checkbox"/> 認定更新 <input type="checkbox"/> 試験合格 <input type="checkbox"/> 単位取得 <input checked="" type="checkbox"/> その他の成果 (学会発表予定 )
該当者名 (所属)	荒木剛 (検査部)
学会名 (会期・場所)、認定名等	未定
演題名・認証交付元等	該当なし
取得日・認定期間等	該当なし
診療報酬加算の有・無	<input type="checkbox"/> 加算有 ( ) <input checked="" type="checkbox"/> 加算無

**目的及び方法、成果の内容****① 目的**

近年、世界的に猛威を振るっている新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の重症化予防および感染予防を目的として、世界各国で COVID-19 のワクチンが製造され接種が行われている。我が国においてもファイザー社をはじめ、数社より開発された mRNA ワクチンやウイルスベクターワクチンの薬事承認がなされ接種が行われている。

そのワクチンの有効性の評価法として、一般社団法人日本感染症学会のワクチン委員会・COVID-19 ワクチン・タスクフォース COVID-19 ワクチンに関する提言 (第 4 版) によれば、以下に主たる 3 つの方法が存在すると記載されている

まず 1 つ目は、免疫原性を確認することである。この方法は、被接種者の血清中に存在するワクチンに対する IgG 抗体価を測定し、その抗体価が、感染や発症を防ぐレベルにあるかどうかを評価する方法である。2 つ目は、ワクチンによる有効率の検討であり、具体的にはワクチン接種群と非接種群との発症率を比較する方法である。また、重症化率、致命率、無症状者を含めた感染率を指標とすることも可能であるとされている。3 つ目は 実社会での有効率の変化を確認することである。多くのワクチン接種対象者にワクチンが普及したあとに、COVID-19 感染症が実際にどのくらい減少したかを評価する方法である。

今回、我々は免疫原性を確認するために、ワクチン被接種者に対する IgG 抗体価の経時的推移を検討した。

**② 方法**

対象は、ファイザー社製ワクチンを 2 回接種を行った、当院職員 82 名。男性、女性の数はそれぞれ、39 名、43 名であった。年齢別内訳は、20 歳代 21 名、30 歳代 22 名、40 歳代 20 名、50 歳代 19 名であった。約 2 か月経過した時点および約 6 か月経過した時点で採取した職員健診残余血清を用いた。尚、抗体価を測定するための母集団の残余血清を用いるにあたり、島根大学医学部医の倫理委員会の承認 (20210521-2) を受け、対象者に対してインフォームドコンセントを行ったうえで同意を得た。

抗体価測定を行った試薬は、アボット社の研究用試薬である SARS-Cov-2IgG II Quant Reagent Kit、分析装置は同社の ARCHITECT i4000SR を用いた。本試薬を用いて対象の抗体価を測定するにあたり、

### (様式 1)

基礎的検討を行うこととした。内容は、再現性試験（同時再現性試験及び日差再現性試験）を中心に検討を行った。また、抗体価測定試薬では、WHO 国際標準（NIBSC code：20/136）に合わせた測定単位（BAU/mL）を採用した試薬の開発がなされており、2022年10月に新発売となり、将来的にそちらの試薬の使用が主流となった場合を想定し、WHO 国際標準（NIBSC code：20/136）に合わせた測定単位（BAU/mL）を採用した試薬との相関性の検討を併せて行った。WHO 国際標準（NIBSC code：20/136）に合わせた測定単位（BAU/mL）を採用した対照試薬は、シスメックス社の研究用試薬である HISCL SARS-CoV-2 S-IgG 試薬を専用測定器である同社の HISCL-5000 を用いて両試薬で同じ検体を測定し、相関関係性の検討を実施した上で、IgG 抗体価の測定を行った。

測定用の検体は、春季および秋季健診後に対象の血清をピックアップし、匿名化を行ったうえで測定までの間-80℃の冷凍庫にて保管を行い、その後検体の収集が完了した時点で、融解し、同日にすべての検体の抗体価の測定を行った。その後、春季、秋季の抗体価の差を求め、その変動を観察した。研究対象の2季節の健診残余血清から抗体価の平均値を求め、全母集団の抗体価の推移をノンパラメトリック検定で比較した。

### ③ 成果

まず、試薬の基礎的検討データを下記の表1に示す。再現性試験では、試薬専用精度管理物質を10回連続測定した同時再現性試験では、試料の平均値が、3.27 AU/mL、175.5 AU/mL、675.32 AU/mL に対して、変動係数 CV 値がそれぞれ 33.0%、3.16%、1.76%、また5日間にわたり行った日差再現性試験では、試料の平均値が 6.36 AU/mL、178.2 AU/mL、661.6 AU/mL に対して、CV 値がそれぞれ 33.5%、2.11%、2.18%であった。

表1 SARS-Cov-2IgG II Quant Reagent Kit の再現性試験結果

	同時再現性 n=10			日差再現性 n=5			
Mean	3.27	175.5	675.32	Mean	6.36	178.2	661.6
SD	1.08	5.54	11.87	SD	2.13	3.75	14.4
CV(%)	33.0	3.16	1.76	CV(%)	33.5	2.11	2.18

単位： AU/mL

再現性試験の低濃度の CV が高いが、低濃度域は安定性のある試料にしたかったため陰性コントロールを用いており、測定範囲の下限を下回る値となっている。そのためにバラツキが大きかったのではと考える。評価対象外としても良かったかもしれないが、測定レンジが 40,000 AU/mL まである中で 1桁の数値であるので、レンジの観点からしても CV 値は大きいですが、試薬性能として良好と考えた。

次に WHO 国際標準（NIBSC code：20/136）に合わせた測定単位（BAU/mL）を採用した対照試薬との相関性試験を行った。研究対象検体から 60 検体を抽出し、それぞれの試薬にて、抗体価の測定を行った。単位が異なるためデータレベルも異なり、それぞれの単位での実測値について相関性を検討したところ、図1に示す通り相関係数は 0.994 であり、検討試薬を Y、対照試薬を X とした回帰式は  $Y=5.19X-302.6$  となった。データレベルの差から傾きおよび切片が大きくなったものの相関係数は 0.994 と非常に良好な結果を得た。今後 WHO 国際標準を用いた測定法が主流となっても我々のデータを回帰式に当てはめて係数をかけることにより、データレベルをそろえることが可能であると考えられた。

試薬の基礎的検討結果は良好であり、安定したデータの取得が出来ることを確認できたと考える。

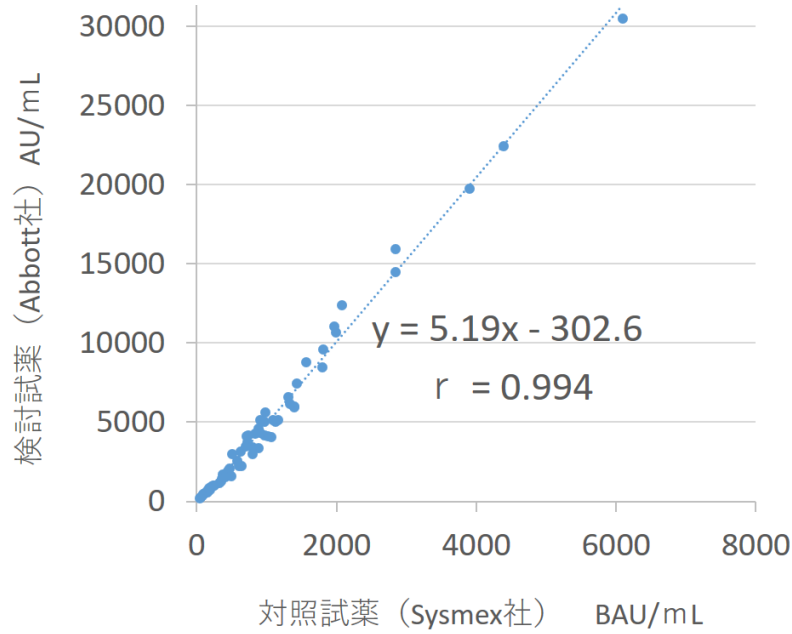


図 1 相関性試験の結果

次に本研究の本題であるワクチン接種後の抗体価の推移について得られたデータを図 2 に示す。本キットの海外添付文書中に記載されたプラーク減少中和試験 (plaque Reduction Neutralization Tests) と呼ばれる中和活性を調べる試験によれば、ウイルス感受性細胞の培養プレートにウイルスと抗体 (抗体は血清を希釈したものを使用) を接種し、感染細胞の数を計測する領域の数を計測する試験結果では、4,160 AU/mL の抗体濃度において中和活性に相当する確率は 95%とのことであった。

この値を有効抗体価の指標とした場合には、ワクチンを 2 回接種した際に得られた抗体価は研究対象者の 75.6%でその有効域に達していたものの、約 6 か月の中長期的時間の経過とともにこの有効値を下回る対象は、100%存在することが分かった。また、両時期の抗体価の平均値を比較したところノンパラメトリック検定において有意差を認める結果であった。

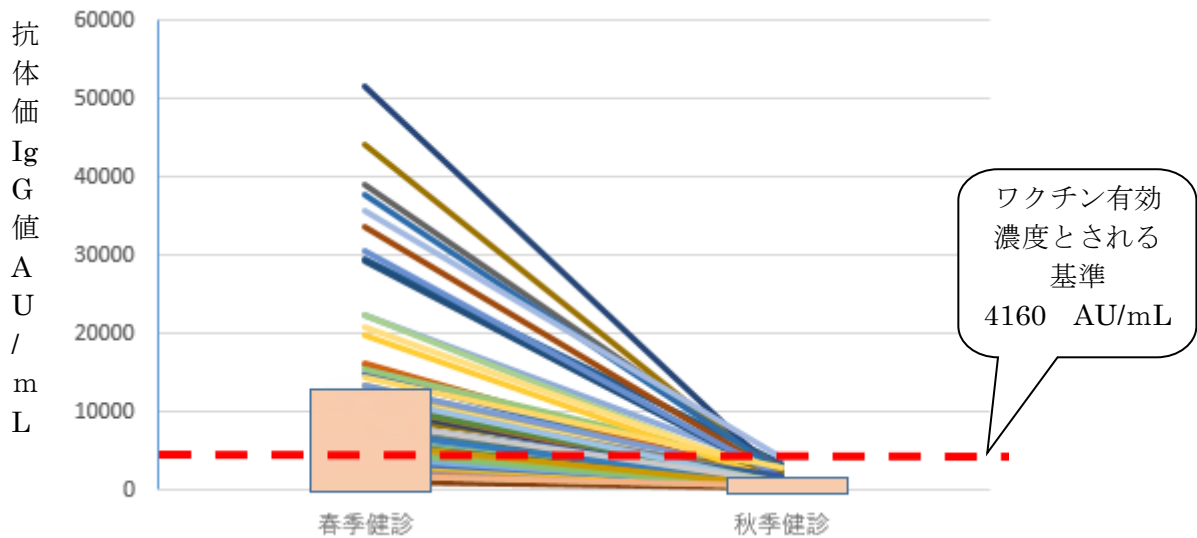


図 2 春季健診および秋季健診時の抗体価の推移

この結果を踏まえ、COVID-19 ワクチンによる抗体価の減少が、他の病原微生物のワクチン (例えば麻疹ワクチンでは接種後数年間でようやく約 4 分の 1 に減衰するという報告もある。また B 型肝炎のワクチンにおいては、通常 3 回のワクチン接種が行われた後の、その効果の持続については個人差があるものの、20 年以上続くと考えられている) に対する抗体価より著しく早いことが

(様式 1)

示された。

現在、3 度目のワクチン接種が行われている最中であり、抗体価を維持するためにもワクチン接種の有用性を改めて認識した。近日では新たに 4 回目のワクチン接種の有用性が唱えられ始められているが、中和活性を有する抗体価を維持するためにも複数回接種の有用性は高いものと考えた。