

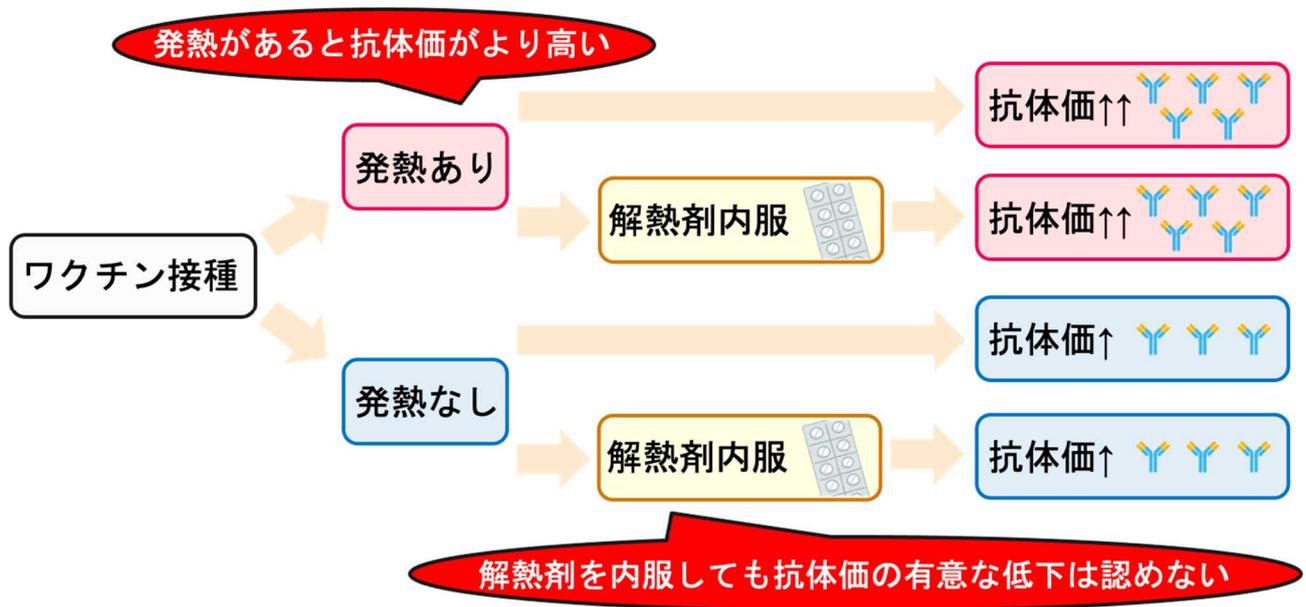
新型コロナウイルスワクチン2回接種(初回シリーズ)後の発熱はより強い抗体反応と関連

副反応出現後の解熱鎮痛剤内服による悪影響は観察されず

ファイザー社のメッセンジャーRNA ワクチンは日本で最初に認可された新型コロナウイルスに対するワクチンで、高い有効性が報告されておりますが、インフルエンザワクチンなどのこれまで一般的に接種されてきたワクチンと比較すると発熱などの副反応の出現頻度が高いことが知られており、それらの症状を軽減するために解熱鎮痛剤を使用する例も多く認められます。しかしながら、副反応の程度とワクチン接種後の抗体反応の強さの関係性は未だ議論のあるところであり、また解熱鎮痛剤の使用が抗体反応にどのような影響を及ぼすのかについても、十分に調査されておられません。

我々は新型コロナウイルスワクチン初回シリーズ接種時に、福岡市民病院の職員 335 名を対象に抗体価を測定し、副反応の程度や解熱鎮痛剤の内服状況を調査しました。収集されたデータを解析したところ、副反応の程度に関わらずワクチン2回接種で十分な抗体反応が観察されましたが、ワクチン2回目接種後に発熱を認めた人は、そうでない人よりも抗体価が高い傾向にあり、中でも38度以上の高い発熱を認めた人は37度未満であった人と比較して平均約1.8倍の抗体価が認められました。また副反応出現後であれば、標準的な解熱鎮痛剤使用はワクチン接種による抗体反応への悪影響は認められませんでした。

本研究により、接種後の発熱の有無に関わらず、新型コロナウイルスワクチン2回接種により十分な抗体反応が得られていたものの、高い発熱を認めた場合はより高い抗体価が得られている傾向にあることが示唆されました。また、副反応出現後に解熱鎮痛剤を内服することは、新型コロナウイルスワクチン接種による抗体反応を阻害することなく接種後の副反応による苦痛を軽減できると考えられます。



*本研究の詳細は下記医学雑誌に掲載されております。

Tani N, Chong Y, Kurata Y, et al. Relation of fever intensity and antipyretic use with specific antibody response after two doses of the BNT162b2 mRNA vaccine. *Vaccine*. 2022;40(13):2062-2067.

チン接種後の発熱などの副反応の一部が、新型コロナウイルスに対する免疫獲得を反映している可能性を示唆するものです。また、その副反応を軽減するために解熱鎮痛剤を内服してもワクチン接種による抗体反応を大きく阻害しないと考えられます。本研究結果は、副反応を恐れて新型コロナウイルスワクチン接種を控えている人々にとって、接種を促進

する一助となる可能性があります。同様の研究を追加接種（3回目接種、4回目接種）においても行っており、今後も結果を共有させていただきたいと考えております。

本研究の詳細について：

ポイント

・新型コロナウイルスワクチン2回目接種後に発熱を認めた人は、そうでない人よりも抗体価が高い傾向にあり、38度以上の高い発熱を認めた人は37度未満であった人と比較して平均約1.8倍の抗体価が認められました。

・副反応出現後であれば、標準的な解熱鎮痛剤を使用しても抗体反応への悪影響は観察されず、ワクチン接種による免疫は十分に獲得されていました。

【研究の背景】

ワクチンは新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)感染症(COVID-19)のパンデミックに対抗する有効な手段の一つとして世界中で接種が進められています。ファイザー社のメッセンジャーRNAワクチンは日本で最初に認可されたSARS-CoV-2に対するワクチンで、高い有効性が報告されておりますが、インフルエンザワクチンなどのこれまで一般的に接種されてきたワクチンと比較すると発熱などの副反応の出現頻度が高いことが知られており、それらの症状を軽減するために解熱鎮痛剤を使用する例も多く認められます。しかし、副反応の程度とワクチン接種後の抗体反応の強さの関係性は未だ議論のあるところであり、また解熱鎮痛剤の使用が抗体反応にどのような影響を及ぼすのかについても、十分に調査さ

れておりません。

【研究の手法】

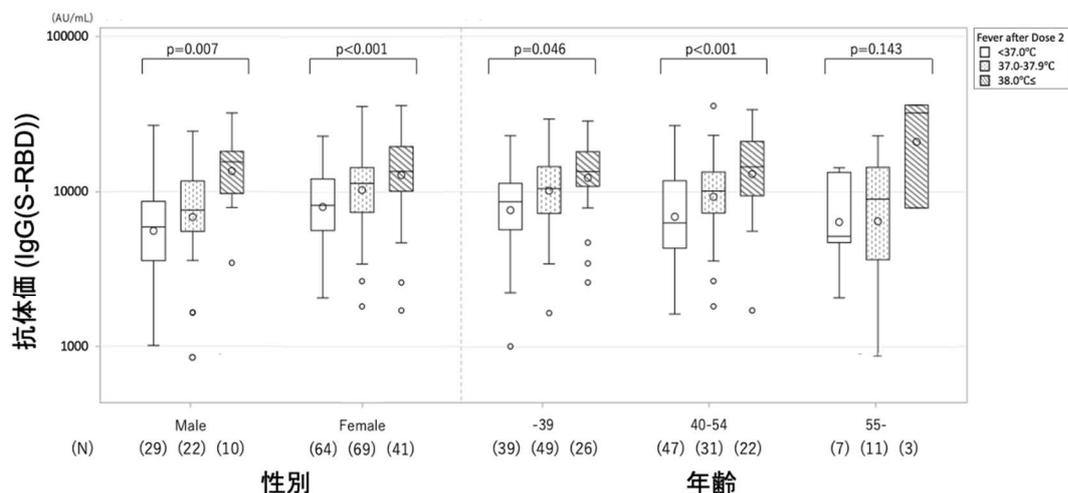
福岡市民病院職員 486 名（研究時点）のうち、428 名の SARS-CoV-2 のスパイク蛋白に対する IgG 抗体(IgG(S-RBD))を測定しました。そのうちファイザー製 mRNA ワクチンを 2 回接種し、かつ 2 回目接種から十分な期間（14 日以上）経過した職員を研究対象としました。そのうち、COVID-19 の既往がある、または過去の感染が示唆される職員とワクチン接種前 24 時間以内に解熱鎮痛剤を内服した職員は研究から除外し、合計 335 名が研究対象としております。ワクチン接種後の副反応（発熱、倦怠感、頭痛、注射部位の痛みや腫れなど合計 13 項目）を調査し、それらの副反応に対して使用した解熱鎮痛剤の薬剤名や服用のタイミング、内服量の情報を収集、副反応の程度や解熱鎮痛剤の内服が抗体価に与える影響を解析しました。

【研究の結果① –副反応の程度と抗体反応の強さの関係性–】

2 回目接種後の発熱や倦怠感、頭痛、悪寒といった全身反応を生じると抗体価が高い傾向にありました。多変量解析により交絡因子を除くと、最終的に 2 回目接種後の発熱だけが抗体価と独立して相関することがわかりました。発熱が強いほど抗体価が高く、2 回目接種後に

体温が 38 度以上に上昇した集団の抗体価の平均は 37 度未満の集団と比較して約 1.8 倍で
 した (13,035 AU/mL vs 7,186 AU/mL, $p < 0.001$)。その傾向は性別、年齢別に層別化しても
 認められました (図 1)。ただし、発熱のなかった集団においても 2 回接種後には十分な抗
 体産生が認められており、発熱がないからといって十分な抗体産生が行なわれていないわけ
 ではありませんでした。

(図 1)



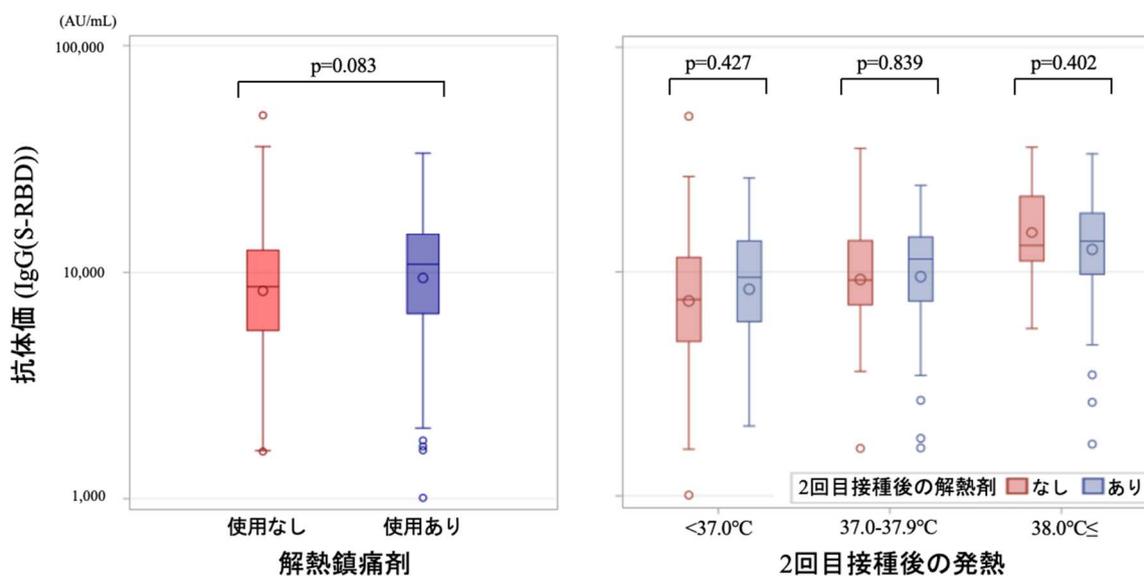
性別・年齢によらず、2回目接種後の発熱が強いほど抗体価がより高くなった。

【研究の結果② - 解熱鎮痛剤の使用が抗体反応に及ぼす影響 -】

解析対象となった職員のうち約 45%がワクチン接種後になんらかの解熱鎮痛剤を内服して
 いました。解熱鎮痛剤を内服しなかった集団と比較して、内服した集団の抗体価が低いと
 いうことはありませんでした (内服なし 8,304 AU/mL vs 内服あり 9,458 AU/mL,

p=0.083)。使用された解熱鎮痛剤の種類はアセトアミノフェンが最多（約46%）、次にロキソプロフェンで（約28%）、使用した解熱鎮痛剤の種類による抗体価の有意な差はありませんでした。解熱鎮痛剤の内服のタイミングごとの検討でも抗体価の有意な差は認めず、副反応出現後であればワクチン接種後から解熱鎮痛剤内服までの時間は抗体反応に大きな影響を及ぼさないことが示唆されました。続いて発熱の程度ごとに解熱鎮痛剤の影響を検討しました。発熱の有無にかかわらず、解熱鎮痛剤を使用した集団においても十分な抗体産生が得られておりました（図2）。

(図 2)



発熱の程度によらず、副反応出現後の解熱剤内服は抗体反応に悪影響を及ぼさなかった。

【研究のまとめ】

・ ワクチン接種後の発熱の有無にかかわらず新型コロナウイルスワクチン2回接種後には十分な抗体反応が得られていました。しかし、2回目接種後に発熱を認めた人はそうでない人よりも抗体価が高い傾向にあり、高い発熱(38度以上)を認めた人は37度未満であった人と比較して平均約1.8倍の抗体価が認められました。

・ 副反応出現後であれば、標準的な解熱鎮痛剤の使用によりワクチン接種後の免疫が十分に獲得されないということはありませんでした。副反応出現後に解熱鎮痛剤を内服することは、新型コロナウイルスワクチン接種による抗体反応を阻害することなく発熱といった副反応による苦痛を軽減できると考えられます。