



新型コロナウイルスワクチン連続接種における副反応の推移 および接種後の発熱と特異的抗体反応の関連性

谷直樹¹⁾、池松秀之²⁾、渡部遥³⁾、後藤健志⁴⁾、原田由紀子¹⁾、下野信行⁵⁾、鄭湧³⁾

1)福岡市民病院 感染症内科, 2)株式会社リチェルカクリニカ, 3)九州大学病院 免疫・膠原病・感染症内科, 4)九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学, 5)九州大学病院 グローバル感染症センター

- 福岡市民病院で継続的に行なっているコホート研究の一部をご紹介します。

研究背景

mRNA COVID-19ワクチンの免疫原性と副反応

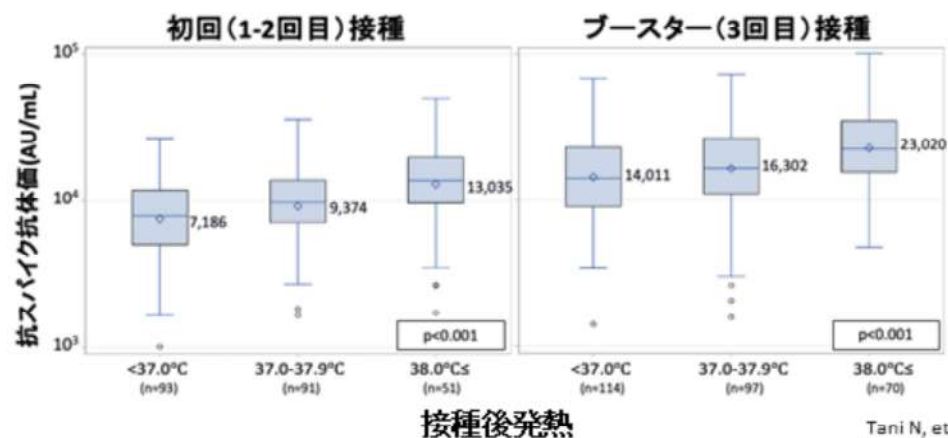
- ▷ mRNAワクチンは高い免疫原性を有している
- ▷ 副反応の出現頻度はインフルエンザワクチンなどと比較すると高い
- ▷ 連続したワクチン接種による副反応の推移は十分に調査されていない

Polack et al. N Engl J Med. 2020;383:2603-2615.

Feng et al. Nat Med 2021;27:2032-40.

BNT162b2接種後の発熱と抗体反応の関連性

- ▷ 福岡市民病院職員に対するコホート研究として、mRNAワクチンに対する副反応情報の収集と抗体価測定を行ってきた



Tani N, et al. Open Forum Infect Dis. 2022 Sep 23;9(10):ofac493.

Tani N, et al. Vaccine. 2022 Mar 18;40(13):2062-2067.

- 我々はmRNAワクチン開始当初より、当院職員を対象に副反応データの収集と接種前後の抗体価を測定している。
- 以前の研究で初回接種および1st booster（3回目接種）において、ワクチン接種後の発熱と抗体価には正の相関があることを報告した。

本研究の目的

- ▷ 一連のコホート研究として、BA.4/5対応型2価ワクチンを4回目（2nd booster）として接種した際の副反応情報を収集し、以前の接種時のデータと比較する
- ▷ ワクチンシリーズを通して同一コホートをモニターすることで、各個人における副反応の接種ごとの推移を追跡できる
- ▷ 2価ワクチン接種後のスパイク蛋白特異的IgG力価を測定し、接種後の発熱と抗体価の関連の持続性について検討を加える

- 本研究では、BA.5対応二価ワクチンを2nd boosterとして接種した際の副反応をそれ以前の接種と比較する。
- またこれまで同様に、2nd boosterにおいても接種後の発熱と抗体価の関連が持続しているのかについても検討を加える。

研究手法

対象：BNT162b2を3回接種し、2nd boosterとしてBA.4/5対応型2価ワクチンを接種した病院職員

検査方法：

- ▷ 血液採取：2nd booster接種直前および接種1ヶ月後
- ▷ スパイク蛋白特異的IgG力価 測定試薬：SARS-CoV-2 IgG II Quant (Abbott社)

副反応情報の収集：

- ▷ 接種後7日間における副反応の重症度をFDA策定のワクチン有害事象評価基準を用いて評価 (Grade=0: none, 1: mild, 2: moderate, 3: severe, 4: potentially life threatening)

統計解析：SAS software package, release 9.4 (SAS Institute, Cary, NC)

- 研究対象は野生株ワクチンを3回接種し、2nd boosterとして二価ワクチンを接種した職員。
- 接種直前及び1ヶ月後にスパイク蛋白に対する特異抗体を測定した。
- 副反応は接種後7日間毎日webアンケートを用いて情報を収集し、FDAの評価基準を用いてその重症度を0-4でgradingした。

研究対象

初回接種
(n=296)

初回接種を受け、かつ副反応情報・接種後抗体価が得られた職員

1st booster
(n=317)

1st boosterを接種し、かつ副反応情報・接種後抗体価が得られた職員

2nd booster
(n=114)

2価ワクチンによる2nd boosterを接種し、かつ副反応情報・接種後抗体価が得られた職員

全研究へ参加した職員(n=70)

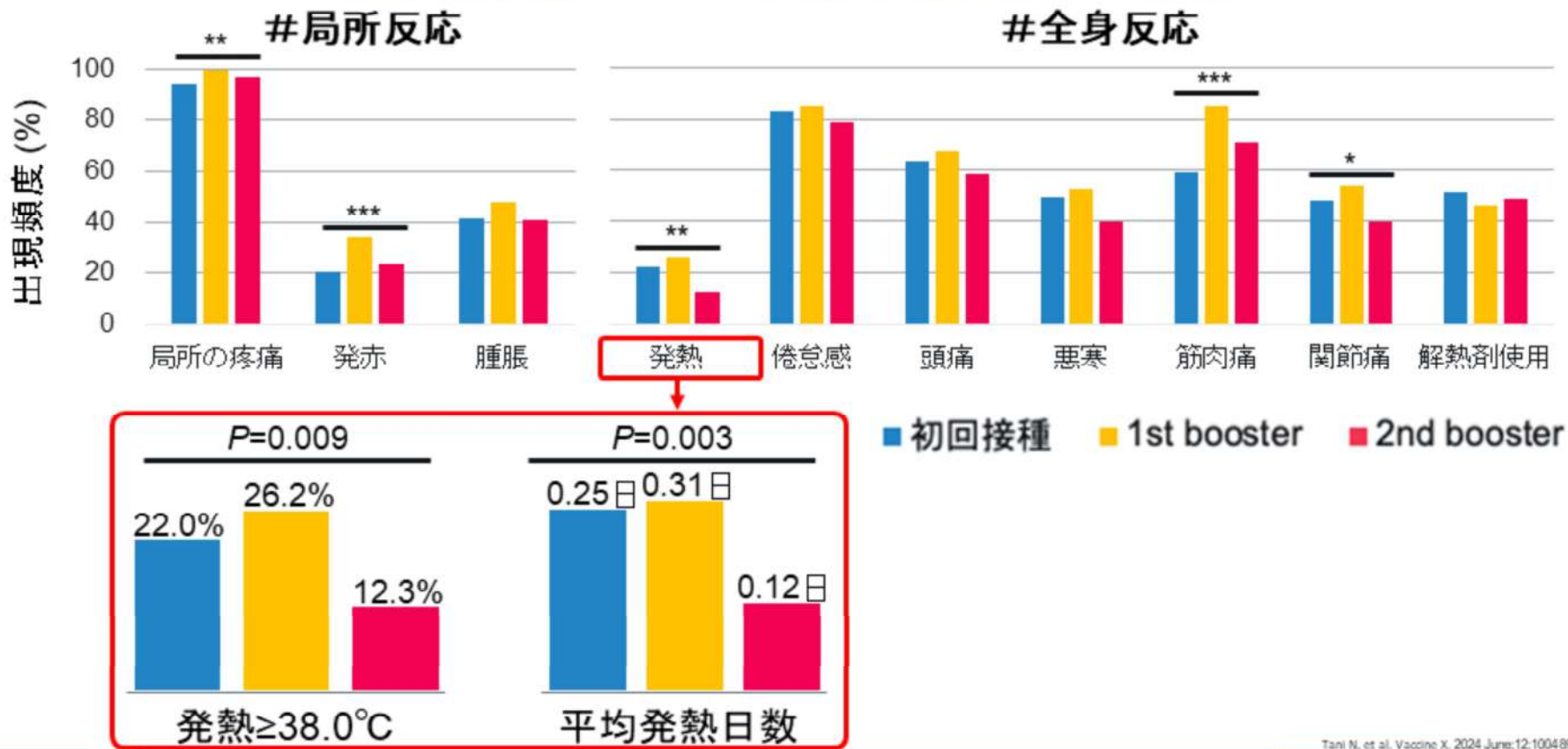
(n=70)

一部の研究のみ参加した職員(n=44)

- 研究対象となったのは、初回接種296人、1st booster 317人に加えて、二価ワクチンを接種した114人であった。うち、70人においては初回接種から2nd boosterまで連続したデータが得られた。

Result

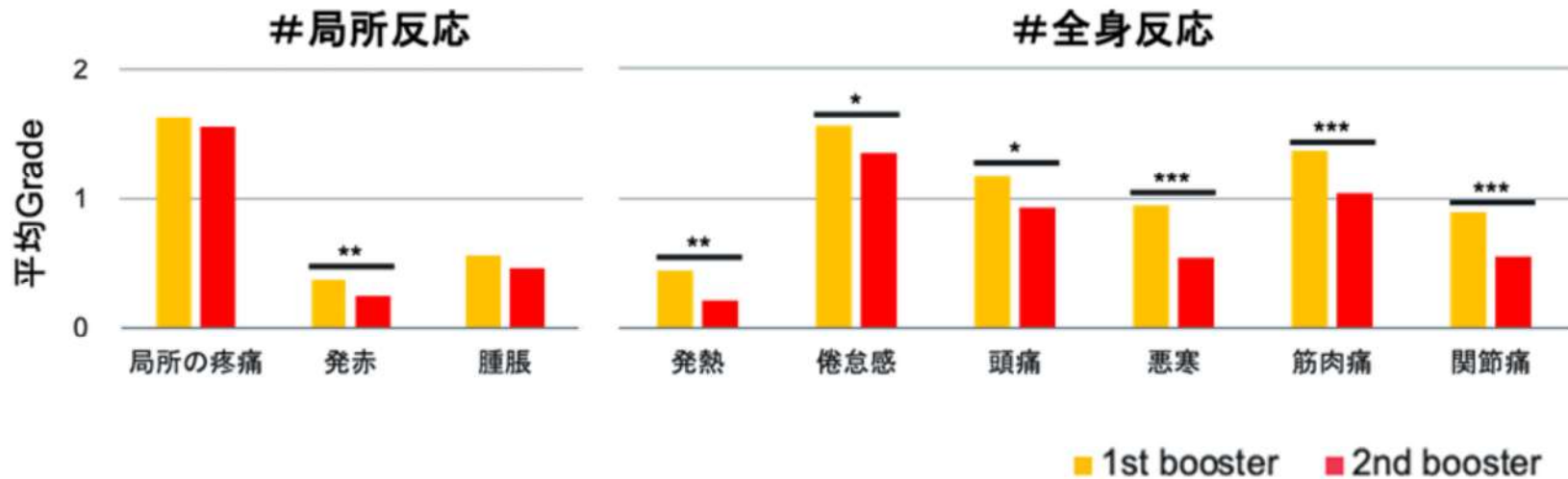
連続接種による副反応頻度の推移



Tani N, et al. Vaccine X. 2024 June;12:100489.

- いずれの副反応も、接種ごとに副反応が増強するということではなく、特に発熱に注目すると、38度以上の発熱頻度も持続日数も二価ワクチンで優位に低いという結果であった。

副反応の重症度比較 1st vs. 2ndブースター



* FDA策定のワクチン有害事象評価基準

副反応grade=0: none, 1: mild, 2: moderate, 3: severe, 4: potentially life threatening

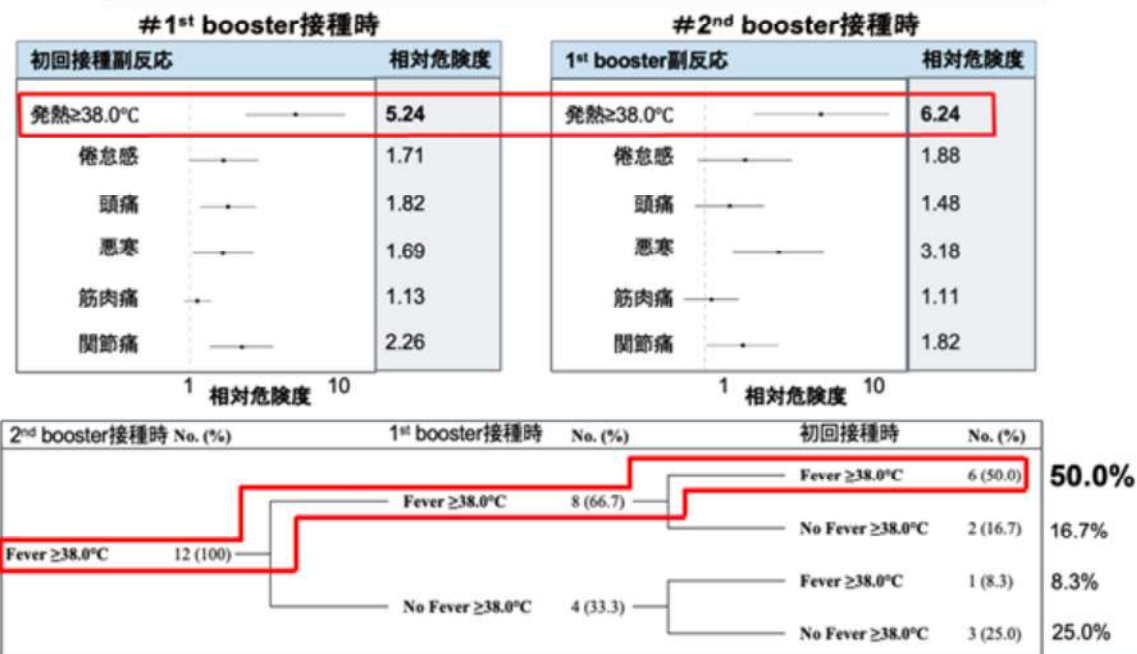
副反応の頻度・程度ともに繰り返しの接種により低下する傾向にあった。

- 副反応のグレードの平均値を重症度として比較したところ、ほとんどの副反応において1st boosterと比較して2nd boosterで有意に低かった。

Result

前回接種の副反応と次回接種時の副反応出現リスク

全ワクチンシリーズのデータが得られた70人の解析



- 前回発熱した人は次回接種で発熱するリスクが高い(発熱なしの人の5~6倍のリスク)
- すべての接種で 38°C 以上発熱したのは8.4% (6/70)、 39°C 以上の発熱を繰り返した例はなかった

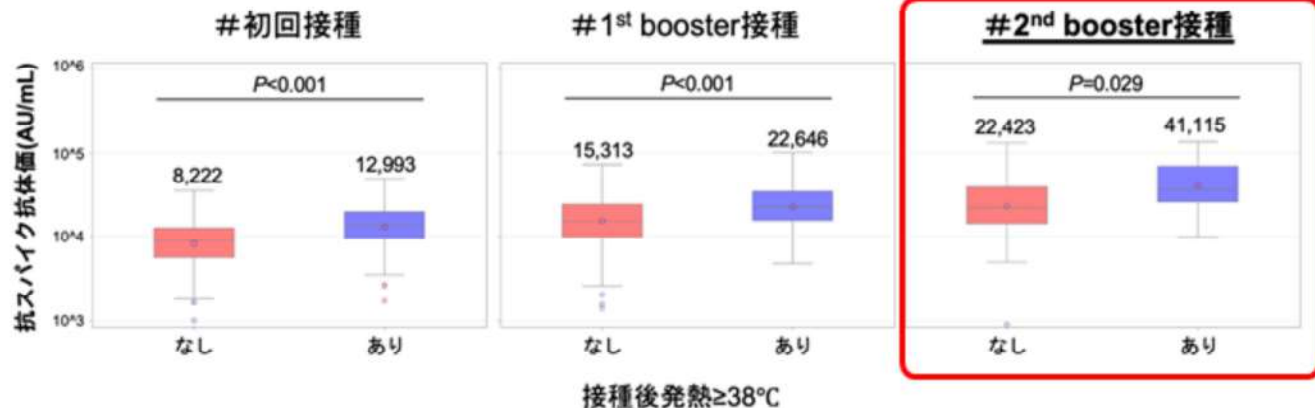
Tani N, et al. Vaccine X. 2024 June;12:100489.

- 前回接種時の副反応の有無と追加接種時の副反応再発リスクについて検討した。
- いずれの追加接種においても、前回接種で副反応を認めていた方が、同一反応再発のリスクが高く全ての副反応で相対危険度は1を超えており、中でも発熱の相対危険度は5-6と最も高い結果であった。
- しかしながら、注目すべきは実際に全ての摂取で発熱したのは全体の8%に過ぎず、 39°C 以上の発熱を繰り返し認めた人は一人もいなかった。

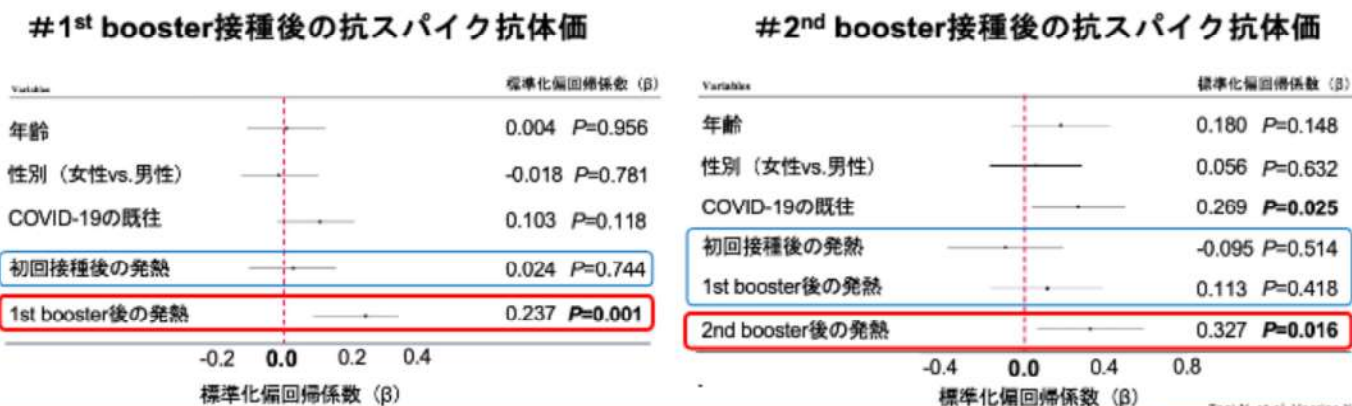
Result

ワクチン接種後の発熱と抗体価の関連性

単変量解析



重回帰分析



Tani N, et al. Vaccine X. 2024 June;12:100489.

- 二価ワクチンにおいても、それまでの接種と同様に発熱と抗体価は優位な相関を示した。
- この関連は多変量解析で他の因子を調節しても同様で、さらに興味深いことに、1st booster後の抗体価は1st booster後の発熱のみ、2nd booster後の抗体価も2nd booster後の発熱とのみ相関し、それ以前の接種時の発熱の有無とは相関しなかった。
- すなわち、接種後の抗体価は、該当する接種後の発熱のみが相関する。

ワクチン連続接種による副反応の推移

38°C以上の発熱者の割合

	初回接種	1 st booster	2 nd booster	XBB booster
本コホート	26.2 %	22.0%	12.3%	4.0%
厚労省	21.3%	21.1%	10.4%	7.1%
Phase II/III	16.4%	8.7%	4.9%	4.0%

Survey of Health Status Following Booster Vaccination with Bivalent Omicron-adapted Vaccine. BNT162b2 VRBPAC Briefing Document.
 COMIRNATY® (COVID-19 Vaccine mRNA) suspension for injection for intramuscular use.
 Gayed et al. Vaccines (Basel). 2024 Jan 24;12(2):118.

- ❑ 副反応は接種を重ねるごとに、頻度・程度ともに減少傾向となっていた
- ❑ 他研究でも同様の傾向が観察され、本コホート独自ではなくmRNAワクチン特有の傾向であることが示唆された

- 本コホート研究において、初回接種から2nd boosterまで、接種を重ねるごとに副反応は頻度・程度ともに減少傾向となった。
- さらに昨年行われたxbbワクチンにおける発熱頻度は4%とさらに減少していた。
- 厚労省や治験のデータでも同様に減少傾向が報告されており、この傾向は本コホート特有のものではなく、mRNAワクチン固有の事象と考えられた。
- 11月よりJN1ワクチン接種が開始されたばかりだが、このワクチンによる副反応も、少なくともこれまでより強くなることはないと考えられる。

個人レベルにおける副反応の傾向

本コホート研究の強み：接種シリーズを通して個々人の追跡が可能

- 前回接種時に38°C以上の発熱を認めた群では追加接種時の発熱リスクが高かった (RRs: 5.24-6.24)
- すべての接種で発熱が繰り返されることは比較的稀で(参加者の8.6%)、さらに39°C以上の高熱が繰り返された例はなかった

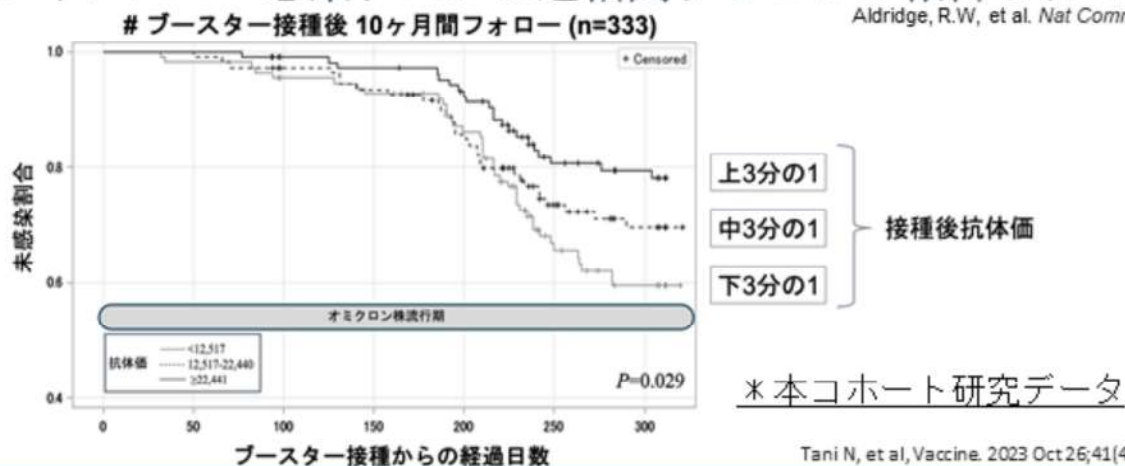
- ・ 発熱を繰り返す例はごく一部
- ・ 高熱の再発はより稀
- ・ 副反応は接種ごとに減少傾向

追加接種時の発熱リスクを過度に危惧する必要性は乏しい

- 初回接種から連続したデータが得られた集団の解析により、いずれのboosterにおいても前回接種の発熱エピソードは次回接種時の発熱リスクとなることがわかった。
- しかしながら、実際に全ての接種で発熱したのはごくわずかで、39度以上の高熱の繰り返しはなかった。
- さらに副反応は接種を重ねるごとに減少してきていることを考慮すると、これまでの接種後発熱の有無によらず、追加接種時の高熱出現を過度に恐れる必要性は乏しいと考えられた。

発熱と抗体価の関連性

- 副反応はワクチンに対する適切な免疫反応を反映しているとの仮説がある
J. Sprent, et al. Sci Immunol, 6 (2021), p. eabj9256
- 発熱と抗体価は接種シリーズで一貫して相関し、その相関は接種ごとに独立していた
- 抗体価の高さはブレイクスルー感染リスクと逆相関することが報告されている
Aldridge, R.W, et al. Nat Commun 13, 4869 (2022).



mRNAワクチン接種後の発熱は強固な抗体産生を反映し、感染に対する防御強化と関連している可能性がある

- ワクチン接種時の副反応は当然好ましいものではないが、この反応はワクチンに対する適切な免疫反応が生じている証左であるとの仮説がある。
- 本研究において、接種後の抗体価は該当する接種後の発熱のみが相関したことは興味深い。
- また本コホート研究の一環として以前報告した添付のカプランマイヤープロットで示すように、この抗体価はブレイクスルー感染リスクと逆相関することが知られている。
- これらことからmRNAワクチン接種後の発熱は、体内における強固な抗体産生を反映し、SARS-CoV-2感染に対する防御の高まりを示す可能性が示唆された。

本研究の限界

- 本研究は単一医療機関の比較的小規模コホートを対象としている
- 野生株特異的スパイク蛋白抗体しか測定しておらず、二価ワクチンの免疫原性の一部しか評価できていない

- 本研究の限界として、比較的小規模の単施設研究であること、また抗体価は野生株特異的なものしか調査しておらず、二価ワクチンの免疫原性はその一部しか評価できていない点には留意すべきである。

結語

- 二価ワクチンによる2nd booster接種時の副反応は、それ以前の接種時と比較して減少していた
- ワクチン後の発熱歴は追加接種時の発熱リスクではあるものの、繰り返し発熱することは全体としては限られていた
- COVID-19ワクチン後の発熱と抗体価の相関は初回接種から2nd boosterまで一貫して認められ、またその相関は各接種ごとに独立していた

- 二価ワクチンによるブースター時の副反応はそれ以前の接種と比較して減少傾向であった。
- 前回接種時の発熱エピソードは次回接種時の発熱リスクではあるものの、繰り返し発熱する非接種者の数は全体として限られていた。
- mRNAワクチン後の発熱と抗体価は接種シリーズで一貫して認められ、かつ、その相関は各接種において独立していた。

Acknowledgements

We thank all of the staff members of Fukuoka City Hospital for their support for sample collection and data reduction.





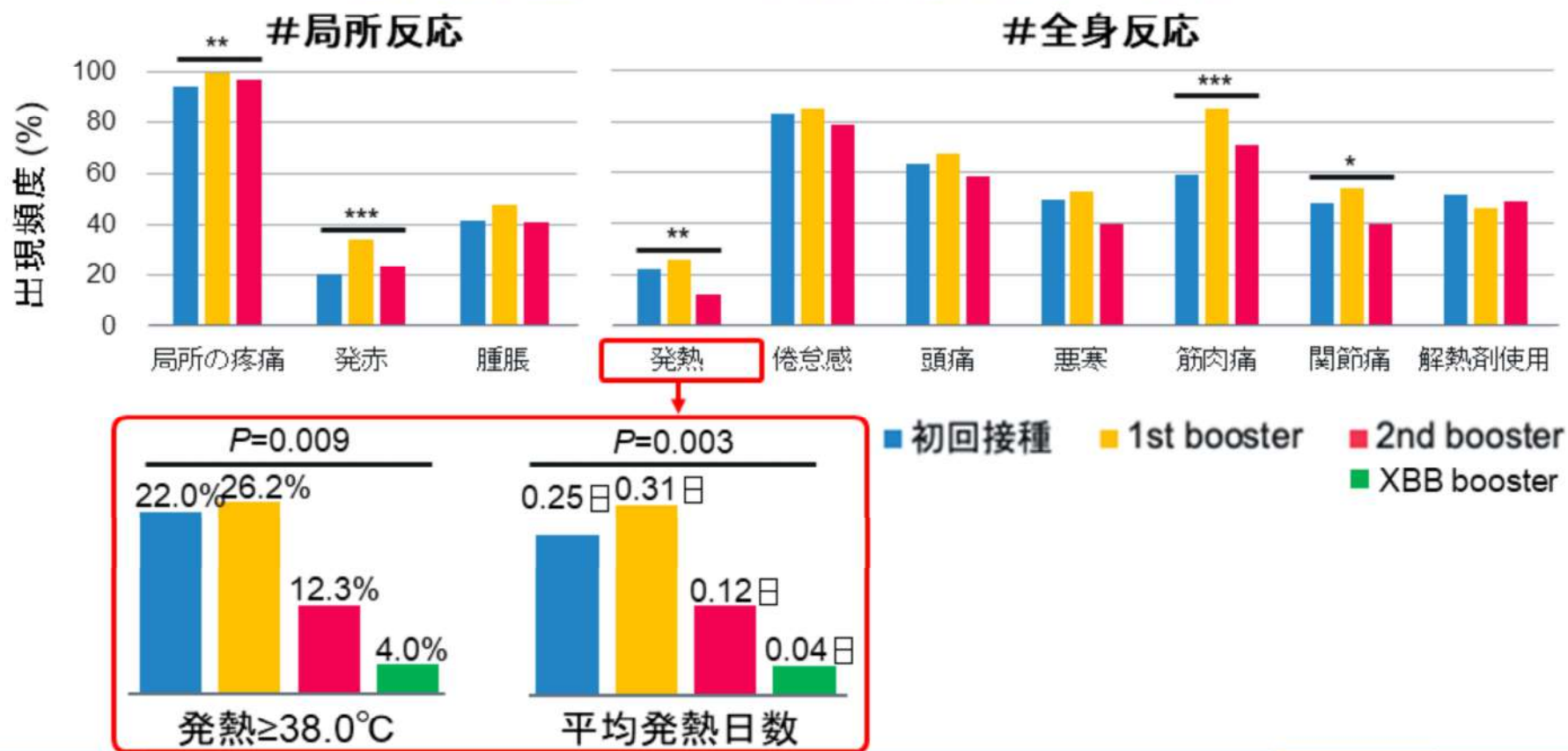
本研究の限界

- 本研究は単一医療機関に勤務する比較的若年の小規模コホートを対象としている
- 2nd booster時ではそれ以前のワクチン接種時と比較して、SARS-CoV-2 既感染者の割合が多かった
- 本試験で測定した抗スパイク抗体価は野生株特異的であり、二価ワクチンの免疫原性の一部のみしか評価できていない

- これらの要因により、統計的検出力と一般化可能性が制限される可能性がある。特に、非世帯感染者の抗スパイク抗体価に統計学的有意差は認められなかったが、この結果は必ずしも非世帯感染者の抗スパイク抗体価と感染率に相関がないことを意味するものではない。より大規模な研究であれば、このような環境における相関を検出できる可能性がある。
- 本研究では、感染時点での無症状者の同定が困難であることを考慮し、無症状者を除いた症候性症例を画期的感染と定義した。無症候性感染を除外したことが研究結果に及ぼす影響は不明であるが、医療従事者における抗スパイクIgG抗体価と症候性感染との間に相関が認められたことは貴重であろう。

Result

連続接種による副反応頻度の推移



Result

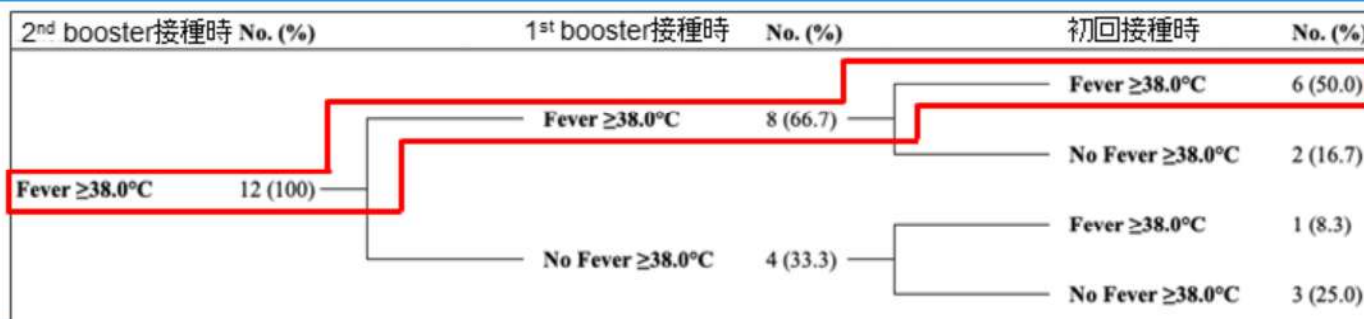
前回接種の副反応と次回接種時の副反応出現リスク

1st booster接種時

2nd booster接種時

初回接種副反応		相対危険度	1 st booster副反応		相対危険度
発熱 $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$		5.24	発熱 $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$		6.24
倦怠感		1.71	倦怠感		1.88
頭痛		1.82	頭痛		1.48
悪寒		1.69	悪寒		3.18

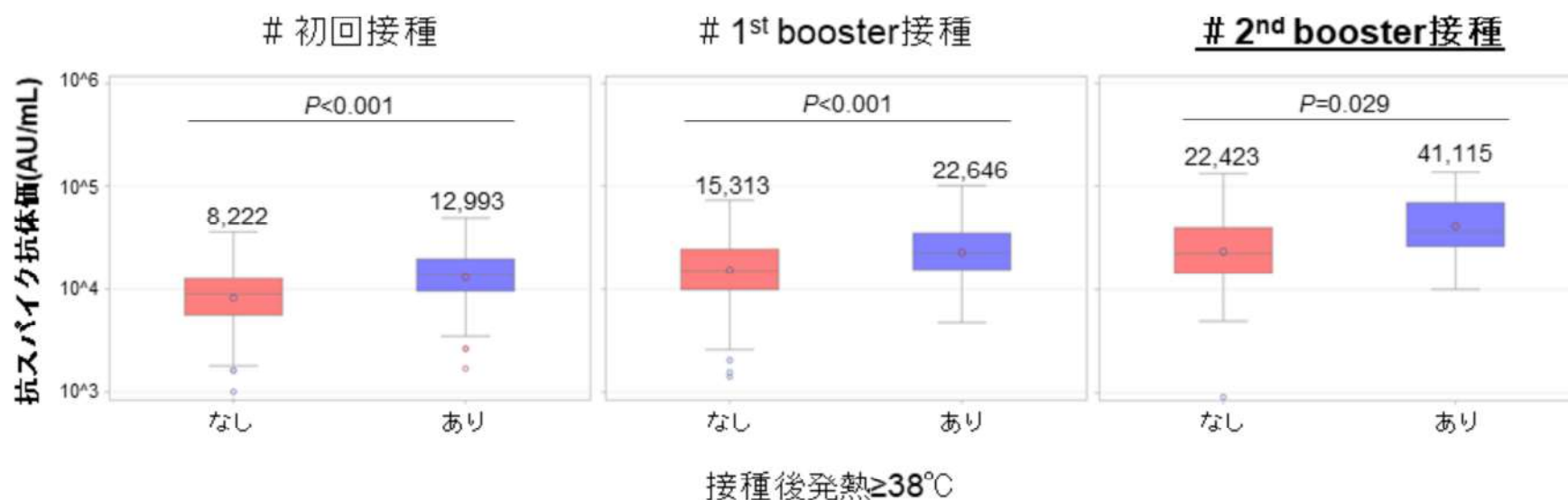
- すべての接種で 38°C 以上発熱したのは8.4% (6/70)
- 39°C 以上の発熱を繰り返した例はなかった!



Result

ワクチン接種後の発熱と抗体価の関連性

— 単変量解析 —



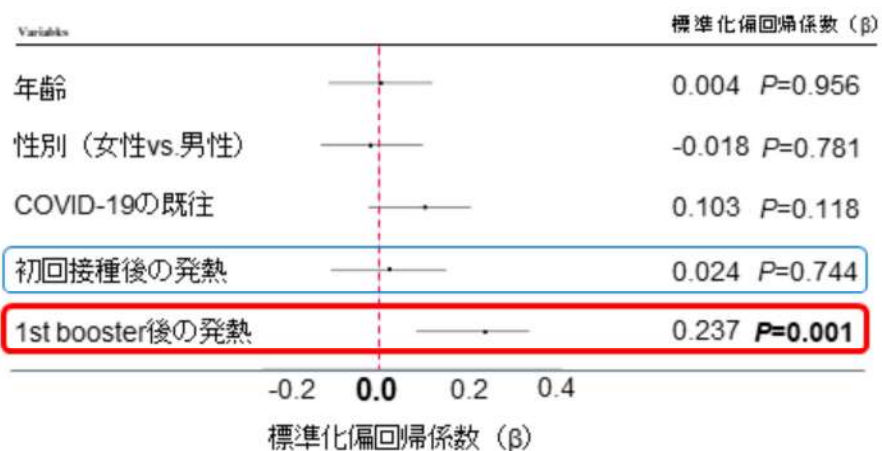
次に初回・ブースター接種いずれの副反応情報も得られた164人のデータを用いて、初回接種後の副反応の有無とブースター接種後の副反応の出現の関連を検討した。ブースター接種後のそれぞれの副反応の出現率は2回目接種後に各反応を認めていた群の方が高く、いずれの副反応の相対危険度は1を上回っていた。そのうち統計学的に有意差を認めたのは赤の下線の副反応で、中でも発熱は相対危険度約4倍と最も高かった。

Result

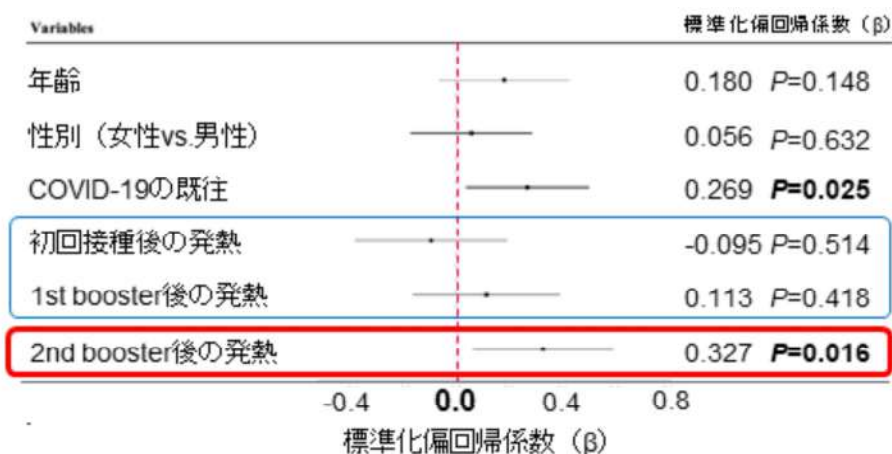
ワクチン接種後の発熱と抗体価の関連性

—重回帰分析—

1st booster接種後の抗スパイク抗体価



2nd booster接種後の抗スパイク抗体価



次に初回・ブースター接種いずれの副反応情報も得られた164人のデータを用いて、初回接種後の副反応の有無とブースター接種後の副反応の出現の関連を検討した。ブースター接種後のそれぞれの副反応の出現率は2回目接種後に各反応を認めていた群の方が高く、いずれの副反応の相対危険度は1を上回っていた。そのうち統計学的に有意差を認めたのは赤の下線の副反応で、中でも発熱は相対危険度約4倍と最も高かった。