

2022年2月9日

東北大学東北メディカル・メガバンク機構
東北大学病院

新型コロナウイルスワクチンによる抗体産生 ～東北メディカル・メガバンク機構コホート調査約3千人の調査より～

【発表のポイント】

- ・ 東北メディカル・メガバンク機構が宮城県で実施中の長期健康調査*1において2021年7月から11月に、約3千人に対して新型コロナウイルスの抗体*2検査を実施しました。
- ・ 新型コロナウイルスワクチンを2回接種した翌月以降に実施された抗体検査では、ほぼ全員が抗体陽性でした。
- ・ ワクチン接種回数と接種後の時間経過と抗体量との関係を調べたところ、2回目接種同月で最大値を示し、その後減少傾向がみられ、3ヶ月経過あたりで、抗体量はおよそ半分になっていました。また、性別、年齢、飲酒、喫煙が抗体量の多寡と関連していました。

【概要】

東北大学東北メディカル・メガバンク機構(ToMMo)は、2013年より長期健康調査を開始し、2021年7月より3回目の追跡調査(詳細三次調査*3)を実施しています。この調査の項目の一つとして新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)の抗体検査を実施しています。

今回、詳細三次調査開始から11月までの調査結果を解析したところ、新型コロナウイルスワクチンを2回接種することにより、十分に抗体量が上昇することが示唆されました。ワクチン接種から一定期間が過ぎると、抗体陽性率*4は維持されているものの、抗体量が減少傾向にあり、2回目接種から3ヶ月経過あたりで、抗体量はおよそ半分になっていました。また、飲酒、喫煙、加齢、性別が抗体量に関連していました。

この調査で使用した検査では、抗体量の増加がワクチンによるものか感染によるものかはわかりません。しかし、ワクチンの接種回数と抗体量との関係を、数千人規模の一般住民に対して調べた日本で唯一の調査であり、今後の新型コロナウイルス対策の立案に貢献するものと考えます。今後も長期にわたり調査を行い、結果を詳細に解析することで、ワクチンの効果や持続性についてさらに明らかにできると考えます。

【背景】

新型コロナウイルスの感染拡大を受けて、全国でワクチン接種が大規模に進められてきました。特に宮城県においては、東北大学病院が2021年5月宮城県と仙台市との連携のもと新型コロナウイルスワクチン大規模接種センターを開設し、実施主体としてワクチン接種を推進してきました。

参考:「東北大学ワクチン接種センターが開設しました」

<https://www.hosp.tohoku.ac.jp/release/news/29825.html>

宮城県庁の発表によると、県内のワクチン接種回数は1月31日現在で総数3,790,303回に達するなど、全県民の8割近くが2回目接種を終えている状況です。

参考:「宮城県 新型コロナワクチン 接種状況」

<https://www.pref.miyagi.jp/soshiki/situkan/corona-vaccine.html>

一方 ToMMo は、2021年7月より詳細三次調査の血液検査の追加項目として新型コロナウイルスの抗体検査を実施してきました。

参考:「より長くそして手厚く住民の健康を見守り健康長寿社会をつくる 長期健康調査 詳細三次調査を開始」

<https://www.megabank.tohoku.ac.jp/news/45067>

【抗体検査の詳細】

<調査の方法>

2021年7月15日から11月2日までに詳細三次調査で新型コロナウイルスの抗体検査を受けた3,008名に対して、抗体量を測定しその要約統計量^{*5}を求めました。また自記式調査票を回収し、新型コロナウイルスのワクチン接種の有無および接種年月の情報を得ました。陽性の判断は「抗体量 ≥ 0.8 U/ml」を用いました。なお、ここで言う陽性は抗体の有無を示すもので、PCR検査や抗原検査の陽性とは異なります。また、抗体が陽性であることは、感染防御能が十分であることを示しているわけではありません。ウイルスに感染すると、人の体内では種々の抗体が産生されます。その抗体の中でもウイルスに結合してウイルスが細胞内に侵入することを阻害する効果を有する抗体は「中和抗体」と呼ばれます。本調査では、抗体の全体量を測定しており中和抗体を直接測定していませんが、抗体検査によって測定された抗体量と中和抗体の量との間には、関連性のあることが多くのケースで示唆されています。

・使用した抗体検査試薬

ロシュ・ダイアグノスティクス社 Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S RUO (抗S抗体^{*6} 定量)。抗スパイク(S)抗体(抗S抗体)は、ウイルス感染とワクチン接種により誘導されますが、抗ヌクレオカプシド(N)抗体(抗N抗体)はウイルス感染のみで誘導されると考えられています。

<解析結果>

表 1 に今回解析された抗体検査に参加された方の内訳を示します。なお、調査対象者は ToMMo が宮城県 7 か所に設けた地域支援センターに来所された方々であり、幅広い年代(27～94 歳、平均 65.0 歳)をカバーし、職業につかれています方もいない方も、病気に罹っておられる方もそうでない方も含まれ、総計 3,008 人が今回の解析対象となっています。

また、表 2 に、調査票によりワクチン接種状況が判明した人の陽性者数(率)と抗体量の関係を示します。緑の網掛け部分のように、確実に 2 回接種した 2,168 人では、1 人を除いて全員が陽性でした。なお、「B:1 回目接種と同月」「D:2 回目接種と同月」においては、来所による採血が、接種と同月であり、ワクチン接種と採血の前後関係は不明です。また今回の調査では、実際に新型コロナウイルス感染症に罹患されたかどうかの情報は得ておらず、その面の解析は行っておりません。

表 1:抗体検査参加者の年齢、性別、調査月

| 参加者数(人) | 男性 | | | | | 女性 | | | | | 男女合計 |
|---------|---------|-------|-------|------|-----|---------|-------|-------|------|-------|-------|
| | 年齢分布(歳) | | | | 合計 | 年齢分布(歳) | | | | 合計 | |
| 調査月 | 20-39 | 40-59 | 60-79 | 80以上 | | 20-39 | 40-59 | 60-79 | 80以上 | | 合計 |
| 7～8月 | 10 | 47 | 280 | 57 | 394 | 55 | 181 | 496 | 40 | 772 | 1,166 |
| 9月 | 9 | 32 | 173 | 33 | 247 | 46 | 140 | 317 | 32 | 535 | 782 |
| 10月 | 12 | 39 | 221 | 42 | 314 | 57 | 160 | 421 | 27 | 665 | 979 |
| 11月 | 0 | 1 | 21 | 1 | 23 | 1 | 8 | 48 | 1 | 58 | 81 |
| 合計 | 31 | 119 | 695 | 133 | 978 | 159 | 489 | 1,282 | 100 | 2,030 | 3,008 |

表 2:調査票によりワクチン接種状況が判明した人の抗体陽性率と抗体量

| 採血時期 | 該当者数(人) | 抗体陽性者数(人) | 抗体陽性率(%) | 抗体量中央値(U/ml) |
|--------------------------|---------|-----------|----------|--------------|
| A:ワクチン未接種 | 338 | 7 | 2.07 | 0.4 |
| B:1 回目接種と同月 | 108 | 48 | 44.44 | 0.4 |
| C1:1 回目接種翌月～3 か月 | 63 | 52 | 82.54 | 48.0 |
| C2:1 回目接種後 4～6 か月 | 5 | 4 | 80.00 | 21.7 |
| D:2 回目接種と同月 | 237 | 230 | 97.05 | 1,240.0 |
| E1:2 回目接種翌月～3 か月 | 1,805 | 1,805 | 100.00 | 755.0 |
| E2:2 回目接種後 4 か月以上 | 363 | 362 | 99.72 | 521.0 |
| F:ワクチン接種したが接種回数または接種年月不明 | 46 | 45 | 97.83 | 675.0 |
| 合計 | 2,965 | 2,553 | | |

下図に、ワクチン接種と採血時期との関係と、測定された抗体量との関係を示します。図 1、2 は、表 2 における赤枠部分のカテゴリ別抗体量の分布および Box-plot^{*7}を示しています。図 1、2 から 2 回目接種と同月 (D) で抗体量が高くなり、その後 (E1、E2) 減少傾向となっていることが読み取れます。

図 1: ワクチン接種と採血時期別抗体量の分布

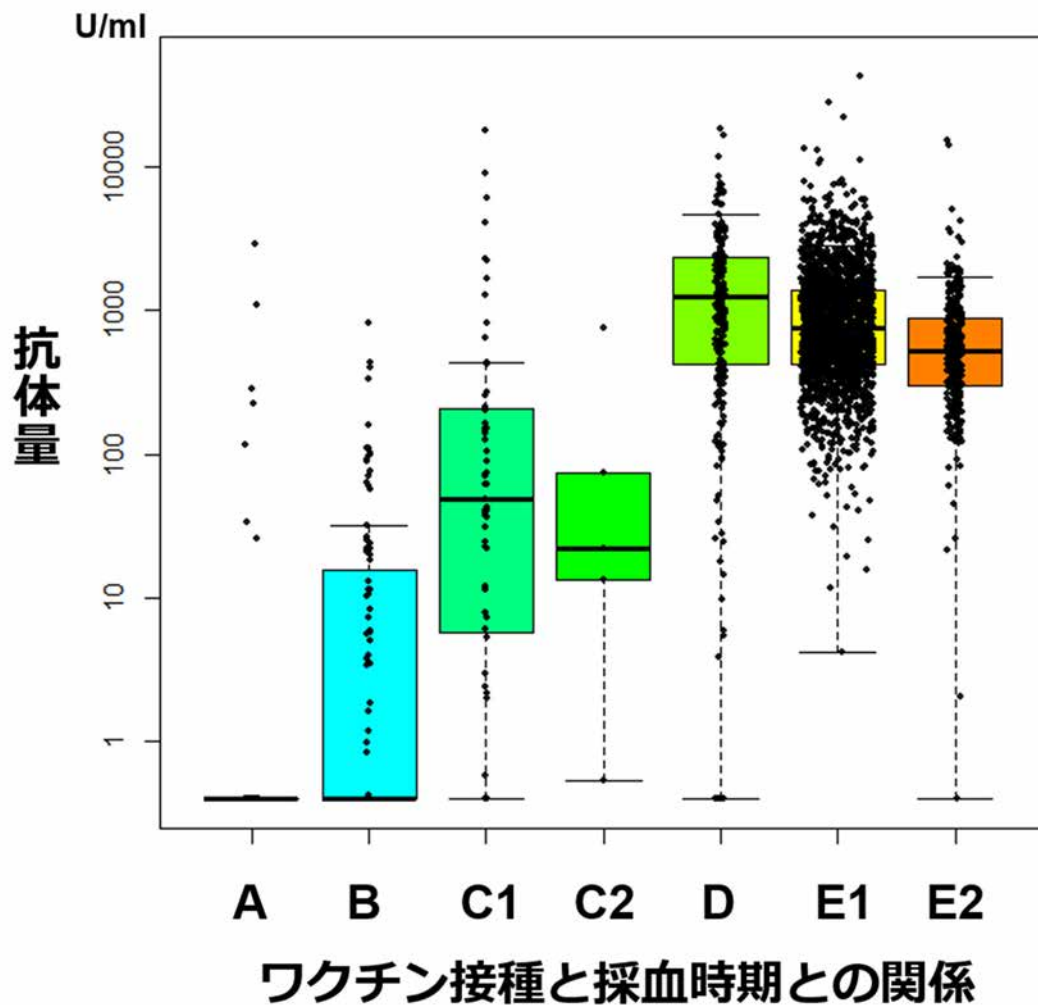


図 2: ワクチン接種と採血時期別抗体量の分布 (20-39, 40-59, 60-79, 80 歳以上で分けて表示)

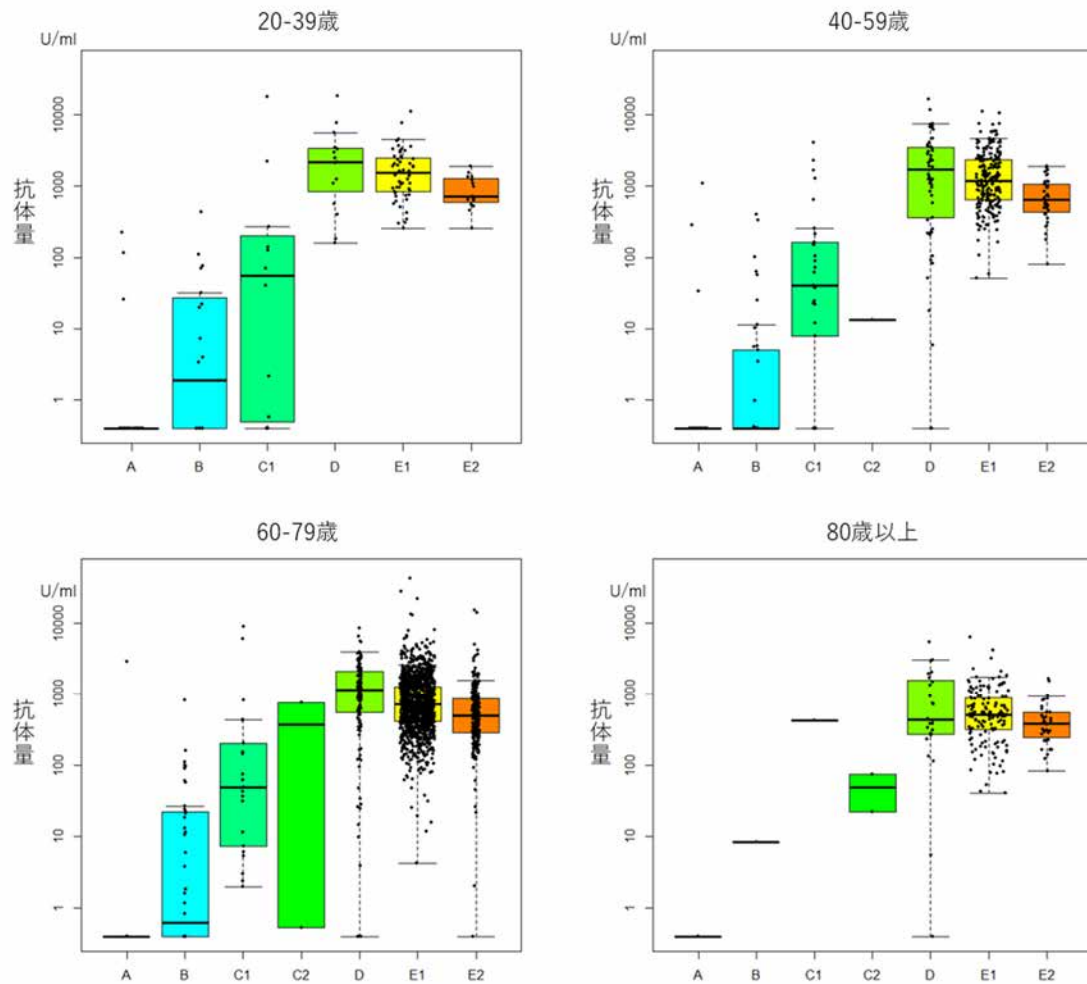


表 3: 2 回目接種翌月～3 か月参加者(表 2 の E1)の性別・年齢・BMI・飲酒・喫煙・既往歴と抗体量との関係を重回帰分析*8

※赤字:p-value*9 <0.05 青字:p-value <0.10

※飲酒量: 日本酒 1 合(180ml)あたりのアルコール量 23g 換算

| 説明変数 | | 回帰係数 | 標準化回帰係数*8 | 標準化回帰係数の95%信頼区間*10 | | p-value |
|-------------------|----|--------|-----------|--------------------|--------|---------|
| 性別(ref:男性) | 女性 | 0.300 | 0.153 | 0.096 | 0.211 | <0.001 |
| 受診時年齢 | | -0.021 | -0.245 | -0.293 | -0.197 | <0.001 |
| 2 回目接種からの経過月数 | | -0.229 | -0.199 | -0.243 | -0.156 | <0.001 |
| 1 回目と 2 回目接種の間隔月数 | | 0.047 | 0.024 | -0.018 | 0.066 | 0.262 |

| | | | | | | |
|-----------------------------------|--------------------|--------|--------|--------|--------|-------|
| BMI (ref:18.5 以上 25 未満) | BMI18.5 未満 | 0.066 | 0.071 | -0.088 | 0.229 | 0.382 |
| | BMI25 以上 | 0.012 | 0.013 | -0.091 | 0.118 | 0.805 |
| 飲酒 (ref:飲まない、 体質的に飲めな い) | やめた | 0.049 | 0.053 | -0.197 | 0.303 | 0.678 |
| | 飲む(1日1合 未満) | 0.029 | 0.031 | -0.070 | 0.131 | 0.547 |
| | 飲む(1日1合 以上2合未満) | 0.026 | 0.028 | -0.132 | 0.188 | 0.728 |
| | 飲む(1日2合 以上) | -0.223 | -0.239 | -0.432 | -0.047 | 0.015 |
| 喫煙(ref:吸わな い) | やめた | -0.081 | -0.087 | -0.206 | 0.031 | 0.147 |
| | 吸う(1日20本未 満) | -0.307 | -0.330 | -0.590 | -0.070 | 0.013 |
| | 吸う(1日20本以 上) | -0.316 | -0.340 | -0.692 | 0.012 | 0.059 |
| a:感染症(ref:なし) | あり | -0.110 | -0.025 | -0.067 | 0.018 | 0.255 |
| b:悪性新生物 (がん)(ref:なし) | あり | -0.047 | -0.018 | -0.061 | 0.025 | 0.415 |
| c:内分泌、栄養 及び代謝疾患 (ref:なし) | あり | -0.028 | -0.014 | -0.058 | 0.030 | 0.532 |
| d:循環器系の疾 患(ref:なし) | あり | -0.027 | -0.014 | -0.060 | 0.032 | 0.551 |
| e:呼吸器系の疾 患(ref:なし) | あり | 0.030 | 0.014 | -0.030 | 0.058 | 0.526 |
| f:皮膚の疾患 (ref:なし) | あり | 0.050 | 0.022 | -0.023 | 0.066 | 0.335 |
| g:筋骨格系・結 合組織の疾患 (ref:なし) | あり | 0.079 | 0.033 | -0.013 | 0.078 | 0.158 |
| h:腎尿路生殖器 系の疾患(ref:なし) | あり | 0.021 | 0.006 | -0.037 | 0.048 | 0.799 |
| i:その他の疾患 (ref:なし) | あり | -0.169 | -0.038 | -0.081 | 0.006 | 0.091 |

※その他の疾患:シックハウス症候群、化学物質過敏症、食物アレルギー、その他

表 3 から、性別、年齢、ワクチン 2 回目接種からの経過月数、飲酒、喫煙が抗体量に統計学的に有意な影響を与えていることがわかります。女性であることは抗体量の多さと関連し、高齢であること、ワクチン 2 回目接種から時間が経過すること、飲酒していること、および喫煙していることは、抗体量の少なさと関連していました。

図 3:2 回目接種翌月～3 か月参加者(表 2 の E1)の性別・年齢・飲酒・喫煙と抗体量との関係のまとめ

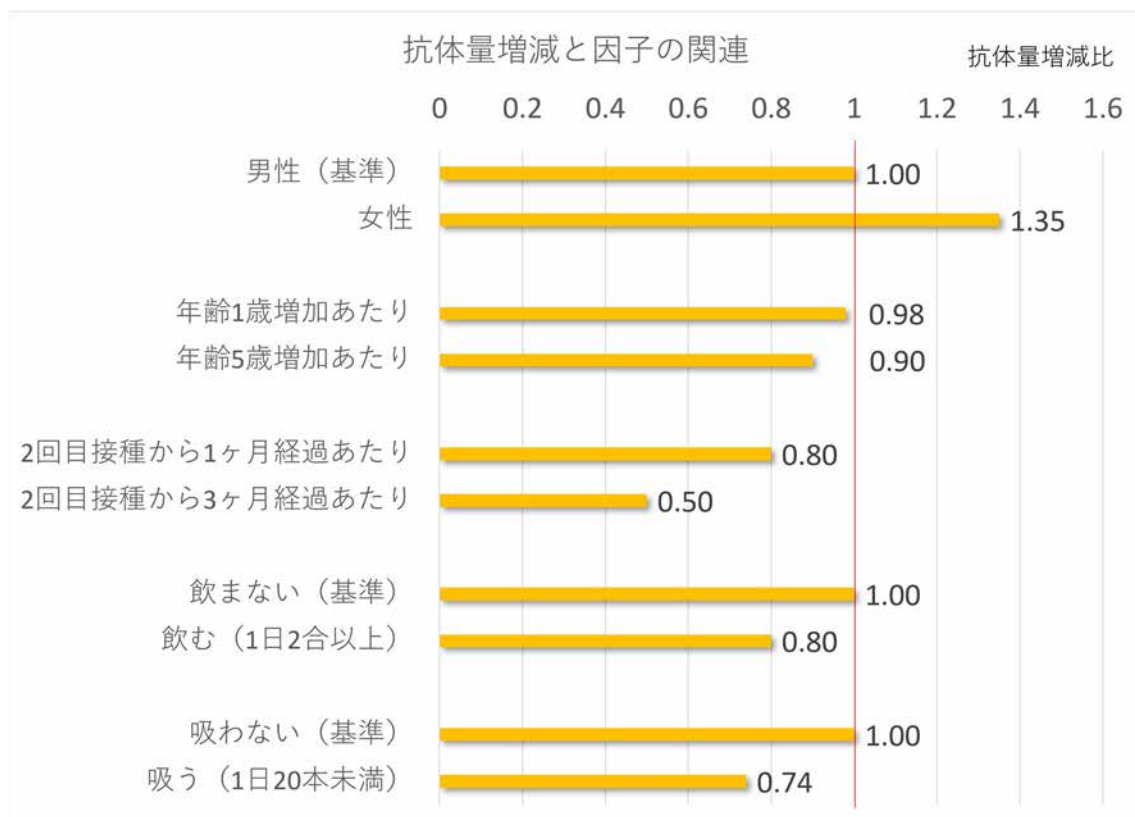


図 3 に、表 3 でみられた結果をまとめました。ここから以下のようなことを読み取ることができます。

- 男性に比べ、女性は、1.35 倍抗体量が高く、
- 年齢 1 歳増加で 0.98 倍、年齢 5 歳増加で 0.90 倍
- 2 回目接種から 1 ヶ月経過で 0.80 倍、2 回目接種から 3 ヶ月経過で 0.50 倍
- 飲酒しない人に比べ 1 日 2 合以上飲む人は 0.80 倍
- 喫煙しない人に比べ 1 日 1～20 本吸う人は 0.74 倍、抗体量が低くなっていました。

※1日20本以上の喫煙者は $p\text{-value} > 0.05$ のためこの解析の対象としていません。

この中でも特に、2回目接種から3か月経過あたりで、抗体量が半減していることに留意が必要です。

【今後の展望】

ToMMoにおいては、今回解析対象とした期間後の11月上旬以降も調査を継続しており、既に抗体検査の実施件数は5千件以上に及んでいます。これらのデータを活用して、今後は時間経過に伴う抗体量の変化について調査を継続するとともに、例えば1年後に地域支援センターに再度来所いただいて採血を行い、同一の方での時間経過と抗体量との関連なども検討したいと考えています。

3回目の接種を行われた方々では、性別や年齢、基礎疾患の有無等によってどれくらい抗体量が上昇するのかについて明らかにし、合わせて接種直後からの時間経過によってどれくらい抗体量が減少していくのかを検討します。

さらには、これまでに新型コロナウイルス感染症に罹患されたかどうかの情報を収集することを検討し、感染した人はどのような人か、どのような人が重症化し後遺症が残りやすいのか、年齢や性別のみならず生活習慣等の影響についても検討します。ワクチン接種についても同様にその種類や副反応に関する情報も集める予定です。感染に関する情報の中にはこれまでに出現した変異株に加え、中長期的に新たに出現してくる変異株の情報も取得し、これに備えることのできる知見を蓄積していきます。われわれの調査では遺伝情報も取得していますので、どのような体質の方が感染しやすいのかも明らかにできる予定です。

われわれの調査には子どもも参加しています。この調査を今後も継続することで、成人と同様の解析を子どもでも実施可能となります。さらに、その子どもたちが次の世代を生き育てる頃における今回の感染流行の影響の有無についても明らかにすることが可能となります。

【参考】

＜東北メディカル・メガバンク計画について＞

東北メディカル・メガバンク計画は、東日本大震災からの復興事業として平成23年度から始められ、被災地の健康復興と、個別化予防・医療の実現を目指しています。ToMMoと岩手医科大学いわて東北メディカル・メガバンク機構を実施機関として、東日本大震災被災地の医療の創造的復興および被災者の健康増進に役立てるために、合計15万人規模の地域住民コホート調査および三世代コホート調査を平成25年よ

り実施し、収集した試料・情報をもとにバイオバンクを整備しています。東北メディカル・メガバンク計画は、平成 27 年度より、日本医療研究開発機構（AMED）が本計画の研究支援担当機関の役割を果たしています。

【謝辞】

本研究は多くのコホート参加者の皆さまのご協力によって成り立っています。コホート調査の意義をご理解いただき、多大なるご協力を賜っておりますコホート参加者の皆さまに、改めまして心より感謝申し上げます。今後も鋭意コホート運営に取り組み、そこから得られました成果を皆さまにお返しできるよう、努めてまいります。

また、本研究は、東北メディカル・メガバンク計画の部局長裁量経費および東北大学東北メディカル・メガバンク機構「地域と ToMMo に基金」にいただきました善意の寄付金を主に活用して実施しています。ご寄付を賜りました皆さまに重ねて厚く御礼申し上げます。

【コメント】

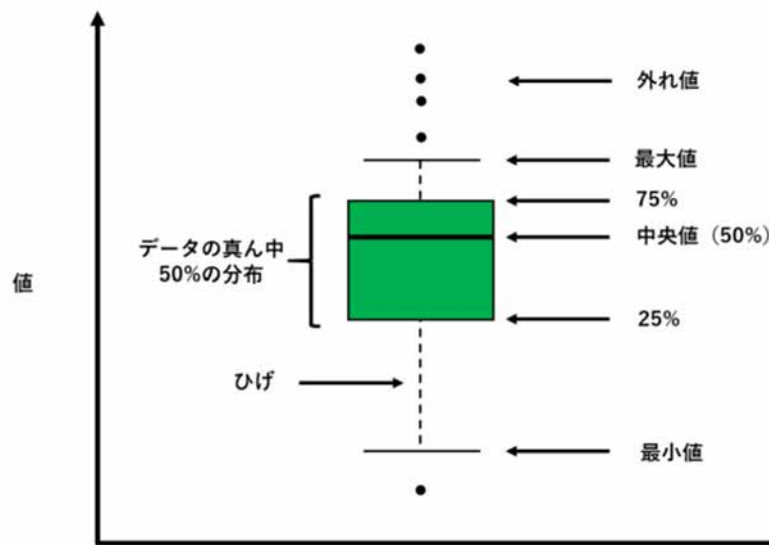
本研究結果は、査読付き学術論文に掲載するための審査前のものです。したがって、今後学術論文として公表していくことになった際には、内容が修正される場合もあります。なお、わたしたちは、学術論文としての掲載のため数か月以上の時間をかけるよりも、時機を過たず新型コロナウイルス感染症の発症と重症化の抑制に資するため、今回結果を公表することといたしました。

【用語説明】

- *1 長期健康調査：2013 年から東北メディカル・メガバンク計画により実施されている健康調査。東日本大震災の心身への影響を把握・分析し、地域の保健・医療の向上につなげることを目指している。一般住民を対象とした地域住民コホート調査と家系情報付きの三世代コホート調査がある。調査全体で 15 万人以上の方が参加している。
- *2 抗体：体内に入ってきた病原体などの異物を排除するために働く、免疫グロブリンというタンパク質のこと。
- *3 詳細三次調査：2021 年 7 月より開始した長期健康調査の 3 回目の詳しい調査。東北大学が実施する調査では主に宮城県に在住の、地域住民コホート調査 5 万人、三世代コホート調査 7 万人が対象となっている。
参考：<https://www.megabank.tohoku.ac.jp/news/45067>
- *4 抗体陽性率：新型コロナワクチン投与による新型コロナウイルスに対する抗体の保有者と非保有者の比率のこと。今回の調査では暫定的に「抗体量 \geq 0.8

U/ml」を陽性としており、ここで言う抗体保有者が感染しないということではない。

- *5 要約統計量：データの分布の特徴を要約して表す統計量。平均値、中央値、最大値、最小値、四分位など。
- *6 抗 S 抗体： SARS-CoV-2 スパイクタンパク (S) に対する（結合する、もしくは反応する）抗体で、新型コロナウイルスワクチンもしくは新型コロナウイルスの感染によって産生される抗体。
- *7 Box-plot：箱ひげ図とも呼ばれ、主にデータの分布を把握したい場合に使われる。長方形の「箱」と「ひげ」と呼ばれる直線で構成される。箱ひげ図における各部が示す意味は下図の通り。



なお、箱ひげ図で言う外れ値とは、通常のばらつきから想定されるデータの分布からみて、極端に他の値からかけ離れている値のことを指す。通常の箱ひげ図では、外れ値の値は大きすぎても小さすぎても最大・最小値として表さず、箱ひげ図の外に表す。外れ値を最大値または最小値とみなしてしまうと、ひげの長さが異常に長くなり、本来見るべきデータのばらつきを適切に把握できなくなるため。今回のデータでは、外れ値とされるデータが多くみられ、かつ最も大きな値も非常に大きく、抗体量が極めて幅広い範囲に分布していることがわかる。

- *8 重回帰分析・標準化回帰係数：回帰分析とは、データ間の関連性を明らかにする統計手法の一つで、ある変数の値が変動することに別の変数がどのくらい影響を与えているかを分析するとき用いられる。重回帰分析とは、ある変数の変動に影響を与えている可能性のある変数が 2 つ以上の場合の呼称。標準化とは、各変数を平均 0、分散 1 にすることで、重回帰分析で求めた回帰係数について、どの変数がどの程度目的としている変数に影響を与えているかを直接的に把握することができる。例えば、年齢を年で計算した場合と

月で計算した場合とでは全く影響度の値が異なってしまうことから明らかであるが、標準化された回帰係数を用いれば、各変数の単位などの違いによる影響を除去できるため、各変数との影響度が算出される。標準化によって重回帰分析で求めた回帰係数について、どの変数がどの程度目的としている変数に影響を与えているかを直接的に把握することができる。

- *9 **P-value** : ある仮定の下である測定を行った際、実際に測定された結果より極端な結果がどれくらいの確率で得られるのかを示す数値。**P-value** が **0.05** 未満であれば、例えば2つの集団のある変数の平均値は同じであるという仮定のもとで、平均値の差などを測定して結果が得られた場合、その結果は **5%** 未満の確率でしか得られないことを示しているため、その仮定そのものが間違っているのではないかと、つまり平均値は異なるのではないかと考える。
- *10 **95%信頼区間** : 例えばある集団の平均値を求めたい場合、その集団から標本として一部分の方々を抽出して平均値を計算する。この平均は、求めたい集団の推定値である。**95%信頼区間**とは「**95%**の確率で求めたい平均が含まれる範囲」のこと。

【お問い合わせ先】

< 研究内容に関すること >

東北大学 東北メディカル・メガバンク機構
コホート事業部長
栗山 進一(くりやま しんいち)
電話番号:022-717-8104

< 報道担当 >

東北大学 東北メディカル・メガバンク機構
広報・企画部門
長神 風二(ながみ ふうじ)
電話番号:022-717-7908
ファクス:022-717-7923
Eメール:pr@megabank.tohoku.ac.jp