

SARS-CoV-2 ワクチン接種後の副反応発現率と IgG 抗体価解析

沢田 佳祐^{1,2)}・中谷 丈之^{1,2)}・上山 孝太^{2,3)}・矢田 真理²⁾
 福田 康二^{2,4)}・加藤 星河⁵⁾・藪 圭介³⁾・河野 修治¹⁾

¹⁾ 枚方公済病院薬剤科*

²⁾ 同 感染対策室

³⁾ 同 検査科

⁴⁾ 同 呼吸器内科

⁵⁾ 同 内分泌代謝科

受付日：2021年8月2日 受理日：2021年11月12日

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) を引き起こす severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) は 2020 年の初めより世界的な広がりを見せ、2021 年現在でも社会に劇的な影響を及ぼしている。2021 年 2 月に国内初となる SARS-CoV-2 に対する mRNA ワクチンであるトジナメランが特例承認され、2021 年 10 月にはワクチン接種率は国内人口の 6 割にまで上昇している。本研究では、ワクチンの先行接種を受けた国家公務員共済組合連合会枚方公済病院（以下、当院）の職員を対象に、副反応の調査と IgG 抗体価の測定を行うことで有効性と安全性を評価した。

2021 年 4 月 9 日までにトジナメラン（コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン）を 2 回接種した当院の職員 433 名を対象に、アンケートによる副反応の調査と SARS-CoV-2 IgG II Quant (Abbott) を用いた IgG 抗体定量測定を行った。2 回目ワクチン接種後では初回と比較して、倦怠感、頭痛、関節痛、寒気、37.5°C 以上の発熱の発現率が有意に増加した ($p < 0.001$)。また、それらの発現率は若年であるほど有意に高かった ($p < 0.05$)。中でも発熱の発現率は 40.3% (初回接種後の 12.6 倍) となり、20 代では 54.0% (60 歳以上の 4.3 倍) となった。解熱鎮痛薬を服用した割合は 59.7% (初回接種後の 4.1 倍) で、副反応による諸症状により欠勤となった割合は 25.2% (初回接種後の 6.3 倍) となった。抗体価はすべての研究対象者で陽性となり、若年であるほど有意に高値となった ($p < 0.005$)。また、30 歳以上では男性と比較して女性で有意に高値となった ($p < 0.01$)。ワクチン一般接種の開始に伴い、接種対象者が若年化することで日常生活への副反応の影響は顕在化すると考えられる。事前に発現率を把握し、準備しておくことが重要である。

Key words: SARS-CoV-2, mRNA vaccine, side effect, antibody titer

はじめに

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) は、coronavirus disease 2019 (COVID-19) を引き起こす新しいヒト病原体であ

る^{1,2)}。このウイルスは 2020 年の初めより世界的な広がりを見せ、2021 年現在でも医療のみならず社会にも劇的な影響を及ぼし続けている³⁾。COVID-19 流行後は、感染拡大を防ぐために SARS-CoV-2 検査陽性者の早期発見とクラスターの封じ込めが重視

*大阪府枚方市藤阪東町 1 丁目 2 番 1 号

されてきた⁴⁾。また、2021年2月には国内初の SARS-CoV-2 に対する mRNA ワクチンとなるトジナメランが特例承認され⁵⁾、医療従事者への先行接種が開始された⁶⁾。2021年10月には、国内人口の63.1%、高齢者の89.6%がSARS-CoV-2 ワクチンの2回接種を完了した⁷⁾。

トジナメランには、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質をコードするメッセンジャー RNA が含まれている。ワクチンの接種後は自然感染と同様に、免疫系が刺激されて中和抗体を産生するメモリー B 細胞が形成されると考えられている⁵⁾。また、COVID-19 罹患者では発症2週間以降に IgG 抗体価が高値を示すことが知られており^{8,9)}、COVID-19 の既往がないワクチン接種者においてもスパイクタンパク質に対する IgG 抗体価が上昇することが確認されている¹⁰⁾。

そこで、国家公務員共済組合連合会枚方公済病院（以下、当院）にてワクチンの先行接種を受けた職員を対象に、副反応の調査とワクチン接種2カ月後時点での IgG 抗体の測定を行うことで有効性と安全性を評価した。なお、本研究における IgG 抗体価測定には化学発光微粒子免疫測定法を用いた。この測定法では化学発光物質で標識した SARS-CoV-2 抗原を試薬として、サンプル中のスパイクタンパク質に対する IgG 抗体と反応させ、発光強度をコントロールと比較することで測定される¹¹⁾。50 arbitrary units (AU)/mL 以上が陽性とみなされ、測定上の下限値となる。本検査について、承認時のデータより発症後15日以上経過した患者での陽性一致率は99.4%、非感染者での陰性一致率は99.6%と報告されており、他文献における報告とも乖離しない¹¹⁻¹³⁾。

1. 材料と方法

1. 副反応アンケートおよび IgG 抗体定量測定の対象者

2021年4月9日までにコロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチンであるトジナメランを2回接種した当院職員433名を対象に実施した。なお、研究対象者に COVID-19 の既往がある者は含まれていなかった。

2. 副反応アンケート方法

研究対象者に対して、初回および2回目のワクチン接種日にアンケート用紙を配布した。各部署長が

回答用紙をとりまとめ、本研究実施者へ提出することとした。質問項目は性別、年齢(20代・30代・40代・50代・60代以上)、接種後7日間に副反応(自覚症状の有/無・持続日数)とした。副反応の項目は注射部位反応(注射部位の疼痛・腫脹等)、筋肉痛、倦怠感、頭痛、関節痛、寒気、発熱(37.5℃以上)、その他(自由記載)の8項目を設けた。その他を除く7項目については自覚症状がなくとも全数回答することとし、空欄等の不備がある場合は、その対象者の回答はすべて解析対象から除外した。また、回答にグレード評価は用いず、自覚症状の有無に限って回答することとした。初回および2回目のワクチン接種後における各副反応について、発現率・持続日数の比較、および性別・年齢別発現率の比較検討を行った。

3. IgG 抗体定量方法

研究対象者に対して、2回目のワクチン接種後6週間以降の任意のタイミングで、部署別に1日15名程度ずつ IgG 抗体定量測定を行った。測定した抗体価について、性別・年齢別に比較検討を行った。測定試薬として SARS-CoV-2 IgG II Quant (Abbott) を、測定機器として ARCHITECT[®] アナライザー i1000SR (アボットジャパン) を用いて実施した。

4. 統計処理

カテゴリ変数の解析は Fisher's exact test および Cochran-Armitage trend test を、連続変数の解析は Mann-Whitney U test, Jonckheere-Terpstra trend test を適応し、いずれも有意確率5%未満を統計学的に有意とした。データ分析には統計解析ソフトウェア EZR (バージョン1.54) を用いた¹⁴⁾。

5. 倫理的配慮

本研究における研究内容や個人情報の保護に関する事項は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、当院倫理委員会の承認を得たうえで実施した(承認番号:20210423)。

II. 結果

1. 副反応アンケート結果

研究対象者433名のうち、回収されたアンケート回答の件数について、職種別および性別・年齢分布別にまとめた(Table 1)。無回答等の記載漏れがあった回答を除外し、初回ワクチン接種後249名、2回目ワクチン接種後258名を解析対象とした。

ワクチン接種後 15 分間は接種会場に待機させ経過観察を行ったが、血圧低下や消化器症状、アナフィラキシー症状等の接種直後における副反応の発現はなかった。また、投与後 7 日間に発現した副反応について、医師の診察を必要とする例は発生しなかった。

副反応に対する解熱鎮痛薬を必要とした割合は初回で 14.5% (36 人)、2 回目で 59.7% (154 人)であった。副反応が原因で欠勤となった割合は初回で 4.0% (10 人)、2 回目で 25.2% (65 人)であった。2 回目

ワクチン接種後では初回と比較して、倦怠感、頭痛、関節痛、寒気、発熱の発現率が有意に増加した。さらに、寒気、発熱では持続日数にも有意な延長を認めた (Table 2)。副反応発現率に男女の有意な差はほとんどなく、2 回目接種後の筋肉痛のみ、男性で有意に高いことが確認された (Table 3)。年代別の解析により、初回ワクチン接種後では筋肉痛、倦怠感、頭痛の発現率が若年で有意に高く、2 回目ワクチン接種後では注射部位反応を除くすべての項目の発現率が若年で有意に高くなることが確認された (Fig. 1)。

その他の副反応に関する自由記載欄において、初回ワクチン接種後で下痢・注射部位の痒みが各 1 件報告された。2 回目ワクチン接種後では口内炎が 2 件、吐き気・めまいが 4 件、下痢が 7 件、注射部位の痒みが 3 件報告された。これらの副反応に対する薬物療法はなく、経過観察のみで 7 日以内に自然軽快した。また、接種後の血圧変化について報告はなかった。

2. IgG 抗体定量結果

IgG 抗体定量測定実施数は 433 名で、実施率は 100%であった。全測定対象におけるワクチン接種後の経過日数は中央値 63 日 (IQR: 55~72)であった。Jonckheere-Terpstra trend test による年齢別の傾向解析により、性別にかかわらず年齢が高いほど抗体価は有意に低値となることが確認された (女

Table 1. Number of survey respondents

		first dose	second dose
Total		280 (64.7)	285 (65.8)
Occupation			
doctor		10 (10.5)	10 (10.5)
nurse and nursing aide		149 (81.9)	150 (82.4)
allied health professionals		66 (97.1)	66 (97.1)
medical clerk		55 (62.5)	59 (67.0)
Gender/Age			
female	20-29	41 (77.4)	42 (79.2)
	30-39	44 (73.3)	45 (75.0)
	40-49	76 (62.8)	78 (64.5)
	50-59	42 (61.8)	42 (61.8)
	Over 60	11 (61.1)	11 (61.1)
male	20-29	8 (61.5)	8 (61.5)
	30-39	22 (71.0)	22 (71.0)
	40-49	17 (60.7)	18 (64.3)
	50-59	14 (53.8)	14 (53.8)
	Over 60	5 (33.3)	5 (33.3)

Data on categorical variables are presented as percentages.

Table 2. Frequency and duration of adverse reactions

		first dose	second dose	p.value
Injection site reaction	-no. (%)	200 (80.3)	202 (78.3)	0.59
	-days [IQR]	2 [1 - 3]	2 [1 - 3]	0.44
Muscle ache	-no. (%)	146 (58.6)	150 (58.1)	0.93
	-days [IQR]	2 [1 - 3]	2 [1 - 3]	0.76
Fatigue	-no. (%)	62 (24.9)	173 (67.1)	<0.001
	-days [IQR]	2 [1 - 2]	2 [1 - 2]	0.54
Headache	-no. (%)	30 (12.0)	97 (37.6)	<0.001
	-days [IQR]	2 [1 - 2]	2 [1 - 3]	0.37
Arthralgia	-no. (%)	16 (6.4)	89 (34.5)	<0.001
	-days [IQR]	2 [1 - 2]	2 [1 - 2]	0.44
Chills	-no. (%)	12 (4.8)	102 (39.5)	<0.001
	-days [IQR]	1 [1 - 1]	2 [1 - 2]	0.03
Fever	-no. (%)	8 (3.2)	104 (40.3)	<0.001
	-days [IQR]	1 [1 - 1.25]	2 [1 - 2]	0.02

Data are presented as median values (IQR) for continuous variables and as percentages for categorical variables. The differences in the categorical variables between the first and second dose of the vaccine were compared using Fisher's exact test. The differences in the continuous variables were compared using the Mann-Whitney U-test.

Table 3. Frequency of adverse reactions according to the gender

	dose	female	male	p.value
Injection site reaction	1st	149 (81.4)	51 (77.3)	0.47
	2nd	149 (78.0)	53 (79.1)	0.99
Muscle ache	1st	105 (57.4)	41 (62.1)	0.56
	2nd	104 (54.5)	46 (68.7)	0.05
Fatigue	1st	49 (26.8)	13 (19.7)	0.32
	2nd	125 (65.4)	48 (71.6)	0.37
Headache	1st	25 (13.7)	5 (7.6)	0.27
	2nd	76 (39.8)	21 (31.3)	0.24
Arthralgia	1st	14 (7.7)	2 (3.0)	0.25
	2nd	63 (33.0)	26 (38.8)	0.46
Chills	1st	11 (6.0)	1 (1.5)	0.19
	2nd	77 (40.3)	25 (37.3)	0.77
Fever	1st	6 (3.3)	2 (3.0)	0.99
	2nd	76 (39.8)	28 (41.8)	0.77

Data are presented as percentages for categorical variables. The differences in the categorical variables between female and male were compared using Fisher's exact test.

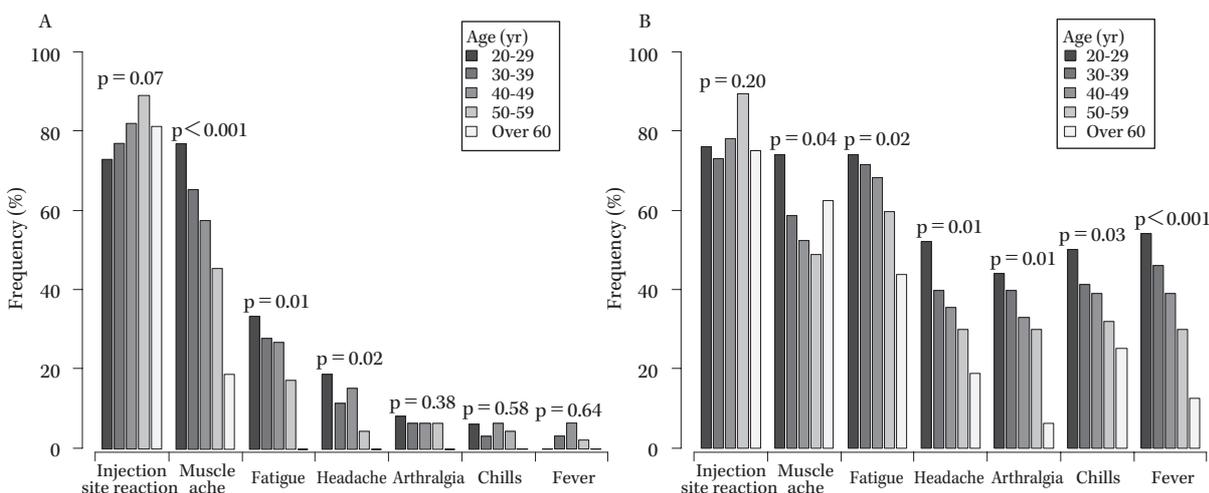


Fig. 1. Frequency of adverse reactions according to the age.

Data are presented as percentages for categorical variables. Differences by age were compared using the Cochran-Armitage trend test.

A: After the first dose of the vaccine; B: After the second dose of the vaccine

性： $p=0.004$ ，男性： $p<0.001$ ）。20代を除くすべての群で男性は女性に比較して有意に抗体価が低かった (Fig. 2)。

III. 考察

副反応アンケートの回収率について、初回・2回目ワクチン接種後ともに65%前後という低い結果となっている。アンケート未提出者には医局所属の事務員19名および医師85名が含まれており、研究対象から医局所属職員を除いた場合の回収率は、初回・2回目ワクチン接種後それぞれ88.6%，90.2%

となった。特定部署からのアンケート回収が十分に行えなかったことが回収率低下に大きく影響したと考えられる。

発現率と年齢別解析により、副反応は特徴別に局所症状グループ（注射部位反応・筋肉痛）と、全身症状グループ（倦怠感・頭痛・関節痛・寒気・発熱）に分けられると考えられる。

局所症状については、初回・2回目接種後で発現率に差がなかった。これは、副反応が薬剤性ではなく筋肉内注射という手技に大きく影響されているた

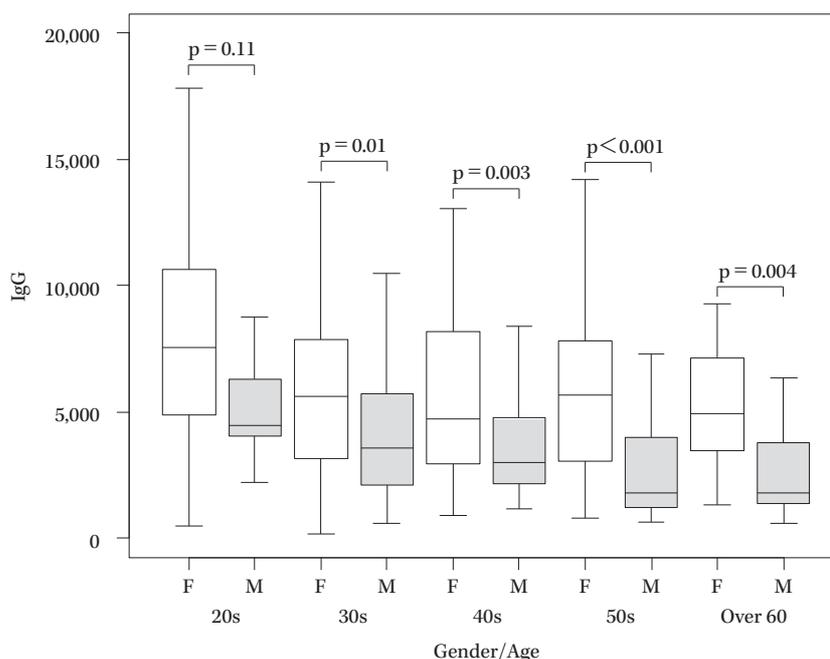


Fig. 2. IgG antibody titers according to the gender and age.

The differences in the continuous variables between female and male were compared using the Mann-Whitney U-test.

F: female; M: male; 20s: 20-29 years; 30s: 30-39 years; 40s: 40-49 years; 50s: 50-59 years; Over 60: >60 years

めであると考えられる。2回目接種後の筋肉痛のみ若年・男性で有意に発現率が高かったが、侵害受容性痛は年齢とともに、特に男性で減少することが報告されており¹⁵⁾、これは今回の結果とも矛盾しない内容であった。

全身症状については2回目に発現率が大きく上昇した。また、若年であるほどさらに頻度が高くなることが確認された。中でも発熱については、2回目接種後の発現率が初回の12.6倍である40.3%となり、特に20代では60歳以上の4.3倍である54.0%にまで及んだ。

2回目接種後の副反応発現率について、本研究および国内の第I/II相試験¹⁶⁾、米国の第II/III相試験^{17,18)}の結果を比較すると、注射部位反応(78.3%, 79.3%, 72.6%)は同程度であった。一方で、発熱(40.3%, 32.8%, 13.6%)や関節痛(34.5%, 25.0%, 20.5%)、倦怠感(67.1%, 60.3%, 55.5%)といった一部の全身症状については高い発現率となった。これについては、研究対象者の年齢分布が影響していると考えられる。国内の第I/II相試験の対象者には65歳以上が19.0%含まれる¹⁶⁾のに対し、本研究では3.7%

となっている。また、米国の第II/III相試験の対象者には56歳以上が44.2%^{17,18)}含まれるのに対して、本研究では14.8%となっており対象者に若年者が多数含まれている。このような結果は、本研究における全身症状の副反応は若年であるほど発現頻度が高くなるという傾向を反映したものであると考えられる。加えて、国内の第I/II相試験における2回目接種後の発熱(37.5℃以上)発現率は、20~64歳では37.2%と報告されており¹⁶⁾、本研究の結果と矛盾しない。また、米国の第II/III相試験では発熱を38.0℃以上と定義している¹⁷⁾ため、さらに低い発現頻度となっている。

若年であるほど全身症状の副反応発現率が高くなるという結果は、ワクチン接種後の抗体産生反応の強さが影響している可能性があり、それを支持する結果としてIgG抗体価も若年であるほど高値であった。本研究で対象となった433人については、すべての対象でIgG抗体価の上昇が認められた。また、若年者ほど抗体価が有意に高く、男性は女性に比較して2,000 AU/mL程度低い可能性が示唆された。一方で、抗体価の評価については1点の測定値

ではなく、経時的な評価が重要となる。しかし、今回の測定は接種後の約2カ月後付近での1点/1被検者のデータのみであり、ワクチン投与後経過日数とIgG値の関係については評価できない。現状ではデータが不十分であるため、今後は同一対象者で経時的に測定して対応のある群を対象に再評価することで、抗体価の保持期間ならびにワクチンの有効期間についても検討していく必要がある。

SARS-CoV-2に対するワクチン接種は、医療従事者と高齢者の先行接種の後、自治体ごとに一般接種が開始された。2021年10月には、高齢者の89.6%が2回接種を完了している一方、64歳以下の2回接種完了率は52.8%にとどまっている⁷⁾。今回の結果により、年齢や性別による差があるものの、すべての群で抗体価が上昇することが確認された。また、高齢者であれば副反応は起こりにくい一方で、若年者であれば発熱等の副反応が50%程度の高頻度で起こることが予測された。一般接種の開始とともに64歳以下のワクチン接種の機会が増えることで、これらの副反応がより顕在化すると考えられる。このような情報を前もって周知しておくことで、事前の準備を行う必要、また副反応に伴う日常生活への影響について理解を得ていく必要がある。

利益相反自己開示：申告すべきものなし。

文献

- 1) Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al: A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727-33
- 2) Andersen K G, Rambaut A, Lipkin W I, Holmes E C, Garry R F: The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 2020; 26: 450-2
- 3) 財務省財務総合政策研究所：新型コロナウイルス感染拡大の経済社会に及ぼす影響と変化に関する調査研究 [cited 2021 Nov 5] <https://www.mof.go.jp/pri/research/shingata.htm>
- 4) 国立感染症研究所：新型コロナウイルス感染症クラスター対策 [cited 2021 Nov 5] <https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/iasr/41/485.pdf>
- 5) ファイザー：コミナティ筋注 医薬品インタビューフォーム [cited 2021 Jul 9] https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/672212_631341DA1025_1_1F.pdf
- 6) 厚生労働省：医療従事者等への接種について [cited 2021 Nov 5] https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_iryoujuujisha.html
- 7) 国立感染症研究所：新型コロナワクチンについて (2021年10月8日現在) [cited 2021 Nov 5] https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/corona/60/covid19_vaccine_202110008.pdf
- 8) Wölfel R, Corman V M, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller M A, et al: Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020; 581: 465-9
- 9) Okba N M A, Müller M A, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel C H, Corman V M, et al: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibody responses in coronavirus disease patients. *Emerg Infect Dis* 2020; 26: 1478-88
- 10) Narasimhan M, Mahimainathan L, Araj E, Clark A E, Markantonis J, Green A, et al: Clinical evaluation of the Abbott Alinity SARS-CoV-2 spike-specific quantitative IgG and IgM assays among infected, recovered, and vaccinated groups. *J Clin Microbiol* 2021; 59: e00388-21
- 11) Abbott: AdviseDx SARS-CoV-2 IgG II ARCHITECT [cited 2021 Jul 9] <https://www.fda.gov/media/146371/download>
- 12) Bryan A, Pepper G, Wener M H, Fink S L, Morishima C, Chaudhary A, et al: Performance characteristics of the Abbott Architect SARS-CoV-2 IgG assay and seroprevalence in Boise, Idaho. *J Clin Microbiol* 2020; 58: e00941-20
- 13) Lagerqvist N, Maleki K T, Verner-Carlsson J, Olausson M, Dillner J, Wigren Byström J, et al: Evaluation of 11 SARS-CoV-2 antibody tests by using samples from patients with defined IgG antibody titers. *Sci Rep* 2021; 11: 7614
- 14) Kanda Y: Investigation of the freely-available easy-to-use software "EZ" for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 452-8
- 15) Lautenbacher S, Kunz M, Strate P, Nielsen J, Arendt-Nielsen L: Age effects on pain thresholds, temporal summation and spatial summation of heat and pressure pain. *Pain* 2005; 115: 410-8
- 16) 厚生労働省：コミナティ筋注 審査報告書 [cited 2021 Aug 31] https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P/20210212001/672212000_30300AMX00231_A100_5.pdf
- 17) Polack F P, Thomas S J, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al: Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383: 2603-15
- 18) 厚生労働省：ワクチンの副反応に対する考え方及び評価について [cited 2021 Aug 31] <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000739054.pdf>

Analysis of the incidence of adverse reactions and of the IgG antibody titers after vaccination for SARS-CoV-2

Keisuke Sawada^{1,2)}, Takeshi Nakatani^{1,2)}, Kota Ueyama^{2,3)}, Mari Yada²⁾,
Koji Fukuda^{2,4)}, Seika Kato⁵⁾, Keisuke Yabu³⁾ and Shuji Kono¹⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, Hirakata Kosai Hospital, 1-2-1 Fujisaka Higashimachi, Hirakata, Osaka, Japan

²⁾ Department of Infection Control and Prevention, Hirakata Kosai Hospital

³⁾ Department of Clinical Laboratory Medicine, Hirakata Kosai Hospital

⁴⁾ Department of Pulmonology, Hirakata Kosai Hospital

⁵⁾ Department of Endocrinology and Metabolism, Hirakata Kosai Hospital

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), the causative virus of coronavirus disease 2019 (COVID-19), was declared a worldwide pandemic at the beginning of 2020 and continues to have a dramatic impact on society as of 2021. Approval for the first vaccine against COVID-19 was obtained in early 2021, and at present, improvement in the rate of vaccination of the world population remains an urgent focus, along with determination of the efficacy and safety of the vaccine. In this study, we evaluated the efficacy and safety of COVID-19 vaccination by investigating the adverse reactions and measuring the IgG antibody titers of staff who had received the vaccination.

The testing for the IgG antibodies was performed using reagents from “Abbott SARS-CoV-2 IgG II Quant”, and a questionnaire survey was conducted on April 09, 2021 to determine the incidence/nature of adverse reactions to the vaccination in 433 employees of the Federation of National Public Service Personnel Mutual Aid Associations Hirakata Kosai Hospital who had received 2 doses of the COMIRNATY vaccine. The incidence of fatigue, headache, arthralgia, chills, and fever ($>37.5^{\circ}\text{C}$) were significantly higher after the second dose as compared to that after the first dose ($p<0.001$). Moreover, the manifestation rates of adverse reactions were significantly higher in younger people ($p<0.05$). For example, the incidence of fever was 40.3% after the second dose (12.6 times that after the first dose) and 54.0% in people who were in their 20s (4.3 times that in people aged 60 years old or over). The rate of consumption of antipyretic analgesics was 59.7% (4.1 times that after the first dose), and the rate of absenteeism due to various adverse reactions was 25.2% (6.3 times that after the first dose). Antibody titers were elevated in all subjects, but were significantly higher in younger people ($p<0.005$). Furthermore, among people aged >30 years old, the titers were significantly higher in women than in men ($p<0.01$). With the increase in the rates of vaccination of the population, it is believed that the impacts of adverse reactions on daily life in younger subjects will become more and more apparent. Therefore, it is important to understand and estimate the incidence rates of adverse reactions in advance.