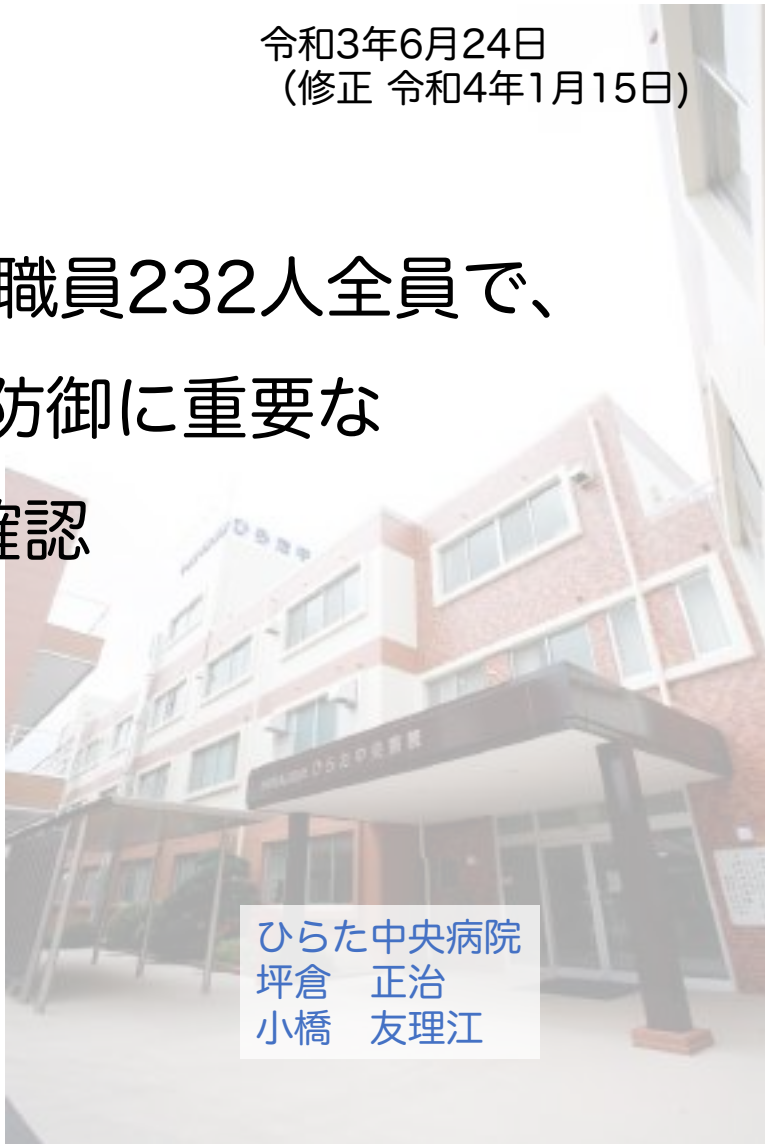


新型コロナワクチン接種後の病院職員232人全員で、
抗S抗体と、新型コロナ感染防御に重要な
中和活性の上昇を確認



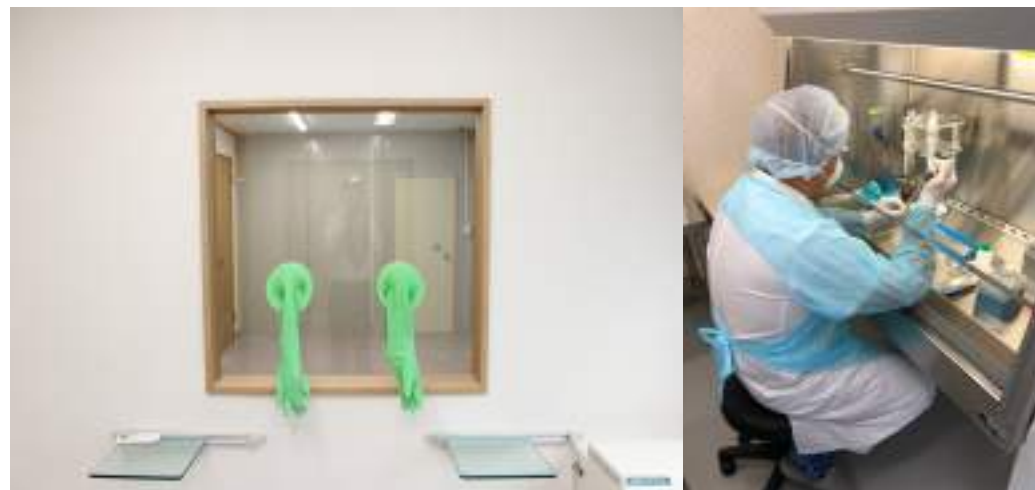
ひらた中央病院
坪倉 正治
小橋 友理江

概要

- 誠励会グループの有志の職員が、新型コロナワクチン（ファイザー社製）接種の前後に2回の採血を行い、ワクチンによる抗体の産生の状態を、調べました。
- 抗スパイクタンパク質に対する抗体（抗S抗体）と、実際に感染防御に関係する中和活性の2つが調べられました。
- 対象となった232人の病院職員全員で十分な抗S抗体の上昇が見られました。
- 中和活性の十分な上昇が、全対象者で認められました。
- さらに、高齢な病院職員は中和活性が若い職員と比べると低い傾向にありました。

背景

- 誠励会グループは、福島県にある、医療・介護・リハビリテーションを中心に提供する医療法人です。
- 新型コロナウイルスの感染拡大に伴い、ひらた中央病院に発熱外来やPCRセンターを早くから設立し、地域の皆様の新型コロナウイルスの感染拡大に伴う医療需要の増加に、県や市町村と協力しながら、対応してきました。
- 発熱外来で、令和3年6月18日までに約450人の発熱患者の診療を行いました。



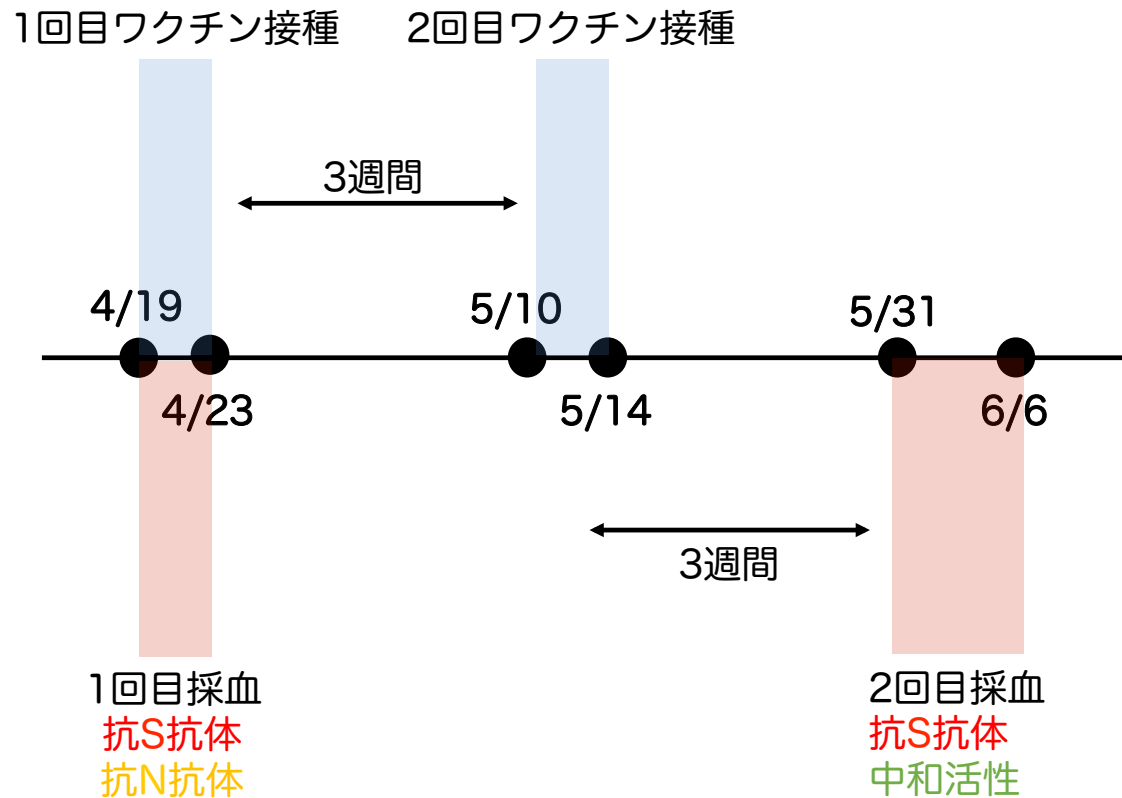
背景

- 住民のコロナワクチン接種についても、誠励会グループは積極的に県や市町村と協力を行い、周辺地域住民の高い接種率に貢献しました。
- さらに昨年度は、病院職員の抗体価を継時的に追跡し、職員の感染状況などの把握に努めました。結果は国際学術誌でも発表されました。（参考資料）

参考

1. Kobashi Y, et al. The difference between IgM and IgG antibody prevalence in different serological assays for COVID-19; lessons from the examination of healthcare workers. *Int Immunopharmacol*. 2021 Mar;92:107360. doi:10.1016/j.intimp.2020.107360.
2. Kobashi Y, et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies among hospital staff in rural Central Fukushima, Japan: a historical cohort study. *Int Immunopharmacol*. Accepted 7 June 2021. In press. doi:10.1016/j.intimp.2021.107884
3. Shimazu Y, et al. Mental distress in a clinical nurse due to a false-positive COVID-19 antibody test result during the COVID-19 epidemic in Japan: A case report. *Clin Case Rep*. 2021 May 15;9(5):e04122. doi:10.1002/ccr3.4122.

ワクチン接種と血液検査のスケジュール



抗体価測定の概要

- 1回目のワクチン接種の前に、初回の採血が行われ、抗S抗体価が測定されました。
- 2回目のワクチン接種の約21日後に2回目の採血が行われ、抗S抗体価が測定され、ワクチン接種前後の抗S抗体価の上昇が調べられました。
- 抗S抗体価に加え、2回目のワクチン接種の約21日後の中和活性も測定されました。

中和活性・中和抗体と抗S抗体の違い

- コロナウイルスのスパイクタンパク質はS1、S2の2つの構造を持っています。S1の中の、RBDという部分が、ウイルスが人の細胞に侵入する為に必要です。
- 中和抗体はRBDに結合する抗体です。
- 中和活性は、ウイルスのRBDと人の細胞膜の、中和抗体による結合阻害活性を測っております。
- 中和活性が高いと、実際の感染を防ぐ力が高いと言えます。
- 抗S抗体の中には、結合するだけで感染自体を防げない抗体もあるので、中和活性を測定する方がワクチンの効果を見るには適していると言えます。

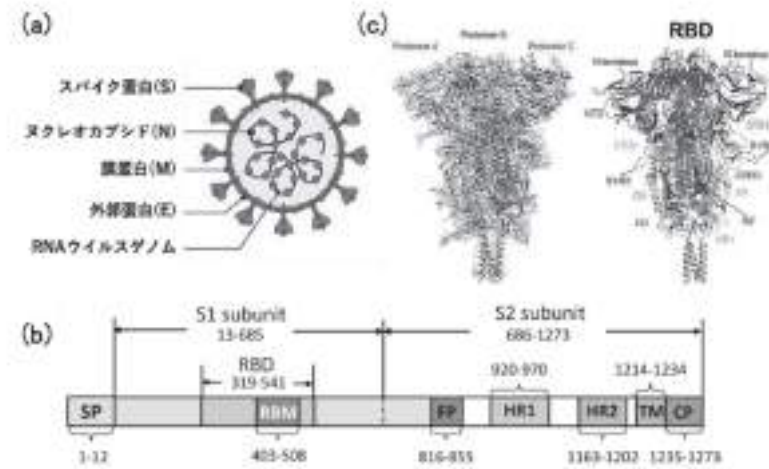


図8 (a) ウイルス粒子の構造⁹⁾。(b) スパイク(S)タンパク質のドメイン構造¹⁰⁾。(c) タウイオ電顕による3量体スパイクタンパク質の立体構造¹¹⁾。

人の細胞に感染する際にはSタンパク質が、細胞上のACE2タンパク質と結合してヒト細胞内に取り込まれ、ウイルスが増殖する。ACE2を認識する部位はS1の中の受容体結合部位(Receptor binding domain: RBD)で、この部分に抗体が結合すればウイルスが細胞内に侵入できないことから中和抗体になる。

(図8(a),(c)は文献9)、11)より転載、図8(b)は文献10)を参考に作成)

抗体価測定の概要

- 抗体検査はCLIA法(化学発光酵素免疫測定法)を用いて、東京大学先端科学技術研究センターで行われました。
- CLIA法は、抗原抗体反応や化学発光物質の仕組みを利用し、専用の機器と試薬を用いて、抗体の数値を図る方法です。
- 中和活性と抗S抗体が存在すると言えるカットオフ値は、10AU/mlです。

結果

- 全体で232人のうち、169人が女性であり、年齢の中央値は44歳(19-75の範囲)でした。
- 接種前の採血では、抗S抗体が陽性であった方はおらず(中央値: 0.33 AU/ml, 0.20-6.26の範囲)、接種後の採血では全員の抗S抗体が陽性となりました(中央値: 1739 AU/ml, 202-4211の範囲)。

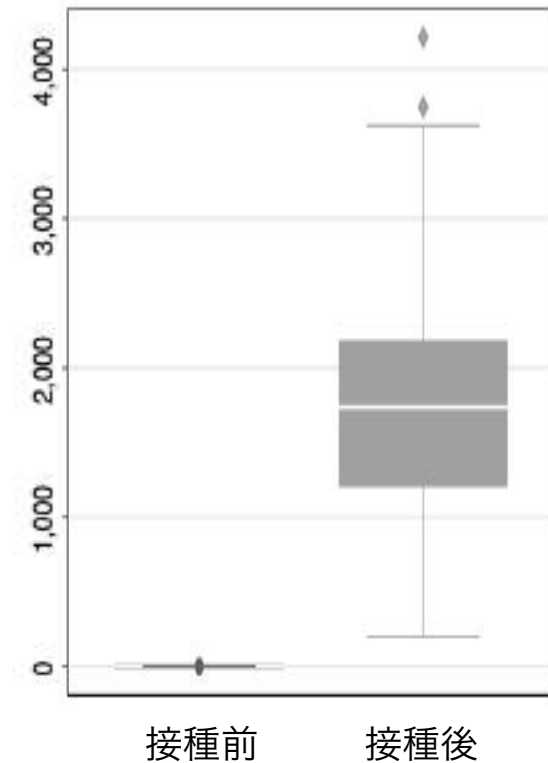


図1. ワクチン接種前後の抗S抗体価 (AU/ml)

結果

- 対象となった病院職員全員で中和活性が認められました。(中央値: 703 AU/ml, 58-948の範囲)
- 抗S抗体と、実際に感染防御に関係する中和活性の上昇は相関が見られました。
- 高齢な病院職員では、抗体価の上昇や中和活性が若い人に比べて少ない傾向にありました。

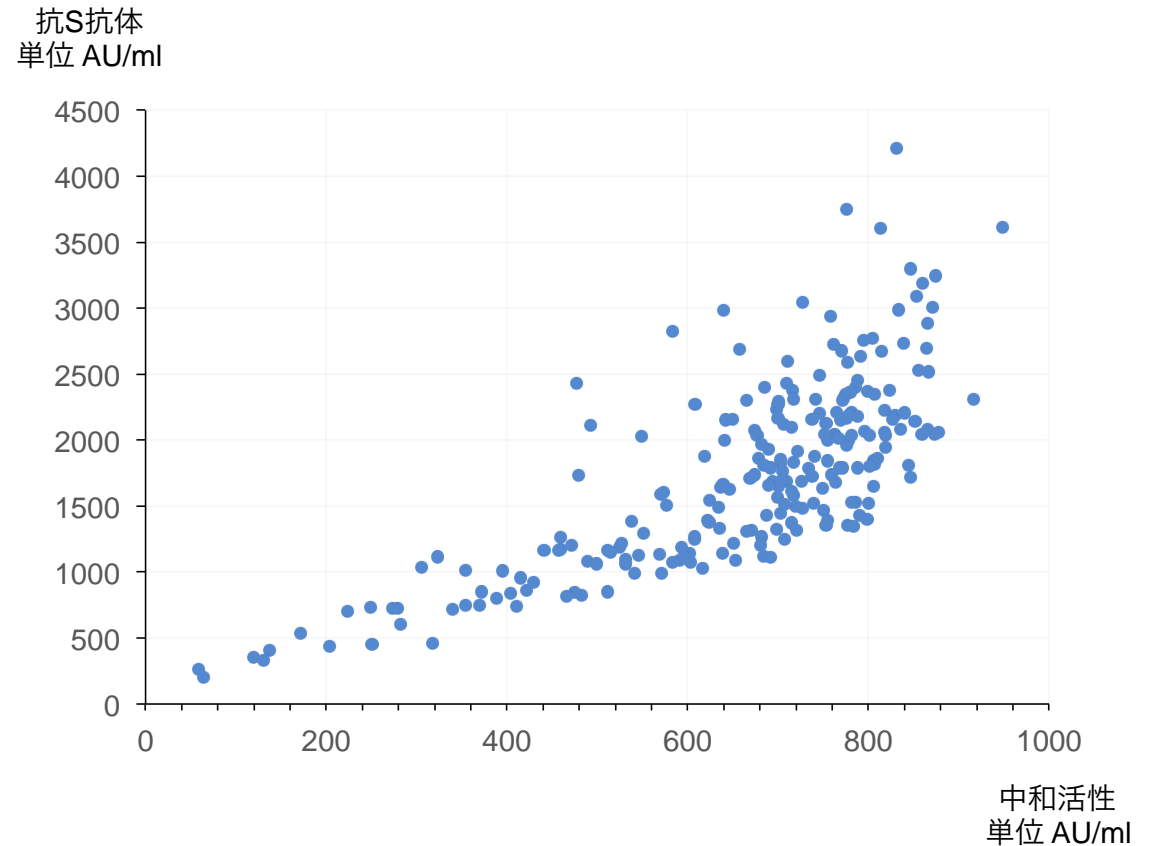


図2. 中和活性と、抗S抗体価の相関

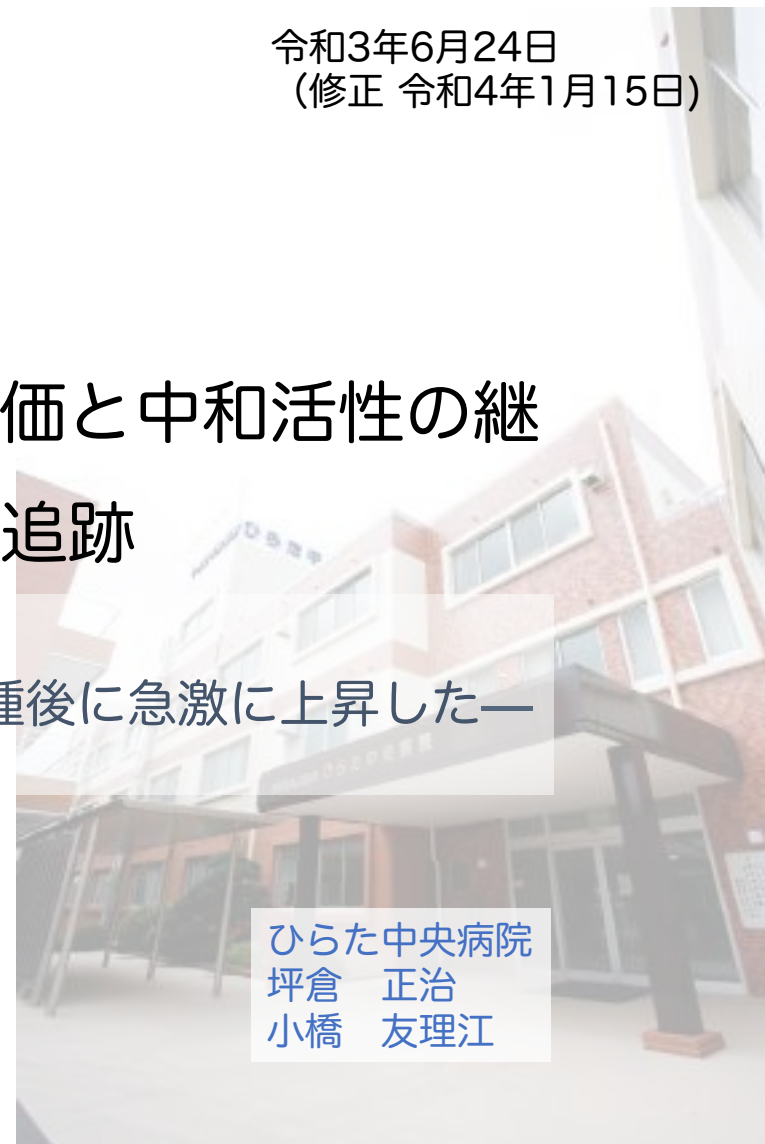
今後の展望

- 全員に、中和活性や抗S抗体の十分な上昇が認められました。
- 中和活性や抗体価は個人の間ではばらつきがありました。
- 高齢者では中和活性が若年者に比べてやや低い傾向にあったものの、カットオフ値よりは十分に高い値を示しました。
- 今後、病院職員の間で中和活性が十分に維持されているか経過を追う共に、新型コロナウイルスに対しての感染防御につとめて参ります。

有志の病院職員12人の、抗S抗体価と中和活性の継 時的な上昇を詳細に追跡

—中和活性や抗S抗体は2回目のワクチン接種後に急激に上昇した—

ひらた中央病院
坪倉 正治
小橋 友理江



抗体価測定の概要

- 1回目のワクチン接種の前に、初回の採血が行われ、2回目のワクチン接種の21日後までの約30ポイント（ワクチン接種より6週間の平日）で繰り返し採血が行われ、12名の抗S抗体価と中和活性が測定されました。
- ワクチン接種前に抗N抗体が測定され、抗S抗体価や中和活性の上昇がコロナウイルスの感染によるものでない事が確認されました。
- 報告1と同様、カットオフ価は10 AU/ ml です。

結果

- 抗S抗体価は、2回目のワクチン接種後に急激な上昇を認めました。
- 2回目の接種後7-13日頃をピークに、緩やかな減少傾向を認めました。

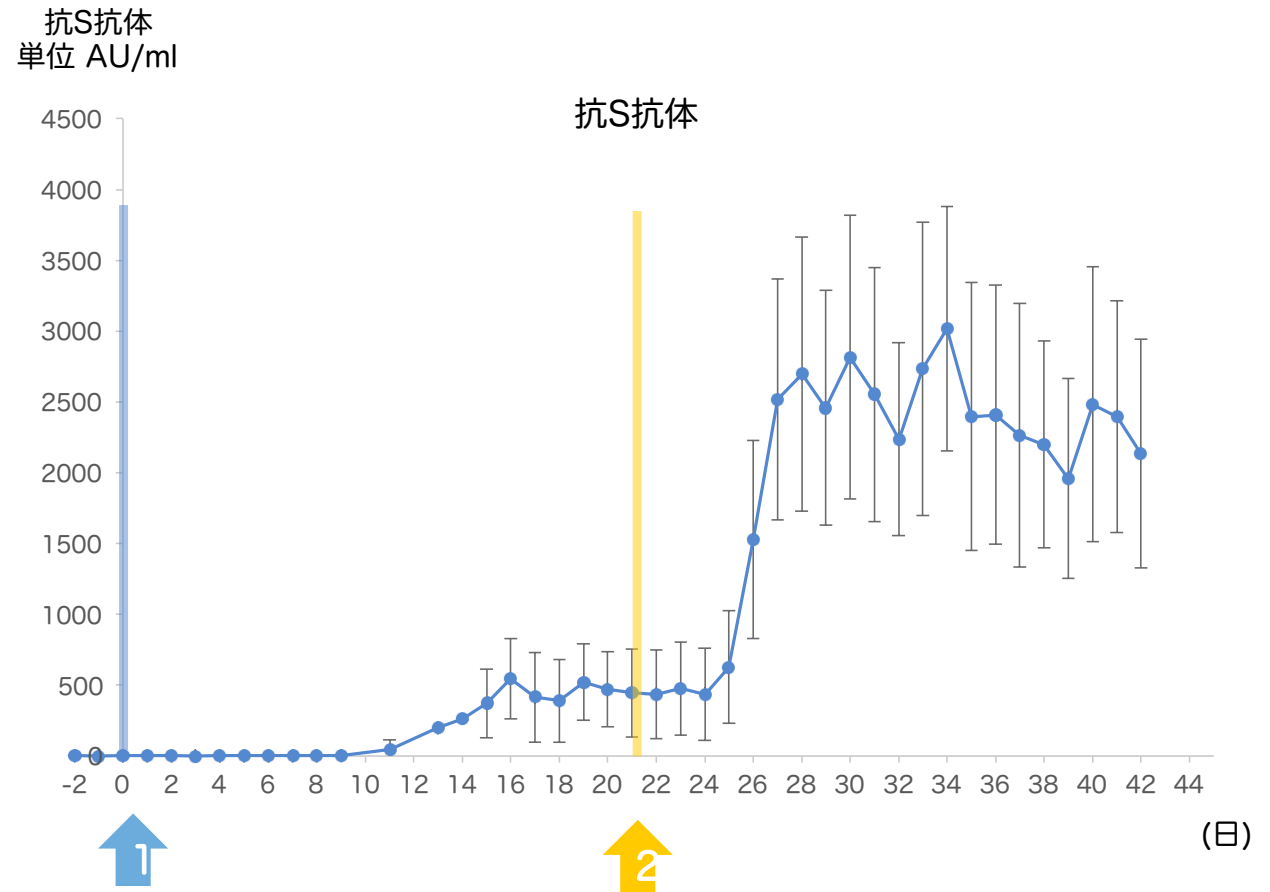


図3. 抗S抗体価とワクチン接種からの日数
(矢印はワクチン接種のタイミング)

結果

- 中和活性も、2回目のワクチン接種後に急激な上昇を認めました。

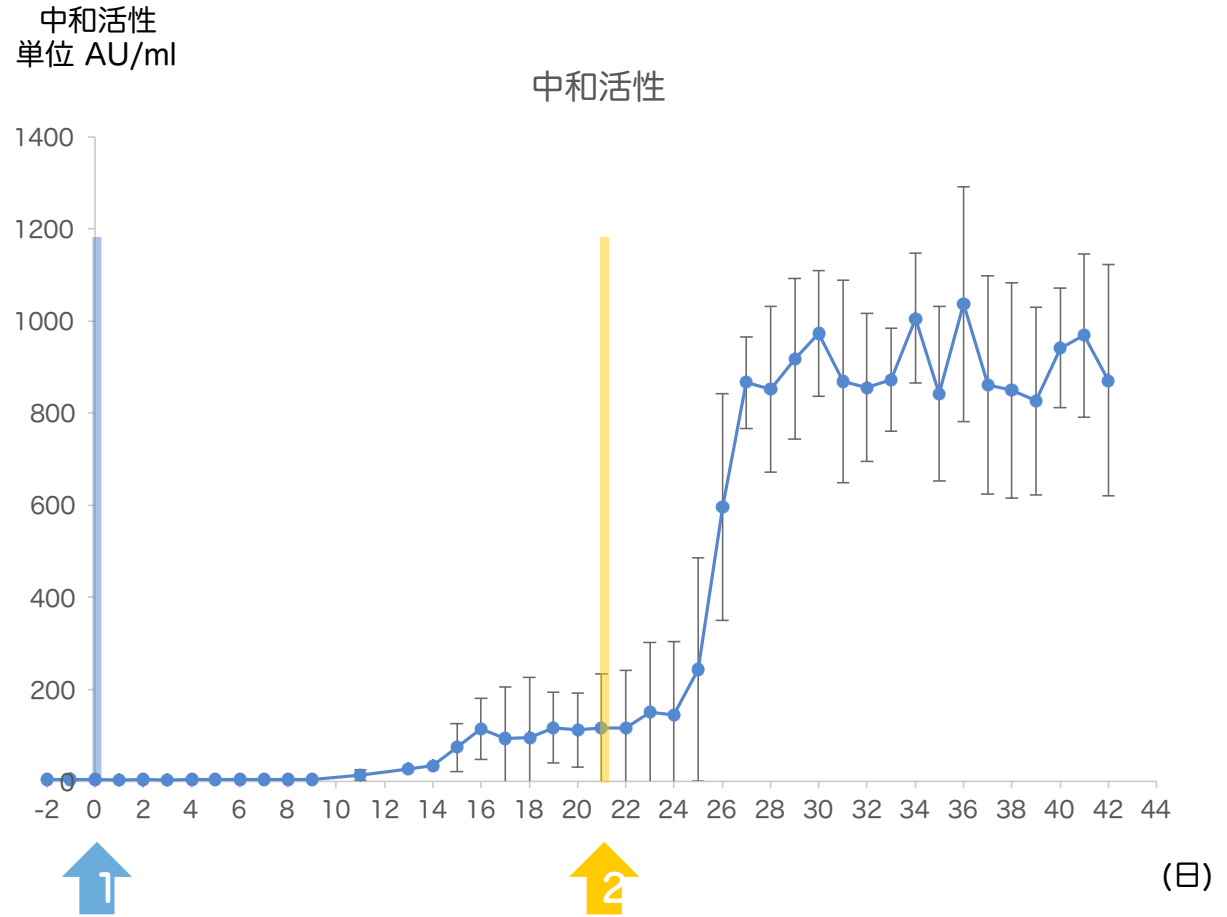


図4. 中和活性とワクチン接種からの日数
(矢印はワクチン接種のタイミング)

結果

- 2回目のワクチン接種直前までの期間のみに、注目しました。
- 2回目のワクチン接種の直前において、全員の中和活性がカットオフ値以上でした。
- 2回目のワクチン接種の直前において、カットオフ値を僅かに上回るだけの値の職員がおりました。
- 中和活性の強さには、個人差がありました。

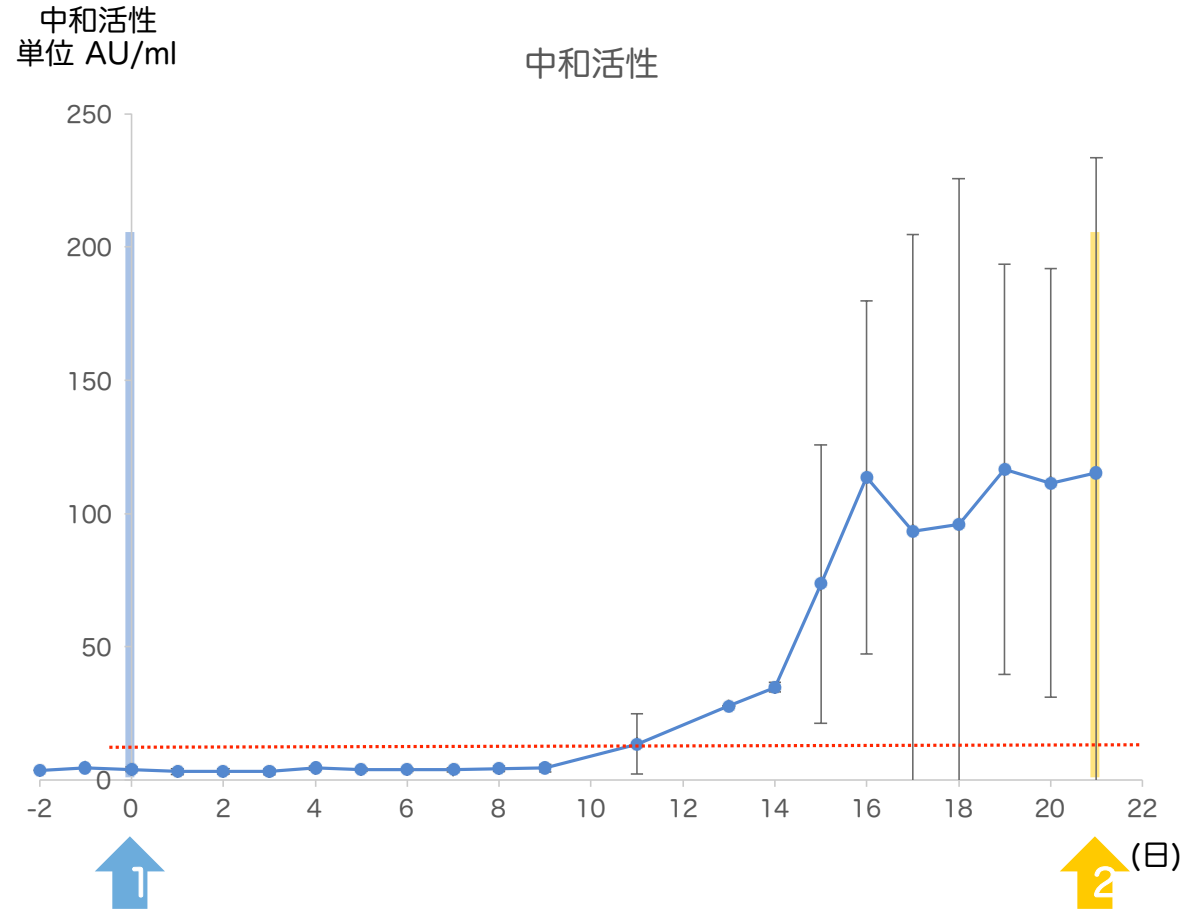


図5. 2回目のワクチン接種前までの期間における中和活性 (赤線はカットオフ値, 10AU/ml)

今後の展望

- 抗S抗体と中和活性は、2回目のワクチンの後に急激に上昇しました。
- 2回目のワクチン接種の直前において、カットオフ値を僅かに上回るだけの中和活性の値の方がおりました。
- 全ての職員の抗体価や中和活性が、ワクチン接種により十分に上昇しましたが、抗体の上昇の程度には、個人差がありました。
- 地域に密着した医療機関の責務として、今回の結果を広く地域の行政や住民に周知する事により、今後の新型コロナウイルスの感染対策にいかして参ります。

謝辞

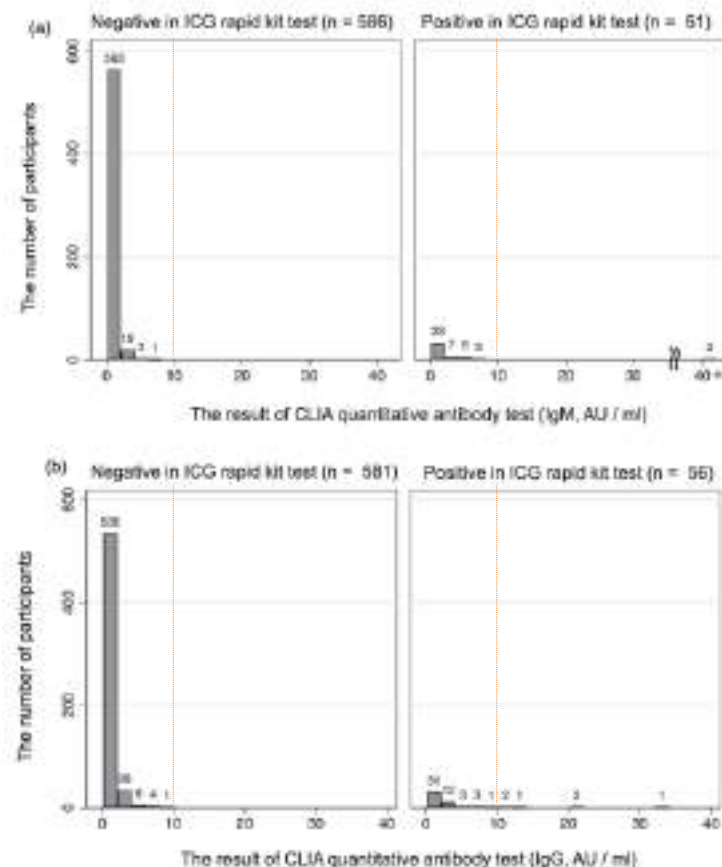
東京大学先端科学技術研究センターの児玉龍彦先生、東京大学先端科学技術研究センター/東京大学アイソトープ総合センターの川村猛先生、東京大学アイソトープ総合センターの杉山暁先生、また川村研究室の皆様に、抗体検査を行う為に継続的にご支援を頂きました。ここに感謝申し上げます。

誠励会病院職員の抗体価を測る為に複数の抗体検査法を行うと、検査法によりCOVID-19の抗体価(IgMとIgG)が大きく異なった

- 抗体陽性者の割合は、抗体測定法によって大きく異なった（本研究では迅速キットによる検査と、CLIA法による検査を比較した）。
- IgM抗体は、COVID-19に罹患した患者で陽性になると言われている。抗体検査を行う前に、IgM抗体の陽性者が出た場合にどのような対応を行うかを事前に決めておくことが重要である。

参考

Kobashi Y, et al. The difference between IgM and IgG antibody prevalence in different serological assays for COVID-19; lessons from the examination of healthcare workers. *Int Immunopharmacol.* 2021 Mar;92:107360. doi:10.1016/j.intimp.2020.107360.



Mental distress in a clinical nurse due to a false-positive COVID-19 antibody test result during the COVID-19 epidemic in Japan : A case report

~COVID-19 定性抗体検査で偽陽性となった医療従事者の心理的な葛藤についての症例報告~

- COVID-19検査の偽陽性は、医療従事者の感染に対する不安や罪責感情を引き起こし、トラウマを与える事があるかもしれない。
- この研究は、偽陽性となった医療者が精神的、社会的に悪影響を受けるのを防ぐために、対策が必要である事の重要性を示した。



参考: Shimazu Y, et al : Mental distress in a clinical nurse due to a false-positive COVID-19 antibody test result during the COVID-19 epidemic in Japan: A case report. Clin Case Rep 2021; 9: e04122