

武田/モデルナ社製新型コロナウイルスワクチン追加接種(3回目接種)後の発熱と抗体価の関連

論文名: Association between fever and antibody titer trends after a third dose of the mRNA1273 vaccine

掲載誌: *Journal of Epidemiology*

著者: Matsumoto N, Kadowaki T, Matsuo R, Sasaki A, Miyaji C, Higuchi C, Nakayama M, Sakurada Y, Hagiya H, Takao S, Otsuka F, Yorifuji T.

DOI: <https://doi.org/10.2188/jea.JE20220210>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

疫学・衛生学分野

松本尚美・頼藤貴志

背景

- 新型コロナウイルス感染症に対して用いられるmRNAワクチンは、接種後に発熱や倦怠感などの軽度から中等度の副反応が多く報告されている
- mRNAワクチン接種後の発熱と抗体価の上昇との関連については、不明な点が多い
- 特に、武田/モデルナ社製ワクチン接種後の発熱と抗体価の上昇との関連を検討した研究はほとんどなく、3回目接種後の関連も検討されていない

目的

武田/モデルナ社製新型コロナウイルスワクチン(mRNA-1273)の3回目接種後の発熱の有無と、以下の関連を評価する

- ①副反応が最も多く見られる接種後1週間の抗体価の上昇
- ②接種後1か月時点での抗体価

方法(データ収集)

- 2022年3月に岡山大学でmRNA-1273の3回目接種を受けた大学教職員および学生を対象に前向きコホート調査を実施
- 合計 49 名の参加者が研究への参加に同意
- 全参加者にGoogle Formで接種後1週間以内の副反応を調査
- S(RBD)抗原に対するIgG抗体価は、Mokobio SARS-CoV-2 IgM & IgG Quantum Dot immunoassayを用いて、指先全血サンプリングで測定
 - mRNA-1273の3回目投与直前、接種3日後、接種6-7日後、接種約1か月後の4回測定

方法(解析)

- 記述分析: 解析対象者(発熱群と非発熱群)の属性
- 線形混合効果回帰分析: ワクチン追加接種後の発熱の有無による、ワクチン接種後1週間の抗体価の立ち上がりの違いを評価
- ロバスト分散を用いたポアソン回帰分析: ワクチン追加接種後の発熱の有無と接種後1カ月時点での抗体価との関連を評価
- いずれの回帰分析でも性別・年齢(20~49歳, 50~69歳)・アレルギー歴・解熱剤使用の有無を調整

結果(解析対象者)

表1. 本研究で解析対象となったmRNA-1273追加接種後発熱群と非発熱群の属性(計47名)

		発熱群		非発熱群	
		人数	%	人数	%
		(計24名)		(計23名)	
性別	女性	8	33.3	8	34.8
年齢	20-49歳	16	66.7	9	39.1
基礎疾患	あり	4	16.7	4	17.4
アレルギー歴	あり	10	41.7	5	21.7
COVID-19感染歴	あり	0	0.0	0	0.0
解熱鎮痛剤使用	あり	19	79.2	5	21.7

- 少なくとも2回の採血を行った47名(発熱者24名、非発熱者23名)が最終解析に含まれた
- COVID-19診断歴のある参加者はいなかった
- 発熱群では、若年層とアレルギー歴のある者が多かった
- 非発熱者群の1人はワクチン接種後7日目の抗体価が45,000 IU/mLを超える異常値を示し、最近の新型コロナウイルス感染の可能性があるため、すべての解析から除外した

結果(接種後1週間の抗体価)

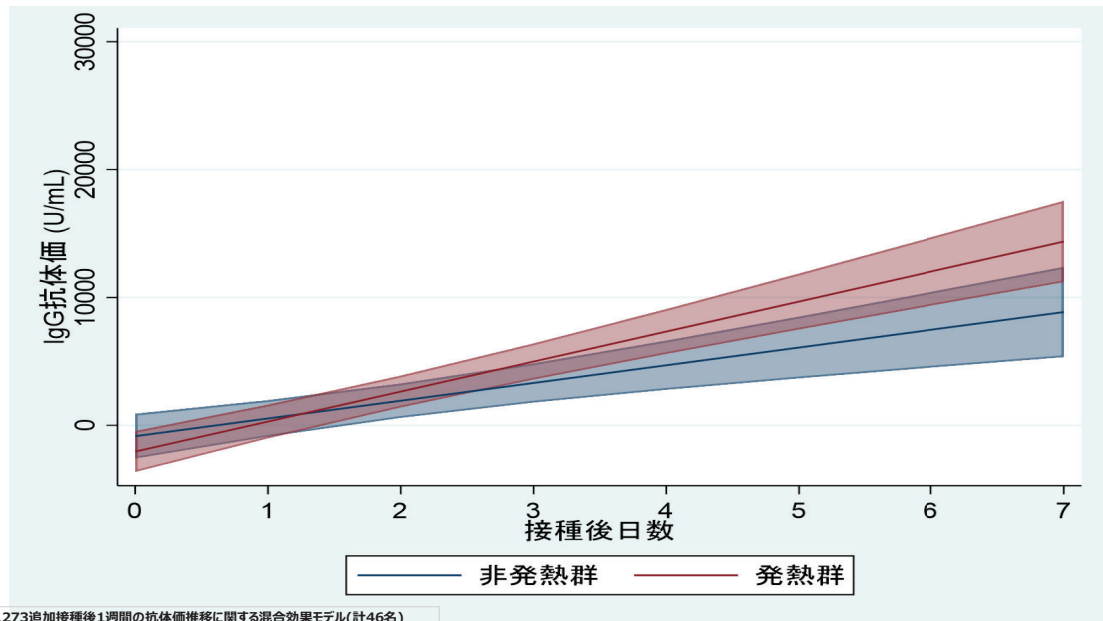


表2. mRNA-1273追加接種後1週間の抗体価推移に関する混合効果モデル(計46名)

	係数	95% 信頼区間
(切片)	-1077.65	[-3726.00-1570.69]
発熱	-1203.45	[-3810.50-1403.59]
時間	1557.43	[622.77-2492.10]
発熱×時間	960.02	[33.22-1886.81]
50-69歳	552.36	[-1808.67-2913.40]
女性	-495.36	[-2873.47-1882.75]
50-69歳×時間	-644.63	[-1481.23-191.96]
女性×時間	275.26	[-566.32-1116.83]
解熱鎮痛剤使用	83.67	[-2611.06-2778.39]
解熱鎮痛剤×時間	137.96	[-816.17-1092.08]

* 固定効果部分のみ提示
項目×時間はその属性による接種後1週間の抗体価の立ち上がり(傾き)を示す
本モデルにおける年齢50-69歳の対照群は年齢20-49歳

- ワクチン接種後最初の7日間, 発熱群では非発熱群に比べて抗体価の上昇が有意に早かった

結果(接種1か月後の抗体価)

表3. 接種後発熱の有無と接種1か月後のIgG抗体価(カットオフ値=25,000IU/mL)の関連(計41名)

	モデル 1 (粗解析)		モデル 2 (調整モデル ^a)		モデル 3 (調整モデル ^b)	
	リスク比	95%信頼区間	調整リスク比	95%信頼区間	調整リスク比	95%信頼区間
接種後発熱	1.16	[0.44-3.03]	0.9	[0.33-2.41]	0.93	[0.33-2.59]
年齢50-69歳			0.42	[0.15-1.19]	0.42	[0.15-1.21]
女性			0.69	[0.27-1.78]	0.7	[0.27-1.81]
アレルギー歴			1.07	[0.38-3.06]	1.08	[0.37-3.11]
解熱鎮痛剤使用					0.94	[0.34-2.63]

^a 年齢・性別・アレルギー歴調整モデル

^b 年齢・性別・アレルギー歴・解熱鎮痛剤使用調整モデル

本モデルにおける年齢50-69歳の対照群は年齢20-49歳

- ワクチン接種後1か月での解析は、結果が無効と表示された5例(発熱4例、非発熱1例)を除く41例で行った
- 抗体価が25,000 IU/mLを超えたのは12例(29.3%)であった
- ワクチン接種後の発熱の有無はワクチン接種後1か月での抗体価(カットオフ値25000 IU/mL)の上昇とは関連がなかった

結果のまとめと考察

- 接種後1週間の抗体価の立ち上がりは接種後発熱群で有意に早かった
- 一方で、接種後発熱と接種1か月後の抗体価とは有意な関連を認めなかった
- 本研究のサンプル数は、十分な検出力を得るには少ない可能性がある
- 測定時に抗体価が無効と表示された5例は接種後1ヶ月の解析から除外されており、結果が過小評価された可能性がある

結語

- 武田/モデルナ社製ワクチン3回目接種後の発熱と抗体価の上昇との関連を検討した
- 接種後発熱群では接種後1週間の抗体価の立ち上がりが早かったが、接種後発熱と接種後1カ月時点の抗体価上昇とは有意な関連を認めなかった
- ワクチン接種後の発熱の有無は、臨床的に大きな意味を持たない可能性がある
- より大きなサンプルサイズでの更なる調査が必要である