

受賞対象論文

Hagiya H, Hikita T, Habu T, Asada M, Yorifuji T, Toyooka S, Otsuka F, Nakayama M: Poor vaccine responsiveness towards third-dose mRNA vaccine of COVID-19 in Japanese older people. J Infect (2022) 85, 436-480.

ハイライト

- ・高齢者の中には一定の割合で SARS-CoV-2 の mRNA ワクチンに対する低レスポンスが存在する。
- ・指先穿刺による全血サンプルの抗体価測定は、医療・人材資源の乏しい高齢者施設でも十分に実施可能であった。
- ・ワクチンレスポンスの弱い高齢者を優先的に医療につなげることで、重症者の抑制につながる可能性がある。

萩谷 英大

Hideharu Hagiya



岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 総合内科学

Department of General Medicine, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

<プロフィール>

2008年3月 岡山大学医学部医学科卒業
 2008年4月 岡山大学医学部・歯学部附属病院 初期研修医
 2009年4月 津山中央病院 初期研修医
 2010年4月 津山中央病院 救命救急センター 常勤医師
 2013年4月 岡山大学病院 総合内科 医員
 2014年3月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程修了
 2014年12月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 地域医療人材育成講座 助教
 2015年4月 大阪大学医学部附属病院 感染制御部 医員
 2015年5月 大阪大学医学部附属病院 感染制御部 助教
 2018年4月 大阪大学大学院医学系研究科 老年・総合内科学 助教
 2019年4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 瀬戸内（まるがめ）総合診療医学講座 准教授
 2023年4月 岡山大学病院 感染症内科 准教授
 現在に至る

研究の背景と経緯

2019年末に報告されて以来、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は瞬く間に世界中に拡散し、2020年1月にはWHO（世界保健機関）によって世界的パンデミックが宣言された。文明は大きな危機によって進歩するといわれているが、この度のCOVID-19パンデミックで大きな飛躍が証明されたのはワクチン開発だろう。それまでヒトに投与されたことのないmRNAワクチンがSARS-CoV-2を対象に初めて臨床使用され、多くの命を救ったことはまさにエポックメイキングな事例である。日本でも2021年春よりSARS-CoV-2 mRNA ワクチンの接種が高齢者・医療従事者を対象に優先的に始まった。

高齢者はCOVID-19パンデミックにおける最大の犠牲者であり、世界中で多くの重症者・死亡者が発生した¹⁾。日本でも高齢者施設でのクラスター発生のニュースが連日のように報道されるなど、社会に大きな混乱を招いた。高齢者施設は疾病罹患リスクの高い高

齢者が集団生活をしており、様々な感染症の発症・流行リスクが高い環境といえる。我々は、コロナ禍において感染対策を維持しながら社会機能や経済活動を正常化していくためには、高齢者をCOVID-19から守るための包括的な戦略が必要であると考えた。

本研究は、日本人高齢者における3回目のSARS-CoV-2 mRNA ワクチンのブースター接種に対する免疫反応を評価することを目的として実施した。重症化リスクが高い高齢者を選択的に医療へつなげるために、高齢者施設でも実装可能な手法で免疫レスポンスを評価することは非常に重要なアプローチである。また、高齢化率の高い日本において、COVID-19から高齢者を守るためのアプローチを考案していくことは、国際的な社会活動の回復に大きく貢献できることが期待された。

研究の成果

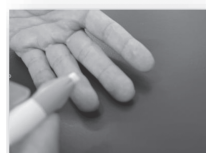
本研究は、3回目のSARS-CoV-2 mRNA ワクチン

接種前後を対象として実施した前向き観察研究である。日本国内の23の高齢者介護施設（12通所施設および11入所施設）において、6か月以上前に2回目のmRNA ワクチンを接種した者を対象とし、指尖採血により採取した30 μ Lの全血を用いてSARS-CoV-2のスパイクタンパクに対する抗体を測定した（Mokobio SARS-CoV-2 IgM & IgG Quantum Dot immunoassay [Mokobio Biotechnology R & D center Inc., MD, USA]）（図1）。本手法は静脈血を採血するよりも簡便・迅速で、point-of-care testingとして場所を選ばずに抗体価を測定することが可能である。本測定方法では、*in vitro*でのLD₅₀は125U/mLであり、250U/mL以下を poor responder, 250～1,000U/mLを weak responder, 1,000U/mL以上を responder と定義した。抗体価データは、年齢・性別・生活状況・ワクチンメーカー（ファイザー社製・モデルナ社製）・3回目のブースター接種後から経過日数等で層別化し、ロジスティック解析により多変量解析を実施した。研究予算として、三菱総合研究所が内閣官房の委託を受けて推進する「ポストコロナ時代の実現に向けた主要技術の実証・導入に向けた調査研究業務」を用いた。

まず本手法での抗体測定値の精度を評価するために、パイロット研究として Elecsys[®] anti-SARS-CoV-2 Ruo（Roche Diagnostics）で測定した静脈血中の抗体価と比較した。その結果、両者の測定値には高い相関関係がみられることを確認した（Spearman's rank correlation coefficient, 0.88）²⁾。

次に、1,771名のデータのうち1,046名の高齢者（年齢中央値：86歳、女性：66.3%、施設入所者：67.2%）を含む1,356名の抗体価データを解析対象とした。指尖全血データを用いて医療従事者と高齢者の抗体価を比較したところ、3回目のブースター接種前抗体価は医療従事者に比べて高齢者において優位に低いことが判明した（25.6U/mL vs. 101.3U/mL）。またブースター接種後の抗体価は、70歳未満の全ての者は250U/mL（野生株に対するウイルス中和活性の2倍濃度）を越えていたのに対し、70代では1.0%，80代では5.4%，90代では9.4%において250U/mLを下回る poor responder であることが分かり、70歳以上の高齢者には約2～3割の割合でワクチンに十分レスポンスしない人が存在することが示唆された（図1）。年齢・性別・通所／入所状態・ワクチン種類・ワクチン接種からの経過日数を

指尖採血の手順



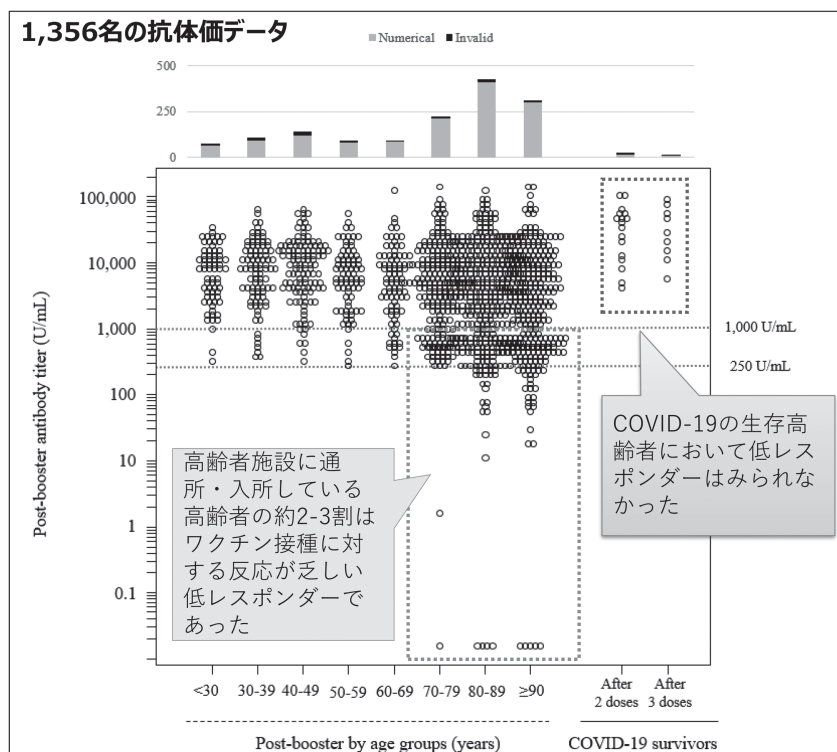
1) ランセットと微小採血管で指尖から30 μ Lの血液を採取



2) 検出キットに血液を展開し15分反応させる



3) Mokosensor Q100で抗体価測定（検出時間 40秒）



J Infect (2022) 85, 448-451より引用

図1 全血サンプルの採取方法及び測定機器と抗体測定結果

説明因子として投入した多変量ロジスティクス解析の結果、ファイザー社製ワクチン（BNT162b2）の接種および3回目ブースター接種後長期間（50日以上）経過していることが低抗体価と関連することが判明した。一方で、COVID-19 罹患後の生存高齢者における抗体価は極めて高く、抗体産生能力が高いという意味でのレスポnderは非重症化予測因子として活用できる可能性が示唆された。

研究の意義

本研究によって、point-of-care 検査としての指尖全血検査は、医療・人材資源の乏しい高齢者介護施設でも十分に実施可能であることが証明された。

今後の展開や展望

ワクチン不応者を選別し、重症化リスクの高い高齢者を把握しておくことは、感染者数が急増し医療提供体制が逼迫している状況では死亡者数を減らすことにつながる可能性がある。コロナ禍から脱し社会機能を正常化させる戦略として、高齢者を対象とした抗体検査プロトコルの考案と積極的なワクチンブースター・

スケジュールについて検討していく必要がある。

謝 辞

なお、本研究の実施にあたっては、中山雅敬教授（岡山大学研究推進機構・医療系本部）、大塚文男教授（岡山大学病院・総合内科・総合診療科長）、豊岡伸一教授（岡山大学医学部長）、前田嘉信教授（岡山大学病院長）、松山正春先生（岡山県医師会）、横倉義武先生（日本医師会）のご指導を賜り感謝申し上げます。また、採血業務及び臨床情報の収集に協力いただきました岡山大学病院・ヨコクラ病院・高齢者施設のスタッフの方々にもこの場をお借りして深謝いたします。

文 献

- 1) McMichael TM, Currie DW, Clark S, Pogojans S, Kay M, et al.: Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. *N Engl J Med* (2020) 382, 2005-2011.
- 2) Hagiya H, Nakano Y, Furukawa M, Sunada N, Hasegawa T, et al.: Early-stage antibody kinetics after the third dose of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination measured by a point-of-care fingertip whole blood testing. *Sci Rep* (2022) 12, 20628.

2023年4月3日受稿
〒700-8558 岡山市北区鹿田町 2-5-1
電話：086-235-7341 FAX：086-235-7345
E-mail：hagiya@okayama-u.ac.jp