臨床と研究

高齢血液透析患者に対するBNT162b2ブースター接種の中和抗体産生効果

中村麻美　林田征俊　舩越　哲
長崎腎病院

key words：新型コロナウイルス，BNT162b2，血清中和抗体，ブースター接種，高齢血液透析患者

要　旨

当院付設の老健施設入居中の高齢血液透析患者20名（平均年齢84.0歳）と，健常人スタッフ160名へのBNT162b2（Pfizer/BioNTech）の2回接種を2021年4月から開始し，12月にはこれらへ3回目のブースター接種を終え，経時的に血清中和抗体レベルを追った．1回目接種後3週の陽転化つまり中和抗体1.0 U/mL以上の率は，高齢血液透析患者では3例（15%）のみであり，健常人の98.7%を大きく下回った．2回接種後の平均抗体価は，高齢血液透析患者において3週・16週まで健常人スタッフより有意に低かったが，3回目のBNT162b2ブースター接種により健常人レベルまで上昇した．高齢血液透析患者数が少なく，結論づけることは難しいが，ブースター接種のメカニズムは初回（2回）接種と異なるのかも知れない．今後もオミクロン株など新たな変異株の出現は確実であり，高齢者や透析患者のように重症化リスクの高い群においては，ブースター接種の持つ意義は大きいと考える．

緒　言

新型コロナウイルス（COVID-19）は，2019年12月31日にWHO中国事務所へ最初の報告があり，わが国では2020年1月に1例目の陽性者が報告された後，世界的なパンデミックを引き起こした．2022年1月下旬で全世界の累計感染者は約3億5,000万人，死亡者数は560万人を超えている．透析患者においては，本邦では一般人口に比べて死亡率が高い可能性が報告されており，2022年1月下旬時点で新型コロナウイルスに感染した累積透析患者は約2,800人で，そのうち死亡者は15.3%（427人）となっている‡1)．一般的なウイルス感染において，透析患者と一般人口では平均年齢に大きな違いがあり，死亡率の比較はできないものの，高齢者の集団というだけで透析患者においては注意を要することはいうまでもない[1,2]．

新型コロナウイルス感染症に対するファイザー社のmRNAワクチンBNT162b2（Pfizer/BioNTech）は，国内では2021年2月14日に薬事承認され，2月17日から医療従事者を対象とした先行接種が開始となった[3]．その後も高齢者・基礎疾患を有する患者へ順次接種が開始され，2021年末の時点で本邦の全人口の78.7%がいずれかのコロナワクチン2回の接種を終えている‡2)．当法人においては，医療・介護機関勤務者と透析患者へのBNT162b2接種を2021年4月から開始した．

当院は透析に特化した専門病院であり，付設の老健施設として特別養護老人ホームを併設している．今回29名の入居者に2021年4月から5月の間にBNT162b2の2回接種を行い，経時的に血清の中和交代を測定した．同時に病院スタッフ全員の血清中和抗体も測定した．当院老健の入居者の特徴としては，全員高齢または超高齢であること，全員血液透析を受けていること，ADLが低く生活のほとんどを居宅介護に依存していることなど，個体因子・環境因子ともに感染症に対しては最も脆弱な集団のひとつといえる．

2021年よりイスラエルや英国を始め，いくつかの国でmRNAワクチンの3回目のブースター（増幅）接

Effect of BNT162b2 booster vaccination on neutralizing antibody production in elderly hemodialysis patients
Asami Nakamura, Masatoshi Hayashida, Satoshi Funakoshi

種が始まり[4~6]，本邦でもオミクロン株の急激な感染拡大を受けて 2021 年末からブースター接種が開始されている．

われわれの施設では 5 月以降，継続して月 100～500 人の一般ワクチン接種を行っている．特に 2021 年 11 月以降は 2 回目のワクチン接種者が中心となり，ワクチンの余剰分発生を余儀なくされる状況が続いた．そこで，院内の倫理委員会で協議し，この余剰ワクチンを順次，老健施設の血液透析患者に，キーパーソンの文書による同意のもとに接種する方針とした．つまりこの集団においては，2 回目接種 6 カ月後のブースター接種が行われたことになる．一方，病院スタッフ全員は 12 月下旬にブースター接種を受け，これら健常人と上記の老健施設入居者を比較した．

今回われわれが投与したファイザー社の BNT162b2 は，年齢・性別・人種の違いに関係なく，新型コロナウイルスの感染・発症予防に有効との報告があるが[3]，当然年齢や基礎疾患により効果に差があることは想像される．一般に年齢と血清免疫グロブリンレベルとは負の相関関係にあるものの[1,2]，ワクチン接種に対する高齢・超高齢血液透析患者の免疫反応は不明のままである．今回，BNT162b2 接種後の老健施設入居中の透析患者と健常人の中和抗体の血中レベルを，2 回目接種後から最終的にブースター接種後まで追った．

1　対象と方法

調査対象は，当院付設の特別養護老人ホーム入居中の高齢・超高齢透析患者 29 名のうち，BNT162b2 を接種し，経時的な中和抗体測定が可能であった 20 名である．対照として，当法人の職員 259 名のうち腎機能に異常がなく本研究に同意の得られた 160 名についても調査した．調査対象者の属性については表 1 に示す通りである．

採血した調査対象者の血清を，Roche 社の試薬 Elecsys Anti-SARS-CoV-2 を用い，電気化学免疫法（ECLIA 法）にて IgG 抗体（S）つまり中和抗体を定量した（BML 社）．抗体の測定時期は下記に示す 4 ポイントである．

1）　1 回目接種 3 週後（＝2 回目接種時）
2）　2 回目接種 3 週後
3）　2 回目接種 16 週後
4）　3 回目（ブースター）接種 3 週後

まず，4 回の各測定ポイントにおける抗体価の平均値を算出し，透析患者と職員で比較した．次に，ブースター接種後 3 週で高齢透析患者と健常人の抗体価と増加率を比較検討した．

2　結　果

本研究の対象のうち，老健施設入居中の血液透析患者の平均介護度は 3.8，平均年齢は 84.0±13.6 歳，男性：女性は 7：13，透析歴の平均値は 8.6±8.5 カ月であった．一方，対象群の医療スタッフの平均年齢は 43.2±13.2 歳と若く，体重や Hb においても高齢透析患者と大きな差があった（表 1）．

2-1　健常人と高齢透析患者における BNT162b2 の 2 回接種後の中和抗体産生の推移

BNT162b2 接種後の中和抗体の推移を述べる．まず高齢透析患者 20 名の結果については，1 回目接種後 3 週の平均中和抗体価は 1.87（0.4～18.4）U/mL であり，陽転化つまり 1.0 U/mL 以上の症例は 3 例のみであった．2 回目接種後 3 週の平均中和抗体価は 219.5（0.5～1,470.0）U/mL と上昇する傾向にあったが，対象者のうち 2 名で，2 回のワクチン接種を受けても抗体の陽転化が得られなかった．その後 2 回目接種後 16 週の時点で，平均中和抗体価は 155.4（0.5～475.0）U/mL と低下する傾向となった（図 1，表 2）．

次に健常人の中和抗体の推移について述べる．1 回

表 1　対象者の属性

	高齢透析患者	健常人スタッフ
人数	20	160
性別	男性 7　女性 13	男性 31　女性 129
平均年齢（歳）	84.0±13.6（67～101）	43.2±13.2（18～76）
平均透析歴（年）	8.6±8.5（0.5～34）	NA
平均体重（kg）	45.49±3.7	55.9±21.8
Hb（g/dL）	11.0±3.1	13.6±2.7

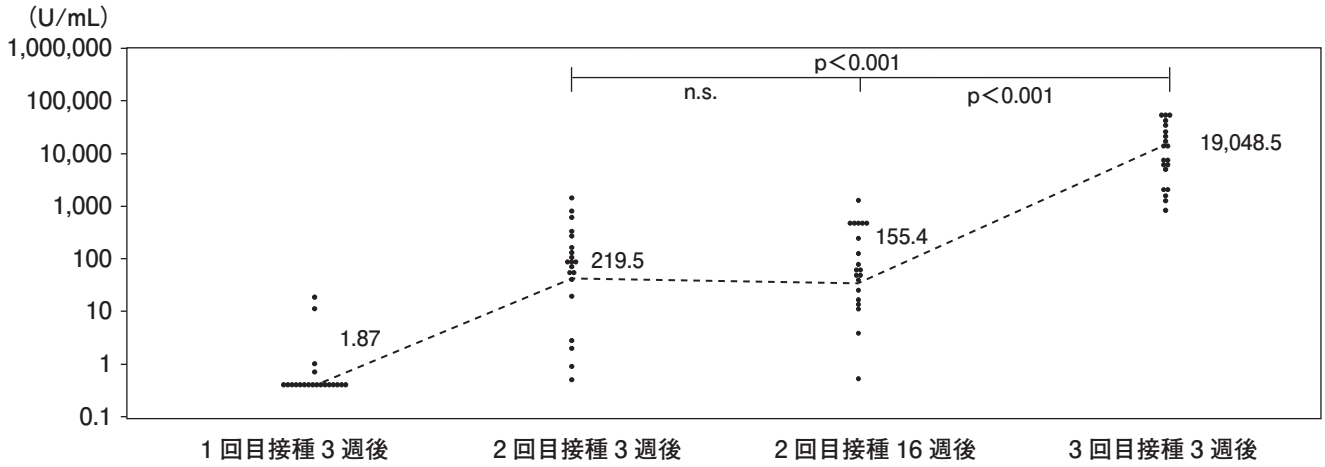

図 1　高齢透析患者の中和抗体推移（n＝20）

高齢透析患者では，BNT162b2 の 1 回接種 3 週後での平均中和抗体の上昇は軽微であり，2 回接種後に上昇し 16 週後で軽度減衰，ブースター接種後では平均中和抗体が 179.8 倍に上昇した．

表 2　高齢透析患者に対する BNT162b2 接種後の中和抗体価（U/mL）の推移

症例	年齢	性別	透析歴（年）	DM/NDM	1 回目 3W 後（U/mL）	2 回目 3W 後（U/mL）	2 回目 16W 後（U/mL）	3 回目 3W 後（U/mL）	DW（kg）	TP（g/dL）	Hb（g/dL）
1	80	男	6	NDM	0.4	2	0.5	849	57.3	6	11.6
2	98	女	11	NDM	0.4	0.5	2.1	1,290	44.2	5.3	9.7
3	84	女	4	NDM	0.4	52.1	24.6	1,610	55.5	6.3	10
4	90	男	2	NDM	18.4	89.9	10.7	2,100	60.9	6.9	7.6
5	101	女	4	NDM	0.4	0.9	3.7	2,120	61	6.9	11
6	89	女	1.1	NDM	0.4	85.6	42.2	5,150	53	6.4	11.4
7	69	男	9	NDM	0.4	124	60.6	5,700	43	6.1	13.5
8	91	女	0.8	NDM	0.4	41.1	12.4	6,580	39.2	6.5	12.4
9	72	女	3	NDM	0.4	19.6	38.6	7,060	32.8	6.4	12
10	92	女	12	NDM	0.4	74.3	15.1	7,510	40.2	6.6	9.7
11	89	男	2	DM	0.4	79.9	76.7	14,000	48.8	6.6	12.4
12	67	女	22	NDM	0.4	318	492	15,000	28.1	6	10.3
13	93	女	3	NDM	0.4	71.8	40.3	16,000	47.6	6.8	12.8
14	89	女	10	NDM	0.4	58.6	241	22,000	66.7	7.3	11
15	82	女	3	DM	0.4	167	123	25,000	37.7	6.3	10.6
16	71	男	42	NDM	11.1	1,470	462	36,000	33.5	6.3	10.2
17	79	女	29	NDM	0.4	829	465	44,000	40.7	5.7	10.3
18	92	女	11	NDM	0.4	626	59	53,000	42.3	6.2	9.7
19	73	男	10	NDM	0.4	2.8	475	58,000	41	5.6	10.1
20	84	男	1	NDM	1	277	464	58,000	36.3	6.2	10.7

NDM：非糖尿病

目接種後 3 週での中和抗体の中央値は 42.1（17.6～85.1）U/mL であり（男性 38.4 U/mL，女性 44.3 U/mL），160 名中 158 名 98.7%（男性 31 名，女性 127 名）に中和抗体の陽性化が得られた．1 回目の接種で陽転しなかった対象は 2 名で，1 名は臓器移植後で免疫抑制剤内服中，もう 1 名は抗がん剤による治療中であった．2 回目接種後 3 週での抗体価は平均値 1,360.0（853.5～2,215.0）U/mL であり（男性 1,200.0 U/mL，女性 1,410.0 U/mL），透析患者同様に 2 週目に比べて低下する傾向にあった．前述の 1 回目接種後に陽転しなかった 2 名において，免疫抑制剤内服中の 1 名では 2 回目の接種後に陽転し有効中和抗体力価が得られたが，抗がん剤治療中の 1 名では最終的に陽転が得られなかった．16 週の時点では，平均中和抗体価は 598.0（225.3～2,305.0）U/mL と 50% 以下に低下する傾向となった（図 2）．1 回目接種後 3 週から 2 回目接種後 16 週のいずれのポイントでも，高齢透析患者の抗体価は健常人スタッフより有意に低かった．

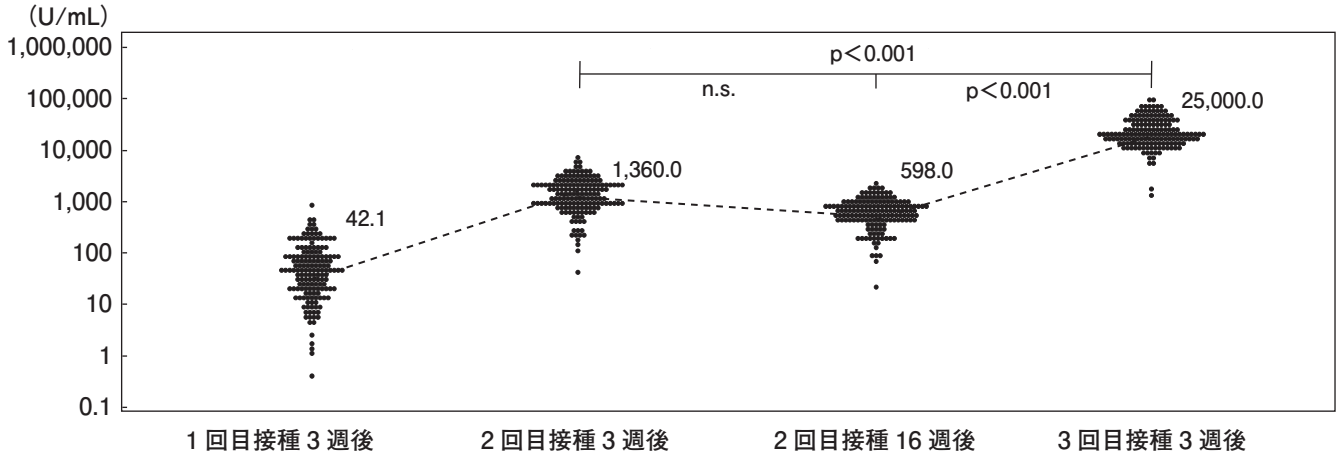

図 2　健常者の中和抗体推移（n＝160）

健常人では，BNT162b2 の 1 回接種 3 週後で平均中和抗体は軽度上昇し，2 回接種後にさらに上昇し 16 週後で 50% 以下に減衰，ブースター接種後では平均中和抗体が 33.4 倍に上昇した．

2-2　健常人と高齢透析患者における BNT162b2 の 3 回目ブースター接種後の中和抗体産生

前述のように高齢透析患者は 2 回目接種 5 カ月後，健常人スタッフは 7 カ月後に 3 回目の BNT162b2 接種を行った（図 2，表 2）．図のように健常人スタッフでは平均 598 U/mL から 20,000 U/mL（33.4 倍）に上昇し，一方高齢透析患者は 59.8 U/mL から 10,755 U/mL（179.8 倍）に上昇し，ブースター後の両者の中和抗体価に有意差はみられなかった（p＝0.14）（図 3）．

高齢透析患者 20 名の個々の中和抗体の推移を表 2 に示す．症例数が少ないものの，高齢透析患者内でのブースター後の中和抗体産生能に年齢や栄養状態などとの相関はみられなかった．

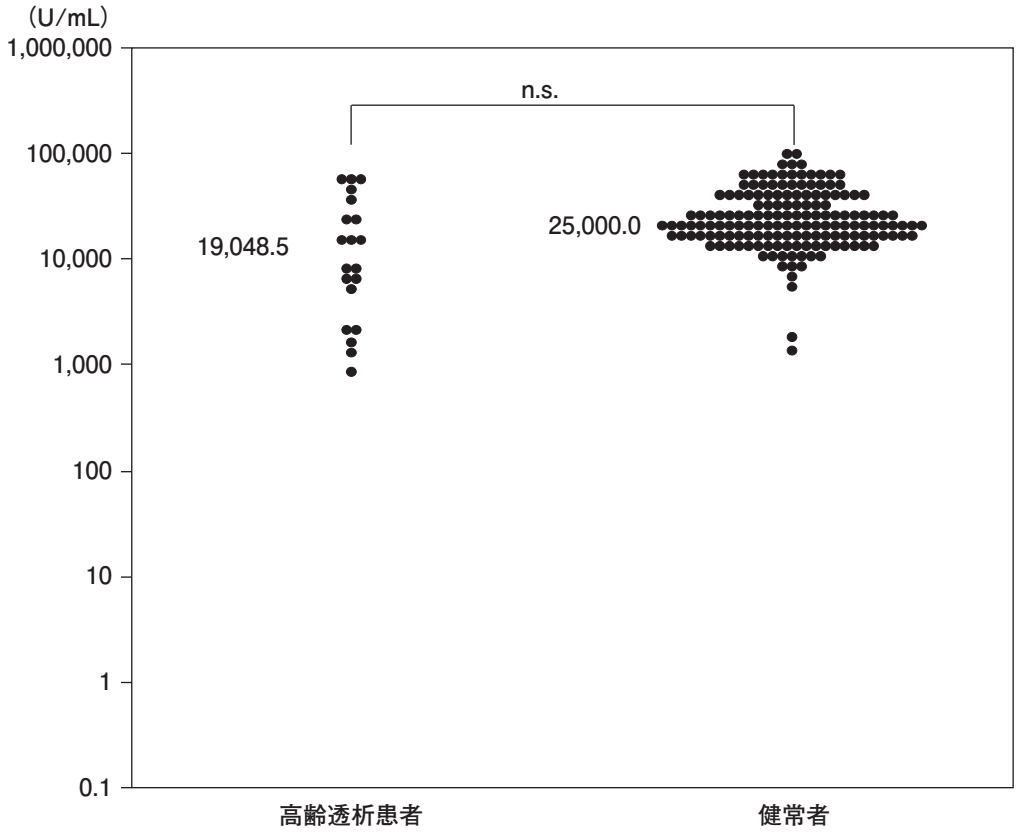

図 3　ブースター接種 3 週後の中和抗体（高齢透析患者 20 名，健常者＝160 名）

ブースター接種後の高齢透析患者と健常者の平均中和抗体には有意差がなかった（p＝0.114）．

3 考 察

ワクチンの有効性（vaccine efficacy; VE）は，VE（%）=1−（ワクチン接種者の発病率/ワクチン非接種者の発病率）×100 で算出されるので，「ワクチンを打った者は打たなかった者に比べて，ある時点で発病率が低かった」という解釈となる．接種後の時間経過とともに当然 VE は低下するため，追加接種は極めて重要な意義を持つこととなる．

2021 年 11 月 22 日に南アフリカの伝染病研究所が新しい変異株を発見し WHO に報告後，早くも 11 月 28 日にはナミビアから日本への帰国者にオミクロン陽性が発生している．重症化は低いものの高い伝搬性を有し，2022 年 1 月以降は日本国内で爆発的な感染拡大を招いた．BNT162b2 の 2 回接種後の中和抗体は経時的に減衰するが，デルタ株までは 2 回目から一定期間を開けてブースター接種を受けた群の発症率が低いとの報告が出されている[4~6]．一方，オミクロン株に対するブースター接種の臨床成績については，デルタ株に比較してやや劣るという報告はあるものの[7]，今後さらなる変異株が登場することは確実であり，ブースター接種の意義が検討されるべきと考える．今回のわれわれの検討では，高齢透析患者の中和抗体が BNT162b2 の 2 回接種後 16 週まで継続して健常人スタッフより有意に低かったが，ブースター接種により両者の中和抗体に有意差がなくなった．このことから，ブースター接種の効果は初回の 2 回接種と様式が異なるのかも知れない．感染症に脆弱な高齢透析患者においても，ブースター接種は，新型コロナウイルスの感染や発症予防に，大きな期待が寄せられる．

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1） Lisa Müller, Marcel Andrée, Wiebke Moskorz, et al. : Age-dependent immune response to the Biontech/Pfizer BNT162b2 COVID-19 vaccination. Clin Infect Dis 2021 Apr 27; ciab381.

2） Kamal Abu Jabal, Hila Ben-Amram, Karine Beiruti, et al. : Impact of age, ethnicity, sex and prior infection status on immunogenicity following a single dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine : real-world evidence from healthcare workers, Israel, December 2020 to January 2021. Euro Surveill 2021 Feb; 26(6) : 2100096.

3） S A Meo, I A Bukhari, J Akram, et al. : COVID-19 vaccines : comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/BioNTech and Moderna Vaccines. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2021 Feb; 25(3) : 1663-1669.

4） Ronen Arbel, Ariel Hammerman, Roslan Sergienko, et al. : BNT162b2 Vaccine Booster and Mortality Due to Covid-19. N Engl J Med 2021 Dec 8; NEJMoa2115624.

5） Yinon M Bar-On, Yair Goldberg, Micha Mandel, et al. : Protection against Covid-19 by BNT162b2 Booster across Age Groups. N Engl J Med 2021 Dec 8; NEJMoa2115926.

6） Camilla Mattiuzzi, Giuseppe Lippi : Efficacy of COVID-19 vaccine booster doses in older people. Eur Geriatr Med 2022 Jan 24; 1-4.

7） SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England Technical briefing : Update on hospitalisation and vaccine effectiveness for Omicron VOC-21NOV-01（B. 1. 1. 529）updated on 31 December 2021.

参考 URL

‡1）「透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の登録数（2022 年 1 月 21 日）」http://www.touseki-ikai.or.jp/htm/03_info/doc/corona_virus_infected_number_20210917.pdf（2022/1/21）

‡2）「チャートで見る日本の接種状況 コロナワクチン」https://vdata.nikkei.com/newsgraphics/coronavirus-japan-vaccine-status/（2021/12/15）