

原著

重症心身障害児・者への 新型コロナウイルス感染症 2019 (COVID-19) ワクチン接種 －抗体価の推移と副反応の検討－

郡 司 優 希^{1,3)} 藤 田 之 彦¹⁾ 三ツ橋 拓 実¹⁾ 久 保 達 也¹⁾
西 村 淳¹⁾ 道 廣 成 実¹⁾ 椎 原 弘 章⁴⁾ 関 根 裕 子²⁾
渡 邊 美 佐 子²⁾ 田 中 由 香 里³⁾ 森 岡 一 朗³⁾

要旨 重症心身障害児・者（重症児・者）は重症急性呼吸器症候群新型コロナウイルス 2 型 (SARS-CoV-2) 感染症 (COVID-19) ワクチンの接種が推奨される対象である。COVID-19 ワクチン接種後の抗 SARS-CoV-2 抗体価は、医療従事者などで測定され、3 回目のワクチン接種は抗体価を増加させ、長期に維持すると報告されているが、重症児・者における COVID-19 ワクチン接種後の抗体価推移を調べた報告は少ない。本研究では、当院入所重症児・者 142 人における COVID-19 ワクチン接種後の SARS-CoV-2 抗スパイク IgG 抗体価の推移と副反応を検討した。結果、2 回目ワクチン接種 2 か月後の抗体価は幾何平均 ± 標準偏差 = 2.863 ± 3.219 AU/mL で、3 回目接種 2 か月後は 22,623 ± 17,301 AU/mL であり、2 回目接種 2 か月後と比較すると約 8 倍上昇し、有意に高値だった ($p < 0.05$)。ワクチンによる抗体産生能は健常者の報告と相違なかった。副反応は 1 回目と比較して 2 回目の方が多く認めた (7.7% / 37.3%)。発熱 (37.0°C 以上) や局所反応以外の副反応はほとんど認めなかった。今回、重症児・者における 3 回目の COVID-19 ワクチン接種は 2 回目接種以上に抗体価を著増させ、ワクチンによる抗体産生能は健常者と同様であることがわかった。今後、3 回目接種後の抗体価持続期間と感染防御としての免疫効果、感染防御能を検証する必要がある。

はじめに

重症心身障害児・者（以下、重症児・者）は、重度の肢体不自由と重度の知的障害を併せ持った行政で定められた区分で、重症児・者にとって感染症は生命予後を支配する大きな因子である。重

症児・者の免疫反応を研究した報告では、健常者と比較して特異抗体産生能や免疫グロブリン値に相違なかったという結果が報告されている¹⁾。しかし、重症児・者の易感染性、感染症罹患時の重症化傾向が免疫能の低さが関係しているか否かは、いまだにはっきりとわかっていない。新たな感染

Key words : 重症心身障害児, 新型コロナウイルス感染症, 抗体価, ワクチン, 副反応

1) あしかがの森足利病院小児科 2) 同 看護部 3) 日本大学医学部小児科学系小児科学分野 4) 東京都立東部療育医療センター

連絡先: 藤田之彦 あしかがの森足利病院小児科 〒326-0011 足利市大沼田町 615

症として世界的に猛威を振っている重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2型 (SARS-CoV-2) 感染症 (COVID-19) では、重症児・者は重複する基礎疾患を有するため、COVID-19 ワクチンの接種が推奨される対象とされてきた²⁾。COVID-19 ワクチン接種後の抗 SARS-CoV-2 抗体価の検討は、医療従事者などの健康者で実施され、3回目のワクチン接種は抗体価を増加させ、長期に維持すると報告されている³⁾。しかし、重症児・者における COVID-19 ワクチン接種後の抗体価推移を調べた報告は少ない。重症児・者に対する臨床研究は、倫理面だけでなく医学的にも多様性を有するなど困難な問題が存在している。今回、家族からの書面での承諾・定期採血の残余血清のみを使用・倫理委員会の承認を経ての手続きで研究を実施した。そこで、重症児・者の免疫反応について、当院入所重症児・者における COVID-19 ワクチン接種後の SARS-CoV-2 特異的抗スパイク IgG 抗体価の推移と副反応を検討した。

I. 対象および方法

調査期間は2021年8月～2022年9月まで、対象はあしかがの森足利病院の重症心身障害児者病棟へ入所中の重症児・者142人（男性73：女性69）で、年齢は13～82歳（平均±標準偏差：41±15.9）である。対象の8割が大島分類1に相当した（表1）。免疫異常の基礎疾患を持つ入所者はいなかった。対象入所者への COVID-19 ワクチン接種は、1回目と2回目はファイザー社製を用い3～4週間隔で接種し、3回目はモデルナ社製を用い6か月の間隔を空けて、国から地方自治体に供与され分配されたワクチンを使用した。ワクチンは3回ともに1価ワクチンを使用した。

血清抗体価の測定は、2回目の COVID-19 ワクチン接種以降に当院で実施している定期採血や有事採血した際の保存凍結検体を用いて抗スパイク IgG 抗体価を測定した。研究のための採血は実施せず、残った検体のみでの実施であることを保護者・後見人から書面で承諾を得た。本研究は当院倫理委員会の承諾を得た（番号2021-1）。SARS-CoV-2 特異的抗スパイク IgG 抗体価は、Abbott 社の ARCHITECT SARS-CoV-2 IgG II

表1 対象者の背景

	n=142
性別	
男	73
女	69
年齢	
10～19	10
20～29	30
30～39	26
40～49	31
50～59	22
60～69	19
70～79	3
80～89	1
疾患	
脳性麻痺	64
重度知的障害	7
水頭症	4
染色体異常	7
てんかん	10
奇形症候群	10
脳炎・脳症後遺症	12
児童虐待による脳障害	3
溺水・交通事故による脳障害	5
その他	20
大島分類	
1	80
2	32
3	10
4	8
5～9	4
≥10	8

Quant を用いて化学発光免疫測定法 (CLIA 法) によって血清中 IgG 型 SARS-CoV-2 抗体を測定した。また、調査期間中に病棟内で COVID-19 を発症した5例のうち、紙面で同意の得られた対象者4名の抗体価の変化についても検討した。

副反応の調査は、健常者で報告されている症状⁴⁾を参考に調査した。重症児・者は会話のできる者はほとんどいないため、日常看護している者からの情報をもとに調査記録を残し、接種前から7日後までの記録を基に後方視的に調査した。普段は認めない状態で、ワクチンとの関係を否定で

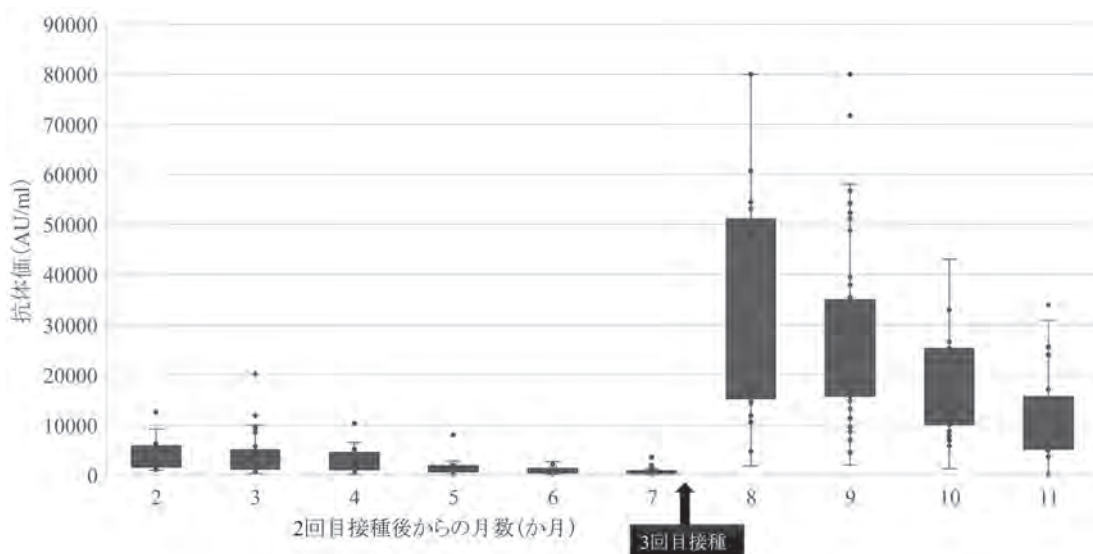


図1 2回目, 3回目ワクチン接種後の抗体価の推移 (感染者を除く)

3回目のワクチン接種後, 接種前と比較して抗体価は43倍に上昇した。

きないと判断した所見を副反応とした。

統計学的検討の検定方法は Unpaired T 検定を使用した。 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

II. 結 果

1. COVID-19 ワクチン接種後の抗体価の変化

2回目のファイザー社製ワクチン接種後2か月時点での抗体価は幾何平均±標準偏差 = $2,863 \pm 3,219$ AU/mL であり, その後徐々に低下し, 接種後7か月時点 (3回目のワクチン接種直前) では 500 ± 723 AU/mL であった。3回目のモデルナ社製ワクチン接種1か月後の抗体価は $24,312 \pm 20,622$ AU/mL と, 約48倍に上昇した。3回目接種2か月後の抗体価は $22,623 \pm 17,301$ AU/mL であり, 2回目接種2か月後と比較すると約8倍であり, 有意に高値だった ($p < 0.05$)。3回目接種4か月後の抗体価は $9,709 \pm 9,487$ AU/mL であり, 2回目接種4か月後と比較すると有意に高値を維持した ($p < 0.05$) (図1)。

2. 院内感染した4例の感染後の抗体価の変化

院内感染した4例は2回目のワクチン接種4か月後に感染した。施設内発症は調査期間前には認めず, この1回のみであり, 感染時期はオミクロ

ンBA.1・2株の流行期だった。感染者のウイルス株検索は行っていない。抗体価の測定は感染後3~4か月の定期採血のものであるが, 感染3~4か月後でも高い抗体価を示した (症例1: 40,200 AU/mL, 症例2: 38,200 AU/mL, 症例3: 41,500 AU/mL, 症例4: 42,700 AU/mL) (図2)。感染者で重症化した者はみられなかったが, 罹患者は49~70歳であり, コロナウイルス感染症2019の治療薬であるモルヌピラビル投与の適応があったため感染ただちに全員にモルヌピラビルを投与し, 合併症はなく軽快した。

3. COVID-19 ワクチン接種後にみられた副反応

副反応は1回目接種後7.7% (11/142人) にみられ, その内の54.5% (6/11人) が発熱 (37.0°C 以上) だった。2回目の接種後副反応は37.3% (53/142人) に認め, 1回目と比べて高値であった。発熱や局所反応以外の副反応はほとんど認めなかった (表2)。

III. 考 察

入所中の重症児・者を SARS-CoV-2 感染から防御する方策として, ①外部からウイルスを持ち込

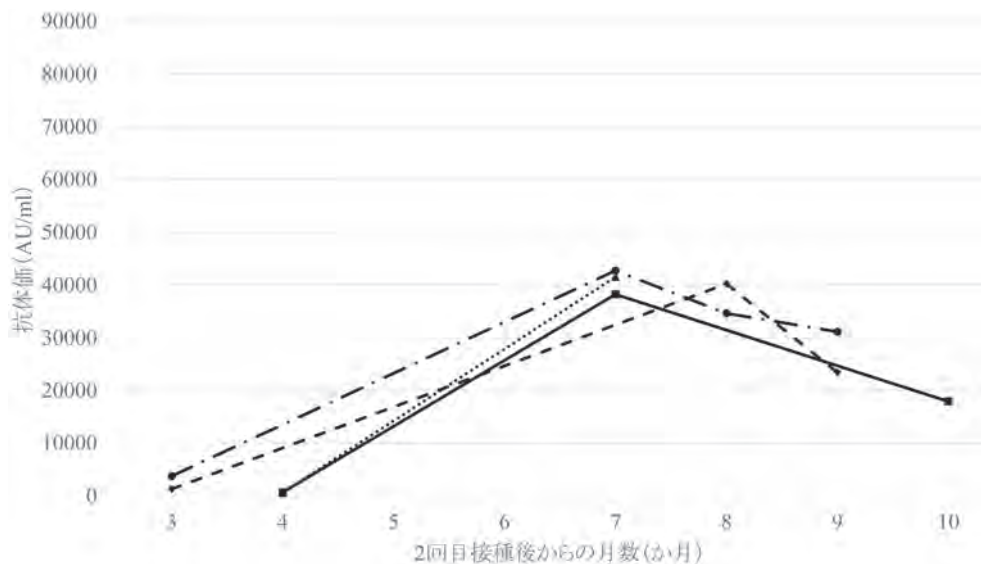


図2 新型コロナウイルス感染者4例の抗体価推移

4例ともに2回目ワクチン接種4か月後に感染し、感染3～4か月後でも高い抗体価を示した。

まないことと、②重症児・者へのワクチン接種によって感染防御抗体を獲得させることがある。①については外からの入棟者に対する感染の有無の確認とワクチン接種であり、入所者と接触する者の感染予防と感染の有無の確認を徹底することである。②についてワクチンによる抗体獲得の状況は一般成人や医療従事者での検討はされているが、入所中の重症児・者での検討はほとんどなされていない。

重症児・者の免疫能については今村ら¹⁾は、健常者と比較して特異抗体産生能や免疫グロブリン値に相違なかったと報告しており、著者ら⁵⁾もワクチンの種類は異なるがインフルエンザワクチン接種において当施設における成績を報告し、感染防御抗体の獲得は十分であったことを報告している。

一般的に重症児・者は重複する基礎疾患を有するため、COVID-19 ワクチンの接種が推奨される対象とされてきた²⁾。そこで保護者・後見人の同意と院内の臨床研究審査の承認を得たうえで、当院の対象者に対し地方自治体から配布されたワクチンを接種し、COVID-19 ワクチンの抗体産生(抗体価で評価)と副反応の調査を実施した。本

表2 副反応出現人数と内訳

	1回目 (n = 142)	2回目 (n = 142)	
副反応出現人数	11	53	
内訳 (件) 〔重複含む〕	発熱	6	41
	疲労	0	2
	頭痛	0	0
	悪寒	0	0
	嘔吐	0	0
	下痢	0	0
	筋肉痛	5	4
	関節痛	0	0
	局所腫脹	0	13
	その他 (眼振, 口唇の震え)	0	2

研究の特徴は4～6か月に一度実施している定期検査とイベント時の検査の残りの凍結血清を使用したことで、研究のために全員の採血などを行っていない点である。

血清抗体価に関しては、重症児・者における3回目のCOVID-19 ワクチン接種は2回目接種以上に抗スパイクIgG抗体価を著増させた。これは、

健常者と同様の結果であった^{6,7)}。ワクチン接種後の抗体価平均も既存の健常者の報告と相違なく、ワクチン接種による抗体産生能は健常者と同様であった⁸⁻¹⁰⁾。感染防御に対する抗体価の基準は明確になっていないが、Chloeら¹¹⁾は、抗体価が141BAU/mL (987AU/mLに相当¹²⁾)以上ある場合、89.3%の人で感染防御能があると報告している。また、今回用いたAbbott社ARCHITECT SARS-CoV-2 IgG II Quantの添付文書内にあるPlaque reduction neutralization testsでは、抗体価4,160AU/mL以上ある時、95%の人でウイルス量を50%減少させるとしており、3回目のワクチン接種は感染防御にも有効であったと推察される。3回目接種後の抗体価は個人差が大きく、一部大幅に増加した例を認めた。抗体価が8,000AU/mL以上の大幅な上昇をした例はすべて10代と20代であった。3回目接種後1か月の抗体価を30歳未満と30歳以上で比較したところ有意差は認めなかった。しかし、ワクチン接種後の抗体価は年齢と負の相関を認めるという報告もあり¹⁰⁾、大幅な上昇の一因として年齢による影響があった可能性が考えられる。不顕性感染の可能性は否定できないが、発症した5例とは別の病棟の入所者であり、施設内流行による不顕性感染の可能性は低い。また、3回目のワクチン接種後の抗体価を調べた研究では、3回連続でファイザー社製を接種した場合と1・2回目がファイザー社製、3回目のみモデルナ社製を接種した場合とでは、3回目にモデルナ社製ワクチンを接種した群の方が抗体価増加率が高いと報告されている^{13,14)}。本研究で大幅に増加した症例があったことは、3回目がモデルナ社製であったことに起因する可能性がある。

感染者4例は2回目のワクチンを接種4か月後に発症しており、3回目のワクチン接種は行っていない。感染3~4か月後の定期採血の血清でも高抗体価を示し、3回目のワクチン接種と実際の感染後の抗体価がほぼ同等であった。臨床現場でも3回以上のワクチン接種が重要である可能性を示唆するものと推察する。感染による抗体産生反応も健常者と比較して相違なかった¹⁵⁾。感染者の年齢は47~70歳であり、年齢はさまざまだった。しかし、最初に発症した症例が70歳と入所者の中

でも高齢であり、感染前の抗体価は1,290AU/mL (2回目接種3か月後)と有意ではないが平均抗体価よりも低値であったことから、感染リスクが高かった可能性がある。他3例の発症前抗体価は平均抗体価より低値の症例と高値の症例があり、未発症群と比較して明らかな違いは認めなかった。3例は最初の感染者と同室、または隣室であったことから、感染には環境因子が大きかったと考える。感染症例の臨床株の検索は行っていないが、流行株はオミクロンBA.1・2株であった。流行株は接種ワクチンの未対応株であり、対象者は流行株に対する抗体を持っていなかった可能性が高い。発症者をごく少数に抑えられた原因としては、①濃厚接触者を少数に抑えられたこと、②発症後の隔離と感染防御を徹底したことの2点があげられる。①は、最初の発症者が寝たきりで自由に行動することが困難であったため病棟内の濃厚接触者が少数であったことと、発症前から病棟を2グループに分けて介護を行っていたため、職員によるウイルスの伝播を低く抑えることができたことが考えられる。②は、感染後すべての部屋の閉鎖、感染者のいる部屋の担当職員の固定化、感染者のベッドを陰圧テント内に入れるなど、できる限りの隔離と感染対策を実施した。

副反応は1回目よりも2回目接種後の方が出現率が高く、これは健常者の報告と同様であった¹⁶⁾。発熱や局所反応以外はほとんど認めなかった点は、重症児・者が自覚症状を訴えることができないことが多い影響が考えられる。3回目接種後の副反応調査が行われなかったのは、接種時に調査票を配っていなかったためで、2回目までと条件が異なるために実施されなかった。

今後は、3回目接種後の抗体価持続期間と感染防御としての免疫効果を検証する必要がある。しかし、3回目接種後に感染者がないため、ワクチンの感染防御に関する検討は今後の課題である。

本研究の限界として、①対象者が重症心身障害児・者という重度の肢体不自由と知的障害を合併している集団であり、副反応の申告が困難であること、②すべてのワクチン接種は行政の指示によって自治体から提供されたメーカーのもので実施していること、③残余凍結血清を使用し、研究

のための採血を実施していないこと, ④不顕性既感染者を除外できていないこと, などの事項があげられる。しかし, 以上のことを考慮しても, ワクチン接種後の抗体価の変動については健常者と差異がない結果であった。

結 論

入所重症児・者における COVID-19 ワクチン接種後の SARS-CoV-2 特異的抗スパイク IgG 抗体価の推移を調査し十分な抗体獲得があると判断した。また, 副反応, 特に発熱に関しては 2 回目のワクチン接種では高率であったが, 重篤な副反応は認めなかった。入所重症児・者における COVID-19 ワクチン接種は健常者と同様に安全性と効果があるものと推察した。

利益相反: 日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 今村正人, 南嶋洋一: 重症心身障害児の免疫学的反応性. 医療 29 : 1084-1085, 1975
- 第 44 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会 予防接種基本方針部会: “新型コロナウイルスワクチンの接種順位等について”. <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000755192.pdf>, (参照 2023/1/16).
- 新潟県厚生農業協同組合連合会新潟医療センター: “COVID-19 ワクチン 3 回目接種後の抗体検査結果”. <https://www.niigata-medical.jp/topics/public/detail?id=43>, (参照 2023/1/10).
- Fernando P, Stephen T, Nicholas K, et al : Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 383 : 2603-2615, 2020
- 藤田之彦, 牛之浜大也, 平沢一則, 他: 重症心身障害児集団に対するインフルエンザ HA ワクチンの使用経験—副反応ならびに抗体産生についての検討—. *小児保健研究* 48 : 644-647, 1989
- Furukawa K, Tjan LH, Kurahashi Y, et al : Assessment of Neutralizing Antibody Response Against SARS-COV-2 Variants after 2 to 3 dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. *JAMA Netw Open* 5 : e2210780, 2022
- Garcia-Beltran WF, St Denis KJ, Hoelzemer A, et al : mRNA-based COVID-19 vaccine boosters induce neutralizing immunity against SARS-CoV-2 Omicron variant. *Cell* 185 : 457-466, 2022
- Nishikimi A, Watanabe K, Watanabe A, et al : Immune responses to COVID-19 vaccine BNT 162b2 in workers at a research institute in Japan : 6-month follow-up survey. *J Infect* 85 : 174-211, 2022
- Tre-Hardy M, Cupaiolo R, Wilmet A, et al : Immunogenicity of mRNA-1273 COVID vaccine after 6 months surveillance in health care workers ; a third dose is necessary. *J Infect* 83 : 559-564, 2021
- Kageyama T, Ikeda K, Tanaka S, et al : Antibody responses to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine and their predictors among healthcare workers in a tertiary referral hospital in Japan. *Clin Microbiol Infect* 27 : 1861.e1-1861.e5, 2021
- Chloe D, Fabrice H, Guillaume M, et al : Antibody titers and protection against a SARS-Cov-2 infection. *J Infect* 84 : 248-288, 2022
- Yoojoo K, Ji HL, Geon YK, et al : Quantitative SARS-CoV-2 Antibody Response in COVID-19 Patients Using Three Fully Automated Immunoassay and a Surrogate Virus Neutralization Test. *Diagnostics* 11 : 1469, 2021
- Munro A, Janani L, Cornelius V, et al : Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST) : a blinded, multicentre, randomized, controlled, phase2 trial. *Lancet* 398 : 2258-2276, 2021
- Naito T, Tsuchida N, Kusunoki S, et al : Reactogenicity and immunogenicity of BNT162b2 or mRNA-1273 COVID-19 booster vaccinations after two doses of BNT162b2 among healthcare workers in Japan: a prospective observational study. *Expert Rev Vaccines* 21 : 1319-1329, 2022
- Yamoto S, Saito M, Nagai E, et al : Seroconversion against SARS-CoV-2 occurred after the recovery in patients with COVID-19. *J Med Virol* 93 : 692-694, 2021
- Maruyama A, Sawa T, Teramukai S, et al : Adverse reactions to the first and second doses

of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine among 942, 2022
healthcare workers. J Infect Chemother 28 : 934-

**COVID-19 vaccination for individuals with severe motor and intellectual disabilities:
antibody titers and adverse events**

Yuki GUNJI^{1,3)}, Yukihiro FUJITA¹⁾, Takumi MITUHASHI¹⁾, Tatuya KUBO¹⁾,
Atushi NISHIMURA¹⁾, Narumi MICHIIRO¹⁾, Hiroaki SHIIHARA⁴⁾, Yuuko SEKINE²⁾,
Misako WATANABE²⁾, Yukari TANAKA^{1,3)}, Ichiro MORIOKA³⁾

- 1) *Department of Pediatrics, Ashikaganomori Ashikaga Hospital*
- 2) *Department of Nursing, Ashikaganomori Ashikaga Hospital*
- 3) *Department of Pediatrics, Nihon University Itabashi Hospital*
- 4) *Tokyo Metropolitan Tobu Medical Center*

Individuals with severe physical and intellectual disabilities are eligible for the recommended SARS-CoV-2 infection (COVID-19) vaccine. It has been reported that SARS-CoV-2-specific antibody titers were increased and maintained over time after the third dose of COVID-19 vaccine. However, there have been few reports of antibody titers after COVID-19 vaccination in individuals with severe physical and intellectual disabilities. This study examined SARS-CoV-2-specific IgG antibody titers and adverse reactions after COVID-19 vaccination in 142 individuals, who were admitted to our hospital with severe physical and intellectual disabilities. The mean antibody titer was $2,863 \pm 3,219$ AU/mL (mean \pm standard deviation) 2 months after the second vaccination, and $22,623 \pm 17,301$ AU/mL 2 months after the third one, which was significantly ~ 8 times higher ($p < 0.05$) than that 2 months after the second dose. Antibody titers after vaccination did not differ between individuals with severe motor and intellectual disabilities and healthy controlled persons. Adverse events were more frequent after the second vaccination (7.7%/37.3%) than after the first one. Few adverse reactions were observed other than fever and local reactions. In this study, the third vaccination increased IgG antibody titers more significantly than the second one, and the ability of antibody production after vaccination was similar between individuals with severe motor and intellectual disabilities and able-bodied persons. It is therefore necessary to verify the duration of antibody titers after the third vaccination, and the ability to prevent infection.

Key words : individuals with severe physical and intellectual disabilities, SARS-CoV-2 infection (COVID-19), antibody titers, vaccine, adverse events

(受付 : 2023 年 5 月 26 日, 受理 : 2023 年 8 月 26 日, 受付 No. 1036)

* * *