

新型コロナウイルスワクチン2回接種後の発熱は、より強い抗体反応と関連
——副反応出現後の解熱鎮痛剤内服による悪影響は観察されず——

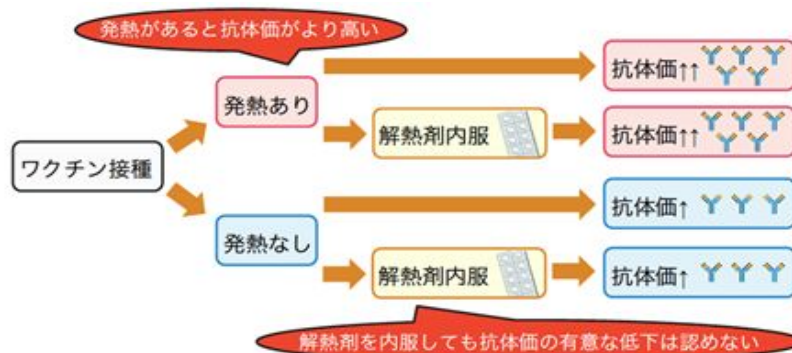
2022年 3月 7日

国立大学法人九州大学 九州大学病院
地方独立行政法人福岡市立病院機構 福岡市民病院

ファイザー社のメッセンジャーRNA ワクチンは日本で最初に認可された新型コロナウイルスに対するワクチンで、高い有効性が報告されていますが、インフルエンザワクチンなどのこれまで一般的に接種されてきたワクチンと比較すると発熱などの副反応の出現頻度が高いことが知られ、それらの症状を軽減するために解熱鎮痛剤を使用する例も多く認められます。しかし、副反応の程度とワクチン接種後の抗体反応の強さの関係性はいまだ議論のあるところで、また解熱鎮痛剤の使用が抗体反応にどのような影響を及ぼすのかについても、十分に調査されていません。

今回、九州大学大学院医学研究院病態修復内科学講座の赤司浩一教授、九州大学病院グローバル感染症センターの下野信行センター長、同講座の鄭（チョン）湧助教、同講座の谷直樹（大学院生）と福岡市民病院の桑野博行院長らの研究グループは、新型コロナウイルス感染症の診療等で多用な中、福岡市民病院の職員多数の賛同のもと、335名を対象に新型コロナウイルスワクチン2回接種後の抗体価を測定し、副反応の程度や解熱鎮痛剤の内服状況を調査しました。

収集されたデータを解析したところ、副反応の程度に関わらずワクチン2回接種で十分な抗体反応が観察されましたが、ワクチン2回目接種後に発熱を認めた人は、そうでない人よりも抗体価が高い傾向にあり、中でも38度以上の高い発熱を認めた人は37度未満であった人と比較して平均約1.8倍の抗体価が認められました。また、副反応出現後であれば、標準的な解熱鎮痛剤を使用してもワクチン接種による抗体反応への悪影響は認められませんでした。



研究者からひとこと：2回目接種後の副反応と高い抗体価との関連を示す今回の知見は、ワクチン接種後の発熱などの副反応の一部が、新型コロナウイルスに対する免疫獲得を反映している可能性を示唆するものです。また、その副反応を軽減するために解熱鎮痛剤を内服してもワクチン接種による抗体反応を大きく阻害しないと考えられます。本研究結果は、副反応を恐れて新型コロナウイルスワクチン接種を控えている方々にとって、副反応に関する正確な情報を提供し、新型コロナウイルスワクチン接種に関する認識の向上に資する可能性があります。

ポイント

- ・新型コロナウイルスワクチン2回目接種後に発熱を認めた人は、そうでない人よりも抗体価が高い傾向にあり、38度以上の高い発熱を認めた人は37度未満であった人と比較して、平均約1.8倍の抗体価が認められました。
- ・副反応出現後であれば、標準的な解熱鎮痛剤を使用しても抗体反応への悪影響は観察されず、ワクチン接種による免疫は十分に獲得されていました。

【研究の背景】

ワクチンは新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)感染症(COVID-19)のパンデミックに対抗する有効な手段の一つとして世界中で接種が進められています。ファイザー社のメッセンジャーRNAワクチンは日本で最初に認可されたSARS-CoV-2に対するワクチンで、高い有効性が報告されていますが、インフルエンザワクチンなどのこれまで一般的に接種されてきたワクチンと比較すると、発熱などの副反応の出現頻度が高いことが知られ、それらの症状を軽減するために解熱鎮痛剤を使用する例も多く認められます。

しかし、副反応の程度とワクチン接種後の抗体反応の強さの関係性はいまだ議論のあるところであり、また解熱鎮痛剤の使用が抗体反応にどのような影響を及ぼすのかについても、十分に調査されていません。

【研究の手法】

福岡市民病院職員486名(研究時点)のうち、428名のSARS-CoV-2のスパイク蛋白に対するIgG抗体(IgG(S-RBD))を測定しました。そのうちファイザー製mRNAワクチンを2回接種し、かつ2回目接種から十分な期間(14日以上)経過した職員を研究対象としました。

そのうち、COVID-19の既往がある、または過去の感染が示唆される職員とワクチン接種前24時間以内に解熱鎮痛剤を内服した職員は研究から除外し、合計335名が研究対象としています。

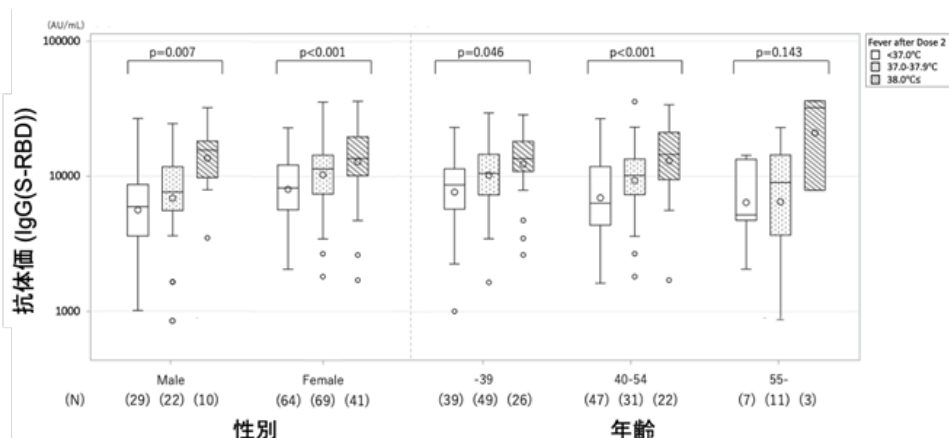
ワクチン接種後の副反応(発熱、倦怠感、頭痛、注射部位の痛みや腫れなど合計13項目)を調査し、それらの副反応に対して使用した解熱鎮痛剤の薬剤名や服用のタイミング、内服量の情報を収集、副反応の程度や解熱鎮痛剤の内服が抗体価に与える影響を解析しました。

【研究の結果① 副反応の程度と抗体反応の強さの関係性】

2回目接種後の発熱や倦怠感、頭痛、悪寒といった全身反応を生じると抗体価が高い傾向にありました。統計解析により、最終的に2回目接種後の発熱だけが抗体価と独立して相関することがわかりました。

発熱が強いほど抗体価が高く、2回目接種後に体温が38度以上に上昇した集団の抗体価の平均は37度未満の集団と比較して約1.8倍でした(13,035 AU/mL vs 7,186 AU/mL, $p < 0.001$)。その傾向は性別、年齢別に層別化しても認められました(図1)。ただし、発熱のなかった集団においても2回目接種後には十分な抗体産生が認められており、発熱がないからといって十分な抗体産生が行なわれていないわけではありませんでした。

(図1) 性別、年齢別での発熱と抗体価との関係



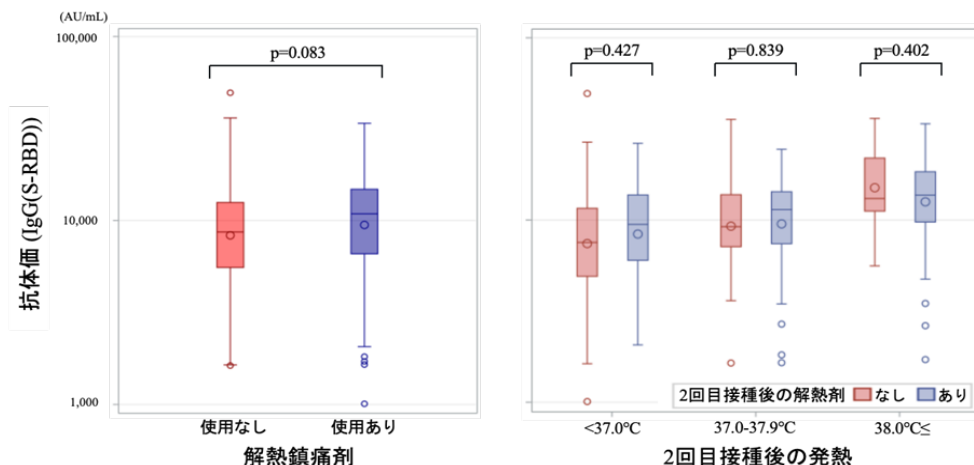
性別・年齢によらず、2回目接種後の発熱が強いほど抗体価がより高くなった。

【研究の結果② ー解熱鎮痛剤の使用が抗体反応に及ぼす影響ー】

解析対象となった職員のうち約45%がワクチン接種後になんらかの解熱鎮痛剤を内服していました。解熱鎮痛剤を内服しなかった集団と比較して、内服した集団の抗体価が低いということはありませんでした（内服なし 8,304 AU/mL vs 内服あり 9,458 AU/mL, $p=0.083$ ）。

使用された解熱鎮痛剤の種類はアセトアミノフェンが最多（約46%）、次にロキソプロフェンで（約28%）、使用した解熱鎮痛剤の種類による抗体価の有意な差はありませんでした。解熱鎮痛剤の内服のタイミングごとの検討でも抗体価の有意な差は認めず、副反応出現後であればワクチン接種後から解熱鎮痛剤内服までの時間は、抗体反応に大きな影響を及ぼさないことが示唆されました。続いて発熱の程度ごとに解熱鎮痛剤の影響を検討しました。発熱の有無にかかわらず、解熱鎮痛剤を使用した集団においても十分な抗体産生が得られておりました（図2）

（図2）解熱鎮痛剤の使用と抗体価との関係



発熱の程度によらず、副反応出現後の解熱剤内服は抗体反応に悪影響を及ぼさなかった。

【研究のまとめ】

- ・ワクチン接種後の発熱の有無にかかわらず新型コロナウイルスワクチン2回接種後には十分な抗体反応が得られていました。しかし、2回目接種後に発熱を認めた人はそうでない人よりも抗体価が高い傾向にあり、高い発熱(38度以上)を認めた人は37度未満であった人と比較して平均約1.8倍の抗体価が認められました。
- ・副反応出現後であれば、標準的な解熱鎮痛剤の使用によりワクチン接種後の免疫が十分に獲得されないということはありませんでした。副反応出現後に解熱鎮痛剤を内服することは、新型コロナウイルスワクチン接種による抗体反応を阻害することなく、発熱といった副反応による苦痛を軽減できると考えられます。

〈論文情報〉

論文名: Relation of fever intensity and antipyretic use with specific antibody response after two doses of the BNT162b2 mRNA vaccine

著者名: N. Tani, Y. Chong, Y. Kurata, K. Gondo, R. Oishi, T. Goto, J. Minami, K. Onozawa, S. Nagano, N. Shimono, H. Ikematsu, H. Kuwano

掲載誌: Vaccine

DOI : <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.02.025>.

【お問い合わせ】

九州大学病院へのお問い合わせ

九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学 鄭 湧 TEL:092-642-5228 Mail:jeong.yong.342@m.kyushu-u.ac.jp

福岡市民病院へのお問い合わせ

福岡市民病院 感染症内科 南 順也 TEL:092-632-1111 Mail:minamij@fcho.jp