

原 著

新型コロナウイルスワクチン（コミナティ）接種後の抗体価の経時的变化と飲酒習慣の影響

新 家 葉 子¹・田 中 希 宇 人¹
梅 本 真 太 郎¹・倉 林 瞭¹
宮 川 明¹・由 井 照 絵¹
堀 内 淳 郎²・原 田 尚 子¹
宮 尾 直 樹¹

要 旨

新型コロナウイルス感染症に対するワクチン（BNT162b2；コミナティ筋注，Pfizer-BioNTech SE社）接種前後におけるスパイクタンパク質に対する抗体価の経時的变化について報告する。

当院職員147例（男性33例，女性114例，年齢23～74歳）を対象に接種前，1回接種3週間後（1回接種後），2回接種3週間後（2回接種後），2回接種6カ月後（6カ月後），3回接種1カ月後（3回接種後）の抗体価を測定し，感染の有無，年代別，飲酒習慣の有無で比較した。非感染者では1回接種後，2回接種後に抗体価中央値が上昇したが，6カ月後には有意に低下した。既感染者では，非感染者と比べて1回接種後の抗体価が高く，6カ月後にも高値を保っていた。3回接種後の抗体価は2回接種後と比較して上昇し，2回接種後で認めていた感染歴による差は認めなくなっていた。年代別の抗体価を比較したところ，2回接種後，6カ月後の抗体価は若年ほど高い傾向にあったが，3回接種後には有意差を認めなくなっていた。飲酒習慣との関連において，高飲酒群は，無・低飲酒群に比べ2回接種後，6カ月後の抗体価が有意に低かったが，3回接種後には有意差を認めなかった。本研究より，抗体価が上昇しにくい高齢の集団や日常的に飲酒する集団において，3回のワクチン接種により抗体価が維持されることが示唆された。

1：日本鋼管病院 呼吸器内科 2：医療法人社団SUI アーチクリニック

責任著者連絡先：日本鋼管病院 呼吸器内科 新家葉子

〒210-0852 神奈川県川崎市川崎区鋼管通1丁目2番1号

Tel 044-333-5591

Changes in Antibody Titer after BNT162b2 Vaccination and the Influence of Drinking Custom

Yoko Shinka¹, Kyuto Tanaka¹, Shintaro Umemoto¹, Ryo Kurabayashi¹, Akira Miyakawa¹,
Akie Yui¹, Atsuo Horiuchi², Naoko Harada¹ and Naoki Miyao¹

1 : Department of Respiratory Medicine, Nippon Koukan Hospital

2 : Arch Clinic

Corresponding author : Yoko Shinka

Department of Respiratory Medicine, Nippon Koukan Hospital

1-2-1, Koukan-dori, Kawasaki-ku, Kawasaki-city, Kanagawa 210-0852, Japan

Tel : +81-44-333-5591

緒言

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の流行が世界的に問題となり, mRNA ワクチンが開発された。その高い発症予防効果, 感染予防効果と忍容性が示され¹⁾, わが国でもワクチン接種が進められてきた。コミナティ筋注 (BNT162b2, Pfizer-BioNTech SE社, 以下ワクチン) では2回接種6カ月後の発症予防効果は90%を超えるが, ワクチン2回目接種から2カ月間をピークに発症予防効果は徐々に低下することが報告^{2)~4)}されている。3回目の接種を行うことで感染率が有意に低くなることが報告⁵⁾され, 感染力が強い変異株によるCOVID-19罹患者の増加を背景に, わが国でも2021年12月より3回目接種が開始となった。抗体価の経時的変化や抗体価の上昇に影響を与える因子を解析することは, COVID-19の蔓延を制御し, 最適な接種戦略を構築する上で欠かせない情報である。ワクチンを2回接種した後の抗体価に影響を与える因子として, 年齢, 性別, 喫煙習慣, 飲酒習慣などが報告⁶⁾⁷⁾されている。わが国においてワクチンを3回接種した後の抗体価に影響を与える因子についての報告は少なく, 特に飲酒習慣が抗体価に影響を与えるかについては少数の報告⁸⁾

があるのみであり, アルコールが免疫産生に与える影響について不明な点が多い。本研究では, COVID-19感染歴, 年齢, 飲酒習慣の有無が3回のワクチン接種後の抗体価の経時の変化に与える影響について明らかにすることを目的として行った。

I 対象と方法

1. 対象

当院職員150例を上限として研究への参加を希望する者を先着順で募集し, 同意を得られた147例を研究に組み入れた。除外基準は設けなかった。

2. 方法

研究期間は2021年3月~2022年2月とした。コミナティ筋注を接種する際, 接種前, 1回接種3週間後 (1回接種後), 2回接種3週間後 (2回接種後), 2回接種6カ月後 (6カ月後), 3回接種1カ月後 (3回接種後) の5時点において, 接種の有無にかかわらず新型コロナウイルスに対する抗体価を測定した。SARS-CoV-2スパイクタンパク質受容体結合ドメインに対する抗体を検出するため, 抗体検査試薬はElecsys® Anti-SARS-CoV-2 S RUO on Cobas® 8000 e801 module (Roche Diagnostics社)

表1 抗体価を測定した人数

年代	感染の有無	登録人数	接種前	1回接種後	2回接種後	6カ月後	3回接種後
20歳代	既感染	1	1	1	1	1	1
	非感染	10	10	9	8	8	6
30歳代	既感染	1	1	1	1	1	1
	非感染	46	46	43	41	37	33
40歳代	既感染	3	3	3	2	2	1
	非感染	33	33	33	32	30	25
50歳代	既感染	1	1	1	1	1	1
	非感染	40	40	40	39	37	33
60歳代	既感染	1	1	0	0	0	0
	非感染	9	8	8	7	9	8
70歳代	既感染	0	0	0	0	0	0
	非感染	2	2	2	2	2	2
合計		147	146	141	134	128	111

登録人数は147例（男性33例，女性114例），年齢の中央値（最小～最大）は44歳（23～74歳）であった。2回目の接種を行わなかった者が3例，3回目の接種を行わなかった者が3例，ワクチン接種前に新型コロナウイルスに感染した者が7例，2回接種後に感染した者が1例含まれた。

を用いた。現在は測定限界はないが，2回接種後までの測定限界は0.4～2500U/mLであり，2500U/mL以上の場合には2500U/mLとした。ワクチン接種前の抗体価が0.8U/mL以上の場合に既感染と定義した。ワクチン接種後の感染は，鼻咽頭拭い液を用いたPCR検査により確定した。研究期間で明らかなCOVID-19感染を認めなかった者を非感染者，1回目のワクチン接種前に感染していた者を既感染者と定義した。

3. 評価項目

感染の有無により，上記の5時点における抗体価に差があるかを検討した。さらに非感染者において，年代により上記5時点での抗体価に差があるかを検討した。また，ワクチン接種者の飲酒習慣について，任意でウェブアンケート方式を用い調査した。飲酒頻度については毎日，週数日，機会飲酒，飲酒習慣なしの選択式とし，毎日あるいは週数日飲酒

する群を高飲酒群とし，機会飲酒，飲酒習慣なしの群を無・低飲酒群と定義した。アンケートの結果に基づき，非感染者において，飲酒頻度により2回接種後，6カ月後，3回接種後の抗体価に差があるかを検討した。

4. 解析

統計学的な解析はEZR（自治医科大学さいたま医療センター）を用い，Mann-Whitney U検定，Friedman検定（Post hoc：Bonferroni法），Kruskal-Wallis検定（Post hoc：Steel-Dwass法）を行い，有意水準は5%未満とした。

本研究は当院倫理審査委員会の承認（承認番号：202013）を得た。対象者よりインフォームドコンセントを文書で取得した。

II 結果

1. 対象の背景

本研究に登録した147例（表1）のうち，女

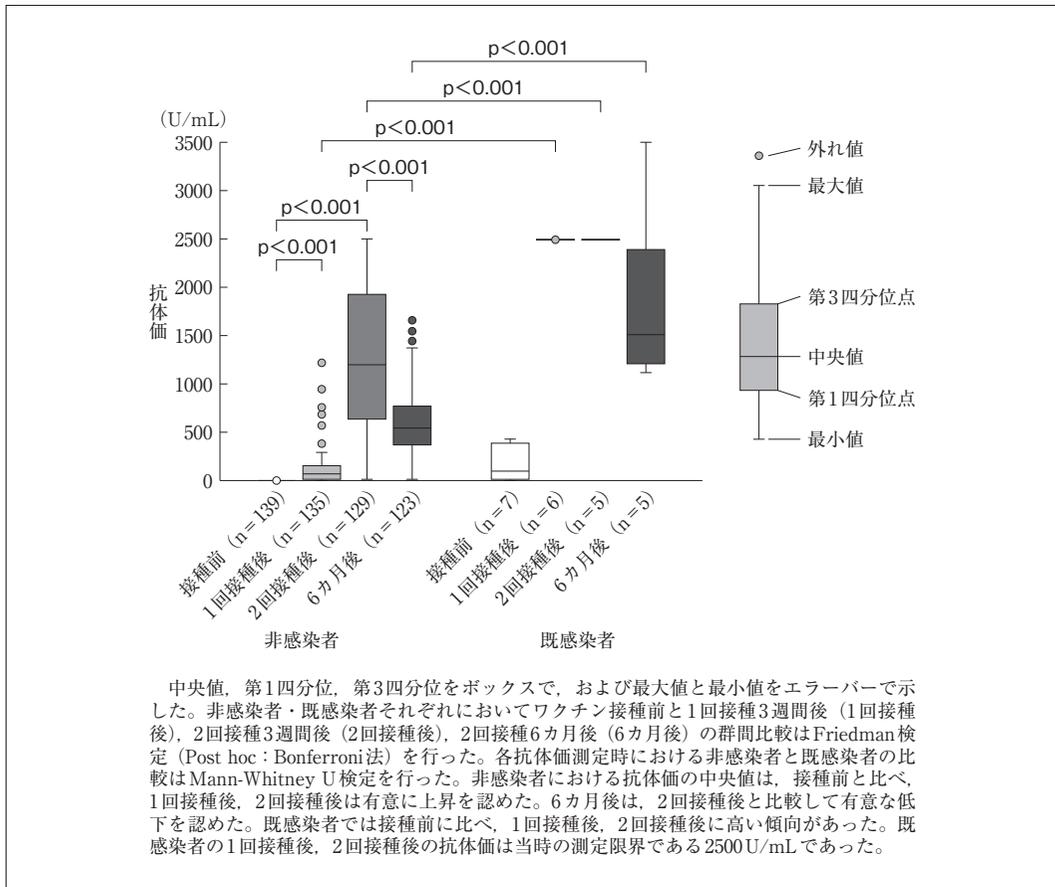


図1 感染の有無別の抗体価の推移

性が114例（78%），年齢の中央値（最小値～最大値）は44歳（23～74歳）であり，60歳以上は約8%であった。ワクチン接種前の抗体価が0.8 U/mL未満が139例であった。2回目の接種を行わなかった者が3例，3回目の接種を行わなかった者が3例，既感染者が7例，2回接種後に感染した者が1例含まれた。なお，ワクチン接種を行った者の中に，抗体価を測定しなかった者が含まれた。飲酒の頻度について任意で実施したウェブアンケートには，非感染者75例より有効な回答があった。

2. 抗体価の推移

1) 感染の有無別の推移

非感染者129例において，ワクチンを2回

接種した後，すべての者で抗体価が陽性となった。抗体価は非感染者において接種前（n=139）の0.4 U/mL（中央値，以下同）と比較して，1回接種後（n=135），2回接種後（n=129）はそれぞれ53.5 U/mL（ $p < 0.001$ ），1180 U/mL（ $p < 0.001$ ）と有意に上昇を認めた。6カ月後（n=123）（528 U/mL）は，2回接種後（n=129）（1180 U/mL）と比較して有意な低下を認めた（ $p < 0.001$ ）（図1）。なお，2回接種後の時点で抗体価の測定限界に達した者は16例であった。

非感染者全体での6カ月後（n=123）の抗体価（528 U/mL）は2回接種後（n=129）（1180 U/mL）の約45%に低下していた。2回

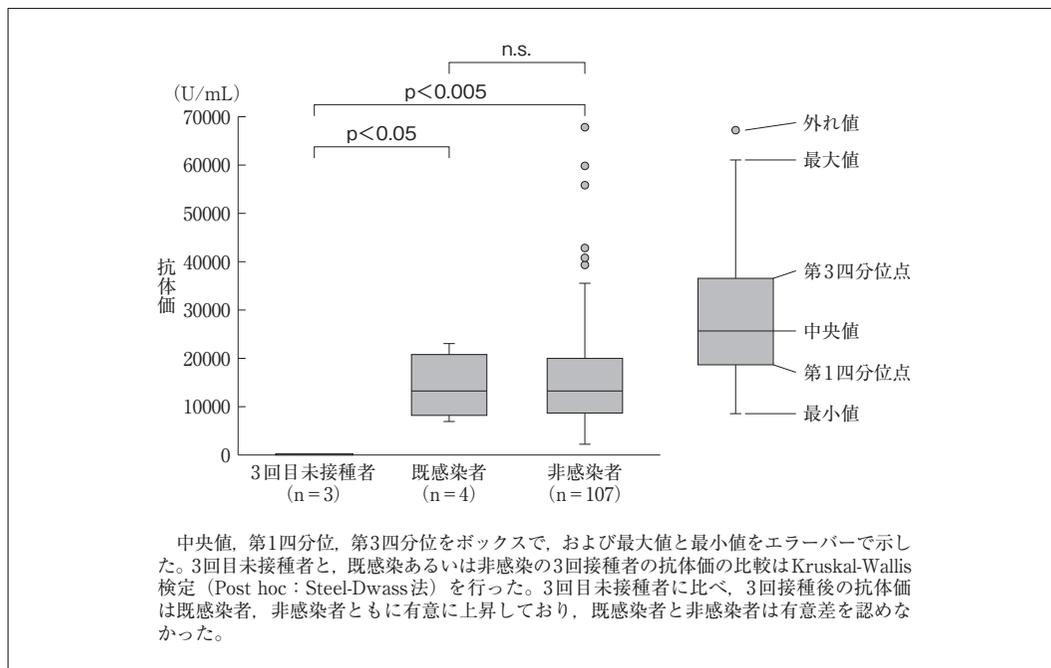


図2 感染の有無別の3回接種1カ月後の抗体価

接種後と比較した6カ月後の抗体価の増減の割合は、観察期間中に感染は確認されなかったにもかかわらず上昇した者が12%、50%未満に低下した者が38%、50%以上低下した者が50%であった。3回未接種者 (n=3) (231U/mL) に比べ、3回接種後の抗体価は既感染者 (n=4) (11600U/mL)、非感染者 (n=107) (13150U/mL) ともに有意に上昇しており (それぞれ $p < 0.05$, $p < 0.005$) (図2)、既感染者と非感染者は有意差を認めなかった (n.s.)。

一方、既感染者ではワクチン接種前 (n=7) (78.2U/mL) に比べ、1回接種後 (n=6) (2500U/mL)、2回接種後 (n=5) (2500U/mL) と、1回接種した時点でも当時の測定限界に及ぶ高い抗体価を得た (図1)。また、非感染者と比較して既感染者では、1回接種後、2回接種後のみならず、6カ月後 (n=5) の抗体価 (1490U/mL) も高値を維持していた (図1)。

2) 非感染者における年代別の推移

非感染者では、2回接種後、6カ月後における抗体価は、若年者ほど高い傾向を認め、20歳代では60歳代と比較し有意に高値であった ($p < 0.05$)。またいずれの年代においても2回接種後に比べて6カ月後の抗体価は低い傾向にあった (図3)。

非感染者では3回接種後の抗体価は、すべての年代において2回接種後と比較し上昇を認め、20~60歳代において年齢による差は認められなかった (図4)。なお、70歳代はサンプル数が少なく統計学的解析の対象から除外した。

3) 飲酒頻度による抗体価の推移

飲酒習慣との関連において、高飲酒群 (n=21) は、無・低飲酒群 (n=54) に比べ、2回接種後 (高飲酒群 613U/mL、無・低飲酒群 1325U/mL) で有意に低値であった ($p < 0.05$)。6カ月後においては抗体価が両群とも低下していたが (高飲酒群 454U/mL、無・低飲酒群

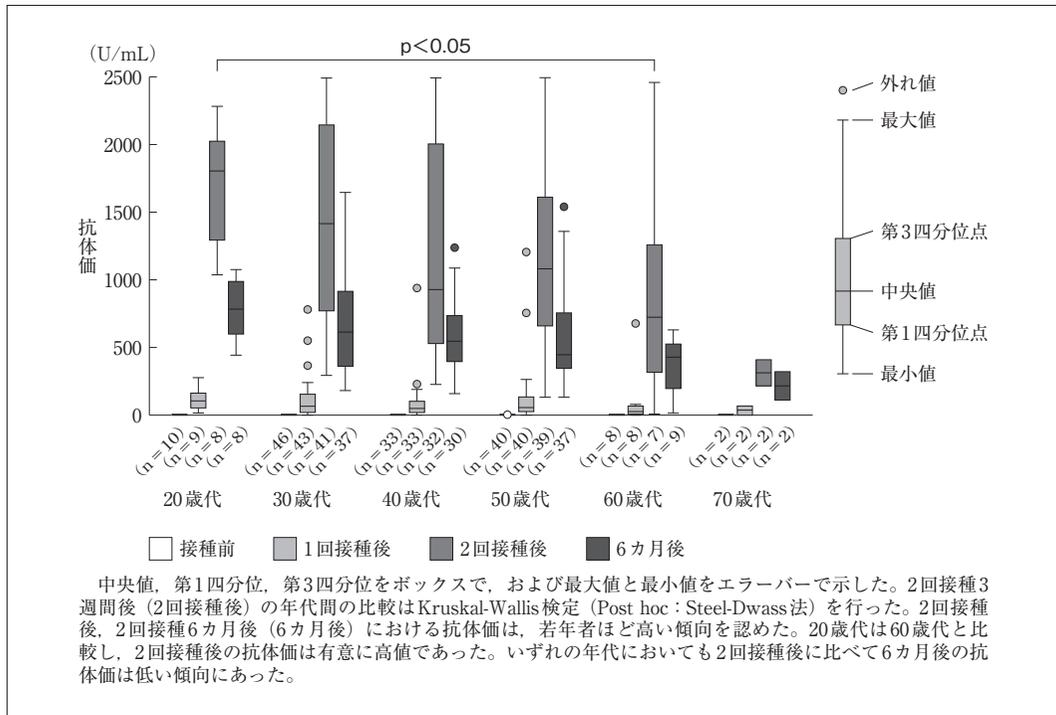


図3 非感染者における年代別の2回接種6カ月後までの抗体価の推移

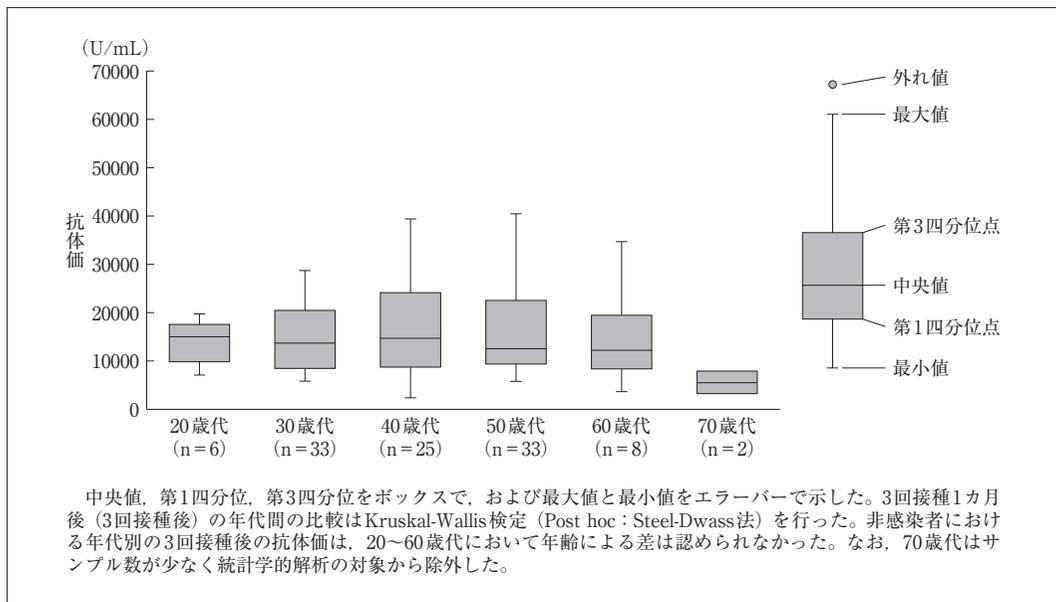


図4 非感染者における年代別の3回接種1カ月後の抗体価

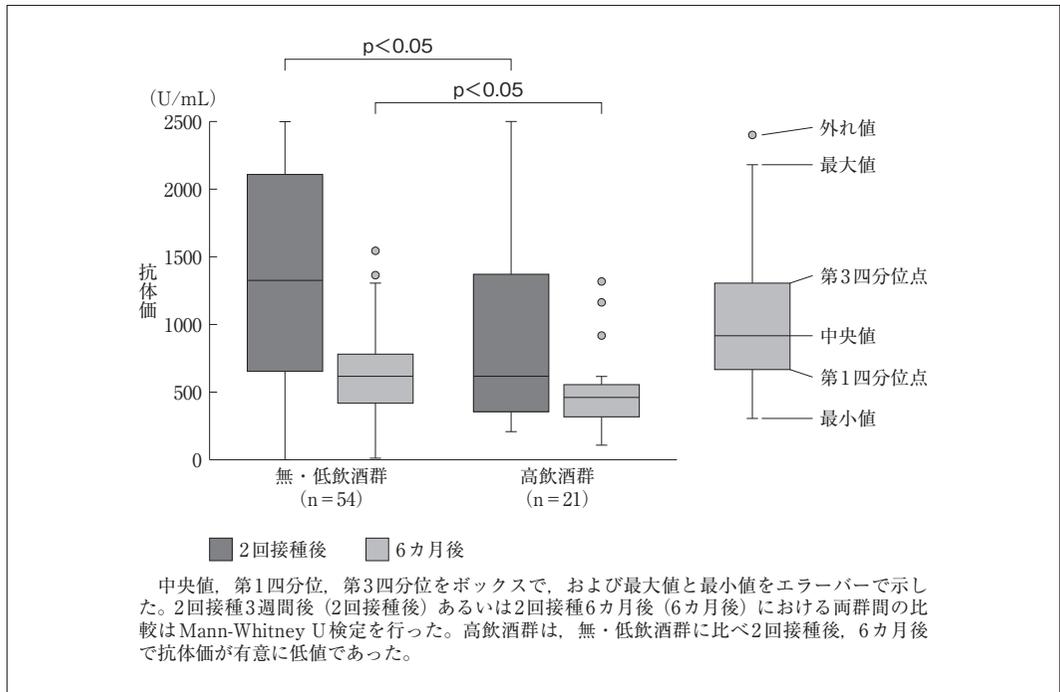


図5 飲酒の頻度別の2回接種3週間後と2回接種6カ月後の抗体価の比較

613U/mL), 高飲酒群の方が有意に低値であった ($p < 0.05$) (図5)。しかし3回接種後では高飲酒群と無・低飲酒群での抗体価に有意差を認めなくなっていた(高飲酒群 12900U/mL, 無・低飲酒群 14350U/mL, $p = 0.432$) (図6)。

Ⅲ 考 察

非感染者において, 1回接種後, 2回接種後には接種前に比べ抗体価中央値が有意に上昇したが, 6カ月後には2回接種後と比較して有意に低下した。これまでの報告^{9)~12)}と同様に, 若年者ほど2回接種後, 6カ月後の抗体価が高い傾向にあった。また, 既感染者では1回のワクチン接種で高い抗体価を得られ, 6カ月後も維持していた。既感染者では感染8~10カ月後のIgG抗体や中和抗体の低下は軽度であるという報告¹³⁾¹⁴⁾があり, 感染による獲得免疫の効果が, 2回接種までのワクチンによる

ものに比べて強いことが分かっている。また既感染者ではワクチン2回接種後の非感染者に比べてブレイクスルー感染の頻度が低く¹⁵⁾¹⁶⁾, 再感染予防効果が既感染者でより高いことが報告¹⁷⁾されている。本研究ではワクチン3回接種後の抗体価は3回目未接種者と比較し, 既感染者, 非感染者ともに有意に上昇し, 両者間での差がなくなっていることが判明した。非感染者の3回接種は, 既感染者と同程度の抗体価が得られたと推察された。

スパイクタンパク質に対するIgG抗体価はワクチン接種6カ月後に低下することが知られており, 2回接種1週間後と6カ月後を比べて7%に低下していたとする報告¹⁸⁾や2回接種3カ月後と6カ月後を比べて低下率が58.5%であったとする報告¹⁹⁾がある。本研究では非感染者の6カ月後抗体価の中央値(528U/mL)は2回接種後(1180U/mL)の45%程度であった。なお, 6カ月後に抗体価の上昇した者が12%存在

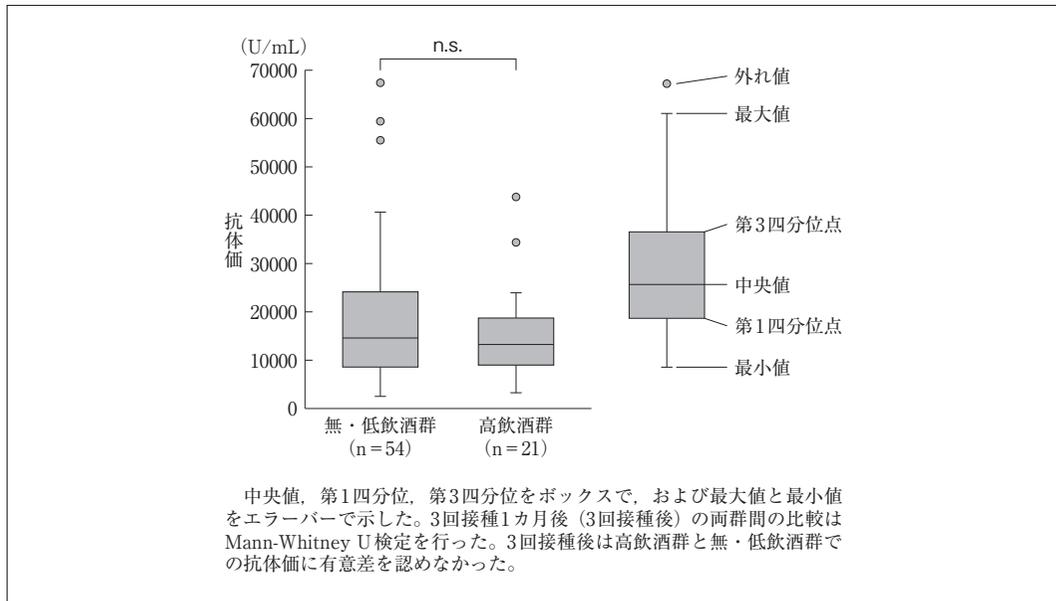


図6 飲酒の頻度別の3回接種1カ月後の抗体価

しており、発症に至らないもののCOVID-19に対する曝露があったなど抗体価を維持する何らかの要因があった可能性は否定できないが要因は解明できなかった。

2回接種後の抗体価について、既報⁶⁾⁷⁾で高齢ほど抗体価の上昇に抑制的に影響することが示されており、本研究でも同様であった。3回接種後の抗体価についても、高齢ほど抗体価が低いが²⁰⁾²¹⁾、3回接種を行うことで特に65歳以上での重症化リスクの低減効果が高いことが報告²²⁾²³⁾されている。わが国の医療従事者を対象とした報告³⁾では70~79歳の集団はそれ以下の年代に比べて抗体価が低い傾向を指摘している。本研究では70歳以上の参加者が2名であるため統計学的解析の対象から除外され評価困難であるが、70歳以上の高齢者において3回接種後の抗体価がそれ以下の年代に比べて低い可能性はある。しかし、本研究では60歳代においても20歳代と比較して2回接種後に認めていた抗体価への抑制的影響を3回接種後には認めなくなっており、年齢が高いほど3回接種によるブースター効果

が大きく、感染予防に寄与することを裏打ちするものと考えられた。

飲酒習慣が抗体価に与える影響については、2回接種後の抗体価が飲酒習慣がある群で低値であるという報告⁷⁾²⁴⁾²⁵⁾もあれば、抗体価への影響を認めなかったという報告²⁶⁾もある。3回接種後においては、日常的に飲酒する群では、非飲酒群に比較し抗体価が15%低値であることが報告⁸⁾されている。一方、本研究では、高飲酒群は無・低飲酒群と比較して2回接種後、6カ月後の抗体価が有意に低値であったが、3回接種後にはその差を認めなくなっていた。本研究はサンプルサイズが小さく、抗体価の低下を十分に検出できていない可能性は否定できないが、2回接種後、6カ月後に認めた抗体価への抑制的影響が3回接種によって改善する効果が示唆された。アルコール乱用により、T細胞数やB細胞数、形質細胞数の減少、活性化T細胞数と細胞死誘導の増加、胸腺細胞やB細胞の分化抑制など様々な免疫細胞が影響を受け、実際に市中肺炎、HIV、HCV、結核の発症率を増加させること

が報告²⁷⁾されている。一方で、適度なアルコール摂取を行った若年者を対象に血球の遺伝子発現パターンに与える影響を調べた研究²⁸⁾では、転写因子の抑制、抗原提示経路の調節、B細胞およびT細胞受容体シグナル伝達の変化を通じて、炎症誘発性シグナル伝達因子の減少や抗炎症タンパク質の増加をもたらすことが報告され、適度のアルコール摂取が免疫応答に有益に反応することが示唆されている。アルコールが遺伝子発現に与える影響は複雑であり、飲酒頻度、飲酒量、飲酒期間などの違いや個人の遺伝的背景などにより、有害にも有益にも作用することが示唆される。COVID-19に対するワクチンによる免疫原性がアルコールの摂取によってどのような作用機序で影響を受けるかについては報告が乏しく、さらなる研究が待たれる。

本研究の限界として単施設の医療従事者を対象としており、女性看護師を多く含むため男性が約20%、60歳以上が約8%と解析対象者の偏りがある。重症化リスクが高い高齢者や基礎疾患のある者に対して本研究の成果を外挿することには問題がある。さらに2回接種までの抗体価の測定限界に達した者については、実際の抗体価より過小評価している可能性がある。また、本研究で使用した抗体検査試薬は中和抗体の力価と密接に相関することが示され²⁹⁾、中和抗体の力価を反映するものとは考えられるが、中和活性自体は測定できていない。加えて細胞性免疫を評価できていない点が問題と考える。mRNAワクチンは液性免疫のみならず、細胞性免疫を誘導することが知られており³⁰⁾、抗体価の低下があっても感染防御の効果が維持される可能性はある。

さらに、飲酒についてのアンケートが全体を代表していない可能性は否定できない。飲酒習慣のアンケートの回答はすべて非感染者からのものであり、既感染者での飲酒習慣と抗体価の関係性については明らかにできていない。なお20歳以上の日本国民を対象とした

国民健康・栄養調査³¹⁾では毎日飲酒する者の割合は18.1%、週3~6日飲酒する者の割合は11.4%であり、本研究と同等であった。

以上のような限界はあるものの、抗体価が上がりにくい高齢の集団や飲酒頻度の高い集団に対する3回のワクチン接種によって、抗体価の維持が期待されることが本研究から示唆された。

利益相反

本研究の全著者に利益相反 (COI) 事項はありません。

文 献

- 1) Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. : C4591001 Clinical Trial Group. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020 ; **383** : 2603-2615.
- 2) Chemaitelly H, Tang P, Hasan MR, et al. Waning of BNT162b2 Vaccine Protection Against SARS-CoV-2 Infection in Qatar. *N Engl J Med.* 2021 ; **385**(24) : e83. doi : 10.1056/NEJMoa2114114.
- 3) Pouwels KB, Pritchard E, Matthews PC, et al. Effect of Delta Variant on Viral Burden and Vaccine Effectiveness Against New SARS-CoV-2 Infections in the UK. *Nat Med.* 2021 ; **27**(12) : 2127-2135.
- 4) Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, et al. Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel. *N Engl J Med.* 2021 ; **385**(24) : e85. doi : 10.1056/NEJMoa2114228.
- 5) Israel A, Merzon E, Schäffer AA, et al. Elapsed time since BNT162b2 vaccine and risk of SARS-CoV-2 infection in a large cohort. *medRxiv.* 2021 ; 2021.08.03.21261496.
- 6) Nomura Y, Sawahata M, Nakamura Y, et al. Age and Smoking Predict Antibody Titres at 3 Months after the Second Dose of the BNT162b2 COVID-19 Vaccine. *Vaccines (Basel).* 2021 ;

- 9(9) : 1042.
- 7) 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.* 2021 ; **27**(12) : 1861.e1-1861.e5. doi : 10.1016/j.cmi.2021.07.042.
 - 8) Tamura M, Fujita R, Sato T, et al. Immunological responses following the third dose of the BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccine among Japanese healthcare workers. *J Infect Chemother.* 2022 ; **28**(11) : 1478-1482.
 - 9) Walsh EE, Frenck RW Jr, Falsey AR, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med.* 2020 ; **383**(25) : 2439-2450.
 - 10) Müller L, Andrée M, Moskorz W, et al. Age-dependent Immune Response to the Biontech/Pfizer BNT162b2 Coronavirus Disease 2019 Vaccination. *Clin Infect Dis.* 2021 ; **73**(11) : 2065-2072.
 - 11) Levin EG, Lustig Y, Cohen C, et al. Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months. *N Engl J Med.* 2021 ; **385**(24) : e84. doi : 10.1056/NEJMoa2114583.
 - 12) Shrotri M, Navaratnam AMD, Nguyen V, et al. Spike-antibody waning after second dose of BNT162b2 or ChAdOx1. *Lancet.* 2021 ; **398**(10298) : 385-387.
 - 13) Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science.* 2021 ; **371**(6529) : eabf4063. doi : 10.1126/science.abf4063.
 - 14) Vanshylla K, Di Cristanziano V, Kleipass F, et al. Kinetics and correlates of the neutralizing antibody response to SARS-CoV-2 infection in humans. *Cell Host Microbe.* 2021 ; **29**(6) : 917-929.e4. doi : 10.1016/j.chom.2021.04.015.
 - 15) Anderson M, Stec M, Rewane A, et al. SARS-CoV-2 Antibody Responses in Infection-Naive or Previously Infected Individuals After 1 and 2 Doses of the BNT162b2 Vaccine. *JAMA Netw Open.* 2021 ; **4**(8) : e2119741. doi : 10.1001/jamanetworkopen.2021.19741.
 - 16) Hall VJ, Foulkes S, Charlett A, et al. ; SIREN Study Group. SARS-CoV-2 infection rates of antibody-positive compared with antibody-negative health-care workers in England : a large, multicentre, prospective cohort study (SIREN). *Lancet.* 2021 ; **397**(10283) : 1459-1469.
 - 17) Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, et al. Protection and waning of natural and hybrid immunity to SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2022 ; **386**(23) : 2201-2212.
 - 18) Naaber P, Tserel L, Kangro K, et al. Dynamics of antibody response to BNT162b2 vaccine after six months : a longitudinal prospective study. *Lancet Reg Health Eur.* 2021 ; **10** : 100208. doi : 10.1016/j.lanpe.2021.100208.
 - 19) Bonnet B, Chabrolles H, Archimbaud C, et al. Decline of humoral and cellular immune responses against SARS-CoV-2 6 months after full BNT162b2 vaccination in hospital healthcare workers. *Front Immunol.* 2022 ; **13** : 842912. doi : 10.3389/fimmu.2022.842912. eCollection 2022.
 - 20) Wei J, Stoesser N, Matthews PC, et al. ; COVID-19 Infection Survey team. Antibody responses to SARS-CoV-2 vaccines in 45,965 adults from the general population of the United Kingdom. *Nat Microbiol.* 2021 ; **6**(9) : 1140-1149.
 - 21) Eliakim-Raz N, Leibovici-Weisman Y, Stemmer A, et al. Antibody titers before and after a third dose of the SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in adults aged ≥ 60 years. *JAMA.* 2021 ; **326**(21) : 2203-2204.
 - 22) Barda N, Dagan N, Cohen C, et al. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA

- COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel : an observational study. *Lancet*. 2021 ; **398**(10316) : 2093-2100.
- 23) Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, et al. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med*. 2021 ; **385**(15) : 1393-1400.
- 24) Ikezaki H, Nomura H, Shimono N. Dynamics of anti-Spike IgG antibody level after the second BNT162b2 COVID-19 vaccination in health care workers. *J Infect Chemother*. 2022 ; **28**(6) : 802-805.
- 25) Yamamoto S, Tanaka A, Ohmagari N, et al. Use of heated tobacco products, moderate alcohol drinking, and anti-SARS-CoV-2 IgG antibody titers after BNT162b2 vaccination among Japanese healthcare workers. *Prev Med*. 2022 ; **161** : 107123.
- 26) Mochizuki T, Hori T, Yano K, et al. Factors Associated with Change in SARS-CoV-2 Antibody Titers from Three to Six Months after the Administration of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine among Healthcare Workers in Japan : A Prospective Study. *Intern Med*. 2022 ; **61**(8) : 1139-1143.
- 27) Pasala S, Barr T, Messaoudi I. Impact of Alcohol Abuse on the Adaptive Immune System. *Alcohol Res*. 2015 ; **37**(2) : 185-197.
- 28) Joosten MM, van Erk MJ, Pellis L, et al. Moderate alcohol consumption alters both leucocyte gene expression profiles and circulating proteins related to immune response and lipid metabolism in men. *Br J Nutr*. 2012 ; **108**(4) : 620-627.
- 29) Resman Rus K, Korva M, Knap N, et al. Performance of the rapid high-throughput automated electrochemiluminescence immunoassay targeting total antibodies to the SARS-CoV-2 spike protein receptor binding domain in comparison to the neutralization assay. *J Clin Virol*. 2021 ; **139** : 104820. doi : 10.1016/j.jcv.2021.104820.
- 30) Jeyanathan M, Afkhami S, Smail F, et al. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol*. 2020 ; **20**(10) : 615-632.
- 31) 厚生労働省. 令和元年国民健康・栄養調査報告. 第90表 (飲酒の頻度).

(受理日 : 2023年1月26日)