



免疫療法下の免疫介在性神経筋疾患における COVID-19 ワクチン接種後の抗体産生能について

階堂三砂子^{1)2)*} 梶山 裕太²⁾⁴⁾ 佐々木伸也³⁾ 齊藤 孝子³⁾
江左 佳樹²⁾ 渡邊 有史²⁾ 藤村 晴俊²⁾ 小林 潤也²⁾

要旨：免疫抑制療法下の神経筋疾患患者 25 例（重症筋無力症 17，多発性硬化症 4，その他 4）で 3 回目の severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) mRNA ワクチン接種前後の抗体価を測定し，対照群 829 名の免疫応答と比較した。接種前抗体価は 7 例が陰性レベル (<15.0 s/co)，陽性例は 16.9～4,589.0 s/co であった。抗体陰性例のうち 3 例は 3 回目接種後に陽転化，陽性例は 1 例を除いてブースター効果を認め，3 回目接種後の抗体価は 245.1～85,374.0 s/co，接種前の 1.0～885.0 倍と，一定の免疫応答が得られることが示された。対照群でも 3 名が 3 回目接種前抗体陰性で，4 名の陽性者がブースター効果を認めなかった。

Key words：免疫介在性神経筋疾患，免疫療法，COVID-19，ワクチン接種，抗体反応

はじめに

免疫介在性神経筋疾患では，長期に及ぶ各種免疫療法にて疾患管理が行われるが，感染症の流行時の予防接種に対する抗体反応については十分検証されていない。2020 年 1 月に武漢から始まった新型コロナウイルス感染症 coronavirus disease 2019 (COVID-19) の世界的蔓延は，波状に増高・減衰を繰り返し，終結が困難な状況に陥った。COVID-19 の原因ウイルス severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) に対する予防接種は mRNA ワクチンという従来なかった技術により製造され，2020 年 9 月に米食品医薬品局 FDA で承認されたファイザー社製ワクチンを先頭に供給開始となり，予防効果や重症化防止に一定の効果を上げた。世界中で接種が推奨され，1 回以上の接種者は本邦で約 84%，米国で約 81% に及んだ¹⁾。

脳神経内科領域の基礎疾患罹患患者に対する COVID-19 ワクチン接種の扱いについて，日本脳神経学会ではいち早く 2021 年 4 月に「COVID-19 ワクチンに関する日本神経学会の見解」²⁾ を発表し，疾患ごとにワクチンの推奨の有無，副反応の問題について回答を示した。その後改定を重ね，第 4 版では 10 項目の設問を設け，中枢から末梢の神経筋疾患のワク

チン接種の扱いについて解説を提供した。ただ，免疫抑制療法下の神経筋疾患患者において，ワクチン接種により実際にどの程度の免疫応答が生じるのかについては報告が乏しく，特に COVID-19 に対しては mRNA ワクチンという新規の製薬が使用されており，抗体産生能についてのデータがほとんどなかった。本稿では，COVID-19 ワクチンの第 2 回目接種後の残存抗体価と，3 回目接種後のブースター反応による抗体価上昇を免疫抑制療法下の神経筋疾患患者と当病院職員で測定，比較することにより免疫応答を評価した。

方 法

対象：当院脳神経内科外来通院中で，免疫介在性神経筋疾患のため継続して免疫療法を受けている患者を対象に，当院臨床研究倫理委員会で審査・承認された（承認番号：21-264）説明・同意文書へ署名後に第 3 回目の COVID-19 ワクチン接種前後の採血を実施し，抗体価を測定した（疾患群）。非疾患比較対照として当院職員の抗体価を用いた（対照群）。3 回目ワクチン接種前後の抗体測定実施は，対照群が 2021 年 11 月下旬と 12 月下旬，疾患群が 2022 年の 1～3 月と 3～4 月であり，いずれも COVID-19 第 6 波の時期（2021 年 12 月 17 日か

*Corresponding author: 地方独立行政法人堺市立病院機構堺市立総合医療センター遺伝診療科
〔〒 593-8304 大阪府堺市西区家原寺町 1-1-1〕

¹⁾ 地方独立行政法人堺市立病院機構堺市立総合医療センター遺伝診療科

²⁾ 地方独立行政法人堺市立病院機構堺市立総合医療センター脳神経内科

³⁾ 地方独立行政法人堺市立病院機構堺市立総合医療センター薬剤・技術局

⁴⁾ 大阪大学大学院医学系研究科神経内科

(Received December 6, 2022; Accepted January 7, 2023; Published online in J-STAGE on February 25, 2023)

臨床神経 2023;63:145-151

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001825

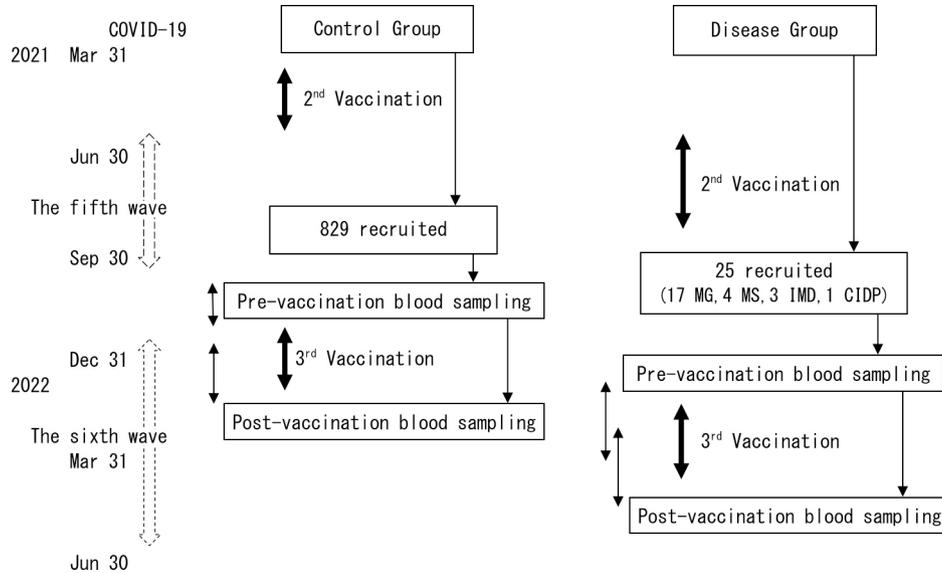


Fig. 1 Flowchart of the study.

The flow of this study is shown along with the timeline of COVID-19 situation, vaccination, and blood sampling. MG: myasthenia gravis, MS: multiple sclerosis, IMD: Inflammatory muscle disease, CIDP: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.

Table 1 Control group profile.

Number of participants	Age (mean \pm standard deviation, range; years)	Pre-titer	Post-titer	Ratio*
829	40.5 \pm 11.5 (20–78)	0.4–24,054.0	67.8–150,000.0	0.9–5402.1
Male 198	41.4 \pm 13.0 (21–78)	2.9–20,431.0	556.0–123,280.0	0.9–5402.1
Female 631	40.3 \pm 10.9 (20–67)	0.4–24,054.0	67.8–150,000.0	0.9–584.7

Pre-titer: Antibody titer (s/co) before 3rd vaccination; 4.2–5.9 months (mean 5.2 \pm 0.4 months) after 2nd vaccination. Post-titer: Antibody titer (s/co) measured 2–4 weeks after 3rd vaccination. *Ratio: ratio of post-to-pre-antibody titers. The vaccine type was Pfizer (BNT162b2) for the 1st to 3rd doses.

ら 2022 年 6 月 24 日) に相当した (Fig. 1).

抗体測定: コバシステム® (Roche Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S RUO 試薬) を用いて, 血清中の SARS-CoV-2 S RBD (スパイク蛋白質受容体結合ドメイン) 抗原に対する抗体を電気化学発光免疫測定法にて測定した, 測定機器はコバス 8000 (免疫処理用 e602 または e801 モジュール) を使用した. 第 3 回目接種前の採血は, 対照群では第 2 回目接種から 4.2~5.9 (平均 5.2 \pm 0.4) カ月後, 疾患群では 5.5~7.5 (6.4 \pm 0.7) カ月後であった. 第 3 回目接種後の採血は, 両群とも接種から 2~4 週間の間に実施した.

結 果

Table 1 に対照群, Table 2 に疾患群の概要および測定結果を示す. 対照群は 829 名 (男性 198 名, 女性 631 名), 年齢 20~78 歳 (平均 40.5 \pm 11.5 歳), 疾患群は 25 名 (男性 11 名, 女性 14 名), 37~83 歳 (平均 64.6 \pm 13.5 歳), 背景疾患

は重症筋無力症 (myasthenia gravis, 以下 MG と略記) 17 名, 多発性硬化症 (multiple sclerosis, 以下 MS と略記) 4 名, 炎症性筋疾患 3 名, 慢性炎症性多発ニューロパチー (CIDP) 1 名であった. 疾患群での主な使用薬剤はメチルプレドニゾン (PSL) 単剤 5 例, PSL とタクロリムス (TAC) 併用 10 例, PSL とアザチオプリン (AZA) 併用 2 例, スフィンゴシン 1-リン酸受容体 1 型調整薬 (S1PRM) 単剤 3 例などであった. 2 例は合併する膠原病治療目的の免疫抑制剤を使用, 1 例は悪性腫瘍合併のため抗癌剤を併用していた. 個々の症例の治療内容については, Table 2 に詳記した. MG では経口 PSL 5 mg/日以下で治療目標である軽微な症状 minimal manifestation レベル (MM-5) を長期間維持することが治療目標とされるが, 今回の調査でもこのような被検者が多かった.

接種ワクチンは対照群では全員 3 回とも BNT162b2 (ファイザー社) のワクチンを使用, 疾患群では 14 名が 3 回とも BNT162b2, 8 例が 3 回目のみ mRNA-1273 (モデルナ社), 3

Table 2 Disease group profile.

Background disease	Complications	Age	Sex	Immunotherapy (Daily dose)	Vaccine type	Pre-titer	Post-titer	Ratio*	
Myasthenia gravis		83	F	PSL 5 mg, TAC 3 mg	P/ P	0.8	501.0	626.3	
		83	M	PSL 10 mg	P/ M	0.4	354.0	885.0	
		81	M	PSL 5 mg, TAC 3 mg	P/ P	24.5	3791.0	154.7	
		80	M	PSL 5 mg	P/ P	20.8	6069.0	291.8	
		75	M	PSL 7.5 mg, TAC 3 mg	P/ P	9.3	14.2	1.5	
		74	M	PSL 5 mg, TAC 2.5 mg	P/ P	30.1	20936.0	695.5	
		73	F	PSL 5 mg	P/ P	16.9	3169.0	187.5	
		73	F	PSL 5 mg, TAC 2 mg	P/ P	98.0	7054.0	72.0	
		71	M	PSL 5 mg	P/ P	193.0	33303.0	172.6	
	Ulcerative colitis		66	M	TOF 20 mg	P/ M	60.9	2665.0	43.8
	SLE		64	F	PSL 7.5 mg, CYA 200 mg + Eculizumab 300 mg/biweekly	P/ P	38.0	3742.0	98.5
			59	F	PSL 2 mg, MMF 1500 mg, HCQ 200 mg-400 mg/alternately	M/ M	12.7	2018.0	158.9
			57	M	PSL 5 mg, TAC 3 mg	P/ P	161.0	29856.0	185.4
		55	F	PSL 5 mg, TAC 2.5 mg	P/ P	245.1	245.1	1.0	
		54	F	PSL 12.5 mg, TAC 3 mg	P/ P	771.0	15626.0	20.3	
Invasive thymoma		52	F	PSL 5 mg, TAC 3 mg	M/ M	0.4	0.4	1.0	
		37	F	PSL 7 mg, TAC 3 mg	P/ P	494.0	35581.0	72.0	
Multiple sclerosis		74	M	Siponimod Fumaric Acid 1 mg	P/ P	0.4	4.4	11.0	
		49	F	IFN-β-1a 30 μg/weekly	P/ P	407.0	21909.0	53.8	
		43	M	Fingolimod 0.5 mg	P/ P	4589.0	30813.0	6.7	
		41	F	Siponimod Fumaric Acid 10.5 mg	M/ M	1836.0	85374.0	46.5	
Myositis associated with AMAs	SJS, Lung cancer	79	F	PSL 12.5 mg, Alelectinib 600 mg	P/ P	97.8	14604.0	149.3	
	SJS	62	F	PSL 12.5 mg, AZA 25 mg	P/ P	0.4	0.4	1.0	
IBM		80	M	PSL 5 mg	P/ P	71.6	17330.0	242.0	
CIDP		53	F	PSL 7.5 mg + AZA 25 mg	P/ P	177.6	33611.0	189.3	

AMA: anti-mitochondrial antibodies, IBM: inclusion body myositis, CIDP: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, SLE: systemic lupus erythematosus, SJS: Sjögren's syndrome, Age: years, Sex: F: female, M: male, PSL: prednisolone, TAC: tacrolimus, TOF: tofacitinib citrate, CYA: cyclosporin A, MMF: mycophenolate mofetil, HCQ: hydroxychloroquine, AZA: azathioprine, Vaccine type (1st/2nd/3rd): P: Pfizer (BNT162b2), M: Moderna (mRNA-1273). Pre-titer: Antibody titer (s/co) before 3rd vaccination; 5.5-7.5 months (mean 6.4 ± 0.7 months) after 2nd vaccination. Post-titer: Antibody titer (s/co) measured 2-4 weeks after 3rd vaccination. *Ratio: ratio of post-to-pre-antibody titers

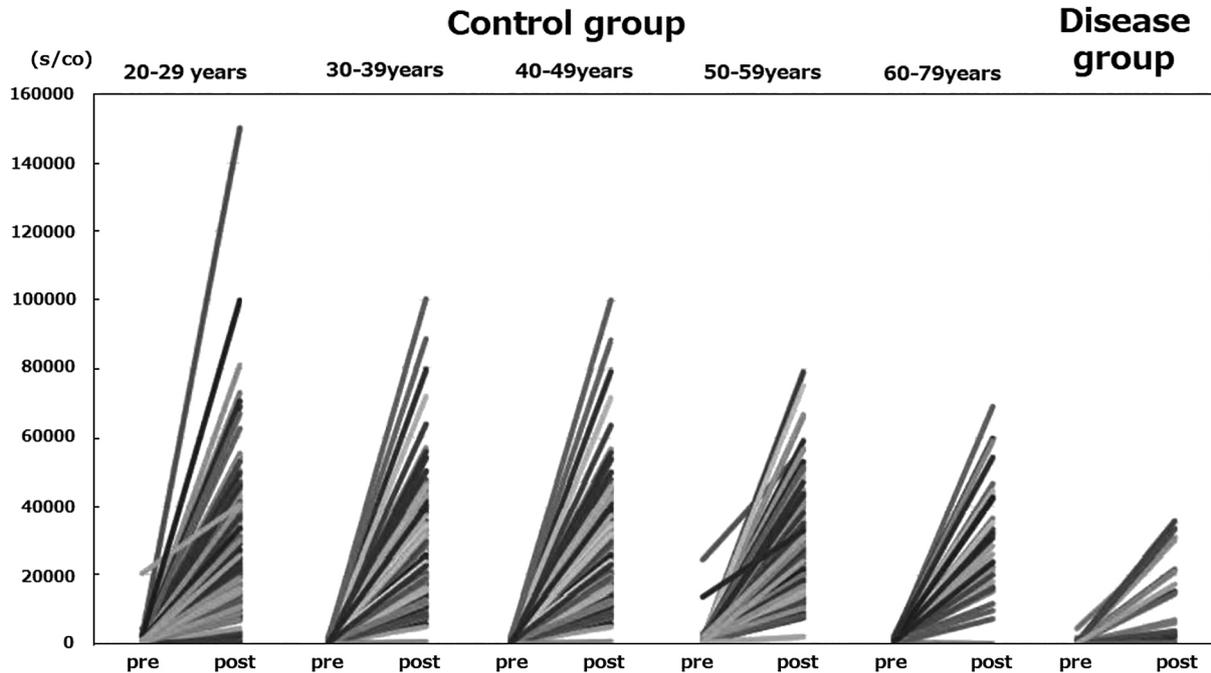


Fig. 2 Antibody titers before and after the 3rd vaccination in control and disease groups.

The vertical axis represents the antibody titer (s/co). In the horizontal axis, “pre” is residual antibody before the third inoculation, and “post” is antibody reaction after the third vaccination. In the control group, the antibody response after the third vaccination tends to weaken with age; in the disease group, the ability to produce antibodies is generally weak.

名が3回とも mRNA-1273 であった。

第3回目のワクチン接種前の抗体価は対照群でも829名中、3例が陰性レベル（カットオフ値は15.0 s/co）を呈し、陽性者の抗体価は27.7～24,054.0 s/co であった。疾患群では25例中、7例が第3回目のワクチン接種前の残存抗体が陰性レベルで、陽性者の抗体価は16.9～4589.0 s/co であった。

3回目のワクチン接種後の抗体産生反応は、Fig. 2 に示すように対照群に対して疾患群では弱い傾向があるが、免疫療法下においても一定の免疫応答が得られた。また、Fig. 3 に示すように、疾患群においても対照群と同様に良好なブースター効果が認められた。対照群では3回目の接種前に抗体陰性であった3例は接種後のブースターで全員抗体陽性に転じ、3回目接種後の抗体価67.8～15,666.0 s/co、抗体価の上昇は接種前の8.5～5402.1倍であった。また、対照群のうち4例は3回目の接種後の抗体変化が0.9～1.1倍と、ブースター効果を認めなかった。疾患群では、抗体陰性であった7例のうち3例が陽転化し、4例は抗体陰性域に留まった。第3回目のワクチン接種前の残存抗体が陽性であった18例は1例を除いてブースター効果を認め、3回目接種後の抗体価は245.1～85,374.0 s/co、接種前の1.0～885.0倍であった。抗体反応が得られなかった4例は、PSL・TAC併用例2例、PSL・AZA併用例1例、S1PRM単剤1例であった。

考 察

リウマチ性疾患に対してはインフルエンザ、肺炎球菌、B型肝炎等の各種ワクチンに対する体液性応答に基づき³⁾、COVID-19 ワクチン接種に対しても免疫抑制剤ごとに推奨される対応が提示されてきた⁴⁾。これらのデータも踏まえ、免疫介在性神経筋疾患に対してもアメリカ神経学会⁵⁾、日本神経学会²⁾ から COVID-19 ワクチン接種に対する見解が提示された。長期化する COVID-19 蔓延に伴い、各種自己免疫疾患患者に対する COVID-19 ワクチン接種後の免疫応答に関する研究成果が報告され、ステロイド、ミコフェノール酸モフェチル、JAK 阻害剤、ヒドロキシクロロキンなどの使用下でも接種により概ね70～90%は抗体が獲得できていることが示された⁶⁾。

2021年以降、免疫性神経疾患についても多発性硬化症を中心に COVID-19 ワクチン接種後の免疫応答を検討した論文が次々と発表された^{7)～9)}。MGでは100例の前向き研究が実施され、ステロイドと他の免疫抑制剤併用療法は健常対照と比較し抗体産生能欠如のリスクが6倍、細胞性免疫応答欠如のリスクが3倍高いが、感染リスクの上昇はなかったと報告された⁷⁾。昨今使用症例が増加しているエフガルチギモドについても検討され、ワクチン接種後の抗体力価は低下するものの、大多数の患者で感染防御閾値を超える SARS-CoV-2 抗体が検出された⁸⁾。MGでは今回の調査でも MM-5 の状態の被検者が多かったが、ワクチン接種により概ね抗体産生の免疫

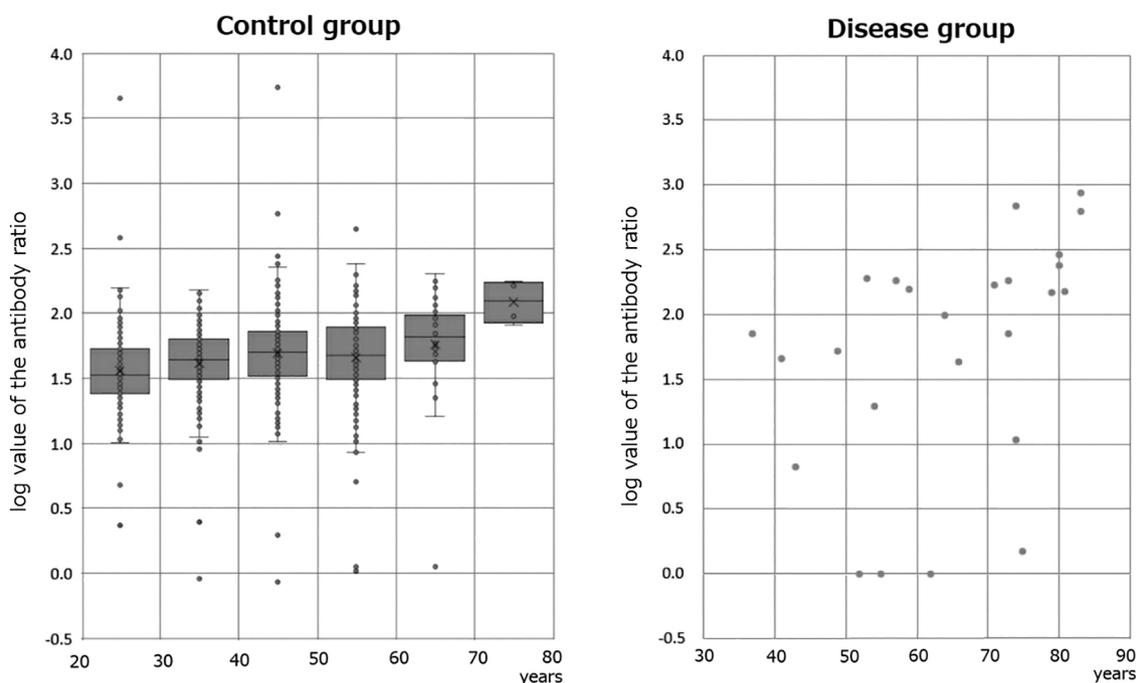


Fig. 3 Booster effect of the 3rd vaccine.

In the control group, the antibody ratio before and after the third vaccination in each generation was shown in boxplots. In the disease group, the antibody ratio of each case is shown. The vertical axis represents the log value of the antibody ratio. The horizontal axis indicates the generation of the participant in the control group, and the age in the disease group. A constant booster effect was obtained after the third vaccination regardless of age or immunosuppressive therapy.

応答を呈することが示された。一方で本調査では少量の PSL と TAC 併用でも抗体産生がみられなかった症例もあった。悪性腫瘍や重篤な心筋症など背景疾患の影響が考えられた例もあったが、合併症が軽微な糖尿病のみの高齢男性例でも抗体反応を欠如していた。対照群でも 2 回目のワクチン接種後の抗体陰転化 3 例、3 回目接種後のブースター反応を欠く 4 例を認めたが、その背景については不明であり、何らかの薬剤や合併症が関与していた可能性と、免疫応答の個人差である可能性が考えられた。既報でも対照群の抗体陰転化は概ね 100% であるが、対照群の 1~9% で抗体反応が欠如していたという報告がみられた⁶⁾。例えば、男性、高齢、喫煙は抗体低下と関連するとする報告もあり¹⁰⁾、免疫応答については使用薬剤以外の要因も考慮する必要がある。

MS における COVID-19 ワクチン接種後の免疫応答のメタ分析においても、S1PRM 使用患者での 72%、抗 CD20 抗体薬の 44% を除く全ての疾患修飾薬で 93% を超える良好な抗体応答を呈することが報告されている⁹⁾。ワクチン接種に対しては抗体産生の体液性免疫のみならず、特異的な細胞傷害性 T 細胞の誘導など細胞性免疫も関与し、主に感染予防に寄与する抗体価が低下しても、重症化予防等にも寄与する細胞性免疫は長期にわたって機能することが COVID-19 においても確認されている¹¹⁾。抗 CD20 抗体薬使用時にも体液性免疫応答は抑制されるが、細胞性免疫応答によりカバーされていることが示された¹²⁾。一方、S1PRM では細胞性免疫応答も減

少する¹³⁾ ので注意が必要である。フマル酸ジメチル、ナタリズマブは抗体産生に影響しないが¹⁴⁾、ナタリズマブにより細胞性免疫応答は減少する¹⁵⁾。

本調査では非疾患対照群として病院職員を用いたため、年齢・性別のマッチングを行っておらず、統計学的な比較は行っていない。また、今回の解析ではスパイク蛋白に対する抗体（抗 S 抗体）のみの検索であり、抗 nucleotide 抗体（抗 N 抗体）は測定していないため感染に伴う抗体上昇の評価はできていない。本研究での抗体測定時期の COVID-19 ではほぼ全例症候性であったため、あまり問題にはならないが、不顕性感染があった場合にはワクチン接種に伴う抗体上昇であるという正確な評価ができていない可能性は否定できない。ワクチン接種後の免疫応答については未だ検証が不足しており、今後より多様な疾患および治療内容を背景とする多数例でのデータが蓄積されることが望まれる。

本研究の要旨は、第 40 回日本神経治療学会学術集会（2022 年 11 月 2 日）において発表した。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Coronavirus Pandemic (COVID-19). Our World in Data [Internet]. England and Wales: Our World in Data [cited 2022 Dec 6]. Available from: <https://ourworldindata.org/coronavirus>

- 2) 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) への対応について. 日本脳神経学会ホームページ [Internet]. 東京 : 日本脳神経学会 [cited 2022 Nov 27]. Available from: <https://www.neurology-jp.org/covid/>
- 3) Day AL, Winthrop KL, Curtis JR. The effect of disease-modifying antirheumatic drugs on vaccine immunogenicity in adults. *Cleve Clin J Med* 2020;87:695-703.
- 4) Arnold J, Winthrop K, Emery P. COVID-19 vaccination and antirheumatic therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60:3496-3502.
- 5) Marsh EB, Kornberg M, Kessler K, et al. COVID-19 and vaccination in the setting of neurologic disease: an emerging issue in neurology. *Neurology* 2021;97:720-728.
- 6) Jena A, Mishra S, Deepak P, et al. Response to SARS-CoV-2 vaccination in immune mediated inflammatory diseases: systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2022; 21:102927.
- 7) Reyes-Leiva D, López-Contreras J, Moga E, et al. Immune response and safety of SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccine in patients with myasthenia gravis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2022;9(4):e200002.
- 8) Guptill JT, Sleasman JW, Steeland S, et al. Effect of FcRn antagonism on protective antibodies and to vaccines in IgG-mediated autoimmune diseases pemphigus and generalised myasthenia gravis. *Autoimmunity* 2022;55:620-631.
- 9) Gombolay GY, Dutt M, Tyor W. Immune responses to SARS-CoV-2 vaccination in multiple sclerosis: a systematic review/meta-analysis. *Ann Clin Transl Neurol* 2022;9:1321-1331.
- 10) Pitzalis M, Idda ML, Lodde V, et al. Effect of different disease-modifying therapies on humoral response to BNT162b2 vaccine in sardinian. Multiple Sclerosis Patients. *Front Immunol* 2021;12:781843.
- 11) Sewell HF, Agius RM, Kendrick D, et al. Covid-19 vaccines: delivering protective immunity. Evidence supports both T and B cell responses to the three leading vaccines. *BMJ* 2020;371:m4838.
- 12) Brill L, Rechtman A, Zveik O, et al. Humoral and T-cell response to SARS-CoV-2 vaccination in patients with multiple sclerosis treated with ocrelizumab. *JAMA Neurol* 2021;78:1510-1514.
- 13) Meyer-Arndt L, Braun J, Fauchere F, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccinations fail to elicit humoral and cellular immune responses in patients with multiple sclerosis receiving fingolimod. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022;93:960-971.
- 14) Katz JD, Bouley AJ, Jungquist RM, et al. Humoral and T-cell responses to SARS-CoV-2 vaccination in multiple sclerosis patients treated with ocrelizumab. *Mult Scler Relat Disord* 2022;57:103382.
- 15) Trümpelmann S, Schulte-Mecklenbeck A, Steinberg OV, et al. Impact of disease-modifying therapies on humoral and cellular immune-responses following SARS-CoV-2 vaccination in MS patients. *Clin Transl Sci* 2022;15:1606-1612.

Abstract

**Antibody production capacity after COVID-19 vaccination
in immune-mediated neuromuscular diseases under immunotherapy**

Misako Kaido, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾, Yuta Kajiyama, M.D., Ph.D.²⁾⁴⁾, Shinya Sasaki, M.T.³⁾, Takako Saitou, M.T.³⁾,
Yoshiki Esa, M.D.²⁾, Yushi Watanabe, M.D.²⁾, Harutoshi Fujimura, M.D., Ph.D.²⁾ and Junya Kobayashi, M.D., Ph.D.²⁾

¹⁾ Department of Clinical genetics, Sakai City Medical Center

²⁾ Department of Neurology, Sakai City Medical Center

³⁾ Department of Clinical Laboratory, Sakai City Medical Center

⁴⁾ Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine

The post-vaccination antibody response in patients with immune-mediated neuromuscular diseases under immuno-suppressive therapy has not been sufficiently verified. The Japanese Society of Neurology has stated that coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination should be given priority in patients with immunotherapy-associated neuromuscular diseases; however, data on antibody production to a novel mRNA vaccine are scarce in these patients. In this study, we aimed to measure residual antibody titers after the second dose and produced antibodies after the third dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in 25 patients with neuromuscular diseases under immuno-suppressive therapy (disease group). We compared the disease group antibody titers with those of 829 healthy employees in our hospital (control group). The disease group included 17 patients with myasthenia gravis, 4 with multiple sclerosis, 3 with inflammatory muscle disease, and 1 with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies. Seven cases of the disease group showed negative antibody levels (<15.0 s/co) before the third vaccination, and antibody titers in the positive cases ranged from 16.9 to 4,589.0 s/co. Three of the seven antibody-negative cases turned positive after the third vaccination, and all but one of the antibody-positive cases showed a booster effect, with antibody titers after the third dose ranging from 245.1 to 85,374.0 s/co (1.0 to 885.0 times higher than those before vaccination). Although the immune response in the disease group was modest compared to the control group, in which antibody titers after the third vaccination ranged from 67.8 to 150,000 s/co (0.9 to 5,402.1 times higher than those before vaccination), the result indicated that a constant immune response was achieved under immuno-suppressive therapy. Even in the control group, three participants tested negative for residual antibody before the third inoculation, and four of the antibody-positive participants (27.7–24,054.0 s/co) lacked a booster effect after the third vaccination.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2023;63:145-151)

Key words: immune-mediated neuromuscular disease, immunosuppressive therapy, COVID-19, vaccination, antibody reaction
