

## 12. 高齢者施設におけるオミクロン株対応 COVID-19 ワクチン追加接種後の抗体応答に関する研究

○板持 雅恵 矢澤 俊輔 田村 恒介 谷 英樹 大石 和徳 (富山県衛生研究所)

### 【研究目的】

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の原因である SARS-CoV-2 は、変異を繰り返しながら世界中で流行している。我が国では、2021 年から武漢株対応のワクチン接種が導入され、重症化リスクを有する高齢者や高齢者施設職員は優先接種の対象となった。また、2022 年 9 月からは変異株であるオミクロン株 BA.1 または BA.4/BA.5 対応ワクチン接種が導入された。そこで、本研究では、高齢者施設の入所者と職員を対象として、オミクロン株対応ワクチン追加接種後の変異株に対する抗体応答および有害事象を解析し、ワクチンの安全性や有効性を検証した。

### 【研究の必要性】

我々は、これまで、高齢者施設におけるワクチン接種による抗体応答に関するコホート調査を実施し、3 回目ワクチン接種後の現在流行中のオミクロン株 BA.5 系統に対する中和抗体価が、80 歳～103 歳の超高齢者で顕著に低いことを報告してきた[1]。国内外を通じて、このような高齢者施設に居住する超高齢者におけるワクチン接種後のオミクロン系統に対する中和活性の報告は少ない。また、ワクチン接種後の重篤な有害事象は懸念事項であるため、ワクチンの安全性を評価することが重要である。そこで、本研究では、高齢者施設におけるオミクロン株対応ワクチン追加接種後の変異株に対する血中抗体および有害事象の発生頻度を解析し、今後のワクチン接種体制に資する情報を提供する。

### 【研究計画】

#### 方法：1. 対象

本研究は 2021 年 5 月に、富山県の 6 つの高齢者施設の 335 人の SARS-CoV-2 未感染のご協力者 (職員 194 人と入居者 141 人) を対象に開始した[1]。2023 年 5 月までに、111 人の参加者 (入居者 78 人と職員 33 人) が調査継続された。224 人の参加者が除外された理由は、調査継続の拒否、退職、5 回目のワクチン未接種、アンケート調査票の未提出、死亡などであった。参加者 111 人のうち、95 人は SARS-CoV-2 未感染であり、16 人は 2022 年 6 月から 2023 年 2 月までの BA.5 流行期間中にブレイクスルー感染 (BTI) した (表)。BTI は、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR)、SARS-CoV-2 のイムノクロマトグラフィ検査、または抗ヌクレオカプシドタンパク質 (N)-IgG の陽性結果に基づいた。本研究は富山県衛生研究所倫理審査委員会の承認を受けた (承認番号 R4-14)。すべての参加者またはその代諾者から文書による同意を得た。

表. 研究対象者の SARS-CoV-2 感染歴およびワクチン接種歴

	SARS-CoV-2未感染				SARS-CoV-2 BTI (BA.5流行期)				合計
	職員	入居者	小計	p-値 <sup>a</sup>	職員	入居者	小計	p-値 <sup>a</sup>	
研究対象者 (n)	26	69	95		7	9	16		111
女性 (%)	14 (54)	57 (83)	71 (75)	p<0.01	5 (71)	8 (89)	13 (81)	p=0.375	84(76)
年齢 (歳) 中央値 (IQR)	51 (43-59)	88 (82-92)	77 (66-91)	p<0.05	46 (41-53)	84 (82-86)	68 (51-85)	p<0.001	83(62-90)
ワクチン接種歴									
1回目1価武漢株 (BNT162b2)	26 (100%) <sup>b</sup>	69 (100%)	95 (100%)		7 (100%)	9 (100%)	16 (100%)		111 (100%)
2回目1価武漢株(BNT162b2)	26 (100%)	69 (100%)	95 (100%)		7 (100%)	9 (100%)	16 (100%)		111 (100%)
3回目1価武漢株(BNT162b2)	8 (30.8%)	16 (23.2%)	24 (25.3%)		0 (0%)	8 (88.9%)	8 (50.0%)		32 (28.8%)
1価武漢株(mRNA-1273)	18 (69.2%)	53 (76.8%)	71 (74.7%)		7 (100%)	1 (11.1%)	8 (50.0%)		79 (71.2%)
4回目1価武漢株(BNT162b2)	5 (19.2%)	3 (4.3%)	8 (8.4%)		1 (14.3%)	2 (22.2%)	3 (18.8%)		11 (9.9%)
1価武漢株(mRNA-1273)	21 (80.8%)	66 (95.7%)	87 (91.6%)		6 (85.7%)	7 (77.8%)	13 (81.3%)		100 (90.1%)
5回目2価武漢株/BA.1 (BNT162b2)	1 (3.8%)	21 (30.4%)	22 (23.2%)		0 (0%)	8 (88.9%)	8 (50.0%)		30 (27.0%)
2価武漢株/BA.4/BA.5 (BNT162b2)	24 (92.3%)	33 (47.8%)	57 (60.0%)		6 (85.7%)	1 (11.1%)	7 (43.8%)		64 (57.7%)
2価武漢株/BA.4/BA.5 (mRNA-1273)	1 (3.8%)	15 (21.7%)	16 (16.8%)		1 (14.3%)	0 (0%)	1 (6.3%)		17 (15.3%)

a, Mann-Whitney U testまたは $\chi^2$ 検定

b, 括弧内の数値は、それぞれの接種回におけるワクチン接種者の割合

## 2. 新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) に対する血中抗体価の測定

研究参加者からオミクロン対応ワクチン接種後 2 か月後に約 1mL 採血を行った。採血は研究グループの医師、看護師が担当する。対象者の血液を SARS-CoV-2 起源株、変異株 (オミクロン株 BA.4/BA.5、XBB.1.5) のスパイクタンパク質を外套したシュードタイプ水疱性口内炎ウイルスを用いた感染中和測定法で中和抗体の評価を行った[2]。また、血中の Receptor binding domain (RBD)-IgG 抗体価、および自然感染のバイオマーカーである抗 N-IgG 抗体価の測定も行った。

## 3. アンケート調査

研究参加者の性別、年齢、基礎疾患、COVID-19 罹患歴、ワクチン接種歴などの情報を収集した。ワクチン接種後 7 日間、局所の有害事象として、注射部位の痛み、発赤、腫れ、全身の有害事象として、発熱、疲労、頭痛、悪寒、嘔吐、下痢、筋肉痛、関節痛、アナフィラキシーショックの重症度をアンケート調査した。入居者でアンケートの記入が難しい方は、看護職員が情報収集した。有害事象の重症度は、FDA in US, Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials[3]に従って、それぞれ有害事象なし、軽度、中等度、重度、生命を脅かす可能性のある重篤度に分類した。

### 【実施内容・結果】

#### 1. 高齢者施設における COVID-19 ワクチン接種に関するコホート調査の流れ

高齢者施設の参加者 111 名 (入居者 78 名、スタッフ 33 名) のうち、95 名が SARS-CoV-2 未感染であったが、16 名が 2022 年 6 月から 2023 年 2 月までの BA.5 流行期間中にブレイクスルー感染 (BTI) した (表)。富山県では、オミクロン株 BA.5 による COVID-19 の流行が 2022 年 8 月から 2023 年 7 月にかけて発生した[4]。さらに、オミクロン株 XBB が 2023 年 4 月から 10 月にかけてみられた[4]。SARS-CoV-2 未感染の職員 26 名 (年齢中央値 51 歳) と入居者 69 名 (年

年齢中央値 88 歳)、計 95 名について、血中抗体価、および有害事象の発生率を評価した。

## 2. ワクチン接種前後の SARS-CoV-2 中和抗体価

入居者および職員における 5 回目接種 [オミクロン株対応 2 価ワクチン (武漢株/BA.1、武漢株/BA.4/BA.5)] 2 か月後の武漢株、オミクロン株 BA.1、BA.4/BA.5、XBB.1.5 に対する中和抗体価、抗 Receptor binding domain (RBD) IgG 価、および抗 nucleocapsid (N) -IgG を測定した。SARS-CoV-2 未感染者のうち、職員 1 名と入居者 21 名が、5 回目接種に二価 BA.1 対応ワクチンを接種し、職員 25 名と入居者 48 名が 5 回目接種に二価 BA.4/BA.5 対応ワクチンを接種した (図 1)。二価 BA.1 対応ワクチンを接種された職員 1 名と入居者 21 名については、対象者数が少なかつたため、武漢株、BA.4/BA.5、XBB.1.5 に対する抗 RBD IgG 抗体価と NTs については、職員と入居者の間の比較に関する統計解析ができなかつた。二価 BA.4/BA.5 対応ワクチンを接種された職員 25 名と入居者 48 名では、5 回目接種 2 か月後に、武漢株、BA.4/BA.5、XBB.1.5 に対する抗 RBD IgG 抗体価と中和抗体価を比較した。職員 25 名と入居者 48 名の間では、武漢株に対する抗 RBD IgG 価と中和抗体価に有意差は認められなかつたが、BA.4/BA.5 に対する中和抗体価は職員の方が入居者よりも有意に高かつた ( $p < 0.001$ )。5 回目接種 2 か月後における、XBB.1.5 に対する中和抗体価は職員、入居者ともに極めて低かつた。

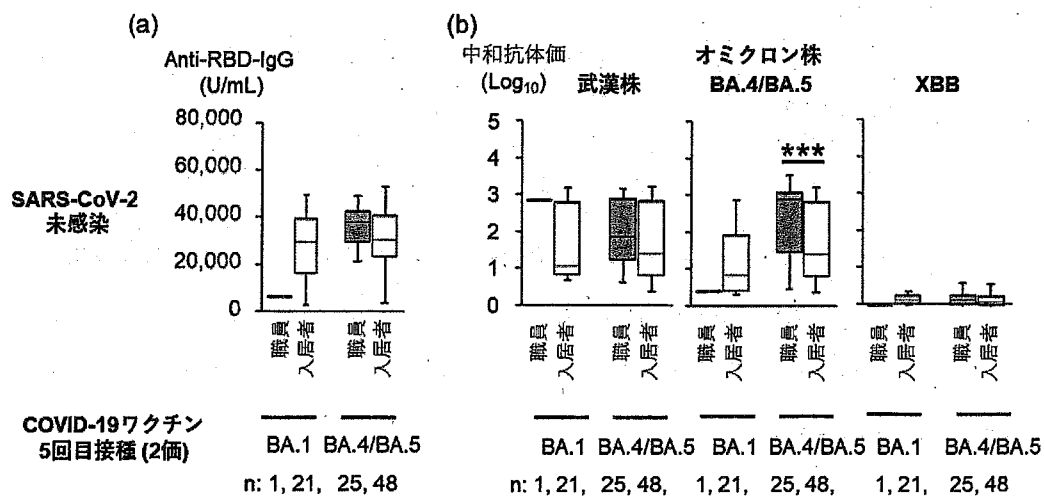


図 1. オミクロン株対応ワクチン (5 回目) 接種後の抗 RBD IgG 価および武漢株、BA. 4/BA. 5 変異株に対する中和抗体価

SARS-CoV-2 未感染の職員および入居者における抗 RBD IgG 価 (a) および中和抗体価 (b)。SARS-CoV-2 未感染の職員および入居者は、2 価武漢株/BA.1 対応ワクチン (それぞれ  $n=1$  と 21) または 2 価武漢株/BA.4/BA.5 ワクチン (それぞれ  $n=25$  と 48) を 5 回目接種に受けた。Mann-Whitney U 検定、\*\*\*、 $p < 0.001$ 。

## 3. ワクチン接種の安全性について

本調査では、ワクチン接種後にアナフィラキシー、心筋炎、心膜炎などの生命を脅かす可能性のある有害事象は報告されなかつた。重度の有害事象は、局所の発赤 (4.5%)、腫脹 (4.8%)、発熱 (8.3%) が、3 回目の接種後に職員にのみ発生した (図 2a)。入居者では、4 回目接種後 (16.1%)

と5回目接種後(13.2%)にそれぞれ16.1%、13.2%に発熱(軽度から中等度)がみられた(図2b)。職員における発赤、発熱、倦怠感、頭痛の発生率は、ワクチン接種回によって大きく異なった。同様に、入居者における発熱の発生率は、ワクチン接種回によって大きく異なった。有害事象の発生率は、1回目接種から5回目接種のすべてで、職員と比較して入居者の方が有意に低かった( $p < 0.05$ ) (図2a、2b、2c)。職員にみられた有害事象では注射部位の痛みが84.6~92.3%と最も頻繁であったが、入居者では0~6.8%とほとんど見られなかった。

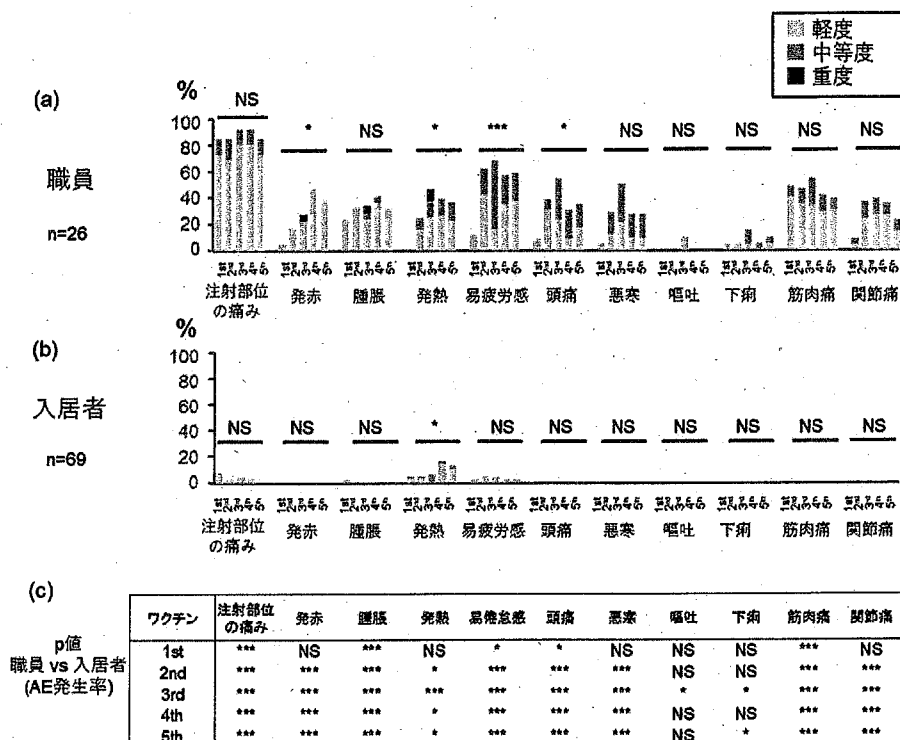


図2. ワクチン接種後の SARS-CoV-2 未感染の職員と入居者の有害事象発生率

SARS-CoV-2未接種の職員 (n=26) (a) と入居者 (n=69) (b) のワクチン接種量ごとの有害事象発生率を $\chi^2$ 検定で比較した。薄い灰色、中間の灰色、または黒いバーは、軽度、中等度、または重度の有害事象例を示す。職員と入居者間の有害事象発生率を比較するための $\chi^2$ 検定のp値を(c)に示す。\*\*\*、 $p < 0.001$ 、\*、 $p < 0.05$ 。

### 【考察と今後の課題】

本研究では、二価 BA.4/BA.5 mRNA ワクチンの5回目のブースター接種後、BA.4/BA.5 に対する中和抗体価は入居者と比較して職員で有意に高かったが、入居者と職員の間で抗 RBD IgG 価と武漢株に対する中和抗体価に有意差は見られなかったことがわかった。これは、職員の年齢(平均:48歳、IQR:43~59歳、n=25)が入居者の年齢(平均88歳、IQR:82~92歳、n=48)よりも有意に若いことや( $p < 0.001$ )、入所者のフレイルが影響している可能性が考えられた。また、入居者、職員ともに、BA.4/BA.5 適応の二価ワクチン接種後には XBB に対する中和抗体価は極めて低かった。我が国では、高齢者における1回目から3回目の1価武漢株対応ワクチンの接種率は90%を超えているが、オミクロン XBB.1.5 対応ワクチンの接種率は2024年3月末時点で、比較的低い(約53.7%)ことが報告されている[5]。このワクチンは65歳以上の人々の

COVID-19による入院リスクを76.1%減少させたと報告されているため[6]、高齢者の感染予防と重症化予防のために、変異株対応ワクチンの接種の勧奨が望まれる。また、本研究では、1回目から5回目のワクチン接種後、生命を脅かす可能性のある有害事象は、入居者、職員ともにみられなかった。また、入居者では、重度の有害事象はみられず、ほとんどの有害事象の発生率が職員と比較して有意に低いことが明らかになった。これらのことから、入居者におけるワクチン接種の安全性は高いと考えられた。我が国では主に高齢者を対象にオミクロン株 JN.1 対応ワクチンの定期接種が2024年10月から開始予定である。今後も、集団免疫の状況や、流行株とワクチン株との抗原性の違い、およびワクチン効果について監視することが重要と考えられる。

#### 【参考文献】

1. Itamochi, M. et al. Neutralization of Omicron subvariants BA.1 and BA.5 by a booster dose of COVID-19 mRNA vaccine in a Japanese nursing home cohort. *Vaccine* 41, 2234-2242 (2023).
2. Tani, H. et al. Evaluation of SARS-CoV-2 neutralizing antibodies using a vesicular stomatitis virus possessing SARS-CoV-2 spike protein. *Virol. J.* 18, 16 (2021).
3. Food and Drug Administration in US. Toxicity grading scale for healthy adult and adolescent volunteers enrolled in preventive vaccine clinical trials, (2005). <https://www.fda.gov/media/73679/download> HP
4. 富山県衛生研究所. 新型コロナウイルスゲノム解析検査状況. (2024). <https://www.pref.toyama.jp/1279/kurashi/kenkou/kenkou/1279/department/department2/genomukaiseki.html>
5. The vaccination rates of COVID-19 vaccine. The cabinet of Japan, (2024). [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/kenkou/kekkaku-kansen/shou/yobou-sesshu/syukeihou\\_00002.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekkaku-kansen/shou/yobou-sesshu/syukeihou_00002.html).
6. Hansen, C. H. et al. Short-term effectiveness of the XBB.1.5 updated COVID-19 vaccine against hospitalisation in Denmark: a national cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 24, e73-e74 (2024).

#### 【経費使途明細】

使 途	金 額
(消耗品費)	
リサーチプラス Move It, 6チャンネル 30-300 $\mu$ L	216,920 円
上記1点の振込手数料	550 円
WSC-2610 MyMiniBLOCK	60,285 円
2本×50mL C.T用ブロック (WSC-2610/15)G	15,666 円
研究記録用ノート A4 80枚入 ノーLB208SN ×3	6,048 円
上記3点の振込手数料	550 円
合 計	300,019 円
大同生命厚生事業団助成金	300,000 円
利息	19 円