

13. 新型コロナウイルスワクチン接種後の水痘・帯状疱疹ウイルス抗体価に関する研究

○谷 英樹、板持雅恵、矢澤俊輔、佐賀由美子、鳶田嵩久、福山 圭、大石和徳（富山県衛生研究所）

【研究の必要性と目的】

COVID-19 mRNA ワクチンは強力な免疫応答を誘導するが [1, 2] , 全国規模の集団ワクチン接種では、ワクチン接種が心筋炎、リンパ節炎、虫垂炎、帯状疱疹（HZ）感染のリスク上昇と関連することが報告されている [3] . HZ は、神経節に残存する水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）の再活性化によって引き起こされる。この再活性化は、一次感染から一定の間隔をおいて起こり、免疫不全や加齢による細胞性免疫の低下が引き金となる [4] .

ある大規模コホート研究では、平均年齢 55 歳の成人において、COVID-19 mRNA ワクチン 2 回接種後 2 ヶ月以内の HZ 発症率が有意に高かったことが報告されている [5] . 別の大規模コホート研究でも、50 歳以上の成人において COVID-19 mRNA ワクチン 2 回接種後に HZ のリスクが増加する可能性が示唆された [6] . 対照的に、研究参加者の 95.8% が mRNA ワクチンを接種し、自己管理リスク間隔デザインを用いた大規模コホート研究では、調整後、COVID-19 ワクチン接種は HZ のリスク上昇と関連しなかったと報告している [7] . 別のコホート研究でも、平均年齢 55 歳の成人において mRNA COVID-19 ワクチン接種と HZ の増加率との間に関連はないと報告されている [8] . したがって、mRNA COVID-19 ワクチン接種と HZ のリスク増加との関連については議論の余地がある。

我々はこれまでに、老人ホームのコホートにおいて、入所者と職員における COVID-19 mRNA ワクチン接種前後の重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2（SARS-CoV-2）に対する抗体反応を調べたてきた [9] . 本研究では、COVID-19 mRNA ワクチン接種が、前回の研究で採取された入所者および職員の保存血清中の VZV または麻疹ウイルス特異的 IgG 力価に影響を及ぼすかどうかを明らかにすることを目的に解析を行なった。

【方法】

(1) 対象

調査対象期間：2021 年 5 月から 2022 年 9 月

研究参加者：富山県内の 2 か所の高齢者施設における SARS-CoV-2 未感染者 46 名

うち、入居者は 24 名 [年齢中央値：89 歳（IQR: 82-95）、範囲：74～100 歳、男性 1 名、女性 23 名]、施設職員は 22 名 [年齢中央値：43 歳（IQR: 25-56）、範囲：20～69 歳、男性 6 名、女性 16 名] であった。参加者の基礎疾患は、入居者では高血圧が 10 名、糖尿病が 7 名、職員では高血圧が 2 名みられた。

水痘・帯状疱疹罹患歴およびワクチン接種歴は、アンケート調査および施設への聞き取

りにより行った。その結果、調査期間中に、帯状疱疹発症者はみられなかった。

参加者のワクチン接種日および採血日は既報のとおりである[9]。すべての参加者は、2021年5月から7月にかけて、初回シリーズのワクチンとして BNT162b2 ワクチンを2回接種された。3回目接種は、2022年1月から3月にかけて22名が BNT162b2 ワクチンを、25名が mRNA-1273 ワクチンを接種された。採血は、ワクチン接種前の2021年5月、2回目接種2か月後および5か月後の2021年8月から9月、2021年11月から12月にそれぞれ実施した。また、3回目接種1～2か月後および5か月後の2022年4月から5月、2022年9月に、それぞれ採血した。

(2) 水痘・帯状疱疹ウイルス抗体価の測定

水痘・帯状疱疹ウイルスに対する抗体価は、ELISA 法により IgG 価の評価を行った(Denka Seiken, Tokyo, Japan)。また、対照として、麻疹ウイルス (MV) に対する IgG 価も測定した(Denka Seiken)。

(3) 統計解析

対数変換した IgG 価について、危険率 5%未満を有意とし、IBM SPSS Statistics 27.0 (IBM) を用いて検定を行った。ノンパラメトリック検定の群間比較には、Wilcoxon signed-rank 検定を用いた。

(4) 倫理審査

調査の実施に際し、富山県衛生研究所倫理審査委員会により承認を受け(承認番号 R5-16)、ヘルシンキ宣言に従った。研究対象者または代諾者には、本調査への協力について、文書により同意を得た。

【実施内容・結果】

ワクチン接種前後の VZV IgG 価

帯状疱疹未発症の入居者における幾何平均 VZV IgG 価は、COVID-19 ワクチン接種前には 1,017 IU/mL であり、2 回接種 2 か月後に 784 IU/mL に減少したものの、2 回接種 5 か月後に 1,185 IU/mL に回復し、3 回接種 2 か月後に再び 865 IU/mL に低下し、3 回接種 5 か月後では 819 IU/mL と低いままであった (n=24, Wilcoxon signed rank test, $p<0.05$) (図 1A)。帯状疱疹未発症の職員における幾何平均 VZV IgG 価は、COVID-19 ワクチン接種前、2 回目接種 2 か月後、5 か月後、3 回目接種 2 か月後、5 か月後にはそれぞれ 715, 689, 762, 735, 707 IU/mL であり、接種前後で有意な差はみられなかった (n=22, Wilcoxon signed rank test) (図 1B)。

ワクチン接種前後の MV IgG 価

帯状疱疹未発症の入居者における幾何平均の MV IgG 価は、COVID-19 ワクチン接種前には 1,075 IU/mL であり、2 回接種 2 か月後に 830 IU/mL に減少し、2 回接種 5 か月後に 1,031 IU/mL に回復したものの、3 回接種 2 か月後および 5 か月後にはそれぞれ 883 IU/mL, 841 IU/mL と接種前と比較して低かった (n=24, Wilcoxon signed rank test, $p<0.05$) (図 2A)。帯状疱疹未発症の職員における幾何平均の MV IgG 価は、COVID-19 ワクチン接種前、2 回

目接種 2 か月後, 5 か月後, 3 回目接種 2 か月後, 5 か月後で, 有意な差はみられなかった (n=22, Wilcoxon signed rank test) (図 2B).

【考察と今後の課題】

今回の調査では, 高齢 (74~100 歳) の入居者において, COVID-19 ワクチン 2 回目接種, および 3 回目接種後に, VZV IgG 価が減少することが示された. このことは, およそ 70 歳代以上の高齢者においては, COVID-19 ワクチン接種による VZV IgG 価の減少が带状疱疹発症のリスクになり得ることを示唆する. しかしながら, 抗体価の減少は, 有意ではあるものの 2 倍以内の値であり, 軽度である. さらに, 2 回目接種 2 か月後に一旦減少した VZV IgG 価は, 2 回目接種 5 か月後には上昇し, 接種前の値に戻ったことから, VZV IgG 価の減少は一時的なものであると考えられた.

一方, 比較的若齢の職員 (20~69 歳) では, COVID-19 ワクチン接種後に VZV IgG 価の変動はみられなかった. Kozawa らは, 28~60 歳の 24 名の健康な health care worker において, 接種前, 1 回目接種 2 週間後, 2 回目接種 2 週間後の VZV, 麻疹などの IgG 価は変動しないことを報告している [10]. 若齢~中年の年齢層において, COVID-19 ワクチン後に VZV IgG 価や MV IgG 価が増減しないことは, 我々の調査結果と一致する.

本研究では, 対照実験として麻疹ウイルスに対する抗体価についても検証した. 麻疹ウイルス IgG 価においても若齢~中年の年齢層では抗体価の変動は見られなかったが, 高齢者では 2 回接種 2 か月後には一時的な抗体価の減少が見られた. ただ, 3 回目接種 2 か月後では VZV IgG 価とは異なり抗体価の有意な減少は見られなかった理由については不明である. 4 回目接種以降の検体での継続的な抗体価の変動について検証が必要かと思われる.

また, COVID-19 ワクチン後の SARS-CoV-2 RBD-IgG 価 [11]と VZV IgG 価との間で相関はみられなかった (Spearman の相関係数, 带状疱疹および COVID-19 未発症者 n=46) ため, ワクチン接種後の VZV 抗体価の変動は, SARS-CoV-2 RBD IgG 価の上昇とは関連がないものと考えられた (データ示さず).

VZV の再活性化は, 薬物治療, 高齢, 免疫抑制, ストレス等により発生し, その発症機序には, 細胞性免疫が深く関与することが知られている [11]. COVID-19 ワクチン接種後に, SARS-CoV-2 特異的な CD4 および CD8 T 細胞が大幅に増加することや, NF- κ B シグナリングの上昇, classic monocyte contents の上昇, IFN- γ 量の変化が起こることが示されており [12, 13], COVID-19 ワクチン接種時にナイーブ CD8+細胞が大量に移行した後, 水痘带状疱疹ウイルス特異的 CD8+細胞は VZV の潜伏状態を保持できないことがワクチンに関連した带状疱疹発症の機序として推測されている [14]. また, Toll-like receptor 発現の変化が, I 型インターフェロンおよび炎症誘発性サイトカインを増強させ, 水痘带状疱疹ウイルスの再活性化をもたらすことから [15], これらが, VZV IgG 価の変動に影響を及ぼした可能性が考えられる. しかしながら, 今回の我々の報告では, T cell-mediated immunity について解析できなかった. また, 高齢者のみで VZV IgG 抗体価が変動し, 若齢~中年の年齢層では VZV IgG 価が増減しなかった理由は不明である. 带状疱疹は, 年齢が高くなるとともに発

症リスクが高くなることと何らかの因果関係があるかもしれない。本調査において研究期間中に帯状疱疹を発症した 1 名は、発症後に IgG 価の顕著な上昇がみられ、その後、IgG 価は漸減した。ワクチン接種後の VZV に対する IgG 価の一時的な減少が帯状疱疹発症に及ぼす影響に関して、さらなる調査が必要であると考えられる。

【謝辞】

本研究にご協力いただいた高齢者施設の皆様、富山市医師会等、関係各位に深くお礼申し上げます。本研究は、大同生命厚生事業団（Grant No. 2024-13）、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）（Grant No. JP22fk0108628）の助成を得て実施しました。

【参考文献】

1. Polack, F. P. et al., N Engl J Med 2020, 383, (27), 2603-2615.
2. Sahin, U. et al., Nature 2020, 586, (7830), 594-599.
3. Barda, N. et al., N Engl J Med 2021, 385, (12), 1078-1090.
4. Levin, M. J. et al., J Infect Dis 2003, 188, (9), 1336-44.
5. Hertel, M. et al., J Eur Acad Dermatol Venereol 2022, 36, (8), 1342-1348.
6. Florea, A. et al., Expert Rev Vaccines 2023, 22, (1), 643-649.
7. Akpandak, I. et al., JAMA Netw Open 2022, 5, (11), e2242240.
8. Birabaharan, M.; Kaelber, D. C.; Karris, M. Y., J Am Acad Dermatol 2022, 87, (3), 649-651.
9. Itamochi, M. et al., Vaccine 2023, 41, (13), 2234-2242.
10. Kozawa, K. et al., J Med Virol 2022, 94, (10), 4583-4585.
11. Mahalingam, R. et al., Viruses 2019, 11, (6).
12. Takano, T. et al., Cell Rep Med 2022, 3, (5), 100631.
13. Arunachalam, P. S. et al., Nature 2021, 596, (7872), 410-416.
14. Vallianou, N. G. et al., Metabol Open 2022, 13, 100171.
15. Chen, W. et al., J Pain Res 2023, 16, 1581-1594.

図 1. 帯状疱疹未発症の入居者（A）および職員（B）におけるワクチン 2 回目と 3 回目の投与後 2 か月と 5 か月の VZV IgG 価。すべての入居者および職員は、3 回目接種に 1 価武漢株対応の mRNA ワクチン接種された。Wilcoxon signed-rank 検定，入居者 n=24，職員 n=22。**, p <0.01; *, p <0.05; NS, 有意差なし.略語： GMT, 幾何平均抗体価；VZV, 水痘・帯状疱疹ウイルス

図 2. 帯状疱疹未発症の入居者（A）および職員（B）におけるワクチン 2 回目と 3 回目の投与後 2 か月と 5 か月の麻疹 IgG 価。すべての入居者および職員は、3 回目接種に 1 価武漢株対応の mRNA ワクチン接種された。Wilcoxon signed-rank 検定，入居者 n=24，職員 n=22。**, p <0.01; *, p <0.05; NS, 有意差なし.略語： GMT, 幾何平均抗体価；MV, 麻疹ウイルス

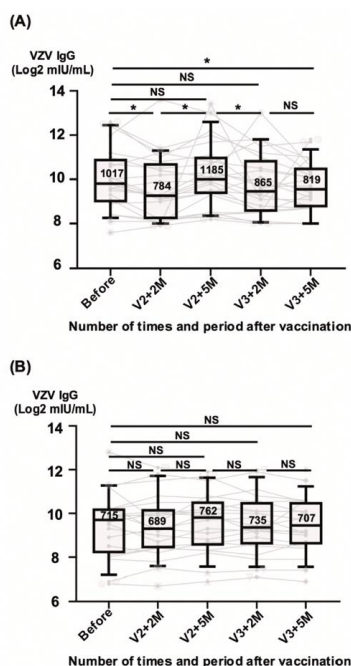


図 1.

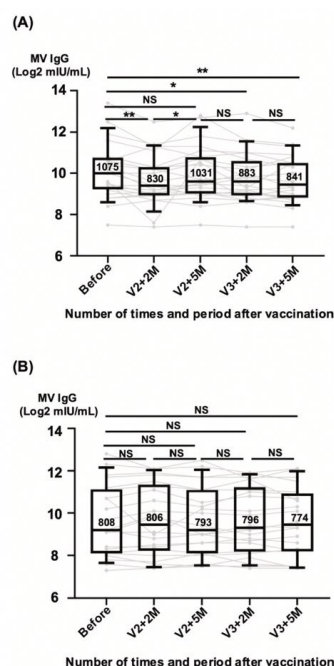


図 2.

【成果発表】

板持雅恵、矢澤俊輔、佐賀由美子、畠田嵩久、福山圭、大石和徳、谷 英樹：COVID-19 ワクチン接種後の高齢者における水痘・帯状疱疹ウイルス IgG 価の変動、第 28 回日本ワクチン学会／第 65 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会、令和 6 年 10 月 26-27 日

Masae Itamochi, Shunsuke Yazawa, Yumiko Saga, Takahisa Shimada, Kei Fukuyama, Kazunori Oishi, Hideki Tani. A transient reduction of the varicella-zoster virus-specific immunoglobulin G level after vaccination against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with an mRNA vaccine in nursing home residents, but not staff. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 31:102637, 2025.

【経費使途明細】

使 途	金 額
ウイルス抗体 EIA「生検」水痘 IgG 48 回用【4 個】	140,800 円
詰め替え滅菌チップ イクリプス mini 200 μ L (96 本×5 段×10 パック入)【5 個】	136,400 円
フリーズボックス 147×147×53 mm IFB-CN 1 ヶ (10 個入り)【2 個】	12,200 円
フリーズボックス 77×147×53 mm IFB-AN 1 ヶ (10 個入り)【2 個】	10,896 円
合 計 (利息分を含む)	300,296 円
大同生命厚生事業団助成金	300,000 円