

(抜粋・要約)

#### ◇背景

BNT162b2 mRNAワクチン(ファイザー社/ビオンテック社)は、2020年後半にイスラエルで使用が開始されて以来、SARS-CoV-2によるCOVID-19の発症予防に高い有効性が示され、また、無症候性感染およびそれによる感染伝播も防止することが示されている。しかし、ワクチン接種完了者に、ブレイクスルー感染が報告されている。この感染の特徴を明らかにし、ワクチンによる防御能と感染性との相関性を調査するため、医療従事者を対象に前向きコホート研究を実施した。

#### ◇方法

##### ◇セッティング, 研究デザイン, 対象集団

イスラエル最大の医療センター(ラマト・ガン市のシバ・メディカルセンター, 医療従事者12,586人が勤務)において、2020年12月19日～2021年4月28日<sup>A</sup>に、センター職員の計91%がBNT162b2ワクチンの2回接種を受けた。有症状(軽症も含む)かまたは感染者に濃厚接触した医療従事者を対象として疫学調査, RT-PCRの複数回検査, 抗原迅速診断検査(Ag-RDT), SARS-CoV-2抗体検査, およびゲノム配列決定を行い、ブレイクスルー感染<sup>B</sup>(症例)を特定した。ブレイクスルー症例1人に対して4～5人の非感染者(対照)を、性別、年齢、BNT162b2ワクチンの2回目接種から抗体検査までの日数、および免疫抑制状態に関しマッチングさせて無作為に選び、症例対照解析を行った。

##### ◇評価項目

感染周辺期<sup>C</sup>の中和抗体価と、ワクチン接種後の初期に得られた中和抗体価のピーク値、および両時点でのSARS-CoV-2に対するS特異的IgG抗体価を比較し、ブレイクスルー感染との相関性を、症例対照解析にもとづき評価した。症例と対照の幾何平均力価(GMT)とその比(症例のGMTを対照のGMTで割ったもの)を算定し、また感染力(ウイルス量)については、中和抗体価とN遺伝子のサイクル閾値(Ct)<sup>D</sup>との相関性を評価した。

#### ◇結果

##### ◇ブレイクスルー感染

ワクチン2回接種済みの医療従事者11,453人のうち1497人(13.1%)が調査期間中にRT-PCR検査を受け、そのうち39人にブレイクスルー感染が検出された(検査陽性率2.6%)。ブレイクスルー感染例39人の内訳は、看護職

<sup>A</sup> この間、イスラエルでは最大規模のCOVID-19パンデミック第3波が発生して、2021年1月14日にピークに達し、1日平均8424件の症例が報告されていた。

<sup>B</sup> 2回目のBNT162b2接種後11日目以降にRT-PCRによりSARS-CoV-2が検出され、かつ2回目接種後の6日間に明白な曝露もしくは症状が報告されていなかった場合と定義。

<sup>C</sup> RT-PCR検査でSARS-CoV-2が検出される前の1週間。診断日を含む。

<sup>D</sup> threshold cycle: 高Ct値はウイルスRNAのコピー数が少ない(すなわちウイルス量が少ない)ことを表す。

員18人(46%), 管理・保守業務従事者10人(26%), コメディカルスタッフ6人(15%), 医師5人(13%)であった。感染した職員39人の平均年齢は42歳, 女性が多く(64%), 2回目のワクチン接種からSARS-CoV-2検出までの日数の中央値は39(範囲[11~102])日であった。併存疾患として免疫抑制のあった感染者は1人(3%)であった。感染源に関するデータが得られた患者37人全員について, ワクチン非接種者が感染源であると考えられた。ブレイクスルー症例の多くは軽症[26人(67%)]または無症状[13人(33%)]で, 入院を要した感染者はいなかったが, 19%では症状が6週間以上持続した。10人(26%)は, 全期間を通じて低ウイルス量(Ct値>30)であり, このうち6人はボーダーライン判定(Ct値>35)であった。

#### ◇検証試験と二次感染

感染症例から採取した検体に対してRT-PCRを複数回実施し, 結果を検証した。症例患者39人のうち29人(74%)が感染周辺期のいずれかの時点で高ウイルス量(Ct値<30)を示したが, このうち同時に実施されたAg-RDTで陽性となったのは17人(59%)に過ぎなかった。また, 疫学調査によると, これらブレイクスルー感染からの二次感染は検出されなかった。

VOC<sup>E</sup>検査をした33の臨床分離株のうち, 28株(85%)がB.1.1.7(アルファ)変異株と同定された。本試験の時点では, B.1.1.7変異株はイスラエルで最も広くみられる変異株であり, SARS-CoV-2分離株の最大94.5%を占めていた。本研究終了後, 世界の多くの国と同様に, イスラエルでもデルタ変異株による患者が急増した。

感染後のN特異的IgG抗体に関するデータは, 症例22人について, RT-PCRで初の陽性を示した後のDay-8~72に得られた。このうち4人(18%)はN特異的IgG抗体陰性で, 免疫応答がみられなかった。この4人のうち, 2人は無症状(Ct値32および35), 1人は診断後のDay-10に血清学的検査のみを受け, 1人は免疫抑制状態であった。

#### ◇症例対照解析

ブレイクスルー感染のうち22例(56%)は, 感染周辺期の中和抗体検査結果が入手可能であった。ブレイクスルー症例22人とマッチング対照104人を症例対照解析に含めた。

感染周辺期の中和抗体価のGMTは, 症例[192.8(95%CI[67.6~549.8])]では対照[533.7(95%CI[408.1~698.0])]よりも低かった[中和抗体価の比, 0.361(95%CI[0.165~0.787])]。感染周辺期の中和抗体価が高値であったことと低感染力(高Ct値)には関連がみられた(回帰直線の傾き171.2;95%CI[62.9~279.4])。

2回目のワクチン接種後1カ月以内に中和抗体のピーク値が得られたのは, ブレイクスルー症例のうち12例のみであった。ピーク中和抗体予測値は, 症例12例では152.2(95%CI[30.5~759.3]), 対照56例では1027.5(95%CI[761.6~1386.2])であり, その比は0.148(95%CI[0.040~0.548])であった。

#### ◇結論

ワクチン接種済みの医療従事者では, SARS-CoV-2によるブレイクスルー感染の発生は感染周辺期の中和抗体価と関連していた。持続的な症状が発現することもあったが, 多くのブレイクスルー感染は, 軽症または無症状であった。

<sup>E</sup> variant of concern (懸念される変異株)