

(抜粋・要約)

◇背景

COVID-19に対するワクチン接種により、多くの人では防御能の高い免疫応答が誘導される。一部の国では、それまでの行動制限から、ワクチン接種を済ませた成人が多数を占める集団内ではSARS-CoV-2伝播を許容する方針に転換したため、ワクチン接種で十分な免疫応答が得られなかった脆弱な患者集団で罹患率および死亡率がかなり高まる可能性が出てきた。このような患者集団を特定し、最適な医療上の助言やワクチン接種戦略を実施することが急務となっている。

外来血液透析患者は、特に脆弱な集団である。COVID-19パンデミックの第一波(2020年3月1日～8月30日)では、英国のRenal Registryに、外来透析患者の症例が4666例、死亡が1373例報告されており、致死率は29%であった。英国では、これらの患者は臨床的に極めて脆弱な患者として対応されていたものの、生命維持のために通院による血液透析が必須であり、感染から完全には身を守ることができなかった。また、透析装置を介した感染症例が、ウイルス臨床分離株の遺伝子配列決定によって明らかにされている。

血液透析を必要とする患者では、ワクチンの反応性が大幅に低下する。例えば、B型肝炎のサブユニットワクチンは、この患者グループ向けに抗原量を増やすために製剤処方の変更が必要であった。自然感染後に抗SARS-CoV-2抗体が減衰することは知られていることから、mRNAまたはアデノウイルスベクターを用いたCOVID-19ワクチンがこの集団に臨床的防御を提供できるか、またどの程度の期間防御が持続するかは不明確である。

英国では、Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI)の規定による優先グループ4^Aの一環として、外来透析患者の多くが担当医によりワクチン接種を受けているため、この高リスク集団でのワクチン接種は迅速に行われている。英国で承認されたワクチンの第III相試験では、この特定の患者グループが除外されていたか、または腎疾患を有する参加者から成るサブグループの解析結果についての報告がされていなかった。外来透析患者における抗スパイク(抗S)抗体の動態についての報告はあるが、目下蔓延中の懸念される変異株(VOC^B)に対する中和抗体(nAbs)のレベル(防御能と重要な血清学的相関関係があるとして着目されている)に関する報告は未だ少ない。

外来透析患者において、BNT162b2(ファイザー社/ビオンテック社)またはAZD1222(オックスフォード大学/アストラゼネカ社)のワクチン接種後に誘導される中和抗体を評価するため、本研究では英国内の血液透析患者から成るメタコホートからデータを選択・収集した。この多施設共同コホート研究により、事前に規定した注目すべきコホート間でワクチン接種後の抗体応答を比較した。本研究では、野生型ウイルス、D614G変異株、アルファ株(B.1.1.7)、ベータ株(B.1.351)、デルタ株(B.1.617.2)に対し、ハイスループットのライブウイルス中和アッセイを用いた。BNT162b2とAZD1222とで誘導される中和抗体に差はないという仮説を検証した本研究の、第一回の中間解析結果を報告する。

^A priority group 4

^B variant of concern

◇方法

患者178人を対象として、ワクチン接種前、初回接種後28 (IQR[26~35]) 日目(中央値)、2回目接種後33 (IQR[26~48]) 日目(中央値)に血清を採取した。研究対象とした3施設(オックスフォード、レスター、ロイヤル・フリー病院)間でワクチン使用状況には相違があったが^c、AZD1222接種者とBNT162b2接種者の間で、年齢(中央値63.2歳 vs 63.1歳)、性別(女性34.0% vs 38.1%)、民族、糖尿病の有無、免疫抑制状態に有意な差はなかった。ワクチン接種前に血清ナイブ^dであった患者(n=108)に焦点を当て、AZD1222またはBNT162b2のいずれかを2回接種した33日後に中和抗体反応を評価した。

◇結果

BNT162b2は、5つの株すべてに対して中和抗体価(nAbT)を誘導した[50%阻害に必要なnAbT濃度の中央値(IC₅₀)は、野生型に対して582、D614Gに対して327、アルファ株に対して174、ベータ株に対して136、デルタ株に対して267]。AZD1222に対する反応は、BNT162b2と比較して著しく低下しており、アルファ株(1/4以下に減少、検出限界以下)、ベータ株(1/3以下に減少、検出限界以下)、デルタ株(1/6以下に減少、定量範囲外)の各変異株による重症化に対する防御能に達していない可能性がある。感染歴のある患者を対象とした解析では、AZD1222とBNT162b2との差は小さく、AZD1222はすべての株でnAbT IC₅₀の中央値が150を超えており、特定の条件下でのアデノウイルスベクターワクチンの有用性が示唆された。

血清ナイブの血液透析患者と健康な人との間で中和抗体反応を比較した結果、コホート間の年齢差にもかかわらず、患者と健康なボランティア(いずれも感染歴なし)は、mRNAワクチンに対して同等の反応を示した。予想された通り、血液透析患者ではAZD1222に対する反応が弱かった。

血液透析患者においては、BNT162b2はすべての変異株に対してnAbTを誘導することができることから、ワクチン反応の他の側面について評価した。BNT162b2に対する反応は、高齢者グループ(65歳以上または65歳未満に分類)では低下していたが、AZD1222の反応は低抗体価であったため、この点は識別できなかった。また、BNT162b2に対する反応では性別による影響がみられたが、AZD1222に対する反応ではみられなかった。糖尿病による層別では影響はみられず、免疫抑制状態の患者では予想された通り反応が弱かった。

◇考察

英国全体のコホートの一部を対象としたこの中間報告から、いくつかの結論が得られた。まず、mRNA ワクチンは血液透析患者と健康な対照者で同等の中和抗体価を誘導する。第二に、既感染者では、いずれかのワクチンを2回接種することで抗体免疫が強化される。この結論の注意点は、第一波で感染した人について生存者バイアスが存在することである。第三に、血清ナイブな人に AZD1222 のみを接種した場合、世界中で主流となっているデルタ株を含むすべての VOC に対して最適な nAbT が得られない。第四に、既感染の血液透析患者の割合が非常に高いため、疫学的パラメータのみではワクチンの有効性を明確に計算できない可能性がある。全体として、今回のデータから、高リスク集団におけるワクチンの反応を評価する同様の研究が緊急に必要であることが明確となった。

^c 2 施設では主として AZD1222 を接種、1 施設では主として BNT162b2 を接種していた。

^d (1) ELISA 法により抗 S IgG が検出されなかった、(2) 初回接種後の PCR 検査で陽性ではなかった、(3) ベースライン時に、野生型 SARS-CoV-2 と D614G スパイク変異のある SARS-CoV-2 のいずれに対する中和抗体も検出されなかった