

(抜粋・要約)

ワクチン接種後のSARS-CoV-2ブレイクスルー感染の報告が増えているが、これはワクチン誘導抗体のレベルが低下するためと考えられる。さらに新規感染症例の多くは、ワクチン誘導抗体への感受性が低下した新たなVOC^A(懸念される変異株)によるものであった。これまでの研究は、標準的な方法によるワクチン接種後の抗体レベルにもとづき、ブレイクスルー感染率を評価することに重点を置いてきた。本研究では、ブレイクスルー感染後の抗体レベルと変異株に対する交差中和活性を評価した。

◇方法

ワクチン接種を完了し、その後PCR検査陽性にもとづきSARS-CoV-2ブレイクスルー感染と診断された医療従事者を、2021年1月31日～8月18日にオレゴン健康科学大学で順次登録した。ヌクレオカプシド(NC)抗体検査で陰性を示し、以前の感染歴がない者のみを組み入れた。対照は、ブレイクスルー感染のないワクチン接種完了者とし、性別、年齢、ワクチン接種間隔、直近の抗原曝露(ブレイクスルー感染者はPCR検査確定、対照者は最後のワクチン接種)から採血までの時間をブレイクスルー感染例とマッチングさせた。SARS-CoV-2変異株の同定は、完全長ウイルスゲノム塩基配列決定により行った。ELISAにより、SARS-CoV-2スパイク受容体結合ドメインに特異的なIgG、IgA、IgM抗体の50%効果濃度(EC₅₀)として血清抗体価を測定した。フォーカス減少法による50%中和試験(FRNT₅₀)^Bで、SARS-CoV-2オリジナル株(WA1株)およびVOC(アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ)分離株に対するSARS-CoV-2生ウイルスの血清中和抗体価を測定した。ブレイクスルー感染例および対照の血清について中央値を算出し、マッチングした2群間におけるWilcoxon符号順位検定(Holm-Šidák法で補正)で比較した。デルタ株に対する中和能については、デルタ株ブレイクスルー感染例、非デルタ株ブレイクスルー感染例(いずれも配列確定済み)、および対照でのデルタ株とWA1株に対する中和抗体価を、Kruskal-Wallis検定(Dunn法で補正)で比較して明らかにした。両側 $p < 0.05$ を統計的有意とした。

◇結果

ブレイクスルー感染例26人に対して対照26人をマッチングさせた。ブレイクスルー感染群は平均年齢38歳、20人(77%)が女性、24人(92%)がBNT162b2(ファイザー社/ビオンテック社製)ワクチン接種者であり、PCR検査日から中央値28日後および最終接種から213.5日後にサンプルを採取し、21人(81%)が軽症者であった。対照群は平均年齢39歳、21人(81%)が女性、26人(100%)がBNT162b2ワクチン接種者であり、最終接種から中央値28日後にサンプルを採取した。ブレイクスルー感染群では受容体結合ドメイン特異的免疫グロブリンの総量が増加し、EC₅₀の中央値は2,152[95%信頼区間(CI)[961~3,596]]であり、それに対し対照群では668(95%CI[473~892])

^A variant of concern

^B 50% focus reduction neutralisation test

であった(増加率322%; $p<0.001$)。血清抗体価の中央値は、IgGとIgAの両方で上昇した。例えば、IgAのEC₅₀の中央値は、ブレイクスルー感染群では120(95%CI[44~246])であったのに対し、対照群では24(95%CI[24~24])であった(増加率502%; $p<0.001$)。IgMについては両群間に有意差はみられなかった。

配列が確定したブレイクスルー感染群のうち、10例がデルタ株感染、9例が非デルタ株感染であった。WA1株に対するFRNT₅₀の中央値は、ブレイクスルー感染群で4,646(95%CI[2,283~7,053])、対照群で489(95%CI[272~822])であった(増加率950%; $p<0.001$)。デルタ株に対するFRNT₅₀の中央値は、ブレイクスルー感染群で2,482(95%CI[1,072~4,923])、対照群で243(95%CI[118~336])であった(増加率1,021%; $p<0.001$)。各参加者でのWA1株に対する中和能を100%とした場合のデルタ株に対する相対的な中和能について、デルタ株ブレイクスルー感染群の血清では99%(95%CI[73~151])を示し、非デルタ株ブレイクスルー感染群での36%(95%CI[33~52])、対照群での41%(95%CI[24~56])と比較して上昇がみられた。

◇考 察

本研究の結果、ブレイクスルー感染では、ほとんどが軽症であったにもかかわらず、液性免疫の大幅な増強がみられた。増強が最も顕著に示されたのはIgAであったが、これは、ワクチン接種と自然感染の曝露経路の違いによるものと思われる。また、ブレイクスルー感染血清は変異株に対する交差中和活性が上昇した。特にデルタ株ブレイクスルー感染では、WA1株に対する中和と比較したデルタ株に対する相対的な中和能が上昇した。これは、SARS-CoV-2新興変異株と一致する抗原配列を挿入した変異株向けブースターワクチンの開発により、防御免疫応答の幅が広がる可能性を示唆している。本研究の限界として、サンプル数が少ないこと、初回ワクチン接種から血清採取までの時間がブレイクスルー感染群とコントロール群で異なっていたこと