令和5年度 新型コロナウイルス対策支援関連寄付事業研究成果報告書

部署・職名 血液・免疫・感染症内科・教授
氏 名 竹中 克斗

研究課題	地域医療におけるCOVID-19流行状況の把握とワクチンの有用性の検討
------	-------------------------------------

1. 研究概要

愛媛県における新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）感染者は、2020年3月2日に初感染が確認されて以来、2023年5月8日まで319,292人の感染者が発生し、以後は5類感染症へ移行したため定点把握となっている。当院は感染症指定医療機関として重症患者や免疫不全患者を中心に診療を行っている。当院では、感染蔓延状況の把握と、感染拡大防止への取り組みとして、第1波後から、①当院外来患者および当院職員における新型コロナウイルス抗体（抗SARS-CoV-2 N抗体）保有者の頻度調査を経時的に行ってきた（年2回）。②また、当院では2021年3月より医療従事者に対し、新型コロナウイルスワクチン接種（COVID-19 mRNAワクチン）が行われているが、この新規のワクチンに対する抗体価の知見は乏しく、上記の頻度調査に併せて「ワクチン抗体価（抗SARS-CoV-2 S抗体）」の測定も同時に行い新規ワクチンの有用性を評価した。③加えて「ワクチン抗体価」の詳細な推移の知見も乏しく、ワクチン接種後4週毎に測定する集団も設定し、長期間にわたって観察を行うことで適切なワクチン接種時期を検討した。④最後に当院は県内唯一のエイズ中核拠点病院であり、HIV感染者における「ワクチン抗体価」の知見も乏しいことからHIV患者の通常の診察に併せて測定を行った。上記研究は、当院臨床研究倫理審査委員会で承認され、検体（①②④は残血清を使用しオプトアウト法を用い、③は書面でインフォームドコンセント施行）はいずれも匿名化し個人情報に十分配慮した。

2. 研究成果・進捗状況

①計4回（2020年6月・12月、2021年7月・12月）の調査が行われ、各調査において外来患者1000人、医療従事者約400～800人を対象とした。陽性者は第1回調査（2020年6月）で外来患者1名、第3回調査（2021年7月）で医療従事者1名のみであり、本研究期間内では経時的に陽性者の拡大は認められなかった。当院の感染対策の有用性が示唆された。地方都市でのCOVID-19の流行を経時的に観察した疫学研究は少なく、有用な情報が得られた。本研究結果は第96回日本感染症学会総会（2022年4月）で発表するとともに国際誌に論文発表（Jpn J Infect Dis. 2022 Sep 22;75(5):523-526. doi: 10.7883）した。以後、2022年6月に5回目の調査を行い陽性者は外来患者15人、医療従事者15人（780人中）であり、全体の陽性率は1.69%で同時期の県内累積感染者率/人口（3.11%）より低値であり、院内感染対策の有用性が示唆された。2023年5月8日から5類感染症移行のため正確な県内における感染率が不明となったことと、ワクチン普及に伴い致死率が大幅に低下したため、調査は年1回に減少し、2023年12月に6回目の調査を行っており、現在解析中である。

②計3回（2021年7月・12月、2022年6月）の調査が行われ、各調査において医療従事者約400～700人を対象とした。それぞれの抗体陽性率は100%、98%、100%であり、日本人においてもCOVID-19 mRNAワクチンの強い免疫原性が認められた。第2回調査（2021年12月；2回目ワクチン接種から8か月後）で陰性であった対象者も第3回調査（2022年6月；3回目ワクチン接種から6か月後）では陽性であったことからワクチンの有用性を再確認できた。本研究結果は第97回日本感染症学会総会（2023年4月）で発表した。2023年12月に4回目の調査を行っており、現在解析中である。

③医療従事者16人を対象に、ワクチン接種後4週毎に2種類の抗体（Roche社とAbbott社）を用いて、4回ワクチン接種後までの抗体価の推移が得られた。研究期間中は全症例で陽性であり、ワクチン接種前後で抗体価は前後し、また2種類の抗体価の反応の違い（Roche社で反応強い）も見られた。3回接種後と4回接種後の抗体価のピークがほぼ同等であり、天井効果があることが示唆された。本研究結果は第92回日本感染症学会西日本地方会学術集会（2022年11月）で発表するとともに、国際誌に論文発表（J Infect Chemother. 2023 May;29(5):534-538. doi: 10.1016/j.jiac.2023.01.007.）した。以後、対象者に感染者やワクチン未接種者などの多様性が見られ、観察中にカットオフを下回ることがなく、今後もその可能性は低いことが示唆されたため、ワクチン接種前後に観察ポイントを変更し、調査を継続している。

④調査期間は2021年5月1日から2021年11月30日で2回ワクチンを接種され、2回目ワクチン接種後7～35日後に採血が行われた当院HIV治療患者（40人）を対象とした。抗体陽性率は95%であった。コントロールを当院医療従事者（166人）に設定し各因子調整の上、比較したところ、2回ワクチン接種後から採血までの日数（中央値）はHIV患者群で26日、医療従事者群63日と有意差（ $p < 0.0001$ ）があったにも関わらず、抗体価（中央値）はHIV患者群で576U/mL、医療従事者群959U/mLとHIV患者群で明らかに低く（ $p = 0.01$ ）、HIV患者におけるワクチンプログラムを再検討する必要性が示唆された。本研究は第36回日本エイズ学会学術集会・総会（2022年11月）で発表した。以後、上記HIV治療患者群での調査を継続し、詳細な解析を行う予定である。

3. 今後の研究計画

2023年5月8日よりCOVID-19は5類感染症となったが、以後も流行の大きな波が見られ、この新興感染症の流行状況の実態が把握困難となっている。ワクチン接種も7回目までが施行されているが、接種率は低下しており、ワクチンの公費負担も2024年3月31日で終了したため、「流行状況」および「ワクチンの有用性」の情報は今後も求められる。当院の研究は同一集団で経時的に行われていることが、最も大きな‘ストロングポイント’となっており、また集団においても健常者（医療従事者）から免疫不全者（HIV患者）まで幅広く検討できる点から、県内・国内に加え世界においても有益な情報を提供できると考えている。今後も、同じコホート集団の経時的な感染抗体保有率の推移とともに、医療従事者や患者のワクチン接種後の抗体価の推移について疫学的フォローアップ調査を継続し、地域医療におけるCOVID-19流行状況の把握とワクチンの有用性の新たな知見を創出する予定である。