

令和2年度繰越 厚生労働行政推進調査事業補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
「マスクギャザリング時や新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化と
リスクアセスメントに関する研究」

高齢者施設における新型コロナウイルスの血清疫学調査とワクチン抗体価反応

研究分担者

齋藤玲子 新潟大学大学院医歯学総合研究科 国際保健学 教授

研究協力者

我妻奎太 新潟大学大学院医歯学総合研究科 国際保健学分野 大学院生

吉岡沙耶加 新潟大学ミャンマー感染症研究拠点 特任助手

渡部久実 新潟大学ミャンマー感染症研究拠点 客員教授

山崎哲 新潟市 保健衛生部医監/保健所副参事（保健衛生部副参事）

高橋善樹 新潟市 保健衛生部 保健所長

研究要旨

本研究では、2020年に新型コロナウイルス感染症（SARS-CoV-2）によるクラスターが発生した新潟県の高齢者施設を対象に、血清疫学価調査を実施し、当該施設における感染者数の推定及び SARS-CoV-2 ワクチン接種後の抗体価変動を評価した。クラスターの発生約半年後、計 101 人（PCR 陽性者 30 名、PCR 陰性者 71 名）を対象に、抗 SARS-CoV-2 IgG 抗体価を測定したところ、抗体陽性率は入居者で約 50.0%、職員で約 10.0%であり、この結果は発生当初の PCR の検査結果とほぼ一致していた。抗 S 抗体価検査の感度・特異度は自然感染半年後も 90.0%以上と高く、PCR 検査の結果とほぼ一致していたため、抗 S 抗体価検査が感染歴の精査に有用と推察された。一方で、抗 N 抗体価検査では、PCR に対して特異度は 90.0%以上の高い値を示したが、感度が 67.0%と低かった。PCR 陽性者と陰性者で、抗 S 抗体価を比較したところ、陽性の入居者のワクチン接種前の抗体価は陰性者の 32.8 倍であり、2 回接種 3～6 ヶ月後の PCR 陽性入居者の抗体価は陰性者の 11.3 倍であった。また、接種前 PCR 陽性の職員の抗体価は陰性者の 113.5 倍であり、2 回接種後 PCR 陽性者の抗体価は陰性者の 5.70 倍であった。これらの結果から、既感染者は未感染者より、ワクチン接種前の抗体価が高く、ワクチン接種後も抗体価反応が強い可能性が示唆された。

A. 研究目的

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)が引き起こした新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は、医療システムや経済に大きな負担を生み出している。COVID-19 は若者では軽症であるが、高齢者では重症化しやすく、2020 年時点では、治療薬もワクチンも一般に供給されて

いなかった。2020 年の高齢者の致命率は、20～30%と高かった。本邦においても、高齢者施設でクラスターの発生が各地で相次ぎ、多くの死亡者が報告された。元々高齢者施設の入所者は、約 80～90 歳と高齢で、要介護度が 4～5 と高く、基礎疾患も多い上に、集団生活をしているため、100 人以上のクラスターとなることも稀ではなく、一度

感染者のクラスターが発生すると一気に重症度が高い患者が出現し、地域医療を逼迫させる主要な原因となっている。

2020年11～12月にCOVID-19によるクラスターが観察された新潟県の高齢者施設Aを調査対象とした。保健所の積極的疫学調査の結果、最終的なPCR陽性率(attack rate)は、職員と入所者を合わせて35%(63/178人)であった。

本研究の第1目的は、クラスター発生の約半年後の感染者(PCR陽性者)と非感染者の、SARS-CoV-2の抗N IgG抗体(N抗体)と抗S IgG抗体(S抗体)の抗体保有率を、職員(成人)と入所者(高齢者)に分けて比較することである。抗体価測定の際に2つの抗体価測定法(CLIA法—アボットとELISA法—デンカ)を用いたため、その結果を比較した。さらにPCRの結果を元に、抗N抗体及びS抗体の感度・特異度を算出した。

本研究の第2目的は、新型コロナワクチン接種後の免疫原性の評価である。mRNAワクチン2回接種後、数ヶ月経過した後に採血し、感染者と非感染者で抗体価を比較した。

B. 研究方法

1. 2020年11月に新型コロナのクラスターが発生した、新潟市内高齢者施設Aの入居者及び職員(医師、看護師、介護士、事務職など)を対象に、インフォームドコンセントを得た後に、1回目:2021年4月(感染クラスター発生半年後でありワクチン接種前)、2回目:2021年10月(ワクチン接種3～5ヶ月後)の採血を実施した。採血の際に、年齢、性別、基礎疾患、新型コロナワクチン接種の有無などを聴取した。なお、PCRの検査結果や患者転帰は、新潟市保健所から情報を得た。

2. 採取された血清検体を対象に、以下に示す2つの検査法を適用してSARS-CoV-2のヌクレオカプ

シド(N)及びスパイク(S)蛋白に対するIgG抗体の測定を実施した。

検査法①: ABBOTT SARS-CoV-2 IgG assay (Abbott Laboratories, Illinois, USA) (アボット) CLIA法(化学発光免疫測定法)で測定する。抗N抗体で1.4 Index (S/N ratio)以上、抗S抗体で50 AU/mL以上で陽性と判定。

検査法②: DENKA SARS-CoV-2 IgG assay (DENKA, Tokyo, Japan) (デンカ) ELISA法で測定する。抗N抗体で30 BAU/mL以上、抗S抗体で90 BAU/mL以上で陽性と判定。

(倫理面への配慮) 研究計画と対象者へのインフォームドコンセントの取得について、新潟大学倫理委員会で承認を受けた(2020-0429)。

C. 研究結果

クラスター発生の約5ヶ月後の2021年4月に、調査に同意した103名(入居者41人、職員62人)を対象として、疫学調査と採血を行った。なお、クラスター発生時にこの施設に在籍していたのが178名(入居者97名、職員81名)であったが、最終的に、参加辞退、退所や退職などの理由で、当初の57.8%(103名)のみが調査に参加した。

流行初期における施設内の伝播動態を把握するため、調査に参加し、症状発症日が確認できた感染者29例(46.0%、29/63名)をもとに疫学曲線を作成した(職員21名、入居者8名)(図1)。2020年11月10日に1人の入居者(index case)の症状発現により流行が始まり、2020年11月15日にピークを迎え、2週間ほどで施設内の流行終息が観察されており、単一暴露源から短期間で感染が広がった可能性が示唆された。

本研究の調査対象者は(感染者と非感染者あわせ)、103人のうち62人(60.1%)が職員であり、41人(39.9%)が入居者であり、職員が比較的多かった(表1)。年齢中央値は、職員が49.0歳(四分位範囲[IQR]:35.3-55.8)、入居者が90.3歳(IQR:86.0-94.0)であり、ほとんどの調査対象者が女性であった(職員と入居者の両方で、人口性比は約1:9)。職員の職業は、介護者が大半を占め(37/62、60%)、次いで、看護師25%(14/62)、事務職11%(11/62)、医師4%(4/62)と続いた。

血清検体を採取できなかった2名を除く計101名について、クラスター発生から約半年後に抗N及び抗S IgG抗体価の測定を実施した(図2)。職員における抗N抗体価の陽性率は、デンカ法で9.7%(6/62)、アボット法で9.7%(6/62)であった(図2A)。職員の抗S抗体価はデンカ法で9.7%(6/62)、アボット法で12.9%(8/62)であった(図2B)。一方、入居者の抗N抗体価は、デンカ法で48.7%(19/39)、アボット法で41.0%(16/39)であった(図2C)。また、入居者の抗S抗体価は、デンカ法で48.7%(19/39)、アボット法で56.4%(22/39)であった(図2D)。これらの調査結果から、抗S抗体及び抗N抗体の両方において、職員よりも入居者の方が高い抗体価陽性率を示して、クラスター発生時に、入居者の感染が多かったことと一致していた。

RT-PCR検査結果を基準とした際の、デンカ法及びアボット法での感度・特異度をそれぞれ算出した(図3)。アボット法の抗N抗体の感度と特異度はそれぞれ67.0%と97.0%であり、抗S抗体価の感度と特異度は90.0%と96.0%であった。一方、デンカ法の場合、抗N抗体の感度と特異度はそれぞれ67.0%と90.0%であり、抗S抗体の感度と特異度はそれぞれ93.0%と97.0%であった。これらの結果から、デンカ法及びアボット法の両方で、抗N及び抗S抗体では感度及び特異度はほぼ一致していた。しかし、クラスター発生約半年後の時

点で、抗S抗体に比べて、抗N抗体の感度が低かった。

ワクチン2回接種3~6ヶ月後に採血が可能であった93名(職員56名、入居者37名)を対象に、アボット法による抗S IgG抗体価の経時的変動の解析結果を提示した(図4)。PCR陽性入居者における抗体価の平均値は、ワクチン接種前で1,280.8 AU/mL、2回接種後で15,942.6 AU/mLであり、ワクチン接種後に約12.4倍上昇した。PCR陰性入居者における抗体価の平均値は、ワクチン接種前で39.1 AU/mL、2回接種後で1406.8 AU/mLであり、接種後に約35.9倍上昇した。接種前のPCR陽性入居者の抗体価は陰性入居者の32.8倍であり、2回接種後PCR陽性入居者の抗体価は陰性入居者の11.3倍であった。

PCR陽性職員における抗体価の平均値は、ワクチン接種前で1475.6 AU/mL、2回接種後で8075.6 AU/mLであり、抗体価が5.5倍上昇した。PCR陰性職員における抗体価の平均値は、ワクチン接種前で13.0 AU/mL、2回接種後で1417.0 AU/mLであり、100.9倍上昇した。また、接種前のPCR陽性職員の抗体価は陰性職員の113.5倍であり、2回接種後PCR陽性職員の抗体価は陰性職員の5.70倍であった。

D. 考察

本研究では、新潟県の高齢者施設の入居者及び職員から採取した血清検体を用いて、N及びS蛋白を標的とした抗SARS-CoV-2 IgG抗体を2種類の検査法(デンカのELIZA法およびアボットのCLIA法)で定量的に測定した。その結果、本課題を通じて2つの示唆が得られた。1つ目は、この高齢者施設でのクラスターが、単一暴露源から短期間で伝播が拡大した可能性が示唆された。発生約半年後においても、入居者、職員の抗S及びN IgG抗体陽性率がそれぞれ約50.0%、10.0%程度であり、この結果は発生当初のPCRの検査結果と

ほぼ一致していた。また、その際の抗 S 抗体については、CLIA 及び ELISA のいずれの測定法でも PCR に対して高い感度及び特異度を示し、自然感染から約半年経過しても抗 S 抗体価は PCR 検査の結果と一致していた。一方で、抗 N 抗体では、いずれの測定法でも、PCR に対して 90.0%以上の高い特異度を示したが、感度が 67.0%と低いことがわかった。2 つ目に、2 回目ワクチン接種後の抗体価が、既感染者は未感染者より高い可能性が示唆された。

本研究で報告したように、クラスターが起きた高齢者施設における入居者の陽性率の高さは、多くの脆弱な介護施設入居者が特に影響を受けやすいことを示している。今回の結果と整合して、同時期の英国の 201 の長期療養施設の約 4,500 人以上の入居者及び職員の抗体価を測定した大規模なコホート研究では、過去 11 カ月間の陽性率が、入居者で 34.6% (95%信頼区間 [CI]: 29.6, 40.0%)、職員で 26.1% (95% CI: 23.0, 29.5%) であり、入居者における陽性率が比較的高くなることが指摘された (Krutikov et al, Lancet Healthy Longev, 2022)。この理由は、居住者が職員よりも脆弱であるためより重度の感染を経験している可能性や、長期間の集団生活をしているためと推察される。今回の血清疫学的調査では、SARS-CoV-2 が閉鎖的な環境において脆弱なコミュニティに浸透しうることを、潜在的な感染源から入居者を守り、感染が持ち込まれた場合に発生規模を最小限に抑え、重症化を抑えるためワクチン接種が必須であることが改めて示された。感染・重症化阻止の指標として、抗体価調査を行う意義は大きい。

2 回目ワクチン接種後の IgG 抗体価が、既感染者は未感染者より高く、成人のみならず、高齢者において、既感染者ではワクチンによりブースター効果が認められることは、たとえ高齢者であってもワクチン接種を推奨する重要な根拠となる。実際、海外からの先行文献では、医療従事者の既往

感染患者でワクチン接種後の特異的中和抗体価が非感染者に比べて高くなるとされ、感染後のワクチン接種が、その後の感染に対する防御をさらに高めると推論されている (Alexis et al, EClinicalMedicine, 2021; Gabriele et al, N Engl J Med, 2021)。本研究の知見は、2 回目のワクチン投与を受けた既感染者の、SARS-CoV-2 に対する液性免疫が、未感染者よりも大きい可能性を示唆するものだが、より決定的な結論を得るには、既感染者に対する 3 回目以降のブースター効果を併せて、今後のさらなる経時的な解析が必要である。

E. 結論

本知見は、新型コロナウイルス感染症の流行対策を計画・評価するために、脆弱な介護施設の保護の再考や、その強化の必要性を示唆するものである。今後、同一施設内での 3 回目以降のブースター接種が、患者集団に与える影響を、スタッフと高齢者に対して、IgG 抗体価の推移を検討していく予定である。

謝辞：調査にご協力いただきました新潟市内の高齢者施設 A のスタッフの皆様、抗体価測定に関してご協力いただいた新潟医療センター内藤眞先生、およびデンカ株式会社に感謝申し上げます。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Wagatsuma K, Sato R, Yamazaki S, Iwaya M, Takahashi Y, Nojima A, Oseki M, Abe T, Phyu WW, Tamura T, Sekizuka T, Kuroda M, Matsumoto HH, Saito R. Genomic Epidemiology Reveals Multiple Introductions of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Niigata City, Japan, Between February and May 2020. *Front Microbiol.* 2021 Oct 28;12:749149. doi: 10.3389/fmicb.2021.749149. PMID: 34777297; PMCID: PMC8581661.

2. Wagatsuma K, Koolhof IS, Shobugawa Y, Saito R. Decreased human respiratory syncytial virus activity during the COVID-19 pandemic in Japan: an ecological time-series analysis. BMC Infect Dis. 2021 Aug 3;21(1):734. doi: 10.1186/s12879-021-06461-5. PMID: 34344351; PMCID: PMC8329631.

2. 学会発表

1. 我妻奎太、田村務、黒田誠、齋藤玲子. 新潟市における新型コロナウイルス感染症流行初期の疫学的特徴とゲノム解析. 第70回日本感染症学会東日本地方会学術集会第68回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会: 2021/10 (口頭)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図1. 高齢者施設におけるクラスター時の疫学曲線

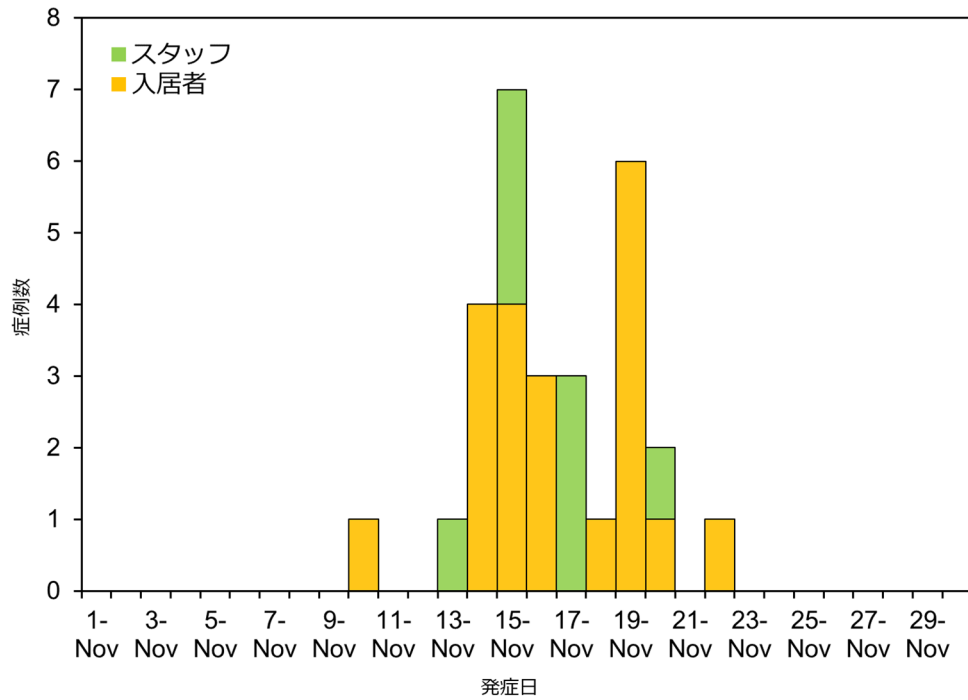


図2. 2021年4月におけるワクチン接種前の1回目の血清疫学調査の結果

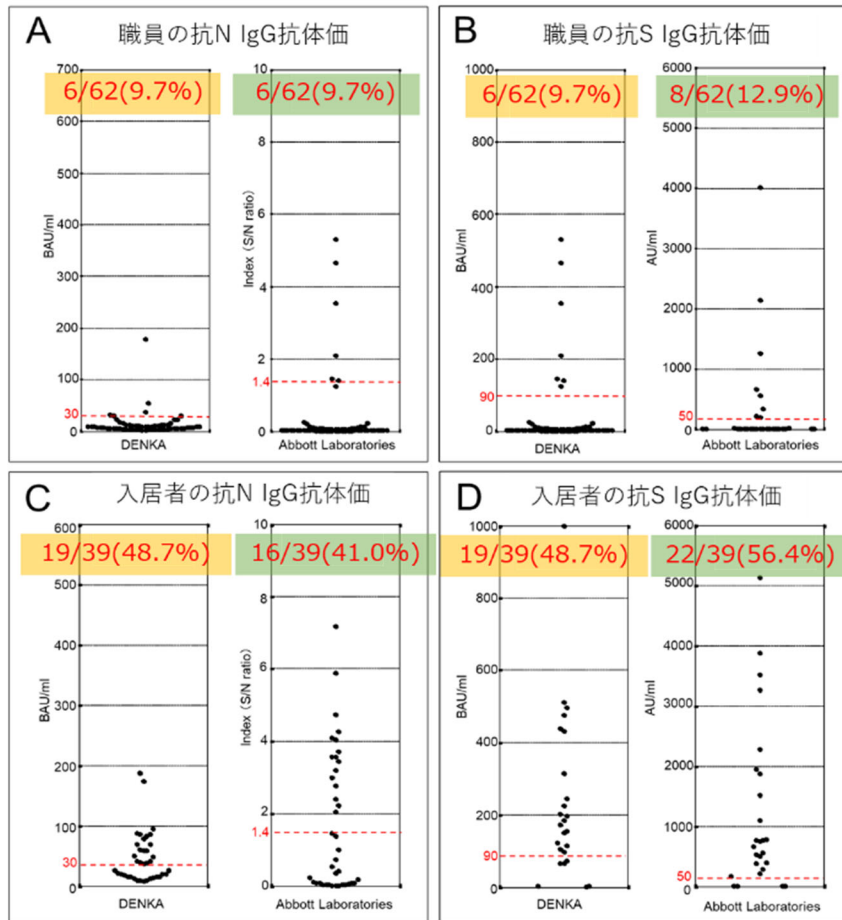
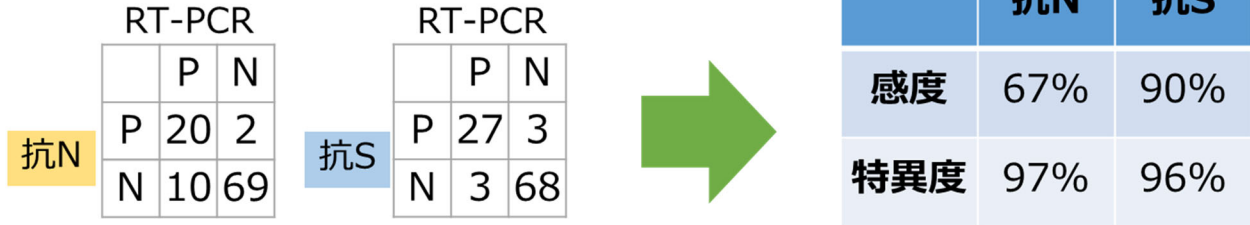


図3. デンカ法及びアボット法の感度・特異度

アボット法



デンカ法

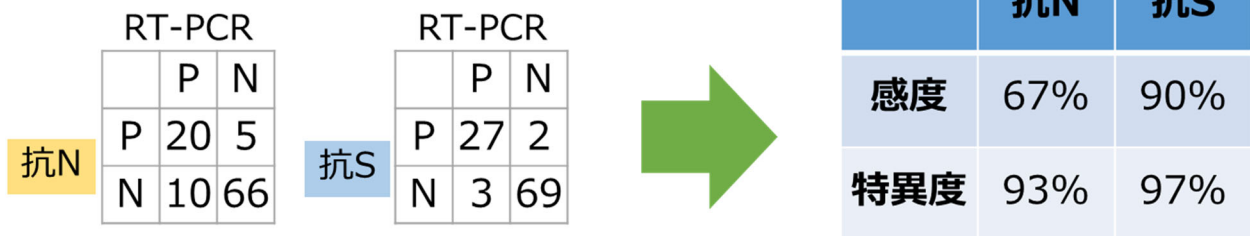


図4. アボット法のワクチン2回接種3~6ヶ月後の抗S抗体価推移(n=93)

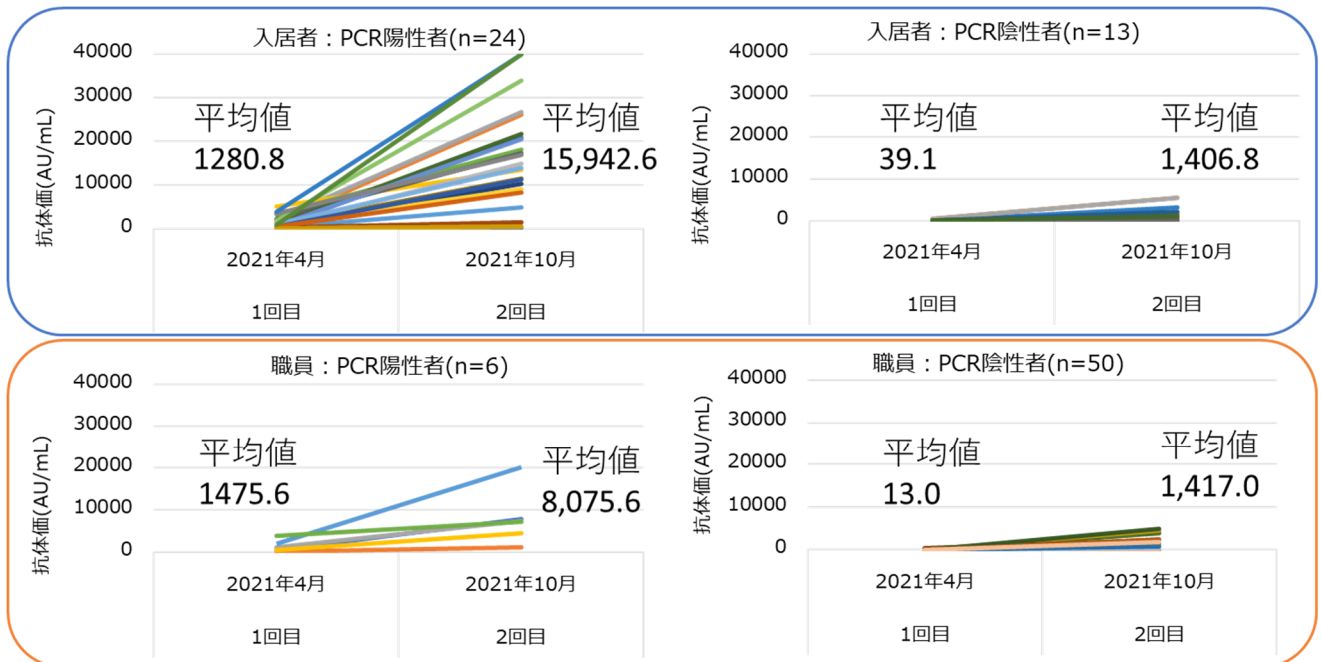


表 1. 研究対象集団の特性 (n=103)

特徴	職員 (n=62, 60.1%)	入居者 (n=41, 39.9%)
	n (%)	n (%)
年齢 (歳)、平均 ± 標準偏差 [中央値、四分位範囲]	47.1 ± 12.3 [49.0、35.3–55.8]	90.3 ± 7.2 [90.0、86.0–94.0]
年齢群 (歳)		
0–9	0(0)	0(0)
10–19	0(0)	0(0)
20–29	6(10)	0(0)
30–39	15(24)	0(0)
40–49	12(19)	0(0)
50–59	19(31)	0(0)
60–69	10(16)	0(0)
70–79	0(0)	4(10)
80–89	0(0)	13(32)
90–99	0(0)	21(51)
≥100	0(0)	3(7)
性別		
男性	10(16)	4(10)
女性	52(84)	37(90)
職業		
医師	4(4)	-
看護師	14(25)	-
介護者	37(60)	-
事務職	7(11)	-