

症例報告

COVID - 19 院内感染の 3 例と Spike 抗体価測定による感染経路の推定

徳永達信¹⁾ 山崎雅英²⁾

¹⁾恵寿総合病院 2022 年度臨床研修医 ²⁾恵寿総合病院 血液内科

【要旨】

当院病棟で COVID - 19 感染が判明した病棟看護師 1 名（以下看護師 A とする）および入院患者 2 名（以下患者 B, C とする）の計 3 名につき COVID - 19 Spike 抗体価を測定するとともに、COVID - 19 ワクチン接種歴の情報などと合わせ 3 名の感染した順序と経路を推定した。感染判明時の 3 名の Spike 抗体価は、看護師 A（ワクチン未接種）0 U/ml, 患者 B（ワクチン未接種）25000 U/ml 以上, 患者 C（ワクチン 3 回接種済み）1745 U/ml であった。看護師 A の陽性が最初に判明し、その後の病棟一斉検査で患者 B, C の陽性が明らかとなったため、当初は最初に感染した看護師 A から患者 B, C に感染したと考えられた。しかし、看護師 A の Spike 抗体価が低値で感染早期であると思われるのに対し、患者 B の Spike 抗体価がワクチン未接種にも関わらず高値であり、感染からある程度の日数が経過していると思われる点や、患者 B, C がともに寝たきりで相互の接触がなかった状況から、患者 B がまず感染し、その後感染した看護師 A から患者 C が感染したと感染経路を推定した。

Key Words : COVID - 19, Spike 抗体, 感染経路

【はじめに】

感染症は更なる感染伝播を抑制するために、時・人・場所など曝露状況の情報を収集し早期に感染経路を探知することが重要となる。

今回、同一病棟で新型コロナウイルス感染が判明した職員 1 名、入院患者 2 名につき Spike 抗体価や各々のワクチン接種状況、身体状況（寝たきり）など複数の情報を総合的に検討することにより、感染経路が推定できたので報告する。

【症例】

X 年 X 月に病棟看護師（看護師 A）が発熱し、ID NOW™（Abbott 社製）の COVID - 19 PCR 検査で陽性が判明した。病棟内のウイルス感染の広がりを把握するため、直ちに所属病棟スタッフおよび入院患者につき核酸検出検査（LAMP 法）による COVID - 19 感染検査を実施したところ、同一大部屋の入院患者 2 名（患者 B, C）の陽性が判明した。その後、3、

7、10 日後にも再度所属病棟の職員・患者を対象に LAMP 法による病棟一斉検査を施行したが、この 3 名以外に陽性となった職員・患者は認めなかった。この 3 名について、X 年 X 月にロシュ・ダイアグノスティクス株式会社製の Elecsys Anti - SARS - CoV2 S（200）RU0 を用いて Spike 抗体価を測定した。

看護師 A : 20 代女性

病棟勤務の看護師で、患者 B, C の看護を担当していた。COVID - 19 ワクチンは未接種であった。X 年 X 月 X 日に発熱があり、COVID - 19 PCR 検査で陽性が判明した。Spike 抗体価は 0 U/ml であった。

無治療下で 3 日後解熱、後遺症なく改善した。

患者 B : 80 代男性

COVID - 19 ワクチンは未接種であった。X 年 X 月 X - 23 日に右被殻ラクナ梗塞で入院した。入院時の胸部 CT 検査で右上葉にすりガラス影を認めたが（図 1 - A, B）、入院時の COVID - 19 抗原定量検査は陰性（COI0.7）であった。入院中は寝たきりだったが、

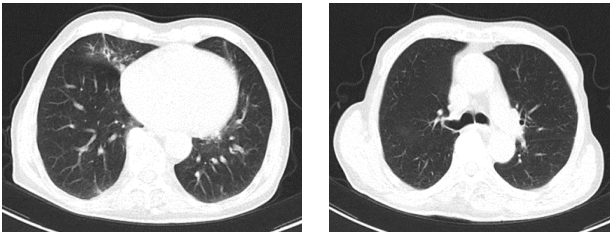


図 1 - A, B 患者 B の入院時の胸部 CT 画像
右上葉にすりガラス状陰影を認めた。

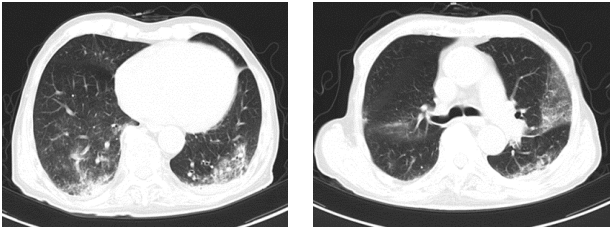


図 2 - A, B 患者 B の発熱時の胸部 CT 画像
新規に背側の浸潤影と両側の淡いすりガラス影を認めた

X 月 X - 9 日に嘔吐に続く 40℃ 台の発熱が出現し、誤嚥性肺炎に対しセフトリアキソンナトリウム (CTRX) を開始した。X 月 X - 7 日の胸部 CT 検査で両側に新規のすりガラス影を複数認めた (図 2 - A, B)。その後解熱したが、X 月 X 日に看護師 A の COVID-19 陽性が判明したことを受け施行した病棟一斉検査 (LAMP 法) で陽性となり、COVID-19 感染症と診断した。Spike 抗体価は 25000 U/ml 以上であった。

中等症 I としてレムデシビル (ベクルリー®) の投与を開始した。その後発熱なく経過し、X 月 X + 11 日に感染隔離を解除した。

患者 C : 80 代男性

X 年 X - 5 月に脳挫傷の診断で入院した。入院中は寝たきりで過ごしており、嚥下機能低下に伴う誤嚥性肺炎を繰り返していた。X 年 X - 2 月 (X 月 X 日の病棟一斉検査より 68 日前) に 3 回目の COVID - 19 ワクチン (モデルナ製スパイクバックス™) を接種した。X 月 X - 3 日に 38℃ 台の発熱があり、誤嚥性肺炎としてアンピシリン・スルバクタム (ABPC / SBT) を開始し翌日には解熱したが、X 月 X 日に看護師 A の COVID - 19 陽性が判明したことを受け施行された病棟一斉検査 (LAMP 法) で陽性となり、COVID - 19 感染症と診断した。Spike 抗体価は 1745 U/ml であった。

中等症 I としてベクルリー®を開始し、その後 X 月 X + 9 日に発熱と酸素化不良が出現したが誤嚥性肺炎の再燃と判断し、X 月 X + 11 日に感染隔離を解除した。

【考察】

新型コロナウイルス (SARS - CoV - 2) はスパイク、エンベロープ、マトリックス、ヌクレオカプシドの 4 種類の構造蛋白質をもつ RNA ウイルスである。SARS - CoV - 2 の細胞への侵入は、スパイク蛋白質が細胞膜上のアンジオテンシン変換酵素 2 (ACE2) 受容体に結合することで開始される¹⁾。感染後は免疫応答によりこれらの構造蛋白質に対する抗体が上昇するが、その中で中和活性を有するのはスパイク蛋白質に対する抗体 (以後 Spike 抗体) の一部である²⁾。mRNA ワクチンは中和活性を有する Spike 抗体を誘導し、感染予防や重症化抑制に寄与する³⁾。一方で SARS - CoV - 2 は増殖・伝播の過程で変異を繰り返し、スパイク蛋白質の構造を変化させることで感染性や伝播性の増強、抗原性の変化、中和抗体からの逃避能力を獲得していった¹⁾。

東京大学医科学研究所の S Yamayoshi らによれば、SARS - CoV - 2 感染後の Spike 抗体価は発症 10 日目前後に検出され、発症 20 日目付近でピークとなる。ピーク時の Spike 抗体価は重症度と相関して高くなる傾向にあるものの個人差が大きく、中等症では 640 U/ml から 163840 U/ml と大きな幅があり、中央値は 40960 U/ml であった⁴⁾。また、COVID - 19 ワクチン 3 回目追加接種後の Spike 抗体価の推移を調べた調査では、Spike 抗体の幾何平均抗体価は 3 回目追加接種 1 か月後で 18311 ~ 29646 U/ml、3 か月後で 9281 ~ 15068 U/ml、6 か月後で 6514 ~ 8871 U/ml と、おおよそ 2, 3 か月毎に半減していた⁵⁾。

今回は最初に看護師 A の陽性が判明し、その後の一斉検査で患者 B, C の陽性が判明したため、当初は看護師 A が看護を通じて患者 B, C に感染させたと思われる。しかし看護師 A は Spike 抗体価が 0 U/ml で、発症後ごく早期であると考えられる一方で、患者 B はワクチン未接種かつ Spike 抗体価は 25000

U/ml 以上で、発症後ある程度の日数が経過していると考えられた。そのことから、先に患者 B が感染し、その後看護師 A が感染したと思われ、時系列からは看護師 A が患者 B に感染させたとは考えにくい。看護師 A の感染経路については、患者 B から直接感染した可能性の他に、患者 B とは無関係に、例えば市中で感染した可能性もあり得る。

患者 B については、まず発症日を検討すると、X-9 日に 40°C 台の発熱を認め、2 日後の CT 検査でも両側性に新規のすりガラス影を認めていることから、X-9 日だった可能性が高い。次に感染経路については、想定される時系列を考慮して看護師 A から感染したとは考えにくいことは述べた。また患者 B と患者 C はお互い寝たきりで接触感染は考えにくいこと、また同部屋ではあったが換気も十分なされており、空気感染の可能性も低いと思われることから、二者の間で感染が成立したとも考えにくい。更に当時はコロナ対応のため面会の受け入れを禁止している時期であり、入院後に院外の患者家族から感染した可能性も考えられない。他に、入院前に感染しており、入院時の COVID-19 抗原定量検査が偽陰性で院内にウイルスを持ち込んだ可能性もあるが、その場合の潜伏期間は少なくとも 14 日以上となり、COVID-19 の潜伏期間が 2 ~ 7 日（中央値 2 ~ 3 日）であることを踏まえると標準的な臨床経過ではなく⁶⁾、患者 B は入院中に経路不明で院内感染した可能性が高いと考えられる。

患者 C の感染経路については、前述した通りお互いに寝たきりであった患者 B から感染したとは考えにくい。看護師 A の他に陽性だった所属病棟スタッフはおらず、看護師 A が患者 C の看護を担当していた状況を踏まえると、患者 C は看護師 A から感染した可能性が高い。

ここで Spike 抗体価に着目すると、看護師 A は 0 U/ml であるのに対し患者 C は 1745 U/ml と一定の Spike 抗体価を有しており、患者 C は看護師 A より先に感染したようにも見える。しかし、患者 C は 2 か月前に 3 回目の COVID-19 ワクチンを接種している。3 回目のワクチン接種後の Spike 抗体価は 6 か月以上かけて徐々に減少していくため⁵⁾、この時点

は接種で上昇した Spike 抗体価が徐々に減少している局面であると判断できる。そのため Spike 抗体価だけではどちらが先に感染したかは判断できず、患者 C は看護師 A から感染したとしても矛盾は無いと考える。

なお当時の流行状況はオミクロン株 BA.2 と BA.2 の亜系統である BA.2.24, BA.2.29, BA.2.3 が大部分を占めていたが⁷⁾、3 回目のワクチン接種後のオミクロン株に対する発症予防効果については、それまでの株と比較しても短期間で効果が減衰するとされている⁸⁾。アメリカ南カルフォルニアの解析では、モデルナ製スパイクバックス™ を 3 回目に接種してから 14 ~ 60 日と 60 日以降の Vaccine Effectiveness（ワクチン有効率；ワクチン普及後の発症予防効果を評価する指標）がデルタ株ではそれぞれ 93.7%, 86.0% だったのに対し、オミクロン株では 71.6%, 47.4% であった⁸⁾。今回のケースでも患者 C が感染したのはモデルナのワクチンを接種してから 60 日以上が経過しており、ワクチンの発症予防効果が相当に減衰していたと思われる。

また、BA.2 の亜系統はそれ以前の株に比べ免疫逃避能力が高いとされる。3 回目のワクチン接種から 14 日後のオミクロン株各系統に対する中和活性を調べた研究では、BA.2 の中和抗体価の中央値は BA.1 と比べて 1.09 倍低い程度でしかないのに対し、BA.2.12.1 は 2.2 倍低く、BA.2 の亜系統はそれ以前の株よりも免疫逃避能力が高いことが示唆される⁹⁾。すなわち、患者 C はワクチン接種後で一定の Spike 抗体価を保持していたにも関わらず、オミクロン株亜系統に対する中和活性が低いために感染してしまった、いわゆるブレイクスルー感染の可能性も考えられる。

以上を踏まえて今回の院内感染の感染順序と経路を検討すると、まず患者 B が経路不明で院内感染し、次いで病棟内で患者 B から看護師 A が感染、もしくは市中感染など別の経路から感染し、その後看護師 A から患者 C が感染したと推察される（図 3）。

最後に Spike 抗体価測定の意義について考察する。本症例発生時は現在ほど感染拡大やワクチンの普及はしておらず、抗体を獲得していない患者が一定数

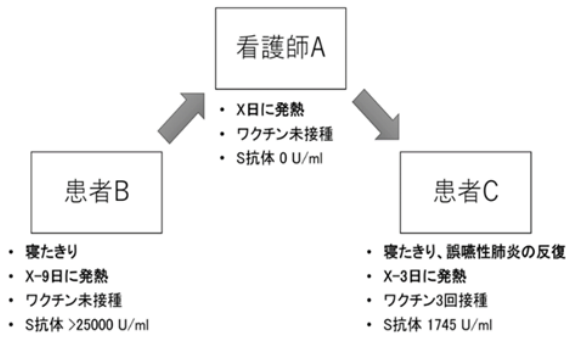


図3 最終的に推察された感染経路の1例

いたために、抗体価測定が感染経路の推定に一定の有用性があったと思われる。しかし現在では流行開始から3年以上の時間が経過し、感染拡大や複数回のワクチン接種を経て抗体価による感染時期の評価が困難になっており、感染経路の推定に対する有用性は低下していると考えられる。しかし、現在では治療選択の判断にも活用されるようになった。中和抗体薬が登場し、免疫機能低下等によりワクチン接種では十分な免疫応答が得られない可能性のある症例を対象に投与されるものであるが¹⁰⁾、当院でも免疫不全症の患者の抗体産生不全を確認するために抗体価を測定する場合がある。また、COVID-19を発症し、抗体価が低い患者は重症化する危険性が高く、またウイルス量の減衰まで時間がかかることから、より慎重な経過観察・積極的な治療を要する。一方、COVID-19の重症例においては、単にSpike抗体価が上昇するだけではなく上昇速度が速いとの報告がある¹¹⁾。このようにSpike抗体価測定は重症化リスクの推定、そして治療選択の判断に意義が見出されるようになってきた。今後の更なる研究によってより有意義な活用が期待される。

【結語】

COVID-19院内感染時にワクチン接種回数の確認とSpike抗体価を測定することで感染順序と経路、既感染か否かを推定できる可能性がある。

【文献】

1) 浦木隆太, 山吉誠也, 河岡義裕: 基礎研究から明らかになった新型コロナウイルス SARS-CoV-2 のウイルス学的特徴. 学術の動向 26(9): 79-86, 2021.

2) 加来奈津子, 中釜 悠, 仁田原裕子, 他: 新型コロナウイルス感染症との共生社会への羅針盤: SARS-CoV-2 抗体検査. 日本血栓止血学会誌 33(3): 338-346, 2022

3) COVID-19 ワクチンに関する提言 (第7版) https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/2306_covid-19_7.pdf (2024年3月22日閲覧)

4) Seiya Yamayoshi, Atsuhiko Yasuhara, Mutsumi Ito, et al.: Antibody titers against SARS-CoV-2 decline, but do not disappear for several months: DOI : 10.1016/j.eclinm.2021.100734

5) mRNA ワクチン初回接種者に対する3回目接種後 中間 報 告 (9) <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/001011553.pdf> (2024年3月22日閲覧)

6) 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引 き ・ 第 10.0 版 <https://www.mhlw.go.jp/content/001136687.pdf> (2024年3月22日閲覧)

7) 新型コロナウイルス ゲノムサーベイランスによる系統別検出状況 (国立感染症研究所) https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/newpage_00061.html (2024年3月22日閲覧)

8) Tseng HF, Ackerson BK, Luo Y, et al.: Effectiveness of mRNA-1273 against SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants. Nat Med 28(5):1063-1071, 2022. doi: 10.1038/s41591-022-01753-y

9) Hachmann NP, Miller J, Collier AY, et al.: Neutralization Escape by SARS-CoV-2 Omicron Subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5. N Engl J Med 387(1): 86-88, 2022. doi: 10.1056/NEJMc2206576

10) COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第 15.1 版 https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_drug_230217.pdf (2024年3月22日閲覧)

11) Toshihiro Takahashi, Tomohiko Ai, Kaori Saito, et al.: Assessment of antibody dynamics and neutralizing activity using serological assay after SARS-CoV-2 infection and vaccination. PLoS One. 2023 Sep 19; 18(9): e0291670.