

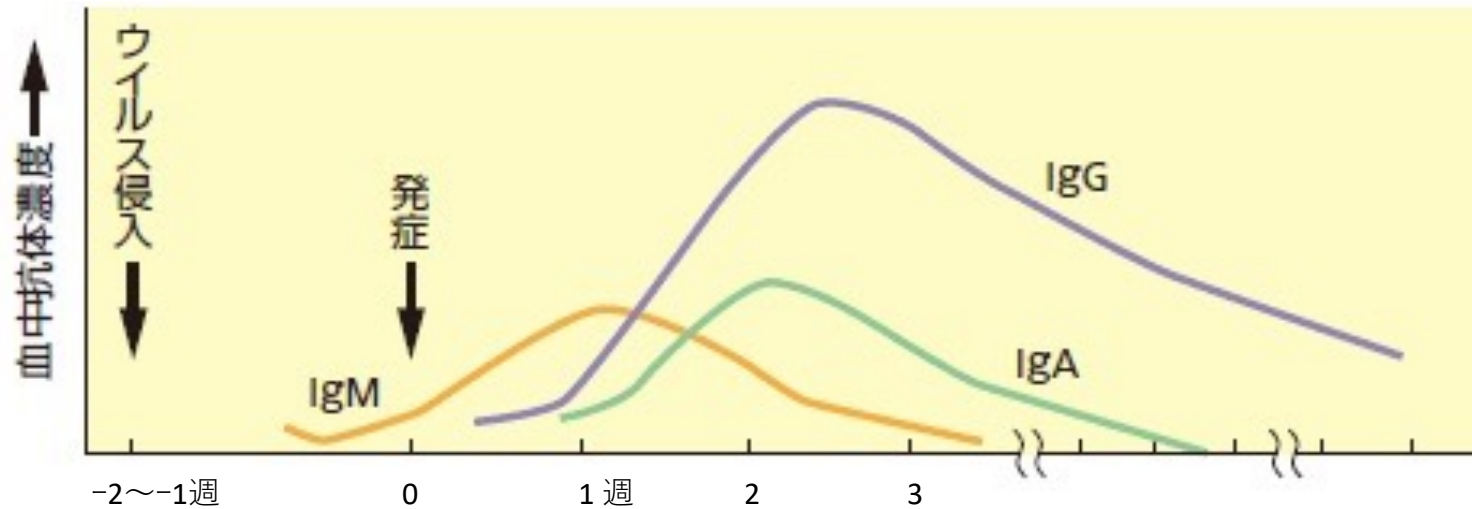
COVID-19クラスターの早期収束に向けた取り組み

北海道医療大学
先端研究推進センター

共催：オーソ・クリニカルダイアグノスティックス社

抗体検査の意味

—従来の考え方—




森良一：メディカルレビュー社『One Point Illustrated Key Wordsヘルペスウイルス』90、1995より引用

ヘルペスウイルス感染後の抗体の産生時期を示す。感染後1～2週目（1-14日）に発症する。IgM抗体は発症直前によく産生されはじめ、発症後1週目までに陽性になる。IgG抗体は発症後1週目以降に産生されはじめ、2週目頃に陽性となる。つまりIgG抗体は既感染の証拠になるのみで、感染の診断への使用は難しい。

SARS-Cov-2 Total抗体試薬 感度①

- ・ オーン社IFUより

・ 感染早期の検出感度 (PCR起点)

PCR陽転後から 採血までの日数	SARS-Cov-2 Total抗体試薬			
	陽性	陰性	Total	Positivity
 3日以内	28	2	30	93.3%
4～6日	20	2	22	90.9%
7～9日	17	0	17	100.0%
不明	15	2	17	88.2%
Total	80	6	86	93.0%

共同研究を提案された時の資料を見ての第一印象です。

え?! 抗体できるの早過ぎない。IgMもみてるからか! ?

SARS-Cov-2 IgG抗体試薬 感度①

- オーツ社IFUより

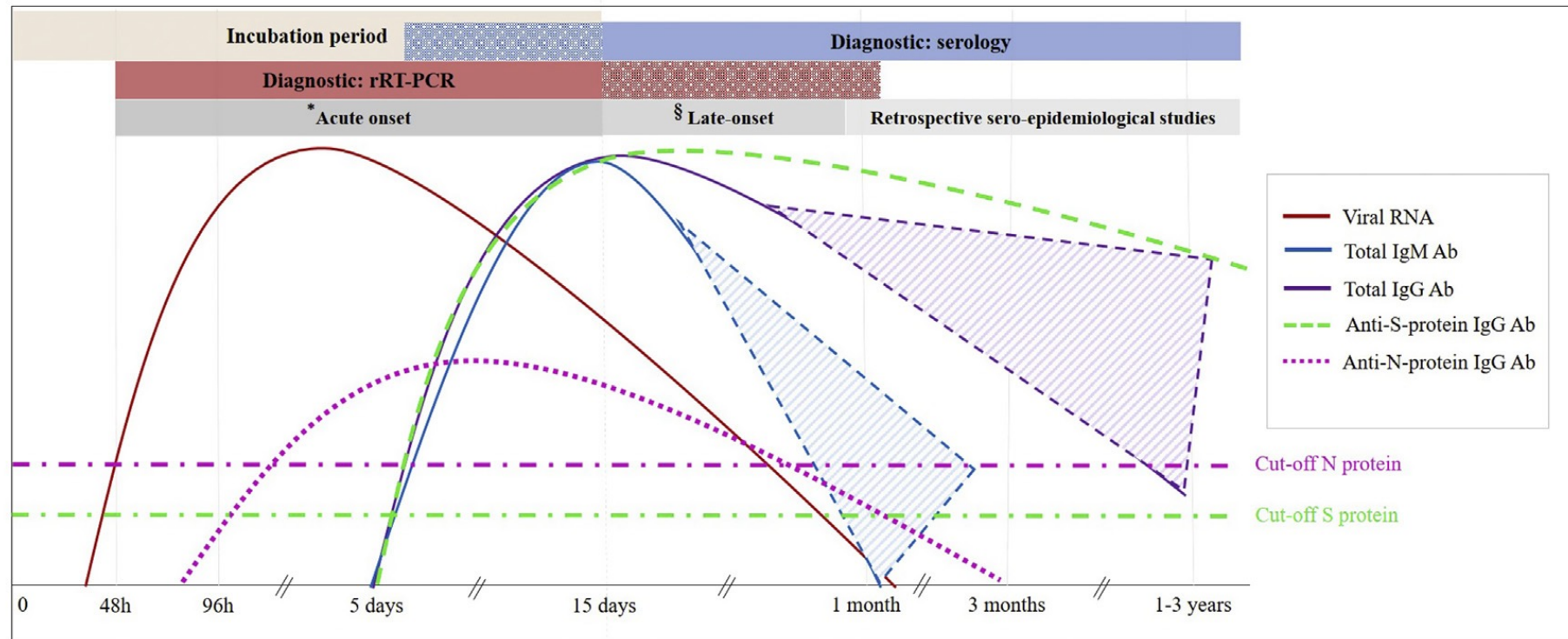
• 感染早期の検出感度（PCR起点）

PCR陽転後から 採血までの日数	SARS-Cov-2 IgG抗体試薬			
	陽性	陰性	Total	Positivity
1～5日	12	1	13	92.3%
6～15日	24	3	27	88.9%
16～22日	6	2	8	75.0%
Total	42	6	48	87.5%



え?! なんでTotalとIgGがほぼ一緒に現れるの?
クラススイッチはどうなってるの?おかしいだろう!

COVID-19における抗体検査の意味



* Classical acute signs and symptoms:

- Fever
- Cough
- Dispnea
- Anosmia/ageusia
- Bilateral interstitial pneumonia
- Hyper-inflammatory state

§ Post-infectious/ late-onset signs and symptoms:

- Kawasaki syndrome
- Vasculitis
- Guillem-Barré syndrome
- Hyper-coagulability state without other causes
- Meningo-encephalitis
- Gastro-enteritis

Caruana G et al., Diagnostic strategies for SARS-CoV-2 infection and interpretation of microbiological results, *Clinical Microbiology and Infection*, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.019>

レビューに載っていた図ですが、感染後5日目くらいから抗体が産生されはじめ、しかもIgMとIgGがほぼ同時に産生される。抗体陽性の際にはウイルス排出もしている。クラススイッチはどこに行った？ 免疫学の常識では考えられない。まるで2次応答を見ているみたいだ！

共同研究開始にあたっての作業仮説

- 抗体（IgMやIgAやIgG）が感染の比較的早期に陽性になる。
- 抗体検査（IgMばかりかIgGも）は既感染ばかりか現在の感染のマーカーとしても使える。
- PCR検査では偽陰性が約3割あり、検査で診断漏れがある。
- クラスターの収束には、感染者を早期にピックアップして隔離する必要がある。しかし、PCRのみでは漏れるものが出てしまう。



- クラスターの早期収束には、抗体検査をPCR検査に組み合わせる必要がある。

アカシアハイツでの抗体検査の結果

PCR陽性例	PCR検査日	抗体検査日	Total Ig	IgG	総数9名
N006738B	4/28+	6/17	0.07	0	
N009919B	4/29+	6/17	0.04	0	
N001738B	4/28+	6/17	0.08	0.01	
N006064B	5/4+	6/17	295.0	13.4	
N001646B	5/11+	6/17	236.0	7.78	
N003894B	4/29+	6/17	45.20	1.87	
N005108B	5/5+	6/17	249.0	8.07	
N002078B	5/15+	6/17	333.0	10.7	
N003849B	4/22+	6/17	89.80	1.30	
PCR陰性例	PCR検査日	抗体検査日	Total Ig	IgG	総数19名
N002650B	5/8-, 10-, 12-	6/17	84.50	8.94	
N004767B	5/8-	6/17	190.0	7.53	
N004649B	5/8-	6/17	0.88	0.37	
未検査例			Total Ig	IgG	総数17名
N003779B			90.40	3.59	

アカシアハイツでのRetrospective Studyの結果

考案

PCR陰性・抗体陽性の2例は濃厚接触者ということでPCR検査が行われ、中でも1例は3回もPCR検査を受けていた。この2例は、PCR陰性ということで隔離されることなく勤務を続けており、感染拡大と感染の長期化の一因となったと推測された。また未検査の1例は濃厚接触者であったにもかかわらず、無症状であったことから検査の対象者とならず、当然隔離されることはなかった。この1例も、感染拡大と感染の長期化の一因となったと推測された。

結論

- 1) 高齢者施設や病院などでのクラスター発生時には、PCR検査の対象をできるだけ拡大する必要があると考えられる。
- 2) PCR検査のみではなく、抗体検査も併用することが必要と考えられた。

千歳第一病院での抗体検査の結果

PCR陽性例	PCR検査日	抗体検査日	Total Ig	IgG
M08511	4/30+	6/30	0.01	0
M06310	4/30+	6/30	0.02	0
M00170	4/30+	6/30	0.02	0
M08117	4/30+	6/30	3.03	0.16
M03574	4/19+	6/30	65.3	2.31
M09297	4/27+	6/30	46.7	2.06
M04585	4/23+	6/30	245.0	5.92
M01693	4/23+	6/30	79.0	2.0
M01226	4/28+	6/30	87.2	5.0
M04427	4/13+	6/30	154.0	5.31

PCR陰性例	PCR検査日	抗体検査日	Total Ig	IgG
34例	6/30	全例陰性	全例陰性	

未検査例				
17例	6/30	全例陰性	全例陰性	

PCR陽性で抗体陰性となった例が3例認められた。

千歳第一病院での抗体価の推移

PCR陽性例	抗体検査日	Total Ig	IgG	2回目	Total Ig	IgG
	(PCR検査から何日目)	(PCR検査から何日目)			(PCR検査から何日目)	
M08117	6/30 (61日目)	3.03	0.16	7/17 (78日目)	4.19	0.44
M03574	6/30 (72日目)	65.3	2.31	7/17 (89日目)	103.0	6.16
M09297	6/30 (64日目)	46.7	2.06	7/17 (81日目)	67.0	4.31
M04585	6/30 (68日目)	245.0	5.92	7/17 (85日目)	196.0	12.6
M01693	6/30 (68日目)	79.0	2.0	7/17 (85日目)	68.0	3.4
M01226	6/30 (62日目)	87.2	5.0	7/17 (77日目)	134.0	13.2
M04427	6/30 (78日目)	154.0	5.31	7/17 (95日目)	156.0	13.6

Nature Med.に2-3ヶ月で抗体価が低下するという論文が発表されて、話題となっていたため、時期をずらして抗体価の検査を行なった。

IgG抗体価は、PCR検査日から2ヶ月目から3ヶ月目にかけて上昇しており、低下するというNature Med.の結果とは異なる可能性が考えられた。10月に再検査を予定しており、抗体価の推移を再度確認することができるだろう。

千歳の病院でのRetrospective Studyの結果

考案

PCR検査陽性・抗体陰性となった例が3例あったが、千歳保健所とのコミュニケーションが取れず、PCR検査を行った検査所と連絡が取れなかった。おそらくウイルスの量が少なく、Ct値が高い例であったと想像されたが、札幌の老健施設に続いて、PCR検査陽性・抗体陰性となる例が稀ではないことが示唆された。

抗体価の推移については、今後の検査が必要だが、3ヶ月近くまで低下していない可能性がある。

結論

PCR陽性でも、抗体が産生されずに終わる例が存在する。

勤医協中央病院での抗体検査の結果

PCR陽性例	PCR検査日	抗体検査日	Total Ig	IgG
T01604	5/25+	6/30	0.02	0.01
T04133	5/25+	6/30	240.0	19.2
T09475	5/22+	6/30	387.0	19.8
T09962	5/30+	6/30	25.20	16.3
T03087	5/24+	6/30	233.0	21.2
N008549A	5/29+	6/30	138.0	9.59
N006815A	5/22+	6/30	110.0	5.17
T01393	5/21+	7/3	33.7	21.6
T07372	5/22+	7/3	162.0	21.9
T08980	5/22+	7/3	134.0	20.2

PCR陰性例	PCR検査日	抗体検査日	Total Ig	IgG
87例	6/30		全例陰性	全例陰性

ここでもPCR検査陽性・抗体陰性の1例が存在し、こうした例が稀ではないことが想像された。

勤医協中央病院での抗体価の推移

	1回目 検査日	IgG	Total Ig	2回目 検査日	IgG	Total Ig
A	6/30	7.98	215	10/15	1.24	146
B	6/30	7.55	233	10/15	4.49	277
C	6/30	7.42	395	10/15	1.36	222
D	6/30	6.51	34.9	10/15	3.81	253
E	6/30	6.87	160	10/15	0.45	79.2
F	6/30	8.26	224	10/15	3.81	451
G	7/3	8.19	226	10/15	1.80	214
H	7/3	7.98	258	10/15	3.43	162
I	7/3	7.83	93.4	10/15	1.54	71.8

PCR検査から5ヶ月後に抗体検査を行ったところ、IgGは全例低下した。
一方3例でTotal Igが増加し、全例Total Igは陽性のままだった。

抗体検査に関するまとめ

- 1) 高齢者施設や病院などでのクラスター発生時には、PCR検査の対象をできるだけ拡大し、陰性でも繰り返して検査する必要性を考慮すべきと思われた。
- 2) PCR検査のみではなく、抗体検査も併用することが必要と考えられた。
- 3) PCR陽性・抗体陰性となる例が少なからず（合計7例）認められ、その意味について検討する必要があると考えられた。偽陽性や免疫不全とは思われず、獲得免疫を動かすことなく、自然免疫で(?) ウイルスが排除されている可能性が考えられた。
- 4) 抗体価の推移では、5ヶ月後にはIgGが低下したが、Total Igは維持される傾向にあり、一部では上昇していた。機序について検討を要する。
- 5) すすきの地区での抗体検査
400数十名の検査を行い、4名が陽性であった。

アカシアハイツでの抗体価の推移（10ヶ月後）

