

SARS-CoV2 に対する抗体検査

ウェルエイジング京橋循環器クリニック

1. 当クリニックにおける抗体検査

6月3日より、当クリニックで新型コロナウイルス(SARS-CoV2)に対する抗体検査を開始しました。当クリニックの抗体検査はロシュ・ダイアグノスティクス社の試薬を用いた、精度が高く、信頼されている検査です(その場で判定する方法は、簡便法なので、精度は低くなります)。結果が出るまでに数日を要します(結果は郵送でお送りします)。当クリニックで実施する抗体検査は、感度100%(感染後14日以上経過している場合)、特異度99.81%(脚注^a参照)というもので、非常に高い精度を持っています。繰り返しになりますが、抗体検査は、COVID-19を診断するための検査ではありません。過去にかかったかどうかを見る検査です。

2. 免疫とは

私たちは、常に外界から病原微生物の侵入の危険に曝されています。その病原微生物とは、ウイルス、細菌、寄生虫などです。これらの病原微生物は、口や鼻、あるいは傷口、粘膜などから侵入し、体内で増殖し、生体の機能を犯します。この病原微生物に対して、私たちの生体は防御する機構が備わっております。それが、免疫というシステムです。神様が作ったこの免疫システムは、体内に侵入した病原微生物を攻撃し撃退するという素晴らしい能力を持っています。免疫には、もともと持っている自然免疫(非特異的な免疫)と、ある種の病原微生物に対して特に防御するための獲得免疫の2つがあります。私たちが、今話題にしているのは、コロナウイルスに対する獲得免疫です。さらに、その免疫システムには細胞性免疫と液性免疫という2つがあります。今回測定するコロナウイルスに対する抗体は液性免疫の中で活躍します。体内に侵入した異物は、特殊な細胞により取り込まれます。これが免疫反応の始まりです。この特殊な細胞として樹状細胞やマクロファージという細胞が知られています。

1) 細胞性免疫

皮膚や外界に触れる鼻腔や肺、胃、腸管粘膜にある樹状細胞と自然免疫を司るマクロファージが病原微生物のたんぱく質をとりこみ、それをT細胞が認識できるように加工してヘルパーT細胞という免疫細胞を活性化させます。ヘルパーT細胞には1と2の2つのタイプがあり、ヘルパーT細胞1は、マクロファージを活性化させて、さらに細胞障害性Tリンパ球(キラーT細胞)に指令を出し、病原体を攻撃します。

2) 液性免疫

もう一つのヘルパーT細胞であるヘルパーT細胞2は、サイトカインとよばれる物質を放出し、リンパ球の一種であるB細胞が形質細胞という抗体を作る細胞へ分化させます。形質細胞は樹状細胞やマクロファージが提示した抗原を型として、抗体を作ります。抗体は、その抗原に特異的なタンパク質です。ちょうど、抗原と抗体は、鍵と鍵穴のような関係に譬えることができます。病原体である抗原に対応した抗体があれば、抗原と抗体が反応して、その抗原に特異的な反応(病原体への攻撃)を引き起こすことができます(抗原抗体反応)。この抗体(タンパク質)は、免疫グロブリンと呼ばれています。免疫グロブリンには5種類のもので知られています。B細胞の一部は、抗原の情報を記憶しているメモリーB細胞となっており、再度の感染の際には、最初の反応より迅速に、抗体を産生することができます。抗原と結合した抗

^a ●感度 100% (PCR で陽性確認後 14 日以上)

PCR で陽性確認後、0-6 日後で 65.5%、7-13 日後で 88.1%

PCR で SARS-CoV-2 感染が確認された 69 名からの 204 サンプルを用いた評価

●特異度 99.81%

2019 年 12 月以前に採取されたサンプル (n=5,272) を用いた評価

体は、抗体には、ウイルスに結合することで感染力や毒性を失わせる作用(中和作用)を持つものがあります(中和抗体)。そのほかに食細胞を活性化させる作用などが知られています。

3. 免疫グロブリン

1) IgG

免疫グロブリンの中で、最も多い免疫グロブリンです。血漿中に約 1.2g/dLくらいあります。感染すると、後述するIgM抗体が最初に生成され、そのあとにIgGの抗体が作られます。この抗体は、感染が治癒した後にも残存します。病原体を無毒化する中和抗体という抗体もこのIgGに属しています。この抗体の存在は、過去に感染したことがあるということを物語っています。

2) IgA

粘膜にある免疫グロブリンです。

3) IgM

免疫グロブリンの中で最も大きな分子を有しています。病原体が体内に侵入したときに、生体防御のために、最初に作られる抗体がこのIgMです。ですから、感染初期に検出されますので、今感染しているか否かを判断するのに役立ちます。しかし、実際には、後述するIgG抗体と同時期に検出される場合もあるので、注意が必要です。

4) IgD

血漿中には存在する量はわずかで、その役割も十分に解明されていません。

5) IgE

アレルギーの時に増加する抗体は、このIgEという免疫グロブリンです。喘息や花粉症などのアレルギーを有している方では増加しています。

4. コロナウイルスの抗原と抗体

1) 抗原

今まで、抗原という言葉が何度も出てきましたが、少し解説します。ウイルスは細菌と異なり、自分の細胞を持っていません。遺伝子情報(RNAやDNA)だけを持っているのです。その情報はヌクレオカプシッドというタンパク質の殻で守られています。新型コロナウイルスは、さらにその周りにエンベロープという膜で覆われています(アルコールや界面活性剤はこのエンベロープを破壊し、ウイルスを不活性化して消毒します)。このタンパク質は、生体では異物として認識され、それを排除するために免疫反応が起きます。生体が異物として認識するこのたんぱく質を抗原(異物として認識されたタンパク質)と呼びます。樹状細胞やマクロファージは、異物を抗原として形質細胞に示し、抗体を作らせるのです。

2) 抗体

コロナウイルスの抗体が、罹患してからどのくらいしたら陽性化するかについては、24名のPCR検査陽性患者を調べた報告があります。それによると、症状発現から平均12日目(最短7日,中央値12日)で、IgM抗体が陽性化し、平均11.6日(最短7日,中央値12日)でIgG抗体が陽性化したと報告されています¹。抗体とウイルスの中和活性は相関し、特にIgGと強い相関があったという別の報告もあります²。285人のCOVID-19患者の検討では、発症後19日目までに100%の患者で抗ウイルスIgG抗体が認められたと報告されています³。血液中にコロナウイルスのIgG抗体が存在すれば、過去にコロナウイルスに罹患した可能性が高いと考えることが妥当であるとお考えになるのがふつうであると思います。

米国インディアナ州の小児透析施設の研究⁴では、PCR 検査陽性患者 1 名からの無症候性の感染の実例を報告しています。この施設では、13 名の患者と 25 名の医療従事者(看護師 11 名、事務員 4 名、医師 10 名)のうち、発熱などの症状を呈した 2 名を除く 23 名中 10 名が症状の発現なく、3 週間後に抗体陽性になったと報告しています。症状を呈した 2 名のうち 1 名は PCR 陰性であったが、3 週間後に抗体陽性になったということです。無症候性の感染を示唆すると同時に、PCR は陰性であっても抗体陽性になることがありうるということを示しています。今のところ、COVID-19 の場合、IgM 抗体も IgG 抗体もほぼ同時期から検出されるようになるみたいです。必ずしも IgM が先行するとは限らないようです。感染経過中に IgM が検出できない場合も報告されています。IgG は IgM の直後から増え始めて発症 2 週間後ぐらいにはほとんどの感染者で測定可能な量になるとされています。よって、ほとんどの場合、感染して 2 週間後には IgG 抗体が血中に存在すると考えてよいと思います。

5. 抗原検査と抗体検査

検査を行うことにより、体内に抗原や、抗体があるか否かを調べることができます。これが抗原検査と抗体検査です。今、体内に抗原があれば、ウィルスがいるということになります。抗体があれば、ウィルスが過去にいたことを示しています。もうウィルスが消えていなくなっている、抗体は残っているので、ウィルスが現在いるのかいないのかはわかりません。

1) 抗原検査、PCR 検査

抗原検査の場合、ウィルスが沢山存在する検体を調べなくてはなりません。現在、鼻からの分泌液を採取して調べる方法が用いられています。しかし、体内にウィルスがいても鼻の中にはいない場合もあり、抗原検査で陰性であっても、ウィルスの存在を否定できるものではありません(偽陰性が少なからず存在する)。ですので、疑わしい場合には PCR 検査をしてさらに確かめなくてはならないと言われています。

PCR 検査は、抗原ではなく、検体の中に存在する RNA を増幅して、検出する検査です。この検査にも抗原検査よりも頻度は少ないですが、偽陰性の問題があります。

2) 偽陽性の問題

また、ウィルスがいなくても陽性に出してしまう場合(偽陽性)もあります。非常に数は少ないですが、全くゼロではありません。99.9%という高い精度の検査であっても、逆に言えば 0.1%に偽陽性がでるということになります。10 万人に検査をすれば、病気でない 100 人に陽性がでてしまうのです。新型コロナウィルス感染症(COVID19)は、10 万人に 10 人くらいの有病率(2020 年 5 月下旬の東京)なので、ほとんどの人は感染していません。それなのに、東京の人 1000 万人全員に検査をすると 1 万人の陽性が出てしまうということになってしまいます。99.99%という精度であっても、1000 人の偽陽性が出るのです。臨床検査の大事なことは、検査を何のために行うかという目的を明確にすることです。検査する必要がないのにやみくもに検査を行うことは、混乱と不安を招くだけです。偽陽性が、完全にゼロではないという事実を、私たちは忘れてはいけません。

3) 抗体検査の信頼度

皆さんは、検査で陽性であれば、抗体が存在するとお考えになるかと思いますが、検査には感度、特異性という検査の性能があって、100%的中するという検査は、まず存在しません。特に、この抗体検査は、さまざまな種類があって、その優劣がまだわからない状況です。また、抗体検査は、COVID-19 を診断するための検査ではありません。過去にかかったかどうかを見る検査です。

厚生労働省は、2020 年 5 月 15 日、日本医療研究開発機構(AMED)の研究班が日本赤十字社の協力を得て取りまとめた「抗体検査キットの性能評価」の研究結果を公表しました。この研究結

果では、2019年の献血検体(コロナウィルスが存在しなかった時期)にも0.2%、0.4%の陽性反応があったということが示されています。つまり、1000人に2人あるいは4人が陽性となるのです。ウィルスに罹患したことはないとわかっている人にも陽性反応がでることに驚かれる方もいらっしゃるかと思います。私たちはこれを偽陽性といいます。この表に示された抗体検査キットがどの会社のものであるかは非公表ですので、これ以上のことは言えません。一方、この研究結果だけからは、陰性と出ても、本当は陽性であるかもしれないという懸念は残ってしまうのです(この研究では、調べていません)。

当クリニックで実施している試薬の精度は、特異度99.81%なので、1000人に1.9人の偽陽性が出るということです。一方、感度100%なので、陰性と判定されれば、抗体が存在しないと考えてよいということになります。

6. 抗体があれば、もう感染しないのか？

IgG抗体の中和抗体は、病原体を防ぐ作用があると考えられています。しかし、この中和抗体は万能ではないのです。まず、この中和抗体は、感染した患者全例に検出されないのです。さらに検出されても長期間持続しないのです。軽症者では、抗体ができないという事例もあるからです。このことに関してのいくつかの研究を紹介します。

COVID-19から回復した患者の血清から得られた中和抗体の研究では、中和抗体の中和する能力(50%中和力価(NT₅₀))は非常に大きなばらつきがあったとしています。33%(49人)では検出不能、79%(118人)が1:1000以下でした。一方で、それとは別のIgG抗体にも中和能力が見られたそうです。中和能力は、年齢、症状の長さ、症状の重症度に関連していました。つまり、症状が強くて、長かった症例ほど、高い平均中和活性を有していたそうです。このように中和抗体ではない、別の抗体の存在の可能性を指摘している研究もあります⁵。

COVID-19から回復した軽症者175人において、SARS-CoV-2に特異的な中和抗体は発症後10~15日で検出され(6人の患者の経時的調査)、持続したとしています(全員ではない)。中和抗体の抗体価は個人差が大きかったそうです。約30%の患者(特に40歳未満)で中和抗体の抗体価が低く、10人の患者では検出限界以下であったということでした⁶。さらに、万州地区(重慶市)の無症状のSARS-CoV2感染患者、37人を調べた研究では無症状者では、抗体活性は、有症状者に比べて低かったことを報告しています。無症状者では、時間経過とともに93.3%(28/30)にIgG抗体の低下、81.1%(30/37)に中和抗体の低下を認めたそうです。有症状者でも、96.8%(30/31)にIgG抗体の低下を、62.2%(23/37)に中和抗体の低下を認めたそうです。そして、無症状者の40%(12/30)、有症状者の12.9%(4/31)が回復期早期に抗体陰性になったと報告されています⁷。

再感染する事例も報告されています。この再感染は、抗体の効果がなくなるから再感染したのか、再活性化したのか、ウィルスの変異によるものなのか わかっていません。症状が軽い場合には、抗体ができないという場合もある可能性があり、感染の予防に対してまだまだ未知の部分が残っています。つまり、感染して抗体が確認されたからといって、その抗体が感染予防に効果があるのか、持続するのかということはこれから明らかにされなくてはならないのです。言い換えれば、はしか、みずぼうそう、おたふくかぜなどとは異なり、このコロナウィルス感染は一時的な免疫で、終生免疫を作らない可能性があり、この新型コロナウイルスの抗体に感染予防効果があるのかわからないのか、あるとしても、どのくらい持続するのかは今のところ結論が出ていません。

7. 当クリニックでの抗体検査の流れ

お電話で、検査予約をおとりいただきます。そして、ホームページのお知らせ欄より問診票、診療申込票をダウンロードし、予め記入した上で、ご来院ください。現在無症状の方が対象です。診断をするための検査ではありませんので、発熱、感染症状がある方は、この検査はなさらないでください。IgGとIgMの両者を一緒にして調べます。その方が、感度が高くなります。病気

にかかっているかを診断することが目的ではありません。来院し、検温、血圧測定、体重測定をしたのちに、採血を行います。結果は、後日、ご指定の場所に郵送します。この検査は保険外診療になり、健康保険の適用外です。当院では、税込み 9000 円で実施いたします。(かかりつけの患者様は 8000 円です)。対面で説明をご希望の方は、医師を指名の上(現役の臨床検査医学教授からの説明も可能です)予約をおとりください(保険外診療となり、別に再診料がかかります。)

1 高久ら. 新型コロナウイルス肺炎患者における抗体検査陽性化時期の検討. 日本感染症学会ホームページ(4月28日公開)

2 K. K.-W. To, et. al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*, March 23 (online), 2020.

3 Q.-X. Long, et. al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nature Med*, April 29 (online), 2020.

4 Hains et al.. Asymptomatic Seroconversion of Immunoglobulins to SARS-CoV-2 in a Pediatric Dialysis Unit.

⁵ D. F. Robbiani, et. al. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 infection in convalescent individual. *Nature*, June 18 (online), 2020

⁶ Wu, et. al. medRxiv preprint doi: Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications.
doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365>

⁷ Q.-X. Long, et. al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nature Med*, June 18 (online), 2020.