

日本型セルフケアへのあゆみ

児玉龍彦^{1,2,5} 蔵野 信^{3,5} 矢富 裕³ 村田 満^{4,5}

東京大学先端科学技術研究センターがん・代謝プロジェクトリーダー¹、日本セルフケア推進協会業務執行理事²、東京大学医学部附属病院検査部³、慶應義塾大学病院臨床検査科⁴、新型コロナウイルス抗体検査機利用者協議会⁵

人生において、元気であることは誰にとっても大事なことである。自分の健康と病気に関わることは正確に知りたい。さまざまな薬や治療法があるなら、自分の希望で決めたい。そうした願いをもとに、大きな転換がはじまろうとしている。インターネットの普及により、医薬品・健康食品・病院に関する情報に誰でも容易にアクセスできるようになったが、正確性に欠けた情報も溢れかえっている。本シリーズでは、地に足をつけた“日本型セルフケア”へのあゆみを提唱していく。

第6回

新型コロナウイルス感染症：

②抗体検査

POINT

- 新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)に対して、免疫の有無を調べる抗体検査に注目が集まっている。ウイルスが体内に侵入すると、血液中のIgM抗体とIgG抗体が増大する。これを測定することで感染歴を調べることができる。
- PCR検査とは異なり、いま感染しているかどうかの判断には使えない。しかし、感染の2週間後に抗体検査を行うと、PCRで陽性だった人のうち97%がIgG抗体が陽性であり、過去の感染を検出するには有用と考えられる。今後の疫学調査、患者の病態の把握、ワクチン評価などに活用するため、抗体検査体制の拡充が望まれる。
- 抗体検査法の拡充が喫緊の課題となるなか、わが国で化学発光ビーズを用いた多数自動検査測定器が開発され、臨床研究が進んでいる。この抗体検査器は化学発光免疫測定法(CLIA法)を用いて、IgGおよびIgMの定量的測定が可能である。

新型コロナウイルスの抗体検査

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は、無症候性の感染者が多いと考えられており、さらに検査体制が充分でなく、感染が疑われる患者の多くにPCR検査を行えていないため感染実態がいまだに把握できていないという実情がある。そのため、抗体検査によりこれまでに感染したことがあるかどうかの感染歴を調べ、感染率(抗体保有率)の実態を把握できるのではないかと期待されている。この抗体の有無を調べる抗体検査は、免疫状態の把握、感染の疫学調査のほか、重症化への関与、ワクチンの評価などの研究に必要とされている¹⁾。

COVID-19の原因ウイルスSARS-CoV-2を中和する抗体は、ウイルスの宿主細胞への侵入を媒介するウイルス表面上の三量体スパイク(S; Spike)タンパク質や、ウイルスのゲノムを包むヌ

クレオキャプシド(N; nucleocapsid)タンパク質を主な標的とする。

化学発光免疫測定法(CLIA法)

これまでに多数の抗体検査の方法が報告されているが、視認による簡易キットなどが多く、再現性、特異性において課題が残る。

著者らは、15年前からJSR(株)と、抗体測定のためのノイズの少ないビーズ開発を進めてきた。中国では化学発光試薬の世界最大のメーカーYHLO社がJSR社ビーズの使用機器の開発を進めてきた。今回の武漢での新型コロナウイルスの発生に伴い、このビーズを用いた化学発光法による定量化の自動化機械が開発された(図1)。JSR社製のビーズで遺伝子組み換えで作成したSとNタンパク質をコーティングし、血液中の抗体IgG、IgMを測定する。定量的に多数(1日500検体)を全自動で、血液サンプル(血清または血漿0.5mL)

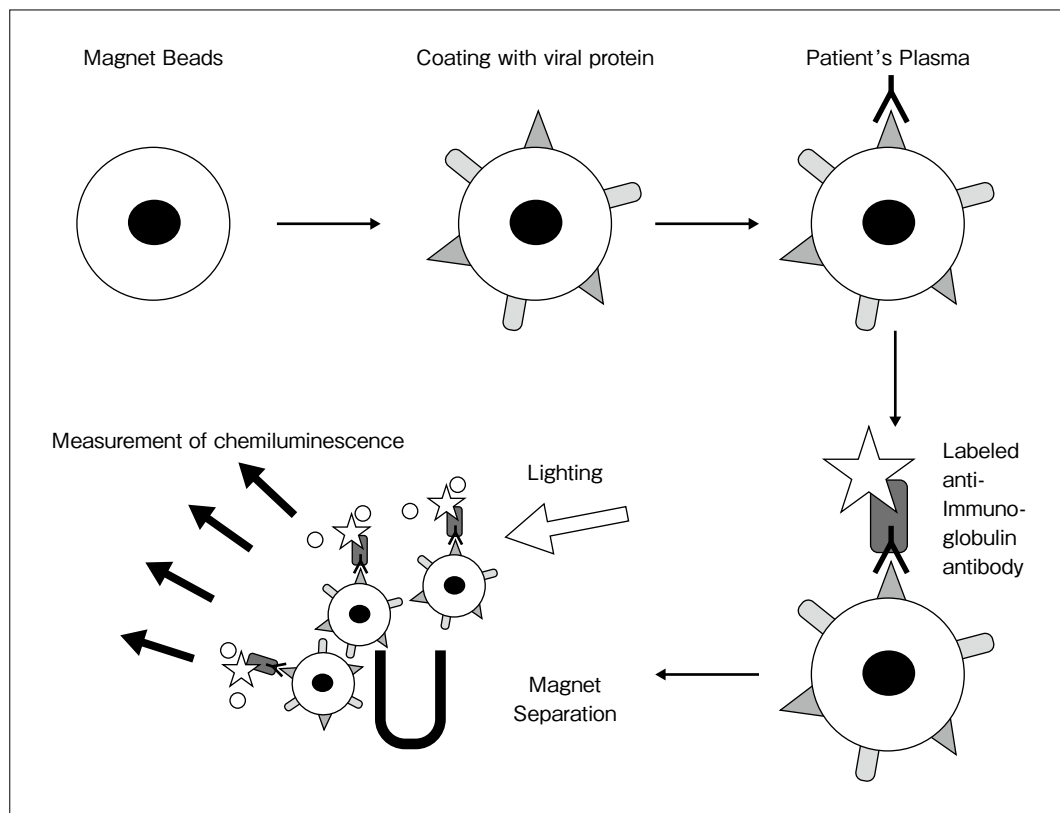


図 1 化学発光免疫測定法 (CLIA法) の概要
磁性マイクロビーズで IgG、IgM を分離し、化学発光を用いて定量する。

で比較的安全に迅速な測定が可能となる。

抗体が結合後、洗浄過程を自動化することにより再現性とノイズ削減を進めている。自動化の利点としてバーコードでチューブを自動認識でき、多数検体の情報処理が可能である。また、検査担当者の安全性を確保しやすい。武漢をはじめ中国、タイ、フランス、ドイツで 130 台が使用されており、検出率、特異性に優れている²³⁾。

なお、IgG は発症 1 週間後から検出され 2 週間後に PCR 陽性者全員に検出された。IgM は予想より出現が遅く、早期に上昇する患者では重症化率が高い。IgM は抗体に対する自己免疫反応に起因すると思われる偽陽性に注意が必要である。

東京大学先端科学技術研究センターがん・代謝プロジェクトと、全国の 6 つの大学・研究機関からなる新型コロナウイルス抗体検査機利用者協議会では、この検査器を用いて大学病院において患

者での検討、研究機関で疫学および基礎研究を担うべく、迅速な対応を進めている。

臨床研究のプロトコール

現在、抗体検査は認証された診断ではないため“臨床研究”として行われる。検体採取は倫理委員会を持つ機関で行われ、被験者のインフォームド consent または残余検体の扱いについての学会見解などを遵守することが求められる。また抗体陽性という結果に対する過剰反応が起こりうる社会的実情に鑑み、研究計画には被験者が陽性であっても雇用などに不利益がないよう配慮が求められる。

感染の広がりの中なかで検査体制整備の緊急性に鑑み、測定と採取が別機関で行われた場合は、採取機関側では血液採取における倫理審査を承認し、測定機関側では測定結果の正確さと安全管理

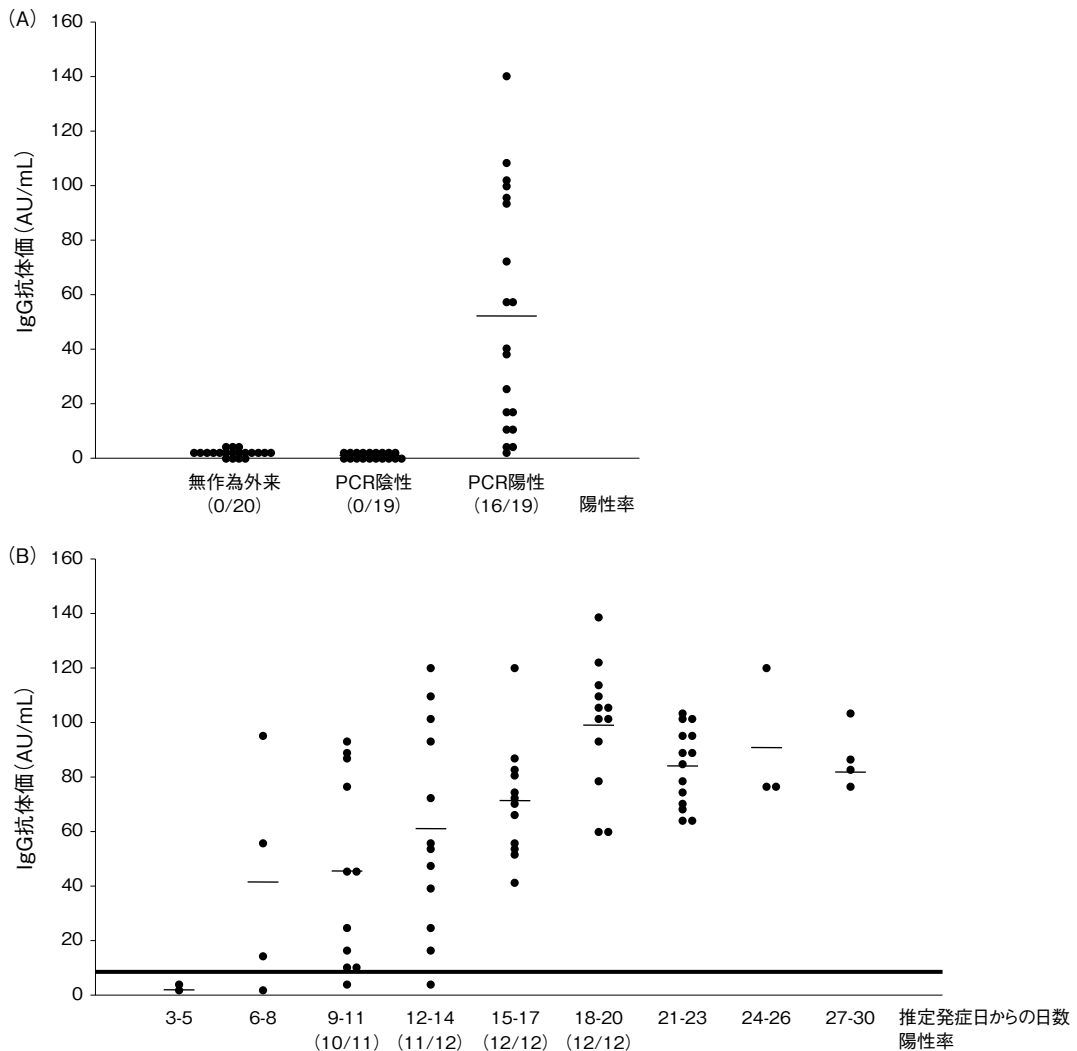


図 2 IgG定量測定の結果

A : PCR 検査実施日と最も近い検体における診断能の比較。カットオフ値は 10 AU/mL とする (試薬の添付文書より)。
B : 抗体価および診断能の推移。

を承認する、相互承認という形が認められている。また疫学調査、検査法比較では、臨床検査会社の残余検体での測定を倫理委員会で承認いただいている。

日本における新型コロナウイルス感染者での定量測定データ

ある医療機関の先行研究では、図 2 に示すように、IgG 検査は PCR 陽性者 19 例で 16 例が陽性である。PCR 陰性者は全員陰性であった。

別の医療機関の先行研究では、表 1 に示すよう

に、1~4 日目までは IgG、IgM とも陰性であり、8 日目以降は IgG が陽性になっている。

IgM 検査については、輸血を繰り返した被験者において、PCR 陰性者であるにもかかわらず異常高値を示した人がみつきり、感染と関係なく免疫グロブリンへの反応性の高い例では偽陽性が起こりうる可能性が示された。偽陽性患者では複数回採取しても IgM のみ異常高値が持続し、IgG の上昇がみられない。つまり、IgM のみの異常高値例、とくに自己抗体保有者は判定保留とすることに注意が必要である。

表 1 新型コロナウイルスの抗体測定法の定量法と定性法の比較

PCR	発症から採血までの日数	iFlash 3000 (本プロジェクト)		A社		B社		C社		D社	
		IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG
+	1	0.86	0.64	-	-	-	-	-	-	-	-
+	—	0.86	0.41	-	-	-	-	-	-	-	-
+	2	0.78	4.88	-	-	-	-	-	-	-	-
+	10	13.75	57.17	+	+	+	+	-	+	+	+
+	3	0.18	0.78	-	-	-	-	-	-	-	-
+	—	0.64	0.86	-	-	-	-	-	-	-	-
+	4	0.26	0.68	-	-	-	-	-	-	-	-
+	2	0.32	0.89	-	-	-	-	-	-	-	-
+	4	0.44	1.31	-	-	-	-	-	-	-	-
+	6	0.39	10.66	-	-	-	-	-	-	-	-
+	6	0.84	2.41	+	-	-	-	-	-	-	-
+	8	9.18	44.74	-	-	-	+	-	+	-	+

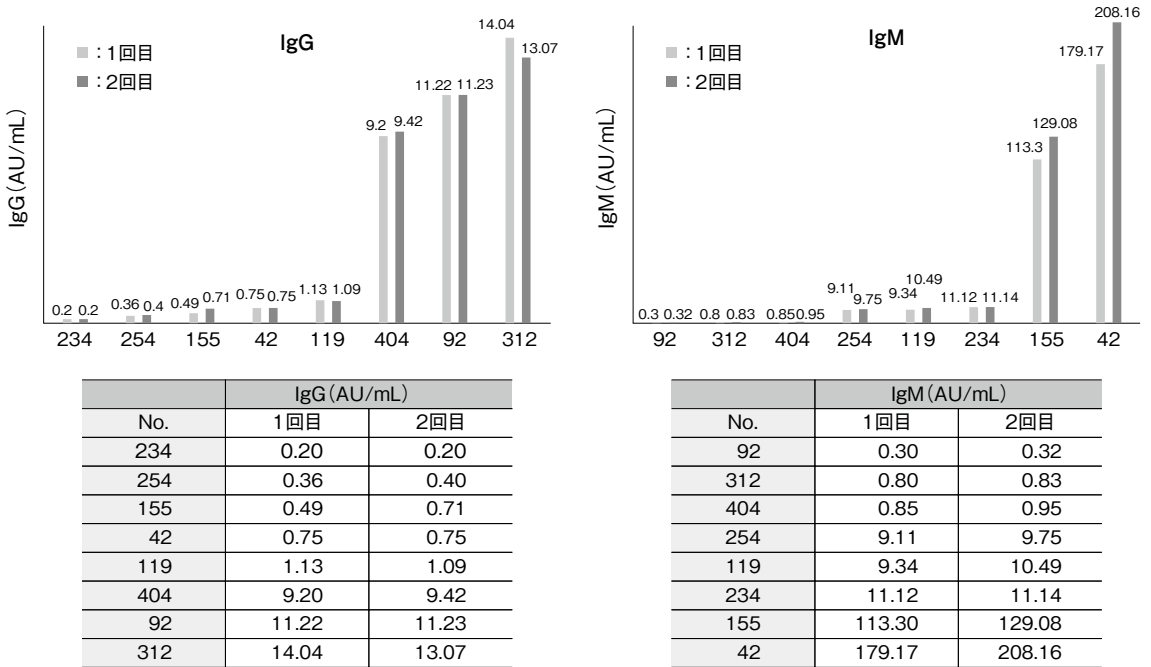


図 3 血漿500サンプル中のIgGおよびIgMのカットオフ値(10 AU/mL)付近の8検体について2回測定した結果。IgGとIgMそれぞれについて基準値の高い順に並べ替えている。IgM異常高値(>100)の2例は偽陽性の可能性が高く、判定保留とされている。

検査結果の再現性は図3に示すように良好である。

簡易キットとの比較のデータ

ある医療機関において関係者183名を簡易キットで検査したところ、視認でIgG陽性は16名、

IgM陽性は13名、そのうち4名はIgG、IgMの両方が陽性となり、陽性は計25名という意外な結果が得られた。

この検査の正確性を検証するため、定量測定を緊急依頼され、倫理委員会で迅速な審査を経て測定した。定量法の結果では、IgG陽性5名、IgM

陽性1名であった。

なお、この医療機関における簡易キットIgM陽性例のPCR検査での結果は、全例陰性であった。簡易キットが多数の偽陽性を含むことに注意が必要である。

東京都における罹患率の定量測定の結果

PCR検査陽性例で2週間目以降、全例がIgG定量検査陽性となっていることを踏まえ、われわれは下記の測定を行った。

都内の一般医療機関で採取され、登録衛生検査所で委託測定に使われた残余検体を日本臨床検査医学会の2017年改定見解に従い、大学の倫理委員会で承認を受け匿名で供与を受けた検体を定量的に自動化測定する。

この測定の目的は、都内の医療機関に一般的に受診した人のランダムな罹患率を精密に定量数値で知ることにより、都内の罹患率を推定するとともに、医療機関の感染拡大のリスクを知ることである。

都内医療機関で5月1日または2日に採取され、(株)LSIメディエンスから匿名化提供された10代から90代の500検体で、倫理委員会承認を経て定量測定を行った。500例中カットオフ以上の値を示したものは3例であった。陽性例は20代、30代、50代で、いずれも男性であった⁴⁾。

発症早期の重症化予測に関するIgM抗体の有用性

IgM上昇はIgG上昇より遅延する例が多いといわれるが、下記のような興味深い報告もある。

ある医療機関においてPCR陽性の感染者の血液をretrospectiveに時系列解析を行ったところ、発症後12日から14日に、重症化した例で有意なIgMの上昇がみられた。IgGも、これと同時期に有意な上昇を示した。

この上昇パターンと感染者の予後の関連性を検証することで、重症化の予測、治療法決定に有用な可能性が示唆された。こちらは現在、海外の学

術誌に投稿中である。

保険診療への移行は可能か

先述の定量測定法は、現在は臨床研究、疫学調査として、新型コロナウイルス抗体検査機利用者協議会で医療機関、自治体からの申し込みを受け付け、倫理委員会の承認を得て行われている。民間検査機関[(株)LSIメディエンス]においても、研究用測定として導入を検討されている。

先行研究で性能が証明され、臨床の有用性も明らかになりつつあり、感染対応に重要な指標となる可能性がある。再現性、検出率、特異性、PCR検査の偽陰性判定の抽出に優れたIgG、IgM定量測定をより多くの医療機関で実施するために、保険適用の検討が急がれる。

なお、協議会ではIgAの定量測定の検証も開始している。

謝辞：本研究を行うにあたり、東京大学医学部附属病院の瀬戸泰之先生、慶應義塾大学病院の北川雄光先生、竹内勤先生、東京大学アイソトープ総合センターの川村猛先生、杉山暁先生、田口明糸先生、和田洋一郎先生、東京大学先端科学技術研究センターの田中十志也先生、大澤毅先生、南相馬市立総合病院の坪倉正治先生らに多大なるご協力をいただきました。また本研究は、一般財団法人村上財団、特定非営利活動法人ピースウィンズ・ジャパン、中外製薬株式会社、興和株式会社のご支援で行われました。この場を借りて感謝申し上げます。

文献/URL

- 1) Long QX et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. Nat Med 2020. (<https://doi.org/10.1038/s41591-020-0897-1>)
- 2) Jin Y et al. Diagnostic value and dynamic variance of serum antibody in coronavirus disease 2019. Int J Infect Dis 2020;94:49-52.
- 3) Yu N et al. No SARS-CoV-2 detected in amniotic fluid in mid-pregnancy. Lancet Infect Dis 2020. ([https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30320-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30320-0))
- 4) 東京大学先端科学技術研究センター. 東京都の抗体陽性率検査結果について. (<https://www.rcast.u-tokyo.ac.jp/ja/news/release/20200515.html>)