



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.18 No.16 (2020/08/11)

新型コロナウイルス関連情報

目次

●SARS-CoV-2抗体関連

- SARS-CoV-2無症状感染者の臨床的特徴と免疫応答
[Nat Med. 2020 Jun 18]2
- COVID-19患者におけるSARS-CoV-2に対する抗体反応（編集長へのレター）
[J Med Virol. 2020 Jun 30]5

「NIHS 医薬品安全性情報」は、医薬安全科学部が海外の主な規制機関・国際機関等から発信された医薬品に関する安全性情報を収集・検討し、重要と考えられる情報を翻訳または要約したものです。

['○○○']の○○○は当該国における販売名を示し、医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用しています。

略語・用語の解説、その他の記載については<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/tebiki.html>をご参照ください。

※本情報を参考にされる場合は必ず原文をご参照ください。本情報および本情報にリンクされているサイトを利用したことによる結果についての責任は負いかねますので、ご了承ください。

<https://www.nihs.go.jp/dig/covid19/index.html>

↑ COVID-19 治療薬候補ごとの情報をまとめた特設サイトはこちら

新型コロナウイルス関連文献情報

[SARS-CoV-2抗体関連](#)

Vol.18 (2020) No.16 (08/05) L01

●SARS-CoV-2 無症状感染者の臨床的特徴と免疫応答

[Clinical and Immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections](#)

Long QX, Tang XJ, Shi QL, et al.

[Nat Med. 2020 Jun 18]-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

◇背景

SARS-CoV-2感染者の多くは、曝露から2～14日後に、発熱、咳、および息切れなどの症状を伴う軽症～重症の呼吸器疾患を呈するが、RT-PCR検査が陽性であっても無症状または最小限の症状しか示さない感染者も存在する。無症状感染者がSARS-CoV-2を拡散し得ることを示すエビデンスも集積されており、これらサイレント・スプレッダーの出現により流行を抑えることが困難になっている。しかし、SARS-CoV-2無症状感染者の臨床的特徴および免疫応答についての知見は限られている。

◇方法

◇研究デザインと参加者

中国・重慶市で、RT-PCR検査にもとづき確定診断されたSARS-CoV-2有症状感染者25例の濃厚接触者および武漢滞在歴のある人^A、合わせて計2,088人を検疫のため隔離し、大規模なRT-PCR検査が行われた。そのうち93人は症状があり、SARS-CoV-2陽性であった。RT-PCR検査陽性であるが無症状の感染者は、集中隔離のため政府が指定した病院に入院した。最終的に、入院前の14日間および入院中に関連症状^Bを示さなかった無症状者37人を研究対象とした。無症状者と比較するため、性別、年齢、および併存疾患をマッチングさせた軽症の有症状者37例、およびRT-PCR結果が陰性で、性別、年齢をマッチングさせた非感染者37人を抽出した。肺疾患、肝疾患、腎疾患、心血管疾患、代謝性疾患、または免疫不全症のある患者は除外した。

◇結果

◇人口動態学的特徴

本研究でSARS-CoV-2感染が確定された患者は計178人であった。本研究での無症状感染者の割合は20.8%であった。

無症状感染者37例の年齢中央値は41歳で、うち22例は女性であった。

^A 中国・国家衛生健康委員会の「COVID-19 予防管理計画」(第4版)の改訂後に検疫対象となった

^B 発熱、咳嗽、喀痰、息切れ、悪寒、筋肉痛、咽頭痛、鼻水、胸苦しさ、頭痛、下痢、嘔吐、悪心など

◇画像所見および検査所見

無症状感染者37例中3例にリンパ球減少症, 1例に血小板減少症がみられた。6例でアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 上昇, 11例でC反応性タンパク質 (CRP) 上昇がみられた。入院時の胸部CT検査では, 無症状感染者37例のうち29.7%に限局性のすりガラス様陰影, 27.0%に線状影および/またはびまん性浸潤影がみとめられたが, 43.2%には異常はみられなかった。また5例では, 入院5日目までに撮影された胸部CT画像において, 限局性のすりガラス状陰影または線状影がみとめられた。放射線診断による異常は, その66.7%が片肺に, また33.3%が両肺にみとめられた。

◇ SARS-CoV-2のウイルス量

無症状者37人と有症状者37人について, 初回陽性判定時の鼻咽頭スワブのRT-PCRサイクル閾値 (Ct) を比較したところ, 両群に有意な差はなかった (*ORF1ab*^C遺伝子で無症状群:32.8対有症状群:31.7, $p=0.336$; *N*^D遺伝子でそれぞれ32.6対33.5, $p=0.126$)。ウイルス排出期間^Eの中央値は, 無症状群で19日, 有症状群で14日であり, 無症状群では有症状群に比べてウイルス排出期間が有意に長かった ($p=0.028$)。

◇SARS-CoV-2特異的IgGおよびIgM

曝露後3~4週間(急性期)に無症状者および有症状者の血清中のSARS-CoV-2特異的IgGおよびIgMを測定したところ, IgG陽性者の割合は, 無症状群で81.1%, 有症状群で83.8%であり, IgM陽性者の割合は, 無症状群で62.2%, 有症状群で78.4%であった。SARS-CoV-2特異的IgGの抗体価(中央値)は, 無症状群(S/CO^F 3.4)に比べ, 有症状群(S/CO 20.5)の方が有意に高かった ($p=0.005$)。

退院後8週間(回復期早期)の時点でも無症状群に比して有症状群のIgG抗体価が有意に高い傾向は続いていたが, 急性期と比較すると, 無症状者の93.3%および有症状者の96.8%でIgG抗体価が回復期早期には低下した。IgG抗体価の低下率(中央値)は, 無症状群で71.1%, 有症状群で76.2%であった。さらに, SARS-CoV-2の疑似ウイルスを用いた中和アッセイでも, 無症状者の81.1%および有症状者の62.2%で回復期早期に中和抗体レベルの低下がみられた。また, 回復期早期のIgG血清反応は, 無症状者の40%で陰性であったのに対し, 有症状者での陰性は12.9%のみであった。

◇血中サイトカインレベル

有症状者では無症状者と比較して, 18種類の炎症性または抗炎症性のサイトカイン濃度が高かった^G。さらに, 無症状感染者と非感染者の比較では, サイトカイン32種類の血漿中濃度は両群

^C open reading frame1ab

^D nucleocapsid protein

^E 鼻咽頭スワブ検体で, 最初に陽性と判定されてから最後に陽性と判定されるまでの期間として定義。

^F sample 値/cut off 値(カットオフインデックス)。S/CO 値が高いほど, 抗体力価が高いことを示す。

^G 特に TRAIL, M-CSF, GRO- α , G-CSF, および IL-6 で両群の差が顕著であった。

で概ね同等であり、SCF, IL-13, IL-12 (p40) およびLIFについては、無症状感染者の方が有意に高かった。

◇考察

本研究での無症状感染者の割合は20.8%であったが、感染リスクの高い集団(濃厚接触者および武漢滞在歴のある人)での確認であったことから、一般集団における無症状感染者の割合を正確に推定することはできないと考えられる。有症状者と比較して無症状者ではウイルス排出期間が有意に長かった(19日間)が、検体中のウイルスRNAの検出が必ずしも感染性ウイルスの存在を意味するとは限らないことに留意が必要である。

◇結論

本研究により、無症状感染者はSARS-CoV-2感染に対する免疫応答が低いことが示唆された。回復期早期にIgGおよび中和抗体のレベルが低下することは、免疫戦略および血清学的調査に影響を及ぼす可能性がある。

Vol.18 (2020) No.16 (08/06) L02

●COVID-19 患者における SARS-CoV-2 に対する抗体反応 (編集長へのレター)

[Antibody responses against SARS-CoV-2 in COVID-19 patients](#) (Letter to the Editor)

Liu A, Li Y, Peng J, et al.

【J Med Virol. 2020 Jun 30】-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

◇背景

COVID-19に対する抗ウイルス治療, ワクチン接種, および疫学的な対策についての戦略を策定するためには, 感染患者の免疫応答, 特にSARS-CoV-2感染に対する獲得免疫応答に関する理解が不可欠である。

◇方法

◇研究デザインと組み入れた患者

本研究は後向き研究として, 2020年1月26日~3月8日に中国・武漢市の華中科技大学附属同濟医院に入院中の患者から, SARS-CoV-2に対する血清IgM抗体およびIgG抗体のデータを有するCOVID-19患者42例を抽出して組み入れた。すべての症例は, RT-PCR検査にてSARS-CoV-2感染が確認され, 中国国家衛生健康委員会が策定したCOVID-19診断・管理ガイドライン(第6版)にもとづいて診断・分類された。臨床症状については, 軽症(mild), 中等症(moderate), 重症(severe), および重篤(critical)の4つのカテゴリーに分類した。

◇血清中のIgMおよびIgGの測定

磁気化学発光免疫アッセイ法にて(YHLO Biotech社, 深圳, 中国), 血清中のSARS-CoV-2核(N)タンパク抗原およびスパイク(S)タンパク抗原に対するIgM抗体およびIgG抗体を測定した。症状発現後14~60日目の血清サンプルを採取し, 採取後24時間以内にSARS-CoV-2に対するIgM抗体およびIgG抗体を測定した。

◇結果

◇患者特性

患者の年齢中央値は61歳であり, 約67%が女性であった。患者のうち約14%が重篤症例であった。

◇IgMおよびIgGの血中濃度

すべての患者で, IgGおよびIgMについて抗体陽転がみとめられ^A, IgMはIgGとともに発症後14日目には検出された。その後の抗体価は大幅に低下し, 患者42例のうち38例では抗体の検出から

^A IgM および IgG は, 抗体価 > 10 AU/mL の場合に陽性とみなした。

14日後までに2倍以上の低下がみられた。症状発現から60日後では、IgM抗体は14例で検出不能となり、IgG抗体価は31例で100 AU/ml未満となった。

◇考察

◇液性免疫について

液性免疫応答は、患者を再感染から守る第一の防御機構であり、この免疫応答の強度および持続性が感染防御能と相関する。これまでの研究で、SARS-CoVに対する抗体は、発症後4カ月でピークとなり、少なくとも2年間持続したことが報告されている。また、MERS-CoVに対する抗体は、中和抗体を含め、アウトブレイクから少なくとも34カ月間持続したことが示されている。一方、SARS-CoV-2特異的抗体に関する研究事例は少ないが、IgGおよび中和抗体は感染後2～3カ月以内に減少することが報告されている。

本研究において、SARS-CoV-2特異的抗体の動態を60日間にわたり解析した結果、症状発現から約30日後には大幅に減少することが明らかとなった。今回の後向き研究では中和抗体測定は対象としていなかったため、検出されたIgG抗体の中和活性は不明であるが、本結果から、回復期のCOVID-19患者において、抗SARS-CoV-2特異的抗体が非常に短寿命である可能性が示唆された。さらに抗体介在性免疫の強度と持続期間の詳細を明らかにするためには、COVID-19患者の回復期血清を用いた時系列的な解析を実施する必要がある。

◇細胞性免疫について

細胞性免疫応答もウイルス感染防御に関与しているが、より効果的な感染防御には、液性免疫と細胞性免疫の協同的な反応が必要になると考えられる。退院直後のCOVID-19患者では、SARS-CoV-2特異的T細胞が活性化し、これと中和活性が相関して働くことが知られている。一方、SARS感染の回復患者では、メモリーB細胞は数年で減衰がみられるが、特異的T細胞は長期にわたり防御に関わることが報告されている。しかし、回復後のCOVID-19患者における、B細胞およびT細胞の既往反応惹起の可能性については不明である。したがって、回復後のCOVID-19患者が再感染に対して防御反応性を示すのか、またワクチン接種からベネフィットが得られるかを明らかにするためには、回復期COVID-19患者の大規模コホート研究により、防御免疫応答性についてのさらなる解析が必要である。

◇結論

SARS-CoV-2特異的抗体の体内動態を解析した結果、回復後のCOVID-19患者では早期に抗体が大幅に減衰することが明らかとなった。

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子