

(抜粋・要約)

◇背景

COVID-19(SARS-CoV-2感染症)の確定診断には、鼻咽頭ぬぐい液、喀痰、あるいは気管支肺胞洗浄液の検体でのRT-PCRによるSARS-CoV-2 RNA検出が用いられているが、最近では、SARS-CoV-2特異的IgM抗体およびIgG抗体の検出も、過去のSARS-CoV-2感染のエビデンスとして理解されてきている。しかし、COVID-19患者でのSARS-CoV-2抗体応答については未だ十分解明されていない。本研究では、SARS-CoV-2感染時の液性免疫応答を明らかにするため、COVID-19患者におけるSARS-CoV-2に対する抗体応答パターンを検討した。

◇方法

◇COVID-19患者の研究組み入れと重症度分類

COVID-19確定診断を受けた患者32例を本研究に組み入れた。全員が鼻咽頭ぬぐい液、喀痰、あるいは気管支肺胞洗浄液の検体を用いたRT-PCR検査でSARS-CoV-2陽性であった。以下の症状のうち1つ以上を呈する患者をCOVID-19重症に分類した。(a)呼吸窮迫(呼吸数 ≥ 30 回/分)、(b)安静時酸素飽和度 $\leq 93\%$ 、(c) $P_aO_2/FiO_2^A \leq 300$ mmHg、(d)機械的換気を要する呼吸不全、(e)敗血症性ショックの発現、または(f)ICUでの治療を要する重要臓器不全。上記の基準を満たさない患者をCOVID-19軽症に分類した。

◇SARS-CoV-2抗体の検出

患者32例から計217の血液検体を採取した(1例あたり平均6.8検体)。量子ドット蛍光免疫測定法^Bを用いて、IgM抗体およびIgG抗体を半定量的に検出した。検出には、中国・重慶市のChongqing Xinsaiya Biotechnology社の抗SARS-CoV-2 IgGおよびIgMキットを使用した。本法は、量子ドットを用いたサンドイッチイムノブロット法を用いている。すべての血清検体について3反復で測定し、測定値の平均を最終的な検査結果とした。

◇結果

◇患者特性

患者32例の年齢中央値は55歳で、約2/3は男性であった。32例のうち、18例(56.3%)は重症、14例(43.7%)は軽症であった。発症時の症状で最も多かったのは、発熱、咳嗽、疲労、呼吸困難、および頭痛であった。本研究は、倫理委員会の承認を受け、血液検体採取前に全被験者からインフォームド・コンセントを得て行った。

◇SARS-CoV-2に対するIgG抗体およびIgM抗体の応答パターン

SARS-CoV-2スパイク(S)タンパク質特異的なIgG抗体およびIgM抗体はいずれも、感染のごく初期(Day-0～

^A 動脈血酸素分圧(P_aO_2)と吸入酸素濃度(FiO_2)の比(P/F比)

^B quantum dot immunofluorescence assay

Day-3)には検出不能であった。SARS-CoV-2(S)特異的IgM抗体は、Day-4以降に検出可能となり、経時的に抗体価が上昇し、Day-20頃ピークに達した後に減少し始めた。IgM抗体の陽性率は60%に過ぎず、発症から4週間後には抗体価は顕著に減少した。SARS-CoV-2(S)特異的IgG抗体は、Day-7以降に検出可能となり、Day-25頃ピークに達し、感染から4週間後も高い抗体価を維持していた。

◇軽症例と重症例における抗体応答の比較

さらに、COVID-19の軽症と重症とで抗体検出に差がみられるか検討した。血清IgG抗体レベルは、感染初期には臨床的重症度と有意な相関はなかったが、Day-15以降、軽症と重症とでIgG抗体レベルに統計的に有意な差が見出され[Day-15 ($N^c = 17$), Day-20 ($N = 6$), Day-21 ($N = 11$)において、いずれも $p < 0.05$]、COVID-19重症例では軽症例に比べ、SARS-CoV-2に対するIgG応答が強い傾向がみられた。軽症者の中にはDay-9以降に強いIgG抗体応答を示すものもいたが、軽症者の21.43%ではIgG抗体が十分生成されなかったことは留意すべき点である。また、本研究結果から、軽症例の方が重症例よりも、SARS-CoV-2 スパイクタンパク質特異的IgM応答がピークに達する時期が早い傾向が示された(軽症例では発症から約17日後、重症例では約21日後)。もう一つ注目すべき点として、IgM抗体は、軽症例、重症例ともに、発症から4週間後には消失していた。

◇結 論

以上を要約すると、(1)SARS-CoV-2に対するIgM抗体は、IgG抗体より早く出現し、早くピークに達した。(2)COVID-19患者において、IgM抗体は発症後3週間で低下し始めたが、IgG抗体は持続し、維持された。(3)COVID-19重症例では軽症例に比べ、IgG抗体、IgM抗体ともに、COVID-19疾患により強く応答する傾向がみられた。本研究結果は、抗SARS-CoV-2抗体検査の結果を解釈し、SARS-CoV-2感染の液性免疫応答パターンを理解する上で意義があると考えられる。重要な点として、IgM抗体およびIgG抗体が出現するタイミングは患者ごとに大きく異なっており、この違いは年齢や併存疾患と関連している可能性がある。

^c Nは血液検体数。