

SARS-CoV-2 抗体:IgA は COVID-19 早期感染における重症度と相関

Fainareti N.Zervou、Ping Louie、Anna Stachel、イオアニス M.Zacharioudakis、Yadira Ortiz-メンデス...すべての著者を参照

初版:2021 年 5 月 01 日

<https://doi.org/10.1002/jmv.27058>

[項目](#)

[PDF 形式](#)

[ツール](#)

[共有](#)

抄録

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)に対する免疫グロブリン G(IgG)、免疫グロブリン A(IgA)、および免疫グロブリン M(IgM)抗体の検出時期、ならびに診断の裏付けとしてのこれらの抗体の使用に対する関心が高まっている。PCR(ポリメラーゼ連鎖反応)法で COVID-19(coronavirus disease 2019)と確定診断された入院患者 82 例を対象として、Gold Standard Diagnostics ELISA を用いて、血清中の SARS-CoV-2 IgG、IgA、および IgM 抗体の動態を評価した。症状出現(PoS)から 1-59 日後に血清検体を採取し、年齢、性別、疾患重症度、および症状の持続期間と抗体濃度との関連を検討した。また、COVID-19 が PCR で確認された外来病院の従業員 100 人の血清と、回復期(PO:35-57 日)に採取した検体も検査した。入院患者のうち 4 人(95.1%)を除く全員が SARS-CoV-2 に対する抗体を産生した。抗体は PoS の 7 日以内に検出された;IgA は 60.0%、IgM は 53.3%、IgG は 46.7%の検体であった。IgG 陽性率は 21 日目に 100%まで上昇した。抗体発現率には年齢と性別による有意差は認められなかった。IgA 濃度は重症で重篤な疾患を有する患者で最も高かった。重回帰分析では、年齢、性別、および症状の持続期間にかかわらず、IgA 値のみが重篤な疾患と統計的に有意に相関していた($p=0.05$)。4 週間後に抗体検査を受けた外来病院の従業員 100 人のうち、IgA 抗体陽性率はわずか 10%であった。30 日間の PO 後に従業員の血清中で最も頻繁に分離されたアイソタイプは IgG(88%)であった。IgA は疾患初期の主な免疫グロブリンであり、重篤な疾患と独立して相関していた。感染後 2 カ月までに採取された検体のほぼ 90%で IgG 抗体が検出された。

ハイライト

- COVID-19 の初期に検出された主な免疫グロブリンは IgA であった。

- IgA 濃度は重症で重篤な疾患を有する患者で最も高かった。
- 感染後 2 カ月までに採取した検体のほぼ 90%で IgG 抗体が検出された。

1 はじめに

ウイルス RNA の核酸増幅による重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)ウイルスの検出は、COVID-19(coronavirus disease-19)を引き起こす新たに出現したこの病原体の診断におけるゴールドスタンダードであり、今世紀最大のパンデミックにつながった。抗体の検出は、感染の確認、1-3 感染の時期の理解、4、ウイルスの排除や再感染に対する防御に役立つ中和抗体の有無の判定に役立つ可能性がある。5,6

COVID-19 の血清学的検査では、SARS-CoV-2 のいくつかの免疫原性抗原(S(Spike)タンパク、そのサブユニットの S1 および S2,その受容体結合ドメイン[RBD],ならびにヌクレオカプシドタンパク[N]など)が利用されている 7。S 抗原を用いた検査では、関連する Sarbecovirus グループである SARS-CoV および MERS-CoV を含むヒトコロナウイルスとの交差反応性が低いことが示されているものの、N 抗原の方が免疫反応性が高い 8。これらの検査法の評価(主に外国で実施された研究)により、SARS-CoV-2 に対する抗体は疾患経過の早期に出現することが明らかにされている 9。抗体応答の動態を検討した研究では、免疫測定に用いた抗原にかかわらず、免疫グロブリン A(IgA)抗体の早期出現が報告されている 10。

今回の研究では、ゴールドスタンダードの診断用 ELISA を用いて、SARS-CoV-2 の N 抗原に対する免疫グロブリン G(IgG),IgA,および免疫グロブリン M(IgM)抗体の存在を入院患者および外来病院職員の血清中で評価し、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)で COVID-19 感染が確認された。検体は、入院患者からは発症後 1~59 日に、病院職員からは回復期(35-57 PoS)に採取された。IgG,IgA,および IgM 抗体の出現時期と抗体価と疾患重症度との関連を検討した。また、新たに市販されたこれらの酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)の特異性と交差反応性についても、COVID パンデミック前に採取した保存血清と他のウイルス感染症患者の血清検体を用いて検討した。

2 材料及び方法

2.1 試験デザイン、設定及び参加者

本研究はニューヨーク市の New York University Langone Health hospitals で実施され、2020 年 4 月~5 月に採取された血清検体が対象とされた。PCR で COVID-19 感染が確認された 2 つの患者群(入院患者 82 名および外来患者 100 名)から血清検体が採取された。82 名の入院患者は、検査室に提出された血清検体の入手可能性に基づいて選択された。外来患者は、検体採取に同意した外来病院

の従業員 100 名であった。従業員からの検体は識別子なしで採取され、入手できるデータは症状の発現日と検体採取日のみであった。

入院患者 82 名からは 1~59 日後に 93 検体の血清検体が採取され、外来で管理されていた従業員 100 名からは 32~57 日後に 1 検体の回復期検体が採取された。

本研究の目的は、COVID-19 感染が PCR 法で確認された患者を対象として、新たに利用可能となった市販の抗体検査の性能を、発症後の様々な時間間隔で採取した血清検体で検証するとともに、重症度に応じた IgG, IgA, および IgM 抗体の検出を評価することであった。

重篤度は世界保健機関(World Health Organization:WHO)のガイドラインに従って 4 段階の順序尺度で分類され、以下のカテゴリーから構成された:(1)軽症でウイルス性肺炎または低酸素症の所見がみられない、(2)中等症で肺炎の臨床徴候(発熱、咳嗽、呼吸困難、頻呼吸)がみられるが重度の肺炎の徴候(室内気下で SpO₂ 90%以上を含む)がみられない、(3)重症で肺炎の臨床徴候(発熱、咳嗽、呼吸困難、頻呼吸)に加えて以下のいずれか 1 つ。30 回/分を超える呼吸数;重度の呼吸窮迫;または室内気下で SpO₂<90%;および(4)重篤な疾患、急性呼吸促進症候群、重度の敗血症または敗血症性ショック。11 本試験は、入院患者に対するインフォームドコンセントの免除と従業員の検体に対する施設内審査委員会の承認を得て承認された。従業員の血清を用いた追加の抗体研究が別の出版物で発表されている。

2.1.1 固相酵素結合免疫測定法

SARS-CoV-2 の IgG, IgA, IgM の ELISA キットは、Virotech・ダイアグノスティックス社がゴールドスタンダード・ダイアグノスティックス用に製造しているもので、SARS-CoV-2 ウイルスのヌクレオカプシドタンパク(N)に対する IgG, IgA, IgM 抗体を別々に検出する定性的アッセイである。試験は製造業者の指示に従って実施した。定量には 1:100 の血清希釈液、対照液、及びキャリブレーターを用い、反応液は波長 450 nm, 参照波長 620 nm で読み取る。試験は単位で報告され、試料の吸光度/カットオフ値 10×が 11.0 単位を超える場合は陽性、9~0-11~0 単位の場合は不確か、9.0 単位未満の場合は陰性と判定する。データの解析では、曖昧なカテゴリーの検体を陽性とした。定量法は定性的であるが、得られた単位を用いて反応性の強さを比較する。製造業者の添付文書に記載されている特異度は、健康な米国およびドイツの供血者を検査した場合、IgG および IgA で 100%, IgM で 100% および 98.7% であった。製造業者は、呼吸器系のウイルス性病原体および細菌性病原体を有する患者から採取した 110 検体中 1 検体および 8 検体について、それぞれ IgG および IgM に対する交差反応性を認めたが、IgA ELISA では交差反応性は認められなかった。これらの試験法は EUA 測定のために製造業者から FDA に提出されている。

2.1.2 COVID-19 以外の血清

ELISA 法の特異度を調べるため、COVID-19 パンデミック前に採取された血清検体と、COVID-19 検査で陰性と判定されたが他の細菌、ウイルス感染または自己免疫疾患が確認された患者から採取された血清検体 54 検体を対象とした。これらの検体は-70°Cで凍結保存されていた。検体には、EB ウイルス (n=1),CMV(n=4),A 型インフルエンザ(n=5),B 型インフルエンザ(n=6),パラインフルエンザウイルス(n=9),肺炎マイコプラズマ(n=3),RS ウイルス(n=3),Borrelia burgdorferi(n=6),ヒト顆粒球アナプラズマ症 (HGA)(n=3),梅毒トレポネーマ(*Treponema pallidum*)(n=1),RA(n=3),SLE(n=1)が陽性であった血清が含まれていた。さらに、SARS-CoV-2 ではなく、ヒトコロナウイルス感染が PCR で確認された患者から 9 つの血清検体が採取された。

2.1.3 統計解析

全ての計算は Stata v15.0 ソフトウェアパッケージ(Stata Corporation)を用いて実施した。分類変数は百分率で示し、 χ^2 検定又は $\alpha 0.05$ を用いたフィッシャーの直接確率検定により比較した。連続変数は SD 及び範囲を付した平均値として示され、スチューデントの t 検定により比較された。単変量解析を実施して、様々な抗体アイソタイプの発現およびレベルと年齢および性別との関連を検討した。また、重回帰分析を実施して、年齢、性別、症状の持続期間、および疾患の重症度と、ELISA 単位で測定した IgG,IgM,および IgA 抗体値との関連を検討した。本書の作成にあたっては、疫学ガイドラインの「Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology」に従った。

3 結果

研究対象集団は、2020 年 3 月から 5 月にかけて逆転写 PCR(RT-PCR)により COVID-19 感染と診断された入院患者 82 例で構成された。82 例中 17 例(20.7%)の検体が剖検時に採取された。残りの 65 名の患者のうち、16 名(24.6%)が入院中に死亡した。患者の年齢中央値は 61 歳(IQR:49-74,範囲:22-97)であり、50 人(61.0%)が男性であった(表 1)。11 名(13.6%)が軽症、15 名(18.5%)が中等症、55 名(67.9%)が重症または重篤な疾患であった。COVID-19 と診断された病院職員 100 人全員が外来診療で管理された。

表 1.患者の特徴

人口統計学的特性/患者特性	例数(%), 平均値(SD;範囲)
年齢	61(49-74)
性別(G)	
女性	32(39.0%)

人口統計学的特性/患者特性	例数(%), 平均値(SD;範囲)
男性	50 例(61.0%)
人種	
白	26 例(31.7%)
アフリカ系アメリカ人/黒人	15 例(18.3%)
アジア人	9(11.0%)
その他/不明	32(39.0%)
民族	
ヒスパニック系	22(26.8%)
非ヒスパニック系	44 人(53.7%)
その他/不明	16 例(19.5%)
抗体検査前の症状発現日数(平均、SD)	17.3(10.9;1-59)
疾患の重症度	
軽度	11 例(13.6%)
中等度	15 例(18.5%)
重度	55 人(67.9%)

3.1 入院患者における疾患初期の抗体

POの1~7日の間に15検体が採取された。抗体は13検体で検出された: IgA抗体は15検体中9検体(60.0%)で検出され、IgMおよびIgGはそれぞれ8検体(53.3%)($p=1.0$)および7検体(46.7%)($p=0.72$)で検出された(表2)。これらの検体で最も高頻度に見られた抗体の組合せは、4検体でIgAとIgMが同時に検出されたことであった。これらの検体中では、IgAが最も高値で平均27.1単位(SD:24.6;範囲:0~42-81.6)であり、次いでIgMが平均22.6単位(SD:20.7;範囲:0~31-51.4)であった(図1)。8日目から14日目までの間に採取された37検体中35検体(94.6%)で抗体が検出された。9日目と12日目に1検体を採取した2例では抗体が検出されなかった。POの22~28日の間に採取された15検体(100%)全てにIgGおよびIgA抗体が検出された;11検体(73.3%)にIgM抗体が認められた。IgG抗体はPoSの29~59日の間に採取された11検体全て(100%)で依然として検出可能であったが、IgAおよびIgMはそれぞれ7例(63.6%)で検出された($p=.09$)。症状出現後1週目以降に採取した検体で最も多く見られた抗体の組合せは、3種類の免疫グロブリンアイソタイプ全てが同時に検出されたことであった。全体で、82名中78名(95.1%)の患者が観察期間中に抗体を発現した。2~19日の間に採取された検体が1検体のみであった4例では、抗体が検出されなかった。

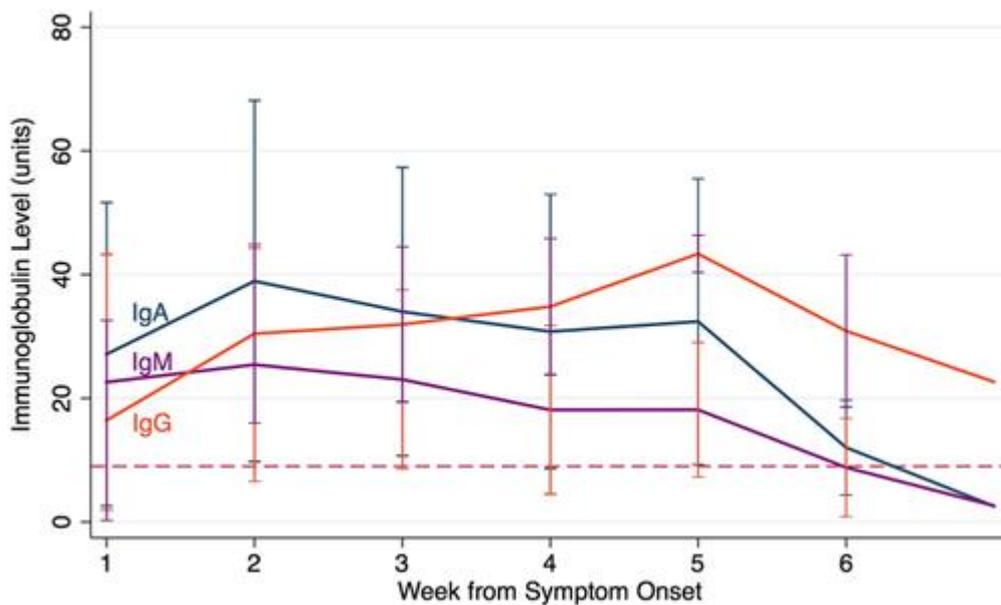


図1

viewerPowerPoint 図で開眼

PCR検査でCOVID-19の感染が確認された入院患者82例における、SARS-CoV-2の免疫グロブリンG(IgG)、免疫グロブリンA(IgA)、および免疫グロブリンM(IgM)の動態 COVID-19, coronavirus disease 2019; SARS-CoV-2, 重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2

表2. 入院患者81人から採取した92検体を対象として、SARS-CoV-2に対するIgG, IgA, IgM抗体を症状出現後の日数(PoS)で測定した結果

日 PO	検体 数	IgG 数陽 性(%)	IgG 平均単 位(SD)	IgA 数陽 性(%)	IgA 平均単 位(SD)	IgM 数陽 性(%)	IgM 平均単 位(SD)
1~7	15 回	7(46.7%)	16.4(16.2)	9(60.0%)	27.1(24.6)	8(53.3%)	22.6(20.7)
8~14 歳	37	33 例(89.2%)	30.5(14.4)	30 例(81.1%)	39.0(29.2)	28(75.7%)	25.4(18.9)
15~ 21 歳	13.	12(92.9%)	31.9(12.5)	11 例(78.6%)	34.0(23.3)	11 例(78.6%)	23.0(14.5)
22~ 28 歳	15 回	15 例 (100.0%)	34.8(11.0)	15 例 (100.0%)	30.8(22.2)	11 例(73.3%)	18.1(13.6)
29~ 59 歳	11.	11 例 (100.0%)	35.9(11.1)	7(63.6%)	18.1(16.2)	7(63.6%)	15.5(15.2)
総	92	79(85.9%)	29.8(14.7)	72(78.3%)	32.6(25.7)	65 名(70.7%)	22.2(17.4)

- 略号:IgA,IgG,IgG G,IgM,IgM M,SARS-CoV-2,重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2

3.2 抗体アイソタイプの頻度と年齢、性別及び疾患重症度に基づく 抗体濃度との相関

抗体アイソタイプの発現率については、65 歳以上の患者と 65 歳未満の患者との間及び男性と女性との間で有意差は認められなかった。IgA レベルは年齢とともに上昇したが(p=.03),IgG および IgM レベルと年齢との間に統計的有意差は認められなかった。性別に従って抗体を分析したところ、男性患者の方が女性患者よりも IgG(p<.01)および IgA アイソタイプ(p=.03)の濃度が高かった。

軽症または中等症の患者は、IgG,IgA,および IgM 抗体を同様の頻度で発現し、それぞれ 76.9%(20/26),73.1%(19/26)(p=1.0),および 57.7%(15/26)(p=0.24)であった。重症または重篤な疾患の患者で最も高頻度に見られた免疫グロブリンアイソタイプは、IgG(50/55,90.9%)および IgA(46/55,83.6%)であった。ELISA 単位で測定された免疫グロブリン値を分析したところ、軽度または中等度の疾患を有する患者と比較して、重度または重篤な疾患を有する患者では IgA 値が最も高かった

(図 2)。重症または重篤患者の血清中の IgA 濃度は平均 39.3 単位(SD:26.1)であったのに対し、IgM 濃度は 21.4 単位(SD:17.0)であった($p<.001$)。単変量解析では、IgA($p=.02$)および IgG($p<.01$)値は疾患の重症度と有意に関連していた。

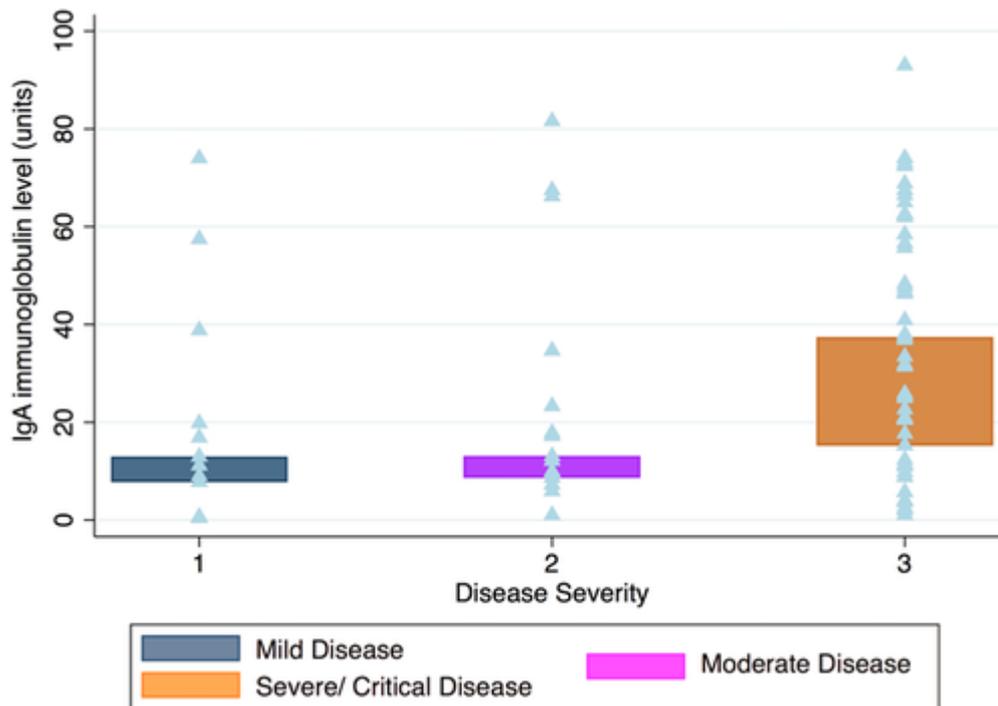


図 2

viewerPowerPoint 図で開眼

疾患重症度別の IgG, IgA, IgM 免疫グロブリン値 IgA, 免疫グロブリン A; IgG, 免疫グロブリン G; IgM, 免疫グロブリン M

重回帰分析では、年齢、性別、および症状の持続期間で補正後、IgA 値のみが重篤な疾患と関連することが明らかにされた($p=.05$)(表 3)。IgA 濃度と年齢($p=.05$)および男性($p=.03$)の間にも有意な関連が認められた。一方、IgG レベルの上昇は男性とのみ有意に関連し($p=.01$)、年齢($p=.49$)、重篤な疾患($p=.23$)および症状の持続期間($p=.08$)との間に統計学的に有意な関連は認められなかった。年齢、性別、症状の持続期間、疾患の重症度と IgG 値との関連性を検討した重回帰分析の結果は、PO 開始後 2 週間以内の患者を除外しても変化しなかった。

表 3. SARS-CoV-2 の IgG, IgA, IgM 値に関連する因子に関する重回帰分析の結果

患者の特徴	IgG 値(回帰係数;p 値)	IgA 値(回帰係数;p 値)	IgM 値(回帰係数;p 値)
年齢	0.07(0.49)	0.37(0.05)	-0.01(0.91)
性別(男性)	8.3(0.01)	13.3(0.03)	3.8(0.38)

患者の特徴	IgG 値(回帰係数;p 値)	IgA 値(回帰係数;p 値)	IgM 値(回帰係数;p 値)
症状の持続期間	0.30(0.08)	-0.61(0.06)	-0.33(0.15)
疾患の重症度(重篤な疾患)	6.2(0.23)	19.1(0.05)	9.1(0.19)

- 注:太字は統計学的に有意であることを示す。
- 略号:IgA,IgG,IgG G,IgM,IgM M,SARS-CoV-2,重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2

3.3 症状出現から 30 日後の回復期に採取した病院職員の血清学的検査

PCR 検査で COVID-19 と確定診断された外来患者 100 人から、2020 年 4 月に 100 検体が採取された。検体は症状出現から平均 40.5 日(SD:5.3 日;range:32-57 日)後に採取された。最も頻繁に検出された抗体は、88 人の患者で IgG(88.0%)であり、次いで 42 人の患者で IgM(42.0%)であった(表 4)。IgA 抗体が検出された患者は 10 人(10.0%)のみであった。そのうち 2 人は 5 週目に、6 週目に、2 人は 8 週目に検出された。抗体が検出された患者では、IgG が最も高値で平均 26.9 単位(SD:11.4;範囲:10~9-56.7)であり、次いで IgM が平均 19.9 単位(SD:11.6;範囲:9~3-52.7)であった。

表 4.SARS-CoV-2 に対する IgG,IgA,SARS-CoV-2 に対する IgG,IgA,IgM 抗体の陽性日数(PoS)

日 PO	検体数	IgG 数陽性(%)	IgA 数陽性(%)	IgM 数陽性(%)
29~42	71 型	62 例(87.3%)	8(11.3%)	31 人(43.7%)
43~63 歳	29	26 例(89.7%)	2(6.9%)	11 例(37.9%)
総	100 回	88(88.0%)	10(10.0%)	42(42.0%)

- 略語:IgA:免疫グロブリン A、IgG:免疫グロブリン G、IgM:免疫グロブリン M、PoS:発症後、SARS-CoV-2:重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2。

3.4 ELISA の特異度及び交差反応性

SARS-CoV-2 IgM ELISA では、陰性対照から採取した 24 検体中 1 検体(特異度 95.8%)と、COVID ではない自己免疫疾患または感染症の患者から採取した血清 54 検体中 3 検体が陽性と判定された。これらの検体のほとんどは、陽性率が低く判定困難な範囲で検査された。検査した全員が SARS-CoV-2 に対する IgG および IgA 抗体陰性であった。これらの検査で陽性と判定されたヒトコロナウイルス感染患者から採取した検体はなかった。全体の特異度は IgM で 94.9%, IgG と IgA で 100%であった。

4 討論

本研究では、COVID-19 感染が PCR 法で確認された入院患者の血清中に SARS-CoV-2 の N 抗原に対する IgG, IgA, および IgM 抗体が出現するタイミングを Gold Standard Diagnostics 社の ELISA キットで検出するとともに、抗体価と疾患重症度との関連性を検討した。IgA 抗体は疾患経過の早期に出現し、年齢、性別、および症状の持続期間で調整したところ、その値は重篤な疾患と相関することが判明した。重要なことに、IgG 抗体は病気の 3 週目までに必ず存在していたのに対して、IgM 抗体は IgA や IgG がすでに提供している情報に対して何の追加情報も提供しないようであった。興味深いことに、4 週間後に抗体検査を受けた外来病院の従業員 100 人のうち、IgA 抗体陽性者はわずか 10%であった。

IgA 抗体の早期出現時期に関する我々の研究結果は、SARS-CoV-2 感染の経過を明らかにする上で重要な意味を持ち、臨床的な疑いが強いにもかかわらず RT-PCR で繰り返し陰性と判定された患者における COVID-19 の診断に役立つ可能性がある。興味深いことに、4 週目の PO 後に検査を受けた従業員の血清中に IgA が認められたのはごく少数のみであり、この所見は検体が採取された回復期の時間に起因する可能性がある。このことは、SARS-CoV-2 の再感染時に IgA が再出現したりレベルが上昇したりする可能性を示唆しており、パンデミックの進展に伴って観察される可能性がある。本研究の限界の 1 つは、入院患者で観察された抗体動態と比較するために、感染初期に軽度の症状がみられた外来患者の血清検体を入手できなかったことである。そのため、入院の必要がない COVID-19 の軽症患者では、IgA 抗体のレベルが低下し、回復期早期には検出できなくなる可能性もあるが、IgA 抗体のレベルと疾患の重症度との関連性に関する今回の知見にもかかわらず、考えられる。

欧州および中国で実施された過去の研究が本研究結果を裏付けている。Cervia らは、S1 タンパク質を抗原とする市販の ELISA を用いて、重症患者では症状出現後 3-4 日以内に血清中の IgA 抗体が出現することを示した。12 Ma らは化学発光免疫測定法(CLIA)を用いて、COVID-19 と診断された中国人患者 87 人の血清中の N 抗原および RBD 抗原に対する IgG, IgA, および IgM 抗体を検出した。また、IgA 抗体が初期の疾患における免疫測定法の性能を改善し、IgG や IgM よりも高い感度を示したことも明らかにした。CLIA 法を用いて S タンパク質に対する IgG, IgA, IgM を検出した中国の別の研究でも、IgA 抗体が PoS 2 日という早期の時点で検出され、IgG や IgM よりも陽性率が高かったことが明らかにされた¹³。同様に、Guo らの研究では、COVID-19 が確定または疑いのある患者 14 のうち、発症から 7 日以内に IgA および IgM 抗体が検出されたのはそれぞれ 92.7%と 85.4%であったのに対し、IgG 抗体は中央値で発症から 14 日後に出現し、陽性率は 77.9%であった。

2003年にSARSの発生につながったSARS-CoV感染と診断された患者から採取した検体で実施された抗体検査でも、早期のIgA反応が認められた。SARS-CoVとSARS-CoV-2は抗原の類似性が高いため、両病原体に対する抗体反応性を比較することは非常に重要である。SARS-CoVのヌクレオカプシドN抗原は、感染者の抗体プロファイルの研究でウイルス構造タンパク質の中で最も抗原性が高いと判定されており¹⁵、さらに、この抗原はIgMやIgGよりも早くSARS-CoVに対するIgA抗体を誘発することが明らかにされた¹⁶。スパイク(S)タンパク質に対する反応性は感染後期に現れ、この研究ではほとんどがIgGとIgAであった。これらの知見は、複数の研究者がSARS-CoV-2で観察した抗体の反応性や動態の違い、および我々自身の経験を説明することができる。

米国ではSARS-CoV-2に対する複数の血清学的検査が市販されており、そのほとんどにIgGの検出が含まれている^{17,18}。SARS-CoV-2のN抗原またはS抗原に対するIgGを検出する4つの市販プラットフォームについて最近実施された評価では、これらの検査が回復期において高い感度を有することが示された¹⁹。しかしながら、SARS-CoV-2に対するIgA抗体の使用を調査した米国での研究はわずかである。ビバースらは、S1ドメインを抗原源とする市販のEuroimmun IgGおよびIgAアッセイをELISA方式で評価した。PCR法でSARS-CoV-2感染が確認された患者82検体と、同じ期間にSARS-CoV-2検査で陰性と判定された患者および交差反応性を有する集団から採取された86検体20を検査した結果、PCR法でSARS-CoV-2感染が確認された患者の82.9%がIgA陽性、67.1%がIgG陽性であり、PCR陽性から4日後に採取された検体では、IgAおよびIgGに対する感度がそれぞれ90.5%および100%に上昇したことが明らかにされた。しかしながら、これらの患者における発症から検体採取までの実際の経過時間は不明であるため、抗体発現時期の決定は不明である²⁰。しかしながら、これらの著者らは、EuroimmunのIgAアッセイがIgGアッセイよりも特異度が低いことを明らかにした。COVID-19と診断されなかった患者から採取した10検体にIgA反応性が認められた。同様に、Okbaら⁽²¹⁾は、S1を抗原とする市販のアッセイでは、IgGアッセイしてIgA抗体の特異性が低いことを明らかにした。抗体アッセイの検出に用いる抗原源は、抗体の性能及び交差反応性を分析する上で重要である。

本研究における注目すべき知見は、IgA抗体レベルが疾患の重症度と相関し、年齢、性別、および症状の持続期間について調整した後も依然として有意であったという我々の観察である。IgAレベルが疾患の重症度と相関するという事実は、重度の下気道感染症に直面している呼吸器系の高い免疫応答性に起因するか、またはIgAが重度の疾患の発生に病因的役割を果たしている可能性がある。著者らの観察と同様に、Maら¹⁰は、重症度の高い患者ほどIgA抗体濃度が高いことを報告した。著者らは、COVID-19でみられる抗体依存性の感染増強にIgAが寄与している可能性があるかと仮定した。COVID-19感染におけるIgM抗体に対するIgA抗体の優位性は、SARS-CoV sars-CoV感染とは異なると説明した。SARS-CoV感染では、IgM抗体の存在はSARS-CoV-2では観察されないウイルス血症に起因すると考えられる。Cerviaら¹²は、SARS-CoV-2に曝露した可能性がある医療従事者では、粘膜部位で測定されたIgA抗体価が血清中抗体価より高く、粘膜部位のIgA値と年齢との間に逆相関が認められたことを観察した。この新たな臨床実体と疾患過程における抗体の役割を理解し、治療法や予防法の開発の指針となる可能性があることを理解するためには、この領域におけるさらなる研究が必要である。

重要な点として、IgG 抗体も疾患経過の初期に出現するようであり、3 週間後の PO までに一貫して検出可能であった。4~8 4~8 週目に患者から採取した全検体と PO の 45 日後に採取した全従業員の検体で IgG 抗体が検出された。Long ら 6 は、SARS-CoV-2 の感染が確認された症候性および無症候性患者を追跡し、感染から 2-3 カ月後に IgG 値と中和抗体の両方に低下傾向がみられることを観察した。抗体が検出可能な状態が維持される期間や、検出が SARS-CoV-2 ウイルスの再感染を防御できる中和抗体と相関するかどうかを判断するには、さらなる研究が必要である。一方、我々の研究における IgM 抗体は、IgA や IgG とは対照的に、臨床診断の裏付けには寄与していないようであった。Wu らによる SARS-CoV 感染患者を対象とした研究でも同様の低い IgM 反応性が認められたが、これは S タンパク質に対してより明らかであった。著者らの研究で早期の IgM が検出されなかったことと感染初期のレベルが低下したことは、この特定の市販アッセイと抗原源が IgM 抗体を検出できなかったことにも起因すると考えられるため、さらなる評価が必要である。この試験が終了した時点で、製造業者は製剤化されていた IgM アッセイの製造を中止しており、再製剤化されたアッセイを出荷する予定であることに留意すべきである。

要約すると、今回の研究では、PCR で COVID-19 感染が確認された 2 つの患者集団における IgG、IgA、および IgM 抗体の検出時期が示されており、COVID-19 感染の診断および管理における血清学的検査の利用指針として役立つ追加的なエビデンスが得られている。SARS-CoV-2 再感染における抗体発現の可能性とパターンに関するさらなる研究は、大きな関心が寄せられており、必要である。

謝辞

著者らは、Tisch Diagnostic Immunology laboratory(Rita Law、Andre Fidelia、Alice Lu、Mary Lau、Connie Belandres、Christine Longobardi)の臨床検査技師、Gerard Kick ら臨床化学部門のチームに対し、血清検体の回収に協力していただいたことに心から感謝する。また、Sarah Hochman 氏、Jennifer Lighter 氏、Stephanie Sterling 氏には、臨床データの収集に協力してくださったほか、COVID-19 患者を担当する同僚や医療提供者、血清検体を提供してくださった従業員にも感謝の意を表したい。

利益相反

著者らは利益相反がないことを宣言している。

著者の貢献

Fainareti N.Zervou と MARIA-E(Neisseria gonorrhoeae)。アゲロ-ローゼンフェルトはこの研究を概念化してデザインした。Fainareti N.Zervou、ピン・ルイ、アナ・Stachel、イオアニス・M.Zacharioudakis、ヤディラ・オルティス-メンデス、クリスティン・トーマス、MARIA-E。アゲロ-ローゼンフェルトはデータ抽出に参加した。Fainareti N.Zervou,アナ Stachel,MARIA-E.アゲロ-ローゼンフェルトは

データを分析した。Fainareti N.Zervou,イオアニス M.Zacharioudakis,および MARIA-E.アゲロ-ローゼンフェルトが原本を起草した。著者全員が批判的な編集を行い、最終的な原稿を受理した。

オープンリサーチ

参考文献

- 1 Peeling RW,ウェダーバーン CJ,Garcia PJ,et al.,Serology testing in the COVID-19 pandemic response.Lancet Infect Dis.2020;20(9):e245-e249.

CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

- 2 唐 YW,Schmitz JE,Persing DH,ストラットン CW.COVID-19 の臨床検査診断:現在の問題と課題 J Clin Microbiol.2020;58(6).

CrossrefWeb of Science®Google Scholar

- 3 Zhao R,Li M,Song H,et al.,Early detection of SARS-CoV-2 antibody in COVID-19 patients in COVID-19 is a serious marker としての COVID-19 患者における SARS-CoV-2 抗体の早期検出クリン感染疾患 2020.

CrossrefWeb of Science®Google Scholar

- 4 Deeks JJ,Dinnes J,Takwoingi Y,et al.SARS-CoV-2 の現在および過去の感染を同定するための抗体検査 Cochrane Database Syst Rev.2020;6:CD013652

PubMedWeb of Science®Google Scholar

- 5 Ibarondo FJ,Fulcher JA,Goodman-Meza D,et al.軽症 COVID-19 患者における抗 SARS-CoV-2 抗体の急速な減衰 N Engl J Med.2020;383(11):1085-1087.

CrossrefPubMedWeb of Science®Google Scholar

-
- 6 Long QX,Tang XJ,Shi QL,et al.Clinical and immunological assessment of nosymptomatic SARS-CoV-2 infection.ナットメツド 2020;26(8):1200-1204.

CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

-
- 7 Premkumar L,セゴビア-Chumbez B,Jadi R,et al.ウイルススパイクタンパク質の受容体結合ドメインは、SARS-CoV-2 患者における抗体の免疫優性かつ高度に特異的な標的である。Sci Immunol.2020;5(48)。

CrossrefPubMedWeb of Science®Google Scholar

-
- 8 Dutta NK,Mazumdar K,Gordy JT.SARS-CoV-2 のヌクレオカプシドタンパク質:ワクチン開発の標的。J-ビロール 2020;94(13)。

CrossrefWeb of Science®Google Scholar

-
- 9 Hanson KE,Caliendo AM,Arias CA,et al.,米国感染症学会 Guidelines on the diagnosis of COVID-19:seriologic testing.クリン感染疾患 2020.

[Google 奨学生](#)

-
- 10 Ma H,Zeng W,He H,et al.COVID-19 における血清 IgA,IgM,および IgG の反応セル・モル・イムノル 2020;17(7):773-775.

CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

-
- 11 WHO(世界保健機関)COVID-19 の臨床管理暫定ガイダンス 2020.COVID-19 の <https://www.who.int/publications/i/item/clinical> 管理 2020 年 9 月 29 日にアクセス。

[Google 奨学生](#)

-
- 12 Cervia C,ニルツセン J,Zurbuchen Y,et al.COVID-19 の軽症期と重症期における SARS-CoV-2 に特異的な全身および粘膜からの抗体分泌 bioRxiv.2020.

[Google 奨学生](#)

-
- 13 Yu HQ,Sun BQ,Fang ZF,et al.COVID-19 患者における SARS-CoV-2 特異的 IgA 反応の明確な特徴 Eur Respir J.2020;56(2)。

CrossrefWeb of Science®Google Scholar

-
- 14 Guo L,Ren L,Yang S,et al.,Profiling early humoral response to diagnosis novel coronavirus disease(COVID-19)を診断するための早期体液性反応のプロファイリングクリン感染疾患 2020;71(15):778-785.

CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

-
- 15 Tan YJ,Goh PY,Fielding BC,et al.,Profiles of antibody responses against severe acute respiratory syndrome coronavirus recombinant proteins and the potential use as diagnostic markers.Clin Diagn Lab Immunol.2004;11(2):362-371.

CrossrefCASPubMedGoogle 学者

-
- 16 Wu HS,Hsieh YC,Su IJ,et al.,Early detection of antibody against the SARS-associated coronavirus in SARS patients.J Biomed Sci.2004;11(1):117-126.

CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

-
- 17 Pickering S,Betancor G,Galao RP,et al.複数の COVID-19 血清学的技術を比較評価することで、病院や地域の医療現場におけるポイントオブケア側方流動試験の継続的な評価が支持されている。PLOS 試験 2020;16(9):e1008817.

CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

-
- 18 Herroelen PH,マルテンス GA,デ・スメット D,Swaerts K,Decavele ASSARS-CoV-2 に対する液性免疫反応 Am J Clin Pathol. 2020.

CrossrefPubMedWeb of Science®Google Scholar

-
- 19 Theel ES,Harring J,Hilgart H,Granger D.SARS-CoV-2 に対する IgG 抗体を検出するための 4 種類のハイスループット免疫測定法の性能特性 J Clin Microbiol.2020;58(8).

CrossrefWeb of Science®Google Scholar

-
- 20 ビバース KG,Matushek SM,Abeleda APF,et al.IgA および IgG 抗体検出のための EUROIMMUN Anti-SARS-CoV-2 ELISA アッセイの評価 J クリンビロル 2020;129:104468.

CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

-
- 21 Okba NMA,Muller MA,Li W,et al.,Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibody responses in coronavirus disease patients.エマーグインゲンディス 2020;26(7):1478-1488.

CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar