



[原著]

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 感染対策としての抗体検査の有用性の検討

西本方宣

医療法人西本会 安浦病院 内科

要旨

ある精神病院にて、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 感染症対策の一環として、2020年5月21日から7月10日までの51日の間、職員63検体、患者11検体、延べ74名のSARS-CoV-2抗体検査を施行した。職員64検体(63名、1名は抗体陽性者の妻)、患者13検体(2回が2名あり)において、抗体検査の陽性者は、職員11名(全体の14%で、うちIgM+IgGの者が3名)であった。IgGのみ陽性の者は0名だった。検査結果の陽性者の居住地を地図に書き込んでみると、SARS-CoV-2は、人々の流れに乗る事、人の集う場所と重なること等が可視化された。以上の結果から、抗体検査の時期や、患者と接触が必要な外部からの非常勤職員(歯科医師、作業療法研修生、理美容師等)に対しても、持続的な抗体検査を行うなどが理解され、SARS-CoV-2感染対策マニュアル作成上、重要な知見を得た。また、本院にて抗体検査陰性を確認後、近隣の専門病院に救急搬送した発熱患者の例では、現地で直ちにPCRによる抗原検査後、陰性にて入棟、2日後のPCR検査結果でも陰性ではあったが、この際の搬送に関わる救急隊員、加療に携わる先方医療機関への陰性証明の一助として、抗体検査が有用な情報となりうる可能性を示せた。抗体検査が、陰性証明を得るための一手段になり得ると考えられるが、今後、PCR検査、抗原検査等の結果をさらに追加して、その有用性の検証を行う必要がある。さらに、毎日の県境を越えての通勤に、その都度PCR検査を行うことは無理があるので、「陰性証明」のためにも抗体検査の役割は大きいと考えられる。

キーワード : SARS-CoV-2、抗体検査キット、抗体検査時期、偽陽性、陰性証明

目的

対象とした病院は、精神疾患、知的障害などの95名の患者と、その支援に携わる医療、療法、給食、営繕、事務などの人員が63名の計158名の精神病院である。この病院のような施設の特徴として、外部から来訪して、直接接触するのは養護教員、当直医師、歯科医師のみで、常時は、看護

職、作業療法士、事務職、他の給食、営繕職員である。家族の面会などは2020年2月より原則禁止としていた。それ以降から、職員が、いかにSARS-CoV-2を「外から持ち込まないようにするか」という命題をクリアすることが重要となっている。2020年5月21日から7月10日までの間に、職員全員と熱発患者にSARS-CoV-2

連絡先 : 西本方宣
医療法人西本会 教育医学研究所内
〒733-0000 広島県広島市西区庚午北4-8-19
Phone : 082-271-4271
e-mail: kmshouan@doctorhelico.net

2020年 8月 31日受付
2020年 9月 17日受理

の抗体検査を行った。その結果をもとに、感染防御の方策を見出せるかという点、5月のゴールデンウィーク中に4名肺炎が同時に起こった事実とSARS-CoV-2の感染との関係性の推定が可能かという点、そして、抗体検査の有用性とは何かと言う点の3点を明かにすることを目的とした。

方法

PromoItalia社製のキット(図1)で検査を開始、のちにArtron社製のものと2種の抗体検査キットを使用した。前者は、指先穿刺による全血、後者は、遠心分離血清を使用した。キットの説明書では、感度と特異度は、前者では、それぞれ99%と99.6%、後者では、それぞれ80.27%と94.31%であった。抗体検査の陽性者は、被験者の住居を担当する地区の保健所にPCR検査を依頼した。なお、本論文の提出にあたって、研究の趣旨を説明し、検査データなどの使用についての許諾を得られたものについてのみ、データを使用した。

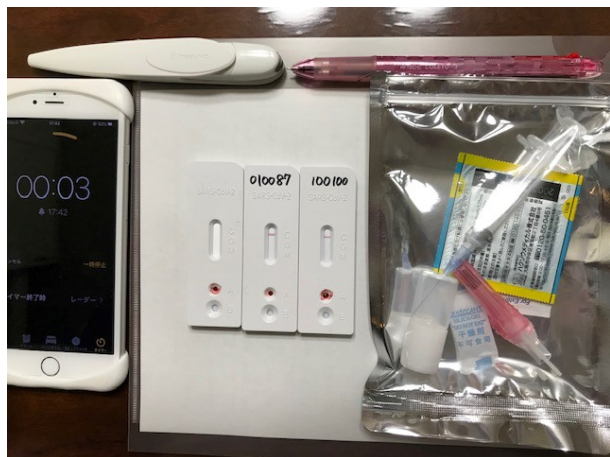


図1 PromoItalia社製抗体キット
希釈液が個々となるので滴下に注意が必要。Artron社製も扱いは同様だが、希釈液は1セット集合となる。

結果

延べ77検体のうち、職員64検体(員数63名で、一名はその家族)、患者の13検体(員数11名2回が2名)であった。抗体検査陽性者は11名(全体の14%で、うちIgM+IgGの者が3名)の結果だった(Supplemental data)。IgG抗体のみの陽

性者は0、また患者の陽性者は0だった。また、抗体陽性者全員が、保健所に依頼したPCR検査では陰性だった。

PromoItalia社製キット使用が37名で陽性者6名(16%:表1)、Artron社製キット使用が40名で陽性者5名(13%:表2)と、母集団はほぼ同数とした。抗体陽性者1名は、その妻も同様にIgM+となった。その職員自身は2週後の抗体検査の再検で陰性であった。PCRの結果と抗体陽性者の関係が有意か知りたかったが、11名のPCRは何れも陰性であり、有意差の検定は不能だった。患者個別例では、5月連休中の4名(Supplemental data中のコード010010,007000,027003,030032)のうち、明かに誤嚥性や通常のHospital Acquired Pneumoniaのレントゲン像などと判断がつかなかった2名も陰性であった。4名は、5/2に最初の熱発、5/10(8日後)に陰性でその後熱発はない。うち1名(030032 熱発5/3 1回目5/11)は、6/5日にも陰性であった。

抗体検査陽性者が全員職員であることから、全員の住居地に基づいて、検査結果を地図に書き込んだ。自動車専用道SA近辺、当院のある町内、近隣の町などを中心にした、鉄道沿線および当町と広島市の中間にあたる地区の3ヶ所に31名中、抗体検査陽性者11名が集中することが分かった。また、最も多い近隣の町は14名中、抗体検査陽性者は4名、病院所在地の町内は18名中、抗体検査陽性者は2名であった。

表1 Promolitalia社製キットの結果

	PCR+	PCR-	sum
test+	0	6	6
test-	0	31	31
sum	0	37	37

表2 Artron社製キットの結果

	PCR+	PCR-	sum
test+	0	5	5
test-	0	35	35
sum	0	40	40

考察

本研究が行われた期間は、政府方針より、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は、すべての PCR を含む抗原検査が行政検査とされており、第 4 種病原体 SARS-CoV-2 による指定感染症と分類され、規制により抗原検査キットの入手は困難であった。そのため、入手が容易だった抗体検査を導入し、検討を加えた。また、当時の抗体検査キットは、その製品による結果 (疑陽性の頻度) に差が大きいとされていたので、入手可能な 2 種類のキットを比較検討することに意味もあると考えた。

通常のウイルス抗体は、IgM が発症数日で、IgG が 1 週間程度で上昇し双方交差のうち、IgM が減衰する。対して SARS-CoV-2 では、Nandini Sethuraman らの図 (Nandini Sethuraman ら, 2020) に示されているように、発症後 2 週目でようやく IgM, IgG がともに上昇し始め、3 週から 4 週で双方が同時期 peak になってから徐々に分離し始める緩徐で特異な抗体推移を示している。これを参考に、無症状や、軽症発症を疑った場合、onset からその約 3-4 週をターゲットに抗体検査を行い、発熱がある場合は、熱発から 1 週間は、観察をつづけ、同時に酸素飽和度、プロカルシトニン、CRP 等の確認を平行して行うなどした。

今回の検査結果から、熱発連休中の患者 4 名の同時熱発は SARS-CoV-2 との関連は低いと推定した。調査時の経時的フォロー (2 回とも陰性) や、もっとも可能性が高い 2 名が 2 名とも抗体検査陰性であったし、その周囲の抗体検査陽性者との接触の可能性が低い事や、その後の臨床経過も加味して、関連は低いと結論した。陽性者の行動の聞き取りを行ったが、抗体検査陽性者のゴールデンウィークとの関連は明確にはならなかった。とは言え、抗体陽性者が明確になることで、その勤務実態と接触の可能性の検討、陽性、および陰性者の臨床症状の把握から、ある程度の感染の広がり の推定が可能になるので抗体検査は有用であると考えた。

次に、個々の例から、抗体検査の有用性

に触れる。

症例 1 (007000) は、熱発開始が 5/2 ではあったが、嚥下性肺炎と複雑性尿路感染を繰り返している寝たきり状態の患者で、通常の診断範囲内と判断された。その後予後不良となり残念ながら死亡となるが、念のための PCR 検査を院内で実施、陰性が確認された。

症例 2 (027003) に関しては、緑膿菌性菌血症、嚥下性肺炎、抗利尿ホルモン不分泌症候群などで、熱発、肺炎を繰り返し、抗生剤投与を継続中であるが、6/4、6/21 とも抗体陰性であった。

症例 3 (015013) に関しては、転倒による、右肋骨骨折、右血胸であったが、検査日 (6/12) 48 時間前より、急激に酸素飽和度低下したため、レントゲンを確認し、急性肺炎を認めた。症状の急変から、COVID-19 は鑑別されるべきと考えられたが、6/12 時点での他患と接触した職員の抗体検査結果及び転倒による血胸確認 (5/28) から 15 日経過した時点の、6/12 の抗体検査陰性を確認したので、呉医療センターに救急搬送し、現地で直ちに抗原検査後陰性で入棟、2 日後の PCR 結果も陰性であった。この例のように、搬送の救急隊員、受け手側病院への SARS-CoV-2 感染の負担がかかる今日では、彼らへの情報としても、陰性疑いへの証明補足上、抗体検査の結果を告げる事は、大変有用であった。

このように、疫学的有用性を強調される抗体検査は、陽性証明としては抗原検査に劣るが、陽性者の行動調査と臨床経過を加えることにより、陰性証明、あるいは COVID19 軽症者の SARS-CoV-2 の既存した証拠になりうると考えられる。以上を踏まえた上で、以下の疑問点に注目し、検討した。

1. 当院で行った抗体検査のすべてが疑陽性か

Marina Pollán ら (Marina Pollán et al, 2020, 542) によると、スペインの大規模調査による抗体検査陽性率は約 5 から 6 %。当院での陽性率は平均 14 % であることから、IgM, IgG ともに陽性者

(3.9%)を真の陽性者と仮定した場合は、凡そ2%から10%までが真の陽性率であり、それに伴って偽陽性率は4%程度となる。少なくともすべてを偽陽性にする根拠は乏しい。それよりも、COVID-19は、軽症(風邪や気管支炎と同等)もかなり拡散していると考えの方がより自然である。

2. 抗体検査のタイミング

SARS-CoV-2では、上述のような抗体等のprofileをとることから、適切な時期(onsetより2週から4週)での検査では、IgMとIgGと正確に分ける必要性は乏しく、単に抗体と記す。両キットの社内感度、特異度表にも単に抗体と表記がある。我々の結果、すなわち抗体陽性者11名が全員IgM陽性者、そのうち3名のみがIgGも陽性、IgG単独陽性は0名だった事実も、Nandini Sethuramanらの抗原、抗体profileと矛盾しなかった。そもそも抗原系検査は、「現在の感染の可能性を知る」ことにあるのに対して、抗体検査の意義とは、「現在の安心を得る」ことにある。この点から、以下の点などが考えられる。

- i) 初めに随時抗体を測定し、陰性である場合は、4週ごとに調べることは価値がある。
- ii) 初めに随時抗体を測定し、陽性であれば場合は、既感染(偽陽性を含む)を考えて、感染の可能性のある仕事に従事する直前に再度確認する事は価値がある。
- iii) 熱発、感冒症状、違和感、味覚、臭覚の異常、呼吸困難など「疑わしい自覚症状」から1週経ったところで、症状が軽減、且つPCRを受けなかった場合は、論理的に、中等症の可能性がまだ残る軽症、無症状感染、感染なしのいずれかの可能性が高い。よってそれら症状の発症から8日目で抗体検査をすることに価値がある。

これらを受けて、当院感染マニュアルでは、職員から、頭痛などがあり、近医受診した際は、そのまま家庭で1週間待機、その間は、熱と症状をメモしてもらい、健常と考えられたら、1週間後職場復帰(Hao-Yuan Chengら2020,6、Roman Wölfelら2020,465を根拠にしている)し、第8病日から14病日の間に抗体検査をす

るようにしている。

iv) 上記iiiの場合、22-30日目で再度抗体検査をすることは価値がある。22日では、8日の検査の確認が出来、30日では、発症から4週である事からである。

v) iii、ivはその後i、iiに準ずる事には価値がある。

vi) 熱発があるなどCOVID19を否定出来ない症状が、家族に同時に起こった場合も、iii、ivに準じる事に価値がある。

vii) 職員住居近隣の場所でPCR陽性者が出た場合、その者の発症から数えて8日及び22-30日目でiii、ivに準ずる事には価値がある。

今回両キットの陽性率はArtron社製が13%、PromoItalia社製が16%でほぼ同じであるが、前者は希釈液が複数人数分であるから血清で行ないやすい。よって以降はArtron社製を使用することにした。今後は、唾液によるPCR検査、抗原検査などを行い検討を確実にして行く予定である。

3. 感染源について

我々の施設に留まらず、精神病院の入院患者、当院施設の入居者は、現在隔離された状態で生活しているので、自ら感染源にはなりにくい。この度の我々の調査はこの事も裏付けている。患者への抗体検査も、現在の例数は少ないが、熱発者、上気道症状有病者全員が陰性だった。すなわち、職員や業者、施設の修繕など、訪問者が直接持ち込むと考える事の科学的妥当性が与えられ、感情論の排除にも有用と考える。「持ち込む」事に関して地理的に述べる。地図へのプロットで、抗体陽性の分布は、地域住民は良く知っている古くからの交通の要衝ばかりであった。SARS-CoV-2は、人の流れに乗り、人の集う場所をepi-centre化する事が理解されているが、我々の調査でも、それを可視化出来たと考える。

4. 検査と対策

上記2のように、抗体検査のタイミングについての経験が出来たので、職員のZoningと業者管理をより徹底するように出来た。患者と接触が必要な外来者(歯科医師、作業療法研修生、美理容師等)に

は、抗体検査を行うなど、従来より若干踏み込んだ対策を立てられた。これにより、閉鎖空間で暮らす患者のストレスや衛生管理上でも一律禁止措置をとらずに済む時間的余裕、感染マニュアル作成の元データを得るなどの感染対策への踏み込みが出来た。

疫学的有用性を強調される抗体検査は、病勢への関与では抗原検査に劣るとされたので、我々も当初は、他に方法がない為に導入した。ところが、検査を行った結果、お示ししたように、COVID-19 の否定へ根拠を与え得る事、搬送の救急隊員、受け手側病院への負担軽減に有用であった。今後、抗原検査系の検査を追加することで、さらにその有用性が高まると期待される。

我々医療者の態度は、科学的、実証的である必要がある。裏付けのない議論や陽性証明に便りがちな昨今、例えば、県境を越えての毎日の出勤を例にとると、陽性証明として連日 PCR 検査を行う事は不可能に近い。また、一度 PCR 陰性だったからと言って、非罹患期間を算定する事も可能である。この事からも、「陰性証明」としての抗体検査を抗原系の検査と組み合わせることで、科学的、経済的にデータの有意性が高まると考える。

謝辞

当時呉市では、PCR 検査は、保健所のみで行っており、陽性疑いの個人を特定するために使用されていました。対して、私どもの調査は、抗体検査で陽性となったが健常と思われる医療関係者への確認検査であるから、用途違いであったにも関わらず、呉市保健所長（医師）様以下スタッフの快諾で検査いただいた事、西部東保健所（東広島市）様共々、深く感謝致します。

また、本論の検討に対し、福山大学薬学部教授の森田哲生氏、まだその意味さえ不明確な段階での SARS-CoV-2 抗体検査の採取に協力いただいた患者さんと職員に感謝致します。さらには、検査に協力頂いた中でも、抗体陽性となり PCR を受けることになって、家族共々に、様々思い悩んだに違いない 11 名の方達には、深く感謝

を致します。

引用文献

- Hao-Yuan Cheng MD,Msc;Shu-Wan Jian DVM, MPH;Ding-Ping Liu PhD et al. "Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset." JAMA Intern Med. 2020, 180 (9), 1156-1163
- Marina Pollán; Beatriz Pérez-Gómez; Roberto Pastor-Barriuso; Jesús Oteo; Miguel A Hernán; Mayte Pérez-Olmeda et al. "Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain(ENE-COVID):a nationwide, population-based seroepidemiological study." The Lancet. 2020, 396 (10250), 535-544
- Nandini Sethuraman; Sundararaj Stanleyraj Jeremiah; Akihide Ryo. "Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2." JAMA. 2020, 323(22), 2249-2251
- Roman Wölfel; Victor M. Corman; Wolfgang Guggemos; Michael Seilmaier; Sabine Zange; Marcel A. Müller; Daniela Niemeyer; Terry C. Jones; Patrick Vollmar; Camilla Rothe; Michael Hoelscher; Tobias Bleicker; Sebastian Brünink; Julia Schneider; Rosina Ehmann; Katrin Zwirgmaier; Christian Drosten; Clemens Wendtner. "Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019." Nature. 2020, 581, 465-469

A Report of SARS-CoV-2 antibody tests at a Psychiatric Hospital

Masanori Nishimoto

Medical Corp. NISHIMOTO-KAI Institute of Education and Medicine

Summary

A series of antibody test for SARS-CoV-2 were conducted at a Psychiatric Hospital in Hiroshima from May 21 to July 10, 2020. During this 51-day period, 77 samples were tested. Samples were taken from 63 staff members including 1 family member and from 13 hospital patients. Among those tested, 11 were IgM-positive, 14 % of all. Of these, 3 samples were IgG- positive as well. Any of the 11 samples was not IgG alone and negative in PCR. These results on the staff members were visualized by plotting them on a residential map. The plotted map indicated spots where the members frequently gather and move around. Our present results showed when antibody tests should be conducted and that the test must be performed regularly on visiting specialists for patients including dentists, therapists, and barbers. The results also helped our writing of a manual for preventing hospital-acquired infection. In one case, a patient with high fever was confirmed negative in antibody test, then this patient was transferred to a nearby medical center by ambulance crew. There, the patient was confirmed again negative this time by antigen test. This means that the first antibody test at the hospital may have provided the ambulance crew as well as the hospital staff a sense of security against virus infection. It should be noted that Japanese Government did not allow to perform freely any antigen test including PCR without permission in May. In order to avoid this 'red tape', we had to use antibody test kits easily available at that time. Our present report may help those medical personnel who are in a similar situation with limited test resources.

Keywords: SARS-CoV-2, tests timing, false positive, negative proof