

(様式4)

学位論文の内容の要旨

須田 いつみ 印

(学位論文のタイトル)

Comparison of six immunoassays for assaying levels of immunoglobulin G against the nucleocapsid and spike proteins of SARS-CoV-2

(SARS-CoV-2のヌクレオカプシドおよびスパイクタンパク質に対するIgGレベルを測定するための6種のイムノアッセイの比較)

【背景・目的】2022年4月現在、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)のパンデミックは、深刻な影響を及ぼし続けている。SARS-CoV-2の血清学的検査は、地域社会におけるCOVID-19感染拡大状況の評価や、個人の免疫状態の評価、既感染者の診断等に用いられている。SARS-CoV-2の抗ヌクレオカプシドIgGおよび抗スパイクIgGを測定する様々な抗体検査試薬が上市されているが、同一検体を用いた抗体検査試薬の性能を比較した報告は少ない。本研究において、3社が製造した6種の抗体検査試薬により、COVID-19の院内感染を経験した病院の医療従事者の感染状況を血清学的に評価し、検査試薬の性能を比較することを目的とした。

【対象及と方法】2020年4月に群馬県北部のT病院でSARS-CoV-2の院内感染が発生し、全531名の医療従事者が定量的リアルタイムPCR(RT-qPCR)検査を受け、7名が陽性となった。531名の内、書面によるインフォームドコンセントで本研究の参加同意の得られた429名を研究対象とした。本研究は、群馬大学倫理審査委員会の承認(承認番号:HS2020-23)の下、群馬大学とT病院の共同研究として実施した。RT-qPCRの12週後に対象者から7mLの血液を採取した。採血時に429名の対象者全員がSARS-CoV-2ワクチン未接種であった。3社6種の抗体検査試薬を使用し、抗ヌクレオカプシドIgGおよび抗スパイクIgGの抗体価を測定し、性能を比較した。抗ヌクレオカプシドIgGのカットオフ値は、アボット社試薬:カットオフ値 $\geq 1.4U/mL$ で陽性、ユーグレナ社試薬:カットオフ値 $\geq 2.0U/mL$ で陽性、ロシュ社試薬:カットオフ値 $\geq 1.0U/mL$ で陽性であった。抗スパイクIgGのカットオフ値は、アボット社試薬:カットオフ値 $\geq 50U/mL$ で陽性、ユーグレナ社試薬:カットオフ値 $0.8 \geq U/mL$ で陽性、ロシュ社試薬:カットオフ値 $\geq 0.8U/mL$ で陽性であった。抗ヌクレオカプシドIgGと抗スパイクIgGの両方が陽性の場合にはCOVID-19の既往ありとして陽性、いずれかが陰性の場合には既往なしとして偽陽性と判定した。各試薬の感度と特異度は、RT-qPCRの結果をコントロールとして算出し、試薬間の性能比較には χ^2 検定を行った。

【結果】対象者のうち6名がRT-qPCRでSARS-CoV-2陽性であり、他の423名は陰性であった。6名のCOVID-19の重症度は軽症から中等症であった。RT-qPCRを基準とした感度と特異度は、抗ヌクレオカプシドIgGでは、アボット社試薬:100%と99.5%、ユーグレナ社試薬:83.3%と100%、ロシュ社試薬:100%と100%であった。抗スパイクIgGでは、アボット社試薬:100%と99.8%、ユーグレナ社試薬とロシュ社試薬ともに100%と100%であった。RT-qPCR陰性者の内2名がアボット社の抗ヌクレオカプシドIgG測定試薬で陽性であったが、ロシュ社試薬とユーグレナ社試薬では陰性で、抗スパイクIgGは3社の試薬全てで陰性であった。よって、アボット社試薬で陽性となった2名の抗ヌクレオカプシドIgGの測定結果は、偽陽性と判断した。別の被験者ではRT-qPCRで陽性、ユーグレナ社試薬では抗ヌクレオカプシドIgGは陰性で抗スパイクIgGは陽性であったが、アボット社試薬とロシュ社試薬では抗ヌクレオカプシドIgGと抗スパイクIgGが共に陽性であった。ユーグレナ社試薬の抗スパイクIgGの抗体価は $1.7U/mL$ 、カットオフ値は $2.0U/mL$ であったため、カットオフ値の設定が原因で抗スパイクIgGが偽陰性となったと判断した。また別の被験者ではRT-qPCR陰性でアボット社試薬で抗スパイクIgGが陽性($75U/mL$)でロシュ社試薬とユーグレナ社試薬では抗ヌクレオカプシドIgG、抗スパイクIgGともに陰性であった。したがって、この被験者のアボット社試薬による抗スパイクIgG陽性は、カットオフ値の設定による偽陽性と判断した。抗ヌクレオカプシドIgG、抗スパイクIgGともに3社の測定試薬間に感度、特異度の有意差を認めなかった。

【考察】3社の測定試薬は抗ヌクレオカプシドIgG、抗スパイクIgGを検出でき、6種の測定試薬で同等の感度と特異性が示された。これらの試薬はSARS-CoV-2に対する個人の免疫状態の評価に使用可能と考えられた。RT-qPCRの結果と比較すると、ロシュ社試薬はRT-qPCRの結果と完全に一致したが、アボット社とユーグレナ社試薬では抗ヌクレオカプシドIgGと抗スパイクIgGの間に結果の不一致があり、偽陽性、偽陰性となった例が認められた。偽陽性はCOVID-19感染拡大状況の過大評価に、偽陰性は過小評価に繋がる可能性がある。本研究結果は抗ヌクレオカプシドIgGのみを測定し評価することの限界を示している。抗ヌクレオカプシドIgGと抗スパイクIgGを同時に測定することで、無症候性感染者やワクチン未接種者におけるSARS-CoV-2に対する免疫状態を評価できると考えられる。

【結論】アボット社、ユーグレナ社、ロシュ社の3社のSARS-CoV-2抗体価測定試薬は、抗ヌクレオカプシドIgG、抗スパイクIgGそれぞれの測定が可能であり、RT-qPCRの結果をコントロールとした場合、測定試薬間で感度、特異度に有意差はなかった。アボット社とユーグレナ社の測定試薬では抗ヌクレオカプシドIgGと抗スパイクIgGの抗体価の結果に不一致が認められた。COVID-19罹患率を評価するために、抗ヌクレオカプシドIgGまたは抗スパイクIgGの単独の測定では、偽陰性または偽陽性を除外できない可能性があることに注意が必要と考えられた。