

「COVID-19における抗体検査についての基本的な考え方（改訂版）」

2021年8月24日

一般社団法人日本臨床検査医学会
新型コロナウイルスに関するアドホック委員会

【改訂にあたって】

第1版作成時点においては、SARS-CoV-2抗体検査（以下 抗体検査）についての知見が限られており、活用場面も限られていたが、その後多くの抗体検査が上市されるとともに、知見が集積され、さらに、SARS-CoV-2 ワクチン（以下 ワクチン）が普及してきたことから、第2版として大幅改訂することとした。

【はじめに】

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の診断は、病原体検査（病原体核酸検査または抗原検査）によるSARS-CoV-2の検出によって行われる。COVID-19における抗体検査は、感染によって誘導される宿主の免疫反応で産生されるSARS-CoV-2特異的抗体を測定する検査をさす。抗体検査は病原体を直接検出する検査ではないため、抗体検査の結果のみをもって検査時点での診断に用いることはできない(1,2)。実際に、現在、日本国内において体外診断用医薬品として承認を得た抗体検査はない(1)。その上で抗体検査を用いる際には、目的および対象、測定方法を把握し、検査の特性と検査結果の意義を理解するよう心がける。特に、店頭や通信販売で購入することができる検査キットの解釈については、誤った解釈に繋がらないよう、製造者や販売者、提供者等は適切な情報提供に努める必要がある。

【抗体についての知見】

SARS-CoV-2に対する液性免疫は主に、感染初期に一時的に増加するIgMと、クラススイッチを経て産生され長く維持されるIgGから構成される。COVID-19においては、抗体の陽転化は平均して発症12-13日目にみられることがわかっている(3)。その後、およそ28日後からIgMは徐々に低下する(3)。抗体の標的抗原タンパクは、ウイルス表面に存在するスパイクタンパク(S)と、RNAに結合して存在するヌクレオカプシドタンパク(N)である(表)。スパイクタンパクに対するIgG抗体は中和抗体と相関する(4)。mRNAワクチンやウイルスベクターワクチンなど、スパイクタンパクを抗原とするワクチンではIgG(S)が誘導される。

標的抗原タンパク	IgM	IgG
スパイクタンパク	ワクチン接種*および 自然感染で上昇	ウイルス中和能と関連 ワクチン接種*および 自然感染で上昇・持続
ヌクレオカプシドタンパク	自然感染で上昇	自然感染で上昇・持続

*mRNAワクチンやウイルスベクターワクチンなど、スパイクタンパクを抗原とするワクチンをさす

(表) 標的抗原タンパクと抗体のクラス

【現在利用可能な抗体検査】

ウイルスと抗体の反応を観察する手法であるウイルス中和試験は、中和抗体を評価するため、感染予防効果を最もよく反映すると考えられる。さらに、変異株ウイルスを用いることで、変異株に対する抗体反応を評価することも可能である。しかしながら、中和試験は BSL-3 の実験室でウイルスおよび細胞を用い、日数も要することから、実施が容易ではなく、診療で活用することは難しい。また、ELISA 法は用手操作が多いため、臨床の検査室で用いられることは少なく、主に研究目的で行われる。

医療機関で実施可能な抗体検査としては、イムノクロマト法（IC 法）と、自動測定装置を用いる方法（CLIA 法、CLEIA 法、ECLIA 法など）がある。国内で流通している抗体検査キットは、測定精度に大きな問題はないとされるが、キットにより陽性判定基準が異なることに注意が必要である。

IC 法は簡便かつ迅速であり、容易に実施することができる。全血または血清、血漿を用い、10～15 分前後で検査結果が得られるものが多い。検査結果は定性結果で得られる。

自動測定装置を用いる方法は定量が可能なものもある。定量評価にあたっては、異なる測定法間で結果の相関性があることは示されているが、数値の変換は難しい(5)。そのため、経時的に測定し、抗体価の推移を定量的に評価する場合には、同一の方法を用いる必要がある。それぞれの検査方法の精度は、国内外の公的機関で検証された結果が公表されている（＜参考資料＞参照）。

【抗体検査の利用場面】

・診断の補助

診断の補助（病原体検査が陰性であり診断が困難である場面や、COVID-19 後遺症を疑う場合など）で用いる場合は、特異度が高く、長期間持続する抗体の測定が適切と考えられる。発症 21-28 日後に抗体検査を行うのが望ましい(6)。測定法としては自動測定装置を用いた IgG(S)や IgG(N)などが挙げられる。入手・実施が容易な IC 法を用いることもできる。ただし、ワクチン接種者においては、ワクチンの種別(7)に応じて上昇している抗体があるため、解釈に注意する。

・ワクチン接種の効果推定

ワクチン接種の効果を推定する目的では IgG(S)を測定する。ワクチン 2 回目接種の 14 日後以降に抗体が十分に上昇すると考えられているため、その時期における測定が望ましい。免疫抑制状態にある場合（臓器移植後や血液透析など）は、ワクチンによる抗体の産生が低下または遅延することがある(8)。

【現時点でわかっていないこと】

・抗体価と感染予防効果や重症化抑制効果との相関

抗体検査によって測定された抗体価とウイルス中和試験の関連性は、多くの検査法で証明されている。しかしながら、抗体価が実際の感染予防効果や重症化抑制効果とどの程度相関するかは明らかでない。そのため、抗体検査の数値をもって実際の効果を推定することは難しい。測定した抗体価の解釈として、米国食品医薬品局（FDA）が回復期血漿の高力価として定める数値が公表されているため、1つの参考とすることができる（<https://www.fda.gov/media/141477/download>）。

・抗体の持続期間

自然感染およびワクチン接種による抗体がどの程度持続するかは十分に明らかとされていない。自然感染後の抗体は数ヶ月以上持続する(9)とされているが、感染予防効果や重症化抑制効果の持続は不明である。ワクチン接種後については、経時的な抗体の減弱とともに追加接種の必要性が議論されている。また、基礎疾患のある場合には、3 回のワクチン接種により抗体価が上昇したことが報告されている(10)。今後、抗体検査を活用することで、個々人の最適なワクチン接種計画へと繋げることができると考えられる(11)。

<参考資料>

<https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-disease-2019-covid-19-emergency-use-authorizations-medical-devices/eua-authorized-serology-test-performance>,
<https://open.fda.gov/apis/device/covid19serology/>,
http://www.nihs.go.jp/dbcb/COVID19/COV2_antibody_assay_results_210713.pdf

1. 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症に関する検査について [Internet]. 2021. p. 6. Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00132.html
2. CDC. Test for Past Infection | CDC. 2021; Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/testing/serology-overview.html>
3. Borremans B, Gamble A, Prager KC, Helman SK, McClain AM, Cox C, et al. Quantifying antibody kinetics and rna detection during early-phase SARS-CoV-2 infection by time since symptom onset. *Elife*. 2020;9:1–27.
4. Morinaga Y, Tani H, Terasaki Y, Nomura S, Kawasuji H, Shimada T, et al. Correlation of the commercial anti-SARS-CoV-2 receptor binding domain antibody test with the chemiluminescent reduction neutralizing test and possible detection of antibodies to emerging variants. *medRxiv* [Internet]. 2021; Available from: <https://medrxiv.org/cgi/content/short/2021.05.25.21257828>
5. Perkmann T, Perkmann-Nagele N, Koller T, Mucher P, Radakovics A, Marculescu R, et al. Anti-Spike Protein Assays to Determine SARS-CoV-2 Antibody Levels: a Head-to-Head Comparison of Five Quantitative Assays. Powell EA, editor. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2021 Jun 30;2021.03.05.21252977. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2021/03/08/2021.03.05.21252977.abstract>
6. Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, Englund JA, Hayden MK, Lee MJ, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Serologic Testing. *Clin Infect Dis*. 2020;2019(Xx Xxxx):1–20.
7. Sadarangani M, Marchant A, Kollmann TR. Immunological mechanisms of vaccine-induced protection against COVID-19 in humans. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2021; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34211186>
8. Rincon-Arevalo H, Choi M, Stefanski AL, Halleck F, Weber U, Szelinski F, et al. Impaired humoral immunity to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and dialysis patients. *Sci Immunol*. 2021;6(60):1–15.
9. Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, Altman DR, Bailey MJ, Mansour M, et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science* (80-). 2020;370(6521):1227–30.
10. Kamar N, Abravanel F, Marion O, Couat C, Izopet J, Del Bello A. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med* [Internet]. 2021;1–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34161700>
11. Ota K, Yanagihara K, Murakami S, Mukae H, Kohno S. Measurement of multiple SARS-CoV-2 antibody titer after vaccination represents individual vaccine response and contributes to individually appropriate vaccination schedules. *medRxiv* [Internet]. 2021;2021.05.21.21257575. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.05.21.21257575>