

2020年12月7日

新型コロナウイルス感染に関連する諸機関・施設 様

ロッシュ社製の新型コロナ抗体精密定量検査（S型）のご案内とご説明

特定医療法人・神戸健康共和国・東神戸診療所

当院では2020年12月1日より、スイス・ロッシュ社製の新型コロナ抗体精密定量検査 S 型（Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S）を開始いたしました。本検査は、同社が3月に開発発売しました N 型（ヌクレオカプチドに対する抗体）とは異なり、S 型（ウイルス表面のスパイク蛋白に対する抗体）検査です。この検査は非常に有用な検査として、12月2日に米国の FDA 米国食品医薬品局から、緊急使用許可（EUA）を受けました。

精度も N 型に比べより高くなり、特異度が N 型の 99.8% から 99.98% になっています。また、中和抗体としての性格をみる中和試験も一致率 93.8% となっており、以前の N 型とは異なり、中和作用を持つ抗体として、ワクチン接種後の効果判定や血清療法に適した抗体価があるかどうかの既感染者の血清判定の評価に使用することが期待されています。

PCR 検査、抗原検査陽性後の抗体獲得のフォロー検査に、また新型コロナ感染は無症状感染が多い事から、既感染の有無・免疫獲得の有無の判断確認に、当院の S 型抗体検査を是非ご利用いただきたく、ご案内・ご紹介をさせていただき次第です。

PCR 検査、抗原検査陽性の方の抗体検査につきましては、無料・原則匿名で検査させていただきます。その他、検査をご希望の方は表の検査料となります。詳しくは下記の電話、FAXにてお問い合わせ下さい。

ただ、医療機関の場合は、基本的には、検体の採血（生化学 I）はそちらの施設でお願いいたします。子細につきましては、施設ごとにご相談させていただきます。

以上、既感染の有無、免疫獲得の有無の検査に是非ご利用いただければと存じ、ご案内を差し上げます次第です。

お問い合わせは 東神戸診療所 電話 078-231-9031 師長 松浦、事務長；安田まで

Fax；078-231-9033 は、添付の FAX にご連絡をお願いいたします。

2020年12月8日

被検者の属性		検査費
PCR検査陽性者(原則・匿名)		無料
上記のご家族		500円
医療機関 福祉施設関係者	陽性者発生施設	1,000円
	発生無し	1,500円
その他一般		2,000円

東神戸診療所 所長 郷地秀夫

(尚、本検査の概要につきましては、別紙の資料をご参照ください。)

ロッシュ社製の新型コロナウイルス抗体精密定量検査 (S 型)

(Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S) とは

【はじめに】 新型コロナウイルス抗体精密定量検査 S 型 (以後; コロナ S 型抗体と略) の特徴

1) 精度が非常に高い

- ・ 定量検査で結果は抗体量が数値でます (0.4~250 U / m)
- ・ 感度 ; PCR 診断後 21 日目以後 99.8%、28 日目以後 100%
- ・ 特異度 ; 99.98%

2) 標的抗原を新型コロナウイルスのスパイク蛋白としています

3) 交差反応を認めていません (SARS, MARS, 風邪コロナウイルス感染者等の検体にて)

4) 中和抗体と考えられます; 偽性ウイルス中和試験の陽性一致率 92.3%

【検査の概要】 コロナ S 型抗体検査はヒト血清および血漿中の SARS-CoV-2 スパイク (S) タンパク質受容体結合ドメイン (RBD) に対する抗体 (IgG を含む) を 定量的に検査します。(0.40~250 U / mL の抗体濃度を数値結果で表し、0.8 以上を陽性とし)

検査にイムノアッセイ試薬 Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S を使用し。測定は、免疫検査等に使用されるロッシュ社の cobas e 411 アナライザ (右図) にて行います。検査法は電気化学発光免疫測定法 (ECLIA) 法で、SARS-CoV-2 に対する高親和性抗体の検出に有用で精度が高い二重抗原サンドイッチ法 (Double Antigen Sandwich Assay; DAGS 法) が使用されており、一度に約 80 検体を 18 分で測定できます。



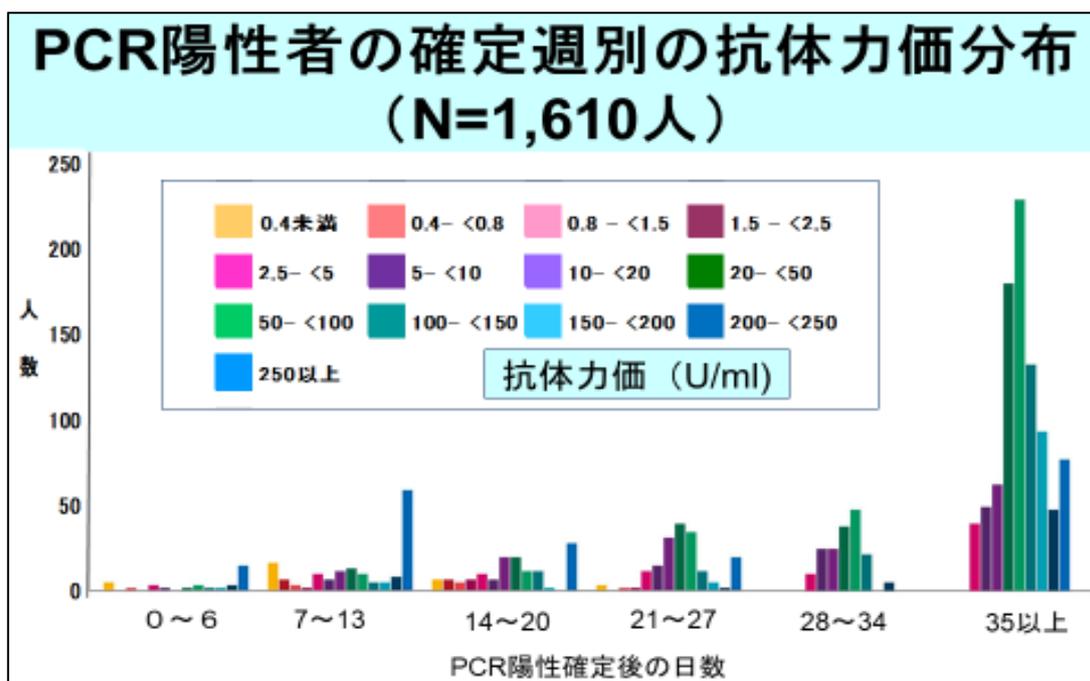
【高い精度】 精度評価に使用される感度と特異度の試験結果の表をロッシュ社のホームページより表 1. に示しています。

・ 感度; 陽性者を陽性と診断する確率 = 逆から見れば陽性を間違えて偽陰性とする確率

表 1. 感度 (Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S)

PCR陽性確認後からの日数	検査数	陽性	陰性数	感度 (95 % CI*)	累積感度
0-6 days	35	31	4	88.6 % (73.3 ~ 96.8 %)	
7-13 days	152	130	22	85.5 % (78.9 ~ 90.7 %)	
14-20 days	130	116	14	89.2 % (82.6 ~ 94.0 %)	98.8%
21-27 days	176	173	3	98.3 % (95.1 ~ 99.7 %)	99.8%
28-34 days	197	197	0	100 % (98.1 ~ 100 %)	100.0%
35 days以上	920	920	0	100 % (99.6 ~ 100 %)	100.0%

表1は、新型コロナのPCR検査の陽性者、1,610人について、その診断日からの日数を1週間ごとに区切ってそれぞれの抗体陽性率を示したものです。1週間以内でも88.6%の陽性率を示し、1~2週間以内でも85.5%の陽性率を見えています。しかし、症例数も少ないため95%信頼区間は幅広くなっています。2週間以上では98.8%、3週間以上だと99.8%と感度はあがり、28日目以降には1,117人中全員が抗体陽性の100%感度となっています。



上の表は、週ごとの抗体の力価の強さ分布を示しています。2週間目では、250U/mlの高い力価を示す人が最も多くなっており、5週以降では20~50U/mlの人達が最も多くなっています。解釈が難しいところですが、4週後は2.5U/ml未満は一人も無いことから、抗体陽性の有無判定は、4週以後が望ましいと思われれます。この抗体がどの程度持続するのかという課題については、今後、見守っていきたいと思っています。

・特異度 抗体陰性者が陰性とする確率、逆からみると陰性なのに偽陽性となる確率

検査対象者の血液は2019年10月以前に、別の目的で採血され、保存されたいたものが使用されています。新型コロナウイルスが蔓延する前の血液であり、当然のことながら全員

表2. 特異度 (Elecys® Anti-SARS-CoV-2 S)

対象	件数	陽性数	特異度 (95 % CI)
臨床ルーチン検体	2,528	0	100 % (99.85 - 100 %)
献血者検体 (米国)	2,713	1	99.96 % (99.79 - 100 %)
献血者検体 (アフリカ)	750	0	100 % (99.51 - 100 %)
計	5,991	1	99.98 % (99.91 - 100 %)

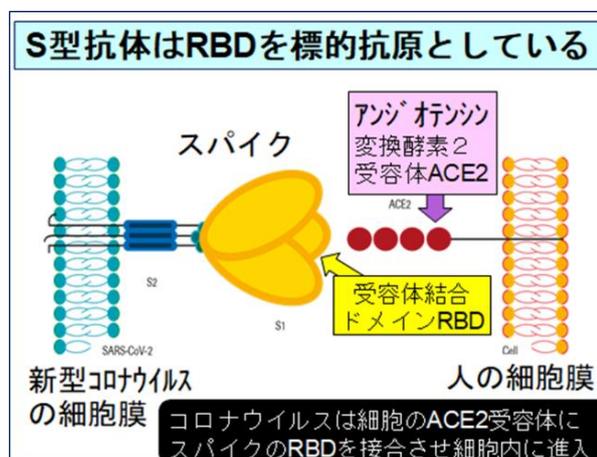
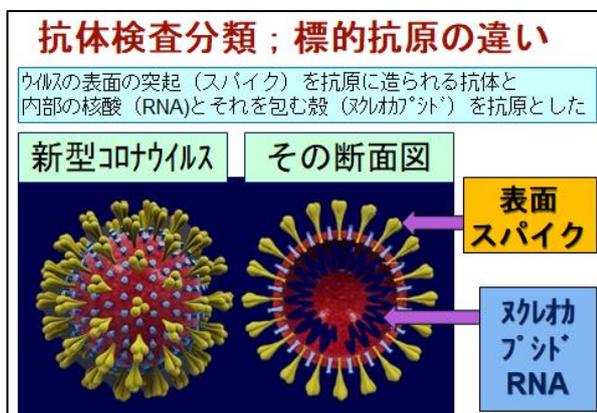
が陰性になるところですが、5,991 人の検査中で 1 人偽陽性があり、特異度は 99.98% の高率となっています。偽陽性の確率は、1 万人検査を行えば、その中 2 人が偽陽性になる可能性があることとなります。これまでのロッシュ社の N 型抗体検査の特異度が 99.8% で高いとされていましたが、それより更に一桁精度が上がっています。これは抗体検査の疫学調査上で、非常に大きな意味があります。

この 6 月に、政府主導で東京、大阪、宮崎の 3 自治体で、7,950 人の抗体検査が行われました。その時、ロッシュ社の N 型抗体検査が使用され、その結果、陽性者は 23 人 (0.29%) でした。このロッシュ N 型抗体検査の特異度が 99.8% ですから $7,950 \times 0.002 = 16$ 、つまり 16 人は偽陽性の可能性があり、陽性者 23 人中 16 人は間違っている可能性があるということになります。 $23 - 16 = 7$ で、真の陽性が 7 人とすると、 $7/23 = 0.3$ でおよその陽性的中率は 30% となります。これでは検査自体の信憑性が大変低いことが解ります。特異度が 99.98% ですと的中率は 93% 程度にあがり、信頼度が非常に高くなります。もちろん、被検者集団の陽性率が数% と高ければ、特異度 99.8% でも的中率も高くなり信頼できる検査といえます。しかし、日本でこれまで行われたロッシュ、アボットでの陽性率はいずれも 1% 未満で、これでは判断ができず、抗体検査が普及しない大きな要因の一つでした。

【標的抗原が新型コロナウイルスのスパイク蛋白】

新型コロナウイルスに対する抗体は、遺伝子のヌクレオカプチドに対する抗体 (N 型) とウイルス表面のスパイクの蛋白質に対する抗体 (S 型) が知られています。(B 型肝炎ウイルスでいえば、HBc 抗体と HBs 抗体という関係になるのでしょうか。)

これまでロッシュ社やアボット社はヌクレオカプチドに対する精密抗体検査 (N 型) を行って来ましたが、N 型抗体は消失が早く、ウイルスを無力化する中和作用についても疑問視されてきました。それに対して S 型抗体は、中和作用を持つと考えられ、ワクチン開発の殆どはスパイク蛋白を抗原としたワクチンが開発されています。スパイク蛋白を標的抗原としたワクチンであれば、接種後に抗体ができたかどうかの判定に S 型抗体検査が利用できます。ロッシュ社の S



型抗体定量検査は、その役割が期待されています。また、既感染者の血清中の抗体を治療に使用する試みでも、有効な抗体が血清中にあるかどうかの可否判定にも使用できるのではと考えられています。

新型コロナウイルス感染は、無症状の人も多くクラスター発生施設や地域の疫学調査に利用が期待でき、また、個人的には既に抗体があるかどうか、安心を得るためにも有用な検査となります。

【交差反応】

コロナウイルス感染は風邪の10数%の比率を占めているとされており、またSARSやMARSもコロナウイルス感染として知られています。これら他のコロナウイルスの抗体を間違えて感知してはいないかという心配もあります。

それら新型コロナ感染と紛らわしい疾患の抗体と間違えていないのかを調べるのが交差反応検査です。表3に見るように交差反応は0%でした。

対象	N	陽性数	特異度 (95% CI)
MERS-CoV (抗-S1 IgG抗体+)*	7	0	100% (59.0 ~ 100%)
風邪症状患者の検体**	21	0	100% (83.4 ~ 100%)
コロナウイルス患者検体***	94	0	100% (96.2 ~ 100%)
その他の交差反応性の可能性ある検体***	978	0	100% (99.6 ~ 100%)
計	1,100	0	100% (99.7 ~ 100%)

【中和試験】

抗体はあっても、それがウイルスの活性を抑える中和作用がある抗体かどうかは重要な問題です。抗体の中には逆に目的臓器を傷つけるように作用するものもあります。その検証をおこなった結果がこの中和試験です。ロッシュディアグノシス社の説明によりますと

		陽性	不確定	陰性	Total
Elecsys® Anti-SARS- CoV-2 S	≥0.8 U/mL	12	0	0	12
	<0.8 U/mL	1	1	1	3
	Total	13	1	1	15
陽性一致率 (PPA)		92.3% (95% CI 63.97 - 99.81%)			

15例の患者検体を用いた Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 SRUO と VSV-based pseudo-neutralization の assay31 の相関試験の結果、陽性一致率

(Percent Positive Agreement; PPA)は92.3% (95% CI 63.97 - 99.81%)を示しました。このことから、本抗体が中和抗体である可能性が高いと考えられます。

以上



送付先

差出人情報

> 名前	東神戸診療所・抗体検査係	[差出人名]
> FAX	078-231-9033	[差出人の FAX 番号]
> 電話番号	078-231-9031	[差出人の電話番号]
> 日付	[FAX の日付]	ページ数 [総ページ数]
> 件名	新型コロナウイルス抗体検査の 希望 あるいは 問い合わせ	

<追加事項欄>