

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：田北 無門

専攻分野：救急医学

指導教授：藤谷 茂樹

主論文の題目：

Low SARS-CoV-2 Antibody Titers May be Associated with Poor Clinical Outcomes for Patients with Severe COVID-19

(重症 COVID-19 患者において、低抗体価は臨床転帰不良と関連している可能性がある)

共著者：

Toru Yoshida, Tomoya Tsuchida, Yu Nakagama, Yasutoshi Kido, Shotaro Suzuki, Mitsuru Imamura, Kimito Kawahata, Goji Shimizu, Hideki Yoshida, Daiki Morikawa, Takeshi Kawaguchi, Shuichi Fujii, Jumpei Tsukuda, Takako Motohashi, Shigeki Fujitani

緒言

新型コロナウイルス感染症 (Coronavirus disease 2019: COVID-19) の死亡予測因子として、抗体価が注目されている。これまでの報告では、重症者で抗体価が高いという報告がされている。一方で、我々は、重症患者で救命ができなかった患者群の中に抗体を有していない症例、もしくは有してはいるが、低抗体価の症例を経験した。過去の報告では、重症者と軽症者が混在した母集団で抗体価の比較を行い、重症者で抗体価が高いと報告されている。しかし、重症症例のみを母集団として抗体価を比較した報告はない。これらの経緯から、我々は COVID-19 重症症例においては、抗体価が低いことが予後不良因子になりえるという仮説をたて、本研究を行った。

方法・対象

2020年8月1日から2021年2月9日までに聖マリアンナ医科大学病院救命救急センターに入院したCOVID-19重症症例を対象とした。重症の定義は「人工呼吸器装着患者（Extra-Corporeal Membrane Oxygenation:ECMOも含む）または酸素5L/分以上の高濃度酸素療法が必要であった患者」とした。この対象群において、COVID-19の発症日と既往歴、入院時の採血データ、発症日よりの入院中の抗体価（7日後、10日後、12日後、14日後）、臨床情報を収集し、生存群と非生存群で比較した。抗体測定は、SARS-CoV-2 IgM & IgG Quantum Dot Immunoassay (Mokobio Biotechnology R&D Center, Rockville, MD, USA)を使用した。統計ソフトはJMP® 13.0.0(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用いた。統計はWilcoxon検定、 χ^2 乗検定、Fisherの正確検定、ROC曲線、多変量解析、スピアマンの順位相関係数を使用した。なお、この研究は聖マリアンナ医科大学の生命倫理委員会の承認を得たものである（承認4940号）。

結果

発症7日目の抗SARS-CoV-2 IgM抗体価（以下IgM）は生存群と非生存群で有意な差は認めないが、発症10日目のIgM（0.06AU [0.02-0.13] vs. 0.02AU [0.01-0.06] p=0.048）、発症12日目のIgM（0.01AU [0.03-0.21] vs. 0.03AU [0.01-0.09] p=0.02）、発症14日目のIgM（0.17AU [0.04-0.63] vs. 0.06AU [0.03-0.14] p=0.02）は生存群が非生存群より有意に高かった。

IgGについてみると、発症7日目のIgGは生存群で非生存群より有意に高い（0.01AU [0.01-0.16] vs. 0.01AU [0.01-0.01] p=0.04）が、発症10日目のIgGは有意差を認めなかった。しかし、発症12日目と14日目のIgGはそれぞれ生存群で非生存群より有意に高値であった（0.42AU [0.01-2.13] vs. 0.01AU [0.01-0.37] p=0.04, 0.42AU

[0.01-2.13] vs. 0.01AU [0.01-0.37] p=0.02)。

統計学的に有意差を認めた IgM の発症 10 日目、12 日目、14 日目、IgG の発症 7 日目、12 日目、14 日目でそれぞれ生存・非生存をアウトカムとして ROC 曲線を作成しカットオフ値を設定した。抗体値がカットオフ値以上で陽性、カットオフ値未満で陰性としてカテゴリー分けを行い比較したところ、生存群では非生存群に比べ発症 10 日目以降の IgM 陽性率、発症 12 日目以降で IgG 陽性率が有意に高かった。

生存をアウトカムとした多変量解析では、発症 12 日目に IgM 陽性であること (P=0.04)、発症 12 日目に IgG 陽性であること (P=0.04)、発症 14 日目に IgM 陽性であること (P=0.008)、発症 14 日目に IgG 陽性であること (P=0.005)、がそれぞれ生存に寄与していた。

考察

重症 COVID-19 患者では生存群で抗体価が有意に高く、発症 12 日目、14 日目の抗体価 (IgM, IgG) がカットオフ値以上であることが生存に寄与している可能性があることを本研究で示すことができた。特に COVID-19 患者が重症化するの発症から 10-14 日後と報告されており、この期間の抗体価が予後に影響することを示せたことは有意義だと考える。過去の研究と異なる結果になった原因としては、本研究の対象患者群が重症患者のみに絞られていたことが考えられる。従って、本研究結果をすべての COVID-19 患者へとあてはめることには限界がある。

結論

重症 COVID-19 患者では生存群で抗体価が有意に高く、発症 12 日目、14 日目の抗体価 (IgM, IgG) がカットオフ値以上であることが生存に寄与している可能性がある。