

2022年12月19日

京都大学－RIETI共催シンポジウム

新型コロナウイルス感染症対策の文理融合研究－ウィズコロナ社会の展望

新型コロナウイルス流行の実態解明に向けた
医学-社会科学融合型研究
(京大病院職員のデータ解析を中心に)

京都大学医学部附属病院 検査部・感染制御部

京都大学大学院医学研究科 臨床病態検査学

山本 正樹

新型コロナウイルス流行の実態解明に向けた 医学-社会科学融合型研究

【目的】

COVID-19対策の検討および、今後生じうる新興・再興感染症の、感染拡大様式の推定や、費用対効果に見合った合理的な防疫手段の検討

【対象】

1. 地域住民(ながはま0次健診受診者から募集)
2. 医療従事者(京大病院職員) 614名

【方法】

1. アンケート調査
2. 抗体検査

それぞれ複数回実施することで、COVID-19流行当初からの推移を追う

京大病院職員参加者の内訳

- 年齢 43±10歳
- 女性 64.3%、男性 35.7%

職種	人数
その他医療関連職	137
医師・歯科医師	133
看護師・保健師・助産師	83
医療事務・医療秘書	55
薬剤師	47
臨床検査技師・臨床工学技士・視能訓練士	37
診療放射線技師	5
診療情報管理士・医療情報技師	3
答えたくない	2
理学療法士・作業療法士	1
計	503

基礎疾患	人数
高脂血症	58
高血圧	55
呼吸器疾患(喘息、COPD)	33
糖尿病	13
心疾患(狭心症、心筋梗塞、心不全)	8
脳梗塞・脳出血	6
透析	6

実際に研究室で使用している抗体検査

- **ELISA(酵素免疫測定法)**
 - EUROIMMUN社
 - IgA
 - IgG (FDA緊急承認取得)
- **ECLIA(電気化学発光免疫測定法)**
 - Roche社
 - Elecsys Anti-SRAS-CoV-2 pan-immunoglobulin immunoassay
 - 対象となるタンパク:Nタンパク
 - FDA緊急承認取得
- **CLIA(化学発光免疫測定法)**
 - **Shenzhen YHLO社(iFlash 3000)**
 - SARS-CoV-2 IgG CLIA kit, iFlash-2019-nCoV NAb
 - FDA pre-EUA accepted
 - 対象となるタンパク: Nタンパク, Sタンパク
 - PerkinElmer社(SuperFlex)
 - Anti-SARS-CoV-2 IgG Assay (S), Anti-SARS-CoV-2 IgM Assay (S and N), Anti-SARS-CoV-2 Ab Assay (S)





Luminex (MAGPIX®)

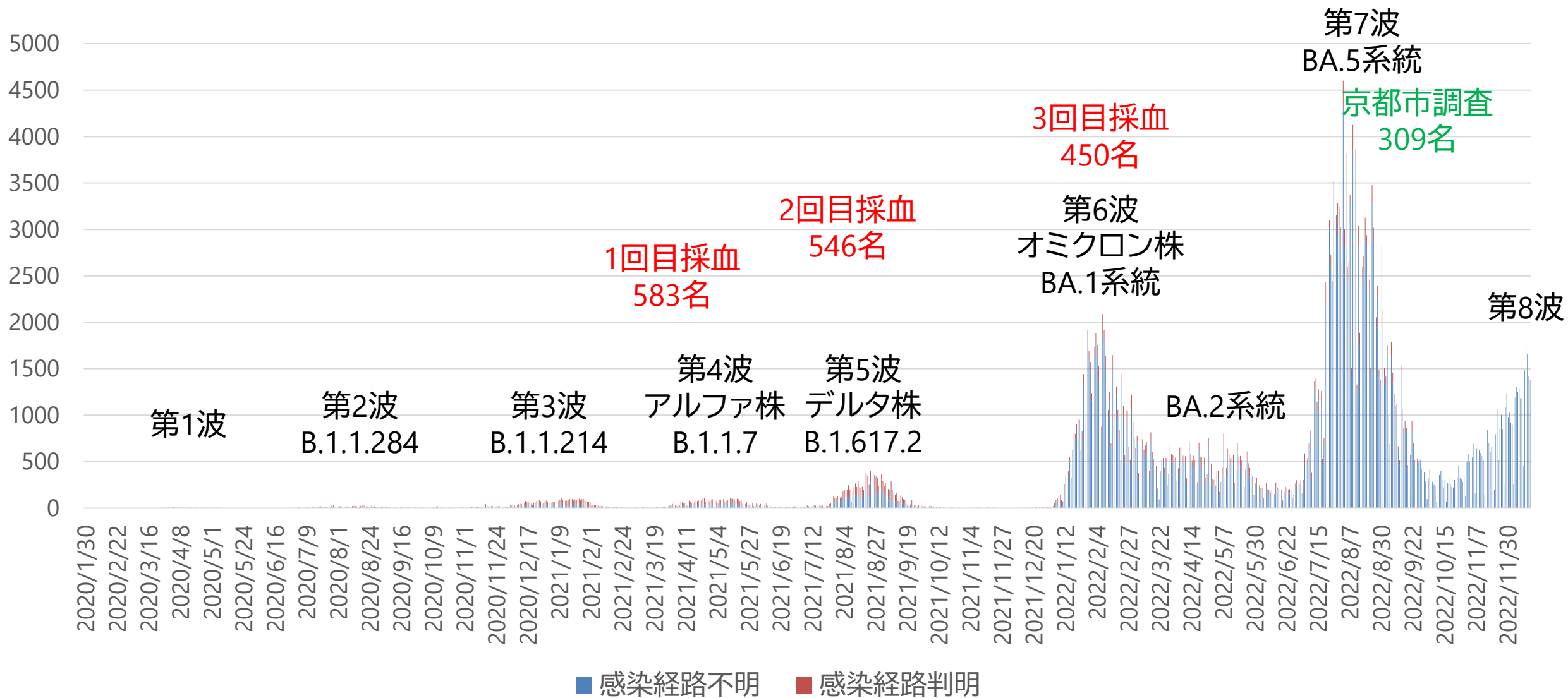
- パスツール研究所で開発された検査系を使用
 - 新型コロナウイルスの5つのタンパク
 - 膜タンパク (E)
 - ヌクレオカプシドタンパク (N) } mRNAワクチンには含まれない
 - Receptor-binding domain (RBD)
 - スパイクタンパク (S)
 - スパイクタンパク (S2)
 - 季節性感冒コロナウイルス4種類のスパイクタンパク
 - 229E、NL63、OC43、HKU1
 - IgG、IgA、(IgM)それぞれのクラスの抗体を測定可能



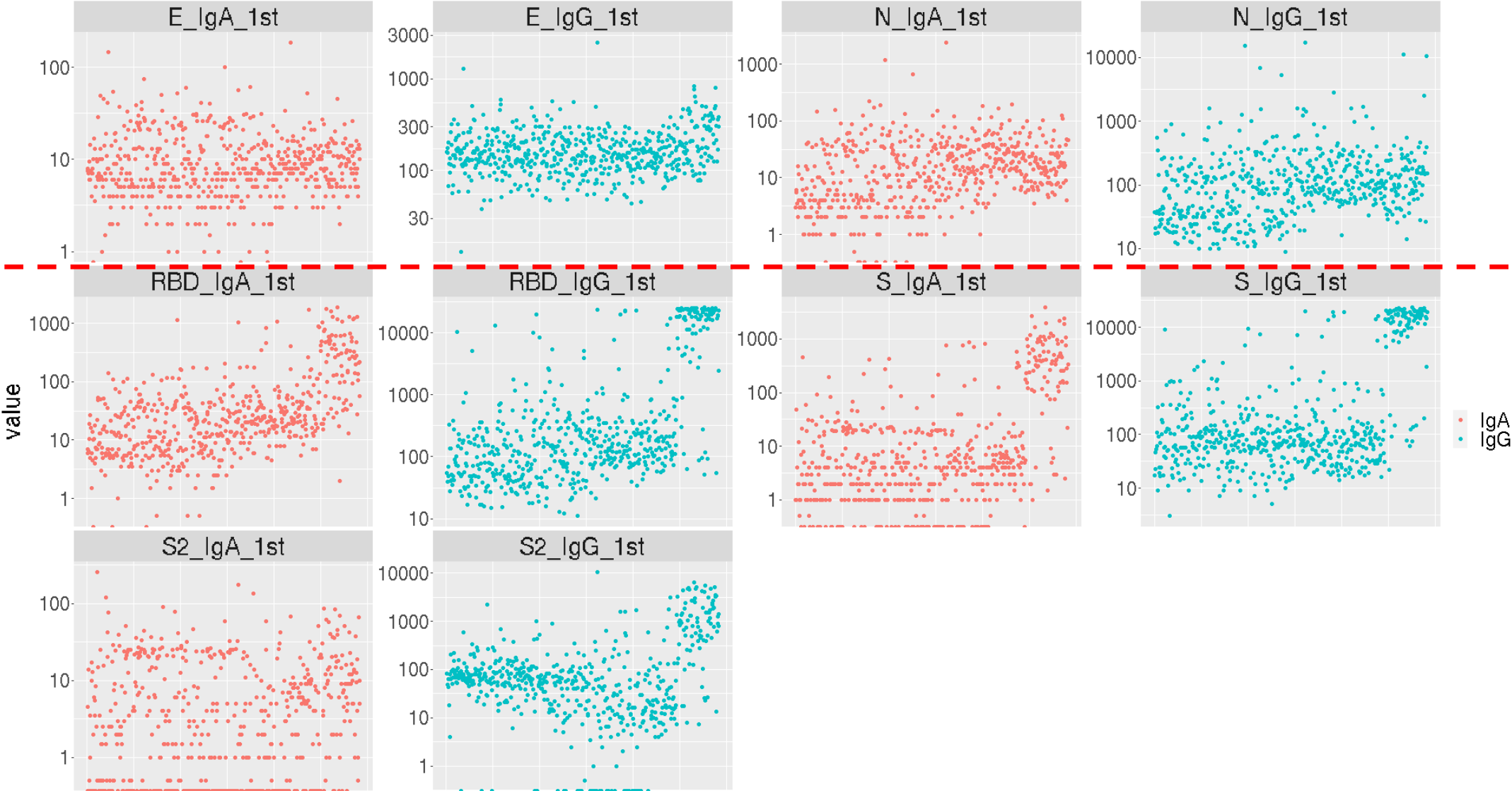
Luminexを用いた測定の特徴

検査法	1度に測定できるアッセイ項目数	測定速度	操作
従来の測定機器			
Roche Cobas e602	1項目	最大170テスト/時	自動 通常サンプルの設置のみ
YHLO iFlash 3000	1項目	100テスト/時	自動 通常サンプルの設置のみ
ParkinElmer SuperFlex	1項目	48テスト/時	自動 サンプル、カートリッジの設置
Luminex	1～50項目	80サンプル×9テスト/2時間	手動

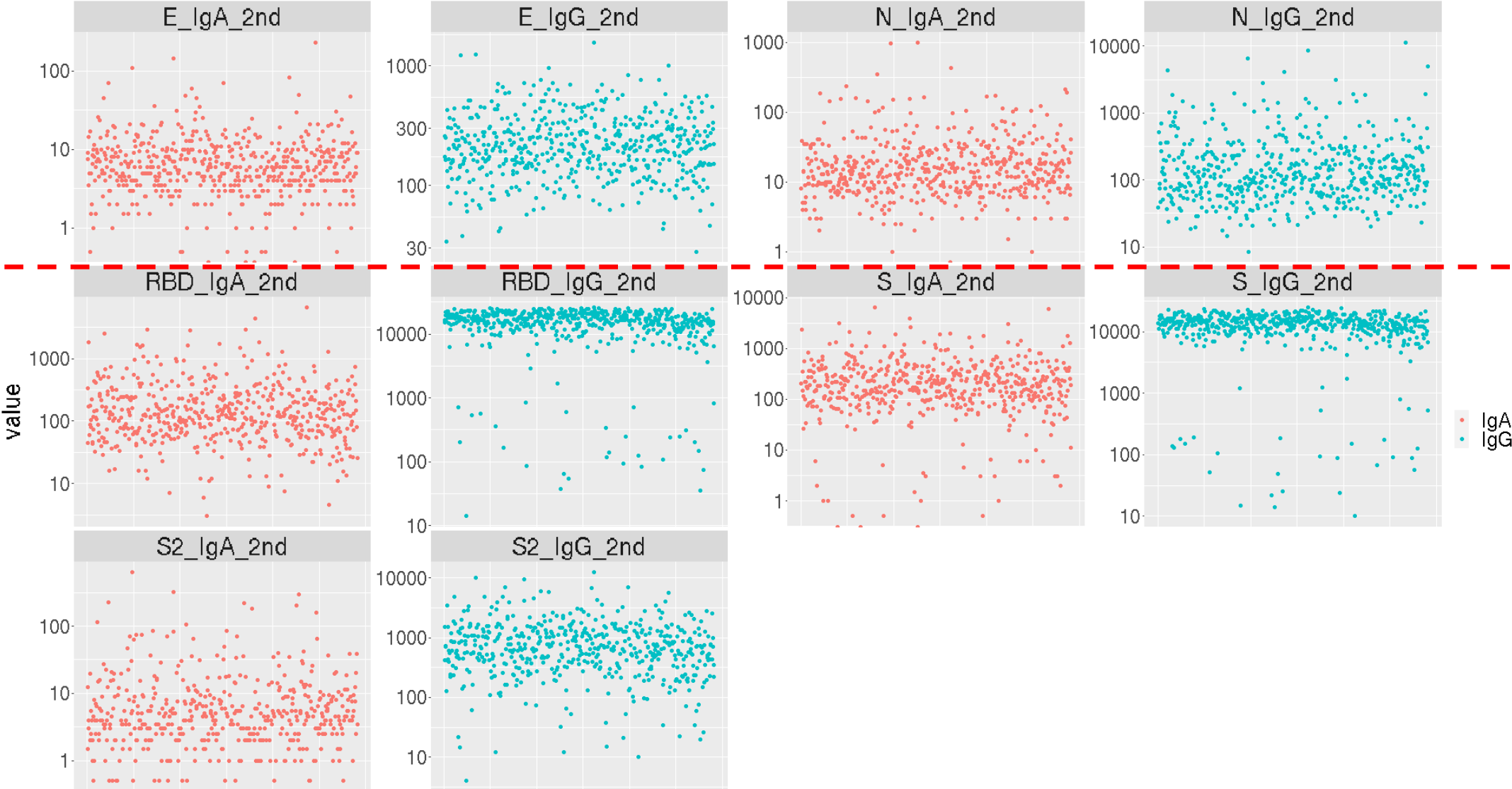
採血の時期



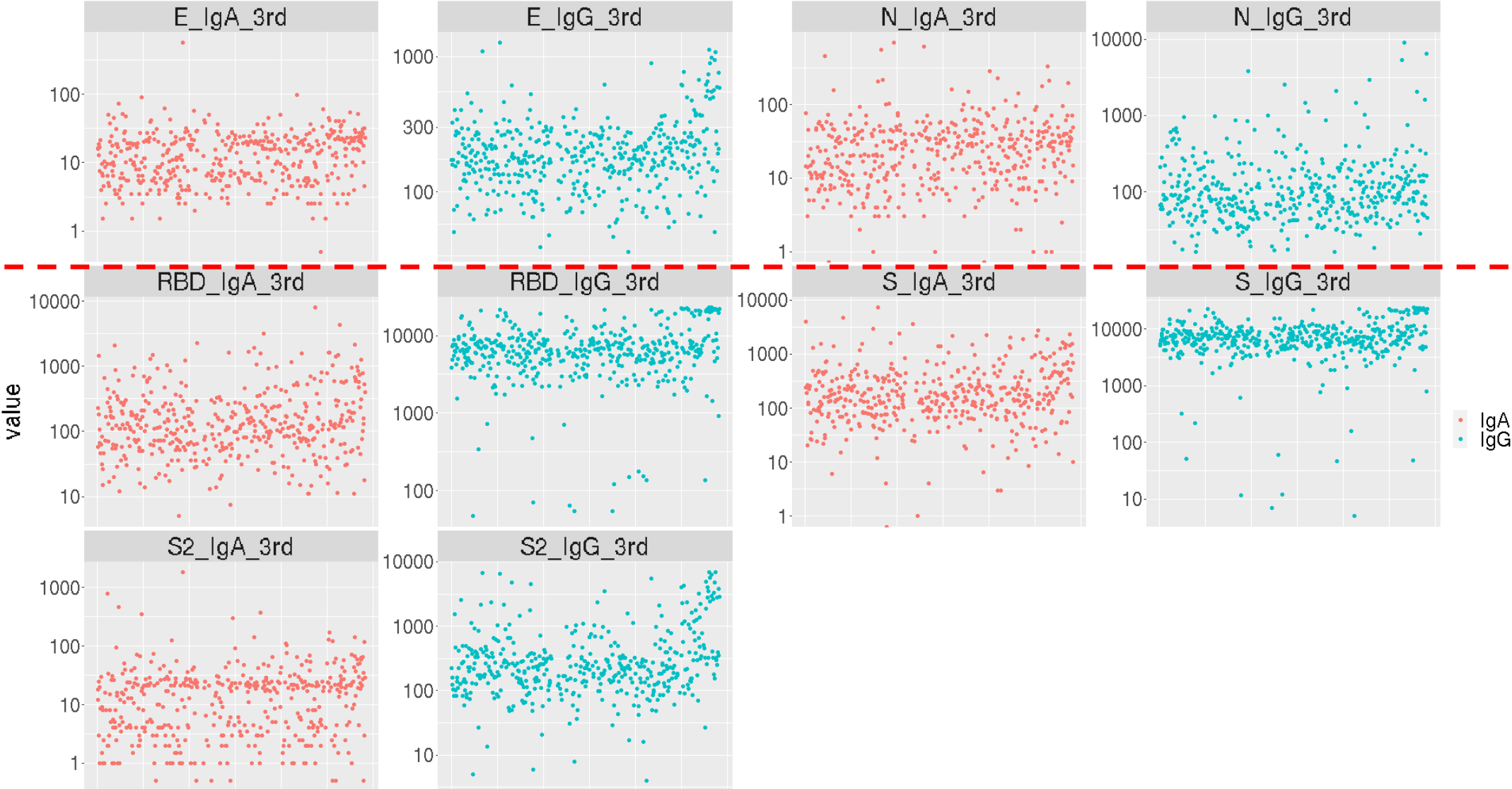
Luminex(Pasteurの系)測定値の分布 - 1回目採血



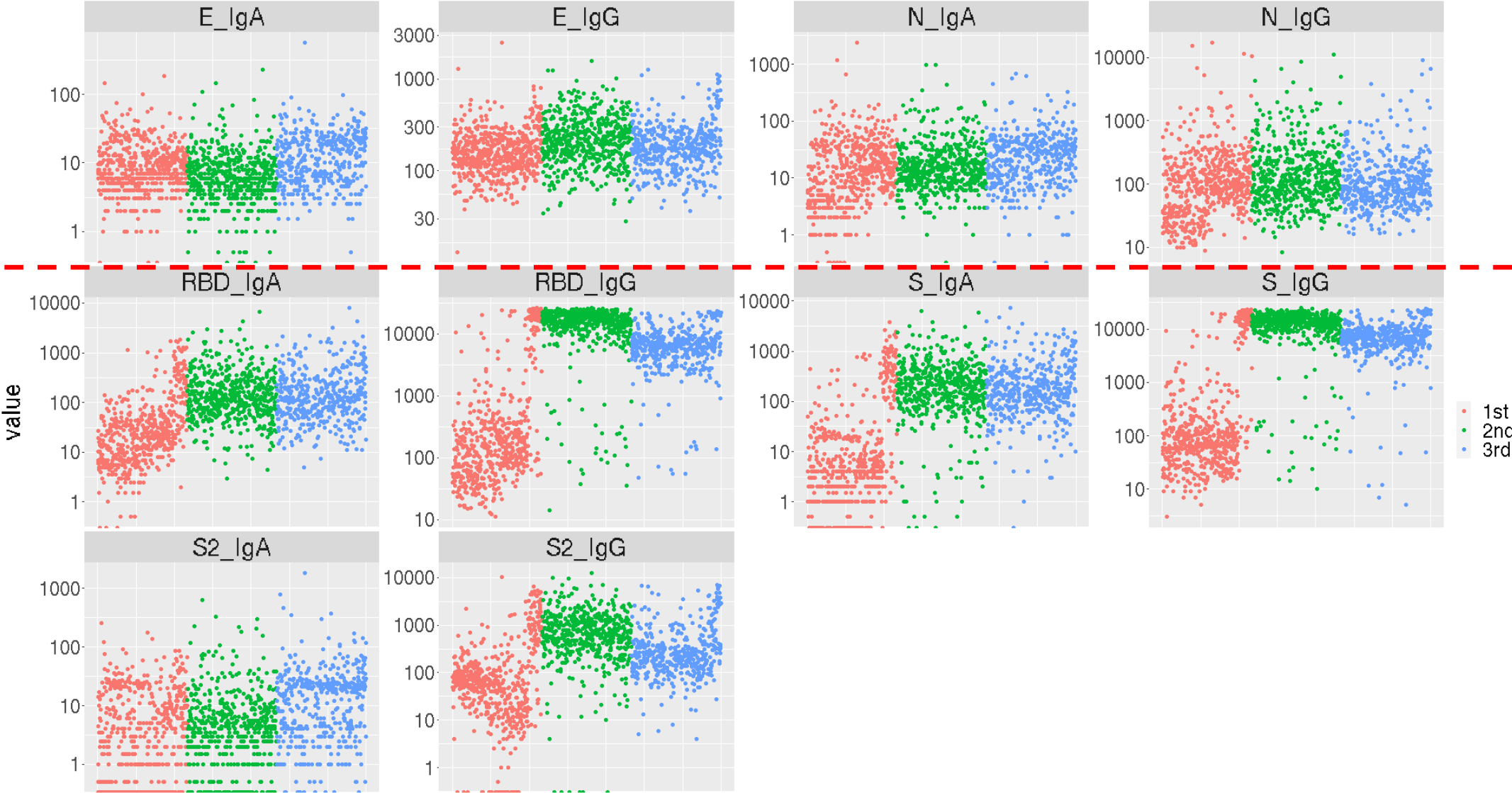
Luminex (Pasteurの系) 測定値の分布 - 2回目採血



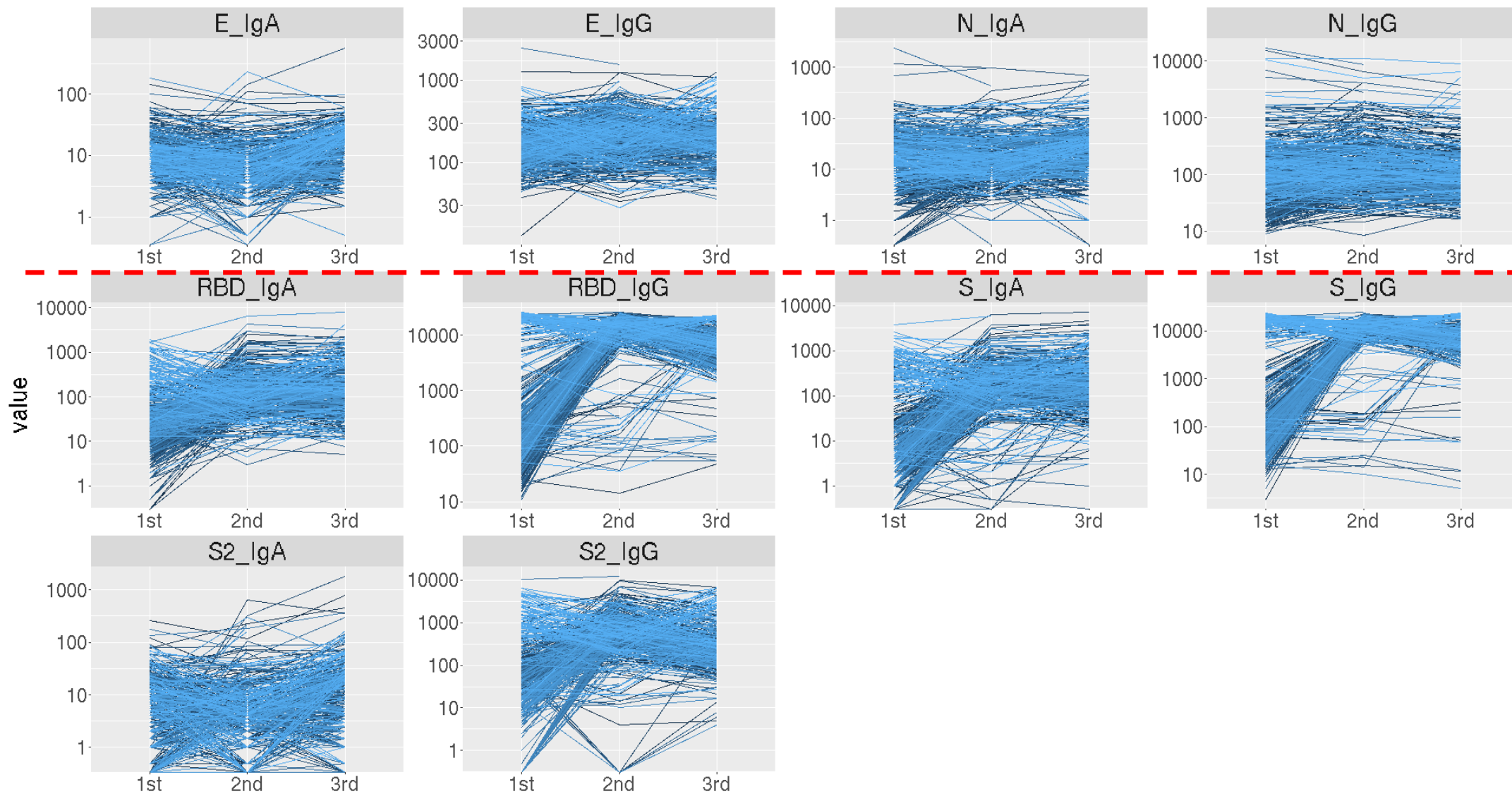
Luminex (Pasteurの系) 測定値の分布 - 3回目採血



Luminex (Pasteurの系) 測定値の分布 - 全体



Luminex(Pasteurの系)測定値の分布—時系列



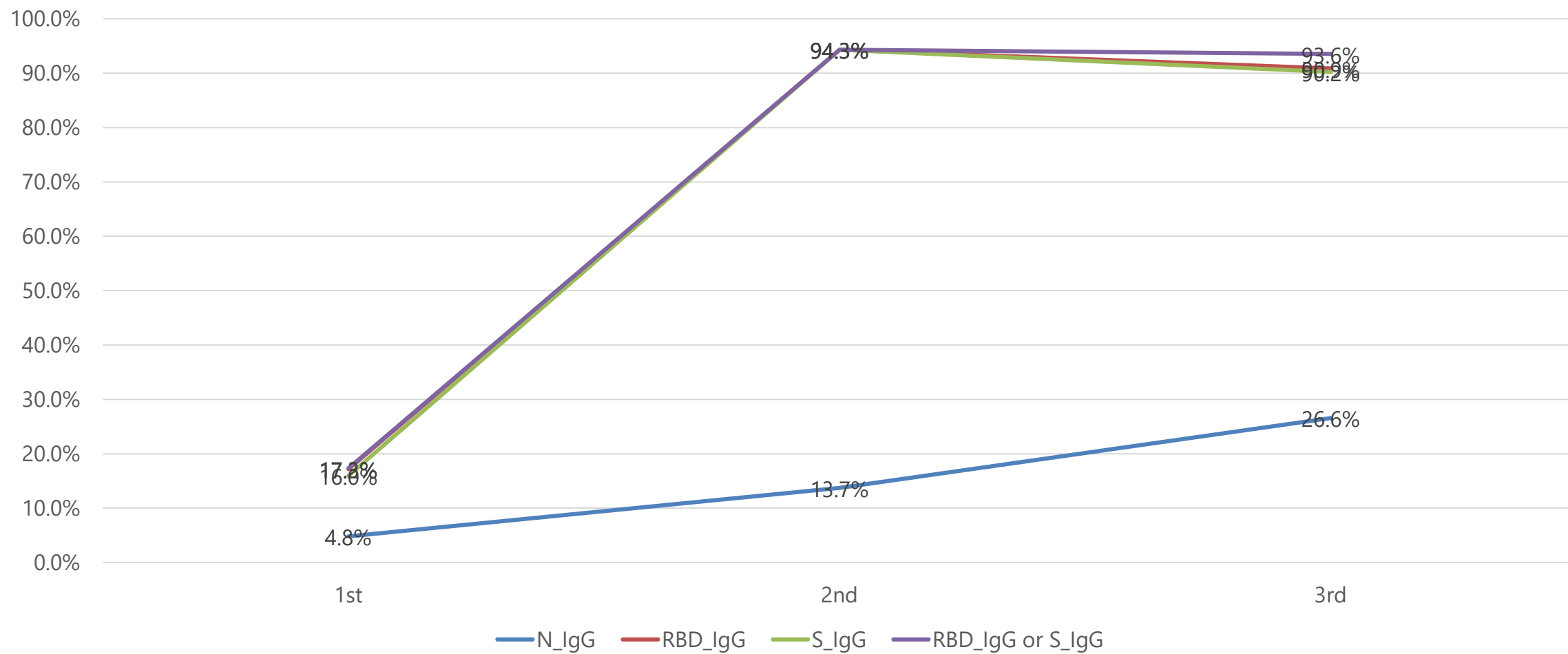
Cut-off

- Validation

- E、Nタンパク:感染例 38 サンプル、陰性 772 サンプル
- Spikeタンパク(RBD、S、S2):抗体陽性 616サンプル、抗体陰性164サンプル
 - SpikeタンパクはYHLO社iFlashで確認

	cut-off	sensitivity	specificity	AUC	youden index	acc	tp	fn	fp	tn
E_IgG	453.5	0.6316	0.9145	0.8542	0.5461	0.9012	24	14	66	706
E_IgA	11.5	0.8684	0.7189	0.8238	0.5873	0.7259	33	5	217	555
N_IgG	209	0.9211	0.7487	0.9124	0.6698	0.7568	35	3	194	578
	665.7	0.710526	0.945596			0.9346	27	11	42	730
N_IgA	11.5	0.973	0.3705	0.6531	0.3434	0.398	36	1	486	286
RBD_IgG	2540.5	0.9984	0.9756	0.9974	0.974	0.9936	615	1	4	160
RBD_IgA	42	0.9302	0.9207	0.9731	0.8509	0.9282	573	43	13	151
S_IgG	3326.5	0.9984	1	0.9989	0.9984	0.9987	615	1	0	164
S_IgA	25.5	0.9935	0.9695	0.9967	0.963	0.9885	612	4	5	159
S2_IgG	301	0.8539	0.939	0.9432	0.7929	0.8718	526	90	10	154
S2_IgA	18.5	0.8649	0.7531	0.5783	0.3324	0.7881	32	5	20	61

抗体保有率



京大病院職員抗体検査のまとめ

- **抗体検査について**

- 感染の有無の判断(罹患率):

- N_IgGが比較的良好な指標と考えられた
 - 調査期間の感染者数が少なく、症例の集積によって、より良い結果が得られる可能性がある

- Spikeタンパクに対する抗体:

- RBD_IgG、S_IgGが良好な検査精度を有していた

- **抗体保有率**

- NタンパクIgG抗体

- 26%程度の保有率まで上昇
 - ※ アンケート調査等踏まえて検討する必要がある

- Spikeタンパクに対するIgG抗体

- 2回目、3回目の調査時は90%以上の保有率

今後の課題

- COVID-19感染例の集積
 - 罹患率をより明確に反映する指標の探索
- Spikeタンパクに対する抗体(S_IgG、RBD_IgG、S2_IgG)と中和抗体との相関
- ワクチンの種類による影響(変異株対応ワクチンの普及)