

**新型コロナウイルス不顕性感染後、半年間の抗体継続は24.2%。
飲酒習慣とARBは抗体継続に影響する可能性あり。**

自然感染者が国民の7割を超えると集団免疫が成立する期待があったが、抗体は半年で約2割まで低下。自然感染による集団免疫は期待できない。有効な薬剤が広く早期に使用できない現状では、ワクチン接種が重要。

昨年の調査にて抗体陽性が確認され、今回追跡調査が可能だった全33例におけるIgG抗体の陽性率は、抗体陽性判明2ヶ月後11/32(34.4%)、4ヶ月後8/33(24.2%)、6ヶ月後8/33(24.2%)でした。また、抗体陽性継続の要因を解析したところ、飲酒習慣がないこと、高血圧症の治療に使われる薬剤であるアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)を使っていることは、抗体が継続する要因である可能性が示唆されました。

これまで新型コロナウイルスに自然感染する人が国民の7割を超えると、集団免疫が成立するのではないかという期待がありました。しかし、今回の結果からは自然免疫による抗体は半年で約2割まで低下しており、抗体が長期間に持続することはないことがわかりました。このことから、自然感染による集団免疫が期待できないことが明らかになりました。

有効な薬剤が広く早期に使用できない現状では、ワクチン接種を広く進めていくことが重要であると考えます。

<日本語要約>

これまでに、新型コロナウイルスに感染した患者の抗体継続状況については、いくつかの報告があります。4ヶ月～6ヶ月までは維持されるという報告もあれば[1-5]、短期間で減弱する報告もあり[6-8]、一様ではありませんでした。一方で、重症だった症例ほど、高力価の抗体ができることや[1,3,6,9]、抗体を長期間維持できることなども報告されていました[3,4]。しかし、無症候での抗体の獲得とその継続については報告がなく、調査を実施しました。

神奈川県内科医学会では、神奈川県内の65施設において、2020年5月18日から6月24日までに医師・看護師および通院患者、検診受診者等1,603名の調査をした結果、2.4%が不顕性感染による抗体獲得をしていたことを報告しました[10]。この抗体が陽性だった被検者のうち、追跡調査の協力に同意が

得られた 33 名を対象に、抗体陽性判明 2 ヶ月後、4 ヶ月後、6 ヶ月後の抗体の有無を調査しました。

検出キットは、シカイムノテスト SARS-CoV-2 IgG[11]を用いました。これは横浜市立大学学術院医学群微生物学 梁明秀教授と関東化学株式会社の共同研究により開発された、COVID-19 罹患者の血清中に含まれる抗 SARS-CoV-2 ヒト抗体 (IgG) を検出する試薬です。本キットは、イムノクロマト法の原理に基づいております。

本人が気付かないうちに感染して抗体を得ていた 39 名のうち、研究参加の同意が得られた 33 名の追跡調査を実施しました。抗体陽性継続率は、2 ヶ月後 11/32 (34.4%)、4 ヶ月後 8/33 (24.2%)、6 ヶ月後 8/33 (24.2%) でした。

2 ヶ月後に抗体が陽性から陰性になってしまったグループ、4 ヶ月後に抗体が陽性から陰性になってしまったグループ、6 ヶ月後も抗体陽性が継続していたグループに分けて、被検者の背景情報を比較した結果、飲酒習慣がないこと、高血圧症の治療に使われる薬剤であるアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB) を使っていることは、抗体が継続する要因である可能性が示唆されました。(別紙参照)

飲酒習慣と免疫の持続に関しては、1 日あたりのアルコール摂取量が 10~20 g 増加すると、市中肺炎のリスクが 8%上昇するという報告があります [12]。また、別の研究においても、アルコールの摂取により免疫力を損なう可能性があることが報告されています[13-15]。千葉大学の研究では、頻繁なアルコール摂取は、ワクチン接種後の血清抗 SARS-CoV-2S 抗体価の低下と関連していると報告されています [16]。ワクチンの抗体価はスパイクタンパク質 (S タンパク) にて評価されるため、本研究におけるヌクレオカプシドタンパク (N タンパク) による評価とは検査方法が異なりますが、同様の傾向を示しました。

また、SARS-CoV-2 は、侵入の際に細胞の表面に存在するアンジオテンシンⅡ受容体に結合します[17]。ACE 阻害薬と ARB が COVID-19 の悪化を防ぐ可能性があることを示唆した報告もあれば[18-20]、影響はないという論文もあります[21]。患者が ARB を内服すると、負のフィードバックが働き、アンジオテンシンⅡ受容体数が増加します。ウイルスの結合箇所が多いことが、抗体の継続に影響している可能性があります。

今後、大規模かつ長期的な研究による、さらなる報告が待たれます。

※本研究では、ヌクレオカプシドタンパク (N タンパク) を認識する抗体を検出するキットを用いました。現在日本で使われているワクチンはスパイクタンパク (S タンパク) を標的としております。このため、ワクチンの効果の持続とは異なりますので、ご注意ください。

文責；神奈川県内科医学会 学術部会長 松葉育郎

References

1. Gudbjartsson DF, Norddahl GL, Melsted P, et al. Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland. *N Engl J Med.* 383: 1724-1734, 2020.
2. Demonbreun AR, McDade TW, Pesce L, et al. Patterns and persistence of SARS-CoV-2 IgG antibodies in a US metropolitan site. *medRxiv.* 2020.
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.11.17.20233452v1> (accessed 19 February 2021).
3. Chen Y, Zuiani A, Fischinger S, et al. Quick COVID-19 Healers Sustain Anti-SARS-CoV-2 Antibody Production. *Cell.* S0092-8674(20)31458-6, 2020
4. Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science.* 28: eabd7728, 2020
5. Lumley SF, Donnell DO', Stoesser NE, et al. Antibodies to SARS-CoV-2 are associated with protection against reinfection. *medRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.11.18.20234369> (accessed 19 February 2021)
6. Robbiani DF, Gaebler C, Muecksch F, et al. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in

convalescent individuals. *Nature* 584: 437–442, 2020.

7. Long QX, Tang XJ, Shi QL, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med.* 26: 1200–1204, 2020.

8. Nag DS, Chaudhry R, Mishra M, Rai S, Gupta M. A Prospective Study on Rapidly Declining SARS-CoV-2 IgG Antibodies Within One to Three Months of Testing IgG Positive: Can It Lead to Potential Reinfections? *Cureus.* 12: e11845, 2020.

9. Tjan LH, Nagano T, Furukawa K, et al. The Trend of Neutralizing Antibody Response Against SARS-CoV-2 and the Cytokine/Chemokine Release in Patients with Differing Severities of COVID-19: All Individuals Infected with SARS-CoV-2 Obtained Neutralizing Antibody. *medRxiv.* 2020.
<https://doi.org/10.1101/2020.08.05.20168682> (accessed 19 February 2021)

10. Matsuba I, Hatori N, Koido N, et al. Survey of the current status of subclinical coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Infect Chemother.* 26: 1294-1300, 2020.

11. Yokohama City University, Research team led by YCU professor successfully develops a rapid diagnostic test for COVID-19 that can detect antiviral antibodies in patient serum. <https://www->

user.yokohama-cu.ac.jp/~english/index.php/2020/03/27/research-team-led-by-ycu-professor-successfully-develops-a-rapid-diagnostic-test-for-covid-19-that-can-detect-antiviral-antibodies-in-patient-serum/ (accessed 1 July 2021).

12. Simou E, Britton J, Leonardi-Bee J. Alcohol and the risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 8: e022344, 2018.

13. Messingham KA, Faunce DE, Kovacs EJ. Alcohol, injury, and cellular immunity. *Alcohol*. 28: 137-49, 2002.

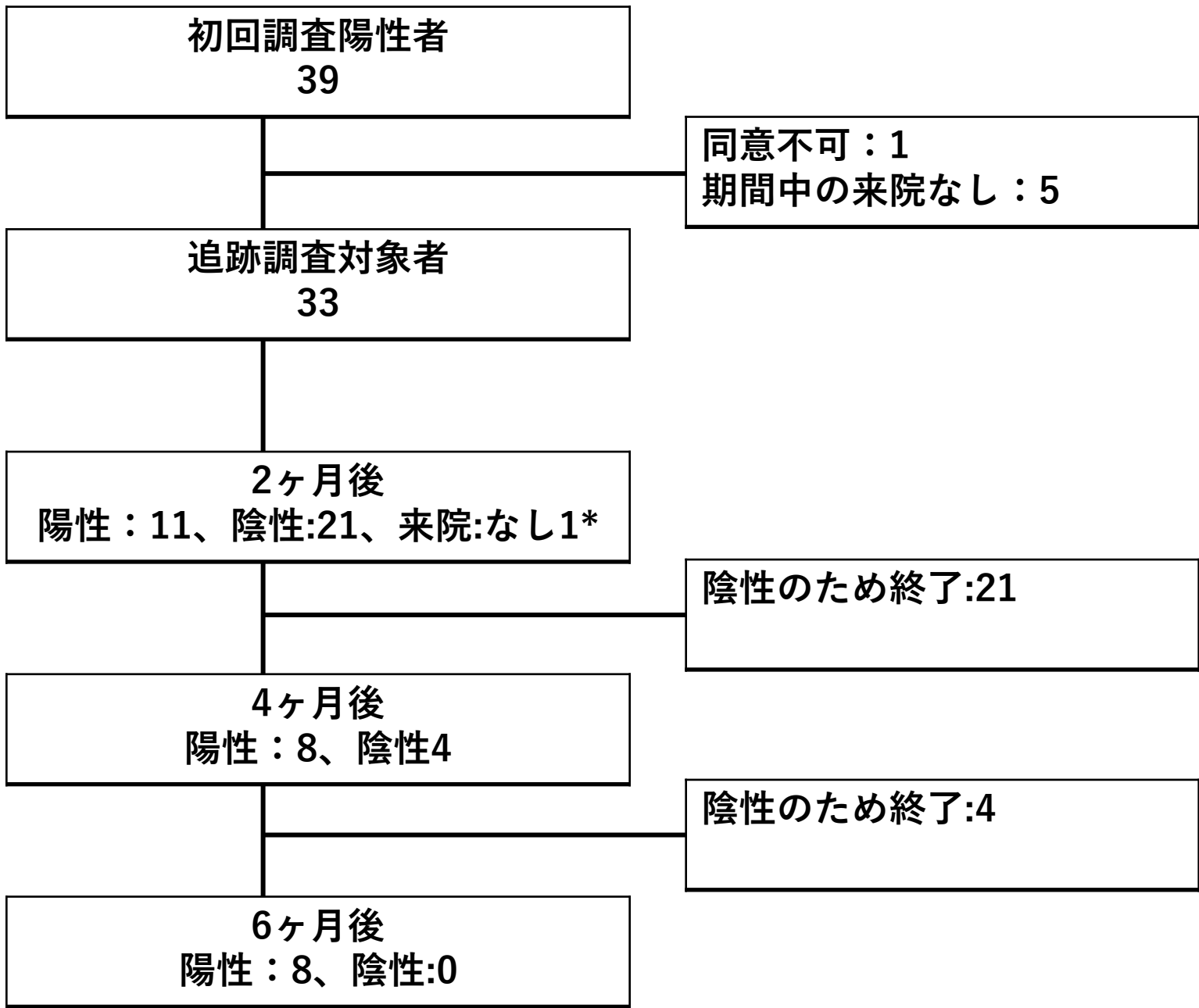
14. de Almeida JM, Pazmino VFC, Novaes VCN, et al. Chronic consumption of alcohol increases alveolar bone loss. *PLoS One*. 15: e0232731, 2020.

15. Xu M, Wang S, Ren Z, et al. Chronic ethanol exposure enhances the aggressiveness of breast cancer: the role of p38gamma. *Oncotarget*. 7: 3489-505, 2016.

16. Kageyama T, Ikeda K, Tanaka S, et al. Antibody responses to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in 2,015 healthcare workers in a single tertiary referral hospital in Japan. *MedRxiv*. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.01.21258188>

17. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 181: 281-292.e6, 2020.
18. Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. 63:364-374, 2020.
19. Matsuzawa Y, Ogawa H, Kimura K, et al. Renin–Angiotensin System Inhibitors and Severity of Coronavirus Disease-2019 in Kanagawa, Japan: A Retrospective Cohort Study. *Hypertens Res*. 43: 1257-1266, 2020.
20. Semenzato L, Botton J, Drouin J, et al. Antihypertensive Drugs and COVID-19 Risk: A Cohort Study of 2 Million Hypertensive Patients. *Hypertension*. 77:833-842, 2021.
21. Morales DR, Conover MM, You SC, et.al. Renin-angiotensin system blockers and susceptibility to COVID-19: an international, open science, cohort analysis. *Lancet Digit Health*. 3: e98-e114, 2020.

本件に関するお問い合わせ先
神奈川県内科医学会
naika@kanagawa.med.or.jp
Tel 045-241-7000



*2ヶ月後來院がなく、4ヶ月後に来院した1例

初回検査時点における被検者背景

		6ヶ月後も陽性継続 (n=8)	4ヶ月後に陽性から陰性へ (n=4)	2ヶ月後に陽性から陰性へ (n=21)	p
性別	男性	2 (25%)	0 (0%)	11 (52.4%)	0.098
	女性	6 (75%)	4 (100%)	10 (47.6%)	
年齢 (歳)		72.1 ± 8.8	65.0 ± 24.7	59.5 ± 17.4	0.203
身長 (cm)		155.7 ± 6.8	155.1 ± 5.3	162.2 ± 8.2	0.070
体重 (kg)		61.4 ± 9.5	60.0 ± 9.0	59.7 ± 10.9	0.933
Body Mass Index (kg/m ²)		25.2 ± 3.0	24.8 ± 2.1	22.6 ± 3.2	0.093
平均的な睡眠時間 (時間)		7.1 ± 0.4	8.0 ± 0.0	6.4 ± 1.1	0.037*
喫煙習慣	あり	0 (0%)	0 (0%)	1 (4.8%)	0.722
	過去にあり	1 (12.5%)	0 (0%)	6 (28.6%)	
	なし	7 (87.5%)	4 (100%)	14 (66.7%)	
飲酒習慣	あり	0 (0%)	1 (25%)	13 (61.9%)	0.001*
	過去にあり r	0 (0%)	0 (0%)	3 (14.3%)	
	なし	8 (100%)	3 (75%)	5 (23.8%)	
BCG ワクチン接種あり		7 (87.5%)	3 (75%)	20 (95.2%)	0.223
2020年に海外渡航歴あり		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	N/A
2020年に海外渡航歴のある人もしくは訪日した人との接点あり		0 (0%)	0 (0%)	3 (15%)	0.694
家族・職場・学校等、生活圏における新型コロナウイルスの感染者		0 (0%)	0 (0%)	1 (4.8%)	1
2020年にインフルエンザの罹患あり		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	N/A
自宅での空気清浄機の利用あり		3 (37.5%)	0 (0%)	6 (30%)	0.54
週5回の電車による通勤あり		0 (0%)	1 (25%)	5 (23.8%)	0.394
2020年における以下の症状の発症					
咳		1 (12.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0.364
鼻水		0 (0%)	0 (0%)	2 (9.5%)	1
痰		0 (0%)	0 (0%)	1 (4.8%)	1
頭痛		0 (0%)	0 (0%)	1 (4.8%)	1
発熱		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	N/A
嗅覚障害		0 (0%)	0 (0%)	1 (4.8%)	1
味覚障害		0 (0%)	0 (0%)	1 (4.8%)	1
嘔吐		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	N/A
下痢		0 (0%)	0 (0%)	1 (4.8%)	1
その他		1 (12.5%)	0 (0%)	2 (9.5%)	1
合併症					
高血圧		6 (75%)	2 (50%)	5 (23.8%)	0.046*
ARBの服用		4 (50%)	1 (25%)	2 (9.5%)	0.043*
ACEIの服用		1 (12.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0.364
脂質異常症		4 (50%)	1 (25%)	6 (28.6%)	0.553
糖尿病		4 (50%)	2 (50%)	4 (19%)	0.191
1型糖尿病		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	N/A
2型糖尿病		4 (50%)	2 (50%)	4 (19%)	0.191
高尿酸血症		1 (12.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0.364
脳血管障害		0 (0%)	0 (0%)	1 (4.8%)	1
心臓病		2 (25%)	1 (25%)	1 (4.8%)	0.156
血栓塞栓症		0 (0%)	0 (0%)	1 (4.8%)	1
肺疾患		0 (0%)	1 (25%)	1 (4.8%)	0.284
肝疾患		1 (12.5%)	1 (25%)	0 (0%)	0.125
腎臓病		0 (0%)	0 (0%)	1 (4.8%)	1
免疫疾患		0 (0%)	1 (25%)	1 (4.8%)	0.284
被検者区分	患者	8 (100%)	3 (75%)	12 (57.1%)	0.052
	医師看護師	0 (0%)	1 (25%)	9 (42.9%)	
施設	クリニック	7 (87.5%)	2 (50%)	17 (81%)	0.486
	病院	1 (12.5%)	2 (50%)	3 (14.3%)	
	クリニック/病院	0 (0%)	0 (0%)	1 (4.8%)	

データは平均値±標準偏差、もしくは症例数 (割合) で示しました。

名義尺度はFisherの正確確率検定にて検定し、連続変数は一元配置分散分析法にて検定しました。