

厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
分担研究報告書

化学療法中の肺がん患者における新型コロナウイルスワクチンの有効性と
安全性に関する前向きコホート研究

研究分担者	中島 啓	医療法人鉄蕉会亀田総合病院呼吸器内科
研究協力者	石田 正之	社会医療法人近森会近森病院呼吸器内科
研究協力者	松居 宏樹	医療法人鉄蕉会亀田総合病院臨床研究支援室
研究協力者	永井 達也	医療法人鉄蕉会亀田総合病院呼吸器内科
研究協力者	白神 実	社会医療法人近森会近森病院呼吸器内科
研究協力者	中岡 大士	社会医療法人近森会近森病院呼吸器内科
研究協力者	大塚 喜人	医療法人鉄蕉会亀田総合病院臨床検査部
研究代表者	廣田 良夫	医療法人相生会臨床疫学研究センター

研究要旨

化学療法中の肺がん患者における新型コロナウイルスワクチンの免疫原性を評価するために多施設前向きコホート研究を実施する。研究参加者は、50歳以上の化学療法中の肺がん患者、50歳以上の基礎疾患を有する者（担がん患者を除く）である。ワクチン接種前、ワクチン1回接種後、ワクチン2回接種後、ワクチン2回接種半年後に研究参加者から血清抗体価測定のための血液を採取する。免疫原性の指標として、幾何平均抗体価（geometric mean titer: GMT）、平均上昇倍数（mean fold rise: MFR）、抗体保有率（seroprotection rate : sP）を算出する。2022年1月4日時点で肺がん患者55例、基礎疾患を有する者38例を登録し、2名の脱落を除いた91例で2回目接種4週間までの採血（3回）を完了しており、免疫原性と安全性を評価した。肺がん患者においても、GMTの有意な上昇を認めたが、基礎疾患を有する者（担がん患者を除く）と比較すると、GMTは有意に低かった。多変量ロジスティック回帰分析においても、新型コロナウイルスワクチン接種の抗体保有に対する調整オッズ比（odds ratio: OR）は、肺がん患者において、1回接種後50AU/mL以上で0.20（95% confidence interval [CI] 0.98-0.55）、2回接種後840AU/mL以上で0.27（95%CI 0.08-0.93）、2回接種後4160AU/mL以上で0.30（95%CI 0.12-0.76）であり、有意に低下した。また、化学療法の内容別の解析では、殺細胞薬投与中の肺がん患者における抗体保有に対する調整ORは、1回接種後50AU/mL以上で0.07（95%CI 0.01-0.37）、2回接種後840AU/mL以上で0.10（95%CI 0.02-0.55）、2回接種後4160AU/mL以上で0.06（95%CI 0.01-0.54）であり、有意に低下した。肺がん患者に対する新型コロナウイルスワクチン接種において、基礎疾患を有する者と比較して、副反応の増加は認めなかった。化学療法中の肺がん患者に対する新型コロナウイルスワクチン接種は、有意な抗体上昇を認め、安全性も許容されるものと考えられた。ただし、基礎疾患を有する者（担がん患者を除く）と比較すると、化学療法中の肺がん患者の免疫原性は不十分な可能性がある。

A. 研究目的

2019年12月に中国で発生した新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019 : COVID-19）は、その後全世界に拡大し、未曾有の影響をもたらしている¹⁾。そして、COVID-19の流行は、がん患者の管理にも様々な影響を及ぼしている²⁾。先行研究で、がん患者は、COVID-19の予後不良のリスク因子であ

ることが報告されている²⁾。そして、がん患者は高齢者が多いため、がん以外の基礎疾患も有しており、さらに抗がん剤治療により免疫が抑制されていることが多く易感染性であり、入院、集中治療室への入室、死亡など、COVID-19による重篤な合併症を発症するリスクが高くなる³⁻⁶⁾。COVID-19を発症したがん患者においては、COVID-19の治療が優先されるため

抗がん剤治療が延期される²⁾。したがって、がん患者における COVID-19 の予防は極めて重要である。

COVID-19 予防の主要な手段としてワクチンの開発が進められており、2020年11月以降、複数の製剤が上梓された⁷⁻⁹⁾。悪性腫瘍は COVID-19 の予後不良因子であるため、がん患者は、世界的に新型コロナウイルスワクチンの優先接種対象となっている¹⁰⁾。海外の先行研究で、固形がん患者の抗体価は、2回のワクチン接種で十分な抗体反応が得られるものの、健常な対照群と比較して抗体反応が低下していることが報告されている¹¹⁾。また、固形がん患者における新型コロナワクチンの安全性は許容範囲内と報告されている¹²⁾。しかし、化学療法中の肺がん患者に特化した新型コロナウイルスワクチンの免疫原性および安全性に関する研究はまだ十分ではない。そして、投与される抗がん剤の種類による免疫原性の違いも明らかではない。

今回、多施設共同前向きコホート研究で、化学療法中の肺がん患者における新型コロナウイルスワクチンの免疫原性・安全性を評価する。

B. 研究方法

1. 研究デザイン

多施設共同前向きコホート研究（亀田総合病院、近森病院）

2. 研究の対象

適格基準 (Eligibility criteria)

● 選択基準 (Inclusion criteria)

以下 1)-4) の全てを満たすもの

1) 以下 a, b のいずれかに該当するもの

a 50歳以上の化学療法中の肺がん患者

b 50歳以上の基礎疾患を有する者（担がん患者を除く）

2) 研究実施医療機関（医療法人鉄蕉会亀田総合病院、近森病院）に通院中の者

3) 自由意思で新型コロナウイルスワクチンを接種する者

4) 研究参加について本人の自由意思による文書同意を得た者

● 除外基準 (Exclusion criteria)

1) ワクチン接種の禁忌に該当する者

2) 過去に新型コロナウイルスワクチンを接種したことがある者

（治験あるいは臨床試験・臨床研究への参加

を含む）

3) 全身性ステロイド・免疫抑制剤を投与中（抗がん剤の制吐剤としての投与を除く）の者

4) 治療中の自己免疫疾患のある者

5) 過去1カ月以内に抗菌薬やステロイドを必要とする急性疾患を経験した者

6) ワクチン接種時に発熱している者、急性重症疾患を呈している者

7) 研究責任医師又は研究分担医師が研究対象者として不適当と判断した者

3. 研究の手順

1) 研究責任医師あるいは研究分担医師は文書による同意を取得する。

2) 研究責任医師あるいは研究分担医師は、登録時調査票への記入を依頼し、接種前の採血を行う。

3) 同意撤回、中止、脱落等が生じたときには速やかに研究事務局に報告する。

4. 観察・検査項目及び報告すべき治療情報

● 「登録時」には、患者より背景情報として、生年月日、性別、年齢、身長、体重、アレルギー歴、BCG接種歴、結核の既往、喫煙歴、飲酒歴、生活環境（居住環境、同居家族、マスク着用、手指衛生、うがい）を収集する（登録時調査票〔患者記入用〕）。

● 「登録時」には、研究分担医師にて、化学療法中の肺がん患者と基礎疾患を有する者（担がん患者を除く）については、患者の性別、年齢、基礎疾患、内服歴、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status を記載する。また研究分担医師にて、化学療法中の肺がん患者については、肺がんの組織型、ドライバー遺伝子の有無、PD-L1発現状況、化学療法の内容、登録前の免疫関連有害事象の有無、過去の放射線治療歴を収集する（登録時調査票〔医師記入用〕）。

● 「ワクチン接種前」には、血液検査を行い、新型コロナウイルス抗体価を測定する。

● 「ワクチン接種の1週間後」には、安全性評価のために、副反応調査として必要な観察項目（接種24時間後・48時間後・1週間以内の健康状態（アナフィラキシー症状の有無、

体温、接種部位反応)を収集する(副反応・健康状態調査票)。

- 「ワクチン接種の4週後、半年後」には、血液検査を行い、新型コロナウイルス抗体価を測定する。研究分担医師は、肺がん患者については、ワクチン接種半年後までの肺がんに対する治療内容、免疫チェックポイント阻害薬投与中あるいは投与歴がある場合は、免疫関連有害事象発症の有無について調査する

(副反応・健康状態調査票)。

- 「ワクチン接種後の半年間」は、有効性評価のために、発病調査として必要な観察項目(発熱、呼吸器症状、消化器症状、嗅覚・味覚障害、これらの症状による医療機関受診の有無、新型コロナウイルスの迅速診断/PCR検査の結果、入院の有無)を調査する。また、安全性評価として調査期間中の治療状況について収集する(副反応・健康状態調査票)。

5. 観察・検査・報告スケジュール

1. 時期	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5
	登録時	1回目接種	2回目接種	2回目接種の4週後	2回目接種の6ヵ月後(終了時)
同意取得	○				
ベースライン調査	○				
抗体測定		○ (*1)	○ (*2)	○ (*3)	○ (*3)
ワクチン接種		●	●		
副反応調査		○	○		○
発病調査					→

*1: 接種日の14日前(-14日)から接種日(0日)に採血日を設定する。

*2: 接種日の7日前(-7日)から接種日(0日)に採血日を設定する。

*3: 研究実施施設の通常受診と極力時間を合わせるために±7日までの日程変更は許容する。

- 予防接種法の下で行う接種

6. 有効性の評価に関する事項

- 主たる評価項目

抗体応答(抗スパイク抗体価)

抗体価の上昇は、2回目接種前(=1回目接種後)、2回目接種4週後、2回目接種6ヵ月後の3ポイントについて評価する。

- 副次的な評価項目

- 1) 新型コロナウイルス感染: 血清学的感染(SARS-CoV-2-抗ヌクレオカプシド抗体価にて判定)、または副反応・健康状態調査票による申告にて判定
副反応・健康状態調査票による発病調査の申告は、新型コロナウイルス感染の発病として使用する。
- 2) ワクチン接種後の副反応の発現: 副反応・健康状態調査票による申告で判定
- 3) ワクチン接種に起因するものと疑われる有害事象の発現: 副反応・健康状態調査票による申告で判定

7. 統計解析

全ての解析はR(R foundation for Statistical Computing; <http://www.r-project.org>)を用いて行う。

解析対象

研究参加者のうち、ワクチン接種の採血前に新型コロナウイルス感染症を発症したもの、SARS-CoV-2-抗ヌクレオカプシド抗体陽性のものは免疫原性の解析からは除外する。

新型コロナウイルスワクチンの免疫原性

免疫原性の指標として、SARS-CoV2-Spike蛋白(抗スパイク蛋白)に対する幾何平均抗体価、平均上昇倍数(mean fold rise: MFR)、抗体保有率 seroprotection rate: sP)を算出する。sPは、既報に基づき50AU/mL以上(アボット社が規定するカットオフ値)、840AU/mL以上(回復期血漿での高力価)、4160AU/mL以上(非接種者に対する

2回接種後の抗力価)の3種類のカットオフ値を使用する^{13,14)}。抗スパイク蛋白に対する抗体価が、0AU/mLの検査結果については0.1AU/mLに置き換えて計算する。

交絡因子の影響を検討するため次の層別化解析を行う。年齢(3分位)、性別(男、女)、基礎疾患(化学療法中の肺がん患者、基礎疾患を有する者(担がん患者を除く))。また、肺がん患者については化学療法の治療内容別でも層別解析を行う。ロジスティック回帰分析で、年齢、性別、基礎疾患で調整し、基礎疾患(化学療法中の肺がん患者 vs 基礎疾患を有する者(担がん患者を除く))における抗体保有に対するオッズ比(Odds ratio: OR)を評価する。群内の抗体上昇の有意性は、Wilcoxon signed-rank test で評価し、群間比較は Wilcoxon rank-sum test か Kruskal-Wallis test で評価する。Fisher's exact test もしくはトレンド評価のための Jonckheere-Terpstra test, Cochran-Armitage test を適宜使用する。p値0.05未満を有意と判断する。

安全性

副反応の評価として接種後48時間以内の眼・呼吸器症状、接種後1週間以内の全身反応、局所反応の頻度(割合)を算出する。接種6カ月間の免疫関連有害事象の頻度(割合)を算出する。接種後半年間のワクチン接種に起因するものと疑われる有害事象等を調査する。

8. 倫理面への配慮、資金源・利益相反、研究に関する情報公開

本研究実施に関係するすべての研究者は、「世界医師会ヘルシンキ宣言」(2013年10月改訂)及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成26年12月22日(平成29年2月28日一部改正):文部科学省/厚生労働省)に従って本研究を実施する。研究者は、委員会で承認が得られた同意説明文書を研究対象者に渡し、文書で十分な説明を行い、研究対象者の自由意思による同意を文書で取得する。本臨床研究は、「厚生労働行政推進調査事業・ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究」の臨床研究であり、本臨床研究に関する費用は、厚生労働省より厚生労働行政推進調査事業費補助金として交付される。本研究は公的なデータベース(jRCT)に登録して成果を公表するとともに、学会発表および論文発表に際しても資金に関し公表し透

明化を図る(jRCT番号jRCT1071210024)。本研究は、博多クリニック臨床試験審査委員会で承認された。

C. 研究結果

2022年1月4日時点で肺がん患者55例、基礎疾患を有する者38例を登録し、肺がん患者2名の脱落を除いた91例で2回目接種4週間までの採血(3回)を完了しており、免疫原性と安全性を評価した。91例全例が既感染を示唆する抗ヌクレオシド抗体は3回の採血で陰性であった。全ての研究参加者は、ファイザー社製の新型コロナウイルスワクチンの接種を受けた(3週間あけて2回接種)。アボット社の試薬を用いて抗スパイク抗体価(AU/mL)を測定した。

肺がん患者と基礎疾患を有する者の特性比較を表1に示す。年齢の平均値は肺がん患者73.1歳、基礎疾患を有する者71.2歳で両群に差は認めなかった。男性の割合(肺がん患者53% vs 基礎疾患を有する者40%)、アレルギー歴(28% vs 32%)、Performance statusについても、両群で差は認めなかった。基礎疾患で頻度が高いものは、呼吸器疾患(100% vs 97%)、高血圧(59% vs 45%)、脂質異常症(34% vs 34%)であり、いずれの基礎疾患も両群で差は認めなかった。肺がんの組織型は、腺癌が44例(83%)で最も多かった。化学療法の内容別では、分子標的薬が20例(38%)で最も多く、次に免疫チェックポイント阻害薬が11例(21%)で多かった。

新型コロナウイルスワクチンの免疫原性を表2に示す。対象全体においてワクチン1回接種後54AU/mL、ワクチン2回接種後2236AU/mLであり、いずれも有意な抗体上昇を認めた。基礎疾患による層別解析では、基礎疾患を有する者と比較して、肺がん患者のGMTは、1回目接種後、2回目接種後ともに、有意に低い値であった。対象全体において、sPは、1回目接種後でカットオフ50AU/mL以上が54%、2回目接種後で、50AU/mL以上は99%、840AU/mL以上が79%、4160AU/mL以上が40%であった。基礎疾患別に見た場合、1回目接種後の50AU/mL以上の割合は、基礎疾患を有する者で76%、肺がん患者で38%であり、肺がん患者で有意に低い値であった(p<0.001)。ワクチン2回接種後において、50AU/mL以上の割合は、基礎疾患を有する者100%、肺がん患者98%であり、

両群に差を認めなかったが、840AU/mL以上と、4160AU/mL以上においては、肺がん患者でそれぞれ72%、28%であり、基礎疾患を有する者と比較して有意に低かった。

化学療法の内容別に評価した新型コロナウイルスワクチンの免疫原性を表3に示す。肺がん患者に対する新型コロナウイルスワクチン接種は、全ての治療内容において、ワクチン1回接種後、ワクチン2回接種後に有意なGMTの上昇を認めた。ただし、2回接種後のGMTについては、治療内容別で比較した場合に、有意差を認めており、特に、殺細胞薬投与中の患者で、818AU/mLと低値を示した。sPについても、殺細胞薬投与中の肺がん患者は、840AU/mL以上が57%、4160AU/mL以上が7%であり、基礎疾患を有する者や、他の治療内容と比べて低い値を示した。これに対して、免疫チェックポイント阻害薬投与中の肺がん患者では、840AU/mL以上が91%、4160AU/mL以上が46%であり、基礎疾患を有する者と比較してもほぼ同等の割合であった。

新型コロナウイルスワクチン接種後の抗体保有に対する調整ORを表4に示す。基礎疾患を有する者と比較して、肺がん患者では、1回目接種後50AU/mL以上に対するORが0.20(95%confidence interval [CI] 0.08-0.05)であり、基礎疾患を有する者と比較して、有意に低下した。2回接種後840AU/mL以上、4160AU/mL以上についても、それぞれORは0.27(95%CI 0.08-0.93)、0.30(95%CI 0.12-0.76)であり有意な低下を認めた。また、治療内容別では、基礎疾患を有する者と比較して、殺細胞薬投与中の肺がん患者のORが、50AU/mL以上に対して0.07(0.01-0.37)、840AU/mL以上に対して0.10(0.02-0.55)、4160AU/mL以上に対して0.06(0.01-0.54)と有意な低下を認めた。対照的に、免疫チェックポイント阻害薬投与中の肺がん患者のORは、840AU/mL以上で1.13(0.10-12.60)であり、基礎疾患を有する者と比較して差を認めなかった。

新型コロナウイルスワクチン接種の副反応を表5に示す。1回接種後の眼・呼吸器症状、局所反応(48時間以内、48時間～1週間以内)、全身反応(48時間以内、48時間～1週間以内)において、いずれも肺がん患者と基礎疾患を有する者で有意差を認めなかった。副反応は、日常生活に支障をきたした例も一部に認めたが、多くは軽症例であった。1回

接種48時間後の局所反応は全体で肺がん患者79%、基礎疾患を有する者80%であった(p=1.000)。1回接種48時間以内の局所反応では、疼痛が最も頻度が高かった(肺がん患者72%、基礎疾患を有する者78%、p=0.624)。1回接種48時間以内の全身反応は、全体で肺がん患者42%、基礎疾患を有する者47%であった(p=0.666)。1回接種後の全身反応としては、筋肉痛(肺がん患者25% vs 基礎疾患を有する者32%、p=0.477)や倦怠感(肺がん患者19% vs 基礎疾患を有する者19%、p=1.000)の頻度が高かった。2回接種後の副反応については、48時間以内の痒みが基礎疾患を有する者で多かったことを除いては、いずれも有意差を認めなかった。局所反応(48時間以内)は全体として1回目より増えていた(肺がん患者83%、基礎疾患を有する者84%、p=1.000)。全身反応(48時間以内)も全体として1回目より増加していた(肺がん患者65%、基礎疾患を有する者68%、p=1.000)。特に、発熱(肺がん患者27%、基礎疾患を有する者19%、p=0.454)、倦怠感(肺がん患者36%、基礎疾患を有する者43%、p=0.516)、筋肉痛(肺がん患者26%、基礎疾患を有する者38%、p=0.259)の頻度が高かった。多くは、日常生活には影響を認めず、軽症例であった。

D. 考察

今回ワクチン1回接種後、2回接種4週後の新型コロナウイルスワクチンの免疫原性と安全性を評価した。肺がん患者においても、GMTの有意な上昇を認めたが、基礎疾患を有する者(担がん患者を除く)と比較すると、GMTは有意に低かった。多変量解析においても、新型コロナウイルスワクチン接種の抗体保有に対する調整ORは、肺がん患者で有意に低下した。化学療法の内容別の解析では、殺細胞薬投与中の肺がん患者で調整ORは有意に低下した。また、肺がん患者において、基礎疾患を有する者と比較して、副反応の増加は認めなかった。

海外の先行研究では、固形がん患者における2回目接種後の免疫原性について、50AU/mL以上をカットオフ値とした場合は、90%のsPが得られたと報告されている¹¹⁾。本研究でも、肺癌患者において50AU/mL以上をカットオフとした場合、98%の抗体保有率を認めた。840AU/mL以上をカットオフとした場合も、72%のsPを認めた。

しかし、固形がん患者では、健常者より2回接種後の抗体価は低いと報告されている¹¹⁾。本研究

でも、基礎疾患を有する者（担がん患者を除く）と比較して、肺がん患者では、層別解析で GMT は有意に低く、高力価の指標である 840AU/mL 以上、4160AU/mL 以上をカットオフとした抗体保有に対する有意な調整 OR の低下を認めた。基礎疾患を有する者（担がん患者を除く）と比較すると、化学療法中の肺がん患者における新型コロナウイルスワクチンの免疫原性は、不十分な可能性がある。

今後は、ワクチン 2 回接種半年後の抗体価、ワクチン 2 回接種半年間の発病状況についても評価する予定である。

E. 結論

化学療法中の肺がん患者に対する新型コロナウイルスワクチン接種は、有意な抗体上昇を認め、安全性も許容されるものと考えられた。ただし、基礎疾患を有する者（担がん患者を除く）と比較すると、化学療法中の肺がん患者の免疫原性は不十分な可能性がある。

参考文献

- 1) Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(8):727-733.
- 2) The Lancet O. COVID-19: global consequences for oncology. *The Lancet Oncology*. 2020;21(4):467.
- 3) Desai A, Gupta R, Advani S, et al. Mortality in hospitalized patients with cancer and coronavirus disease 2019: A systematic review and meta - analysis of cohort studies. *Cancer*. 2021;127(9):1459-1468.
- 4) Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *The Lancet Oncology*. 2020;21(3):335-337.
- 5) Dai M, Liu D, Liu M, et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov*. 2020;10(6):783-791.
- 6) Wang Q, Berger NA, Xu R. Analyses of Risk, Racial Disparity, and Outcomes Among US Patients With Cancer and COVID-19 Infection.

JAMA oncology. 2020.

- 7) Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *The New England journal of medicine*. 2020;383(27):2603-2615.
- 8) Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *The New England journal of medicine*. 2021;384(5):403-416.
- 9) Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021;397(10269):99-111.
- 10) Ribas A, Sengupta R, Locke T, et al. Priority COVID-19 Vaccination for Patients with Cancer while Vaccine Supply Is Limited. *Cancer Discovery*. 2021;11(2):233-236.
- 11) Massarweh A, Eliakim-Raz N, Stemmer A, et al. Evaluation of Seropositivity Following BNT162b2 Messenger RNA Vaccination for SARS-CoV-2 in Patients Undergoing Treatment for Cancer. *JAMA oncology*. 2021;7(8):1133.
- 12) Di Noia V, Pimpinelli F, Renna D, et al. Immunogenicity and Safety of COVID-19 Vaccine BNT162b2 for Patients with Solid Cancer: A Large Cohort Prospective Study from a Single Institution. *Clinical Cancer Research*. 2021;27(24):6815-6823.
- 13) Ebinger JE, Fert-Bober J, Printsev I, et al. Antibody responses to the BNT162b2 mRNA vaccine in individuals previously infected with SARS-CoV-2. *Nature Medicine*. 2021;27(6):981-984.
- 14) U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION Convalescent Plasma EUA Letter of Authorization 12282021 <https://www.fda.gov/media/141477/download>.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 特性比較

	肺がん患者 (N=53)	基礎疾患を有する者 (N=38)	P値*
年齢, 歳 (平均値±SD)	73.1 (7.9)	71.2 (7.5)	0.242
男性	28 (53)	15 (40)	0.287
アレルギー歴	15 (28)	12 (32)	0.817
Performance status			
1	43 (81)	31 (82)	0.627
2	8 (15)	7 (18)	
3	2 (4)	0 (0)	
基礎疾患			
高血圧	31 (59)	17 (45)	0.210
糖尿病	13 (25)	10 (26)	1.000
脂質異常症	18 (34)	13 (34)	1.000
脳卒中	4 (8)	5 (13)	0.483
心疾患	9 (18)	4 (11)	0.384
呼吸器疾患 (肺がんを含む)	53 (100)	37 (97)	1.000
消化器疾患	5 (9)	7 (19)	0.214
肝疾患	8 (15)	4 (11)	0.755
腎疾患	5 (9)	2 (5)	0.695
神経筋疾患	1 (2)	2 (5)	0.569
肺がんの組織型			
腺癌	44 (83)		
扁平上皮癌	4 (8)		
小細胞癌	5 (9)		
肺がんの病期			
Stage 3	10 (19)		
Stage 4	30 (57)		
Relapse after surgery	13 (25)		
化学療法 (1回目ワクチン接種時)			
投与ライン			
1st	34 (60)		
2nd	15 (28)		
3rd	4 (8)		
4th 以降	2 (4)		
内容			
殺細胞薬	13 (15)		
二剤 (プラチナ系含む)	8 (11)		
単剤	6 (11)		
分子標的薬	20 (38)		
殺細胞薬 + 免疫チェックポイント阻害薬	8 (15)		
免疫チェックポイント阻害薬	11 (21)		
血管新生阻害薬併用	7 (11)		

*年齢以外は, 患者数 (%) で表示. †p値の算出にはStudent t-test, Fisher's exact testを適切に使用.

表2 新型コロナウイルスワクチンの免疫原性

	N	ワクチン接種前 (S0)	幾何平均抗体価		平均上昇倍数 (S1/S0)	平均上昇倍数 (S2/S0)	ワクチン1回接種後 (S1)		ワクチン2回接種後 (S2)		
			ワクチン1回 接種後(S1)	ワクチン2回 接種後(S2)			≥ 50 n (%)	≥ 4160 n (%)	≥ 50 n (%)	≥ 840 n (%)	≥ 4160 n (%)
全体	91	3	54	2236	19 (p<0.001)	794 (p<0.001)	49 (54)	2 (2)	90 (99)	72 (79)	36 (40)
年齢											
<70	24	2	69	2937	34 (p<0.001)	1484 (p<0.001)	17 (71)	1 (4)	24 (100)	21 (88)	11 (46)
70-75	34	4	61	2316	17 (p<0.001)	633 (p<0.001)	21 (62)	1 (3)	34 (100)	26 (77)	12 (35)
≥75	33	3	39	1771	14 (p<0.001)	637 (p<0.001)	11 (33)	0 (0)	32 (97)	25 (76)	13 (39)
		p=0.693	p=0.130	p=0.221	p=0.183	p=0.135	p=0.010	p=0.726	p=0.626	p=0.497	p=0.740
性別											
男性	43	3	36	1908	12 (p<0.001)	612 (p<0.001)	19 (44)	2 (5)	42 (98)	34 (79)	14 (33)
女性	48	3	78	2580	30 (p<0.001)	1002 (p<0.001)	30 (63)	0 (0)	48 (100)	38 (79)	22 (46)
		p=0.373	p=0.048	p=0.184	p=0.019	p=0.099	p=0.095	p=0.221	p=0.473	p=1.000	p=0.207
基礎疾患											
基礎疾患を有する者	38	3	121	3472	11 (p<0.001)	621 (p<0.001)	29 (76)	1 (3)	38 (100)	34 (90)	21 (55)
肺がん患者	53	3	30	1632	39 (p<0.001)	1120 (p<0.001)	20 (38)	1 (2)	52 (98)	38 (72)	15 (28)
		p=0.141	p<0.001	p=0.005	p=0.003	p=0.093	p<0.001	p=1.000	p=1.000	p=0.065	p=0.016

*p値の算出にはWilcoxon Rank-Sum test, Wilcoxon Signed-Rank test, Fisher's exact test, Kruskal-Wallis test, Jonckheere-Terpstra test, Cochran-Armitage testを適切に使用

†抗体価は幾何平均抗体価 (AU/mL) で表示

表3 化学療法の内容別に評価した新型コロナウイルスワクチンの免疫原性

	N	ワクチン接種前 (S0)		幾何平均抗体価		ワクチン2回接種後(S2)		平均上昇倍数 (S1/S0)		平均上昇倍数 (S2/S0)		ワクチン1回接種後 (S1)		ワクチン2回接種後 (S2)	
		ワクチン1回接種後(S1)	ワクチン2回接種後(S2)	ワクチン1回接種後(S1)	ワクチン2回接種後(S2)	平均上昇倍数 (S1/S0)	平均上昇倍数 (S2/S0)	≥ 50 n (%)	≥ 840 n (%)	≥ 4160 n (%)	≥ 50 n (%)	≥ 840 n (%)	≥ 4160 n (%)	≥ 840 n (%)	≥ 4160 n (%)
基礎疾患を有する者	38	3	3472	121	3472	39 (p<0.001)	1120 (p<0.001)	29 (76)	1 (3)	0 (0)	38 (100)	1 (3)	34 (90)	21 (55)	
肺がん患者 (殺細胞薬)	14	3	818	13	818	5 (p=0.005)	280 (p<0.001)	3 (21)	0 (0)	0 (0)	13 (93)	0 (0)	8 (57)	1 (7)	
肺がん患者 (分子標的薬)	20	2	1583	59	1583	24 (p<0.001)	646 (p<0.001)	12 (60)	0 (0)	0 (0)	20 (100)	0 (0)	14 (70)	6 (30)	
肺がん患者 (殺細胞薬+免疫チェックポイント阻害薬)	8	2	2467	48	2467	22 (p=0.015)	1147 (p<0.001)	4 (50)	1 (13)	0 (0)	8 (100)	1 (13)	6 (75)	3 (38)	
肺がん患者 (免疫チェックポイント阻害薬)	11	3	3074	18	3074	6 (p=0.007)	1019 (p<0.001)	1 (9)	0 (0)	0 (0)	11 (100)	0 (0)	10 (91)	5 (46)	
		p=0.481	p=0.006	p<0.001	p=0.006	p=0.003	p=0.145	p<0.001	p=0.411	NA	p=0.363	p=0.064	p=0.019		

*p値の算出にはWilcoxon Rank-Sum test, Wilcoxon Signed-Rank test, Fisher's exact test, Kruskal-Wallis test, Jonckheere-Terpstra test, Cochran-Armitage testを適切に使用
†抗体価は幾何平均抗体価 (AU/mL) で表示

表4 新型コロナウイルスワクチン接種後の抗体保有に対する調整オッズ比

	N	ワクチン1回接種後 (S1)		ワクチン2回接種後 (S2)	
		≥ 50 OR (95%CI)	P値	≥ 840 OR (95%CI)	P値
基礎疾患	38	1	1	1	1
基礎疾患を有する者	53	0.20 (0.08-0.55)	0.002	0.46 (0.02-9.15)	0.607
肺がん患者					
基礎疾患	38	1	1	1	1
基礎疾患を有する者	14	0.07 (0.01-0.37)	0.002	0.00 (0.00-Inf)	0.999
肺がん患者 (殺細胞薬)	20	0.50 (0.14-1.72)	0.270	0.00 (0.00-Inf)	0.998
肺がん患者 (分子標的薬)	8	0.26 (0.05-1.39)	0.114	1.78 (0.07-48.50)	0.732
肺がん患者 (殺細胞薬+免疫チェックポイント阻害薬)	11	0.04 (0.00-0.41)	0.006	0.00 (0.00-Inf)	0.999
肺がん患者 (免疫チェックポイント阻害薬)					
基礎疾患					
基礎疾患を有する者					
肺がん患者 (殺細胞薬)					
肺がん患者 (分子標的薬)					
肺がん患者 (殺細胞薬+免疫チェックポイント阻害薬)					
肺がん患者 (免疫チェックポイント阻害薬)					

*P値の算出には多変量ロジスティック回帰分析 (年齢, 性別, 基礎疾患で調整) を使用
†OR, odds ratio; CI, confidence interval

表5 副反応

	ワクチン1回接種後				ワクチン2回接種後				
	48時間以内		48時間～1週間以内		48時間以内		48時間～1週間以内		
	肺がん患者 % (n/N)	基礎疾患を 有する者 % (n/N)	P値	肺がん患者 % (n/N)	基礎疾患を 有する者 % (n/N)	P値	肺がん患者 % (n/N)	基礎疾患を 有する者 % (n/N)	P値
眼・呼吸器症状									
全体	15 (8/53)	14 (5/37)	1.000	19 (10/53)	19 (7/37)	1.000	42 (22/52)	41 (15/37)	1.000
眼の充血	2 (1/53)	3 (1/37)	1.000	2 (1/53)	3 (1/37)	1.000	9 (5/53)	19 (3/37)	0.220
顔面浮腫	0 (0/53)	0 (0/37)	1.000	6 (3/53)	5 (2/37)	1.000	19 (10/53)	16 (6/37)	0.787
呼吸器症状	15 (8/53)	16 (6/38)	1.000	4 (2/53)	3 (1/37)	1.000	9 (5/53)	16 (6/37)	0.349
疼痛	72 (38/53)	78 (29/37)	0.624	19 (10/53)	14 (5/37)	0.576	28 (15/53)	32 (12/37)	0.816
痒み	4 (2/53)	0 (0/37)	0.510	4 (2/53)	5 (2/37)	1.000	11 (6/53)	16 (6/37)	0.541
熱感	26 (14/53)	27 (10/37)	1.000	8 (4/53)	3 (1/37)	0.645	15 (8/53)	19 (7/37)	0.775
全身反応									
全体	42 (22/53)	47 (17/36)	0.666	25 (13/53)	9 (3/34)	0.090	35 (18/51)	36 (13/36)	1.000
発熱	15 (8/53)	14 (5/36)	1.000	6 (3/53)	0 (0/34)	0.277	14 (7/51)	9 (3/37)	0.510
倦怠感	19 (10/53)	19 (7/37)	1.000	11 (6/53)	8 (3/37)	0.732	21 (11/53)	24 (9/37)	0.798
筋肉痛	25 (13/53)	32 (12/37)	0.477	8 (4/53)	8 (3/37)	1.000	8 (4/53)	16 (6/37)	0.307
関節痛	8 (4/53)	8 (3/37)	1.000	4 (2/53)	0 (0/37)	0.510	4 (2/53)	8 (3/37)	0.398
頭痛	4 (2/53)	13 (5/37)	0.119	4 (2/53)	8 (3/37)	0.398	4 (2/53)	8 (3/37)	0.398
悪寒	2 (1/53)	0 (0/37)	1.000	0 (0/53)	0 (0/37)	1.000	2 (1/53)	3 (1/37)	1.000
嘔気	2 (1/53)	0 (0/37)	1.000	0 (0/53)	0 (0/37)	1.000	0 (0/53)	0 (0/37)	1.000
下痢	2 (1/53)	5 (2/37)	0.566	4 (2/53)	0 (0/37)	0.510	9 (5/53)	0 (0/37)	0.075
皮疹	2 (1/53)	0 (0/37)	1.000	2 (1/53)	0 (0/37)	1.000	6 (3/53)	3 (1/37)	0.641

*P値の算出にはFisher's exact testを使用