

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

移植後患者における新型コロナウイルスワクチンの有効性・安全性と
効果的適用に関する疫学研究

研究分担者	江川 裕人	東京女子医科大学	消化器・一般外科
研究分担者	湯沢 賢治	国立病院機構	水戸医療センター臓器移植外科
研究協力者	海上 耕平	東京女子医科大学	移植管理科
研究協力者	石田 英樹	東京女子医科大学	移植管理科
研究協力者	服部 英敏	東京女子医科大学	循環器内科
研究協力者	布田 伸一	東京女子医科大学	循環器内科
研究協力者	森 友実	東京女子医科大学	糖尿病センター
研究協力者	馬場園哲也	東京女子医科大学	糖尿病センター
研究協力者	尾本 和也	ときわ会余丁町クリニック	院長
研究協力者	中島 大輔	京都大学医学研究科	器官外科学講座呼吸器外科学
研究協力者	伊達 洋至	京都大学医学研究科	器官外科学講座呼吸器外科学
研究協力者	伊藤 孝司	京都大学医学部附属病院	肝胆膵・移植外科
研究協力者	波多野悦郎	京都大学医学部附属病院	肝胆膵・移植外科
研究協力者	今村 亮一	大阪大学大学院医学系研究科	泌尿器科学
研究協力者	戸田 宏一	大阪大学大学院医学系研究科	心臓血管外科
研究協力者	久保田 香	大阪大学医学部附属病院	移植医療部
研究協力者	高原 史郎	関西メディカル腎移植クリニック	
研究協力者	客野 宮治	愛仁会高槻病院	腎移植科
研究協力者	吉川美喜子	京都府立医科大学	移植・一般外科

研究要旨

臓器移植後患者641名（腎移植:479名 肝移植:51名 心移植:54名 肺移植:20名 膵腎同時移植:37名 平均年齢53.7歳）を対象として、COVID-19ワクチン接種前、接種1回目投与後3週間（2回目接種1週間前）、2回目接種1か月後、半年後、1年後、2年後の計6回検体を採取し、SARS-CoV-2 Nucleocapsid 抗体価と SARS-CoV-2 S-protein 抗体価の測定、及び自記式質問票を用いてCOVID-19ワクチン接種後の副反応（局所反応、全身反応）の有無や種類を調査した。

SARS-CoV-2 S-protein 抗体価は、2回目接種3か月後をピークに低下する傾向にあった。感染歴のない移植後患者の抗体価は、非移植者の抗体価に比して明らかに低値であった。また臓器別に見ると、心移植、肝移植後患者は抗体価が高値を示す傾向にあった。また臓器別でも測定施設によって抗体価の推移の傾向が異なり、免疫抑制薬のレジユメの差異が抗体価に影響していると考えられる。いずれの測定タイミングにおいても抗体価の推移は男女で有意な差は認められなかったが、40歳以上の患者のワクチン接種3か月後の抗体価は有意に低値であった（ $P=0.038$ ）。

また、抗体陽性率も抗体価と同様に接種3か月後がピークで、以後漸減する傾向にあった。肺移植、膵腎同時移植の患者は抗体獲得率が低かった。今後、抗体価推移と免疫抑制療法との関連、ワクチンによるT細胞性拒絶・抗体関連拒絶への影響を検証する。

A. 研究目的

東京女子医科大学、ときわ会余丁町クリニック、京都大学、大阪大学、京都府立医科大学、関西メディカル腎移植クリニック、愛仁会高槻病院に通院している臓器移植後（腎臓移植、肝臓移植/肝腎同時移植/肝移植後腎移植、心臓移植、膵移植/膵腎同時移植/腎移植後膵移植、肺移植）にCCOVID-19ワクチン接種を行う患者で、試料提供機関で、タンパク質検査等に同意を得られた患者、同意取得時年齢18歳以上、臓器移植後1年経過した患者を対象にCOVID-19ワクチン接種前後の抗体価を測定し免疫原性を評価するとともに、接種後の健康観察からワクチンの副反応やCOVID-19発症の有無を観察し、臨床的効果を検証した（2021-2022シーズン、前向きコホート研究）。

B. 研究方法

対象は上記施設に通院中の641名（男性：380名 女性：234名（未記入27名）腎移植：479名 肝移植：51名 心移植：54名 肺移植：20名 膵腎同時移植：37名 平均年齢53.7歳）である。COVID-19ワクチン接種前、接種1回目投与後3週間（2回目接種1週間前）、2回目接種1か月後、半年後、1年後、2年後の計6回検体を採取し、SARS-CoV-2 Nucleocapsid 抗体価と SARS-CoV-2 S-protein 抗体価の測定、及び自記式質問票を用いてCOVID-19ワクチン接種後の副反応（局所反応、全身反応）の有無や種類を調査した。患者の年齢、性別、家族歴などの患者基本情報、疾患名、手術名など患者背景、COVID-19ワクチン接種後の新型コロナウイルス感染症の有無、抗ドナー抗体検査結果、拒絶反応の有無、移植臓器の機能障害の有無などを診療録から情報を収集し利用した。主要評価項目はSARS-CoV-2 S-protein 抗体価の推移、COVID-19ワクチン副反応の有無、COVID-19関連症状の有無、ワクチン接種による免疫能賦活の評価とし、Antibody Efficacy（接種後の抗体価が防御レベルに達しない者と達した者の間で発病率を比較する）などを用いて解析した。

なお、患者の同意の取得は、試料提供機関の担当医師が研究の開始に先立ち患者用説明文書を示しながら説明し、文書による研究参加の同意を得た。

本研究は採血等、通常の診療範囲で実施し、採血については臨床上必要な際に採取される末梢血に上乗せして提供していただくため、採血による痛みは

伴うが、研究参加のためのそれ以上の新たな苦痛や不利益はほぼないと考えた。また個人情報管理者を置き試料の匿名化を行うとともに個人情報を厳重に管理・保管し、試料提供者のプライバシーを保護した。

C. 研究結果

619名、2488検体のSARS-CoV-2 S-protein 抗体価を評価した。2021年12月31日までに9名がCOVID-19に罹患し、そのうち6名がワクチン接種前、2名が2回目ワクチン接種前、1名が2回のワクチンを接種後に罹患した。

SARS-CoV-2 S-protein 抗体価は、2回目接種3か月後をピークに低下する傾向にあった。一方で感染歴のある患者の抗体価は2回目接種1か月後がピークだった（図1 a,b）。感染歴のない移植後患者の抗体価は、非移植者の抗体価に比して明らかに低値であった。また臓器別に見ると、心移植、肝移植後患者は抗体価が高値を示す傾向にあった（図2）また臓器別でも測定施設によって抗体価の推移の傾向が異なり、免疫抑制薬のレジメの差異が抗体価に影響していると考えられる（図3）いずれの測定タイミングにおいても抗体価の推移は男女で有意な差は認められなかったが、40歳以上の患者のワクチン接種3か月後の抗体価は有意に低値であった（ $P=0.038$ ）。

また、抗体陽性率も抗体価と同様に接種3か月後がピークで、以後漸減する傾向にあった。肺移植、膵腎同時移植の患者は抗体獲得率が低かった（表1）。

D. 考察

臓器移植後患者のCOVID-19ワクチン接種後の推移を調査した。臓器移植後患者は非移植者に比して明らかにSARS-CoV-2 S-protein 抗体価が低値で推移することが明らかになった。一般的にはワクチン接種1か月後をピークに以後は抗体価が漸減するとされているが（Emerging Microbes & Infections 2021, VOL. 10 <https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1953403>）本研究では3か月後がピークであった。これは免疫抑制薬服用が関与している可能性が高いが、本研究では臓器間でも抗体価や抗体陽性率に差異があり、臓器そのものの影響の可能性もある。代謝拮抗薬（ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリン、ミゾリビンなど）が抗体産生能に影響する

と考えられているが、今後さらなる検証が必要である。高齢者は抗体価が低下するのは一般的に言われている通りである。

ワクチン接種後に感染した患者は3名おり、いずれも軽症で推移している。今後第6波の影響も含め、Antibody efficacy の評価を行う。また免疫抑制下でもより高い抗体価、抗体陽性率を獲得するために効果的なワクチンスケジュールを検証し、今後臓器移植患者を含め免疫抑制下にある患者に対するワクチン計画を立案する。

E. 結論

臓器移植後患者の COVID-19 ワクチン接種後の推移を調査した。抗体価、抗体価のピークや抗体獲得の経過は非移植者と異なることが明らかになった。3回目ワクチン接種後の抗体価も合わせてさらなる検証を進め、COVID-19ハイリスクと言われる臓器移植患者を含め免疫抑制下にある患者に対するワクチン計画を立案する。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表(発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 論文発表

準備中

2. 学会発表

- 1) 吉川美喜子、新型コロナウイルス感染症下における移植医療、第47回日本臓器保存生物医学会(2021年11月11-12日、東京)
- 2) 海上耕平、腎移植後患者に対する COVID-19 ワクチン抗体獲得性について、第55回日本臨床腎移植学会(2022年2月23-25日、東京(Web開催))
- 3) 吉川美喜子、コロナ禍の腎移植と免疫抑制薬、第55回日本臨床腎移植学会(2022年2月23-25日、東京(Web開催))
- 4) 中島大輔、第39回日本呼吸器外科学会学術集会、肺移植患者に対する新型コロナウイルスワクチンの有効性と安全性、(2022年5月20-21日、東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

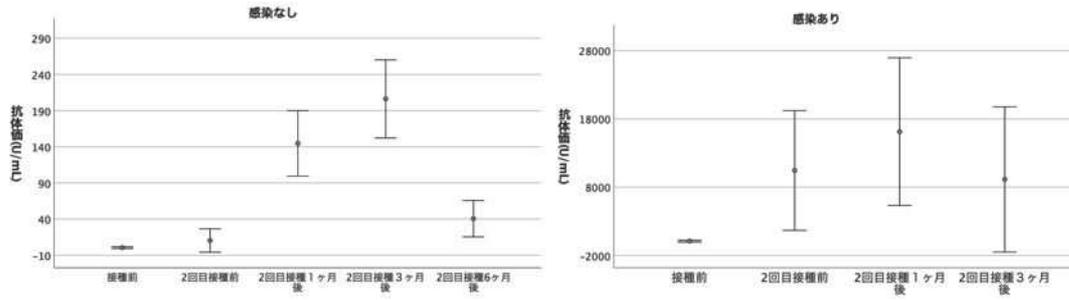


図 1a SARS-CoV-2 S-protein 抗体価 (感染なし) 図 1b SARS-CoV-2 S-protein 抗体価 (感染あり)

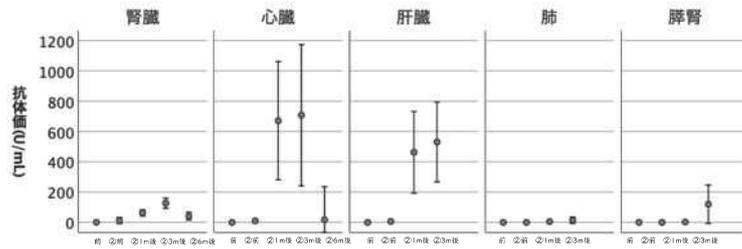


図 2 臓器別 SARS-CoV-2 S-protein 抗体価

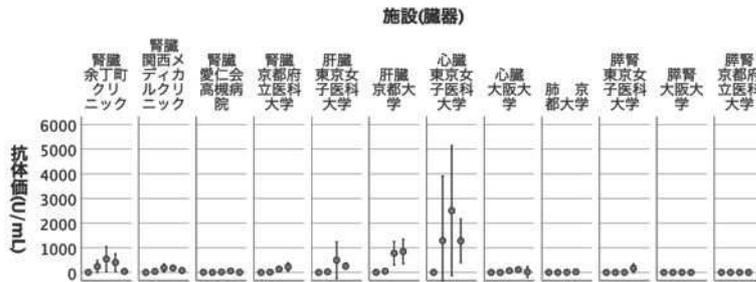


図 3 施設別の SARS-CoV-2 S-protein 抗体価

表 1 各臓器・施設の抗体陽性率の推移

施設・臓器	2回目接種前	2回目接種1ヶ月後	2回目接種3ヶ月後	2回目接種6ヶ月後
余丁町クリニック	11/243 (4.5%)	84/241 (34.8%)	147/227 (64.8%)	23/39 (59.0%)
関西メディカル病院	9/124 (7.3%)	48/124 (38.7%)	77/119 (64.7%)	9/14 (64.3%)
愛仁会高槻病院	4/68 (5.9%)	19/68 (27.9%)	39/63 (61.0%)	7/16 (43.8%)
京都府立医科大学	5/19 (26.3%)	19/27 (70.3%)	20/24 (83.3%)	1/1 (100.0%)
東京女子医大 心臓	11/24 (45.8%)	23/26 (88.5%)	23/25(96.0%)	未
大阪大学 心臓	4/26 (15.4%)	16/27 (59.3%)	18/24 (74.0%)	1/2 (50.0%)
京都大学 肝臓	13/27 (44.4%)	23/29 (79.3%)	24/25 (96.0%)	未
東京女子医大 肝臓	4/19 (21.1%)	17/19 (89.5%)	17/17 (100.0%)	未
京都大学 肺	1/18 (5.5%)	4/18 (22.2%)	4/11 (36.4%)	未
東京女子医大 膵臓	0/17 (0%)	4/15 (26.7%)	11/15 (73.3%)	未
大阪大学 膵臓	0/8 (0%)	3/35(60.0%)	0/2(0%)	未
京都府立医科大学 膵臓	0/2 (0%)	0/2 (0%)	0/2(0%)	未