

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	
研究協力者	大木里花子	ときわ会余丁町クリニック	
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	富丸 慶人	大阪大学大学院医学系研究科	肝胆膵外科・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
研究分担者	大藤さとし	大阪公立大学大学院医学研究科	公衆衛生学
研究分担者	湯沢 賢治	国立病院機構 水戸医療センター	臨床研究部
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

東京、大阪、京都の7施設の臓器移植患者を対象に、COVID-19ワクチン2回接種における抗体獲得性を検討した（2021/2022シーズン、前向きコホート研究）。対象は、臓器移植後1年経過した患者614名（男366、女246、不明2名。平均年齢53歳。腎移植460、心移植53、肝移植50、肺移植20、膵腎移植31名）である。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た。主要評価項目はSARS-CoV-2 S-protein抗体陽性率および抗体価の推移である。全臓器移植患者において2回接種後3から6カ月での抗体価上昇を認め（幾何平均抗体価、接種前0.40、2回目接種前0.54、2回接種後1か月2.91、3か月11.71、6か月12.73 U/mL）、また、抗体陽性率も高かった（2回接種後1か月43%、3か月68%、6か月70%）。腎、肺、膵腎移植患者の抗体価および陽性率は低かった。抗体価・陽性率のリスク因子として高齢、移植～接種期間の短さ、Cre上昇、腎機能障害、免疫抑制剤使用（MMF・ステロイド）が挙げられた。また、モデルナワクチンはファイザーワクチンと比較して抗体価・陽性率ともに高かった。既存の報告より、臓器移植患者の抗体陽性率は高く、また、一般人

口と比較して抗体獲得は遅いことが分かった。このため、ブースター接種時期は3-6か月以降が望ましいと考えられた。また、臓器や年齢、腎機能、免疫抑制療法の影響を受けることから、移植前のワクチン接種推奨と有効性が低いと予測される症例での中和抗体治療が有効と考えられた。

## A. 研究目的

臓器移植後1年経過した患者における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、ワクチンの副反応やCOVID-19発症の有無、拒絶反応などの臨床経過を観察し有効性・安全性と効果に影響を及ぼす因子を明らかにすることで移植患者におけるCOVID-19ワクチンベストプラクティスを提言すること。

## B. 研究方法

- ① 対象地域名：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、愛仁会高槻病院の7施設の通院する臓器移植患者
- ② 調査目的：ワクチンの有効性と安全性
- ③ 調査年：シーズン：2021/2022 シーズン
- ④ デザイン：前向きコホート研究
- ⑤ 対象者の特性と人数：臓器移植後1年経過した患者614名（男366、女246 不明2名。平均年齢53歳。腎移植460、心移植53、肝移植50、肺移植20、膵腎移植31名）
- ⑥ 方法

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、3か月後、6か月後の計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た。主要評価項目はSARS-CoV-2 S-protein 抗体陽性率および抗体価の推移である。

（倫理面への配慮）

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

641名が参加に同意、採血できた症例が631名。13名が研究機関中にCOVID-19に感染あるいはN抗体が陽性、また、4名が抗体採血欠損あり除外。最終的に614名（腎460名、心53名、肝50名、肺20名、膵腎31名）が解析対象となった。

全臓器移植患者において2回接種後3から6か月での抗体価上昇を認め（図1. 幾何平均抗体価、接種前0.40, 2回目接種前0.54, 2回接種後1か月2.91, 3か月11.71, 6か月12.73 U/mL）、また、抗体陽性率も高かった（2回接種後1か月43%, 3か月68%, 6か月70%）。腎、肺、膵腎移植患者の抗体価および陽性率は他臓器移植患者と比較して低かった（図1、図2）。

また、抗体価・陽性率のリスク因子として高齢、移植～接種期間の短さ、Cre上昇、免疫抑制剤使用（MMF・ステロイド）が挙げられた。さらにモデルナワクチンはファイザーワクチンと比較して抗体価・陽性率ともに高かった。

## D. 考察

免疫抑制患者においては、健常人で観察される接種後3週間後の抗体価ピークがなく、2回接種後3ヶ月後から6ヶ月後にかけて徐々に上昇することが分かった。このため、ブースター接種時期は3-6か月以降が望ましいと考えられた。抗体陽性率も既存の報告より高く、臓器移植患者の抗体獲得の検査時期に関しても新しい知見が得られた。さらに、臓器や年齢、腎機能、免疫抑制療法の影響を受けることから、移植前のワクチン接種推奨と有効性が低いと予測される症例での受動免疫（免疫グロブリン）が有効と考えられる。

また、大段、谷峰らは抗体産生免疫機構に関わる15分子33遺伝子多型を候補遺伝子として抽出しており、今後、女子医大4臓器143例を対象として解析する予定である。それにより、抗体価獲得予測モデルを構築しワクチン投与不応な集団を特定し中和抗体薬による予防を可能としたり、臓器移植後の免疫抑制療法下での抗体産生に関わる分子、遺伝子因子の同定することで免疫抑制療法下でも効果的なワクチン開発への応用することが期待される。

#### E. 結論

抗体価、抗体価のピークや抗体獲得の経過は健常者と異なることが明らかになった。

#### 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

なし

##### 2. 学会発表

- 1) 海上耕平ほか. 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, 東京 / オンライン, 2022/02
- 2) 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, 東京 / オンライン, 2022/02
- 3) 中島大輔ほか. 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. 第39回日本呼吸器外科学会学術集会, 東京, 2022/05
- 4) 今村亮一ほか. 固形臓器移植患者における SARS-CoV2 ワクチン接種後抗体獲得率に関する実態調査. 第58回日本移植学会総会, 名古屋, 2022/10
- 5) 海上耕平ほか. 腎移植医療における COVID-19. 第52回日本腎臓学会東部学術大会, 東京, 2022/10
- 6) K Unagami, et al. SARS-CoV-2 antibodies transitions after vaccination in solid organ transplant recipients: Multicenter study in Japan. 2022 American Transplant Congress, Boston, USA/online, 2022/06

#### 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

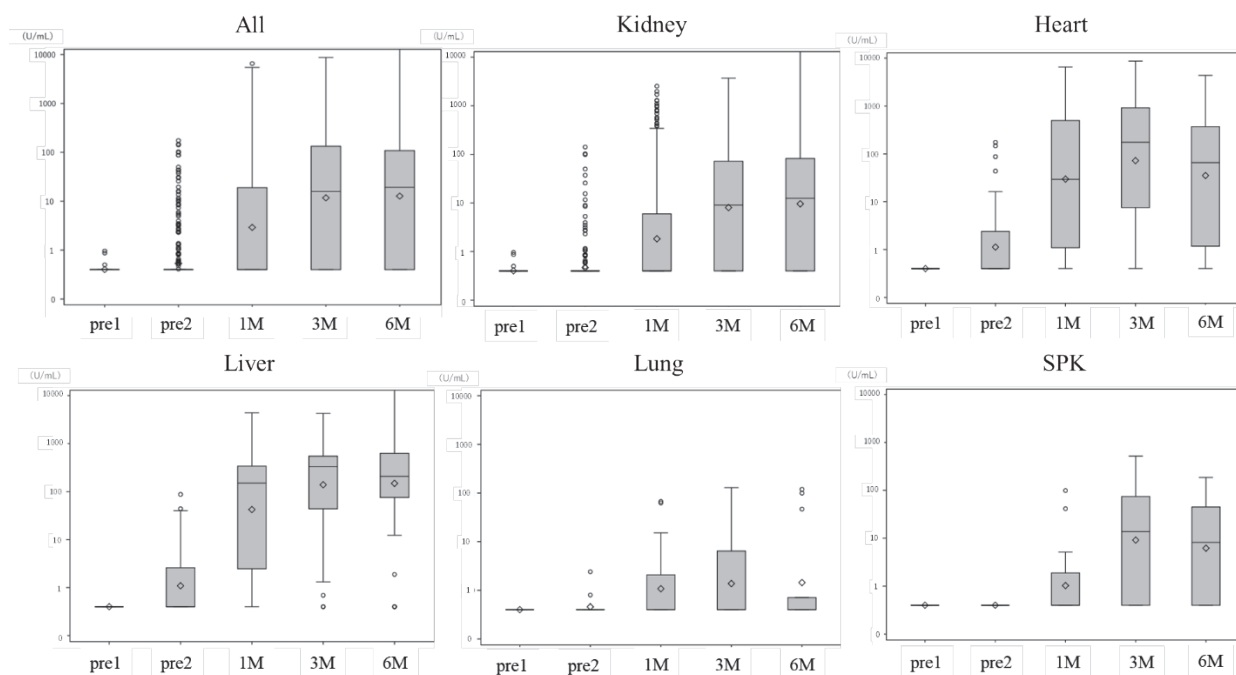


図 1. 臓器移植患者における抗体価推移. All, 全臓器; Kidney, 腎臓移植; Heart, 心移植; Liver, 肝移植; Lung, 肺移植; SPK, 脾腎同時移植; pre1, 1回目接種前; pre2, 2回目接種前; 1M, 2回目接種1か月; 3M, 2回目接種3か月; 6M, 2回目接種6か月.

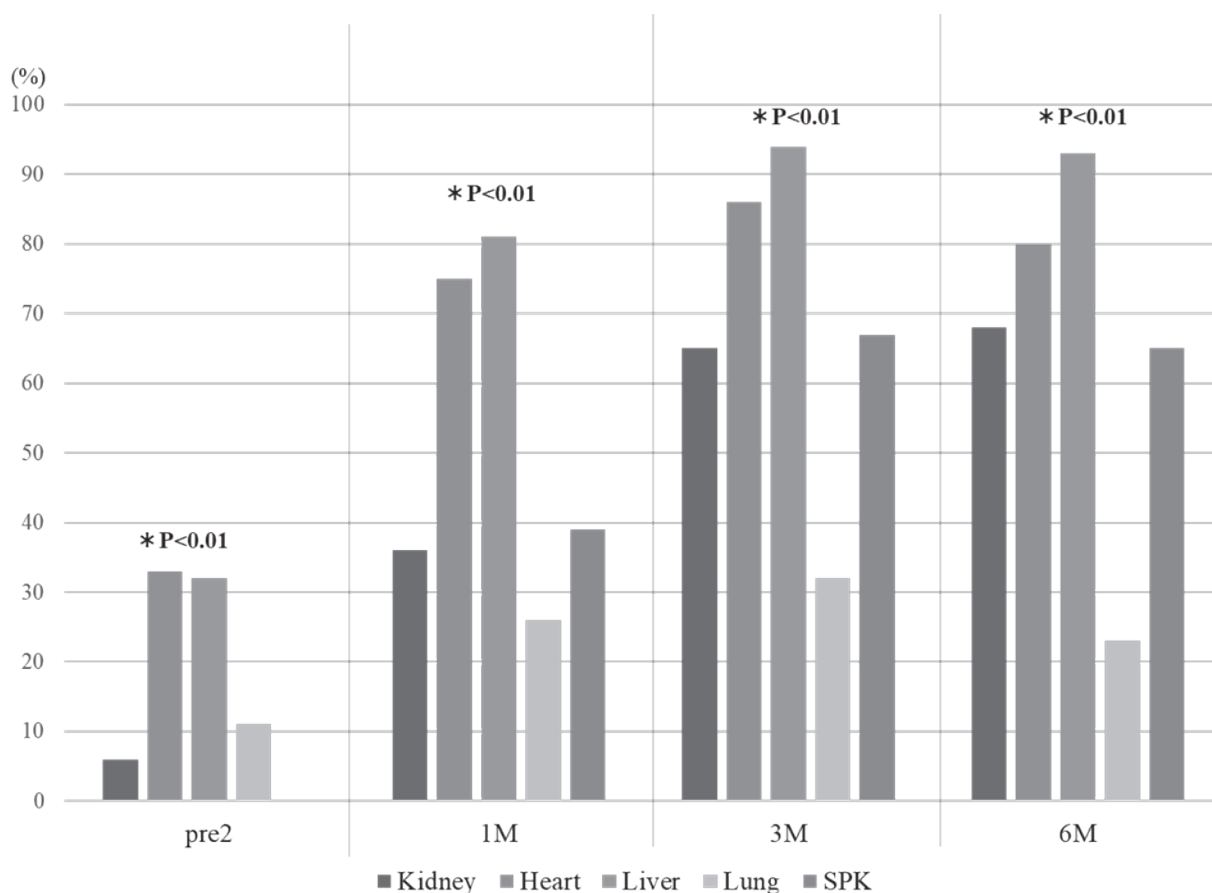


図 2. 臓器移植患者における抗体陽性率. Kidney, 腎臓移植; Heart, 心移植; Liver, 肝移植; Lung, 肺移植; SPK, 脾腎同時移植; pre2, 2回目接種前; 1M, 2回目接種1か月; 3M, 2回目接種3か月; 6M, 2回目接種6か月.