

課題番号 11

## 肺移植患者における COVID-19 ワクチン再接種の 有効性と安全性に関する前向きマッチング比較研究

### [1] 組織

代表者：山田 充啓  
(東北大学病院・呼吸器内科)

対応者：平間 崇  
(東北大学加齢医学研究所・呼吸器外科学分野)

研究費：物件費 50,260 円、旅費 79,740 円

### [2] 研究経過

(背景)

2020 年冬より実用化された COVID-19 ワクチンは世界的流行を抑制できる可能性ある最終手段として注目されている。臓器移植のなかでも免疫抑制剤を多く服用する肺移植患者において、COVID-19 ワクチンの安全性は健常者と同等レベルであるものの、mRNA ワクチン 2 回接種後の抗体獲得率は 30%未滿と十分な有効性を認められないことが報告されている (Shostak Y et al Lancet Respir Med 2021)。そこで、東北大学を受診する肺移植患者と年齢・性別をマッチさせたコントロール群 (非移植・非免疫抑制剤使用患者) を対象とし、mRNA ワクチン 3 回接種の有効性と安全性をみる前向きコホート・非ランダム化比較試験を実施する。

以下、研究活動状況の概要を記す。

(方法)

臨床試験登録の基準：

1. ファイザーまたはモデルナ社の mRNA ワクチンを 2 回接種している者
2. 2 回目ワクチン接種後に SARS-CoV-2 抗体価を測定している者
3. 本研究参加に書面で同意する者
4. 肺移植患者：20 歳以上、東北大学で肺移植を受けている者、移植後 6 ヶ月以降が経過している者
5. コントロール患者：20 歳以上、移植既往がない者、免疫抑制剤を使用していない者

COVID-19 ワクチンの有効性：

(1) 液性免疫応答：ワクチン接種前後に SARS-CoV-2 スパイク蛋白へ対する IgG 抗体価を測定する。抗体価測定は Architect Sars-cov-2 IgG II Quant (Abbott 社) を使用し、>50.0 AU/mL を陽性とする。

(2) 細胞性免疫応答：ワクチン接種後に SARS-CoV-2 スパイク蛋白へ対する細胞性免疫能を測定する。リンパ球を SARS-CoV-2 スパイク蛋白ペプチドと 24 時間培養し、インターフェロン $\gamma$  (IFN) 濃度を測定する。試薬や測定は Quanti-FERON SARS-CoV-2 (QIAGEN 社) を使用し、IFN >0.15 IU/mL を陽性とする。

COVID-19 ワクチンの安全性：

ワクチン接種後 7 日以内の局所的副作用 (接種部位の痛み、発赤、腫脹) と全身性副作用 (発熱、倦怠感、頭痛、悪寒、嘔吐、下痢、筋肉痛、関節痛) をスコア化し検証する。移植患者においては移植肺機能、拒絶反応の有無も調査する。

(倫理委員会)

2021 年、本研究内容を東北大学大学院医学系研究科倫理委員会に申請 (承認番号 2021-1-1126)。臨床研究内容も公開された (jRCT1021210009)。

(研究経過)

2022 年 5 月 9 日、加齢医学研究所 3 階の呼吸器外科カンファレンスにて研究打ち合わせのミーティングを行い、2022 年 9 月 5 日、2023 年 1 月 16 日にも研究の進行状況についてミーティングを実施した。2023 年 2 月 1 日には第 2 回東北肺移植研究会にて研究情報を共有した。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本研究の基盤となる 2 回接種前後の有効性と安全性の学術論文を発表した (成果資料参照)

(3-2) 研究組織の立ち上げ

研究代表者ならびに研究対応者で検査体制を確立した。SARS-CoV-2 スパイク蛋白へ対する IgG 抗体価

と SARS-CoV-2 スパイク蛋白へ対する IFN $\gamma$  レベルを測定できるようにした。

### (3-3) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

39名の肺移植患者、と38名のコントロール患者を登録した。COVID19 ワクチン3回接種前、肺移植患者は28%の患者で抗体陽性であったが、3回接種後には54%で陽性となった。一方、コントロール患者では3回接種前から100%で抗体陽性であった。細胞性免疫については、肺移植患者では26%で陽性であった一方、健常者では90%が陽性であった。

副作用については、肺移植患者とコントロール患者とで有意差を認めなかった。現在も臨床研究を継続中であり、登録症例の蓄積が必要となる。

S 蛋白特異的 IgG 抗体価も移植患者は中央値 8.3 AU/mL から 129 AU/mL の上昇にとどまったものの、健常者では中央値 1408 AU/mL から 7394 AU/mL まで上昇した。S 蛋白特異的抗原に対する IFN 値は移植患者で中央値 0.01 IU/mL であり健常者で中央値 0.70 IU/mL であった (図)。

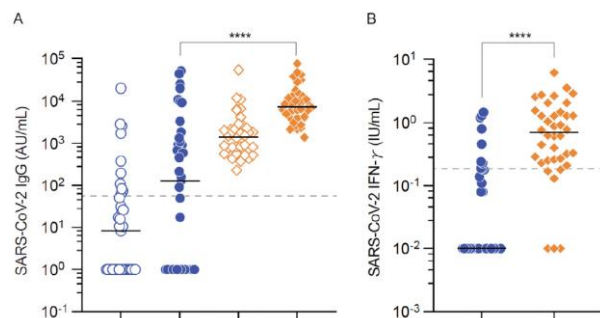


図 3 回接種前後の S 蛋白特異抗体価と IFN 産生能  
○移植患者接種前、●移植患者接種後、◇コントロール接種前、◆コントロール接種後。

### (3-4) 波及効果と発展性など

本共同研究により肺移植患者では3回ワクチン接種後であっても半数の患者しか抗体獲得がえられず、IFN 産生能もかなり制限された状態であった。健常者との乖離も大きく、いまだワクチンの効果は限定的と考えられる。症例集積が十分ではなく、研究期間を延長して最終的な報告を実施する予定である。

一方、肺移植患者であってもワクチン接種を繰り返すことで抗体獲得は期待できるため、3回接種で不十分であったものは、4回・5回接種と繰り返すことで抗体獲得が期待できる。

### [4] 成果資料

(招待講演)

1. 平間 崇、ワークショップ、「肺移植後の感染症対策 東北大学における肺移植術前術後の感染症対策」第 96 回日本感染症学会総会・学術講演会 2022 年 4 月、埼玉
2. 平間 崇、共催セミナー、「肺移植後のサイトメガロウイルス感染症の予防と治療」、第 58 回日本移植学会総会、2022 年 10 月、愛知

(和文論文発表)

1. 平間 崇、呼吸器内科医のための肺移植の診かた 第 1 回 日本の肺移植の現状、呼吸臨床 6(7) e00152、2022 年 7 月
2. 平間 崇、呼吸器内科医のための肺移植の診かた 第 2 回 肺移植施設への紹介と移植登録、呼吸臨床 6(8) e00155、2022 年 8 月
3. 平間 崇、呼吸器内科医のための肺移植の診かた 第 3 回 肺移植の周術期管理、呼吸臨床 6(9) e00156、2022 年 9 月
4. 平間 崇、呼吸器内科医のための肺移植の診かた 第 4 回 肺移植後の免疫抑制療法、呼吸臨床 6(10) e00159、2022 年 10 月
5. 平間 崇、呼吸器内科医のための肺移植の診かた 第 5 回 肺移植後の抗菌化学療法、呼吸臨床 6(11) e00160、2022 年 11 月
6. 平間 崇、呼吸器内科医のための肺移植の診かた 第 6 回 肺移植後の基本的管理 (グラフト機能と合併症、呼吸理学療法、栄養食事療法)、呼吸臨床 6(12) e00161、2022 年 12 月
7. 平間 崇、呼吸器内科医のための肺移植の診かた 第 7 回 肺移植後の慢性期管理 (高血圧、脂質異常症、糖尿病、骨粗鬆症、慢性腎臓病)、呼吸臨床 7(1) e00164、2023 年 1 月

(英語論文発表)

1. Takashi Hirama, Miki Akiba, Yuki Shundo, Tatsuki Watanabe, Yui Watanabe, Hisashi Oishi, Hiromichi Niikawa, Yoshinori Okada. Efficacy and safety of mRNA SARS-CoV-2 vaccines in lung transplant recipients. Journal of infection and chemotherapy 28(8) 1153, 2022 年 8 月
2. Masahiro Ui, Takashi Hirama, Miki Akiba, Masako Honda, Toshiaki Kikuchi, Yoshinori Okada. Cellular and humoral immune responses after a third dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in lung transplant recipients in Japan. Vaccine 41 (31) 4534, 2023 年 7 月