

課題番号 8

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 109,180 円、旅費 90,820 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を報告した (Hirama T et al J Infect Chemother 2022)。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：

- 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 回目ワクチン接種後に SARS-CoV-2 抗体価を測定している者
- 本研究参加に書面で同意する者
- 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
- 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 γ (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。2023 年 11 月 1 日の第 4 回東北肺移植研究会にて研究進捗状況を共有した。2024 年 1 月 27 日の第 40 回日本肺および心肺移植研究会で本研究成果を報告した。2024 年 2 月 4 日の移植感染症セミナーで本研究成果を報告した。

[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 γ 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)。

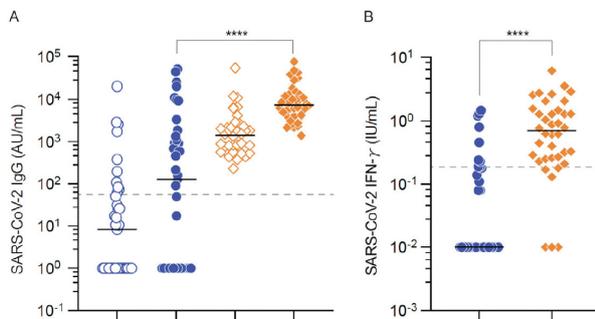


図 3 回接種前後の S 蛋白特異抗体価と IFN 産生能
○移植患者接種前、●移植患者接種後、◇コントロール接種前、◆コントロール接種後。

(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

(英語論文発表)

1. Takashi Hirama, Miki Akiba, Yuki Shundo, Tatsuaki 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. Takashi Hirama, Miki Akiba, Tatsuaki Watanabe, Yui Watanabe, Hirotugu Notsuda, Hisashi Oishi, Hiromichi Niikawa, Yoshinori Okada. Waitlist Mortality in Lung Transplant Candidates in Japan. *Transplantation*. 1:106(8):1507-1509. 2022年8月
3. 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
4. Takashi Hirama, Yoshinori Okada. Roles of respirologists in lung transplantation in Japan: narrative review. *Journal of Thoracic Disease* 28:15(9):5174. 2023年9月.
5. Takashi Hirama, Miki Akiba, Toshikazu Watanabe, Yui Watanabe, Hisashi Oishi, Yoshinori Okada. A Single-Center Analysis of How HLA Mismatch and Donor-Specific Antibodies Affect Short-Term Outcome After Lung Transplantation: A Pilot Study Before a Country-Wide Histocompatibility Study in Japan. *Transplantation Proceedings*, in press. 2024年2月