

論文内容要旨

論文題目

新型コロナウイルスワクチンは免疫抑制下の腎移植レシピエントに対し免疫応答を向上させる

責任講座： 腎泌尿器外科学講座

氏名： 高井 諭

【内容要旨】 (1,200 字以内)

【背景・目的】

新型コロナウイルス感染症の原因ウイルスである SARS-CoV-2 に対する mRNA ワクチンが開発され、海外第Ⅲ相試験において、95%と優れた感染予防効果が報告されたが、免疫抑制治療下の腎移植レシピエント(Kidney Transplant Recipients; KTR)におけるワクチン2回投与の抗体陽性率は2.5~48%と低かった。3回目投与によるブースト効果が評価されたが、それでも抗体陽性率は70%程度であった。我が国において、KTRのワクチンに対する抗体反応を検討した報告はなく、今回KTRにおけるSARS-CoV-2 mRNA ワクチンの抗体反応と更に細胞免疫応答を検討し、その副反応について評価した。

【方法】

2022年1月から6月までに mRNA ワクチン3回目接種を完了した54人のKTRを対象とした。接種前、2回及び3回接種後に抗SARS-CoV-2抗体価とenzyme-linked immunospot assay(ELISpot)法によりIFN- γ 分泌活性を評価した。接種による副反応は症状を層別化し、問診票を用いて評価した。

【結果】

2回接種後、健常対照群10人中10人(100%)が抗体及びIFN- γ 分泌活性陽性となった。一方でKTRの抗体陽性率は33%($p<0.001$)、IFN- γ 分泌活性陽性は53%($p=0.030$)となった。3回接種後、KTR54人中44人(81.5%)が抗体陽性($p<0.001$)となり、海外からの報告に比べ高かった。IFN- γ 分泌活性は70.4%($p=0.072$)が陽性となった。3回接種後の液性免疫未獲得のリスク因子として、「年齢60歳以上」、「リンパ球数 $1150/\text{mm}^3$ 未満」が多変量解析により抽出された。既報でリスク因子として挙げられた免疫抑制剤(ステロイド、ミコフェノール酸モフェチル、リツキシマブなどの)使用との関連は認めなかった。IFN- γ 分泌活性未獲得のリスク因子は、「リンパ球数 $1150/\text{mm}^3$ 未満」の関連が示唆された。海外の3回接種後の抗体陽性率が低いことについては、2回目から3回目までの接種期間が本研究での7 \pm 1ヶ月に比し海外では1~3ヶ月と短いこととの関連が示唆された。

接種による局所性副反応に関して3回接種後は72%で、1回接種後(96%、 $p<0.001$)や2回接種後(96%、 $p<0.001$)と比べ少なかった。全身性副反応に関して3回接種後は57%で、1回接種後(37%、 $p=0.053$)及び2回接種後(48%、 $p=0.441$)に比べ多かったが有意差を認めなかった。また、3回接種時の中等度以上の全身性副反応は抗体陽転化およびIFN- γ 分泌活性陽転化に関連性はなかった。

【結論】

KTRにおけるmRNAワクチン接種による免疫応答は、2回接種時では健常人に比べ低かったが、3回接種により液性免疫応答とIFN- γ 分泌活性ともに改善した。海外に比しての抗体陽性率の高さは、2回目から3回目の接種期間が長いことが寄与している可能性が示唆された。

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名：高井 諭

論文題目：新型コロナウイルスワクチンは免疫抑制下の腎移植レシピエントに対し
免疫応答を向上させる

審査委員：主審査委員 三井 哲夫



副審査委員 藤井 順逸



副審査委員 杵本 昌彦



審査終了日： 令和5年 7月 21日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

2019年に始まったSARSCoV2感染症は大きな医学的問題で、特に腎移植患者のように基礎疾患があり、必要な投薬に伴い免疫不全状態にある患者にとって新規開発されたワクチンの効果や安全性を実臨床で示すのは喫緊の課題であった。申請者らは、この問題に国内でもいち早く取り組み、腎移植患者58名を対象に、いわゆるSARSCoV2 mRNAワクチンの3回目までの被接種者において、ウイルス粒子のスパイクタンパク質に対する抗体産生能を酵素免疫反応法で、末梢血単核球のIFN- γ の産生能を酵素結合免疫吸着スポット法で、また接種後の副反応のプロファイルを被験者への質問紙法で検討解析した。

ワクチン2回目接種後、健常対照群では全員が抗体陽性となる一方で、腎移植患者群58人中19人(33%)が抗体陽性となり、3回目接種後は、54人中44人(81%)が陽転し一定の効果がみられた。これは健常者に比し低い比率であった。また最近報告された他国の腎移植患者のワクチン接種後抗体陽転率(49~69.2%)に比して高い傾向にあった。末梢血単核球のIFN- γ の産生能については、2回目接種後で31人(54%)が、3回目接種後で38人(70%)が陽性となり、接種回数が進むと共に陽性率とまたその産生能変化率が増大した。副反応については、3回目接種後の局所副反応は72%で、1回目、2回目接種後の共に96%と比し有意に少なかった($p < 0.001$)。全身性副反応に関しては、1回目接種後37%、2回目接種後48%、3回目接種後は57%と次第に増加したが、これらには有意差を認めなかった。また、3回目接種時の中等度以上の全身性副反応と抗体陽転化およびIFN- γ 活性陽性化に相関は認めなかった。抗体陽性を得られない危険因子として、多変量解析の結果から、移植時60歳以上と2回目ワクチン接種後の血液検査時のリンパ球数 $1150/\text{mm}^3$ 未満が検出された。IFN- γ 産生能の陰性危険因子については、2回目ワクチン接種後の血液検査時のリンパ球数 $1150/\text{mm}^3$ 未満のみが検出された。抗体陽転率が諸外国の同様な患者対象の報告より高いことの要因として、2回目から3回目の接種間隔期間が本研究では 7 ± 1 か月と長いことが示された。

申請者らの研究は、腎移植後患者におけるSARSCoV2ワクチンの効果と安全性について諸外国と同時期に、また国内ではいち早く検討解析し、その効果と安全性を実証したものである。こうした点で本研究は意義深い、一方で論文には、研究方法の記述や、用語の使い方、理解し易い文章構成等について不十分な箇所が見受けられた。従って適切な論文改訂を条件に本審査委員は本研究が学位(医学)の授与に値するものと全員一致で判定した。(1,138字)