

臓器移植患者とCOVID-19 ワクチンの話題を中心に

関西メディカル病院 腎臓病総合医療センター
(⇒ 京都府立医科大学 移植・一般外科)

吉川 美喜子

臓器移植患者さんとCOVID-19

臓器移植患者さんにとってワクチンは

まず皆さんにお伝えしたいこと

COVID-19による混乱が始まって1年経過しました。

本当にご苦労さまでした。

先に向かって、みんなが頑張っていきましょう。

臓器移植患者さんと COVID-19



European Renal Association COVID-19 Database

Nephrol Dial Transplant (2020) 35: 1973-1983

腎移植患者さんの死亡率

21.3%

透析患者さんの死亡率

25.0%

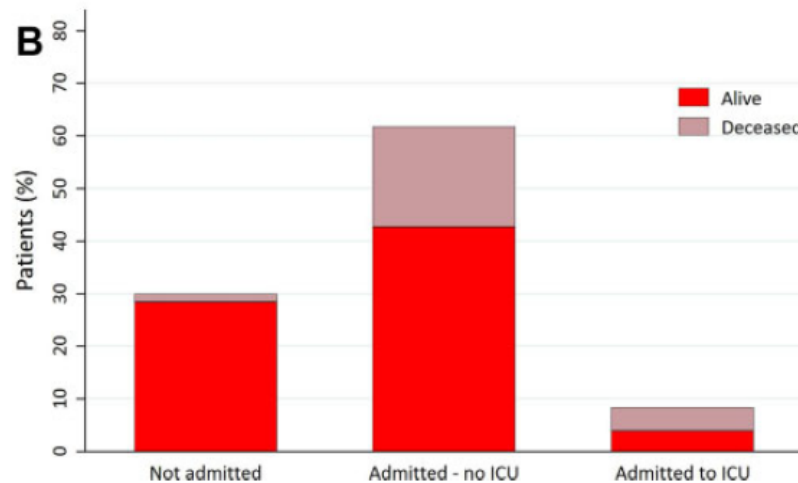
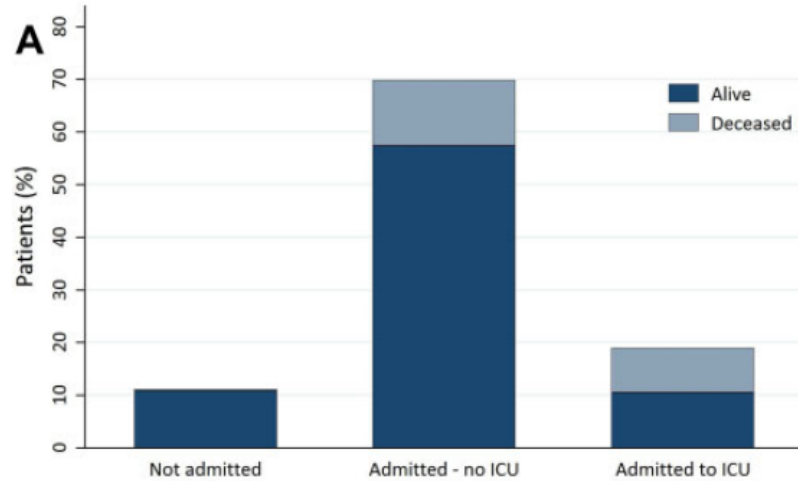
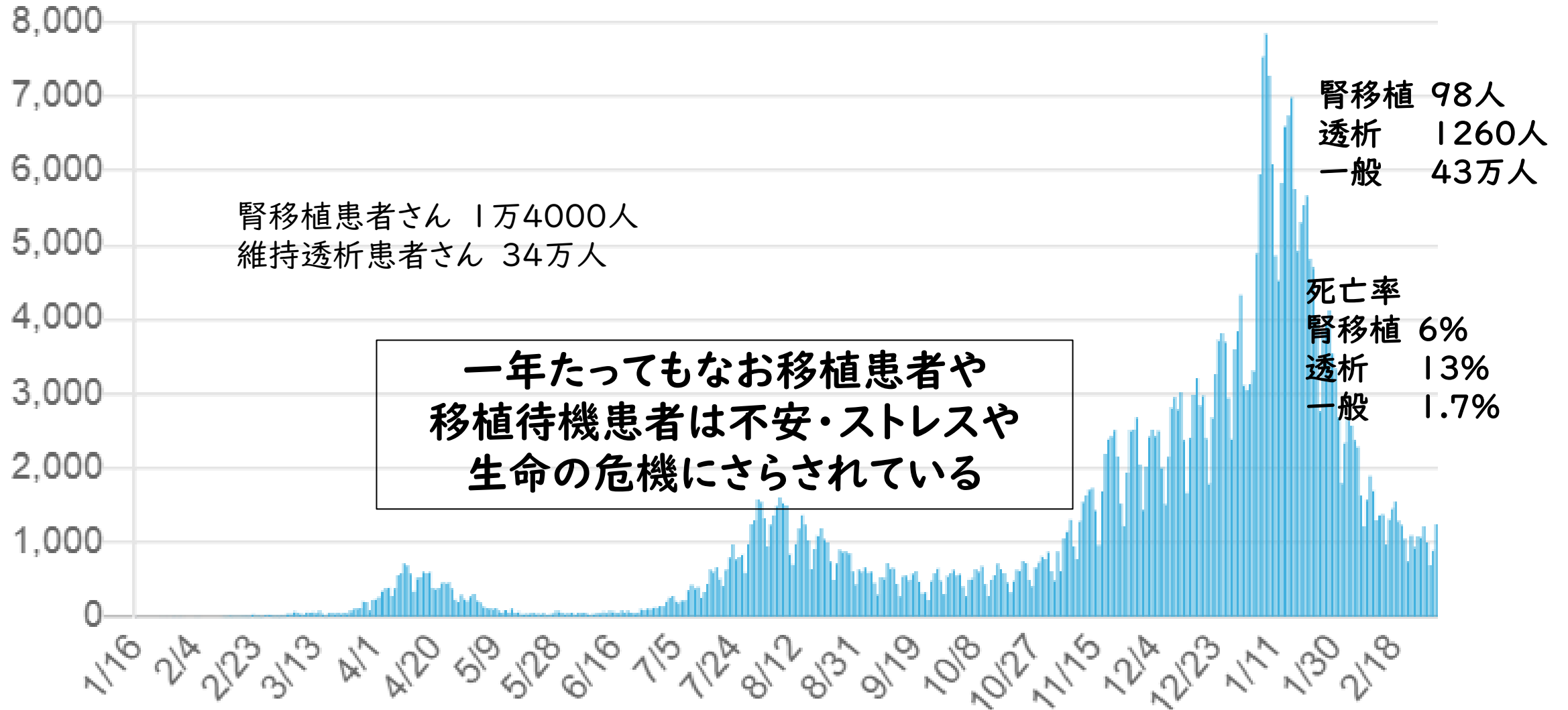


FIGURE 1: Vital status at Day 28 after presentation with COVID-19 of (A) kidney transplant ($n = 305$) and (B) haemodialysis patients ($n = 768$).

日本国内におけるCOVID-19罹患患者（一般、腎移植、透析）



臓器移植患者の免疫抑制剤の調整

Miami Transplant Institute COVID-19 Treatment Information(February 4, 2021)より改変
(謝辞:マイアミ大学 名取洋一郎先生)

軽症 (酸素投与なし)

中等症 (酸素6L/分未満)

重症 (NPPV、人工呼吸器)

 肝移植

MMFは半量に減量
タクロリムス、エベロリムスは同量
で継続 (血中濃度モニタリング)

MMFは中止
タクロリムス、エベロリムスは同じ
トラフレベルで継続 (血中濃度モ
ニタリング)

MMFは中止
タクロリムス、エベロリムスは半量に
減量 (血中濃度モニタリング)
メチルプレドニゾロン追加を検討

 腎移植

MMFは半量に減量
タクロリムス、エベロリムスは同量
で継続 (血中濃度モニタリング)

MMFは中止
タクロリムス、エベロリムスは同じ
トラフレベルで継続 (血中濃度モ
ニタリング)

MMFは中止
タクロリムス、エベロリムスは半量
に減量 (血中濃度モニタリング)
メチルプレドニゾロン追加を検討

 膵移植

ステロイドは継続

ステロイドは継続

 心移植

MMFは半量に減量
タクロリムス、エベロリムスは同量
で継続 (血中濃度モニタリング)
ステロイドは継続 拒絶高リス
クではエベロリムス増量を検討

MMFは中止
タクロリムス、エベロリムスは同じ
トラフレベルで継続 (血中濃度モ
ニタリング) ステロイドは継続
エベロリムスの増量を検討

MMFは中止
タクロリムス、エベロリムスは同じ
トラフレベルで継続 (血中濃度モ
ニタリング)
メチルプレドニゾロン追加を検討

 肺移植

症例に応じて検討する

移植後維持期を管理する医者は

コロナ禍で移植患者さんの診療をすることにストレスを感じている

- ・ 発熱時の対応 ⇒ COVID-19だったら？
その他の発熱をおこす疾患の鑑別
- ・ 感染予防策
- ・ 患者さんの不安や混乱に対応

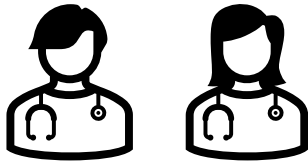
COVID-19に罹患した移植患者の管理に苦渋する

- ・ 自分が、自施設が診療しない場合の連携
- ・ 抗ウイルス薬や免疫を制御する薬剤の手配
- ・ 免疫抑制剤の調整（減らす？ でも拒絶のリスクは？）

移植後維持期の患者は

先が見えない、わからないことが多いことに対するストレス

だけではなく



医療界の共通認識

- 飛沫感染予防をしっかりと!
- 手指衛生をしっかりと!
- 当たり前前のことを、当たり前前



- そうはいつでも未知のウイルス
- 2人分背負っているストレス
- 不自由さのストレス
- 医療者に依存しているからこそそのストレス

移植専門看護師、レシピエントコーディネーターは

コロナ禍で移植患者さんに関わることについて

是非お気持ちを教えてください

臓器移植患者さん
にとってワクワクは

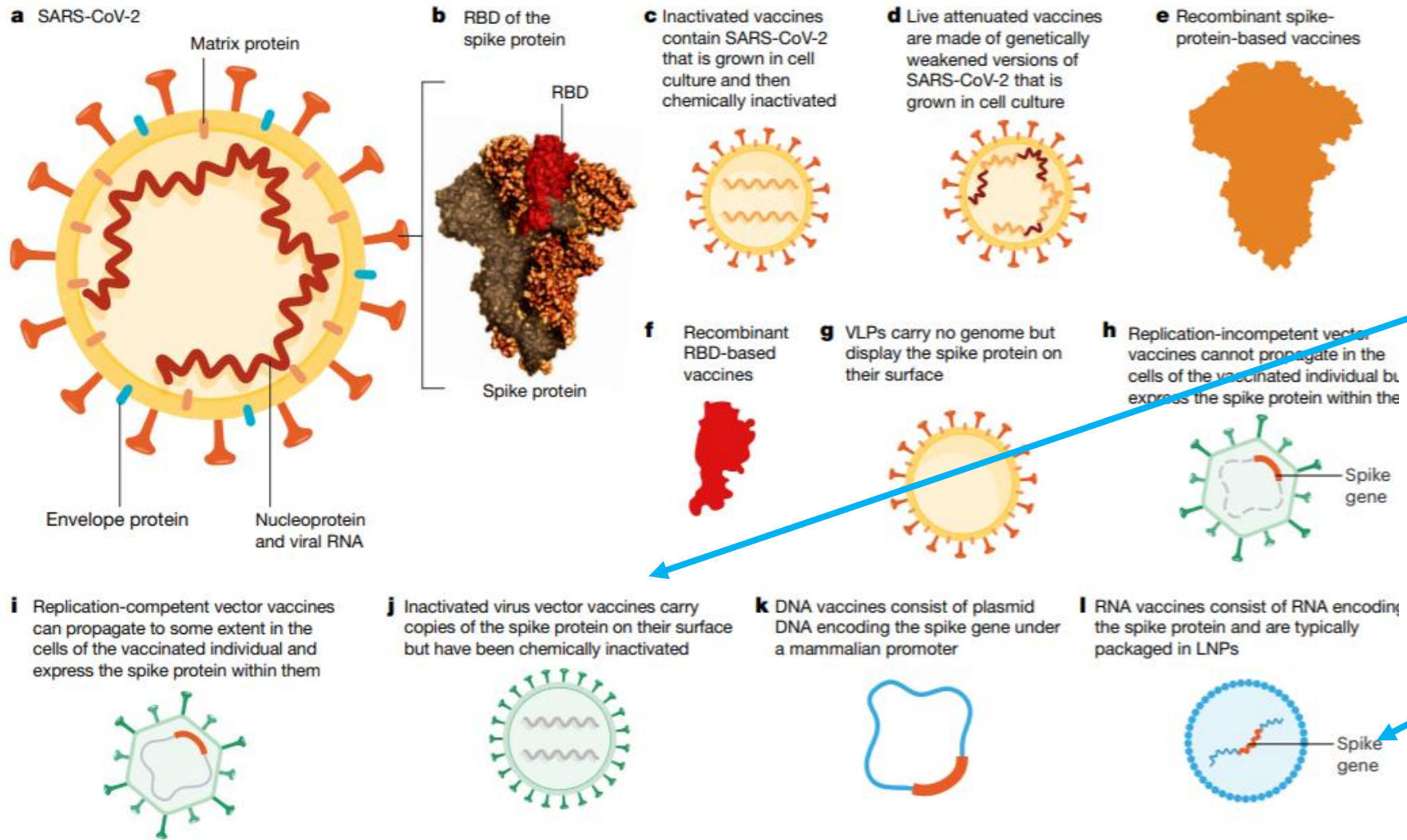




ワクチンの種類



| 開発／製造 | 種類 | 投与回数 | 間隔 | 保存方法 | 効果 | 投与方法 |
|---|--|------|-----|--------------------------|------------------------------------|------|
| BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer | mRNA | 2回 | 21日 | -70°C(フリーズ ドライ) | 95% efficacy in phase 3 | IM |
| Moderna/武田 | mRNA | 2回 | 28日 | -20°C(6か月) 2-8°C(30日) | 94.5% efficacy in phase 3 | IM |
| University of Oxford/ AstraZeneca | Non- replicating viral vector | 2回 | 28日 | 2-8°C | 62% -90% efficacy in phase 3 | IM |
| Janssen Pharmaceutical Companies | Non- replicating viral vector | 2回 | 56日 | 2-8°C(90日) | 68% efficacy 移植患者も治験 に参加 | IM |
| Sanofi/GSK | Protein subunit | 2回 | 21日 | 2-8°C | 現在Phase 2 | IM |



Non-replicating viral vector ワクチン
 チンパンジー由来アデノウイルスを、ウイルスそのものは複製できないように処理をし、それを利用してスパイク蛋白の産生を促し、抗体が産生される

mRNA ワクチン
 mRNA ワクチンは筋肉細胞や樹状細胞の中でmRNA をもとにスパイク蛋白が作られ、その一部がリンパ球に提示され、免疫応答が起こる。また、mRNA 自体が免疫誘導を促進する働きもある。生ワクチンではないので、COVID-19に感染することはない。

Fig. 3 | Vaccine platforms used for SARS-CoV-2 vaccine development.
a, A schematic of the structural proteins of the SARS-CoV-2 virion, including the lipid membrane, the genomic RNA covered by the nucleoprotein on the inside, the envelope and matrix proteins within the membrane, and the spike protein on the surface of the virus. **b**, The structure of the spike protein; one monomer is highlighted in dark brown and the RBD is shown in red. **c–l**, Current

SARS-CoV-2 vaccine candidates include inactivated virus vaccines (**c**), live attenuated vaccines (**d**), recombinant protein vaccines based on the spike protein (**e**), the RBD (**f**) or on virus-like particles (**g**), replication-incompetent vector vaccines (**h**), replication-competent vector vaccines (**i**), inactivated virus vector vaccines that display the spike protein on their surface (**j**), DNA vaccines (**k**) and RNA vaccines (**l**).

Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*. 2020 Oct;586(7830):516–527.

mRNAワクチン

Cameron R Wolfe, Infectious disease, Duke University

ファイザー

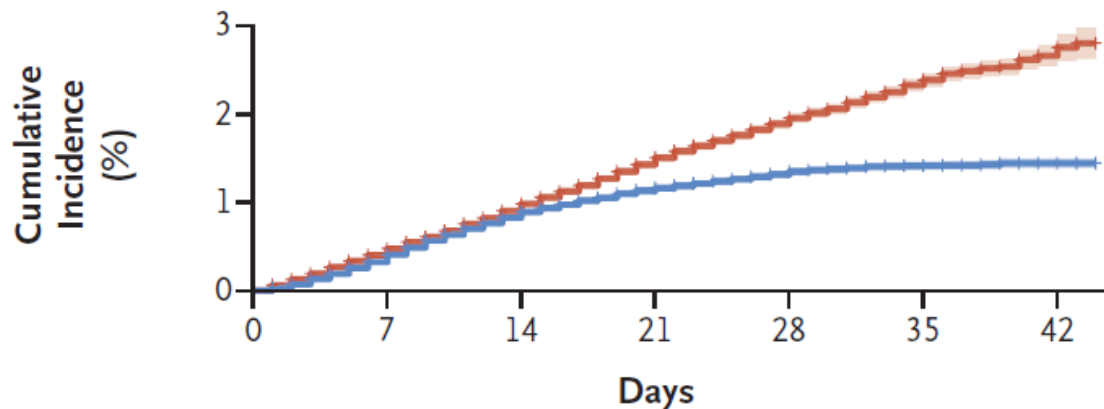
mRNAワクチン 9/10の重症例はプラセボ 162/170の感染例はプラセボ
95%効果
-75度保存 冷蔵保存で5日間
21日開けて2回投与 重篤な安全性の問題はみられず
感染例はなし

モデルナ

mRNAワクチン
11/15,000の感染(実薬)重症例なしvs185/15,000の感染(プラセボ)30例重症
94.5%効果 1回目接種14日後ぐらいから効果がみられている(とされている)
-20度保存 冷蔵保存で20日
28日あけて2回投与 重篤な安全性の問題はみられず
感染例なし 27%が心疾患、DM、肺疾患、肥満

モデルナも、ファイザーも、免疫抑制剤使用は除外項目にしている

A Documented SARS-CoV-2 Infection



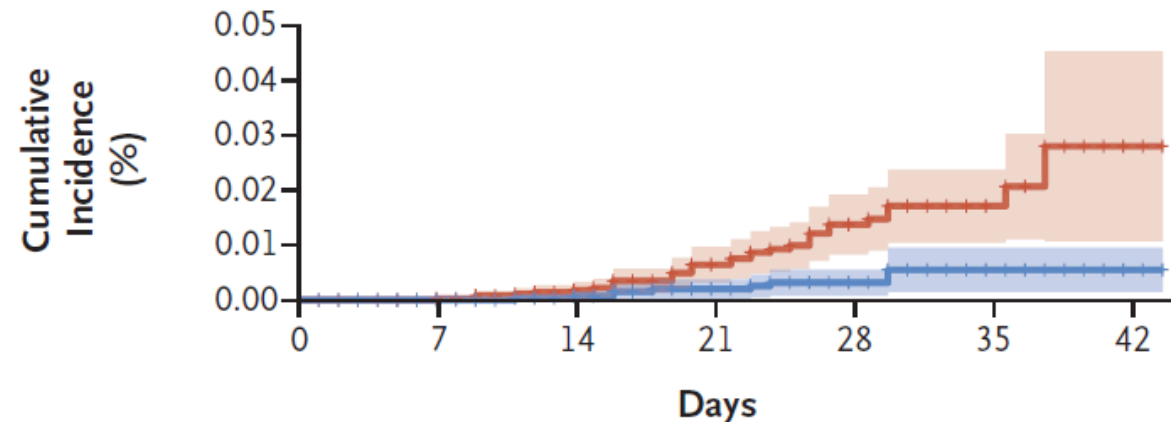
No. at Risk

| | | | | | | | |
|--------------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|------|
| Unvaccinated | 596,618 | 413,052 | 261,625 | 186,553 | 107,209 | 37,164 | 4132 |
| Vaccinated | 596,618 | 413,527 | 262,180 | 187,702 | 108,529 | 38,029 | 4262 |

Cumulative No. of Events

| | | | | | | | |
|--------------|---|------|------|------|------|------|------|
| Unvaccinated | 0 | 2362 | 3971 | 5104 | 5775 | 6053 | 6100 |
| Vaccinated | 0 | 1965 | 3533 | 4124 | 4405 | 4456 | 4460 |

E Death Due to Covid-19



No. at Risk

| | | | | | | | |
|--------------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|------|
| Unvaccinated | 596,618 | 414,909 | 264,479 | 189,950 | 110,008 | 38,510 | 4316 |
| Vaccinated | 596,618 | 414,938 | 264,538 | 190,032 | 110,101 | 38,575 | 4322 |

Cumulative No. of Events

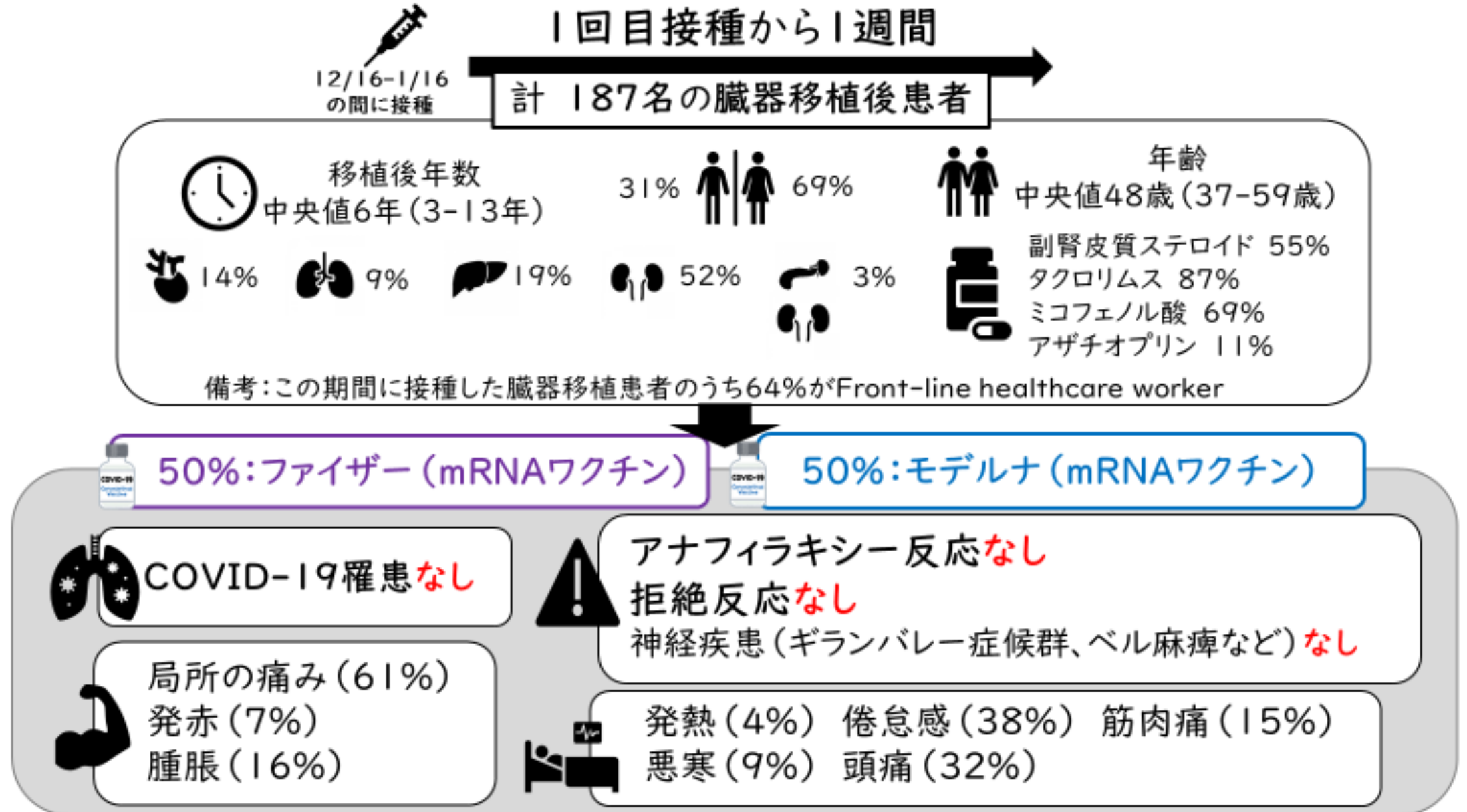
| | | | | | | | |
|--------------|---|---|---|----|----|----|----|
| Unvaccinated | 0 | 1 | 6 | 16 | 27 | 30 | 32 |
| Vaccinated | 0 | 0 | 2 | 5 | 7 | 9 | 9 |

N Engl J Med. 2021 Feb 24: Epub ahead of print.

ファイザー社 mRNAワクチンは、発症に関しても、重症化に関しても、効果がみられることが示された。

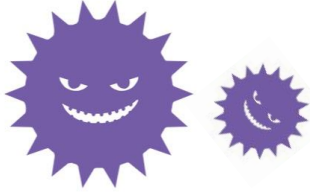
COVID-19ワクチン1回目接種後の臓器移植患者の経過

ジョンズ・ホプキンス大学 Boyarsky BJ et al. Transplantation. 2021 Feb 4. Epub ahead of print



COVID-19ワクチン1回目接種後の臓器移植患者の経過 Ver.2

ジョンズ・ホプキンス大学 Boyarsky BJ et al. JAMA. 2021 Mar 15. Epub ahead of print.



ワクチンの効果はどうやって評価？

SARS-CoV-2 スパイク蛋白に対する抗体の測定



SIドメインに対する抗体
(TAPII blood collection deviceで
採取した血液検体の場合)



Receptor-bindingドメイン
に対する抗体 (通常の静脈採血
の血液検体の場合)

ワクチン接種後患者に対する調査の概要

2020年12月16日-2021年2月5日までに1回目の
ワクチン接種が実施された臓器移植後患者436名に対
し、接種後14-21日の間に血液検査を実施した。
血液検査は、在宅でTAPII blood collection
deviceで、もしくは通常通り静脈採血で実施した。



血液検査の結果の概要 1回目接種20日後で436名のうち76名(17.4%)から抗体が検出された

ファイザー社:モデルナ社 = 52% vs 48%

移植臓器:心臓(66名)、肺(50名)、肝臓(78名)、腎臓(219名)、膵臓(5名)、その他(14名)

年齢:55.9歳(41.3-67.4歳) 移植後期間:6.2年(2.7-12.7年) 女性:61%

代謝拮抗薬を内服している患者は抗体が産生されにくかった 高齢の移植者は抗体が産生されにくかった

ワクチン接種後早期に関しては、モデルナ社のmRNAワクチンの方が抗体が産生されやすかった

➡ 1回目ワクチン接種後も**感染予防の継続が重要**なことが示唆された ワクチン接種後の免疫応答の更なる知見が望まれる

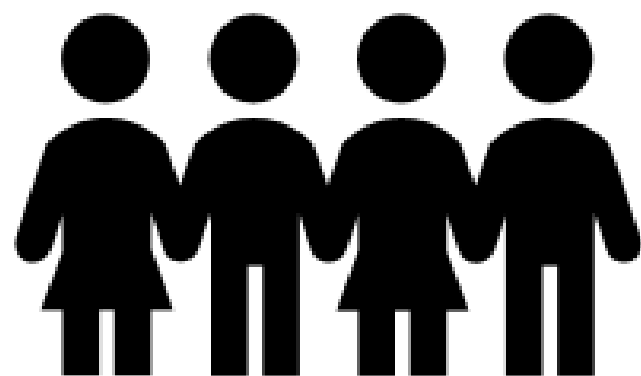
世界の移植関連学会の動向は？

- 免疫抑制剤服用下でのワクチンは効果が乏しいことが多い。ワクチンを接種しても、引き続きマスクを着用し、密を避ける行動をとるべきである (T) (A) (C) (I)
- 臓器移植患者はCOVID-19ワクチン接種が優先されるべきである (T) (A) (C) (I)
- 臓器移植患者がCOVID-19を発症した場合の予後は不良で、予防が重要であることから、ワクチン接種を推奨する (T) (A) (C) (I)
- たとえ以前にCOVID-19を発症した、あるいはSARS-CoV-2に対する抗体を保有していたとしても、抗体がどれだけ維持するかわからないことから接種を推奨する (T) (A) (C)
- 効果判定に、一般的に測定されているSARS-CoV-2抗体検査実施はお勧めしない (A)

- 移植を待機している患者もワクチンを接種することを推奨する（移植2週間前に接種が完了していることが望ましい）（T）（A）（C）（I）
（ただし、移植後に抗体が維持されているかは明らかではない）（T）
他のワクチンとは2週間以上間隔をあけることを推奨する（T）
- 小児に対するワクチン接種は現時点で承認されていないが、承認され次第推奨する（C）
- 移植患者の家族も、早期にワクチン接種を検討するべきである（T）
- アナフィラキシー反応の懸念があることから、ワクチン接種後15~30分は観察を要する（A）
- エキスパートオピニオンではmRNAワクチンが拒絶反応を惹起する可能性は低いとされているが、注意深く経過を観察することが望ましい（A）
- 臓器移植患者がいつCOVID-19ワクチンを接種すべきかは不明である
移植後1か月以内のワクチン接種は推奨しない（T）（A）（C）（I）
- サイモグロブリン、リツキシマブを投与している場合は、ワクチン接種は3-6か月程度延期する（A）（C）（I）

諸学会の指針を要約すると

- ✓ 臓器移植患者はCOVID-19に罹患すると重症化しやすく、死亡率も高い
- ✓ 感染経路不明、家族内感染など感染予防をどれだけしても防ぎきれないこともある
- ✓ そのための生き残りのワクチンで、優先してもらってでも打つべきである
- ✓ しかし免疫抑制剤を服用しているため、どこまで有効な抗体や免疫反応がおこるか不明、有効期間も(そもそも100日ぐらいしか観察していない)不明
- ✓ もしかしたら、有害事象(拒絶)がみられる可能性は否定はできない
(新型インフルエンザワクチンで拒絶反応が起こった事例の経験から)
- ✓ これらを鑑みても、ワクチンを接種し、引き続き感染予防をする



ワクチンはどう
したらいいで
しょう？

移植患者は打っていいんですか？

アナフィラキシーは大丈夫ですか？

移植施設で打ってもらえるんですか？

成人臓器移植 予防接種 ガイドライン

2018
年版

編集：日本移植学会 成人臓器移植予防接種ガイドライン策定委員会



ワクチン接種も最も重要な理由は、ワクチンにより防ぐことができる感染症から臓器移植患者を守ることであるが、同時に、臓器移植患者が感染症のリザーバーとなることを防ぐという公衆衛生上の観点からも重要である。免疫抑制状態では、健常人に比べて排菌（ウイルス）量は多く、排菌（ウイルス）期間は長い。

**“罹らない・人にうつさない”ためのワクチン
施設内で気持ちを一つに!**

COVID-19関連情報 <医療者向け>

▶一般の方はこちらをクリックしてください

コロナウイルスワクチンを接種された、アメリカで移植医療に携わる日本人医師達からの、日本の移植患者および医療従事者へのエールです☆ **NEW**



ぜひ皆さまもお写真のご協力をお願いします!