

氏名	酒井 昭 嘉
学位の種類	博士(医療科学)
学位記番号	甲第 32 号
学位授与の日付	2023年3月12日
学位論文題名	The Trajectory of COVID-19 Vaccine Antibody Titers Over Time and the Association of Mycophenolate Mofetil in Solid Organ Transplant Recipients 「固形臓器移植レシピエントにおける COVID-19 ワクチン抗体価の推移とミコフェノール酸モフェチルの関連性」
指導教員	教授 齋藤 邦 明
論文審査委員	主査 教授 秋 山 秀 彦
	副査 教授 成 瀬 寛 之
	教授 長 尾 静 子

### 論文内容の要旨

#### 【目的】

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2(SARS-CoV-2)によって引き起こされるコロナウイルス病2019(COVID-19)は世界的に広がり、世界保健機関(WHO)は2020年3月11日にパンデミックを宣言した。SARS-CoV-2に対するワクチン接種は、世界的なCOVID-19パンデミックを制御するために不可欠なツールである。COVID-19に対する日本で承認された最初のワクチンは、BNT162b2(Pfizer / BioNTech)ワクチンである。BNT162b2の2回接種により、COVID-19の95%を予防できると報告されている。SARS-CoV-2ワクチン接種の有効性は、S受容体結合ドメイン(RBD)に対するIgG抗体を測定することで評価できる。

固形臓器移植レシピエント(SOT)は移植された臓器の拒絶反応を防ぐために継続的な免疫抑制剤を必要としている。SARS-CoV-2ワクチンは、SOTにおいても安全かつ有効性が期待できる。しかし、SOTにSARS-CoV-2ワクチンを2回接種した後の長期の血清学的追跡調査を行った研究は、ほとんど報告されていない。

本研究では、SARS-CoV-2ワクチンを2回接種したSOTについて、単一施設の前向き観察研究を行った。

#### 【対象および方法】

松波総合病院において免疫抑制療法を受けている78人のSOTに対し、2021年7月から2022年4月まで実施した。SOTをミコフェノール酸モフェチル(MMF)投与なし群36人(46%)、MMF継続投与群19人(24%)、MMF投与離脱群23人(29%)の3つのグループに分け、SARS-CoV-2ワクチン2回接種後のRBD-IgG抗体価の測定、免疫抑制剤の種類、MMF血中濃度、およびCD4(+)細胞数、CD8(+)細胞数、T細胞数とB細胞数の関連を検討した。

#### 【結果】

SARS-CoV-2ワクチン2回接種により全体としては64/78人(82.0%)がRBD-IgG抗体を獲得した。MMF投与なし群では35/36人(97.2%)、MMF継続投与群では15/19人(78.9%)、MMF投与離脱群では14/23人(60.8%)が抗体を獲得していた。

RBD-IgG抗体価とMMF血中濃度の関係において、MMF血中濃度が高いSOTの方がRBD-IgG抗体価が低くなる逆線形関係が示された。

MMF投与離脱群のうち5人のSOTにおいてMMF投与を中止した後に、追加のワクチン接種なしで抗体の陽転化が認められた。また、MMF投与中止によりRBD-IgG抗体価が一時的に上昇するSOTが認められた。SARS-CoV-2ワクチン2回接種後のRBD-IgG抗体価は、MMF投与なし群がMMFを投与している群より高い抗体価を獲得していたが、すべてのSOTにおいて時間の経過とともに抗体価の低下が認められた。

MMF投与中止によりCD4(+)細胞数、CD8(+)細胞数、T細胞数に有意な変化は認められなかったが、B細胞数は有意に増加していた。

#### 【考察】

SOTは移植片拒絶反応を防ぐために免疫抑制剤の継続的投与が必要であるため、COVID-19のリスクが高くなっている。これは投与されている免疫抑制剤がSARS-CoV-2ワクチンの反応を阻害している可能性があるためである。

特にMMFを投与しているSOTにおいては、SARS-CoV-2ワクチン2回接種後の抗体反応が弱く、SOTのRBD-IgG抗体価を高めるためには、SARS-CoV-2ワクチン接種時にMMF投与量の減少、または他の免疫抑制剤への変更が有効である。ただし、移植片拒絶反応などの合併症を避けるため、綿密なモニタリングを行う必要がある。

#### 【結論】

以上の結果より、MMFを投与しているSOTにおいては、MMFの減量もしくは中止がRBD-IgG抗体価を上昇させ、SARS-CoV-2ワクチン接種の有効性を高めることが示唆された。

### 論文審査結果の要旨

本研究は、SARS-CoV-2ワクチンを2回接種した固形臓器移植レシピエント(SOT)について、単一施設での前向き観察研究の報告であった。患者対象として、免疫抑制薬であるミコフェノール酸モフェチル(MMF)の投与なし群、投与群、中止群の3群であった。SOTでは移植片拒絶反応を防ぐためにMMFが投与されるが、SARS-CoV-2ワクチン反応の阻害が認められた。しかし、MMF投与SOTでは、MMFの減量または中止により、SARS-CoV-2ワクチン反応の有用性を高めることが報告された。本研究は現在のコロナ感染拡大状況下の移植医療において、大変に重要な臨床研究であり、学位論文として認められる論文である。