

学位論文の要旨

SARS-CoV-2 spike protein antibody titers after SARS-CoV-2 mRNA vaccination among patients undergoing hemodialysis in Japan

(日本人の血液透析患者における SARS-CoV-2 mRNA ワクチン接種後の  
抗 SARS-CoV-2 スパイクタンパク質抗体価に関する検討)

September, 2023

(2023 年 9 月)

Daisuke Kanai

金井 大輔

Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻 病態制御内科学

( Doctoral Supervisor : Kouichi Tamura, Professor )

( 指導教員 : 田村 功一 教授 )

## 学位論文の要旨

# SARS-CoV-2 spike protein antibody titers after SARS-CoV-2 mRNA vaccination among patients undergoing hemodialysis in Japan

(日本人の血液透析患者における SARS-CoV-2 mRNA ワクチン接種後の  
抗 SARS-CoV-2 スパイクタンパク質抗体価に関する検討)

主論文 <https://link.springer.com/article/10.1007/s10157-022-02243-8>

副論文 <https://link.springer.com/article/10.1007/s10157-023-02342-0>

### 1. 序論

新型コロナウイルス感染症 (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) は、2020 年 1 月以降、公衆衛生上の脅威となった。血液透析患者は COVID-19 で重症化しやすく死亡率が高い (Chung et al., 2021; De Meester et al., 2021) が、SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) mRNA ワクチンの接種により重症化率と死亡率の低下が示されている (El Karoui et al., 2022; Sibbel et al., 2022)。但し、透析患者では外来抗原に対する免疫応答が脆弱であり (Mastalerz-Migas et al., 2013)、季節性インフルエンザワクチンや B 型肝炎ワクチン接種後の抗体陽性化率が低い (Betjes, 2013; Kato et al., 2008) と COVID-19 流行以前から指摘されている。SARS-CoV-2 mRNA ワクチン接種後の抗 SARS-CoV-2 スパイクタンパク質抗体 (以下、抗スパイクタンパク質抗体) 価に関して、イスラエルや欧米の透析患者を対象とした研究が報告されている (Berar-Yanay et al., 2021; Boedecker-Lips et al., 2022; Einbinder et al., 2022; Grupper et al., 2021; Van Praet et al., 2021; Yanay et al., 2021)。

しかし、日本を含む東アジアにおいては、血液透析患者における mRNA ワクチン接種後の抗スパイクタンパク質抗体価の長期的な推移や抗体価の減衰速度に関する報告はない。そこで、我々は、日本人の血液透析患者と医療従事者における SARS-CoV-2 mRNA ワクチン接種後の抗スパイクタンパク質抗体価の推移や減衰速度を比較・検討する目的で、多施設

共同後ろ向きコホート研究を実施した。

## 2. 実験材料と方法

透析医療機関 5 施設で多施設共同後ろ向き研究を実施した。患者カルテや健康管理記録情報から対象者背景情報、BNT162b2 (ファイザー社 コミナティ®) ワクチン接種日、抗スパイクタンパク質抗体価、血液検査データ (血液透析患者のみ) を収集した。研究対象者として血液透析患者群 (HD 群) と医療従事者群 (HCW 群) を解析対象とした。主要評価項目として、ワクチン接種後の抗スパイクタンパク質抗体価、及び抗スパイクタンパク質抗体価の減衰速度を、HD 群と HCW 群で比較・検討した。本研究はヘルシンキ宣言に即して施行され、公立大学法人横浜市立大学臨床研究審査委員会で承認を受けた (承認番号: F220200037)。

## 3. 結果

ワクチン 2 回目接種 1 ヶ月後の抗スパイクタンパク質抗体価 (平均 (95%信頼区間), AU/mL) は HD 群で 2617.1 (1296.7, 5240.8) に対して HCW 群で 7285.4 (4403.9, 11000.0) であり、6 ヶ月後の抗体価は HD 群で 353.4 (178.4, 656.3) に対して HCW 群で 812.0 (498.3, 1342.7) であった。多変量解析 (年齢・性別・BMI で調整) にて群間差を検討したところ、1 ヶ月・6 ヶ月後共に HD 群で有意に低値であった。

3 回目接種 1 ヶ月後の抗体価 (平均 (95%信頼区間), Log AU/mL) は両群間で有意差を認めなかった (HD 群 9.94 (9.82, 10.10), HCW 群 9.81 (9.66, 9.96),  $P = 0.32$ )。4 回目接種後の抗体価上昇比 (4 回目接種 1 ヶ月後の抗体価 (Log AU/ml) / 3 回目接種 1 ヶ月後の抗体価 (Log AU/ml) 比) は 3 回目接種後の抗体価上昇比と比べて、両群共に有意に低値であった (HD 群 1.04 vs. 1.29,  $P < 0.001$ ; HCW 群 1.00 vs. 1.12,  $P < 0.001$ )。抗体価の減衰速度に関しては、両群間で明らかな差を認めなかったが、両群共に 3 回目接種後の方が 2 回目接種後に比べて有意に低値であった。

## 4. 考察

海外からの報告では、2 回目ワクチン接種後の抗スパイクタンパク質抗体価のピーク値に関して、血液透析患者は健常者の 1/9 から 1/3 の値とされる (Angel-Korman et al., 2022; Danthu et al., 2021; Grupper et al., 2021; Yanay et al., 2021)。血液透析患者は 2 回目ワクチン接種からおよそ 1 ヶ月後に抗体価がピークに達するとされる (Attias et al., 2021; Carr et al., 2021)。我々の検討では、2 回目ワクチン接種 1 ヶ月後の抗スパイクタンパク質抗体価は、HD 群では HCW 群の約 1/3 であった。HD 群の 2 回目ワクチン接種 6 ヶ月後の抗体価は 1 ヶ月後の約 1/7 に減衰しており、HCW 群に比べて有意に低値であった。興味深いことに 3 回目接種 1 ヶ月後の抗体価は、両群間で有意差を認めなかった。イスラエルの血液透

析患者と高齢者（非透析患者）において 4 回目接種後の抗スパイクタンパク質抗体価の上昇率は 3 回目接種後に比べて鈍化する可能性が報告されている (Eliakim-Raz et al., 2022; Regev-Yochay et al., 2022). 我々の検討でも両群共に 4 回目接種後は 3 回目接種後に比べて抗体価の上昇比が有意に低下しており, 同一ワクチンの繰り返し接種に対する液性免疫応答の上限 (天井) の存在が示唆された. また, 抗体価の減衰速度は 2 回目接種後に比べて 3 回目接種後に有意に低下しており, 4 回目以降のワクチン接種の間隔は 3 回目以前よりも延長できる可能性がある.

## 引用文献

Angel-Korman, A., E. Peres, G. Bryk, Y. Lustig, V. Indenbaum, S. Amit, V. Rappoport, Z. Katzir, Y. Yagil, N. L. Iaina, A. Leiba, and T. Brosh-Nissimov. (2022), Diminished and waning immunity to COVID-19 vaccination among hemodialysis patients in Israel: the case for a third vaccine dose, *Clin Kidney J*, 15: 226-34.

Berar-Yanay, N., S. Freiman, M. Shapira, A. Saffoury, A. Elemy, M. Hamze, M. Elhaj, M. Zaher, L. Matanis, and Z. A. Armaly. (2021), Waning Humoral Response 3 to 6 Months after Vaccination with the SARS-COV-2 BNT162b2 mRNA Vaccine in Dialysis Patients, *J Clin Med*, 11.

Betjes, M. G. (2013), Immune cell dysfunction and inflammation in end-stage renal disease, *Nat Rev Nephrol*, 9: 255-65.

Boedecker-Lips, S. C., A. Lautem, S. Runkel, P. Klimpke, D. Kraus, P. Keil, S. Holtz, V. Tomalla, P. Marczynski, C. B. Boedecker, P. R. Galle, M. Koch, and J. Weinmann-Menke. (2022), Six-Month Follow-Up after Vaccination with BNT162b2: SARS-CoV-2 Antigen-Specific Cellular and Humoral Immune Responses in Hemodialysis Patients and Kidney Transplant Recipients, *Pathogens*, 11.

Carr, E. J., A. Kronbichler, M. Graham-Brown, G. Abra, C. Argyropoulos, L. Harper, E. V. Lerma, R. S. Suri, J. Topf, M. Willicombe, and S. Hiremath. (2021), Review of Early Immune Response to SARS-CoV-2 Vaccination Among Patients With CKD, *Kidney Int Rep*, 6: 2292-304.

Chung, E. Y. M., S. C. Palmer, P. Natale, A. Krishnan, T. E. Cooper, V. M. Saglimbene, M. Ruospo, E. Au, S. Jayanti, A. Liang, D. J. Jie Deng, J. Chui, G. Y. Higgins, A. Tong, G. Wong, A. Teixeira-Pinto, E. M. Hodson, J. C. Craig, and G. F. M. Strippoli. (2021), Incidence and Outcomes of COVID-19 in People With CKD: A Systematic Review and Meta-analysis, *Am J Kidney Dis*, 78: 804-15.

Danthu, C., S. Hantz, A. Dahlem, M. Duval, B. Ba, M. Guibbert, Z. El Ouafi, S. Ponsard, I. Berrahal, J. M. Achard, F. Bocquentin, V. Allot, J. P. Rerolle, S. Alain, and F. Touré. (2021), Humoral Response after SARS-CoV-2 mRNA Vaccination in a Cohort of Hemodialysis Patients and Kidney Transplant Recipients, *J Am Soc Nephrol*, 32: 2153-58.

De Meester, J., D. De Bacquer, M. Naesens, B. Meijers, M. M. Couttenye, and A. S. De Vriese. (2021), Incidence, Characteristics, and Outcome of COVID-19 in Adults on Kidney Replacement Therapy: A Regionwide Registry Study, *J Am Soc Nephrol*, 32: 385-96.

Einbinder, Y., J. Perl, N. Nacasch, A. Bnaya, L. Shavit, D. Erez, M. Shashar, T. Halperin, A. Grupper, S. Benchetrit, O. Wand, and K. Cohen-Hagai. (2022), Humoral Response and SARS-CoV-2 Infection Risk following the Third and Fourth Doses of the BNT162b2 Vaccine in Dialysis Patients, *Am J Nephrol*, 53: 586-90.

El Karoui, K., M. Hourmant, C. Ayav, F. Glowacki, C. Couchoud, and N. Lapidus. (2022), Vaccination and COVID-19 Dynamics in Dialysis Patients, *Clin J Am Soc Nephrol*, 17: 395-402.

Eliakim-Raz, N., A. Stemmer, N. Ghantous, A. Ness, M. Awwad, Y. Leibovici-Weisman, and S. M. Stemmer. (2022), Antibody Titers After a Third and Fourth SARS-CoV-2 BNT162b2 Vaccine Dose in Older Adults, *JAMA Netw Open*, 5: e2223090.

Grupper, A., N. Sharon, T. Finn, R. Cohen, M. Israel, A. Agbaria, Y. Rechavi, I. F. Schwartz, D. Schwartz, Y. Lellouch, and M. Shashar. (2021), Humoral Response to the Pfizer BNT162b2 Vaccine in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis, *Clin J Am Soc Nephrol*, 16: 1037-42.

Kato, S., M. Chmielewski, H. Honda, R. Pecoits-Filho, S. Matsuo, Y. Yuzawa, A. Tranaeus, P. Stenvinkel, and B. Lindholm. (2008), Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease, *Clin J Am Soc Nephrol*, 3: 1526-33.

Mastalerz-Migas, A., E. Gwiazda, and L. B. Brydak. (2013), Effectiveness of influenza vaccine in patients on hemodialysis--a review, *Med Sci Monit*, 19: 1013-8.

Regev-Yochay, G., T. Gonen, M. Gilboa, M. Mandelboim, V. Indenbaum, S. Amit, L. Meltzer, K. Asraf, C. Cohen, R. Fluss, A. Biber, I. Nemet, L. Kliker, G. Joseph, R. Doolman, E. Mendelson, L. S. Freedman, D. Harats, Y. Kreiss, and Y. Lustig. (2022), Efficacy of a Fourth Dose of Covid-19 mRNA Vaccine against Omicron, *N Engl J Med*, 386: 1377-80.

Sibbel, S., K. McKeon, J. Luo, K. Wendt, A. G. Walker, T. Kelley, R. Lazar, M. L. Zywno, J. J. Connaire, F. Tentori, A. Young, and S. M. Brunelli. (2022), Real-World Effectiveness and

Immunogenicity of BNT162b2 and mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccines in Patients on Hemodialysis, *J Am Soc Nephrol*, 33: 49-57.

Van Praet, J., M. Reynders, D. De Bacquer, L. Viaene, M. K. Schoutteten, R. Caluwé, P. Doubel, L. Heylen, A. V. De Bel, B. Van Vlem, D. Steensels, and A. S. De Vriese. (2021), Predictors and Dynamics of the Humoral and Cellular Immune Response to SARS-CoV-2 mRNA Vaccines in Hemodialysis Patients: A Multicenter Observational Study, *J Am Soc Nephrol*, 32: 3208-20.

Yanay, N. B., S. Freiman, M. Shapira, S. Wishahi, M. Hamze, M. Elhaj, M. Zaher, and Z. Armaly. (2021), Experience with SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA vaccine in dialysis patients, *Kidney Int*, 99: 1496-98.

## 論文目録

### I 主論文

SARS-CoV-2 spike protein antibody titers 6 months after SARS-CoV-2 mRNA vaccination among patients undergoing hemodialysis in Japan

Kanai, D., Wakui, H., Haze, T., Azushima, K., Kinguchi, S., Tsukamoto, S., Kanaoka, T., Urate, S., Toya, Y., Hirawa, N., Kato, H., Watanabe, F., Hanaoka, K., Hanaoka, M., Mitsuhashi, H., Yamaguchi, S., Ohnishi, T., Tamura, K.:

雑誌名 : Clinical and Experimental Nephrology vol.26, issue 10, page 988-996, 2022.

### II 副論文

Blunted humoral immune response to the fourth dose of BNT162b2 COVID-19 vaccine in patients undergoing hemodialysis

Kanai, D., Wakui, H., Hanaoka, M., Haze, T., Azushima, K., Shinoda, S., Tsukamoto, S., Taguchi, S., Kinguchi, S., Kanaoka, T., Toya, Y., Hirawa, N., Kato, H., Watanabe, F., Hanaoka, K., Mitsuhashi, H., Yamaguchi, S., Ohnishi, T., Tamura, K.:

雑誌名 : Clinical and Experimental Nephrology, 2023. Online ahead of print.

### III 参考論文

Improved Immune Response to the Third COVID-19 mRNA Vaccine Dose in Hemodialysis Patients

Kanai, D., Wakui, H., Haze, T., Azushima, K., Kinguchi, S., Kanaoka, T., Toya, Y., Hirawa, N., Kato, H., Uneda, K., Watanabe, F., Hanaoka, K., Hanaoka, M., Mitsuhashi, H., Yamaguchi, S., Ohnishi, T., Tamura, K.:

雑誌名 : Kidney International Reports vol.7, issue 12, page 2718-2721, 2022.