

日本移植学会 新型コロナウイルスワクチンに関する提言（第2版）

2021年7月17日

1. はじめに

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の感染拡大は未だ収束の兆しを見せていない。日本移植学会 COVID-19 移植患者症例登録によると、登録を開始した2020年4月16日から12月28日までの約8ヵ月間に登録されたのは57名にとどまっていた。我々は、臓器移植患者と臓器移植に関わる医療従事者の感染対策の意識の高さによるものと分析していたが、その後、2021年5月31日までの約5ヵ月間で新たに101名が登録され、158名中11例（7.0%）が亡くなっていることが明らかとなった。

(<https://square.umin.ac.jp/jst-covid-19/images/20210531covid-19cases.pdf>)。これは一般人 COVID-19 患者の1.8%という死亡率の約4倍にあたる。この状況を打開するためには次の一手が必要である。

感染予防と治療のための新たな戦略が求められている中、我が国でも国を挙げて新型コロナウイルスワクチン（以下、COVID-19 ワクチン）接種が進んでいる。高齢者優先の次に基礎疾患のある者優先と言われていたが、完全に置き去りにされている状況がある。この中で、接種をするかどうかは、一人一人がワクチン接種による利益とリスクを正しく評価し、自分で判断することが原則である。このためには、正しい情報と正しい考え方が必要不可欠であり、日本移植学会は、2021年2月4日に「COVID-19 ワクチンに関する提言（第1版）」を配信した。臓器移植に関わる医療従事者が、臓器移植患者・待機患者およびその家族の不安に寄り添いながら正しい判断ができるための支援をする際に必要なワクチン接種についての基本的な考え方と臓器移植患者に関する他国の状況等について最新の情報を提示したとともに、医療従事者が臓器移植患者・待機患者およびその家族を支援する際に参考としていただくための資料を作成した。

今回、新たな知見を加えて改訂した「第2版」を配信し、移植患者と移植医療者に向けた「新型コロナウイルスワクチン接種 Q&A（移植者用）」「新型コロナウイルスワクチン接種 Q&A（医療者用）」を作成し、同時に配信する。

なお、この提言は COVID-19 ワクチン接種の国内外の状況や知見の集積に応じて適時更新する。

2. 現在日本で供給が予定されている COVID-19 ワクチンとその機序と有効性・有害事象

開発／製造	種類	投与回数	間隔	保存方法	有効率	投与方法
BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer	mRNA	2回	21日	-70°C(フリーズドライ)	95%	IM
Moderna/NIAID	mRNA	2回	28日	-20°C(6か月) 2-8°C(30日)	94.1%	IM
University of Oxford/ AstraZeneca	Non-replicating viral vector	2回	28日	2-8°C	1回目:90.0% 2回目:62.1%	IM

注）有効率とは、COVID-19 ワクチン非接種群の発症率よりも接種群の発症率の方が約 90% 少なかったということを指す。この有効率はインフルエンザワクチンなどと比較して非常に高い。

ファイザーとモデルナのワクチン接種における実社会での有効性を米国 CDC が発表しており、2 回接種 14 日以後で発症者が 90% 減少、65 歳以上の COVID-19 による入院率が 94% 減少、医療従事者の発症率が 2 回接種 7 日以後で 94% 減少した。ファイザーのワクチンでは、イスラエルで接種群と対照群それぞれ 59 万人を対象とした大規模な比較研究が行われ、接種群では 2 回接種 7 日以後の発症が 94%、入院率が 87%、重症化率が 92% 減少、また 1 回接種後 14～20 日の期間でも、発症 54%、入院率 74%、重症化率 62% の有効率がみられた。

変異株についての COVID-19 ワクチンの効果に関しては、変異したスパイクタンパク質を発現させたウイルス様粒子（virus-like particle, VLP）を用いた中和抗体測定系で、国内のファイザーワクチン接種後 105 人の血清中の中和抗体活性を測定した報告では、従来株で 99.0%、イギリス型で 94.3%、南アフリカ型で 89.5%、ブラジル型で 94.3%、R.1 で 97.1%、インド型（B.1.617.1）で 97.1% の被接種者にレベルの違いはあるが中和活性が確認され、変異株に対しても一定のレベルの中和活性は維持されることが示唆されている（文献 1）。

mRNA ワクチンの機序

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（文献 2）。生ワクチンではないため COVID-19 に感染することはない。

Non-replicated virus vector ワクチンの機序

ベクター（運び屋）としてのウイルスに特定の遺伝子を組み込み人体に投与するもので、ウイルス自体は複製されず人体内で増殖できない。mRNA ワクチンと同様に、ヒトの細胞内でスパイク蛋白が合成され、免疫応答が起こる（文献 3）。生ワクチンではないため COVID-19 に感染することはない。

臨床試験における有害事象

（一般社団法人日本感染症学会 ワクチン委員会 COVID-19 ワクチンに関する提言（第 3 版））https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/2106_covid-19_3.pdf（文献 1）

➤ 主な COVID-19 ワクチン接種後副反応と 1 回目接種後と 2 回目接種後の副反応の頻度の比較

（添付資料 1：文献 4 の表 3 と表 4 と主な副反応をグラフに改変したもの）

- 局所反応：疼痛（70～80%）、発赤、腫脹（10%未満）

- 全身反応：38 度以上の発熱（mRNA ワクチン 2 回目接種後に 10~17%）、倦怠感、頭痛、寒気、筋肉痛など
- その他の有害事象
 - ファイザーのワクチン接種後に心筋炎の症例が報告されており、接種後 1 日から数日後に胸痛や胸部違和感などの症状で発症し、心電図異常やトロポニンの上昇が確認されているが、軽症例がほとんどである。
 - アストラゼネカのワクチン接種後に血小板減少を伴う血栓塞栓性イベントが報告されており、ワクチンとの関連が示唆されている。なお、mRNA ワクチンでは血栓塞栓症との関連性は指摘されていない。

- mRNA ワクチン 2 回目接種後に、疼痛、腫脹、発熱、倦怠感等の副反応が出現する可能性が高くなる傾向がある。
- 多くは接種後 1～2 日で改善する
- 頻度は異なるが、副反応の種類は他のワクチンと大差はない

* 移植医療に従事する医療者は上記の 日本感染症学会 ワクチン委員会 COVID-19 ワクチンに関する提言 第 3 版を熟読すること

* 重篤な有害事象は接種群と対象群で有意差なし

* 発熱・頭痛等にアセトアミノフェンやロキソプロフェンの NSAIDs を用いても COVID-19 ワクチンの効果には影響しない（薬剤アレルギーに注意）

3. 新型コロナウイルスワクチン接種の考え方

COVID-19 ワクチンも他の薬剤と同様にリスクがゼロという訳ではなく、利益とリスクを正しく評価して接種するかどうかを判断することが重要である。

COVID-19 ワクチンは現時点では 12 歳未満の小児には接種できないため、家族がワクチン接種を受けることにより小児を守ることとする。

臓器移植医療を中断させないために、移植医療従事者の COVID-19 ワクチン接種は必須である。

4. 他学会の指針・提言

国際移植学会（T）、アメリカ移植学会（A）、カナダ移植学会（C）、国際心肺移植学会（I）、アメリカ移植外科学会（S）の提言の内容を下記のように要約する。

- 免疫抑制剤服用下での COVID-19 ワクチンは効果が乏しいことが多い。COVID-19 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、COVID-19 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) (COVID-19 診断から 90 日以上、また症状が消失するまで COVID-19 ワクチン投与を延期することが望ましい) (A) (C)
- 移植を待機している患者も COVID-19 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)
- 移植患者の家族も、早期に COVID-19 ワクチン接種を検討すべきである (T)
- アナフィラキシー反応の懸念があることから、COVID-19 ワクチン接種後 15~30 分は観察を要する (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 COVID-19 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、COVID-19 ワクチン接種は 3-6 か月程度延期する (A) (C) (I)

(T) : TTS (国際移植学会) Guidance on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) for Transplant Clinicians (updated on 5th January 2021) (文献 4)

(A) : American Society of transplantation (アメリカ移植学会) COVID-19 Vaccine FAQ Sheet (updated on 24th December 2020) (文献 5)

(C) : Canadian society of transplantation (カナダ移植学会) National Transplant Consensus Guidance on COVID-19 Vaccine (updated on 18th December 2020) (文献 6)

(I) : International Society of Heart and Lung Transplantation (国際心肺移植学会) Guidance from the International Society of Heart and Lung Transplantation regarding the SARS CoV-2 pandemic (updated on 4th December 2020) (文献 7)

(S) : American Society of Transplant Surgeons (アメリカ移植外科学会) Transplant Capacity in the COVID-19 Era and Early Vaccine Recommendations (updated on 3rd December 2020) (文献 8)

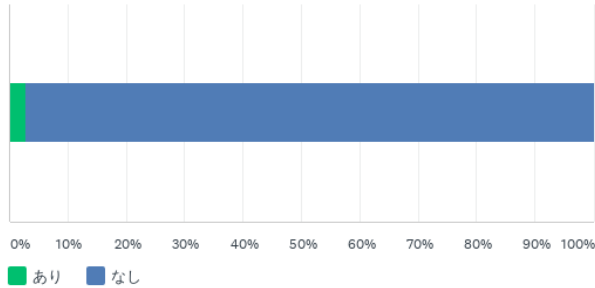
5. 新型コロナウイルスワクチンと拒絶反応について

現在、COVID-19 ワクチン接種と同時期に T リンパ球関連型拒絶液や抗体関連拒絶反応がみられたという症例が報告されているが、COVID-19 ワクチンとの直接の因果関係は証明されていない。mRNA ワクチンは、ワクチンの効果を高めるためのアジュバント機能を有したワクチンではあるが、それによって拒絶反応が惹起されたことを証明するものはない (文献 9)。今後さらなる知見の集積が望まれるが、現時点で COVID-19 ワクチンやアジュバントが移植臓器に拒絶反応を起こすという根拠は得られていない (文献 10)。

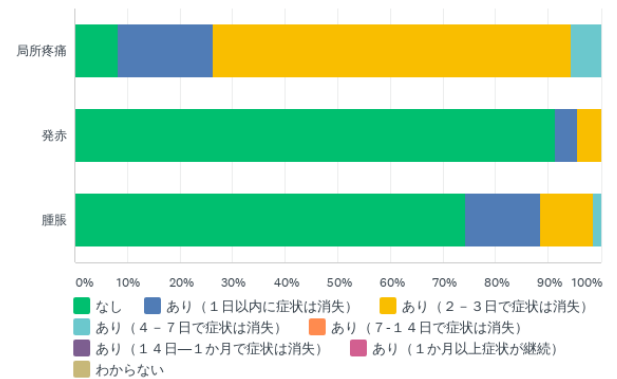
6. 新型コロナウイルスワクチンのレジストリーについて

COVID-19 ワクチンの知見の集積のため、また患者に COVID-19 ワクチン接種を説明する際の情報として、臓器移植に携わる医療者を対象に COVID-19 ワクチン接種後調査を実施した。

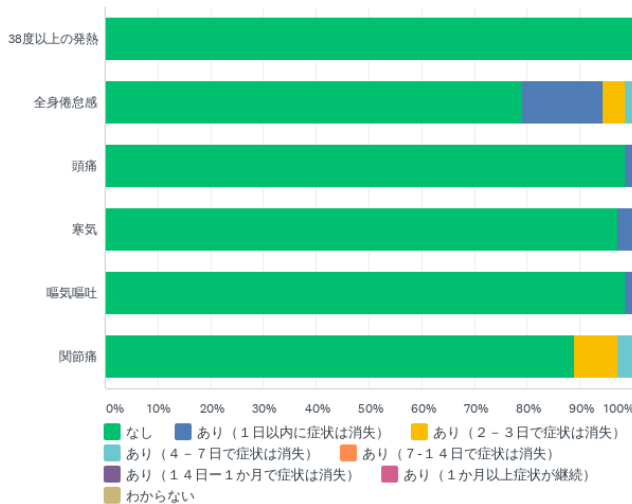
【1 回目接種】



アナフィラキシー反応の有無

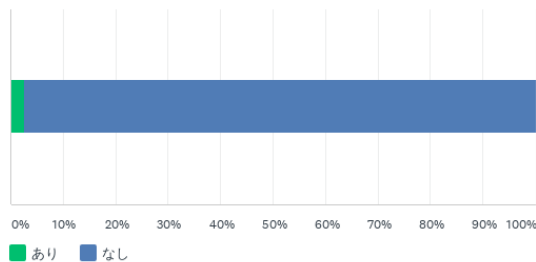


局所反応の有無と経過

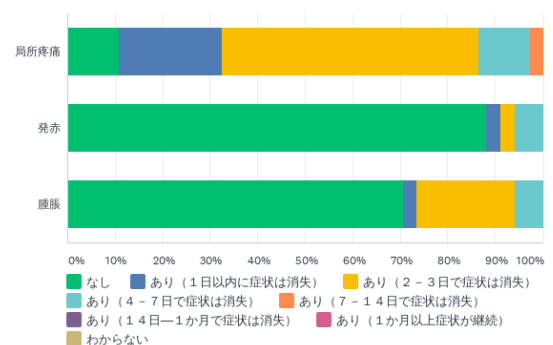


全身症状の有無と経過

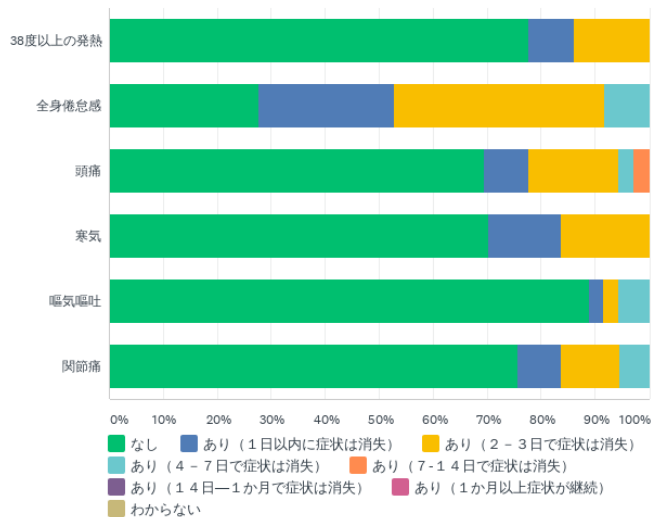
【2 回目接種】



アナフィラキシー反応の有無



局所反応の有無と経過



2回目の接種後の全身倦怠感などの症状がつらく、一般の方への説明は十分に行う必要があると思った、という意見が多かった。

全身反応の有無と経過

7. 最後に

今回の COVID-19 ワクチンはまさに生き残りのためのワクチンである。

COVID-19 が臓器移植後・待機患者の健康面や生活に深刻な影響を与えている現状を鑑みて、それらの患者や家族、そして医療従事者が COVID-19 ワクチンの接種を積極的に検討すべきである。移植患者さんが正しい判断ができるように、まず医療従事者自らが COVID-19 ワクチンを接種し、移植患者さんに助言することが求められる。

しかし、現時点では、臓器移植患者に対する COVID-19 ワクチンの有効性、安全性に関する情報が未だ十分ではないため、さらなる知見とデータの蓄積が重要である。引き続き日本移植学会は、医療者・患者と家族のために情報提供に全力を尽くす。

救急・集中医療の現場で、COVID-19 重症患者のために最大限の防護を行なっているといえども、感染リスクに身をさらしながら体力の限界を超えて診療に身を捧げている医療従事者に敬意を捧げる。重症化リスクの高い臓器移植患者の感染を一人でも少なくすることが彼ら・彼女らの努力に報いる我々移植医療従事者に今できることであることを今一度肝に銘じたい。

また、下記の事項を強調する。

- 臓器移植患者の COVID-19 ワクチン接種を推奨する。また、家族や介護者に対してのワクチン接種も推奨する。
- 移植臓器の拒絶のリスクを避けるために COVID-19 ワクチン接種時も普段通り免疫抑制療法を継続する。
- COVID-19 ワクチン接種の状況にかかわらず、全ての移植患者が手指消毒やマスク着用、ソーシャルディスタンスなどの感染予防策を継続する。

7. 参考文献

- (1) 一般社団法人日本感染症学会 ワクチン委員会 COVID-19 ワクチンに関する提言 (第 3 版) https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/2106_covid-19_3.pdf
- (2) Versteeg L, et al. Enlisting the mRNA Vaccine Platform to Combat Parasitic Infections. *Vaccines (Basel)* 7(4), 2019. doi: 10.3390/vaccines7040122
- (3) Rauch S, et al. New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations. *Front Immunol* 9:1963, 2018. doi: 10.3389/fimmu.2018.01963
- (4) TTS (国際移植学会) Guidance on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) for Transplant Clinicians (updated on 5th January 2021)
- (5) American Society of transplantation COVID-19 Vaccine FAQ Sheet(updated 24 December 2020) <https://www.myast.org/covid-19-vaccine-faq-sheet>
- (6) Canadian society of transplantation National Transplant Consensus Guidance on COVID-19 Vaccine (updated on 18 December 2020) https://www.cst-transplant.ca/_Library/Reference_Documents/National_Transplant_Guidance_on_COVID_vaccine_-_Dec_18_2020_Final_1_.pdf
- (7) International Society of Heart and Lung Transplantation (国際心肺移植学会) Guidance from the International Society of Heart and Lung Transplantation regarding the SARS CoV-2 pandemic (updated on 4 December 2020) https://ishlt.org/ishlt/media/documents/SARS-CoV-2_Guidance-for-Cardiothoracic-Transplant-and-VAD-center.pdf
- (8) <https://asts.org/advocacy/covid-19-resources/asts-covid-19-strike-force/transplant-capacity-in-the-covid-19-era#.YApbaej7SUk>
- (9) Madeleine R. et al. SARS-CoV-2 Vaccines in Kidney Transplant Recipients: Will They Be Safe and Effective and How Will We Know? *JASN* May 2021, 32 (5) 1021-1024
- (10) Danziger-Isakov L , et al. ; AST ID Community of Practice: Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transplant* 33: e13563, 2019 pmid:31002409

資料1. COVID-19 ワクチンの臨床試験における接種後有害事象の頻度

一般社団法人日本感染症学会 ワクチン委員会 COVID-19 ワクチンに関する提言（第3版）より抜粋

表3 COVID-19 ワクチンの臨床試験における1回目接種後の有害事象の頻度^{7, 8, 11)}

ワクチン		ファイザー BNT162B2		モデルナ mRNA-1273		アストラゼネカ CHADOX1		
種類		mRNA		mRNA		ウイルスベクター		
年齢群（歳）		16~55	56~	18~64	65~	18~55	56~69	70~
局所反応	疼痛	83% (14%)	71% (9%)	86.9% (19.1%)	74.0% (12.8%)	61.2%	43.3%	20.4%
	発赤	5% (1%)	5% (1%)	3.0% (0.4%)	2.3% (0.5%)	0%	0%	2.0%
	腫脹	6% (0%)	7% (1%)	6.7% (0.3%)	4.4% (0.5%)	0%	0%	4.1%
全身反応	発熱 $\geq 38^{\circ}\text{C}$	4% (1%)	1% (0%)	0.9% (0.3%)	0.3% (0.2%)	24.5%	0%	0%
	倦怠感	47% (33%)	34% (23%)	38.5% (28.8%)	33.3% (22.7%)	75.5%	50.0%	40.8%
	頭痛	42% (34%)	25% (18%)	35.4% (29.0%)	24.5% (19.3%)	65.3%	50.0%	40.8%
	寒気	14% (6%)	6% (3%)	9.2% (6.4%)	5.4% (4.0%)	34.7%	10.0%	4.0%
	嘔吐・嘔気 ^a	1% (1%)	0% (1%)	9.4% (8.0%)	5.2% (4.4%)	26.5%	13.3%	8.2%
	筋肉痛	21% (11%)	14% (8%)	23.7% (14.3%)	19.8% (11.8%)	53.1%	36.7%	18.4%
	関節痛	11% (6%)	9% (6%)	16.6% (11.6%)	16.4% (12.2%)	32.7%	16.7%	14.3%

（ ）内は対照群における頻度。アストラゼネカ ChAdOx1 については、第Ⅲ相臨床試験での安全性に関する数値情報が公開されておらず、第Ⅰ/Ⅱ相のものを用いたため接種群だけの頻度を示す。^aファイザーBNT162b2 では嘔吐のみ。

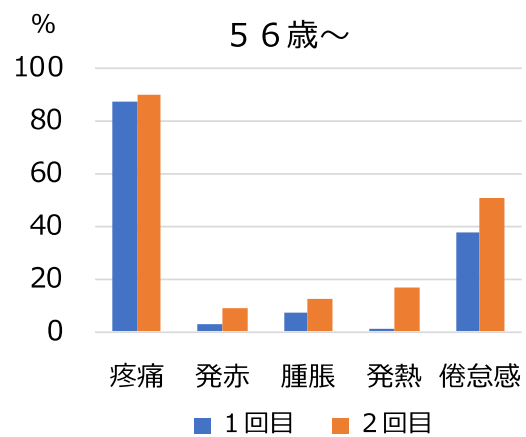
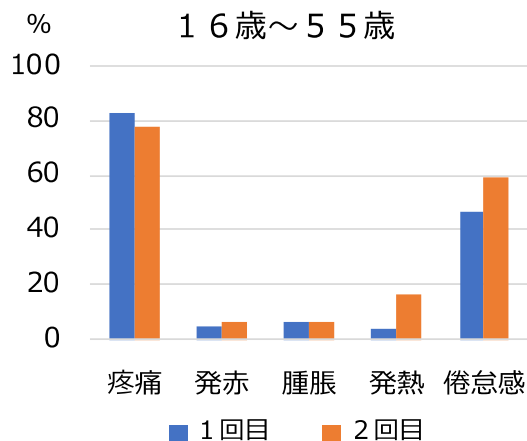
表4 COVID-19 ワクチンの臨床試験における2回目接種後の有害事象の頻度^{7, 8, 11)}

ワクチン		ファイザー BNT162B2		モデルナ mRNA-1273		アストラゼネカ CHADOX1		
種類		mRNA		mRNA		ウイルスベクター		
年齢群（歳）		16~55	56~	18~64	65~	18~55	56~69	70~
局所反応	疼痛	78% (12%)	66% (8%)	90.1% (18.8%)	83.4% (11.9%)	49.0%	34.5%	10.2%
	発赤	6% (1%)	7% (1%)	9.0% (0.4%)	7.4% (0.4%)	2.0%	0%	2.0%
	腫脹	6% (0%)	7% (1%)	12.6% (0.3%)	10.8% (0.4%)	0%	0%	4.1%
全身反応	発熱 $\geq 38^{\circ}\text{C}$	16% (0%)	11% (0%)	17.4% (0.4%)	10.2% (0.1%)	0%	0%	0%
	倦怠感	59% (23%)	51% (17%)	67.6% (24.5%)	58.4% (19.6%)	55.1%	41.4%	32.7%
	頭痛	52% (24%)	39% (14%)	62.8% (25.4%)	24.5% (19.3%)	30.6%	34.5%	20.4%
	寒気	35% (4%)	23% (3%)	48.3% (5.9%)	30.6% (4.1%)	14.3%	10.3%	0%
	嘔吐・嘔気 ^a	2% (1%)	1% (0%)	21.3% (7.3%)	11.8% (3.6%)	8.2%	20.7%	6.1%
	筋肉痛	37% (8%)	29% (5%)	61.3% (12.7%)	46.9% (10.8%)	34.7%	24.1%	18.4%
	関節痛	22% (5%)	19% (4%)	45.2% (10.5%)	34.9% (10.7%)	6.1%	17.2%	8.2%

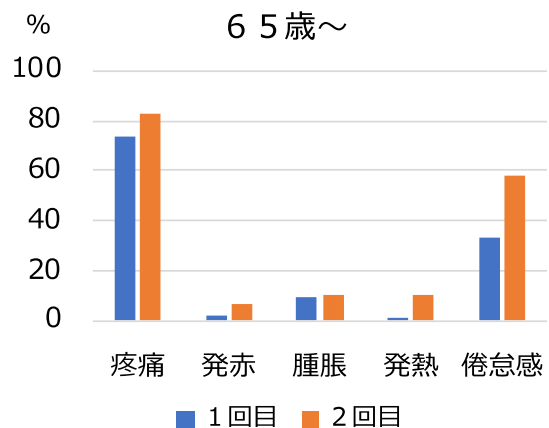
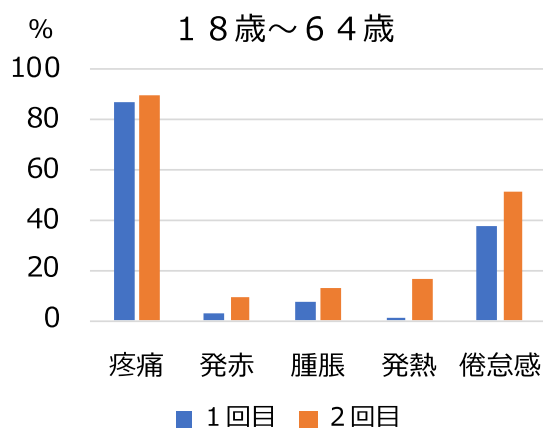
（ ）内は対照群における頻度。アストラゼネカ ChAdOx1 については、第Ⅲ相臨床試験での安全性に関する数値情報が公開されておらず、第Ⅰ/Ⅱ相のものを用いたため接種群だけの頻度を示す。^aファイザーBNT162b2 では嘔吐のみ。

資料2. 主な副反応の頻度と頻度の比較

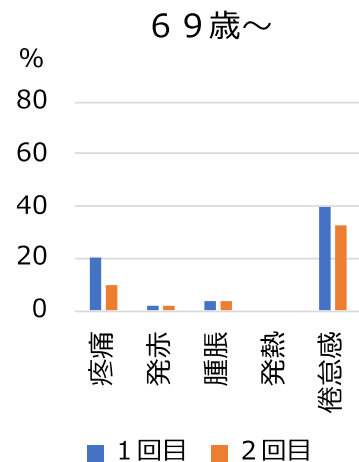
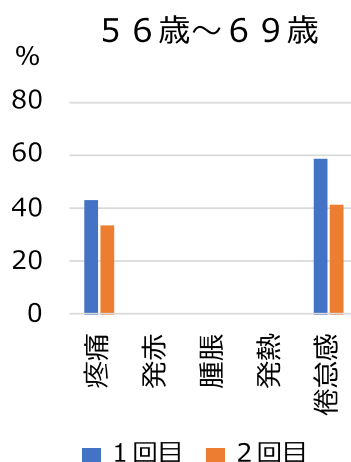
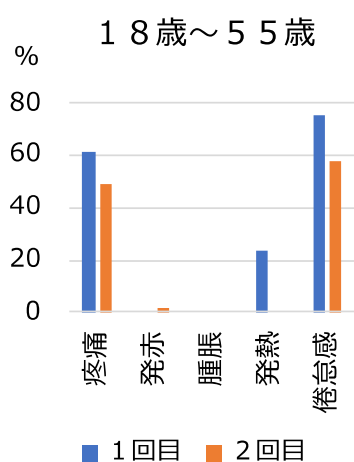
<ファイザーワクチン>



<モデルナワクチン>



<アストラゼネカワクチン>



資料 3. 有害事象と副反応について

一般社団法人日本感染症学会 ワクチン委員会 COVID-19 ワクチンに関する提言（第 1 版）（4 ワクチンの安全性より）を改変

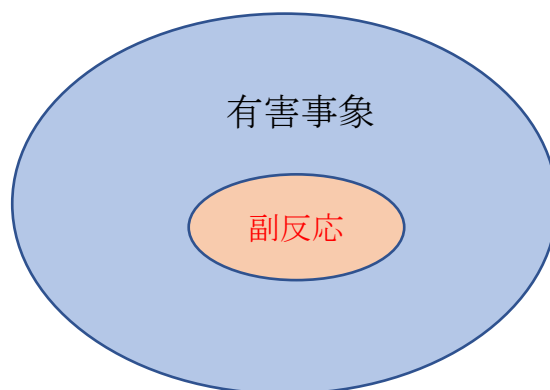
お薬の安全性は、臨床試験において接種群と対照群における**有害事象**（adverse event）の頻度を比較することで評価します。

有害事象とは、ワクチン接種後に起こる健康上不利益なことです。接種後にみられた有害事象がすべてワクチンによるものとは限りません。特別な例ですが、道を歩いていて転倒し骨折し入院しても有害事象になります。

ワクチンの**副反応**（adverse reaction）とは、ワクチン自体によって誘導された健康上不利益なことまたはそれが疑われるものです。

臨床研究では、観察された有害事象を全て記録し、調査対象のお薬を使わなかった対照群に比べて、お薬を使った群で統計学的に有意に高い頻度で（統計学という数学で判定します）有害事象がみられた場合に、そのお薬による副反応の可能性が高いと判断します。

ワクチンの副反応とは、ワクチン自体によって誘導された健康上不利益なことまたはそれが疑われるものですが、副反応がまったくないワクチンはありません。接種部位には腫脹や疼痛など何らかの局所反応が必ずみられますし、一定の頻度で発熱や倦怠感などの全身症状も一過性にみられます。ごくまれに、接種直後のアナフィラキシーショックなどの重篤な健康被害も発生します。



資料4. COVID-19 ワクチン接種についての考え方：

何を知っているか？ 何を知らないか？ 何のためか？

ワクチンについてわからないこと

- 🇯🇵 日本人に有効なの？
- 移植患者に有効なの？
- 🧬 副作用は？

新型コロナについて知っていること

- 🏥 いまだ有効な治療法がない
- 📈 収まる気配のない感染拡大
- 👤👤 どれだけ気をつけても感染を防ぎきれない

100%安全で100%有効な
治療は存在しない

引き続き感染を避ける行動を心がけよう

生きるか死ぬか
よく考えよう

良い点

悪い点

移植患者、臓器不全患者が感染した時のリスク



移植患者、臓器不全患者の高い死亡率



移植患者、臓器不全患者の高い重症化率



院内感染の不安



感染を契機に拒絶反応が誘発される可能性



感染を契機に移植臓器の機能悪化の可能性

V1.3