

# 免疫不全患者における COVID-19 疾病負担

黒石 奈保<sup>1)</sup> 金津 真一<sup>1)</sup> 高園 貴弘<sup>2)</sup>  
 岡本 晃直<sup>3)</sup> 富田 章裕<sup>3)</sup> 山永 成美<sup>4)</sup>  
 剣持 敬<sup>5)</sup> 江川 裕人<sup>6)</sup> 井上 健斗<sup>7)</sup>  
 金兼 弘和<sup>8)</sup> 谷口 俊文<sup>9)</sup> 奥 健志<sup>10)</sup>  
 菊地 勘<sup>11)</sup> 四柳 宏<sup>12)</sup>

## 要約

先天的あるいは後天的に免疫機能に異常がある免疫不全患者や、他の病気の治療のための投薬の影響で、免疫機能が低下した状態にある免疫不全患者は、COVID-19 罹患後の重症化リスクや死亡リスクが一般集団よりも高い。免疫不全患者に対する COVID-19 予防策はきわめて重要であるが、免疫不全という疾患の性質に起因して、免疫不全患者におけるワクチン接種後の抗体反応は、一般集団とくらべて低い。本稿では、血液悪性腫瘍、固形臓器移植、原発性免疫不全症、HIV、リウマチ性疾患、腎臓疾患の患者における免疫状態と COVID-19 ワクチンの効果について述べ、ワクチンに加えた新たな感染予防策の重要性を考える。

## はじめに

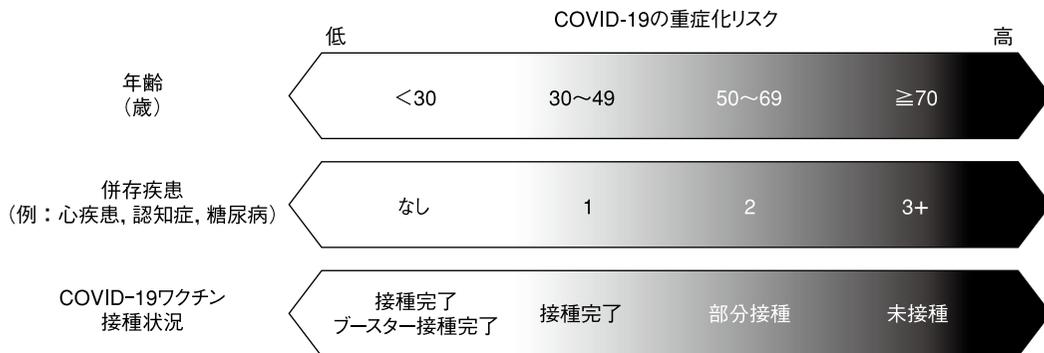
新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の国内感染者数は、オミクロン株が流行の主体となった 2022 年の第 6 波以降、急激に増加した<sup>1)</sup>。

感染症の予防および感染症の患者に対する医療に関する法律 (通称: 感染症法) における COVID-19 の位置づけは、2023 年 5 月 8 日をもって 5 類感染症に移行したが<sup>2)</sup>、その流行はなおも継続している<sup>3)</sup>。

COVID-19 は季節性インフルエンザとは異なる特徴を複数有している<sup>4)</sup>。まず、伝播性の高さである。初期株 (武漢株) の伝播性は季節性インフルエンザの 2 倍以上と推計され<sup>5)</sup>、その後デルタ株、オミクロン株と新たな変異株が出現するたびに伝播性が上昇している<sup>6)</sup>。また、ワクチンおよび自然感染により獲得された severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) に対する免疫は減弱が早く<sup>1,4)</sup>、ウイルス変異も免疫逃避能を獲得する方向に進んでいる<sup>4)</sup>。COVID-19 が季節性インフルエンザよりも恐れられる理由として、流行当初、感染後に発症するウイルス性肺炎が重症化や死亡につながる例が多数報告されたことがあげられる<sup>4)</sup>。流行の大半がオミクロン株となった現在でも、ウイルス性肺炎を呈する症例は一定数み

**Key words** : 免疫不全, COVID-19, 重症化, 疾病負担, ウイルス遷延

<sup>1)</sup> アストラゼネカ株式会社メディカル本部ワクチン・免疫療法治療領域統括部 <sup>2)</sup> 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻臨床感染症学分野 <sup>3)</sup> 藤田医科大学血液内科 <sup>4)</sup> 熊本赤十字病院外科  
<sup>5)</sup> 藤田医科大学病院臓器移植科 <sup>6)</sup> 浜松ろうさい病院 <sup>7)</sup> 国立国際医療研究センター国際感染症センター  
<sup>8)</sup> 東京医科歯科大学小児地域成育医療学講座 <sup>9)</sup> 千葉大学病院感染制御部・感染症内科 <sup>10)</sup> 北里大学病院膠原病・感染内科 <sup>11)</sup> 下落合クリニック腎臓内科 <sup>12)</sup> 東京大学医科学研究所感染免疫内科



その他のリスク因子

免疫抑制 (治療例および状態)	免疫抑制薬			免疫不全状態	
	生物学的製剤 (例: TNF阻害薬)	代謝拮抗薬 (例: ミコフェノール酸)	Lymphodepletion (例: 抗CD20抗体)	固形臓器移植 HIV/AIDS*	造血幹細胞移植 血液悪性腫瘍

\*: AIDSは、HIVの最も深刻な段階(ステージ3)を示す。HIV感染者は、特定の日和見感染症を発症した場合、または血中CD4陽性細胞数が200/mLを下回った場合に、AIDSと診断される。

図1 COVID-19の重症化リスク因子

(文献16~22より作成, 米国感染症学会より許可を得て転載)

©2023 Infectious Diseases Society of America. Reprinted with permission.

This resource was funded by a cooperative agreement with the Centers for Disease Control and Prevention (grant number NU50CK000574). The Centers for Disease Control and Prevention is an agency within the Department of Health and Human Services (HHS). The contents of this podcast do not necessarily represent the policy of CDC or HHS, and should not be considered an endorsement by the Federal Government.

られ<sup>7,8)</sup>, 60歳以上の高齢者に限ると, 重症化率は季節性インフルエンザよりも高い<sup>9)</sup>。とくに65歳超の高齢者に関しては, オミクロン株流行期において, 季節性インフルエンザと比較したCOVID-19の死亡リスクのハザード比(95%信頼区間, CI)は1.78(1.37~2.31)であり, COVID-19で有意に高かった<sup>10)</sup>。循環器系の合併症と死亡との関連も指摘されており<sup>11)</sup>, SARS-CoV-2の受容体であるアンジオテンシン変換酵素2(ACE2)が心臓組織にも分布することと関係があると考えられている<sup>12)</sup>。さらにpost-COVID-19 conditionとよばれる長期にわたるさまざまな罹患後症状があるのも特徴である<sup>13,14)</sup>。

COVID-19の感染予防を目的としたワクチン接種が普及しており, わが国の3回目のワクチン

ン接種率は2023年10月4日時点で69.05%であるが, 以降の追加接種率は低下しており, オミクロン株対応2価ワクチンを含む4回目および5回目接種率については低いのが現状である<sup>15)</sup>。

COVID-19の主な重症化または死亡のリスク因子として, 50歳以上, 2つ以上の併存疾患, COVID-19ワクチンの未接種および不完全な接種が報告されている(図1)<sup>16~19)</sup>。その他に, 免疫抑制状態にあることも重要な重症化リスク因子である(図1)<sup>20~22)</sup>。国内のCOVID-19 REGISTRY JAPAN(COVIREGI-JP)に登録されたCOVID-19による入院症例の解析では, 免疫不全患者は非免疫不全患者とくらべて入院時および入院中の重症度や死亡率が高いことが報告されている<sup>23)</sup>。ワクチン2回接種後にブレークスルー感染で入院した患者を対象とした海外の

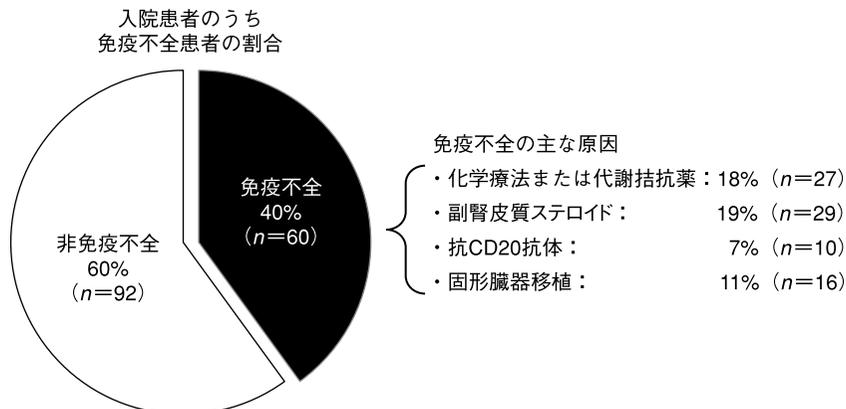


図2 COVID-19 ワクチン接種後の感染と免疫機能

対象・方法：イスラエルの医療機関17施設において、COVID-19 ワクチンの2回目接種後7日以上経過し、PCR検査によりSARS-CoV-2感染症と確定診断され入院した152例を対象とした多施設共同コホート研究<sup>24)</sup>。  
(文献24より作成)

コホート研究では、免疫不全患者の割合は4割を占めていた(図2)<sup>24)</sup>。また、海外のオミクロン株流行期において、ワクチン3回接種後にCOVID-19に罹患した血液悪性腫瘍患者、固形臓器移植患者、原発性免疫不全症患者を含む免疫不全患者の、非免疫不全患者に対する入院リスクは、15.8(95%CI:13.2~19.0)であった<sup>25)</sup>。

COVID-19による入院患者とCOVID-19陰性入院患者の間でCOVID-19ワクチン接種歴のオッズを比較しワクチンの有効性を評価した海外の研究からは、免疫不全患者ではワクチン2回接種後の有効性が62.9%で、非免疫不全患者の91.3%とくらべて有意に低いことが示された<sup>26)</sup>。

ワクチンの普及が進む一方で、重症化や死亡のリスクが高い免疫不全患者においてはワクチン効果が不十分になる傾向があり、ワクチンに加えた追加の予防策を講じる必要がある。本稿では、免疫不全患者におけるCOVID-19ワクチンの効果およびCOVID-19のリスクについて、免疫不全の原因疾患別に述べる。

## I 血液悪性腫瘍

血液悪性腫瘍治療中の患者では、健康人や未

治療の患者と比較してCOVID-19ワクチン2回接種後の獲得抗体価が低いことが、国内外の研究から報告されている<sup>27~29)</sup>。とくに抗CD20抗体治療薬を使用した悪性リンパ腫患者では、COVID-19ワクチン接種後も抗体価が低い<sup>27~29)</sup>。抗CD20抗体治療薬の抗体価への影響は、治療終了後も一定期間継続するとみられ、抗CD20抗体治療薬の最終投与から9ヵ月以内の患者では、COVID-19ワクチン接種による獲得抗体価は低値であった<sup>27)</sup>。また、抗CD38抗体治療薬やプロテアソーム阻害薬による治療を受けている多発性骨髄腫患者においても、COVID-19ワクチン接種後の抗体価が低い<sup>29)</sup>。海外の前向きコホート研究では、ブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)阻害薬、B-cell lymphoma-2(BCL-2)阻害薬、ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害薬、抗CD20抗体治療薬、免疫抑制薬および/またはプロテアソーム阻害薬、代謝拮抗薬による治療を受けている血液悪性腫瘍患者で、未治療の血液悪性腫瘍患者と比較して、COVID-19ワクチン2回接種後の抗体価は低いことが示されている<sup>28)</sup>。一方、血液悪性腫瘍患者を対象とした国内の研究において、3回目の追加接種によって抗体反応陰性の患者の割合は

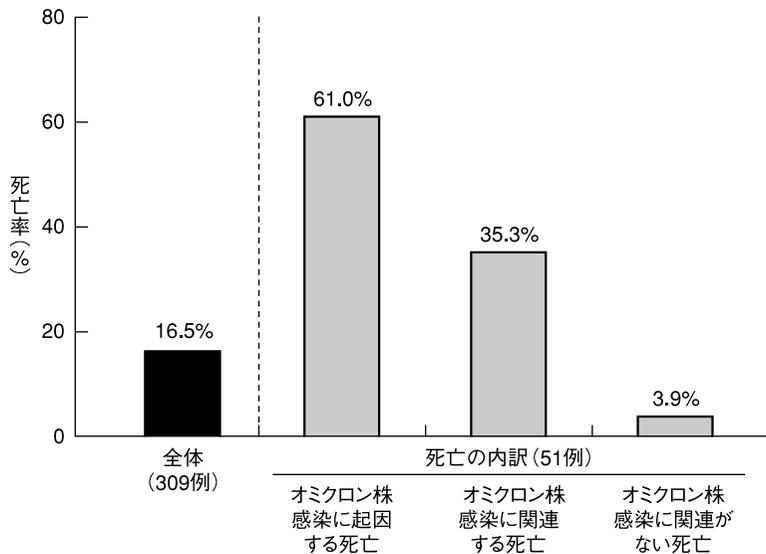


図3 血液悪性腫瘍患者におけるオミクロン株流行期の感染による死亡率とリスク因子

対象・方法：EPICOVIDEHAに登録されたオミクロン株に感染した血液悪性腫瘍患者593例のデータを用いて、オミクロン株感染の危険因子、抗ウイルス薬治療および転帰について調査したコホート研究。Cox比例ハザードモデルを用いた<sup>33)</sup>。

(文献33より作成)

減少し、抗体価が基準値以上の患者の割合は増加したことが報告されている<sup>30)</sup>。しかし、B細胞枯渇療法を受けた患者では、3回目接種後も6割が抗体陰性である。一方、他の治療を受けている患者では、基礎疾患に関係なく3回目接種後に抗体産生が増加した<sup>30)</sup>。また、リンパ系悪性腫瘍患者において、3回目接種前に抗体反応が陽性の患者は接種後も陽性を維持し、9割で抗体価が増加した。一方、3回目接種前に抗体反応が陰性の全患者が接種後も陰性のままであったが、一部の患者ではT細胞反応が誘導された<sup>31)</sup>。これらの結果は、血液悪性腫瘍患者においては、COVID-19ワクチン3回目の接種により抗体価の上昇が期待されるが、抗体獲得が不十分な患者も存在することを示唆している。

血液悪性腫瘍を治療中の患者は、非血液悪性腫瘍患者と比較してCOVID-19の重症化および死亡のリスクが高い<sup>32~37)</sup>。デルタ株出現以前である2020年12月~2021年2月にかけてのイ

スラエルの研究では、COVID-19ワクチン接種を受けた血液悪性腫瘍患者において、非血液悪性腫瘍患者と比較した際のCOVID-19発症後の重症化および死亡のリスク比は、それぞれ2.27 (95%CI: 1.18~5.19), 1.66 (95%CI: 0.72~4.47)であった<sup>32)</sup>。血液悪性腫瘍患者がCOVID-19発症後に重症化する要因として、複数レジメンの化学療法やヘモグロビン低値があげられる<sup>38)</sup>。年齢が60歳以上であることも死亡の強いリスク因子と報告されている<sup>35,39)</sup>。

オミクロン株に感染した血液悪性腫瘍患者593例について調査したコホート研究では、感染後の入院患者の死亡率は16.5% (51/309例)で、そのうちCOVID-19に起因する死亡は61%、COVID-19に関連する死亡は35.3%、COVID-19に関連がない死亡は3.9%であった(図3)<sup>33)</sup>。また、COVID-19発症時の悪性腫瘍の活動性が死亡の強いリスク因子になり得ることが示された<sup>33)</sup>。

造血細胞移植 (HCT) も COVID-19 による死亡リスクを高める。2020 年 1 月～2022 年 3 月に COVID-19 と診断された患者を対象にヨーロッパで行われた、野生型、デルタ株、オミクロン株感染患者が混在する研究では、HCT 後に COVID-19 を発症した患者 326 例において、死亡率は 21% (68 例) であった。主な死因または二次的な死因が COVID-19 とされた患者は 53 例で、全体の 16% に相当した。死亡のリスク因子としては、年齢 50 歳以上、HCT 後 12 ヶ月以内の COVID-19 の発症、3 つ以上の併存疾患、COVID-19 発症時の血液疾患の活動性、ならびに COVID-19 の重症度があげられた<sup>34)</sup>。

一般的に、オミクロン株は他の変異株よりも感染後の死亡率が低いとされているが、血液悪性腫瘍患者の場合はこれに当てはまらない可能性が指摘されている。SARS-CoV-2 に感染した血液悪性腫瘍患者を対象としたヨーロッパのレジストリである EPICOVIDEHA のデータを用いて、オミクロン株出現後の期間も含む 2021 年 1 月～2022 年 3 月の対象症例 1548 例について検討した結果、COVID-19 の診断から 30 日後の生存率に、SARS-CoV-2 野生型および変異株による違いは認められなかった ( $p=0.664$ , log-rank 検定)<sup>40)</sup>。この研究において、ワクチンの単回接種に対する 2 回あるいは 3 回以上のワクチン接種の有効性は示されなかった (それぞれ  $p=0.870$  および  $0.637$ , log-rank 検定)<sup>40)</sup>。

血液悪性腫瘍患者は、COVID-19 発症後数ヶ月にわたってウイルス排出が続く場合があり、予後不良との関連が指摘されている。ウイルス量の指標として、Cycle Threshold 値 (Ct 値) が用いられており、その数値が小さいほどウイルス量が多く、Ct 値が 30 を超える場合には感染性が低下している可能性がある<sup>41)</sup>。国内の一般集団における COVID-19 患者 408 例を対象とした調査では、発症 9 日後の時点で平均 Ct 値が 30.1 に達した<sup>41)</sup>。一方で血液悪性腫瘍患者における SARS-CoV-2 ウイルス量の推移を後ろ向きに検討した研究<sup>42)</sup>では、過去 1 年以内に血液悪性腫瘍に対する強化治療 (2 コース以上の化

学療法または同種 HCT) を受けていない軽度または中等度の COVID-19 患者は発症から 20 日以内に Ct 値 >30 に達したが、残りの患者は 20 日以上を要していた。とくに B 細胞枯渇療法を受けている患者では、受けていない患者とくらべて、COVID-19 発症後のウイルス排出期間が有意に延長し、数ヶ月に及ぶ場合もあることが示されている<sup>42,43)</sup>。また、抗 CD20 抗体治療薬と他の薬剤との併用治療における感染遷延との関連も報告されており<sup>44)</sup>、さらなる情報の蓄積が望まれる。

## II 固形臓器移植

臓器移植を受けた患者は生涯、免疫抑制薬を服用し続けなければならない<sup>45)</sup>。そのため、ワクチン接種後の抗体反応に対する影響があると考えられている。腎臓、肝臓、心臓、肺、膵臓などを含む臓器移植患者を対象に、抗体反応を評価した米国の前向きコホート研究では、COVID-19 ワクチン 1, 2 回目の接種後に抗体反応を認めなかった患者が 46% にのぼることが報告されている<sup>46)</sup>。

腎移植は、固形臓器移植のなかでもとくに症例数が多く、累積の COVID-19 罹患者数もほかの臓器移植患者とくらべて多い (2022 年 8 月時点)<sup>47)</sup>。腎移植患者における 3 回目のワクチン接種後の抗体反応についても検討されており、2 回接種後に抗体反応が陰性であった患者の約半数で抗体反応が認められた一方、残る半数では抗体反応は陰性であったことが報告されている<sup>48)</sup>。腎移植患者におけるワクチン追加接種に関する複数の研究のシステマティックレビューによると、追加接種後に抗体陽転が認められる患者の割合は 3 回接種後で 32～60%、4 回接種後で 25～37% であった。また、3 回接種後のオミクロン株に対する中和抗体の保有率は 12～52% で、一般集団とくらべて明らかに低い<sup>49)</sup>。

固形臓器移植患者における COVID-19 ワクチンに対する免疫応答は、必要となる免疫抑制薬が移植臓器によって異なることから、臓器ごとに違いがある可能性がある。肺移植患者 292 例

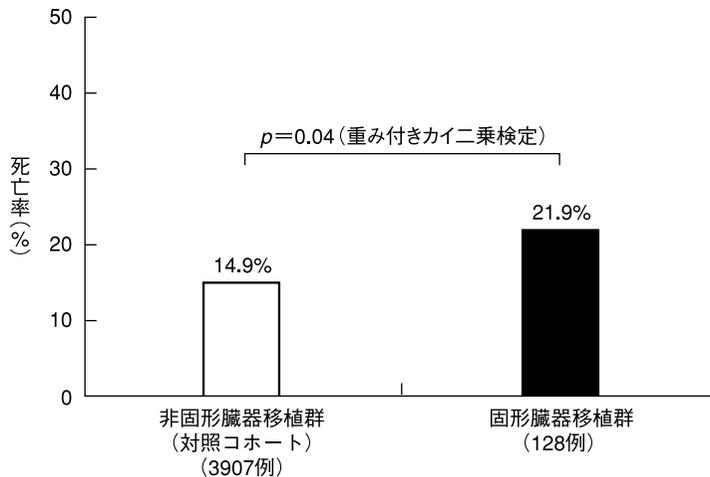


図4 COVID-19罹患後の入院患者における固形臓器移植の有無別の死亡率

対象・方法：米国21州の急性期施設184施設および医療施設2000施設以上から構成されたHCA (Hospital Corporation of America) Healthcare system 関連施設の電子カルテのデータを収集し、2020年3月10日～9月1日の間にCOVID-19により入院した固形臓器移植患者128例を、米国の国家医療システムにおける非固形臓器移植患者3907例を対照コホートとして比較し、固形臓器移植の有無と臨床転帰との関連を評価したマッチドコホート研究。主要評価項目は試験期間内の死亡、副次評価項目は入院中の集中治療とした。

解析計画：年齢、性別、人種、民族、BMI、高血圧、糖尿病、うっ血性心不全、肥満(BMI $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>と定義)に対する共変量に基づいてcoarsened exact matching (CEM)を用いて固形臓器移植群と非固形臓器移植群に患者を割り付けた。ベースライン時の患者背景は固形臓器移植の有無に従い、カテゴリ変数については例数と割合、連続変数については中央値と四分位範囲として集計した。両群間の差は、重み付きカイ二乗検定により評価した<sup>51)</sup>。

(文献51より作成)

を対象として抗体反応を後ろ向きに調査した海外からの報告では、1回目のワクチン接種で抗体反応を示した患者は0%で、その後の2, 3, 4, 5回目の追加接種によって累積陽性率が15%, 36%, 46%, 51%と推移していた<sup>50)</sup>。同報告では、肺移植患者におけるワクチン接種後の抗体不応答に関連する因子として、肺移植後の経過期間などに加えて慢性腎臓病の併存が示された<sup>50)</sup>。後述するように、慢性腎臓病は固形臓器移植の有無にかかわらずワクチン接種に対する免疫不応答の原因になり得ると考えられる。

固形臓器移植患者は、一般集団にくらべて

COVID-19罹患後の死亡や重症化のリスクが高いことが当初より指摘されており、実際に2020年3～9月の米国の電子カルテデータを利用したマッチドコホート研究で、国家医療システムからCOVID-19罹患後に入院した患者を抽出し、非固形臓器移植患者を対照コホートとして比較した結果、固形臓器移植患者の死亡リスクが高いことが示された(オッズ比:1.93, 95% CI:1.18～3.15)(図4)<sup>51)</sup>。この傾向はウイルスの変異やワクチンの登場を経た現在でも変わらないとされる<sup>52,53)</sup>。

英国のコホート研究では、オミクロン株が流

行の主体となった2021年12月～2022年2月にCOVID-19が重症化した59,510例を対象とした解析が行われ、COVID-19 ワクチンの3回目の追加接種は全般的に重症化リスクを低下させるが、固形臓器移植のなかでも腎移植は、追加接種後のCOVID-19関連の入院または死亡のリスクにおいて、非腎移植患者と比較して高いことが示された(図5)<sup>37)</sup>。2021年9～12月に3回目の接種を受けたイタリアのコホートをを用いて実施されたネステッドケース・コントロール研究からも同様に、臓器移植は、3回目接種後の集団において重症化のリスク因子であることが示された(オッズ比:3.20, 95%CI:2.51～4.08)<sup>54)</sup>。また、デンマークのコホート研究では、一般集団を対照として、移植臓器別に3回目接種後の死亡や重症化の相対リスクが検討されており、腎移植と心肺移植の間で重症化リスクや死亡リスクに顕著な差が認められなかった一方、肝移植におけるリスクは腎移植および心肺移植より明らかに低いことが報告された<sup>55)</sup>。

ABO血液型不適合の腎移植では、B細胞枯渇療法が用いられる。国内において、COVID-19に罹患した腎移植患者30例の後ろ向き調査から、B細胞枯渇療法の影響が検討された<sup>56)</sup>。移植からCOVID-19発症までの期間の中央値は6.1年であったにもかかわらず、9例でCD19陽性細胞が顕著に枯渇しており、枯渇していなかった患者と比較してCOVID-19の進行率が高く、生存率が低いことが示された。

B細胞枯渇療法を受けている固形臓器移植患者においても、COVID-19発症後のウイルス排出期間が長く、数ヵ月に及ぶこともある<sup>43)</sup>。

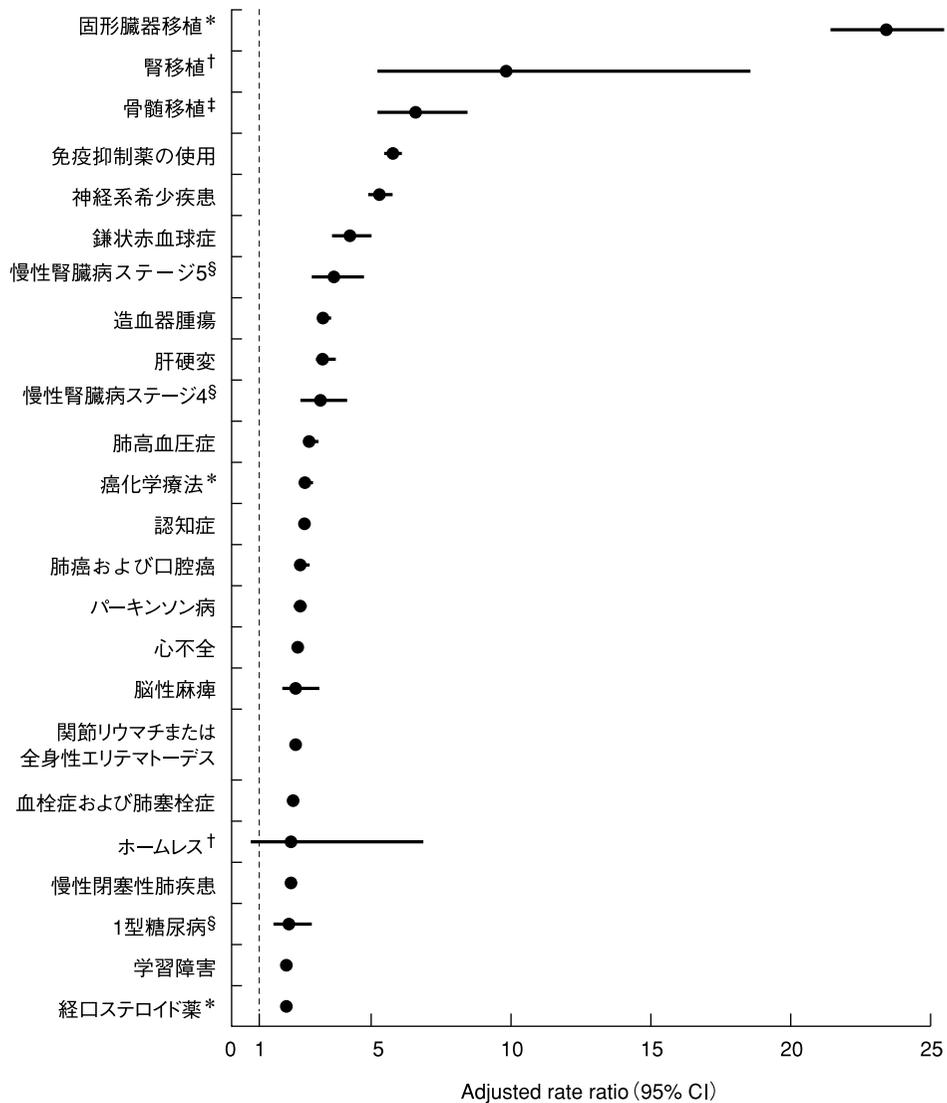
### Ⅲ 原発性免疫不全症

原発性免疫不全症患者は、COVID-19 ワクチン接種に対する免疫応答が低い<sup>57)</sup>。原発性または二次性抗体産生不全症患者におけるワクチン接種後の抗体価を調査したCOV-AD試験では、3回接種により抗体価の上昇が認められるものの、対照と比較するとその値は低いことが示された<sup>58)</sup>。原発性免疫不全症患者全般にみられる

抗SARS-CoV-2抗体産生能の低さとは別に、COVID-19 ワクチン接種後にみられるべき細胞性免疫の活性が低い例も報告されている<sup>59)</sup>。

原発性免疫不全症患者は一般集団とくらべて若年層でのCOVID-19の発症が多く、発症時の平均年齢が20歳程度若い。また、一般集団とくらべて発症後にICUへの入院を要する割合や死亡率が高く、とくに若年層の死亡率は20～100倍とも推定される<sup>57)</sup>。COVID-19による原発性免疫不全症患者の死亡率・入院率などについて2020年1月～2021年8月に報告された文献を検討したシステマティックレビューによると、COVID-19による死亡率が一般集団においては50歳以下で3.0%であるのに対し、原発性免疫不全症患者においては全体で9%、0～2歳で17%であることが示され、原発性免疫不全症患者における低年齢層の死亡・重症化リスクが明らかになった<sup>60)</sup>。COVID-19に罹患した原発性または二次性免疫不全症患者を対象とした英国のレジストリでは、2020年3月～2021年7月までに登録された310症例の死亡率は一般集団よりも高いことが報告された<sup>61)</sup>。さらに、2021年1月～2022年4月にCOVID-19に罹患した原発性免疫不全症患者からなる英国のコホートでは、8割が3回ワクチン接種済みであったが、接種前の時期のコホートと比較して、入院率が53.3%から17.9%、死亡率が20.0%から3.4%と、ともに顕著に低下していた。この低下には流行株の変遷の影響もあると考えられるものの、同時期の英国の一般集団における入院率2.95%、死亡率0.45%と比較すると、原発性免疫不全症患者の重症化リスクはワクチン接種後も依然として高い<sup>62)</sup>。

COVID-19発症後のウイルス遷延期間が一般集団において2～3週間であるのに対して、原発性免疫不全症患者においては、液性免疫の低活性に起因してウイルス遷延期間が最大6週間と長期化し、発症後の症状が1～6ヵ月続くとされる<sup>57)</sup>。原発性免疫不全症のなかでも、X連鎖無ガンマグロブリン血症(XLA)のような液性免疫不全の患者においては、ウイルス遷延期間が



**図5 COVID-19 ワクチンブースター接種後の COVID-19 関連の入院または死亡のリスク**  
 対象・方法：英国の4地域のヘルスケアデータを用いて、3000万人における、プライマリケア、RT-PCR検査、COVID-19 ワクチン接種、入院、死亡のデータを結び付けた前向きコホート研究。COVID-19 ワクチン2回接種およびブースター接種を受けた者における COVID-19 関連の入院および死亡のリスク因子を調査した<sup>37)</sup>。

非臨床的要因（社会経済的状態、居住地）のみで調整。\*：イングランドおよびウェールズのみ，†：ウェールズのみ，‡：イングランドのみ，§：スコットランドおよびウェールズのみ。

(文献37より改変)

Agrawal U, et al. Lancet 2022;400(10360):1305-20.

Licensed under a CC BY 4.0. <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

とくに長い<sup>60)</sup>。

国内でも、免疫グロブリン産生能を欠く原発性免疫不全症の患者における長期のウイルス遷延期間に、患者の体内で SARS-CoV-2 が CD4 陽性 T 細胞による認識を回避する方向に変異し、感染から 239 日目に COVID-19 が再発した症例が報告されている<sup>63)</sup>。免疫不全患者においては対照よりも SARS-CoV-2 の変異が進みやすいことが知られており<sup>63)</sup>、未知の変異を獲得したウイルスが蔓延しないためにも、早期の抗ウイルス薬治療によるウイルス量の増加の早期抑制と有効な抗体製剤の投与などが求められる。

#### IV HIV/AIDS

ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 患者における COVID-19 ワクチン効果は、患者の CD4 陽性細胞数に強く依存し、報告により細胞数の閾値の設定は 200 cells/ $\mu$ L 未満あるいは 250 cells/ $\mu$ L 未満と異なるものの CD4 陽性細胞数が低値の患者では、ワクチン接種後の抗体産生能が有意に低い<sup>64,65)</sup>。HIV 患者におけるワクチン追加接種後の抗体反応に関して複数の研究のメタアナリシスが行われており、3 回目の追加接種により抗体反応を示す患者の割合は 98.4% まで上昇するが、抗体陽転率は対照と比較して依然として低いことが示された<sup>66)</sup>。

HIV 患者においては、COVID-19 ワクチン接種後も COVID-19 による死亡および重症化のリスクが一般集団と比較して高い。フランスのコホート研究では、2021 年 8 月までに 2 回接種済みの集団における重症化のリスク因子が検討されており、HIV 患者の院内死亡のハザード比は 2.73 (95%CI: 1.27~5.86) であった<sup>67)</sup>。また、前述のイタリアのネステッドケース・コントロール研究では、3 回接種後も、HIV 患者の重症化リスクが高いことが示された (オッズ比: 4.81, 95%CI: 3.02~7.66)<sup>54)</sup>。HIV 患者の免疫不全レベルが COVID-19 の転帰に及ぼす影響について、死亡および重症化のリスクは、CD4 陽性細胞数が 200 cells/ $\mu$ L 未満の患者で有意に高いことが示された (死亡のオッズ比: 2.86, 95%

CI: 1.71~4.80, 入院のオッズ比: 4.61, 95% CI: 3.67~5.78)<sup>68)</sup>。

SARS-CoV-2 の感染後 4 週間以上にわたり、倦怠感や息切れ、認知機能の低下といった症状が続く post-COVID-19 condition<sup>69)</sup> は、HIV 患者でもみられる。COVID-19 に罹患した HIV 患者 94 例を対象にした研究では、post-COVID-19 condition と考えられる症状が認められた患者が 44% に上っていた<sup>70)</sup>。HIV 患者 38 例を含む 94 例の COVID-19 罹患患者を対象にした研究においても、HIV が post-COVID-19 condition の強いリスク因子であることが示された<sup>71)</sup>。post-COVID-19 condition 発症時に、HIV 患者に特異的な炎症性サイトカインの発現パターンが検出され、HIV 感染による慢性的な免疫の活性化や機能不全が post-COVID-19 condition の発症リスクに関連していることが示唆された<sup>71)</sup>。

#### V リウマチ性疾患・膠原病

欧州リウマチ学会の Recommendation において、リウマチ・筋骨格疾患患者の COVID-19 重症化リスクは、非リウマチ・筋骨格疾患患者とくらべて高くはなく、予後は悪化しないことが示されている<sup>72)</sup>。また、Global Rheumatology Alliance (GRA) のレジストリ研究では、リウマチ性疾患患者の COVID-19 死亡リスクの増加は、原疾患の活動性と関連しており、他のリスク因子として、高齢、男性および合併症が関連しているが、そのリスクは一般集団と同様であった<sup>73)</sup>。この研究では、B 細胞枯渇療法や特定の免疫抑制薬による治療を受けているリウマチ性疾患患者では、COVID-19 重症化リスクが増加することも報告されており、これらの薬剤を使用している患者では注意を要する。B 細胞枯渇療法を受けているリウマチ性疾患患者における COVID-19 ワクチン接種後の抗体反応は、同療法を受けている血液悪性腫瘍患者の抗体反応と同様に、対照より低く<sup>74)</sup>、リウマチ性疾患患者 89 例を対象とした COVID-19 ワクチン接種後の抗体反応検査では、ワクチン接種後に抗体反応を示さなかった患者 21 例のうち、20 例

が抗 CD20 抗体治療薬による B 細胞枯渇療法を受けていた<sup>75)</sup>。COVID-19 ワクチン接種後の抗体反応陰性例は、B 細胞枯渇療法終了後の期間が短い群、および血液中の B 細胞の割合が低い群において有意に多かったことから、ワクチン接種前の B 細胞の回復状態がワクチン効果に強く影響することが示唆される<sup>75)</sup>。それに対して、ステロイド薬、非ステロイド性抗炎症薬、疾患修飾性抗リウマチ薬を含むその他の薬物療法を受けている患者においては、COVID-19 ワクチン接種後に抗体反応がみられた<sup>75)</sup>。B 細胞枯渇療法を受けている患者では抗体反応を示さない一方で、CD4 および CD8 細胞応答は、他の免疫抑制薬投与を受けている患者、および対照とくらべて差は認められず、T 細胞反応は抗体反応の有無で差はないことが報告されている<sup>76)</sup>。

一方、2020 年 6 月から 2021 年 6 月に COVID-19 に罹患したりウマチ性疾患患者 220 例を対象とした日本リウマチ学会のレジストリ研究では、入院率 84.5%、死亡率 5.0%であった<sup>77)</sup>。本研究の多変量解析によると、特定の治療法と入院または死亡率との相関関係は認められず、一般集団と同様に、膠原病患者が高齢であったり、高血圧などの合併症を抱えていたりすると、COVID-19 に関連する入院または死亡率が高かった。このことは、膠原病患者における COVID-19 の重症化リスク因子は高齢、合併症の存在やステロイドの一定量以上の投与であり、それらを背景因子として調整すると、一般集団と比較して COVID-19 の予後は変わらないことを示唆している<sup>77)</sup>。

post-COVID-19 condition は、倦怠感や咳といった一般症状だけでなく、心臓疾患、糖尿病、血栓症といった新たな疾患を伴うこともある。リウマチと post-COVID-19 condition の病態には、自己免疫、線維化、凝固性亢進、炎症といった共通の機序があり、またウイルス感染が全身性自己免疫疾患を惹起することを踏まえると、COVID-19 が同様な影響を及ぼし得ると考えられることから、リウマチ性疾患患者は post-

COVID-19 condition をより発症しやすい可能性がある<sup>78)</sup>。

## VI 慢性腎臓病・透析

慢性腎臓病 (CKD) による腎機能低下や尿毒症が、炎症性サイトカインの増加、液性免疫機能や細胞性免疫機能の低下を起こすことが報告されている<sup>79)</sup>。これに加えて糖尿病などの原疾患に伴う免疫機能の低下、慢性糸球体腎炎や膠原病など原疾患の治療に用いる免疫抑制薬の影響もあり、抗体反応が起こりにくいとされている<sup>80)</sup>。このような背景から、CKD のステージが進展するほどワクチン接種で獲得される抗体価が低下する<sup>81)</sup>。とくに透析患者では抗体価の低下が顕著で<sup>81)</sup>、ワクチン接種後 3~6 ヶ月で抗体価が低下し<sup>82)</sup>、抗体価の低値とブレイクスルー感染が相関するという報告がある<sup>83)</sup>。国内における透析患者のワクチン接種に関しては、2 回目までの接種では非透析健常者とくらべて抗体価が低く、3 回目の追加接種後は対照と同程度に抗体価が上昇するとされている<sup>84,85)</sup>。また、透析患者においても対照と同様に、3 回目以降のワクチン接種で獲得される抗体のウイルス中和活性が上昇することがプラーク減少中和試験で示されている<sup>85)</sup>。ワクチン 3 回接種により、対照よりも透析患者でむしろ液性免疫および細胞性免疫が活性化することが、国内の多施設共同前向き研究によって示されており<sup>86)</sup>、3 回目以降のブースター接種による透析患者の致死率低下につながっている<sup>87)</sup>。

CKD 患者は、COVID-19 による入院・死亡のリスクが高い<sup>16,37,88~90)</sup>。厚生労働省が公表するデータによると、2021 年 4~6 月の約 40 万人の患者において、年齢層別の CKD 患者と非 CKD 患者の致死率は、40~49 歳で 1.42% と 0.07%、50~64 歳で 6.59% と 0.31%、65 歳以上で 18.0% と 5.30% とされ、いずれの年齢層においても CKD 患者では非 CKD 患者と比較して COVID-19 の致死率が大幅に上昇する。また、年齢、性別、各種リスク因子を加えた多変量解析では、すべての年齢層で CKD は独立したリスク因子

であり、死亡のオッズ比 (95%CI) は 40~49 歳で 44.739 (7.817~256.60), 50~64 歳で 12.167 (4.932~30.02), 65 歳以上で 2.239 (1.669~3.004) であった<sup>89)</sup>。CKD の重症度に応じて COVID-19 関連死のリスクが高まることも示唆されている<sup>16)</sup>。国内で COVID-19 に罹患した透析患者の致死率は、集計の時期にもよるが 5.1~8.2%とされ、一般集団の 0.2%と比較して非常に高いことがわかる<sup>90,91)</sup>。この致死率の高さは、糖尿病や動脈硬化といった合併症を有する CKD 患者において、SARS-CoV-2 の血管内皮への作用や、感染による炎症の影響で、心血管疾患のリスクが高まるためと考えられる<sup>90)</sup>。

CKD 患者は、ワクチン接種後も入院・死亡のリスクが高い。2021 年 12 月~2022 年 3 月の SARS-CoV-2 検査陽性者を対象とした英国のコホート研究では、ワクチン 3 回接種済み割合が 5 割を超えていたが、腎臓病患者の入院・死亡リスクが一般集団より高いことが示された<sup>88)</sup>。また、2021 年 12 月~2022 年 2 月に重症化した 3 回接種後の集団を対象とした解析では、CKD 患者の COVID-19 による入院・死亡のリスクが、ステージ 5 で 3.71 (95%CI : 2.90~4.74), ステージ 4 で 3.22 (95%CI : 2.51~4.12), ステージ 3 で 1.51 (95%CI : 1.38~1.65) と、一般集団とくらべて高いことが示されている (図 5)<sup>37)</sup>。透析患者は免疫機能が低下しているという内的要因に加え、パンデミック下でも週 3 回の集団透析を受ける必要があるという特殊な外的要因があり、細心の感染対策が必要である<sup>92)</sup>。

微小変化型のネフローゼ症候群の治療法の一つに、抗 CD20 抗体治療薬の投与による B 細胞枯渇療法がある。血液悪性腫瘍および固形臓器移植の項で述べたように、液性免疫を低下させる本療法は、感染に対する脆弱さをもたらす。国内の症例で、微小変化型ネフローゼ症候群の治療のために B 細胞枯渇療法を受けていた患者が COVID-19 に罹患後、重症化したことが報告されている<sup>93)</sup>。

post-COVID-19 condition は、CKD 患者でも報告されている。ポーランドの調査では、

COVID-19 を発症した血液透析患者のうち post-COVID-19 condition の症状を有した患者の割合は、感染から 3 ヶ月後に 93.7%, 6 ヶ月後に 81%であった<sup>94)</sup>。COVID-19 を発症した血液透析患者は、発症していない血液透析患者とくらべて、1 年後の死亡率が高いことも報告されている<sup>95)</sup>。タイで実施された最近の調査でも、COVID-19 を発症した血液透析患者の 56%, 腹膜透析患者の 62%が post-COVID-19 condition の症状を有していた<sup>96)</sup>。

## ま と め

免疫不全患者は、COVID-19 発症後の重症化リスクや死亡リスクが一般集団よりも高く、感染が長期間にわたって遷延し、体内でウイルスの変異が進むこともあることから、感染した株を考慮したうえでその時期に最善の治療法を早期に実施することが求められる。免疫不全患者に対する COVID-19 予防策はきわめて重要であるが、免疫不全患者においては疾患の性質に起因して、ワクチン接種後の抗体反応が一般とくらべて低い。免疫不全患者におけるワクチンの 3 回目以降の追加接種の有効性が示される一方で、抗体陽転率は完全ではなく<sup>49,97,98)</sup>、中和抗体の補完的な使用など、ワクチンに加えた新たな感染予防策が重要である。

**【利益相反】** 本論文の企画、論文収集およびそのレビュー、論文作成は、全筆者共同にて行った。山永成美、剣持敬、江川裕人、金兼弘和、菊地勘、四柳宏はアストラゼネカ社より講演料、指導料を受領している。高園貴弘、岡本晃直、富田章裕、谷口俊文、奥健志はアストラゼネカ社より講演料を受領している。井上健斗は開示すべき利益相反はない。黒石奈保および金津真一はアストラゼネカ社の社員である。

**【資金提供】** 本論文の作成費はアストラゼネカ社が負担した。

**【謝辞】** EMC 株式会社の喜多村春菜と佐々木裕美が本論文の執筆を支援した。

## 文 献

- 1) 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症のこれまでの疫学と今後想定される伝播動態. <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001088929.pdf> (2023年10月4日閲覧)
- 2) 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症の5類感染症移行後の対応について. <https://www.mhlw.go.jp/stf/corona5rui.html> (2023年10月4日閲覧)
- 3) 国立感染症研究所. 新型コロナウイルス感染症サーベイランス速報・週報: 発生動向の状況把握. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/12015-covid19-surveillance-report.html> (2023年10月4日閲覧)
- 4) 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症の特徴と中・長期的リスクの考え方. <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001024262.pdf> (2023年10月4日閲覧)
- 5) Billah A, Miah M, Khan N. Reproductive number of coronavirus: a systematic review and meta-analysis based on global level evidence. *PLoS One* 2020;15:e0242128.
- 6) Yang W, Shaman JL. COVID-19 pandemic dynamics in South Africa and epidemiological characteristics of three variants of concern (Beta, Delta, and Omicron). *Elife* 2022;11:e78933.
- 7) Askani E, Mueller-Peltzer K, Madrid J, Knoke M, Hasic D, Bamberg F, et al. Computed tomographic imaging features of COVID-19 pneumonia caused by the delta (B. 1.617.2) and omicron (B. 1.1.529) variant in a German nested cohort pilot study group. *Tomography* 2022;8:2435-49.
- 8) Yoon SH, Lee JH, Kim BN. Chest CT findings in hospitalized patients with SARS-CoV-2: delta versus Omicron variants. *Radiology* 2023;306:252-60.
- 9) 厚生労働省. 新型コロナウイルスと季節性インフルエンザの重症化率等について. <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000964409.pdf> (2023年10月4日閲覧)
- 10) Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Risk of death in patients hospitalized for COVID-19 vs seasonal influenza in fall-winter 2022-2023. *JAMA* 2023;329:1697-9.
- 11) Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:811-8.
- 12) Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:259-60.
- 13) Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2021;11:16144.
- 14) Townsend L, Dowds J, O'Brien K, Sheill G, Dyer AH, O'Kelly B, et al. Persistent poor health after COVID-19 is not associated with respiratory complications or initial disease severity. *Ann Am Thorac Soc* 2021;18:997-1003.
- 15) デジタル庁. 新型コロナワクチンの接種状況. <https://info.vrs.digital.go.jp/dashboard> (2023年10月4日閲覧)
- 16) Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020;584:430-6.
- 17) Sun J, Patel RC, Zheng Q, Madhira V, Olex AL, Islam JY, et al. COVID-19 disease severity among people with HIV infection or solid organ transplant in the United States: a nationally-representative, multi-center, observational cohort study. *medRxiv* 2021; 2021.07.26.21261028. Preprint.
- 18) Sun J, Zheng Q, Madhira V, Olex AL, Anzalone AJ, Vinson A, et al. Association between immune dysfunction and COVID-19 breakthrough infection after SARS-CoV-2 vaccination in the US. *JAMA Intern Med* 2022;182:153-62.
- 19) Spitzer A, Angel Y, Marudi O, Zeltser D, Saiag E, Goldshmidt H, et al. Association of a third dose of BNT162b2 vaccine with incidence of SARS-CoV-2 infection among health care workers in Israel. *JAMA* 2022;327:341-9.
- 20) Roberts MB, Fishman JA. Immunosuppressive agents and infectious risk in transplantation: managing the "net state of immunosuppression". *Clin Infect Dis* 2021;73:e1302-17.
- 21) Abbasi J. Researchers tie severe immunosuppression to chronic COVID-19 and virus variants. *JAMA* 2021;325:2033-5.
- 22) Centers for Disease Control and Prevention. AIDS and opportunistic infections. <https://www.cdc.gov/hiv/basics/livingwithhiv/opportunisticinfections.html> (2023年10月4日閲覧)
- 23) Nomoto H, Suzuki S, Asai Y, Hayakawa K, Gatanaga H, Terada M, et al. Clinical characteristics and prognosis of immunosuppressed inpatients with COVID-19 in Japan. *J Infect Chemother* 2022;28:224-31.
- 24) Brosh-Nissimov T, Orenbuch-Harroch E, Chowers M, Elbaz M, Neshet L, Stein M, et al. BNT162b2 vaccine breakthrough: clinical characteristics of 152

- fully vaccinated hospitalized COVID-19 patients in Israel. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:1652-7.
- 25) Bahreman T, Yao JA, Mill C, Piszczek J, Grant JM, Smolina K. COVID-19 hospitalisations in immunocompromised individuals in the Omicron era: a population-based observational study using surveillance data in British Columbia, Canada. *Lancet Reg Health Am* 2023;20:100461.
  - 26) Tenforde MW, Patel MM, Ginde AA, Douin DJ, Talbot HK, Casey JD, et al. Effectiveness of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 messenger RNA vaccines for preventing coronavirus disease 2019 hospitalizations in the United States. *Clin Infect Dis* 2022;74:1515-24.
  - 27) Okamoto A, Fujigaki H, Iriyama C, Goto N, Yamamoto H, Mihara K, et al. CD19-positive lymphocyte count is critical for acquisition of anti-SARS-CoV-2 IgG after vaccination in B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2022;6:3230-3.
  - 28) Maneikis K, Šablauskas K, Ringelevičiūtė U, Vaitekėnaitė V, Čekauskienė R, Kryžauskaitė L, et al. Immunogenicity of the BNT162b2 COVID-19 mRNA vaccine and early clinical outcomes in patients with haematological malignancies in Lithuania: a national prospective cohort study. *Lancet Haematol* 2021;8:e583-92.
  - 29) Hagihara M, Sugi T, Uchida T, Ohara S, Imai Y, Inoue M, et al. SARS-CoV2 anti-spike IgG response following COVID-19 mRNA vaccination (BNT 162b2) in patients with hematological disorders. *Rinsho Ketsueki* 2022;63:247-53.
  - 30) Ikeda D, Terao T, Fukumoto A, Uesugi Y, Tabata R, Kuzume A, et al. Antibody status following booster vaccination against SARS-CoV-2 virus in patients with haematologic malignancies. *Br J Haematol* 2023;200:568-72.
  - 31) Re D, Seitz-Polski B, Brglez V, Carles M, Graça D, Benzaken S, et al. Humoral and cellular responses after a third dose of SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in patients with lymphoid malignancies. *Nat Commun* 2022;13:864.
  - 32) Mittelman M, Magen O, Barda N, Dagan N, Oster HS, Leader A, et al. Effectiveness of the BNT-162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with hematological neoplasms in a nationwide mass vaccination setting. *Blood* 2022;139:1439-51.
  - 33) Blennow O, Salmanton-García J, Nowak P, Itri F, Van Doesum J, López-García A, et al. Outcome of infection with omicron SARS-CoV-2 variant in patients with hematological malignancies: an EPICOVIDEHA survey report. *Am J Hematol* 2022;97:E312-7.
  - 34) Busca A, Salmanton-García J, Marchesi F, Farina F, Seval GC, Van Doesum J, et al. Outcome of COVID-19 in allogeneic stem cell transplant recipients: results from the EPICOVIDEHA registry. *Front Immunol* 2023;14:1125030.
  - 35) Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, Bruna R, Cavo M, Merli F, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol* 2020;7:e737-45.
  - 36) Risk M, Hayek SS, Schiopu E, Yuan L, Shen C, Shi X, et al. COVID-19 vaccine effectiveness against omicron (B.1.1.529) variant infection and hospitalisation in patients taking immunosuppressive medications: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2022;4:e775-84.
  - 37) Agrawal U, Bedston S, McCowan C, Oke J, Patterson L, Robertson C, et al. Severe COVID-19 outcomes after full vaccination of primary schedule and initial boosters: pooled analysis of national prospective cohort studies of 30 million individuals in England, Northern Ireland, Scotland, and Wales. *Lancet* 2022;400:1305-20.
  - 38) 塚田和佳, 稲村純季, 五十嵐将, 佐藤一也. 血液悪性疾患患者における COVID-19 院内発症例の重症化リスクの検討. *臨血* 2021;62:1474-81.
  - 39) Vijenthira A, Gong IY, Fox TA, Booth S, Cook G, Fattizzo B, et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients. *Blood* 2020;136:2881-92.
  - 40) Pagano L, Salmanton-García J, Marchesi F, Blennow O, da Silva MG, Glenthøj A, et al. Breakthrough COVID-19 in vaccinated patients with hematologic malignancies: results from the EPICOVIDEHA survey. *Blood* 2022;140:2773-87.
  - 41) 蜂巣友嗣, 門倉圭佑, 吉田智也, 太田茉莉, 藤沼裕希, 西嶋陽奈ほか. 患者病日とリアルタイム PCR Ct 値の相関について. *IASR* 2020;41:117-8.
  - 42) Mitsuyuki S, Nishikubo M, Shimomura Y, Ohyama Y, Maruoka H, Nasu S, et al. Trajectories of the SARS-CoV-2 RNA load in patients with hematological malignancy. *Eur J Haematol* 2023;111:57-62.
  - 43) Kang SW, Kim JW, Kim JY, Lim SY, Jang CY, Chang E, et al. Characteristics and risk factors of prolonged viable virus shedding in immunocompromised patients with COVID-19: a prospective cohort study. *J Infect* 2023;86:412-4.
  - 44) Ikeda D, Fukumoto A, Uesugi Y, Tabata R, Miura D,

- Narita K, et al. Clinical and immunological characteristics of prolonged SARS-CoV-2 Omicron infection in hematologic disease. *Blood Cancer J* 2023; 13:133.
- 45) 日本移植学会. 臓器移植 Q & A. <http://www.asas.or.jp/jst/general/qa/all/qa4.php> (2023年7月3日閲覧)
- 46) Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, Tobian AAR, Massie AB, Segev DL, et al. Antibody response to 2-dose SARS-CoV-2 mRNA vaccine series in solid organ transplant recipients. *JAMA* 2021;325:2204-6.
- 47) 日本移植学会 COVID-19 対策委員会. 移植患者における累積の新型コロナウイルス感染者. <https://square.umin.ac.jp/jst-covid-19/images/20220831covid-19cases.pdf> (2023年10月4日閲覧)
- 48) Benotmane I, Gautier G, Perrin P, Olagne J, Cognard N, Fafi-Kremer S, et al. Antibody response after a third dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in kidney transplant recipients with minimal serologic response to 2 doses. *JAMA* 2021;326:1063-5.
- 49) Hausinger RI, Bachmann Q, Crone-Rawe T, Hannane N, Monsef I, Haller B, et al. Effectiveness, immunogenicity and harms of additional SARS-CoV-2 vaccine doses in kidney transplant recipients: a systematic review. *Vaccines (Basel)* 2023;11:863.
- 50) van Gemert J, Steenberg F, van Leer-Buter C, Kerstjens H, Steenhuis W, Akkerman O, et al. Increasing antibody responses to five doses of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in lung transplant patients. *J Clin Med* 2023;12:4125.
- 51) Fisher AM, Schlauch D, Mulloy M, Dao A, Reyad AI, Correll M, et al. Outcomes of COVID-19 in hospitalized solid organ transplant recipients compared to a matched cohort of non-transplant patients at a national healthcare system in the United States. *Clin Transplant* 2021;35:e14216.
- 52) American Society of Transplantation. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): frequently asked questions for transplant candidates, recipients, and care givers. <https://www.myast.org/sites/default/files/Coronavirus%20Disease%202019%20%28COVID-19%29%20FAQs%20for%20Transplant%20Candidates%20Recipients%20and%20Care%20Givers%2001.pdf> (2023年10月4日閲覧)
- 53) 日本移植学会. 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の移植医療における基本指針. <http://www.asas.or.jp/jst/news/doc/20230419.pdf> (2023年10月4日閲覧)
- 54) Corrao G, Franchi M, Cereda D, Bortolan F, Leoni O, Jara J, et al. Factors associated with severe or fatal clinical manifestations of SARS-CoV-2 infection after receiving the third dose of vaccine. *J Intern Med* 2022;292:829-36.
- 55) Overvad M, Koch A, Jespersen B, Gustafsson F, Krause TG, Hansen CH, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in individuals with and without solid organ transplantation—a Danish nationwide cohort study. *Am J Transplant* 2022;22:2627-36.
- 56) Aida N, Ito T, Kurihara K, Hiratsuka I, Shibata M, Suzuki A, et al. Impact of B cell depletion on COVID-19 in kidney transplant recipients. *Viruses* 2023;15:1520.
- 57) Tangye SG; COVID Human Genetic Effort consortium. Impact of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 on patients with inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2023;151:818-31.
- 58) Shields AM, Faustini SE, Hill HJ, Al-Taei S, Tanner C, Ashford F, et al. Increased seroprevalence and improved antibody responses following third primary SARS-CoV-2 immunisation: an update from the COV-AD study. *Front Immunol* 2022;13:912571.
- 59) Løken RØ, Fevang B. Cellular immunity in COVID-19 and other infections in common variable immunodeficiency. *Front Immunol* 2023;14:1124279.
- 60) Drzymalla E, Green RF, Knuth M, Khoury MJ, Dotson WD, Gundlapalli A. COVID-19-related health outcomes in people with primary immunodeficiency: a systematic review. *Clin Immunol* 2022; 243:109097.
- 61) Shields AM, Anantharachagan A, Arumugakani G, Baker K, Bahal S, Baxendale H, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with primary and secondary immunodeficiency in the UK. *Clin Exp Immunol* 2022;209:247-58.
- 62) Shields AM, Tadros S, Al-Hakim A, Nell JM, Lin MMN, Chan M, et al. Impact of vaccination on hospitalization and mortality from COVID-19 in patients with primary and secondary immunodeficiency: the United Kingdom experience. *Front Immunol* 2022;13:984376.
- 63) Morita R, Kubota-Koketsu R, Lu X, Sasaki T, Nakayama EE, Liu Y, et al. COVID-19 relapse associated with SARS-CoV-2 evasion from CD4<sup>+</sup> T-cell recognition in an agammaglobulinemia patient. *iScience* 2023;26:106685.
- 64) Antinori A, Cicalini S, Meschi S, Bordoni V, Lorenzini P, Vergori A, et al. Humoral and cellular immune response elicited by mRNA vaccination against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in people living with human

- immunodeficiency virus receiving antiretroviral therapy based on current CD4 T-lymphocyte count. *Clin Infect Dis* 2022;75:e552-63.
- 65) Nault L, Marchitto L, Goyette G, Tremblay-Sher D, Fortin C, Martel-Laferrière V, et al. Covid-19 vaccine immunogenicity in people living with HIV-1. *Vaccine* 2022;40:3633-7.
  - 66) Zhou Q, Zeng F, Meng Y, Liu Y, Liu H, Deng G. Serological response following COVID-19 vaccines in patients living with HIV: a dose-response meta-analysis. *Sci Rep* 2023;13:9893.
  - 67) Semenzato L, Botton J, Drouin J, Baricault B, Bertrand M, Jabagi MJ, et al. Characteristics associated with the residual risk of severe COVID-19 after a complete vaccination schedule: a cohort study of 28 million people in France. *Lancet Reg Health Eur* 2022;19:100441.
  - 68) Guo S, Zhang J, Yang X, Weissman S, Olatosi B, Patel RC, et al. Impact of HIV on COVID-19 outcomes: a propensity score matching analysis with varying age differences. *AIDS Behav* 2023;1-12.
  - 69) Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis* 2022;22:e102-7.
  - 70) Pujari S, Gaikwad S, Chitalikar A, Dabhade D, Joshi K, Bele V. Long-coronavirus disease among people living with HIV in western India: an observational study. *Immun Inflamm Dis* 2021;9:1037-43.
  - 71) Kamanzi P, Mulundu G, Mutale K, Mumba C, Ngalamika O. HIV and inflammatory markers are associated with persistent COVID-19 symptoms. *Immun Inflamm Dis* 2023;11:e859.
  - 72) Landewé RBM, Kroon FPB, Alunno A, Najm A, Bijlsma JW, Burmester GR, et al. EULAR recommendations for the management and vaccination of people with rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2: the November 2021 update. *Ann Rheum Dis* 2022;81:1628-39.
  - 73) Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, Lawson-Tovey S, Liew JW, Ljung L, et al. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis* 2021;80:930-42.
  - 74) Shields AM, Venkatachalam S, Shafeek S, Paneesha S, Ford M, Sheeran T, et al. SARS-CoV-2 vaccine responses following CD20-depletion treatment in patients with haematological and rheumatological disease: a West Midlands Research Consortium study. *Clin Exp Immunol* 2022;207:3-10.
  - 75) Spiera R, Jinich S, Jannat-Khah D. Rituximab, but not other antirheumatic therapies, is associated with impaired serological response to SARS-CoV-2 vaccination in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2021;80:1357-9.
  - 76) Bitoun S, Henry J, Desjardins D, Vauloup-Fellous C, Dib N, Belkhir R, et al. Rituximab impairs B cell response but not T cell response to COVID-19 vaccine in autoimmune diseases. *Arthritis Rheumatol* 2022;74:927-33.
  - 77) Oku K, Kimoto Y, Horiuchi T, Yamamoto M, Kondo Y, Okamoto M, et al. Risk factors for hospitalization or mortality for COVID-19 in patients with rheumatic diseases: results of a nationwide JCR COVID-19 registry in Japan. *Mod Rheumatol* 2023;33:768-76.
  - 78) Zaccardelli A, Wallace ZS, Sparks JA. Acute and postacute COVID-19 outcomes for patients with rheumatoid arthritis: lessons learned and emerging directions 3 years into the pandemic. *Curr Opin Rheumatol* 2023;35:175-84.
  - 79) Kato S, Chmielewski M, Honda H, Pecoits-Filho R, Matsuo S, Yuzawa Y, et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1526-33.
  - 80) Babel N, Hugo C, Westhoff TH. Vaccination in patients with kidney failure: lessons from COVID-19. *Nat Rev Nephrol* 2022;18:708-23.
  - 81) Sanders JF, Bemelman FJ, Messchendorp AL, Baan CC, van Baarle D, van Binnendijk R, et al. The RECOVAC immune-response study: the immunogenicity, tolerability, and safety of COVID-19 vaccination in patients with chronic kidney disease, on dialysis, or living with a kidney transplant. *Transplantation* 2022;106:821-34.
  - 82) Quiroga B, Soler MJ, Ortiz A, Orero E, Tejedor S, Mantecón CJ, et al. Humoral response to third dose of SARS-CoV-2 vaccines in the CKD spectrum. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022;17:872-6.
  - 83) Quiroga B, Soler MJ, Ortiz A, Jarava Mantecón CJ, Gomes Pérez VO, Bordils A, et al. Humoral response after the fourth dose of the SARS-CoV-2 vaccine in the CKD spectrum: a prespecified analysis of the SENCOVAC study. *Nephrol Dial Transplant* 2023;38:969-81.
  - 84) Kanai D, Wakui H, Hanaoka M, Haze T, Azushima K, Shinoda S, et al. Blunted humoral immune response to the fourth dose of BNT162b2 COVID-19 vaccine in patients undergoing hemodialysis. *Clin Exp Nephrol* 2023;27:639-47.

- 85) Takazono T, Tun MMN, Funakoshi S, Morimoto S, Ota K, Torigoe K, et al. Long-term neutralizing antibody titers after BNT162b2 vaccination in hemodialysis patients. *Kidney Int Rep* 2023;8:1883-6
- 86) Yoshifuji A, Toda M, Ryuzaki M, Oyama E, Kikuchi K, Kawai T, et al. T-Cell response and antibody production induced by the COVID-19 booster vaccine in Japanese Chronic Kidney Disease Patients Treated with Hemodialysis. *Vaccines* 2023;11:653.
- 87) Kikuchi K, Nangaku M, Ryuzaki M, Yamakawa T, Ota Y, Hanafusa N, et al. COVID-19 Task Force Committee of the Japanese Association of Dialysis Physicians, the Japanese Society for Dialysis Therapy, and the Japanese Society of Nephrology. Effectiveness of SARS-CoV-2 vaccines on hemodialysis patients in Japan: a nationwide cohort study. *Ther Apher Dial* 2023;27:19-23.
- 88) Hippisley-Cox J, Khunti K, Sheikh A, Nguyen-Van-Tam JS, Coupland CAC. Risk prediction of covid-19 related death or hospital admission in adults testing positive for SARS-CoV-2 infection during the omicron wave in England (QCOVID4): cohort study. *BMJ* 2023;381:e072976.
- 89) 菅原真衣. 新型コロナウイルス感染症と慢性腎臓病. *腎臓内科* 2023;17:260-4.
- 90) 菊地勘. 新型コロナウイルス感染症と慢性時透析. *腎臓内科* 2023;17:265-72.
- 91) Katagiri D, Kikuchi K. The impact and treatment of COVID-19 in hemodialysis patients. *J Clin Med* 2023;12:838.
- 92) 菊地勘. 第1章感染予防の基本1:透析患者はなぜ感染症に罹患しやすいのか? *臨透析* 2023;39:708-11.
- 93) Shimizu A, Shirai I, Ogawa K, Miura A, Haruhara K, Oshiro K, et al. Persistent SARS-CoV-2 infection in a patient with nephrotic syndrome under rituximab therapy: successful treatment with a combination of remdesivir and monoclonal antibodies. *Intern Med* 2022;61:3703-8.
- 94) Och A, Tylicki P, Polewska K, Puchalska-Reglińska E, Parczewska A, Szabat K, et al. Persistent post-COVID-19 syndrome in hemodialyzed patients—a longitudinal cohort study from the north of Poland. *J Clin Med* 2021;10:4451.
- 95) Carriazo S, Mas-Fontao S, Seghers C, Cano J, Goma E, Avello A, et al. Increased 1-year mortality in haemodialysis patients with COVID-19: a prospective, observational study. *Clin Kidney J* 2021;15:432-41.
- 96) Chanchaoenthana W, Kamolratanakul S, Leelahavanichkul A, Ariyanon W, Chinpraditsuk S, Saelim R, et al. Gastrointestinal manifestations of long-term effects after COVID-19 infection in patients with dialysis or kidney transplantation: an observational cohort study. *World J Gastroenterol* 2023;29:3013-26.
- 97) Lee ARYB, Wong SY, Chai LYA, Lee SC, Lee MX, Muthiah MD, et al. Efficacy of covid-19 vaccines in immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2022;376:e068632.
- 98) Embi PJ, Levy ME, Naleway AL, Patel P, Gaglani M, Natarajan K, et al. Effectiveness of 2-dose vaccination with mRNA COVID-19 vaccines against COVID-19-associated hospitalizations among immunocompromised adults—nine states, January–September 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:1553-9.

## COVID-19 Disease Burden in Immunocompromised Patients

Naho Kuroishi<sup>1)</sup>, Shinichi Kanazu<sup>1)</sup>, Takahiro Takazono<sup>2)</sup>, Akinao Okamoto<sup>3)</sup>,  
Akihiro Tomita<sup>3)</sup>, Shigeyoshi Yamanaga<sup>4)</sup>, Takashi Kenmochi<sup>5)</sup>, Hiroto Egawa<sup>6)</sup>,  
Kento Inoue<sup>7)</sup>, Hirokazu Kanegane<sup>8)</sup>, Toshibumi Taniguchi<sup>9)</sup>, Kenji Oku<sup>10)</sup>,  
Kan Kikuchi<sup>11)</sup> and Hiroshi Yotsuyanagi<sup>12)</sup>

<sup>1)</sup>*Vaccine & Immune Therapies Department, Medical, AstraZeneca K.K.*

<sup>2)</sup>*Department of Infectious Diseases, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences*

<sup>3)</sup>*Department of Hematology, Fujita Health University School of Medicine*

<sup>4)</sup>*Department of Surgery, Japanese Red Cross Kumamoto Hospital*

<sup>5)</sup>*Department of Transplant Surgery, Fujita Health University Hospital*

<sup>6)</sup>*Hamamatsu Rosai Hospital*

<sup>7)</sup>*Disease Control and Prevention Center, National Center for Global Health and Medicine*

<sup>8)</sup>*Department of Child Health and Development, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University*

<sup>9)</sup>*Department of Infection Control, Chiba University Hospital*

<sup>10)</sup>*Department of Rheumatology and Infectious Diseases, Kitasato University School of Medicine*

<sup>11)</sup>*Division of Nephrology, Shimoochiai Clinic*

<sup>12)</sup>*Department of Infectious Diseases and Applied Immunology, IMSUT Hospital of The Institute of Medical Science, University of Tokyo*

Immunocompromised patients with congenital or acquired immune function-related abnormalities and those with depressed immune function due to the effects of medication(s) for treating another disease(s) are at greater risk of severe COVID-19 or death after contracting COVID-19 than the general population. Therefore, measures for preventing COVID-19 are extremely important in immunocompromised patients. However, the antibody response after vaccination is lower in immunocompromised patients than that in the general population due to the nature of the disease, i.e., immune deficiency. In this paper, we discuss the immune state and the effectiveness of COVID-19 vaccines in patients with hematological malignancies, solid organ transplantation, primary immunodeficiency disease, human immunodeficiency virus, rheumatic disease, and renal disease. We also consider the importance of new infection-preventing measures in addition to vaccines.

<2023年11月2日 受稿>