新型コロナウイルスに対する治療・予防 ②ワクチン

吉 藤 歩 竜 崎 崇 和
東京都済生会中央病院腎臓内科

キーワード：新型コロナウイルス感染症，透析，ワクチン

〈要旨〉

2020年以降，日本でも，新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は猛威を振るい，多くの死者を出した．透析患者は低免疫ゆえに罹患すると重症化し，致死率も高い．COVID-19の発症・重症化予防のためワクチン接種は極めて有効である．日本では，mRNA ワクチンが主に使用され，高い発症予防効果，入院・重症化・死亡抑制効果を有する．透析患者でも，2回のワクチン接種により大幅に死亡率が低下した．しかし，2回目のワクチン接種から時間が経過し，抗体価が低下し，感染する事例が増加している．とくに，透析患者はワクチン接種により抗体価が上昇しにくく，低下しやすいこと，細胞性免疫や記憶免疫の異常などから感染が重症化する可能性も指摘されている．2021年12月より日本でも3回目の追加接種が開始された．追加接種により抗体価は2回目の接種後よりも有意に増加し，変異株に対しても有効であるという報告もある．欧米からは，透析患者における追加接種の有効性が報告されている．今後，3回目のワクチン接種の普及が進み，感染の再拡大を抑えられることを期待する．

はじめに

日本でも，2020年より新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は猛威をふるい続け，2021年12月10日までに，COVID-19に罹患した人の数は173万人にも及び，18,000人以上の死亡者が出ている¹⁾．とくに，重症化のリスク因子として考えられている透析患者では，高い罹患率と死亡率をもたらすことが知られている²⁾．日本では2020年2月より医療従事者や高齢者からワクチン接種が海外と比し遅れたものの開始され，その後ワクチン接種は進み，現在では，2回目のワクチンを接種した人の割合は77.3%（2021年12月10日現在）まで上昇している³⁾．しかし，医療従事者や高齢者はワクチン接種から半年以上が経過し，ワクチンの抗体価が低下し，感染をおこすブレイクスルー感染が目立つようになってきた．また，7～8月にかけてはデルタ株が流行し，11月からはオミクロン株が出現し，世界に広がっている．日本でも，2021年12月1日より3回目のワクチン接種が開始された．本稿では，新型コロナウイルスワクチンについて概説し，透析患者におけるワクチンの効果と注意点について考える．

I. 新型コロナウイルスワクチン

日本で承認されたワクチンはmRNA ワクチンであるファイザー・ビオンテック社製ワクチン（BNT162b2），武田/モデルナ社製ワクチン（mRNA-1273）およびウイルスベクターワクチンであるアストラゼネカ社製ワクチン（ChAdOx1 nCoV-19）である．mRNA ワクチンとは，新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）のスパイク蛋白の遺伝情報をもったmRNAを投与することで，免疫細胞でその蛋白が作られ，免疫細胞に提示されることで免疫応答がおこる．mRNAは核内に取り込まれないため，ヒトの遺伝情報に変化は与えず，細胞内でリボソームに読み込まれた後は，速やかに細胞内酵素により分解される^{4,5)}．ウイルスベクターワクチンはチンパンジー由来のアデノウイルスを用いて，スパイク蛋白の遺伝情報を体内に取り込ませ，蛋白を作らせ，免疫細胞に提示されることで免疫応答がおこる^{4,5)}．

COVID-19 ワクチンの接種対象は，BNT162b2 および mRNA-1273 とともに接種する日に12歳以上となっている．また，ChAdOx1 nCoV-19については，原則40歳以上の方の接種が可能となった．ただし，他の新型コロナウイルスワクチンに含まれる成分に対してアレルギーがある場合や特別な事情がある場合には18

歳以上の人でも接種が可能である。

II. 各ワクチンの有効性

BNT162b2 と mRNA-1273, いずれにおいても高い発症予防効果, 重症予防効果を有する。症候性発症予防については2回目のワクチン接種1週間後には, 前者で95%, 後方で94.1%の有効性が, 重症化予防効果についても, 前者で89%, 後方で100%の有効性があると報告されている^{6,7)}。また, 2回目接種から7日目以降の効果は, 症候性感染94%減少, 入院87%の減少, 重症92%の減少であったと報告されている⁸⁾。また, 無症候性感染についても86%低下させた⁹⁾。一方, ChAdOx1 nCoV-19 vaccine の症候性 COVID-19 発症予防効果は70.4%であり, BNT162b2 と mRNA-1273 と比べて低い。しかし, ワクチン接種群では2回目接種14日目以降の入院は認めなかった¹⁰⁾。

III. ワクチン効果の低下

前述のように, ワクチンの有効性が報告されてきたが, 2つの問題によりワクチン効果の低下が懸念されている。一つは変異株の出現, もう一つは経時的にワクチンの抗体価が低下することである。

変異株については, これまで, 多数のものが報告されているが, 中でも, アルファ株, ベータ株, デルタ株は, 免疫逃避という現象をきたし, ワクチンの効果を低下させ, 世界的な流行を引き起こした。イギリスからの報告では, アルファ株の発症抑制効果は約94%, デルタ株に対しては88%とやや低下していた。しかし, 重症化予防効果は90%以上と依然高値であった。一方, ChAdOx1 nCoV-19 の2回接種後の発症抑制効果はアルファ株で約75%, デルタ株で67%と低下していた¹¹⁾。オミクロン株の出現はさらに懸念事項である。

もう一つの問題は, ワクチンの感染予防などの効果低下である。

BNT162b2 ワクチンを接種した人の感染予防効果は, 2回目接種後1か月以内では88%であったところ, 5~6か月後には47%にまで有意に低下していた¹²⁾。また, 別の報告でも, 6か月間の追跡調査の結果, 発症予防効果は, 2回目接種後7日以降2か月未満では96.2%であったが, 4か月以降では83.7%と経時的に低下した¹³⁾。一方, 入院予防効果や重症化予防効果は, 2回目接種から6か月後まで維持されるとの報告¹²⁾がある一方, 60歳以上において, 2回目の接種の6か月

後以降で重症例が増加したという報告もある¹⁴⁾。

mRNA-1273 のワクチンについても, 発症予防効果や入院予防効果は, 2回目接種から4か月以降でも90%以上であった¹⁵⁾。一方, 感染予防効果は, 2回目接種の約1~4か月後では約97%であったが, その約4か月後には約80%に低下したという報告もある¹⁶⁾。

ChAdOx1 nCoV-19 vaccine については, デルタ株に対して発症予防効果が2回目接種後2~9週で最大66.7%となり, その後20週以降で47.3%に低下したとの報告や, 20週以降の入院予防効果や死亡予防効果の低下は限定的であったものの, 高齢者や基礎疾患のある方では入院予防効果の低下が確認されたとの報告がある¹⁷⁾。

イスラエルでは, これらの問題を解決するため, 2021年7月から3回目の接種が開始され, 欧米でも同様に接種が進んでいる。日本でも, 12月から原則2回目のワクチン接種から8か月以上経過した医療従事者から3回目が始まった。

IV. 3回目のワクチン接種によるブースター効果

米国で実施されたBNT162b2 ワクチンの3回目の追加接種から1か月後の中和抗体価は, 2回目の接種から1か月後の中和抗体価よりも約5~10倍高いことが確認された。また, BNT162b2 ワクチンを3回接種(2回接種後7.9~8.8か月)した時のデルタ株に対する中和抗体価は, 2回接種後に比べ55歳以下の若年/中年者で5.5倍, 65歳以上の高齢者で12.0倍高値になった¹⁸⁾。一方, 米国FDAからの報告によれば, mRNA-1273 のワクチンは, 追加接種から28日後の中和抗体価は, 2回目接種から28日後の中和抗体価の1.76倍であった¹⁹⁾。このように3回目の接種による抗体価の上昇により有効性が上昇していると考えられる。実際, イスラエルからの報告によれば, BNT162b2 ワクチンによる追加接種を受けた場合には, 入院予防効果は93%, 重症化予防効果は92%, 死亡に対する予防効果は81%であった²⁰⁾。さらに, 60歳以上で追加接種を受けた場合では, 追加接種を受けなかった場合と比較して, 感染例の発生率が11.3分の1, 重症例の発生率が19.5分の1であったという報告もある²¹⁾。

V. 同種および異種混合のブースターワクチン接種

3回目の接種にあたり, 交接種が同種接種と比較

し、同等の効果と安全性を有するかについて検討が進んでいる。Atmarらは初回接種をヤンセンファーマ社製のAd26.COV2.S, mRNA-1273, BNT162b2いずれかで接種を行った患者に対し、追加接種を同種または交差接種した群でそれぞれの抗体の上昇と安全性を検討した。彼らの報告によれば、交互接種を伴う追加接種の抗体価の上昇は良好で、副反応は初回接種で報告されたものと同程度であり、交互接種と同種接種で差がなかった²²⁾。今後、日本でも同種接種と同時に交差接種が増加することが予想される。

Ⅵ. ワクチンの安全性

これまで、世界全体でワクチンが接種され、安全性が非常に高いことが報告されてきた。BNT162b2で報告されている重篤な有害事象としては、リンパ節症、ワクチン投与関連肩損傷、心室性不整脈、背部痛および神経根の錯感覚を伴う両下肢の疼痛などがあげられているが、その因果関係については明らかではない⁶⁾。日本でワクチン接種後の死亡として報告された事例は2021年2月17日から11月14日までで計1,368件(うちBNT162b2は1,315例でmRNA-1273は53例)あり、最も多かった死因は心不全で、心筋梗塞、肺炎、脳梗塞、脳出血が続いた²³⁾。

1. BNT162b2とmRNA-1273の副反応

BNT162b2およびmRNA-1273の副反応として、接種部位の痛み、掻痒感、全身倦怠感、頭痛、寒気、筋肉痛、関節痛、発熱などが知られている。副反応としては女性、55歳以下、2回目の接種で症状が強く出現すると報告されている。これらの症状は、2日以内に症状は改善することが多い^{6,7)}。2日以上症状が続く、咽頭痛や咳などの症状が出現した場合には、他の疾患の可能性を考慮し、医療機関を受診する必要がある。BNT162b2とmRNA-1273の副反応を比較すると、接種部位の痛み、発赤、全身倦怠感や頭痛といった全身症状はmRNA-1273の方がBNT162b2よりも強い傾向にある²⁴⁾。また、mRNA-1273では遅発性皮疹の副反応がモデルナアームとして知られている²⁵⁾。イスラエルからのその他報告されている副反応としては、BNT162b2接種者の有害事象は非接種者と比較し、リスク比で、心筋炎3.24(95%信頼区間1.55-12.44)、リンパ節腫脹2.43(2.05-2.78)、虫垂炎1.40(1.02-2.01)、帯状疱疹1.43(1.20-1.73)であると報告されている。ここで頻度が高いとされた心筋炎は、SARS-CoV-2に感染した場合にはリスク比は18.28(3.95-25.12)で有意に高値であったと報告されており、感染による合併

症を考慮するとワクチン接種のほうが望ましいと考えられる²⁶⁾。

また、その他因果関係が疑われる副反応として、血球貪食症候群²⁷⁾や間質性肺疾患²⁸⁾などの症例も報告されている。

2. ChAdOx1 nCoV-19

ChAdOx1 nCoV-19の副反応も接種した部位の痛み、全身倦怠感、頭痛、筋肉痛、発熱などで前者と変わらない¹⁰⁾。通常、数日以内に症状が軽快する。本ワクチンの特記すべき副反応として、vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia (VITT), thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS)と呼ばれる血小板減少を伴う血栓症が知られている。頻度としては100万人に10.5件程度であり、50~60歳未満の女性に多く発症する。1回目の接種の5~24日目で発症し、脳静脈洞血栓症、門脈・肝静脈血栓症、肺塞栓、急性動脈塞栓症などをきたし、死亡率は約40%である²⁹⁾。このため、早期の診断、治療が重要となる。なお、mRNA-1273やBNT162b2で同様の副反応がおこったという報告はあるが因果関係については不明である。

Ⅶ. それぞれのワクチンのアレルギー・アナフィラキシーの割合

注射部位以外の皮膚・粘膜症状といったアレルギー症状が生じた割合はBNT162b2で1.95%、mRNA-1273で2.20%であった。また、アナフィラキシーをおこした患者はBNT162b2で100万人あたり4.7人、mRNA-1273で2.5人であった。アナフィラキシーをきたした人はほとんどが女性(BNT162b2 94%、mRNA-1273 100%)であり、両ワクチンとも平均10分以内に症状をおこしていた。これらの患者ではアレルギーの既往が77~84%で認められ、アナフィラキシーの既往も26~34%で認められた³⁰⁾。日本では2021年2月17日~11月14日でBNT162b2接種後のアナフィラキシーは、100万人当たりでは3.6人、mRNA-1273では100万人当たり1.6人となり欧米の頻度と変わらなかった²³⁾。なお、ChAdOx1 nCoV-19 vaccineでは第Ⅲ相臨床試験において、アナフィラキシーの報告はなかったが、英国で実施された約500万回の接種で41件のアナフィラキシーを疑う症状があったとされている³¹⁾。

Ⅷ. 3回目接種による副反応

BNT162b2, mRNA-1273の追加接種による有害事

象は、2回目の接種後と比較し、その発現頻度と程度は変わらないと報告されている。ほとんどの場合が軽度であり、短期間で症状は改善するとされている^{32,33)}。

IX. 透析患者における新型コロナウイルス感染症の現状

日本でCOVID-19に罹患した患者数は2021年12月10日現在、172万8,210人で、死亡者数は18,368人で死亡率は約1.1%である¹⁾。透析患者の感染数は、2021年12月10日現在、日本透析医会・日本透析医学会・日本腎臓学会合同の新型コロナウイルス感染対策合同委員会に届けられたもので2,673名、そのうち転帰が判明している死亡者数は422名であり、致死率は15.8%であった。さらに、転帰が不明な患者を除くと致死率は25.3%にも及ぶ²⁾。欧米での透析患者の致死率は20.0%と報告されており³⁴⁾、日本と同様の傾向を示していた。このように、COVID-19に罹患した透析患者は、重症化しやすく、死亡率も高いため、無症状であったとしても、原則、全例入院の対象となる。透析患者は希望しない患者を除いて、ほぼワクチン接種が終了しており、予後が著明に改善している。2回のワクチン接種後に感染した患者は221名でそのうち、転帰が判明している死亡者は12名であり、致死率は5.4%で、転帰が不明な患者を除いた場合の致死率も9.1%と大幅に低下した²⁾。

X. 透析患者のワクチン接種の必要性

COVID-19に罹患すると重症化しやすい患者として、65歳以上の高齢者、ステロイドや生物学的製剤の使用、悪性腫瘍、HIV感染症(とくにCD4<200/μL)、慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease: COPD)、妊婦、慢性腎臓病、2型糖尿病、高血圧、脂質異常症、肥満(BMI 30以上)、喫煙、固形臓器移植後の免疫不全があげられる³⁵⁾。透析患者はそれ自体がリスクであるだけでなく、65歳以上の割合が高く、2型糖尿病、高血圧、脂質異常症の合併も多いことから重症化のリスクが極めて高い。また、血液透析患者は透析室という密閉された空間で、週3回3~5時間程度の透析時間を共有する。また、ベッドを午前・午後・夜間のクール、月水金のクールと火木土のクールで共有する。さらに、送迎車、更衣室、待合室など患者同士が共有するスペースが多く存在する。そのため、透析室はウイルスが持ち込まれると、感染が伝播しやすい環境にある。実際、送迎車や透析室での

クラスターは多数報告されている³⁶⁾。以上のことから、透析患者は優先接種の対象とされ接種が積極的に行われてきた。

XI. 透析患者への接種の注意点

BNT162b2, mRNA-1273にはポリエチレングリコール(PEG)が、ChAdOx1 nCoV-19 vaccineはPEGと交差反応性があるポリソルベート80が含まれている。持続型赤血球造血刺激因子製剤であるエポエチンペータペゴル(ミルセラ[®])には、PEGが含有されており、本剤にアレルギーがある患者では注意を要する³⁷⁾。また、ワクチン接種後には発熱などの副反応をおこすことがあり、隔離透析や発熱時の対応を考慮し、同一クール内の接種を分散させることが望ましい。また、接種部位は、接種部位の腫脹や疼痛を考慮し、シャント肢を避けて反対側に接種するようにする。透析中の患者や抗凝固薬を内服している患者は、2分以上接種部位を押さえ止血を確認することが望ましい。ワクチン接種後には副反応がおこる可能性があることを十分に説明することが重要である。基本的に副反応は接種後2日以内におこり、2日以内に改善することがほとんどである。ワクチン接種後の発熱であったとしても、必ず透析施設に連絡してもらい、その他の随伴症状について確認することが必要である。咳や咽頭痛、呼吸困難、味覚、嗅覚障害といった症状はワクチンの副反応としては稀であり、このような症状がある場合には、隔離透析や空間的、時間的隔離、抗原検査、PCR検査を行うことが必要である。

XII. 透析患者の抗体価は十分か

透析患者は重篤なCOVID-19のリスクが高く、透析患者はSARS-CoV-2ワクチンを接種することが推奨されてきた。透析患者では、一般的に、ワクチン接種後のセロコンバージョン率が低下することが報告されている³⁸⁾。実際、透析患者におけるインフルエンザワクチン接種後のセロコンバージョン率は30%から80%と報告されている³⁹⁾。また、B型肝炎ウイルスワクチンでは、健常人が、ワクチン接種者の90~95%に抗体産生がみられるのに対して、透析患者では50~60%に過ぎず、抗体も急速に低下するといわれている⁴⁰⁾。そこで、透析患者では複数回の接種が必要となることが多い。COVID-19ワクチンにおいてもさまざまな報告が発表されている。まず、透析患者でワクチン接種後に中和抗体が陽性となる割合は、一般人口で

は1回目の接種3~4週後には、93~95%で抗体が産生されるとしているが^{41~43)}、透析患者では、その割合は18~43%と低い^{42~44)}。しかし、2回目の接種後約1か月後の段階では、82~96%上昇するとされている^{43~46)}。

また、透析患者では、一般人口と比べて、抗体価が低値である。これは、尿毒症毒素の蓄積や慢性炎症により、白血球の機能が抑制され⁴⁷⁾、自然免疫や獲得免疫が効果的に働かず、短期間で十分な抗体を作ることができないために、効果が低下すると考えられている⁴⁸⁾。Jahnらは2回目の接種2週間後の抗体価(CLIA法にて測定)を透析患者と対象群(医療従事者)とで比較した。対象群の抗体価は800.0 AU/mLであったのに対して、60歳以下透析患者では597.0 AU/mLと低値であるものの有意な差は認められなかったが、60歳を超える透析患者では280.0 AU/mLと有意に低値であった⁴⁹⁾。また、Grupperらによれば、透析群の抗体価は対照群の約40%と有意に低値であったと報告している⁴⁵⁾。血液透析患者の抗体価に影響を与える因子に関する報告もある。Agurらは血液透析患者の抗体価の上昇と関連する因子として、若年、アルブミン高値、鉄の静脈内投与量が少ない、BMI 30未満をあげている⁴⁶⁾。また、Lacsonらは、透析患者の抗体価が低値となる要因として、女性、若年、疾患・投薬による免疫抑制状態、慢性心不全、ワクチン接種前後の他のワクチン接種歴や入院をあげている⁵⁰⁾。なお、血液透析患者、腹膜透析患者では2回目の接種後1か月後の抗体陽性率についての差異はなく、血液透析患者で93.4%、腹膜透析患者で95.6%であった⁴⁶⁾。また、腹膜透析患者と血液透析患者の平均抗体価には有意な差はなかった⁵¹⁾。

また、透析患者の免疫保護期間についても注意が必要である。Sakhiらは、感染後、抗体が陽性となった透析患者の25%が、6か月後には抗体が検出されなくなったことを報告した⁵²⁾。また、Clarkeらは、透析患者の6か月後の抗体価が有意に低下していることを確認したが、6か月後に抗体が検出されなかった患者の大部分が、SARS-CoV-2抗原特異的T細胞反応を有していることを報告した⁵³⁾。透析患者においては、抗体値だけでなく、細胞性免疫との関連も考慮した上で、検討する必要がある。

XIII. 透析患者における細胞性免疫および液性免疫の獲得

ある研究では、2回のワクチン接種後に対照群と同程度の抗体値を維持していた透析患者が、COVID-19

に罹患したことが示されている⁵⁴⁾。抗体値だけでなく、細胞性免疫の関与あるいは抗体の質の異常の可能性が考えられている。細胞性反応の防御効果については、まだ明らかになっていないが、COVID-19ワクチンを接種したHD患者は、接種していないHD患者や、接種した非HD患者と比較して、T細胞、ヘルパーT細胞、ナチュラルキラー細胞、および炎症性サイトカインの数が減少したことが報告されている⁵⁵⁾。また、血液透析患者を対象とした別の研究では、細胞性免疫応答が62%であったのに対し、体液性反応は95.4%であった⁵⁶⁾。さらに、Rincon-Arevaloらは、透析患者や腎移植患者が、mRNAワクチンが健常対象者と比較してどの程度B細胞や形質細胞の反応を誘導するかについて検討したところ、形質芽細胞や記憶B細胞の生成に対応する免疫誘導が低下しており、透析患者では免疫の保護機能が損なわれる可能性を報告している⁵⁷⁾。

XIV. 透析患者における3回目のワクチン接種の有効性

透析患者のSARS-CoV-2ワクチン接種後の抗体価は、一般集団と比較して低下することが示され、3回目の追加接種による効果の検討が急がれてきた。フランス国立衛生局は2021年4月に透析患者に2回目の接種から4週間後に3回目のワクチンを追加接種するという勧告を発表した。ワクチン抗体価は、2回目の接種後に284 AU/mL、3回目の接種後1か月後に7,554 AU/mLと大幅に上昇がみられた。とくに上昇幅が大きかった人の特徴として、2回目の投与後に抗体レベルが低かった患者や、2回目と3回目の投与の間隔が長かった患者があげられた。一方、初期の抗体価が高値である患者や化学療法を受けている患者では、3回目の投与後に抗体価が上昇したという証拠はなかった。3回目のワクチン接種による有害事象は、2回目までの接種とくらべて有意な上昇は認めなかった⁵⁸⁾。透析患者における3回目の追加接種の有効性についてはさらなる検討が必要である。

おわりに

透析患者はCOVID-19が重症化し、死亡率が高い。COVID-19ワクチンは極めて高い発症予防効果を有しており、非常に有効であると考えられる。多くの透析患者が2回目の接種を終了してから約6か月が経過し、ワクチン抗体価が低下している。3回目の接種により変異株も含め、効果が期待できており、透析患者への

接種も積極的に進めていくことが望まれる。

利益相反: 本論文に関して、開示すべき利益相反関連事項はない。

文献

- 厚生労働省. 国内の発生状況.
<https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/kokunainohas-seijoukyou.html> (2021 年 12 月 12 日時点)
- 日本透析医会, 日本透析医学会, 日本腎臓学会新型コロナウイルス感染対策合同委員会. 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の登録数.
<https://www.jsdt.or.jp/info/3454.html> (2021 年 12 月 10 日)
- 首相官邸. 新型コロナワクチンについて.
<https://www.kantei.go.jp/jp/headline/kansensho/vaccine.html> (2021 年 12 月 10 日時点)
- CDC. Vaccine types.
<https://www.niaid.nih.gov/research/vaccine-types> (2021 年 12 月 10 日時点)
- 吉藤歩, 竜崎崇和. 透析患者における新型コロナウイルスワクチン接種の重要性と留意点. 日透析医会誌 2021; 36: 185-91.
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383: 2603-15.
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021; 384: 403-16.
- Dagan N, Barda N, Kepten E, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med* 2021; 384: 1412-23.
- Angel Y, Spitzer A, Henig O, et al. Association Between Vaccination With BNT162b2 and Incidence of Symptomatic and Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among Health Care Workers. *JAMA* 2021; 325: 2457-65.
- Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021; 397: 99-111.
- Bernal JL, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med* 2021; 385: 585-94.
- Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, et al. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. *Lancet* 2021; 398: 1407-16.
- Thomas SJ, Moreira ED Jr, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *N Engl J Med* 2021; 385: 1761-73.
- Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, et al. Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel. *N Engl J Med* 2021; 385: e85.
- El Sahly HM, Baden LR, Essink B, et al. Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase. *N Engl J Med* 2021; 385: 1774-85.
- Rosenberg ES, Dorabawila V, Easton D, et al. COVID-19 Vaccine Effectiveness by Product and Timing in New York State. doi: 10.1101/2021.10.08.21264595 (Pre Print)
- Andrews N, Tessier E, Stowe J, et al. Vaccine effectiveness and duration of protection of Comirnaty, Vaxzevria and Spikevax against mild and severe COVID-19 in the UK. doi: 10.1101/2021.09.15.21263583 (Pre Print)
- Falsey AR, Frenck RW Jr, Walsh EE, et al. SARS-CoV-2 Neutralization with BNT162b2 Vaccine Dose 3. *N Engl J Med* 2021; 385: 1627-9.
- US. Food and Drug administration. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee October 14-5, 2021 Meeting Presentation.
<https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-october-14-15-2021-meeting-announcement>
- Barda N, Dagan N, Cohen C, et al. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *Lancet* 2021; 398: 2093-100.
- Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, et al. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med* 2021; 385: 1393-400.
- Atmar RL, Lyke HE, Deming ME, et al. Heterologous SARS-CoV-2 Booster Vaccinations - Preliminary Report. doi: 10.1101/2021.10.10.21264827 (Pre Print)
- 第73回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会, 令和3年度第23回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会資料.
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910_00035.html
- Chapin-Bardales J, Gee J, Myers T. Reactogenicity Following Receipt of mRNA-Based COVID-19 Vaccines. *JAMA* 2021; 325: 2201-2.
- Blumenthal KG, Freeman EE, Saff RR, et al. Delayed Large Local Reactions to mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2021; 384: 1273-7.
- Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide

- Setting. *N Engl J Med* 2021; 385: 1078-90.
- 27) Baek DW, Hwang S, Kim J, et al. Patients presenting high fever with lymphadenopathy after COVID-19 vaccination were diagnosed with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Infect Dis (Lond)* 2021; 1-5.
- 28) Yoshifuji A, Ishioka K, Masuzawa Y, et al. COVID-19 vaccine induced interstitial lung disease. *J Infect Chemother* 2022; 28: 95-8.
- 29) Cines DB, Bussel JB. SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2021; 384: 2254-6.
- 30) Shimabukuro TT, Cole M, Su JR. Reports of Anaphylaxis After Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines in the US-December 14, 2020-January 18, 2021. *JAMA* 2021; 325: 1101-2.
- 31) EudraVigilance-European database of suspected adverse drug reaction reports.
<https://www.adrreports.eu/en/index.html>(2021 年 12 月 10 日時点)
- 32) Pfizer. Pfizer and BioNTech Announce Phase 3 Trial Data Showing High Efficacy of a Booster Dose of Their COVID-19 Vaccine.
<https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-announce-phase-3-trial-data-showing>
- 33) FDA, 2021.Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee October 14-15, 2021 Meeting Briefing Document.
<https://www.fda.gov/media/152953/download> (2021 年 12 月 10 日時点)
- 34) Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC, et al. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int* 2020; 98: 1540-8.
- 35) 新型コロナウイルス感染症診療の手引き 第 6.0 版.
<https://www.mhlw.go.jp/content/000851077.pdf> (2021 年 12 月 10 日時点)
- 36) 吉藤歩, 竜崎崇和. ICT のための新型コロナウイルスパーフェクトマニュアル ハイリスクな科・部門 透析室. *Infection Control* 2021; 夏期増刊: 209-16.
- 37) Banerji A, Wickner PG, Saff R, et al. mRNA Vaccines to Prevent COVID-19 Disease and Reported Allergic Reactions: Current Evidence and Suggested Approach. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 1423-37.
- 38) Kliger AS, Silberzweig J. COVID-19 and Dialysis Patients: Unsolved Problems in Early 2021. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32: 1018-20.
- 39) Krueger KM, Ison MG, Ghossein C. Practical Guide to Vaccination in All Stages of CKD, Including Patients Treated by Dialysis or Kidney Transplantation. *Am J Kidney Dis* 2020; 75: 417-25.
- 40) Fabrizi F, Cerutti R, Garcia-Agudo R, et al. Adjuvanted recombinant HBV vaccine (HBV-AS04) is effective over extended follow-up in dialysis population. An open-label non randomized trial. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020; 44: 905-12.
- 41) Monin L, Laing AG, Muñoz-Ruiz M, et al. Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. *Lancet Oncol* 2021; 22: 765-78.
- 42) Goupil R, Benlarbi M, Beaubien-Souligny W, et al. Short-term antibody response after 1 dose of BNT162b2 vaccine in patients receiving hemodialysis. *CMAJ* 2021; 193: E793-800.
- 43) Speer C, Göth D, Benning L, et al. Early Humoral Responses of Hemodialysis Patients after COVID-19 Vaccination with BNT162b2. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021; 16: 1073-82.
- 44) Attias P, Sakhi H, Rieu P, et al. Antibody response to the BNT162b2 vaccine in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2021; 99: 1490-2.
- 45) Grupper A, Sharon N, Finn T, et al. Humoral Response to the Pfizer BNT162b2 Vaccine in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021; 16: 1037-42.
- 46) Agur T, Ben-Dor N, Goldman S, et al. Antibody response to mRNA SARS-CoV-2 vaccine among dialysis patients - a prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2021[Online ahead of print]
- 47) Cohen G, Hörl WH. Immune dysfunction in uremia-an update. *Toxins (Basel)* 2012; 4: 962-90.
- 48) Kato S, Chmielewski M, Honda H, et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1526-33.
- 49) Jahn M, Korth J, Dorsch O, et al. Humoral Response to SARS-CoV-2-Vaccination with BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) in Patients on Hemodialysis. *Vaccines (Basel)* 2021; 9: 360.
- 50) Lacson E, Argyropoulos CP, Manley HJ, et al. Immunogenicity of SARS-CoV-2 Vaccine in Dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32: 2735-42.
- 51) Santos-Araújo C, Veiga PM, Santos MJ, et al. Time-dependent evolution of IgG antibody levels after first and second dose of mRNA-based SARS-CoV-2 vaccination in hemodialysis patients: a multicenter study. *Nephrol Dial Transplant* 2022; 37: 375-81.
- 52) Sakhi H, Dahmane D, Attias P, et al. Kinetics of Anti-SARS-CoV-2 IgG Antibodies in Hemodialysis Patients Six Months after Infection. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32: 1033-6.
- 53) Clarke CL, Prendecki M, Dhutia A, et al. Longevity of SARS-CoV-2 immune responses in hemodialysis patients and protection against reinfection. *Kidney*

- Int 2021; 99: 1470-7.
- 54) Yanay NB, Freiman S, Shapira M, et al. Experience with SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA vaccine in dialysis patients. *Kidney Int* 2021; 99: 1496-8.
- 55) Ma Y, Diao B, Lv X, et al. Epidemiological, Clinical, and Immunological Features of a Cluster of COVID-19-Contracted Hemodialysis Patients. *Kidney Int Rep* 2020; 5: 1333-41.
- 56) Broseta JJ, Rodríguez-Espinosa D, Rodríguez N, et al. Humoral and Cellular Responses to mRNA-1273 and BNT162b2 SARS-CoV-2 Vaccines Administered to Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 2021; 78: 571-81.
- 57) Rincon-Arevalo H, Choi M, Stefanski AL, et al. Impaired humoral immunity to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and dialysis patients. *Sci Immunol* 2021; 6: eabj1031.
- 58) Bensouna I, Caudwell V, Kubab S, et al. SARS-CoV-2 Antibody Response After a Third Dose of the BNT162b2 Vaccine in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis or Peritoneal Dialysis. *Am J Kidney Dis* 2022; 79: 185-92, e1.