



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第1941号
学位記番号	第1371号
氏名	寺田 満雄
授与年月日	令和5年3月24日
学位論文の題名	<p>Efficacy and impact of SARS-CoV-2 vaccination on cancer treatment for breast cancer patients: a multi-center prospective observational study (乳癌患者への SARS-CoV-2 ワクチンの効果と癌治療への影響を検討する多施設共同前向き観察研究)</p> <p>Breast Cancer Res Treat. 2022 Oct;195(3):311-323. doi: 10.1007/s10549-022-06693-2.</p>
論文審査担当者	<p>主査: 奥野 友介 副査: 鈴木 貞夫, 奥田 勝裕</p>

論文内容の要旨

<背景>

新型コロナウイルス感染症の流行禍では、易感染者である癌患者への SARS-CoV-2 ワクチン接種が推奨されている。しかし、その効果の癌治療による影響、変異株での効果の違い、同ワクチン接種の治療計画に与える影響は明らかではなかった。これらを明らかにするために本邦の7施設*で多施設共同観察研究を行なった (UMIN000045527)。

*名古屋市立大学、名古屋市立大学医学部附属西部医療センター、名古屋市立大学医学部附属東部医療センター、札幌医科大学、秋田大学、三重大学、岡山大学

<対象・方法>

2021年5月-11月に新型コロナワクチン接種予定の乳癌患者を対象とし、ワクチン接種前および2回目接種後4週で血清を採取した。治療別に無治療・ホルモン療法・抗 Human epithelial growth factor 2 (HER2)療法・化学療法・Cyclin dependent kinase (CDK)4/6 阻害薬のグループに群別して解析を行った。SARS-CoV-2 S 蛋白に対する IgG (抗 SARS-CoV-2 IgG) 濃度および SARS-CoV-2 野生株・アルファ (α)・デルタ (δ)・カッパ (κ)・オミクロン (\omicron) 株に対する中和抗体価を ELISA 法で測定した。各治療グループ別の抗体陽転化率および各変異株に対する中和抗体価を比較した。また、新型コロナワクチン接種による乳癌治療への影響を前向きに聴取した。

<結果>

適格症例は85例(無治療群; n=5、ホルモン療法群; n=30、抗 HER2 療法群; n=15、化学療法群; n=21、CDK4/6 阻害薬群; n=15)。年齢中央値は62.5歳。全体の抗体陽転化率は95.3%、中でも化学療法群の抗体陽転化率は81.8%だった。化学療法群以外の抗体陽転化率は100%だった。血清抗 SARS-CoV-2 IgG 濃度は、乳癌の病期やステロイド投与の有無によって差は認められなかった。血清抗 SARS-CoV-2 IgG 濃度は血中の白血球数およびリンパ球数と正の相関関係が認められた(白血球数: 相関係数=0.33, p=0.0028; リンパ球数: 相関係数=0.23, p=0.042)。化学療法群においては抗 SARS-CoV-2 IgG 抗体濃度が、無治療群と比較して有意に低かった。また CDK4/6 阻害薬群においても、野生株に対する有意な中和抗体価の低下を認め、その他の変異株でも低下傾向を認めた。

中和抗体価の測定は、サンプルが利用可能であった81例に対して行なった(無治療群; n=5、ホルモン療法群; n=26、抗 HER2 療法群; n=15、化学療法群; n=21、CDK4/6 阻害薬群; n=15) 野生株・ α ・ δ ・ κ ・ \omicron 株に対する中和抗体価の陽性率は、それぞれ全体で、90.2%、81.7%、96.3%、84.1%、8.5%だった。各変異株の中和抗体価は、野生株と比較して有意に低下していた。無治療群、ホルモン療法群、抗 HER2 療法群では各変異株に対する中和抗体価は同等であった。一方で、化学療法群では、野生株・ α ・ δ ・ κ ・ \omicron 株に対する中和抗体の陽性率は、それぞれ66.7%、66.7%、81.0%、47.6%、0.0%であり、中和抗体価も無治療群と比較して、野生株・ α ・ κ 株で有意に低下していた。CDK4/6 阻害薬における中和抗体の陽性率は野生株・ α ・ δ ・ κ で100%であったが、中和抗体価は無治療群と比較して、野生株・ α 株で有意に低下していた。続いて、SARS-CoV-2 ワクチン接種による癌治療の影響を解析した。SARS-CoV-2 ワクチン接種による計画的な薬剤休薬や延期は1例のみであった。また、同ワクチンによる副反応による休薬や延期は認められなかった。

<結論>

乳癌患者における SARS-CoV-2 ワクチン接種後の抗体陽転率は過去の健常者データと同等であり、ワクチン接種による癌治療への影響も小さいことが明らかになった。一方で、化学療法と CDK4/6 阻害薬投与中では変異株によっては中和抗体価の低下が示唆され、長期的な感染予防への影響が懸念された。このことより、2回のワクチン接種後であっても感染予防のための行動が重要であることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

【背景・目的】 COVID-19 流行禍では、易感染者である癌患者への SARS-CoV-2 ワクチン接種が推奨される。しかし、癌治療による影響、変異株での効果の違い、治療計画に与える影響は明らかでない。これらを明らかにするために本邦 7 施設で多施設共同観察研究を実施した。

【対象・方法】 2021 年 5 月-11 月に新型コロナワクチン接種予定の乳癌患者を対象とし、ワクチン接種前および 2 回目接種後 4 週で血清を採取した。受けている治療別に無治療・ホルモン療法・抗 Human epithelial growth factor 2 (HER2) 療法・化学療法・Cyclin dependent kinase (CDK) 4/6 阻害薬のグループに群別して解析を行った。

SARS-CoV-2 S 蛋白に対する IgG (抗 SARS-CoV-2 IgG) 濃度および SARS-CoV-2 野生株・アルファ (α)・デルタ (δ)・カプパ (κ)・オミクロン (\omicron) 株に対する中和抗体価を ELISA 法で測定した。各治療グループ別の抗体陽転化率および各変異株に対する中和抗体価を比較した。また、新型コロナワクチン接種による乳癌治療への影響を前向きに聴取した。

【結果】 適格症例は 85 例 (無治療群; n=5、ホルモン療法群; n=30、抗 HER2 療法群; n=15、化学療法群; n=21、CDK4/6 阻害薬群; n=15)。年齢中央値は 62.5 歳。全体の抗体陽転化率は 95.3%、中でも化学療法群の抗体陽転化率は 81.8%だった。化学療法群以外の抗体陽転化率は 100%だった。血清抗 SARS-CoV-2 IgG 濃度は、乳癌の病期やステロイド投与の有無によって差は認められなかった。血清抗 SARS-CoV-2 IgG 濃度は血中の白血球数およびリンパ球数と正の相関関係が認められた (白血球数: 相関係数=0.33, p=0.0028; リンパ球数: 相関係数=0.23, p=0.042)。化学療法群においては抗 SARS-CoV-2 IgG 抗体濃度が、無治療群と比較して有意に低かった。また CDK4/6 阻害薬群においても、野生株に対する有意な中和抗体価の低下を認め、その他の変異株でも低下傾向を認めた。

【結語】 乳癌患者における SARS-CoV-2 ワクチン接種後の抗体陽転率は過去の健常者データと同等であり、ワクチン接種による癌治療への影響も小さかった。一方で、化学療法と CDK4/6 阻害薬投与中では中和抗体価の低下が示唆され、長期的な感染予防への影響が懸念された。

【審議の内容】 主査の奥野から 1) 今回の試験で 7 施設を選定した理由、2) コントロール群が年齢調整されていない理由、3) CDK4/6 阻害薬群の症例数設定根拠、4) リンパ球の測定時期とリンパ球サブセットを解析しなかった理由、5) 中和抗体価による感染予防効果の評価の意義、など 11 項目、第 1 副査の鈴木教授から 1) efficacy と effectiveness を区別して使用しているか、2) 相関分析における Pearson と Spearman の違い、3) Kruskal-Wallis 検定方法、4) 無治療をコントロールとした場合の問題点、5) ワクチンの発症予防と重症化予防に関するメカニズム、の 5 項目、第 2 副査の奥田教授から 1) 試験の主要評価項目と副次評価項目の記載について、2) CDK4/6 阻害薬を検討した理由、3) 血液検体の保管および解析方法、4) 免疫チェックポイント阻害薬の治療群がない理由、5) 免疫チェックポイント阻害薬のワクチンへの影響、など 8 項目の質問がされた。これらの質問に対して、申請者からは概ね適切な回答が得られた。以上より、本論文の著者は学位論文の内容を十分に把握し、また、大学院修了者としての学力を備えていると判断した。本研究は、乳癌に対する薬物療法中の患者に対して、化学療法だけでなく、新規薬剤である CDK4/6 阻害薬を使用している場合、中和抗体価の低下から感染予防効果が減弱する可能性を示した重要な研究であり、高く評価される。よって、本論文著者は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。

主査 奥野 友介 副査 鈴木 貞夫 奥田 勝裕