

日本人炎症性腸疾患患者における COVID-19 ワクチン接種に対する免疫応答と 安全性の検討によるワクチン接種の適正化： 多施設共同前向き研究（J-COMBAT）

研究協力者 渡辺 憲治 兵庫医科大学 炎症性腸疾患センター 内科

研究要旨

本邦の炎症性腸疾患（IBD）患者は増加し続け、その治療は新規免疫修飾的治療薬の登場もあり、予後改善が実現されてきている。免疫修飾的治療は、抗 TNF- α 抗体製剤投与時の非典型的結核や高齢患者の日和見感染など注意を要する。またインフルエンザワクチン接種の免疫応答は高齢者や免疫修飾的治療によって低下することを報告してきた。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミックの打開のため、mRNA ワクチンやウイルスベクターワクチンなど新たな機序のワクチンが急速に開発され、国内でも接種開始が目前となっているが、その有効性や安全性には不明な点が多い。高齢 IBD 患者や免疫修飾的治療が COVID-19 ワクチン接種に対する免疫応答を低下させないか、また副反応など安全性のデータが希求されている。こうした検討は、疾患特異性や人種差の観点から本邦での速やかな研究が必要である。

国内 39 施設で診療している IBD（潰瘍性大腸炎、クローン病）患者および対照群を対象とし、COVID-19 ワクチン接種に対する有効性（免疫応答）と副反応など安全性に関する検討を行う。軽微な侵襲を伴う多施設共同前向き観察研究で、検体採取は 2021 年～2022 年である。

目標症例数は、

IBD 患者群：600 例

対照（healthy control）群：150 名

観察項目は、

- ①臨床背景、②血液検査結果、③ COVID-19 発症例における情報、
- ④接種した COVID-19 ワクチンに関する情報、
- ⑤ SARS-CoV-2 に対する IgG 抗体価と免疫応答（GMT、抗体陽転率、抗体保有率）
- ⑥ COVID-19 ワクチン接種による有害事象、副反応
- ⑦ COVID-19 ワクチン接種後の有害事象や副反応例における、アレルギー歴や過去のワクチン接種における有害事象歴、副反応歴

など。

主要評価項目は IBD 患者におけるワクチン接種に対する免疫応答と安全性で、3 回目ワクチン接種にも対応した検体採取を行う。

A. 研究目的

免疫修飾的治療を受ける頻度が高い本邦 IBD 患者において、COVID-19 ワクチン接種に対する有効性（免疫応答）と副反応など安全性に関するデータを速やかに集積、解析し、IBD 患者における COVID-19 ワクチン接種の適正化に寄与する。

B. 研究方法

選択基準：自身の意思で COVID-19 ワクチン接種を希望する IBD 患者（潰瘍性大腸炎、クローン病）や健常対照者

除外基準：活動性 COVID-19 患者、COVID-19 ワクチン未接種の患者（人）、12 歳未満の患者（人）

評価方法：同意取得後に抗体価測定のための採血を行う。抗 SARS-CoV-2 Spike 蛋白 IgG 抗体を中

央測定し、EDCにてデータ集積を行う。

評価時期：①1回目ワクチン接種前、②2回目ワクチン接種前（-1週）、③2回目ワクチン接種4週後（±1週）、④2回目ワクチン接種3ヶ月後（±1ヶ月：1回のみ接種の場合は1回目接種の3ヶ月±1ヶ月後）、⑤2回目ワクチン接種6ヶ月後（±1ヶ月：1回のみ接種の場合は1回目接種の6ヶ月±1ヶ月後）、⑥2回目ワクチン接種12ヶ月後（±1ヶ月：1回のみ接種の場合は1回目接種の12ヶ月±1ヶ月後）の6回、採血による検体採取を行う。

2回目接種後12ヶ月間、COVID-19感染と安全性に関する調査を行う。

3回目以降の追加ワクチン接種に対し、下記の採血による検体スケジュールに上書き変更する。

Ⓐ追加接種前（-2週）、Ⓑ追加接種4週後（±1週）、Ⓒ追加接種3ヶ月後（±1ヶ月）、Ⓓ追加接種6ヶ月後（±1ヶ月）、Ⓔ追加接種12ヶ月後（±1ヶ月）

（倫理面への配慮）

本臨床研究はヘルシンキ宣言（世界医師会）、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（厚生労働省）、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針を遵守して施行される。実施者は、本試験の実施にあたっては倫理的な配慮を慎重にし、試験内容について十分説明した上で、本申請書に添付する文書で、被験者の同意を得る。研究に参加するか否かは、被験者本人の自由意思により決定され、同意後であっても、被験者本人の意思によりいつでも中止が可能である。また、参加中止に伴う不利益は受けない。本研究で知り得た情報は、個人が同定できる形ではいかなる状況においても公表せず、かつ厳重な管理下で保管される。また、本人が希望すれば、本人の情報は本人にのみ文書にて報告する。

本研究で採取した各施設の血液検体は株式会社エスアールエル、H.U. フロンティア株式会社（株式会社エスアールエルの営業受任会社）、或いは Med-Link Consulting、アポプラスステーション株式会社を介して、福山臨床検査センターに集積される。送付する際には、対応表を用い匿名化した状態で送付する。

C. 研究結果

登録症例数：

対照群： 203例

I BD患者群： 679例

現在、2回目接種3ヶ月後までのデータで論文作成をするため詳細な解析中である。

D. 考察

短期間で非常に迅速に上記の症例の登録を得た。世界中に類似研究が存在するなかで、本邦の特定疾患医療費補助を背景に、種々の治療背景の患者を網羅的に登録することができた。一方、対照群を含め、背景にやや偏りがあり、慎重に統計解析を行う必要がある。

E. 結論

研究組織体制を確立し、短期間に目標症例数を上回る症例数を確保し、抗体価測定とEDCによるデータ集積を行っている。海外の類似研究に遅れを取らないよう、論文作成を急いで参りたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

European Crohn's and Colitis Organisation
2022

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし