

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究

総括／分担研究報告書（令和3年度）

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 氏名 渡辺憲治

所属先 兵庫医科大学炎症性腸疾患センター内科 役職 診療部長、准教授

研究要旨：欧米でクローン病小腸病変評価の主流となりつつある MRE と、本邦で開発されたバルーン小腸内視鏡の所見を比較し、相補的な画像診断法である両検査法により、クローン病診療の最適化に寄与するクローン病小腸病変モニタリングストラテジーを検討していく。前層 study の結果を受け、次層では欧米が提唱する回腸終末部まで観察する ileocolonoscopy と MRE の 2 検査を行う群と、経肛門的バルーン内視鏡と MRE の 2 検査を行う群を比較する多施設共同前向きランダム化比較試験を行う。そのなかで、クローン病新小腸内視鏡スコア開発も並行して行っていく。

共同研究者

渡辺憲治¹, 久松理一², 仲瀬裕志³, 松浦 稔², 横山佳浩³, 高橋 憲一郎⁴, 藤谷幹浩⁵, 前本篤男⁶, 田中浩紀⁷, 櫻庭裕丈⁸, 橋本 悠⁹, 浦岡俊夫⁹, 鈴木英雄¹⁰, 土屋 輝一郎¹⁰, 松岡克善¹¹, 加藤真吾¹², 長堀正和¹³, 吉村直樹¹⁴, 豊永貴彦¹⁵, 猿田雅之¹⁵, 大森鉄平¹⁶, 佐上 晋太郎¹⁷, 小林 拓¹⁷, 横山 薫¹⁸, 南條宗八¹⁹, 北村和哉²⁰, 杉本 健²¹, 大宮直木²², 中村正直²³, 谷田諭史²⁴, 土田研司²⁵, 横山 正²⁶, 山本修司²⁷, 守屋 圭²⁸, 深田憲将²⁹, 長沼誠²⁹, 新崎 信一郎³⁰, 西下正和³¹, 青山伸郎³², 小島 健太郎¹, 佐藤寿行¹, 河合幹夫¹, 上小鶴 孝二¹, 横山陽子¹, 平岡 佐規子³³, 半田修³⁴, 塩谷昭子³⁴, 三島義之³⁵, 石原俊治³⁵, 船越禎広³⁶, 平井郁仁³⁶, 武富啓展³⁷, 江崎幹宏³⁷, 高津典孝³⁸, 梅野淳嗣³⁹, 野島正寛⁴⁰, 安藤 朗⁴

1) 兵庫医科大学 炎症性腸疾患センター内科, 2) 杏林大学医学部 消化器内科学, 3) 札幌医科大学 医学部 消化器内科学講座, 4) 滋賀医科大学 消化器内科, 5) 旭川医科大学内科学講座 病態代謝・消化器・血液腫瘍制御内科学分野, 6) 札幌

東徳洲会病院 IBD センター, 7) 札幌 IBD クリニック, 8) 弘前大学大学院医学研究科 消化器血液内科学講座, 9) 群馬大学大学院医学系研究科 内科学講座 消化器・肝臓内科学分野, 10) 筑波大学 消化器内科, 11) 東邦大学医療センター 佐倉病院 内科学講座消化器内科学分野, 12) 埼玉医科大学総合医療センター 消化器・肝臓内科, 13) 東京医科歯科大学医学部附属病院 臨床試験管理センター, 14) JCHO 東京山手メディカルセンター 炎症性腸疾患センター, 15) 東京慈恵会医科大学 内科学講座 消化器・肝臓内科, 16) 東京女子医科大学 消化器病センター, 17) 北里大学北里研究所病院 炎症性腸疾患先進治療センター, 18) 北里大学医学部 消化器内科学, 19) 富山大学 第三内科, 20) 金沢大学 消化器内科, 21) 浜松医科大学 第一内科, 22) 藤田医科大学 消化器内科学 I, 23) 名古屋大学消化器内科, 24) 名古屋市立大学 消化器代謝内科学, 25) 名古屋市立大学西部医療センター 消化器内科, 26) 横山 IBD クリニック, 27) 京都大学 消化器内科, 28) 奈良県立医科大学 消化器内科, 29) 関西医科大学 消化器肝臓内科, 30) 大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学, 31) 西下胃腸病

院, 32) 青山内科クリニック, 33) 岡山大学病院炎症性腸疾患センター, 34) 川崎医科大学 消化管内科, 35)島根大学医学部 内科学講座第二, 36) 福岡大学医学部 消化器内科, 37) 佐賀大学医学部 内科学講座消化器内科, 38) 福岡大学筑紫病院消化器内科 炎症性腸疾患(IBD)センター, 39) 九州大学大学院 病態機能内科学消化器研究室, 40) 東京大学医科学研究所 先端医療開発推進分野

A. 研究目的

免疫修飾的治療を受ける頻度が高い炎症性腸疾患(IBD)患者において新型コロナウイルス感染症 (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臨床現場に還元することは極めて重要である。さらに免疫修飾的治療の影響については、投与薬剤による違い、従来の不活化ワクチン接種との差異も検討するべきで、人種差の観点から日本人 IBD 患者での臨床研究が必須である。

本邦の 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が報告されている。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たが、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、従来の不活化ワクチンとの差異も検討する必要がある。本邦はワクチン接種に対する信頼度が世界最低水準で、COVID-19 ワクチンに対してもワクチン接種の有効性や安全性

への危惧からワクチン接種を敬遠する vaccine hesitancy の危惧が高い。この課題に対する適切なデータを迅速に提供すべく、多施設共同前向き研究を行う。こうした取り組みにより COVID-19 ワクチンに対する vaccine hesitancy を克服し、適正なワクチン接種へ寄与する。

B. 研究方法

対象) 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hn 病）や健常対照者
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 (\pm 1 週)、④2 回目ワクチン接種 3 ヶ月後 (\pm 1 ヶ月 : 1 回のみ接種の場合は 1 回目接種の 3 ヶ月 \pm 1 ヶ月後)、⑤2 回目ワクチン接種 6 ヶ月後 (\pm 1 ヶ月 : 1 回のみ接種の場合は 1 回目接種の 6 ヶ月 \pm 1 ヶ月後)、⑥2 回目ワクチン接種 12 ヶ月後 (\pm 1 ヶ月 : 1 回のみ接種の場合は 1 回目接種の 12 ヶ月 \pm 1 ヶ月後)

調査項目) SARS-CoV-2 に対する IgG 抗体価、臨床背景、血液検査

主要評価項目) 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

(倫理面への配慮)

本研究は研究主幹施設および各研究参加施設の倫理委員会の承認を得て、参加者にインフォームド・コンセントを得て施行する。

C. 研究結果

上記 39 施設による多施設共同前向き試験のプロトコールを確定し、UMIN 登録 (UMIN000043545) の後、2021 年 2 月末より症例登録を開始した。

1) 患者群 674 例、対照群 203 例が最終的に登録された。

2) 国内 3 回目接種に対応した研究実施計画書第 5 版が 2021 年 9 月 22 日、兵庫医科大学倫理委員会で承認された。

3回目接種に対する採血ポイントはⒶ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）である。

3) ECCO2022, DDW2022 に演題応募した。

D. 考察

厚生労働行政推進調査事業費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業「ワクチンの有効性・安全性と 効果的適用に関する疫学研究」（廣田班）、日本炎症性腸疾患学会の協力、支援を得て、本研究を行っている。

欧米で類似研究があるなかで、対照群を有し、ワクチン接種のスケジュールに併せた採血、データ集積を行っている貴重な研究であり、成果を社会に還元して参りたい。

E. 結論

本邦の新型コロナワクチン接種に対応し、短期間で多数例を症例を研究参加施設の献身的な協力を得て、集積し、データ解析を行っている。3回目ブースターワクチン接種にも対応して検体およびデータ収集を行っている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

European Crohn's and Colitis Organisation 2022 の DOP Session 3: The Indian: IBD & COVID-19 にて本研究の中間解析結果を発表した。

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

特になし