

関節リウマチ患者における抗インフルエンザ抗体の保有率と ワクチンの免疫原性についての観察研究

研究分担者 都留 智巳 医療法人相生会ピーエスクリニック
研究分担者 入江 伸 医療法人相生会
研究協力者 洲崎みどり 医療法人相生会ピーエスクリニック
研究協力者 神代 弘子 医療法人相生会ピーエスクリニック
研究分担者 伊藤 一弥 医療法人相生会ピーエスクリニック

研究要旨

関節リウマチ患者を対象に、2021/22シーズンのインフルエンザ HA ワクチン接種前における抗インフルエンザ抗体の抗体保有の状態と併せてインフルエンザ HA ワクチンの免疫原性について検討した。対象は、医療法人相生会ピーエスクリニックに受診されている関節リウマチ患者のうち、本研究に対して同意を得られた214名（男性37名、女性177名、平均年齢61.4±15.7歳）である。使用するインフルエンザ HA ワクチンは2021/22シーズンの製造株を用いて、2021年11月からインフルエンザ HA ワクチン接種前の抗インフルエンザ抗体（HI 価）とインフルエンザ HA ワクチン接種後の抗インフルエンザ抗体（HI 価）の測定を行った。また患者背景として、関節リウマチの疾患活動性、同意取得時の治療薬剤、リウマチ因子、抗 CCP 抗体と2019/20シーズン、2020/21シーズンのインフルエンザ HA ワクチン接種歴及びインフルエンザ罹患歴について聞き取り調査した。今回はインフルエンザ HA ワクチン接種前の HI 抗体価の保有状況について報告する。

アウトカムは、インフルエンザ HA ワクチン接種前の2021/22シーズン向け製造株に対する HI 抗体価保有率を2015/16シーズン向け製造株と比較した。解析は幾何平均抗体価と Mann Whitney U 検定を用いた。結果は、2021/22年シーズンのインフルエンザ HA ワクチン接種前の抗体保有割合は、2015/16シーズンとの比較でワクチン株に対する H1N1 は有意に低く、H3N2、B(Y)、B(V) は同等であった。10倍未満および GMT の検討では、H1N1、B(V) が有意に少数・低値であった。2021/22シーズンにおけるワクチン株に対する H1N1 抗体保有割合は、2009/10の H1N1 pdm の初回接種時期と同様であった。ワクチン株が変更されたシーズンでは積極的なワクチン接種の勧奨が必要と考えられた。

A. 研究目的

関節リウマチ患者を対象に、2021/22シーズンのインフルエンザ HA ワクチン接種前における抗インフルエンザ抗体の抗体保有の実態と併せてインフルエンザワクチンの免疫原性について検討する。

B. 研究方法

(対象)

医療法人相生会ピーエスクリニックに通院中の関節リウマチ患者

(選定方法)

研究対象者の選定方針に合致する者を本臨床研究対象と判断する。

- ①本臨床研究に参加について文書により同意を取得した者
- ②20歳以上の関節リウマチ患者
- ③インフルエンザ HA ワクチンの接種について、同意取得時点で希望もしくは予定している者
- ④通常診療にて保管している血清^{*}がある患者で、本臨床研究への参加について文書により同意を取得した者

※通常診療にて保管している血清とは、患者の

症状や検査データによって追加検査が必要になった場合を考慮して、事前に血清を当院にて保管している検体を言う。

保管方法は、患者より血液を採取し、室温静置し、凝固を確認後、遠心分離（3,000rpm、10分間）をする。得られた血清はポリスピッツに1mL程度分注し、すみやかに-20℃で凍結保管を行っているものである。検体を凍結保管して1ヵ月以内のものに限る。

(中止基準)

研究対象者に以下の事象が生じた場合には、当該研究対象者について本臨床研究を中止する。

- ①研究対象者が本臨床研究参加の撤回を申し出た場合
- ②研究責任医師等が、研究対象者の本臨床研究の継続が困難と判断した場合

(目標症例数)

2021/22シーズンのインフルエンザ HA ワクチンの接種を希望される患者が、本邦におけるインフルエンザ HA ワクチン接種開始から早期の段階で、かつ短期間でデータを取得していく必要があることを鑑み、実施可能と思われる300例を設定した。

(実施方法)

研究参加者が接種するインフルエンザ HA ワクチンは、当院もしくは他院で接種を選択することは可能であり、インフルエンザ HA ワクチンの製造販売元に制限をしない。

当院でインフルエンザ HA ワクチンを接種する場合は、フルービック HA シリンジを使用する。

①インフルエンザ HA ワクチン接種前採血

医療法人相生会ピーエスクリニックは、研究対象者に対し、インフルエンザ HA ワクチン接種前の血液を採取する。

血清分離剤入り採血管を用いて採血を行う（採血量 約3mL）。

「4. 研究対象者の選定方法」の「選定方針④」に該当する場合は、研究対象者に当院で保管していた検体を本臨床研究にて利用する旨の同意を取得する。その場合は、改めて採血は行わない。

採取した血液は、室温静置し、凝固を確認後、遠心分離（3000rpm、10分間）する。得られた血清は、ポリスピッツの1本目に0.5mL、残り

の全量を2本目に分注し、すみやかに-20℃で凍結保管を行う。1本目を株式会社エスアールエルにおけるインフルエンザウイルスA型、インフルエンザウイルスB型の測定に、2本目は、本臨床研究の目的の範囲内で、別途探索的に検討する可能性を鑑み、医療法人相生会ピーエスクリニックで凍結保管をする。

「4. 研究対象者の選定方法」の「選定方針④」に該当する研究参加者の凍結検体は、保管している分量全量を提出する。

②インフルエンザ HA ワクチン接種後採血

医療法人相生会ピーエスクリニックは、研究対象者に対し、インフルエンザ HA ワクチン接種後の血液を採取する。

インフルエンザ HA ワクチン接種後の採血時期は、インフルエンザ HA ワクチン接種後の通常診療受診時（3週～16週の間）とする。

血清分離剤入り採血管を用いて採血を行う（採血量 約3mL）。

採取した血液は、室温静置し、凝固を確認後、遠心分離（3000rpm、10分間）する。得られた血清は、ポリスピッツの1本目に0.5mL、残りの全量を2本目に分注し、すみやかに-20℃で凍結保管を行う。1本目を株式会社エスアールエルにおけるインフルエンザウイルスA型、インフルエンザウイルスB型の測定に、2本目は、本臨床研究の目的の範囲内で、別途探索的に検討する可能性を鑑み、医療法人相生会ピーエスクリニックで凍結保管をする。

医療法人相生会ピーエスクリニックは、-20℃で冷凍保管した検体を、株式会社エスアールエルへ提供する。

③背景調査

診療録より情報収集：

同意取得時の年齢、性別、関節リウマチの発症年および罹病期間、同意取得時の治療薬剤（免疫抑制剤、抗リウマチ薬、副腎皮質ステロイド剤、生物学的製剤、JAK阻害剤など）、同意取得時の関節リウマチの疾患活動性（DAS28-CRP、DAS28-ESR、SDAI、CDAI）、同意取得時のSteinbrocker分類（Stage、Class）、同意取得時直近の抗CCP抗体、リウマチ因子聞き取りによる調査：

2021/22シーズンのインフルエンザ HA ワクチン接種日、2019/20シーズンおよび2020/21

シーズンのインフルエンザ HA ワクチン接種の有無、2019/20 シーズンおよび2020/21 シーズンのインフルエンザ罹患状況

(倫理的配慮)

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針、ヘルシンキ宣言に従い実施した。

本研究の実施に際して、医療法人相生会の博多クリニック臨床試験審査委員会において、研究実施の適否に関し、倫理的・科学的及び医学的妥当性の観点から審査を受け承認された。

また、本研究に先立ち、説明文書及び同意文書を用いて、研究対象者へ説明を行い、研究対象者が内容を十分理解したことを確認した後に、本研究への参加について研究対象者の自由意思による同意を文書により得た。

研究対象者より得られた情報及び検体は被験者番号を医療法人相生会ピーエスクリニックで付与し、匿名化を行った。研究結果の公表にあたっては個人情報が含まれることが内容、個人情報の保護に十分配慮した。

(解析方法)

疫原性の指標として、幾何平均抗体価、seroresponce rate (HI 抗体価 4 倍以上上昇の割合)、sero protection rate (HI 抗体価 1:40 以上の割合) を算出する。

また交絡因子の影響を検討するため、投与薬剤、年齢、Stage, Class 等により層別化を行い logistic regression model により Odds ratio (OR) および信頼区間を算定する。

(研究期間)

2021年11月（倫理審査委員会承認後）～ 2022年12月

C. 研究結果

(研究対象者の特性)

240名が本研究の参加に同意し、研究対象者となった。

中止例：2例（2022年1月31日現在）

- ・被験者番号 12004

転院のため、ワクチン接種後の採血は実施せず

- ・被験者番号 12143

ワクチン接種前の採血以降、来院しなかったため、ワクチン接種後の採血は実施せず

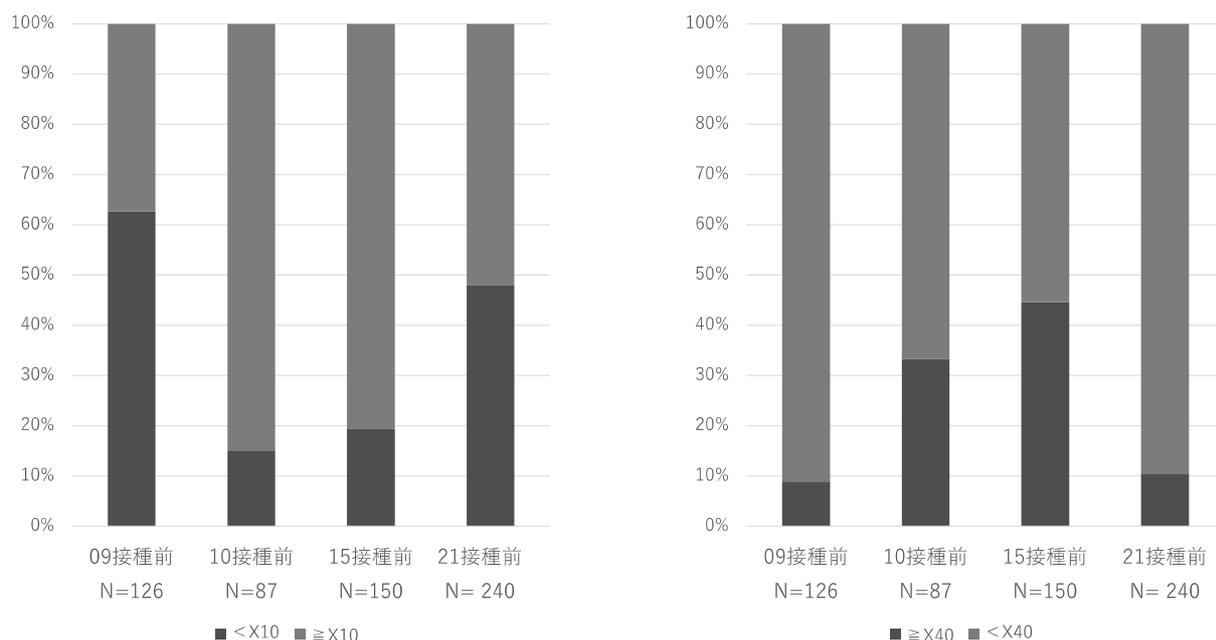


図1. 09/10, 10/11, 15/16, 21/22シーズンにおけるワクチン接種前A H1N1抗体価の比較

表1. 2015/16および2021/22にインフルエンザワクチンを接種した患者背景

項目	2015/16シーズン	2021/22シーズン	
N	150	240	
年齢平均	60.7±14.0	61.1±15.5	NS
年齢中央値	64	66	
M:F	31:119	42:198	NS
RA	141	236	
RA以外	9	4	P<0.05
RA以外詳細	PsA 2, AS1, PMR1, SLE, 2, SjS2, Sc1	SjS, MCTD, PsA, SLE	
MTX有り	105	174	NS
MTX平均dose mg/W	8.2	8.72	P<0.01
MTX中央値mg/W	8	8	
PSL 有り	56	57	P<0.05
PSL 投与者平均mg/day	4.4	4.2	NS
PSL 投与者中央値mg/day	4	3	
b/tsDMARDs	73	110	NS
TNFi	40	42	NS
IL-6i	31	47	NS
ABT	2	6	NS
IXZ	0	1	ND
tsDMARDS	0	14	P<0.01

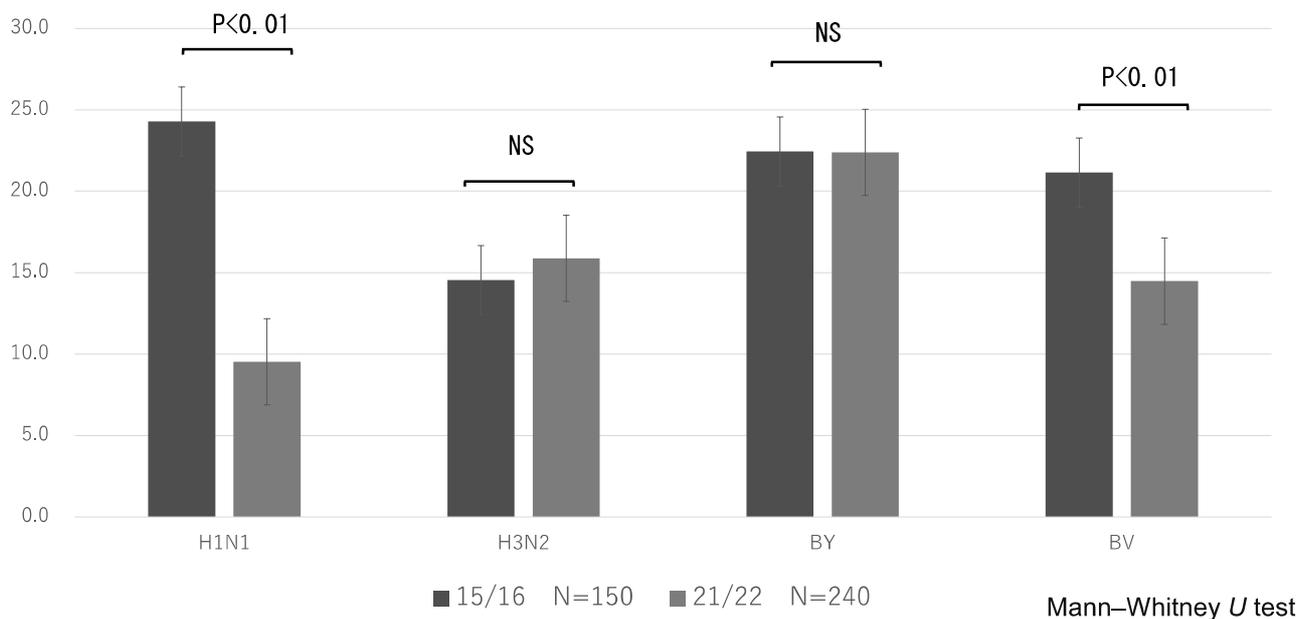


図2. ワクチン接種前GMTの比較
2015/16と2021/22の比較

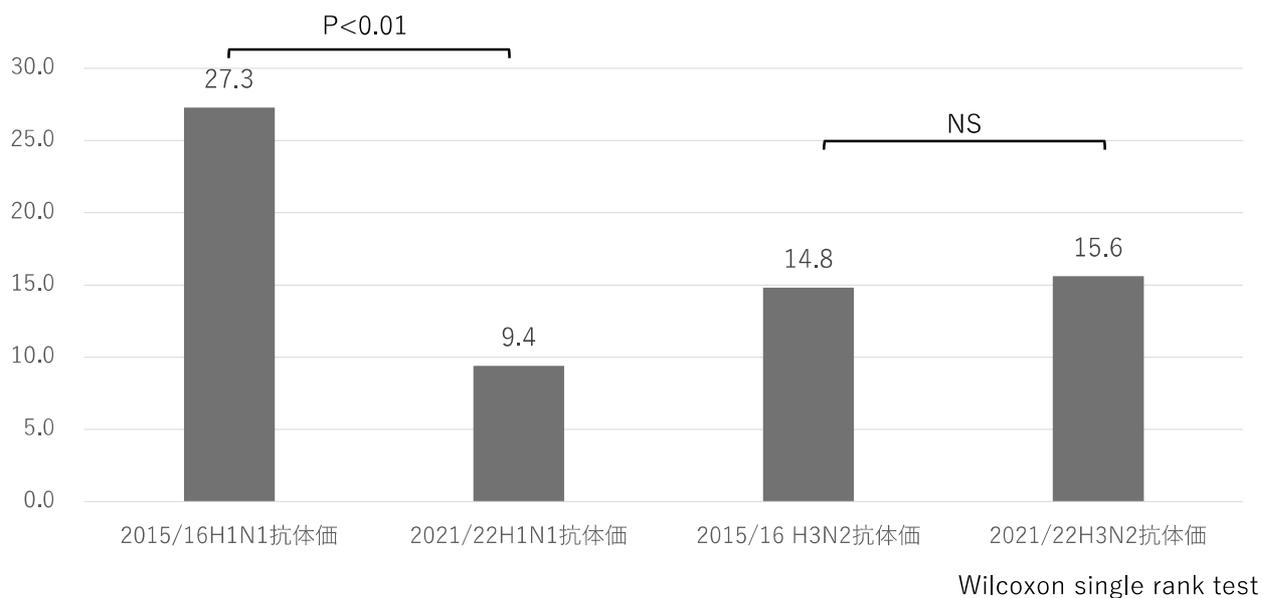


図3. 2015/16および2021/22にワクチン接種した同一人 (N=67)における
ワクチン接種前H1N1、H3N2幾何平均抗体価 (GMT)の比較

表2.

2021/22シーズンにおけるワクチン接種前
A H1N1抗体価の年齢による比較（背景）

	65歳未満	65歳～75歳未満	75歳以上
N	114	89	37
MTX有り	88	64	22
MTX投与平均mg/w	9.4	8.5	6.6
MTX中央値 mg/w	8	8	6
bDMARDsあり	59	32	19
Bio Mono	21	16	9
MTX+Bio	38	16	10
tsDMARDsあり	6	5	3

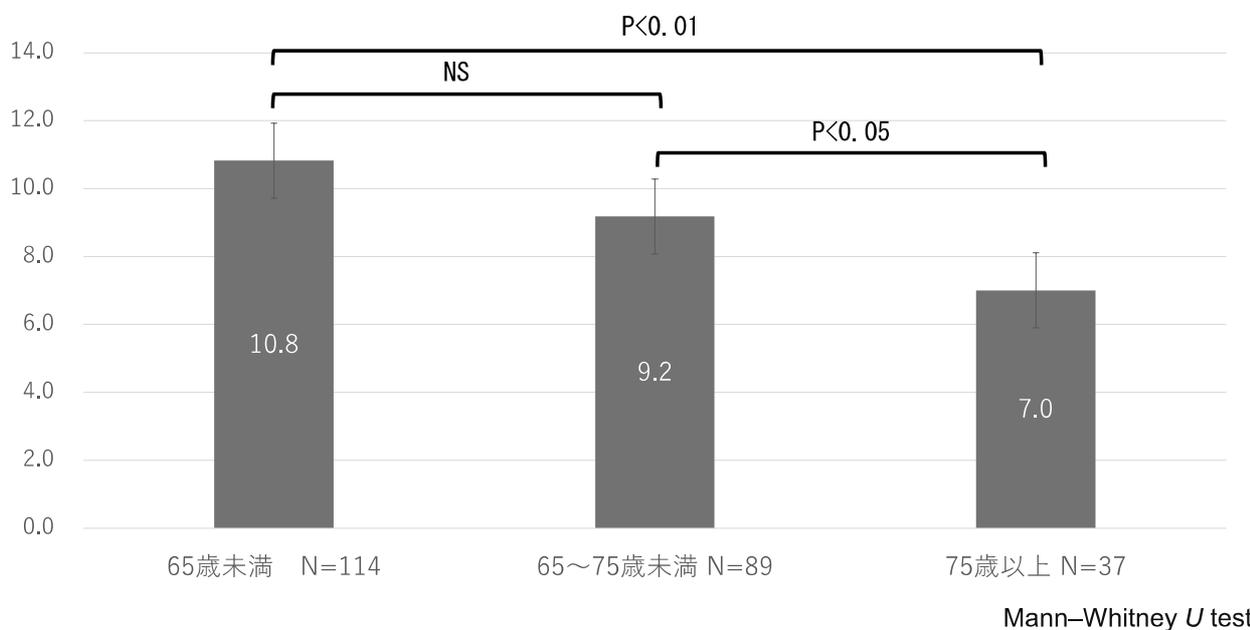


図4.

2021/22シーズンにおけるワクチン接種前
A H1N1抗体価の年齢による比較（GMT）