

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

ベーチェット病患者における新型コロナウイルスワクチンの有効性・安全性

副島 裕太郎、桐野 洋平、加藤 英明、平原理紗、飯塚 友紀、吉見 竜介、
中島 秀明（横浜市立大学医学部 血液・免疫・感染症内科学）

研究要旨

【目的】ベーチェット病（BD）患者における新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン（VC）の有効性・安全性について検証する。【方法】当院に通院しているBD患者において、SARS-CoV-2 VC接種歴とその副反応・新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の罹患について調べ、その有無に分けて患者背景・治療内容・BDの疾患活動性指標BDCAFなどについて比較した。またVC免疫反応目的に、SARS-CoV-2スパイクタンパク（SP）抗体およびSARS-CoV-2特異的T細胞数を測定し、患者背景で比較した。

【結果】調査したBD患者141例中124例（87.9%）でSARS-CoV-2 VCを接種していた（BNT162b 79.3%/mRNA-1273 20.7%）。COVID-19は7例（5.0%）でみられ、1例は重症肺炎で死亡した。多変量解析の結果、罹患例では有意にSARS-CoV-2 VC接種が少なかった（ $p=0.031$ ）。副反応については、観察期間内でVC接種後に重症病型を発症した症例は認めなかった。VC接種6週後のSP抗体価は多変量解析で薬剤による差はみられなかった。VC接種6ヶ月後のSARS-CoV-2特異的T細胞数は患者背景や治療内容での差はみられなかったが、SP抗体価とは有意に正の相関がみられた。

【結論】BD患者におけるSARS-CoV-2 VCのCOVID-19発症抑制効果が示唆された。

A. 研究目的

リウマチ膠原病疾患（RTD）患者では、原疾患による免疫異常や治療に関連して新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の罹患・重症化の増加が危惧されており、実際にそれを示唆する報告も存在する（Conway R, et al. *Arthritis & Rheumatology*, 2021）。上記のような背景も踏まえて、各国のリウマチ学会はRTD患者に対する新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン（VC）接種を推奨・提案している。しかし有効性については原疾患や治療薬によるVC免疫反応低下、安全性については原疾患の再燃など、有効性・安全性に関

する懸念もある。

ベーチェット病（BD）は全身に多彩な症状を呈するRTDのひとつである。障害臓器・重症度が幅広く、さまざまな種類の免疫抑制・調整薬を用いる（コルヒチン、ステロイド、免疫抑制薬、生物学的製剤など）。BDの発症が中東～本邦を含む東アジアで多く、欧米では少ないことも関係してか、BD患者に限定したSARS-CoV-2 VCの有効性・安全性の報告はほとんど存在しない。そのため本邦からのエビデンスが重要であると考えられる。

上記の理由から、当院のBD患者でSARS-CoV-2 VCの有効性・安全性について検証した。

B. 研究方法

対象：横浜市立大学附属病院に通院する BD 患者のうち、SARS-CoV-2 VC 接種歴が判明しているもの。観察期間は 2022 年 3 月まで、VC 接種歴は 2 回までの患者に限定した。COVID-19 罹患歴があるものは除外した。

方法：診療録を参照して当院通院中の BD 患者の患者背景、SARS-CoV-2 VC 接種歴、および COVID-19 の罹患有無、VC 副反応などの情報を収集・解析した。また免疫学的解析として、液性免疫については、AIA®-CL (東ソー株式会社) を用いて、VC 1 回目接種 6 週間後・6 ヶ月後の血清で 2 種類の抗 SARS-CoV-2 抗体価 (スパイク蛋白抗体およびヌクレオカプシド蛋白抗体) を測定した。細胞性免疫については、T-SPOT® Discovery (Oxford Immunotec 社) を用いて、VC 1 回目接種 6 ヶ月後の全血から末梢血単核球を分離し、SARS-CoV-2 特異的 T 細胞数を測定した。

C. 研究結果

調査した BD 患者 141 例中 124 例 (87.9%) で SARS-CoV-2 VC を接種していた (BNT162b 79.3%/mRNA-1273 20.7%)。COVID-19 は 7 例 (5.0%) でみられ、1 例は重症肺炎で死亡した。多変量解析の結果、罹患例では有意に SARS-CoV-2 VC 接種が少なかった ($p=0.031$)。副反応については、観察期間内で VC 接種後に重症病型を発症した症例は認めなかった。VC 接種 6 週後の SP 抗体価は多変量解析で薬剤による差はみられなかった。VC 接種 6 ヶ月後の SARS-CoV-2 特異的 T 細胞数は患者背景や治療内容での差はみられなかったが、SP 抗体価とは有意に正の相関がみられた ($r=0.05$, $p=0.03$)。

D. 考察

2022 年 3 月の本邦の全人口における罹患率 (0.46%) と比較すると、本研究で BD 患者の

罹患率 (5.0%) はやや多い。本研究では多変量解析の結果 COVID-19 罹患群では TNF 阻害薬投与が多い傾向だったが、むしろ保護的に働くという既報も存在する (Freites Nuñez DD, et al. Ann Rheum Dis, 2020)。重症化と関連する因子の解析については本研究では症例数が少なく困難であり、今後の BD 全国レジストリ研究のデータでおこなう予定である。

また COVID-19 罹患群で有意に VC 未接種者が多かったことから、SARS-CoV-2 VC の BD 患者における COVID-19 発症抑制効果を示唆された。

本研究では 8 例 (7.5%) で VC 接種後に BD 症状が出現した。VC 接種前の BDCAF (疾患活動性指標) が高い症例で多い傾向があり VC 接種の影響なのか BD の natural course をみているかの判断は難しい。VC 接種後に重症病型を発症した症例は本研究ではみられなかった。

E. 結論

BD 患者における SARS-CoV-2 VC の COVID-19 発症抑制効果が示唆された。

F. 研究発表

1) 国内
口頭発表 1 件
原著論文による発表 0 件
それ以外 (レビュー等) の発表 0 件

1. 論文発表
原著論文 なし
著書・総説 なし

2. 学会発表

1. 副島裕太郎, 桐野洋平, 平原理紗, 飯塚有紀, 峯岸薫, 吉見竜介, 中島秀明: ベーチェット病患者の real-world における新型コロナウイルスワクチンの有効性・安全性 (ワークショップ). 第 66 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 横浜, 2022, 4.

2) 海外

口頭発表 0件
原著論文による発表 0件
それ以外（レビュー等）の発表 0件

1.論文発表 なし
原著論文
著書・総説 なし
2.学会発表 なし

G. 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし