

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 保健医療経営大学 保健医療経営学部
医療法人相生会臨床疫学研究センター

研究要旨

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を中心にしたリウマチ性疾患患者を対象に、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した。対象は当院にて継続加療中の関節リウマチ患者を対象とした。背景調査として同意取得時の年齢、性別、関節リウマチ患者については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）を調査した。

本報告ではワクチン接種前抗体価の比較について報告した。2021/22では H1N1 抗体保有割合、幾何平均抗体価の有意な低下を認めており流行のリスクが高かったことが示唆された。

A. 研究目的

2021/22年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を調査する。また、2015/16シーズンに抗インフルエンザ抗体を測定した関節リウマチ患者の抗インフルエンザ HI 抗体価を比較し、COVID-19 流行下での抗体保有状況を調査する。

B. 研究方法

(1) 実施経過

2021年11月1日より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でインフルエンザ HA ワクチン接種を希望もしくは予定されている患者に対し、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（採血量 3mL）を採取した。また、2021年10月中に受診された患者では、通常診療にて保管している血清を用いて同検査を行った（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）。インフルエンザ HA ワクチ

ンを接種後、3週～16週の間でインフルエンザ HA ワクチン接種後の抗インフルエンザ抗体（採血量 3mL）を採取した。患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 シリンジを使用した。

(2) 倫理面への配慮

2021年10月、博多クリニック臨床試験審査委員会にて審議され承認を得た説明文書を用いて、該当患者に説明、同意取得を行った。

C. 研究結果

対象：文書にて同意取得した240名のリウマチ性疾患患者のうち2021年12月31日までにインフルエンザワクチン接種前 HI 抗体価を得られた214名を対象に、2015/2016に得られたインフルエンザワクチン接種前 HI 抗体価と比較した。

方法：HI 抗体価はワクチン接種前の通常診療の際

に採血を行った際の残血清および追加採血にて得られた血清を用い、SRLにて定法により測定した。また2015/16シーズンに得られた結果とワクチン接種前HI抗体保有割合(X40以上)、HI抗体<x10の割合、幾何平均抗体価について比較した。また2015/16および2021/22シーズンにいずれもインフルエンザワクチンを接種した67名についてH1N1,H3N2抗体の幾何平均抗体価を比較した。統計解析はComparison of two Propotionを検討し、幾何平均抗体価はMan Whitney-U検定およびWilcoxon single rank testを用いた。

結果：2015/16年シーズンの対象は150例、2021/22年シーズン214例を比較した。背景因子では平均年齢、男女比、メトトレキサート(MTX)の投与症例の割合、プレドニソロン(PSL)投与患者割合および投与量、生物学的製剤およびJAK阻害薬の投与割合については有意な差を認めなかったが、対象内の関節リウマチ以外のリウマチ性疾患は2015/16は9例、2021/22シーズンは3例と有意に2021/22シーズンで少なく、MTX服用患者の薬剤量は優位に多かった。(表1)

2015/16および2021/22シーズンのワクチン接種前抗体保有割合(HI抗体価X40 \geq)はH3N2,BY,BVでは有意な差を認めなかったがH1N1は2015/16では44.7%であったが2021/22では9.8%と有意に抗体保有割合の低下を認めた。(図1)またワクチン接種前のHI抗体価<x10の割合はH3N2,BYでは有意な差を認めなかったがH1N1,BVはそれぞれ2015/16 19.3% 15.0%、2021/22 48.1%、BV 22.4%と有意に2021/22シーズンで高い結果であった。(図2)

またワクチン接種前のHI抗体価の幾何平均抗体価はH3N2,BYでは有意な差を認めなかったがH1N1およびBVでは2021/22シーズンでは2015/16では有意に低下を認めた。(図3)

2015/16および2021/22シーズンにいずれも接種した67名についての比較ではH3N2の接種前幾何平均抗体価は差を認めなかったが、H1N1では2015/16、27.3に対し2021/22では9.4と有意に低下を認めた。(図4)

D. 考察

2009/10シーズンH1N1pdmに対するワクチン接種が始まり、本研究の対照群である2015/16シーズンのインフルエンザワクチンのH1N1はpdm09

が用いられていた。一方2021/22シーズンのインフルエンザ4価ワクチンはN1N1のウイルス株が変更されている。(表2)

このため、2015/16シーズンとは異なる抗原性のため接種前抗体保有割合、抗体価を認めた可能性が示唆された。一方H3N2は両観察期において有意な差を認めなかった。

参考資料として2009年以降当院にて実施したワクチン接種前H1N1抗体の保有割合の推移を示す(図5)背景因子および対象が異なるため正確に比較することはできないが、年次推移とともに2015/16シーズンまでH1N1のワクチン接種前抗体保有割合は増加したものの、2021/22シーズンでは09/10シーズンのH1N1抗体保有割合に低下した。

インフルエンザワクチンが予想される流行株に基づいて選択されることから、2009/10シーズンに懸念されたH1N1pdmによる大流行と同様、021/22シーズンにH1N1の予想株による大流行が発生した可能性があったと考えられた。

また、2020年1月以降、COVID19による行動制限のため、学校における流行が無く市中における不顕性感染による免疫誘導が低下したことから、ワクチン接種前抗体保有割合が低下した可能性も考えられるものの、その一方でH3N2での低下を認めない理由は説明できない。

E. 結論

ワクチン株が変更された際は、当該株に対する抗体価は低値であり、感染・重症化予防に積極的にインフルエンザワクチンの接種を勧奨すべきである。

F. 健康危険情報

特になし

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
2. 学会発表

「リウマチ性疾患患者における2021/2022インフルエンザ抗体価の検討 大流行のリスクがある(あった)のか」

第63回九州リウマチ学会 2022年3月13日一般演題4「ワクチン」

「JAK阻害薬のインフルエンザワクチンの免疫原性への影響について」

第64回九州リウマチ学会 2022年9月3日主題
I-1 「リウマチ・膠原病の新規治療薬の効果と問題点」

「2021/22シーズンにおける関節リウマチ患者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性についての検討」

第37回日本臨床リウマチ学会 2022年10月29日一般演題8「COVID-19・ワクチン」

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

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	214	
年齢平均	60.7±14.0	61.4±15.7	NS
年齢中央値	64	66	
M:F	31:119	37:177	NS
RA	141	211	
RA以外	9	3	P<0.05
RA以外詳細	PsA 2, AS1, PMR1, SLE, 2, SjS2, Sc1	SjS, MCTD, PsA	
MTX有り	105	160	NS
MTX平均dose mg/W	8.2	8.75	P<0.01
MTX中央値mg/W	8	8	
PSL 有り	56	54	
PSL 投与者平均mg/day	4.4	4.3	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

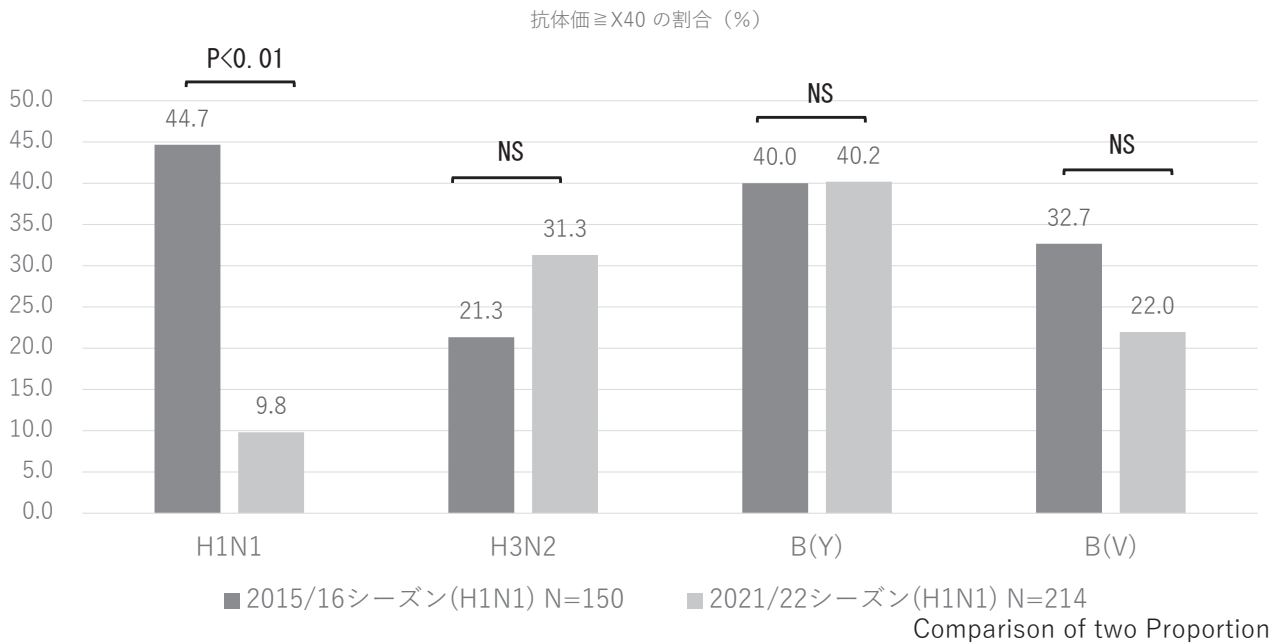


図1. 2015/16, 2021/22シーズンにおけるインフルエンザ抗体のワクチン接種前抗体価 \geq X40の割合

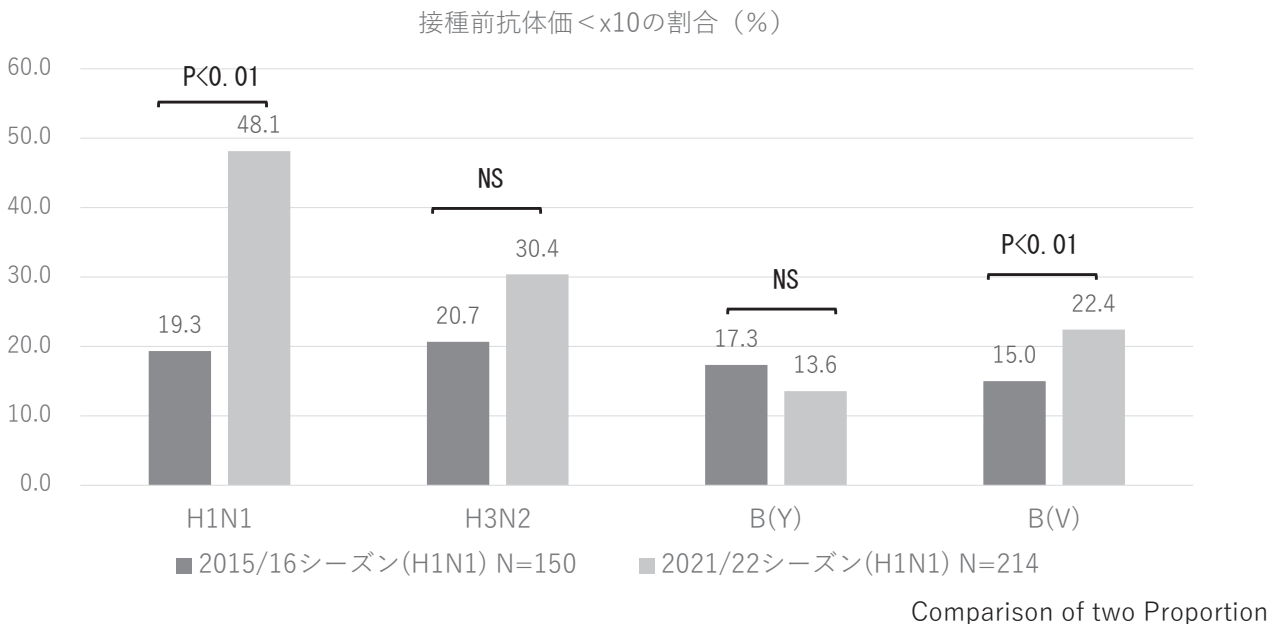


図2. 2015/16, 2021/22シーズンにおけるインフルエンザ抗体のワクチン接種前抗体価<X10の割合

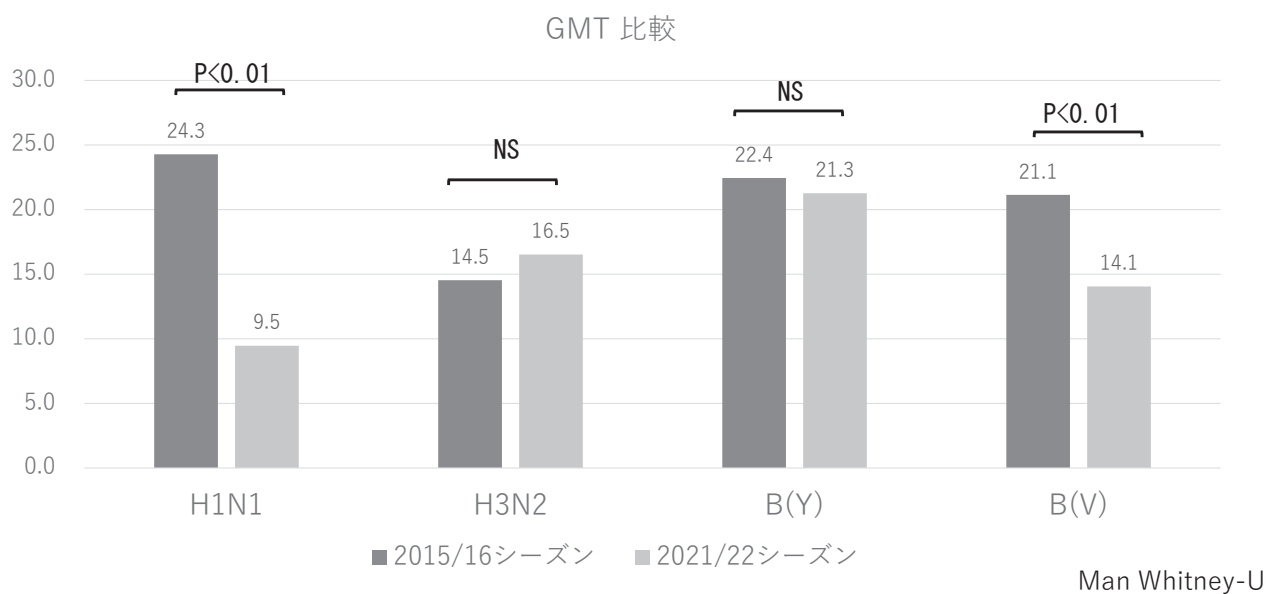


図3. 2015/16, 2021/22シーズンにおけるインフルエンザ抗体のワクチン接種前抗体価の比較 GMT

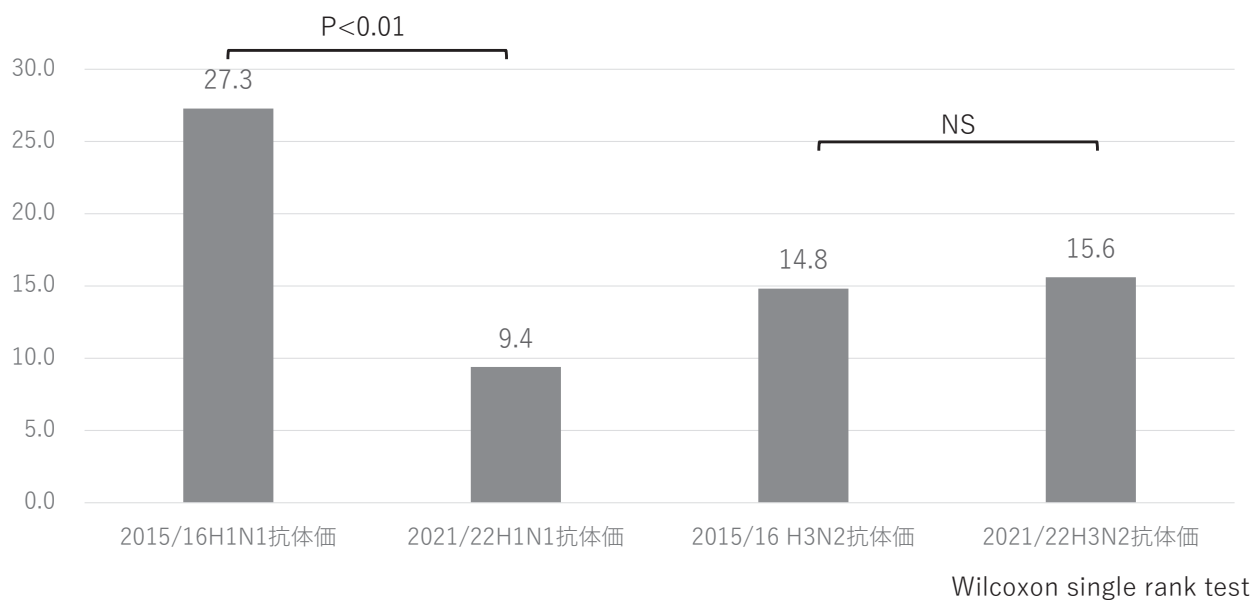


図4. 2015/16および2021/22にワクチン接種した同一人 (N=67)におけるワクチン接種前H1N1、H3N2幾何平均抗体価 (GMT)の比較

表2. インフルエンザワクチン株 インフルエンザワクチン株 (ni id. go. jp) 2021年12月9日DL

- 2009/2010冬シーズン
A/Brisbane (ブリスベン) /59/2007 (H1N1)
A/Uruguay (ウルグアイ) /716/2007 (H3N2)
B/Brisbane (ブリスベン) /60/2008
- 2010/2011冬シーズン
A/California (カリフォルニア) /7/2009 (H1N1) pdm
A/Victoria (ビクトリア) /210/2009 (H3N2)
B/Brisbane (ブリスベン) /60/2008 (ビクトリア系統)
- 2015/2016冬シーズン
A/California (カリフォルニア) /7/2009(X-179A)(H1N1)pdm09
A/Switzerland (スイス) /9715293/2013(NIB-88)(H3N2)
B/Phuket (プーケット) /3073/2013 (山形系統)
B/Texas (テキサス) /2/2013 (ビクトリア系統)
- 2021/2022冬シーズン
A/Victoria(ビクトリア) /1/2020(IVR-217)(H1N1)
A/Tasmania (タスマニア) /503/2020 (IVR-221)(H3N2)
B/Phuket(プーケット) /3073/2013 (山形系統)
B/Victoria (ビクトリア) /705/2018 (BVR-11)(ビクトリア系統)

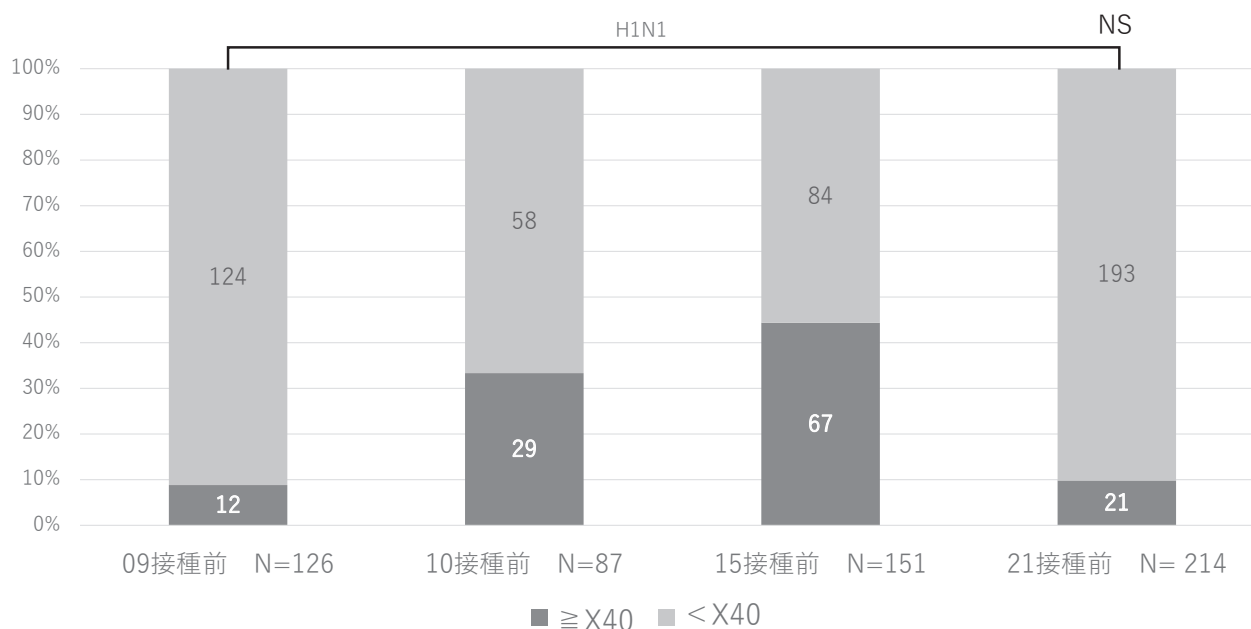


図5. 参考：2009/10、2010/11、2015/16、2021/22年、
ワクチン接種前のH1N1抗体の比較
≥X40の割合