

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）
分担研究報告書

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 消化器内科学講座

研究要旨

国内 39 施設で診療している炎症性腸疾患（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った。軽微な侵襲を伴う全国 39 施設による多施設共同前向き観察研究で、検体採取は 2021 年～2022 年であった。

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 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った。

IBD 患者群 694 例、対照群 203 例が症例登録され、除外基準で除外した症例を除いた IBD 患者群 645 例（男性 341 例、女性 304 例）、対照群 199 例（男性 48 例、女性 151 例）を解析した。

2 回目接種の 4 週後の検体を用いた中間解析を施行した。幾何平均抗体価に関する Relative fold change (95% 信頼区間) は、クローン病 0.59 (0.39-0.91)、潰瘍性大腸炎 0.71 (0.48-1.04) で、mRNA-1273 ワクチンは BNT162b2 ワクチンに対し、2.51 (1.89-3.33) だった。治療薬では、ステロイドが 0.44 (0.32-0.61)、チオプリン製剤が 0.63 (0.43-0.92)、抗 TNF α 抗体製剤が 0.55 (0.39-0.77)、抗 TNF α 抗体製剤とチオプリン製剤の併用療法が 0.37 (0.25-0.55)、ベドリズマブが 1.28 (0.82-1.99)、ウステキヌマブが 0.90 (0.60-1.36)、トファシチニブが 0.20 (0.12-0.31) だった。既報と比して、全ての治療の免疫応答に対する影響がバランス良く示された他、特にトファシチニブの影響が既報より著しく、日本人（アジア人）の特徴である可能性が示唆された。

更に 2 回目接種 4 週目までの 4 timepoint に対して trajectory 解析を施行した。その結果、対照群は 1 群に収束していたのに対し、IBD 患者群は対照群と同等の免疫応答の過程を示した high responder 群 (57.7%)、免疫応答が全過程を通じて不良な persistent low responder 群 (6.7%)、その中間の medium responder 群 (35.6%) の 3 群に下図の如く分かれ、治療の如何に関わらず、IBD であること自体が免疫応答不良のリスクとなり得ることが世界で初めて示された。

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：① 1 回目ワクチン接種前、② 2 回目ワクチン接種前 (-1 週)、③ 2 回目ワクチン接種 4 週後 (± 1 週)、④ 2 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)、⑤ 2 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)、⑥ 2 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した。

Ⓐ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

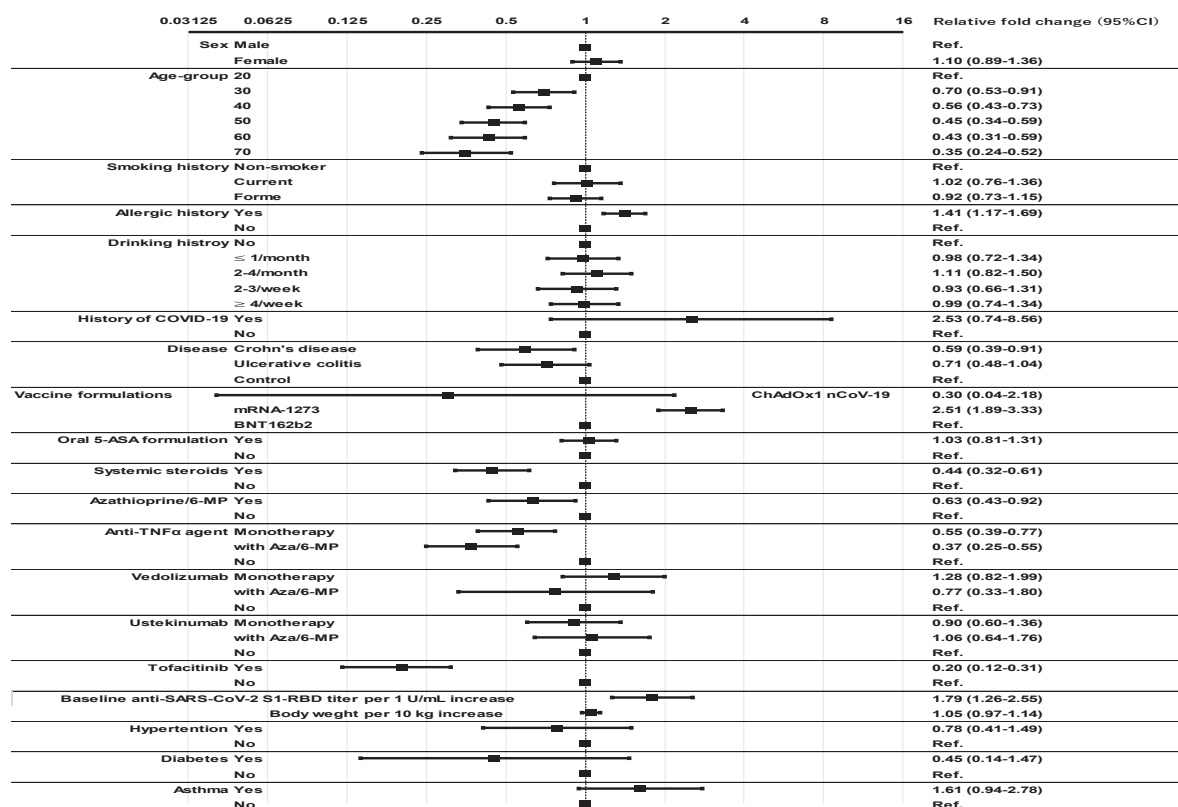
試験の実施にあたっては倫理的な配慮を慎重にし、試験内容について十分説明した上で、本申請書に添付する文書で、被験者の同意を得る。研究に参加するか否かは、被験者本人の自由意思により決定され、同意後であっても、被験者本人の意思によりいつでも中止が可能である。また、参加中止に伴う不利益は受けない。本研究で知り得た情報は、個人が同定できる形ではいかなる状況においても公表せず、かつ厳重な管理下で保管される。また、本人が希望すれば、本人の情報は本人にのみ文書にて報告する。

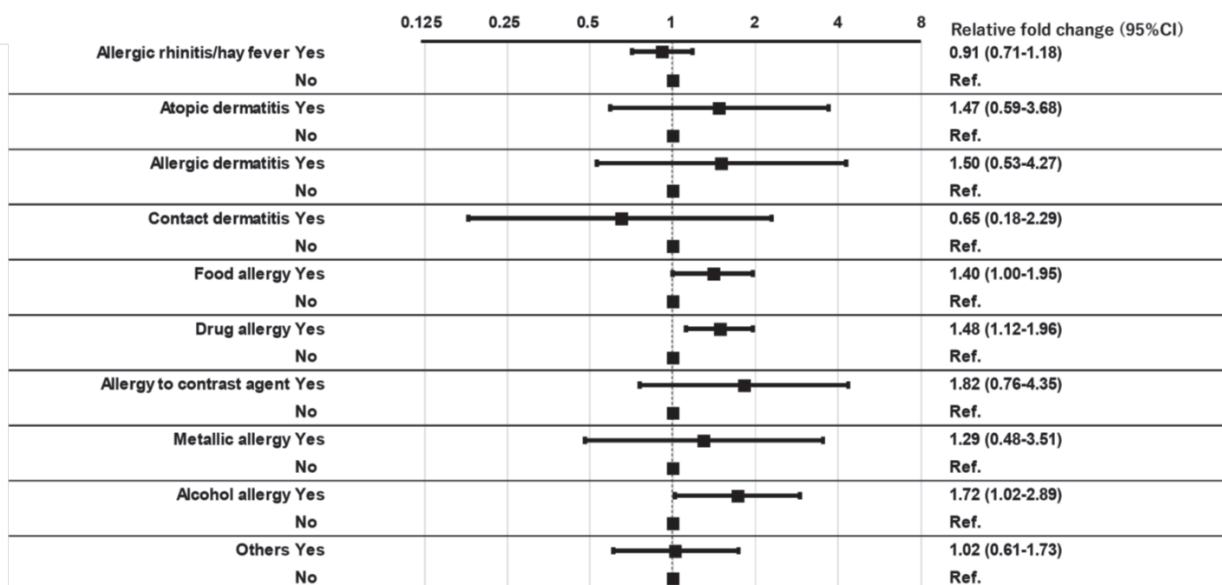
本研究で採取した各施設の血液検体は株式会社エスアールエル、H.U. フロンティア株式会社 (株式会社エスアールエルの営業受任会社)、或いは Med-Link Consulting、アポプラスステーション株式会社を介して、福山臨床検査センターに集積される。送付する際には、対応表を用い匿名化した状態で送付する。

C. 研究結果

IBD 患者群 694 例、対照群 203 例が症例登録され、除外基準で除外した症例を除いた IBD 患者群 645 例 (男性 341 例、女性 304 例)、対照群 199 例 (男性 48 例、女性 151 例) を解析した。

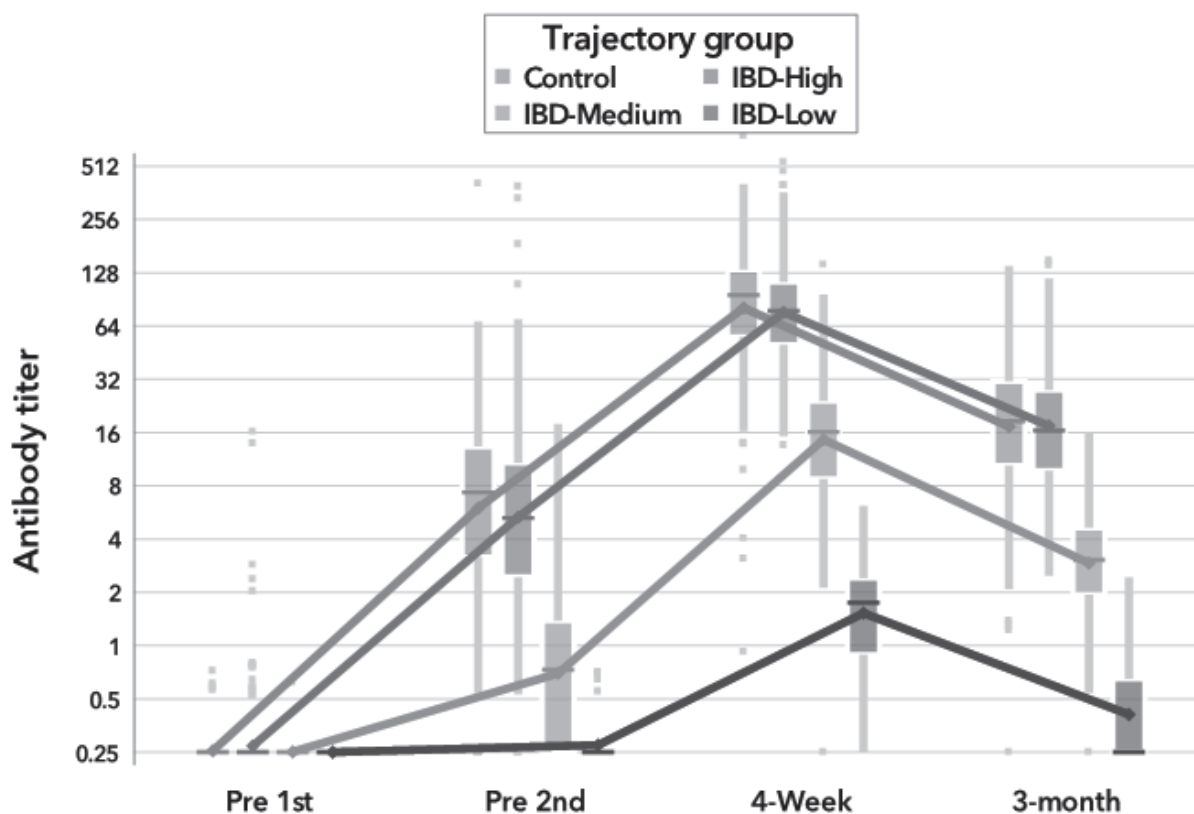
2 回目接種の 4 週後の検体を用いた中間解析を施行した。幾何平均抗体価に関する Relative fold change (95% 信頼区間) は下図の通りであった。





更に本研究の長所である前向きに定まった採血ポイントで検体採取されているデータを活かすべく、2回目接種4週目までの4 timepoint に対して trajectory 解析を施行した。その結果、対照群は1群に収束していたのに対し、IBD 患者群は対照群と同等の免疫応答の過程を示した high responder

群 (57.7%)、免疫応答が全過程を通じて不良な persistent low responder 群 (6.7%)、その中間の medium responder 群 (35.6%) の3群に下図の如く分かれ、治療の如何に関わらず、IBD であること自体が免疫応答不良のリスクとなり得ることが世界で初めて示された。



D. 考察

2回目接種4週後の免疫応答に対する関連因子の解析は、既報と比して、全ての治療の免疫応答に対する影響がバランス良く示された他、特にトファシチニブの影響が既報より著しく、日本人(アジア人)の特徴である可能性が示唆された。

trajectory解析の結果は、IBDの治療内容の如何に関わらず、IBDであること自体が免疫応答不良のリスクとなり得ることを世界で初めて示した。

E. 結論

IBD患者におけるCOVID-19ワクチン接種に対する免疫応答は、1時点での評価でなく経過を追って評価する必要があり、免疫修飾的な各薬剤の影響よりもIBD患者の個体差が影響する可能性がある。

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

現在、論文投稿中。

2. 学会発表

Digestive Disease Week 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