

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)

渡辺憲治

(富山大学 炎症性腸疾患内科)

【研究要旨】

【背景と目的】免疫修飾的治療を受ける頻度が高い本邦炎症性腸疾患(IBD)患者において、COVID-19 ワクチン接種に対する免疫応答と副反応など安全性に関するデータを集積、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。

【対象】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

【方法】同意取得後に抗 SARS-CoV-2 Spike 蛋白 IgG 抗体を中央測定し、E データ集積を行う。

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(±1週)、④2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)、⑤2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)、⑥2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。

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採血を行う。

⑦追加接種前(-2週)、⑧追加接種4週後(±1週)、⑨追加接種3ヶ月後(±1ヶ月)、⑩追加接種6ヶ月後(±1ヶ月)、⑪追加接種12ヶ月後(±1ヶ月)

【結果】全体として、679例のIBD患者群と203例の対照群が登録され、作用機序についてバランスのとれた分子標的薬による治療を受けた473例のIBD患者群と169例の対照群が、3回のワクチン投与に関して分析された。

ブレイクスルー感染はIBD患者群63例と対照群16例に認められた。trajectory解析により、IBD患者における3回目のワクチン接種に対する免疫反応の変化には、high responder(4.9%)、moderately high responder(52.3%)、moderately low responder(36.9%)、low responder(5.9%)の4つのパターンがあることが示された。low responderから他のグループにステップアップしたIBD患者は存在しなかった。高齢、抗TNF α 抗体製剤(オッズ比、0.16;95%CI、0.06-0.45)、チオプリンとの併用(0.02;0-0.22)は、high responderに関連する負の因子であった。

抗TNF α 抗体製剤とチオプリン製剤($p<0.001$)の併用、およびトファシチニブ($p<0.001$)は、対照群と異なる軌跡パターンと有意に関連していた。各薬剤のうち、トファシチニブ(対照に対する変化率0.4、0.21-0.76、 $p=0.005$)のみが、3回目のワクチン接種前と比較して、3回目のワクチン接種後4週目の抗体価の上昇を減弱させることと有意に関連していた。2回目のワクチン接種と比較すると、相対的な免疫応答の抑制は、抗TNF α 抗体製剤とチオプリン製剤の併用で治療した患者では0.32から0.62に、全身ステロイド薬で治療した患者では0.69から0.88に縮小した。

ブレイクスルー感染したIBD患者の15.4%はGenomic mean titer(GMT)の上昇が4倍未満であり、特に半数(7.7%)はGMTがほぼ陰性であった。また、27.8%のIBD感染者ではブレイクスルー感染後もGMTの上昇が認められなかった。

【考察】COVID-19 ワクチン接種を最適化するためには、経時的な変化を評価することが不可欠で、特に low responder においては重要である。このような low responder には追加ブースターワクチン接種を検討すべきである。trajectory 解析は、個体差に応じた免疫反応の程度を評価するために有用なアプローチである。

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: 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(±1 週)、④2 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)、⑤2 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)、⑥2 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

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

全体として、679 例の IBD 患者群と 203 例の対照群が登録され、作用機序についてバランスのとれた分子標的薬による治療を受けた 473 例の IBD 患者群と 169 例の対照群が、3 回のワクチン投与に関して分析された。

ブレイクスルー感染は IBD 患者群 63 例と対照群 16 例に認められた。trajectory 解析により、IBD 患者における 3 回目のワクチン接種に対する免疫反応の変化には、high responder (4.9%)、moderately high responder (52.3%)、moderately low responder (36.9%)、low responder (5.9%) の 4 つのパターンがあることが示された。low responder から他のグループにステップアップした IBD 患者は存在しなかった。高齢、抗 TNF α 抗体製剤(オッズ比, 0.16; 95%CI, 0.06-0.45)、チオプリンとの併用(0.02; 0-0.22)は、high responder に関連する負の因子であった。

抗 TNF α 抗体製剤とチオプリン製剤($p < 0.001$)の併用、およびトファシニブ($p < 0.001$)は、対照群と異なる軌跡パターンと有意に関連していた。各薬剤のうち、トファシニブ(対照に対する変化率 0.4、0.21-0.76、 $p = 0.005$)のみが、3 回目のワクチン接種前と比較して、3 回目のワクチン接種後 4 週目の抗体価の上昇を減弱させることと有意に関連していた。2 回目のワクチン接種と比較すると、相対的な免疫応答の抑制は、抗 TNF α 抗体製剤とチオプリン製剤の併用で治療した患者では 0.32 から 0.62 に、全身ステロイド薬で治療した患者では 0.69 から 0.88 に縮小した。

ブレイクスルー感染した IBD 患者の 15.4% は Genomic mean titer (GMT) の上昇が 4 倍未満であり、特に半数(7.7%)は GMT がほぼ陰性であった。また、

27.8%のIBD感染者ではブレイクスルー感染後もGMTの上昇が認められなかった。

D. 考察

low responder には追加ブースターワクチン接種を検討すべきである。trajectory 解析は、個体差に応じた免疫反応の程度を評価するために有用なアプローチである。

E. 結論

COVID-19 ワクチン接種を最適化するためには、経時的な変化を評価することが不可欠で、特に low responder においては重要である

参考文献

- 1) Watanabe K, Nojima M, Nakase H, Sato T, Matsuura M, Aoyama N, Kobayashi T, Sakuraba H, Nishishita M, Yokoyama K, Esaki M, Hirai F, Nagahori M, Nanjo S, Omori T, Tanida S, Yokoyama Y, Moriya K, Maemoto A, Handa O, Ohmiya N, Tsuchiya K, Shinzaki S, Kato S, Uraoka T, Tanaka H, Takatsu N, Nishida A, Umeno J, Nakamura M, Mishima Y, Fujiya M, Tsuchida K, Hiraoka S, Okabe M, Toyonaga T, Matsuoka K, Andoh A, Hirota Y#, Hisamatsu T#; J-COMBAT study group. Trajectory analyses to identify persistently low responders to COVID-19 vaccination in patients with inflammatory bowel disease: a prospective multicentre controlled study, J-COMBAT. J Gastroenterol. 2023;58:1015-1029.
#Contributed equally.

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
 - 1) K. Watanabe, M. Nojima, H. Nakase, S. Tamano, M. Matsuura, N. Aoyama, T. Kobayashi, H. Sakuraba, M. Nishishita, K. Yokoyama, M. Esaki, F. Hirai, M. Nagahori, S. Nanjo, T. Omori, S. Tanida, Y. Yokoyama, K. Moriya, A. Maemoto,

O. Handa, N. Ohmiya, S. Shinzaki, S. Kato, H. Tanaka, T. Uraoka, N. Takatsu, H. Suzuki, A. Nishida, J. Umeno, Y. Mishima, K. Tsuchida, M. Fujiya, S. Hiraoka, M. Okabe, T. Toyonaga, A. Ando, T. Hirota, Y. Hisamatsu, T.: Trajectory analyses to optimise third booster COVID-19 vaccination in patients with Inflammatory Bowel Disease: final analyses of the J-COMBAT trial, The 20th Congress of European Crohn's and Colitis Organisation. Berlin, 2025.2.21

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし