

全身性エリテマトーデスへのコロナワクチンの影響を分析

—中期的な疾患活動性と再燃への影響について—

概要

京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学教室、リウマチ性疾患先進医療学講座の吉田常恭 医師、辻英輝 助教、大西輝 特定講師らの研究グループは、指定難病である全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE) の疾患活動性^{※1}ならびに再燃^{※2}に対するコロナワクチン^{※3}影響について調査しました。

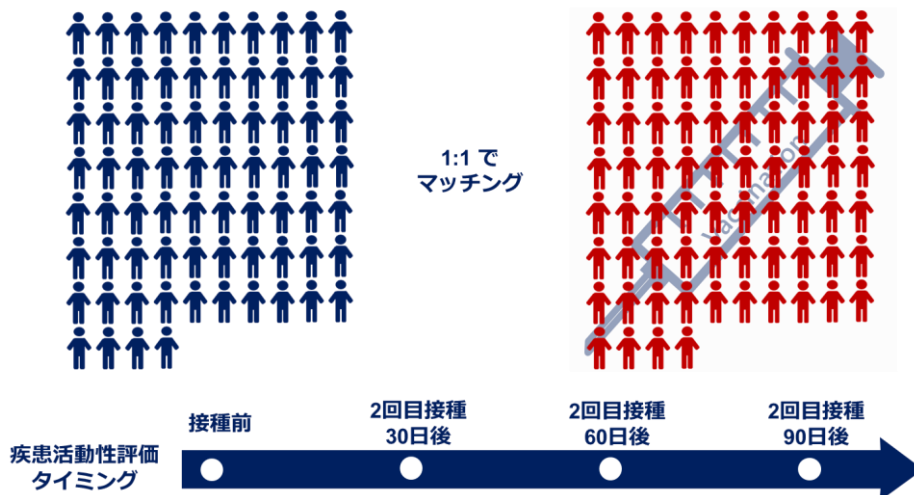
SLE は女性に多く発症し、皮膚、粘膜、筋骨格系、腎臓、神経など全身の多臓器に渡って障害を起こす、国が指定する難病疾患です。現時点で要因は明らかではありませんが、何らかの感染や薬剤、ワクチン接種がきっかけで新規に SLE が発症したり、あるいはもともと罹っていた SLE が再燃したりする事が時に経験されます。これは、外的な刺激により、体内の免疫系が異常に活性化するためと考えられています。特にワクチンに関しては接種によってももとの SLE が再燃してしまう可能性は SLE 患者さんにとっては大きな懸念材料で、ワクチン接種を避ける理由にもなっています。2019 年 12 月より全世界に爆発的に流行している SARS-CoV2 こと新型コロナウイルス感染症においても、そのワクチンを接種した後に SLE の新規発症やもとの症状の悪化を報告したレポートが多数ありました。しかし、これらは実際にワクチン接種と SLE の発症、再燃との関係が実際に関連している因果関係か、接種後にたまたま発症、あるいは再燃しただけの前後関係かは判断が付きませんでした。

今回、研究チームは、SLE へのコロナワクチンの影響について、日本人集団からなる 74 名の SLE 患者さんの情報を収集し、それと同時期にワクチンを接種していない患者さん 74 名を 1 対 1 でマッチング^{※4}させ、疾患活動性や再燃について経時的に比較検討しました。その結果、コロナワクチン 2 回目接種後 90 日まで観察した時に、ワクチンを接種した SLE 患者さんの疾患活動性と再燃リスクは、接種していない患者さんと比べて有意に上昇しない事が明らかになりました。また、一般的に疾患活動性が高い患者さんがワクチンを接種すると疾患活動性が上昇する事が懸念されましたが、疾患活動性が高い患者さんに限定してもワクチン接種と疾患活動性の上昇との間に有意な関連性は見られませんでした。

本研究成果は 2022 年 8 月 12 日に科学雑誌『Lupus Science & Medicine』に掲載されました。

ワクチン未接種のSLE患者74名

ワクチンを接種したSLE患者74名



新型コロナウイルスワクチンの2回接種で、SLEの疾患活動性や再燃リスクの有意な上昇なし

1. 背景

全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE) は女性に多く発症し、皮膚、粘膜、筋骨格系、腎臓、神経など全身の多臓器に渡って障害を起こす難治性の疾患です。2019 年に SLE として難病の申請をしている方は、61,835 人とされていますが、実際には申請していない方を含めると、その数は 2 倍の方がこの疾患に罹患していると推定されています。SLE は特に女性が多く罹患しますが、その要因は現在はっきりと分かっていません。考えられる要因としては、遺伝的な要因に加えて、感染症、薬物などの環境要因が加わる事で体内の免疫細胞が暴走を起こして自分を攻撃するようになることが想定されています。

昨今では世界的に流行する新型コロナウイルス感染症のワクチンを接種した後に SLE が発症する症例やもともと罹っていた SLE の症状が悪化する症例報告がしばしば見られます。コロナワクチン接種後にもともと罹っている SLE の症状が悪化する事は SLE 患者さんにとっては大きな懸念材料であり、その事がコロナワクチン接種をためらう事に繋がる事も指摘されています。しかしながら、コロナワクチン接種と SLE 症状が悪化する事に関しては明確な因果関係があるのか、コロナワクチン接種後にたまたま SLE が悪化しただけの前後関係なのかは、不明瞭なままでした。

本研究チームは、今回コロナワクチンを接種した SLE 患者さんと同じ時期に 1 対 1 でマッチングをしたワクチンを接種していない SLE 患者さんの疾患活動性と再燃リスクについて国から推奨されているコロナワクチン 2 回目接種後から経時的に観察した時に、ワクチン接種によって SLE の疾患活動性が本当に悪化するのか、そして、再燃リスクが上がるのかを明らかにする事を目指しました。

2. 研究手法・成果

研究チームは、書面による同意が得られた京都大学医学部附属病院に通院している SLE 患者さん 150 名のうち、74 名の新型コロナウイルスワクチン接種群と、同時期にワクチンを接種していない SLE 患者群 (非接種群) 74 名を、1 対 1 でマッチングさせ、コロナワクチン 2 回目接種 30 日後、60 日後、90 日後に渡ってその疾患活動性と再燃リスクを経時的に比較検討しました。本研究では疾患活動性を医師による客観的な指標 (SLEDAI-2K) に加えて、患者さんによる主観的な指標 (SSC-J) に分けて調査しました。

表 1 に、医師によって評価される客観的な指標である SLEDAI-2K と、患者さんによって評価される主観的な指標である SSC-J の推定値の変化を示しています。推定値はワクチン接種群が非接種群と比べたときに疾患活動性の指標がどれくらい異なっているかを示しています。例えば、推定値が正の値であれば、ワクチン接種は非接種と比べて疾患活動性が上昇することを意味します。p 値^{※5}はその推定値の変動が有意な差であるかを示しています。p 値が 0.05 未満であれば、ワクチン接種群と非接種群の差は有意といえます。

表 1. ワクチン接種による SLE の主観的、客観的な疾患活動性指標の推定値の変化

| | 調整前 | | 調整後 | |
|-----------------------|--------------------|------|--------------------|------|
| | 推定値 (95% 信頼区間) | p 値 | 推定値 (95% 信頼区間) | p 値 |
| 30 日後 | | | | |
| SLEDAI-2K (医師による評価指標) | -0.53 (-1.22-0.16) | 0.13 | -0.46 (-1.48-0.56) | 0.39 |
| SSC-J (患者による評価指標) | 0.21 (-0.32-0.74) | 0.75 | 0.05 (-1.46-1.56) | 0.95 |
| 60 日後 | | | | |
| SLEDAI-2K (医師による評価指標) | 0.29 (-0.51-1.09) | 0.49 | 0.38 (-0.64-1.40) | 0.47 |
| SSC-J (患者による評価指標) | -1.13 (-2.50-0.24) | 0.07 | -0.63 (-2.08-0.82) | 0.40 |
| 90 日後 | | | | |
| SLEDAI-2K (医師による評価指標) | 0.48 (-0.44-1.40) | 0.31 | 0.40 (-0.54-1.34) | 0.41 |
| SSC-J (患者による評価指標) | 0.09 (-1.20-1.38) | 0.89 | 0.27 (-1.04-1.58) | 0.69 |

結果はコロナワクチン 2 回目接種 30 日後、60 日後、90 日後のいずれの場合においても、ワクチン接種群を非接種群と比較して、医師による主観的、患者さんによる客観的な疾患活動性指標の数値は有意な差がない事が分かりました。これは患者群を年齢、性別、ワクチン接種前の疾患活動性、免疫抑制薬や生物学的製剤の使用の有無によって調整をしても同じ結果でした。

続いて、疾患の活動性がワクチン接種前に高い患者さんに限って同じ疾患活動性の指標がワクチン接種群でワクチン接種非接種群と比較して有意に高いかを調査しました (表 2)。これはもともとの SLE の疾患活動性が高い場合の方が、ワクチン接種によって SLE の疾患活動性が特に上昇しやすいかもしれないと想定されたためです。しかし表 2 に示すように、疾患活動性もともと高い患者さんでもワクチン接種群と非接種群とを比較して 30 日後、60 日後、90 日後の SLE の主観的、客観的な疾患活動性指標の推定値に有意な差はない可能性が示唆されました。

表 2. ワクチン接種による SLE の主観的、客観的な疾患活動性指標の推定値の変化
(患者を疾患活動性が高い患者群に限った場合)

| | 調整前 | | 調整後 | |
|-----------------------|---------------------|------|--------------------|------|
| | 推定値 (95% 信頼区間) | p 値 | 推定値 (95% 信頼区間) | p 値 |
| 30 日後 | | | | |
| SLEDAI-2K (医師による評価指標) | -0.91 (-1.16--0.66) | 0.99 | -0.95 (-3.13-1.23) | 0.40 |
| SSC-J (患者による評価指標) | 0.79 (-1.56-3.14) | 0.66 | 0.74 (-1.63-3.11) | 0.55 |
| 60 日後 | | | | |
| SLEDAI-2K (医師による評価指標) | 0.81 (-2.95-4.57) | 0.68 | 0.50 (-2.32-3.32) | 0.73 |
| SSC-J (患者による評価指標) | -1.42 (-4.07-1.23) | 0.30 | -0.61 (-3.06-1.84) | 0.63 |
| 90 日後 | | | | |
| SLEDAI-2K (医師による評価指標) | 1.66 (1.09-2.23) | 0.29 | 1.22 (-1.31-3.75) | 0.35 |
| SSC-J (患者による評価指標) | -1.40 (-2.26--0.54) | 0.44 | -0.81 (-4.28-2.66) | 0.65 |

さらに、ワクチン接種による SLE の再燃リスクについて調査しました（表 3）。ワクチン接種群と非接種群とを比較した時に、30 日後、60 日後、90 日後の再燃のリスク（オッズ比^{*6}）は有意な差はありませんでした。これは年齢、性別、免疫抑制薬や生物学的製剤の使用の有無によって調整をしても同じ結果でした。

表 3. ワクチン接種による SLE 再燃リスク

| | 調整前 | | 調整後 | |
|-------|------------------|------|------------------|------|
| | オッズ比 (95% 信頼区間) | p 値 | オッズ比 (95% 信頼区間) | p 値 |
| 30 日後 | 0.85 (0.38–1.91) | 0.70 | 0.81 (0.36–1.85) | 0.62 |
| 60 日後 | 1.10 (0.50–2.41) | 0.81 | 1.13 (0.50–2.54) | 0.77 |
| 90 日後 | 0.76 (0.29–1.97) | 0.57 | 0.85 (0.32–2.26) | 0.74 |

3. 波及効果、今後の予定

本研究では、SLE 患者さんのうち、ワクチン接種患者群と同じ時期に接種していない患者群を 1 対 1 でマッチングさせ、その疾患活動性の指標の変化を経時的に比較することで、ワクチン接種が中期的に SLE の疾患活動性、再燃リスクに与える影響を調査しました。その結果、コロナワクチンを 2 回接種しても接種 90 日後まで SLE の疾患活動性や再燃リスクは接種していない患者さんと比べて有意に上昇しない事が分かりました。この結果はコロナワクチン接種を躊躇している SLE 患者さんにとっては大きな福音となる可能性があります。

本研究の成果を踏まえて、今後、より多くの症例を蓄積したり、3 回目、4 回目接種後までの疾患活動性や再燃リスクを調査したりする事で、SLE 患者さんのコロナワクチン接種の指針作成に貢献することが期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

この研究は、京都大学医学部附属病院免疫・膠原病内科の強力によって実施されました。

<用語解説>

※1 疾患活動性：SLE の病気の勢いを示す。本研究ではそれを測り知る指標として医師による客観的な指標（SLEDAI-2K）と患者さんによる主観的な指標（SSC-J）の双方を用いた。

※2 再燃：落ち着いていた SLE の症状が再度悪化する事。本研究では国際的な再燃スコア（SELENA-SLEDAI flare index）を用いた。

※3 コロナワクチン：本研究では SARS-CoV2 mRNA ワクチンを意味する。接種患者群はファイザー社の BNT162b2 あるいはモデルナ社の mRNA-1273 のいずれかを 2 回接種していた。

※4 マッチング：異なるデータを組み合わせて有用なデータを構築するための統計的な手法。本研究ではコロナワクチンを接種した患者の疾患活動性を正確に評価するために、同じ時期の非接種 SLE 患者をマッチングさせ、経時的に両群の疾患活動性や再燃リスクを比較検討した。

※5 p 値：ある仮説検定において、検定統計量が帰無仮説（きむかせつ）に基づいた値になる確率。帰無仮説とは、検定者が示したいこととは逆のことが起こることであり、否定されるべき仮説である。一般的に p 値が 5% 以下または 1% 以下の場合に帰無仮説を棄却し、対立仮説を採択する。p 値が小さいほど帰無仮説が起こりにくいことになる。

※6 オッズ比：本研究ではワクチン接種群が非接種群に比して再燃リスクが何倍に上がるかを示した指標。

<研究者のコメント>

京大病院で膠原病の研究をしている吉田常恭です。外来診療をしていると全身性エリテマトーデスを罹患している患者さんが様々なワクチンの接種を忌避する事を経験します。それはワクチン接種によってもととの症状の悪化を懸念しているためです。特に世界的に大流行する新型コロナウイルス感染症に関しては免疫抑制患者で重症化するリスクが言われ、さらにワクチン接種によって重症化予防効果が証明されているにも関わらず、この懸念は残存し、接種に対して不安に思う患者さんも少なくありませんでした。これが本研究を始めたきっかけでした。今回の結果が SLE 患者さんの不安を少しでも取り除く事に繋がる事を期待しています。(吉田)

<論文タイトルと著者>

タイトル：Medium-term impact of the SARS-CoV-2 mRNA vaccine against disease activity in patients with systemic lupus erythematosus (SLE 患者における SARS-CoV-2 mRNA ワクチンの疾患活動性への中期的影響)

著者：Tsuneyasu Yoshida, Hideaki Tsuji, Akira Onishi, Yudai Takase, Mirei Shirakashi, Hideo Onizawa, Ryosuke Hiwa, Koji Kitagori, Shuji Akizuki, Ran Nakashima, Masao Tanaka, Hajime Yoshifuji, Akio Morinobu

掲載誌：Lupus Science & Medicine DOI：10.1136/lupus-2022-000727