

COVID-19 ワクチン接種において自己免疫疾患に罹った患者の全体像

ローラ・ブエケル、フェムケ・ホイベルグ、ゾーイ・ファン・ケンペン、エリック・フォーゲルザング、サンダー・タセ、ヨープ・キレシュタイン、マイケル・ヌルモハメダ、マールテン・ボエルサ、タコ・クイパースト、マリエケ・ファン・ハムグ、フィリップ・エフティモフ、ルウク・ヴィースケフ、テオ・リスペンシュ、ゲルチャン・ウォルピンカ

COVID-19 の社会経済的負担と医療システムへの圧力は、SARS-CoV-2 に対する集団免疫を達成することでしか軽減できない。集団免疫を達成するためには、ワクチンの有効性に依存して、世界人口の約 60~100%がワクチン接種を必要とすると推定されている。世界中の国々がワクチン接種戦略を策定しており、その多くはすでに国民にワクチン接種を開始している。しかし、SARS-CoV-2 に対するワクチンの急速な開発、認可、発売は、ワクチン接種を受ける意欲を低下させるかもしれない国民の疑念を招いた。この集団における新開発の COVID-19 ワクチンの便益とリスクの間のバランスに関して利用可能なデータが存在しないため、これらの懸念は特にリウマチや神経炎症疾患のような自己免疫疾患の患者にとって当然である。従って、自己免疫疾患の患者のワクチン接種に関する考慮事項や懸念を評価し、医師が患者のワクチン接種の意思決定に影響を与え得るかどうか、またどのように与え得るかを特定することが重要である。

この解説では、SARS-CoV-2 に対するワクチン接種において自己免疫疾患に罹った患者の全体像を評価するアンケートの結果を報告する。私たちは、2つの進行中の前向きコホート研究(オランダ試験登録、試験 ID NL8513 と NCT04498286)に登録された様々なリウマチ疾患または多発性硬化症の患者群と対照群にアンケートを送付した。2020 年 4 月 26 日~12 月 1 日の間に、オランダ、アムステルダムのアムステルダム・リウマチ免疫センターの全身性自己免疫疾患を患うすべての成人患者(18 歳以上)、オランダ、アムステルダムのアムステルダム UMC の血管炎を患うすべての成人患者、オランダ、アムステルダムのアムステルダム UMC のアムステルダム多発性硬化症センターの多発性硬化症を患うすべての成人患者が、これらの研究に参加するよう案内された。1 つ目の研究(NL8513)では、患者は全身性自己免疫疾患の治療担当医によって診断される必要があった。2 つ目の研究(NCT04498286)では、患者は多発性硬化症の治療担当医によって診断される必要があった。私たちの研究には除外基準がなかった。リウマチ疾患の患者は、リウマチ疾患のない、同性で、同等の年齢(年齢差が<5 歳)である家族または親戚から対照被験者を登録するよう求められた(義務ではない)。人口統計データや薬剤使用に関する情報は、ベースライン時(研究開始時のみではなく、患者が研究に参加したとき)に収集され、患者のワクチン接種に対する全体像は 2020 年 12 月 1 日~12 月 24 日の間に収集された。両時点で、データは、メールを通じて配布されたオンライン・アンケートを通じて収集された。ワクチン接種アンケートでは、参加者に、COVID-19 ワクチン接種および COVID-19 全般に関する行動、考え、

懸念を考慮したうえで、どのシナリオが最も適切かを示すよう求めた。私たちは、COVID-19 の既往歴に関する質問を含め、参加者に、ワクチン接種プログラムの最初の数ヶ月間に案内があったら、ワクチン接種を受ける意欲があるかどうかを尋ねた。リウマチ疾患や多発性硬化症の患者に対する追加の疾患関連アンケートを行った。

2020 年 12 月 24 日以前にワクチン接種アンケートを回答したすべての参加者が本分析の対象となった。多変数ロジスティック回帰分析を用いて、患者群と対照群、生物学的製剤を使っている患者と使っていない患者、60 歳未満と 60 歳以上のすべての参加者、男性と女性のすべての参加者、の間に COVID-19 ワクチンを受ける意欲を比較した。適切である場合、関連性を年齢、性別、併存疾患の有無、自己免疫疾患の有無で調整した。効果修飾因子を特定するために、相互作用項に対して $p < 0.05$ の閾値を用いた。関節リウマチ、血管炎、全身性エリテマトーデス(SLE)、多発性硬化症の患者において探索的サブグループ分析を行った。COVID-19 ワクチン接種に対する患者の全体像に関するデータを、ワクチン接種を受ける意欲がある、意欲がない、迷っている自己免疫疾患の患者どうしで比較した。本分析には SPSS(バージョン 23.0)が使用された。研究プロトコルは VU 大学医療センターの医療倫理委員会(登録番号 2020.169 と 2020.370)によって承認された。すべての参加者がインフォームド・コンセントを行った。

2020 年 4 月 26 日～12 月 1 日の間の、リウマチ疾患の患者 2,887 人、多発性硬化症の患者 530 人、対照群 1,050 人を本研究の対象とした。ワクチン接種アンケートは、1,727 人の患者群(リウマチ疾患の患者 1,361 人、多発性硬化症の患者 366 人)と 682 人の対照群によって回答され、全員が本分析の対象となった。患者群にいる人たちの平均年齢は 56 歳(SD:13)、対照群にいる人たちの平均年齢は 55 歳(SD:13)だった。参加者の大多数は女性(患者群の場合、1,727 人のうち女性 1,113 人[64%]対男性 614 人[36%]、対照群の場合、682 人のうち女性 479 人[70%]対男性 203 人[30%]、付録 p1)だった。関節リウマチ患者、および血管炎患者または SLE 患者は、多発性硬化症患者よりも高齢だった(平均年齢 60 歳と 56 歳対 48 歳、付録 1)。殆どの患者が免疫抑制治療 —1,727 人のうち 1,325 人(77%)、関節リウマチ患者 823 人のうち 813 人(99%)、血管炎患者または SLE 患者 46 人のうち 45 人(98%)、他のリウマチ疾患患者 492 人のうち 184 人(37%)、多発性硬化症患者 366 人のうち 283 人(77%)— を受けた。1,727 人のうち 710 人(41%)の患者が生物学的製剤を投与され、関節リウマチ患者(生物学的製剤を受けた患者 354 人のうち 257 人[73%])の場合、主に腫瘍壊死因子阻害薬から成る生物学的製剤を投与され、血管炎患者または SLE 患者(生物学的製剤を受けた患者 20 人のうち 8 人[40%])と多発性硬化症患者(生物学的製剤を受けた患者 117 人のうち 64 人[55%])の場合、抗 CD-20 治療を受けた。

SARS-CoV-2 に対するワクチン接種を受ける意欲のある患者群と対照群の割合は同じ —患者群の 1,060 人(61%)、対照群の 441 人(65%)(付録 p2)— だった。従って、多変数回帰分析では、患者群と対照群の間に有意な差は認められなかった。関節リウマチ群、血管炎群または SLE 群、多発性硬化症群のオッズ比(OR)は、対照群と比較して類似しており、交絡

因子を調整した後も類似性を維持した(付録 p3)。生物学的製剤の使用は、すべての患者または患者サブグループでワクチン接種を受ける意欲と関連しなかった。全体として、男性参加者と 60 歳以上の人たちはいずれも、ワクチン接種を受ける意欲のある傾向が、女性参加者よりも(女性参加者 1,592 人のうち 930 人[58%]対男性参加者 817 人のうち 572 人[70%]、OR1.7[95%CI:1.4~2.0])、そして 60 歳未満の人たちよりも(60 歳未満 1,391 人のうち 767 人[55%]対 60 歳以上 1,018 人のうち 734 人[72%]、OR2.0[95%:1.7~2.4]、付録 p3)約 2 倍だった。

患者群と対照群の両方でワクチン接種を拒否する、または疑う最も一般的な理由は、有害事象への懸念と長期的な研究の欠如だった(付録 p4)。ワクチン接種に不安がある、またはワクチン接種を受ける意欲のない患者は、ワクチン接種を受ける意欲のある患者よりも、ワクチンが自己免疫疾患を悪化させることを懸念した(515 人の患者のうち 164 人[32%]、118 人の患者のうち 53 人[45%]対 1,060 人の患者のうち 119 人[11%]、付録 p4)。最後に、自己免疫疾患の患者 1,727 人のうち 392 人(23%)が、ワクチン接種を受ける医師のアドバイスにより、ワクチン接種の意欲に関する好みの変化をもたらされた、と指摘した。ワクチン接種に不安を感じていた 515 人のうち 356 人(69%)の患者と、ワクチン接種を受ける意思のない 118 人のうち 36 人(31%)の患者が、医師のアドバイスに従って考えを変えた(付録 p4)。

この研究の制約は、対照群の参加者が一般集団の無作為抽出ではなく、自己免疫疾患の患者の近親者(例えば、友人や家族)が多かった点である。この制限は、自己免疫疾患の患者の近い人が、これらの患者の近親者でない人たちよりも健康意識が高いかもしれないので、ワクチン接種の意欲に関して、患者群と対照群の差異が見られないことの原因である可能性がある。しかし、米国の研究では、一般集団におけるワクチン接種の意欲の割合が対照群における私たち自身の知見と比較して同じ割合である(60%対 682 人のうち 441 人[65%])と報告された。従って、健康な対照群を募集する私たちの方法が私たちの最終結果に及ぼす効果はおそらく限定的である。

総じて、私たちの結果は、自己免疫疾患の患者群と対照患者の間で SARS-CoV-2 ワクチンに対するワクチン接種を受ける意欲に差がなく、自己免疫疾患の種類や薬剤の使用によって影響を受けないことを示している。更に、私たちは、自己免疫疾患の患者 1,727 人のうち約 1,060 人(61%)が SARS-CoV-2 に対するワクチン接種を受ける意欲があり、医師はこの数を 20%以上(392 人/1,727 人)まで増加させる可能性があることを示した。自己免疫疾患の患者におけるワクチンへの躊躇の重要な原因は、有害事象や基礎となる自己免疫疾患の悪化についての懸念であり、他の研究者からも報告されている。しかし、データはまだ乏しいものの、他ウイルスに対するワクチンに関する過去の研究結果は安心できるものである。自己免疫疾患の患者における有害事象や疾患の再発は殆ど報告されていない。従って、特に過去の研究結果は、自己免疫疾患の患者が重度の COVID-19 疾患のリスクが高まる可能性を示唆しているため、有害事象の発生する可能性が、これらの患者において SARS-CoV-2 に対するワクチン接種を推奨しない理由になるべきではない。従って、自己免疫疾患の患者の医

師は、これが COVID-19 関連の罹患率と死亡率の大幅な減少に寄与し得ることから、そういう患者に SARS-CoV-2 に対するワクチン接種を受けるよう積極的に勧めるべきである。