

## 【要約】

Immunogenicity of adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in rheumatoid arthritis patients treated with anti-rheumatic drugs

(免疫抑制剤治療中の関節リウマチ患者における不活化帯状疱疹ワクチンの免疫原性解析)

千葉大学大学院医学薬学府

先端医学薬学専攻

(主任：中島 裕史 教授)

小島 祥太郎

## 【目的】

帯状疱疹（HZ）は、加齢や免疫抑制療法に伴う細胞性免疫の低下により、神経節内に潜伏している水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）が再活性化することで発症する。また、VZV IgG 抗体価は HZ 発症と相関しないことが報告されており、HZ 発症には液性免疫よりも細胞性免疫が深く関わりとされている。

関節リウマチ（RA）患者では HZ の発症率が健常者より約 2 倍高いことが報告されている。治療に用いられる抗リウマチ薬（DMARDs）の種類によっては HZ 発症リスクがさらに上昇し、特にヤヌスキナーゼ阻害剤である分子標的合成 DMARDs（tsDMARDs）使用中の患者の HZ 発症率は従来型合成 DMARDs（csDMARDs）使用中の患者と比較し約 4 倍、生物学的 DMARDs（bDMARDs）使用中の患者と比較し約 2 倍高いことが知られている。

HZ 発症予防にはワクチンが有効であるが、これまでは弱毒生ワクチンしか無く、免疫抑制剤治療中の患者への接種は禁忌であった。近年、不活化帯状疱疹ワクチン（RZV）が開発され、その高い免疫原性により健常高齢者において高い HZ 発症予防効果が示されている。RZV は不活化ワクチンであるため、これまでワクチンによる HZ 発症予防が困難であった DMARDs 治療中の RA 患者へも投与可能であり、RZV による HZ 予防効果を得られることが期待される。

しかしながら、DMARDs 治療中の RA 患者における RZV の免疫原性は未だ明らかでない。本研究では、DMARDs 治療中の RA 患者における RZV の免疫原性を検証することを目的とした。

## 【方法】

50 歳以上の DMARDs 治療中 RA 患者群 53 名と免疫抑制療法を行っていない対照群 10 名を対象とした。RA 患者は治療内容によって csDMARDs 群、bDMARDs 群、tsDMARDs 群の 3 群に分け、RZV に対する免疫応答を評価した。初回ワクチン接種前及び初回ワクチン接種後 3 か月時点の末梢血単核球（PBMC）と血清を採取した。末梢血単核球を用いて、フローサイトメトリー及び ELISPOT で VZV 特異的 T 細胞数を測定し、細胞性免疫応答を評価した。また、血清を用いて、酵素免疫法により VZV IgG 抗体価を測定し、液性免疫応答を評価した。また、RZV 接種後 6 か月の観察期間を設け、帯状疱疹の発症の有無を確認した。RZV の安全性を評価するため、ワクチン接種に伴う RA 再燃や副反応の有無を確認した。

## 【結果】

研究参加者の平均年齢は 70 歳であり、RA 平均罹病期間は 11 年であった。RZV 接種前の RA の疾患活動性については深い寛解を維持していた。

RZV 接種によりいずれの RA 治療群においても、VZV 特異的 T 細胞数と VZV IgG 抗体価の有意な上昇を認めた。なお、RZV 承認試験を参考とし、細胞性免疫応答および液性免疫応答のカットオフを定義してその達成の割合を細胞性免疫獲得率・液性免疫獲得率として各治療群について検証を行ったところ、細胞性免疫獲得率に関しては RA 群のほうが対照群よりも有意に低かった。また、csDMARDs 群、bDMARDs 群、tsDMARDs 群の 3 群の間では細胞性免疫獲得率に差はなかった。液性免疫獲得率に関しては、RA 群と対照群の間に有意差はなかった。

RZV の副反応に関して、局所疼痛・局所腫脹・倦怠感・発熱が比較的高い頻度で認められたがいずれも程度は軽度であり、重篤な副反応は認めなかった。

RZV 接種後の RA の病勢悪化は 2 例で認めたが、いずれも軽度であり、使用中の薬剤の投与量の調整によって良好なコントロールが得られた。また、RZV 接種後 6 ヶ月までの観察期間中に HZ の発症は認めなかった。

## 【考察】

本研究は、DMARDs 治療中の RA 患者に対し、RZV が VZV 特異的細胞性免疫応答・液性免疫応答を誘導できることを初めて示した。

RZV の免疫原性に関して、RA のいずれの治療群においても個々の患者に関しては VZV 特異的 T 細胞数・VZV IgG 抗体価の有意な増加を認めたことから、csDMARDs 群、bDMARDs 群、tsDMARDs 群のいずれにおいても VZV 特異的細胞性免疫および液性免疫応答が誘導されることが示された。但し、RA 群における細胞性免疫獲得率は対照群と比較し有意に低く、このことは RA 群の長期的な HZ 発症予防効果に影響を及ぼす可能性がある。なお、患者背景や治療内容からは細胞性免疫応答達成に影響を及ぼす明らかな因子は検出されなかった。

RZV 投与後の重篤な副反応は認めず、RA 再燃も低頻度かつ軽度であったことから、RZV は DMARDs 治療中の RA 患者に対しても安全に投与可能と考えられる。

**【結論】**

RZV は DMARDs 治療中 RA 患者においても、細胞性免疫応答および液性免疫応答を誘導し、安全に投与可能である。