

## 免疫抑制剤とワクチン接種



関節リウマチ患者さんを始めとする膠原病関連疾患で免疫抑制剤を服用している患者さんや癌治療のために同様の作用を示す抗癌剤を服用している患者さんがワクチンを接種しても目的とする抗体量が健常人より少なくなるのは以前より指摘されているところですが、一般には抗体産生量は少ないかもしれないものの少しでも感染リスクを小さくするためワクチンを接種した方が良いとされています。

今回は関節リウマチ治療でメトトレキサート製剤を服用している患者さんから「これまでコロナワクチンを2回接種したが健常人の抗体量の1/13量だった。主治医はそれでも3回目を接種した方が良いと言っている。抗体量をより増やすにはワクチン接種とメトトレキサート服用の間隔はどれくらい空けるのが適切か？薬剤師の意見を聞きたい」という質問がありました。

### 1) 一般論は

コロナワクチン接種の抗体産生に抑制効果を与える関節リウマチ治療薬の服用調整に関してはアメリカリウマチ学会からガイダンス(2021/4)が出されており、メトトレキサート、JAK阻害薬、アバタセプトなど8分野の薬は投薬日調整(休薬期間の延長)を推奨していますが、あくまでも患者さん個々の状況によるので休薬の延長がリウマチ症状の悪化につながらないようにするため主治医と相談の上の決定を原則としています。ちなみに前述したガイダンスでは2回目のコロナワクチン接種後1週間はメトトレキサートを服用しないという見解を出しています(十分なエビデンスは無いようです)。

薬剤師の立場としては患者個々の詳細を知りようがなく、また診断能力もないので「主治医と十分ご相談ください」というのが正解になるでしょう。その上で、改めて薬剤師としての意見を求められると、やはり薬の体内動態との関連付けからの考察になると思われました。

### 2) メトトレキサートの血中濃度シミュレーション

まずQflexという血中濃度シミュレーションソフトを利用して今回相談を受けた患者さんの血中濃度を推測してみましょう。

#### 1. 服薬状況

1日目: 朝4mg、夕4mg、2日目: 朝2mg。中5日間空けてこれを繰り返す。

#### 2. メトトレキサートのシミュレーション条件

$T_{max}$ (最高血中濃度到達時間): 0.97時間、 $t_{1/2}$ (血中濃度半減期): 2.1時間を基にして、バイオアベイラビリティ: 100%、 $K_a$ (吸収速度定数): 2.35、 $V_d$ (分布容積): 0.56L/kg、体重60kgの患者として条件設定した。そのためグラフの血中濃度は添付文書とは異なっている。また血中濃度の推移は図中の黒線で表示している。

#### 3. ワクチン接種時期の設定

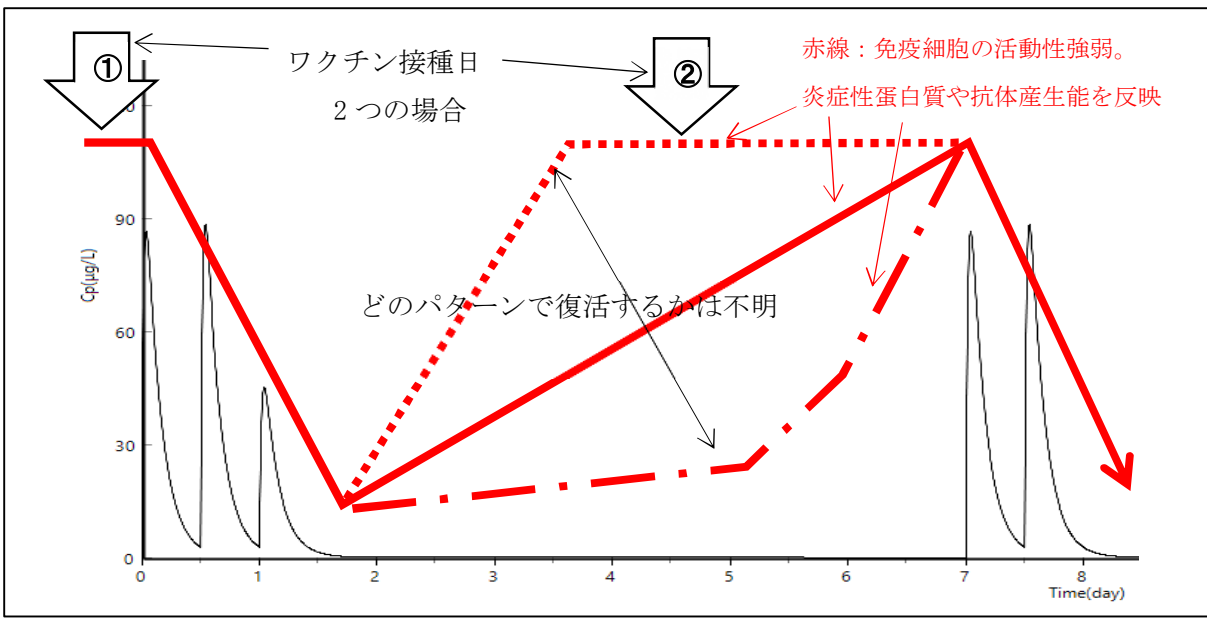
ここではメトトレキサートの服用間隔(中5日間休薬)を維持するとして考察する。

①ワクチン接種翌日にメトトレキサートを服用(図中矢印内①表示)

②ワクチン接種X日後にメトトレキサートを服用(図中矢印内②表示)

図中の赤線はメトトレキサートの標的となる免疫細胞が産生する炎症性蛋白質量や抗体量を概念的に表現する。赤点線はメトトレキサート休薬後すぐに免疫細胞能が回復するパターン、赤実線は次

のメトトレキサート投与迄に免疫細胞能が直線的に回復するパターン、赤一点鎖線はしばらく免疫細胞能は抑えられ急に回復するパターンだが、実際にはどのパターンをたどるかは不明。



**4. シミュレーション図の説明**

メトトレキサートは1 2時間ごと3回服用するが半減期が短いため2日目の夕方頃には血中濃度は0と見なせる位に下がっている。この間は免疫系細胞のチミジル酸合成が抑制され新規の免疫細胞産生は抑制されるので、その分の炎症性蛋白質や抗体産生は急激に落ち、さらにコロナウイルススパイク蛋白質に対応できる抗体を産生するBリンパ球の増殖も抑制されると仮定する。そしてメトトレキサート休薬後は免疫系細胞の細胞分裂は復活し炎症性蛋白質や抗体産生はどのようなパターンになるか分からないが次のメトトレキサート服用時まで回復するという図にした。

**①ワクチン接種翌日にメトトレキサート服用**

ワクチンを接種した翌日には抗体産生能は下降の一途をたどる真っ最中なので、コロナウイルス対応の抗体産生は多くを期待できない最悪な時期と考えられます。

**②ワクチン接種X日後にメトトレキサート服用**

図中の赤線の回復パターンにもよるが、メトトレキサート服用間隔の中で抗体産生能がほどほどに回復している付近で、ワクチンを接種すると、次のメトトレキサート投与前の間にある程度の抗体産生が期待できると思わせられます。

**3) メトトレキサート服用間隔のいつがコロナワクチン接種に最適なのか**

今回の考察はメトトレキサート服用間隔を変えない前提でどの時点でワクチン接種するのが最適かを検証しているので、中5日のいつになるか?を求める問題になります。中5日でも服用前日の①は明らかに不適當のようです。3回目のコロナワクチン接種はブースター接種とも言われていますが、接種した翌日から抗体価が上がってくるという報告(免疫抑制剤利用者の場合は不明です)もあるので、少なくとも1週間という休薬期間は必要なさそうです。という流れを考えると、休薬開始と服薬開始の中間地点付近が最適なワクチン接種日ではないかと推測できます。つまり次回メトトレキサート服用日の2~3日前が最適のような気がします。患者さんによっては休薬期間を延ばせる人がいるかもしれないので、その場合はその休薬期間の中間地点より次のメトトレキサート服用予定日寄りのワクチン接種が適切かもしれません。これらはあくまでも血中濃度の予測推移から考えた概念論なので、実際には「主治医と十分な話し合いの上で接種時期を決める」のが最良手段になります。(終わり)