

図 3

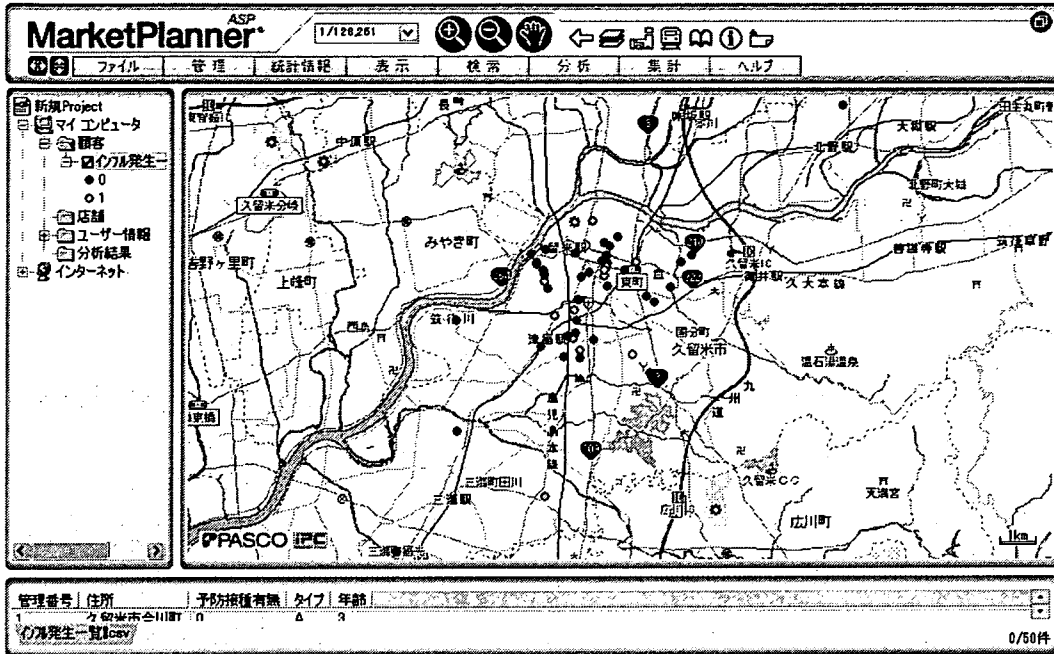


図 4

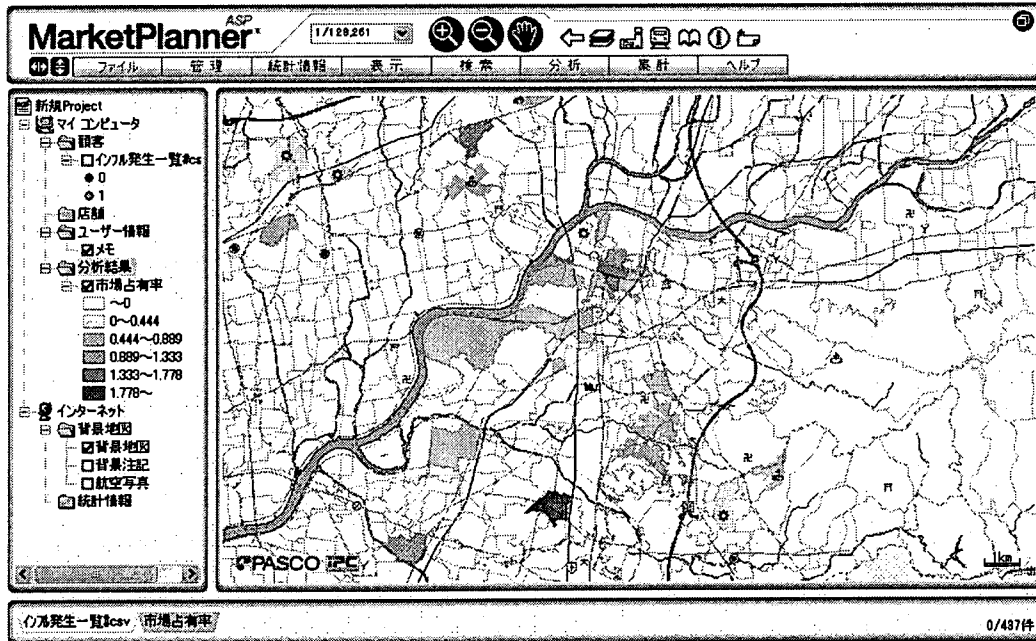


図 5

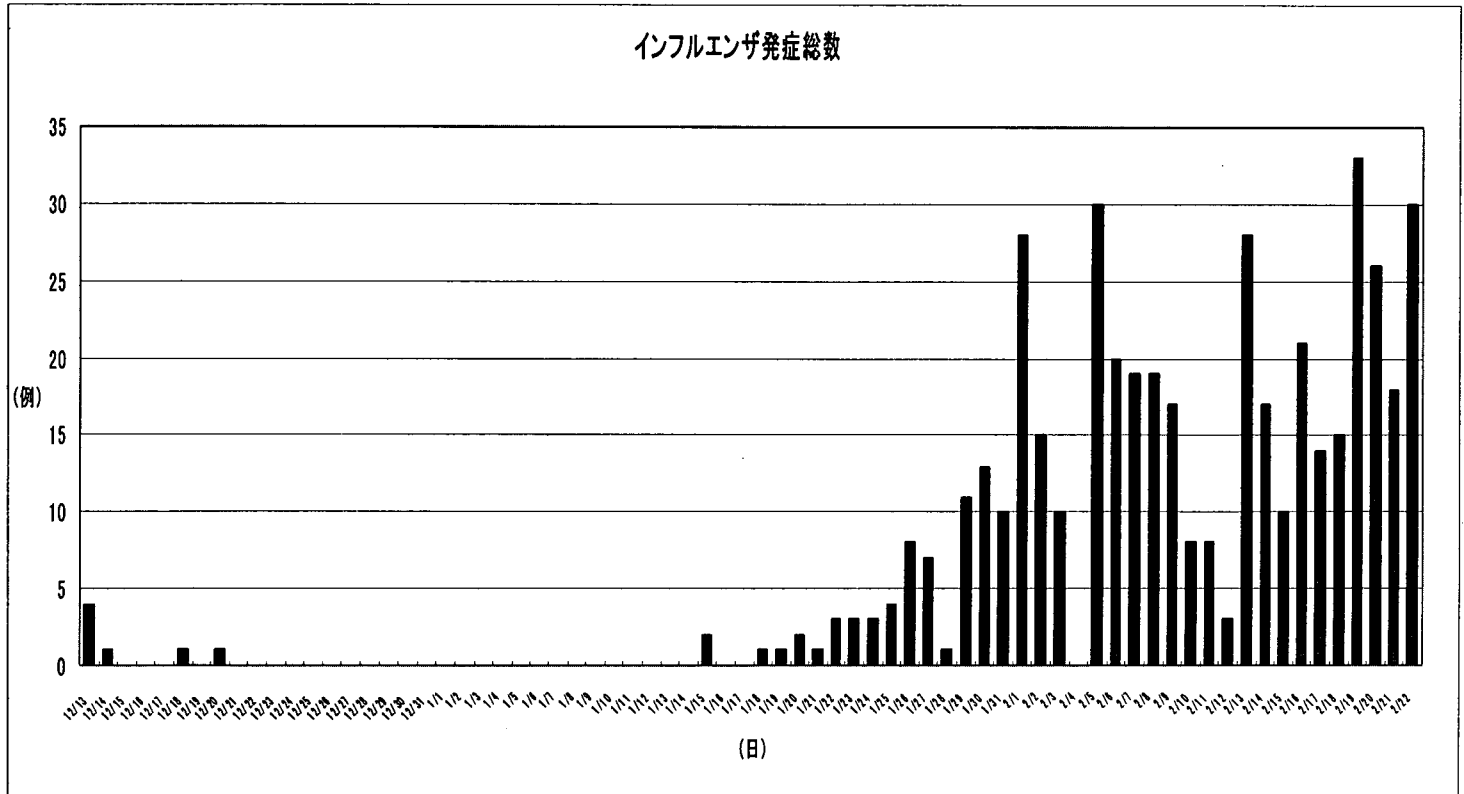


表 1

旭町	安武町	宮ノ陣町	櫛原町	日吉町
7	7	12	9	13
荒木町	合川町	国分町	三瀨町	梅満町
31	13	12	18	29
上津	城島町	城南町	諏訪野町	八女郡広川
10	10	9	21	10
西町	善道寺町	荘島町	大石町	北野町
8	19	9	7	13
大善寺南町	中央町	津福今町	津福本町	野中町
9	11	14	32	27
東櫛原町	東合川町	藤光町	南町	総計
16	12	10	11	338 例

厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)

分担研究報告書

乳幼児におけるインフルエンザワクチンの免疫原性に関する研究

分担研究者	入江 伸	医療法人相生会 九州臨床薬理クリニック
研究協力者	大藤 さとこ	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
	伊藤 一弥	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 株式会社メディサイエンスプランニング
	石橋 元規	医療法人相生会 九州臨床薬理クリニック
	高崎 好生	高崎小児科医院
	進藤 静生	医療法人 しんどう小児科医院
	横山 隆	医療法人 横山小児科医院
	山下 祐二	医療法人 やました小児科医院
	芝尾 京子	医療法人 しばおクリニック
	小柳 英樹	医療法人相生会 どうどうクリニック
	前田 章子	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
共同研究者	高見沢 昭久	財団法人 阪大微生物病研究会
	合田 英雄	財団法人 阪大微生物病研究会
主任研究者	廣田 良夫	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学

研究要旨

乳幼児(4歳未満)に対して、欧米で規定されている接種量(3歳未満:0.25mL、3歳以上:0.5mL)のインフルエンザワクチンを接種し、ワクチンの免疫原性を検討した(2006/07シーズン、前向きコホート研究)。対象は、ワクチン接種を希望して小児科診療所(6施設)を受診した6ヵ月以上4歳未満の乳幼児269例(0歳児63、1歳児72、2歳児69、3歳児65)である。インフルエンザワクチンは4週間の間隔において2回接種した。接種前(S0)、1回目接種4週後(S1)、2回目接種4週後(S2)に血清を採取し、赤血球凝集抑制抗体価(HI価)を測定した。HI価の幾何平均、応答率(seroconversion proportion: HI価4倍以上上昇)、達成率(seroprotection proportion: HI価1:40以上)を算出した。特に05/06シーズンと同一のワクチン株であったA/New Caledonia/20/99(H1N1)に着目し、わが国規定量(1歳未満:0.1mL、1歳以上:0.2mL)を接種した05/06シーズンと、欧米規定量を接種した2006/07シーズンの免疫応答を比較した。HI価の幾何平均、応答率を検討したところ、05/06シーズンにおいては0歳児、1歳児で1st doseによる抗体上昇がほとんど認められなかったが、接種量を増量した06/07シーズンでは1st doseによる抗体価上昇が認められた。また、06/07シーズンの2回目接種後の達成率は、全年齢層において05/06シーズンより増加した。しかし、0歳児、1歳児の接種後HI価は、接種量が等しい2歳児に比べ

て低かった。4歳未満乳幼児に対して、わが国規定量を接種した05/06シーズン、および欧米並みに接種量を増量した06/07シーズンの結果を検討したところ、乳幼児における免疫応答の差は接種量のみで説明できず、年齢あるいは年齢と関連する何らかの因子も関与していると考えられた。

A. 研究目的

わが国では諸外国に比べ、乳幼児への接種量が少なく(1歳未満:0.1mL、1歳以上6歳未満:0.2mL)、現行接種量に疑問が呈されている。05/06シーズンに本研究班において実施した研究では、0歳児で特に低い接種後HI価を認めたことに加え、1歳児でも接種量が等しい2歳児・3歳児に比べて接種後HI価が低いという結果を得た。若年小児における接種後HI価の差は、年齢あるいは年齢と関連する何らかの因子、接種量などが関与していると考えられた。

そこで、乳幼児(4歳未満)を対象として、諸外国で規定されている接種量(3歳未満:0.25mL、3歳以上:0.5mL)のインフルエンザワクチンを接種し、ワクチンの免疫原性を検討することとした。また、1回目、2回目それぞれのワクチン接種後48時間の副反応調査を行った。

B. 研究方法

対象

対象は、2006年10月以降にインフルエンザワクチン接種を希望して小児科診療所(6施設)を受診した4歳未満の乳幼児で、文書による保護者(代諾者)の同意が得られた者269例(0歳児63、1歳児72、2歳児69、3歳児65)である。各年齢層の総対象者数のうち、05/06シーズンの研究参加者は各年齢層の1/3以下となるよう配慮した。なお、接種時に明らかな発熱を呈している者、重篤な急性疾患に罹っていることがあきらかな者、ワクチンの成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者のいずれかに該当する乳幼児、または担当医師が予防接種を行うことが不適当な状態にあると判断した乳幼児は、ワクチン接種および本

調査の対象から除外した。

登録時に、対象者の背景因子として、同意説明日、同意取得時の年齢(月齢)、体重、合併症、既往歴、ワクチン接種のための総合的判断、通園の有無、過去のインフルエンザワクチン接種歴、同居する家族構成、兄弟数等を調査した。

ワクチンおよび接種方法

2006/07シーズン用の市販インフルエンザHAワクチン(ビケンHE05A)を使用した。ワクチン株は、A/New Caledonia/20/99 (H1N1)、A/Hiroshima/52/2005 (H3N2)、B/Malaysia/2506/2004であり、各株のHA含量は1株あたり30 μ g/mLである。1回あたりの接種量は、3歳未満0.25mL、3歳以上0.5mLとし、4週間の間隔をあけて2回皮下接種した。

血清採取、抗体価測定

接種前(S0)、1回目接種の4週後(S1)、および2回目接種の4週後(S2)、計3回採血した。各施設で採取した血清は直ちに回収し、試験センター(医療法人相生会 臨床薬理センター)において-70~-80°Cで凍結保存した。HI価は、ヒトO型赤血球を用いて定法により測定した。測定は、全採血終了後、一括して財団法人阪大微生物病研究会サーベイランスセンターで行った。

ワクチン接種後の副反応調査

1回目、2回目それぞれのワクチン接種後48時間の副反応を、ハガキを用いて調査した。

解析

HI価の幾何平均、応答率(seroconversion

proportion: HI 価 4 倍以上上昇の割合)、達成率 (seroprotection proportion: HI 価 1:40 以上の割合)を算出した。応答率および達成率の、年齢に対する傾向性検定には Mantel-extension 法を用いた。なお、計算上 HI 価 < 1:10 は、1:5 として取り扱った。計算において HI 価は対数変換して処理した。検定はすべて両側検定とし有意水準は 5%とした。解析には SAS Ver. 9.1.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.)を用いた。

倫理的配慮

研究内容について説明した後、対象者の保護者から文書による同意を得た。なお本研究のプロトコルに関しては(医)相生会臨床試験審査委員会の承認を得た。

C. 結果

対象者の特性

調査期間中、0 歳児 2 例が脱落した。1 例は接種前(S0)の血清を採取後に、もう 1 例は 1 回目接種 4 週後(S1)の血清を採取後に、脱落した。

05/06 シーズンの研究参加者は全体の 16% (43/269)であった。年齢階級別にみると 1 歳児: 15%(11/72)、2 歳児:22%(15/69)、3 歳児:26% (17/65)であった。

A/New Caledonia/20/99(H1N1)に対する HI 価の幾何平均(図 1、図 2)

わが国規定量を接種した 05/06 シーズンには、0 歳児、1 歳児で 1st dose による抗体上昇がほとんど認められなかったが、欧米規定量を接種した 06/07 シーズンでは 1st dose による抗体価上昇が認められた。しかし、06/07 シーズンにおいても、接種回数に拘らず、0 歳児および 1 歳児の幾何平均は、接種量が等しい 2 歳児に比べて常に低値を示した。2 歳児と 3 歳児では、1st dose により幾何平均は大きく上昇し、2nd dose による上昇幅は僅かであった。一方、0 歳児と 1 歳児では 1st dose による上昇幅は小さく、2nd dose で大幅な上昇を認めたものの、2

doses による獲得抗体価は 2 歳児と 3 歳児に比べて低かった。

A/New Caledonia/20/99(H1N1)に対する応答率(表 1)

05/06 シーズンの 1st dose による応答率(S1/S0)は、0 歳児 9%、1 歳児 40%、2 歳児 83%、3 歳児 73%、2 doses による応答率(S2/S0)は 0 歳児 58%、1 歳児 77%、2 歳児 92%、3 歳児 82%であった。これに対し、06/07 シーズンの 1st dose による応答率(S1/S0)は 0 歳児 22%、1 歳児 49%、2 歳児 75%、3 歳児 78%、2 doses による応答率(S2/S0)は 0 歳児 72%、1 歳児 78%、2 歳児 83%、3 歳児 88%であった。

接種量を増量した 06/07 シーズンでは、1st dose により 0 歳児、1 歳児の抗体価上昇が認められた。特に、0 歳児の 1st dose による応答率(S1/S0)は、05/06 シーズンの 2.4 倍となった。しかし、0 歳児、1 歳児の応答率は接種量が等しい 2 歳児に比べて低かった。

ただし、06/07 シーズンの参加者には一部 05/06 シーズン参加者が含まれているため、06/07 シーズンの応答率に影響した可能性が考えられた。そこで、05/06 シーズン参加者を除外した解析も行ったが、06/07 シーズンの全対象者における解析結果と同様であった(表 1 06/07 Subgroup)。

A/New Caledonia/20/99(H1N1)に対する達成率(表 2)

05/06 シーズンの 2 回接種後(S2)の達成率は、0 歳児 38%、1 歳児 58%、2 歳児 89%、3 歳児 85%であった。これに対し、06/07 シーズンの 2 回接種後(S2)の達成率は、0 歳児 61%、1 歳児 78%、2 歳児 93%、3 歳児 98%であった。

05/06 シーズンと比較すると、接種量を増量した 06/07 シーズンでは、0 歳児、1 歳児における達成率の上昇が認められた。しかし、0 歳児、1 歳児の達成率は接種量が等しい 2 歳児に比べて低かった。また、06/07 シーズンの 2 歳児、3 歳児における達

成率は、05/06 シーズンとほぼ同程度であった。06/07シーズンの1回接種後(S1)の達成率は80%を超えており、1回接種で高い抗体応答が認められた。

ただし、06/07シーズンの参加者には一部05/06シーズン参加者が含まれているため、06/07シーズンの達成率に影響した可能性が考えられた。そこで、05/06シーズン参加者を除外した解析も行ったが、接種前(S0)、1回接種後(S1)、2回接種後(S2)の達成率は、06/07シーズンの全対象者における解析結果と同様であった(表2 06/07 Subgroup)。

A/Hiroshima/52/2005 (H3N2) に対する抗体応答

ワクチン株が異なることから直接比較はできないものの、05/06シーズンのA/New York/55/2004(H3N2)にくらべ、06/07シーズンのA/Hiroshima/52/2005(H3N2)に対する抗体価の幾何平均値は、高めに推移した(図2)。0歳児、1歳児の抗体応答が、接種量の等しい2歳児に比べて低い傾向は、A/New Caledonia/20/99(H1N1)と同様であった(表3、表4)。

なお、前シーズンにウイルスやワクチンの曝露を受けていないと考えられる0歳児において、接種前(S0)の達成率が13%(8/63)と高かったことから、測定による偏りが懸念された。そこで、測定方法を定法のRDE処理から、try-KIO₄処理に変更し、HI価の再測定を行った(詳細は本研究班報告書「2006/07シーズンインフルエンザ抗体価測定上の問題点について」参照)。try-KIO₄処理の結果、幾何平均値は全体的にかなり低い値が示された(図3、表5)。

B/Malaysia/2506/2004 に対する抗体応答

ワクチン株が異なることから直接比較はできないものの、05/06シーズンのB/Shanghai/361/2002にくらべ、06/07シーズンのB/Malaysia/2506/2004に対する抗体価の幾何平均値は低めに推移し、接種量の増量効果は明らか

ではなかった(図2)。0歳児、1歳児の抗体応答が、接種量の等しい2歳児に比べて低い傾向は、A/New Caledonia/20/99(H1N1)と同様であった(表3、表4)。

D. 考察

わが国では諸外国に比べ、乳幼児への接種量が少なく、現行接種量に疑問が呈されている。しかし、接種量と免疫原性の関連についての報告は今までにほとんどなかった。

05/06シーズンには、現行の接種量によるインフルエンザワクチンの免疫原性を調査した。その結果、0歳児で特に低い接種後HI価を認めたことに加え、1歳児でも接種量が等しい2歳児・3歳児に比べて接種後HI価が低いという結果であった。若年小児における接種後HI価の差は、年齢あるいは年齢と関連する何らかの因子、接種量などが関与していると考えられた。

そこで、06/07シーズンには、欧米で規定されている接種量(3歳未満:0.25mL、3歳以上:0.5mL)のインフルエンザワクチンを接種したときの免疫原性を検討した。特に05/06シーズンと同一のワクチン株であったA/New Caledonia/20/99(H1N1)に着目し、05/06シーズンと06/07シーズンの免疫応答を比較した。HI価の幾何平均、応答率、達成率の結果を検討したところ、05/06シーズンの0歳児、1歳児では1st doseによる抗体上昇がほとんど認められなかったが、接種量を増量した06/07シーズンでは、1st doseによる抗体価上昇が認められた。また、06/07シーズンの0歳児、1歳児の抗体応答は、05/06シーズンと比較して上昇したが、接種量が等しい2歳児に比べて低かった。また、2歳児、3歳児では、接種量の増加に対して、抗体応答の「頭打ち」が生じていると考えられた。

06/07シーズンの参加者のうち05/06シーズンにも参加していた者を除外した検討も行ったが、06/07シーズンの全参加者における結果と同様の結果が得られた。従って、以上の結果は、05/06シーズンの参加によるワクチン接種のプライミングの

影響は、受けていないと考えられた。

なお、小児科診療所(6施設)270例中、0歳児2例が脱落した。1例は接種前(S0)の血清を採取後、もう1例は1回目接種の4週後(S1)の血清を採取後に、脱落した。しかし、いずれも、本研究とは関連のない理由による脱落であり、結果への影響は小さいと考えられる。

定法の RDE 処理による A/Hiroshima/52/2005 (H3N2)の抗体価は、年齢に関わらず、高めであった。特に0歳児において、接種前(S0)の達成率が既に13%(8/63)に達していたことから、測定による偏りが懸念された。これは、今後の測定法の精度管理に検討を促す結果であるかもしれない。

乳幼児におけるインフルエンザワクチンの接種量に関して、05/06 シーズンに実施した研究、および本研究は、免疫原性の検討という観点から有用なエビデンスを提供すると考えられた。

E. 結論

4歳未満乳幼児に対して、わが国規定量を接種した05/06シーズンの結果、および欧米並みに接種量を増量した06/07シーズンの結果を検討したところ、乳幼児における免疫応答の差は接種量のみでは説明できず、年齢あるいは年齢と関連する何らかの因子も関与していると考えられた。

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)S Irie, M Fujieda, K Ito, M Ishibashi, A Takamizawa, T Ishikawa, Y Takasaki, S Shindo, T Yokoyama, Y Yamashita, K Shibao, H Koyanagi, A Maeda, S Ohfuji, Y Hirota. Immunogenicity of trivalent inactivated influenza vaccine among children less than 4 years of age. 2007 Options for the Control of Influenza VI (Options VI) conference. 2007年6月17日

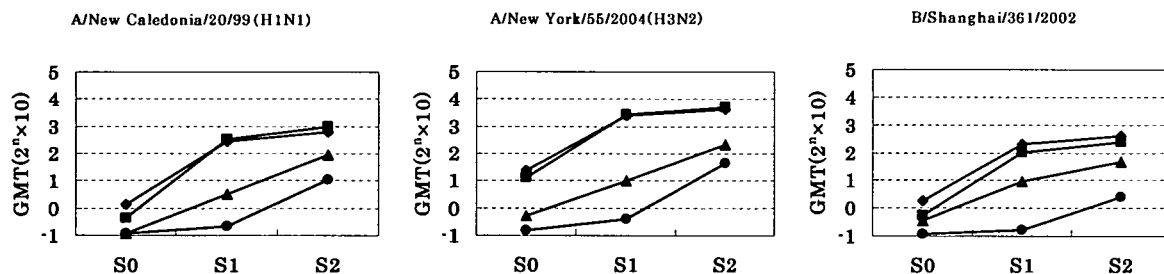
2)伊藤一弥、大藤さとこ、入江伸、石橋元規、高見沢昭久、石川豊数、高崎好生、進藤静生、横山隆、山下祐二、芝尾京子、前田章子、廣田良夫。乳幼児におけるインフルエンザワクチンの接種量と免疫原性に関する研究。第66回日本公衆衛生学会総会。2007年10月25日。

3)入江伸、大藤さとこ、伊藤一弥、石橋元規、高見沢昭久、合田英雄、高崎好生、進藤静生、横山隆、山下祐二、芝尾京子、前田章子、廣田良夫。乳幼児におけるインフルエンザワクチンの免疫原性について。第11回日本ワクチン学会学術集会。2007年12月8日。

H. 知的財産権の出願・登録状況

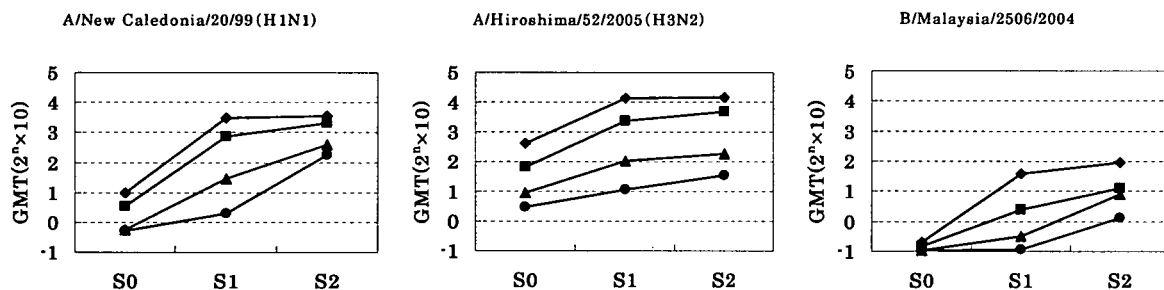
1. 特許取得:なし
2. 実用新案登録:なし
3. その他:なし

図 1 Geometric mean titer (05/06 season)



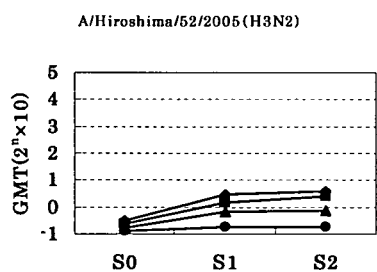
●: 0歳児; ▲: 1歳児; ■: 2歳児; ◆: 3歳児 ※HI 価 < 1:10 は 1:5 として取り扱った。

図 2 Geometric mean titer (06/07 season)



●: 0歳児; ▲: 1歳児; ■: 2歳児; ◆: 3歳児 ※HI 価 < 1:10 は 1:5 として取り扱った。

図 3 A/Hiroshima/52/2005 (H3N2) Geometric mean titer (06/07 season) , Retest after try-KIO₄ treatment



●: 0歳児; ▲: 1歳児; ■: 2歳児; ◆: 3歳児 ※HI 価 < 1:10 は 1:5 として取り扱った。

表 1 Seroconversion proportion for A/New Caledonia/20/99 (H1N1)

age(year)	05/06				06/07				06/07 Subgroup			
	N	S1/S0	S2/S1	S2/S0	N	S1/S0	S2/S1	S2/S0	N	S1/S0	S2/S1	S2/S0
<1.0	64	6 (9)	35 (55)	37 (58)	63 ^{*1}	14 (22)	37 (60)	44 (72)	63 ^{†1}	14 (23)	37 (61)	44 (72)
1.0~1.9	65	26 (40)	31 (48)	50 (77)	72	35 (49)	30 (42)	56 (78)	61	25 (41)	30 (49)	46 (75)
2.0~2.9	64	53 (83)	12 (19)	59 (92)	69	52 (75)	11 (16)	57 (83)	54	39 (72)	11 (20)	44 (81)
3.0~3.9	66	48 (73)	5 (8)	54 (82)	65	51 (78)	3 (5)	57 (88)	48	37 (77)	3 (6)	43 (90)
total	259	133 (51)	83 (32)	200 (77)	269 ^{*2}	152 (57)	81 (30)	214 (80)	226 ^{†2}	115 (51)	81 (36)	177 (79)
trend P [‡]		<0.001	<0.001	<0.001		<0.001	<0.001	0.022		<0.001	<0.001	0.020

NOTE. The distribution of subjects is expressed as number and percentage in parenthesis. The subgroup consists of subjects who did not participate 05/06 study.

*1 : N(S0)=63, N(S1)=62, N(S2)=61. *2 : N(S0)=269, N(S1)=268, N(S2)=267.

†1 : N(S0)=63, N(S1)=62, N(S2)=61. †2 : N(S0)=226, N(S1)=225, N(S2)=224.

‡ : Mantel-extension method

表 2 Seroprotection proportion for A/New Caledonia/20/99 (H1N1)

age(year)	05/06				06/07				06/07 Subgroup			
	N	S0	S1	S2	N	S0	S1	S2	N	S0	S1	S2
<1.0	64	1 (2)	2 (3)	24 (38)	63 ^{*1}	1 (2)	5 (8)	37 (61)	63 ^{†1}	1 (2)	5 (8)	37 (61)
1.0~1.9	65	0 (0)	18 (28)	38 (58)	72	2 (3)	32 (44)	56 (78)	61	2 (3)	23 (38)	47 (77)
2.0~2.9	64	3 (5)	50 (78)	57 (89)	69	11 (16)	58 (84)	64 (93)	54	10 (19)	45 (83)	51 (94)
3.0~3.9	66	11 (17)	51 (77)	56 (85)	65	22 (34)	62 (95)	64 (98)	48	14 (29)	46 (96)	48 (100)
total	259	15 (6)	121 (47)	175 (68)	269 ^{*2}	36 (13)	157 (59)	221 (83)	226 ^{†2}	27 (12)	119 (53)	183 (82)
trend P [‡]		<0.001	<0.001	<0.001		<0.001	<0.001	<0.001		<0.001	<0.001	<0.001

NOTE. The distribution of subjects is expressed as number and percentage in parenthesis. The subgroup consists of subjects who did not participate 05/06 study.

*1 : N(S0)=63, N(S1)=62, N(S2)=61. *2 : N(S0)=269, N(S1)=268, N(S2)=267.

†1 : N(S0)=63, N(S1)=62, N(S2)=61. †2 : N(S0)=226, N(S1)=225, N(S2)=224.

‡ : Mantel-extension method

表 3 Seroconversion proportion for A/Hiroshima/52/2005 (H3N2), B/Malaysia/2506/2004

age(year)	N	A/Hiroshima/52/2005 (H3N2)			B/Malaysia/2506/2004		
		S1/S0	S2/S1	S2/S0	S1/S0	S2/S1	S2/S0
<1.0	63 ^{*1}	13 (21)	12 (20)	24 (39)	0 (0)	17 (28)	18 (30)
1.0~1.9	72	22 (31)	10 (14)	29 (40)	8 (11)	31 (43)	39 (54)
2.0~2.9	69	37 (54)	9 (13)	42 (61)	27 (39)	15 (22)	43 (62)
3.0~3.9	65	32 (49)	1 (2)	33 (51)	40 (62)	7 (11)	53 (82)
total	269 ^{*2}	104 (39)	32 (12)	128 (48)	75 (28)	70 (26)	153 (57)
trend P [†]		<0.001	0.003	0.045	<0.001	0.002	<0.001

NOTE. The distribution of subjects is expressed as number and percentage in parenthesis.

*1: N(S0)=63, N(S1)=62, N(S2)=61. *2: N(S0)=269, N(S1)=268, N(S2)=267.

†: Mantel-extension method

表 4 Seroprotection proportion for A/Hiroshima/52/2005 (H3N2), B/Malaysia/2506/2004

age(year)	N	A/Hiroshima/52/2005 (H3N2)			B/Malaysia/2506/2004		
		S0	S1	S2	S0	S1	S2
<1.0	63 ^{*1}	8 (13)	18 (29)	29 (48)	0 (0)	0 (0)	11 (18)
1.0~1.9	72	14 (19)	33 (46)	36 (50)	0 (0)	5 (7)	26 (36)
2.0~2.9	69	30 (43)	51 (74)	62 (90)	0 (0)	16 (23)	22 (32)
3.0~3.9	65	39 (60)	54 (83)	56 (86)	2 (3)	29 (45)	35 (54)
total	269 ^{*2}	91 (34)	156 (58)	183 (69)	2 (1)	50 (19)	94 (35)
trend P [†]		<0.001	<0.001	<0.001	0.053	<0.001	<0.001

NOTE. The distribution of subjects is expressed as number and percentage in parenthesis.

*1: N(S0)=63, N(S1)=62, N(S2)=61. *2: N(S0)=269, N(S1)=268, N(S2)=267.

†: Mantel-extension method

表 5 Seroconversion proportion, seroprotection proportion for A/Hiroshima/52/2005 (H3N2)
Retest after try-KIO4 treatment

age(year)	N	Seroconversion proportion			Seroprotection proportion		
		S1/S0	S2/S1	S2/S0	S0	S1	S2
<1.0	62 ^{*1}	2 (3)	1 (2)	2 (3)	2 (3)	2 (3)	2 (3)
1.0~1.9	71	9 (13)	1 (1)	9 (13)	1 (1)	10 (14)	9 (13)
2.0~2.9	69	12 (17)	3 (4)	18 (26)	4 (6)	16 (23)	16 (23)
3.0~3.9	65 ^{*2}	19 (30)	2 (3)	18 (28)	3 (5)	19 (30)	23 (36)
total	267 ^{*3}	42 (16)	7 (3)	47 (18)	10 (4)	47 (18)	50 (19)
trend P [†]		<0.001	0.406	<0.001	0.399	<0.001	<0.001

NOTE. The distribution of subjects is expressed as number and percentage in parenthesis.

*1: N(S0)=62, N(S1)=61, N(S2)=60. *2: N(S0)=65, N(S1)=64, N(S2)=64. *3: N(S0)=267, N(S1)=265, N(S2)=264.

† : Mantel-extension method

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

トシリズマブ投与下における関節リウマチ患者の
インフルエンザワクチン接種に対する免疫反応に関する研究

研究協力者 都留 智巳 医療法人相生会ピーエスクリニック リウマチ科

研究要旨

近年、関節リウマチの治療は生物学的製剤の使用により大幅に進歩したが、これらの薬剤を投与中の患者の感染症管理は生命予後を規定しうる因子である。なかでもインフルエンザ感染症は2次性細菌性肺炎の原因となる疾患であり予防すべき疾患である。今回、生物学的製剤の一つであるトシリズマブ投与により関節リウマチを治療中の患者においてインフルエンザワクチンを接種した際の抗体価の変化について検討した。

A. 研究目的

近年、関節リウマチの治療は抗TNF α 療法を始めた生物学的製剤の使用により著しく改善され、関節リウマチの寛解、治癒を来たしうようになった。しかし、これらの薬剤の使用にあたって感染症の頻度は増加し重症化から致命的となりうる。このため感染症の予防をふくめたコントロールは患者管理にとって極めて重要である。

インフルエンザ感染症は主として冬季に見られる呼吸器感染症であり高齢者や免疫抑制状態の患者にとって細菌性肺炎の原因となる疾患であり、予防すべき疾患でありワクチン接種により重症化の予防が重要である。従来報告では抗TNF α 製剤投与時のインフルエンザワクチン接種時の抗体価の上昇は確認されている。

トシリズマブはIL-6の作用を抑制することにより関節リウマチに対し治療効果を来たす位化抗IL-6レセプターモノクローナルであり高い有効性が報告されている。1) 2) 3) しかし、IL-6による抗体産生を阻害することが考え

られ、ワクチンに対する免疫反応が低下することが懸念される。このため、トシリズマブ投与により免疫抑制状態の患者でインフルエンザワクチンを接種した際の抗体価の変化について検討した。

B. 研究方法

2005年～2006年のシーズンにIL-6阻害治療中(トシリズマブ第3相長期投与試験)の患者21名にインフルエンザワクチンの接種を行った。患者は男性4名 女性17名であり平均年齢は56歳(26歳～66歳)、トシリズマブ投与開始前の関節リウマチのStageはII 12名、III 2名、IV 7名、Classは1 1名、2 17名、3 3名であった。平均ステロイド服薬量は3.42mg(0~10mg)であり、他の抗リウマチ薬や免疫抑制剤の服用は無かった。患者は8mg/kgのトシリズマブを3または4週毎投与中でありインフルエンザワクチンはトシリズマブ投与日に行った。接種ワクチン(ビケン)はA New Caledonia H1N1 (NC) A

New York H3N2 (NY) B Shanghai (SH) であり HI 抗体価をワクチン接種前および後 3 ヶ月間検討した。この期間中 IL-6 阻害治療が継続された。

各インフルエンザ株に対する抗体価のワクチン接種 9~12 週後の抗体価が 2 管以上の上昇を免疫反応陽性と判断し、2 株以上 2 管以上の上昇をインフルエンザワクチンに対する反応陽性とした。

又ステロイド投与量による免疫反応の比較および年齢による比較を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は医療法人相生会九州臨床薬理臨床試験倫理委員会の承認を得、参加者に文書での説明を行い、文書にて同意を得た。

C. 結果

ワクチン接種 9~12 週後のワクチンに対する反応は A/NC 21 名、A/NY 19 名、B/SH 20 名であり 2 株以上で陽性であった患者は 21 名中 20 名であった。また抗体価が 40 倍以上であった患者は A/NC 19 名、A/NY 18 名、B/SH 15 名であり 2 株以上で 40 倍以上であった患者は 21 名中 16 名であった。(図 1、図 2、表 1) またステロイド服薬量により層別化した。プレドニゾロン換算 5 mg 以上服薬の患者は 5 名であり 2 管以上の抗体価上昇は A/NC 5 名、A/NY 5 名、B/SH 4 名であり 40 倍以上の抗体価であったのは A/NC 5 名、A/NY 5 名、B/SH 3 名であった。プレドニゾロン換算 5 mg 未満服薬の患者は 16 名であり 2 管以上の抗体価上昇は A/NC 16 名、A/NY 14 名、B/SH 13 名であり 40 倍以上の抗体価であったのは A/NC 13 名、A/NY 13 名、B/SH 11 名であった。年齢による層別化では 60 歳以上は 5 名であり 2 管以上の抗体価上昇は A/NC 5 名、A/NY 5 名、B/SH 3 名であり 40 倍以上の抗体価であったのは A/NC 4 名、A/NY 5 名、B/SH 2 名であった。60 歳未満は 16 名であり 2 管以上の抗体価

上昇は A/NC 16 名、A/NY 14 名、B/SH 13 名であり 40 倍以上の抗体価であったのは A/NC 15 名、A/NY 13 名、B/SH 13 名であった。(表 2)

D. 考察

IL-6 ノックアウトマウスではウイルス感作にて抗体価が上昇しないことが報告されており、IL-6 シグナル伝達を阻害するトシリズマブ投与中に抗体価が上昇しない可能性が懸念されたが、今回の結果から、トシリズマブ投与中の関節リウマチ患者のインフルエンザワクチン接種による抗体価は上昇しうることが示された。抗体価の上昇は抗 TNF α により治療中の関節リウマチ患者の反応性とほぼ同等であった。4)

年齢およびステロイド服薬による層別化では統計的処理は行っていないが、抗体価に各群の明らかな相違は認められなかった。

E. 結論

トシリズマブにて治療中の関節リウマチ患者に対しインフルエンザワクチンを接種することにより、免疫を惹起し感染を阻止しうる可能性が示唆された。

文献

- 1) Nishimoto N, Kishimoto T. : Humanized antihuman IL-6 receptor antibody, tocilizumab. *Handb Exp Pharmacol.* 2008;(181):151-60. Review
- 2) Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1761-9.
- 3) Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Murata N, van der Heijde D, Kishimoto T. : Study of

active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab.

Ann Rheum Dis. 2007 Sep;66(9):1162-7.2007

4) Fomin I, Caspi D, Levy V, Varsano N, Shalev Y, Paran D, Levartovsky D, Litinsky I, Kaufman I, Wigler I, Mendelson E, Elkayam O. : Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers.

Ann Rheum Dis. 2006 Feb;65(2):191-4.2005.

F. 健康危険情報

今回の検討では有害事象は認めなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表
計画中

2. 学会発表

IMMUNE RESPONSE TO INFLUENZA VACCINE IN PATIENT WITH RHEUMATOID ARTHRITIS UNDER IL-6 SIGNAL BLOCKADE THERAPY WITH TOCILIZUMAB :T. Tsuru, K. Terao, M. Suzuki, H. Nakashima, T. Amamoto ,A. Akiyama, T. Kakehi, N. Nishimoto; EULAR2007, Balcerona 2007

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

図1 ワクチン接種前の抗体価

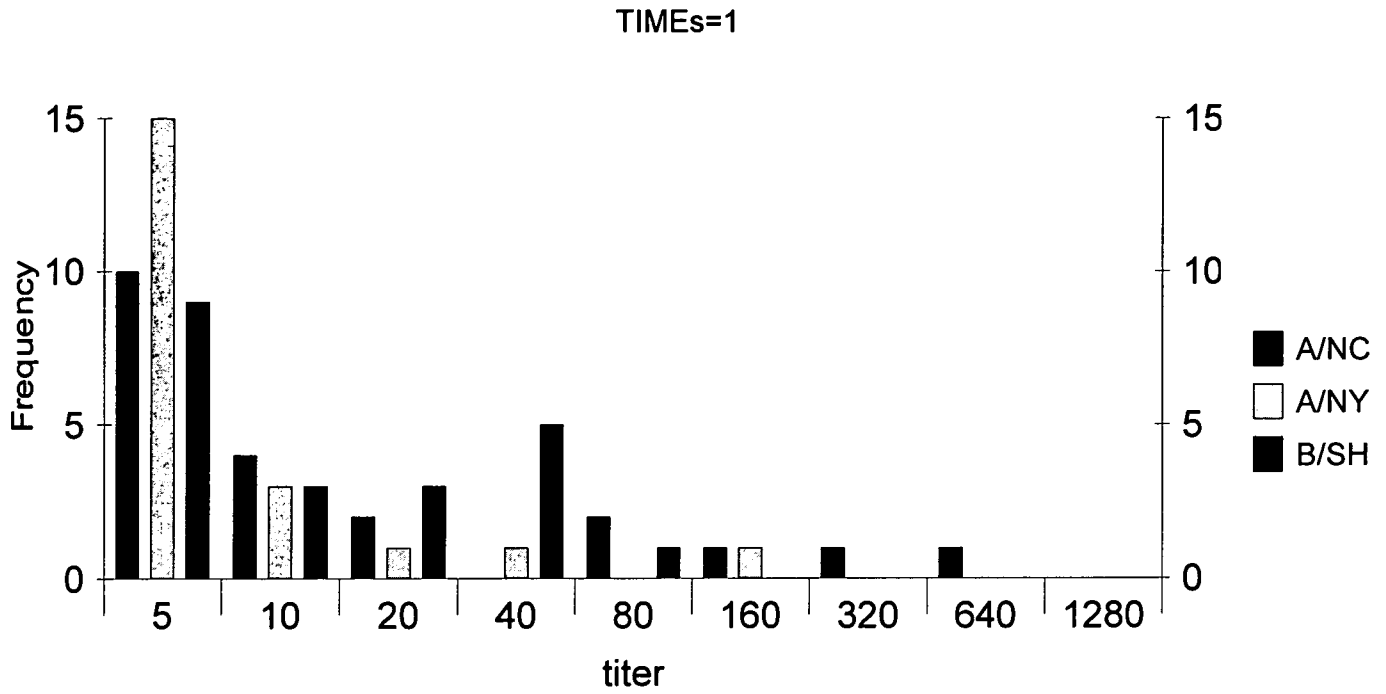


図2 ワクチン接種9～12週の抗体価

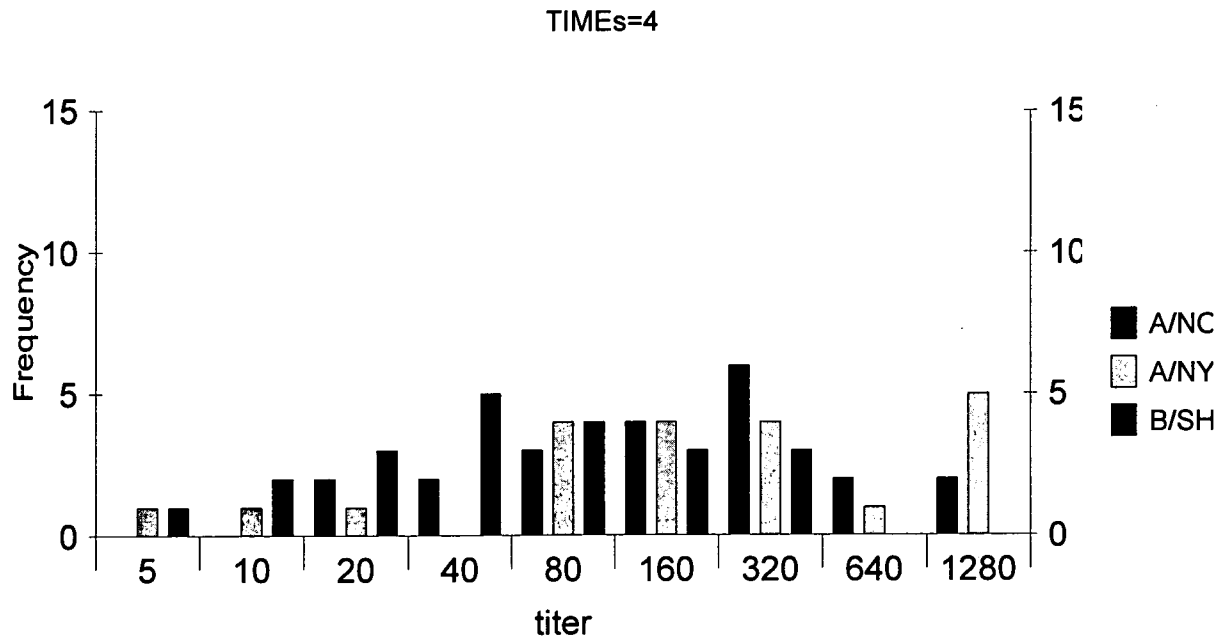


表1 インフルエンザワクチン接種による抗体価の上昇

	A/NC	A/NY	B/SH	2/3以上の陽性数
2管上昇 (人数)	21	19	20	20
抗体価 ≥40 (人数)	19	18	15	16

表2 ステロイド服用量および年齢による層別化

		n	2管上昇			抗体価≥40		
			A/NC	A/NY	B/SH	A/NC	A/NY	B/SH
ステロイド	5mg未満	16	16	14	13	13	13	11
	5mg以上	5	5	5	4	5	5	3
年齢	60歳以上	5	5	5	3	4	5	2
	60歳未満	16	16	14	13	14	13	12

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

トシリズマブにて治療中の関節リウマチ患者における
23 価肺炎球菌ワクチンに対する免疫反応に関する研究

研究協力者 都留 智巳 医療法人相生会ピーエスクリニック リウマチ科

研究要旨

前回の報告でトシリズマブにて加療中の関節リウマチ患者のインフルエンザワクチンに対する免疫応答について報告した。今回、インフルエンザ感染症における重要な合併症でもあり生物学的製剤使用中の重要な合併症である肺炎球菌性肺炎にたいするワクチンの効果について検討した。

A. 研究目的

生物学的製剤にて治療中の関節リウマチ患者において最も留意すべき有害事象のひとつは細菌性肺炎である。一般に市中肺炎では肺炎球菌性肺炎の頻度が高く通常の社会生活においても重要であるが、生物学的製剤にて加療中の患者においても重要と考えられる。

IL-6 は B 細胞分化因子であり、最終的に B 細胞を抗体産生細胞に分化させ液性免疫を調節するサイトカインである。トシリズマブは IL-6 レセプターに対するモノクローナル抗体で、IL-6 の作用を阻害することが薬理作用であることから、ワクチン接種時の抗体産生に影響を及ぼすことが考えられる。

このため、トシリズマブ投与下における 23 価肺炎球菌ワクチンの免疫反応を検討することは基礎的、臨床的に重要と考えられる。

B. 研究方法

IL-6 阻害治療中（トシリズマブ第 3 相長期投与試験）の患者 21 名に 23 価肺炎球菌ワクチン（Polysaccharide pneumococcal vaccine 商品名 Pneumobax Merck）の接種を行った。患者は

男性 4 名 女性 17 名であり平均年齢は 57 歳（27 歳～67 歳）、トシリズマブ投与開始前の関節リウマチの Stage は II 12 名、III 2 名、IV 7 名、Class は 1 1 名、2 17 名、3 3 名であった。抗体測定は 12 の血清型 1、3、4、8、9（9N）、12（12F）、14、19F（19F）、23、26（6B）、51（7F）、56 を EIA 法にて投与後、3~4 週ごとに 12 週まで測定した。免疫反応は各血清型に対し投与前と比較し 2 倍以上の上昇を陽性とした。この期間中 IL-6 阻害治療が継続された。

（倫理面への配慮）

本研究は医療法人相生会九州臨床薬理臨床試験倫理委員会の承認を得、参加者に文章での説明を行い、文章にて同意を得た。

C. 結果

ワクチン接種後 12 週の抗体価は血清型 1、8、19（19F）では 21 名すべての患者でワクチンに対する反応は陽性であった。血清型 26 については、最も低い免疫反応であったが 16 名（76%）の患者で陽性であった。また測定し

た12の血清型12のうち9の血清型に対しては21名(100%)が陽性であった。

D. 考察

トシリズマブ投与下の関節リウマチ患者において肺炎球菌ワクチンに対する免疫反応を検討した。

本邦における市中肺炎で分離された血清型19F、23F、6B、3が多いことが報告されており1) また19F、23Fでは薬剤耐性菌の多いことが報告されている2) ためワクチンにより発症予防あるいは重症化の予防が重要と考えられる。今回の検討では19Fに対しすべての患者で免疫反応は陽性であることから肺炎発症、重症化に対して阻止効果が期待されると思われる。

今回の研究では測定した血清型12のうち9の血清型に対しすべての患者で免疫反応陽性を認め、IL-6阻害療法下においても肺炎球菌肺炎の予防効果が期待されると思われる。

E. 結論

トシリズマブにて治療中の関節リウマチ患者に対し23価肺炎球菌ワクチンを接種することにより、免疫を惹起し感染を阻止しうる可能性が示唆された。

文献

- 1) Oishi K, Yoshimine H, Watanabe H, Watanabe K, Tanimura S, Kawakami K, Iwagaki A, Nagai H, Goto H, Kudoh S, Kuriyama T, Fukuchi Y, Matsushima T, Shimada K, Matsumoto K, Nagatake T. : Drug-resistant genes and serotypes of pneumococcal strains of community-acquired pneumonia among adults in Japan. *Respirology*. 2006 Jul;11(4):429-36.
- 2) Qin L, Watanabe H, Yoshimine H, Guio H, Watanabe K, Kawakami K, Iwagaki A, Nagai

H, Goto H, Kuriyama T, Fukuchi Y, Matsushima T, Kudoh S, Shimada K, Matsumoto K, Nagatake T, Mizota T, Oishi K. : Antimicrobial susceptibility and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolated from patients with community-acquired pneumonia and molecular analysis of multidrug-resistant serotype 19F and 23F strains in Japan. *Epidemiol Infect*. 2006 Dec;134(6):1188-94. Epub 2006 May 2.

F. 健康危険情報

接種部位の局所反応は12名(57%)の患者で認め、8名(38%)で直径10cmの発赤を認めた。また2名の患者で38度以上の発熱を認めたがこれらの患者の局所反応は10cm以上の発赤を呈した。38度以上の発熱に対しては非ステロイド性鎮痛解熱剤で対応し得た。

G. 研究発表

1. 論文発表
計画中
2. 学会発表

Immune Response to pneumococcal vaccine in Patients with Rheumatoid Arthritis under IL-6 Signal Blockade Therapy with Tocilizumab-Tomomi Tsuru, Kimio Terao, Midori Suzaki, Hitoshi Nakashima, Toshiaki Amamoto, Azusa Akiyama, Takahiro Kakehi, Norihiro Nishimoto; ACR2007, Boston 2007

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

図1 症例別抗体価の推移

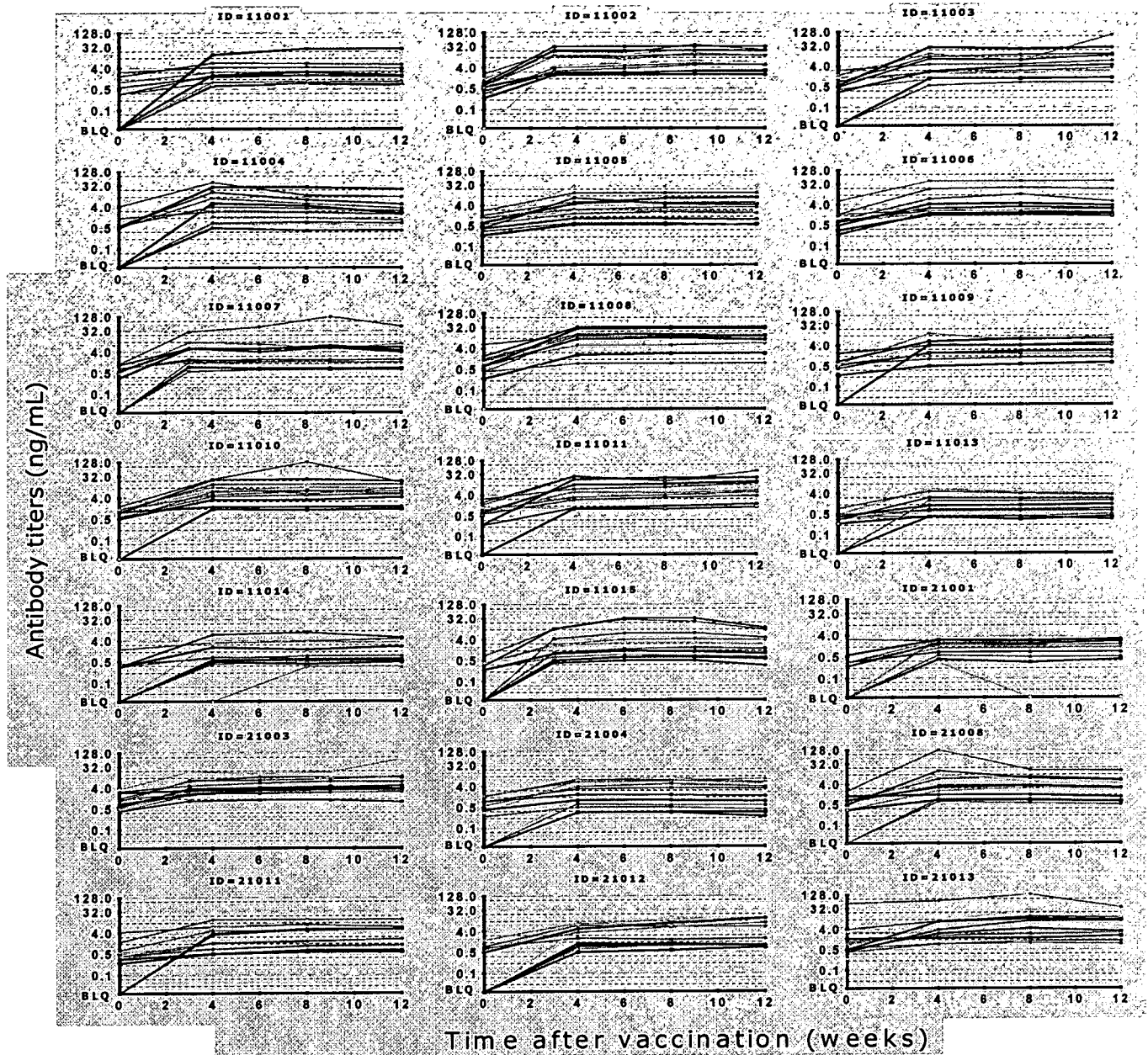


図2 肺炎球菌ワクチン血清型別陽性者割合

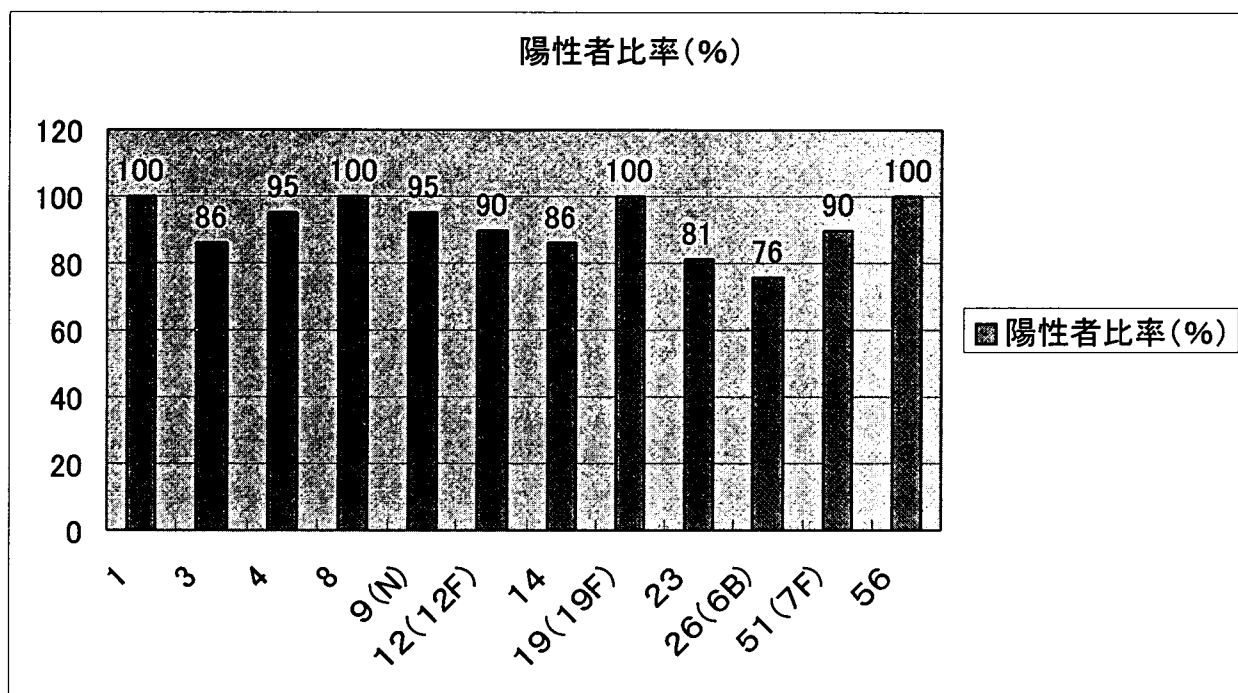


図3 血清型数陽性者割合

