

D. 考察

本研究では、C型慢性肝疾患患者に対するワクチン接種で、入院を要するインフルエンザの重症化を予防する可能性が示唆された。ワクチン有効性は、新型インフルエンザ流行期の「①全入院」に対して57% (-17-84%)、「②インフルエンザ関連入院」に対して74% (-117-97%)と算出された。結果指標の発症数が少なかったために、統計学的有意差を検出することはできなかったが、本研究結果はC型慢性肝疾患患者に対するインフルエンザワクチンの有用性を支持する結果と考える。

これまで、慢性肝疾患患者を対象に、influenza A (H1N1)pdm09ワクチンの入院に対する予防効果を報告した研究はない。しかし、インフルエンザのハイリスク者を対象に検討した報告をみると、デンマークのコホート研究では基礎疾患を有する65歳未満の者においてインフルエンザ関連入院を44% (-19-73%) 予防しえたと報告している¹¹⁾。また、オランダの症例対照研究では、インフルエンザのハイリスク者において19% (-28-49%)のワクチン有効性を示している¹²⁾。いずれの研究も、個々の基礎疾患患者での有効性については記載していないが、本研究結果における慢性肝疾患患者でのワクチン有効性は、これらの研究結果と比べて遜色ないものとする。

慢性肝疾患患者がインフルエンザに感染すると、典型的なインフルエンザ症状を呈することなく、肝不全を引き起こすことがある^{4,6)}。また、このために抗インフルエンザウイルス薬の投与が遅れ、インフルエンザ関連死亡が増えることが懸念されている。従って、本研究でワクチン接種が流行期のインフルエンザ関連入院を予防しうる可能性を示したことは重要であろう。過去の研究によると、肝硬変患者に対するワクチン接種で、検査確定インフルエンザの発症が減少する、全身倦怠感・肝不全・腹水などの非典型的なインフルエンザ症状が減少することが示されている⁶⁾。このほか、肝硬変患者においてもワクチン接種で十分な免疫原性があることを示した報告もある^{7,13-15)}。これらを考え合わせると、慢性肝疾患患者に対してワクチン接種を勧めることは合理的であろう。

しかし、肝機能が低下している者(アルブミン値が低い者)では、ワクチン接種状況にかかわらず、流行期間中に入院するリスクが高かった。この結果は、進行した肝疾患患者ではインフルエンザ感染が肝不

全や入院の引き金になることを示した症例報告と一致している¹⁶⁾。インフルエンザウイルス感染は肝炎を引き起こしうるし、TNF- α 、IL-1、IL-6などの炎症性サイトカインの産生を促して肝臓の炎症をもたらす^{17,18)}。これらの作用により、特に肝機能の低下した患者で病状の悪化を引き起こした可能性がある。しかし、本研究のTable 3で示したように、肝機能の低下した患者でもワクチン接種でインフルエンザ関連入院を予防するある程度の効果があるようである。従って、肝機能の低下した患者は、シーズン前にワクチン接種を受けるべきであるし、ワクチン接種を受けていてもシーズン中は慎重に経過観察を行う必要がある。

また、ステロイド治療や他の基礎疾患の存在(特に喘息)は、ワクチン接種や肝機能の状態に独立して、流行期の入院と関連していた。ステロイド治療や喘息は、インフルエンザおよびその関連合併症のリスク因子であることはよく知られている⁵⁾。2009年のinfluenza A (H1N1)pdm09流行においても、免疫抑制療法や喘息は、インフルエンザで致命的な病状に陥った者での最も多い併存症であった¹⁹⁻²²⁾。免疫抑制療法を受けている患者は、ワクチンに対する反応が低下している²³⁾、喘息患者もステロイド治療を受けることがあるため同様のワクチン反応が予測される。従って、これらの患者での不良な免疫応答が、インフルエンザに対する高い感受性を保持し、重症化につながったのかもしれない。

しかし、本研究には、以下の限界点がある。1点目に、対象者不足および結果指標の発症数が少なかったことによる統計学的検出力の不足がある。このため、統計学的有意なワクチン有効性を検出するには到らなかった。しかし、新型インフルエンザワクチンの研究は、「新型ウイルスの流行がワクチン接種に先行し、ワクチンが十分に流通すると流行は収束する」という時間的な制約の中で実施することになる。この時間的な制約のために、前向きコホート研究で十分な対象者数を確保するのは非常に困難であった。

2点目の限界点として、観察研究のため、ワクチン接種状況に選択バイアスが生じた可能性がある。実際、女性、非喫煙者、非飲酒者がワクチン接種を受ける傾向にあり、healthy vaccine biasの可能性は否定できない。しかし、これらの変数をさらに調整変数に加えた解析を実施しても、結果はほとんど変わらなかった(ワクチン接種の調整ORは「①全入院」に対し

て0.45 (P=0.126)、「②インフルエンザ関連入院」に対して0.32 (P=0.303)。

3点目に、「①全入院」はインフルエンザ特異性の低い指標であるために、インフルエンザ以外の入院が含まれるという誤分類の問題がある。そこで、本研究では、「①全入院」の誤分類を最小限にしてインフルエンザ特異性を高めるために、以下の2つの方法を用いた：「①全入院」の発生を流行期に限定する；より特異性の高い結果指標「②インフルエンザ関連入院」を設定する。一方、「①全入院」は本質的に医療記録で確認された客観的な結果指標であるため、非インフルエンザによる誤分類があったとしても、ワクチン接種者と非接種者でnon-differentialに生じる誤分類と考えられる²⁴⁾。従って、このようなnon-differential outcome misclassificationはワクチン有効性の過小評価につながるが、結果の妥当性には影響しない。

最後に、非接種者における既存抗体の存在が、ワクチン有効性の過小評価を導いた可能性がある。ある血清学的研究によると、65歳以上の者では、小児期に類似のインフルエンザウイルスに曝露されており、約1/3が既存抗体を持っていたとのことである²⁵⁾。しかし、本研究では、65歳以上の患者が2/3以上を占めたが、既存抗体を有した者の割合は過去の研究ほど多くないと考えている。その理由は、本研究対象者の一部が参加した免疫原性研究で、流行前に既存抗体を持っていたものがわずか5%と少なかったからである⁷⁾。従って、非接種者における既存抗体の影響は、あったとしても小さいものであると考えられる。

E. 結論

C型慢性肝疾患患者では、influenza A (H1N1) pdm09 ワクチン接種により、流行期の入院に対してある程度の予防効果が示唆された。肝機能が低下している患者、ステロイド治療中の患者、他の基礎疾患(特に喘息)を有する患者は、流行期に入院するリスクが高いと考えられるため、シーズン前にはワクチン接種を受けるべきであるし、ワクチン接種を受けていたとしてもシーズン中は慎重に経過観察を行う必要がある。

参考文献

1) Tomizuka T, Takayama Y, Shobayashi T, Fukushima Y, Suzuki Y. Underlying medical conditions and hospitalization for pandemic (H1N1) 2009, Japan. *Emerg*

Infect Dis 2010; 16:1646-7.

- 2) Helferty M, Vachon J, Tarasuk J, Rodin R, Spika J, Pelletier L. Incidence of hospital admissions and severe outcomes during the first and second waves of pandemic (H1N1) 2009. *CMAJ* 2010; 182:1981-7.
- 3) Naseem A, Satti S, Khan MA, Saeed W. A clinical account of hospitalized 2009 pandemic influenza A (H1N1) cases. *J Coll Physicians Surg Pak* 2011; 21: 97-102.
- 4) Duchini A, Viernes ME, Nyberg LM, Hendry M, Pockros PJ. Hepatic decompensation in patients with cirrhosis during infection with influenza A. *Arch Intern Med* 2000; 160:113-5.
- 5) Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention and control of influenza. *MMWR* 2007; 56: RR-6.
- 6) Song JY, Cheong HJ, Ha SH, et al. Clinical impact of influenza immunization in patients with liver cirrhosis. *J Clin Virol* 2007; 39: 159-63.
- 7) Ohfuji S, Fukushima W, Tamori A, Maeda K, Maeda A, Hirota Y. Immunogenicity of influenza A(H1N1)pdm09 vaccine and the associated factors on lowered immune response in patients with hepatitis C. *Influenza Other Respi Viruses* 2012 (In press).
- 8) Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Brit J Surg* 1973; 60:646-9.
- 9) Bridges CB, Katz JM, Levandowski RA, Cox NJ. Influenza vaccine (inactivated). In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, editors. *Vaccines*. Elsevier; 2008. P259-90.
- 10) Osaka Prefectural Institute of Public Health. The weekly number of clinical influenza cases reported by sentinels. Available at: <http://www.iph.pref.osaka.jp/infection/2-old.html>. Accessed 23 May 2011.
- 11) Emnorg HD, Krause TG, Hvid A, Simonsen J, Molbak K. Effectiveness of vaccine against pandemic influenza A/H1N1 among people with underlying chronic diseases: cohort study, Denmark, 2009/10. *BMJ* 2011; 344: d7901.
- 12) Steens A, Wijnans EG, Dieleman JP, Sturkenboom MCJM, van der Sande MAB, van der Hoek W. Effectiveness of a MF-59TM-adjuvanted pandemic influenza vaccine to prevent 2009 A/H1N1 influenza-related hospitalization; a matched case-control study. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 196.

- 13) Gaeta GB, Pariani E, Amendola A, et al. Influenza vaccination in patients with cirrhosis and in liver transplant recipients. *Vaccine* 2009; 27 (25-26):3373-5.
- 14) Gaeta GB, Stornaiuolo G, Precone DF, Amendola A, Zanetti AR. Immunogenicity and safety of an adjuvanted influenza vaccine in patients with decompensated cirrhosis. *Vaccine* 2002; 20:B33-5.
- 15) Soesman NMR, Rimmelzwaan GF, Nieuwkoop NL, et al. Efficacy of influenza vaccination in adult liver transplant recipients. *J Med Virol* 2000; 61:85-93.
- 16) Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009; 361: 1935-44.
- 17) Duchini A, Hendry RM, Redfield DC, Pockros PJ. Influenza infection in patients before and after liver transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6: 531-42.
- 18) Fukui H. Relation of endotoxin, endotoxin binding proteins and macrophages to severe alcoholic liver injury and multiple organ failure. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29: S172-9.
- 19) Louie JK, Acosta M, Winter K, et al for the California Pandemic (H1N1) Working Group. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA* 2009; 302: 1896-902.
- 20) Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al. for the Canadian Critical Care Trials Group H1N1 Collaborative. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009; 302: 1872-9.
- 21) The ANZIC influenza investigators. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med* 2009; 361: 1925-34.
- 22) Dominguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009; 302: 1880-7.
- 23) Kunisaki KM, Janoff EN. Influenza in immunosuppressed populations: A review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 493-504.
- 24) Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994; 331: 778-84.
- 25) Hancock K, Veguilla V, Lu X, et al. Cross-reactive

antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med* 2009; 361: 1945-52.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohfujii S, Fukushima W, Tamori A, Maeda K, Maeda A, Hirota Y. Immunogenicity of influenza A(H1N1)pdm09 vaccine and the associated factors on lowered immune response in patients with hepatitis C. *Influenza Other Respi Viruses*. 2012 (In Press)

2. 学会発表

- 1) 大藤さとこ、福島若葉、廣田良夫「肝疾患患者における新型インフルエンザワクチンの有効性」、第70回日本公衆衛生学会総会、秋田、平成23年10月
- 2) 大藤さとこ、福島若葉、廣田良夫「肝疾患患者における新型インフルエンザワクチンの有効性」、第15回日本ワクチン学会学術集会、東京、平成23年12月
- 3) 大藤さとこ、福島若葉、廣田良夫「慢性肝疾患患者における新型インフルエンザの発生関連要因」、第22回日本疫学会学術総会、東京、平成24年1月

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

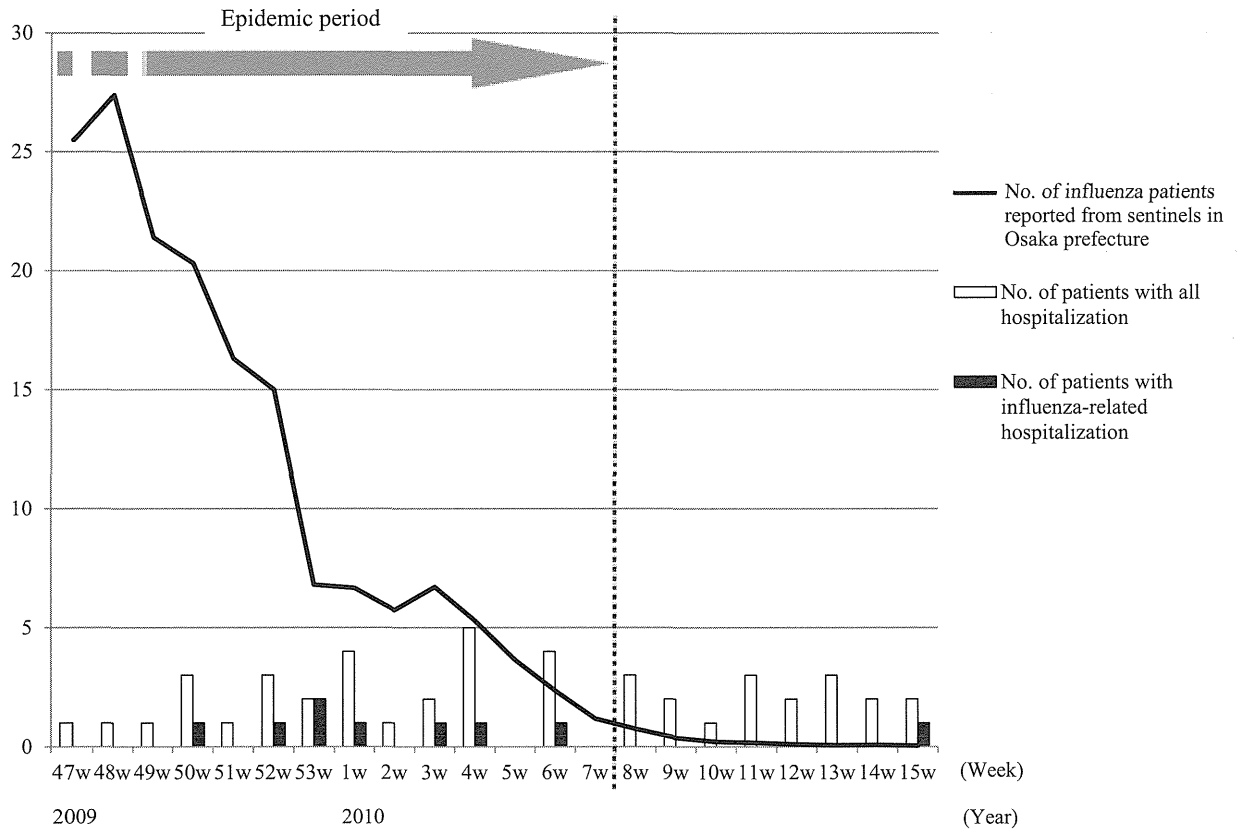


Figure. Data from regional surveillance (line) and from follow-up surveys of study subjects (bars).

Table 1. Comparison of baseline characteristics between patients with influenza A(H1N1)pdm09 vaccination and those without vaccination.

Characteristics	Category	Vaccinated (N=132)	Unvaccinated (N=276)	P ¹
Sex	Male	31 (23)	112 (41)	<0.001
Age (years)	65.0+	85 (64)	176 (64)	0.902
Body mass index (kg/m ²)	25.0+	20 (15)	49 (18)	0.492
	Data missing		2	
Steroid treatment within the last 6 months	Received	5 (4)	5 (2)	0.222
	Data missing	1		
Underling illnesses other than liver disease		57 (43)	106 (39)	0.372
Diabetes mellitus		14 (11)	33 (12)	0.680
Chronic heart disease		11 (8)	15 (5)	0.266
Chronic renal disease		7 (5)	13 (5)	0.801
Neuromuscular disease		7 (5)	10 (4)	0.431
Malignant neoplasm		3 (2)	14 (5)	0.289
Asthma		6 (5)	8 (3)	0.397
Blood dyscrasia		3 (2)	11 (4)	0.371
Others ²		8 (6)	20 (7)	0.651
Smoking habit	Never	103 (78)	176 (64)	0.015
	Ever	16 (12)	53 (19)	
	Current	13 (10)	47 (17)	
Alcohol drinking habit	Never	102 (77)	181 (66)	0.038
	Ever	21 (16)	57 (21)	
	Current	9 (7)	38 (14)	
Room space per person (m ²)	Mean (SD)	43.2 (25.9)	40.8 (26.8)	0.374
	Unknown	3	6	
Clinical characteristics at the time of recruitment				
Interferon treatment	Receiving	40 (30)	105 (38)	0.120
	Data missing		1	
Hepatocellular carcinoma	Present	26 (20)	56 (21)	0.821
	Data missing		5	
Laboratory data				
Platelet count (*10 ⁴ /mm ³)	< 10.0	42 (32)	89 (32)	0.893
	Data missing		2	
Albumin level (g/dl)	< 3.5	22 (17)	41 (15)	0.613
	Data missing	1		
Prothrombin activity (%)	< 80	19 (18)	23 (13)	0.346
	Data missing	24	105	
Child-Pugh Score	5+	43 (40)	72 (42)	0.675
	A (5-6)	37 (34)	62 (36)	0.798
	B (7-9)	5 (5)	10 (6)	
	C (10+)	1 (1)	0 (0)	
	Data missing	24	106	

NOTE. Data expressed as n (%) unless otherwise indicated. Abbreviation: SD, standard deviation.

¹ χ^2 test or Wilcoxon rank sum test were employed where appropriate.

² Others included 11 atopic disease, 7 pregnancy, 5 collagen disease, 4 cerebrovascular disease, 3 chronic respiratory disease, and 1 immunosuppressive disease.

Table 2. The effectiveness of influenza A(H1N1)pdm09 vaccination and other baseline characteristics associated with outcomes during the epidemic period. ¹

Baseline characteristics		All hospitalization			Influenza-related hospitalization		
		n (%)	OR (95%CI)	P	n (%)	OR (95%CI)	P
Influenza A(H1N1)pdm09 vaccine	Unvaccinated	22 (8)	1.00		7 (3)	1.00	
	Vaccinated	6 (5)	0.43 (0.16-1.17)	0.099	1 (1)	0.26 (0.03-2.17)	0.212
Albumin level (g/dl)	<3.5	15 (24)	8.40 (3.66-19.3)	<0.001	4 (6)	5.26 (1.25-22.1)	0.024
	3.5+	13 (4)	1.00		4 (1)	1.00	
Steroid treatment within the last 6 months	Not received	26 (7)	1.00		8 (2)		
	Received	2 (20)	5.58 (0.98-31.7)	0.052	0 (0)	NA	
Underling illnesses other than liver disease	Absent	12 (5)	1.00		2 (1)	1.00	
	Present	16 (10)	1.82 (0.80-4.14)	0.154	6 (4)	4.26 (0.83-21.8)	0.082

NOTE. Logistic regression model. Abbreviation: OR, Odds Ratio; CI, Confidence interval; NA, Not applicable.

¹ Model includes all variables in this table.

Table 3. The adjusted ORs of influenza A(H1N1)pdm09 vaccination for outcomes stratified according to the selected clinical characteristics.

Stratified category	Vaccination status	N	All hospitalization			Influenza-related hospitalization		
			n (%)	OR (95%CI)	P	n (%)	OR (95%CI)	P
Entire study subjects	Unvaccinated	276	22 (8)	1.00		7 (3)	1.00	
	Vaccinated	132	6 (5)	0.43 (0.16-1.17)	0.099	1 (1)	0.26 (0.03-2.17)	0.212
Interferon therapy Not receiving	Unvaccinated	170	15 (9)	1.00		5 (3)	1.00	
	Vaccinated	92	5 (5)	0.43 (0.14-1.35)	0.147	1 (1)	0.31 (0.03-2.71)	0.287
Receiving	Unvaccinated	105	7 (7)	1.00		2 (2)	NA	
	Vaccinated	40	1 (3)	0.40 (0.04-3.87)	0.432	0 (0)		
Platelet count (*10 ⁴ /mm ³) ≥10.0	Unvaccinated	185	12 (6)	1.00		3 (2)	NA	
	Vaccinated	90	2 (2)	0.19 (0.03-1.22)	0.081	0 (0)		
<10.0	Unvaccinated	89	10 (11)	1.00		4 (4)	1.00	
	Vaccinated	42	4 (10)	0.75 (0.21-2.66)	0.655	1 (2)	0.45 (0.05-4.31)	0.490
Albumin level (g/dl) ≥3.5	Unvaccinated	235	13 (6)	NA		4 (2)	NA	
	Vaccinated	109	0 (0)			0 (0)		
<3.5	Unvaccinated	41	9 (22)	1.00		3 (7)	1.00	
	Vaccinated	22	6 (27)	1.13 (0.32-4.00)	0.855	1 (5)	0.60 (0.06-6.17)	0.670

NOTE Logistic regression model. Abbreviation: OR, Odds Ratio; CI, Confidence interval; NA, Not applicable.

Model includes variables shown in Table 2, other than the stratified factor.

炎症性腸疾患患者におけるインフルエンザワクチンの 免疫原性、安全性、有効性に関する研究

研究協力者：山上 博一（大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学講師）
研究協力者：渡辺 憲治（大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学講師）
研究分担者：大藤 さとこ（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学講師）

研究要旨

炎症性腸疾患患者におけるインフルエンザワクチンの有効性、安全性を検討するため、前向きコホート研究を実施した。（2010/2011シーズン、前向き cohort study）対象は大阪市立大学附属病院消化器内科を受診した炎症性腸疾患患者88人（潰瘍性大腸炎患者45人、クローン病患者43人、男性51人、女性37人、平均年齢は44.4歳）である。対象者にインフルエンザ3価ワクチンを1回皮下接種し、接種前（S0）、接種3週後（S1）、接種約7か月後（S2）の計3回採血をおこない赤血球凝集抑制抗体価（HI価）を測定した。S1における幾何平均抗体価は83（H1N1）、55（H3N2）、95（B）に上昇し、上昇倍数は7.7（H1N1）、6.4（H3N2）、4.6（B）であった。Seroprotection rateは73%（95% CI,64-82%）（H1N1）、67%（57-77%）（H3N2）、53%（43-63%）（B）であった。年齢が高いほど3価ワクチンに対するSeroprotection rateは低く統計学的に有意差を示したH1N1（ $p=0.03$ ）、B（ $p=0.006$ ）。

Seroprotection rateはAZA/6-MP投与群ではH1N1（OR=0.20, $p=0.01$ ）において、抗TNF- α 抗体投与群ではH3N2（OR=0.37, $p=0.02$ ）、B（OR=0.18, $p=0.03$ ）において有意にオッズ比が低下していた。

多変量解析では抗TNF- α 抗体単独ではH3N2（OR=0.13, $p=0.01$ ）において、抗TNF- α 抗体とAZA/6-MP併用群ではH1N1（OR=0.056, $p=0.02$ ）において有意にseroprotection rateのオッズ比が低下していた。

炎症性腸疾患患者ではインフルエンザ3価ワクチン1回接種により国際基準を満たす抗体応答が得られた。抗体応答は年齢、免疫抑制治療により影響を受けた可能性がある。

A. 研究目的

炎症性腸疾患である潰瘍性大腸炎およびクローン病は厚生労働省の特定疾患治療研究事業の対象疾患であり、これらの慢性疾患を基礎疾患に有する者はインフルエンザに感染すると重症化する危険性が高いグループに分類されている。また炎症性腸疾患患者は免疫抑制治療を施行されることも多くインフルエンザ感染のハイリスクグループと考えられる。

平成21年に新型インフルエンザの流行が始まったが過去のパンデミックの経験から一度流行がおさまっても再流行する可能性があり基礎疾患を有するものに対するインフルエンザ対策が喫緊の課題となっている。そこで炎症性腸疾患患者を対象にインフルエンザワクチンの有効性、安全性を検討するため、前向きコホート研究を行った。

B. 研究方法

平成22年9月1日から平成22年10月15日までの期間に大阪市立大学医学部付属病院消化器内科を受診した潰瘍性大腸炎またはクローン病患者のうち研究にたいしてインフォームドコンセントをうけ、書面による同意をえられた者を対象として前向きコホート研究を実施した。

ワクチン接種

使用ワクチンは、インフルエンザ3価ワクチン（ロット番号：HA101E,ピケン）であり、ワクチン株はA/California/7/2009（H1N1）、A/Victoria/210/2009（H3N2）、B/Brisbane/60/2008であった。1回接種量を0.5mlとして、登録時に1回の皮下接種をおこなった。

情報収集

登録時の情報収集は自記式質問票および医師記入用調査票を用いて実施した。自記式質問票により収集した項目は、健康関連(身長、体重、基礎疾患、インフルエンザ罹患歴)、ワクチン関連(季節性・新型インフルエンザワクチン)、生活関連(手洗い、うがい、マスク使用の習慣、外出頻度、喫煙、住居環境、同居家族数)等である。潰瘍性大腸炎またはクローン病に対する治療、罹病期間、検査値等の情報は医師記入用調査票を用いて収集した。また登録から平成23年4月17日までの期間、毎週のがき調査により、インフルエンザ様疾患、医療機関でのインフルエンザ診断、入院などについて発病調査を実施した。

また副反応調査として接種後24時間の眼呼吸器症候群(結膜充血、顔面腫脹、咳嗽、喘鳴、胸部拘扼感、呼吸困難、嚥下困難、嘔声、咽頭痛)、接種48時間以内の全身反応(発熱、全身倦怠感、筋肉痛、関節痛、頭痛、発疹)、局所反応(発赤、腫脹、硬結、搔痒、疼痛)について自記式質問票を用いて情報収集した。

血清採取、抗体価測定

対象者から、接種前(S0)、接種3週後(S1)、接種約7か月後(インフルエンザシーズン終了後)(S2)の計3回採血をおこなった。

採取した血清は測定までの期間-80℃で保存し、平成23年7月から9月の間に阪大微生物病研究所で赤血球凝集抑制抗体価(HI価)を測定した。

解析

免疫原性の指標として、幾何平均抗体価、seroresponse rate, seroprotection rateを算出した。交絡因子の影響を考慮するため、以下の層化解析をおこなった。年齢(3分位)、性別、疾患名、疾患活動性、免疫抑制治療、接種前抗体価。解析方法にはWilcoxon signed-rank test, Wilcoxon rank-sum test, Kruskal-Wallis testを用いた。必要に応じてChi-square testやMantel-extension methodも使用した。さらにワクチンの免疫応答に対する各交絡因子の独立した影響を検討するため、logistic regression modelによりseroresponse rateあるいは seroprotection rateに対するOdds ratios (OR)および95% confidence intervals (95% CI)を算出した。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)を用いた。

本研究計画について大阪市立大学大学院医学研究科・倫理委員会の承認を得て施行した。

C. 研究結果

1. 対象者の特性 (Table 1)

本研究計画に同意を得られたもののうち、S0期に血清採取できたものは91人、S1およびS2期に血清採取できたものは88人であった。免疫原性の解析が行えた88人を対象とし、そのうちわけは潰瘍性大腸炎患者は45人、クローン病患者は43人であり男性51人、女性37人で平均年齢は44.4歳であった。疾患活動期にあるものは14人で寛解期にあるものは74人であった。免疫抑制治療を受けていたものが58人であった。アザチオプリン(AZA)または6-メルカプトプリン(6-MP)の投与を受けたものが31人、抗TNF- α 抗体が33人、副腎皮質ステロイドが6人、タクロリムスが2人であった。抗TNF- α 抗体とAZA/6-MPの併用治療を受けているものは10人であった。

2. 副反応の発現頻度

平成22年度厚生労働科学研究費補助金、インフルエンザ及び近年流行が問題となっている呼吸器感染症の分析疫学研究分担研究報告書において報告した。

3. 免疫原性 (Table 2-5)

Table 2に3価ワクチンそれぞれに対する幾何平均抗体価の概要をしめす。全対象者における解析ではS1における幾何平均抗体価は83(H1N1), 55(H3N2), 95(B)に上昇し、上昇倍数は7.7(H1N1), 6.4(H3N2), 4.6(B)であった。Seroresponse rateは73%(95% CI, 64-82%)(H1N1), 67%(57-77%)(H3N2), 53%(43-63%)(B)であった。1回接種でEMEA基準、FDA基準とともに満たす抗体応答が得られた。S1期の幾何平均抗体価および上昇倍率は年齢、性別、疾患名、疾患活動性、免疫抑制治療にかかわらず同様であったが、接種前抗体価が高いものでは有意に上昇倍率は低かった。個々の免疫治療法においては副腎皮質ステロイド投与群がH3N2およびBにおいて高い幾何平均抗体価をしめた。一方でAZA/6-MP投与群ではH1N1、抗TNF- α 抗体治療を受けているものではH3N2において有意に幾何平均抗体価が低かった。

3価ワクチンそれぞれに対するSeroprotectionに影響する因子を検討したところ (Table 3)、年齢が高いほどseroprotection rateが低く統計学的に有意差を示した。

H1N1 ($p=0.03$), B ($p=0.006$)。臨床的特性ではH3N2において寛解期で有意 ($p=0.04$) に seroprotection rate が低かった。副腎皮質ステロイド投与群では特にH3N2で seroprotection rate が高く、AZA/6-MP投与群でのH1N1および抗TNF- α 抗体投与群でのH3N2の seroprotection rate が低かった。

単変量解析でAZA/6-MPや抗TNF- α 抗体投与群での抗体応答が低かったためこれらの免疫抑制治療について多変量解析を行った (Table 4)。ステロイド治療についてはS1期にステロイド投与群全例がHI抗体価40倍以上となったため多変量解析の因子から除外した。Seroprotection rateはAZA/6-MP投与群ではH1N1において有意に ($p=0.01$) オッズ比が低下 (OR=0.20) していた。抗TNF- α 抗体投与群ではH3N2 (OR=0.37, $p=0.02$), B (OR=0.18, $p=0.03$) で有意に seroprotection rate のオッズ比が低下していた。AZA/6-MPと抗TNF- α 抗体治療においてそれぞれ単独投与群と両者の併用投与群における多変量解析を行った (Table 5)。抗TNF- α 抗体単独ではH3N2 (OR=0.13, $p=0.01$) において seroprotection のオッズ比が低下していた。抗TNF- α 抗体とAZA/6-MP併用群ではH1N1において有意に ($p=0.02$) オッズ比が0.056に低下していた。

D. 考察

炎症性腸疾患である潰瘍性大腸炎およびクローン病患者は基礎疾患を有するものとして毎年のワクチン接種が勧告されている。しかしこれら患者におけるインフルエンザワクチンの有効性、安全性についてのデータは未だ乏しいのが現状である。

炎症性腸疾患の原因については未だ不明であるが、何らかの免疫異常が発病に関与すると考えられており、その治療において免疫を抑制する治療をうけているものが多数みられる。炎症性腸疾患患者に対してワクチン接種を勧めるためにはこれらの患者におけるワクチンの有効性および安全性を明らかにする必要がある。

本研究ではすでに報告したとおりワクチン接種により重篤な副反応を報告したものはなく、炎症性腸疾患患者に対してワクチン接種が安全に行えることが確認できた。また1回接種によりEMEA基準、FDA基準をみたく良好な抗体応答を示した。本研究ではインフルエンザワクチンの免疫原性に影響する因子として高齢、AZA/6-MP治療、抗TNF- α 抗体治療が挙げられた。

E. 結論

炎症性腸疾患患者においてインフルエンザワクチンは1回接種により国際基準を満たす抗体応答が得られた。インフルエンザワクチンに対する抗体応答は免疫抑制治療により影響をうけると考えられる。

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) 萩原良恵、山上博一、渡辺憲治、大藤さところ、前田一洋「炎症性腸疾患患者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性・安全性の検討」第49回日本消化器免疫学会総会、鹿児島、平成24年7月

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

TABLE 1. Baseline Characteristics of Participants with Inflammatory Bowel Disease

		All (n = 88)
Characteristics		n (%)
Age at vaccination, years		
Mean (±SD)		44.4 (±14.4)
Gender		
Male		51 (58)
Female		37 (42)
Disease		
UC		45 (51)
CD		43 (49)
Disease activity		
Remission stage		74 (84)
Active stage		14 (16)
Immunosuppressive therapy		
Not receiving (NIS group)		30 (34)
Receiving (IS group)		58 (66)
	Corticosteroids	6 (7)
	Tacrolimus	2 (2)
	AZA/6MP	31 (35)
	AZA/6MP monotherapy	21 (24)
	AZA/6MP + IFX	10 (11)
	IFX	33 (38)
	IFX monotherapy	23 (26)
	IFX + AZA/6MP	10 (11)
Prevaccination titer		
H1N1	<1:10	51 (58)
	1:10-1:20	20 (23)
	≥1:40	17 (19)
H3N2	<1:10	53 (60)
	1:10-1:20	25 (28)
	≥1:40	10 (11)
B	<1:10	26 (30)
	1:10-1:20	29 (33)
	≥1:40	33 (38)

SD, standard deviation; UC, ulcerative colitis; CD, Crohn's disease;
NIS group, non-immunosuppressive group; IS group, immunosuppressive group;
AZA, azathioprine; 6MP, 6-mercaptopurine; IFX, infliximab
Data are expressed as n (%) of patients, unless otherwise indicated.

TABLE 2. Changes in the geometric mean titer for each strain of trivalent influenza vaccine during the study period												
Category	Influenza A (H1N1)				Influenza A (H3N2)				Influenza B			
	Geometric mean titer†			Fold rise†	Geometric mean titer†			Fold rise†	Geometric mean titer†			Fold rise†
	Before vaccination (S0)	After vaccination (S1)	After season (S2)††	S1/S0	Before vaccination (S0)	After vaccination (S1)	After season (S2)††	S1/S0	Before vaccination (S0)	After vaccination (S1)	After season (S2)††	S1/S0
Total	11	83	30	7.7 ***	8.5	55	26	6.4 ***	21	95	44	4.6 ***
Patients												
Tertile age at vaccination (years)												
<38	16	94	39	5.9 ***	8	61	30	7.4 ***	20	118	57	5.8 ***
38-48	10	108	37	11 ***	6.6	40	17	6.1 ***	26	113	53	4.3 ***
≥49	8	54	18	7.1 ***	12	69	34	5.8 ***	16	62	28	3.9 ***
	<i>p</i> =.08	<i>p</i> =.11	<i>p</i> =.03	<i>p</i> =.43	<i>p</i> =.12	<i>p</i> =.30	<i>p</i> =.09	<i>p</i> =.71	<i>p</i> =.29	<i>p</i> =.16	<i>p</i> =.07	<i>p</i> =.44
Gender												
Male	11	87	31	7.8 ***	8	45	21	5.9 ***	21	90	41	4.3 ***
Female	10	77	28	7.6 ***	10	71	36	7.3 ***	20	102	50	5.1 ***
	<i>p</i> =.82	<i>p</i> =.27	<i>p</i> =.14	<i>p</i> =.99	<i>p</i> =.43	<i>p</i> =.14	<i>p</i> =.43	<i>p</i> =.71	<i>p</i> =.88	<i>p</i> =.80	<i>p</i> =.68	<i>p</i> =.73
Disease												
UC	9	69	24	7.5 ***	9	75	35	8.5 ***	21	93	45	4.5 ***
CD	21	97	37	7.9 ***	8	39	19	4.8 ***	21	97	44	4.7 ***
	<i>p</i> =.49	<i>p</i> =.17	<i>p</i> =.11	<i>p</i> =.74	<i>p</i> =.51	<i>p</i> =.06	<i>p</i> =.02	<i>p</i> =.15	<i>p</i> =.98	<i>p</i> =.60	<i>p</i> =.86	<i>p</i> =.84
Disease activity												
remission stage	10	76	27	7.6 ***	8	50	24	6.2 ***	19	90	43	4.6 ***
active stage	16	131	47	8.0 **	11	88	38	8.0 **	30	131	49	4.4 **
	<i>p</i> =.30	<i>p</i> =.13	<i>p</i> =.17	<i>p</i> =.89	<i>p</i> =.49	<i>p</i> =.04	<i>p</i> =.23	<i>p</i> =.53	<i>p</i> =.30	<i>p</i> =.38	<i>p</i> =.90	<i>p</i> =.74
Immunosuppressive therapy												
- (NIS group)	10	88	33	8.4 ***	13	73	35	5.7 ***	27	90	45	3.3 ***
+ (IS group)	11	80	28	7.4 ***	7	47	22	6.8 ***	18	98	44	5.5 ***
	<i>p</i> =.76	<i>p</i> =.58	<i>p</i> =.61	<i>p</i> =.99	<i>p</i> =.001	<i>p</i> =.12	<i>p</i> =.045	<i>p</i> =.28	<i>p</i> =.18	<i>p</i> =.56	<i>p</i> =.99	<i>p</i> =.10
Corticosteroids												
-	10	78	29	7.6 ***	8.7	47	22	5.3 ***	20	86	39	4.2 ***
+	20	180	45	9 **	6.3	508	226	81 **	28	403	202	14 *
	<i>p</i> =.20	<i>p</i> =.12	<i>p</i> =.39	<i>p</i> =.94	<i>p</i> =.28	<i>p</i> =.0004	<i>p</i> =.001	<i>p</i> =.0002	<i>p</i> =.63	<i>p</i> =.002	<i>p</i> =.002	<i>p</i> =.07
Tacrolimus												
-	11	83	30	7.7 ***	8.6	56	27	6.4 ***	21	96	45	4.5 ***
+	10	80	20	8	5	28	10	5.7	7	80	20	11
	<i>p</i> =.47	<i>p</i> =.97	<i>p</i> =.62	<i>p</i> =.79	<i>p</i> =.26	<i>p</i> =.52	<i>p</i> =.30	<i>p</i> =.85	<i>p</i> =.24	<i>p</i> =.69	<i>p</i> =.34	<i>p</i> =.29
AZA/6MP												
-	12	97	32	7.8 ***	9.4	51	25	5.4 ***	21	91	43	4.3 ***
+	8.2	61	26	7.5 ***	7.2	63	28	8.7 ***	20	102	47	5.2 ***
	<i>p</i> =.12	<i>p</i> =.04	<i>p</i> =.53	<i>p</i> =.94	<i>p</i> =.12	<i>p</i> =.56	<i>p</i> =.64	<i>p</i> =.099	<i>p</i> =.41	<i>p</i> =.41	<i>p</i> =.70	<i>p</i> =.76
IFX												
-	10	82	31	8.3 ***	9	77	37	8.2 ***	25	112	55	4.4 ***
+	12	83	28	6.8 ***	7	31	15	4.2 ***	15	72	30	4.9 ***
	<i>p</i> =.61	<i>p</i> =.85	<i>p</i> =.77	<i>p</i> =.67	<i>p</i> =.27	<i>p</i> =.004	<i>p</i> =.002	<i>p</i> =.09	<i>p</i> =.04	<i>p</i> =.19	<i>p</i> =.09	<i>p</i> =.73
Prevaccination titer												
<1:10	5	73	21	15 ***	5	42	19	8.3 ***	5	58	23	12 ***
1:10-1:20	15	83	29	5.7 ***	12	70	30	5.7 ***	13	76	31	5.6 ***
≥1:40	74	120	77	1.6 **	61	130	86	2.1 **	91	170	102	1.9 ***
	<i>p</i> <.0001	<i>p</i> =.02	<i>p</i> =.001	<i>p</i> <.0001	<i>p</i> <.0001	<i>p</i> =.002	<i>p</i> =.001	<i>p</i> <.0001	<i>p</i> <.0001	<i>p</i> =.004	<i>p</i> <.0001	<i>p</i> <.0001

UC, ulcerative colitis; CD, Crohn's disease; NIS group, non-immunosuppressive group; IS group, immunosuppressive group; AZA, azathioprine; 6MP, 6-mercaptopurine; IFX, infliximab

† Wilcoxon signed-rank test for intracategory comparisons, and either the Wilcoxon rank-sum test or the Kruskal-Wallis test for intercategory

* *p*<.1, ** *p*<.05, *** *p*<.0001

††excluded influenza infected patients for 3 physician diagnosed influenza and patients (3 of H1N1 and 1 of B) serologically diagnosed influenza.

TABLE3. Number with Seroprotection Proportion $\geq 1:40$, n (%)									
Category	Influenza A (H1N1)			Influenza A (H3N2)			Influenza B		
	S0	S1	S2	S0	S1	S2	S0	S1	S2
Total Patients	17 (19%)	71 (81%)	41 (51%)	10 (11%)	54 (61%)	31 (37%)	33 (38%)	76 (86%)	55 (66%)
Tertile age at vaccination (years)									
<38	10 (33%)	26 (87%)	18 (69%)	3 (10%)	20 (67%)	12 (42%)	13 (43%)	29 (97%)	22 (81%)
38-48	4 (13%)	27 (90%)	16 (57%)	0 (0%)	15 (50%)	6 (21%)	13 (43%)	27 (90%)	20 (69%)
≥ 49	3 (11%)	18 (64%)	7 (26%)	7 (25%)	19 (68%)	13 (48%)	7 (25%)	20 (71%)	13 (48%)
	$p=.19$	$p=.03$	$p=.002$	$p=.06$	$p=.95$	$p=.70$	$p=.53$	$p=.006$	$p=.01$
Gender									
Male	11 (21%)	40 (78%)	27 (55%)	5 (10%)	29 (57%)	14 (29%)	19 (37%)	42 (82%)	30 (63%)
Female	6 (16%)	31 (84%)	14 (44%)	5 (14%)	25 (68%)	17 (49%)	14 (38%)	34 (92%)	25 (71%)
	$p=.65$	$p=.53$	$p=.32$	$p=.56$	$p=.31$	$p=.06$	$p=.59$	$p=.20$	$p=.40$
Disease									
UC	5 (11%)	34 (76%)	16 (37%)	5 (11%)	32 (71%)	19 (43%)	16 (36%)	40 (89%)	31 (70%)
CD	12 (28%)	37 (86%)	25 (66%)	5 (12%)	22 (51%)	12 (30%)	17 (40%)	36 (84%)	24 (62%)
	$p=.048$	$p=.21$	$p=.01$	$p=.57$	$p=.06$	$p=.21$	$p=.61$	$p=.48$	$p=.39$
Disease activity									
remission stage	13 (18%)	58 (78%)	33 (49%)	8 (11%)	23 (33%)	47 (68%)	26 (35%)	63 (85%)	47 (68%)
active stage	4 (29%)	13 (93%)	8 (62%)	2 (14%)	8 (57%)	8 (57%)	7 (50%)	13 (93%)	8 (57%)
	$p=.63$	$p=.21$	$p=.39$	$p=.93$	$p=.04$	$p=.43$	$p=.50$	$p=.44$	$p=.43$
Immunosuppressive therapy									
- (NIS group)	5 (17%)	25 (83%)	14 (50%)	7 (23%)	23 (77%)	13 (45%)	11 (37%)	26 (87%)	19 (66%)
+ (IS group)	12 (21%)	46 (79%)	27 (51%)	3 (5%)	31 (53%)	18 (33%)	22 (38%)	50 (86%)	36 (67%)
	$p=.50$	$p=.65$	$p=.94$	$p=.002$	$p=.06$	$p=.27$	$p=.02$	$p=.95$	$p=.92$
Corticosteroids									
-	15 (18%)	65 (79%)	37 (49%)	10 (12%)	48 (59%)	26 (33%)	30 (37%)	70 (85%)	49 (64%)
+	2 (33%)	6 (100%)	4 (67%)	0 (0%)	6 (100%)	5 (83%)	3 (50%)	6 (100%)	6 (100%)
	$p=.44$	$p=.21$	$p=.41$	$p=.45$	$p=.04$	$p=.01$	$p=.66$	$p=.31$	$p=.07$
Tacrolimus									
-	17 (20%)	69 (80%)	41 (52%)	10 (12%)	53 (62%)	31 (38%)	33 (38%)	74 (86%)	54 (67%)
+	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	1 (50%)
	$p=.03$	$p=.48$	$p=.14$	$p=.51$	$p=.74$	$p=.27$	$p=.54$	$p=.57$	$p=.62$
AZA/6MP									
-	13 (23%)	50 (88%)	28 (53%)	8 (14%)	35 (61%)	18 (33%)	20 (35%)	49 (86%)	35 (65%)
+	4 (13%)	21 (68%)	13 (46%)	2 (6%)	19 (61%)	13 (45%)	13 (42%)	27 (87%)	20 (69%)
	$p=.36$	$p=.02$	$p=.58$	$p=.29$	$p=.99$	$p=.27$	$p=.12$	$p=.88$	$p=.70$
IFX									
-	9 (16%)	44 (80%)	24 (48%)	8 (15%)	39 (71%)	24 (46%)	23 (42%)	50 (91%)	39 (75%)
+	8 (24%)	27 (82%)	17 (55%)	2 (6%)	15 (45%)	7 (22%)	10 (30%)	26 (79%)	16 (52%)
	$p=.55$	$p=.83$	$p=.55$	$p=.50$	$p=.02$	$p=.03$	$p=.16$	$p=.11$	$p=.03$
Prevaccination titer									
<1:10	0 (0%)	35 (69%)	18 (40%)	0 (0%)	28 (53%)	12 (24%)	0 (0%)	17 (65%)	11 (42%)
1:10-1:20	0 (0%)	19 (95%)	8 (40%)	0 (0%)	16 (64%)	9 (38%)	0 (0%)	26 (90%)	15 (57%)
$\geq 1:40$	17 (100%)	17 (100%)	15 (94%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	33 (100%)	33 (100%)	30 (94%)
	$p<.0001$	$p=.003$	$p=.001$	$p<.0001$	$p=.02$	$p<.0001$	$p<.0001$	$p=.0005$	$p=.0001$

UC, ulcerative colitis; CD, Crohn's disease; NIS group, non-immunosuppressive group; IS group, immunosuppressive group;
AZA, azathioprine; 6MP, 6-mercaptopurine; IFX, infliximab
Date are expressed as n (%) of patients, unless otherwise indicated.
 χ^2 test between 2 categories and the Mantel-extension method for trend test among 3 categories.

Category	influenza A(H1N1)		influenza A(H3N2)		influenza B	
	OR (95% CI)	<i>P</i>	OR (95% CI)	<i>P</i>	OR (95% CI)	<i>P</i>
Tertile age at vaccination (years)						
<38	1.00		1.00		1.00	
38-48	3.06 (0.45-21)	0.26	0.39 (0.11-1.31)	0.13	0.27 (0.02-3.25)	0.30
≥49	0.24 (0.24-1.41)	0.11	0.60 (0.16-2.21)	0.44	0.04 (0.003-0.56)	0.02
Disease activity						
remission stage						
	1.00		1.00		1.00	
active stage	4.44 (0.38-52)	0.24	4.01 (0.82-20)	0.09	1.96 (0.18-22)	0.59
AZA/6MP						
-	1.00		1.00		1.00	
+	0.20 (0.06-0.72)	0.01	1.64 (0.72-3.74)	0.24	1.42 (0.39-5.22)	0.60
IFX						
-	1.00		1.00		1.00	
+	1.19 (0.39-3.64)	0.76	0.37 (0.16-0.86)	0.02	0.18 (0.04-0.82)	0.03
Prevaccination titer						
<1:10	1.00		1.00		1.00	
1:10-1:20	8.25 (0.88-77)	0.06	1.62 (0.58-4.53)	0.36	8.92 (1.13-71)	0.04

AZA, azathioprine; 6MP, 6-mercaptopurine; IFX, infliximab
 Logistic regression model: CI, confidence interval; OR, odds ratio.
 Prevaccination titer of ≥1:40 were excluded (Data of 71 for H1N1, 78 for H3N2, and 55 for B were analyzed.)
 Model included age at vaccination (years), disease activity, AZA, IFX and prevaccination titer.

	influenza A(H1N1)			influenza A(H3N2)			influenza B		
	<i>n</i> (%)	OR (95% CI)	<i>P</i>	<i>n</i> (%)	OR (95% CI)	<i>P</i>	<i>n</i> (%)	OR (95% CI)	<i>P</i>
Neither AZA/6MP nor IFX	23 (82)	1.00		19 (70)	1.00		17 (81)	1.00	
AZA/6MP monotherapy	12 (67)	0.19 (0.03-1.16)	0.07	12 (60)	0.66 (0.18-2.43)	0.53	10 (91)	6.83 (0.38-123)	0.19
IFX monotherapy	14 (88)	1.05 (0.13-8.30)	0.96	8 (36)	0.13 (0.03-0.58)	0.01	12 (75)	0.60 (0.05-6.89)	0.68
combination therapy of AZA/6MP + IFX	5 (56)	0.056 (0.005-0.62)	0.02	5 (56)	0.37 (0.07-2.14)	0.27	4 (57)	0.10 (0.01-2.15)	0.14

AZA, azathioprine; 6MP, 6-mercaptopurine; IFX, infliximab
 Logistic regression model: CI, confidence interval; OR, odds ratio.
 Prevaccination titer of ≥1:40 were excluded (Data of 71 for H1N1, 78 for H3N2, and 55 for B were analyzed.)
 Model included age at vaccination (years), disease activity, and prevaccination titer.

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

インフルエンザ抗体価の持続性と交差反応に関する研究（2012/13シーズン）

研究分担者：入江 伸（医療法人相生会）
研究分担者：大藤 さとこ（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
研究協力者：進藤 静生（しんどう小児科）
研究協力者：高崎 好生（高崎小児科医院）
研究協力者：横山 隆（横山小児科医院）
研究協力者：山下 祐二（やました小児科医院）
研究協力者：芝尾 敬吾（しばおクリニック）
研究協力者：石橋 元規（医療法人相生会）
研究協力者：伊藤 一弥（医療法人相生会）
研究代表者：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

3価不活化インフルエンザワクチン(TIV)を初めて接種した5-8歳の小児に関する研究では、防御レベルの抗体価を獲得した小児の割合は、1回接種よりも2回接種後で有意に高いことが報告されている。また、本研究班における過去の報告においても0-3歳の小児に関し同様の知見を得ている。

プライミング(初回抗原刺激)の意義は、プライミングから2回目接種までの接種間隔よりも、各接種で使用されるワクチンに含まれる抗原の類似性によって規定されると考えられている。2011年度の米国予防接種諮問委員会(ACIP)勧告においては、月齢6か月から8歳の小児を対象に、連続する2シーズンの間でワクチン株に変更がない場合、1シーズン目に1回でも接種をうけた小児については2シーズン目の接種回数は1回でよいとの考えが示されている：「2011/12シーズンのワクチン株は2010/11シーズンから変更がないため、この年齢層の小児が2011/12シーズンに季節性ワクチンを1回でも接種している場合は、2011/12シーズンのワクチン接種は1回でよい。」

しかしながら、複数のシーズンにわたる継続接種がワクチンの免疫原性に与える影響に関する報告は限られている。

本研究班では2009/10シーズンに6か月以上4歳未満の乳幼児を対象として、2009(H1N1)pdmワクチン接種を行い、抗体価を測定した。また、同集団を対象として翌2010/11シーズンにTIV接種と抗体価測定を行った。研究参加者の多くが、その後も当該研究実施小児科施設を継続的に受診している。当該集団は、TIV継続接種がワクチンの免疫原性に与える影響を評価し得る貴重な集団であると考えられる。

以上のことから、本研究では、2009/10シーズンに0-3歳で2009(H1N1)pdmワクチン接種を受け、2010/11、2011/12シーズンに季節性インフルエンザワクチン接種を受けた3-6歳の小児を対象として2012/13シーズンワクチンの接種を行い、ワクチンによる抗体誘導と過去の継続接種との関連を検討する。また、野生株との交差反応についても検討する。

A. 研究目的

2009(H1N1)pdm、2010/11、2011/12季節性TIVを受けた3-6歳児を対象に、継続接種が2012/13季節性TIVの免疫原性に与える影響を検討する。

B. 研究方法

対象

2009(H1N1)pdm、2010/11、2011/12季節性TIVを受けた3-6歳児

ワクチンおよび接種方法

市販の2012/13シーズン用TIVを規定量接種(1回0.5mL、2回接種)する。

抗体価測定

接種前、1回目接種4週後、2回目接種4週後、の計3回採血、可能な限り流行後(4月頃)に血清を採取し(1回採血量2ml)、ワクチン株および野生株に対するHemagglutination inhibition (HI) 抗体価を測定する。

副反応調査

接種後48時間の副反応について、保護者用自記式質問票を用いて調査する。

発病調査

毎週の発熱、鼻水・鼻閉、咽頭痛、咳・痰、医療機関受診、迅速診断キットの結果、入院などにつき、ハガキ・電話・受診時・カルテより調査する。

統計解析

収集した情報はすべてコード化を実施し、疫学解析に付す。解析では、多変量解析により交絡因子を調整の上、ワクチンの免疫原性に与える継続接種の影響を検討する。また、可能な限り発病調査に基づいたAntibody Efficacyを算出する。

(倫理面への配慮)

本研究は医療法人相生会九州臨床薬理クリニック臨床試験審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

現在調査を継続中である。

E. 結論

現在調査を継続中である。

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

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

2009/2010シーズン及び2010/2011シーズンを通じた 同一リウマチ性疾患患者におけるA(H1N1)09pdmの免疫原性

研究分担者：都留 智巳（医療法人相生会ピーエスクリニック院長）

研究協力者：洲崎みどり（医療法人相生会ピーエスクリニックリウマチ科）

研究協力者：伊藤 一弥（医療法人相生会墨田病院企画部）

研究要旨

関節リウマチの治療において、生物学的製剤をはじめとした免疫抑制療法が用いられる。このため、ワクチン接種に際し、免疫抑制のため抗体価の上昇が抑制される可能性がある。前回の報告でH1N1pdm単価ワクチンの2回接種により抗体価の上昇が認められることを報告したが、今回、翌シーズンにおける季節性インフルエンザワクチンを接種し、A、H1N1が前シーズンと同一であることに着目し、前年ワクチン接種後の抗体価の変化について検討した。

A. 研究目的

関節リウマチの治療は抗TNF α 製剤や抗IL-6受容体抗体製剤などの生物学的製剤の登場以降、劇的に改善されているが、治療による免疫抑制による重篤な感染症が問題となっている。これらの感染症の中でも呼吸器感染症は生命予後に影響を与えることから最も重要と考えられる。

インフルエンザ感染症は、インフルエンザ感染症自体のみならず併発する細菌性肺炎の原因となることから予防することが重要であり、一般集団におけるワクチン接種による予防効果はあきらかであることから、関節リウマチ患者群においても予防効果が期待される。しかし、免疫抑制状態であるためワクチンに対する反応性が抑制される可能性や、関節リウマチが自己免疫疾患であることから、特異的な副反応の生じる可能性が考えられる。前回の報告で、2009/2010シーズンにおけるH1N1pdm単価インフルエンザワクチン2回接種による免疫原性について検討したところ、免疫原性は保たれるが、使用薬剤により免疫原性が異なることが示された。

今回の検討では、2010/2011シーズンの季節性インフルエンザワクチンのAH1が前シーズンにおけるH1N1pdmと同一株であることに着目し、初回ワクチンと1年後ワクチン接種の免疫応答の使用薬剤による相違について、検討することを目的とした。また、ワ

クチン接種を施行した患者を対象に発病調査を行った。

B. 研究方法

医療法人相生会ピーエスクリニックにて加療中の関節リウマチ患者のうち、2009/2010に、本研究班の研究としてH1N1pdmインフルエンザワクチンを接種した患者119名中、通院加療を継続していた87名を対象とした。方法はインフルエンザワクチン阪大ビケン(A/カリフォルニア/7/2009/(H1N1)、A/ビクトリア/210/(H3N2)、Bプリズベン/60/2008)を0.5ml接種し、接種時(session2A, S2A)、接種4週後(session2B, S2B)、シーズン終了後(session2C, S2C)に採血し、-80℃で保存し、シーズン終了後に(財)阪大微生物研究所サーベイランスセンターにて定法により赤血球凝集抑制抗体価(HI価)を測定した(図1)。結果は前回報告と同様の統計的処理を行った。また、風邪様症状・インフルエンザ症状・インフルエンザ感染等について、対面調査で聴取し、発症の実態について検討した。

倫理面での配慮：九州臨床薬理クリニック臨床試験審査委員会にて承認された。なおワクチン接種および検体採取は通常の診療における受診に合わせて行った。

C. 研究結果

対象はconventional DMARD群38例、トシリズマブ

(TCZ)群14例、エタネルセプト(ETN)群14例、インフリキシマブ(IFX)群21例であった(表1)。2009/2010年シーズンにおける接種者はそれぞれ、55例、21例、18例、25例であったが、転居、疾患活動性の変化から症例数の減少が認められた。また、2009/2010シーズンにはETNを使用していたがアダリムマブ(ADA)に変更された患者はETN群とした。幾何平均HI抗体価の推移(図2, 3)：2010/2011シーズンにおける季節性インフルエンザワクチン接種前のHI抗体価は、いずれの群も2009/2010シーズンにおける2回目ワクチン接種後のHI抗体価より低下を認め、幾何平均でX40以下であった。2010/2011シーズンにおける季節性インフルエンザワクチン接種後のHI抗体価の幾何平均価はいずれの群においても接種前抗体価を上回っており、TCZ群、conventional DMARDs群では2009/2010の2回接種後の抗体価を上回った。しかし2010/2011接種後のHI抗体価は、conventional DMARDs群と比較し、TNF α 阻害薬(IFX, ETN)群は有意に低値であった。TCZ群はconventional DAMARDs群と比較し、高値であったが有意ではなかった。またTCZ群はTNF阻害薬群と比較し有意に高値であった。

抗体応答割合(表2)：抗体応答割合はconventional DAMARDs群を基準にした場合のオッズ比(OR)はTCZ群(OR1.40 CI95% 0.34,5.74)、IFX群(OR 0.39, CI95% 0.09, 1.79)、ETN(ADAを含む)群(OR 0.14, CI95% 0.02, 1.32)と有意な差は認めなかった。

抗体保有割合(表3)：抗体保有割合はconventional DAMARDs群を基準にした場合のオッズ比(OR)はTCZ群(OR 3.72, CI95% 0.70, 19.70)、ETN(ADAを含む)群(OR 0.42 CI95% 0.09, 2.01)と有意な差は認めなかったが、IFX群ではOR0.17(CI95%0.04, 0.82)と有意に低下を認めた。

発病調査：2010/2011シーズンにおける福岡地区のインフルエンザの流行と問診時期の関係について図4に示す。風邪様症状については患者本人の申告によった。TCZ群では延べ18回、conventional DMARDs群では73回、TNF阻害薬群では57回であった(図5)。これらのうち、迅速検査にてA型インフルエンザ感染症を認めた患者はTCZ群1例、IFX群2例、ETN群1例であった。TCZ群の1例では流行後のH1N1pdm抗体価の2管上昇を認めておりH1N1pdm感染であったと考えられた。一方、他の3例では1管の上昇ではあるがH1N1pdm抗体価は低下を認める一方、H3N2抗体

価の上昇を認めた(表4)。

D. 考察

同一関節リウマチ患者におけるインフルエンザワクチン接種後のHI抗体価について検討した。

2009/2010シーズンはH1N1pdmの単価ワクチンを2回接種し、その後季節性ワクチンを接種した。2010/2011シーズンは季節性3価インフルエンザワクチンのH1抗原は2009/2010シーズンにおけるH1N1pdmと同一株であり初回接種後1年目の抗体の変化について検討が可能であった。

2009/2010シーズンは対象群に、不顕性感染については否定できないが、インフルエンザ感染症を発症した例は認めなかった。2010/2011シーズンのワクチン接種前のHI抗体価の幾何平均は投与薬剤に関わらず感染防御価以下であった。このため、インフルエンザワクチンは毎年施行する必要があるものと考えられる。

投与薬剤による免疫応答は、抗体応答割合では差異を認めなかったが、抗体保有割合ではIFX群で有意に低下を認めた。幾何平均抗体価ではTNF阻害薬群は有意に低値であった。TCZ群はconventional DMARDsとの比較では有意な差をみとめなかったが、TNF阻害薬群と比較し有意に高値であった。2009/2010におけるH1N1pdm単価ワクチンの検討において、IFX群では幾何平均抗体価の低い傾向を認めたが、3価季節性インフルエンザワクチンの単回接種では、抗体保有割合では有意に低く、幾何平均抗体価では抗TNF製剤として低値であることから、TNF阻害薬を投与中の関節リウマチ患者ではワクチンの効果が低くなることに留意する必要があると思われる。一方、TCZ投与中の患者では有意ではないもののconventional DMARDs群と比較し幾何平均抗体価が高く、IL-6の作用を阻害してもワクチン抗原に対する免疫応答は抑制されないことが示された。

発病調査では、定期的に当院に受診中の患者であるため、対象の欠落の可能性は極めて低く、ワクチン接種後のインフルエンザ感染症発症の割合は比較的正確と考えられた。2010/2011の福岡地区におけるインフルエンザの流行は当初H1N1pdmであったが、後半はH3N2が流行する特異的な流行パターンであった。今回の対象においてH1N1pdm感染は1例のみであり、ワクチンが有効であった可能性が示唆された。なお、接種後のHI抗体価はX320と阻止濃度を上まわ

っていたにも関わらず発症しており、HI抗体価のみで感染症発症の有無を議論できないことも示された。

E. 結論

関節リウマチ患者に対し、インフルエンザワクチンによるHI抗体価の上昇は翌シーズンまで持続せず、毎年ワクチンを接種する必要がある。また抗TNF α 製剤で治療中の患者群では幾何平均HI抗体価はconventional DMARDs群と比較し有意に低く、抗体保有割合はIFX投与患者では有意に低いことから、TNF α 阻害薬で加療中の関節リウマチ患者ではインフルエンザワクチンの効果が相対的に低いと考えられた。

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

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

ワクチン接種と検体採取の関係

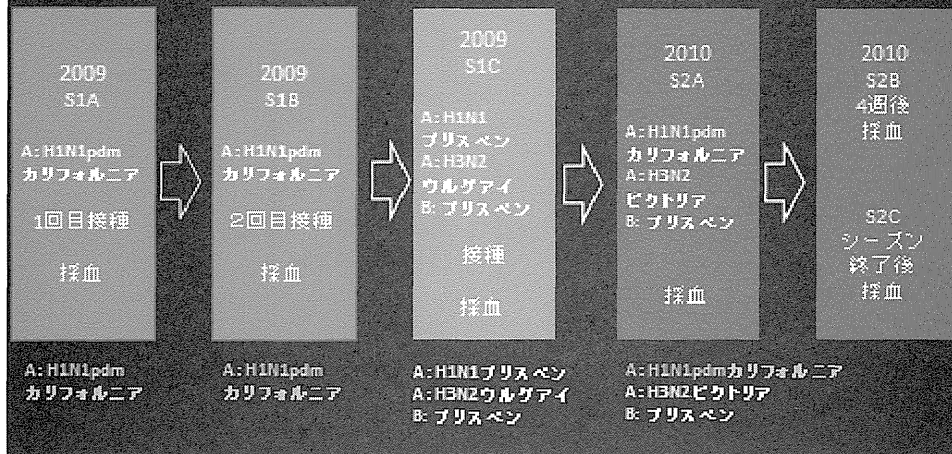


図 1

表 1

対象: 関節リウマチ症例

		Conventional DMARDs	TCZ	ETN	IFX
2009-2010 シーズン	N	55	21	18	25
	平均年齢	57 ± 11 (28-79)	54 ± 14 (23-73)	63 ± 15 (36-81)	48 ± 15 (22-75)
2010-2011 シーズン	N	38	14	14 (ADA1名含む)	21

RA型PsAを含む