

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

血液悪性腫瘍患者におけるインフルエンザ A(H1N1)pdm ワクチンの
免疫原性に関する研究

研究分担者：井手 三郎（聖マリア学院大学看護学部教授）
研究協力者：中村 和代（聖マリア学院大学看護学部教授准教授）
研究協力者：堤 千代（聖マリア学院大学看護学部教授准教授）
研究協力者：今村 豊（聖マリア病院血液内科診療部長）
研究協力者：古賀 正久（聖マリア病院中央臨床検査センター室長）
共同研究者：前田 一洋（阪大微研研究開発本部検査部サーベイランス 2 課課長）
共同研究者：井手 悠一郎（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学大学院生）

研究要旨

血液悪性腫瘍患者においては、インフルエンザに対する罹患とその合併症による死亡のリスクが高い。この患者群における免疫抑制状態は細胞障害性の化学療法により生じるとされているが、免疫抑制状態に対する基礎疾患の役割はいまだ不明である。本研究では血液悪性腫瘍患者におけるインフルエンザ A(H1N1)pdm09 ワクチンの免疫原性について調査を行い、抗体反応に対する患者特性の影響について検討した（2009/10 シーズン、前向き cohort study）。

今回の研究では、2009 年 11 月から 12 月の間に福岡県の M 病院にて 50 人の血液悪性腫瘍患者（男：20 人、女：30 人；平均年齢 58.5）を対象として、2 回の単価不活化インフルエンザワクチンの接種を行った。接種直前および各接種の 4 週後に採血を行い、それぞれの抗体価を測定した。抗体反応を評価する指標として、幾何平均抗体価の平均上昇倍数（MFR）、抗体応答割合（sP）、抗体保有割合（sP）を計算した。情報収集は「インフルエンザ調査票（自記式）」、「医師記入用調査票」、「副反応調査票（自記式）」、診療記録等により行った。

患者全体における抗体反応は健常成人と比較すると低かったが、2 回目接種後には追加の抗体が誘導された（MFR, 2.3 および 3.9；sR, 32% および 54%；sP, 27% および 46%；それぞれ 1 回接種後および 2 回目接種後）。またリツキシマブ治療を受けた患者群での抗体反応は特に低く、多変量ロジスティック解析においてもリツキシマブ投与群の 2 回目接種後の抗体応答割合は極めて不良であった（OR = 0.09; P = 0.05）。

A. 研究目的

米国予防接種諮問委員会（US ACIP）は免疫不全状態の患者に対して毎年のインフルエンザ ワクチン接種を推奨している¹⁾。血液悪性腫瘍患者は免疫反応が乏しく、インフルエンザに対する罹患およびその合併症による死亡のリスクが高い²⁾。一般に細胞毒性の化学療法により液性免疫反応の減退が引き起こされ、感染症への罹患が増加するといわれている³⁾。実際この集団におけるインフルエンザへの高い罹患および死亡が報告されている⁴⁾。一方、この免疫抑制状態に対する基礎疾患の役割はいまだ不明である。

2009 年 3 月北アメリカで新しいインフルエンザ A(H1N1) ウイルスが報告された⁵⁾。このウイルスは世界中に広がり 2009 インフルエンザ

パンデミックを引き起こした。このウイルスは人類にとって新しいものであったので、今回ウイルス株に対してナイーブな集団でのインフルエンザ ワクチンの免疫原性について検討する稀な機会を得た。今回研究では血液悪性腫瘍患者におけるインフルエンザ A(H1N1)pdm ワクチンの免疫原性について、免疫抑制剤の影響を含めての評価を行なったので報告する。

B. 研究方法

1. 対象

2009 年 10 月、福岡県久留米市の M 病院において血液悪性腫瘍患者を募集した。文書による説明を行い、同意の得られた 50 人を研究対象とした。除外基準は、文書による同意が得られ

ない者 当日 38 以上の発熱がある者(後日接種は可能) 過去にワクチン接種によるアレルギー反応を呈したことがある者 卵製品に対して既知のアレルギーがある者 DIC による出血傾向がある者 とした。

2. 方法

研究対象の血液悪性腫瘍患者 50 人全員に、不活化インフルエンザワクチンを接種した。使用したワクチンは阪大微研の同 Lot (HP01A)の単価不活化 A(H1N1)pdm09 ワクチン(ワクチン株: A/California/7/2009(H1N1))である。接種方法は被接種者の上腕伸側を消毒用エタノールで十分に消毒した後に 0.5 mL 皮下注射した。これを 2 回、4 週の間隔をあけて行った。接種を受けた血液悪性腫瘍患者 50 人を追跡対象とし、接種直前(S0)、1 回目接種 4 週後(S1)、2 回目接種 4 週後(S2)に採血を行った。血液サンプルから血清分離・冷凍保存し、ワクチン製造元(阪大微研)にてそれぞれの HI 価を一括測定した。

情報収集は「インフルエンザ調査票(自記式)」、「医師記入用調査票」、「副反応調査票(自記式)」、診療記録等により行った。ワクチンの安全性の「副反応調査」については、研究班で作成した共通の自記式質問表を用いて、接種後 24 時間以内の眼呼吸器症候群症状(結膜充血、顔面腫脹、及び呼吸器症状)、接種後 48 時間以内の全身反応(倦怠感、発疹、筋肉痛、頭痛、及び発疹)及び局所反応(発赤、腫脹、硬結、掻痒、及び疼痛)の情報を収集した。

3. 解析

インフルエンザワクチン接種による抗体反応の評価指標として、以下の 3 つを計算した: 幾何平均抗体価 Geometric mean titer (GMT)の平均上昇倍数 Mean fold rise (MFR)、抗体応答割合 Seroresponse proportion (sP)、抗体保有割合 Seroprotection proportion (sP)。尚、HI 価が 1:10 未満の検査結果については 5 と置き換えて計算した。また目的変数(2 回目接種後の sR 及び sP)に対する各変数の効果を調べるために多変量ロジスティック解析を行った。このとき解析対象は接種前抗体価が <1:10 である者に限定した。すべての統計解析には SAS 9.3 を使用した。

(倫理面への配慮)

倫理面への配慮としては、本研究の対象の血液

悪性腫瘍患者に対して、外来受診時に、研究協力者により文書をもって説明を行い、インフォームド・コンセントを得た。また解析の際には、個人識別情報を削除した情報を使用した。本研究は聖マリア学院大学(H20-014)及びM病院(H20-9-9)の倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1. 対象集団の特性

年齢の中央値は 59 歳(範囲 = 21-83)で、48% が 60 歳以上であった。男性が 40%であった。接種前抗体価が <1:10 の者は患者の 92%で、 $\geq 1:40$ は 2 人であった(1:40、1:80)。基礎疾患のうちリンパ腫の頻度が最も高く(42%)、急性白血病、骨髄腫とあわせた 3 疾病で全対象者の 86%を占めた。化学療法ではステロイドが最もよく使われており(58%)、特にリンパ腫の治療において高頻度に用いられた(71%)。リツキシマブは 11 人の患者(22%)にのみ投与されたが、リンパ腫患者の半分近く(48%)に与えられていた(表 1)。

2. 免疫原性

対象者全体では、2 回接種後の GMT でも防御レベル($\geq 1:40$)には到達しなかった(S2 = 1:22)。MFR は 1 回目接種後に 2.3、2 回目接種後に 3.9 となった。sR は 1 回目接種後 32%、2 回目接種後 54%、sP は 1 回目接種後 27%、2 回目接種後 46%となり、いずれも 1 回目接種後に約 30%、2 回目接種後に約 50%となった。従って 2 回目のワクチン接種は追加の抗体を誘導したと判断できる。年齢を 60 歳で区切って、比較すると、2 カテゴリ間でいずれの指標についても有意差は認められなかった。女性は男性に比べて GMT は 1 回目接種後、2 回目接種後ともに 1/3 以下であり、MFR、sR および sP も明らかに低かった。接種前抗体価 <1:10 のカテゴリ(患者の 92%を占める)についてみると各指標は全対象者のそれとほぼ同一であり、全対象者と同様に 2 回接種後に追加の抗体誘導が観察された。接種前抗体価 $\geq 1:10$ の 2 つのカテゴリでは、MFR はほとんど増大せず、sR および sP はいずれも 0%であった。リンパ腫、急性白血病、骨髄腫の 3 つの基礎疾患において 2 回目接種後に MFR の有意な増加が確認されたが、その増加の程度には差が認められた(リンパ腫: 2.0、急性白血病: 4.6、骨髄腫: 9.5)。同様にリンパ腫は他の基礎疾患に比べて有意に低

い sR (S1/S0 = 10%; S2/S0 = 33%)および sP (S1 = 10%; S2 = 19%)を示した。化学療法の各指標はいずれの薬剤においても、対象者全体よりおおむね低く、特にリツキシマブは低い値を示し、2回目接種後で MFR = 1.3、sR = 9%、sP = 0%であった(表2)。

3. ロジスティック回帰解析

(2回目接種後抗体応答割合に対する解析)

単変量解析では有意に減少した OR がリンパ腫 (P = 0.01)、ステロイド(P = 0.02)、抗がん剤(P = 0.02)、リツキシマブ(P = 0.01)において、また境界域の有意性が性別(P = 0.09)で確認された。年齢、性別、基礎疾患を含めた多変量解析モデル1では、リンパ腫において境界域の有意性を示し(P = 0.06)、性別はもはや有意な減少を示さなかった(P = 0.50)。性別をモデルから除いたモデル2では、リンパ腫の OR は統計学的に有意性を示した(OR = 0.08; 95%CI = 0.01-0.95)。モデル3で年齢と化学療法を含めると、統計学的有意性はリツキシマブについてのみ得られた(OR = 0.08; 95%CI = 0.01-0.86)。最終的に、年齢、リンパ腫、リツキシマブを含めたモデル4ではリツキシマブのみが境界域の有意性を示し(OR = 0.09; 95%CI = 0.01-1.04)、リンパ腫の有意な効果は認められなかった(OR = 0.43; 95%CI = 0.08-2.18)(表3)。

(2回目接種後抗体保有割合に対する解析)

単変量解析では有意に減少した OR が性別 (P = 0.03)、リンパ腫(P = 0.01)、抗がん剤 (P = 0.05)において、また境界域の有意性が骨髄腫(P = 0.09)で観察された。リツキシマブ治療を受けていた患者の抗体価はいずれも防御レベルに達しなかったため、リツキシマブをモデルに含めることができなかった。年齢・性別・基礎疾患を含めた多変量モデル1では、リンパ腫の OR は有意性を保持し (P = 0.04)、性別の OR は有意性を示さなかった(P = 0.32)。性別をモデルから除外したモデル2では、リンパ腫の OR はさらに強く減少した(OR = 0.07; 95%CI = 0.01-0.76)。年齢と化学療法を含めたモデル3では、統計学的に有意な OR を示した変数はなかった。最終的に年齢、リンパ腫、化学療法を含めたモデル4では、リンパ腫のみが有意な OR 減少を示した(OR = 0.10; 95%CI: 0.02-0.58)(表4)。

また Cramer's V を用いて、これら説明変数間の関係について調べた。性別とリンパ腫の間には 0.42 (P < 0.01)の相関が存在した。実際、性別ごとのリンパ腫患者の頻度を調べると、女性においてより高い頻度のリンパ腫患者が確認された(男 = 3/20; 女 = 18/30)。単変量解析ではこの偏りにより、女性における低い OR が示されたと考えられる。またリンパ腫とリツキシマブの間には 0.53 (P < 0.001)の相関が見られた。リンパ腫の有無別のリツキシマブの頻度を調べると、そのほとんどがリンパ腫患者に投与されていた(リンパ腫患者 = 10/21; 非リンパ腫患者 = 1/29)。これらのことは Table 4 のモデル4においてリンパ腫が有意な関連を保ったのは、モデルにリツキシマブが含まれていないことによることが強く示唆される。

4. 有害事象

死亡や深刻な有害事象は報告されなかった。1回目接種後、2人の患者のみが有害事象を報告した。1人の患者(2%)は全身反応で、もう一人の患者(2%)は局所反応であった。眼呼吸器症候群症状を報告したものはいなかった。一方、2回目接種後は4人の患者(8%)が眼呼吸器症候群症状、12人の患者(24%)が全身反応、10人の患者(20%)が局所反応を報告した。しかしながら、いずれの有害事象も軽度であった(表5)。

D. 考察

血液悪性腫瘍患者にインフルエンザ A(H1N1)pdm ワクチンの2回接種を行ったが、各免疫指標は低く、健常成人のそれよりもかなり低かった。通常、健常成人は1回のワクチン接種で抗体誘導がプラトーに達するが、血液悪性腫瘍患者では2回目のワクチン接種後でもさらなる抗体が誘導された。この患者群においては2回接種による追加の抗体誘導が見込まれるため、2回接種の実施が推奨される。特性ごとの各免疫指標の比較からは、女性、リンパ腫、ステロイド、抗がん剤、リツキシマブの項目において低い値が示された。リツキシマブは特に低く、2回目接種後でさえ、4倍上昇したのは1人のみで、 $\geq 1:40$ の抗体価を獲得した者はいなかった。

単変量解析で有意性を示した性別の OR は、多変量解析でリンパ腫を同時に考慮すると sR、sP のいずれの解析においても有意性を失い、

OR も 1 に近づいた。一方、性別を同時に考慮したリンパ腫の調整 OR は、sR、sP の両方に対してより強く減じられた。このことから性別において見られた有意性はリンパ腫との関係によることが示唆される。他方、化学療法ではリツキシマブの調整 OR のみから有意性が示されたが、リツキシマブとリンパ腫との間には相関が存在した。性別同様、相関による影響が存在する可能性があったので、最終モデルではリツキシマブとリンパ腫の両方を同時に調整した。その結果、sR に対するリンパ腫の OR は 1 に近づき、一方でリツキシマブの OR はほぼ同じ値が保たれた。従ってリンパ腫ではなく、リツキシマブが抗体応答において障害となっていたことが示唆された。

リツキシマブは CD20 抗原を特異的に認識し、貪食を誘導するモノクローナル抗体である。CD20 抗原は悪性 B 細胞上に発現するが、成熟 B 細胞上にも発現する。ゆえにリツキシマブの投与は悪性 B 細胞のみではなく、成熟 B 細胞の破壊にもつながる。従ってリツキシマブ治療を受けた患者は B 細胞欠損を引き起こす。この B 細胞欠損は長く続き、長く完全寛解にある患者 (≥6 ヶ月) でさえも、インフルエンザワクチンに対する抗体誘導能が低いと報告されている⁶⁾。従ってこれらの患者はリツキシマブの投与後、長期に渡ってインフルエンザワクチン接種により最適な抗体価を誘導できない可能性があるため、最終投与からの期間について考慮する必要があると共に、私たちは彼らの周囲の人々に対してインフルエンザワクチン接種をはじめ伝播防止策を推奨する必要がある。

E. 結論

血液悪性腫瘍患者におけるインフルエンザ A(H1N1)pdm09 ワクチンの 2 回接種後の各抗体指標は低く、最適な抗体価を誘導することはできなかった。しかしながら 2 回目のワクチン接種は追加の抗体を誘導したため、このグループに対しては 2 回のワクチン接種を実施することが推奨される。また多変量ロジスティック解析から、リツキシマブがインフルエンザワクチンの免疫原性に対する障害となることが示された。従ってリツキシマブの投与歴のある患者に対するワクチン接種についてはその接種タイミングを考慮する必要があり、抗体獲得に失敗する可能性があることについて留意する必要がある。

参考文献

- 1) Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. MMWR Recomm Rep 2009; 58:1-52.
- 2) Hodges GR, Davis JW, Lewis HD, et al. Response to influenza A vaccine among high-risk patients. South Med J 1979; 72:29-32.
- 3) Chemaly RF, Ghosh S, Bodey GP, et al. Respiratory viral infections in adults with hematologic malignancies and human stem cell transplantation recipients: a retrospective study at a major cancer center. Medicine (Baltimore) 2006; 85:278-287.
- 4) Liu C, Schwartz BS, Vallabhaneni S, et al. Pandemic (H1N1) 2009 infection in patients with hematologic malignancy. Emerg Infect Dis 2010; 16:1910-1917.
- 5) (CDC) CfDcCaP. Outbreak of swine-origin influenza A (H1N1) virus infection - Mexico, March-April 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009; 58:467-470.
- 6) Yri OE, Torfoss D, Hungnes O, et al. Rituximab blocks protective serologic response to influenza A (H1N1) 2009 vaccination in lymphoma patients during or within 6 months after treatment. Blood 2011;118:6769-6771.

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) Immunogenicity of pandemic influenza A (H1N1) monovalent vaccine among immunosuppressed hematocology patients ; S Ide, Y Imanura, Y Ide, C Tsutsumi, Y Ifuku, M Koga, K Maeda, M Washio, Y Hirota, IEA World Congress of Epidemiology, 7-11 August 2011,

Edinburgh, Scotland.

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

Table 1 Characteristics of patients with hematological malignancy			
Characteristics	Patients (N = 50)		
Age			
Median (range)	59	(21-83)	
Gender			
Male	20	(40)	
Prevaccination titer			
<1:10	46	(92)	
1:10-1:20	2	(4)	
≥1:40	2	(4)	
Underlying disease			
Lymphoma	21	(42)	
Acute leukemia	14	(28)	
Myeloma	8	(16)	
MDS ^a	3	(6)	
Aplastic anemia	2	(4)	
Other ^b	2	(4)	
Chemotherapy ^c			
Steroid	29	(58)	
Immunosuppressive agent	6	(12)	
Anticancer agent ^d	16	(32)	
Rituximab	11	(22)	
Chemotherapy by Underlying disease			
Lymphoma	21	(100)	
Steroid	15	(71)	
Immunosuppressive agent	2	(10)	
Anticancer agent ^d	13	(62)	
Rituximab	10	(48)	
Acute leukemia	14	(100)	
Steroid	8	(57)	
Immuno-suppressive agent	3	(21)	
Anticancer agent ^d	2	(14)	
Rituximab	1	(7)	
Myeloma	8	(100)	
Steroid	4	(50)	
Note: Number in parentheses is expressed as percentage if not otherwise specified.			
^a MDS (myelodysplastic syndrome)			
^b Other includes chronic myelogenous leukemia and myelofibrosis.			
^c Each treatment is not mutually exclusive.			
^d Anticancer agents does not include rituximab.			

Table 2 Immunogenicity of monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine on hematological malignancy patients

Category	N	GMT			MFR		sR		sP	
		S0	S1	S2	S1/S0	S2/S0	S1/S0 ≥ 4 n (%)	S2/S0 ≥ 4 n (%)	S1 ≥ 1:40 n (%)	S2 ≥ 1:40 n (%)
Entire sample	50	6	13	22	2.3	3.9	16 (32)	27 (54)	13 (27)	22 (46)
Age ^b										
21-59	27	6	16	27	2.3 *	4.3 *	9 (33)	15 (56)	8 (32)	12 (48)
60-83	23	5	11	18	2.4 *	3.2 *	7 (30)	12 (52)	5 (22)	10 (44)
Gender										
Male	20	7	26 †	43 †	4.0 * †	6.5 * †	10 (50) **	13 (65)	8 (44) **	12 (67) **
Female	30	5	8	14	1.6 *	2.8 *	6 (20)	14 (47)	5 (17)	10 (33)
Prevaccination titer										
<1:10	46	5 †	13	22	2.5 * †	4.4 *	16 (35)	27 (59)	13 (28)	22 (48)
1:10-1:20	2	10	7	10	0.7	1.0	0	0	0	0
≥1:40	2	57	57	80	1.0	1.4	0	0	-	-
Underlying disease										
Lymphoma	21	5 †	7 †	10 †	1.4 †	2.0 * †	2 (10) **	7 (33) **	2 (10) **	4 (19) **
Acute leukemia	14	6	13	30	2.0 *	4.6 *	5 (36)	9 (64)	3 (23)	8 (62)
Myeloma	8	5	20	48	4.0	9.5 *	4 (50)	6 (75)	4 (50)	6 (75)
MDS ^a	3	5	40	40	8.0	8.0	3 (100)	3 (100)	2 (67)	2 (67)
Aplastic anemia	2	20	20	40	1.0	2.0	0	0	0	0
Other ^b	2	5	320	160	64.0 *	32.0	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)
Chemotherapy ^c										
Steroid	29	6	10	18	1.7 * †	2.9 * †	6 (21) ‡	11 (38) ‡	5 (19)	10 (37)
Immunosuppressive agent	6	8	13	25	1.6	3.2	1 (17)	2 (33)	1 (20)	2 (40)
Anticancer agent ^d	16	5	8 †	11 †	1.5 †	2.1 * †	2 (13) ‡	5 (31) ‡	2 (13)	4 (25)
Rituximab	11	6	6 †	8 †	1.0 †	1.3 †	0	1 (9)	0	0

Note: GMT (geometric mean titer); MFR (mean fold rise); sR (seroresponse proportion); sP (seroprotection proportion), those with S0 ≥ 1:40 were excluded.

^a MDS (myelodysplastic syndrome)

^b Other includes chronic myelogenous leukemia and myelofibrosis.

^c Each treatment is not mutually exclusive and comparisons were conducted with absent group.

^d Anticancer agents does not include rituximab.

* P < 0.05 in Wilcoxon signed rank test for intra-category comparisons.

† P < 0.05 in Wilcoxon rank sum test or Kruskal-Wallis test for inter-category comparisons.

** P < 0.05 in χ^2 test.

‡ P < 0.05 in χ^2 test (compared with patients who were not administrated corresponding chemotherapeutics).

Table 3 Association between selected characteristics and SeroResponse proportion (S0 to S2) (n = 46)

Category	sR (%)	Crude		Multivariate model 1 ^a		Multivariate model 2 ^b		Multivariate model 3 ^c		Multivariate model 4 ^d		
		OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	
Age (yr)	60-83/36-59	52/60	0.73 (0.23-2.28)	0.59	1.58 (0.37-6.74)	0.53	1.52 (0.37-6.37)	0.56	0.71 (0.18-2.80)	0.63	0.96 (0.22-4.15)	0.95
Gender	Female/Male	47/72	0.34 (0.10-1.18)	0.09	0.60 (0.14-2.63)	0.50						
Underlying Disease												
Lymphoma	+/-	33/74	0.18 (0.05-0.61)	0.01	0.09 (0.01-1.12)	0.06	0.08 (0.01-0.95)	0.05			0.43 (0.08-2.18)	0.31
Acute Leukemia	+/-	69/51	2.13 (0.55-8.21)	0.27	0.40 (0.03-4.83)	0.47	0.40 (0.03-4.76)	0.47				
Myeloma	+/-	75/53	2.71 (0.49-15.1)	0.25	0.39 (0.02-6.96)	0.52	0.47 (0.03-7.71)	0.59				
Chemotherapy												
Steroid	+/-	41/76	0.22 (0.06-0.76)	0.02					0.75 (0.11-4.93)	0.76		
Immunosuppressive Agents	+/-	40/58	0.48 (0.07-3.17)	0.45					0.42 (0.04-4.49)	0.47		
Anticancer Agents ^e	+/-	31/69	0.21 (0.06-0.75)	0.02					0.56 (0.08-3.84)	0.55		
Rituximab	+/-	10/68	0.05 (0.01-0.45)	0.01					0.08 (0.01-0.86)	0.04	0.09 (0.01-1.04)	0.05

Logistic regression model. CI: confidence interval; OR: odds ratio

^a Model include age, sex, lymphoma, acute leukemia, and myeloma. ^b Model include age, lymphoma, acute leukemia and myeloma. ^c Model include age, steroid, immunosuppressive agents, anticancer agents and rituximab. ^d Model include age, lymphoma and rituximab. ^e Anticancer agents does not include rituximab.

Table 4 Association between selected characteristics and SeroProtection proportion (after S2) (n = 46)

Category	sP (%)	Crude		Multivariate model 1 ^a		Multivariate model 2 ^b		Multivariate model 3 ^c		Multivariate model 4 ^d		
		OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	
Age (yr)	60-83/36-59	44/48	0.83 (0.27-2.60)	0.75	2.14 (0.42-10.8)	0.36	1.98 (0.41-9.60)	0.40	0.93 (0.28-3.11)	0.91	2.02 (0.44-9.26)	0.37
Gender	Female/Male	33/67	0.25 (0.07-0.86)	0.03	0.48 (0.11-2.06)	0.32						
Underlying Disease												
Lymphoma	+/-	19/68	0.12 (0.03-0.46)	0.01	0.09 (0.01-0.94)	0.04	0.07 (0.01-0.76)	0.03			0.10 (0.02-0.58)	0.01
Acute Leukemia	+/-	62/40	2.40 (0.65-8.86)	0.19	0.66 (0.08-5.46)	0.70	0.66 (0.08-5.27)	0.69				
Myeloma	+/-	75/40	4.50 (0.81-25.2)	0.09	0.78 (0.06-10.4)	0.85	1.01 (0.08-12.2)	1.00				
Chemotherapy												
Steroid	+/-	37/57	0.44 (0.14-1.41)	0.17					1.11 (0.20-6.08)	0.91	0.69 (0.10-4.71)	0.70
Immunosuppressive Agents	+/-	40/47	0.77 (0.12-5.06)	0.78					0.57 (0.06-5.51)	0.63	0.88 (0.08-9.99)	0.92
Anticancer Agents ^e	+/-	25/56	0.26 (0.07-0.98)	0.05					0.23 (0.04-1.43)	0.12	0.96 (0.10-9.12)	0.97
Rituximab	+/-	0/58	NA									

Logistic regression model. CI: confidence interval; OR: odds ratio

^a Model include age, sex, lymphoma, acute leukemia, and myeloma. ^b Model include age, lymphoma, acute leukemia and myeloma. ^c Model include age, steroid, immunosuppressive agents and anticancer agents. ^d Model include age, lymphoma and anticancer agents. ^e Anticancer agents does not include rituximab.

Rituximabの境界域の有意性について
P = 0.054

Table 5 Reactogenicity of patients with hematological malignancy

	after first vaccination		after second vaccination	
Oculorespiratory syndrome^a				
Any	0	(0)	4	(8)
Red eyes	0	(0)	2	(4)
Facial edema	0	(0)	1	(2)
Respiratory symptoms	0	(0)	3	(6)
Systemic reactions^b				
Any	1	(2)	12	(24)
Fever (>37.0°C)	1	(2)	3	(6)
Malaise	0	(0)	8	(16)
Myalgia	0	(0)	5	(10)
Headache	0	(0)	8	(16)
Rash	0	(0)	1	(2)
Local reactions^b				
Any	1	(2)	10	(20)
Redness	0	(0)	7	(14)
Swelling	0	(0)	3	(6)
Induration	1	(2)	3	(6)
Itching	1	(2)	5	(10)
Pain	0	(0)	1	(2)
Note: Number in parentheses is expressed as percentage.				
^a symptoms within 24hr after vaccination.				
^b symptoms within 48hr after vaccination.				