

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

化学療法中の肺癌患者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（研究計画）

研究協力者：中島 啓（亀田総合病院呼吸器内科）
研究協力者：山脇 聡（亀田総合病院呼吸器内科）
研究協力者：青島 正大（亀田総合病院呼吸器内科主任部長）
研究分担者：鈴木 幹三（名古屋市千種保健所所長）
研究分担者：大藤 さとこ（大阪市立大学大学院研究科公衆衛生学講師）
研究協力者：近藤 亨子（大阪市立大学大学院研究）
研究代表者：廣田 良夫（大阪市立大学大学院研究科公衆衛生学教授）

研究要旨

進行肺癌患者の治療の主体は抗がん剤による化学療法であり、多くの患者は免疫抑制状態にあり、感染症の罹患リスクが高い。すべての癌患者に毎年の不活化インフルエンザワクチンの接種が推奨されているが、肺癌患者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性の報告は僅かである。今回、化学療法中の肺癌患者に対するインフルエンザワクチンの免疫原性について検討する。

A. 研究目的

肺癌は最も致死的ながんであり、日本では2012年の統計で全がん死の19%を占め、男性では全がん死の中で最も多く、女性では大腸癌について2番目を占めている。進行肺癌の治療の主体は抗がん剤による化学療法であり、多くの患者は免疫抑制状態にあり感染症の罹患リスクが高い。Centers for Disease Control and Prevention (CDC)は、すべての癌患者に毎年不活化インフルエンザワクチン接種を推奨しているが、肺癌患者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性の報告は僅かである。一般的に化学療法中の患者は免疫が回復してからの2回目の接種を推奨されているが、肺癌患者における2回目の接種の必要性は明らかではない。今回、日本人の肺癌患者に対するインフルエンザワクチンの免疫原性について検討する。

B. 研究方法

対象は、亀田総合病院呼吸器内科で外来加療もしくは入院加療中の20歳以上の患者で、化学療法施行中の進行肺癌患者および対照として慢

性閉塞性肺疾患患者とする。除外基準は、既にインフルエンザワクチンを接種した患者、卵アレルギーのあるものとする。研究期間は、2013年11月～2014年5月で、目標症例数は、化学療法施行中の進行肺癌患者30例、慢性閉塞性肺疾患患者30例である。

使用ワクチンは、インフルエンザHAワクチン(阪大微研社製：フルービックHAシリンジ®)であり、ワクチン株はA/カルフォルニア/7/2009(H1N1)pdm09、A/テキサス/50/2012(H3N2)、B/マサチューセッツ/2/2012で、各株のHA含量(相当値)は、1株当たり15 μ g以上である。接種方法は0.5mlの1回接種とする。

患者情報は亀田メディカルセンターのカルテより収集し、当該シーズンにおける感染症状については別途聴取。副反応調査として接種後48時間以内の全身反応・局所反応に対する情報収集を行う。

抗体測定については、対象者から接種前(S0)、接種後4～6週間後(S1)、4～5月頃(S2)の計3回採血を行う。採取した血清は測定までの期間

-80にて保存する。

解析については、免疫原性の指標として、幾何平均抗体価、抗体応答割合（HI 抗体価 4 倍以上上昇の割合）、抗体保有割合（HI 抗体価 1:40 以上の割合）を算出する。交絡因子の影響を検討するため以下の階層化を行う。年齢（3 分位）、性別、接種前抗体価、基礎疾患（肺癌患者 vs 慢性閉塞性肺疾患）。カテゴリ内における交絡因子の影響を検討するために logistic-regression model により S0/S1、S0/S2 における sero-response rate および sero-protection rate に対するオッズ比（OR）および 95%信頼区間(95%CI)を算出する。また抗体陽転率、すなわち接種前抗体価<1:10、かつ接種後 1:40 または接種前 HI 価 1:10、かつ上昇倍率 4 の割合を算定する。

（倫理面への配慮）

本研究はヘルシンキ宣言（世界医師会）および疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省）を遵守して施行される。実施者は、本試験の実施にあたっては倫理的な配慮を慎重にし、試験内容について十分説明した上で、被験者の同意を得る。研究に参加するか否かは、被験者本人の自由意思より決定され、同意後であっても、被験者本人の意思によりいつでも中止が可能である。参加中止に伴う不利益は受けない。

調査票と検査データは、亀田総合病院呼吸器内科の研究者が責任を持って管理する。個人が特定されるような発表は行わない。データはネットワークに接続したコンピュータには保存しない。研究発表が完了する 2015 年 2 月に個人が特定されるデータを破棄する。市販中のインフルエンザワクチンを接種する研究であり、調査研究に伴う特別な危険性はない。本人に対して説明書にて説明し、本人から書面で同意を得る。

C. 研究結果

平成 26 年 5 月に研究が終了する予定であり、研究結果はその後に発表する予定である。

D. 考察

研究結果が得られた後に、考察を加える予定である。

E. 結論

化学療法中の肺癌患者におけるインフルエンザ HA ワクチンの免疫原性に関する研究は世界的に見ても少なく、この研究の実施により新しい知見が得られる可能性が高い。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakashima K, Misawa M, Narita M, Kobayashi H, Matsunuma R, Asai N, Katsurada N, Makino H, Ohkuni Y, Kaneko N, Aoshima M. A case of small cell lung cancer with recurrence of solitary pancreatic metastasis detected by FDG-PET/CT. Int Canc Conf J 2012;2:107-110

2. 学会発表

- 1) 中島 啓、三沢昌史、高井基央、宗像優、小林玄機、桂田直子、浅井信博、牧野英記、金子教宏、青島正大. 当院における進行非小細胞肺癌に対する bevacizumab 使用症例の検討. 第 53 回肺癌学会総会、2012 年 11 月、岡山.

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