

の10保育所に通う園児1,570人を対象として調査を実施したところ、629人が参加した(参加率40.1%)。4か月に1回、すなわち、2012年5月に加えて、9月、2013年1月、5月、9月、2014年1月、5月に調査を行い、全部で7回の調査によって、ワクチン接種と罹患リスクとの関連性を検討した。なお、2011/12シーズンでは629人、2012/13シーズンでは588人(初回参加者の93.5%)、2013/14シーズンでは572人(初回参加者の90.9%)について、ワクチン接種と罹患リスクの関連性を検討した。インフルエンザ罹患後、あるいは、罹患日直前のワクチン接種は、非接種群に分類した。インフルエンザ・ワクチン接種日については、保護者が母子健康手帳から転記し、インフルエンザ罹患については、保護者が受診して診断を受けた年月日と医療機関名を記載した。ただし、各医療機関への照会が行わなかった。

各シーズンの10月1日を観察開始日とし、インフルエンザ罹患をイベント発生として、コックス比例ハザードモデルによる解析を行い、ハザード比(HR)とその95%信頼区間(95%CI)を計算した。また、有効性effectivenessは $(1 - HR) \times 100$ (%)として計算した。園児全体の解析と年齢区分別の解析とを行った。有意水準は5%とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、札幌医科大学倫理委員会の承認を得て実施した。そして、文書による同意を得た保護者に限って調査を実施した。

C. 研究結果

表1に、2011/12シーズンにおける園児に対するワクチン接種の罹患リスク低下への有効性の評価結果を示した。園児全体では、ワクチン接種のHRは0.71(95%CI 0.52, 0.97)で、罹患リスクは有意に低下していた。2012年4月時点の年齢に基づく年齢区分別解析では、1歳児においてワクチン接種のHRは0.18(95%CI 0.07, 0.47)で、罹患リスクは有意に低下していたが、それ以外の年齢区分では有意ではなかった。

表2に、2011/12シーズンにおける性別、同居家族数、兄弟姉妹数、家庭内喫煙者数という要因を調整した結果を示したが、園児全体ではワクチン接種のHRは0.73(95%CI 0.53, 0.99)で、罹患リスクは有意に低下していた。年齢区分別にみると、1歳児においてワクチン接種のHRは0.17(95%CI 0.06, 0.48)で、罹患リスクは有意に低下していたが、それ以外の年齢

区分では有意ではなかった。この結果に基づいて、園児全体と1歳児におけるインフルエンザ罹患に対する有効性は、園児全体で27%(95%CI 1%, 47%)、1歳児で83%(95%CI 54%, 94%)であった。

表3に、2012/13シーズンにおける園児に対するワクチン接種の罹患リスク低下への有効性の評価結果を示した。園児全体では、ワクチン接種のHRは0.41(95%CI 0.23, 0.73)で、罹患リスクは有意に低下していた。2013年4月時点の年齢に基づく年齢区分別解析では、1歳児においてワクチン接種のHRは0.06(95%CI 0.01, 0.58)で、罹患リスクは有意に低下していたが、それ以外の年齢区分では有意ではなかった。

表4に、2012/13シーズンにおける性別、同居家族数、兄弟姉妹数、家庭内喫煙者数という要因を調整した結果を示したが、園児全体ではワクチン接種のHRは0.40(95%CI 0.22, 0.71)で、罹患リスクは有意に低下していた。年齢区分別にみると、1歳児においてワクチン接種のHRは0.06(95%CI 0.01, 0.73)で、罹患リスクは有意に低下していたが、それ以外の年齢区分では有意ではなかった。この結果に基づいて、園児全体と1歳児におけるインフルエンザ罹患に対する有効性は、園児全体で58%(95%CI 29%, 78%)、1歳児で94%(95%CI 27%, 99%)であった。

表5に、2013/14シーズンにおける園児に対するワクチン接種の罹患リスク低下への有効性の評価結果を示した。園児全体ではワクチン接種のHRは0.75(95%CI 0.52, 1.07)で、罹患リスクは低下していたが有意ではなかった。2014年4月時点の年齢に基づく年齢区分別解析では、2歳児においてワクチン接種のHRは0.13(95%CI 0.03, 0.64)で罹患リスクは有意に低下しており、また、3歳児においてワクチン接種のHRは0.39(95%CI 0.15, 1.01)で罹患リスクは境界有意に低下していた。しかし、それ以外の年齢区分では有意ではなかった。

表6に、2013/14シーズンにおける性別、同居家族数、兄弟姉妹数、家庭内喫煙者数という要因を調整した結果を示したが、園児全体ではワクチン接種のHRは0.74(95%CI 0.52, 1.07)で、罹患リスクは低下していたが有意ではなかった。年齢区分別にみると、2歳児においてワクチン接種のHRは0.14(95%CI 0.03, 0.72)で罹患リスクは有意に低下しており、また、3歳児においてワクチン接種のHRは0.36(95%CI 0.13, 0.99)で罹患リスクは有意に低下していたが、それ以外の年齢区分では有意ではなかった。

この結果に基づいて、2歳児と3歳児におけるインフルエンザ罹患に対する有効性は、2歳児で86% (95%CI 28%, 97%)、2歳児で64% (95%CI 1%, 87%)であった。

D. 考察

調査対象者の初回の参加率は40.2%で高くはなかったが、初回に参加した者の90%以上が最後の調査となった2年後にも継続して参加していた。また、母子健康手帳に記載されたインフルエンザ・ワクチン接種の日付を転記してもらったので、接種歴は正確であると思われる。さらに、罹患者全員にインフルエンザと診断した年月日と医療機関名の記載があり、罹患歴は比較的正確であると考えられる。

しかし、各医療機関への問合せは実施しなかったため、インフルエンザの診断の方法やウイルスの型などは不明であった。また、インフルエンザに罹患したが、医療機関を受診しなかったという小児に関する情報なかったため、そのことによるバイアスが含まれている可能性はある。

E. 結論

2011/12、2012/13、および、2013/14の3シーズンで、流行の型や流行の規模が異なっていたにもかかわらず、園児全体か、いずれかの年齢の園児でワクチン接種の有意な有効性が観察された。特に、1歳から3歳までの園児でワクチン接種の罹患リスクに対する有意な有効性が観察されたが、4歳以上の園児では、3シーズンとも有意な有効性は観察されなかった。

参考文献

- 1) Mori M, Hasegawa J, Showa S, Matsushima A, Ohnishi H, Yoto Y, Tsutsumi H. Effectiveness of influenza vaccine in children in day-care centers of Sapporo. *Pediatr Int* 2014; 56: 53-56.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 森 満, 長谷川準子, 大西浩文, 要藤裕孝, 堤

裕幸. 2011/12シーズン、および、2012/13シーズンにおける保育所に通う小児に対するインフルエンザ・ワクチン接種のインフルエンザ罹患予防における有効性評価. 第18回日本ワクチン学会学術集会 (2014年12月6日～7日、福岡)

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

表1. 2011/12シーズンにおける保育園児に対するインフルエンザワクチン接種のインフルエンザ罹患予防への有効性の評価

年齢区分	接種群				非接種群				性別(全体は年齢・性別)を調整		
	人数	罹患数	人日	罹患率	人数	罹患数	人日	罹患率	ハザード比	95%信頼区間	P値
0歳	3	1	596	16.8	40	4	8,121	4.9	2.23	0.20, 24.60	0.513
1歳	75	8	14,750	5.4	47	17	8,604	19.8	0.18	0.07, 0.47	<0.001
2歳	85	19	16,994	11.2	42	14	8,147	17.2	0.73	0.37, 1.45	0.371
3歳	61	17	11,482	14.8	58	26	9,882	26.3	0.61	0.34, 1.09	0.096
4歳	53	15	10,240	14.6	53	16	9,984	16.0	0.80	0.38, 1.70	0.565
5,6歳	47	12	8,929	13.4	65	14	12,741	11.0	1.23	0.57, 2.67	0.602
全体	324	72	62,991	11.4	305	91	57,479	15.8	0.71	0.52, 0.97	0.031

1万人日当たり罹患率=(罹患数/人日)×10,000

表2. 交絡要因を調整した2011/12シーズンにおける保育園児に対するインフルエンザワクチン接種のインフルエンザ罹患予防への有効性の評価

年齢区分	性別のほか4項目を調整の場合		
	ハザード比	95%信頼区間	P値
0歳	2.54	0.22, 28.83	0.453
1歳	0.17	0.06, 0.46	<0.001
2歳	0.65	0.31, 1.34	0.241
3歳	0.72	0.39, 1.34	0.304
4歳	0.68	0.32, 1.44	0.308
5,6歳	1.33	0.60, 2.93	0.480
全体	0.73	0.53, 0.99	0.048
年齢	1.07	0.97, 1.18	0.208
性別	1.33	0.97, 1.81	0.075
同居家族数	1.02	0.77, 1.34	0.904
兄弟姉妹数	1.15	0.82, 1.61	0.431
家庭内喫煙者数	0.83	0.65, 1.05	0.112

表3. 2012/13シーズンにおける保育園児に対するインフルエンザワクチン接種のインフルエンザ罹患予防への有効性の評価

年齢区分	接種群				非接種群				性別(全体は年齢・性別)調整の場合		
	人数	罹患数	人日	罹患率	人数	罹患数	人日	罹患率	ハザード比	95%信頼区間	P値
1歳	29	1	6,027	1.7	12	4	2,105	19.0	0.06	0.01, 0.58	0.015
2歳	85	8	17,370	4.6	25	3	5,082	5.9	0.82	0.22, 3.08	0.764
3歳	88	7	18,161	3.9	35	5	7,020	7.1	0.53	0.17, 1.68	0.283
4歳	79	4	16,377	2.4	32	3	6,494	4.6	0.56	0.12, 2.52	0.449
5歳	55	2	11,477	1.7	43	4	8,647	4.6	0.35	0.06, 1.91	0.225
6,7歳	56	1	11,806	0.8	49	5	9,862	5.1	0.16	0.02, 1.40	0.098
全体	392	23	81,218	2.8	196	24	39,210	6.1	0.41	0.23, 0.73	0.032

1万人日当たり罹患率=(罹患数/人日)×10,000

表4. 交絡要因を調整した2012/13シーズンにおける保育園児に対するインフルエンザワクチン接種のインフルエンザ罹患予防への有効性の評価

年齢区分	性別のほか4項目を調整の場合		
	ハザード比	95%信頼区間	P値
1歳	0.06	0.01, 0.73	0.027
2歳	0.80	0.20, 3.15	0.747
3歳	0.52	0.15, 1.78	0.298
4歳	0.72	0.13, 4.00	0.704
5歳	0.36	0.07, 2.01	0.245
6,7歳	0.16	0.02, 1.37	0.094
全体	0.40	0.22, 0.71	0.002
年齢	0.79	0.65, 0.95	0.014
性別	0.70	0.39, 1.25	0.233
同居家族数	1.54	1.02, 2.32	0.040
兄弟姉妹数	0.75	0.45, 1.27	0.285
家庭内喫煙者数	0.80	0.52, 1.24	0.319

表5. 2013/14シーズンにおける保育園児に対するインフルエンザワクチン接種のインフルエンザ罹患予防への有効性の評価

年齢区分	接種群				非接種群				性別(全体は性別・年齢)を調整		
	人数	罹患数	人日	罹患率	人数	罹患数	人日	罹患率	ハザード比	95%信頼区間	P値
2歳	26	2	5,379	3.9	16	7	2,828	24.8	0.13	0.03, 0.64	0.012
3歳	77	9	15,736	5.7	29	8	5,509	14.5	0.39	0.15, 1.01	0.052
4歳	82	14	16,364	8.6	38	7	7,415	9.4	0.89	0.36, 2.20	0.795
5歳	71	16	14,047	11.4	39	6	7,769	7.7	1.52	0.59, 3.90	0.382
6歳	50	13	9,671	13.4	40	13	7,396	17.6	0.74	0.31, 1.60	0.440
7,8歳	55	16	10,612	15.1	49	13	9,458	13.7	1.10	0.53, 2.29	0.796
全体	361	70	71,809	9.7	211	54	40,372	13.4	0.75	0.52, 1.07	0.111

1万人日当たりの罹患率=(罹患数/人日)×10,000

表6. 交絡要因を調整した2013/14シーズンにおける保育園児に対するインフルエンザワクチン接種のインフルエンザ罹患予防への有効性の評価

年齢区分	ハザード比	95%信頼区間	P値
2歳	0.14	0.03, 0.72	0.019
3歳	0.36	0.13, 0.99	0.048
4歳	1.08	0.40, 2.90	0.874
5歳	1.43	0.52, 3.95	0.491
6歳	0.71	0.33, 1.54	0.382
7,8歳	1.06	0.48, 2.16	0.881
全体	0.74	0.52, 1.07	0.108
年齢	1.12	0.99, 1.26	0.053
性別	0.91	0.64, 1.30	0.615
同居家族数	1.47	1.12, 1.94	0.006
同胞数	0.74	0.53, 1.03	0.007
家庭内喫煙者数	0.92	0.71, 1.21	0.555

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
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)
分担研究報告書

健康成人における三価不活化インフルエンザワクチン接種歴と
免疫原性との関連性についての探索的研究

研究分担者	入江 伸	医療法人相生会
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
研究協力者	白源 正成	医療法人相生会博多クリニック
研究協力者	麦谷 歩	医療法人相生会墨田病院
研究協力者	江藤 隆	医療法人相生会博多クリニック
研究協力者	井上 恵	医療法人相生会博多クリニック
研究協力者	神代 弘子	医療法人相生会博多クリニック
研究協力者	三浦 由子	医療法人相生会杉岡記念病院臨床研究センター
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
研究協力者	真部 順子	医療法人相生会杉岡記念病院臨床研究センター
研究協力者	石橋 元規	医療法人相生会ピーエスクリニック
研究協力者	伊藤 一弥	医療法人相生会墨田病院
研究分担者	福島 若葉	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
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	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	五味 康行	一般財団法人阪大微生物病研究会観音寺研究所瀬戸センター
共同研究者	吉井 洋紀	一般財団法人阪大微生物病研究会観音寺研究所瀬戸センター
研究代表者	廣田 良夫	医療法人相生会臨床疫学研究センター

研究要旨

米国予防接種諮問委員会は、すべての国民に対して毎年のワクチン接種を勧告している。しかしながら、三価不活化インフルエンザワクチン (IIV3) の毎年接種が健康成人の免疫応答に与える影響は十分明らかにはされていない。また、本邦には依然として IIV3 接種の効果を疑問視する風潮がある。適切にデザインされた臨床研究に基づいたエヴィデンスを国民に提供していくことが必要であると考えられる。医療法人相生会では職員に対して毎年 IIV3 接種を実施しており、同集団を継続的に観察することによって、毎年接種の免疫応答への影響についての所見が得られると考える。そこで2014/15、2015/16および2016/17の3シーズンに、IIV3 接種者を対象として接種前後の抗体価を測定することとした。研究計画と初年度の進捗について報告する。

A. 研究目的

2014/15、2015/16、2016/17シーズンに、医療法人相生会医療施設で IIV3 接種を受け、本研究への同意を得られた職員を対象として、IIV3 接種前後の抗体価を評価し、接種歴と免疫原性との関連を中心に検討する。併せて、副反応や臨床的有効性との関連も検討する。

B. 研究方法

対象

2014/15、2015/16、2016/17シーズンに医療法人相生会 墨田病院、博多クリニックあるいはピーエスクリニックで IIV3 接種を受け、本研究への参加に同意した医療法人相生会職員を対象とする。対象者数は、東京地区 50 例、福岡地区 50 例を目標とする。

ワクチン接種

医療法人相生会が、IIV3接種を希望する職員を対象として実施する。しがたって、本研究による介入は行わない。本研究が調査対象者に与える負担は、採血ならびに調査票への記入である。

抗体価測定

接種前、接種4週後、流行後(流行状況から判断)の計3回の血清を採取し、赤血球凝集抑制(Hemagglutination inhibition, HI)抗体価を、一般財団法人 阪大微生物病研究会 観音寺研究所瀬戸センターにて測定する。

免疫原性評価尺度

免疫原性の評価尺度として、幾何平均抗体価、平均上昇倍数、Seroreponse proportion (接種後HI抗体価が4倍以上上昇したものの割合)、Seroprotection proportion (HI抗体価1:40以上に達したものの割合)を算出する。

ベースライン調査

年齢、性別、IIV3接種歴、既往歴、家族数などについて、予診票および自記式質問票により調査する。

副反応調査

接種後48時間の副反応について自記式質問票を用いて調査する。

発病調査

流行期間中の発熱、鼻汁・鼻閉、咽頭痛、咳、痰、医療機関受診、迅速診断結果、入院などについて、自記式質問票により調査する。

統計解析

IIV3接種歴と免疫原性との関連を中心に検討する。解析には多変量ロジスティックモデルを用いて、他の因子の影響を考慮する。

(倫理面への配慮)

本研究は博多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

参加者特性

2014/15シーズンには、156例(東京80例、福岡地区76例)が本研究に参加した。脱落を考慮して目標例数の50例よりも多く登録した。

表. 参加者年齢分布

	全体 n (%)	福岡 n (%)	東京 n (%)
総例数	156	80	76
性別			
男性	56 (36)	29 (36)	27 (36)
女性	100 (64)	51 (64)	49 (64)
年齢			
20代	23 (15)	14 (18)	9 (12)
30代	60 (38)	22 (28)	38 (50)
40代	49 (31)	28 (35)	21 (28)
50代	21 (13)	13 (16)	8 (11)
60代	3 (2)	3 (4)	0 (0)

D. 考察

本研究を実施する医療法人相生会では職員に対して毎年IIV3接種を実施しており、同集団を継続的に観察することによって、毎年接種の免疫応答への影響についての所見が得られると考える。なお、自然感染の影響については、流行後と翌シーズンの接種前抗体価ならびにシーズン中の発病調査によって検討したい。対象集団の特性として、主に健常人を対象とした臨床試験実施施設であることから、患者を診療の対象とする医療施設に比べると抗原曝露の機会は少ないかもしれない(ただし、3施設中1施設は外来診療部門を併設)。参加者の感染症ならびに予防接種に対する知識は一般地域住民よりも高いと考えられる。また、インフルエンザ罹患が確認された場合は、原則として出勤を控えることが勧奨されている。このような対象の特性は、一般地域住民や医療施設職員を対象とする研究とは異なる知見をもたらすかもしれない。

E. 結論

今後、2014/15、2015/16、2016/17シーズンにわたり調査を継続する。毎年接種の免疫応答への影響について、逐次調査結果を報告していく計画である。

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

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
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)
分担研究報告書

糖尿病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	井手悠一郎	聖マリア学院大学看護学部講師
研究協力者	中尾 友美	聖マリア学院大学看護学部准教授
研究協力者	中村 和代	聖マリア学院大学看護学部教授
研究協力者	堤 千代	聖マリア学院大学看護学部准教授
研究協力者	佐藤 雄一	聖マリア病院糖尿病内科診療部長
研究協力者	布井 清秀	聖マリア病院副院長
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	松浦 健太	一般財団法人化学及血清療法研究所ワクチン事業部門第2製造部1課課長
共同研究者	中山 晃輔	聖マリア学院大学大学院看護学研究科大学院生

研究要旨

福岡県の中核病院1施設に定期通院中の糖尿病患者を対象とした、季節性インフルエンザワクチンの免疫原性の研究に着手した(2014/15シーズン、前向き cohort study)。ワクチンを接種した対象は55人(病型:I型19%(n=10)、年齢:中央値65.5歳、範囲38-81、性別:男性46%(n=25)、BMI:中央値23.4kg/m²、範囲16.9-31.6)であった。

今後の方針としては、接種直前、接種4週後、シーズン終了後の採血より得られた血清をもとにそれぞれのHI(赤血球凝集抑制)抗体価を測定する。この結果をもとに糖尿病患者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性について評価し、同時に多変量ロジスティック解析を行い、抗体反応に係わる因子について検討する。またインフルエンザ様疾患発病防止効果、副反応についても併せて検討する。

A. 研究目的

糖尿病患者においてはその免疫機能が低下することが予想され、インフルエンザへの罹患およびその合併症による死亡に対してもハイリスクであると考えられている¹⁻³⁾。米国予防接種委員会(ACIP)の勧告によると、糖尿病患者はハイリスク集団に指定されており、インフルエンザワクチンの接種が推奨されている⁴⁾。しかしその一方で、糖尿病患者における免疫原性に関するエビデンスの蓄積は十分でなく、糖尿病患者における免疫原性について調べられた論文は限られている⁵⁻⁸⁾。したがって糖尿病患者において、どの因子が特に免疫反応に対して影響を持つか十分に解明されておらず、医療の現場においても糖尿病患者に対する根拠に基づいた指導を行うことができていないのが現状である。

糖尿病患者の感染予防のために行われるインフルエンザワクチン接種(診療)に平行して、今回研究で

は接種直前、接種4週後、シーズン終了後に採血を行い、得られた血清をもとにそれぞれのHI(赤血球凝集抑制)抗体価を測定する。この結果から糖尿病患者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性について評価し、同時に多変量ロジスティック解析を行い、抗体反応に係わる因子について検討する。またインフルエンザ様疾患発病防止効果、副反応についても併せて検討する。

B. 研究方法

1. 研究対象

平成26年10月時点で福岡県の中核病院1施設に定期通院中の糖尿病患者を対象とする。年齢は15歳以上とし、上限については特に規定しない。除外基準は以下のように設定する。文書による説明を行い、同意が得られた者を研究対象者とする。

*除外基準

- ①文書による説明を理解し、同意が得られない患者。
- ②接種当日、38℃以上の発熱を認めるもの（後日接種は可能）。
- ③インフルエンザワクチンの接種液の成分によってアナフィラキシーショックやアレルギーを呈したことがあるもの。
- ④鶏卵、鶏肉、その他の鶏由来物質に対してアレルギーを呈する可能性のあるもの。

2. ワクチン接種、採血、抗体価測定

糖尿病内科の診療において、平成26年度用に製造された同Lotのインフルエンザワクチン(インフルエンザHAワクチン"化血研") 0.5 mLをアルコール消毒した上腕伸側に接種した。採血は接種直前、接種4週間後およびシーズン終了後の3回実施し、これらの採血は患者受診時の採血にあわせて行う。得られた血液は遠心分離にかけ血清を採取し、調査対象病院の中央臨床検査室にて-80℃で保管する。採血対象患者の同定は、次回受診案内に印をつけることにより行う。インフルエンザシーズン終了後(3月)の採血が終了したら、一括してワクチン製造会社(化血研)に血清を送付し、HI法により抗体価を測定する。これはWHOにより指示される手法に従って実施する⁹⁾。

3. 評価項目

○HI抗体価

インフルエンザワクチン接種前、4週間後、シーズン終了後に採取した血清のHI抗体価を測定する。

○免疫原性に係わる因子

インフルエンザワクチンの免疫原性に関連する因子について検討を行う。これに関連して糖尿病の病型、合併症の有無、治療情報等の患者の臨床情報を収集した。

○副反応調査

インフルエンザワクチン接種による24時間以内の眼呼吸器症候群症状、48時間以内の全身反応、接種部位の局所反応副反応の出現頻度について調査した。これについては自記式質問票を用いて行った。

○予防行動による発病防止効果

インフルエンザへの感染予防行動による発病予防効果についての検討を行う。対象者のインフルエンザ感染への予防行動及び発病状況について自記式質問票により調査した。インフルエンザおよびインフ

ルエンザ様疾患の診断基準は以下のように設定する。

- ①37.5℃以上の急激な発熱
- ②インフルエンザ様症状(悪寒、筋肉痛、関節痛、全身倦怠感、食欲不振)または上気道炎症(鼻汁、咳嗽、咽頭痛)、または消化器症状(嘔気、嘔吐、下痢)が出現している。
- ③38℃以上の急激な発熱
- ④肺炎等ほかの感染症が否定できる

①+②+④または③+④でインフルエンザと診断する。
迅速診断キットで陽性者は、インフルエンザ罹患患者とする。
①+②または④の場合はインフルエンザ様疾患とする。

4. 統計的手法

統計解析においては血清の希釈倍率の逆数を抗体価として用いる。免疫原性の解析では幾何平均抗体価、平均上昇倍数、抗体応答割合、抗体保有割合、抗体陽転割合を計算する。これらの変数間比較にはWilcoxon signed rank testやWilcoxon rank sum test、Kruskal-Wallis検定、 χ^2 検定、Mantel-extension法を用いる。その後、抗体応答割合および抗体保有割合を結果指標として各特性のオッズ比、95%信頼区間をロジスティック回帰分析により計算する。併せて交絡因子の調整のためにも多変量解析も実施する。予防行動の効果の解析においてはインフルエンザ様疾患発生を結果指標とし、予防行動ごとのオッズ比、95%信頼区間を、多変量ロジスティック解析を用いて計算する。以上全ての統計解析はSAS 9.4 (SAS Institute、USA)を用いて行う。

(倫理面への配慮)

倫理面への配慮として、本研究対象の糖尿病患者に対して口頭および文書による説明を行い、全ての参加者よりインフォームド・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する。本研究は聖マリア学院大学(H26-009)及び研究実施病院(研14-0801)の研究倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果(進捗状況)

1. 対象集団の特性

2014年10月より福岡県の地域中核病院に通院中の糖尿病患者55人に対してインフルエンザワクチンを1回接種した。対象集団の特性として、I型糖尿病患者が19%、年齢が中央値65.5歳(範囲:38-81)、男性が46%(n=25)、BMIが中央値は23.4kg/m²(範囲:16.9-31.6)であった。

参考文献

- 1) Use of Influenza and Pneumococcal Vaccines in People With Diabetes, Smith S. et al, DIABETES CARE, 2000, 23, 95-108
- 2) The Impact of Influenza Epidemics on Hospitalizations, Simonsen L. et al, J Infect Dis, 2000, 181, 831-837
- 3) Increased Risk of Common Infections in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus, Muller L. et al, Clin Infect Dis, 2005, 41, 281-288
- 4) Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), MMWR Recomm Rep, 1997, 46, 1 - 25
- 5) Effect of abatacept on immunogenicity of vaccines in individuals with type 1 diabetes, A. Weinberg et al, Vaccine, 2013, 31, 4791-4794
- 6) Immune response of single dose vaccination against 2009 pandemic influenza A(H1N1) in the Taiwanese elderly, TM Kao, Vaccine, 2010, 28, 6159-6163
- 7) Long-lasting immunogenicity of a virosomal vaccine in older children and young adults with type I diabetes mellitus, GV Zuccotti, Vaccine, 2009, 27, 5357-5362
- 8) Immunogenicity of influenza A(H1N1)pdm09 vaccine in patients with diabetes mellitus: With special reference to age, body mass index, and HbA1c, Egawa Y, Ofuji S, Fukushima W. et al, Human Vaccines & Immunotherapeutics, Hum Vaccin Immunother, 2014, 10(5):1187-94
- 9) Organization WH. World Health Organization manual on animal influenza diagnosis and

surveillance, Global Influenza Programme Geneva: WHO, 2002

D. 健康危険情報

なし

E. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

F. 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

小児におけるリツキシマブのインフルエンザワクチンへの 長期的影響に関する研究

研究協力者 田中 征治 久留米大学医学部小児科助教
研究協力者 大津 寧 久留米大学医学部小児科講師
研究協力者 津村 直幹 久留米大学医学部小児科講師

研究要旨

インフルエンザウイルスによる罹患やワクチン接種により獲得した抗体を維持する過程において、メモリー B 細胞数がどの程度関与するか不明である。2014/15 シーズンに久留米大学医療センターでインフルエンザワクチンを接種した健常者群 30 人、メモリー B 細胞を除去する薬剤(リツキシマブ)を使用したネフローゼ症候群 30 人、メモリー B 細胞は除去しない他の免疫抑制剤を使用したネフローゼ症候群 30 人の 3 群を対象にインフルエンザワクチンの抗体価(HI) 推移と B 細胞数(CD19・CD20 陽性)、メモリー B 細胞数(CD27・38 陽性) の関係を前向きにコホート研究で調査する。現在ワクチン接種後の抗体採取を行っている。

メモリー B 細胞を除去することで記憶免疫細胞がリセットされ、ワクチン抗体保有が長期的に低下することが予測される。また健常者で抗体保有率の高い者はメモリー B 細胞が高いことが予測され、この 2 つの仮定を B 細胞数と抗体価推移の関係や罹患状況などから明らかにする。この研究はリツキシマブ使用患者のワクチン接種の適正化を判断するだけでなく、効率的なワクチン接種回数の検討につながる研究となる。

A. 研究目的

インフルエンザワクチン接種による次年度接種前の保有抗体価は個人により様々であり、欧米では前年度ワクチンを接種していれば次年度の接種回数を減少させ得る報告もある。ワクチン抗体価の保有にはメモリー B 細胞が関与するが、どの程度影響するか不明である。リツキシマブによりメモリー B 細胞を一旦除去した患者のワクチン抗体の変化、健常者の B 細胞数とインフルエンザワクチン抗体価の推移から、個人の B 細胞数が抗体保有に及ぼす影響に関して明らかにする。

B. 研究方法

i) 対象者

久留米大学医療センターで平成 25・26 年度シーズンにインフルエンザワクチンを接種した 0 才から 18 才。

①健常者群 30 人

②リツキシマブを使用するネフローゼ症候群患者 30

人、

③他の免疫抑制剤を使用するネフローゼ症候群患者 30 人、

ただし本人と代諾者から同意が得られ、代諾者から文章による同意を得られている者。

ii) 検査項目

- ・インフルエンザ抗体 HI: ワクチン投与前、1 か月後、6 か月後、12 か月後
 - ・B 細胞数(CD19・20・27・38)
 - ・IgG
 - ・ステロイド又は免疫抑制剤の使用量
 - ・年齢・性別
 - ・インフルエンザ罹患による受診の有無と家族の罹患
 - ・ネフローゼの再発の有無
 - ・合併症の有無
- ステロイド 2 mg/kg/d 連日の服用中、ネフローゼ再発中から寛解 1 週間までは抗体価が不安定であるため採血は控える。

(倫理面への配慮)

対象者には全員に平等に研究の趣旨を伝えた。研究に関する内容および研究参加同意書による説明を行い、研究に参加しなくても不利益を被ることのないことを伝えた。個人データはIDで作成され、連結可能な連結表を作成し個人情報の保護を行った。研究成果の公表は個人が特定できないようにして学会や学術誌に掲載することに同意を得た。なお本研究は久留米大学倫理委員会の承認を受けた研究の一部となる。

C. 研究結果

平成26年10月より研究は開始され、平成27年2月時点で進行中であり現在インフルエンザワクチン投与前、1か月後の採血は終了している。健常者34人、他の免疫抑制剤使用ネフローゼ群20人、リツキシマブ使用ネフローゼ群15人。H27年5月頃のワクチン投与6か月目の採血終了後にHI抗体価の測定を行い解析し関連を明らかにする。

D. 考察

インフルエンザワクチンの有効性に関してはワクチン抗体価だけでなくT細胞やB細胞の機能的問題も関与すると考えられる。1回の接種で抗体価が保持できる人のB細胞数が多いことが明らかになれば効率の良いワクチン接種が可能になる。またリツキシマブ群でB細胞を一旦消失させた後のインフルエンザ抗体価がワクチン接種前と接種1年後に比べ低下することが予測されるが、どの程度低下するかを明らかにする。

E. 結論

小児におけるリツキシマブのワクチンへの長期的影響を検討するためH26-27シーズンに前向きコホート研究を実施している。現在リツキシマブ使用群が少ないため期間を延期し対象患者を増加させる必要がある。一方、健常者とリツキシマブ非使用者の群のデータからB細胞数とインフルエンザワクチン抗体価の関係についての解析を始める。

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. 特許所得

なし

2. 実用新案登録

なし

当該研究に係る資金源、起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり抗体検査は久留米大学医療センター小児科研究費を用いて行う。

3. その他

なし

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
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)
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

研究協力者	中島 啓	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
研究分担者	鈴木 幹三	名古屋市立大学看護学部
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	近藤 亨子	大阪市立大学大学院医学研究科
研究代表者	廣田 良夫	医療法人相生会臨床疫学研究センター
共同研究者	青木 秀訓	財団法人阪大微生物研究会サーベイランスセンター
共同研究者	三沢 昌史	亀田総合病院呼吸器内科
共同研究者	桂田 直子	亀田総合病院呼吸器内科
共同研究者	桂田 雅大	亀田総合病院呼吸器内科
共同研究者	高井 基央	亀田総合病院呼吸器内科
共同研究者	渡邊 純子	亀田総合病院呼吸器内科
共同研究者	大槻 歩	亀田総合病院呼吸器内科

研究要旨

米国では、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した(2013/14 シーズン、前向き cohort study)。

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とした。また、比較対照として、慢性閉塞性肺疾患患者(COPD)を選定した。対象者に、3価インフルエンザHAワクチン(阪大微研会:フルービックHAシリンジ®)を1回接種し、接種前(S0)、接種後4~6週間後(S1)、4月(S2)のHI抗体価を測定した。免疫原性の指標として、幾何平均抗体価(geometric mean antibody titer: GMT)、平均上昇倍数(mean fold rise: MFR)、抗体保有割合(seroprotection rate: sP)(HI抗体価1:40以上の割合)、抗体応答割合(seroresponse rate: sR)(HI抗体価4倍以上上昇の割合)を算出した。交絡因子の影響を検討するため、以下の層化解析を行った: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)。また、ロジスティック回帰分析により接種後4~6週間後(S1)のsP、sRに対するオッズ比(OR)および95%信頼区間(95% CI)を算出した。

2013年11月から2013年12月にかけて、52例の患者(肺癌25例、COPD27例)を登録した。このうち、接種後4~6週間後の抗体測定が得られた51例(肺癌25例、COPD26例)を解析対象とした。対象者の平均年齢は69.4歳、男性41例、女性10例であった。A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)pdm09、A/テキサス/50/2012(H3N2)、B/マサチューセッツ/2/2012のいずれにおいても、対象者全体においてGMTはS1で防御レベル($\geq 1:40$)に達した。また、COPD患者と比較した肺癌患者のsPとsRは、有意差を認めなかった。

化学療法中の肺癌患者はCOPD患者と比較してインフルエンザワクチンの免疫原性の差は認めないと考えられた。

A. 研究目的

肺癌は最も致死的ながんであり、日本では2013年の統計で全がん死の20%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るため、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の不活化インフルエンザワクチン接種を推奨しているが¹⁾、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²⁾。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した。

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とした。また、比較対照として、慢性閉塞性肺疾患患者を選定した。除外基準は、1.既にインフルエンザワクチンを接種した患者、2.卵アレルギーのあるもの、とした。研究期間は、2013年11月～2014年5月とした。肺癌患者は、インフルエンザワクチン接種の2週間前から4週間後に殺細胞性抗がん剤を投与した症例を対象とした。

使用ワクチンは、3 価インフルエンザHA ワクチン(2013/2014 シーズン)(阪大微研会:フルービックHA シリンジ[®])であり、ワクチン株はA/カリフォルニア/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回皮下接種とした。

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インフルエンザ様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った。

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月(S2)の計3回採血を行った。採取した血清は測定までの期間、-80 $^{\circ}$ Cにて保存した。

解析については、免疫原性の指標として、幾何平均抗体価、平均上昇倍数(mean fold rise: MFR)、抗体保有割合(seroprotection rate: sP)(HI抗体価1:40以上の割合)、抗体応答割合(seroresponse rate: sR)(HI抗体価4倍以上上昇の割合)を算出した。なお、

HI抗体価が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。交絡因子の影響を検討するために以下の層化解析を行った: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)。また、ロジスティック回帰分析によりS1のsP、sRに対するオッズ比(OR)および95%信頼区間(95% CI)を算出した。全ての統計解析にはR version 3.0.2(R foundation for Statistical Computing; <http://www.r-project.org>)を使用した。

(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た。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、被験者の同意を得た。

解析の際には、個人式別情報を削除した情報を使用し、調査票の記入内容の秘密が守られるように特に配慮した。本研究は亀田総合病院(平成24年11月)の倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1. 対象選択

Figure 1に対象選択のフローチャートを示した。2013年11月から2013年12月にかけて肺癌患者25例、COPD患者27例を登録した。このうち、肺癌患者25例、COPD患者26例に対して接種後4～6週間後の抗体測定を行った。また、肺癌患者16例、COPD患者26例に対して4月の抗体測定を行った。研究期間中にインフルエンザの確定診断に至った症例やインフルエンザ様症状を呈した症例は認めなかった。副反応としては1例に軽度の皮疹を認めた以外に、有害事象は認めなかった。

2. 対象集団の特性

接種後4～6週間後の抗体測定を行った51例(肺癌患者25例、COPD患者26例)の特性をTable1に示した。平均年齢は69.4歳(範囲56-90)で、男性は41例(80.4%)であった。また肺癌患者の平均年齢は70.0歳、COPD患者の平均年齢は70.4歳であり(p=0.157)、肺癌患者は男性18例(72%)、COPD患者は男性23例(88.5%)であった(p=0.173)。肺癌患者の組織型は腺癌が最も多く(40.0%)、使用抗がん剤は、プラチナダブルットが15例(60%)で、単剤が10例(40%)であった。一方、比較対照としたCOPD

患者の病期は GOLD stage2 が最も多かった (42.3%)。

3. A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)pdm09 における免疫原性

Table2 に GMT、MFR、sP、sR を示す。対象者全体において GMT は 17 (S0) ⇒ 114 (S1) に増加し、MFR は 6.8 であった。免疫原性の指標 (GMT、MFR、sP、sR) は、高齢者で低い傾向にあった。また、接種前抗体価が高い群では、MFR が有意に低く ($p < 0.001$)、sR が有意に低かった ($p < 0.001$)。肺癌患者における sP、sR は、それぞれ 84%、72% であった。

Table3 に S1 の sP、sR に対する各要因の OR を示す。単変量解析では、年齢、性別、呼吸器疾患の別 (COPD、肺癌) において有意差を認めなかったが、接種前抗体価 $\geq 1:40$ において sR に対する OR が有意に低かった ($p < 0.001$)。また、多変量解析では、高齢者 (66-72、 ≥ 72) と接種前抗体価 $\geq 1:40$ において sR に対する OR が有意に低かった。しかし、COPD 患者と比べて、肺癌患者の sP ($p=0.261$) と sR ($p=0.959$) は有意差を認めなかった。

4. A/テキサス/50/2012(H3N2) における免疫原性

Table4 に GMT、MFR、sP、sR を示す。対象者全体において GMT は 27 (S0) ⇒ 140 (S1) に増加し、MFR は 5.2 であった。免疫原性の指標 (GMT、MFR、sP、sR) は、高齢者で低い傾向にあった。また、接種前抗体価が高い群では、MFR が有意に低く ($p < 0.001$)、sR は低いが ($p < 0.001$)、sP が高かった ($p=0.006$)。肺癌患者における sP、sR は、それぞれ 84%、64% であった。

Table5 に S1 の sP、sR に対する各要因の OR を示す。単変量解析では、年齢、性別、呼吸器疾患の別において有意差を認めなかったが、接種前抗体価 $\geq 1:10$ においては sP に対する OR が有意に高かった ($p=0.006$)。また、多変量解析では、接種前抗体価 $\geq 1:10$ において sP に対する OR が有意に高く ($p=0.037$)、sR に対する OR が有意に低かった ($p=0.043$)。しかし、COPD 患者と比べて肺癌患者における sP ($p=0.371$) と sR ($p=0.869$) は有意差を認めなかった。

5. B/マサチューセッツ/2/2012 における免疫原性

Table6 に GMT、MFR、sP、sR を示す。対象者全体において GMT は 17 (S0) ⇒ 71 (S1) に増加し、MFR は 4.2 であった。免疫原性の指標 (GMT、MFR、sP、sR) は、高齢者で低い傾向にあった。また、接種前抗

体価が高い群では、MFR が有意に低く、sR は低いが ($p < 0.001$)、sP が高かった ($p=0.013$)。肺癌患者における sP、sR は、それぞれ 65.4%、57.7% であった。

Table7 に S1 の sP、sR に対する各要因の OR を示す。単変量解析では、年齢、性別において有意な OR の低下は認めなかったが、接種前抗体価 $\geq 1:10$ においては sP に対する OR が有意に高く ($p=0.012$)、sR に対する OR が有意に低かった ($p=0.010$)。また、COPD と比べて肺癌患者では、sP に対する OR が有意に低かった ($p=0.039$)。多変量解析では、接種前抗体価 $\geq 1:10$ における sP の OR は有意に高く ($p=0.007$)、sR に対する OR は有意に低かった ($p=0.021$)。また、他要因で調整すると、肺癌患者における sP の OR は低い傾向にあったが、有意な差には至らなかった ($p=0.134$)

D. 考察

本研究により、肺癌患者と COPD 患者においてインフルエンザワクチン接種は 1 回で十分な免疫原性が得られることが示され、欧州医薬品審査庁 (EMA) と米国食品医薬品庁 (FDA) の国際基準を満たしていた³⁻⁵)。化学療法中の肺癌患者と COPD 患者で、GMT、MFR の差は認めなかった。そして、COPD と比べて肺癌患者における sP、sR は、有意な OR 低下を認めなかった。

癌患者における不活化インフルエンザワクチン 1 回接種による抗体陽転率は、血液悪性腫瘍で 27%、肺癌患者で 78% と報告されている^{2,6})。また 2012 年のメタ解析では、癌患者の抗体陽転率と抗体応答率は、免疫正常者のおよそ 1/3 であることが報告された⁷)。ただし、抗体応答は、使用される抗がん剤の intensity や、化学療法の種類、抗がん剤投与サイクルにおけるワクチン接種のタイミングに影響される^{2,8})。

一般的には癌患者が化学療法中に不活化ワクチンを接種した場合は、十分な免疫原性が得られないと考え、抗がん剤終了後にワクチンの再接種が推奨されている⁹)。しかし、肺癌患者における先行研究では、インフルエンザワクチンは 78% の抗体保有率を示したと報告されており²)、本研究でも肺癌患者において、3 つのワクチン株で 65.4% から 84% の抗体保有率を認めていた。よって、本研究結果からは、化学療法中の肺癌患者においては、通常通りインフルエンザワクチン 1 回接種が推奨されると考えられた。ただし、B/マサチューセッツ/2/2012 においては、多変量解析において COPD を基準とした肺癌患者における sP に対す

るORは低い傾向にあり(p=0.134)、ワクチン株によって免疫原性は異なる可能性が示唆された。

接種前抗体価におけるMFRとsRの逆行する相関関係は、ネガティブフィードバックといわれ、過去の研究でも明確に報告されている¹⁰⁾。これは年齢、性別、基礎疾患とは独立した影響を示した。また、COPD患者と肺癌患者においてインフルエンザワクチン接種による重篤な有害事象は認めなかった。

本研究の限界は、単施設の研究で症例数が少ないことであり、今後は多施設共同研究により症例数を増やした研究が望まれる。

E. 結論

化学療法中の肺癌患者はCOPD患者と比較してインフルエンザワクチンの免疫原性の差は認めないと考えられた。

参考文献

- 1) Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 309-18.
- 2) Anderson H, Petrie K, Berrisford C, et al. Seroconversion after influenza vaccination in patients with lung cancer. *Br J Cancer* 1999; 80: 219-20.
- 3) Products. ECfPM. Note for Guidance on Harmonisation of Requirements for Influenza Vaccines (CPMP/BWP/214/96). London: European Agency for the Evaluation of Medical Products, 1997. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003945.pdf Accessed February 23, 2015.
- 4) Research CfBEa. Guidance for Industry: Clinical Data Needed to Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccines. Food and Drug Administration, 2007. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm074794.htm> Accessed February 23, 2015.
- 5) Research. CfBEa. Guidance for Industry: Clinical Data Needed to Support the Licensure of Pandemic Influenza Vaccines. Food and Drug Administration, 2007. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm074786.htm> Accessed February 23, 2015.
- 6) Ide Y, Imamura Y, Ohfuji S, et al. Immunogenicity of a monovalent influenza A(H1N1)pdm09 vaccine in patients with hematological malignancies. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10: 2387-94.
- 7) Beck CR, McKenzie BC, Hashim AB, et al. Influenza vaccination for immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis by etiology. *J Infect Dis* 2012; 206: 1250-9.
- 8) 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: 6769-71.
- 9) National Center for I, Respiratory D. General recommendations on immunization --- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011; 60: 1-64.
- 10) Hobson D, Baker FA, Curry RL. Effect of influenza vaccines in stimulating antibody in volunteers with prior immunity. *Lancet* 1973; 2: 155-6.

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) 中島 啓、青島正大、大藤さとこ、近藤亨子、鈴木幹三、青木秀訓、廣田良夫：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検討。第18回日本ワクチン学会学術集会(2014年12月6日～7日、福岡)

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 1: Flowchart of study patients.

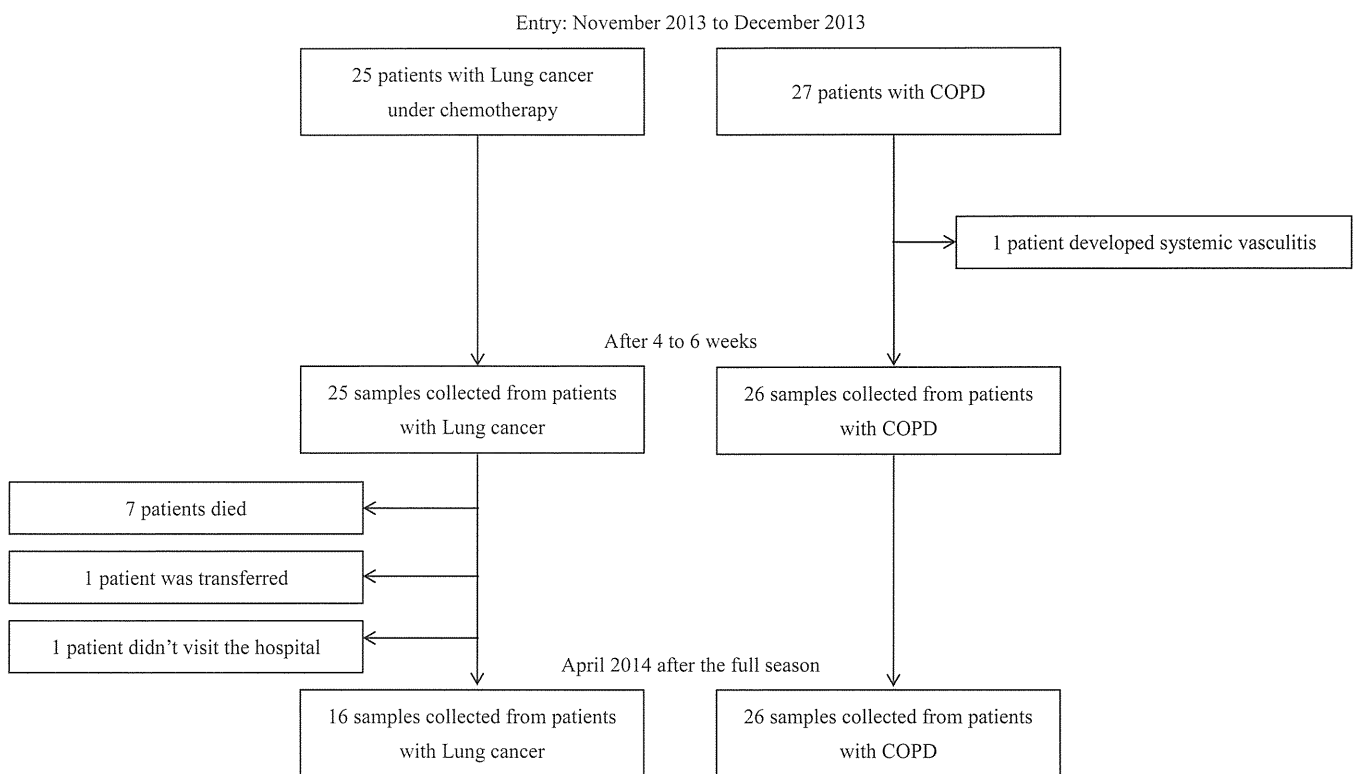


Table 1: Characteristics of patients with COPD and Lung cancer

	Patients (n=51)	
Age, years (range)	69.4	(56-90)
Male sex	41	(80.4%)
Prevaccination titer		
A/California/7/2009(H1N1)pdm09 Vaccine	51	(100%)
<1:10	19	(37.3%)
1:10-1:20	16	(31.4%)
1:40 \leq	16	(31.4%)
A/Texas/50/2012(H3N2)	51	(100%)
<1:10	11	(21.6%)
1:10-1:20	18	(35.3%)
1:40 \leq	22	(43.1%)
B/Massachusetts/02/2012	51	(100%)
<1:10	19	(37.3%)
1:10-1:20	18	(35.3%)
1:40 \leq	14	(27.5%)
Underlying disease		
COPD	26	(100%)
GOLD stage1	7	(27.0%)
GOLD stage2	11	(42.3%)
GOLD stage3	6	(23.1%)
GOLD stage4	2	(7.7%)
Lung cancer	25	(100%)
adenocarcinoma	10	(40.0%)
squamous cell carcinoma	6	(24.0%)
small cell carcinoma	8	(32.0%)
Other	1	(4.0%)
Chemotherapy in patients with lung cancers		
Platinum doublet	15	(60.0%)
CDDP + DOC	1	(4.0%)
CDDP + VP-16	2	(8.0%)
CBDCA + PTX	3	(12.0%)
CBDCA + PEM	3	(12.0%)
CBDCA + nab-PTX	2	(8.0%)
CBDCA + TS1	1	(4.0%)
CBDCA + VP-16	3	(12.0%)
Single agent	10	(40.0%)
DOC	3	(12.0%)
AMR	3	(12.0%)
PEM	1	(4.0%)
GEM	1	(4.0%)
VNR	1	(4.0%)
PTX	1	(4.0%)

Table 2: Immunoresponses to A/California/7/2009(H1N1)pdm09 Vaccine

	N	Geometric mean		Fold rise	4 to 6 weeks after vaccination (S1)	
		Before vaccination (S0)	4 to 6 weeks after vaccination (S1)	S1/S0	Seroprotection rate ($\geq 1:40$): N(%)	Seroresponse rate (≥ 4 -fold rise): N(%)
Entire sample	51	17	114	6.8 (p<0.001)	42 (82.4)	31 (60.8)
Age						
<66	16	19	226	11.8 (p=0.001)	15 (93.8)	13 (81.2)
66-72	17	16	77	4.7 (p=0.001)	14 (82.4)	8 (47.1)
≥ 72	18	15	90	5.9 (p<0.001)	13 (72.2)	10 (55.6)
		(p=0.877)	(p=0.022)	(p=0.190)	(p=0.314)	(p=0.109)
Gender						
male	41	18	118	6.6 (p<0.001)	35 (85.4)	26 (63.4)
female	10	13	98	7.5 (p=0.009)	7 (70)	5 (50.0)
		(p=0.492)	(p=0.875)	(p=0.885)	(p=0.353)	(p=0.486)
Prevaccination titer						
<1:10	19	5	93	18.5 (p<0.001)	15 (78.9)	17 (89.5)
1:10-1:20	16	16	113	7.0 (p=0.001)	12 (75.0)	11 (68.8)
$\geq 1:40$	16	73	147	2 (p=0.005)	15 (93.8)	3 (18.8)
		(p<0.001)	(p=0.751)	(p<0.001)	(p=0.420)	(p<0.001)
Underlying disease						
COPD	26	25	123	5 (p<0.001)	21 (80.8)	13 (50.0)
Lung cancer	25	11	105	9.4 (p<0.001)	21 (84.0)	18 (72.0)
		(p=0.011)	(p=0.923)	(p=0.132)	(p=1.000)	(p=0.153)

Table 3: Association between selected characteristics and immune response from 4 to 6 weeks after first dose of A/California/7/2009(H1N1)pdm09 vaccine

Category	Seroprotection					Seroresponse				
	n/N(%)	Crude analysis		Multivariate analysis		n/N(%)	Crude analysis		Multivariate analysis	
		OR(95%CI)	p value	OR(95%CI)	p value		OR(95%CI)	p value	OR(95%CI)	p value
Age										
<66	15/16 (93.8)	1		1		13/16 (81.2)	1		1	
66-72	14/17 (82.4)	0.32(0.01-4.26)	0.601	0.165(0.012-2.4)	0.184	8/17 (47.1)	0.22(0.03-1.21)	0.071	0.04(0.03-0.59)	0.019
≥72	13/18 (72.2)	0.18(0.03-1.93)	0.180	0.131(0.011-1.52)	0.104	10/18 (55.6)	0.30(0.04-1.67)	0.152	0.04(0.03-0.68)	0.026
Gender										
male	35/41 (85.4)	1		1		26/41 (63.4)	1		1	
female	7/10 (70)	0.41(0.07-3.12)	0.353	0.254(0.038-1.75)	0.164	5/10 (50.0)	0.58(0.11-2.99)	0.486	0.13(0.02-1.09)	0.060
Prevaccination										
<1:10	15/19 (78.9)	1		1		17/19 (89.5)	1		1	
1:10-1:20	12/16 (75.0)	0.81(1.22-5.32)	1.000	0.808(0.142-4.61)	0.810	11/16 (68.8)	0.27(0.02-2.01)	0.207	0.13(0.02-1.18)	0.070
≥1:40	15/16 (93.8)	3.86(0.33-210)	0.347	5.81(0.44-76.2)	0.180	3/16 (18.8)	0.03(0.00-0.24)	<0.001	0.01(0.00-0.12)	0.001
Underlying disease										
COPD	21/26 (80.8)	1		1		13/26 (50.0)	1		1	
Lung cancer	21/25 (84.0)	1.24(0.23-7.21)	1.000	3.09(0.43-22.1)	0.261	18/25 (72.0)	2.52(0.70-9.79)	0.153	0.95(0.11-8.16)	0.959