

厚生労働行政推進調査事業費補助金（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

リウマチ性疾患患者を対象とした
4 価のインフルエンザ HA ワクチンに対する抗体価の検討

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	洲崎みどり	医療法人相生会ピーエスクリニック
研究分担者	加瀬 哲男	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究分担者	入江 伸	医療法人相生会
研究協力者	伊藤 一弥	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学；医療法人相生会臨床疫学研究センター
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	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	医療法人相生会福岡みらい病院臨床研究センター
研究協力者	真部 順子	医療法人相生会福岡みらい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
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	保健医療経営大学；医療法人相生会臨床疫学研究センター

研究要旨

医療法人相生会ピーエスクリニックにて治療中のリウマチ性疾患患者で同意取得した 151 名を対象に、4 価のインフルエンザ HA ワクチンを接種し、HI 抗体価の変動と免疫原性の関連について検討した（2015/16 シーズン、前向き研究）。インフルエンザ HA ワクチンのワクチン株は A/ カルフォルニア /7/2009/(H1N1)pdm09、A/ スイス /9715293/2013(H3N2)、B/ プーケット /3073/2013（山形系統）、B/ テキサス /2/2013(ビクトリア系統) であった。抗体価の測定は、ワクチン接種前 (S0)、接種 4 週後 (S1)、接種 8 週後 (S2) に実施、S0 と S2 は必須、S1 は任意とした。ワクチン株ごとに seroresponse rate、seroprotection rate、幾何平均抗体値 (GMT) を検討した。対象患者の内訳は図 1 のとおりである。S0 における HI 抗体価が <1 : 10 の例数は、A/H1N1 : 29 例、A/H3N2 : 31 例、B/ 山形 : 26 例、B/ ビクトリア : 15 例であった。ワクチン株ごとの seroresponse rate、seroprotection rate、GMT を図 2～5 に示す。集団では、いずれも seroresponse rate は高いと言えなかったが、seroprotection rate は全体で 4 系統いずれにおいても 60% を超えていた。また GMT では S0 から S1 にかけて上昇し、S2 については同等の値を示した。今回の検討では、集団ではいずれのワクチン株においても、ワクチン接種後の GMT では HI 抗体価 40 倍以上であり、感染防止抗体価への上昇を認めた。しかし、ワクチン接種前の抗体価が低い群では、有効な抗体価の上昇は認められない傾向を示した。これは A/H1N1 については不顕性感染等によりワクチン接種前 HI 抗体価はすでに上昇していたため、4 倍以上の上昇を認めなかった可能性が考えられた。また、A/H3N2 や B の 2 系統においても同様の機序が考えられた。しかし、ワクチンによる抗体価上昇にいずれのワクチン株に対しても GMT では 40 倍以上の抗体価となり、ワクチンの有効性は認められた。

A. 研究目的

免疫調整剤や副腎皮質ステロイド剤などにて継続治療されているリウマチ性疾患患者を対象に 4 価

のインフルエンザ HA ワクチンを接種し、抗体価の変動と免疫原性について検討する。併せて、インフルエンザ HA ワクチン接種後の副反応、インフ

ルエンザ発病状況についても検討する。

B. 研究方法

対象

2015/16 シーズンに、医療法人相生会ピーエスクリニックに通院中のリウマチ性疾患患者のうち、本研究への同意を得られた患者 151 名が対象である。

ワクチン接種

医療法人相生会ピーエスクリニックに通院中のリウマチ性疾患患者の中で、4 価のインフルエンザ HA ワクチン*接種希望者を対象に実施する。したがって、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。

※ 4 価のインフルエンザ HA ワクチン有効成分：
A/ カルフォルニア /7/2009(H1N1)pdm09、
A/ スイス /9715293/2013(H3N2)、B/ プー
ケット /3037/2013(山形系統)、B/ テキサス
/2/2013(ビクトリア系統)

抗体価測定

ワクチン接種前、ワクチン接種 4 週間後（任意）、ワクチン接種 8 週間後の計 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

原疾患、Steinbrocker 分類、ワクチン接種時の原疾患治療薬（抗リウマチ薬、免疫抑制剤、生物学的製剤副腎皮質ステロイド剤）の使用状況と、ワクチン株に対する抗体価との関連を主に検討する。あわせて、上述した諸因子と、副反応・インフルエンザ症状の発現頻度との関連についても検討する。免疫原性の指標ならびにインフルエンザ症状の疾病定義については複数の定義を探索的に設定し、得られた結果の頑健性を検討する。解析には層化解析あるいは多変量解析を用いて、他の因子の影響を考慮する。あわせて、医療法人相生会で実施している「不活化インフルエンザワクチン接種歴と免疫原性の関連性についての探索研究」から得られる、健康成人における抗体価、副反応・インフルエンザ症状発現頻度との比較を行う。

ベースライン調査

性別、インフルエンザワクチン接種時の年齢、原疾患名、罹病期間、Steinbrocker 分類（Stage、Class）、ワクチン接種時の薬剤（抗リウマチ薬、免疫抑制剤、生物学的製剤副腎皮質ステロイド剤）の使用状況、ワクチン接種時の治療薬剤投与状況、受診間隔、2014/15 シーズンの 3 価インフルエンザ HA ワクチン接種の有無、2014/15 シーズンのインフルエンザ罹患の有無について、診療録および聞き取りにて調査する。

副反応調査

ワクチン接種後 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

呼吸器感染症の症状の有無、医療機関受診の有無、インフルエンザ迅速診断キットによる検査実施の有無、結果、同居家族のインフルエンザ罹患の有無、診断、結果について自記式質問票により調査する。

ウイルス分離検査

本臨床研究でインフルエンザ様症状の発現を認められた被験者で、当院にて迅速診断キットにより陰性が確認された場合は、ウイルス分離検査を可能な限り行う。

（倫理面への配慮）

医療法人相生会博多クリニック倫理審査委員会にて承認を得た説明文書を用いて同意取得を行った。

C. 研究結果

解析結果については、図 1～5 を参照。

D. 考察

今回の検討では、集団ではいずれのワクチン株においても、ワクチン接種後の GMT では HI 抗体価 40 倍以上であり、感染防止抗体価への上昇を認めた。しかし、ワクチン接種前の抗体価が低い群では、有効な抗体価の上昇は認められない傾向を示した。これは A/H1N1 については不顕性感染等によりワクチン接種前 HI 抗体価はすでに上昇していたため、4 倍以上の上昇を認めなかった可能性が考えられた。また、A/H3N2 や B の 2 系統においても同様の機序が考えられた。しかし、ワクチンによる抗体価上

昇にいずれのワクチン株に対しても GMT では 40 倍以上の抗体価となり、ワクチンの有効性は認められた。

E. 結論

今回は全体の抗体価の推移のみ検討したが、免疫抑制療法を施行中のリウマチ性疾患患者において、感染阻止が可能な患者数の増加を認めており、インフルエンザワクチンは、これらの患者に対し、投与すべきと考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
発表予定（第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会：2017 年 4 月 20 日～ 22 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

図 1

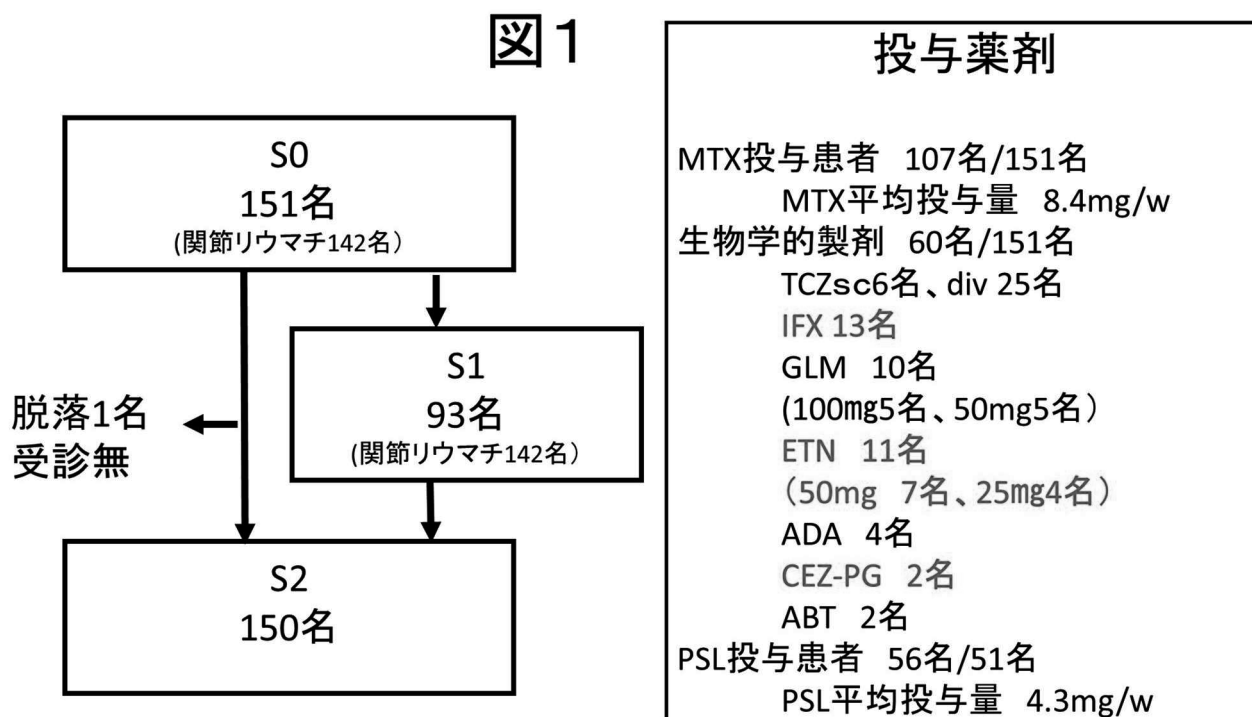
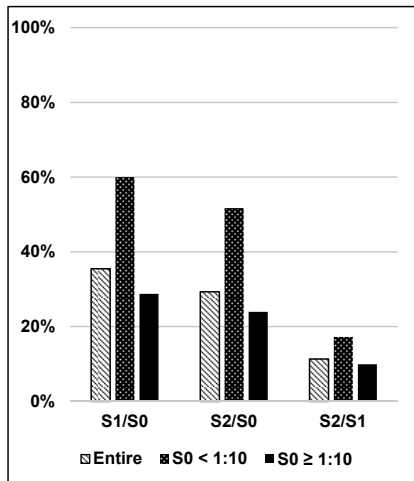
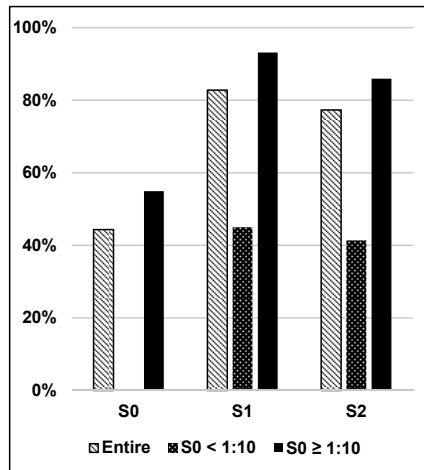


図2:A/カルフォルニア/7/2009/(H1N1)pdm09

Seroresponse Rate



Seroprotection Rate



GMT

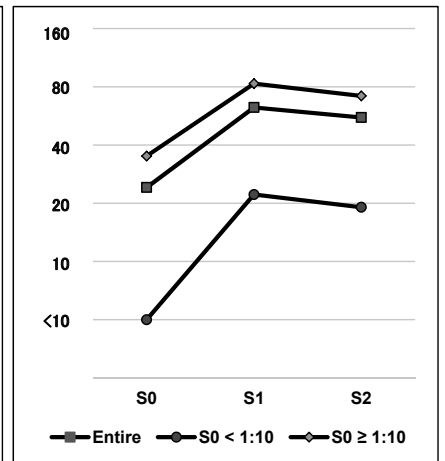
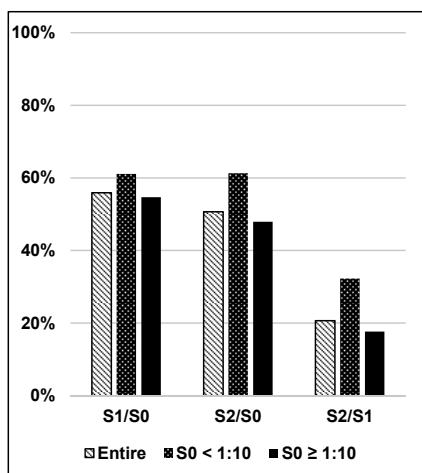
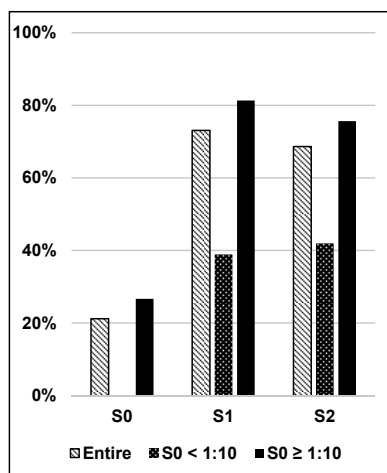


図3:A/スイス/9715293/2013(H3N2)

Seroresponse Rate



Seroprotection Rate



GMT

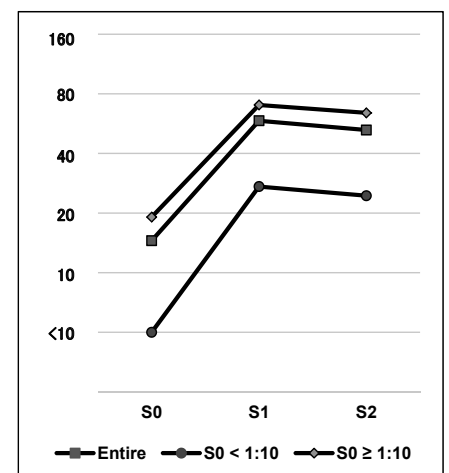
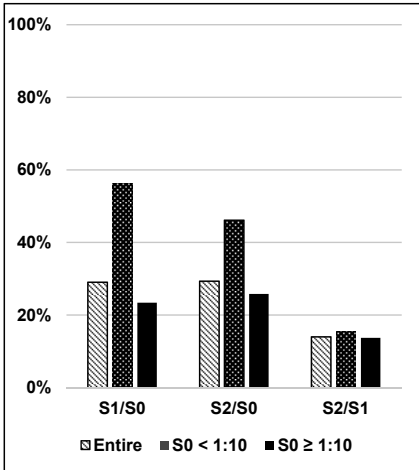
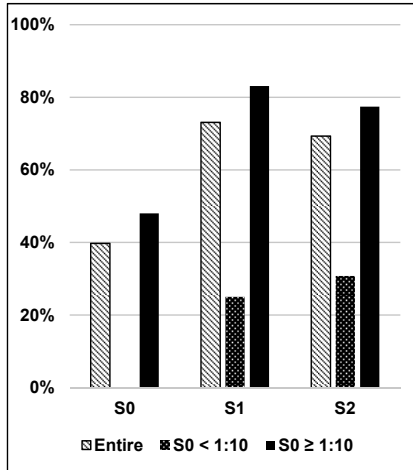


図4: B/プーケット/3073/2013(山形系統)

Seroresponse Rate



Seroprotection Rate



GMT

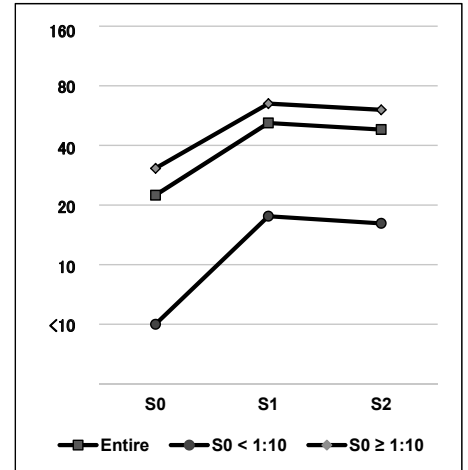
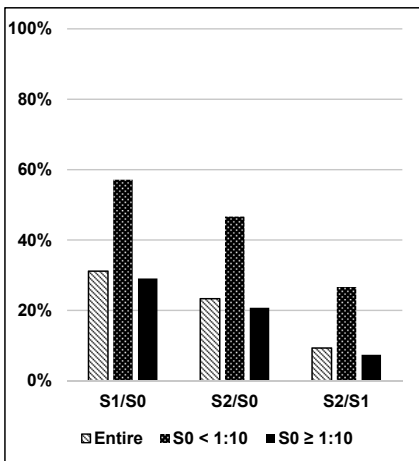
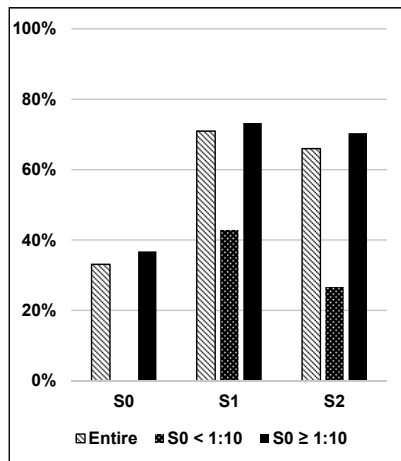


図5: B/テキサス/2/2013(ビクトリア系統)

Seroresponse Rate



Seroprotection Rate



GMT

