

リツキシマブ投与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 田中 征治 久留米大学小児科
研究協力者 大津 寧 久留米大学小児科
研究協力者 津村 直幹 久留米大学小児科

研究要旨

不活化インフルエンザワクチンの抗体価は、ワクチンがメモリー T 細胞を介し B 細胞が形質細胞に分化し抗体が産生される¹⁾。近年、生物学製剤の使用が増すなかで、B 細胞の表面マーカー CD20 の抗体であるリツキシマブ（以下 RTX）はリンパ腫と ANCA 腎炎に続き 2014 年より難治性ネフローゼ症候群の治療に適応拡大となった。RTX 投与後は B 細胞を消失させるため、ワクチンの免疫原性への影響が最も懸念される薬剤である。2014-2015 シーズンに久留米大学・久留米大学医療センターに通院中のネフローゼ患者（免疫抑制剤使用群と RTX 群）と健常者群を対象にインフルエンザワクチンを接種した。さらに RTX 群は RTX を投与して B 細胞を枯渇させた状態でワクチンを投与した B 細胞枯渇時ワクチン投与群、ワクチン接種 1 ヶ月後に RTX を投与したワクチン投与後 B 細胞枯渇群に分けてインフルエンザワクチンの抗体価を比較するコホート研究を行った。この研究からインフルエンザワクチンの接種時期に RTX 投与予定患者はどのタイミングでインフルエンザワクチンを投与すべきかが明らかにする。

A. 研究目的

リツキシマブ（RTX）投与患者においてどの時期にインフルエンザワクチンを接種するのが最適か明らかにする。

B. 研究方法

2014-2015 シーズンに久留米大学と久留米大学医療センター小児科受診中のネフローゼ患者（免疫抑制剤使用患者と RTX 使用患者）と健常者を対象にした。4 価季節性インフルエンザワクチン（化血研同一 LOT）を 3 才以上 13 才未満は 1 回 0.5ml を 2 回接種、13 才以上は 1 回 0.5ml を 1 回接種した。H1N1 型、H3N2 型、B 型の HI 抗体価測定を測定（1 回接種者は投与直前、投与 4 週間後、8 週間後、6 ヶ月に。2 回接種患者は投与直前、投与 4 週間後、8 週間後、12 週間後、6 ヶ月に採血を行った。）インフルエンザワクチンの有効性の指標となる抗体保有率、抗体陽転率、幾何平均抗体価比を 2 回接種の 12 才以上と 1 回接種の 13 才以上に分けて評価した。加え各群数名に対してリンパ球を用いたフローサイトメトリを施行し、免疫フェノタイプを測定し B 細胞の有無を確認する。

（倫理面への配慮）

久留米大学倫理委員会の承認を得て実施している研究である。

C. 研究結果

RTX 投与患者 9 名（B 細胞枯渇時ワクチン接種群 5 名、ワクチン投与後 B 細胞枯渇群 5 名）、免疫抑制剤使用患者 40 人、健常者 71 人。年齢は 3 才から 24 才、ワクチン投与後 B 細胞枯渇群 5 名は 13 才以上のみであった。抗体陽転率に関しては健常者と免疫抑制剤群とワクチン投与後 B 細胞枯渇群においては同等であり、B 細胞枯渇時ワクチン接種群で低かった。B 細胞枯渇時ワクチン接種群で H1N1 と B 型で 6 ヶ月後の抗体保有率に差はあるが、ワクチン投与後 B 細胞枯渇群では健常群と差は無かった。RTX 投与群は全例 1 ヶ月後に CD20 は消失し、加え CD4/8 の一時的な低下を認めた。

D. 考察

RTX で B 細胞を消失させた後 1 ヶ月後のワクチン接種では、ワクチン接種 1 ヶ月後に抗体価の上昇はなく効果を示さない。このことは過去の報告²⁾

と同様の結果であった。インフルエンザワクチン接種1ヶ月後に RTX で B 細胞が消失した群では、抗体保有率において健常者と差は無く、有用であると考えられた。

E. 結論

RTX 投与1ヶ月前のワクチン接種は RTX の影響を受けず抗体価上昇と抗体保有率を認めた。このことからワクチンシーズンに RTX 投与が考えられる患者はシーズン関係無く早期に投与する、又は B 細胞が回復次第シーズンが終わっても接種することで次年度の抗体価保有率に良い影響を与えられらる。

さらに免疫抑制患者においてシーズン off におけるインフルエンザワクチン投与の有用性に関する検討が必要である。

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

田中征治, リツキシマブ投与患者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性, 第51回日本小児腎臓病学会学術集会(平成28年7月7日~9日, 名古屋)

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

参考文献

- 1) Plasmacytoid dendritic cells delineate immunogenicity of influenza vaccine subtypes. Koyama S et al. *Sci Transl Med.* 2010 31 (25): 25ra24.
- 2) Rituximab-treated patients have a poor response to influenza vaccination. Eisenberg RA et al. *J Clin Immunol.* 2013 Feb; 33(2): 388-96. doi: 10.1007/s10875-012-9813-x. Epub 2012 Oct 14.

**2014-15 RTX投与
B細胞消失1か月後に ワクチン**

陽転率:接種前後でのHIが4倍、 保有率:HI>40

		陽転率%		保有率%		幾何平均抗体価		
		接種後	接種前	接種後	6Mo後	接種前	接種後	上昇率
~12歳	H1N1	0	66.7	100	66.6	100.8	226.3	2.3
	H3N2	0	100	100	100	201.6	452.5	2.2
	B	0	0	0	33.3	<10	10	1
13歳~	H1N1	0	50	100	0	28.3	40	1.4
	H3N2	0	100	100	100	113.1	40	0.4
	B	0	100	100	33.3	56.6	80	1.4

2013-14

		陽転率%		保有率%		幾何平均抗体価		
		接種後	接種前	接種後	6Mo後	接種前	接種後	上昇率
~12歳	H1N1	50	50	100	50	113.1	320	2.8
	H3N2	50	100	100	100	226.3	640	2.8
	B	0	0	0	0	<10	<10	1
13歳~	H1N1	0	50	50	66.7	28.3	28.3	1
	H3N2	50	50	100	66.7	56.6	80	1.4
	B	0	0	0	66.7	<10	20	2

**2014-15 RTX投与
B細胞消失1か月前に ワクチン**

陽転率:接種前後でのHIが4倍、 保有率:HI>40

		陽転率%		保有率%		幾何平均抗体価		
		接種後	接種前	接種後	6Mo後	接種前	接種後	上昇倍数
13歳~	H1N1	25	75	100	100	254.0	201.6	0.8
	H3N2	50	75	100	100	80	160	2
	B	25	50	75	100	80	50.4	0.6

2013-14

		陽転率%		保有率%		幾何平均抗体価		
		接種後	接種前	接種後	6Mo後	接種前	接種後	上昇倍数
13歳~	H1N1	0	75	100	100	403.2	403.2	1
	H3N2	25	75	100	100	100.8	201.6	2
	B	0	75	75	50	50.4	50.4	1

免疫抑制薬 2014-15

陽転率:接種前後でのHIが4倍、 保有率:HI>40

		陽転率%		保有率%		幾何平均抗体価		
		接種後	接種前	接種後	6Mo後	接種前	接種後	上昇率
~12歳	H1N1	22.2	72.7	77.8	87.0	69.4	95.1	1.4
	H3N2	66.7	18.2	100	95.7	93.3	160	1.7
	B	0	45.5	22.2	56.5	60.6	22.1	0.4
13歳~	H1N1	4.3	88.5	95.7	91.3	89.0	101.8	1.1
	H3N2	31.9	88.5	100	100	89.4	222.9	2.5
	B	34.6	57.7	65	18.2	34.2	50.4	1.5

免疫抑制薬 2013-14

		陽転率%		保有率%		幾何平均抗体価		
		接種後	接種前	接種後	6Mo後	接種前	接種後	上昇率
~12歳	H1N1	66.7	66.6	100	72.3	60.6	201.5	3.3
	H3N2	50	33.3	83.3	81.9	42.6	106.8	2.5
	B	8.3	0	16.7	45.5	15.9	33.6	2.1
13歳~	H1N1	19	80.8	95.2	63.6	80	127.0	1.6
	H3N2	14.3	88.5	100	100	99.9	176.7	1.8
	B	4.8	50	57.1	81.8	38.8	40	1.0

健常者2014-15

陽転率:接種前後でのHIが4倍、 保有率:HI>40

		陽転率%		保有率%		幾何平均抗体価		
		接種後	接種前	接種後	6Mo	接種前	接種後	上昇倍数
~12歳	H1N1	28	65.4	92	76	82.4	153.5	1.9
	H3N2	36	100	100	96	251.4	339.5	1.4
	B	0	34.6	80	40	24.4	45.9	1.9
13歳~	H1N1	12	84.6	92.3	83.3	89.8	97.1	1.1
	H3N2	20	88.5	100	100	110.2	217.1	2.0
	B	8	61.5	76.9	66.7	50.9	58.2	1.1

健常者 2013-14

		陽転率%		保有率%		幾何平均抗体価		
		接種後	接種前	接種後		接種前	接種後	上昇倍数
~12歳	H1N1	32	71.4	88	77.0	87.9	207.5	2.4
	H3N2	20	89.3	100	96.2	148.1	286.4	1.9
	B	12	21.4	40	46.1	20.9	27.0	1.3
13歳~	H1N1	16.7	72.7	86.7	84.4	88.0	110.6	1.3
	H3N2	20	87.8	96.7	96.9	97.2	175.5	1.8
	B	16.7	45.5	66.7	68.8	37.0	48.8	1.3