

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

免疫チェックポイント阻害薬投与中の肺がん患者における
インフルエンザワクチンの免疫原性と安全性

研究分担者	中島 啓	医療法人鉄蕉会亀田総合病院呼吸器内科
研究協力者	本間 雄也	医療法人鉄蕉会亀田総合病院呼吸器内科
研究協力者	窪田 紀彦	医療法人鉄蕉会亀田総合病院呼吸器内科
研究協力者	谷口 順平	医療法人鉄蕉会亀田総合病院呼吸器内科
研究協力者	吉見 倫典	医療法人鉄蕉会亀田総合病院呼吸器内科
研究協力者	大槻 歩	医療法人鉄蕉会亀田総合病院呼吸器内科
研究協力者	伊藤 博之	医療法人鉄蕉会亀田総合病院呼吸器内科
研究協力者	大塚 喜人	医療法人鉄蕉会亀田総合病院臨床検査部
研究協力者	近藤 亨子	大阪市立大学医学部・附属病院
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

日本人の免疫チェックポイント阻害薬投与中（Immune checkpoint inhibitor: ICI）の肺がん患者における4価インフルエンザワクチンの免疫原性と安全性について評価した。研究デザインは、亀田総合病院、単施設、前向き観察研究であり、対象は免疫チェックポイント阻害薬を投与中の肺がん患者のうち、自費負担でインフルエンザワクチンの接種を行なう患者で、本研究の参加に自由意志による文書同意が得られた患者である。ワクチン接種前（S0）、ワクチン接種4±1週後（S1）に研究参加者から血清抗体価測定のための血液を採取した。免疫原性の指標として、幾何平均抗体価（geometric mean titer: GMT）、平均上昇倍数（mean fold rise: MFR）、抗体保有率（seroprotection rate: sP）、抗体応答割合（seroresponse rate: sR）、抗体陽転率（seroconversion rate: sC）を算出した。交絡因子の影響を検討するため、年齢（2分位）、性別（男、女）、接種前抗体価（<1:10, 1:10～1:20, <1:40）、ICIの種類で層別解析を行った。研究参加者は24例であり、1例が放射線肺炎に対するステロイド投与を受けて脱落したため、23例が免疫原性評価の解析対象となった。年齢の中央値は70歳で、男性が23例（96%）であった。使用中のICIは、ペンブロリズマブ 10例（42%）、アテゾリズマブ 7例（29%）、デュルバルマブ 5例（25%）、ニボルマブ 1例（4%）であった。ICI投与中の肺がん患者に対するインフルエンザワクチン接種により、全ての株においてGMTの有意な上昇を認め、sP 52-91%、sR 26-39%、sC 26-35%であった。ICI投与中の肺がん患者におけるインフルエンザワクチン接種の副反応は、全身反応は21%、局所反応も21%であった。ワクチン接種後の免疫関連有害事象も1例（4%）（Grade 2）のみであった。本研究において、ICI投与中の肺がん患者に対するインフルエンザワクチン接種は、sP 52-91%、sR 26-39%、sC 26-35%であり、副反応と免疫関連有害事象は、許容されるものと考えられた。

A. 研究目的

近年、Programmed death receptor-1 (PD-1)、Programmed cell Death 1- Ligand 1 (PD-L1) を阻害する免疫チェックポイント阻害薬（Immune

checkpoint inhibitor: ICI）の開発により肺がんの予後は改善傾向であり、日常臨床で使用される機会が多くなってきている。PD-1、PD-L1は腫瘍細胞が免疫からの攻撃を回避するシステムに関連してお

り、ICIは、それを阻害することにより、抗腫瘍効果を発揮する。肺がんにおいては、PD-L1 免疫染色による腫瘍細胞における陽性率 (Tumor Proportion Score : TPS) 50%以上の症例では薬物療法の初回治療 (1st line) の選択枝としてペンブロリズマブ (PD-L1 阻害薬) があり、また TPS の値に関わらず、アテゾリズマブ (PD-L1 阻害薬) は二次治療 (2rd line) で用いられる薬物療法である。また殺細胞性抗がん剤と ICI の併用も 1st line でも用いられる^{1,2)}。米国の疾病対策予防センター (Centers for Disease Control and Prevention : CDC) は、すべての肺がん患者に毎年不活化インフルエンザワクチン接種を行うことを推奨している³⁾。我々は、殺細胞性抗がん剤投与中の肺がん患者において 3 価インフルエンザワクチンの免疫原性は、許容されるものであることを報告した⁴⁾。

海外の多施設前向き研究で、殺細胞性抗がん剤を投与中のがん患者よりも、ICI 投与中のがん患者では、4 価インフルエンザワクチン接種後の抗体保有率と抗体応答率が高かったことが報告されている⁵⁾。2019年に発表された370例のICI投与中のがん患者にインフルエンザワクチンを接種した海外の研究では、免疫関連有害事象は全体の20%であり、これまでの臨床試験と変わらないと報告されている。また、非小細胞肺がん患者に103例に限定すると、免疫関連有害事象は全グレードで14%、グレード3-4で4%であり、ペンブロリズマブやニボルマブの過去の臨床試験より増加することはないと報告された⁶⁾。

本研究では日本人のICI投与中の肺がん患者における4価インフルエンザワクチンの免疫原性と安全性について評価した。

B. 研究方法

1 研究デザイン

亀田総合病院、単施設、前向き観察研究

2 研究の対象

適格基準 (Eligibility criteria)

● 選択基準 (Inclusion criteria)

ICIを投与中の50歳以上の肺がん患者のうち、医学的必要性があり、自費負担でインフルエンザワクチンの接種を行う患者で、本研究への参加に自由意思による文書同意が得られた患者。

● 除外基準 (Exclusion criteria)

① 2020/2021シーズンのインフルエンザワクチン

を接種済みの者

② インフルエンザワクチンの成分によってアナフィラキシーを呈したことがある者、あるいはアレルギーを呈する恐れがある者

③ 卵アレルギーのある者

④ 2020/2021シーズンのインフルエンザ感染者

⑤ ワクチン接種時に急性熱性疾患あるいはその他重篤な疾患に罹患した者

⑥ 殺細胞性抗がん剤をワクチン接種1カ月以内に投与した者

⑦ ステロイド・免疫抑制剤を投与中 (制吐剤としての投与を除く) の者

⑧ その他ワクチン接種にふさわしくない状態にある者

3 研究の手順

研究参加者は、事前に同意説明文書により、採血のある観察研究として、インフルエンザワクチン接種前後の抗体価測定、副反応評価を行わせて頂くことについて、文書にて同意を得ておく。

ワクチン接種前抗体価測定

同意取得後のインフルエンザワクチン接種当日に、ワクチン接種前のタイミングで研究参加者からワクチン接種前抗体価測定のための血液 (5ml) を採取した。採取した血清は -20°C 以下で亀田総合病院検査室にて保管された。

インフルエンザワクチン接種

使用ワクチンは、4 価インフルエンザ HA ワクチン (2020/2021シーズン) (阪大微研製 : フルービック HA シリンジ[®]) であり、ワクチン株は A / 広東・茂南 / SWL 1536 / 2019 (CNIC-1909) (H1N1), A / 香港 / 2671 / 2019 (NIB-121) (H3N2), B / プーケット / 3073 / 2013 (山形系統) (以下 B (Yamagata)), B / ビクトリア / 705 / 2018 (BVR -11) (ビクトリア系統) (以下 B (Victoria)) であった。各株の HA 含量 (相当値) は、1 株当たり 15 μg 以上であった。接種方法は 0.5ml の 1 回皮下接種とした。

* HA : ヘマグルチニン

ワクチン接種後抗体価測定

インフルエンザワクチン接種後 4 ± 1 週間後 (21

日～35日後)に研究参加者からワクチン接種後抗体価測定のための血液(5mL)を採取した。採取した血清は-20℃以下で亀田総合病院検査室に保存した。

インフルエンザワクチン抗体価測定

ワクチン接種前後の計2回の採血で採取された保存血清は凍結された状態で一般財団法人阪大微生物研究会に宅急便により輸送された。2021年3月に接種ワクチンと同一ウイルス株の抗原を用いて、標準的な赤血球凝集抑制試験を行い、ヘマグルチニンに対する血清抗体価を測定した。

●情報収集 (Variable)

研究参加者の以下のデータを電子カルテから取得した。

・患者背景

登録時年齢, 性別, ICIの種類(ペンブロリズマブ, アテゾリズマブ, ニボルマブ), ICI使用以前に殺細胞性抗がん剤や放射線療法を使用したことがあるか(使用している場合は内容とサイクル数, 前治療の最良治療効果判定), 肺がん以外の併存疾患, 自己免疫疾患の既往歴, インフルエンザワクチン接種前の免疫関連有害事象(irAE)の有無, 喫煙歴, 米国東海岸癌臨床試験グループ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status[患者の日常生活の制限の程度](0~4), 組織型(腺がん, 扁平上皮がん, 小細胞がんなど), ドライバー遺伝子(上皮成長因子受容体[epidermal growth factor receptor; EGFR]遺伝子変異, 未分化リンパ腫キナーゼ[Anaplastic lymphoma kinase: ALK]融合遺伝子, c-ros oncogene 1 [ROS1]融合遺伝子, v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 [BRAF]遺伝子変異)の有無, PD-L1発現状況(%).

また, 患者アンケートにて, 身長・体重(BMI (body mass index)を算出), インフルエンザワクチンの接種歴(前年度), 過去のインフルエンザの既往を確認した。

ワクチン接種後の診療情報取得

副反応調査として接種後14日間の全身反応・局所反応に対する情報収集を行った。インフルエンザ

様症状についてアンケートを用いて調査した。接種6カ月間の免疫関連有害事象の有無も電子カルテにて評価した。

4 統計解析

全ての解析はR (R foundation for Statistical Computing; <http://www.r-project.org>)を用いて行った。

解析対象

研究参加者のうち, 接種4±1週間(21日～35日後)の採血(S1)までにインフルエンザ様症状, インフルエンザ感染症を認めたものは除外する。

インフルエンザワクチンの免疫原性

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), 抗体保有率 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), 抗体陽転率 (seroconversion rate: sC) (接種前HI抗体価<1:10かつ接種後のHI抗体価40倍以上, 接種前抗体価≥1:10かつ接種後HI抗体価4倍以上上昇)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次の層別化解析を行った。年齢(2分位), 性別(男, 女), 接種前抗体価(<1:10, 1:10~1:20, <1:40), ICIの種類(ニボルマブ, ペンブロリズマブ, アテゾリズマブ, デュルバルマブ)。群内の抗体上昇の有意性は, Wilcoxon signed-rank testで評価し, 群間比較はWilcoxon rank-sum testかKruskal-Wallis testで評価する。Fisher's exact test, もしくはトレンド評価のためのJonckheere-Terpstra test, Cochran-Armitage testを適宜使用した。p値0.05未満を有意と判断した。

安全性

副反応の評価として14日間の全身反応もしくは局所反応の頻度(割合)を算出した。副反応の程度について, 全身反応(皮疹を除く)と局所反応の掻痒感・疼痛については, グレード1: 気にならない, グレード2: 気になったが我慢ができる, グレード3: 我慢ができない, と定義した。皮疹については, グレード1: 体の一部にできた, グレード2: 全身にできた, と定義した。局所反応の発赤・腫脹・硬

結については、グレード1：数センチ以内，グレード2：ひじ〜肩の範囲，グレード3：ひじをこえて広がった，と定義した。接種6カ月間の免疫関連有害事象の頻度（割合）を算出した。

5 倫理面への配慮，資金源・利益相反，研究に関する情報公開

本研究実施に関係するすべての研究者は、「世界医師会ヘルシンキ宣言」（2013年10月改訂）及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成26年12月22日（平成29年2月28日一部改正）：文部科学省／厚生労働省）に従って本研究を実施した。研究者は，委員会で承認が得られた同意説明文書を研究対象者に渡し，文書で十分な説明を行い，研究対象者の自由意思による同意を文書で取得した。本研究は小野薬品工業株式会社 奨学寄附金により実施されたが，研究の実施，意思決定は小野薬品工業株式会社の合意は必要なく，独立した組織として亀田総合病院呼吸器内科が行った。本研究は人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づき，症例登録開始前までに大学病院医療情報ネットワーク（University Hospital Medical Information Network：UMIN）に臨床研究登録を行った（UMIN000041923）。本研究は，亀田総合病院臨床研究審査会で承認された（#20-064-200923）。

C. 研究結果

研究参加者は24例であり，1例が放射線肺炎に対するステロイド投与を受けて脱落したため，23例が免疫原性評価の解析対象となった。インフルエンザ様症状を発症したものは認めなかった。

登録された肺がん患者24例の患者背景（表1）を示す。年齢の中央値は70歳で，男性が23例（96%）であった。Performance statusは，0が21例（87%）で，1が3例（13%）であった。組織型は腺癌が11例（46%）で最も多く，次に扁平上皮癌9例（38%）が多かった。使用中のICIは，ペンプロリズマブ10例（42%），アテゾリズマブ7例（29%），デュルバルマブ5例（25%），ニボルマブ1例（4%）であった。

表2に，ICI投与中の肺がん患者におけるそれぞれに株に対するインフルエンザワクチンの免疫原性を示す。MFRは，A(H1N1)3.5，A(H3N2)3.3，B(山形)2.5，B(Victoria)3.2であり，4株すべてでGMTは有意な上昇を示した。ICIを受けた肺がん

患者のsP，sR，sCは，それぞれ52～91%，26～39%，26～35%であった。

A(H1N1)に対するインフルエンザワクチンの免疫原性を表3に示す。70歳以上と70歳未満両者においてGMTは有意な上昇を認めた。年齢（2分位）の層別解析と使用中のICIにおける層別解析で，GMTとMFRに差は認めなかった。接種前抗体価が低いほどMFRは高い傾向にあった。sPは，接種前抗体価が高いほど，高い傾向にあり，sRとsCは接種前抗体価が低いほど高い傾向にあった。

A(H3N2)に対するインフルエンザワクチンの免疫原性を表4に示す。70歳以上と70歳未満両者においてGMTは有意な上昇を認めた。年齢（2分位）の層別解析と使用中のICIにおける層別解析で，GMTとMFRに差は認めなかった。接種前抗体価が低いほどMFRは有意に高かった。sPは，接種前抗体価が高いほど，有意に高く，sRとsCは接種前抗体価が低いほど有意に高値であった。

B(yamagata)に対するインフルエンザワクチンの免疫原性を表5に示す。70歳未満においてのみGMTは有意な上昇を認めた。年齢（2分位）の層別解析において，GMTとMFRは70歳以上の方が，70歳未満と比較して有意に高値であった。使用中のICIにおける層別解析では，GMTとMFRに差は認めなかった。sPは，接種前抗体価 \geq 1:40で，有意に高い傾向にあった。

B(victoria)に対するインフルエンザワクチンの免疫原性を表6に示す。70歳以上と70歳未満両者においてGMTは有意な上昇を認めた。年齢（2分位）の層別解析と，使用中のICIにおける層別解析で，GMTとMFRに差は認めなかった。sPは接種前抗体価が高いほど有意に高く，sRとsCは接種前抗体価が低いほど有意に高値であった。

副反応を表7に示す。全身反応をTotalで5例（21%）に認めた。内訳としては発熱（ \geq 37.5℃）0例（0%），倦怠感5例（21%），関節痛3例（13%），頭痛2例（8%），皮疹2例（8%）であった。全身反応はいずれもグレード1-2であり，数日で軽快していた。局所反応をTotalで5例（21%）に認めた。内訳は，発赤3例（13%），腫脹4例（17%），硬結3例（13%），搔痒感1例（4%），疼痛3例（13%）であった。局所反応も，発赤，腫脹，硬結，搔痒感はいずれもグレード1で，疼痛もグレード1-2であり，すべて5日以内に軽快していた。ワクチン接種6カ月以内に，1例（4.3%）で免疫関連有害事象

(甲状腺機能低下症 Grade2) を認めた。

D. 考察

本研究においては、ICI 投与中の肺癌患者に対するインフルエンザワクチン接種により、全ての株において GMT の有意な上昇を認め、sP 52-91%, sR 26-39%, sC 26-35%であった。ICI 投与中の肺癌患者におけるインフルエンザワクチン接種の副反応は、軽度で許容されるものであった。ワクチン接種後の免疫関連有害事象も 1 例 (4%) (Grade 2) のみであった。

ICI 投与中の固形がん患者の免疫原性を評価した研究はまだ少なく、日本人における免疫原性を評価した研究はない。スイスで行われた研究では、ICI 投与中の固形がん患者 23 例において、不活化インフルエンザワクチン接種後の sP は 50-77.8%であり、健常者の sP と比較して差は認めなかった⁷⁾。2018/2019 シーズンにイタリアで行われた観察研究では、ICI 投与中の固形がん患者 (肺癌 25 例含む) におけるインフルエンザワクチン接種の A (H1N1), A (H3N2) における sP は、それぞれ 63-71%, 57-63%であったと報告されている⁸⁾。また、韓国の 2 つの基幹病院で行われた前向き研究では、季節性インフルエンザワクチン接種後の sP, sC は、ICI 投与中の肺癌患者 (n = 46 例) は、殺細胞薬投与中のがん患者 (n = 90) よりも有意に高いことを報告している⁵⁾。本研究においても、ICI 投与中の肺癌患者に対するインフルエンザワクチン接種により、全ての株において GMT の有意な上昇を認め、sP 52-91%, sR 26-39%, sC 26-35%であった。本研究では、対象全体の前年度のインフルエンザワクチン接種率が 65%であり、ワクチン接種前の接種前抗体価 $\geq 1:40$ の割合が、A (H1N1), A (H3N2), B (yamagata), B (victoria) において、それぞれ 4 例 (17%), 10 例 (43%), 8 例 (35%), 10 例 (43%) と高いため、sP が高く、sR と sC が既報より低く出ている可能性が考えられた。本邦で行われた 4 価インフルエンザワクチンの免疫原性と安全性の研究でも、接種前抗体保有率が高かったため、sR が低値であったことが報告されている⁹⁾。

先行研究で、健常者における 4 価インフルエンザワクチン接種の副反応は、全身反応が 26%、局所反応が 22%であったと報告されている¹⁰⁾。本研究においても、全身反応は 21%、局所反応も 21%であり、ICI 投与中の肺癌患者におけるインフルエンザ

ワクチン接種の副反応は、健常者と同等であり、許容されるものと考えられた。また、先行研究で、ICI による免疫関連有害事象はインフルエンザワクチン接種後に増加することはないと報告されており、本研究でも、接種後半年間の免疫関連有害事象は 4% (Grade2) であり低かった⁶⁾。

E. 結論

本研究において、ICI 投与中の肺癌患者におけるインフルエンザワクチン接種の免疫原性は、抗体保有率 52-91%、抗体応答割合 26-39%、抗体陽転率 26-35%であった。インフルエンザワクチン接種の副反応と免疫関連有害事象は、許容されるものと考えられた。

参考文献

- 1) Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *The New England journal of medicine*. 2018;378 (24):2288-2301.
- 2) Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;378 (22):2078-2092.
- 3) Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;58(3):309-318.
- 4) Nakashima K, Aoshima M, Ohfuji S, et al. Immunogenicity of trivalent influenza vaccine in patients with lung cancer undergoing anticancer chemotherapy. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(3):543-550.
- 5) Keam B, Kang CK, Jun KI, et al. Immunogenicity of influenza vaccination in patients with cancer receiving immune checkpoint inhibitor. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2019.
- 6) Chong CR, Park VJ, Cohen B, Postow MA, Wolchok JD, Kamboj M. Safety of Inactivated

Influenza Vaccine in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors (ICI). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2019.

- 7) Laubli H, Balmelli C, Kaufmann L, et al. Influenza vaccination of cancer patients during PD-1 blockade induces serological protection but may raise the risk for immune-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):40.
- 8) Bayle A, Khettab M, Lucibello F, et al. Immunogenicity and safety of influenza vaccination in cancer patients receiving checkpoint inhibitors targeting PD-1 or PD-L1. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2020;31(7):959-961.
- 9) Naoaki Watanabe NO, Hideaki Nagai, Takafumi Kato, Minako Saito, Ayaka Igarashi, Maho Suzukawa, Masahiro Kawashima, Isao Asari and Hirotohi Matsui. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine in healthy adults in Japan. *Annals of the Japanese Respiratory Society*. 2018;7(4):197-203.
- 10) Tsurudome Y, Kimachi K, Okada Y, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine in healthy adults: a phase II, open-label, uncontrolled trial in Japan. *Microbiol Immunol*. 2015;59(10):597-604.

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

表1 免疫チェックポイント阻害薬投与中の肺癌患者の特性 (N=24)

特性	N=24
年齢, 中央値 (IQR)	70 (66.0-76.3)
男性	23 (96)
BMI (kg/m ²), 中央値 (IQR)	22.3 (20.4-25.8)
前年度のインフルエンザワクチン接種	15 (63)
Performance status	
0	21 (87)
1	3 (13)
喫煙歴	
非喫煙者	1 (4)
既喫煙者	21 (87)
現喫煙者	2 (9)
組織型	
腺癌	11 (46)
扁平上皮癌	9 (38)
小細胞癌	2 (8)
NOS	1 (4)
多形癌	1 (4)
病期	
2	1 (4)
3	7 (29)
4	4 (17)
化学放射線療法後の再発	2 (8)
定位放射線治療あるいは凍結治療後の再発	2 (8)
術後再発	8 (33)
免疫チェックポイント阻害薬	
ペンブロリズマブ	10 (42)
アテゾリズマブ	7 (29)
デュルバルマブ	5 (25)
ニボルマブ	1 (4)
免疫チェックポイント阻害薬のサイクル数	
1-5	8 (33)
5 -10	7 (29)
11-15	2 (8)
15-20	4 (17)
20-25	2 (8)
25-	1 (4)
ワクチン接種前の免疫関連有害事象	
全体	3 (13)
皮疹	1 (4)
ACTH単独欠損	1 (4)
甲状腺機能低下症	1 (4)

*特に記載がない限り, 患者数 (%) で表示.

表2 免疫チェックポイント阻害薬投与中の肺がん患者に対するインフルエンザワクチンの免疫原性 (n=23)

	幾何平均抗体価		平均上昇倍数 (S1/S0)	抗体保有率 n (%)	ワクチン接種後	
	ワクチン接種前 (S0)	ワクチン接種後 (S1)			抗体応答割合 n (%)	抗体陽転率 n (%)
A(H1N1)	11	35	3.5 (p<0.001)	15 (65)	8 (35)	8 (35)
A(H3N2)	21	53	3.3 (p<0.001)	21 (91)	9 (39)	8 (35)
B(Yamagata)	21	43	2.5 (p=0.001)	16 (70)	6 (26)	6 (26)
B(Victoria)	10	30	3.2 (p<0.001)	12 (52)	8 (35)	7 (30)

*p値の算出にはWilcoxon signed rank testを使用

表3 A(H1N1) に対するインフルエンザワクチンの免疫原性

	N	幾何平均抗体価		平均上昇倍数 (S1/S0)	抗体保有率 n (%)	ワクチン接種後		抗体陽転率 n (%)
		ワクチン接種前 (S0)	ワクチン接種後 (S1)			抗体心管割合 n (%)	抗体陽転率 n (%)	
年齢								
<70	11	12	54	4.3 (p=0.009)	7 (64)	4 (36)	4 (36)	
≥70	12	10	31	3.0 (p=0.011)	8 (67)	4 (33)	4 (33)	
		p=0.616	p=0.365	p=0.452	p=1.000	P=1.000	p=1.000	
性別								
男性	22	12	38	3 (p<0.001)	14 (64)	7 (32)	7 (32)	
女性	1	5	320	64 (NA)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	
		p=0.413	p=0.146	p=0.107	p=1.000	p=0.348	p=0.348	
摂取前抗体価								
<1:10	12	5	25	5 (p=0.004)	6 (50)	6 (50)	6 (50)	
1:10-1:20	7	16	59	3.6 (p=0.015)	5 (71)	2 (29)	2 (29)	
≥1:40	4	80	95	1.2 (p=0.391)	4 (100)	0 (0)	0 (0)	
		p<0.001	p=0.079	p=0.095	p=0.063	p=0.063	p=0.063	
免疫チェックポイント阻害薬								
ペンブロリズマブ	10	9	46	5.3 (p=0.009)	7 (70)	5 (50)	5 (50)	
アテゾリズマブ	7	15	44	3 (p=0.025)	4 (57)	2 (28.6)	2 (28.6)	
デュルバルマブ	5	17	23	1.3 (p=0.178)	3 (60)	0 (0)	0 (0)	
ニボルマブ	1	5	160	32 (NA)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	
		p=0=392	p=0.599	p=0.138	p=0.910	p=0.136	p=0.136	

*p値の算出にはWilcoxon Rank-Sum test, Wilcoxon signed-rank test, Fisher's exact test, Kruskal-Wallis test, Jonckheere-Terpstra test, Cochran-Armitage test を適切に使用

表4 A(H3N2) に対するインフルエンザワクチンの免疫原性

	N	幾何平均抗体価		平均上昇倍数 (S1/S0)	抗体保有率 n (%)	ワクチン接種後 抗体応答割合 n (%)	抗体陽転率 n (%)
		ワクチン接種前 (S0)	ワクチン接種後 (S1)				
年齢							
<70	11	21	66	3.1 (P=0.020)	9 (82)	4 (36)	3 (27)
≥70	12	23	84	3.5 (p=0.006)	12 (100)	5 (42)	5 (42)
		p=0.777	p=0.678	p=0.799	p=0.217	p=1.000	p=0.667
性別							
男性	22	22	75	3.4 (p<0.001)	20 (90.9)	9 (41)	8 (36)
女性	1	40	80	2 (NA)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
		p=0.537	p=0.814	p=1.000	p=1.000	p=1.000	p=1.000
摂取前抗体価							
<1:10	5	5	35	7.0 (p=0.009)	3 (60)	4 (80)	3 (60)
1:10-1:20	8	17	135	8.0 (p=0.003)	8 (100)	5 (63)	5 (63)
≥1:40	10	61	70	1.1 (p=0.168)	10 (100)	0 (0)	0 (0)
		p<0.001	p=0.146	p<0.001	p=0.020	p=0.001	p=0.008
免疫チェックポイント阻害薬							
ペンブロリズマブ	10	23	53	2.3 (p=0.024)	8 (80)	3 (30)	2 (20)
アデゾリズマブ	7	24	108	4.4 (p=0.047)	7 (100)	3 (43)	3 (43)
デュルバルマブ	5	26	106	4.0 (p=0.129)	5 (100)	2 (40)	2 (40)
ニボルマブ	1	5	40	8 (NA)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
		p=0.580	p=0.423	p=0.711	p=0.526	p=0.683	p=0.426

*p値の算出にはWilcoxon Rank-Sum test, Wilcoxon signed-rank test, Fisher's exact test, Kruskal-Wallis test, Jonckheere-Terpstra test, Cochran-Armitage test を適切に使用

表5 B(yamagata)に対するインフルエンザワクチンの免疫原性

	N	幾何平均抗体価		平均上昇倍数 (S1/S0)	抗体保有率 n (%)	ワクチン接種後	
		ワクチン接種前 (S0)	ワクチン接種後 (S1)			抗体応答割合 n (%)	抗体陽転率 n (%)
年齢							
<70	11	27	97	3.5 (P=0.006)	10 (91)	3 (27)	3 (27)
≥70	12	18	32	1.8 (p=0.085)	6 (50)	3 (25)	3 (25)
		p=0.157	p=0.020	p=0.044	p=0.069	p=1.000	p=1.000
性別							
男性	22	22	55	3.3 (p<0.001)	15 (68.2)	6 (27)	6 (27)
女性	1	20	40	2 (NA)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
		p=1.000	p=0.939	p=0.874	p=1.000	p=1.000	p=1.000
摂取前抗体価							
1:10-1:20	15	14	44	3.0 (p=0.007)	8 (53.3)	5 (33)	5 (33)
≥1:40	8	48	80	1.7 (p=0.020)	8 (100)	1 (13)	1 (12.5)
		p<0.001	p=0.130	p=0.586	p=0.052	p=0.369	p=0.369
免疫チェックポイント阻害薬							
ペンブロリスマブ	10	20	46	2.3 (p=0.051)	7 (70)	3 (30)	3 (30)
アテゾリスマブ	7	30	88	3.0 (p=0.042)	5 (71)	2 (29)	2 (29)
デュルバルマブ	5	20	26	1.3 (p=0.178)	3 (60)	0 (0)	0 (0)
ニボルマブ	1	10	320	32 (NA)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
		p=0.865	p=0.552	p=0.865	p=1.000	p=0.276	p=0.276

*p値の算出にはWilcoxon Rank-Sum test, Wilcoxon signed-rank test, Fisher's exact test, Kruskal-Wallis testを適切に使用

表6 B(victoria) に対するインフルエンザワクチンの免疫原性

	N	幾何平均抗体価		平均上昇倍数 (SI/S0)	抗体保有率 n (%)	ワクチン接種後		抗体陽転率 n (%)
		ワクチン接種前 (S0)	ワクチン接種後 (SI)			抗体応答割合 n (%)	抗体陽転率 n (%)	
年齢								
<70	11	11	33	2.9 (p=0.009)	6 (55)	3 (27)	3 (27)	
≥70	12	9	32	3.6 (p=0.002)	6 (50)	5 (42)	4 (33)	
		p=0.412	p=1.000	p=0.647	p=1.000	p=0.667	p=1.000	
性別								
男性	22	10	32	3.2 (p<0.001)	11 (50)	7 (32)	6 (27)	
女性	1	10	40	4 (NA)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	
		p=1.000	p=0.755	p=0.521	p=1.000	p=0.348	p=0.304	
摂取前抗体価								
<1:10	5	5	40	8.0 (p=0.007)	4 (57)	5 (71)	4 (57)	
1:10-1:20	8	13	29	2.3 (p<0.001)	7 (47)	3 (20)	3 (20)	
≥1:40	10	40	40	1.0 (NA)	10 (100)	0 (0)	0 (0)	
		p<0.001	p=0.386	p=0.725	p=0.918	p=0.016	p=0.063	
免疫チェックポイント阻害薬								
ペンブロリズマブ	10	9	25	2.8 (p=0.005)	4 (40)	4 (40)	3 (30)	
アテゾリズマブ	7	15	49	3.3 (p=0.037)	6 (86)	2 (29)	2 (29)	
デュルバルマブ	5	8	35	4.6 (p=0.086)	2 (40)	2 (40)	2 (40)	
ニボルマブ	1	10	20	2 (NA)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
		p=0.224	p=0.376	p=0.224	p=0.130	p=1.000	p=1.000	

*p値の算出にはWilcoxon Rank-Sum test, Wilcoxon signed-rank test, Fisher's exact test, Kruskal-Wallis test, Jonckheere-Terpstra test, Cochran-Armitage test を適切に使用

表7 インフルエンザワクチン接種後の副反応

	全てのグレード (N=24)	グレード1 (N=24)	グレード2 (N=24)	グレード3 (N=24)
全身反応				
全体	5 (21)			
発熱	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
倦怠感	5 (21)	1 (4)	4 (17)	0 (0)
関節痛	3 (13)	1 (4)	2 (8)	0 (0)
頭痛	2 (8)	1 (4)	1 (4)	0 (0)
皮疹	2 (8)	2 (8)	0 (0)	
局所反応				
全体	5 (21)			
発赤	3 (13)	3 (13)	0 (0)	0 (0)
腫脹	4 (17)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
硬結	3 (13)	3 (13)	0 (0)	0 (0)
搔痒感	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
疼痛	3 (13)	2 (8)	1 (4)	0 (0)

*患者数 (%) で表示.