



A prospective study on the efficacy of two-dose influenza vaccinations in cancer patients receiving chemotherapy

Sanada, Yukinari

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2016-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6699号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006699>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学 位 論 文 の 内 容 要 旨

A prospective study on the efficacy of two-dose influenza vaccinations in cancer patients receiving chemotherapy

化学療法中の悪性腫瘍患者におけるインフルエンザワクチン 2 回接種の有効性

Y. Sanada, K. Yakushijin, T. Nomura, N. Chayahara, M. Toyoda, Y. Minami, N. Kiyota,
T. Mukohara, S. Kawamoto, M. Ito, H. Matsuoka, H. Minami

神戸大学大学院 医学研究科 内科学講座
腫瘍・血液内科学分野

(指導教員：南 博信教授)

眞田 幸尚

【緒言】化学療法中の悪性腫瘍患者が、インフルエンザウイルスに感染するリスクは高く、重篤化する事も懸念される。ワクチン接種が推奨されるが、その有効性を疑問視する報告も散見される。インフルエンザワクチンの有効性を高める方法の 1 つとしてワクチンの 2 回接種が挙げられるが、この集団における有効性は不明である。我々は、化学療法中の悪性腫瘍患者におけるインフルエンザワクチン 2 回接種の有効性につき、多施設共同前向き試験を実施した。

【対象と方法】18 歳以上、PS2 以下、病理学的に悪性腫瘍の診断を受け、6 か月以上の予後が期待される悪性腫瘍患者を対象に 2013 年 11 月から 2014 年 2 月にかけて登録を行った。免疫抑制が予測される化学療法として、殺細胞効果を有する抗癌剤、リツキシマブ、TKI (tyrosine kinase inhibitor) が選択された。ワクチンの有効性の指標としては、サロゲートマーカーとして頻用される血清 HI (haemagglutination inhibition) 抗体価を使用した。健康人において HI 抗体価 40 倍以上で 50%以上のインフルエンザ感染を予防できる、というこれまでの報告をもとに、HI 抗体価 40 倍以上を有効と判定した。2013/2014 年度 3 価混合インフルエンザワクチン (A/California/7/2009 (H1N1)、A/Texas/50/2012 (H3N2)、B/Massachusetts/60/2008) を接種し、それぞれに対する HI 抗体価を、ワクチン接種前、接種後 4±1 週後、およびインフルエンザシーズン終了後である 2014 年 5 月に測定した。2 回目のインフルエンザワクチンは、1 回目の接種後、3 株のうちいずれかで抗体価の上昇が得られなかった症例に接種された。ワクチンの接種時期は、化学療法終了後 24 時間から次クールまでの期間とし、TKI など、連日内服を要する化学療法については、化学療法と重複した期間にワクチン接種を行う事を許容した。Primary endpoint は 1 回または 2 回接種後に、3 株全てで HI 抗体価の上昇が得られた割合と設定した。

【結果】登録患者数は 109 人で年齢中央値は 61 歳 (21-89 歳) であった。そのうち、固形腫瘍患者が 70 名 (乳がん 14 名、大腸癌 11 名、胆道癌 10 名、その他 35 名)、血液腫瘍患者が 36 名 (多発性骨髄腫 15 名、悪性リンパ腫 10 名、慢性骨髄性白血病 10 名、急性リンパ性白血病 1 名)、固形腫瘍、血液腫瘍の重複癌患者が 3 名であった。TKI 使用患者は 18 名であった。26 名でインフルエンザワクチン 1 回接種後に、3 株全ての HI 抗体価に上昇が得られた。その後 4 名が登録から外れ、残 79 名に 2 回接種を行った。シーズン終了後に HI 抗体価を測定できた症例は 93 名であった。1 回または 2 回接種後に、3 株全てで HI 抗体価の上昇が得られた割合は 3% (3/109) から 27% (29/109) に

有意に上昇した ($P < 0.05$)。2 回接種を行った 79 名のうち、2 回目の接種により 1 回目接種後からそれぞれの HI 抗体価が上昇した割合はそれぞれ 10% (H1N1; 49%から 59%) 8% (H3N2; 73%から 81%) 3% (B; 6%から 9%) の上乗せにとどまった。シーズン終了後に評価可能であった 93 名の内、3 株全てで HI 抗体価の上昇が得られた割合は 1 回目または 2 回目の接種後の評価では 24% (24/93) であったのに対し、シーズン終了後は 11% (10/93) と有意に減少した ($P = 0.01$)。固形腫瘍群と血液腫瘍群での比較、および TKI 使用群と TKI 未使用群での比較においては、いずれの群でも 1 回または 2 回のワクチン接種後、十分な抗体価の上昇が得られ、有意差は認めなかった。期間中、2 名にインフルエンザ感染が見られ、ともに、抗体価の上昇が得られていなかったウイルス株に感染していた。1 回接種、2 回接種、いずれにおいても特記すべき有害事象は見られなかった。

【考察】本研究は、固形腫瘍、血液腫瘍を包括した悪性腫瘍を有する多数の症例を対象に、インフルエンザワクチンの 2 回接種を評価した初めての報告である。これまでの報告で、健常者ではワクチン接種後、70%以上の割合で HI 抗体価の上昇が得られるとされる。我々の研究では H1N1、H3N2 においては、それぞれ 67%、83%に HI 抗体価の上昇が得られ、健常者と同等な達成率が確認された。有効性が不明瞭である事もあり、悪性腫瘍患者に対し、十分にワクチン接種が推奨されていない現状も指摘されているが、本研究から、積極的にワクチン接種は推奨されるべきであるという結果が示唆された。ただし、2 回接種については、1 回接種後からの上乗せ効果は限定的であり、積極的に推奨すべきであるという結論には至らなかった。また、インフルエンザシーズン終了後まで HI 抗体価の上昇を維持できた割合は有意に低下していた。化学療法中の悪性腫瘍患者が、HI 抗体価の有効な上昇を維持できず、シーズン後半、インフルエンザウイルスに感染するリスクが高まることが懸念され、今後、抗体価を維持するために有効な手段を検討すべきである。また、in vivo で、TKI によりワクチンの有効性が低下する可能性について報告されているが、本研究により TKI 使用群でも、十分な割合で HI 抗体価の上昇が得られる事が確認された。本研究の限界としては、HI 抗体価の上昇と臨床的な予防効果の関連に更なる検討が必要であるという点、健常者をコントロールとして比較検討できなかった点が挙げられる。

【結語】化学療法中の悪性腫瘍患者において、インフルエンザワクチン接種は、十分な予防効果が期待され積極的に勧められる。ただし、2 回接種の有効性は限定的であり、更なる検討が必要である。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 2601 号	氏 名	眞田 幸尚
論文題目 Title of Dissertation	<p>A prospective study on the efficacy of two-dose influenza vaccinations in cancer patients receiving chemotherapy</p> <p>化学療法中の悪性腫瘍患者におけるインフルエンザワクチン2回接種の有効性</p>		
審査委員 Examiner	<p>主 査 西村 善博 Chief Examiner</p> <p>副 査 森 康子 Vice-examiner</p> <p>副 査 平井 みどり Vice-examiner</p>		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

化学療法中の悪性腫瘍患者が、インフルエンザウイルスに感染するリスクは高く、重篤化することも懸念される。ワクチン接種が推奨されるが、その有効性を疑問視する報告も散見される。インフルエンザワクチンの有効性を高める方法の1つとしてワクチンの2回接種が挙げられるが、この集団における有効性は不明である。本研究者は、化学療法中の悪性腫瘍患者におけるインフルエンザワクチン2回接種の有効性につき、多施設共同前向き試験を実施した。

18歳以上、PS2以下、病理学的に悪性腫瘍の診断を受け、6か月以上の予後が期待される悪性腫瘍患者を対象に2013年11月から2014年2月にかけて、神戸大学医学部附属病院、兵庫県立淡路医療センターの2施設で登録を行った。免疫抑制が予測される化学療法として、殺細胞効果を有する抗癌剤、リツキシマブ、TKI (tyrosine kinase inhibitor) が選択された。ワクチンの有効性の指標としては、サロゲートマーカーとして頻用される血清HI (haemagglutination inhibition) 抗体価を使用した。健康人においてHI抗体価40倍以上で50%以上のインフルエンザ感染を予防できる、というこれまでの報告をもとに、HI抗体価40倍以上を有効と判定した。2013/2014年度3価混合インフルエンザワクチン (A/California/7/2009 (H1N1)、A/Texas/50/2012 (H3N2)、B/Massachusetts/60/2008) を接種し、それぞれに対するHI抗体価を、ワクチン接種前、接種後4±1週後、およびインフルエンザシーズン終了後である2014年5月に測定した。2回目のインフルエンザワクチンは、1回目の接種後、3株のうちいずれかで抗体価の上昇が得られなかった症例に接種された。ワクチンの接種時期は、化学療法終了後24時間から次クールまでの期間とし、TKIなど連日内服を要する化学療法については、化学療法と重複した期間にワクチン接種を行うことを許容した。Primary endpointは1回または2回接種後に、3株全てでHI抗体価の上昇が得られた割合と設定した。

登録患者数は109名で年齢中央値は61歳 (21-89歳) であった。そのうち、固形腫瘍患者が70名 (乳癌14名、大腸癌11名、胆道癌10名、その他35名)、血液腫瘍患者が36名 (多発性骨髄腫15名、悪性リンパ腫10名、慢性骨髄性白血病10名、急性リンパ性白血病1名)、固形腫瘍、血液腫瘍の重複癌患者が3名であった。TKI使用患者は18名であった。26名でインフルエンザワクチン1回接種後に、3株全てのHI抗体価に上昇が得られた。その後4名が登録から外れ、残79名に2回目の接種を行った。シーズン終了後にHI抗体価を測定できた症例は93名であった。1回または2回接種後に、3株全てでHI抗体価の上昇が得られた割合は3% (3/109) から27% (29/109) に有意に上昇した。2回接種を行った79名のうち、2回目の接種により1回目接種後からそれぞれのHI抗体価が上昇した割合はそれぞれ10% (H1N1 ; 49%から59%) 8% (H3N2 ; 73%から81%) 3% (B ; 6%から9%) の上乘せにとどまった。シーズン終了後に評価可能であった93名の内、3株全てでHI抗体価の上昇が得られた割合は1回目または2回目の接種後の評価では24% (24/93) であったのに対し、シー

ズン終了後は 11% (10/93) と有意に減少した。固形腫瘍群と血液腫瘍群での比較、および TKI 使用群と TKI 未使用群での比較においては、いずれの群でも 1 回または 2 回のワクチン接種後、十分な抗体価の上昇が得られ、有意差は認めなかった。期間中、2 名にインフルエンザ感染が見られ、ともに、抗体価の上昇が得られていなかったウイルス株に感染していた。1 回接種、2 回接種、いずれにおいても特記すべき有害事象は見られなかった。

本研究は、固形腫瘍、血液腫瘍を包括した悪性腫瘍を有する多数の症例を対象に、インフルエンザワクチンの 2 回接種を評価した初めての報告である。これまでの報告で、健常者ではワクチン接種後、70%以上の割合で HI 抗体価の上昇が得られるとされる。本研究では H1N1、H3N2 においては、それぞれ 67%、83%に HI 抗体価の上昇が得られ、健常者と同等な達成率が確認された。有効性が不明瞭であることもあり、悪性腫瘍患者に対し、十分にワクチン接種が推奨されていない現状も指摘されているが、本研究から積極的にワクチン接種は推奨されるべきであるという結果が示唆された。ただし、2 回接種については、1 回接種後からの上乗せ効果は限定的であり、積極的に推奨すべきであるという結論には至らなかった。また、インフルエンザシーズン終了後まで HI 抗体価の上昇を維持できた割合は有意に低下していた。化学療法中の悪性腫瘍患者が、HI 抗体価の有効な上昇を維持できず、シーズン後半、インフルエンザウイルスに感染するリスクが高まることが懸念され、今後、抗体価を維持するために有効な手段を検討すべきである。また、*in vivo* で、TKI によりワクチンの有効性が低下する可能性について報告されているが、本研究により TKI 使用群でも、十分な割合で HI 抗体価の上昇が得られることが確認された。本研究の限界としては、HI 抗体価の上昇と臨床的な予防効果の関連に更なる検討が必要であるという点、健常者をコントロールとして比較検討できなかった点が挙げられる。

本研究より、化学療法中の悪性腫瘍患者においてインフルエンザワクチン接種は、十分な予防効果が期待され積極的に勧められることが示された。本研究は化学療法中の悪性腫瘍患者におけるインフルエンザワクチン接種に関して重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。