

CKD患者における季節性インフルエンザワクチンの免疫原性と持続期間

富樫 賢、長谷川 恵、齊藤睦子
あきた 腎・膠原病・リウマチクリニック

Immunogenicity and duration of seasonal influenza vaccine in chronic kidney disease

Masaru Togashi, Megumi Hasegawa, Mutsuko Saito
Akita Renal and Collagen and Rheumatic disease Clinic

<緒言>

CKDのガイドラインでは季節性インフルエンザワクチン (sIV ; seasonal Influenza Vaccine) の接種が推奨されている¹⁾。しかし、腎機能低下状態での予防接種の有効性、効果持続期間についての報告は少ない。CKD治療中、予防接種の抗体価について経時的な推移を検討した。

<対象と方法>

対象はCKD群28例、非CKD群84例。患者背景を表1に示す。年齢の中央値はCKD群64歳、非CKD群58歳であり、有意差は認められなかった。腎機能についてはeGFRの中央値がCKD群55.1ml/min、非CKD群84.2ml/minとCKD群が有意に低い。非CKD群に関節リウマチ患者が多いため女性

表1 患者背景

				CKD	非 CKD	p =
number				28	84	
age	median	(IQR)		64 (56 - 76)	58 (46 - 69)	0.064*
	male	n (%)		15 (54)	18 (21)	0.002*
Cre	median	(IQR)		0.99 (0.77 - 1.17)	0.58 (0.53 - 0.67)	<0.001*
eGFR	median	(IQR)		55.1 (35.0 - 70.1)	84.2 (76.3 - 95.6)	<0.001*
CKD stage	G1			3 (11)	28 (33)	
	G2			6 (21)	56 (67)	
	G3a			11 (39)	-	<0.001*
	G3b			3 (11)	-	
	G4			4 (14)	-	
	G5			1 (4)	-	
免疫抑制		n (%)		15 (54)	72 (85)	0.001*
PSL		n (%)		10 (36)	33 (39)	0.824*
	median	(IQR)		5 (4.3 - 5.5)	5 (2.5 - 5.0)	0.684*
MTX		n (%)		2 (7)	37 (44)	<0.001*
	median	(IQR)		9 (8 - 10)	8 (8 - 12)	0.949*
JAK or bio		n (%)		3 (11)	10 (12)	1.000*

* Wilcoxon signed-rank test # Fisher's exact test

性別、腎機能および免疫抑制療法、MTX(methotrexate)の投与歴に有意差を認める
PSL(prednisolone)、JAK(JAK 阻害薬)、bio(bDMARDs ; 生物学的製剤)

が多く、免疫抑制療法の施行例が多い。性差および免疫抑制療法の有無、種類による影響を統計学的に検討したところ有意差は認められなかった。

2018-2019シーズンのsIVの接種時、接種4週後、接種16週後に2018/2019シーズンの北半球向けインフルエンザワクチンにおける推奨株である²⁾ H1N1、H3N2、*Yamagata*、*Victoria* の4種の株についての抗体価をHI法にて測定した。それぞれの抗体価40倍以上の抗体保有率、4週時の抗体価40倍以上かつ接種時からの4倍以上の上昇である陽転率、16週時の抗体価40倍以上かつ4週時より1/4以内の低下である陽性維持率、幾何平均価（GMT；Geometric Mean Titer）について統計学的に検討を行った。統計解析にはJMP 14.1.0を用いた。

<結果>

表2の通り、接種時、4週後、16週後の抗体保有率にCKDの有無による有意差は見られなかった。4週後のH1N1株の陽転率は非CKD群が有意に高かったが、他の株については陽性維持率を含め有意差はみられなかった（表3）。また、CKDグレード毎やeGFRによる抗体価の差は見られなかった（図1）。GMTはどの時点においても両群間に差はみられなかった（表4）。

表2 抗体保有率

抗体保有率 (%) Fisher's exact test		接種時	p =	4 weeks	p =	16 weeks	p =
H1N1	CKD	32	0.643	50	0.057	43	0.092
	non-CKD	31		69		60	
H3N2	CKD	43	0.895	71	0.654	61	0.885
	non-CKD	32		70		50	
<i>Yamagata</i>	CKD	18	0.623	36	0.331	32	0.427
	non-CKD	18		43		37	
<i>Victoria</i>	CKD	18	0.731	29	0.184	39	0.728
	non-CKD	15		40		35	

両群間に有意差は認められない

表3 抗体陽転率、陽性維持率

(%) Fisher's exact test		接種時	p =	陽転率	p =	維持率	p =
H1N1	CKD	32	0.643	18	0.038	43	0.333
	non-CKD	31		38		50	
H3N2	CKD	43	0.895	43	0.817	50	0.710
	non-CKD	32		36		46	
<i>Yamagata</i>	CKD	18	0.623	14	0.347	32	0.427
	non-CKD	18		20		37	
<i>Victoria</i>	CKD	18	0.731	11	0.134	39	0.728
	non-CKD	15		23		35	

非CKD群はCKD群に比しH1N1株の陽転率が高かった
それ以外の株や陽性維持率には有意差は認められない

H1N1 接種時	H1N1 4w	H3N2 接種時	H3N2 4w
H1N1 16w	H1N1 陽転	H3N2 16w	H3N2 陽転
Yamagata 接種時	Yamagata 4w	Victoria 接種時	Victoria 4w
Yamagata 16w	Yamagata 陽転	Victoria 16w	Victoria 陽転

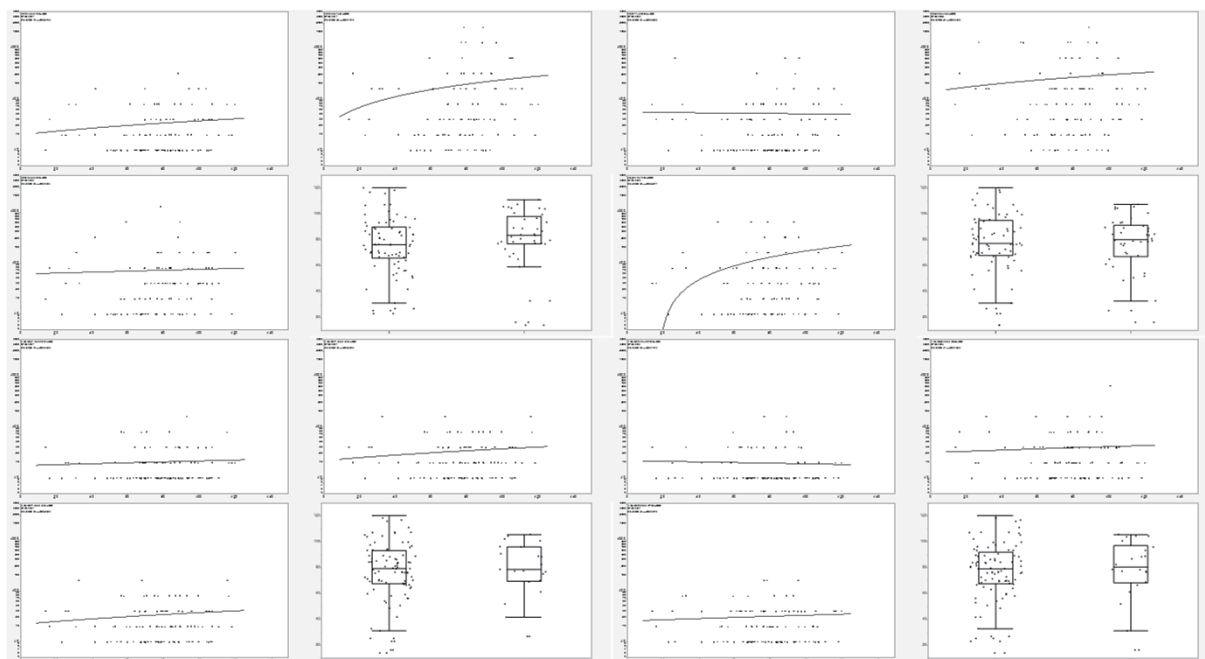


図1 eGFR毎の抗体価
eGFRと抗体価や陽転率については関係性は認められない

表4 GMT

GMT Wilcoxon signed-rank test		接種時	p =	4 weeks	p =	16 weeks	p =
H1N1	CKD	20.0	0.853	40.0	0.088	28.3	0.186
	non-CKD	21.4		69.5		36.4	
H3N2	CKD	24.4	0.528	84.1	0.815	38.1	0.767
	non-CKD	22.6		78.7		37.1	
Yamagata	CKD	15.6	0.803	22.1	0.457	21.0	0.491
	non-CKD	16.0		26.7		23.9	
Victoria	CKD	15.0	0.423	20.5	0.177	20.5	0.870
	non-CKD	14.4		25.4		21.6	

両群間に有意差は認められない

<考察>

CKD患者でのsIV接種は肺炎²⁾や冠動脈疾患³⁾、心不全による入院⁴⁾、および全死亡⁵⁾を減少させ、認知症リスク⁶⁾も減少させる可能性がある。しかし接種の効果として抗体価を検討した既報では小児での報告が多く、非CKD群を対象とする成人での検討はない⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾。これらの報告

では抗体価や保有率について検討しているが、発症抑制についての研究はCKD以外の健常人を対象として研究でも少ない。本研究では多くの株において、抗体保有率、抗体陽転率、陽性維持率、GMTについて有意差を認めなかった。しかし、CKD群、非CKD群とともにEMA (European Medicines Agency)、FDA (Food and Drug Administration) のワクチン評価基準である①抗体保有率70%以上、②抗体陽転率40%以上、③抗体上昇倍数2.5倍をすべて満たしている株は認められなかった。

CKD患者における成人での複数回接種によるブースター効果については否定的な報告¹³⁾がある。その一方アジュバントワクチンによる効果¹⁴⁾¹⁵⁾が期待されている。ワクチン投与による効果は限定的なものと捉え、一般的な飛沫感染予防や社会集団として患者周囲への投与の徹底なども周知して診療にあたる必要が考えられた。

<結語>

本研究ではCKD患者群と非CKD群では多くの株でsIV接種による効果に有意差は認められなかった。

<文献>

- 1) CQ4 CKD患者にワクチン接種（肺炎球菌ワクチン・インフルエンザワクチン）は推奨されるか？、エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018（岡田浩一、安田宜成 編）、P12、東京医学社、東京、2018.
- 2) <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000535792.pdf> Accessed 2020 May 25.
- 3) McDonald HI, Thomas SL, Millett ERC, et al. : Do Influenza and Pneumococcal Vaccines Prevent Community-Acquired Respiratory Infections Among Older People With Diabetes and Does This Vary by Chronic Kidney Disease? A Cohort Study Using Electronic Health Records. *BMJ Open Diabetes Res Care* 5 : e000332, 2017.
- 4) Chen CI, Kao PF, Wu MY, et al. : Influenza Vaccination Is Associated With Lower Risk of Acute Coronary Syndrome in Elderly Patients With Chronic Kidney Disease. *Medicine* 95 : e2588, 2016.
- 5) Fang YA, Chen CI, Liu JC, et al. : Influenza Vaccination Reduces Hospitalization for Heart Failure in Elderly Patients With Chronic Kidney Disease: A Population-Based Cohort Study. *Acta Cardiol Sin* 32 : 290-298, 2016.
- 6) Chan TC, Yap YHD, Hung FNI, et al. : The Efficacy of Influenza Vaccination Is Reduced in Nursing Home Older Adults With Moderate to Severe Renal Impairment. *J Am Med Dir Assoc* 14 : 133-136, 2013.
- 7) Liu JC, Hsu YP, Kao PF, et al. : Influenza Vaccination Reduces Dementia Risk in Chronic Kidney Disease Patients: A Population-Based Cohort Study. *Medicine* 95 : e2868, 2016.

-
- 8) Suga T, Niki H, Miikura M, et al. : Influenza Antibody Titers After Vaccination of Chronic Renal Failure Patients; Before and During Hemodialysis, or on Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Tokai J Exp Clin Med* 15 : 245-251, 1990.
 - 9) Furth SL, Neu AM, McColley SA, et al. : Immune Response to Influenza Vaccination in Children With Renal Disease. *Pediatr Nephrol* 9 : 566-568, 1995.
 - 10) Brydak LB, Roszkowska-Blaim M, Bachala M, et al. : Antibody Response to Influenza Immunization in Two Consecutive Epidemic Seasons in Patients With Renal Diseases. *Vaccine* 18 : 3280-3286, 2000.
 - 11) Quintana LF, Serra N, Molina-Laurado PD, et al. : Influence of Renal Replacement Therapy on Immune Response After One and Two Doses of the A(H1N1) pdm09 Vaccine. *Influenza Other Respir Viruses* 7 : 809-814, 2013.
 - 12) Donmez O, Akaci O, Albayrak N, et al. : Safety and Effectiveness of a 2009 H1N1 Vaccine in Chronic Kidney Disease Children. *Nephron Clin Pract* 128 : 341-344, 2014.
 - 13) Tanaka S, Saikusa T, Katafuchi Y, et al. : Serologic Response After Vaccination Against Influenza (A/H1N1)pdm09 in Children With Renal Disease Receiving Oral Immunosuppressive Drugs. *Vaccine* 33 : 5000-5004, 2015.
 - 14) Liao Z, Xu X, Liang Y, et al. : Effect of a Booster Dose of Influenza Vaccine in Patients With Hemodialysis, Peritoneal Dialysis and Renal Transplant Recipients: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Hum Vaccin Immunother* 12 : 2909-2915, 2016.
 - 15) Hoh JY, Song JY, Choi WS, et al. : Immunogenicity of Trivalent Influenza Vaccines in Patients With Chronic Kidney Disease Undergoing Hemodialysis: MF59-adjuvanted Versus Non-Adjuvanted Vaccines. *Hum Vaccin Immunother* 12 : 2902-2908, 2016.