

氏名	齋藤 朋子	
学位の種類	博士 (医学)	
学位記番号	第 6188 号	
授与報告番号	乙第 2790 号	
学位授与年月日	平成 27 年 6 月 30 日	
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当者	
学位論文名	Safety of a Pandemic Influenza Vaccine and the Immune Response in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy (デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者におけるパンデミックインフルエンザワクチンの安全性と免疫原性)	
論文審査委員	主査 福島 若葉 教授	副査 伊藤 義彰 教授
	副査 金子 幸弘 教授	

論文内容の要旨

【目的】デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) 患者におけるパンデミックインフルエンザワクチン (インフルエンザ A(H1N1)pdm09 ワクチン) の安全性と免疫原性を検討する。

【対象】刀根山病院に入院中の DMD 患者 44 人、比較対照 (健常群) として同病院の医療従事者 41 人

【方法】2009 年 10 月に参加者を登録し、基礎疾患などの情報を自記式質問票で収集した。DMD 患者については、診療録から治療内容や検査値などの情報を転記した。登録時にインフルエンザ A(H1N1)pdm09 ワクチンを 1 回接種し、安全性の指標として、接種後 48 時間以内の副反応の頻度を調査した。免疫原性の指標として、接種前 (S0)、接種 4 週後 (S1) の血清で HI 抗体価を測定し、幾何平均抗体価、上昇倍数 (S1/S0)、抗体応答割合 (S1/S0 \geq 4)、抗体保有割合 (S1 \geq 1:40) を算出した。さらに、患者特性 (呼吸・心機能、栄養状態、ADL など) が免疫原性に及ぼす影響について、ロジスティック回帰モデルにより調整オッズ比 (OR) と 95%信頼区間 (95%CI) を算出して評価した。

【結果】両群とも重篤な副反応は観察されなかった。DMD 患者群における副反応の頻度は、健常群より低かった (局所反応: 32% vs. 51%, $p=0.071$; 全身反応: 7% vs. 29%, $p=0.007$)。接種後、DMD 患者群の幾何平均抗体価は 1:7 から 1:75 に上昇し、上昇倍数は 10.5 であった。抗体応答割合は 84%、抗体保有割合は 70% であった。これらの結果は、健常群と有意差を認めなかった。DMD 患者群において、高齢は抗体応答割合の上昇と (OR=1.23, 95%CI: 1.02-1.48)、経管栄養の使用は低下と関連した (OR=0.06, 95%CI: 0.01-0.83)。血中総蛋白高値は抗体保有割合の上昇と関連した (OR=1.45, 95%CI: 1.04-2.01)。

【結論】DMD 患者におけるインフルエンザ A(H1N1)pdm09 ワクチン接種後の副反応の頻度は健常群より有意に低く、重篤な副反応は認めなかった。DMD 患者では、ワクチンの 1 回接種により健常群と同等の免疫応答を示した。また、年齢、血中総蛋白値、経管栄養の使用が免疫応答と関連した。

論文審査の結果の要旨

デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) 患者は、筋力低下の進行や脊椎の変形による呼吸機能の低下に加え、体位変換不能による気道分泌物の喀出障害を呈することから、インフルエンザ合併症のハイリスク者である。インフルエンザワクチン接種は疾病の予防手段として重要であるが、これまでのところ、DMD 患者におけるインフルエンザワクチン接種の安全性や免疫原性 (免疫応答) を検討した報告はない。

著者らは、2009 年 10 月に刀根山病院に入院中であった DMD 患者 44 人、比較対照 (健常群) として同病院の医療従事者 41 人を登録し、インフルエンザ A(H1N1)pdm09 ワクチン接種の安全性、免疫原性を検討した。身長・体重、基礎疾患などの情報を自記式質問票で収集し、DMD 患者については、治療内容や検査値などの臨床情報を診療録から転記した。登録時にインフルエンザ A(H1N1)pdm09 ワクチンを 1 回接種し、安全性の指標として、接種後 48 時間以内の副反応の頻度を

調査した。免疫原性の指標として、接種前 (S0)、接種 4 週後 (S1) の血清で HI 抗体価を測定し、幾何平均抗体価、上昇倍数 (S1/S0)、抗体応答割合 (S1/S0 \geq 4)、抗体保有割合 (S1 \geq 1:40)を算出した。さらに、DMD 患者群において、患者特性（呼吸・心機能、栄養に関する因子、ADL など）が免疫原性に及ぼす影響を検討するため、ロジスティック回帰モデルにより調整オッズ比 (OR) と 95%信頼区間 (95%CI) を算出して評価した。

(1)両群とも重篤な副反応は観察されなかった。DMD 患者群における副反応の頻度は、健常群より低かった (局所反応: 32% vs. 51%, p=0.071; 全身反応: 7% vs. 29%, p=0.007)。(2)接種後、DMD 患者群の幾何平均抗体価は 1:7 から 1:75 に上昇し、上昇倍数は 10.5 であった。抗体応答割合は 84%、抗体保有割合は 70%であった。これらの結果は、健常群と有意差を認めなかった。(3)DMD 患者群において、高年齢が抗体応答割合の上昇と(OR=1.23, 95%CI: 1.02-1.48)、経管栄養の使用が低下と関連した(OR=0.06, 95%CI: 0.01-0.83)。血中総蛋白高値は抗体保有割合の上昇と関連した (OR=1.45, 95%CI: 1.04-2.01)。

本研究は、DMD 患者に対するインフルエンザワクチン接種が安全であることを示した初めての報告である。免疫原性は健常群と比べて有意差を認めなかったが、経管栄養使用者で免疫原性が低下、血中総蛋白高値の者で免疫原性が上昇など、栄養に関する因子が影響していた。本研究は、DMD 患者の中でインフルエンザ感染予防への注意を特に促すべき者を明らかにしたという点でも、臨床的意義が高いと考えられた。

以上により、著者は博士 (医学) の学位を授与されるに値するものと判定された。