

2019年12月度キャンサーカード特別講演トピックス

特別講演 総合内科学 柳秀高先生 先生

悪性腫瘍患者におけるインフルエンザワクチンの効果

ワクチンで予防可能な疾患

- [Chickenpox \(Varicella\)](#)
- [Diphtheria](#)
- [Flu \(Influenza\)](#)
- [Hepatitis A](#)
- [Hepatitis B](#)
- [Hib \(*Haemophilus influenzae* type b\)](#)
- [HPV \(Human Papillomavirus\)](#)
- [Measles](#)
- [Meningococcal](#)
- [Mumps](#)
- [Pneumococcal](#)
- [Polio \(Poliomyelitis\)](#)
- [Rotavirus](#)
- [Rubella \(German Measles\)](#)
- [Shingles \(Herpes Zoster\)](#)
- [Tetanus \(Lockjaw\)](#)
- [Whooping Cough \(Pertussis\)](#)

CDC: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/vaccines-diseases.html>

インフルエンザ

今はパンデミックとパンデミックの間であり、今後必ずパンデミックは起こりうる。

診断:

流行期では抗原検査の感度は悪く、臨床診断でも適応があれば治療すべきである。

抗ウイルス治療:

- ・健康な人では自然に治るため、対症療法
- ・2歳以下、65歳以上、入院例、合併症例、免疫不全、妊婦、基礎疾患のある人は必要。
治療適応がある人では抗原検査に惑わされないようにすべきである。

合併症: 肺炎 一次性ウイルス性、二次性細菌性、混合性、心筋炎、脳症

治療: ノイラミニダーゼ阻害薬が基本。

- ・ノイラミニダーゼ阻害剤: オセルタミビルが標準的。
ペラミビルは消化管が使えない場合。
- ・バロキサビル(CAP 依存性エンドヌクレアーゼ阻害): 基本的には使用せず。

ノイラミニダーゼ阻害剤が耐性なら検討。

インフルエンザワクチン 世界中でサーベイランスを行い、株を決定する。

ワクチン株 2019-2020 の推奨

A/Brisbane/02/2018(H1N1) pdm-like virus

A/Kansas/14/2017(H3N2)-like virus

B/Colorado/06/2017-like virus (B/Victoria/2/87 lineage)

B/Phuket/3073/2013-like virus (B/Yamagata/16/88 lineage)

メタアナリシス

- ・インフルエンザ罹患低下 OR=0.42 (95% CI 0.27-0.66)
Cochrane Database Syst Rev. 2018;2:CD004876
- ・ワクチン株と流行株の一致率が重要である。
 - 一致率が高い場合 Efficacy=78% CID. 2010;51:997.
 - 一致率が低い場合 Efficacy=47% Vaccine. 2011;29:7733.
- ・入院、死亡率が下がる OR=0.67 (95% CI, 0.62-0.72)
Arch Intern Med. 2012;172(6):484
- ・インフルエンザワクチン+肺炎球菌ワクチンで死亡率が低下(HR=0.67(95%CI,0.54-0.83)、肺炎/MI/Stroke も低下 CID. 2010;51(9):1007

がん患者におけるインフルエンザワクチン

タイミング

- ・化学療法の前に接種 (不活化ワクチン 2週間前、生ワクチン 4週間前)
- ・化学療法中は避ける (効果が不十分なため)
インフルエンザワクチンは時期ならば接種を推奨する
- ・化学療法後
Remission に入っている 3ヶ月以上たって安定していれば、考慮する。
anti-B cell Ab(Rituximab, Alemtuzumab)治療を受けた場合は最低 6ヶ月あける。

2019年12月度キャンサーボード教育講演トピックス

がん患者のインフルエンザリスク

- がん患者がインフルエンザに罹患して入院すると死亡率 10%

Lancet Infect Dis. 2009;9:493

→毎年ワクチンを接種するべき

- Anti-B cell Ab(Rituximab, Alemtuzumab)投与では終了後 6 ヶ月経過するまで待つ

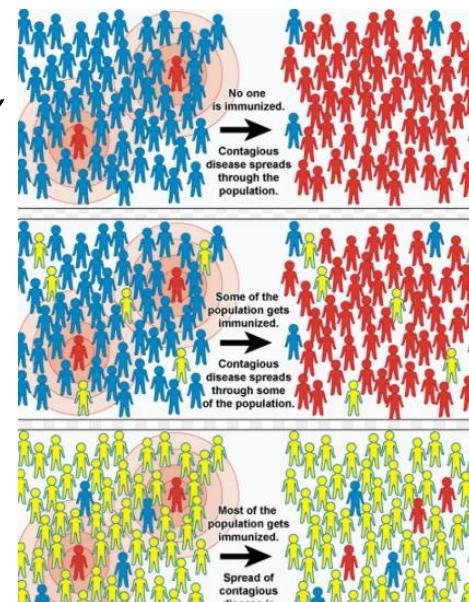
IDSA GL CID. 2014;58(3):344

不活化ワクチンでも一般的には化学療法の最中には接種を控えるが、インフルエンザワクチンだけは考慮する。

家族、医療従事者にも推奨する-Herd Immunity

80-90%必要

がん患者の周りの人がワクチンを打つことで、ワクチンを打てない人、免疫不全の人のリスクも減らせる。



がん患者におけるインフルエンザワクチン効果とタイミング

- 抗体陽転化率は 24-78%

BR J Cancer. 1999;80(1-2):219, Leuk Lymphoma 1999;32(3-4):369

- 免疫正常者の 1/3 程度の抗体陽転化率-メタアナリシス

JID. 2012;206(8):1250

- タイミング ASCO/IDSA GL 2018 JCO 2018;36(30):3043

・化学療法の 2 週間以上前

・インフルエンザシーズンの早期まで（10 月頃）に化学療法が終わる場合には終わってから接種

・化学療法中に接種する場合：化学療法開始後 7 日間程度たった時点

(4 日 vs 16 日では化学療法開始後 4 日の方が抗体価が高い傾向がある)

Ann oncol. 2011;22: 2031-2035

Vaccine	Pregnancy	Immuno-compromised (excluding HIV infection)	HIV Infection CD4 count <200 ≥ 200	Asplenia, complement deficiencies	End-stage renal disease, on hemodialysis ¹	Heart or lung disease, alcoholism ¹	Chronic liver disease	Diabetes	Health care personnel ²	Men who have sex with men
MMR	CONTRAINDICATED				1 dose annually					
Tdap or Td	1 dose Tdap each pregnancy				1 dose Tdap, then Td booster every 10 yrs					
VAR	CONTRAINDICATED					1 or 2 doses depending on indication				
RZV (preferred) or ZVL	DELAY					2 doses at age ≥ 50 yrs				
HPV Female	CONTRAINDICATED					1 dose				
HPV Male	DELAY	3 doses through age 26 yrs			2 or 3 doses through age 26 yrs					
PCV13					1 dose					
PPSV23					1, 2, or 3 doses depending on age and indication					
HepA					2 or 3 doses depending on vaccine					
HepB					2 or 3 doses depending on vaccine					
MenACWY					1 or 2 doses depending on indication, then booster every 5 yrs if risk remains					
MenB	PRECAUTION				2 or 3 doses depending on vaccine and indication					
Hib		3 doses HSC/T ³ recipients only			1 dose					

教育講演 総合内科学 柳秀高先生 先生

Influenza Vaccine Effectiveness Among Patients With Cancer: A Population-Based Study Using Health Administrative and Laboratory Testing Data From Ontario, Canada J Clin Oncol. 2019;37:2795

観察研究（ケースコントロール研究）

P : 固形腫瘍、血液腫瘍患者

I : インフルエンザワクチンあり

C : インフルエンザワクチンなし

O : 検査で確認されたインフルエンザ

26463人が検査、4320人(16%)が検査陽性、11783人(45%)がワクチン接種

平均年齢 70 歳、52%が男性

69%が固形がん、31%が血液腫瘍

Safety of Inactivated Influenza Vaccine in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors Clin Infect Dis. (2019)

固体腫瘍は乳がん 12%、肺がん 11%、前立腺がん 10%、大腸がん 9%

血液腫瘍は白血病 11%、非ホジキンリンパ腫 9%、骨髄腫 5%、ホジキンリンパ腫 1%

診断からの時間 6 年

23%がインフルエンザシーズンに化学療法中

インフルエンザ A 80% (H1N1 29%、H3N2 71%)、B 20%

ワクチン有効率は 14%

ワクチンは有意にインフルエンザによる入院を減少させた (VE=20%)

しかし、ICU 入室、30 日死亡は減少させなかった

インフルエンザワクチンの有効性

固体腫瘍 VS 血液腫瘍

固体腫瘍では化学療法があってもなくても有効

血液腫瘍では化学療法があってもなくても無効

血液腫瘍でも多少のベネフィットがある可能性は否定できず、引き続きワクチン推奨

Influenza vaccination of cancer patients during PD-1 blockade induced serological protection but may raise the risk for immune-related adverse events

Journal for ImmunoTherapy of cancer 2018: 640

N=23 例 平均年齢 58.7 歳 男性 70%

がんのタイプ NSCLC 70% RCC 17% Melanoma 13%

ICI ニボルマブ 96% ペムプロズリマブ 4%

Mutation KRAS 30% BRAF 9% EGFR 4% NRAS 4% TP53 4%

インフルエンザワクチンによる抗体陽転化は ICI 投与下でも良好であった。

irAE は 52% であり、ICI 開始からの出現時間中央値は 6.7 カ月であった。

・ワクチンなしの場合の報告(20%台) よりも高頻度

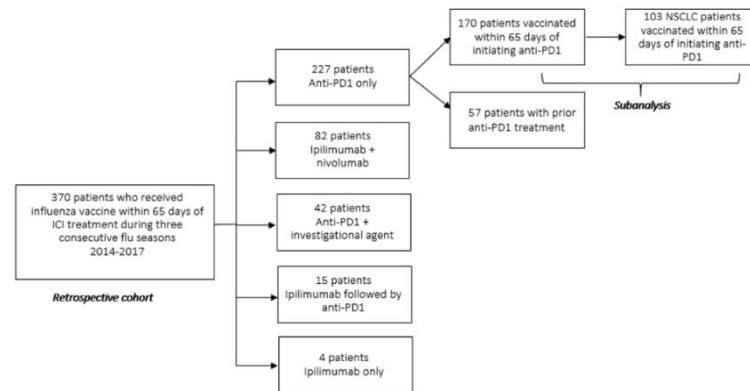
・インフルエンザワクチンから irAE までは中央値 3.2 ヶ月(0-10.6 ヶ月)

多いのは発疹、関節炎などであるが、中には腸炎 2 例、脳炎 2 例の報告もあり。

末梢神経障害ケース ICI6.5 ヶ月、Flu shot 5.1 ヶ月の時点で発症。

ステロイドは無効で IVIG で改善した。

より大規模なデータ N=370 例



後ろ向きチャートレビュー

ワクチン接種群でインフルエンザ罹患が 3.5% と少なかった (全体では 10.7%)

肺がん 165 例、メラノーマ 71 例、その他 134 例

irAE: irAE 群は高齢の傾向があった。

irAE 75/370=20% 既報より頻度が低い (20% vs 50%)

脳炎、心筋炎などの 重篤なものは無し

Endocrine 28%、Pneumonitis 25%、Colitis 13%、Transaminitis 12%

治療: ステロイド 48%、ICI 中断 35%、Supportive 19%

結論: irAE は増えないのでこの患者群でのインフルエンザワクチン接種を推奨する

Take Home Message

- ・一般にワクチンで予防可能な疾患は積極的に予防する
- ・生ワクチン(MMRV)は免疫不全患者では避ける。
可能なら化学療法 4 週間前までにすませる。
- ・不活化ワクチンでもインフルエンザ以外は化学療法中では避ける。化学療法前 2 週間前までに。
- ・インフルエンザワクチンは冬季では化学療法中であっても接種を考慮する。
(開始後 7 日後程度)
- ・チェックポイント阻害薬投与中は議論が分かれる
- ・Herd Immunity=周囲の人がワクチンを接種して守る