

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 17 日現在

機関番号：74314

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2014

課題番号：22500686

研究課題名(和文) ワクチンによる糖尿病患者における水痘帯状疱疹ウイルス特異的免疫反応の検討

研究課題名(英文) Efficacy and safety of live varicella vaccine (Oka) in patients with diabetes: a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Single-center, Clinical Trial

研究代表者

羽田 敦子 (HATA, Atsuko)

公益財団法人田附興風会・医学研究所 第4研究部・研究主幹

研究者番号：70321685

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：高齢糖尿病患者を対象に水痘生ワクチンとプラセボとのランダム化二重盲検比較試験を行った。主要評価項目は、水痘抗原皮内テストスコア(陰性0 強陽性3)、副次評価項目はELISPOT assay の接種前と3ヵ月後の増加率geometric mean fold rise (GMFR) を、またIAHA法で抗体価を測定し、接種前と3ヵ月後で比較した。調査票にて安全性を検討した。その結果、水痘生ワクチンはプラセボに比してVZVに対する特異的免疫を有意に賦活化できなかった。観察期間中に帯状疱疹に罹患した者はいなかった。

研究成果の概要(英文)：This double-blind randomized controlled single-center study of 60-70-year-old patients with diabetes mellitus compared immunity and safety profiles after Varicella vaccine, separated by 3 months, vs. placebo. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23) was immunized simultaneously. Primary analysis was cell mediated immunity evaluated using the Varicella-zoster virus skin test. Secondary analyses were VZV interferon-gamma enzyme-linked immunospot (ELISPOT) assay and immunoadherence hemagglutination (IAHA) test. Adverse experiences (AEs) were assessed. By intent-to-treat analysis, 27 recipients of the vaccine were compared with 27 placebo recipients. Changes of skin test scores were, respectively, 0.41 ± 0.80 and 0.11 ± 0.93 ($p=0.22$). No significant differences of ELISPOT and IAHA titer were found between vaccine and placebo groups from before to after vaccination. No severe AE occurred. The vaccine was used safely, but did not boost virus-specific immunity in this population.

研究分野：ウイルス

キーワード：水痘ワクチン 帯状疱疹 細胞性免疫 皮内テスト ELISPOT IAHA PPSV23 同時接種

1. 研究開始当初の背景

市販の水痘生ワクチン接種は、糖尿病患者の水痘帯状疱疹ウイルス (以下 VZV) に対する特異的免疫能は健常高齢者と同等に増強した (Hata A.J Infect. 2013 Apr 18.)

2. 研究の目的

糖尿病 (DM) 患者は帯状疱疹 (HZ) の発症頻度が高い。水痘ワクチンは DM 患者の細胞性免疫を賦活化し、HZ の予防ができる可能性がある。

ワクチンを接種し、水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) 特異的免疫能を増強できるか否かについて検討する。

3. 研究の方法

ランダム化二重盲検比較試験によりワクチン接種前後の VZV に対する特異的免疫能をプラセボと比較評価し、接種によるワクチンの有効性を検討した。

(1) 研究の概要

本研究では研究を遂行するに当たり、前研究の皮内テストでの結果に基づいて統計学的有意差が見込めると予測した高齢 DM 患者を対象に水痘生ワクチンとプラセボとのランダム化二重盲検比較試験を行った。被験者確保のため成人用肺炎球菌ワクチンを同時接種した。対象は、60 歳以上 75 歳未満で HbA1c が 7-9.5 の糖尿病患者。喫煙者、悪性疾患や膠原病などを除外した。対象者に対し、乾燥弱毒生水痘ワクチン「ピケン」(以下、水痘生ワクチン) またはプラセボ (注射液) を接種し、接種前と 3 カ月後に水痘抗原皮内テスト及び血液を採取して接種前と 3 カ月後の VZV 特異的免疫能を評価した。主要評価項目は、水痘抗原皮内テストスコア (陰性 0 強陽性 3) 副次評価項目は ELISPOT assay とし、末梢血単核球 4×10^5 cells あたりの VZV 刺激-NC 刺激細胞数をカウントして ELISPOT geometric mean count (GMC) とし、接種前と 3 カ月後の増加率 geometric mean fold rise (GMFR) を、また IAHA 法で抗体価を測定し、接種前と 3 カ月後で比較した。統計学的解析は有意水準 5% の t 検定にて行った。安全性は、副作用について問診と調査票より接種後 1 年間調査した。

ELISPOT 法で、接種前 48 名、接種 3 カ月後 41 名までの細胞検体を凍結保存後、解析した。平均 \pm S.E. は接種前 66.5 ± 6.2 、接種 3 カ月後 71.5 ± 7.9 であった。

4. 研究成果

(1) 安全性

H26 年度までに 52 名に接種し、Vaccine (V) 25 名 (平均年齢 66.7 歳、男性 12、女性 13)、Placebo (P) 群 27 名 (平均年齢 65.8 歳、男性

17、女性 10) が試験完結した。接種 1 年後までの副反応をモニターし得たが、重篤な全身性副反応はなかった。観察期間中に HZ に罹患した者はいなかった。

表 1

	ITT set			Per protocol set		
	Zoster vaccine n (%)	Placebo n (%)	P (Prob > Chi Sq)	Zoster vaccine n (%)	Placebo n (%)	P (Prob > Chi Sq)
Number of subjects	27	27		25	27	
With one or more AE	5 (18.5)	6 (22.2)	0.7378	5 (20.0)	6 (22.2)	0.8461
With vaccine-related AEs	3 (11.1)	4 (14.8)	0.6882	3 (12.0)	4 (14.8)	0.7686
Injection-site AEs	2 (7.4)	3 (11.1)	0.6449	2 (8.0)	3 (11.1)	0.7065
Erythema	0 (0.0)	1 (3.7)	0.3373	0 (0.0)	1 (3.7)	0.3359
Pain	2 (7.4)	1 (3.7)	0.5562	2 (8.0)	1 (3.7)	0.5389
Pruritus	0 (0.0)	2 (7.4)	0.1534	0 (0.0)	2 (7.4)	0.1693
Swelling	1 (3.7)	0 (0.0)	0.3273	1 (4.0)	0 (0.0)	0.2987
warmth	1 (3.7)	1 (3.7)	1.0000	1 (4.0)	1 (3.7)	0.9562
Systemic AEs	1 (3.7)	1 (3.7)	0.8602	1 (4.0)	1 (3.7)	0.9562
General malaise	1 (3.7)	1 (3.7)	1.0000	1 (4.0)	1 (3.7)	0.9562
Pruritus	1 (3.7)	2 (7.4)	0.6551	1 (4.0)	2 (7.4)	0.6021
With severe AEs	0 (0.0)	0 (0.0)	1.0000	0 (0.0)	0 (0.0)	1.0000
vaccine-not related AEs	2 (7.4)	3 (11.1)	0.6449	2 (8.0)	3 (11.1)	0.7065

(2) 有効性

一次評価項目：皮内テスト

ITT analysis ; V 群及び P 群の皮内テストスコア平均値は接種前それぞれ 1.07 ± 0.87 、 1.15 ± 0.94 at 0 months ($p = 0.77$)、3 カ月後では 1.48 ± 0.94 、 1.26 ± 1.06 ($p = 0.42$) であった。(図 1) スコアの前後差は、V 群 0.41 ± 0.80 が P 群 0.11 ± 0.93 より高かったが、有意差はなかった ($p = 0.22$)。(図 2)

図 1

ITT 解析 接種前後の皮内テストスコア値

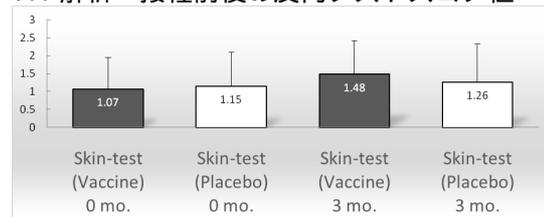
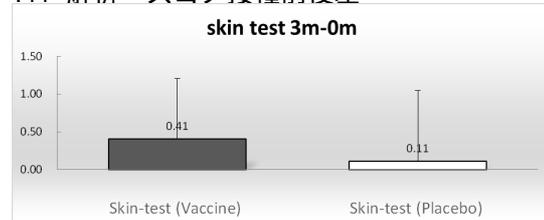


図 2

ITT 解析 スコア接種前後差



二次評価項目： VZV 特異的 ELISPOT

ELISPOT は、解析できた各々 15 名ずつで接種前 V 群 1.58 ± 0.41 、P 群 1.67 ± 0.35 ($p = 0.5444$)、接種後 V 群 1.67 ± 0.24 、P 群 1.76 ± 0.22 で、前後の平均 GMFR は V 群 1.19 ± 0.65 、P 群 1.16 ± 0.65 といずれも上昇がみられたが、各群間に有意差はなかった ($p = 0.91$)。(表 2)

表2 VZV 特異的細胞性免疫 (ELISPOT)

Analysis set	Endpoint	Varicella zoster vaccine			placebo			p
		n	Observed response	95% C.I.	n	Observed response	95% C.I.	
Per protocol	GMC (prevaccination)	15	37.8	(5.4, 263.2)	15	47.1	(9.9, 223.6)	0.509
	GMC (3 months postvaccination)	15	45.4	(15.5, 133.3)	15	56.3	(22.0, 143.8)	0.264
	GMFR	15	1.2	(0.2, 7.9)	15	1.2	(0.2, 7.3)	0.989

IAHA(Log₂)抗体価は、P、V群各々接種前から接種3ヵ月後の変化率で平均1.09±1.75、1.00±0.187 (p=0.08)で、両群とも有意な変化はみられなかった。

表3 VZV 抗体価 (IAHA)

Analysis set	Endpoint	Varicella zoster vaccine			placebo			p
		n	Observed response	95% C.I.	n	Observed response	95% C.I.	
ITT	GMT prevaccination	27	20.7	(2.8, 152.7)	27	22.9	(2.7, 195.5)	0.723
	GMT 3 months postvaccination	27	24.8	(4.0, 151.7)	27	21.8	(2.8, 167.6)	0.634
	GMFR	27	1.2	(0.5, 2.9)	27	0.9	(0.3, 3.3)	0.274
Per protocol	GMT prevaccination	25	20.5	(2.6, 162.9)	27	22.9	(2.7, 195.5)	0.715
	GMT 3 months postvaccination	25	24.9	(3.8, 162.7)	27	21.8	(2.8, 167.6)	0.628
	GMFR	25	1.2	(0.5, 3.1)	27	0.9	(0.3, 3.3)	0.122

なお、Geometric Mean Folds Rise (GMFR)ではITT解析で、V群1.2(95%Confidential Interval(C.I.); 0.5,2.9)、P群0.9(95% C.I.; 0.3,3.3) p=0.274、PerProtocol解析でV群1.2(95% C.I.; 0.5, 3.1)、P群0.9(95% C.I.; 0.3,3.3) p=0.122であった。(表3)

(3) 考察

前研究に比較して低反応であったのは、対象に血糖降下薬としてDPP4-inhibitorが使われたこと、及び成人用肺炎球菌ワクチンの同時接種による影響などが推察された。そこで凍結保存されている血清の肺炎球菌抗体価の事後測定(post hoc analysis)を行った。肺炎球菌ワクチンの効果について国立感染症研究所に依頼し、肺炎球菌血清型6Bと23Fの抗体価(ELISA)を追加検討したところ、肺炎球菌ワクチン接種前後比は6B:V群2.12±1.64、P群3.27±3.69、23F:V群3.41±2.81(p=0.000)、P群3.96±2.54(p=0.000)ともに接種後有意に上昇していた(Wilcoxonの符号付順位和検定)。

接種前のGeometric Mean Concentrations(GMCs)抗肺炎球菌血清型6BのIgG抗体価V群(n=25)1.63(95% C.I.: 0.40, 6.61)、P群(n=27)1.37(95% C.I.: 0.44, 4.26)、接種3ヶ月後V群(n=25)2.87(95% C.I.: 0.39, 21.06)、P群(n=27)3.13(95% C.I.: 0.45, 21.86)であった。接種前の抗肺炎球菌血清型23FのIgG抗体価V群(n=25)2.31(95% C.I.: 0.45, 11.7)、P群(n=27)1.86

(95% C.I.: 0.50, 6.87)、接種3ヵ月後V群(n=25)5.86(95% C.I.: 0.40, 86.67)、P群(n=27)5.97(95% C.I.: 1.48, 24.10)であった。ワクチン接種後2種の血清型(6B, 23F)に対するIgG抗体価GMCsはV群、P群いずれにおいても有意に上昇した。

(4) 結論

糖尿病患者におけるランダム化二重盲検比較試験において水痘生ワクチンは、肺炎球菌ワクチン同時接種下でプラセボに比してVZVに対する特異的免疫を有意に賦活化できなかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計1件)

Atsuko Hata Safety, humoral and cell-mediated immune responses to herpes zoster vaccine in subjects with diabetes mellitus. J Infect 67; 215-219, 2013
査読有

[学会発表](計7件)

羽田敦子 小児水痘ワクチン定期接種化とその影響 第7回HZ-S研究会
2015.01.24 東京 品川 ストリングスホテル東京インターコンチネンタル

羽田敦子 免疫不全と感染症
2014.3.9 第27回近畿小児科学会 奈良県 奈良市 奈良県文化会館

羽田敦子 高齢糖尿病患者における水痘 梓院の有効性の検討 二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験
2013.11.30-12.01 第17回日本ワクチン学会学術集会 三重県津市 三重総合文化センター

Atsuko Hata Safety, humoral and cell-mediated immune responses to Oka varicella vaccine in subjects with diabetes mellitus.
2013.10.27-10.29 7th Vaccine Congress
2013. Melia Sitges, Barcelona, Spain

羽田敦子 高齢糖尿病患者における水痘 ワクチンによるウイルス特異的免疫賦活～帯状疱疹ワクチン～
2012.4.25 第86回日本感染症学会総会
長崎市茂里町 長崎ブリックホール

羽田敦子 水痘ワクチンと定期接種～それはいつ～

2012.6.21 第4回近畿ヘルペス感染症研究会
一般講演(招待講演)大阪市北区 ANA クラ
ウンプラザホテル大阪

羽田敦子 高齢糖尿病患者における水痘
ワクチンによるウイルス特異性免疫賦活

2011.12.11 第15回日本ワクチン学会学術
集会 東京都千代田区 日本教育会館

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

羽田 敦子 (HATA, Atsuko)

公益財団法人田附興風会・医学研究所 第

4 研究部・研究主幹

研究者番号：70321685