

平成 27 年度 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業

小児の肝移植患者におけるワクチン接種の安全性・有効性に関する研究

研究代表者

新潟大学大学院医歯学系 教授

齋藤昭彦

目次

1. 総括研究報告書
新潟大学大学院 齋藤昭彦
2. 分担研究報告書
成育医療研究センター 笠原群生
国立感染研究所 竹田誠
成育医療研究センター 宮入烈
3. 成果一覧

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：小児の肝移植患者におけるワクチン接種の安全性・有効性に関する研究
2. 研究開発代表者： 齋藤昭彦（新潟大学大学院医歯学系）
3. 研究開発の成果

本研究は、世界最大の小児生体肝移植施設である国立成育医療研究センターにて、最大の効果、かつ安全な予防接種を実施することで、患児をワクチンで予防できる病気から守ることをその目的とする。ここで収集されたデータは、最終的に、患者個々の免疫状態に合わせたテーラーメイドの予防接種スケジュールに役立てる。

本研究は、平成25年から始まったが、その前の平成22 - 24年度から、患者の研究への参加を依頼し、約160名の患児が研究に参加し、約250の血液検体を採取した。本研究は、1) 移植前の予防接種、2) 移植後の予防接種の大きく2つに分けられる。

本研究の成果は、次の5点にまとめられる。

小児の肝移植患者の移植前の生ワクチンに対する免疫原性の評価

肝移植前の児を対象に、生ワクチン

に対する液性免疫の評価を行い、接種年齢など、抗体陽性率に影響を与える因子を検討した (Funaki T, et al. *Liver Transplantation* 2015)

小児の肝移植患者の移植後の生ワクチンに対する免疫原性の評価

肝移植後の児を対象に、生ワクチンに対する液性免疫の評価を行い、各ワクチンにおける抗体陽性率に影響を与える因子を検討した (船木ら 日本移植学会シンポジウム 2015 熊本市)

小児の肝移植患者の移植前後の生ワクチンの安全性

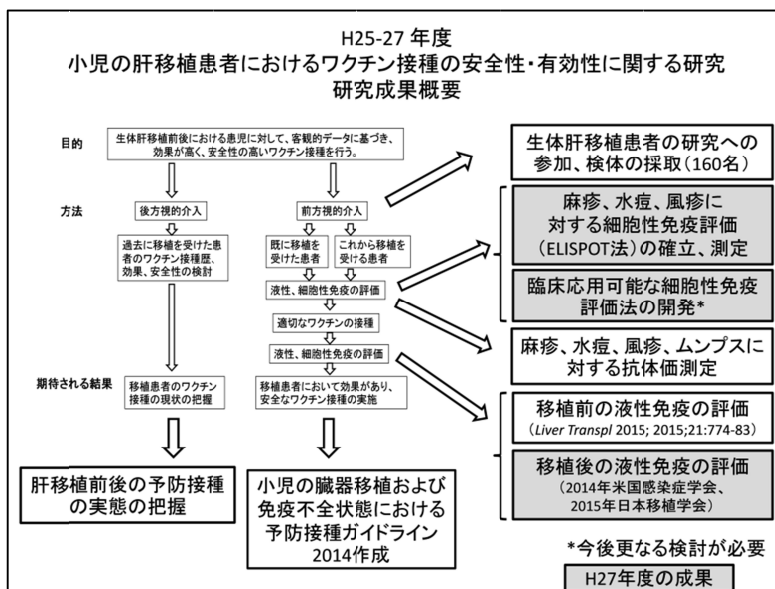
肝移植患者に移植前、並びに移植後は一定の条件 (移植後2年以上、全身状態良好、最低量の免疫抑制薬) を満たした児に生ワクチンを接種し、その後の有害事象、副反応をモニタリングした。その結果、生ワクチンは安全に接種できることが明確となった (Funaki T, et al. *Liver Transplantation* 2015)。

小児の臓器移植および免疫不全状態における予防接種ガイドラインへの貢献

これらの情報は、日本小児感染症学会が主導し、7つの学会が共同で作成した「小児臓器移植及び免疫不全状態児への予防接種ガイドライン」の肝移植患者に対する予防接種の作成に貢献した。

その他

肝移植患者における不活化ワクチンの抗体価の評価を行い、百日咳ワクチン (Ito K, et al. *Transpl Infect Dis* 2015)、B型肝炎ワクチン (Ito K, et al. *Infectious Disease Society of America, 52nd Annual Meeting, Philadelphia, PA, October, 2014*) の追加接種の必要性が示唆された。



(報告様式 4)

【15fk0108006h0103】

平成 28 年 5 月 20 日

平成 27 年度 委託研究開発成果報告書

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 殿

(契約者)

機関名 : 国立研究開発法人
国立成育医療研究センター

所属 役職 : 理事長

氏 名 : 五十嵐 隆

公印

事業名	新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
研究開発課題名	小児の肝移植患者におけるワクチン接種の安全性・有効性に関する研究
研究開発担当者 所属 役職 氏名	齋藤昭彦 新潟大学大学院医歯学系 教授

上記研究開発に関する成果の報告書を委託研究開発契約書第 17 条の規定に基づき別添の通り提出
します。

(報告様式4別添)

事業名	新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業	
研究開発課題名	小児の肝移植患者におけるワクチン接種の安全性・有効性に関する研究	
機関名	新潟大学	
研究開発 担当者	所属 役職	医歯学系 教授
	氏名	齋藤昭彦
実施期間	平成 25年 4月 1日 ~ 平成 27年 3月 31日	

・研究開発目的及び内容

本研究は、世界最大の小児生体肝移植施設である国立成育医療研究センターにて、最大の効果、かつ安全な予防接種を実施することで、患児をワクチンで予防できる病気から守ることをその目的とする。ここで収集されたデータは、最終的に、患者個々の免疫状態に合わせたテーラーメイドの予防接種スケジュールに役立っている。本研究の大きな特徴は、世界最大の小児生体肝移植症例数を誇る国立成育医療研究センターにて、多くの肝移植患者の研究への参加が可能であり、より多くのデータを経時的に集積できることである。本研究では、160名の児が研究に参加し、250検体以上が採取、解析された。

・実施内容

1. 研究開発の概要

臓器移植後の児は、免疫抑制剤を長期に服用するため、感染症疾患に罹患しやすく、また一部は、重症化することがある。したがって、ワクチンで予防できる病気は、ワクチンで予防することが重要である。しかしながら、ワクチンの中でも特に生ワクチンの接種は、実際の疾患に罹患するリスクがあるため、その接種には、十分な配慮が必要である。本研究では、ワクチン接種後の液性免疫の評価を中心に、細胞性免疫の評価法の確立、その安全性、免疫原性に影響を与える因子の検討を行う。

2. 成果(研究開発計画書の 2. 担当別 研究開発概要に対応)

(1) 研究開発代表者 所属 : 新潟大学 医歯学系

研究開発代表者 役職 氏名 : 教授 齋藤昭彦

分担研究開発課題名(実施内容): 小児の肝移植患者におけるワクチン接種の安全性・有効性に関する研究

研究開発成果の内容

研究開発項目の実施状況及びマイルストーンの達成状況

本研究は、平成25年から始まったが、その前の平成22 - 24年度から、患者の研究への参加を依頼し、約160名の患児が研究に参加し、約250の血液検体を採取した。本研究は、1) 移植前の予防接種、2) 移植後の予防接種の大きく2つに分けられる。

本研究の成果は、次の5点にまとめられる。

小児の肝移植患者の移植前の生ワクチンに対する免疫原性の評価

肝移植前の児を対象に、生ワクチンに対する液性免疫の評価を行い、接種年齢など、抗体陽性率に影響を与える因子を検討した(Funaki T, et al. Liver Transplantation 2015)

小児の肝移植患者の移植後の生ワクチンに対する免疫原性の評価

肝移植後の児を対象に、生ワクチンに対する液性免疫の評価を行い、各ワクチンにおける抗体陽性率に影響を与える因子を検討した（船木ら 日本移植学会総会 2015 熊本市）

小児の肝移植患者の移植前後の生ワクチンの安全性

肝移植患者に移植前、並びに移植後は一定の条件（移植後2年以上、全身状態良好、最低量の免疫抑制薬）を満たした児に生ワクチンを接種し、その後の有害事象、副反応をモニタリングした。その結果、生ワクチンは安全に接種できることが明確となった（Funaki T, *et al. Liver Transplantation* 2015）。

小児の臓器移植および免疫不全状態における予防接種ガイドラインへの貢献

これらの情報は、日本小児感染症学会が主導し、7つの学会が共同で作成した「小児臓器移植及び免疫不全状態児への予防接種ガイドライン」の肝移植患者に対する予防接種の作成に貢献した。

その他

肝移植患者における不活化ワクチンの抗体価の評価を行い、百日咳ワクチン（Ito K, *et al. Transpl Infect Dis* 2015）、B型肝炎ワクチン（Ito K, *et al. Infectious Disease Society of America, 52nd Annual Meeting, Philadelphia, PA, October, 2014*）の追加接種の必要性が示唆された。

（2）研究開発分担者 所属：国立研究開発法人 国立成育医療研究センター

研究開発分担者 役職 氏名：臓器移植センター長 笠原群生

分担研究開発課題名（実施内容）：小児の肝移植患者におけるワクチン接種の安全性・有効性に関する研究

研究開発成果の内容

(1) 研究開発の目的及び内容

本邦における生体肝移植医療は1989年に開始され2013年末まで2200例以上（年間肝移植約100例）行われており、すでに小児末期臓器不全患者に対する治療手段として確立されている。本邦では1997年10月脳死法案発令後も、脳死者からの臓器提供は限られており、2015年12月現在まで354例の脳死肝移植が行われているにすぎない。2010年7月改正脳死法案（法律83号）が施行され、家族同意で脳死下臓器提供が増加したが、小児脳死患者からの臓器提供は4例と少なく、脳死患者からの小児末期臓器不全患者への臓器移植は限られている。2015年12月までに脳死肝移植登録された患者368例中、15歳以下の小児症例は10例（2.7%）で、本邦では小児移植は健常成人ドナーによる生体移植に依存しているのが現状である。一方、生体ドナー手術の合併症は約13%に認められると報告されており、本邦でも生体肝移植ドナー死亡1例、生体腎移植ドナー死亡2例が近年広告されている。WHOから自国での脳死肝移植症例数を増加し、生体肝移植ドナーを減らすことが推奨されている。国立成育医療研究センターでは2005年10月より肝移植プログラムを開始し、2015年12月末まで380例の肝移植を施行してきた。年間小児肝移植数は世界最多（70例）、年間脳死小児肝移植数は国内最多である。1名の成人脳死ドナーの肝臓を2つに分割し、2名のレシピエントに移植する分割肝移植も国内最多の症例数（10例）実施している。小児肝移植待機患者は常時50症例を超え国内最多である。生体ドナーに重篤な合併症を認めておらず、レシピエント生存率93%（18歳以下全国平均生存率86.6%）と成績良好である。国内最大の小児肝移植施設である当センターでは、国内最多の小児脳死肝移植症例を登録（93例）・実施（16例）している。肝移植を実施する児の研究参加のリクルートを継続する。また、研究の今後の方向性について、引き続き議論する。

(2) 当該年度における研究開発項目、マイルストーン及び研究開発方法

今までと同様に、国立成育医療研究センターの臓器移植センターにおいて、肝移植が必要な患者に対する生体、死体肝移植を実施する。その際、研究への参加のリクルートを行う。ワクチン接種が原疾患や移植に及ぼす影響について総合的に評価する。

3. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧(国内誌 1件、国際誌 3件)

1. Funaki T, Shoji K, Miyata I, Sakamoto S, Kasahara M, Yoshii H, Miyairi I, Saitoh A. Serostatus Following Live Attenuated Vaccination Given Prior to Pediatric Liver Transplantation. *Liver Transplantation* 2015;21:774-83.
2. Ito K, Kasahara M, Saitoh A, Honda H, Miyairi I. High Rate of Vaccine Failure after Administration of Acellular Pertussis Vaccine Pre- and Post-Liver Transplantation in Children at a Children's Hospital in Japan. *Transpl Infect Dis* 2016;18:150-4.
3. Miyairi I, Funaki T, Saitoh A. Immunization practices in solid organ transplant recipients. *Vaccine* 2016; ;34:1958-64.
4. 日本小児感染症学会編 小児臓器移植及び免疫不全状態児への予防接種ガイドライン 2014 協和企画

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. The Timing of Hepatitis B virus Vaccination Does Not Influence Seropositivity Rates of Pediatric Liver Transplantation Recipients. Poster Presentation Ito K, Funaki T, Kasahara M, Saitoh A, Miyairi I. Infectious Disease Society of America, 52nd Annual Meeting, Philadelphia, PA, 10/8-12/2014 国外
2. 当院における肝移植前後でのワクチン接種の取り組み 口頭 船木孝則, 福田晃也, 笠原群生, 齋藤昭彦, 宮入烈 日本移植学会 2015年10月1-3日 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願一覧(発明の名称)

【 該当: 有 ・ 無 】

・ 活動(運営委員会等の活動等)

・ 実施体制

研究開発参加者リストの通り

(報告様式 4)

【15fk0108006h0103】

平成 28 年 5 月 1 日

平成 27 年度 委託研究開発成果報告書

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 殿

(契約者)

機関名 : 国立感染症研究所

所属 役職 : ウイルス第三部 部長

氏 名 : 竹田 誠

公印

事業名	感染症実用化研究事業 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
研究開発課題名	小児の肝移植患者におけるワクチン接種の安全性・有効性に関する研究
研究開発担当者 所属 役職 氏名	国立感染症研究所 ウイルス第三部 部長

上記研究開発に関する成果の報告書を委託研究開発契約書第 17 条の規定に基づき別添の通り提出します。

(報告様式4別添)

事業名	感染症実用化研究事業 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業	
研究開発課題名	小児の肝移植患者におけるワクチン接種の安全性・有効性に関する研究	
機関名	国立感染症研究所	
研究開発 担当者	所属 役職	ウイルス第三部 部長
	氏名	竹田 誠
実施期間	平成27年4月1日 ~ 平成28年3月31日	

・研究開発目的及び内容

生体肝移植後の児は、免疫抑制剤を常時服用し免疫不全状態におかれる。これらの脆弱な子供達を様々な感染症、特にワクチンで予防できる疾患から守るのは、われわれの責務である。しかしながら、移植後の患者に対しては、推奨されるワクチンスケジュールが存在しない。特に水痘、麻疹、風疹などの生ワクチンは生後1歳以降に接種することが推奨されているが、生体肝移植の患者の約半数は、1歳未満の患者であり、その年齢における接種の安全性、有効性は不明である。したがって、より客観的な指標をもって、効果があり、安全なワクチン接種が行えるように、特に水痘、麻疹、風疹について細胞性免疫機能の評価を移植前後の患者に行い、データを蓄積することが本研究の目的である。

・実施内容

1. 研究開発の概要

麻疹、風疹、水痘のそれぞれについて、ELISPOT法を用いた細胞性免疫測定法を開発した。肝移植治療を受ける予定、もしくは受けた患児の末梢血リンパ球を用いて、測定を行った。H27年度以前にも解析していた検体も含めて、麻疹で171検体、風疹で144検体、水痘で161検体について測定を行った。患者毎に、年齢、原疾患、治療内容、検体採取時期がさまざまであり、評価が非常に困難であったが、概して細胞性免疫の反応が低いと考えられた。健康児童での測定が比較対象として不可欠であったが、今回入手が困難で測定できなかった。開発したELISPOT法の最終評価のためにも必要であり、課題として残った。

2. 成果(研究開発計画書の 2. 担当別 研究開発概要に対応)

- (1) 研究開発代表者 所属 :
研究開発代表者 役職 氏名 :
分担研究開発課題名(実施内容):

研究開発成果の内容

研究開発項目の実施状況及びマイルストーンの達成状況

- (2) 研究開発分担者 所属 : 国立感染症研究所

研究開発分担者 役職 氏名：ウイルス第三部 部長 竹田 誠

分担研究開発課題名(実施内容): 小児の肝移植患者におけるワクチン接種の安全性・有効性に関する研究

研究開発成果の内容

平成 25 年に収集した検体に関しては、水痘では、92 検体の移植前後の小児の細胞性免疫能を ELISPOT 法により測定した。細胞性免疫能自体が低い検体が多く、技術的な問題があるかについて見直しを行ったが、コントロールに用いた成人ボランティアの末梢血検体では問題ではなく、小児検体固有の問題と思われた。麻疹に関しては、116 検体の末梢血リンパ球のうち、細胞数の不足等により測定できなかった 11 検体を除いた 105 検体について ELISPOT 法による麻疹特異的細胞性免疫応答を解析した。その結果、45 検体(42.6%)で陽性反応を検出できた。風疹に関しては、これまでに設定した風疹ウイルス特異的 T 細胞検出 ELISPOT assay 法の条件を用いて、移植前後の患者検体 117 検体を測定した。このうち、陽性は 5 検体で、非特異反応が比較的高い検体が 6 検体あった。平成 26 年に収集された検体に関して、水痘では、69 検体の移植前後の小児の細胞性免疫能を ELISPOT 法により測定した。小児の水痘帯状疱疹ウイルスに対する細胞性免疫は、成人に比べ低いレベルであることが分かった。麻疹に関しては、肝移植前後の末梢血リンパ球、66 検体の麻疹特異的細胞性免疫応答を IFN- ELISPOT 法で解析し、うち 27 検体で陽性反応を検出できた。その陽性率は 40.9%で、昨年度に測定した検体の陽性率(42.6%)とほぼ一緒であった。風疹に関しては、これまでに設定した風疹ウイルス特異的 T 細胞検出 ELISPOT assay 法の条件を用いて、移植前後の患者検体 27 検体を測定した。このうち、陽性は 1 検体で、非特異反応が比較的高い検体が 3 検体あった。平成 27 年度には、これまでに収集した検体を用いて、再度 ELISPOT 法の条件検討を実施し、また、一部の検体について、ELISPOT 法で細胞性免疫を再評価した。それらの結果、移植児童の麻疹、風疹、水痘に対する細胞性免疫の状態を評価するためには、健康児童での測定が比較対象として不可欠であると判断されたが、健康児童に関しては今回入手が困難で測定できなかった。開発した ELISPOT 法の最終評価のためにも必要であり、課題として残った。

研究開発項目の実施状況及びマイルストーンの達成状況

麻疹、風疹、水痘ともに、肝移植患児検体の ELISPOT 法による測定は順調に実施し、完了することができた。

一方、健康小児の検体については、入手が困難であり、評価ができなかった。

3. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧

掲載した論文(発表題目)	著者氏名	学会誌・雑誌等名	発表した時期	国内・外の別
該当なし				

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
該当なし				

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

発表した演題等	発表者氏名	発表した場所(シンポジウム名等)	発表した時期	国内・外の別
該当なし				

『「国民との科学・技術対話」の推進について(基本的取組方針)』（平成22年6月19日科学技術政策担当大臣、総合科学技術会議有識者議員）において、「研究活動の内容や成果を社会・国民に対して分かりやすく説明する、未来への希望を抱かせる心の通った双方向コミュニケーション活動」を「国民との科学・技術対話」と位置づけています。1件あたり年間3,000万円以上の公的研究費の配分を受ける場合には、「国民との科学・技術対話」への積極的な取組みが求められています。詳しくは以下をご参照ください。

<http://www8.cao.go.jp/cstp/output/20100619taiwa.pdf>

(4) 特許出願一覧（発明の名称）

報告様式4別紙1の通り

・活動（運営委員会等の活動等）

・実施体制

研究開発参加者リストの通り

(報告様式4)

【15fk0108006h0103】

平成 28 年 5 月 20 日

平成 27 年度 委託研究開発成果報告書

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 殿

(契約者)

機関名 : 国立成育医療研究センター

所属 役職 : 理事長

氏 名 : 五十嵐 隆

公印

事業名	新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
研究開発課題名	小児の肝移植患者におけるワクチン接種の安全性・有効性に関する研究
研究開発担当者 所属 役職 氏名	齋藤昭彦 新潟大学大学院医歯学系 教授

上記研究開発に関する成果の報告書を委託研究開発契約書第17条の規定に基づき別添の通り提出します。

(報告様式4別添)

事業名	新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業	
研究開発課題名	小児の肝移植患者におけるワクチン接種の安全性・有効性に関する研究	
機関名	新潟大学	
研究開発 担当者	所属 役職	医歯学系 教授
	氏名	齋藤昭彦
実施期間	平成 25年 4月 1日 ~ 平成 27年 3月 31日	

・研究開発目的及び内容

本研究は、世界最大の小児生体肝移植施設である国立成育医療研究センターにて、最大の効果、かつ安全な予防接種を実施することで、患児をワクチンで予防できる病気から守ることをその目的とする。ここで収集されたデータは、最終的に、患者個々の免疫状態に合わせたテーラーメイドの予防接種スケジュールに役立てる。本研究の大きな特徴は、世界最大の小児生体肝移植症例数を誇る国立成育医療研究センターにて、多くの肝移植患者の研究への参加が可能であり、より多くのデータを経時的に集積できることである。本研究では、160名の児が研究に参加し、250検体以上が採取、解析された。

・実施内容

1. 研究開発の概要

臓器移植後の児は、免疫抑制剤を長期に服用するため、感染症疾患に罹患しやすく、また一部は、重症化することがある。したがって、ワクチンで予防できる病気は、ワクチンで予防することが重要である。しかしながら、ワクチンの中でも特に生ワクチンの接種は、実際の疾患に罹患するリスクがあるため、その接種には、十分な配慮が必要である。本研究では、ワクチン接種後の液性免疫の評価を中心に、細胞性免疫の評価法の確立、その安全性、免疫原性に影響を与える因子の検討を行う。

2. 成果 (研究開発計画書の 2.2. 担当別 研究開発概要に対応)

(1) 研究開発代表者 所属 : 新潟大学 医歯学系

研究開発代表者 役職 氏名 : 教授 齋藤昭彦

分担研究開発課題名(実施内容): 小児の肝移植患者におけるワクチン接種の安全性・有効性に関する研究

研究開発成果の内容

研究開発項目の実施状況及びマイルストーンの達成状況

本研究は、平成25年から始まったが、その前の平成22 - 24年度から、患者の研究への参加を依頼し、約160名の患児が研究に参加し、約250の血液検体を採取した。本研究は、1) 移植前の予防接種、2) 移植後の予防接種の大きく2つに分けられる。

本研究の成果は、次の5点にまとめられる。

小児の肝移植患者の移植前の生ワクチンに対する免疫原性の評価

肝移植前の児を対象に、生ワクチンに対する液性免疫の評価を行い、接種年齢など、抗体陽性率に影響を与える因子を検討した (Funaki T, et al. Liver Transplantation 2015)

小児の肝移植患者の移植後の生ワクチンに対する免疫原性の評価

肝移植後の児を対象に、生ワクチンに対する液性免疫の評価を行い、各ワクチンにおける抗体陽性率に影響を与える因子を検討した（船木ら 日本移植学会総会 2015 熊本市）

小児の肝移植患者の移植前後の生ワクチンの安全性

肝移植患者に移植前、並びに移植後は一定の条件（移植後2年以上、全身状態良好、最低量の免疫抑制薬）を満たした児に生ワクチンを接種し、その後の有害事象、副反応をモニタリングした。その結果、生ワクチンは安全に接種できることが明確となった（Funaki T, et al. *Liver Transplantation* 2015）。

小児の臓器移植および免疫不全状態における予防接種ガイドラインへの貢献

これらの情報は、日本小児感染症学会が主導し、7つの学会が共同で作成した「小児臓器移植及び免疫不全状態児への予防接種ガイドライン」の肝移植患者に対する予防接種の作成に貢献した。

その他

肝移植患者における不活化ワクチンの抗体価の評価を行い、百日咳ワクチン（Ito K, et al. *Transpl Infect Dis* 2015）、B型肝炎ワクチン（Ito K, et al. *Infectious Disease Society of America, 52nd Annual Meeting, Philadelphia, PA, October, 2014*）の追加接種の必要性が示唆された。

（2）研究開発分担者 所属：国立成育医療研究センター 感染症科

研究開発分担者 役職 氏名：宮入 烈

分担研究開発課題名(実施内容)：小児の肝移植患者におけるワクチン接種の安全性・有効性に関する研究

研究開発成果の内容

本分担研究班では肝移植患者において（1）移植前の予防接種が安全であり、一定の有効性があることを示した。その一方で、多くの患者における肝移植後の抗体価は陰性でありワクチン不全をきたしていることが明らかとなった。そのため、移植後の予防接種を含めた追加の感染予防手段が必要である事が示された。（2）一定の臨床的基準を満たした移植後患者に予防接種を実施した場合には、不活化ワクチン、生ワクチンともに有効かつ安全であることが確認できた。（3）当研究班の成果と国内外の知見をあわせ、国内のガイドライン作成を行い、更に論文・総説として英文誌にまとめ対外的に発信した。

研究開発項目の実施状況及びマイルストーンの達成状況

(1) 肝移植前の患者における予防接種

肝移植前に麻しん(n=49)、風しん(n=48)、水痘(n=40)、ムンプスワクチン(n=41)を接種した患者について移植後に抗体価の測定をおこなった。各ワクチンの移植後の抗体陽性率は移植後約20カ月で47%、88%、68%、49%であった。ワクチン不全のリスクファクターとして麻しんワクチンについては12か月未満の接種(OR13.37; 95%CI 2.56-69.69)、水痘については低体重(OR1.47; 95%CI 1.08-1.98)、ムンプスについては胆道閉鎖症以外の基礎疾患の存在(OR8.0; 95%CI 1.98-33.18)が確認された。(論文掲載済み)

(2) 肝移植患者におけるワクチンの有効性と安全性について検証した。ワクチンの有効性については血清抗体価の測定と当該疾患の罹患状況を確認した。安全性については接種後28日以内の有害事象を前方視的に検討した。移植後の生ワクチン接種による抗体獲得率は、麻疹79%、風疹98.3%、水痘75%、ムンプス56.6%であった。移植後の接種におけるワクチン不全のリスク因子に明らかかなものはなかった。接種28日以内の重篤な副反応・有害事象はなかった。発熱や局所反応等の副反応は8件認めしたが、いずれも自然軽快した。(学会発表済み・論文執筆中)

(3) 肝移植前後の患者に対して、同時接種を基本としたワクチン接種の安全性の評価を行った。移植前は15人に対して、42接種機会において121本のワクチンを接種。移植後は67人に対して、403接種機会にて753本のワクチンを接種した。重篤な有害事象ははく、同時接種を行ったことによる明らかな副反応の増加は認めなかった。(論文掲載済み)

3. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧(国内誌 1件、国際誌 3件)

5. Funaki T, Shoji K, Miyata I, Sakamoto S, Kasahara M, Yoshii H, Miyairi I, Saitoh A. Serostatus Following Live Attenuated Vaccination Given Prior to Pediatric Liver Transplantation. *Liver Transplantation* 2015;21:774-83.
6. Ito K, Kasahara M, Saitoh A, Honda H, Miyairi I. High Rate of Vaccine Failure after Administration of Acellular Pertussis Vaccine Pre- and Post-Liver Transplantation in Children at a Children's Hospital in Japan. *Transpl Infect Dis* 2016;18:150-4.
7. Miyairi I, Funaki T, Saitoh A. Immunization practices in solid organ transplant recipients. *Vaccine* 2016; ;34:1958-64.
8. 日本小児感染症学会編 小児臓器移植及び免疫不全状態児への予防接種ガイドライン 2014 協和企画

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

3. The Timing of Hepatitis B virus Vaccination Does Not Influence Seropositivity Rates of Pediatric Liver Transplantation Recipients. Poster Presentation Ito K, Funaki T, Kasahara M, Saitoh A, Miyairi I. Infectious Disease Society of America, 52nd Annual Meeting, Philadelphia, PA, 10/8-12/2014 国外
4. 当院における肝移植前後でのワクチン接種の取り組み 口頭 船木孝則, 福田晃也, 笠原群生, 齋藤昭彦, 宮入烈 日本移植学会 2015年10月1-3日 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願一覧(発明の名称)

【 該当： 有 ・ 無 】

・ 活動(運営委員会等の活動等)

・実施体制

研究開発参加者リストの通り

業績一覧

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 1 件、国際誌 3 件)

1. Funaki T, Shoji K, Miyata I, Sakamoto S, Kasahara M, Yoshii H, Miyairi I, Saitoh A. Serostatus Following Live Attenuated Vaccination Given Prior to Pediatric Liver Transplantation. *Liver Transplantation* 2015;21:774-83.
2. Ito K, Kasahara M, Saitoh A, Honda H, Miyairi I. High Rate of Vaccine Failure after Administration of Acellular Pertussis Vaccine Pre- and Post-Liver Transplantation in Children at a Children's Hospital in Japan. *Transpl Infect Dis* 2016;18:150-4.
3. Miyairi I, Funaki T, Saitoh A. Immunization practices in solid organ transplant recipients. *Vaccine* 2016; ;34:1958-64.
4. 日本小児感染症学会編 小児臓器移植及び免疫不全状態児への予防接種ガイドライン 2014 協和企画

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. The Timing of Hepatitis B virus Vaccination Does Not Influence Seropositivity Rates of Pediatric Liver Transplantation Recipients. Poster Presentation Ito K, Funaki T, Kasahara M, Saitoh A, Miyairi I. Infectious Disease Society of America, 52nd Annual Meeting, Philadelphia, PA, 10/8-12/2014 国外
2. 当院における肝移植前後でのワクチン接種の取り組み 口頭 船木孝則, 福田晃也, 笠原群生, 齋藤昭彦, 宮入烈 日本移植学会 2015年10月1-3日 国内