

図3-d MRを含む接種の分布

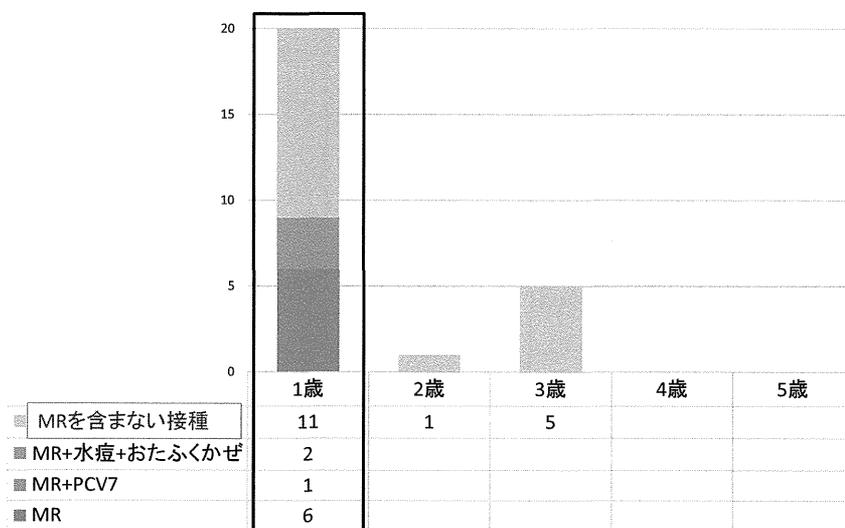


図3-e 水痘を含む接種の分布

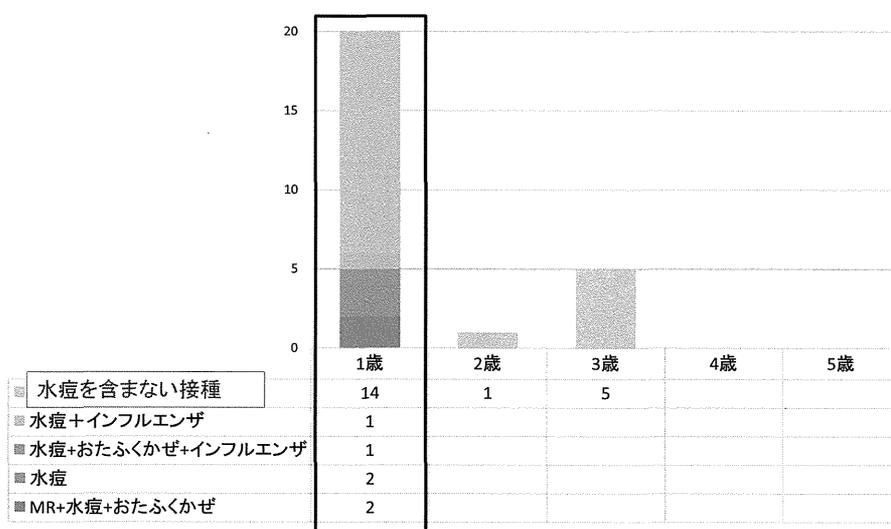


図3-f おたふくかぜを含む接種の分布

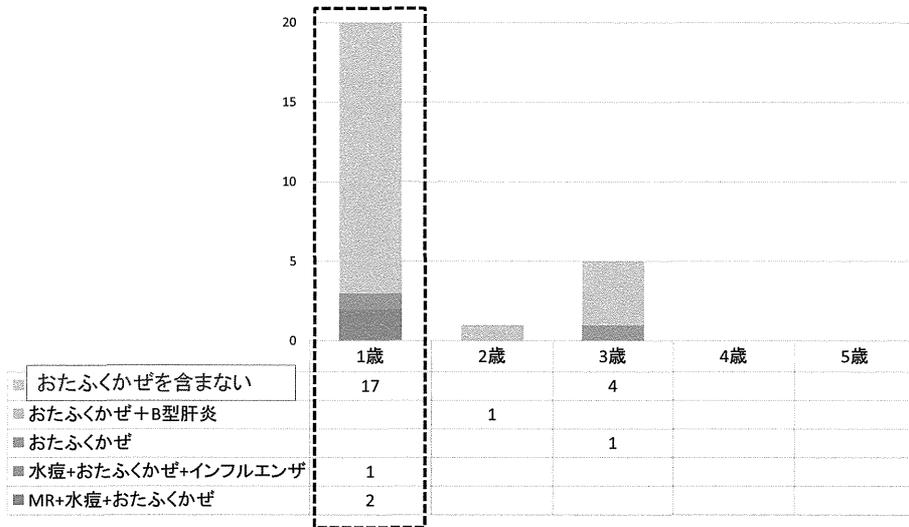


図3-g RV1を含む接種の分布

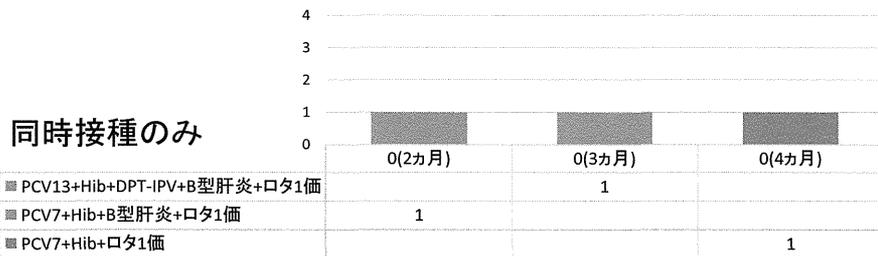


図3-h RV5を含む接種の分布

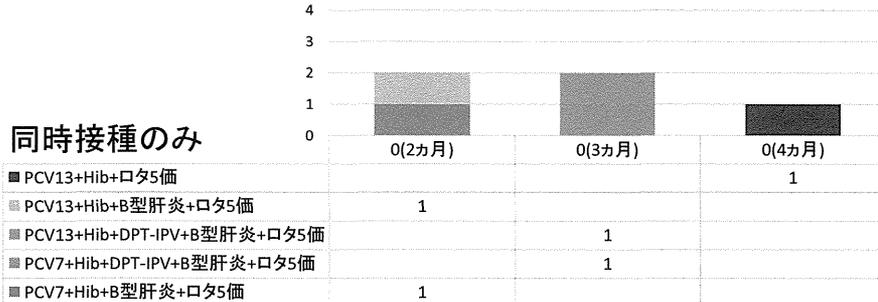
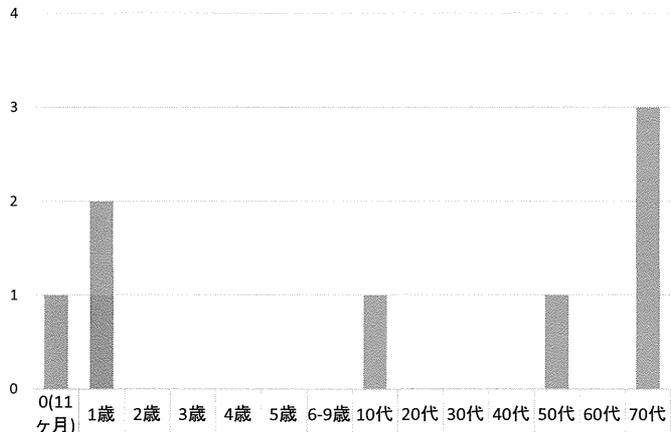


図3-i インフルエンザを含む接種の分布

単独接種が主
各年代に散見

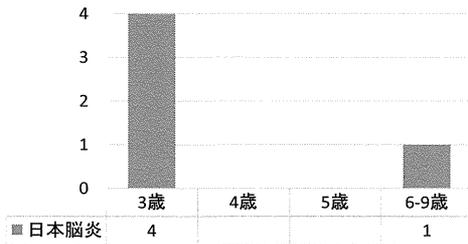


■ インフルエンザ	1							1				1		3
■ 水痘+インフルエンザ		1												
■ 水痘+インフルエンザ+おたふくかぜ	1													

図3-j その他のワクチン

いずれも単独接種のみ

日本脳炎



BCG

BCG接種7日前に
PCV7, Hib, DPT接種あり



HPV2

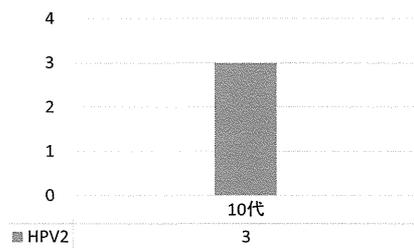


図4 接種から血小板減少性紫斑病発症までの期間

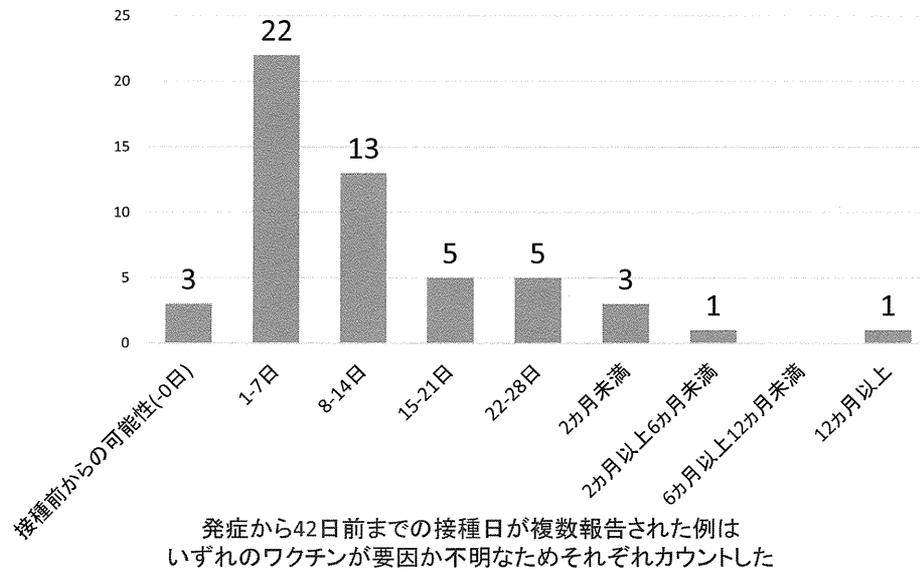


図5 接種から血小板減少性紫斑病発症までの期間 (28日以内)

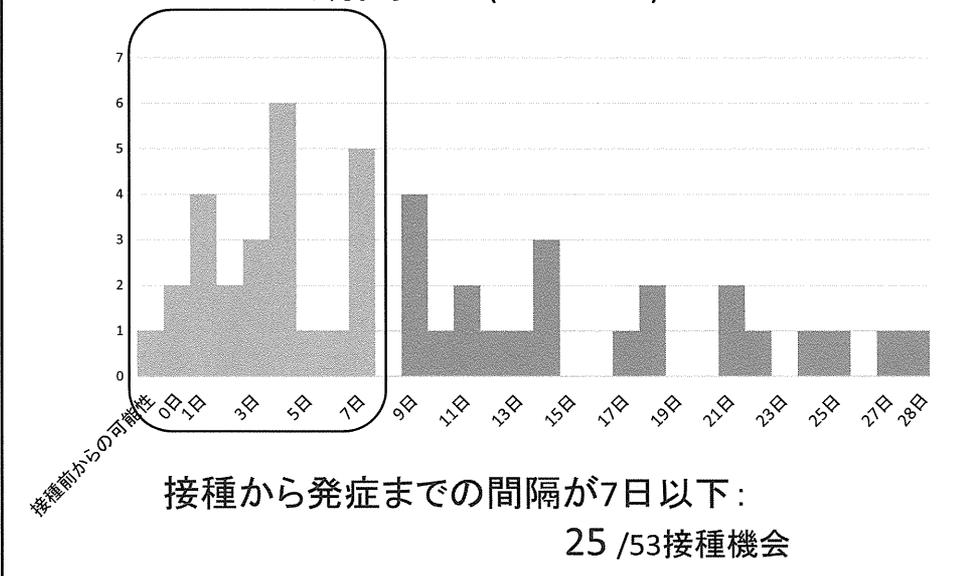


図6 発症までの期間と接種ワクチン

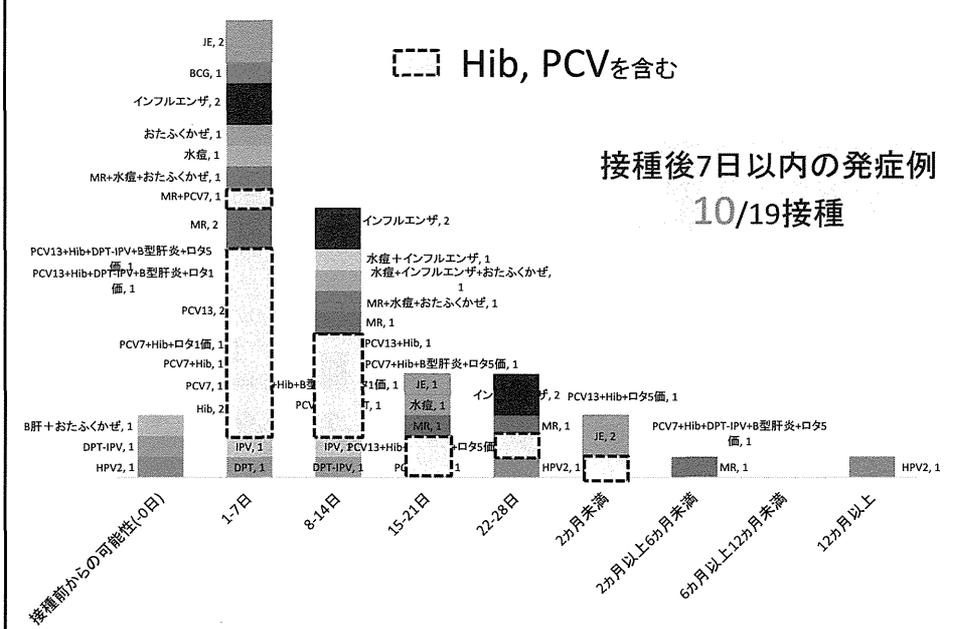


図7 ロット番号の重複例

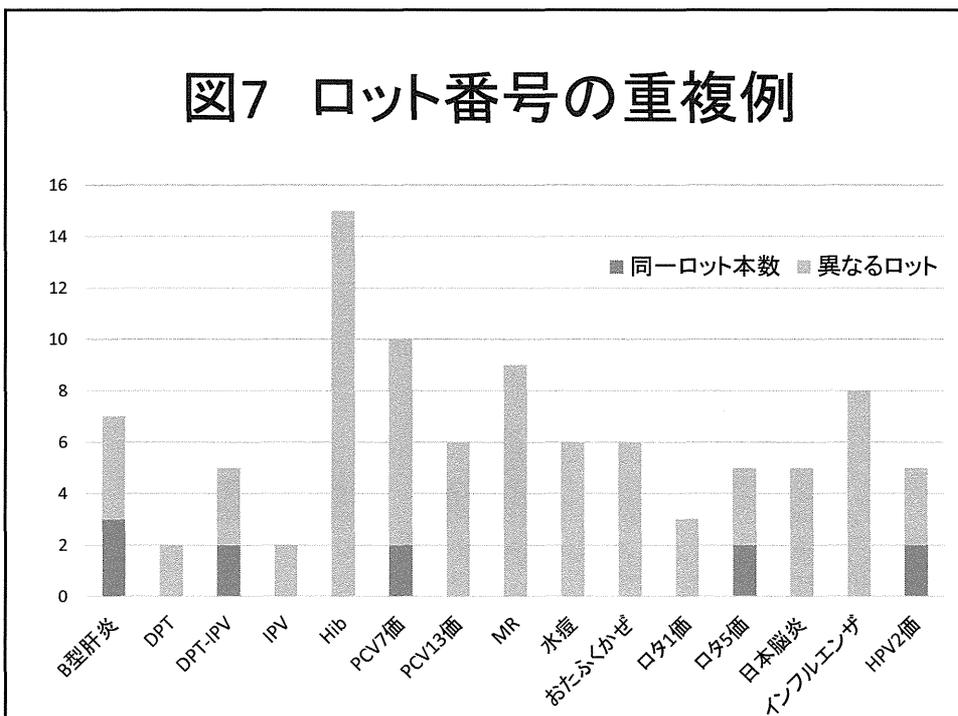


図8 血小板数

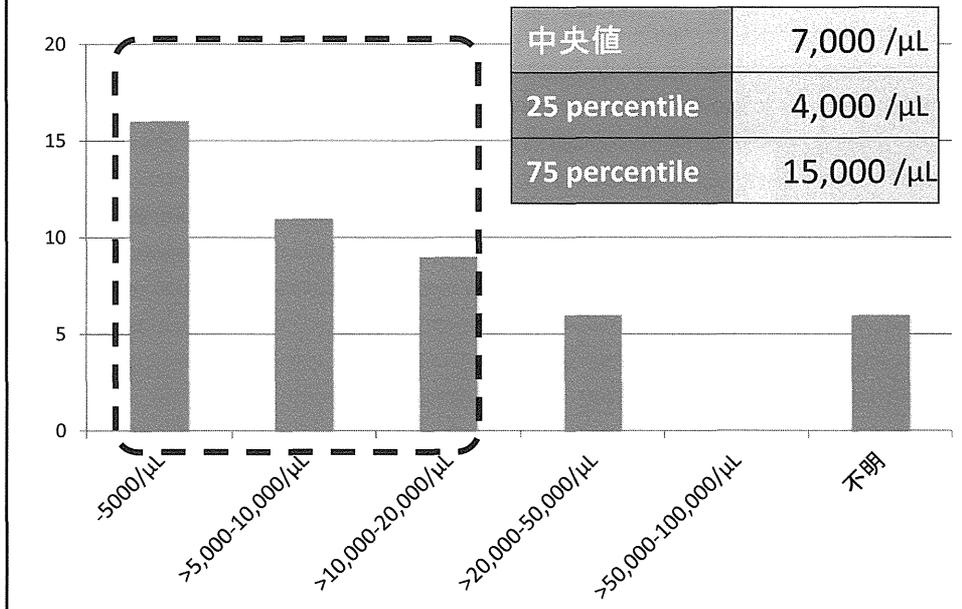


表4

「ワクチン接種と重篤副反応の発生に関する疫学研究」班
調査研究で用いられた症例定義

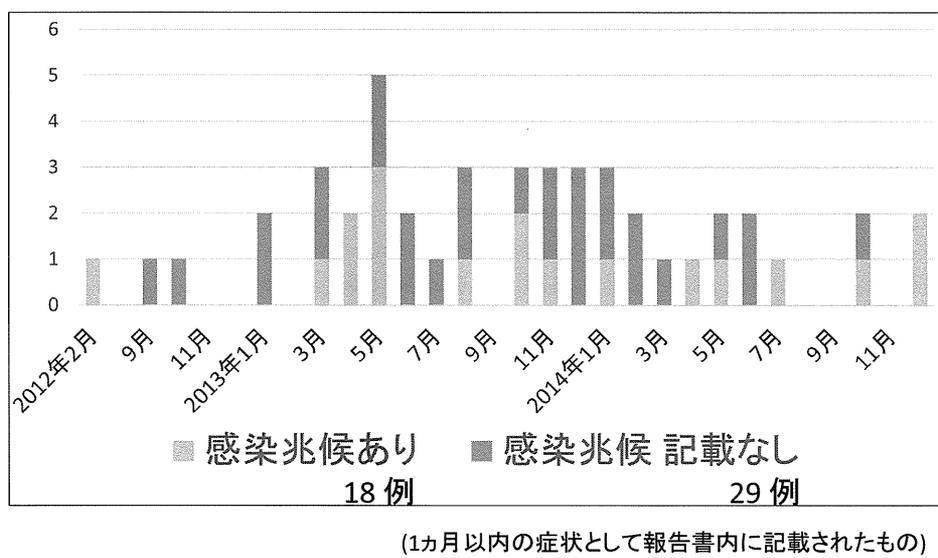
血小板減少性紫斑病レベル		症例数
レベル1	末梢血血小板数 5万/ μL 以上 10万/ μL 以下	0
レベル2	末梢血血小板数 1万/ μL 以上 5万/ μL 未満	16
レベル3	末梢血血小板数 1万/ μL 未満	26
(判定不能)	血小板数記載なし	5

表5 その他の要因の可能性
(報告書記載状況)

「その他の要因の可能性」		内容		人数
あり	22	感染兆候 *	感染兆候あり	17
なし	14		発熱	3
記載なし	11		発熱、発疹	1
計	47		感冒症状	6
			咽頭発赤	1
			嘔吐・下痢	2
			手足口病	1
			インフルエンザ	1
			ウイルス感染	1
			水痘患者との接触	1
			検査異常	一過性の肝酵素上昇
		基礎疾患	ITP	1
			多発性骨髄腫(治療中)	1

* 報告書で血小板減少性紫斑病の発症前1か月間に感染を疑う症状として記載されたもの

図8 血小板減少性紫斑病発症時期と発症前1か月間の感染兆候の有無



予防接種後副反応に関する評価研究
（予防接種後副反応サーベイランスに関わる研究開発）

担当責任者 倉根 一郎 国立感染症研究所 副所長
研究協力者 森野紗衣子 国立感染症研究所 感染症疫学センター第三室 研究員
研究協力者 多屋 馨子 国立感染症研究所 感染症疫学センター第三室 室長

研究要旨 厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会の委員として、予防接種後の副反応に関する解析を行っているが、本研究班ではその中から重篤な副反応のうち血小板減少性紫斑病を選択し、詳細な解析を実施している。

血小板減少性紫斑病はさまざまな要因で発症することが知られており、ワクチンはそのひとつとして挙げられる。今回、重篤副反応としてワクチンの関連が疑われる血小板減少性紫斑病の疫学調査実施にあたり、血小板減少性紫斑病全体およびワクチンが関与する事例の臨床像・検査所見の把握と、利便性・有用性の高い調査方法の構築を目的として、海外の文献を基に検討した。

ワクチンの関与が疑われる血小板減少性紫斑病報告症例の重症度の指標にするとともに、電子報告システムは情報の充実に有用と考えられ、情報収集システムとして使用が望ましいと考えられた。また、副反応報告書の自由記述情報には、重症度評価に欠かせない情報、因果関係、構造化されたデータの中には記載されていない有害事象内容が記載されていることから、この記述を自動で検出する方法の検討がなされていることが海外文献から明らかになった。

今後わが国の予防接種後副反応報告制度にも応用していくことが望まれる。

A. 研究目的

血小板減少性紫斑病(Thrombocytopenic purpura)は様々な要因で血小板減少をきたし発症することが知られている。感染症やワクチン接種がその要因として報告されており、罹患もしくは接種後1ヵ月以内の発症の報告が多い。

今回、重篤副反応としてワクチン接種との関連が疑われる血小板減少性紫斑病の疫学調査を実施するにあたり、国内外の情報をを用いて、血小板減少性紫斑病の全体像およびワクチン接種が関与した事例の臨床像・検査所見の把握と、調査方法として構築・導入することが望ましい電子報告システムについて、その利便性、有用性を検討することを本研究の目的とした。

B. 研究方法

近年報告された文献を基に免疫性血小板減少性紫斑病の臨床像の把握、および電子報告システムの有用性を検討した。またシステム構築においてデータの構造化の方法について検討した。

C. 研究結果

①血小板減少性紫斑病の臨床像の検討

1) Immune Thrombocytopenic Purpura in Children and Adults: A Comparative Retrospective Study in IRAN. *Int J Hematol Oncol Stem Res.* 2014; 8(3): 30-6. Saeidi, S. et al.

Saeidiらがイランで実施した後方視的比較試験では、血小板減少性紫斑病患者の小児群(3ヵ月～16歳未満)223例、及び成人群100例の比較において、患者数、性別、出血症状、発症時の血小板数、先行感染の有無について両群間で差異が認められた。

すなわち、小児群は成人群に比較して、患者数が多く、性別では男性が多かった。また、先行感染を有する割合(80.8%)が高かった(全体では30.5%)。重症の出血症状を呈した症例は小児群で多かった($P = 0.0001$)。重度出血を呈した被験者93例の血小板数は、20,000/ μ L未満が46例(49.5%)で、治療前の血小板数が20,000/ μ L未満であった症例は、小児群において79例(35.6%)と、成人群の25例(24.8%)に比べて多かった($P = 0.053$)。

2) A case-control study to assess the risk of immune thrombocytopenia associated with vaccines. *Blood.* 2012; 120: 4938-4944. Grimaldi-Bensouda L. et al.

成人の免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) と種々のワクチンの関与の可能性についてフランスの国内症例において症例対照研究が実施された。2008年4月～2011年6月にITP症例198例を対象に年齢および性別でマッチさせたITPのない対照878例との比較で、症例の33.3%および対照の34.5%は、発症日前12ヵ月以内に1種類以上のワクチンを接種されていた。ワクチン接種前6または12ヵ月間にワクチン接種後のITP増加のエビデンスは認められなかった (接種前12ヵ月間の補正済みオッズ比 [OR] =1.0、95%信頼区間0.7～1.4)。2ヵ月以内の接種で検討するとすべてのワクチンについてORは高値になったが、(OR=1.3) 統計学的有意差は認められなかった。本研究の結果からは、成人集団において、一般的なワクチン接種はITP発症リスクと関連していないことが示された。

②事象発生報告システムの有用性の検討

1)

Electronic clinical safety reporting system: a benefits evaluation. JMIR Med Inform. 2014; 2(1): e12. Elliott, P. et al.

カナダの大規模医療機関において臨床安全性の向上を目標として事象発生報告のプロセスを改善する目的で導入された電子報告システムによる事象発生報告の利便性の評価が行われた。

情報収集はプロジェクト文書、事象発現時の報告記録、使用者の満足度調査等の多様な情報源から行われた。

結果、従来の紙ベースの報告に比べ、報告された事象数、48時間以内に報告された事象数、正看護師以外のスタッフにより報告された事象数、インシデント事象の報告数がいずれも増加し、通知までの時間短縮が改善される等、多くの便益が実現された。システムの使いやすさ、アクセスしやすさ、及び整合性に関して、概ね使用者がツールに対して満足していることも確認された。

これらの結果から新しい電子報告システムは紙ベース報告に比べ、臨床安全性の改善に貢献可能であり、多くの便益が得られたとの見解であった。

4) Automatically Recognizing Medication and Adverse Event Information From Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System Narratives. JMIR Med Inform. 2014; 2: e10 Polepalo Ramesh B. et al.

食品医薬品局 (FDA) で用いられている有害事象報告システムには、構造化された情報だけでなく、構造化されていない自由記述情報の双

方が含まれている。自由記述情報には、重症度評価に欠かせない情報、因果関係、構造化データには記載されていない有害事象内容が記載されていることから、この記述を自動で特定する方法の検討がなされた。

注釈づけガイドラインを開発し、約23,000語で構成される122件のFDA Adverse Event Reporting System (FAERS) について、投薬情報および有害事象に関連した報告に注釈を付けた。人間が監督する機械学習アプローチを用いて固有表現タグ付けツールを構築し、様々な素性カテゴリを用いて投薬情報および有害事象の存在を検出した。

注釈を付けた資料には、投薬および有害事象の存在について、コーエンの κ 係数が0.9を超える一致があった。最も性能が高かったタグ付けでは、投薬、有害事象、その他の固有表現の検出に対し、F1スコアで0.73という総合性能に達した。

本研究では、FAERS報告から投薬および有害事象に関する情報を自動的に抽出するため、FAERS報告の注釈を付けた言語資料および機械学習に基づくモデルを開発した。本研究は、市販後医薬品安全性監視のためFAERSデータの質を高める重要なステップである。

D. 考察

血小板減少性紫斑病は、前述の通り、種々の要因で発症する。最近の文献検索により、ワクチンに関連して発症したと考えられる症例についての一般的な臨床像や検査所見、特異性を検討する指標と傾向を得ることができた。すなわち、ワクチン関連血小板減少性紫斑病の重症度を検討するにあたって、小児と成人では、血小板減少性紫斑病の疫学、臨床像、検査所見、重症度が異なっていた。症例を検討するにあたって、各項目を評価する際には全年齢にわたる一括した検討に加えて、小児と成人に分けて検討する必要があると考えられた。特に幼児期には男児が多く、血小板減少の程度も大きいこと、それに伴う重症出血症状が多いことが判明した。

また、成人においては血小板減少性紫斑病の発症要因としてワクチンの関与が必ずしも裏付けられなかったことから、その他の要因の検索、評価も調査においては重要である事が示された。

症例調査のシステムの構築には電子報告システムの利用がその利便性、情報収集能力の改善をもたらすことから、有用と考えられた。

臨床像をより幅広く収集し、実態の把握のためには自由記述データも収集する事が望まし

いことがわかった。データ処理に関して、電子報告システムで統一されたデータとして集計する事が可能かという点については、事前に固有表現のタグ付けのツールを作成することで、安定した自由記述の解釈・検出が可能となることが示された。電子報告システム構築の際に、より詳細な情報収集のためには、自由記述データを活用する余地があることとその妥当性が支持された。

E. 結論

ワクチンに関連した血小板減少性紫斑病の検討において、臨床像の比較の指標を得たとともに、小児、成人を異なる群として評価する必要がある。またデータ収集には電子報告システムは有用であり、自由記述データもシステムの整備により収集可能である事が示唆されたことから、本研究でデータ収集方法として活用することが可能と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 特記事項なし
2. 実用新案登録 特記事項なし
3. その他

重篤な予防接種後副反応報告の臨床疫学研究
（疫学研究の計画・研究デザインの作成）

担当責任者 中野貴司 川崎医科大学小児科学 教授

予防接種後に観察される有害事象とワクチンの因果関係を検討することが本研究の目的である。予防接種法に基づき報告義務が課せられているワクチン接種後の副反応報告システムを活用して、疫学的手法を用いた調査研究を行う。本研究は小児感染症学、予防接種学を専門とする立場から、疫学研究の計画・研究デザインの作成に参画し、自施設や関連施設において血小板減少性紫斑病の症例対照研究が実施できるよう調整を進めた。また、今後の研究向けの予備調査として、入院を要するようなその他重篤な有害事象についても、自施設における実際の報告症例を解析した。

A. 研究目的

本研究は、紛れ込み事例の除外も含めて、予防接種後に観察される重篤な有害事象とワクチンの因果関係を検討することが目的である。本研究の業務項目としては、疫学研究の計画・研究デザインの作成に参画し、地域の医療機関と連携して、稀で重篤な疾患とワクチンの関係について検討する。小児感染症学、予防接種学を専門とする立場から、地域の予防接種後副反応情報を収集し、疫学研究の計画、研究デザインの作成後は、地域全体の発症状況などについても検討を行う。

B. 研究方法

初年度は、最初に取り組むべき対象として選定された「ワクチン接種後の血小板減少性紫斑病」について、その症例定義とレベル（重症度）の基準作成に協力した。あわせて、自施設および岡山県・三重県の施設において症例対照研究が実施できるよう調整を進めた。また、今後の研究向けの予備調査として、入院を要するようなその他重篤な有害事象についても、自施設における実際の報告症例を解析した。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヘルシンキ宣言（フォルトアレザ修正版、2013年）の精神に基づき、厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」（平成15年7月30日（平成20年7月31日全部改正））及び実施計画書を遵守して実施する。症例報告書の作成、研究対象者のデータの取り扱いについてはプライバシーの保護に配慮する。データ解析において、個人識別情報であるカルテ番号、氏名、生年月日を削除し研究対象者識別コードを用いて連結可能匿名化を行う。データは、情報管理者により鍵のかかる保管庫に厳重に管理され、個人情報漏洩するおそれはない。また、本研究は国立感染症研究所ヒトを

対象とする医学研究倫理審査委員会において承認済みであり、川崎医科大学倫理委員会にも承認申請中である（2015年2月時点）。

C. 研究結果

本研究において調査の対象とする「ワクチン接種後の血小板減少性紫斑病」について、その症例定義とレベル（重症度）の基準作成に協力した。研究協力施設については、自施設、岡山県内・三重県内の施設で症例と対照の登録ができるよう調整を進めている。

また、2013年4月の予防接種法改正以降に、自施設から予防接種法に基づいて報告した症例は3例であった。それら症例の概要を示す。

【症例1】

14歳0か月女児で、接種ワクチンは4価HPVワクチン。副反応報告を行った事象症状名は「その他の反応（知覚異常）」で、症状の程度は「重くない」であった。症状は発現後2か月で回復した。副反応報告第一報は接種医により行われており、接種医からの紹介により外来診療を担当し、追加報告（第二報）を行った。ワクチン接種との因果関係については、評価不能と報告した。

4価HPVワクチン3回目接種を左上腕に筋肉注射し、接種5日後より接種部位とは反対側である右腕、右肩のピリピリ、ズキズキした症状があり、接種医より紹介受診となった。当科受診時、知覚異常を訴える部位に腫脹、発赤、熱感などはなく、握力低下や筋力の左右差は認めなかった。その他身体所見には異常を認めず。日常生活には支障なく、学校を休むこともなかった。何かに熱中していると症状は気にならないが、勉強したり、静かにしていると気になるとのことであったが、夜に痛みで覚醒することはなかった。

【症例2】

7か月女児で、接種ワクチンはBCGワクチン。副反応報告を行った事象症状名は「蜂窩織炎」で、症状の程度は「中等症」であった。

BCGワクチン接種を受けた2か月後に、39°Cの発熱、接種部位である左上腕の発赤・腫脹を認め、近医から紹介された。WBC 21,060/ μ L、CRP 4.26mg/dLと上昇を認め、BCG接種痕の培養検査でA群 β 溶連菌が検出された。入院の上、静注抗菌薬を投与し、症状は軽快した。ワクチン接種との因果関係については、接種との関連はあるが、他要因の関与があり副反応とは断定できないと報告した。

【症例3】

2か月女児で、接種ワクチンはHib、小児用肺炎球菌、ロタウイルス1価ワクチン。副反応報告を行った事象症状名は「発熱」で、症状の程度は「中等症」であった。

ワクチン接種の翌日に38°C台の発熱を認めた。生後2か月児の発熱で、WBC 15,210/ μ L、CRP 1.36mg/dLと軽度上昇を認めたため、精査目的で入院した。全身状態は良好で、経過観察のみで翌日には解熱し、その後の検査結果再検ではWBC 7,490/ μ L、CRP 0.60mg/dLと改善していた。ワクチン接種との因果関係については、ワクチン接種の関与が強いと報告した。

D. 考察

「ワクチン接種後の血小板減少性紫斑病」発症に関連する要因を解明する多施設共同研究に引き続き協力し、研究参加施設の増加と症例登録の確保に努め、一定の結論を導くことができることを目指したい。

また、入院を要したり、日常生活に支障をきたすような接種後の重篤な有害事象について調査し、紛れ込み事例の除外も含めて、予防接種後に観察される有害事象とワクチンの因果関係の検討を進めたい。

自施設でこれまでに経験した予防接種後の有害事象による報告例では、症例1はHPVワクチンが定期接種導入直後に積極的勧奨が見合わされることの原因となった症状であり、今後多数例についての症状経過や転帰を含めた解析が必要と考えられた。症例2は、ワクチンが直接の要因かどうかの判断は難しいが、同様の患者の集積がないかを引き続き継続してモニタリングする必要があると考える。症例3については、生後2か月の乳児で発熱に伴いCRP上昇を認めたため、重症感染症を否定する必要があった。他に原因は見つからず、ワ

クチンによる発熱の可能性が高いと考えられた。短期間で症状は軽快し、予後は良好であったが、検査の侵襲、入院に伴う医療費や家族の負担など様々な問題点を包含していると考えた。

E. 結論

ワクチンと副反応の関係について、適切な情報提供を行うことは、被接種者および接種担当者にとって有用である。本研究により、安心かつ安全な予防接種環境の整備が期待できる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 中野貴司(分担執筆). 第Ⅱ章 予防接種の実施 5. 副反応と補償制度. 渡辺彰、尾内一信 編集 そこが知りたい! 成人の予防接種パーフェクト・ガイド. P137-144、2014年1月30日. 診断と治療社.

2) 中野貴司(分担執筆). 予防接種の安全性と有効性. 山口徹・北原光夫 監修、福井次矢・高木誠・小室一成 総編集、今日の治療指針. 私はこう治療している. 2015年版 (Volume 57). P257-258. 2015年1月1日. 医学書院、東京.

2. 学会発表

1) 近藤英輔、木畑正彦、若林尚子、小野佐保子、河野美奈、稲村憲一、加藤敦、福田陽子、齋藤亜紀、寺西英人、若林時生、赤池洋人、田中孝明、荻田聡子、織田慶子、大野直幹、升野光雄、松田純子、中野貴司、寺田喜平、尾内一信. BCGワクチン接種後に蜂窩織炎を発症した1例. 第20回香川岡山小児感染免疫懇話会. 2015年2月22日. 高松.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H. 研究協力者

近藤英輔、田中孝明、稲村憲一、寺西英人、尾内一信 (川崎医科大学小児科)
安藤由香 (倉敷市立児島市民病院)

地方自治体における予防接種後副反応サーベイランスの検討
（疫学研究の計画・研究デザインの作成）

予防接種法に定められた副反応報告の実際と市町村窓口への予防接種副反応に関する相談の検証

担当責任者 越田 理恵 金沢市保健局 局長

研究要旨

予防接種法の改正により、医師に義務づけられた“副反応報告”によって、今後、予防接種健康被害の実態が少しずつ明らかになると推測されるが、稀ながら重篤な副反応とワクチン接種との因果関係の解明は、副反応報告のみからでは困難である。そこで、希ながら重篤な疾患として血小板減少性紫斑病を取り上げ、疫学的手法による症例対照研究を行うべく準備を整え、今後、症例の収集と登録への協力を関係医療機関に要請していく。

また、法で義務づけられた“副反応報告”の意義を定期予防接種受託医療機関に理解していただき、漏れのない報告の勧奨を行うために、地方自治体（金沢市）での予防接種行政の実態と、副反応の発生状況の把握を試み、予防接種実施主体である市町村の責務として、副反応の情報を速やかに、かつ正確に医療機関に還元して、恒久的に安全な予防接種行政の遂行に寄与していきたい。

A. 研究目的

平成25年3月の予防接種法改正で、医師に義務づけられた“副反応報告”により、今後全国規模で、予防接種健康被害の実態が少しずつ明らかになってくると思われる。

しかしながら、希ながら重篤な副反応とワクチン接種との因果関係を解明することは極めて困難なことである。本研究班全体では、法に定められた副反応報告システムのみでは評価の難しい、希ながら重篤な副反応とワクチン接種との因果関係を解明することを大きな目的としている。研究班共通の疫学的手法による症例対照研究で、因果関係の解明を試みるために、希ながら重篤な疾患として、血小板減少性紫斑病を取り上げ、本年度はその症例定義を定め、研究調査デザインを決め、症例報告のための手法（ネット上での報告システム）を確立した。

越田は北陸地域の調査を分担し、石川県を中心に、富山・福井の医療機関（小児科、血液内科）への症例調査報告依頼の準備を進める。

（本報告では【研究A】とする）

一方、改正予防接種法で義務付けられた、医師による“副反応報告”が、実際には予防接種に関わっている医師、および副反応を診断した医師にどの様に周知され、どの程度認識されているかは定かではない。そこでこのシステムの精度をより向上させるために、まずは石川県と金沢市での予防接種行政の実態調査と検証を行う。更に厚生労働省に集約された副反応報告が都道府県経由で、定期予防接種実施主体である市町村に還元されるシステムによって市町村が知りうる情報と、予防接種実施主体である市町村（保健センターや市役所等の予防接種所管部署）で住民から問い合わせを受ける副反応に関する相談を照らし合わせ、医師に義務付けられている“副反応

報告”の実態をつかむ足がかりとすることを目的とする。

その上で、予防接種実施主体の地方自治体としての役割を再確認したい。

(本報告では【研究B】とする)

B. 研究方法

【研究A】

研究班全体で、本研究の対象疾患である血小板減少性紫斑病の症例定義(小児、成人共通)を検討し、症例報告基準を作成する。同時に症例対照研究のデザインを確立し、調査項目を決定した後、血小板減少性紫斑病“症例”1例と“対照”2例の調査結果を入力する電子媒体を作成する。

その後、石川県を中心に富山、福井を含めた北陸3県の医療機関に、本調査の趣旨と概要の説明を行い、研究への協力を依頼する。しかし、打診の段階で、本研究が国立感染症研究所の倫理委員会での、包括審査を経て承認された内容ではあるものの、各々の病院の倫理委員会への申請、承諾を必要とする医療機関があることがわかったため、全ての段取りが完了した時点で、詳細かつ具体的な説明(調査結果の入力方法なども含め)を個々医療機関の担当医師に丁寧に行なっていく。

主に小児科の症例、できれば成人の症例を収集するために、血液内科を有する医療機関にも協力を依頼する予定である。

【研究B】

金沢市の予防接種受託医療機関の状況を把握し、どの様な診療科(標榜科)でどの様なワクチンの接種を受託しているのか、を明らかにする。

その上で、平成25年4月～平成26年12月の間に、厚生労働省からの情報の還元により石川県が把握した、法で定められた石川県からの副反応報告のうち、金沢市からの報告を抽出する。また同期間内に、金沢市の福祉健康センター(3か所)及び予防接種事業所管部署(市役所健康総務課)に、医療機関や予防接種を受けた市民(ないしはその保護者)から副反応に関する相談や問い合わせの内容を検証する。更に、法の下に厚生労働省(平成26年11月からは医薬品医療機器総合機構)に報告され、石川県にフィードバックされた副反応の事例

と、金沢市に相談や照会のあった予防接種の副反応に関する事例を照らし合わせ、副反応報告の精度と課題を探る。

(倫理面への配慮)

国立感染症研究所の倫理委員会に申請し、承認を受けている。

C. 研究結果

【研究A】

成人・小児いずれも対照とする本研究における、血小板減少性紫斑病の症例定義を研究班で検討し、専門家の意見も参考にして定めた。

症例対照研究デザインは、研究代表者と疫学専門研究者で素案が作成され、全ての研究班員に提示され、意見を出しあって定められた。

医療機関での調査結果報告のための電子媒体は、研究代表者を中心に専門家により作成されデモンストレーションを経て、実動段階に至っている。

石川県を中心とした北陸3県の医療機関では、大学病院、国立病院機構病院、県立中央病院、地域基幹病院などの総合病院小児科、血液内科であっても、血小板減少性紫斑病の入院患者は年間0～数例程度であることがわかったが、今後ひとつひとつの症例を大切にしていける旨を伝え、協力要請を行う。

【研究B】

① 石川県と金沢市の概要(図1)

平成26年12月1日現在の人口は、石川県(11市8町)1,155,139人、金沢市363,827人である。またA類疾病の予防接種に関しては、県内全ての自治体において自己負担なく接種することができるが、B類疾病はほとんどの自治体で一定の自己負担額が定められている。

② 金沢市の予防接種受託医療機関(図2) [表1]

平成26年10月1日現在、A類疾病の予防接種受託医療機関数は、218(市内:155、市外:63)、B類疾病は397(市内:290、市外:107)である。

[表2]

このうち金沢市内の受託医療機関(A類

疾病：155、B類疾病：290）を診療科ごとに分類してみると、A類では小児科医が接種を行っていると思われる医療機関は病院12、診療所28で計40か所（25.8%）であり、BCGを含め幼児期～思春期に接種するワクチンの殆どを接種している。しかし小児科標榜医療機関のうち7か所は子宮頸がんワクチンの接種は行っていない。

一方、産婦人科を標榜する医療機関は16か所で、そのうち10か所は子宮頸がんのみを受託している。

小児科、産婦人科以外を標榜している医療機関（99か所）では、A類ワクチン全てを受託している医療機関から、HPVのみ、或いは日本脳炎2期やDTを受託している医療機関まで様々である。

[表3]

B類疾病の予防接種受託医療機関の診療科も多岐にわたっており、病院では総合病院に加えて、介護・療養施設や老人保健施設、精神科専門の病院にも受託されている。

一方診療所の方も、整形外科、耳鼻咽喉科、皮膚科、眼科など多彩な診療科にわたって受託されている。高齢者介護保険施設に併設されているクリニック等でも予防接種を受託している。

[表4]

A類疾病では、子宮頸がんワクチンを受託している医療機関の数が最も多い。しかし、実際には[表5]で示すように子宮頸がんワクチンの接種件数は激減している。全体的な傾向としては、予防接種法で定められた接種年齢が高いほど、受託医療機関数が多い。また、当面は制度移行の過渡期であるため本年度も、不活化ポリオ、3種混合、単独麻しん、単独風しんの受託契約をしている医療機関も多い。しかし今後は、混合ワクチンのうち罹患済みの疾患を除いた疾患のワクチン接種を行うことを除けが、徐々に4種混合、MRに集約されることになるであろう。

B類疾病では、殆どの医療機関がインフルエンザと成人用肺炎球菌の双方を受託している。

[表5]

子宮頸がんワクチンが定期接種化された平成25年4月以降の接種件数を検証すると、接種勧奨が見合わせられた6月14日以前は501件、それ以降同年度の3月31日までの接種件数が212件と激減しており、26年

度に入っても1か月に数件程度となっている。

③ 予防接種法に基づく石川県内の医療機関からの副反応報告

平成25年度以降、石川県の医療機関等から厚生労働省（平成26年11月からは医薬品医療機器総合機構）に報告された副反応事例は、25年度は10件、26年度は2件（12月末現在）、併せて12件であった。

内訳は、高齢者インフルエンザ3件、成人用肺炎球菌1件、高齢者インフルエンザと成人用肺炎球菌の同時接種1件、子宮頸がん3件、日本脳炎2件、ヒブ1件、BCG1件であった。このうち金沢市の医療機関からの報告は子宮頸がんと日本脳炎の2件のみであった。

主な副反応の症状は、筋肉痛、関節痛、脱力感、四肢の震えやしびれ、発疹で、ADEMの報告もあった。

④ 金沢市に寄せられた予防接種副反応

（疑い）に関する相談と問い合わせ

上記③の石川県下の医療機関から厚生労働省への副反応報告期間（H25.4～H26.12）と同じ期間に、金沢市の窓口寄せられた市民や医療機関からの予防接種の副反応に関する問い合わせや相談の件数は、予防接種所管課である市役所健康総務課に11件、市内に3か所ある福祉健康センターに6件、計17件であった。

医療機関からの問い合わせは2件で、他の15件は本人または家族からであった。

内訳は、高齢者インフルエンザ2件、成人用肺炎球菌1件、子宮頸がん4件、日本脳炎1件、ヒブ1件、MR1件、BCG5件、不明2件（4種類のワクチン同時接種、ワクチン名語らず）であった。

相談のあった17例のうち、法に基づく副反応報告がなされたのは、子宮頸がんと日本脳炎ワクチン接種後の副反応の2例のみであった。この2件はいずれも市役所の予防接種所管課（健康総務課）に家族から相談の電話があり、担当者が対応して医療機関への受診勧奨を行うとともに、「予防接種後に発生した症状に関する報告書（保護者用）」を自宅に送付し、家族に受診結果の報告を依頼した。家族から送られた報告書は石川県経由で厚生労働省に送られた。この2例に関してはその後、医療機関から直接厚生労働省に副反応報告があげ

られ、その報告書は石川県を經由して金沢市に届いている。

上記を2件除く15件のうち、医療機関からの問い合わせ2件に対しては、厚生労働省に所定の様式の報告書で副反応報告をするように促したが、報告はなされなかった様であった。(その後石川県から情報の還元がなかった)

また、金沢市の担当者が受けた本人ないしは保護者からの相談13件のうち、電話口での判断で、医療機関への受診を勧奨したのは10件で、そのうち3件については「予防接種後に発生した症状に関する報告書(保護者用)」を自宅に送付し、家族に受診結果の報告を依頼した。しかし、いずれも保護者から金沢市への報告はなく、医療機関から厚生労働省への報告もなかった様である。

D. 考察

【研究A】

次年度以降、医療機関に協力いただいて、症例対照研究に取り組む。電子媒体による報告システムは、様々な情報収集の先駆例となると思われるので、今後、何らかの予防接種行政への応用ができないかを考えながら、事業を進めていきたい。

【研究B】

平成24年の年度末に改正された予防接種法によって、25年度からワクチン接種後の副反応の報告が、医療期間に義務づけられた。この報告制度は、予防接種後に生じる種々の身体的反応や副反応についての情報を収集し、ワクチンの安全性について管理・検討を行った上で、広く国民に情報を提供すること、今後の予防接種行政の推進に資することの2点が大きな目的とされている。しかし、報告の実態はどうか、また報告を妨げる要因があるとするればどの様なことであるのかということを検証するための足がかりとして、今年度は人口約46万人の中核市である金沢市の状況を調査した。

副反応の報告義務が始まった平成25年4月～26年12月の間に、石川県下の医療機関から厚生労働省(平成26年11月からは医薬品医療機器総合機構)に報告されたのは12件、うち金沢市の医療機関からの報

告は2件のみであった。

一方、同じ期間内に、金沢市役所の予防接種所管部署(健康総務課)と市内3か所の福祉健康センターに、ワクチン接種後の副反応についての相談や問い合わせは17件あった。このうちの2件が上述の厚生労働省に報告された事例であるが、この2件はいずれも保護者が金沢市の予防接種所管部署に電話相談をしたことがきっかけで、まずは電話を受けた担当者が保護者に「予防接種後に発生した症状に関する報告書(保護者用)」の報告用紙を送付し、その報告を受けた後、行政サイドで医療機関とやりとりをして、最終的には医療機関から厚生労働省に副反応報告がなされており、決して医療機関からの能動的な報告ではなかった。

残る15件のうち、窓口や電話で相談を受けた担当者が、厚生労働省への報告も視野に入れた対応(医療機関への受診やフォローアップ等)をすべきであると判断した10件(本人・保護者からが8件、医療機関から2件)は、その後の経緯が把握されていない。特に「予防接種後に発生した症状に関する報告書(保護者用)」を保護者宛に送付し、家族に受診結果の報告を依頼した2例と、医療機関からの問い合わせ対して厚生労働省に報告するように指導した2例は、いずれも残念ながら、報告はなされていない。

報告に至らなかった事例に対して、実際に相談対応を行った職員の話から、その経緯を検証してみると、被接種者側の要因としては、何故厚生労働省に報告をせねばならないかの理解が得られない、行政の窓口で相談したことを医療機関に知られたくない、これからもお世話になるであろうか、かかりつけ医に対して迷惑をかけたくない、報告をした後に行政から報告者や医療機関に問い合わせがあるかもしれないことに対する不安、手続きが面倒、などが挙げられる。また医療機関側の要因としては、報告義務であることを認識していない(知らない)、被接種者も特段気にしていない、報告するまでもないと判断した、報告基準に該当するかの判断がわからない、などが挙げられる。

また、医療機関、被接種者(保護者)いずれにおいて、予防接種法に基づいて副反応の情報を収集し、ワクチンの安全性の担保や国の予防接種行政の推進に寄与する

ために法改正によって医療機関に義務づけられた“国への副反応報告”と、予防接種健康被害救済制度による給付申請のための“市町村長への副反応報告”が混同されていて、「この程度の副反応を報告するとあとが面倒。」と考えられていたのも実態として明らかになった。

金沢市の定期予防接種を受託している医療機関は市内外併せて615か所で、診療科（標榜科）も、多岐にわたっている。また最近では、高齢者施設や高齢者の受診が多い診療科が新たに受託医療機関となっている。更に近年、定期予防接種化されたワクチンの種類が増加していることに伴い、受託医療機関の数が増加し、標榜科も様々となってきている。

定期予防接種の実地主体である市町村として、予防接種法の改正により新たに定められた、副反応報告の本来の目的を成就するためには、まず医療機関に対しては、副反応が発生した際には、報告をしていただくことを繰り返し伝え、当該システムの意義を正しく理解していただくとともに、たとえば報告を電子媒体化して、省力化を図ることも将来的には検討をすべきであろう。

次年度以降、実態を更に掘り下げて検証し、我々、地方自治体の責務として、副反応の情報を速やかに、かつ正確に医療機関に還元するためには、どの様な施策展開が必要であるかを考え、安全な予防接種行政の遂行に寄与していきたい。

E. 結論

希ながら重篤な副反応とワクチン接種との因果関係を解明するために、血小板減少性紫斑病の入院患者を対象とした症例対照研究を行う。

法に基づいた副反応報告の精度を上げるために、定期予防接種の実施主体である地方自治体として、医療機関と市民に対して、本制度の意義を正しく伝え、情報を的確に還元するよう努めていきたい。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

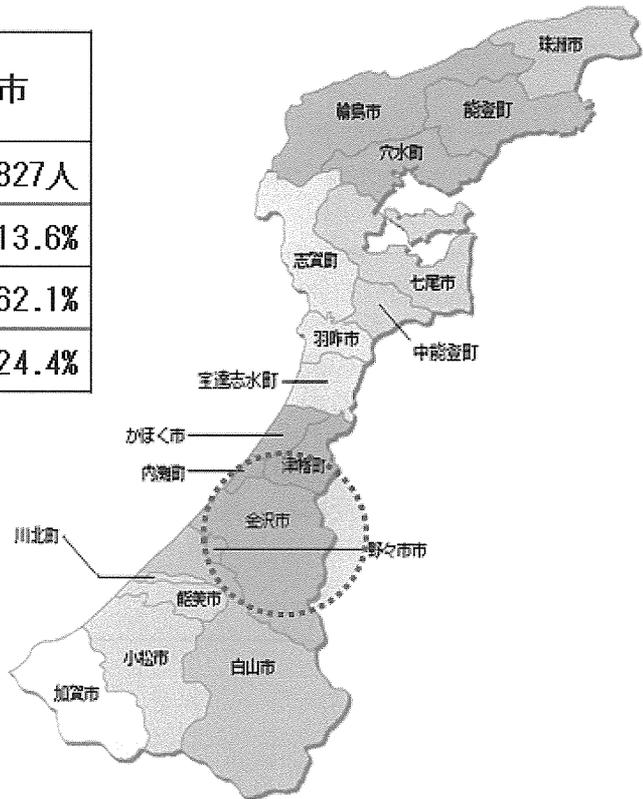
G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

石川県の概要

図1

H26.12.1 現在	石川県 (11市8町)	金沢市
人口	1,155,139人	464,827人
～15歳	13.4%	13.6%
～64歳	60.5%	62.1%
65歳～	26.1%	24.4%



石川県内の自治体では、A類疾病の予防接種に関しての自己負担はなし。B類疾病は、自治体によって自己負担額が定められている。

金沢市の定期予防接種受託医療機関 (H26.10.1 現在) 図2

【表1】 予防接種受託医療機関数

	市内	市外	計
A類疾病	155	63	218
B類疾病	290	107	397
計	445	170	615

【表2】 A類疾病 予防接種受託医療機関内訳

病院 21	小児科あり	12
	小児科なし	9
診療所 134	小児科	28
	産婦人科	16
	その他	90
A類疾病 計		155

【表3】 B類疾病 予防接種受託医療機関内訳

病院 43	総合	15
	療養・介護・老健	14
	整形外科	3
	脳神経外科	1
	精神科	7
診療所 247	その他	3
	産婦人科	12
	整形外科	28
	脳神経外科	4
	耳鼻咽喉科	14
	皮膚科	11
	精神科	4
	小児科	21
	眼科	4
	高齢者施設併設	7
内科・外科・他	142	
B類疾病 計		290

【表4】 ワクチン別受託医療機関数

A 155	ジフテリア	DPT-IPV	73
		DPT	77
		DT	112
	MR	1期	75
		2期	95
	日本麻疹	1期	92
		2期	112
	BCG		53
	Hib		76
	肺炎球菌		78
HPV		132	
水痘		79	
B 290	インフルエンザ	290	
	肺炎球菌	275	

【表5】 HPV接種件数

(月)	H26年度	H27年度
4	236	3
5	177	4
6	141	5
7	27	3
8	25	9
9	11	6
10	26	4
11	31	5
12	18	2
1	10	
2	5	
3	6	

疫学デザインおよび統計解析（疫学研究のデザイン構築と統計学的解析）
ワクチンの副反応を明らかにするための研究デザインに関する研究

担当責任者 山縣然太郎 山梨大学大学院社会医学講座・教授
協力者 横道洋司 山梨大学大学院社会医学講座・助教

研究要旨 ワクチン接種後 ITP（血小板減少性紫斑病）の発生頻度を明らかにするための疫学研究およびワクチン接種後 ITP 発症に関連する要因の解明のための疫学研究デザインの基本設計をおこなった。前者は副反応届出を活用するが、分母となるワクチン接種者数を市町村の予防接種台帳からの把握と出荷数での把握について検討した。要因に関する疫学研究は症例対照研究のデザインとし、症例は ITP と診断された患者、対照は患者と医療機関、受診日、性、年齢をマッチングした ITP 以外の患者とした。症例対照研究における実施上の留意点等を実施医療機関の分担研究者と検討した。

A. 研究目的

ワクチン接種後 ITP（血小板減少性紫斑病）の発生頻度を明らかにするための疫学研究およびワクチン後 ITP 発症に関連する要因の解明のための疫学研究デザインの基本設計をする。

B. 研究方法

感染症における疫学研究デザインの企保設計をもとに、実行可能性のある方法を検討した。

（倫理面への配慮）

国立感染症研究所の承認を得た（受付番号561）。

C. 研究結果

1. ワクチン接種後 ITP の発生頻度を明らかにするための疫学研究デザイン

1) 研究デザイン

観察研究 記述疫学

2) 方法

全ワクチン接種者中の該当症例数の頻度を観察する。症例は①副反応届出による把握と②全 ITP 中の該当症例の2通りが考えられる。

3) 研究期間

2014年4月から2015年3月までの1年間。

4) ワクチン接種者数の観察

ワクチン接種者数は症例の年齢と摂取ワクチンの種類を考慮して公表される定期接種対象者および出荷量から推計する。

5) 解析：年齢、性、地域別の頻度を算出する。

6) 検討課題

症例を副反応届出による把握では届け

出が全数なされていない可能性があり過小評価となる可能性がある。一方、全 ITP 中の該当症例による把握では全 ITP が把握できるかが課題となる。

今回は実行可能性の高い届け出による把握とする。

分母の把握については、各ワクチンの被接種者数は分母情報として重要であるが、被接種者数が公表されるのは定期接種対象ワクチンのみであり（厚生労働省 HP 2014 年 11 月現在 URL:

<http://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/others/5.html>）、公表時期が約 2 年後であるため、厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会等で報告される資料（厚生労働省 HP 2014 年 11 月現在 URL:

http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekkaiku-kansenshou/yobou-sesshu/）に記載されている接種可能なべ人数ならびにワクチン出荷数等から推計する。

2. ワクチン接種後 ITP 発症に関連する要因の解明のための疫学研究デザイン

1) 研究デザイン

症例対照研究

2) 方法

症例は ITP と診断された患者。対照は患者と医療機関、受診日、性、年齢をマッチングした ITP 以外の患者。

3) 期間

2015年4月から2016年3月まで

4) 対象医療機関

ワクチン後 ITP と診断された患者を届けた医療機関。

5) マッチング

対照はそれぞれの医療機関で受診日、性、年齢をマッチングさせる。症例と対照の比は1対2~4。

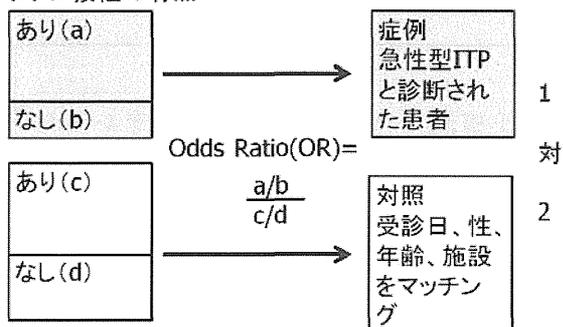
6) 質問内容

性、年齢、既往歴、家族歴、予防接種歴、他の副反応歴、家族の喫煙など生活環境など。

7) 課題

対照群の選定が課題である。まず、症例対対照群の比をどのようにするかは課題であるが、基本的に対照群を症例の3倍や4倍にするよりも症例を1例でも増やした方がよいので、今回は2倍とする。

ワクチン接種の有無



D. 考察

疫学研究を実施するにあたって、目的を明確にして、それを明らかにする最も適した研究デザインを選択することが必要であるが、人を対象としているので、倫理面の配慮や実行可能性が重要な要素となる。これらについてはThe Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology statement (STROBE: Guidelines for reporting observational studies) 疫学研究における間作研究の報告の強化 (STROBE声明: 観察研究の報告に関するガイドライン) が参考となる。

研究は透明性 (transparency) をもって報告すべきであり、研究の信憑性 (credibility) はデザイン、実施、分析における強さ、弱さの批判的評価にも依存する。潜在的な交絡因子の選択に関する論拠 (rationale) を報告していない疫学研究が多いということで、STROBE声明は疫学者、統計学者の他、BMJやLancetの編集らによって検討された症例対照研究、コホート研究、横断研究のための22項目からなるチェックリストである。

例えば、STROBE では「前向き」あるいは「後ろ向き」という用語は使わず、さらに、その代用である「同時的」や「歴史的」という用語も用いていない。われわれは、著者がこれらの用語を使う際にはいつでも、これらの用語をどのような意味で用い

たのかを定義して用いることを推奨すると記載されている。著者らが推奨するもっとも重要なことは、著者がいつどのようにデータ収集を行ったのかを明確に記載するという点であると述べている。



また、セッティングの項では、実施場所のほか、基準となる日付については、登録、曝露、追跡、および、データ収集の期間を含めて明記することと記載されており、研究結果の背景や一般化可能性 (generalizability) を評価するためにsettingや場所についての情報が必要としている。

症例対照研究の場合の対象者の適格基準、対象者のソース、症例の確定方法、および、対照の選択方法を示し、症例と対照の選択における論拠を示すことが重要とされている。

症例対照研究では、症例と対照の選択が結果の解釈に極めて重要であり、それらの選択方法は研究の妥当性に大きな影響を及ぼす。一般に、対照は症例が発生した集団を反映するべきであるとしており、本研究においても最も重要な視点である。

症例数に関しては、ワクチン後のITP発症の頻度を仮定して算出するが、現状ではそれが不明であるので、サンプルサイズの算出は明確にはできず、実行可能性のあるサンプル数にならざる負えない。

E. 結論

ワクチン後のITP発症について、その発生頻度を明らかにする疫学研究デザインおよびワクチン接種後ITP発症に関連する要因の解明のための症例対照研究の研究デザインの基本設計を疫学の基本手法と実行可能性とを検討して示した。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
 2. 学会発表
なし
- (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G. 知的財産権の出願・登録状況

- (予定を含む。)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし