

厚生労働科学研究委託費（医薬品等規制事業・評価研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

予防接種後副反応サーベイランスの効果的な運用に関する研究  
（疫学研究の計画・研究デザインの作成）

予防接種後血小板減少性紫斑病の調査研究に資するための症例定義の作成

担当責任者：安井良則 大阪府済生会中津病院臨床教育部 部長

### 研究要旨

本研究班の研究目的である①予防接種後の血小板減少性紫斑病の発生頻度を明らかにすること②予防接種後血小板減少性紫斑病発症に関連する要因を解明すること、の2点に資する研究デザインを構築するための基本となる特発性血小板減少性紫斑病の症例定義の作成を行った。

症例定義の作成にあたっては、厚生労働省がホームページ上に掲載している特発性血小板減少性紫斑病の概要・診断基準等（<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000062437.html>）、難病情報センターが提示しているITP認定基準（<http://www.nanbyou.or.jp/entry/303>）、および2007年にThe Brighton Collaboration Thrombocytopenia Working Groupによって示された重症度分類等を参照した。研究を実施する臨床の現場に即するために、骨髓検査所見については問わないこととし、また偽性血小板減少症の判定については詳細を記載した。なお、特発性血小板減少性紫斑病は推定発病あるいは診断時期から6か月以内に治癒したものを「急性型」、6か月以上遷延したものを「慢性型」として2病型に分類されていたが、本研究は予防接種後の副反応をテーマとしているため、治癒後にワクチンの接種を契機として再度血小板の減少をきたした場合を新たに「再燃型」と分類することとした。特発性血小板減少性紫斑病の発生原因はまだ解明されておらず、本研究班が実施する調査研究も簡単なものではないと思われるが、これによって予防接種後の血小板減少性紫斑病の発生要因の解明に近づくことが出来れば幸いである。

#### A. 研究目的

本研究班の主な研究である①予防接種後の血小板減少性紫斑病の発生頻度を明らかにすること、②予防接種後血小板減少性紫斑病発症に関連する要因を解明すること、の2つの調査研究に資するための血小板減少性紫斑病の症例定義を作成する。

#### B. 研究方法

症例定義の作成にあたっては、厚生労働省がホームページ上に掲載している特

発性血小板減少性紫斑病の概要・診断基準

等  
（<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000062437.html>）、難病情報センターが提示しているITP認定基準

（<http://www.nanbyou.or.jp/entry/303>）、および2007年にThe Brighton Collaboration Thrombocytopenia Working Groupによって示された重症度分類等を参照した。

### C. 研究結果

症例定義（案）は添付資料の通りである。概ね特発性血小板減少性紫斑病の診断基準に沿っているが、小児科での調査例が多くなることが予想されることや、成人例であっても最近では診断のために実施されることが少なくなっていること、また例えば有核細胞数や巨核球数が低値であっても認定されることより骨髓穿刺検査所見は症例定義には含まれていない。また偽性血小板減少症については血液内科医以外でも理解可能であるようにEDTA採血によるという説明を加えた。

ワクチン接種後の血小板減少性紫斑病のレベルについては、末梢血血小板数に基づいて3段階に分類した。病型については従来特発性血小板減少性紫斑病に設けられていた急性型と慢性型に加えて、再燃型を新たに設けた。

研究のための調査票作成に当たって必要と考えられる項目についても列挙している。

### D. 考察

本症例定義の作成は、ワクチン接種後の血小板減少性紫斑病の発生に関連する要因を探求するため作成したものである。

本症例定義作成の原型となった特発性血小板減少性紫斑病の発生原因については、自己免疫が関与していると考えられているが、未だに解明されたとは言い難く、従ってワクチン接種後の血小板減少性紫斑病の発生要因を探求することも簡単なことではないと思われる。

研究班では、今後小児例と成人例におけるワクチン接種後の血小板減少性紫斑

病の調査研究を行っていく必要がある。主に幼児に接種されているMRワクチンに含有されている弱毒化された風疹のワクチンウイルスと血小板減少との関係は広く知られているところではあるが、それ以外のワクチンによる血小板減少、また成人においては高齢者を中心に多数の接種が行われているインフルエンザワクチン、またこれから接種者数がさらに増加すると思われる肺炎球菌ワクチンの接種と血小板減少性紫斑病との関連する要因について少しでも明らかにすることができれば幸いである。

### E. 結論

・ 予防接種後に発生する血小板減少性紫斑病に頻度、発生に関連する要因を明らかにする調査研究に資することを目的として、血小板減少性紫斑病の症例定義を作成した。

・ 特発性血小板減少性紫斑病の発生原因はまだ解明されておらず、本研究班が実施する調査研究も簡単なものではないと思われるが、これによって予防接種後の血小板減少性紫斑病の発生要因の解明に近づくことが出来れば幸いである。

### 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  
なし

資料：血小板減少性紫斑病の症例定義

平成 26 年度厚生労働科学研究委託費（医薬品等規制調和・評価研究事業）  
「ワクチン接種と重篤副反応の発生に関する疫学研究」研究班  
分担研究者 安井 良則  
（大阪府済生会中津病院臨床教育部 兼感染管理室）

《はじめに》

平成 26 年度厚生労働科学研究委託費（医薬品等規制調和・評価研究事業）「ワクチン接種と重篤副反応の発生に関する疫学研究」研究班（業務主任者 多屋馨子；以降多屋班）では、最初に取り組むべきワクチン接種後の重篤な副反応として、血小板減少性紫斑病をあげている。

そこで本稿において、今後本研究班が行っていくワクチン接種後の血小板減少性紫斑病に関する調査研究において使用される症例定義を以下に示すこととする。なお、以下に示す定義は、2007 年に The Brighton Collaboration Thrombocytopenia Working Group によって示された分類、およびかつて厚生省研究班が示し、現在でも国内において臨床現場で最も頻用されている特発性血小板減少性紫斑病の旧診断基準に基づき、また当研究班の班員の意見、コメントを反映させたものである。

なお、本資料は国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理委員会に症例対照研究の症例定義として提出したものである。

## 血小板減少性紫斑病の症例定義

本調査研究において使用する症例定義を以下に示す。なお、以下に示す定義は、2007年に The Brighton Collaboration Thrombocytopenia Working Group によって示された分類、およびかつて厚生省研究班が示し、現在でも国内において臨床現場で最も頻用されている特発性血小板減少性紫斑病の旧診断基準を参考として、平成 26 年度厚生労働科学研究委託費（医薬品等規制調和・評価研究事業）「ワクチン接種と重篤副反応の発生に関する疫学研究」班（研究代表者 多屋馨子、研究分担者 安井良則）で作成したものである。

### 《血小板減少性紫斑病の症例定義》

以下の 1～7 に当てはまるものを本研究班で使用する血小板減少性紫斑病の症例定義とする。

（参考）血小板結合免疫グロブリン（PAIgG）を測定した場合は増加している場合が多い。

1. 末梢血血小板数が 10 万/ $\mu$ L 以下である。
2. 本疾患に伴う出血を原因とする場合を除いて、貧血は認められない。
3. 末梢血白血球数の異常、赤血球や白血球の形態異常は認められない。
4. 再生不良性貧血、骨髄異形成症候群（MDS）、白血病、悪性リンパ腫、発作性夜間血色素尿症（PNH）、全身性エリテマトーデス（SLE）、播種性血管内凝固症候群（DIC）、骨髄がん転移、骨髄線維症、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、溶血性尿毒症症候群（HUS）、肝硬変、脾機能亢進症、巨赤芽球性貧血等の血小板減少をきたす血小板減少性紫斑病以外の疾患と診断された場合は否定される。
5. Bernard-Soulier 症候群、Wiskott-Aldrich 症候群、May-Hegglin 症候群、Kasabach-Merrit 症候群等の血小板減少をきたす先天性疾患と診断された場合は否定される。
6. EDTA 採血による偽性血小板減少症であると診断された場合は否定される。（なお、EDTA 採血による偽性血小板減少症の場合、ヘパリン採血による血小板数は正常範囲内であり、末梢血のスメア標本による血小板数も正常範囲内であることから鑑別可能である。）
7. 薬剤や放射線障害、あるいは麻疹等の感染症の影響による血小板減少症であると診断された場合は否定される。

#### 血小板減少性紫斑病レベル 1

末梢血血小板数が 5 万/ $\mu$ L 以上 10 万/ $\mu$ L 以下である。

#### 血小板減少性紫斑病レベル 2

末梢血血小板数が 1 万/ $\mu$ L 以上 5 万/ $\mu$ L 未満である。

#### 血小板減少性紫斑病レベル 3

末梢血血小板数が 1 万/ $\mu$ L 未満である。

### 《血小板減少性紫斑病の病型》

血小板減少性紫斑病は、急性型と慢性型の 2 つの病型に分類されているが、過去に血小板減少性紫斑病の既往があり、ワクチンの接種を契機として再度血小板の減少をきたして血小板減少性紫斑病と診断された場合についての病型を新たに設け、以下の通りとする。

#### 急性型

推定発病あるいは診断から 6 か月以内に治癒。

#### 慢性型

推定発病あるいは診断から 6 か月以上遷延。

#### 再燃型

血小板減少性紫斑病と診断後、治癒していたが再度血小板数が 10 万/ $\mu$ L 以下となる。

※なお、本研究では「急性型」を症例とし、「慢性型」「再燃型」は含めないものとする。

## 2. Case definition of thrombocytopenia

---

**Level 1 of diagnostic certainty (confirmed TP)**

Platelet count<sup>a</sup> less than  $150 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$

AND

confirmed by blood smear examination OR the presence of clinical signs and symptoms of spontaneous bleeding<sup>b</sup>

**Level 2 of diagnostic certainty (unconfirmed TP)**

Platelet count<sup>a</sup> less than  $150 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$

**Level 3 of diagnostic certainty**

*Not applicable*

---

<sup>a</sup> Measured by an automated hematology analyzer or assessed by hand count of platelets on a cell count slide.

<sup>b</sup> Presentations of spontaneous (i.e., non-traumatic) bleeding include purpura (i.e., petechiae, purpura *sensu stricto*, ecchymosis), hemorrhagic oozing of skin lesions including rashes, hematoma, bruising, hematemesis, hematochezia, occult bleeding per rectum, epistaxis, hemoptysis, hematuria, vaginal bleeding other than menstruation, conjunctival bleeding, intracranial bleeding.

参考資料1. The Brighton Collaboration Thrombocytopenia Working Group. Thrombocytopenia: Case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data; Vaccine 25 (2007) 5717-5724より

## 10. 特発性血小板減少性紫斑病

### 1 自覚症状・理学的所見

出血症状がある。出血症状は紫斑（点状出血及び斑状出血）が主で、歯肉出血、鼻出血、下血、血尿、月経過多などもみられる。関節出血は通常認めない。出血症状は自覚していないが血小板減少を指摘され、受診することもある。

### 2 検査所見

#### (1) 末梢血液

##### ① 血小板減少

血小板  $100,000/\mu\text{l}$  以下。自動血球計数のときは偽血小板減少に留意する。

##### ② 赤血球及び白血球は数、形態ともに正常ときに失血性又は鉄欠乏性貧血を伴い、また軽度の白血球増減をきたすことがある。

#### (2) 骨髄

##### ① 骨髄巨核球数は正常ないし増加

巨核球は血小板付着像を欠くものが多い。

##### ② 赤芽球及び顆粒球の両系統は数、形態ともに正常。

顆粒球/赤芽球比 (M/E 比) は正常で、全体として正形成を呈する。

#### (3) 免疫学的検査

血小板結合性免疫グロブリン G (PAIgG) 増量、ときに増量を認めないことがあり、他方、特発性血小板減少性紫斑病以外の血小板減少症においても増加を示しうる。

### 3 血小板減少をきたしうる各種疾患を否定できる。\*

### 4 1 及び 2 の特徴を備え、更に 3 の条件を満たせば特発性血小板減少性紫斑病の診断をくだす。除外診断に当たっては、血小板寿命の短縮が参考になることがある。

### 5 病型鑑別の基準

#### ① 急性型：確定発病又は診断から 6 カ月以内に治癒した場合

#### ② 慢性型：確定発病又は診断から経過が 6 カ月以上遷延する場合

小児においては、ウイルス感染症が先行し発症が急激であれば急性型のことが多い。

#### ※ 血小板減少をきたす他の疾患

薬剤又は放射線障害、再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、発作性夜間血色素尿症、全身性エリテマトーデス、白血病、悪性リンパ腫、骨髄癌転移、播種性血管内凝固症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、脾機能亢進症、巨赤芽球性貧血、敗血症、結核症、サルコイドーシス、血管腫などがある。感染症については、特に小児のウイルス性感染症やウイルス生ワクチン接種後に生じた血小板減少は特発性血小板減少性紫斑病に含める。先天性血小板減少症としては、Bernard-Soulier 症候群、Wiskott-Aldrich 症候群、May-Hegglin 症候群、Kasabach-Merritt 症候群などがある。

参考資料 2. 難病情報センターホームページ ITP 認定基準より

(<http://www.nanbyou.or.jp/entry/303>)

## 血小板減少性紫斑病に関する症例対照研究 調査項目

### 1. 一般事項

- ① 記載年月日
- ② 報告者氏名
- ③ 報告者の医療機関名
- ④ 報告者の診療科名
- ⑤ 報告者の連絡先
  1. 医療機関の電話番号
  2. 医療機関の住所
  3. 報告者のEメールアドレス

### 2. 患者情報

- ① 入院医療機関名・診療科名
- ② 入院年月日
- ③ 症例の ID-No. (症例と対照の 2 例がマッチするように、血小板減少性紫斑病「症例」の ID-No. (医療機関独自に採番された重複がない No とする)、を「対照」2 例にも記載する)
- ④ 生年月
- ⑤ 年齢・月齢 (0 歳の場合月齢必須)
- ⑥ 性別
- ⑦ 居住地 (都道府県・区市町村まで)
- ⑧ 職業 (業務・業種： ) (小児の場合、集団生活の有無：①なし、②あり (保育所・幼稚園・小学校・中学校・高等学校・大学・専門学校・その他 ( )))
- ⑨ 入院病名 (「症例」は血小板減少性紫斑病、「対照」は入院の理由となった疾病名)
- ⑩ 出生から入院までの主な既往歴 (疾患名： 、罹患時期：年齢あるいは発症年月)
- ⑪ 入院前 1 か月間の既往歴・既往症状 (軽症の症状を含めてすべて記載。発症年月日、病名 (症状)、転帰：治癒・軽快、治療中)
- ⑫ 入院時の基礎疾患の有無：①なし、②あり (基礎疾患名： ) 特にアレルギー、肝機能障害、自己免疫疾患の有無とある場合の詳細
- ⑬ 入院前 1 か月間の投薬の有無 (①なし、②あり (薬名： 、投薬期間：○年○月○日～○年○月○日)
- ⑭ 入院前 1 か月間の予防接種歴 (ワクチン名①： 、接種年月日①： 、ワクチン名②： 、接種年月日②： 、ワクチン名③： 、接種年月日③： 、(同時接種を含めて、すべて記載))
- ⑮ 出生から入院までの予防接種後副反応 (有害事象) の有無：①なし、②あり (ワクチンの種類： 、症状： ) (予防接種後の血小板減少性紫斑病の既往については必須)
- ⑯ 本人の喫煙歴：①なし、②あり ( 本/日)
- ⑰ 未成年の場合、家族の喫煙歴：①なし、②あり (誰： 本数： 本/日)



- ⑱ 血小板減少性紫斑病の家族歴：①なし、②あり（誰： 、発症年齢： 歳、ワクチンとの関連の有無：①なし、②あり（ワクチン名： ））
- ⑲ 乳幼児の場合、出生体重 g・在胎週数 週 日
- ⑳ 乳幼児の場合、分娩中の異常：①なし、②あり（ ）
- ㉑ 乳幼児の場合、栄養方法：①母乳、②ミルク、③離乳食、④普通食
- ㉒ 乳幼児の場合、発育発達の遅れ：①なし、②あり（ ）
- ㉓ 同居家族の有無：①なし、②あり（誰： ）
- ㉔ 第何子：第（ ）子（同胞 人）
3. 入院時の症状について（出血症状を除く）：
- ① 発熱（37.5℃以上）の有無と、ある場合の最高体温、38℃以上であった日数（必須項目）
- ② 発疹の有無と、ある場合の発疹の性状と発生部位、出現日数（必須項目）
- ③ 頭痛、関節痛、筋肉痛等の疼痛症状の有無と、ある場合の詳細（乳児以外）
- ④ 倦怠感の有無と、ある場合の詳細（乳児以外）
- ⑤ 嘔気、嘔吐の有無と、ある場合の詳細
- ⑥ 痙攣の有無と、ある場合の詳細
- ⑦ 意識障害の有無と、ある場合の詳細
- ⑧ その他の症状の有無と、ある場合の詳細
4. 入院時の出血症状について：
- ① 紫斑・点状出血の有無と、ある場合の発生部位（「症例」は必須項目）
- ② 鼻出血の有無と、ある場合の詳細（「症例」は必須項目）
- ③ 歯肉出血・口腔内出血の有無と、ある場合の詳細（「症例」は必須項目）
- ④ 吐血の有無と、ある場合の詳細（「症例」は必須項目）
- ⑤ 下血の有無と、ある場合の詳細（「症例」は必須項目）
- ⑥ 肉眼的血尿の有無と、ある場合の詳細（「症例」は必須項目）
- ⑦ 月経過多の有無と、ある場合の詳細（「症例」は必須項目）
- ⑧ その他の出血症状の有無と、ある場合の詳細（「症例」は必須項目）
5. 入院時検査結果（②～⑥は必須ではない）：
- ① 血液検査（採血による末梢血血算検査；必須項目）：検査日  
白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、血小板数（症例の場合、最低値）
- ② 生化学検査（採血による生化学検査）：検査日  
AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、ALP、TP（総蛋白）、ALB（アルブミン）、BUN、CRE（クレアチニン）
- ③ 血漿蛋白（採血による検査）：検査日  
CRP
- ④ 免疫検査（採血による検査）：検査日  
PA-IgG、RF（リウマチ因子）、抗核抗体、抗血小板抗体
- ⑤ 尿検査定性：検査日  
尿蛋白、尿潜血、尿糖
- ⑥ 骨髓穿刺または骨髓生検検査：検査日

厚生労働科学研究委託事業（医薬品等規制調和・評価研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

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）  
神奈川県における ITP 症例の実態調査

担当責任者 森 雅亮 横浜市立大学附属市民総合医療センター・小児科准教授

研究内容の要旨

既存の神奈川県内医療機関のネットワークを利用して、ITP症例の実態調査を網羅的に実施する。ITPの定義は、平成26年度の本研究で検討した基準に即して行うこととする。神奈川県では、90%以上の医療機関（二次病院・三次病院）がネットワークに参加しているため、ほぼ全数のITP症例を把握することが可能と考えられる。それぞれの症例において、すべての定期および任意のワクチン接種歴を詳細に聴取し、その関連性を探索する。本調査は、研究代表者の多屋医師が所属する国立感染症研究所での倫理審査を受けた後、2015年2月に分担者が所属する横浜市立大学附属市民総合医療センターでの倫理審査が承認された後に、今後神奈川県内で研究を進めていくこととする。

十分な調査がなされれば、ワクチンの副反応としての ITP の実態・頻度の解明の一助になると考えられる。

A. 研究目的

本年度の研究目標は、「既存の神奈川県内医療機関のネットワークを利用して、免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）症例の実態調査を網羅的に実施する」ことである。

B. 研究方法

・神奈川県内医療機関のネットワーク・システムの利用した ITP 症例の網羅的実態調査（図）

2009 年から 2010 年にかけて世界中を震撼させたパンデミックインフルエンザ A (H1N1) 2009 を焦眉の急を告げる事態と考え、小児科

学会神奈川県地方会では「重症インフルエンザ患者応需システム」を構築した。その後4年間インフルエンザの流行時期にファクシミリとメールを組み合わせ、小児重症患者応需情報の集約と提供を担ってきたが、このシステムは2011年に東日本大震災で被災した小児を神奈川県下で受け入れるために「神奈川県難病児受け入れネットワーク」としても利用され、少なからず効果を発揮した。

また、病院間で常時小児重症患者応需情報を共有できるように計らうために、小児科学会神奈川県地方会内の感染症・小児救急小委員会が協同して「神奈川県小児重症患者救急

医療システム」としても利用することとして、応需情報の入力・閲覧および管理をウェブサイト内で行えるように整備した。システム参加病院は、医師等医療従事者の確保、診療及び搬送にかかる機器の整備並びに専用病床の確保等、小児救急医療施設としての診療機能を備えた病院で、日本小児科学会神奈川県地方会が定めることとした。

このシステムを利用して、神奈川県内でのITP 症例の実態調査を網羅的に行うこととした。2015年2月に当院の倫理審査で、本研究の実施が承認されたら、県内の各施設に当院承認書類一式を参考に、各施設での倫理審査を受けていただいた後、実質的な研究を開始する。

#### C. 研究結果

現在、各施設で当院承認書類を参考にして、必要書類を作成し倫理審査を受けていただいている段階である。実態調査は来年度までかかることは必至であり、詳細な解析結果は実態調査終了後早々に纏めていく予定である。

#### D. 考察

既存の神奈川県内医療機関のネットワークを利用して、ITP 症例の実態調査を網羅的に実施する準備を整えた。神奈川県では、90%以上の医療機関（二次病院・三次病院）がネットワークに参加しているため、ほぼ全数の ITP 症例を把握することが可能と考えられる。

体制が準備され次第、それぞれの症例において、すべての定期および任意のワクチン接種歴を詳細に聴取し、その関連性を探索する。本調査は、国立感染症研究所での倫理審査承認後、2015年2月当施設での倫理審査の承認が得られた後、今後神奈川県内のネットワー

ク参加施設内で鋭意進めていくこととする。十分な調査がなされれば、ワクチンの副反応としての ITP の実態・頻度の解明の一助になると考えられる。

#### E. 結論

既存の神奈川県内医療機関のネットワークを利用して、IT 症例の実態調査を網羅的に実施することで、ワクチンの副反応としての ITP の実態・頻度の解明につながる可能性は十分ありうると考えられた。

#### F. 研究発表

- 1) 論文発表  
なし
- 2) 学会発表等  
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  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他

## 神奈川県内医療機関ネットワークの構築

H1N1 (2009) pdmの実態把握の  
ために立ちあがったシステム

## 神奈川県インフルエンザ病院間ネットワークの確立

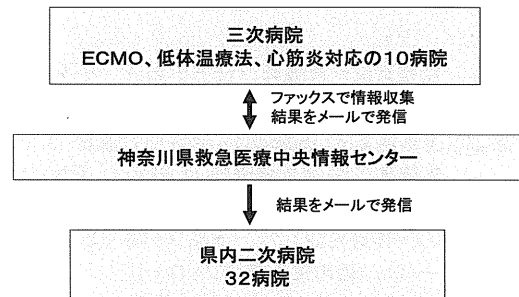
- 県内の小児科のある病院に受け入れに関するアンケートを送付
- 31病院が受け入れ可、48病院が不可
  - ICUのある病院 18
  - ECMOが可能 6
  - 低体温療法 10
  - 血漿交換 8
  - レスピレータ 34～39台

低体温療法可能な病院を中心に、県内  
10施設に三次病院となっていた。

## 神奈川県インフルエンザ重症患者受け入れ 三次病院一覧(五十音順)

1. 神奈川子ども医療センター
2. 北里大学附属病院
3. 昭和大学横浜北部病院
4. 聖マリアンナ医科大学
5. 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院
6. 東海大学附属病院
7. 藤沢市民病院
8. 横浜市立市民病院
9. 横浜市立大学附属病院
10. 横浜市立大学附属市民総合医療センター

## ネットワーク内での情報の流れ



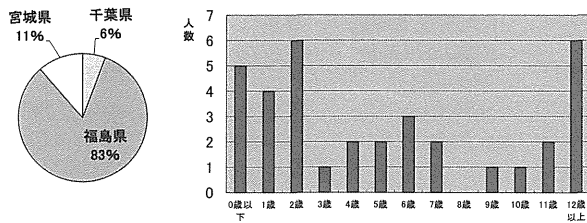
## 神奈川県での小児死亡例について

- 心筋炎 11歳男児、  
MOFによる死亡 5歳男児、  
CPA on arrival 2歳男児、  
ARDS 6歳男児 の4例
- 成人を含めた神奈川県内のインフルエンザ関連  
の死亡例は13例

## 震災に被災した子どもたちの受け入れ体制

震災の際に大いに活用された  
神奈川県内医療機関ネットワーク

## 受入患者の県別・年齢分布



## 三次病院10施設での集計

- 入院:4名
  - ・ 気管軟化症、・若年性特発性関節炎の原病の増悪、
  - ・ 筋ジストロフィー、・ ロタウイルス疑い、
- 外来:20名
  - ・ 若年性特発性関節炎(4)、・ 遺伝性球状赤血球症(1)、
  - ・ 低身長(1)、・ 鼠径ヘルニア(1)、
  - ・ 自閉症、知的障害(1)、・ アスペルガー+ADHD(4)、
  - ・ 多動(1)、・ 震災後パニック障害(1)、・ 火傷(1)、
  - ・ 風邪症候群(1)、・ A型インフルエンザ(1)、
  - ・ 嘔吐(2)、・ 1カ月健診(1)

## 基幹病院16施設での集計

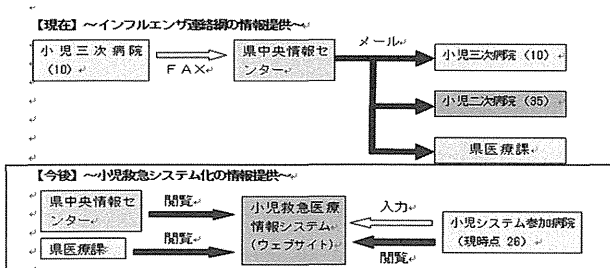
- 入院:5名
  - ・ ITP、・肺炎、・気管支炎+胃腸炎、・急性虫垂炎、・不明熱
- 外来:29名
  - ・ 急性疾患(19): 上気道炎(4)、咽頭炎(1)、A型Flu(1)、感冒(1)  
気管支炎(2)、急性胃腸炎(1)、喘息(1)、便秘(1)、  
熱性痙攣(1)、不明(6)
  - ・ 1カ月健診(ガスリー検査希望)(2)、・喘息フォロー(2)、
  - ・ てんかんフォロー(2)、・低出生体重児フォロー(1)
  - ・ ダウン症(EGD、てんかん)フォロー(1)、川崎病フォロー(1)
  - ・ 脳性麻痺 理学/作業療法の継続(1)

## 三次病院+基幹病院での受入患者数 (調査票集計結果より)

入院:9名  
外来:49名  
合計:58名

(2011.9.17現在)

## 小児重症患者救急応需システムのIT化



厚生労働科学研究委託費（医薬品等規制調和・評価研究事業）  
委託業務成果報告（業務項目）

効果的な副反応サーベイランスの概念と分析法  
（症例定義の作成、以上の集積が認められた場合の積極的疫学調査の実施）  
海外における予防接種後副反応に関連する情報収集

担当責任者 砂川 富正 国立感染症研究所 感染症疫学センター室長  
研究協力者 神谷 元 国立感染症研究所 感染症疫学センター主任研究官

研究要旨 特に今年度の韓国やオーストラリアに関する情報収集から、わが国では、予防接種後有害事象に関する対応において、重要とされる4本柱のうち、探知されたシグナルの真偽を立証するためのデータベースの構築や“active surveillance”体制の整備が不足していることを指摘した。今後、さらに Rapid Response Team のあり方を含め、国内での調査の方法論について議論を深め、マニュアル化を視野に入れた作業を進めるために、具体的な課題の抽出、海外からの情報収集継続が重要であると考えられた。

#### A. 研究目的

予防接種が真の効果を発揮するには、ワクチンそのものの高い有効性及び高い接種率の達成が必要であるが、そこには安全性の担保が不可欠である。しかし、接種率が高くなるほど、ワクチンの性質上副反応事例が発生することはある。事例としては少ないものの、ワクチン政策を発展させていく上で無視できないのが副反応の発生であり、その後のコミュニケーションのあり方と共に重要である。本分担グループにおいては、より良いワクチン政策実現のために不可欠な、予防接種後副反応（AEFI）に対する海外主要国における対応体制の構築状況についての情報収集を行い、国内に還元することを目的として活動を行ってきた。その中ではAEFI対応として重要な4本柱として、1) シグナル探知システム（サーベイランス）、2) Rapid Response Team（RRT）の存在、3) 仮説証明のためのデータベース/Active surveillance、4) 確立された補償システム、は国によって多少名称などは変わるものの内容は同方向であり、重要な項目であることが考えられた。さらに加えて、ワクチン専門家会議の存在、長期的に研究を行う専門家（グループ）、保健担当部局と薬品関係省庁（米国で言うところのFDA）との連携、疾患のベースライン情報（疾患別のサーベイランス）、予防接種記録の管理（接種率の把握）、などはその重要性が高いと考えられた。これまでの情報収集の中で、アジア地域のみならず、全世界的にも評価の高いAEFI対応体制構築国として韓国が挙げられてきた。改めての近年の状況に関する情報収集の必要性が考えられた。また、情報収集対象とし

ては、近年、ロタウイルスワクチン導入と腸重積症との関連などについて優れた疫学データを発表しているオーストラリアにおける情報収集の必要性が示唆された。これらの情報収集から、我が国における副反応対応システムの構築に資する情報を総括し、研究班を通して国に提示することを目的とする。

#### B. 研究方法

韓国、オーストラリア共に関係者と連絡を取りあい、訪問を通しての情報収集を行うこととした。以下に主なコンタクト・パーソンについて列挙する。

（韓国）Dr. Choe Young June. Pediatric Infectious Disease. Seoul National University Hospital. Seoul City Public Health Department.（全韓国CDC）

（オーストラリア）Prof Kristine Macartney. Deputy Director, Government Programs, National Centre for Immunisation Research & Surveillance. Associate Professor, Discipline of Paediatrics and Child Health, University of Sydney. Staff Specialist, Department of Microbiology & Infectious Diseases, CHW

（倫理面への配慮について）

本調査は、被接種者や被害救済申請者等に関する個人情報扱わないため、倫理委員会等による承認を必要とするものではない。

#### C. 研究結果

（韓国）2014年12月1-2日にかけて韓国ソ

ウル市を訪問し、コンタクト・パーソン他との面談による情報収集を行った。かつ、重要なプレゼンテーションを複数提供していただくことが出来た。最も包括的でプリンシパルな情報と思われた、「Overview of AEFI Management」 「Immunization Programme in the Republic of Korea」について巻末に資料として提示する。他に「National Lot Release Vaccine」 「Post Marketing Controls」 などについても情報を収集した。

上記を総括して、今回、韓国の情報で特に注目された点は以下の2点である。

1) 2009年パンデミックインフルエンザ (A/H1N1pdm) 時ワクチン接種における対応：

以下はOverview of AEFI Managementのプレゼンテーション15スライド以降に一部記載されている内容として、当時韓国においては新規導入されたワクチンのアジュバントの安全性について、および国を挙げての集団に対するワクチン接種強化の有効性、に対して情報を提示する必要がある。特にAEFIについて、マイナーあるいは非常に稀だが重症なAEFIを検出することが求められた。安全性については、主に医療従事者、小児、妊婦を中心に全国で非アジュバント含有ワクチンを接種されたグループ (約1054万)、成人を中心にアジュバント含有ワクチンを接種されたグループ (約132万人) について、調査が行われている。この調査が、“active surveillance” であることの説明があり、実際の方法としては、副反応の可能性のある事象について、それぞれのグループに対して電話調査が行われている。その際の対象者の選抜方法としては、「割当て抽出 (Quota Selection)」 が用いられており、母集団を、非アジュバント含有ワクチンを接種されたグループ、アジュバント含有ワクチンを接種されたグループの各部分集団に分割し、各グループに対してそれぞれ決まった割合で対象を選抜した。これにより、非アジュバント含有ワクチンを接種されたグループでは (約9,000人の調査対象者⇒492人の分析対象者)、アジュバント含有ワクチンを接種されたグループ (約19,000人の調査対象者⇒1,266人の分析対象者) についての調査が可能となった。結果については、非アジュバント含有ワクチンを接種されたグループとアジュバント含有ワクチンを接種されたグループの間でAEFIの発生頻度に違いは無く、また、発生頻度も知られているものよりも小さかった。この電話調査において、どの程度の人員と予算が用いられたかについては、現在情報を照会中である。さらに、同スライドではヨーロッパで問題となったアジュバントAS03を含むパンデミックワクチン接種後のナルコレプシーについて、韓国国内でも調査が行われたことが示されている。すなわち、19歳以上のグループにおいて、韓国ではナルコレプシーの発生は、ワクチン接種後にむしろ減少したというものであった。



2) ファーマコビジランス (薬剤監視) 体制の強化 (巻末資料に含まれず)：

韓国の食品薬品安全省 (仮訳=Ministry Of Food and Drug Safety (MFDS)) においては、ポストマーケティングセーフティーの一貫として、同省内にKorea Institute of Drug Safety Management (KIDS) を設立して、主に製品としてのワクチンを含む医薬品全般について監視を行っている。その際、薬品製造会社・輸入業者、薬剤師 (東洋医学を含む)、医療従事者 (東洋医学を含む)、産業界関連、患者・消費者、から情報を緊急時あるいは平常時 (定期) で収集し、分析を行っている。特に重篤な副反応については発生より15日以内に報告させ、緊急のリスク管理を行うことになっている。主に医療従事者・患者を中心として副反応に関する情報を収集するKCDCと、薬品製造会社・輸入業者を中心として情報を収集するMFDSは立場が異なるが情報の共有を積極的に行っているとのことである。注目すべきは、これらの活動を強化するための薬剤監視ネットワークが韓国国内に設立され、2014年には27カ所の全国の主要な医療機関が、薬剤監視センターとして指定された (designated as pharmacovigilance center) ということである。この指定医療機関の数は年々増加している。また、報告数としても、年々薬剤 (ワクチンのみに限らない) 副反応数は増加しており、2013年全体で182,951件であり、うちワクチン関係は7,059件 (3.9%) であった。2013年の報告副反応数は、KIDSによる再調査が行われたことも影響して急増したとされているが (前年のおよそ2倍)、ワクチン関連の占める割合については前年まで全体の1-2%程度で推移していたことに対する2013年の急激な増加理由について、情報は把握出来ていない。

(オーストラリア) 2014年度中の渡豪を目指して連絡を取りあっていたが、最終的に日程調整が不調に終わり、渡豪は次年度以降に延期となった。一部の情報については得ることが出来た。主に“active surveillance” についてまとめる。

National Centre for Immunisation Research & Surveillanceの情報によると、AEFIの把握について、通常行われる受動的なサーベイランス (=Passive surveillance) のみでは、利点としては大きな集団を

カバーできること、簡便であること、シグナルの検知としては有用であること、仮説の設定についても有用であること、追加調査の必要性をトリガーする点で有用であること、があるものの、弱点もある、と明記している。すなわち、報告率は低いと考えられること、自主的な報告であること、データの質や完全性が安定していないこと（以上はレポーティングバイアス）、AEFI発生頻度を決められないこと、さらに疾患の発生要因を評価するにはデザインされていないこと、である。

#### (Passive surveillanceの概念図)

Passive surveillanceでは、ワクチン接種を受け、かつ何がしかの事象が発生した者について、自主的な報告がなされることで、ワクチンを接種されたものの事象が発生しなかった者、ワクチンを接種されずに事象が発生した者・しなかった者の情報が出来ない、ということである(上概念図)。

よって、“active surveillance”の定義は以下ようになる。

- ・ primarily used for characterization of the AEFI profile, rates and risk factors
- ・ logistical and resource constraints limit wide application
- ・ only for selected AEFI at selected institutions (sentinel) sites
- ・ can also be carried out in the community setting (e.g. cohort event monitoring)

これらに加えて、ad hoc studies (コホート研究、症例対照研究、ケースシリーズ研究などの疫学研究)が計画される。どのような時に“active surveillance” and/or 疫学研究を検討すべきか、については以下のような記述がある。

- ・ ワクチンの性質、承認前データ、同様なワクチンの安全性プロフィールなどの情報に基づく決定事項の検証が必要な時
- ・ AEFIでも特に関心の高い副反応 (adverse event of special interest: AESI) 発生時

(例：熱性けいれんと生ワクチン、腸重積とロタウイルスワクチン、重篤な黄熱ワクチン副反応)

- ・ 承認前データの少ないワクチンの検証時  
(例：パンデミックワクチン、エボラウイルスワクチン)

- ・ ワクチン成分の変更・多様性の検証時  
(例：季節性インフルエンザワクチンの年毎の変更)

- ・ ワクチン全体の信頼性に影響を及ぼす可能性があるワクチン安全性に関する懸念事項が指摘された時

(例：MMRと自閉症、SIDSと乳児期ワクチン、神経/自己免疫疾患とHPVワクチン/インフルエンザワクチン)

これらについては特に、当該ワクチンが重大な副反応についての懸念があったり、新しいワクチンであったり、大規模なプロ

グラムである場合には、安全性検証の計画の一部にあらかじめ含まれるべきである、とされる。そのための使用可能なデータベースの整備が必要、との記述がある。

ロタウイルスワクチン後の腸重積に関する説明のなかでは、この事象そのものは低頻度であるが、非常に重大な健康被害のリスクがあるという理由で、様々なサーベイランスのデータ(4種類)を組み合わせて検証することでの有用性が述べられている。例えば、Therapeutic Goods Administration (TGA: 一種のポストマーケティングサーベイランスと考えられる)、the Australian Paediatric Surveillance Unit (APSU)、the Paediatric Active Enhanced Disease Surveillance (PAEDS)、National inpatient databasesの4種類のサーベイランスからは、腸重積症 (IS) の報告数がそれぞれ、44、79、251、1393となっており(カバー期間について不明)、しかし、国全体の補足と言う点ではPAEDSは不十分であり、active surveillanceの観点からは逆にPAEDSが要件を満たしており(National inpatient DBも一部適合)、目的に沿った人口のカバー・セッティングと言う点では全てのサーベイランスが満たされており、症例のリアルタイムの把握ではPAEDSが適格、ワクチンに関連した情報しか得られないという点ではTGAの情報はリスクを推定することは出来ない、等の整理がなされていた。

#### D. 考察

韓国・オーストラリアにおける情報のいずれからも言えることは、共に先進の体制を持っていることが知られていた両国におけるAEFI対応体制について、常に検証や更新が図られていることである。

韓国において、2009年のパンデミックワクチンに対する懸念が発生した際に大規模な電話調査が迅速に実施された。我が国において、今後、このような調査を計画し、実施出来るかどうかについて、真剣に考えなければならない。振り返ってみると、2009年当時、日本の厚生労働省が大きなエネルギーを傾けて実施していたのはワクチンの供給であり、副反応把握や検証に関する体制については新しい体制の構築は無かった。国内で用いられたワクチンの大半は国産ワクチンであったことも影響したのか、韓国と同様な懸念は日本の国民の間ではそれほど大きなものではなかったと思われる。しかし、当時の国内の副反応報告を見ると(<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000n6tv.html>)、国内においてAH1N1pdmワクチンに関連する国産ワクチン(全接種数2280万ドーズ)による副反応報告として、全体で2,428例の副反応報告数が寄せられており(0.01%)、うち、133例の死亡例(0.0006%)を含む416例の重症例(0.002%)が掲載されている。この中で、さらに医療機関から「関連有り」



として報告されたものは、1,292例の副反応(0.006%)であり、5例の死亡例(0.0002%)を含む163例の重症例(0.0007%)であった。しかし、これらの報告の中で、前者の133例の死亡例では、60歳以上が121例を占めており(91%)、ワクチン接種というよりは、インフルエンザそのものなどによる死亡であった可能性が示唆される。このような数(実際には各症例の情報)が評価も調査もされずに国のデータとしてホームページに掲載されているのは問題であり、当時、韓国における協議の際に、非常にセンセーショナルな話題として注目を浴びたことを覚えている(韓国におけるAH1N1pdmワクチンに関連する可能性のある重症例・死亡例は全て調査がなされており、関連するとの結論に至った死亡報告数は当時0例)。行政府としての厚生労働省の立場とは異なり、疫学者を有する国立感染症研究所としては、さらに分析した情報の発信や調査の必要性について意見の具申を行うべき事象であったと考える。長期的に、このような情報に関する調査の実施が、ワクチンの信頼性に不可欠なものであることを自責の念と共に実感するものである。さらに、調査を実施する際に、恐らく緊急な電話調査などの実施は制度上あるいは予算上容易ではないかもしれない。このような緊急事態において、いわゆる「積極的疫学調査」として円滑に調査が実施出来るような体制の確保は重要である。

オーストラリアからの情報として強調された“active surveillance”についてはさらに情報が必要である。特に腸重積とロタウイルスワクチンサーベイランスの調査については興味を持たれた。国内における別の研究班(予防接種大石班)における活動として、国内のロタウイルスワクチン導入前後の腸重積の発生頻度に関する情報収集が行われているが、国内10県を中心に小児科医の協力を得ながら強化サーベイランスを図るというもので、オーストラリアにおけるthe Paediatric Active Enhanced Disease Surveillance (PAEDS)に最も近い可能性がある。オーストラリアでは、4種類のサーベイランスのデータを組み合わせてロタウイルスワクチン後の腸重積に関する評価を行ってきたわけだが、我が国を取り巻く状況において、また、腸重積に限らず多様な疾患の特性に応じて、どのような“active surveillance”の方法があるか、検討が必要である。

ここで、全体を振り返って、「研究目的」の項で述べた4本柱について、我が国における状況を考えてみる。

- 1) ワクチン副反応専用のPassive surveillanceの確立(実施されている)
  - ・副反応報告システム(triggerの検出)
- 2) 早急な対応チームの設置(明確でない?)
  - ・いわゆるRapid Response Team(RRT)については韓国ではEISが一部担当。日本で

は国立感染症研究所FETPが該当の可能性。しかし要請はこれまでなし。

- ・さらに情報が必要。
- 3) 補償体制(整備済み)
    - ・事例に関する症例定義の扱い
    - ・欧米のような接種後の経過時間などを固定
      - ・台湾のようなcase base
  - 4) 因果関係を判断する疫学研究実施(仮説の証明)(十分ではない?)
    - ・仮説証明のための必要なデータベースの確立(米国において人口の2.5%をカバーしておりワクチン歴・Health outcome・患者の特性などの情報のあるVaccine Safety Datalink:VSD、イギリスにおいてGPにより人口の10%程度をカバーしているところデータベースなど)
      - ・必要時にactive surveillanceを行える体制があるかどうか(韓国・オーストラリアなどはデータベースが平常時より構築されており緊急調査が実施しやすい環境が作られていると考えられる)。

今後の課題としては、上記4本柱のうち不足している項目に関する海外からの情報収集の継続、国内に向けた具体的な提案の実施が重要であると考えられる。特に米国のVSD・英国のGPデータベースなども念頭に置いた「日本版VSD」and/or「日本版“active surveillance”」の具体的な立案と実現に向けたさらなる情報収集が必要であると考えられる。国内におけるRRTのあり方と調査項目の立案、なども検討課題である。特に重篤なAEFIについては、通常症例数が少ないので、諸外国と連携して分析や評価が出来るような調査手法も考慮すべきかもしれない。以上をより、分担研究グループとしては、最終年度までに、国内のAEFI発生に備えた調査マニュアル作成を実現すべきであると考えられる。

## E. 結論

これまでの研究、及び今年度の韓国やオーストラリアに関する情報収集から、わが国では、予防接種後有害事象に関する対応において、特に重要とされる4本柱のうち、探知されたシグナルの真偽や発症リスクを検証するためのデータベース(米国VSD等)の構築や、緊急的な“active surveillance”体制の整備が不足していることを指摘した。今後、さらにRRTのあり方を含め、国内データベース体制のあり方や調査の方法論について議論を深め、作業を進める必要がある。まずは具体的な課題の抽出、海外からの情報収集継続が重要であると考えられた。

## F. 研究発表

1. 論文発表  
発表なし。
2. 学会発表  
発表なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)  
特になし。



# Immunization Programme in the Republic of Korea

Taeun Yang, MD

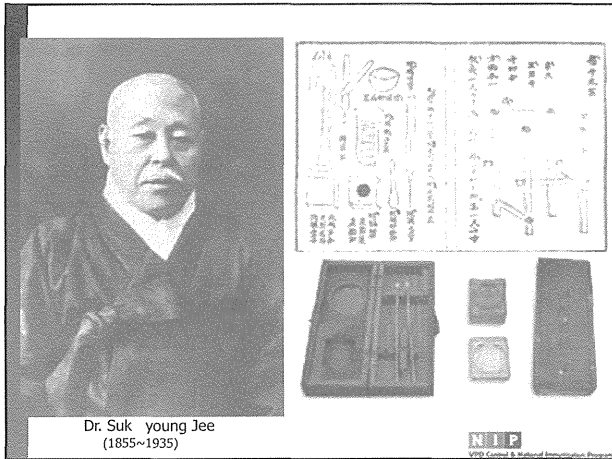
Principal Researcher

Division of VPD Control & NIP

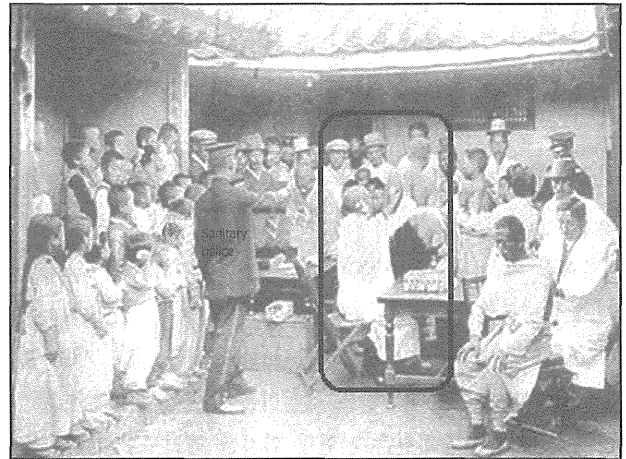
Korea Centers for Disease Control and Prevention

## Contents

- ◆ Brief History of Immunization in ROK
- ◆ Overview of National Immunization Programme in ROK
  - Operation
  - Immunization Registry
  - VPD control
  - AEFI
  - Communication
- ◆ Achievements
- ◆ Our Current Status and Perspectives



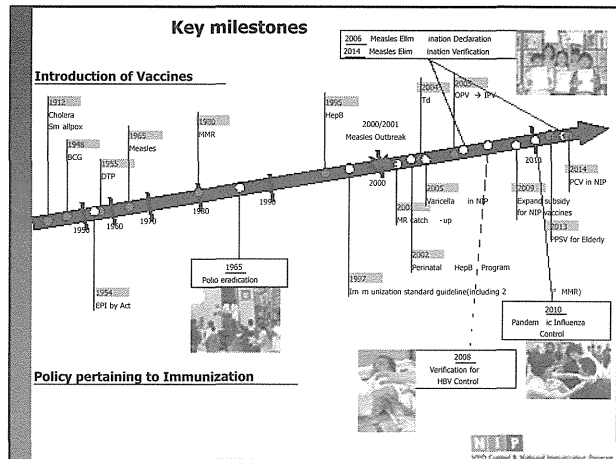
Dr. Suk young Jee  
(1855~1935)



## School Immunization



## Influenza vaccination in PHC (2009)



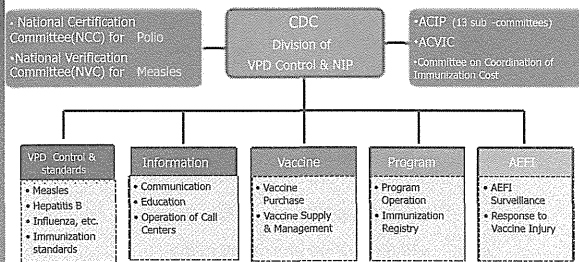
## Overview of the National Immunization Program in Republic of Korea

## National Immunization Program

Mission

- Elimination of Vaccine -Preventable Diseases by improving vaccine coverage

## Organizational Structure for Immunization of ROK



## Vaccines in NIP (2014)

### List of vaccines in NIP

Bacillus Calmette -Guérin	BCG (intradermal)
Hepatitis B (DNA recombinant)	
Diphtheria/tetanus/pertussis	(DTaP) (DTaP -IPV)
Inactivated poliovirus vaccine (IPV)	
Measles/mumps/rubella	(MMR)
Varicella	
Japanese Encephalitis vaccine	(inactivated/live -attenuated)
Tetanus/diphtheria (Td)	(Tdap )
Haemophilus influenzae type B (Hib )	
Pneumococcus	(PPV23 for elderly, PCV10/13/PPV23 for children)
Influenza	- only for high -risk groups
Typhoid fever (Vi polysaccharide)	- only for high -risk groups
Korean hemorrhagic fever	- only for high -risk groups