

平成30年度厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)
総括研究報告書

開発優先度の高いワクチンの有効性・疾病負荷及び安全性・副反応の評価に資する医療ビッグデータ等を用いたデータベース構築に関する探索的研究

研究代表者 中島 一敏 大東文化大学スポーツ・健康科学部教授

研究要旨

予防接種基本計画(平成26年3月厚生労働省告示121号)では、MRワクチンを含む混合ワクチン、改良インフルエンザワクチン、ノロウイルスワクチン、RSウイルスワクチン、带状疱疹ワクチンの6つのワクチンの開発優先度が高いとされている。導入の際には、その効果として疾病負荷の減少が期待されるが、我が国には継続運用可能な疾病負荷評価システムが整備されていない。また、副反応疑い事象が発生した場合の因果関係評価システムも欠如している。本研究では、持続可能な疾病負荷評価システムとして、NDB、次世代医療基盤法に基づくデータ、NESIDに注目し、その適応可能性について検討した。また、副反応の因果関係評価システムとして、医療機関との双方向ネットワークの構築、国際標準の因果関係評価法を検討した。

疾病負荷の評価に関して、次世代医療基盤法に基づくデータはまだ利用可能な状況ではないが、NCDAデータを用いた研究がパイロット研究となりうることが示された。また、NESIDは、「継続可能な疾病負荷評価システム」として長年の実績があるが、ノロウイルス感染症を含む感染性胃腸炎は、小児科定点報告疾患であり成人の疾病負荷評価ができない。そのため、インフルエンザサーベイランスの仕組みを感染性胃腸炎に応用する疫学研究を行い、全年齢層での感染性胃腸炎、さらにノロウイルス感染症の全数推定が可能であることが示唆された。NDBは、サンプリングデータを用いたパイロット研究により、対象疾患の疾病負荷評価のデータソースとなりうることが示唆された。

副反応の迅速な因果関係評価システムの構築に関しては、諸外国のシステムをレビューした上で英国GPRDに注目し、日本外来小児科学会と連携し日本版GPRDの構築を行った。同学会で運用実績のある一斉メールや、ML-fluのシステムを応用し、継続運用が可能な因果関係評価システムの実用化を図っている。国際標準的な副反応因果関係評価手法としては、WHOが開発したCAAEFIについて検討した。CAAEFIは、WHOがCIOMSと共同で作成したAEFIの原因特異的分類を用いたシステムで、症例調査に基づいて行われ、一定の迅速性、透明性、科学的妥当性などの利点を有する。

今後は、これらの研究を継続し、我が国で継続利用可能なシステムについて引き続き検討したい。

A. 研究目的

予防接種基本計画（平成26年3月厚生労働省告示121号）では、MRワクチンを含む混合ワクチン、改良インフルエンザワクチン、ノロウイルスワクチン、RSウイルスワクチン、带状疱疹ワクチンの6つのワクチンの開発優先度が高いとされている。新しいワクチンが市場に導入される場合、疾病負荷の減少によるワクチン効果の評価、予想されない副反応の探知と因果関係の検討による安全性の評価は極めて重要となる。ワクチンの効果を評価するためには、ベースラインとなる導入前の疾病負荷の評価が必要であるが、インフルエンザを除き、対象となる感染症の疾病負荷は十分に示されていない。疾病負荷の変化は、継続的に評価することが必要となる。

現在、予防接種後の有害事象は、予防接種後副反応疑い報告制度によって報告される。これには、予防接種と因果関係のある副反応以外に、ワクチンとは無関係の様々な健康被害が紛れ込むことや、特定の有害事象が報道などで社会的に注目されることによる報告バイアスが起りやすい等があり、得られたデータを真の副反応の探知や検証に用いるのは困難である。また、副反応が懸念される事象が探知された場合、医療機関の協力のもとで速やかな疫学調査が必要であり、一方向の報告システムでの因果関係の検証は困難である。

本研究は、ワクチン開発優先度の高い疾患の疾病負荷を継続的に評価できるシステムと、重篤な副反応の探知と検証を行えるシステムの構築を目的とする。

疾病負荷の評価は、感染症法に基づく感染症発生動向調査（NESID）のデータと、医

療ビッグデータ、すなわち、全国のレセプト情報を用いたNDB、現在利用可能な国立病院機構が開発したNCDAや今後利用可能となる次世代医療基盤法に基づくデータ等の診療情報を用いる。これら特徴の異なるデータに基づき推定された疾病負荷を比較することで、各々の弱点を補完し、継続的、包括的な疾病負荷評価が可能なデータベースを構築することを検討する。

副反応評価のデータベース構築のため、ワクチン接種歴と受診歴両方のデータを収集する、医療従事者の全国的な双方向のネットワークを構築し、パイロット運用を通してワクチン接種と事象の因果関係の評価を行う。また、MRワクチンを含む混合ワクチンとしてMMRワクチンを想定した場合、副反応として無菌性髄膜炎が予想されることから、無菌性髄膜炎の疾病負荷の推定も行う。

B. 研究方法

1. ワクチン効果・疾病負荷研究

下記（1）～（3）の異なる手法で、疾病負荷を評価し、継続運用可能なシステムの構築を検討する。

（1）NDB サンプルングデータを用いた感染症の疾病負荷に関する研究(分担研究1)

NDB（ナショナルデータベース）による疾病負荷の推計の可能性と課題を明らかにすることを目的として、NDB サンプルングデータを用いて感染症の疾病負荷を試みた。

2011年～2015年の1月・4月・7月・10月のNDB サンプルングデータ（医科入院外、医科入院、DPC）を用いて、RSウイルス感染症、ノロウイルス感染症、髄膜炎、ロタ

ウイルス感染症、腸重積症のレセプト数、患者数・新患者数、および医療費の推計を行った。レセプト数と患者数は、抽出率で割りもどして全国推計値で示した。

医療費については診療報酬改定のタイミングを考慮し、2012年4月～2014年1月の外来と入院・DPCにおける平均医療費と2014年4月～2015年10月の外来と入院・DPCにおける平均医療費を算出した。

尚、各疾患は以下の病名で定義した。

- ・ RSウイルス感染症： RSウイルス感染症、RSウイルス脳症、RSウイルス肺炎、RSウイルス気管支炎、RSウイルス細気管支炎、急性細気管支炎
- ・ ノロウイルス性胃腸炎： ノロウイルス性胃腸炎、ノロウイルス性胃腸炎に伴う痙攣、ノロウイルス性腸炎、ノロウイルス脳症、流行性嘔吐症、急性胃腸炎
- ・ 無菌性髄膜炎： 無菌性髄膜炎、エコーウイルス髄膜炎、エンテロウイルス髄膜炎、コクサッキーウイルス髄膜炎
- ・ ロタウイルス感染症： ロタウイルス感染症、ロタウイルス性胃腸炎、ロタウイルス性胃腸炎に伴う痙攣、ロタウイルス性腸炎、ロタウイルス脳症、乳児冬季下痢症、白色便性下痢症
- ・ 腸重積症： 回腸重積症、回盲部腸重積症、小腸重積症、大腸重積症、腸重積症、腸重積症再発、直腸重積症

(2) NCDA データや次世代医療基盤法データ等医療情報を用いた疾病負荷研究 (分担研究 2)

NCDA は、全国の国立病院 63 施設より年間 190 万患者の電子カルテ情報を自動収集する診療情報集積基盤である。この分担

研究では、最終的に本来次世代医療基盤法に基づくデータ等で実施できるシステムを構築することが目的であり、NCDA を使った研究はそのパイロット的な位置づけである。ただし、両者のデータの状況が大きく異なる場合にはパイロットとしての成果が本来のデータセットを利用する際に利用できない可能性が出てくるため、2 者がどのような関係であるかを比較し NCDA のフィーデビリティテストを行った。

(3) 感染症発生動向調査 (NESID) 情報や疫学調査による疾病負荷推定 (分担研究 3)

インフルエンザサーベイランスでは、全国約 5000 の定点医療機関からの報告をもとに全数推定を行っている。この推定方法をノロウイルスの疾病負荷研究に適応した。すなわち、国内 2 カ所の研究対象地域 (三重県全域、沖縄県全域) において、(A) 各県内の「(内科を含む) インフルエンザ定点」(定点数：三重県 72、沖縄県 54) から、個人情報のない年齢群・性別のみの集計情報の収集、(B) 一部の医療機関からの便検体の採取と病原体検索を行った。

(A) <各県共通> 全てのインフルエンザ定点より、NESID の「感染性胃腸炎」の定義を満たす患者に関する週単位の受診者数、性別、年齢を毎週一回収集する。

(B) (A) の一部の医療機関から、便検体を一定数採取のうえ、沖縄県衛生環境研究所及び三重県衛生研究所にてノロウイルスの検査を実施した。ノロウイルス検出時には、必要に応じ遺伝子型などを、ノロウイルスが陰性の場合には必要に応じ他病原体の検出を行った。

(A) により、症候群としての感染性腸炎

の推定受診者数を県レベルでの人口規模で計算し、かつ (B) により、感染性胃腸炎に占めるノロウイルスの割合を算出した。(A) × (B) により、ノロウイルスによる受診者数を推定した。各医療機関の外来受診者延べ数のうちのカバー率から、推計の幅をより適正なものにしていくことを検討した(一部実施)。

2. ワクチンの安全性に関する研究

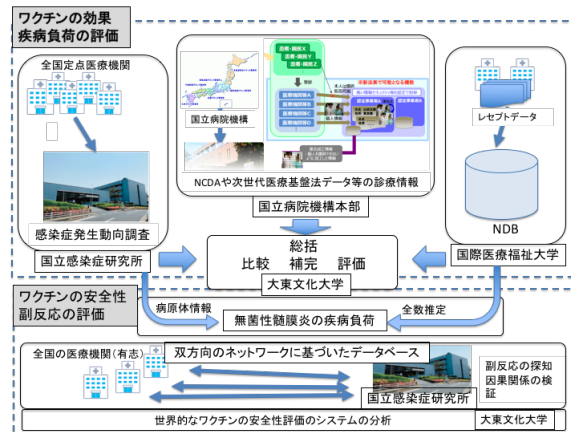
(1) 双方向予防接種副反応評価システムの構築に関する研究(分担研究4)

ワクチンと副反応の因果関係を評価できるデータの構築を行うため、諸外国の同様なサーベイランスの情報をもとに、日本に適したシステムについて考察する。また、それらのうち、国内で実際に構築可能なシステムについて、協力機関と協力し、システムづくりの準備を行う。具体的には全国の有志の医師を結ぶネットワークを構築し、ワクチン接種歴と受診歴両方のデータが収集できるシステムを構築する。

(2) 予防接種後副反応疑いの因果関係評価に関する世界的標準的手法に関する研究(分担研究5)

近年、国際社会におけるワクチンの安全性への関心の高まりを背景に、2013年、WHOは予防接種後副反応因果関係評価手法改訂版(Causality assessment of an adverse event following immunization: CAAEFI)を開発し、この手法を用いたAEFI調査を啓発推進している。CAAEFIは、我が国においても有用である可能性が考えられたことから、WHOの諮問機関であるワクチン安全性に関する世界諮問委員会(Global Advisory Committee on Vaccine Safety: GACVS)の

会議にオブザーバー参加し、CAAEFIに関する情報収集を行い、さらに、ワクチン安全性に関する現在の世界的なトピックスや課題について情報収集を行った。さらに、CAAEFIに関する文献的考察を行った。



(倫理的配慮)

本研究に関する包括的な倫理審査を、大東文化大学人を対象とする医学系研究に関する倫理審査委員会で承認を得た。さらに、分担研究に関して、分担研究者の所属組織における倫理審査組織の承認を得た。いずれの研究も個人が特定できる情報は取り扱っていない。

C. 研究結果

1. ワクチン効果・疾病負荷研究

(1) NDB サンプルングデータを用いた感染症の疾病負荷に関する研究

医科外来データを用いて推計した各月のレセプト数、患者数、新患数を分担研究1の表2に示した。医科入院データを用いて推計した各月のレセプト数と新患数を同表3に示した。DPCデータを用いて推計した各月のレセプト数を同表4に示した。2012年4月～2014年1月の患者の平均医療費と

2014年4月～2015年10月の患者の平均医療費を同表5に示した。

(2) NCDA データや次世代医療基盤法データ等医療情報を用いた疾病負荷研究

・次世代医療基盤法に基づくデータと NCDA の代替可能性について

国立病院機構の保有する NCDA について、分担研究2の参考資料にて、現況のパンフレット、仕様書等を示した。次世代医療基盤法に基づくデータベースについては、AMED 研究費（臨床研究等 ICT 基盤構築研究事業）SS-MIX2 を基礎とした大規模診療データの収集と利活用に関する研究 [研究代表者 山本隆一（一般財団法人医療情報システム開発センター理事長）] にて構築・検証が行われており、NCDA のデータセットを次世代医療基盤法に基づくデータでベースに格納する実証実験を行っている。その研究結果により、国立病院機構が次世代医療基盤法に基づく仕組みに参加する場合に NCDA データが次世代医療基盤法に基づくデータ等に代替可能なデータとなりうることを確認できた。

・ワクチン開発優先度の高い疾患の疾病負荷を継続的に評価できるシステムの運用にむけた調査について

2019年3月に倫理審査の承認をえて研究を開始した。

(3) 感染症発生動向調査 (NESID) 情報や疫学調査による疾病負荷推定

本分担研究は、別研究班を母体として開始されており、2016/17 シーズンから、三重県、沖縄県ともに比較可能な情報が得られている。2016年第36週～2017年第35週 (2016/17 シーズン) において、10万人あ

たりの感染性胃腸炎の全年齢の患者数は、三重県と沖縄県ともに、約5,000人弱と類似したが、年齢群別推計受診患者数は、三重県で小児の人口あたりの患者数が沖縄県より多かった。(分担研究3図2) 15歳以上と15歳未満の比較では、三重県では同程度であったが、沖縄県では15歳以上が約3倍と小児の割合が高かった (同表3)。感染性胃腸炎患者におけるノロウイルス患者の割合は、三重 45.6% 沖縄 27.1%であったことから、ノロウイルスによる胃腸炎推計受診患者数は、三重県で人口10万人あたり約2000人と沖縄県の約1000人の約2倍と推計された。2017/18 シーズン、2018/19 シーズンも継続して情報を収集しているが、詳細は分析中である。

2. ワクチンの安全性に関する研究

(1) 双方向予防接種副反応評価システムの構築に関する研究

・諸外国の副反応因果関係評価システム

海外（主に先進国）の副反応に関するシステムに共通する項目として、①副反応を含む有害事象を誰でも報告できるサーベイランス（シグナル探知）、②シグナル探知後すぐ原因を追究する調査チームの存在（rapid response team）、③因果関係を判断する疫学研究的基盤（仮説証明のためのデータベースや解析を行う専門家、議論する専門家会議等の存在）、④補償システムの4つが挙げられた。本分担研究テーマは③の国内に最も適したシステムの構築であるため、③についてさらに各国の状況について検討した。

米国の Vaccine Safety Datalink (VSD) は、保険会社の協力のもと、保険を用いて接種したワクチンと医療機関受診記録を ID

によりリンクさせ、ワクチン接種歴と接種日、症状発症日、診断名などを吸い上げたデータベースである。北欧諸国においては国民全背番号制を利用し、ワクチン接種歴と接種日、症状発症日、診断名等のデータベースが存在する。シンガポールやオーストラリアでは、定点医療機関を指定し、ワクチン副反応として起こり得る診断名で入院した患者のワクチン接種歴を積極的に収集するアクティブサーベイランスを用いた因果関係の評価が行われている。英国では、General Practitioner Research Database (GPRD) と呼ばれる、総合診療医の電子カルテから必要な情報を自動で収集するデータベースを用いることで、ワクチン接種と副反応の因果関係の検証を行なっている。

・国内の副反応因果関係評価用データベースの構築

我が国においては、英国の GPRD の応用の実現可能性が高いと考えられたことから、日本版 GPRD の構築を検討した。小児科開業医を協力医療機関とするべく、日本外来小児科学会と連携し、日本外来小児科学会の一斉送信メール（以下一斉メール）と、同学会会員が有志で運用している季節性インフルエンザの流行状況の報告・共有システム「ML-flu データベース：代表：西藤成雄先生」（以下 ML-flu）を母体とした双方向のシステムの構築を検討した。（分担研究 4、図）日本外来小児科学会のリサーチ委員会において本研究の承諾を得、インフルエンザに特化していた ML-flu のウェブサイトが副反応報告が入力できるように改訂した。

（2）予防接種後副反応疑いの因果関係評価に関する世界的標準的手法に関する研究

WHO が 2013 年に開発し、推進している予防接種後副反応因果関係評価手法改訂版

(CAAEFI) は、国際医学団体協議会 (CIOMS) と共同でまとめた AEFI の原因特異的分類に準じて作成された、迅速かつ世界標準的な方法である。CAAEFI は、副反応が疑われる患者の予防接種と副反応に関する症例の記述疫学調査結果を用いており、適格性の確認、チェックリストを用いた情報整理、アルゴリズムによる分析、分類の 4 つのステップで進められる。因果関係評価は、ワクチン製品関連、品質欠損関連、接種エラー関連、接種不安関連、紛れ込みに大別される。記述疫学手法を用いていることから、解析疫学手法より迅速性において有利である。

D. 考察

分担研究 1 により、NDB（ナショナルデータベース）による感染症ならびにワクチン副反応の疾病負荷の推計は一定程度可能と考えられたが、病名を広く定義したために患者数等が過大推計になっていることなど、推計上の課題も認められた。今後、病名定義を再検討するとともに、処置・検査等の条件を組み合わせることにより、推計の精緻化を進める必要がある。

本研究では、次世代医療基盤法に基づくデータを用いた持続可能な疾病負荷評価のシステム構築を検討することが目的の一つであるが、そのデータはまだ利用可能な状況にない。分担研究 2 では、NCDA データをパイロットデータとして利用することで、将来の次世代医療基盤法に基づくデータを用いるシステムの構築を計画したが、両者

のデータの状況が大きく異なる場合には、パイロットデータとしての研究計画に問題が生じる可能性が生じる。そのため、最初にフィージビリティスタディを行ったが、それにより、NCDA のデータが次世代医療基盤法に基づくデータの代替可能であることが明らかとなり、NCDA のデータを用いた疾病負荷評価がパイロット研究となることが確認された。今後、NCDA のデータを継続的に評価し、その精度等を分析することが、目的達成に有用であると考えられた。さらなる開発・検証を進めていきたい。

分担研究 3 では、国内 2 カ所（三重県、沖縄県）で、NESID のインフルエンザ定点を用いた「感染性胃腸炎の強化サーベイランス」を実施し、2016/17 シーズンより両地域で、全年齢の感染性胃腸炎の推計受診患者数の算出を行うことが可能となった。さらに、一部病原体検査を実施することで、ノロウイルスの疾病負荷（患者数）も推計した。ノロウイルスによる感染性胃腸炎は季節性の流行性疾患であることから、国内におけるノロウイルスの疾病負荷を明らかにするためには、このサーベイランスを継続することが重要である。

分担研究 4 では、我が国における副反応の因果関係評価のための双方向システムの構築を検討した。海外における因果関係評価のためのシステムのレビューでは、調査を行った米国、英国、北欧諸国、シンガポール、オーストラリアは、それぞれ特徴はあるものの副反応とワクチンの因果関係を検討できるデータベースやサーベイランスを有しており、我が国においても何らかのデータベースを構築することが必要と考え

られた。諸外国の制度を検討した結果、英国の GPRD 類似のシステムは、我が国への応用可能性が高いと考えられた。日本外来小児科学会と提携して日本版 GPRD の実用化に取り組むプラットフォームを構築した。本システムの制限としては①医療機関が関心を持って参加する、②有害事象を発生した患者がワクチン接種をした医療機関を受診する、③参加医療機関への直接的なメリットが明確でない、の 3 つがあげられる。制限や運営上の問題点については、来年度以降のパイロット研究において明らかにし、改善していきたいと考えている。

分担 5 では、WHO が推進する国際標準的な副反応因果関係評価システムについて検討した。WHO が 2013 年に開発した予防接種後副反応因果関係評価手法改訂版 (CAAEFI) は、国際医学団体協議会 (CIOMS) と共同でまとめた AEFI の原因特異的分類に準じて作成された世界標準的な方法と位置づけられる。本手法は副反応が疑われる症例調査を用いた記述疫学手法であることから、解析疫学に比較して迅速性において利点となる。副反応と予防接種の因果関係を速やかに検証するシステムを有さない我が国においては、有益である可能性が示唆された。我が国における有用性や有効性に関しては、さらなる検討が必要である。

E. 結論

本研究班の 2 つの研究課題の一つは、開発優先度の高いワクチンの対象疾患の疾病負荷を評価する継続運用可能なシステムの構築である。期待されるデータソースのうち、次世代医療基盤法に基づくデータに関

しては、まだ利用可能な状況ではなく不透明な部分もあるが、分担研究2により、NCDAデータを用いた研究がそのパイロット研究となりうることを示された。また、NESIDは、インフルエンザ等のサーベイランス対象疾患で毎年全数推定を行っており、「継続可能な疾病負荷評価システム」として長年の実績がある。しかし、ノロウイルス感染症の雛形サーベイランスと考えられる感染性胃腸炎は、小児科定点報告疾患であり成人を含めた疾病負荷評価を行うことができない。分担研究3では、病原体検出を含めたインフルエンザサーベイランスの仕組みを感染性胃腸炎に応用することで、全年齢層での感染性胃腸炎の全数推定、さらにノロウイルス感染症の全数推定が可能であることが示唆された。今後継続評価することが必要であるが、インフルエンザサーベイランスの仕組みを応用していることから、将来は、サーベイランスの改定により、継続評価可能なシステムとなりうると思う。分担研究1では、NDB データが、対象疾患の疾病負荷評価のデータソースとなりうることを示唆された。現在はサンプリングデータを用いたパイロット研究であるが、今後、本格運用することで疾病負荷を評価するとともに、さらに、病名定義について再検討し、過大評価の懸念に取り組みたい。

もう一つの研究課題は、副反応の迅速な因果関係評価システムの構築である。分担研究4では、予防接種を含めた小児科医療を小児科開業医が担っている日本の現状から、諸外国のシステムの中でも英国 GPRD に注目し、日本外来小児科学会と連携し日本版 GPRD の構築を行っている。同学会で運用実績のある一斉メールや、ML-flu のシステム

を応用することで、継続運用が可能な因果関係評価システムの実用化を図っている。今後はパイロット運用を行い、システムの制約や運営上の課題について検討改善を図る。分担研究5では、国際標準的な副反応因果関係評価手法である CAAEFI について検討した。上記分担研究4でレビューした諸外国では因果関係評価システムが整備されているが、世界では整備されていない国も少なくない。CAAEFI は、WHO が CIOMS と共同で作成した AEFI の原因特異的分類を用いたシステムで、症例調査に基づいて行われる。潜在的には、一定の迅速性、透明性、科学的妥当性を有すると考えられるが、我が国における適応については、今後さらなる検討が必要と考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 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

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし