

令和元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、公衆衛生上の効果と安全性の継続的な評価が必要であるが、我が国ではそのシステムが整備されていないことから、そのシステム構築が本研究の目的である。

疾対象疾患の疾病負荷の評価に関し、NDBを用いた研究では、適切な病名定義を用いることにより疾病負荷の推計は可能であることが検証された（分担研究1）。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でノロウイルスとRSウイルスについて罹患患者が月時単位で正確に抽出できることがわかり、パイロット研究となりうることが示された（分担研究2）。また、インフルエンザサーベイランスの仕組みを応用することで、全年齢層での感染性胃腸炎・ノロウイルス感染症の全数推定が可能であることが示された。RSV感染症の疾病負荷評価に関しては、沖縄県における研究枠組みの調整が進んでいる（分担研究3）。分担研究1から3はいずれも相互補完的で、分担研究1の代表性、分担研究2の質的評価、分担研究3の日常診療で実施されていない病原体診断情報の利用と感染症発生動向調査を強化することによる持続可能なシステムの構築を組み合わせることで、包括的かつ継続可能なシステムが構築できる。

副反応の評価に関し、分担研究4では、日本外来小児科学会と連携しML-fluを応用した双方向ネットワーク（日本版GPRD）について、英国のシステムとの比較、参加者の質問表調査からいくつかの課題が特定された。分担研究5では、WHOのCAAEFIは迅速性に優れるが、想定外の副反応、慢性経過をたどる副反応の評価が困難であることが明らかとなり、迅速性とリスク評価が可能な仕組みが必要だと考えられた。さらに、GVSB、GACVSで検証されたコミュニケーションにおいて、そのシステムが我が国には欠如している点は大きな課題であると考えられた。

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。昨年度は、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報告した。今年度は分担研究をさらに発展させる。

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（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データ）といった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、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の構築を目指す。

副反応評価のデータベース構築のため、医療従事者の全国的な双方向のネットワークを構築するとともに、世界的なワクチン安全性を確保するシステムについて分析する。

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推定方法を検討した。

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（1/100抽出）、医科入院（1/10抽出）、DPC（1/10抽出））を用い、複数の検索条件

を用いてRSウイルス感染症、ノロウイルス感染症、ロタウイルス感染症、無菌性髄膜炎の外来患者数および入院患者数の推計を行った。また、腸重積症は多くの場合入院を要することから、入院患者数の推計を行った。

(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(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のフィージ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)

【ノロウイルスの疾病負荷研究】

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)。

【RSVの疾病負荷】

沖縄県宮古島の入院需要のほぼ全てをカバーする沖縄県立宮古病院と宮古島徳洲会病院において、呼吸器症状を呈するなどの症例定義を満たす入院患者に対してRSVの検査を実施することにより、宮古島におけるRSV感染症入院症例のほぼ全例が捕捉できる。さらに、病原体検査を実施することで、RSVによる入院を把握し、重症度に関する情報を収集分析することで疾病負荷を推定する。なお、病原体検査においては、WHOが推奨するリアルタイムPCRを、研究協力機関である琉球大学医学部附属病院で実施するための調整を行う。

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)

ML インフルエンザ流行前線情報 DB(通称 ML-Flu、代表西藤成雄)をベースにワクチンと副反応の因果関係を評価できる、全国の有志の医師を結ぶネットワークを構築した。ML-Flu の既存の利用者について検討し、その可能性と課題を検討した。また、昨年度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検討し、国内において実行可能と考えられたイギリスのシステムについて現地に訪問し詳細な情報収集を行った。

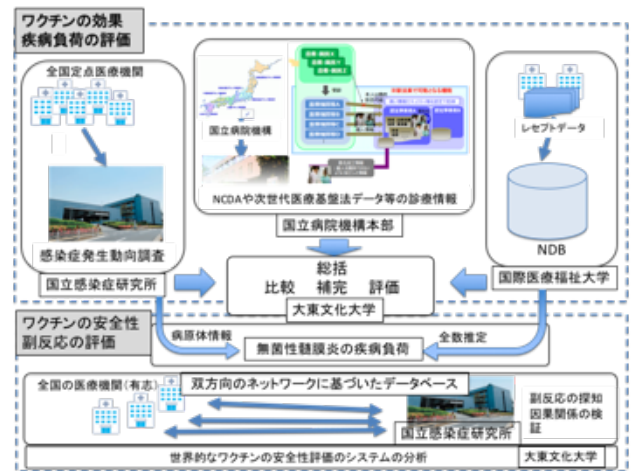
(2) 予防接種後副反応疑いの因果関係評価に関する世界的標準的手法に関する研究 (分担研究 5)

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、ワクチン安全性の基本戦略、CAAEFI、ワクチン安全性コミュニケーション、事例レビューなどに関する情報収集を行った。さらに、関連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。

図. 研究班の構成



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(1/100 抽出)を用いて推計した各月の外来患者数を分担研究 1 の図1～6に示した。

また、医科入院データおよび DPC データ(いずれも 1/10 抽出)を用いて推計した各月の入院患者数を同図7～13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得て、2016 年開始 63 病院・2.7 万床・190 万人/年（実数）のデータベースを使って、ノロウイルスと RS ウィルスに関して罹患患者を正しく拾い出せるかの調査を実施し、月時単位で正確に抽出できる結果が得られた。

（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

ノロウイルス感染症の疾病負荷研究は、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。前年度の 2016/17 シーズンの報告に続き、2017/18 シーズン、2018/19 シーズンの 2 シーズン（2017 年第 36 週～2019 年第 35 週）の感染性胃腸炎推計受診患者数の特徴は、①年末にかけて一つのピークがはっきりしなくなっていること、②人口 10 万人当たりの推計数は 3,333～3,586 人で、2016/17 シーズンに比較して約 1,000 人程度の減少であった。

RSV 感染症の疾病負荷研究については方

法の項で述べた準備的な活動に終始した。

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

①ML-Flu の可能性と課題の評価

ML-Flu には国内の 1%程度の小児科医が参加しており、感染症診療に熱心な意思が多く参加している。毎年約 200 人の医師が患者を報告しており、その報告数の推移は国の感染症サーベイランス（NESID）のインフルエンザの結果をほぼ相関している（ $R^2=0.98$:2016/17 シーズン）。ただし、毎年熱心に報告している医師は約 50 人程度で、都道府県で有志医師の数に偏りがあり、個人レベルでも報告数に差があった。

質問内容を絞り込み全部で 8 問の調査票を作成し、簡便性について評価した。22 人の有志医師に入力を依頼したところ、95%の医師が 5 分未満で入力を終えられたと回答した。

②イギリスにおける予防接種副反応サーベイランスシステムの詳細

海外（主に先進国）の副反応に関するサーベイランス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の基盤（仮説の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それらに基づいた補償システムの 4 つが挙げられた。

イギリスの Clinical Practitioner Research Database (CRPD)は総合診療医の診療記録のネットワークから必要な情報を

コンピューターが自動で収集し、ワクチン接種と副反応の因果関係について解析できるデータベースが構築されるシステムであった。CPRD は参加する医療機関は全国を代表する様にランダムに選択されていた。運営は医薬品・医療製品規制庁 (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency、MHRA) によって行われ、常勤スタッフが複数在籍し、データの質評価 (quality assurance) も行っていた。また、参加する医療機関にはワクチンの無料供給というインセンティブが与えられていた。

(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 が国際社会とともに取り組んでいる世界的なワクチン安全性に関する基本戦略が、Global Vaccine Safety Blueprint (GVSB) である。GVSB における副反応と予防接種との因果関係評価手法が、接種後副反応因果関係評価手法改訂版 (CAAEFI) である。

想定外の副反応が観察された場合、偶発的な発生か、ワクチン製剤や接種プラクティスとの関連かが主要な関心となるが、ワクチン接種に伴う心理的な反応かどうかの評価がしばしば重要なポイントとなる。

CAAEFI では、心理的な反応に該当するカテゴリとして予防接種不安関連反応

(Immunization anxiety-related reaction : IARR) が用いられてきたが、現在、それを予防接種ストレス関連反応

(Immunization Stress Related Response: ISRR) への改定が行われている。現在のドラフトで、ISRR は、急性副反応に限定すると定義されており、HPV 後の CRPS などの慢性経過をたどる副反応は含まれないとされ

ている。

GACVS では、HPV ワクチン接種後の副反応に関係したリスクコミュニケーションの事例のケーススタディが行われ、迅速かつ適切なコミュニケーションが、ワクチンの信頼性確保と接種率低下の抑制に有効であることが示された。

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において、病名定義によって患者数の推計結果が大きく異なることが明らかとなった。特に、ロタウイルス感染症やノロウイルス感染症では、感染性腸炎や感冒性腸炎などの非特異的な病名が付与されることも考えられ、これらを含めないと過小評価となるがこれらを含めると過大評価となることに留意する必要があると考えられた。

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 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。さらに、ノロウイルスと RS ウィルスについては、罹患患者が月時単位で正確に抽出できることがわかった。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、昨年度報告した 2016/17 シーズンに続き、2017/18 シーズン、2018/19 シーズンの継続的な評価を行うことで、シーズン間の変化も確認された。この手法を継続することで、国内におけるノロウイルスの疫学全体が明らかになることが期待される。さらに、RSV の疾病負荷を把握する方法論については、小児のみならず、疾病負荷が大きいとされる高齢者も含めた検討を行っており、沖縄県内で島嶼環境を利用した調査を NESID の情報を組み合わせて疾病負荷を推定することについて検討している。

分担研究 1 から 3 はいずれも相互補完的なデザインとなっている。分担研究 1 は医療の全数データであり代表性が強みであるが、重症度などの質的評価に限界がある。分担研究 2 は質的評価を掘り下げられることが最大の利点であるが、代表性が担保されていない。さらに、分担研究 1 と 2 の限界は、日常診療におけるデータの再利用であるため、通常行われていないノロウイルスや RSV の病原体診断情報が利用できないということである。それを克服するのが分担研究 3 である。さらに分担研究 3 は、既存のインフルエンザサーベイランスの手法をひな形にしているため、感染症発生動向調査を強化すれば、持続可能なシステムを構築することが可能となる。現在、分担研究 1~3 は、抽出指標の共通化のため適宜打ち合わせを行いつつ進めている。いずれの分担研究でも、疾病負荷評価は可能であるとの結果が出ており、連携発展させることで、それぞれの弱点を克服した包括的な疾病負荷評価システムが構築できるものと考えられる。

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評価を行った。

このシステムのモデルは、イギリスの CPRD であるが、現地調査により、このシステムを動かしているポイントは、現場の医師の負担が少ないこと（カルテや予防接種歴がすべて国のデータベースに自動的に登録される仕組みが構築されている）、参加者にとってインセンティブがある（ワクチンの無料供給）、そして参加者の調整やデータの質を管理するスタッフが常駐していることと考えられた。

国内で構築を試みているシステムに関しては以下の課題があると考えられた。

①現場の医師への入力への負荷

臨床現場の一部では電子カルテ化が進んでいるが、これらの診療情報とワクチン接種歴が一つのデータセットにはなっていない。情報収集にあたっては、調査票を利用する必要があるため、調査票を簡素化し、ワクチン接種歴に関する情報も必要最低限にして 5 分以内で回答できるように工夫した。しかし、ADEM やギランバレー症候群といった稀な疾患を診る頻度の情報が不明であり、相当数の医師の参加が不可欠であり、対象集団として適切か検討する必要がある。また、副反応を発生しなかった対照群の情報収集方法について、情報の質と合わせて課題がある。また、インセンティブについても課題である。

今年度インフルエンザシーズンに合わせて実施する予定であったパイロット研究は、COVID19 のパンデミックの影響もあり実施できなかった。来年度は本システムの制限である上記 3 点については、来年度

早々に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。

GACVSで推進している副反応の因果関係評価の基本的な手法は、予防接種後副反応因果関係評価法（Causality assessment of an adverse event following immunization: CAAEFI）である。CAAEFIは、症例調査の記述調査に基づき1例毎にワクチン・予防接種との関連を5つのカテゴリーに分類する手法である。症例調査から分類可能な副反応の場合は因果関係評価が可能であるが、1例毎の分類が難しい場合は、因果関係評価は困難である。

心理反応に起因するISSRは、ワクチン接種後の急性反応に限定すると定義されており、HPVワクチン接種後のCRPSは含まれていない。CRPSなどの想定外の副反応が発生した際には、記述疫学の中でも横断研究の様な、疫学的関連の大きさを評価し因果関係の仮説を作成する研究デザインや、仮説を検証する解析疫学手法が必要と考えられた。また、ワクチン安全性コミュニケーションは、WHOのワクチン安全性の基本戦略であるGVSBの基本項目に含まれており、副反応発生後の予防接種の信頼性確保や接種率低下防止に有効であるが、我が国におけるリスクコミュニケーション戦略の欠如は極めて深刻な問題であり、今後は積極的な実践に向けた研究が必要である。

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。分担研究1では、非特異的な病名の扱いに留意し、適切な病名定義を用いることによりNDB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であることが検証された。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でノロウイルスとRSウイルスについて罹患患者が月時単位で正確に抽出できることがわかり、パイロット研究となりうることが示された。また、分担研究3により、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。RSV感染症の疾病負荷評価に関しては、沖縄県における研究枠組みの調整が進んでいる。

分担研究1から3はいずれも相互補完的な研究となっている。分担研究1は医療の全数データであり代表性が強みであるが、重症度などの質的評価に限界がある。分担研究2は質的評価を掘り下げられることが最大の利点であるが、代表性が担保されていない。さらに、分担研究1と2の限界は、日常診療におけるデータの再利用であるため、通常行われていない病原体診断情報は利用できないが、分担研究3はそれを克服し、感染症発生動向調査を強化することで、持続可能なシステムを構築することを可能とするための研究である。現在、分担研究1~3は、抽出指標の共通化のため適宜打ち合わせを行いつつ進めており、更に発展強

化したい。

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、日本外来小児科学会と連携しML-fluを利用した双方向ネットワーク（日本版GPRD）を構築しているが、今年度の研究からいくつかの課題が特定された。今後、パイロット運用による課題抽出と改善を行い図る。分担研究5では、WHOのCAAEFIは迅速性に優れるが、想定外の副反応、慢性経過をたどる副反応の評価が困難であることが明らかとなった。分担研究4の課題を補うためにも、迅速性とリスク評価が可能な仕組みが必要だと考えられた。予防接種の信頼性確保には、安全性の科学的検証とともに迅速かつ適切に国民に伝え、対話することが必須とされるが、コミュニケーションのシステムが我が国には欠如している点は特筆すべきであり、その構築のための研究継続が必要である。

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