

厚生労働科学研究費補助金
(疾病・障害対策研究分野 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究)
分担研究報告書

医療機関双方向ネットワークの構築及び
予防接種台帳と診療情報の連携による複合的システムの構築

研究分担者 神谷元 国立感染症研究所 感染症疫学センター
研究協力者 西藤成雄 西藤小児科こどもの呼吸器・アレルギークリニック院長
研究協力者 八幡裕一郎 国立感染症研究所 実地疫学研究センター
研究協力者 笠松亜由 国立感染症研究所 実地疫学研究センター

研究要旨：諸外国、特に予防接種を積極的に推奨している国々では、ワクチンの効果の評価とともに、副反応のモニタリングを行うことは必須である。日本では予防接種法に基づいて、医療機関の開設者又は医師に、定期的予防接種等を受けた方が、予防接種が原因によるものと疑われる症状を呈していると探知した場合、報告（副反応疑い報告）することになっている。海外でも同様のシステムが存在するが、さらに海外の多くの国では、予防接種の副反応疑い報告から得られたシグナルを、素早く因果関係の有無について検討する方法が確立している。本研究では海外の既存のシステムから、イギリスが実施している接種医の記録から予防接種歴と受診歴の情報を得るシステムが国内で構築するうえでは現実的と考え、システム構築、並びに実行性の評価を行うことを目的としている（医療機関双方向ネットワークの構築）。また、国民健康保険のレセプトデータと予防接種台帳を紐づける事業が自治体 A で進められており、このシステムについても今後副反応の原因評価を行う上で活用できるか、検討することとした（医療情報の連携による複合的システムの構築）。

医療機関双方向ネットワークの構築については COVID-19 の影響もあり、システム構築のための準備に充てた。医療情報の連携による複合的システムの構築については予防接種台帳と国民健康保険のレセプトデータを紐づけることが確認でき、またそのデータによる解析も可能であることを確認したが、一方で残存交絡の影響が示唆された。このことはレセプトデータを利用した観察研究の結果を解釈する上で注意すべき点であるとともに、交絡の影響を最小限にする工夫や層別した解析が今後の課題と考えられた。

A. 研究目的

諸外国、特に予防接種を積極的に推奨している国々では、ワクチンの効果の評価とともに、副反応のモニタリングを行うことは必須である。日本では予防接種法に基づいて、医療機関の開設者又は医師に、定期の予防接種等を受けた方が、予防接種が原因によるものと疑われる症状を呈していると探知した場合、医薬品医療機器総合機構（PMDA）に対して報告（副反応疑い報告）することになっている。海外でも同様のシステムが存在するが、さらに海外の多くの国では、予防接種の副反応疑い報告から得られたシグナルを、素早く因果関係の有無について検討する方法が確立している。

例えば米国は保険による予防接種と保険診療が行われていることから、保険会社のデータを国がモニタリングをしている

(Vaccine Safety Datalink)。国民総背番号制が導入されているフィンランドやデンマークなどの北欧諸国は国民全体がコホートとなっている。また、英国では General Practitioner が予防接種と診療情報を提供することで予防接種歴と症状（病名）という予防接種副反応の因果関係を評価するために絶対に必要な情報を入手し、いざという場合に備えている。

本研究では国内の状況に合致したワクチン接種後の安全性（副反応発生）に関するサーベイランスの可能性、および試行を目的とした。

B. 研究方法

①医療機関双方向ネットワークの構築

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ために、すでに運用されている 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データの構築を行う。

(倫理面への配慮)

研究協力機関から提供される情報には個人を特定しうる情報を一切含めるものではなく、情報は匿名化されているが、さらに取り扱いには十分に注意する。各研究実施機関において、情報取り扱いに必要な手続きを実施している。

②医療情報の連携による複合的システムの構築

対象は 2014 年 5 月から 2021 年 9 月までの期間に、1 度でも自治体 A の国民健康保険に加入したことがある方とした。使用するデータは、健康管理システムにて管理されている予防接種台帳のデータ及び国民健康保険のレセプトデータを利用した。

データはロタウイルスワクチンの接種が自治体 A の予防接種台帳のデータを利用し、腸重積症が自治体 A の国民健康保険のデータを利用した。データの突合はそれぞれのデータを 32 桁の英数記号の文字で匿名化した ID をもとに結合した。結合及び解析は SAS 9.4 を用いて実施した。

1) 対象とするワクチンと副反応

ワクチン接種の安全性及び有効性に関する対象ワクチンはロタウイルスワクチン

(2020 年 10 月導入以降) とした。副反応及びワクチンの効果に関する検討の疾患は腸重積症とした。腸重積症で利用した ICD-10 コードは K561 とした。

2) 解析方法

診療年月別に腸重積の発生の推移をサーベイランスデータとしてグラフ化し、ロタウイルスワクチンの導入前のデータをベースラインとした。また、移動平均の算出と2SDの値の推移もグラフ上に記載した。移動平均の算出は当該月及び前後2ヶ月を5年分のデータを用いて算出した。また、解析には疑い症例を含めた解析と疑い症例を除いた解析の2つを行い、利用するデータの検討を行った。

3) 倫理面への配慮

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審議され、法令の定める基準の適用範囲に含まれる研究に該当するため、倫理審査非該当と判定された（受付番号1342）。

C. 研究結果

①医療機関双方向ネットワークの構築

今年度はCOVID-19の影響により、全国の医療機関に研究協力の依頼ができない状況であったため、ML-Flu利用者へ聞き取り調査を実施し、本調査への継続的な協力においてどのようなことが重要か調査した。最も重要な要因として、参加者がこの調査の意義を理解すること、その次にシステムが簡易であることが挙げられたため、本調査の意義やシステムの説明に関する動画を作成した。

②医療情報の連携による複合的システムの構築

全年齢階級における、腸重積症のサーベイ

ランス（疑い症例含む）は5年分の移動平均をベースラインとした場合に、腸重積症の診療はベースラインの2人前後の推移を超えた年月があり、2SDを超える発生報告が数回あった（図1）。また、ロタウイルスワクチンが2020年10月に定期接種として導入されたが、ベースライン付近での推移となっていた。全年齢階級の腸重積症（疑い症例）の性別は男性が109例（58%）で、年齢は0-4歳が80例（38%）で最も多く、次いで75-84歳が43例（21%）であった（表1）。

全年齢階級における、腸重積症のサーベイランス（疑い症例除く）は5年分の移動平均をベースラインとした場合に、腸重積症の診療はベースラインの2人前後の推移を超えた年月があり、2SDを超える発生報告が数回あった（図2）。また、ロタウイルスワクチンが2020年10月に定期接種として導入されたが、ベースライン付近での推移となっていた。全年齢階級の腸重積症（疑い症例）の性別は男性が53例（58%）で、年齢は75-84歳が29例（32%）で最も多く、次いで65-74歳（14%）であった（表2）。

5歳未満における、腸重積症のサーベイランス（疑い症例含む）は5年分の移動平均をベースラインとした場合に、腸重積症の診療はベースラインの2人前後の推移を超えた年月があり、2SDを超える発生報告が数回あった（図3）。また、ロタウイルスワクチンが2020年10月に定期接種として導入されたが、ベースライン付近での推移となっていた。

5歳未満での腸重積症（疑い症例含む）場合、性別は80例中男性が38例（48%）で

年齢が1-4歳が65例(81%)であった(表3)。

5歳未満における、腸重積症のサーベイランス(疑い症例除く)は散発的な報告で、多くは0例で、最大2例であった(図4)。また、ロタウイルスワクチンが2020年10月に定期接種として導入されたが、ベースライン付近での推移となっていた。5歳未満での腸重積症(疑い症例除く)場合、性別は12例中男性が8例(67%)で年齢が1-4歳が11例(92%)であった(表4)。

D. 考察

①医療機関双方向ネットワークの構築

諸外国に多くのワクチン副反応の因果関係を解析するシステムがあるが、日本国内の現状を考えると、米国のVSDや北欧の個人IDを用いたシステムの導入は条件が整わないと難しい。そこでイギリスで実施されているシステム(医療機関の予防接種情報と受診情報を同時に収集する)の改良版の導入を検討しているのが本研究である。イギリスのシステムは電子カルテの情報を吸い上げて1つのサーバーに収集している

(協力医療機関には定期接種のワクチンが無料で提供される)が、日本ではできないため、ウェブサイトを使ったアンケート調査形式の情報収集となる。このシステムには多くの制限がかかるが、最も大きいのが回答率の低さである。参加する医療機関がこのシステムの意義について理解し、積極的に参加してもらうことが重要である。今年度はその理解を深めるための資料を作成したが、今後これらを活用しシステムへの参加者を増やし、高い回答率を実現できる

か検討していく。

②医療情報の連携による複合的システムの構築

本研究は海外で行われているVSDのようなワクチン接種後の副反応サーベイランスの実施のための試行を行った。本試行では、ロタウイルスワクチン接種の副反応である腸重積症に対して、国民健康保健のレセプトデータと予防接種台帳のデータを突合させてワクチン接種後の副反応サーベイランスによるモニタリングが可能であることを確認した。

本施行ではサーベイランスデータを構築するに当たり、全年齢での疑い症例としての診断と疑い症例を除く診断でのサーベイランスを作成し比較をした。疑い症例を含む場合には月別の報告数が2SDを超える値が対象期間中に数回発生した。疑い症例を含む場合、別の疾患による受診の可能性などが考えられ、過大評価をしている可能性が考えられた。疑い症例を除いたサーベイランスデータは腸重積症での診断をされている症例であることから、過大評価の可能性は非常に低いと考えられた。従って、本研究で実施した副反応のサーベイランスとして利用するには疑い症例を除いたデータで構築することを推奨する。

国民健康保険のレセプトデータの利用のためには受診から2ヶ月程度を経過した時期に情報が届くことから、迅速性について担保できる環境整備が必要である。今後、迅速性を向上するために、国民健康保険のレセプトデータ仕様の更新や運用方法の検討などが重要であると考えられた。

制限

本研究ではいくつかの点で制限がある。利用した診療データはレセプトデータであり、診療録のデータではないため個別の臨床情報についてはカバーできていない。しかしながら、これまで副反応の早期探知のためのサーベイランスが国内で初めて構築されたことは有用なツールである。また、異常値検出後にカルテレビューを行えるような国としての体制整備を行うことが必要である。

小児のデータは国民健康保険加入者数が少ないため小児のワクチン接種と副反応のベースラインが低い設定になる可能性があると考えられた。そのため、サーベイランスデータとしての感度が高い者の特異度が低い可能性は否定できない。一方で、早期探知、早期対応を前提としたサーベイランスには感度が高いことが望まれるので、複数の自治体の国民健康保険のデータを利用したサーベイランスとして運用することが早期対策には有用なツールであると考えられるため、対象とする自治体の国民健康保険データの収集が今後の課題である。

E. 結論

本研究では国内における予防接種副反応疑い報告に報告された事例が実際にワクチン接種と因果関係があるか解析するためのシステムの構築を検討している。

医療機関双方向ネットワークの構築に関しては参加者の意識の向上がポイントになる。レセプトデータを用いた医療情報の連携による複合的システムの構築国民健康保険のレセプトデータをもとに ICD-10 コー

ドを利用したロタウイルスワクチンの接種に関連した副反応である腸重積症の発生状況のサーベイランスを実施可能であったことから、国民健康保険のデータを利用した予防接種の副反応サーベイランスについての実施が可能であると考えられた。また、サーベイランス実施にあたり、疑い例を除いたデータを構築することが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表
該当なし
2. 学会発表
該当なし

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
該当なし

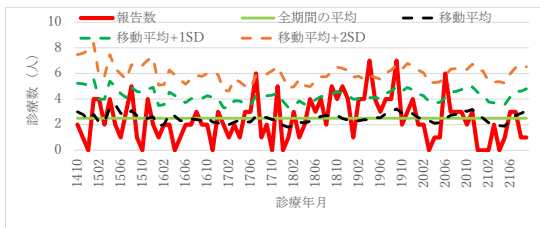


図 1. 腸重積症診療月別報告数・疑い症例含む(全年齢; 2014年10月～2021年9月; n=209)

表 1. 腸重積症の属性 (全年齢; 2014年10月～2021年9月; n=209)

属性	例	%
性別		
男性	109	58%
女性	100	42%
年齢階級		
0-4 歳	80	38%
5-9 歳	28	13%
10-19 歳	6	3%
20-29 歳	2	1%
30-39 歳	5	2%
40-64 歳	8	4%
65-74 歳	20	10%
75-84 歳	43	21%
85-94 歳	13	6%
95-99 歳	4	2%

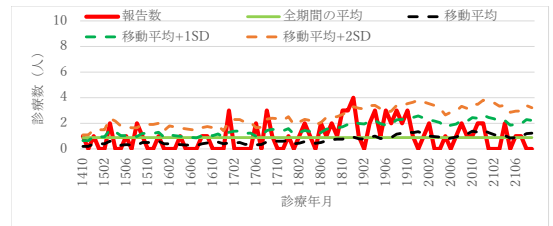


図 3. 腸重積症診療月別報告数・疑い症例含む (5歳未満; 2014年10月～2021年9月; n=80)

表 4. 腸重積症 (疑い症例含む) の属性 (5歳未満; 2014年10月～2021年9月; n=80)

属性	例	%
性別		
男性	38	48%
女性	42	53%
年齢階級		
0 歳	15	19%
1-4 歳	65	81%

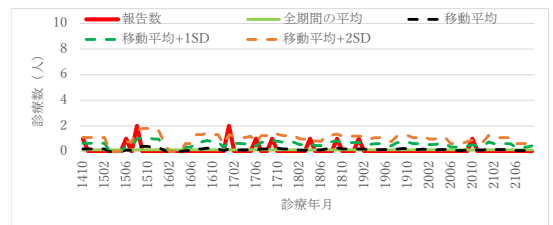


図 4. 腸重積症診療月別報告数・疑い症例含まず (5歳未満; 2014年10月～2021年9月; n=12)

表 5. 腸重積症 (疑い症例含まない) の属性 (5歳未満; 2014年10月～2021年9月; n=12)

属性	例	%
性別		
男性	8	67%
女性	4	33%
年齢階級		
0 歳	1	8%
1-4 歳	11	92%

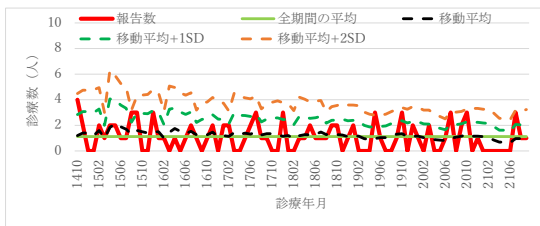


図 2. 腸重積症診療月別報告数・疑い症例含まず (全年齢; 2014年10月～2021年9月; n=91)

表 3. 腸重積症の属性 (全年齢; 2014年10月～2021年9月; n=91)

属性	例	%
性別		
男性	53	58%
女性	38	42%
年齢階級		
0-4 歳	1	1%
5-9 歳	11	12%
10-19 歳	10	11%
20-29 歳	1	1%
30-39 歳	4	4%
40-64 歳	7	8%
65-74 歳	14	15%
75-84 歳	29	32%
85-94 歳	10	11%
95-99 歳	4	4%