

R4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)
「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」班
分担研究報告書

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

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	砂川 富正	国立感染症研究所 感染症疫学センター
	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
	八幡裕一郎	国立感染症研究所実地疫学研究センター
	笠松亜由	国立感染症感染症疫学センター
	坂本博文	川口市国民健康保険課
	菊地薫	川口市国民健康保険課
	清信大樹	合同会社Galux

研究要旨: 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、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は因果関係の検証は困難である。

本研究は、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。具体的には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、ワクチン接種と事象の因果関係の評価を行うことを目標としている。また、埼玉県川口市の予防接種台帳の情報と国民健康保険または後期高齢者医療制度の加入者のレセプト(レセプト)データを結合した情報によるワクチン副反応サーベイランス構築のためのメリット、デメリットの検討及び国内での実現可能性についての検討を行った。

A. 研究目的

現在、国内の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、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は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。具体的には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、ワクチン接種と事象の因果関係の評価を行うことを目標としている。

また、今後国内では予防接種台帳とレセプトデータの統合を図り(予防接種 DB)これに基づいて予防接種の有効性や安全性を評価する計画が進行している。本研究班ではこの分野の先進国であるフィンランドの状況の情報収集を行うとともに、埼玉県川口市の予防接種台帳の情報と国民健康保険または後期高齢者医療制度の加入者のレセプト(レセプト)データを結合した情報によるワクチン副反応サーベイランス構築のためのメリット、デメリットの検討及び国内での実現可能性についての検討を行うことを目的としている。

B. 研究方法

①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の評価できるデータの構築を行うため、ML-Flu の既存の利用者について検討した。諸外国の同様なサーベイランスとしてイギリスのシステムについて詳細な情報を収集し、実際に無菌性髄膜炎とムンプスワクチン、腸重積症とロタウイルスワクチンの情報をパイロット的に収集する予定としていた。

②レセプトデータによる VSD 構築のメリットとデメリットの検討

i) フィンランドの公衆衛生研究所(THL)及び THL との協力関係のあるタンペレ大学を訪問し、フィンランドにおける副反応サーベイランスに対する国の制度、データの抽出、解析、公表について THL 及びタンペレ大学で情報収集を行った。

ii) 対象は川口市の国民健康保険加入者及び後期高齢者医療制度加入者とした。使用するデータは①予防接種台帳のデータ、②国民健康保

険または後期高齢者医療制度のレセプト(レセプト)データとした。使用したレセプトデータ利用期間は新型コロナウイルスワクチンの検討は2014年4月～2021年9月の期間とした。また、他の予防接種の検討は2014年4月～2022年11月とした。レセプトデータと予防接種台帳の結合はランダムに発生させた32桁(英数字記号)のID生成した。IDをもとにレセプトデータ及び予防接種台帳のデータを結合した。副反応の疾患は ICD-10 コードより抽出した(表1)。

結合したデータは副反応対象疾患の診療月に ICD-10 コードを用いて抽出し、副反応対象疾患のベースラインデータの検討を行った。検討には新型コロナウイルスワクチンと心筋炎(ICD-10 コード I40)を試行的に検討した。また、流行性耳下腺炎ワクチンと無菌性髄膜炎(ICD-10 コード G030)を試行的に検討した。ワクチン接種の接種後の副反応発生のリスクは副反応の発生する可能性がある期間をリスク期間として設定し、リスク期間の副反応発生の有無別に層別化した発生状況をヒストグラムとして作成し、ベースラインデータとした。副反応リスク期間に副反応が発生した者の基本属性(性別、年齢、ワクチン接種回数など)の記述解析を行った。

解析は SAS 9.4 を用い、レセプトデータと予防接種台帳データを ID 結合したデータを用いて解析した。解析のデザインは記述とした。解析はベースラインデータを月単位で作成することとした。

また、レセプトデータと予防接種データの結合により得られた副反応サーベイランスに関するメリット及びデメリットについて検討した。

(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。

また、レセプトデータによる VSD 構築に関しては、国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査で非該当(自治体事業のため)であった。

C. 研究結果

1. 双方ネットワークの構築

今回構築を目指した予防接種副反応を評価するデータベースは、全国の小児科医が参加するメーリングリスト(ML)で、有志を募りインフルエンザの迅速診断を行った症例をインターネット(INET)のデータベース(DB)に自主的に報告し、各地・日本のインフルエンザの流行を知らせあうプロジェクトを活用するものである。国内の1%程度の小児科医が報告をしており、感染症診療に熱心な意思が多く参加しているが、あくまで任意での参加であり、情報を提供する医療機関に限られる。これに対応するために、CDXを用いて自動で必要な情報をカルテから収集する方法について検討した。理論上はセキュリティーなども問題なくクリアできそうであったが、問題点として①電子カルテの種類が異なるため、それぞれのカルテからデータを取る仕組みを構築する必要があること(経費の問題)、②必ずしも医療機関が予防接種歴のデータを電子カルテに入力していない、の2点が認められた。今後参加医療機関を絞って実装実験を検討する。

2. レセプトデータによる VSD 構築のメリットとデメリットの検討

i) フィンランドでの情報収集

フィンランドでは Personal Data Act に基づき以下の情報を収集し、解析を THL 及び THL の協力機関であるタンペレ大学で行っている。法律の運用開始後に追加されたワクチンと健康に関する情報収集している情報はそれぞれの目的に応じて、以下の内容が追加された。

- Care Register for Health Care
- Medical Birth Register
- Register of Congenital malformations
- Register of Induced Abortions
- Register of Child Welfare
- Register of Primary Health Care Visits
- Register of Social assistance
- Register of Sterilizations

これらの収集した情報の結合は Population Information System の ID で結合していた。これらのデータ利用は法律により THL に権限が与えられていた。

データの抽出はデータを管理するシステムエンジニア(SE)がデータ抽出を実施し、ラインリスト形式で解析の担当の研究者へ提供されていた。解析担当の研究者はラインリスト形式のデータを元に解析を実施していた。

COVID-19 パンデミック以前にも法律で規定されたデータベースが Baum らの報告(表3)で示されていた。これに加えて、ワクチンに関する情報は表4の情報が追加された。

ワクチン接種の情報は Real time に情報が入力され、利用可能な情報となっていた。副反応に関する疾患の情報は新型コロナウイルス感染症(COVID-19)によるパンデミック前は受診から1月以上後であったが、COVID-19 のパンデミック発生中の段階で適時性を担保するために1週間程度まで短縮していた。

ii) 自治体データベースを用いた予防接種DBの検討

(1) 疑い病名の有無による解析

1) 疑い病名を含むデータ解析

新型コロナウイルスワクチン接種と心筋炎の発生についての検討は心筋炎(ICD-10 コード I40)の診療の有無とし、疑い病名を含んだデータを2014年4月~2021年11月までのデー

タのベースライン期間(2014年4月~2019年12月)とし、2020年1月以降をパンデミック開始、2020年4月をワクチン開始の時期として心筋炎の診療についての状況を解析した(図1)。2014年4月から2020年3月までの期間では、心筋炎の中央値が1例(範囲:0-11例)であった。2020年4月以降から急激な増加があり、2020年8月がピーク(39例)となった。2020年4月から2021年9月までの期間では、心筋炎の中央値が14例(範囲:3-39例)であった。ワクチン接種開始後に、ワクチン接種後28日以内に心筋炎の診療があった者が2020年6月~11月に13例であったが、ワクチン開始前と比べて急激な増加ではなく、2020年のピークアウト後において同程度の診療の報告数となった。

2) 疑い病名を除いたデータ解析

新型コロナウイルスワクチン接種後の心筋炎の発生は疑い病名を除いたデータで心筋炎の診療とした。2014年4月以降の心筋炎発生数中央値が0例(範囲:0-2例)で、月別の診療数のベースラインは1例未満であった(図3)。新型コロナウイルスワクチン接種後28日以内の心筋炎診療数は1人あった。なお、新型コロナウイルスワクチン接種後29日以上56日以内に1人診療があった(図4)。年齢階級別では、ワクチン接種後28日以内に心筋炎の診療の1人は40歳以上で、男性で、新型コロナウイルスの関連歴はなかった。ワクチンの摂取回数は2回目接種後の心筋炎の診療であった。

3) 予防接種のデータ解析

予防接種のデータ解析は新型コロナウイルスワクチンと心筋炎の発生について疑い例を除いて算出した。また、流行性耳下腺炎の予防接種と副反応として挙げられている無菌性髄膜炎

の診療者数は全年齢で中央値が0例(範囲:0-2例)であった(図5)。全年齢での属性の分布(表2-1)は小児のワクチンのため、9歳以下の接種であった。接種の推奨期間が6歳以下のため、6歳以下での分布(表2-2)から接種なしの者のみ4例が無菌性髄膜炎の診療を受けしていた。6歳以下の接種者での無菌性髄膜炎の診療を受けたものはいなかった。

(2) レセプトデータ利用によるメリット・デメリット

1) レセプトデータ利用によるメリット

レセプトデータで利用する病名は国外で実施されているICD-10コードを利用した。副反応のサーベイランスを実施する上で、レセプトデータを利用することのメリットは既存のデータを利用することが挙げられる。また、本研究は予防接種台帳とレセプトデータの結合には無作為にアルファベットと数字の組み合わせで32桁のIDを作成して複数の情報源のデータを結合させることで、データ解析が可能となる点が挙げられる。

D. 考察

諸外国には、ワクチン接種後の副反応と疑えば、だれでも報告できる受動的なサーベイランスシステム(予防接種副反応報告システム)によって探知されたシグナルをもとに、より積極的にデータを収集してワクチンと副反応の因果関係を検討するデータベースを保有している国がある。本研究は国内にも同様のデータベースを構築することが目的であり、その目的達成のために最も国内で既存のシステムを活用してデータベースを構築する試みを行ってきた(図6)。しかし、頻度の少ない予防接種の副反応を探知するためには、多くの医療機関の参加が必要であるが、医療機関が多忙であることなどより参加者が増えないことがこれまでネックであった。そこで、CDXの技術を活用し、自

動でデータを収集して解析するシステムの構築を試みた。技術的には複数の、異なる電子カルテを結んで1つのデータベースを構築することは可能であることが判明した。しかし、コスト面と必要なデータ(特に予防接種歴)が電子カルテに記載されていないという問題点が発覚した。今後参加医療機関を絞ってまずはCDXを用いた電子カルテからのデータ抽出が可能か実装実験を行うことを検討した。もしこれらがクリアできれば、米国のVSDのようなデータベースが構築でき、迅速なワクチンの副反応の因果関係の検討が可能となると考えられる。

国全体で予防接種歴とレセプト等医療関係の情報が1つのデータベースにまとまっている国としてフィンランドがある。彼らのシステムは副反応を検討するうえでどのように活用されているのか、情報収集のため現地にてインタビュー等を実施した。

フィンランドでは、データの取扱はデータ抽出からラインリスト作成までがSEの役割であった。一方、当研究班におけるデータの取扱はデータベースからの抽出までがSEの役割で、抽出したデータから解析までが解析者の役割となっている。データ解析者は抽出されたデータからプログラムを作成し、ラインリスト形成のためのデータ変換プログラムを作成する必要がある。そのため、データ変換プログラム作成でかなりの時間を要してしまっていることから、SEが実施するデータの取扱範囲をデータ抽出のみではなく、データ抽出から解析に必要なラインリストの作成までを担当することが推奨される。

フィンランドは法律によりデータを収集し、解析をTHLが実施している。解析するデータはマスクした情報であってもワクチンの安全性に関する情報は取扱次第では誤ったメッセージをもたらす可能性がある。そのため、解析したデータは十分に吟味した上での公表が必要となる。フィンランドではデータの解析を法律でTHLが担当することで、

公的機関によるデータ解析及び公表を行う事で信頼性の高い情報提供が実現できていると考えられた。従って、我が国においても、将来的にワクチンの副反応のサーベイランスやワクチンの安全性に関する検討はフィンランドのTHLが解析から公表までを担当している様な方針での実施が望ましいと考えられた。

新型コロナウイルス感染症のパンデミックにより、ワクチンの安全性に関するデータ収集について適時性を持たせるためにデータの更新頻度が数週間から1週間に変更された。我が国における国保等のレセプトのデータ更新は早くも4週間程度で、遅いと8週間程度の更新となっている。そのため、ワクチンの安全性に関するサーベイランス構築のためには適時性をもたせることが重要だと考えられた。適時性を得るために、保険者及び行政が議論を行い、適時性をもたせたデータの構築へ向けての体制づくりが推奨される。

国内でもこのような予防接種歴とレセプトデータを突合して予防接種の有効性や副反応の評価を行う構想があり、パイロット研究として埼玉県川口市では予防接種台帳の情報と国民健康保険または後期高齢者医療制度の加入者のレセプト(レセプト)データを結合している。

疑いを含めた解析はベースラインがCOVID-19の国内での報告後に心筋炎の急増が見られた。一方で、疑いを除いた解析は新型コロナウイルス感染症の報告後もベースラインの値に変化は見られなかった。疑いを除いた解析でベースラインは1例前後での推移であったが、疑いを含めた解析でベースラインは1例を超える値で推移し、2020年9月が39例で最も多かった。疑いを含む場合、心筋炎の疑いのために検査等の実施により、心筋炎を判定するため、心筋炎を疑った際の診療では心筋炎での診療と比べて広く診療を行っていることは否めない。一方で、疑いを除いた場合には過小評価を行う可能性がなめない。しかしながら、ベースラインの解析結果から、疑いを含まな

い解析はベースラインが安定していたことと比較して、疑いを含む解析は異常な上昇が見られ、COVID-19の発生が報告された後に心筋炎が急増していることから何らか、COVID-19の発生によるバイアスによる急増が一つの要因の可能性として挙げられる。疑い例を含めた解析はどの程度の割合で誤分類が発生するかについてはカルテとの突き合わせることによる検証が必要であるが、現時点では行っていない。そのため、どの程度の割合で誤分類が発生するのかは検討が出来ていない。今後、何らかのワクチン接種と副反応の組み合わせでカルテとの情報を比較することにより副反応の疾患に関するレセプトデータの精度についての検討を行う必要があると考えられた。従って、副反応サーベイランスは副反応の対象疾患に対するレセプトデータのうち、疑いを除いたデータでの解析が必要で、今後データの精度のけんとうが必要である。

レセプトデータ利用によるメリットとしては、レセプトデータで利用した疾患のコードは ICD-10 コードを利用した。国外での報告では、ワクチンの安全性や有効性の検討時に ICD-10 コードの利用が報告されている。本研究では、国外の方法と同様に ICD-10 コードを利用したサーベイランスデータの構築を試みていることから、国外の情報との比較が可能であると考えられた。レセプトデータを利用することで、副反応サーベイランスは新たな情報の収集方法の構築が不要であることがメリットとして挙げられる。また、既存のデータであることから、継続的に利用可能である点もメリットとして考えられた。

一方で、レセプトデータ利用によるデメリットとして、レセプトデータは医療費の保険料を支出することを目的とするデータである。そのため、保険者による確認作業を経てから利用可能な情報となっている。従って、適時性が得られない点がデメリットとして挙げられた。今後、適時性を得るために十分な検討が必要であると考えられた。

また、レセプトデータがカルテに記載された診療内容との一致についての検討が行われていないため、データの精度については担保されていない点がデメリットとして挙げられた。従って、今後、データの精度についての検討が必要であると考えられた。

E. 結論

国内における予防接種副反応のモニタリングと評価を行うシステムの構築について検討した。双方ネットワークの構築では、入力者の負荷を軽減すること、並びに電子カルテに必要な情報が記載されていることが必須である。国の計画している予防接種台帳とレセプトデータの統合には、フィンランドのシステムで見られるように今後改善していくべき点があることがわかった。ただし、予防接種台帳と国保及び後期高齢者医療のレセプトデータ結合による安全性のサーベイランスは疑いを含まない解析により構築できる可能性は認めるものの、データの正確性は保険診療の支払いがベースのデータのため、正確性についての担保が出来ていないことから正確性を検討が重要である。

F. 健康危機情報

なし

G. 学会発表

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

表 1. 副反応疾患で利用した ICD-10 コード

疾患名	ICD-10 コード
定期予防接種	
腸重積症	K561
ギラン・バレー症候群 (GBS)	G610
無菌性髄膜炎症	G030
ウイルス性髄膜炎	A879
ムンプス髄膜炎	B261
蜂窩織炎	L039
アナフィラキシー／アナフィラキシーショック	T782
脳炎	G049
脳症	G934
風疹脳炎	B060
麻疹脳炎	B050
急性散在性脳脊髄炎／予防接種脳炎	G040
血小板減少性紫斑病	D694
新型コロナウイルスワクチン	
脳内出血	I61
脳内出血の続発・後遺症	I691
脳卒中, 脳出血又は脳梗塞と明示されないもの	I64
脳卒中の続発・後遺症, 出血又は梗塞と明示されないもの	I694
うっ血性心不全	I500
左室不全	I501
心不全, 詳細不明	I509
急性心筋炎	I40
心内膜炎, 弁膜不詳	I38
心膜の疾患, 詳細不明	I319
急性心筋梗塞	I21
肺塞栓症	I26
頭蓋内及び脊椎管内の静脈炎及び血栓 (性) 静脈炎	G08
ベル<Bell>麻痺	G510
虚血性心疾患	I20~I25

表 2-1. ワクチン接種の有無による心筋炎診療（疑い除く）者の属性（全体）

	接種あり (n=2,588)		接種なし (n=168,643)		合計 (n=171,231)	
	人	%	人	%	人	%
年齢階級 ^{a)}						
0 歳	84	3%	56	<1%	140	<1%
1 歳	313	12%	187	<1%	500	<1%
2 歳	366	14%	141	<1%	507	<1%
3 歳	351	14%	184	<1%	535	<1%
4 歳	327	13%	197	<1%	524	<1%
5 歳	267	10%	249	<1%	516	<1%
6 歳	271	10%	228	<1%	499	<1%
7 歳	263	10%	221	<1%	484	<1%
8 歳	204	8%	264	<1%	468	<1%
9 歳	142	5%	325	<1%	467	<1%
10 歳	0	0%	421	<1%	421	<1%
11-19 歳	0	0%	4,292	3%	4,292	3%
20-59 歳	0	0%	44,330	26%	44,330	26%
60 歳以上	0	0%	117,548	70%	117,548	69%
性別						
男性	1,334	52%	79,005	47%	80,339	47%
女性	1,254	48%	89,638	53%	90,892	53%
無菌性髄膜炎						
診療あり	0	0%	19	<1%	19	<1%
診療なし	2,588	100%	168,624	≒100%	171,212	≒100%

a) 2022 年 4 月 1 日時点

表 2-2. ワクチン接種の有無による心筋炎診療（疑い除く）者の属性（6 歳以下のみ）

	≤6 歳・接種あり (n=1,979)		≤6 歳・接種なし (n=1,242)	
	人	%	人	%
年齢階級 ^{a)}				
0 歳	84	4%	56	5%
1 歳	313	16%	187	15%
2 歳	366	18%	141	11%
3 歳	351	18%	184	15%
4 歳	327	17%	197	16%
5 歳	267	13%	249	20%
6 歳	271	14%	228	18%
性別				
男性	1,014	51%	613	49%
女性	965	49%	629	51%
無菌性髄膜炎				
診療あり	0	0%	4	<1%
診療なし	1,979	100%	1,238	≒100%

b) 2022 年 4 月 1 日時点

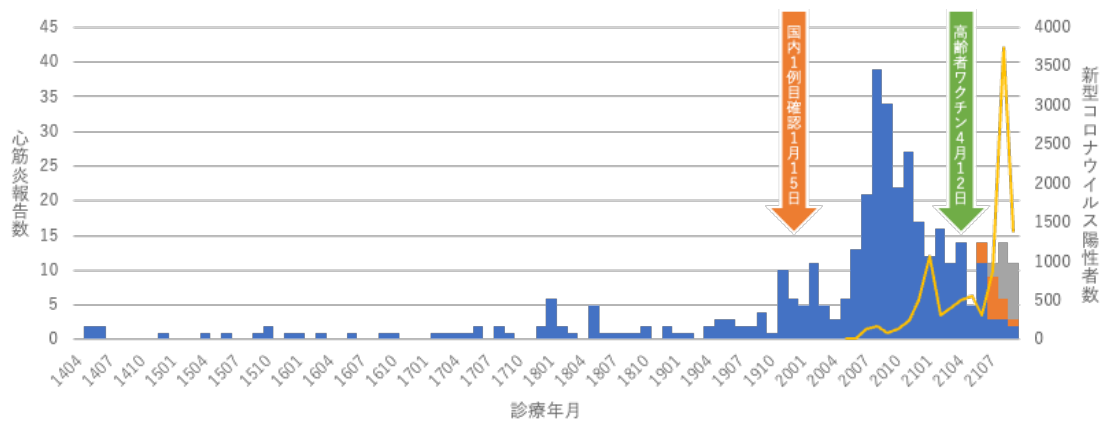


図1. ワクチン接種の有無による心筋炎診療（疑い含む）診療者数の推移

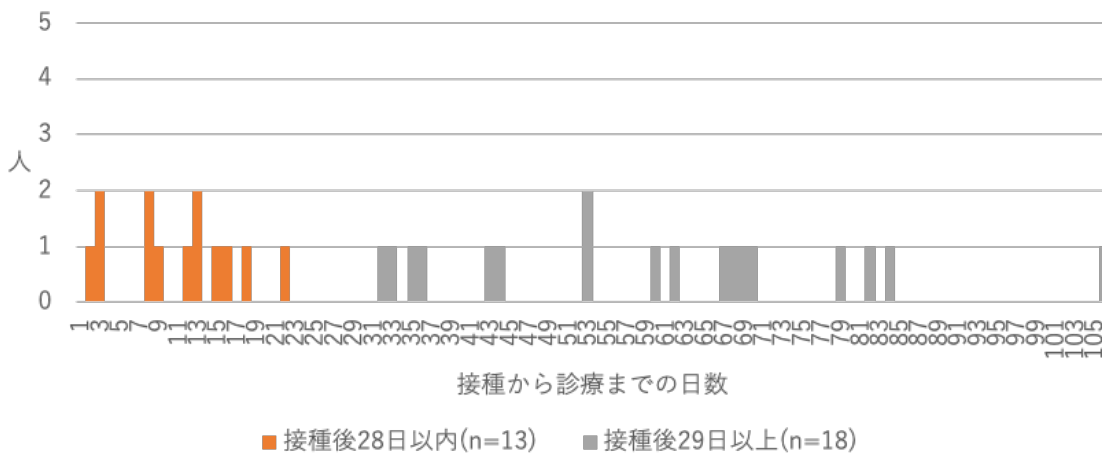


図2. ワクチン接種の有無による心筋炎診療（疑い含む）までの日数の分布(n=31)

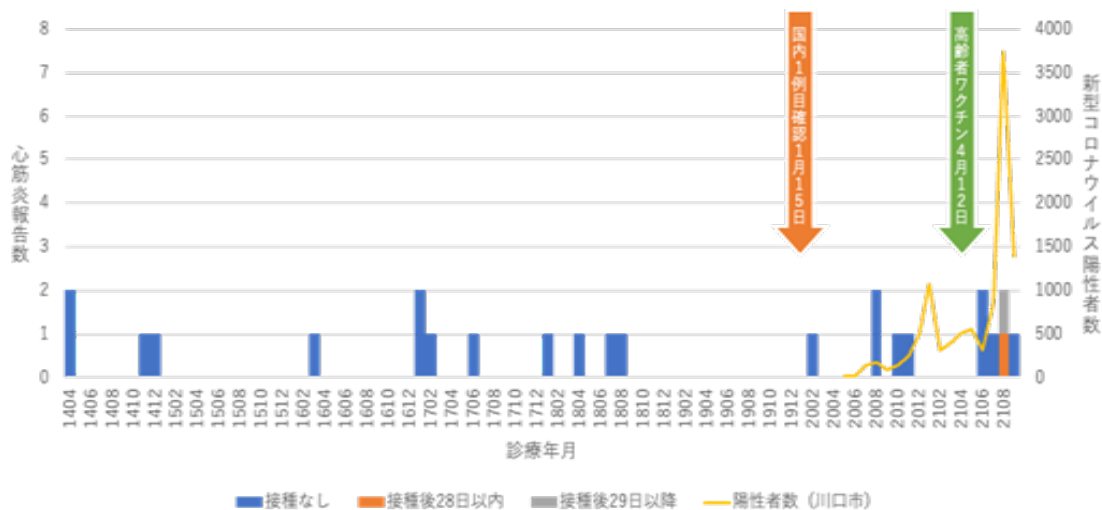


図3. ワクチン接種の有無による心筋炎診療（疑い除く）診療者数の推移

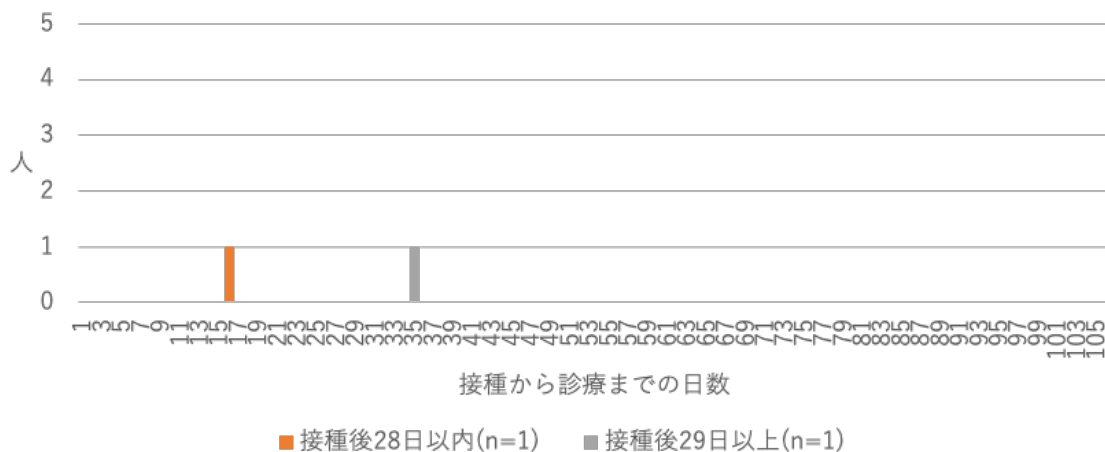


図4. ワクチン接種の有無による心筋炎診療（疑い除く）までの日数の分布(n=31)

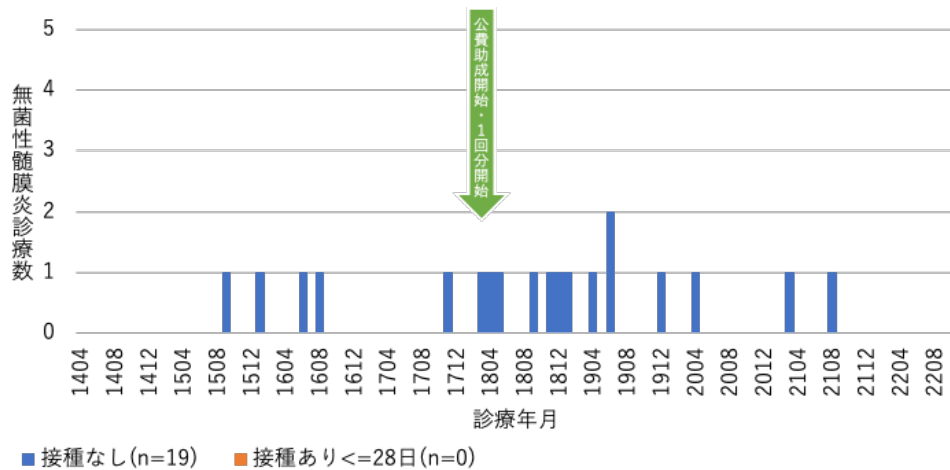


図5. 流行性耳下腺炎ワクチン別無菌性髄膜炎診療データ解析

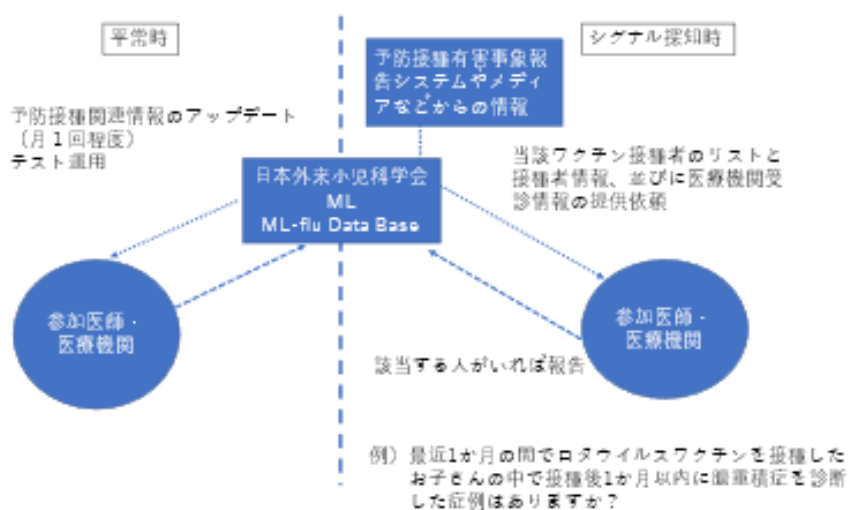


図6. 双方ネットワークの構築