

プロジェクト名：研究開発課題名：予防接種情報とレセプトデータの連結データベースの構築および既存ワクチンの有効性・安全性に関する疫学的・医療経済学評価に関する研究開発

代表者 東京大学・医学系研究科臨床疫学・経済学・教授 康永 秀生
構成員 東京大学情報学環生物統計情報学講座・准教授 上村 鋼平
構成員 東京大学医学系研究科イートロス医学講座・特任講師 大野 幸子
構成員 東京大学医学系研究科ヘルスサービスリサーチ講座・特任助教 道端 伸明

【プロジェクト概要】

本プロジェクトの目的は、個人の予防接種に関する情報と、レセプト情報（診療報酬明細情報）を個人レベルで連結した大規模データベースを新たに構築し、ワクチンの有効性及び安全性、さらには予防接種と各疾患発生との関連性についての疫学的評価を行うことにより、我が国の予防接種施策に資する科学的根拠を提供することを目的とした。

個人の予防接種歴の情報と、その後の罹患や医療機関受診に関する情報は、現在別々のデータベース上に存在している。両者のデータベースを連結した大規模なデータベースは、本邦には存在しない。ワクチン接種後の副反応やワクチン未接種による感染症への罹患、それらに伴う医療機関の受診等について、患者個人レベルで長期的に追跡できない。そのために、わが国におけるワクチン接種に関する疫学的調査は不十分なものとどまっているという事態が何十年も続いている。

そこで本研究では、まず既存の予防接種に関するデータとレセプトデータを個人レベルで連結した大規模データベースを構築し、予防接種後の経過について長期追跡を可能にすることにより、予防接種の有効性・安全性等に関する疫学的分析を実施した。

【研究内容】

本研究は、「予防接種情報とレセプトデータの連結データベースの構築および既存ワクチンの有効性・安全性に関する疫学的・医療経済学的評価に関する研究開発」という総括的なテーマのもとに、以下の4つの個別テーマについて検討した。

- (i) 予防接種情報とレセプトデータの連結データベースの構築
- (ii) 各予防接種の接種状況及び接種に関連する要因の検討
- (iii) ワクチンの接種歴と小児科疾患の関連についての網羅的分析
- (iv) 大規模データベースを用いたワクチンの有効性・安全性を評価するための統計手法の開発

各テーマについて、研究開発期間中に以下のことを明らかにした。

- (i) 予防接種情報とレセプトデータの連結データベースの構築
 - ・ 関東圏のある一つの市の協力を得て、市民の予防接種に関するデータと、国民健康保険および後期高齢者のレセプトデータの提供を受け、両者を個人レベルで連結し、新たなデータベースを構築した。
 - ・ レセプトデータは、個人のレセプト情報に加えて、被保険者台帳も含む。個人、家族、

および医療機関はすべて匿名化し、個人 ID、家族 ID、医療施設 ID を付与した。

(ii) 各予防接種の接種状況及び接種に関連する要因の検討

・ 対象となる市における各予防接種の接種状況について集計した。予防接種の実施・非実施に関連する背景要因の分析も行う。

・ 各予防接種に対し、レセプトから費用データも抽出し、費用分析および費用効果分析を行った。

(iii) ワクチンの接種歴と小児科疾患の関連についての網羅的分析

・ ①小児の Hib ワクチンの接種歴と髄膜炎・喉頭蓋炎の発症との関係、②小児の肺炎球菌ワクチンの接種歴と髄膜炎・肺炎の発症との関係、③水痘ワクチンの接種歴と水痘・帯状疱疹の発症との関係、④高齢者の肺炎球菌ワクチンの接種歴と肺炎の発症との関係、について分析を行った。

・ 上記①—④について、投与時反応データの解析、安全性情報の収集・分析も行った

・ 小児の髄膜炎・敗血症等、予防接種歴が重要な要因となりうる疾患の疫学研究を行った

(iv) 大規模データベースを用いたワクチンの有効性・安全性を評価するための統計手法の開発

・ リアルワールドデータを用いて介入効果を推定する際の統計的な課題を明らかにした。

・ 「交絡」と「欠測」の問題に対処する様々な手法の利点・欠点を整理し、最適な手法を検討した。

【今後の展望】

令和5年度で本プロジェクトは終了である。

【令和5年度活動実績】

上記テーマについて複数の疫学的解析を行った（詳細は下記英語論文参照）。

<論文・著書>

■ 和文論文

■ 英文論文

1. Nobuaki Michihata, Sachiko Ono, Hayato Yamana, Kohei Uemura, Taisuke Jo, Hideo Yasunaga. Family Structure Associated with Measles-Rubella and Varicella Vaccination in Children. *Annals of Clinical Epidemiology*. 2024 Feb in press.
2. Hashimoto Y, Iwagami M, Yamana H, Ono S, Takeuchi Y, Michihata N, Uemura K, Aihara M, Yasunaga H. Ocular Adverse Events After Influenza Vaccination in Older Adults: Self-Controlled Case Series Using a Large Database in Japan. *Ophthalmic Epidemiol*. 2023 Dec 12:1-6. Epub ahead of print.
3. Hayato Yamana, Sachiko Ono, Nobuaki Michihata, Kohei Uemura, Taisuke Jo, Hideo Yasunaga. Effect of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on the incidence of hospitalisation with pneumonia in adults aged ≥ 65 years: retrospective cohort study using a

- population-based database in Japan. *Clinical microbiology and infection*. 2023 Jul;29(7):904-910.
4. Kohei Uemura, Takumi Kanata, Sachiko Ono, Nobuaki Michihata, Hideo Yasunaga. The disease severity of COVID-19 caused by Omicron variants: A brief review. *Annals of Clinical Epidemiology* 5(2) 31-36.
 5. Uemura K, Ono S, Michihata N, Yamana H, Yasunaga H. Duration of influenza vaccine effectiveness in the elderly in Japan: A retrospective cohort study using large-scale population-based registry data. *Vaccine*. 2023 in press.
 6. Hashimoto Y, Yamana H, Iwagami M, Ono S, Takeuchi Y, Michihata N, Uemura K, Yasunaga H, Aihara M, Kaburaki T. Ocular Adverse Events after Coronavirus Disease 2019 mRNA Vaccination: Matched Cohort and Self-Controlled Case Series Studies Using a Large Database. *Ophthalmology*. 2023 Mar 1;130(3):256-64.
 7. Aso S, Ono S, Michihata N, Uemura K, Yasunaga H. Effectiveness of vaccination on influenza-related critical illnesses in the elderly population. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2023 Feb 7.
 8. Ohbe H, Sasabuchi Y, Iwagami M, Ogura T, Ono S, Matsui H, Yasunaga H. Intensive care unit versus high-dependency care unit for COVID-19 patients with invasive mechanical ventilation. *Annals of the American Thoracic Society*. 2023 Jan;20(1):102-9.
 9. Takeuchi Y, Iwagami M, Ono S, Michihata N, Uemura K, Yasunaga H. A post-marketing safety assessment of COVID-19 mRNA vaccination for serious adverse outcomes using administrative claims data linked with vaccination registry in a city of Japan. *Vaccine*. 2022 Dec 12;40(52):7622-30.
 10. Ono S, Michihata N, Yamana H, Uemura K, Ono Y, Jo T, Yasunaga H. Comparative effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 booster dose after BNT162b2 primary vaccination against the Omicron variants: A retrospective cohort study using large-scale population-based registries in Japan. *Clinical Infectious Diseases*. 2023 Jan 1;76(1):18-24.

<学会・講演会発表>

■ 国内学会

1. 巻和佳奈, 麻生将太郎, 大野幸子, 道端申明, 上村鋼平, 康永秀生. 生後 24 か月時の定期予防接種状況と以降の入院との関連. 第 6 回日本臨床疫学会学術総会 2023 年 11 月 12 日
2. 麻生将太郎, 大野幸子, 上村鋼平, 道端申明, 康永秀生. COVID-19 発症前からの抗血小板薬と重症化および死亡との関連. 第 6 回日本臨床疫学会学術総会 2023 年 11 月 12 日
3. 大野幸子, 中島幹男, 山名隼人, 道端申明, 宇田和晃, 上村鋼平, 大野洋介, 渡邊秀明, 康永秀生. 高齢の軽症新型コロナウイルス感染症患者における入院中の重症化と有害事象の発生状況. 第 6 回日本臨床疫学会学術総会 2023 年 11 月 11 日
4. 道端申明. 新型コロナウイルスワクチンの交互接種の有効性. 第 26 回日本ワクチン学会学術集会 2022 年 11 月 27 日

5. 橋本 洋平, 山名 隼人, 岩上 将夫, 大野 幸子, 竹内 由則, 道端 伸明, 上村 鋼平, 康永 秀生, 相原 一, 蕪城 俊克. COVID-19 ワクチン接種後の 眼有害事象 マッチト・コホート研究 & 自己対照ケースシリーズ研究. 第 5 回日本臨床疫学会学術総会 2022 年 11 月 13 日
6. 麻生将太郎, 大野幸子, 道端伸明, 上村鋼平, 康永秀生. 高齢者におけるインフルエンザ ワクチンと重症化および死亡の関連. 第 5 回日本臨床疫学会学術総会 2022 年 11 月 13 日
7. 道端伸明, 大野幸子, 山名隼人, 上村鋼平, 城大祐, 康永秀生. 小児の麻疹風疹混合ワクチン・水痘ワクチンの非適時接種に関連する要因の検討. 第 5 回日本臨床疫学会学術総会 2022 年 11 月 13 日
8. 山名隼人, 大野幸子, 道端伸明, 上村鋼平, 城大祐, 康永秀生. 23 価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンの肺炎予防効果. 第 5 回日本臨床疫学会学術総会 2022 年 11 月 13 日
9. 大野幸子, 道端伸明, 山名隼人, 上村鋼平, 大野洋介, 城大祐, 康永秀生. オミクロン株 に対する BNT162b2 ブースターと mRNA-1273 ブースターの有効性の比較. 第 5 回日本臨床疫学会学術総会 2022 年 11 月 13 日

■ 国際学会

1. Hayato Yamana, Sachiko Ono, Nobuaki Michihata, Kohei Uemura, Hideo Yasunaga. Effect of revision of the recommended vaccination schedule for preventing vertical transmission of hepatitis B virus on vaccination and infection status of infants in Japan. 17th Vaccine Congress. Scotland 2023 年 9 月 25 日
2. Sachiko Ono, Mikio Nakajima, Hayato Yamana, Nobuaki Michihata, Kohei Uemura, Yosuke Ono, Hideo Yasunaga. Adherence to tetanus prophylaxis guidelines among trauma patients in Japan. 17th Vaccine Congress. Scotland 2023 年 9 月 26 日
3. Kohei Uemura, Sachiko Ono, Nobuaki Michihata, Hayato Yamana, Hideo Yasunaga. Duration of influenza vaccine effectiveness in the elderly in Japan: A retrospective cohort study using large-scale population-based registry data. 17th Vaccine Congress. Scotland 2023 年 9 月 26 日

<講演会・研究集会>

■ 社会活動