

二次利用データを用いた高齢者インフルエンザワクチン有効性評価のための
研究デザインに関する研究

研究分担者 三村 亘 国立健康危機管理研究機構 臨床研究センター
データサイエンス部 臨床疫学研究室
石黒智恵子 国立健康危機管理研究機構 臨床研究センター
データサイエンス部 臨床疫学研究室
研究協力者 近持卓 国立健康危機管理研究機構 臨床研究センター
データサイエンス部 臨床疫学研究室

研究要旨:

(研究目的・方法)

我が国では匿名医療保険等関連情報データベース（NDB）と各自治体が保有する予防接種台帳情報との連結解析のための基盤整備が進められている。NDB を用いたワクチンの有効性評価の実施が期待される一方で、NDB を用いて定義可能な研究対象集団はレセプト情報に基づくため実際のワクチンの接種対象集団と必ずしも一致しない。本研究は、4 自治体の VENUS データ（医療/介護レセプト・予防接種台帳・住民基本台帳連結データ）を用い、高齢者インフルエンザワクチン有効性評価における研究対象集団の定義の違いが有効性の結果に与える影響を検討することを目的とした。2022/10/01～2023/03/31 の 65 歳以上の住民を対象に、VENUS データおよび VENUS データによって NDB を模倣した 2 種類のデータ（NDB 模倣データ 1：過去レセプト利用歴あり、NDB 模倣データ 2：NDB 模倣データ 1+レセプト死亡情報利用）を定義し、各データの適格基準・除外基準に基づいた 3 つのコホートを構築した。アウトカムはインフルエンザ、インフルエンザ関連入院、全死亡とし、ICD-10 コードおよび抗インフルエンザ薬処方で定義した。ワクチン接種状態を時間依存性共変量とした Cox 比例ハザードモデルにより、未接種対接種後 0-13 日および接種後 14 日以降のハザード比を推定した。

(研究結果・考察)

VENUS データ 4 自治体で 1,737,042 人のうち各コホートは 150,496 人（VENUS）、145,219 人（NDB 模倣データ 1）、148,338 人（NDB 模倣データ 2）を含んだ。基礎疾患分布や要介護認定、前シーズンワクチン接種率に有意な差は認められなかった。インフルエンザのハザード比は接種後 14 日以降 0.70-0.73 とデータ間で大きな差は見られなかった。全死亡のハザード比は接種後 14 日以降で 0.48-0.55 とデータ間で大きな差は見られないものの、死亡のイベント発生数は NDB 模倣データ 2 で低く、レセプトベースの死亡定義では死亡捕捉が不完全である可能性が示唆された。以上より、高齢者インフルエンザワクチン有効性評価において、高齢者集団では研究対象集団定義の違いが推定値へ与える影響は限定的であるが、死亡については死亡情報と連結した解析が求められる。今後は他年齢層や異なるデザインでの検証が必要である。

A. 研究目的

近年、諸外国において診療報酬明細（レセプト）データや電子カルテデータ等の2次利用データを用いたワクチンの有効性評価を行った論文が多く実施されるようになってきた。本邦でもレセプトデータやDPCデータを用いた疫学研究が数多く実施されてきたものの、予防接種データを用いてワクチンの有効性を行った研究は限られている。

VENUS (Vaccine Effectiveness, Networking, and Universal Safety) Study では医療・介護レセプトデータ、予防接種台帳データ、及び、住民基本台帳データとの突合を日本国内でいち早く実施しており、ワクチンの有効性・安全性・接種実態等の研究を報告している。このような複数のデータを突合し、研究へ利用する動きは我が国でも進められており、匿名医療保険等関連情報データベース（NDB）と各自治体が保有する予防接種台帳情報との連結によって医療情報と予防接種情報を用いた解析基盤の整備が進められつつある。

特定の疾病を対象とした疫学研究では疾病への罹患と治療とが紐づくことが多いため、レセプトデータに基づいて研究対象集団が決定される。一方で予防接種は健康な人にも接種する特徴を持つことから、予防接種対象となる集団を有効性評価の標的集団とした場合においては、レセプトに基づく研究対象集団が標的集団とどの程度一致する可能性があるのかを検討することが重要である。しかしながら、これらの研究対象集団の定義が結果に与える影響は十分に評価されていない。したがって、本研究では今後利用が進むと考えられるNDB・予防接種台帳連結データとVENUSデータの特徴に基づいて、研究対象集団の定義が有効性の結果の推定値に与える影響の評価を行うことを目的とした。

B. 研究方法

VENUSに参加している4自治体のデータを用い、研究デザインはコホートデザイン、評価対象のワクチンは高齢者に対するインフルエンザワクチンとした。評価対象の期間は2022/2023 シーズン（2022/10/01-2023/03/31）とした。

VENUS 及び NDB の利用可能と想定されるデータから、その特徴づけを行うとともにデータの利用制約に基づいて VENUS データ、NDB 模倣データ 1、NDB 模倣データ 2 を定義した（表 1）。データの違いは主に住民基本台帳の有無によって説明される。VENUS データは各自治体の住民基本台帳に基づくデータを利用可能であるため、特定の時点の住民に基づく対象集団の定義が可能である。一方で、NDB ではレセプトデータに基づくため、医療機関受診者に基づく対象集団の定義となる。したがって VENUS データは医療機関を受診していない人も含んだ集団、NDB データは医療機関の受診歴がある集団を研究対象としていると考えられる。本研究ではこれらの研究対象集団を反映するために、適格基準を設定した。NDB は個人の自治体間の異動及び保険者の変更の影響を受けない可能性が高い一方で、VENUS では自治体間を異動や保険者が国保から社保等へ変更となってしまうと追跡できなくなってしまう。本来 NDB において利用できないデータではあるが、本研究では異動等の影響の条件を揃えるために、NDB 模倣データ 1 では KDB 台帳や住民基本台帳を用いて適格基準を定義した。NDB 模倣データ 2 は NDB 模倣データ 1 と異なり、国保データベース（KDB）台帳を利用せず、また、死亡をレセプト情報から判定を行った。

適格基準を満たした研究対象者は追跡開始日（2022/10/01）からその時点のワクチンの接種状

分担研究報告書

態を問わず組み入れることとした。追跡期間の 評価シーズンの終了 (2023/3/31)のうち、最も
 終了はアウトカムの発生、死亡、研究対象とす 早い時点とした。
 る自治体からの異動、2 回目のワクチン接種、

表 1 VENUS, NDB 模倣データ 1・2 の適格基準

	VENUS データ	NDB 模倣データ 1	NDB 模倣データ 2
データの意義	レセプトに基づかない研究対象集団 (医療機関の受診歴がない人も含んだ集団)	レセプトに基づく研究対象集団 (医療機関の受診歴がある集団)	レセプトに基づく研究対象集団 (医療機関の受診歴がある集団・死亡者が含まれる可能性あり)
組み入れ日	2022/10/1	2022/10/1	2022/10/1
組入基準	1. CED 時点で 65 歳以上又は対象年の 10/1 から 12/31 までに 65 歳になる者 2. KDB 台帳より CED 時点において加入者である者 3. KDB 台帳より過去 1 年間の国保又は後期高齢者医療制度の継続加入者である者 4. なし	1. CED 時点で 65 歳以上又は対象年の 10/1 から 12/31 までに 65 歳になる者 2. KDB 台帳より CED 時点において加入者である者 3. なし 4. CED から過去 1 年間及び過去 1 年以上前に 1 回以上にレセプトが発生した者	1. CED 時点で 65 歳以上又は対象年の 10/1 から 12/31 までに 65 歳になる者 2. なし 3. なし 4. CED から過去 1 年間及び過去 1 年以上前に 1 回以上にレセプトが発生した者
除外基準	1. CED 前のワクチン接種 2022/4/1-2022/9/30 2. 住民基本台帳より CED 以前に死亡した者 3. なし 4. 住民基本台帳より CED 以前に異動した者	1. CED 前のワクチン接種 2022/4/1-2022/9/30 2. 住民基本台帳より CED 以前に死亡した者 3. なし 4. 住民基本台帳より CED 以前に異動した者	1. CED 前のワクチン接種 2022/4/1-2022/9/30 2. なし 3. レセプトより CED 以前に死亡した者 4. 住民基本台帳より CED 以前に異動した者

VENUS, Vaccine Effectiveness, Networking, and Universal Safety; NDB, 匿名医療保険等関連情報データベース

ス; CED, 組み入れ日; KDB, 国保データベース台帳

アウトカムは、インフルエンザ、インフルエンザ関連入院、全死亡とし、ICD-10 コード (J101、J110、J111、J118) 及び抗インフルエンザ薬 (オセルタミビル、ザナミビル、バロキサビル、ペラミビル、ラニナミビル) によって定義した。インフルエンザ関連入院は抗インフルエンザ薬処方日から 28 日以内の入院または入院中の抗インフルエンザ薬またはステロイドパルスとした。死亡については、VENUS データおよび NDB 模倣データ 1 では住民基本台帳より、NDB 模倣データ 2 ではレセプトデータに基づく死亡によって判定を行った。

各データのベースライン時点の研究対象者の背景を記述統計によって示した。共変量は年齢、性別、基礎疾患 (心疾患、脳血管疾患、認知症、慢性肺疾患、リウマチ性疾患、糖尿病、肝疾患、腎疾患、がん)、要支援・要介護認定、前シーズンのインフルエンザワクチン接種、前シーズンのインフルエンザ既往、過去 1 年間の外来受診日数、過去半年間の入院歴、自治体とした。また、各イベント発生数及びその発生割合、発生率 (/100,000 人日) を算出した。

ワクチン有効性はワクチン接種状態を時間依存性共変量として用いた Cox 比例ハザードモデルによって評価を行った。昨シーズンのインフルエンザ既往を除く共変量によって調整を行い、未接種に対して、接種後 0-13 日及び接種後 14 日以降の有効性を推定した。

本研究は、人を対象とする生命科学・医学研究に関する倫理指針に従い、研究の実施に際して九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会にて審査を受け承認された (No. 22114-05)。

C. 研究結果

VENUS 4 自治体の 1,737,042 人より、各データ (VENUS、NDB 模倣データ 1、NDB 模倣データ 2) の研究対象者数はそれぞれ 150,496 人、145,219 人、148,338 人であった。研究対象者の背景は表 2 に示した。各データ間で背景に大きな違いはなかったものの、基礎疾患や要介護認定者、昨シーズンのワクチン接種者の割合は NDB 模倣データにおいて高い傾向が確認された。

インフルエンザ、インフルエンザ関連入院、全死亡の発生数イベント発生数及びその発生割合、発生率 (/100,000 人日) を表 3 に示した。新型コロナウイルス感染症の影響によってインフルエンザ患者の数は依然として減少傾向にあり、ワクチン接種後 0-13 日のインフルエンザ関連入院は見られなかった。いずれのデータにおいても、イベント発生割合と発生率は同程度であった。

イベントの発生頻度が少なかったインフルエンザ関連入院を除くインフルエンザと全死亡に対する有効性の結果を表 3 に示した。接種後 14 日以降のインフルエンザにおける VENUS データ、NDB 模倣データ 1・2 のハザード比 (95% CI) はそれぞれ 0.711 (0.543-0.931)、0.702 (0.538-0.918)、0.734 (0.563-0.956) であった。死亡ではそれぞれ 0.482 (0.444-0.523)、0.485 (0.446-0.528)、0.547 (0.499-0.599) であった。

厚生労働科学研究費厚生労働行政推進調査事業費補助金
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)
分担研究報告書

表 2 研究対象者の背景

	VENUS データ n = 150,496	NDB 模倣データ 1 n = 145,219	NDB 模倣データ 2 n = 148,338
年齢, 平均 (SD)	78.2 (7.5)	78.3 (7.4)	78.3 (7.4)
性別, 男性 (%)	61,323 (40.7)	58,599 (40.4)	59,956 (40.4)
基礎疾患			
心疾患 (%)	32,749 (21.8)	33,245 (22.9)	34,104 (23.0)
脳血管疾患 (%)	32,136 (21.4)	32,797 (22.6)	33,643 (22.7)
認知症 (%)	14,865 (9.9)	14,912 (10.3)	15,528 (10.5)
慢性肺疾患 (%)	30,708 (20.4)	31,396 (21.6)	32,229 (21.7)
リウマチ性疾患 (%)	6360 (4.2)	6481 (4.5)	6603 (4.5)
肝疾患 (%)	29,463 (19.6)	30,217 (20.8)	30,859 (20.8)
糖尿病 (%)	54,921 (36.5)	56,283 (38.8)	57,491 (38.8)
腎疾患 (%)	9616 (6.4)	9859 (6.8)	10,236 (6.9)
がん (%)	21,938 (14.6)	22,449 (15.5)	23,039 (15.5)
要支援・要介護認定			
なし (%)	130,455 (86.7)	125,288 (86.3)	127,886 (86.2)
要支援 1 (%)	2739 (1.8)	2729 (1.9)	2784 (1.9)
要支援 2 (%)	2629 (1.7)	2622 (1.8)	2714 (1.8)
要介護 1 (%)	5638 (3.7)	5593 (3.9)	5694 (3.8)
要介護 2 (%)	3567 (2.4)	3542 (2.4)	3650 (2.5)
要介護 3 (%)	2397 (1.6)	2384 (1.6)	2445 (1.6)
要介護 4 (%)	2008 (1.3)	1997 (1.4)	2059 (1.4)
要介護 5 (%)	1063 (0.7)	1064 (0.7)	1106 (0.7)
昨シーズンのインフルエンザワクチン接種 (%)	81,737 (54.3)	82,153 (56.6)	83,731 (56.4)
昨シーズンのインフルエンザ既往 (%)	12 (0.0)	13 (0.0)	13 (0.0)
過去 1 年間の外来受診日数 [Q1, Q3]	17.0 [9.0, 28.0]	18.0 [11.0, 29.0]	18.0 [11.0, 29.0]
過去半年間の入院歴	15,623 (18.8%)	15,867 (19.0%)	16,264 (19.1%)
自治体			
A (%)	13,770 (9.1)	13,256 (9.1)	14,198 (9.6)
B (%)	110,644 (73.5)	105,839 (72.9)	106,842 (72.0)
C (%)	19,168 (12.7)	19,239 (13.2)	19,990 (13.5)
D (%)	6914 (4.6)	6885 (4.7)	7308 (4.9)

VENUS, Vaccine Effectiveness, Networking, and Universal Safety; NDB, 匿名医療保険等関連情報データベース

分担研究報告書

D. 考察

本分担研究では NDB データを用いた高齢者インフルエンザワクチン有効性評価研究を想定し、VENUS データから NDB データを模倣することで研究対象集団の違いが効果の推定値にもたらす影響を評価した。インフルエンザをアウトカムとした場合にはいずれのデータでもイベント発生数、発生率に大きな差は見られなかった。同様に接種後 14 日以降ハザード比は 0.7 程度であり大きな差は見られなかった。全死亡のイベント発生数及び発生率は、VENUS、NDB 模倣データ 1 と NDB 模倣データ 2 では差が見られ、NDB 模倣データ 2 において低くなる傾向が見られた。

インフルエンザワクチンの有効性評価の結果に大きな差が見られなかったのは、研究対象者が 65 歳以上の高齢者であることが要因であると考えられた。NDB 模倣データでは、適格基準に過去のレセプト発生という定義を用いており、本定義により過去に医療機関の受診歴がある者のみが含まれることとなる。研究対象自治体の多くの高齢者は過去 1 年間に 1 回以上の受診歴があるため、研究対象者数には大きな影響を与えなかったと考えられる。加えて、各共変量の分布にも大きな差はなかったことが、有効性の推定値の各データ間の差に影響していると考えられる。しかしながら、異なる研究デザイン、研究対象集団（小児や 65 歳未満の成人）、ワクチンで研究を実施する際には本研究と同様の結果が得られるかは不明であり、観察期間の長さも結果に影響を与えと考えられる。

NDB データを用いて研究を行う際にはどのような標的集団に対して効果の推定を行いたいか、そして研究対象集団はどのような集団になりえるのかを意識した研究の実施が望ましいと考えられる。

全死亡では NDB 模倣データ 2 とそれ以外で

差が見られたが、これはレセプトによる定義と住民基本台帳による定義の差によると考えられる。レセプト情報に基づく死亡定義ではすべての死亡をとらえることができず、結果に差が見られたと考えられる。現在、NDB を使った研究では、死亡情報の提供も開始されており、レセプトデータと連結した解析を行うことが望ましくと考えられる。

本研究の限界が 2 点あげられる。1 点目は NDB 模倣が NDB データを完全に模倣できていないことがあげられる。NDB は個人の自治体間の異動及び保険者の変更の影響を受けない可能性が高い一方で、VENUS では自治体間を異動や保険者が国保から社保等へ変更となってしまうと追跡できなくなってしまう。本研究では異動等の影響の条件を揃えるために、NDB 模倣データ 1 では KDB 台帳や住民基本台帳を用いて適格基準を定義したものの、NDB を用いて解析を行う際には利用し得ない情報を用いており、NDB を完全に模倣したデータでの解析は実施できていない。2 点目は未測定 of 交絡及び時間依存性交絡の影響を調整できていない。基礎疾患や過去の受診日数等の共変量を考慮しているものの、健康状態や受療行動の調整が十分に実施できていない可能性がある。特に全死亡の接種後 0-13 日の HR が約 0.3 と非常に小さな値を示していることより、各時点の健康状態等が効果の推定に影響を与えていると考えられる。

E. 結論

本分担研究では、VENUS データより NDB データを模倣することにより、研究対象集団の違いがワクチンの有効性評価に与える影響の検討を実施した。高齢者インフルエンザワクチンを対象とした本コホートデザインでは適格基準の違いがインフルエンザの有効性評価の結果に

分担研究報告書

与える影響は小さいことが示唆された。将来的な NDB 及び予防接種データベース活用したワクチンの有効性評価研究の実施を見据え、他の集団やデザインでの検討が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

特になし

H. 知的財産権の出願

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

表3 各アウトカムのイベント発生率・割合

	人	人日	イベント 発生数	発生割合 (%)	発生率 (/十万人日)
インフルエンザ					
ワクチン未接種					
VENUS	150,496	15,044,608	141	0.0937	0.937
NDB 模倣データ 1	145,219	14,102,102	135	0.0930	0.957
NDB 模倣データ 2	148,338	14,565,813	135	0.0910	0.927
ワクチン接種後 0-13 日					
VENUS	84,533	1,267,383	2	0.00237	0.158
NDB 模倣データ 1	84,472	1,266,469	2	0.00237	0.158
NDB 模倣データ 2	85,507	1,282,075	2	0.00234	0.156
ワクチン接種後 14 日以降					
VENUS	84,435	10,977,703	161	0.191	1.47
NDB 模倣データ 1	84,373	10,975,257	163	0.193	1.49
NDB 模倣データ 2	85,425	11,123,765	164	0.192	1.47
インフルエンザ関連入院					
ワクチン未接種					
VENUS	150,496	15,047,362	27	0.0179	0.179
NDB 模倣データ 1	145,219	14,104,724	25	0.0169	0.177
NDB 模倣データ 2	148,338	14,568,435	25	0.0169	0.171
ワクチン接種後 0-13 日					
VENUS	84,532	1,267,377	0	0	0
NDB 模倣データ 1	84,471	1,266,463	0	0	0
NDB 模倣データ 2	85,506	1,282,069	0	0	0
ワクチン接種後 14 日以降					
VENUS	84,436	10,980,721	30	0.0356	0.273
NDB 模倣データ 1	84,374	10,978,325	30	0.0356	0.273
NDB 模倣データ 2	85,426	11,126,895	31	0.0363	0.279
全死亡					
ワクチン未接種					
VENUS	150,496	15,052,422	2497	1.66	16.6
NDB 模倣データ 1	145,219	14,109,611	2358	1.62	16.7
NDB 模倣データ 2	148,338	14,573,310	1934	1.30	13.3
ワクチン接種後 0-13 日					
VENUS	84,533	1,267,392	68	0.0804	5.37
NDB 模倣データ 1	84,472	1,266,478	67	0.0793	5.29
NDB 模倣データ 2	85,507	1,282,084	50	0.0565	3.90
ワクチン接種後 14 日以降					
VENUS	84,437	10,986,544	1204	1.43	11.0
NDB 模倣データ 1	84,375	10,984,178	1165	1.38	10.6

厚生労働科学研究費厚生労働行政推進調査事業費補助金
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)

分担研究報告書

NDB 模倣データ 2	85,427	11,132,718	961	1.12	8.63
-------------	--------	------------	-----	------	------

表4 インフルエンザ、全死亡アウトカムの有効性評価

	VENUS データ HR (95% CI)	NDB 模倣データ 1 HR (95% CI)	NDB 模倣データ 2 HR (95% CI)
インフルエンザ			
接種後 0-13 日	0.765 (0.200-2.925)	0.744 (0.194-2.847)	0.766 (0.200-2.928)
接種後 14 日以降	0.711 (0.543-0.931)	0.702 (0.538-0.918)	0.734 (0.563-0.956)
全死亡			
接種後 0-13 日	0.310 (0.242-0.397)	0.315 (0.246-0.405)	0.299 (0.225-0.399)
接種後 14 日以降	0.482 (0.444-0.523)	0.485 (0.446-0.528)	0.547 (0.499-0.599)

HR, ハザード比; CI, 信頼区間