

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

川口市の高齢者における季節性インフルエンザワクチンの有効性の推定に関する、
レセプトデータと予防接種台帳とを紐づけた population-based cohort study

研究協力者	笠松 亜由	国立感染症研究所	感染症疫学センター
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	坂本 博文	川口市	保健部国民健康保険課
研究協力者	菊地 薫	川口市	保健部国民健康保険課
研究協力者	清信 大樹	合同会社 Calux	
研究協力者	福住 宗久	国立感染症研究所	実地疫学研究センター
研究協力者	柴村 美帆	国立感染症研究所	感染症疫学センター
研究協力者	奥山 舞	国立感染症研究所	感染症疫学センター
研究協力者	土橋 西紀	国立感染症研究所	実地疫学研究センター
研究協力者	砂川 富正	国立感染症研究所	実地疫学研究センター
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、実地疫学研究センター

研究要旨

川口市では、パイロット的に予防接種台帳と診療報酬明細書情報を紐付ける体制が構築された。このデータを用いて北欧で実装されている方法に基づき、高齢者における季節性インフルエンザワクチン（SIV）の有効性を推定し、本邦におけるビッグデータを用いた有効性推定の利点と課題を抽出することを目的とした。

2017年10月1日に川口市に居住する65歳以上の国民健康保険及び後期高齢者医療制度加入者を対象とし、川口市健康管理システムの各種情報を紐づけた。Cox 比例ハザードモデルを用いて流行期（2017/11/13-2018/4/10）におけるインフルエンザの診断（ICD10: J101,110,111）に対する有効性を推定した。SIV 接種を時間依存性曝露変数とし、説明変数は性別、年齢、居住地区人口、課税区分、併存疾患有無、前シーズン SIV 接種歴・インフルエンザ診断歴、要介護認定、施設入所有無、世帯人数とした。残存交絡やバイアスの存在を評価するため、非流行期（2017/6/1-9/30）における事故や外傷（S00-69）、急性呼吸器感染（J00-06,J12-18,J20-22,J44）の診断及びそれらに伴う入院をアウトカムとして、SIV 接種のオッズ比を多変量ロジスティック回帰分析で推定した。最後にインフルエンザに伴う入院に対する有効性も推定した。

対象集団は110892名（同市高齢者人口の82%）で、SIV 接種率は39.7%であった。SIV 有効性は2.9（95%CI: -6.2-11.2）%と推定された。非流行期の解析では、事故や外傷、急性呼吸器感染の診断に対する SIV 接種のオッズ比はそれぞれ1.2（1.1-1.2）、1.3（1.3-1.4）と有意に上昇したが、これらに伴う入院に限定した場合は0.8（0.6-1.0）、0.9（0.8-1.1）となり有意差が消失した。入院を伴うインフルエンザに対する有効性は-9.1（-49.0-20.1）%であった。

本研究の利点として、研究のための追加の情報収集が不要な点、複数のデータセットの紐付けにより幅広い因子での調整が可能な点が挙げられた。一方、2017/18シーズンの有効性は示されず、非流行期の解析結果から、リアルワールドデータのため受診行動や検査方針を制御できず、軽症アウトカムに対する有効性を過小評価した可能性が考えられた。

A. 研究目的

季節性インフルエンザワクチン（SIV）接種は、

インフルエンザを予防する上で重要な対策である。
しかし、ワクチン株と流行株の抗原不一致、ワクチ

ン接種者の免疫状態、接種時期～流行時期の間隔の違いなどの影響で、シーズン毎に有効性は変動する。そのため、欧米諸国では、公衆衛生的な対策や臨床の現場におけるプラクティス及びその後のワクチン株の選定に役立てるために、シーズン毎に SIV 有効性が推定され、公表されている。例えばスウェーデンのストックホルム郡やフィンランドでは、ICD-10コードを用いて near real time に SIV 有効性が推定されている。しかし日本では、国や地方自治体において、定期的な SIV 有効性の推定と公表は行われておらず、公衆衛生や臨床の現場対応に資する迅速な情報提供が十分に実施されているとは言えないことが課題の一つである。

川口市では、厚生労働省が自治体に対して発出された事業実施要綱に基づいて実施する「予防接種の有効性・安全性の効果測定に関するデータ収集等事業」が2019年より開始され、予防接種台帳と国民健康保険（国保）及び後期高齢者医療制度（後期）における診療報酬明細書データ（レセプトデータ）とを紐付ける試みがなされている。

本研究は、この川口市のビッグデータを用いて SIV 有効性を推定することで、川口市の迅速な公衆衛生対策に資すること、及び、本邦における population-based cohort study による迅速な SIV 有効性推定の手法を確立するための検討を行うと

もに、本手法を運用していく上での課題を抽出することを目的とした。

B. 研究方法

主に北欧で実装されている方法（Leval A, et al. Euro Surveill. 2016 Oct 27;21(43):30381, Baum U, et al. Scand J Public Health. 2020 May;48(3):316-322）に基づくこととした。

- 研究デザイン：population-based retrospective cohort study.
- 対象集団：川口市における2017年10月1日現在の65歳以上の国保加入者及び後期加入者
- 研究期間：2017/18シーズン。流行期：2017年11月13日 -2018年4月10日、非流行期：2017年6月1日 -9月30日、と定義した。
- 情報収集と解析の流れ：個人識別番号を用いて、定期接種の予防接種情報と国民健康保険及び後期高齢者医療制度におけるレセプトデータ等を紐づけた。これによって匿名化されたデータが感染研に提供され、解析結果が川口市へ還元された。
- 収集した情報：
 - ・ 川口市の健康管理システム「健康かるて」における表1の情報

表1. 川口市の健康管理システム「健康かるて」から収集した情報

住基データ [↵]	ID、生年月日、性別、居住地区コード、死亡コード、異動日 [↵]
資格情報（国保・後期） [↵]	資格取得日、資格喪失日、世帯ID [↵]
レセプトデータ [↵]	国際疾病分類第10版（ICD-10）（2013年版）、診療開始日 [↵]
介護資格情報 [↵]	要介護度、認定有効期間 [↵]
予防接種台帳 [↵]	ID、生年月日、性別、予防接種の種類、接種日 [↵]
住民税課税所得情報 [↵]	課税区分（世帯主） [↵]
障害福祉サービス等報酬情報 [↵]	サービスコード [↵]

- ・ 感染症発生動向調査 インフルエンザ定点の報告数
- ・ 埼玉県衛生研究所 感染症情報センター インフルエンザウイルス検出情報 (<https://www.pref.saitama.lg.jp/b0714/surveillance/srv-flu.html#flu-kennshutu>)
- 定義：
 - ・ インフルエンザ（medically attended influenza）の診断：流行期に次のいずれかの ICD-10 コード（J09 インフルエンザ（H1N1）2009・インフルエンザ（H5N1）、J101 インフルエンザ A 型・B 型、J110 インフルエンザ肺炎、J111 インフルエンザ）が最初につけられること。診断日は ICD-10 コードの診療開始日

- ・ インフルエンザに伴う入院：入院レセプトにおいて、流行期に前述のインフルエンザの ICD-10 コードが最初につけられること
- ・ SIV 接種者：接種後 15 日目以降の者。接種 1-14 日目の者は解析から除外
- ・ 併存疾患：過去 1 年以内に登録された次のいずれかの ICD-10 コード（C00-D48 腫瘍、E10-14 糖尿病、I00-I99 循環器系、J40-J99 非急性呼吸器系疾患）の有無
- ・ 高齢者施設入所（R5 年度追加）：2017 年 10 月に以下のサービス種別コードの請求があること 32（認知症対応型共同生活介護）、33（特定施設入居者生活介護）、35（介護予防特定施設入居者生活介護）、36（地域密着型特定施設入居者生活介護）、37（介護予防認知症対応型共同生活介護）、51（介護福祉施設サービス）、53（介護療養施設サービス）、54（地域密着型介護福祉施設入所者生活介護）、55（介護医療院サービス）

➤ 統計解析

- ・ 感染症発生動向調査およびレセプトによるインフルエンザ症例数、インフルエンザウイルス検出情報の推移を記述した。また、対象集団の背景を記述した。
- ・ 流行期の解析：対象集団全員を流行期の開始からウイルスへの曝露があるものとみなし、ワクチン接種群 v.s. 非接種群におけるインフルエンザ診断の incidence の hazard rate ratio (HRR) と 95% 信頼区間を cox 比例ハザードモデルで推定した。曝露は時間依存性のワクチン接種とし、同じ者でも接種前は非接種群、接種後は接種群として person-time に寄与することとした。追跡期間終了は、インフルエンザの診断又は国保・後期資格喪失（転出・死亡等）又は流行期の終了とした。調整変数は、性別、年齢、居住地区人口、課税区分、併存疾患有無、前シーズン SIV 接種歴・インフルエンザ診断歴、要介護認定、施設入所所有無、世帯人数とした（R5 年度調整変数追加）。 $VE = (1 - HRR) \times 100\%$ の式により VE を算出した。累積 Schoenfeld 残差を用いて比例ハザード性の検定（有意水準 0.05）を行い、時間との交互作用が疑われた因子で層別化した層別 cox 比例ハザードモデルを最終モデルとした。運用におい

ては、同様の方法で流行期の間に複数回 VE を推定することを想定したが、今回は流行期終了時点の VE を推定した。また、R5 年度は年齢群別、併存疾患有無別、施設入所所有無別の subgroup 解析も行った。更に、同様の解析方法により、インフルエンザに伴う入院に対する有効性も推定した。

- ・ 非流行期の解析（R5 年度追加）：残存交絡やバイアスの存在を評価するため、非流行期（2017 年 6 月 1 日 - 9 月 31 日）における急性呼吸器感染（J00-06, J12-18, J20-22, J44）、事故や外傷（S00-69）の診断及びそれらに伴う入院をアウトカムとして、ワクチン接種のオッズ比を多変量ロジスティック回帰分析で推定した。
- ・ 統計解析ソフトは SAS® Studio 3.8（SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.）を用いた。

（倫理面への配慮）

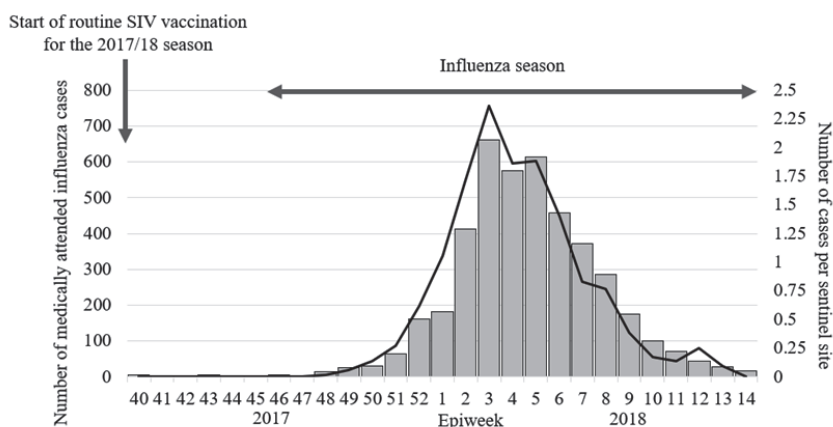
国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会において審議され、法令の定める基準の適用範囲に含まれる研究に該当するため、倫理審査非該当と判定された（受付番号 1342）。

C. 研究結果

＜季節性インフルエンザ流行状況＞

対象集団は 110892 名（川口市高齢者人口の 82%）で、SIV 接種率は 39.7% であった。対象集団におけるインフルエンザの診断を受けた症例数の推移は、市内定点サーベイランスでの高齢者の報告数推移と概ね同様の傾向であり、2018 年第 3 週（1 月中旬）にピークを認めた（図 1）。ワクチン接種は 10 月 1 日から開始され、累積ワクチン接種率は 2018 年第 1 週には 39% に達し、その後概ね横ばいとなった。埼玉県病原体サーベイランスの型・亜型別では、AH1 pdm09・AH3 だけでなく、流行の初めから B 型山形系統の割合も高く検出された。

図 1. 研究対象集団と感染症発生動向調査におけるインフルエンザ診断推移



<ベースライン特性>

ワクチン接種群は非接種群に比べて、より高齢で、

要介護認定あり、併存疾患ありの割合が高い傾向にあった (表 2)。

表 2. 研究対象集団の背景

Characteristics	Unvaccinated ^a (n=66889)		Vaccinated ^a (n=44003)		All participants (n=110892)	
Age in years, n (%)						
65-69	18,352	27.4	6,737	15.3	25,089	22.6
70-74	16,231	24.3	8,688	19.7	24,919	22.5
75-79	15,626	23.4	11,913	27.1	27,539	24.8
80-	16,680	24.9	16,665	37.9	33,345	30.1
Sex, n (%)						
Male	31,902	47.7	16,577	37.7	48,479	43.7
Female	34,987	52.3	27,426	62.3	62,413	56.3
Residential ward (population density: residents/ha), n (%); missing= 10 (<0.01%)						
A (186.4)	3,969	5.9	2,237	5.1	6,206	5.6
B (158.2)	6,461	9.7	4,216	9.6	10,677	9.6
C (127.3)	9,194	13.7	6,407	14.6	15,601	14.1
D (92.7)	7,377	11.0	4,108	9.3	11,485	10.4
E (59.1)	5,731	8.6	3,542	8.0	9,273	8.4
F (53.8)	6,815	10.2	5,231	11.9	12,046	10.9
G (123.3)	10,009	15.0	6,659	15.1	16,668	15.0
H (65.5)	4,512	6.7	2,606	5.9	7,118	6.4
I (74.7)	5,482	8.2	3,329	7.6	8,811	7.9
J (102.8)	7,329	11.0	5,668	12.9	12,997	11.7
Missing	10		0		10	
Previous season SIV administration, n (%)						
Yes	7,610	11.4	37,395	85.0	45,005	40.6
No	59,279	88.6	6,608	15.0	65,887	59.4
Previous season influenza diagnosis, n (%)						
Yes	1,368	2.0	1,729	3.9	3,097	2.8
No	65,521	98.0	42,274	96.1	107,795	97.2
Comorbidity, n (%)						
Yes	47,944	71.7	40,104	91.1	88,048	79.4
No	18,945	28.3	3,899	8.9	22,844	20.6

<流行期における有効性の推定>

比例ハザード性の評価では、年齢により比例ハザード性が成立していなかったため、年齢群（65-74歳、75-84歳、85-94歳、95歳以上）で層別化したcox比例ハザードモデルを最終モデルとした。これにより推定したSIV有効性は2.9 (95%CI: -6.2-11.2)%であった。年齢群別、基礎疾患有無別、高齢者施設入所無別のいずれの subgroup 集団においても、有意なSIV有効性は認められなかった。また、入院を伴うインフルエンザに対する有効性は-9.1 (-49.0-20.1)%であった。

<非流行期における解析>

非流行期の解析では、急性呼吸器感染、事故や外傷の診断に対するワクチン接種の調整オッズ比は、それぞれ1.2(1.1-1.2)、1.3(1.3-1.4)と有意に上昇したが、これらに伴う入院に限定した場合は0.8(0.6-1.0)、0.9(0.8-1.1)となり、有意差が消失した。

D. 考察

ストックホルムで実装されている方法に基づき、川口市の65歳以上の国保加入者・後期受給者において、レセプトデータとワクチン接種台帳とを紐づけることで、季節性インフルエンザワクチンのSIV有効性推定を行った。2017/18シーズンの高齢者におけるインフルエンザの診断に対する有意なSIVの予防効果は認められなかった。本R5年度は、R4年度の解析に加え、調整変数の追加、サブグループ解析を行ったが、いずれにおいても有意な予防効果は示されなかった。

2017/18シーズンに感染研で実施された抗原性解析結果では、A(H1N1)pdm09・B型山形系統はほぼワクチン株に抗原性が類似していた。一方でA(H3N2)については約半数の株が類似しており、かつ鶏卵馴化によるワクチン株の抗原性変化により流行株と抗原性が乖離する傾向が認められた（中村一哉 他. IASR Vol. 39 p184-189: 2018年11月号）。よって、本研究において有効性が認められなかったことは、ワクチン株と流行株の抗原性の乖離やB型がシーズン前半から比較的高い割合で認められていたという亜型の流行パターンの変化の影響があった可能性があった。

一方で非流行期における多変量解析では、接種群のほうが急性呼吸器感染症及び事故や外傷の診断を

受けやすかったことが示された。これらの診断は、季節性インフルエンザワクチン接種の影響を受けないと考えられることから、接種状況とインフルエンザの診断の関係を歪める未測定因子が、調整後も存在している可能性が示唆された。更に、受診行動に左右されにくい入院に限定すると、両群の診断の受けやすさの違いは認められなくなった。このことから、接種群の高齢・併存疾患あり・ADL低いという特徴を考慮すると、接種群の方が受診しやすい或いは診断を受けやすい傾向があり（医療機関との結びつきが強い、周囲の介護者による受診の促しがあるなど）、有効性の過小評価に繋がった可能性が考えられた。これらのことから、medically attended influenza という軽症のアウトカムに対する有効性推定は、日本におけるレセプトデータ（医療体制やデータセット）の特性上、受診行動の影響を大きく受ける可能性があり、適切な評価が困難となりうることを示唆された。なお、北欧諸国でのSIV推定に用いられるデータセットは、register dataであり、本邦のように診療報酬請求の目的で発生・収集されたデータとは異なることには留意が必要である。

一方で、インフルエンザに伴う入院に対する統計的有意な有効性も認められなかった。主に観察研究に基づくメタアナリシス（Cochrane Database Syst Rev 2018;2:CD004876）では、高齢者において、重篤な転帰に対するインフルエンザワクチンの予防効果は示されておらず、既報に大きく矛盾しないと考えられる。しかし、本研究が有効性を過小評価しているとするならば、今回合併症や続発症での入院を含むインフルエンザ『に伴う』入院をアウトカムとしており、インフルエンザ『による』入院に対する有効性を評価していなかったことが一因となった可能性がある。すなわち、SIVのインフルエンザウイルスに関する予防効果を特異的に評価できなかったことが、過小評価に繋がった可能性が考えられた。

E. 結論

2017/18シーズンの川口市の高齢者におけるインフルエンザの診断に対するインフルエンザワクチンの有効性は示されなかった。非流行期の解析結果から、受診行動や検査方針を制御できず、軽症アウトカムに対する有効性を過小評価している可能性が考えられた。従って、今後は複数シーズンにおける評価や、北欧とは異なる方法による評価が検討される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表

なし（2024年国際学術誌投稿予定）

2. 学会発表

第34回日本疫学会学術総会、滋賀大津、2024年

1月31日 - 2月2日

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