

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 real-time な推定に  
関する、レセプトデータと予防接種台帳を紐づけた register based cohort study

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	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	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	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	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	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	

#### 研究要旨

本研究では、この川口市のビックデータを用いて、2017/18シーズンの川口市の65歳以上の高齢者における有効性を retrospective cohort study によって real time に推定するとともに、本邦におけるビックデータを活用した有効性推定の課題を抽出した。対象集団は川口市における2017年10月1日現在の65歳以上の国保加入者及び後期受給者65歳以上の高齢者110,628名（男48,323、女62,305、平均年齢76.7）であった。個人識別符号を用いて、川口市が保有する予防接種情報とレセプトデータ等の紐づけを行った。アウトカムはレセプトデータにおけるインフルエンザの診断（ICD-10：J09-111）とし、cox 比例ハザードモデルで hazard rate ratio (HRR) と95%信頼区間を推定し、 $VE = (1 - HRR) \times 100\%$  の式により VE を算出した。調整変数は、性別、年齢、居住地区、課税区分、併存疾患の有無、前シーズンのインフルエンザワクチン接種歴、肺炎球菌ワクチン接種歴、要介護度とした。

対象集団における累積ワクチン接種率は2018年第1週に39%に達し、その後概ね横ばいとなった。調整後の VE は5% (95%CI: -3% to 13%) と推定された。

本検討を通して、real-time にワクチンの累積接種率のモニタリング及び有効性の推定を行うことは、シーズン中の速報としての情報還元、ワクチン接種・感染対策の勧奨、医療機関への情報提供等に繋がり、有用な可能性が示唆された。また、ビックデータを活用した研究の利点として、母集団の大部分が研究対象集団に含まれるため selection bias が少ないこと、register based のため自動的に入力されたデータの取得が可能であること、複数のデータベースとリンクすることで幅広い因子の調整が可能であったことが挙げられた。一方で、リアルワールドのデータを用いているため受診行動や検査方針を制御できないこと、検査による確定診断をアウトカムとしていないことなどから、アウトカムの誤分類がありうると考えられた。今後、残存交絡の影響を評価するとともに、その影響を最小限にする体制の整備や解析上の工夫が課題と考えられた。

## A. 研究目的

毎年季節性インフルエンザワクチンを接種することは、疾病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 (vaccine effectiveness: VE) は変動しうる。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、季節性インフルエンザワクチンのシーズン毎の VE が公表されている。多くの国では test negative design を用いて mid-season VE や end of season VE が解析されている。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、診療報酬明細書データ (レセプトデータ) を用いて real time に in-season VE が算出されている。この方法は Leval や Baum らにより報告されている (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.)。しかし日本では、国や地方自治体において、定期的な VE 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 VE 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 register based cohort study による real-time な VE 推定の手法を確立するための検討を行うとともに、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 Leval や Baum らの方法 (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: Register 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受給者によって構成される closed cohort
- 研究期間: 2017/18シーズン
- 情報収集と解析の流れ: 個人識別符号を用いて、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の紐づけを行った。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。
- 流行期: 定点当たり報告数が県全体で1を超えた週から1を下回る週まで (2017年11月13日～2018年4月10日: 2017年46週～2018年14週)
- 収集する情報:
  - ・ 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
  - ・ 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:
  - ・ インフルエンザの診断: 研究期間に次のいずれかの 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
  - ・ 症例: 対象集団の中でインフルエンザの診断がついた者
  - ・ 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
- 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報告数、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、参加者の背景を記述した。
  - ・ 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、

ワクチン接種群と非接種群におけるインフルエンザ診断の incidence を比較する 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、課税区分、併存疾患の有無、前シーズンのインフルエンザワクチン接種歴、肺炎球菌ワクチン接種歴、要介護度とした。これにより推定された HRR を用いて  $VE = (1 - HRR) \times 100\%$  の式により VE を算出した。また、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によっても HRR 及び VE を推定した。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。

統計解析ソフトは SAS<sup>®</sup> 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>

川口市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った(図 1)。症例数及び定点サーベイランスでの報告数は、共に 2018 年第 3 週(1月中旬)にピークを認めた。対象集団におけるワクチン接種は 10 月 1 日から開始され、累積ワクチン接種率は 46 週には 25% となり、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、AH1pdm09・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

2)。

#### <ベースライン特性>

対象集団は 110,628 名で、川口市の 65 歳以上の人口(135,102 人、2017 年 10 月 1 日時点)のうち、81.9% を占めていた(表 2)。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を受けている一方、併存疾患は少ない傾向にあった。

#### <流行期(2017 年 46 週～2018 年 14 週)における有効性の推定>

調整後の VE は -9% (95% 信頼区間 (95%CI): -19% to 1%) であった(表 3)。比例ハザード性の評価では、年齢に対応する累積 Schoenfeld 残差と観察期間の相関を有意に認めたため、年齢群(65-74 歳、75-84 歳、85-94 歳、95 歳以上)で層別化し VE を推定したところ、5% (95%CI: -3% to 13%) であった。

### 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 VE の推定を行った。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 VE は 5% (95%CI: -3% to 13%) で、ワクチン接種群と非接種群で HR の有意な違いは認められなかった。

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考えられた。

一方で、2017/18 シーズンにおける欧州の報告では、同じく主に AH1pdm09・AH3・B 型山形系統の流行が認められており、亜型によらない medically attended influenza に対する VE は高齢者において 21-44% であり(Rondy M, et al, Euro

Surveill. 2018 Mar;23(9):18-00086.)、本検討の結果とは異なり有意な有効性が認められていた。本検討の参加者の特性として、ワクチン接種群は非接種群よりも高齢で要介護認定を受けていた傾向にあったことを考慮すると、ワクチン接種群では同居者や身近な介護者がいる環境（施設への入所を含む）にあり、ウイルスへの曝露機会が多かった可能性や、インフルエンザ罹患時に介護者が察知し、受診へつなげたためより診断を受けやすかった可能性等が示唆された。従って、本研究対象集団においては、Leval や Baum らの報告と同様の方法では、交絡の調整、残存交絡の評価が不十分な可能性が示唆された。高齢者における観察研究は selection bias や confounding by indication 等が影響しやすく、研究に用いられるアウトカムにおけるインフルエンザの診断の不確かさ等もあり、VE の過大・過小評価に繋がること懸念されている。バイアスに対処した研究デザインを検討したり、病原体情報（検査結果）と紐づけられたアウトカムを評価することは、高齢者の観察研究において VE を推定する上で重要かつ課題であると考えられた。

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ワクチン累積接種率は39%で、同シーズンの全国の定期接種対象者における累積接種率（H29年48.2%）と比較して低かった。メタアナリシスでは、ワクチンを接種した健康な高齢者においてインフルエンザのリスクが低い可能性が示唆されており（Demicheli V, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Feb 1;2(2):CD004876.）、接種率が低いことを real-time に探知し対応することによって、インフルエンザに罹患する人数が減少する可能性がある。ストックホルムでは、2016/17シーズン中に優勢な亜型が交代し毎週の VE が低下したため、医師へ高齢者の ILI では抗ウイルス薬処方を検討するような推奨へつなげたことが報告されている。以上のことから、real-time にワクチンの累積接種率のモニタリング及び VE の推定を行うことは、速報としての情報還元、ワクチン接種・感染対策の勧奨、医療機関への情報提供等に繋がり、有用な可能性がある。

本研究の主な利点として、母集団である川口市の高齢者の約80%が研究対象集団に含まれるため、selection bias は比較的少ないものと考えられた。また register based のため、自動的に入力されたデータの取得が可能であった。フィールドで費やすリソ-

スや時間がほとんどないことは、VE を real time に推定する際に重要な利点である。更に、複数のデータベースとリンクすることで、ADL を含む幅広い因子の調整を試みることができた。また、本研究はインフルエンザのみに留まらず、VE が時期に応じて変動しうる疾患（COVID-19等）に関する応用できる可能性がある。

主な制限として、リアルワールドのデータを用いているため受診行動や検査方針を制御できないこと、検査による確定診断をアウトカムとしていないことから、誤分類（過小評価）がありうる。アウトカムであるインフルエンザの診断に関する誤分類が両群において等しく発生しなかった場合、VE の推定に与える影響は大きいと考えられる。更に、ワクチン接種台帳に反映されない枠組みでの自主的なワクチン接種を把握できないことなどによるワクチン接種の有無の誤分類、入力目的や作業に関連した ICD-10 コードや診断日の誤分類などがありうる。また、疾患の重症度に関する情報が乏しいことから、併存疾患の調整が不十分な可能性がある。更に今回、合併症（肺炎・入院・死亡等）は評価できていないが、その理由として併存疾患の重症度、治療方針（DNAR）等に関して制御できないことや、インフルエンザによる重篤なアウトカムを把握することが難しかったこと等が挙げられた。

今後に向けて考えられた検討事項・課題を記す。今回の検討では残存交絡の影響が示唆されたことから、インフルエンザや negative control outcome（怪我や外傷、急性呼吸器感染（ARI）等）の HR を非流行期において比較し、残存交絡の影響の評価を行っていくことが最優先検討事項として挙げられた。今回使用したデータは検査結果の情報がないため、病原体情報（検査結果）との紐づけが可能となれば、北欧のようにインフルエンザに特異的なアウトカムを設定することができ、より正確な VE の推定に繋がると考えられた。アウトカムの specificity が結果にどの程度影響を与えているかどうかについては、specificity の異なる別のアウトカムを設定することによる感度分析的な評価が検討される。また、レセプトデータは医師の入力から2-3ヶ月程度遅れて入手が可能となり、迅速性に乏しい点が課題として挙げられた。従って、現状の体制では real-time な評価は困難であり、今後は end of season VE を評価していく。更に、複数シーズンにおける解析、新たな調整変数の追加、層別化解析（入院・外来別、施

設入所の有無別など)も検討される。データ前処理や紐づけの作業に時間を要してしまう点については、今後これらの作業の担当者を配置し、効率化に務めることが重要であると考えられた。

#### E. 結論

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等を紐づけることで、2017/18シーズンの季節性インフルエンザワクチンの有効性を推定した。Real-timeにワクチンの累積接種率のモニタリング及び有効性の推定を行うことは、シーズン中の速報としての情報還元、ワクチン接種・感染対策の勧奨、医療機関への情報提供等に繋がり、有用な可能性がある。本研究の利点として、母集団である川口市の高齢者の大部分が研究対象集団に含まれるため selection biasが少ないこと、register basedのため、データ取得にかかわる追加の労力が少ないこと、複数のデータベースとリンクすることで幅広い因子の調整が可能であったことが挙げられた。一方で、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、残存交絡の影響を評価する必要性が示唆された。交絡の影響を最小限にするためのデータに関する枠組みの整備や解析上の工夫が今後の課題と考えられた。

#### 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

##### 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. 川口市の健康管理システム「健康かるて」において収集した情報

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
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、ワクチンの種類、接種日
住民税課税所得情報	課税区分（世帯主）

図1. 症例数、インフルエンザ定点サーベイランスにおける報告数及び定点当たり報告数、対象集団における累積ワクチン接種率推移、川口市

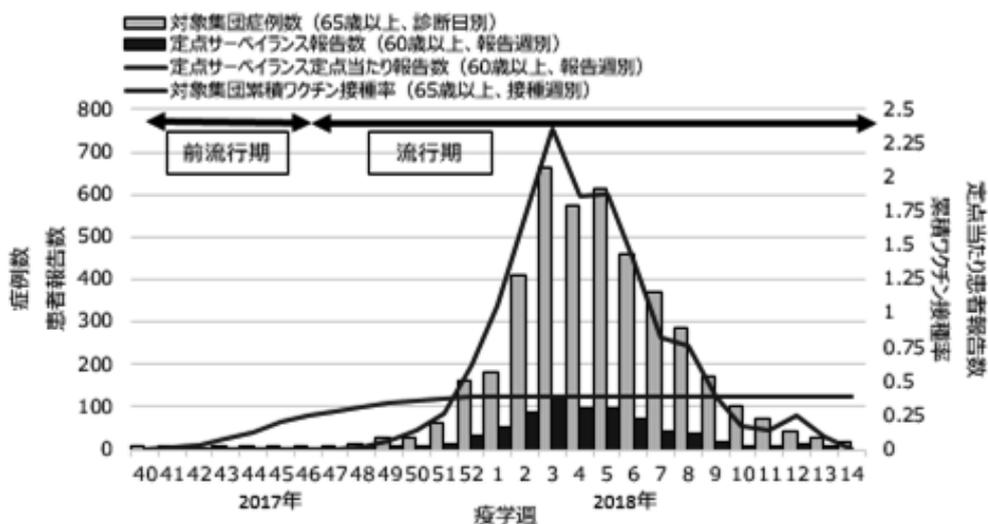


図2. 病原体定点サーベイランスにおけるインフルエンザウイルス検出状況、埼玉県

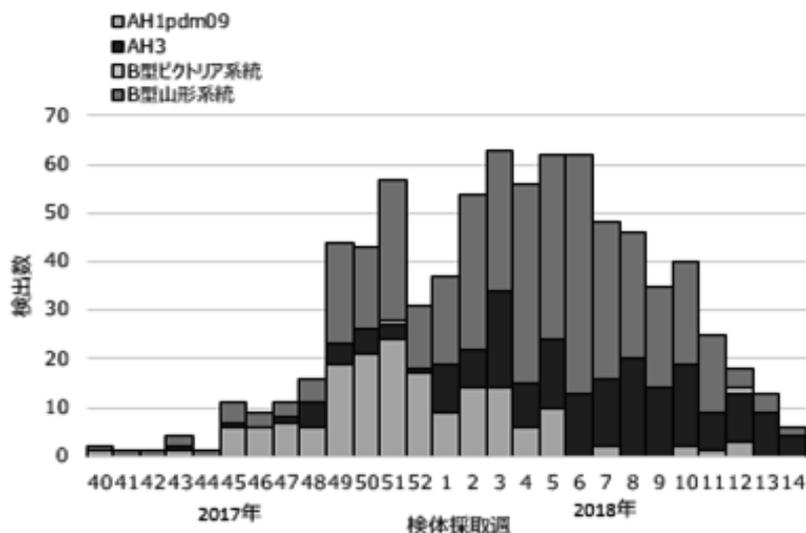


表 2. 65 歳以上の国保・後期加入対象集団における季節性インフルエンザワクチン接種状況別\*特性、2017/2018 シーズン、川口市

特性	ワクチン接種		ワクチン非接種		全対象集団		特性	ワクチン接種		ワクチン非接種		対象集団	
	n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%
総数	43399	60.8	67229	39.2	110628	100.0	課税区分**						
性別 男性	16387	37.8	31936	47.5	48323	43.7	I	1838	4.2	2419	3.6	4257	3.9
年齢群							II	1658	3.8	2325	3.5	3983	3.6
65-69歳	6175	14.2	17244	25.7	23419	21.2	III	19935	45.9	27454	40.8	47389	42.8
70-74歳	8647	19.9	16341	24.3	24988	22.6	IV	10747	24.8	17441	25.9	28188	25.5
75-79歳	11910	27.4	15739	23.4	27649	25.0	V	6868	15.8	9563	14.2	16431	14.9
80-84歳	9489	21.9	10154	15.1	19643	17.8	不明	2353	5.4	8027	12.0	10380	9.4
85-89歳	4843	11.2	5031	7.5	9874	8.9	併存疾患 あり	24265	55.9	43085	64.1	67350	60.9
90歳以上	2335	5.4	2720	4.0	5055	4.6	前シーズンインフルエンザ ワクチン接種歴 あり	36911	85.1	7616	11.3	44527	40.3
居住地区							肺炎球菌ワクチン 接種歴 あり	4994	11.5	5228	16.5	10222	13.6
中央	2218	5.1	4023	6.0	6241	5.6	要介護度						
横曽根	4168	9.6	6579	9.8	10747	9.7	認定なし/自立	33150	76.4	58909	87.6	92059	83.2
青木	6374	14.7	9271	13.8	15645	14.1	要支援1	1129	2.6	1046	1.6	2175	2.0
南平	4078	9.4	7408	11.0	11486	10.4	要支援2	1063	2.5	900	1.3	1963	1.8
新郷	3507	8.1	5754	8.6	9261	8.4	要介護1	2083	4.8	1937	2.9	4020	3.6
神根	5165	11.9	6850	10.2	12015	10.9	要介護2	1867	4.3	1673	2.5	3540	3.2
芝	6617	15.2	10271	15.3	16888	15.3	要介護3	1403	3.2	1073	1.6	2476	2.2
安行	2557	5.9	4527	6.7	7084	6.4	要介護4	1373	3.2	877	1.3	2250	2.0
戸塚	3276	7.6	5537	8.2	8813	8.0	要介護5	1331	3.1	814	1.2	2145	1.9
鳩ヶ谷	5439	12.5	7000	10.4	12439	11.2							
不明	0	0.0	9	0.0	9	0.0							
資格 国保	14674	33.8	33430	49.7	48104	43.5							

注 1) 各群のワクチン接種状況は、観察期間における接種の有無を示す  
 注 2) 課税区分は川口市における区分に準じ、I→Vの順で課税金額が高い

表 3. 65 歳以上の国保・後期加入対象集団における季節性インフルエンザワクチンの有効性、2017/2018 シーズン流行期（11月13日～4月10日）、川口市

ワクチン接種状況	Person-days	インフルエンザの診断		Crude HRR	Adjusted HRR	Adjusted VE	Stratified* HRR	Stratified* VE
		症例数 n	Incidence rate per 1,000,000 person-days	(95%CI)	(95%CI)	% (95%CI)	(95%CI)	(95%CI)
非ワクチン接種	9775596	2393	244.79	—	—	—	—	—
ワクチン接種	5751124	1834	318.89	1.18 (1.11 to 1.26)	1.09 (0.99 to 1.19)	-9 (-19 to 1)	0.95 (0.87 to 1.03)	5 (-3 to 13)

注) HRR は拡張 cox 比例ハザードモデルでワクチン接種を時間依存性変数として推定。Adjusted HRR および Stratified HRR の推定に用いた調整変数：性別、年齢、居住地区、課税区分、併存疾患の有無、前シーズンのインフルエンザワクチン接種歴、肺炎球菌ワクチン接種歴、要介護度  
 \*年齢群（65-74 歳、75-84 歳、85-94 歳、95 歳以上）で層別化