厚生労働行政推進調査事業費（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

A 市の高齢者インフルエンザ定期接種による入院リスク低減効果：周辺構造モデルを用いた周辺因果効果の推定

笠松亜由　（国立健康危機管理研究機構　国立感染症研究所　感染症疫学センター）
八幡裕一郎　（国立健康危機管理研究機構　国立感染症研究所　応用疫学研究センター）
神谷元　（三重大学　医学系研究科　公衆衛生・産業医学・実地疫学分野）
福島若葉　（大阪公立大学大学院医学研究科　公衆衛生学）

【研究要旨】

【背景と目的】季節性インフルエンザワクチンは高齢者の入院・重症化負荷を軽減するために定期接種として実施されている。本研究では、2017/18～2023/24 シーズンにおける A 市高齢者の定期接種のインフルエンザ入院に対する周辺因果効果を推定した。【対象】A 市の国民健康保険および後期高齢者医療制度の加入者のうち 65 歳以上の高齢者を対象とし、加入期間が 1 年未満の者は除外した。【方法】請求情報と予防接種台帳を連結し、日次の接種状況を時間依存曝露として扱う周辺構造モデルを用いて、実装された接種プログラムの、仮想的非実装に対する周辺因果効果を推定した。逆確率重みはベースラインおよび時間依存の共変量から算出し、累積リスク比を推定した。推定の頑健性およびバイアスに関する評価は、陰性対照アウトカム（外傷入院）の検討等により行った。【結果】COVID-19 パンデミック前では累積リスク比は 1.12～1.16 であり、統計学的有意な入院リスク低減は認めなかった。パンデミック後の 2022/23 は 0.68（95%CI 0.41-0.94）、2023/24 は 0.85（0.74-0.97）と推定された。陰性対照アウトカムではパンデミック前にリスク比が 1 を上回り、パンデミック後に 1 を下回る傾向を認めたことから、バイアスの方向がシーズン間で異なる可能性が示唆された。なお、2022/23 では陰性対照アウトカムによる補正後も 0.71（0.46-0.93）と統計学的に有意であった。【考察】A 市高齢者では、2022/23 シーズンの定期接種プログラムが集団レベルで入院負荷を軽減している可能性が示唆された。一方で、多角的な検証によりバイアス構造の変容が示唆されたことから、今後の予防接種プログラム評価においては、構造変化を前提とした慎重なバイアス評価と解釈が不可欠である。

A. 研究目的

季節性インフルエンザワクチンは、高齢者の入院・重症化による負荷軽減を目的に、定期接種プログラムに含まれている。一方で、実臨床下のワクチン効果は流行株や医療受診行動、検査運用などに影響され、シーズンごとに異なり得る。近年、ワクチンプログラムの評価において Real World Data の活用が進んでいるが、観察研究におけるバイアスの制御が課題となる[1)2)]。本研究は、2017/18-2023/24 シーズンにおける、A 市の高齢者インフルエンザ定期接種がシーズン中のインフルエンザ入院リスクを集団レベルでどの程度低減しているかを推定する。さらに、観察研究に内在するバイアスが推定に与える影響を評価し、結果の解釈可能性を補強する。

B. 研究方法

［デザインと対象］

A 市の国民健康保険および後期高齢者医療制度の請求情報と予防接種台帳を用いたコホート研究である 。解析対象は、各シーズンの 10 月 1 日時点で 65 歳以上の高齢者（各シーズン約 11 万人）とし、同保険制度への加入期間が 1 年未満の者は除外した 。対象シーズンは COVID-19 パンデミック前の 3 シーズ

ン(2017/18〜2019/20)と、パンデミック後の 2 シーズン(2022/23〜2023/24)とした。

[集団平均因果効果の推定]

インフルエンザ入院(ICD-10: J10-J11)をアウトカムとし、日次のワクチン接種状況を時間依存曝露として扱う周辺構造モデルを構築した。解析単位は person-day とし、pooled logistic regression model を用いて、ベースライン共変量(年齢・性別・居住地区・チャールソン併存疾患指数(CCI)・施設入所・世帯人数・過去のインフルエンザ罹患/ワクチン接種歴)および時間依存性共変量(インフルエンザ検査歴、COVID-19 診断・ワクチン接種歴)から逆確率重みを算出した。さらに、重み付けされた pooled logistic regression model を用いて、仮想的にワクチン接種が行われなかった場合のリスクを比較し、集団レベルでの累積リスク比(RR)および相対リスク減少率(RRR)を算出することにより、周辺因果効果を推定した。

[推定値の妥当性評価]

- 陰性対照アウトカム(NCO): ワクチン効果が及ばない「外傷入院」に対する RR を算出し、バイアスの存在と方向性を確認した。
- 未測定交絡の定量化(E-value): 観察された効果を説明するために必要な未測定交絡因子等の最小の強さを定量化し、結果の頑健性を評価した。
- 背景因子別の層別解析: 年齢層、CCI、施設入所状況別に周辺因果効果を推定し、効果の異質性とバイアス構造の一貫性を検証した。
- 接種率の推移: フレイルレベルや施設入所状況による接種率の推移を確認し、Indication bias 等のメカニズムを検討した。

[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

1) インフルエンザ入院に対する周辺因果効果

パンデミック前の 3 シーズン(2017/18〜2019/20)におけるインフルエンザ入院の RR は 1.12〜1.16 であり、統計学的に有意なリスク低減効果は観察されなかった。対照的に、パンデミック後の 2 シーズンでは有意な効果が確認され、2022/23 シーズンの RR は 0.68 (95%CI: 0.41-0.94)、RRR は 32.2%、2023/24 シーズンは RR 0.85 (95%CI: 0.74-0.97)、RRR 14.5%と推定された。

2) 妥当性評価と多角的検証

- NCO による評価:パンデミック前は外傷入院に対して RR>1 を示し、高リスク者が接種される Indication bias が示唆された。対してパンデミック後は RR<1 となり、健康意識の高い層が接種する Healthy user bias への転換が示唆された。
- E-value による評価: E-value は、効果が顕著であった 2022/23 シーズンで 2.31(信頼区間下限を説明するためには 1.32)であった。
- 接種率の推移: パンデミック前は高フレイル層・施設入所者の接種率が高かったが、パンデミック後は、低フレイル層・非入所者での接種率が大幅に向上し、両者の差が縮小していた。
- 層別解析:パンデミック前は施設入所者(RR 1.62-2.57)等のハイリスク層で RR が高値を示したが、パンデミック後は全層で RR が低下し、特に入所者層でのリスク低下が著しかった。
- NCO に対する RR による補正: 2022/23 シーズンで補正後 RR 0.71(95%CI:0.46-0.93) となり、統計学的優惟なリスク低減効果が示唆された。

D. 考察

A 市高齢者では、2022/23 シーズンにおいて、実装された接種プログラムによるインフルエンザ入院に対する集団リスク減少が示唆された。本研究では、パンデミックを境とした Indication bias から Healthy user bias へのバイアス構造の変容が、ワクチン効果の推定値に影響したことが示唆された。NCO や接種率推移の結果から、パンデミック前のシーズンで効果が観察されなかった背景には、重症化リスクの高い高齢者が優先的に接種を受けていたことによる過小評価(Indication bias)が影響していたことが疑われた。 一方、パンデミック後のシーズンでは、低フレイル層・非入所者での接種率が大幅に向上し、Indication bias の影響が改善したと考えられた。パンデミック後のシーズンでは周辺因果効果として統計学的有意な入院リスク低減が示されたものの、E-value 等の評価からは未測定交絡による影響を否定できないと考えられた。しかしながら、2022/23 シーズンでは補正後も統計学的有意な入院リスク低減が示唆された。これらのことから、得られた予防効果の解釈には慎重さが求められるものの、近年の定期接種プログラムが集団レベルで一定の疾病負担軽減に寄与している可能性が考えられた。

E. 結論

周辺構造モデルによる解析の結果、2022/23 シーズンにおいて地域全体の入院リスク低減効果が示唆された。しかし、多角的な検証によりバイアス構造の変

容が示唆されたことから、今後の予防接種プログラム評価においては、構造変化を前提とした慎重なバイアス評価と解釈が不可欠である。

参考文献

1) Lash T, et al. Modern Epidemiology. 4th ed. Wolters Kluwer Health
2) Hak E, et al. J Epidemiol Community Health. 2002;56(12):951-955.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ayu Kasamatsu, Hajime Kamiya, Motoi Suzuki, Wakaba Fukushima. From Real-world Evidence to Action: Guiding Influenza Immunisation in Tropical and Subtropical Asia. Clinical Microbiology and Infection (in press; accepted on 10 January 2026)

2. 学会発表

1) 笠松亜由、八幡裕一郎、米岡大輔、福島若葉、田中佳織、神谷元：行政データを用いた target trial emulation による高齢者におけるインフルエンザワクチン有効性の推定、2017/18 シーズン、第 99 回本感染症学会総会・学術講演会.横浜、2025.5.9

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
   なし
2. 実用新案登録
   なし
3. その他
   なし