

第90回（令和4年7月13日） 新型コロナウイルス感染症対策 アドバイザリーボード	資料3-2-②
鈴木先生提出資料	

新型コロナウイルス感染者等情報把握・管理支援システム（HER-SYS）とワクチン接種記録システム（VRS）を用いたワクチン接種歴別の新型コロナウイルス感染症の人口当たり報告数の疫学的意義について

鈴木基、西浦博、前田秀雄、押谷仁

2022年7月13日

背景と目的

- 厚生労働省は新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード（ADB）資料として、ワクチン接種記録システム（VRS）に基づくワクチン接種回数別の接種者数を分母、新型コロナウイルス感染者等情報把握・管理支援システム（HER-SYS）に基づく直近一定期間のワクチン接種回数別の報告数を分子として、ワクチン接種歴別の見かけの（未補正の）人口10万当たり報告数*を計算した表を公開している。

第44回ADB（令和3年7月21日）：分子は直近11日間の報告数

第48回ADB（令和3年8月18日）以降：分子は直近3日間の報告数

第55回ADB（令和3年10月13日）以降：分子は直近7日間の報告数

- 一方で、直近のデータ（第87回ADB資料2-4等）では、いくつかの年齢層でワクチンを「接種済み」のものにおける人口当たり報告数が「未接種」のものにおけるそれを上回っている。
- 本報告では、この現象を説明しうる要因について検討し、ワクチン接種回数別の見かけの人口当たり報告数を比較することは、ワクチンの有効性を評価する方法として適当ではないことを示す。

*受動的サーベイランスにおいて報告される症例はすべての感染例ではないこと、また対象者をコホートとして追跡したものではないことから、本報告では発生率（incidence rate）とは区別して人口当たり報告数（documented infection per population）という言葉を用いる。

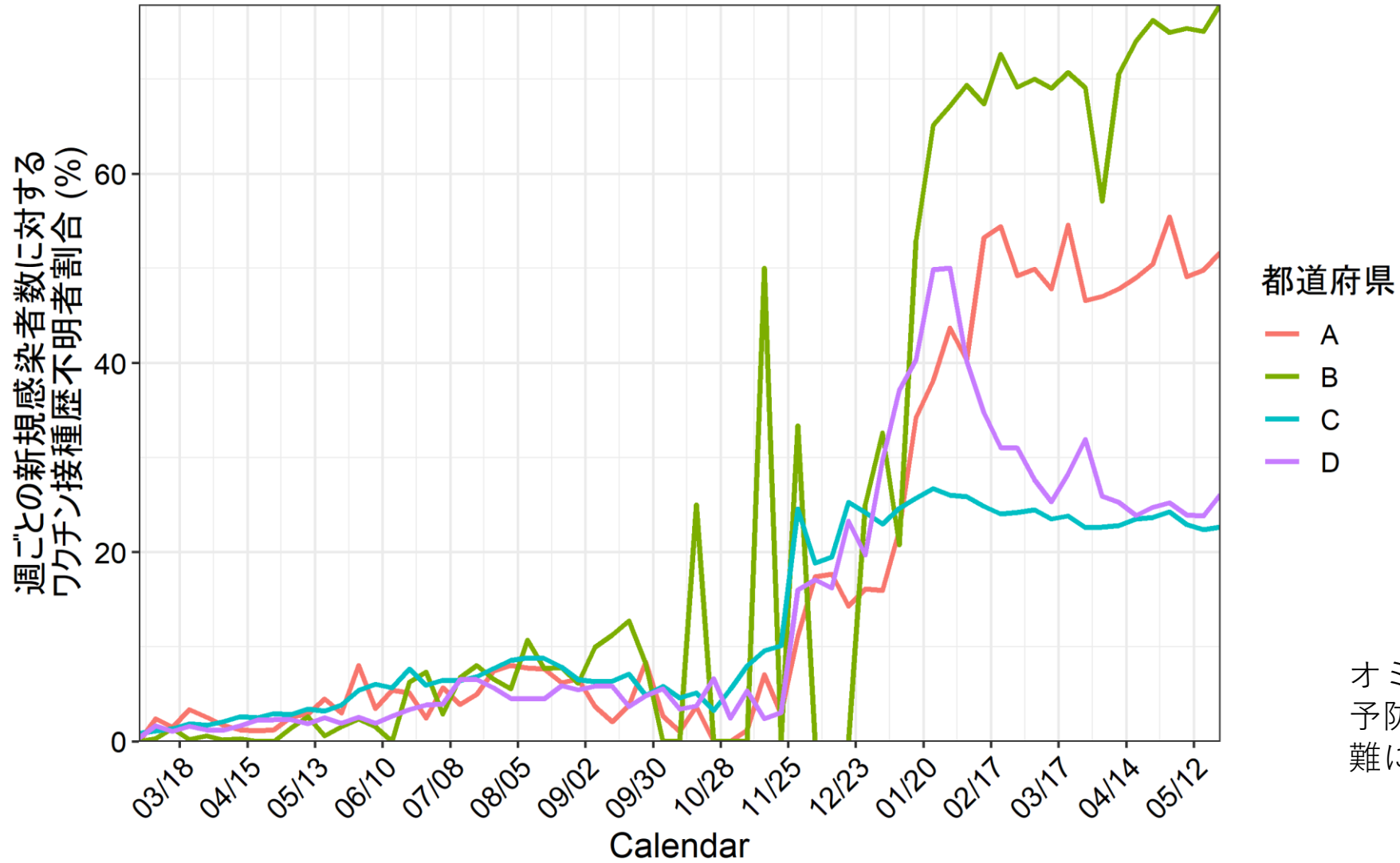
ワクチン接種歴別の人口当たり報告数の比較に影響する要因について

ワクチン接種者と未接種者の見かけの人口当たり報告数の比較に際して考慮すべき主要因を以下に挙げる：

1. わが国では医療現場で予防接種歴を体系的に確認する方法がなく、受診者あるいはその同伴者の記憶に頼っている。接種からの期間が経過するほど接種歴不明の割合は増加し、2022年6月時点で3割に及ぶ。この接種歴不明者を分子から除外することによりバイアスが生ずる。これにより実際の有効性を過大評価、あるいは過小評価する可能性がある。**(要因1)**
 2. 新型コロナウイルスの有効性は接種直後に高く、数ヶ月から半年かけて減弱する。現時点の2回接種者の大半は接種から半年以上が経過している。またオミクロン株に対するワクチンの有効性は従来株に比べて低いことが示されている。これらのことから、現時点の2回目接種者においては接種当初に比べて有効性は低下している可能性がある。**(要因2)**
 3. 接種者と未接種者の基本的特性、リスク行動、受療行動が大きく異なる可能性がある。例えば、接種者は健康意識が高くリスク行動を回避する可能性、未接種者は発症しても検査を受けない傾向にある可能性がある。これらにより実際の有効性を過大評価、あるいは過小評価する可能性がある。**(要因3)**
 4. 未接種者に占める既感染者の割合は接種者に比べて高い可能性がある。自然感染により獲得した免疫の感染予防効果とその減衰速度については十分に解明されていないが、これにより実際の有効性を過小評価する可能性がある。**(要因4)**
- 上記の要因は、理論上は共通のIDを用いて地域住民の予防接種歴（予防接種台帳、VRS）、基礎疾患と服薬履歴（電子カルテ、レセプトデータ等）と発生届（HER-SYS）を精度よくリンクできるシステムがあれば、適切な手法を用いて補正を行うことで取り除くことができる可能性がある。しかし、現状においてそれは現実的ではない。

都道府県別の予防接種歴不明者の比率の変遷

要因1に関する検討

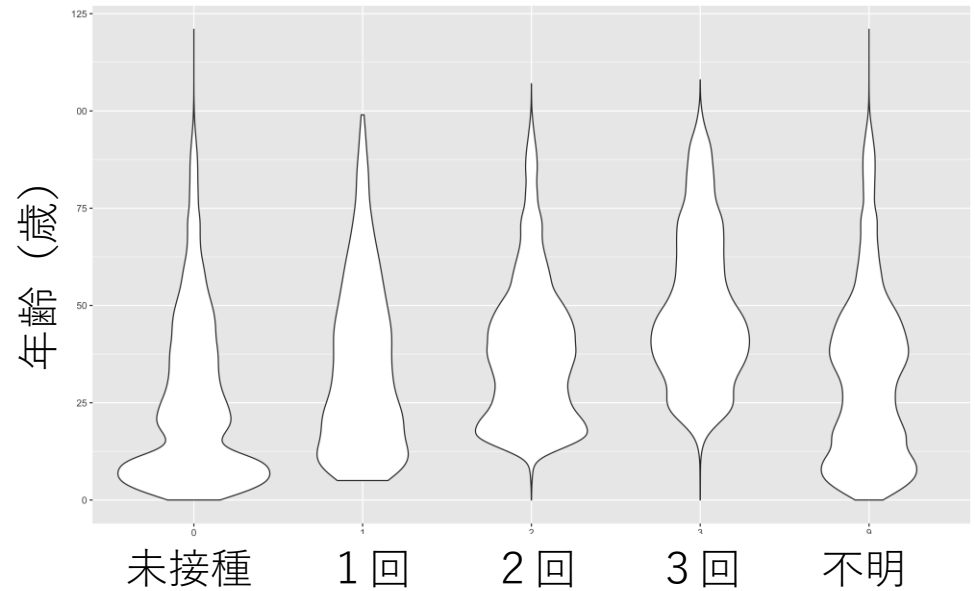


オミクロン株の流行開始以降、
予防接種歴の十分な確認が困難になった都道府県が多い

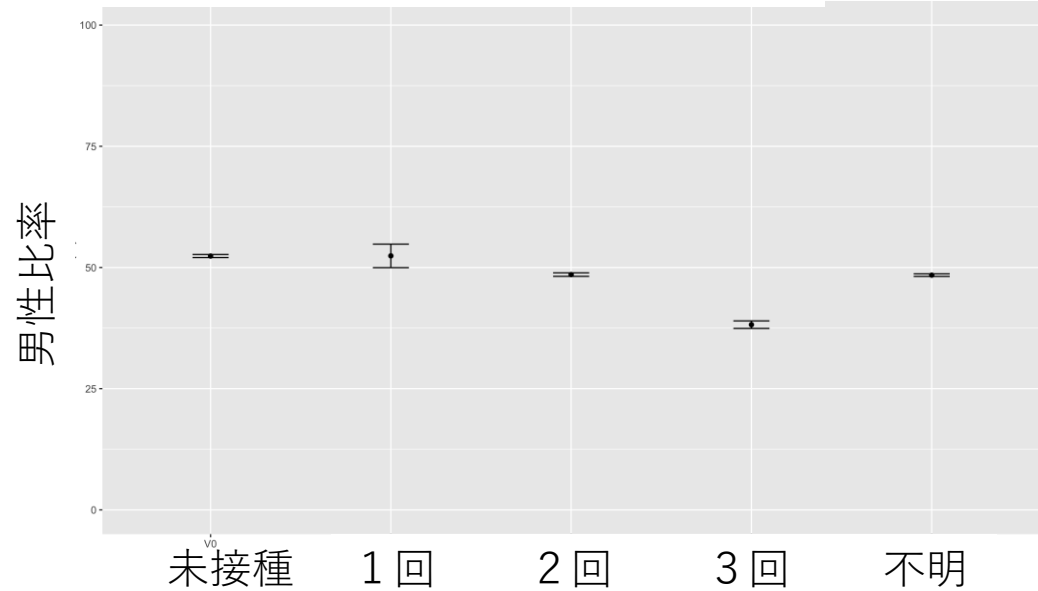
予防接種歴不明者とその他の群の比較（欠損データとしての属性の比較検討；2022年1-5月）

要因1に関する検討

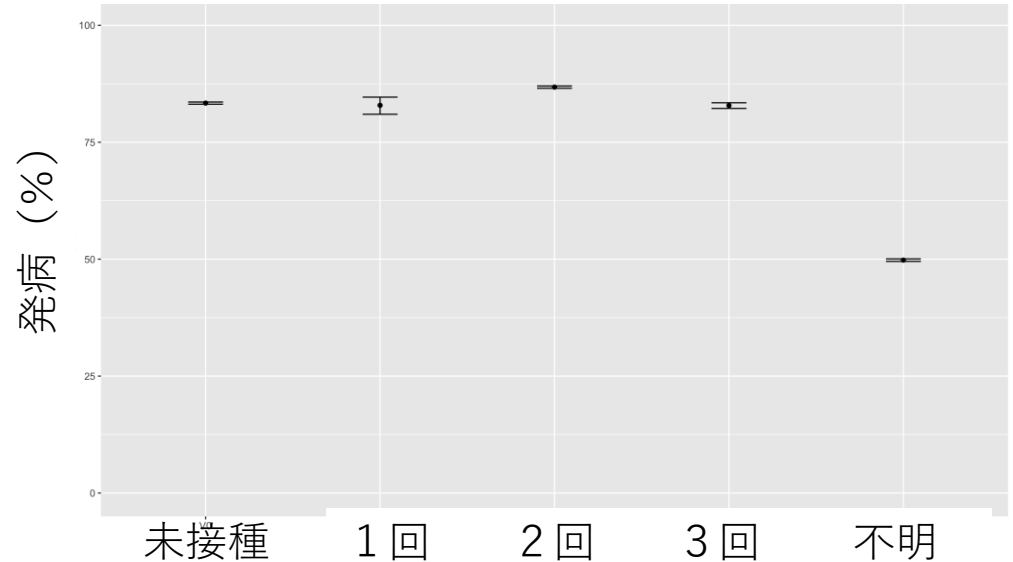
年齢分布の比較：不明群はどの群とも異なる



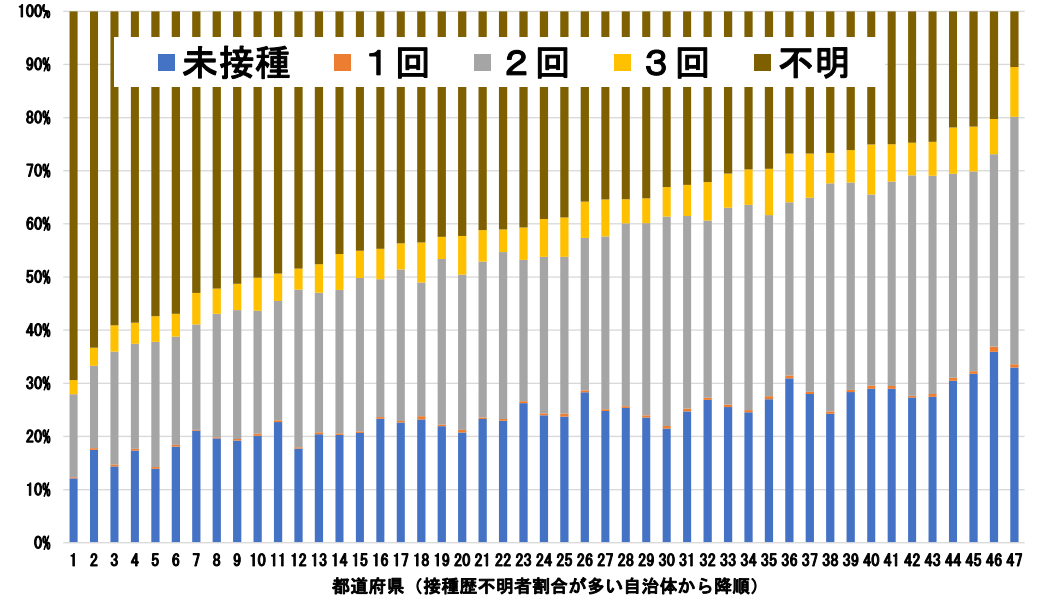
性比の比較：どの群も男女半々程度



診断時の発病*の有無：不明群は未発病者が多い



都道府県別の比較：不明者の割合は10%から69%まで



*発生届に症状ありと記録されているもの

		HER-SYS (n=29,688)		VRS (n=29,688)	
		n	%	n	%
ワクチン1回目	あり	10,939	36.8%	13,704	46.2%
	なし	11,346	38.2%	10,935	36.8%
	不明・無回答	7,403	24.9%	(不整合) 5,049	17.0%
ワクチン2回目	あり	10,453	35.2%	13,034	43.9%
	なし	6,356	21.4%	11,605	39.1%
	不明・無回答	12,879	43.4%	(不整合) 5,049	17.0%
ワクチン3回目	あり	991	3.3%	1,310	4.4%
	なし	3,862	13.0%	23,329	78.6%
	不明・無回答	24,835	83.7%	(不整合) 5,049	17.0%

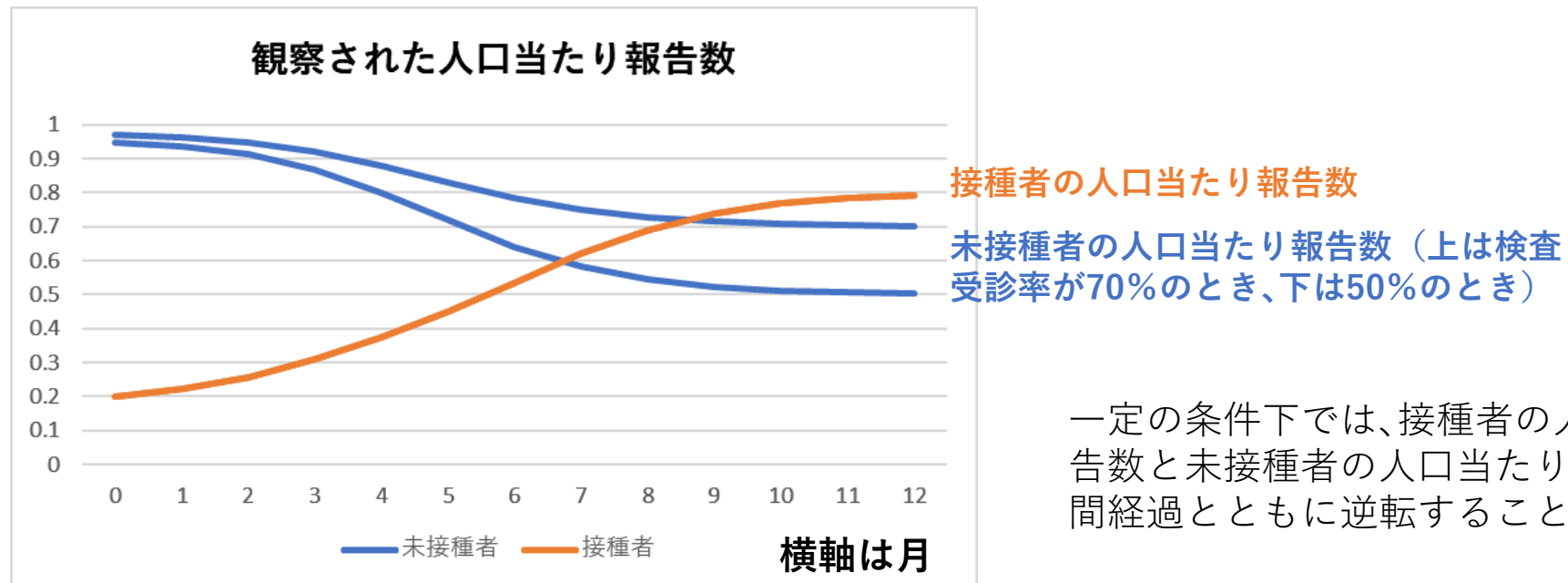
- ※ HER-SYSに基づく「接種歴不明（未入力含む）」は、実際には、接種者と未接種者が含まれる可能性がある。
- ※ 対象者（29,688名）は、2021/1/1～2022/3/31において、HER-SYSに届出がされた者のうち、発症時に北区に住民登録している陽性者である。また、接種歴ありとされた陽性者は、ワクチン接種日が陽性報告日より早かった陽性者としている。
- ※ 参考資料：第74回ADB（令和4年3月2日）資料3-6（<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000906091.pdf>）

接種者と未接種者の受療行動の違いによる影響の検討

ワクチン有効性の減弱（要因2）と接種者と未接種者の受療行動の違い（要因3）により、「接種済」のものにおける見かけの人口当たり報告数と「未接種」のそれが逆転することがありうるかどうかを検討することを目的として、以下の仮定をおいて単純計算（シミュレーション）を行った：

1. ワクチンの有効性は接種直後の80%から6カ月で20%まで低下する
2. ワクチン接種率は5%から6カ月で90%に達する
3. 最終的に接種をしない10%の集団が検査を受ける確率は、最終的に接種する集団より低い（50%、70%）*
4. 集団における未接種者の感染リスクは一定である（1/1000人-月）

シミュレーションの結果



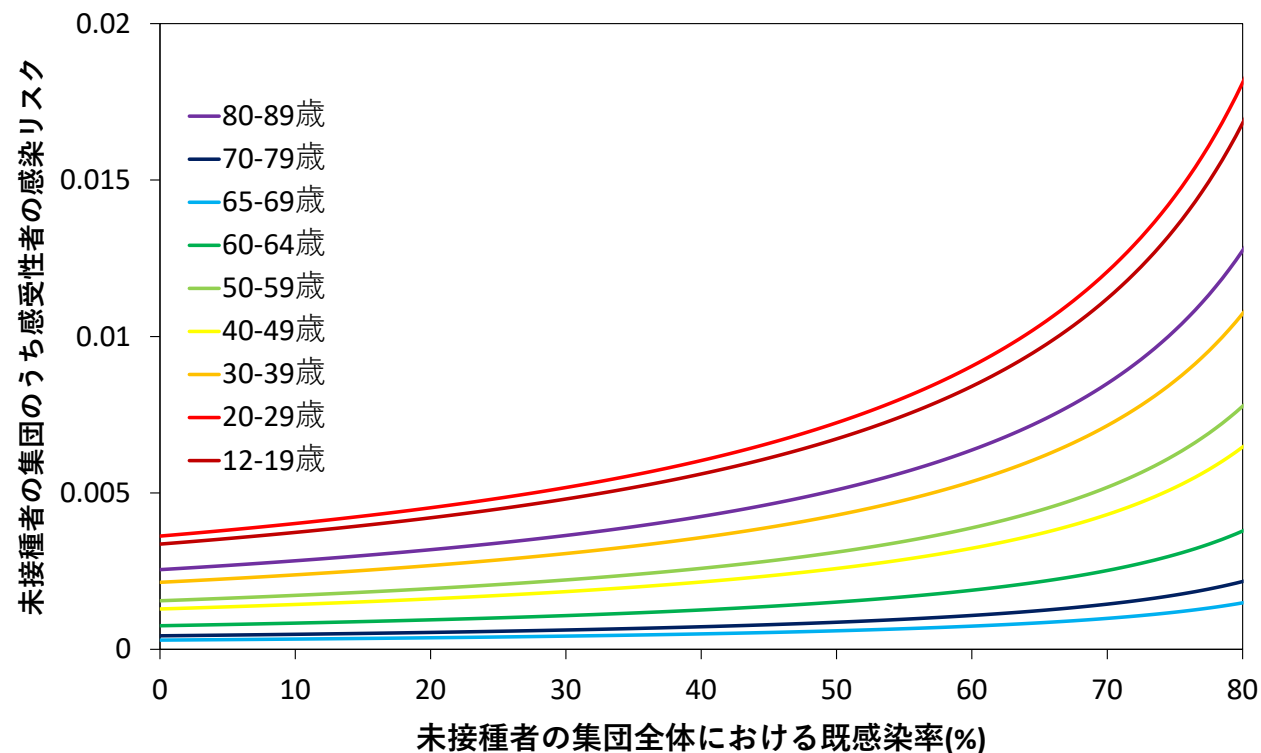
一定の条件下では、接種者の人口当たり報告数と未接種者の人口当たり報告数が、時間経過とともに逆転することがあり得る。

*実際にデンマークでは未接種者の検査受診率は接種者より低いことが報告されている。

未接種者中の免疫保持者（既感染による）の割合による検討

要因4に関する検討

接種歴別の感染者数データを基にワクチンの有効性を推定するには、予防接種歴を除く他の要因が比較可能であることが望ましい。例えば、未接種者を成す分母を構成する数は感受性者のみから成ることが望ましい。以下、未接種者中の一定割合が既感染者であり感染・発病を回避する免疫を保持していた場合に、残る感受性者のみでリスクを計算した。



※第4回血清疫学調査（2022年2月）では、予防接種歴なしの者の抗N抗体陽性率は10%（95%信頼区間：7.3-15.0%）、接種歴ありの者の抗N抗体陽性率は4.0%（95%信頼区間：3.8-4.7%）であった。

ワクチン接種	人数	第4回調査（2022年2月）		
		抗N抗体陽性 n	または %	診断歴あり 95% CI
なし	296	31	10	7.3-15
あり	7,851	317	4.0	3.6-4.5
全体	8,149	348	4.3	3.8-4.7

出典：<https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/11118-covid19-79.html>

【解釈】オミクロン株を含めて自然感染が多数発生した今日においては、未接種者中の感染リスクが過小評価されてしまう可能性がある。分母の未接種者を感受性宿主のみにすると、実際の未接種者のリスクはより高いものと思われる。

参考：英国における報告

UK Health Security Agencyが毎週発行するCOVID-19 vaccine surveillance reportsでは、2021年第36週以降、各年代におけるワクチン接種の有無別の見かけの人口当たり報告数を公表していた。レポートには「これらのデータを比較してワクチンの有効性を評価してはならない、有効性については適切な方法により評価された値を参照すること」と明記され、解釈に際しての詳細な注意書きが付されていた。なお、英国における検査体制の変更に伴い、2022年第14週以降の報告書にはワクチン接種歴別の人口当たり報告数は示されていない。

2022年第13週の報告書

COVID-19 vaccine surveillance report – week 13

Table 14. Unadjusted rates of COVID-19 infection, hospitalisation and death in vaccinated and unvaccinated populations.
Please note that the following table should be read in conjunction with pages 37 to 40 of this report, and the footnotes provided on page 45.

	Cases reported by specimen date between week 9 2022 (w/e 6 March 2022) and week 12 2022 (w/e 27 March 2022)		Cases presenting to emergency care (within 28 days of a positive test) resulting in overnight inpatient admission, by specimen date between week 9 2022 (w/e 6 March 2022) and week 12 2022 (w/e 27 March 2022)		Death within 28 days of positive COVID-19 test by date of death between week 9 2022 (w/e 6 March 2022) and week 12 2022 (w/e 27 March 2022)		Death within 60 days of positive COVID-19 test by date of death between week 9 2022 (w/e 6 March 2022) and week 12 2022 (w/e 27 March 2022)	
	Unadjusted rates among persons vaccinated with at least 3 doses (per 100,000) ^{1,2}	Unadjusted rates among persons not vaccinated (per 100,000) ^{1,2}	Unadjusted rates among persons vaccinated with at least 3 doses (per 100,000)	Unadjusted rates among persons not vaccinated (per 100,000) ²	Unadjusted rates among persons vaccinated with at least 3 doses (per 100,000)	Unadjusted rates among persons not vaccinated (per 100,000) ²	Unadjusted rates among persons vaccinated with at least 3 doses (per 100,000)	Unadjusted rates among persons not vaccinated (per 100,000) ²
Under 18	1,454.0	1,711.7	3.1	9.6	0.0	0.0	0.0	0.0
18 to 29	3,118.8	941.6	5.4	8.2	0.1	0.0	0.1	0.2
30 to 39	4,324.7	1,085.6	6.8	7.4	0.2	0.3	0.4	0.5
40 to 49	3,957.8	955.3	6.0	7.7	0.2	0.3	0.6	0.7
50 to 59	3,303.4	779.8	9.0	7.7	0.6	0.6	1.0	1.4
60 to 69	2,814.9	572.8	14.3	7.7	0.6	0.6	1.0	1.4
70 to 79	2,161.5	532.1	36.6	7.7	0.6	0.6	1.0	1.4
80 or over	2,023.7	775.6	117.9	7.7	0.6	0.6	1.0	1.4

解釈に際しての詳細な注意書き

¹ Comparing case rates among vaccinated and unvaccinated populations should not be used to estimate vaccine effectiveness against COVID-19 infection. Vaccine effectiveness has been formally estimated from a number of different sources and is summarised on pages 4 to 14 in this report.

The rates are calculated per 100,000 in people who have received either 3 doses of a COVID-19 vaccine or in people who have not received a COVID-19 vaccine. These figures are updated each week as the number of unvaccinated individuals and individuals vaccinated with 3 doses in the population changes.

The case rates in the vaccinated and unvaccinated populations are unadjusted crude rates that do not take into account underlying statistical biases in the data and there are likely to be systematic differences between these 2 population groups. For example:

- testing behaviour is likely to be different between people with different vaccination status, resulting in differences in the chances of being identified as a case
- many of those who were at the head of the queue for vaccination are those at higher risk from COVID-19 due to their age, their occupation, their family circumstances or because of underlying health issues
- people who are fully vaccinated and people who are unvaccinated may behave differently, particularly with regard to social interactions and therefore may have differing levels of exposure to COVID-19
- people who have never been vaccinated are more likely to have caught COVID-19 in the weeks or months before the period of the cases covered in the report. This gives them some natural immunity to the virus which may have contributed to a lower case rate in the past few weeks

² Case rates are calculated using NIMS, a database of named individuals from which the numerator and the denominator come from the same source and there is a record of each individual's vaccination status. Further information on the use of NIMS as the source of denominator data is presented on page 39 of this report.

Unadjusted case rates among persons not vaccinated have been formatted in grey to further emphasise the caution to be employed when interpreting this data.

45

まとめと提言

- 予防接種歴の不明者はオミクロン株の流行開始後に顕著に増加した。その年齢や症状の有無などの属性は接種歴が既知の群のいずれとも異なり、都道府県によって不明者の割合も大きく異なる。よって、接種者や未接種者いずれの一部として単純計算することも困難であり、また、単純な比例配分をすることも難しい。現時点ではこの接種歴不明の増加（要因1）が、接種者と未接種者の見かけの人口当たり報告数の差に大きく影響していると考えられる。
- 他にも、時間経過によるワクチンの有効性の減衰（要因2）、接種者と未接種者の特性の違い（要因3）、未接種者における既感染者が獲得した免疫の効果（要因4）が影響していると考えられる。これらは複合的に関係しており、単一の因子ですべてを説明できるものではない。
- 以上より、ワクチンの有効性を評価することを目的として接種回数別の見かけの人口当たり報告数を比較することは、実際の有効性を過大評価、あるいは過小評価（マイナス値を含む）するいずれの可能性もあることから適切ではない。このデータを引き続き公開する場合には、解釈に際しての注意点を詳細に明記するべきである。
- なお、長年の疫学的研究の蓄積により、観察データを用いてワクチンの有効性を適切に評価する複数の手法が開発されている。WHOは新型コロナワクチンの有効性を評価する手法についてのガイダンスを出している[1]。今後も、ワクチンの有効性を解釈・検証する際には、こうした標準的な手法を用いて実施された研究の結果（海外からの報告、国内については厚生労働省研究班が実施している多施設共同研究の報告等を含む）を参照するべきである。

1. The WHO. Evaluation of COVID-19 vaccine effectiveness. Interim Guidance. 17 March 2021