

[2] インフルエンザ

1994年にインフルエンザが予防接種の対象疾患から外され、インフルエンザワクチンの生産量は激減した。それ以後数年間、特別養護老人ホームなどの高齢者入所施設において、インフルエンザの集団発生が相次ぎ、死亡例が少なからず報道され社会問題となった。この間に、高齢者のインフルエンザワクチン接種の有効性・安全性に関して厚生科学研究が行われ、その結果に基づき2001年11月に予防接種法が一部改正され、高齢者に対するインフルエンザワクチンの接種が法律に則って実施されるようになり、高齢者のインフルエンザ対策は新しい時代を迎えた³⁾。

a. インフルエンザの合併症

高齢者インフルエンザの臨床像の特徴は、発熱、関節痛などの全身症状に加え、咳、痰など下気道の呼吸器症状の頻度が高いことが挙げられる。高齢者は一般に種々の基礎疾患を有し、呼吸器系の感染を起こしやすく、インフルエンザに罹患すると、気管支炎や肺炎を合併しやすい。その他の合併症として、高齢者におけるインフルエンザ筋炎の実態が明らかになってきた。

① インフルエンザ肺炎

インフルエンザ肺炎は、①原発性インフルエンザウイルス肺炎、②二次性細菌性肺炎、に大別される。病原微生物別の分類であり、臨床経過、病態、治療法、予後が異なる⁴⁾。

原発性インフルエンザウイルス肺炎はウイルスそのものによる肺炎であり、純ウイルス性肺炎、電撃性インフルエンザ肺炎とも呼ばれており、かつてのスペインインフルエンザやアジアインフルエンザの流行時には、この型による肺炎で多くの死亡者が続出した。

最近のインフルエンザの流行においては、二次的な細菌感染による二次性細菌性肺炎がよくみられている。わが国における肺炎合併率をみると、小児あるいは成人においては0～7.1%であるのに対し、高齢者では8.7～28.6%と高率である⁴⁾(図1)。抗菌薬の発達した今日においても高齢者の肺炎死亡率は高い。

② インフルエンザ筋炎

高齢者のインフルエンザ筋炎は稀とされていたが、近年の報告によると10.0～13.3%と比較的高頻度である⁵⁾⁶⁾。A型インフルエンザによる場合がほとんどであり、発熱と上気道炎症状に引き続き、歩行障害が出現することが多い。血清クレアチンキナーゼなど筋原性酵素の上昇が必発であり、特にクレアチンキナーゼ値の著明な上

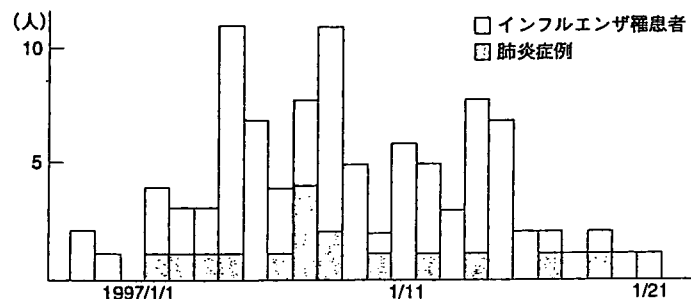


図1. 特別養護老人ホームにおけるA型インフルエンザの流行(1996/1997年シーズン)

入所者273名中102名(37.4%)がA型インフルエンザに罹患し、そのうち16名(15.7%)が肺炎を発症して入院した。

(鈴木幹三: 高齢者・ハイリスク群のインフルエンザ肺炎. 臨床検査46: 151-156, 2002による)

B. 感染症各論

昇が特徴的である。予後は良好と考えられるが、入院安静を要するため、インフルエンザ肺炎と同様に本症の予防が課題である。

b. 高齢者におけるインフルエンザの予防対策

① 一般的な予防対策

インフルエンザの流行時には、人込みを避けることが重要である。宿主側の要因として、日頃よりバランスよく栄養を摂り、疲れないように、睡眠不足にならないように心がける。環境対策としては、冬期は室温を保ち、乾燥しないように加湿器などを使って適度な湿度を保つように配慮する。外出時にはマスクを着用し、帰宅時にはうがい、手洗いを励行する。

② インフルエンザワクチンの接種

インフルエンザの最も有効な予防対策は、インフルエンザワクチンの接種である。インフルエンザワクチンの用法・用量について、わが国では2000年より、65歳以上の高齢者は0.5 ml/1回接種が基本とされている。65歳以上の高齢者を対象として行われた厚生科学研究の結果⁷⁾に基づいたものである。本研究に参加した名古屋市厚生院での成績によれば、感染防御水準と考えられる40倍以上の抗体保有率を接種1ヵ月後でみると、ワクチン株であるA/北京(H1N1)55.9%、A/シドニー(H3N2)83.3%、B/三重60.4%と増加した⁸⁾。高齢者のインフルエンザの流行はほとんどがA香港型(H3N2)であり、ワクチンの有効性を期待し得る成績と考えられる。前述のインフルエンザワクチンの効果に関する研究(コホート研究)によれば、インフルエンザワクチンの1回接種により、高齢者インフルエンザの発病および重症化防止効果が明らかにされている⁹⁾(表2)。

インフルエンザワクチンの副反応として、注射部位の腫れ、痛みなどの局所反応および発熱や倦怠感などの全身反応は10%程度みられている。重篤な神経症状に関しては、極めて稀に発生すると考えられている。

表2. 高齢者におけるインフルエンザワクチンの効果

結果指標	相対危険度	有効率
発病	0.45~0.66	34~55%
死亡	0.18	82%

老人福祉施設・病院の高齢者(1回接種者1,198名、非接種者1,044名)
(文献7)による)

[3] 結核

a. 高齢者結核の現状

結核患者の年齢別の罹患率を2002年でみると、70歳以上は人口10万人対83.8で、新登録患者全体に占める70歳以上の割合は41.5%、60歳以上では58.4%となっており、結核患者の高齢化が進んでいる⁸⁾。加齢に伴う全身状態の低下、ステロイドによる治療などの要因により、非活動性、すなわち陳旧性肺結核であっても、再燃・再発してくる例があるので注意が必要である。

近年、特別養護老人ホームや老人保健施設における結核の集団発生事例が報告されている。これまでは発症様式はほとんどが再燃と考えられていたが、遺伝子学的同定法の導入により外来性再感染もあることが明らかになった。

b. 診断

2週間以上、咳、痰、発熱などの症状が続いたときには、かかりつけ医に相談して喀痰検査および胸部 X 線検査を行い、結核の早期発見に努めることが重要である。喀痰が得られない場合は、胃液の塗抹抗酸菌染色、PCR 法または MTD 法などの核酸増幅法による抗酸菌の検出が迅速診断に有用である。

高齢者では定型的な症状を示さない場合も多いので、定期的な健康診断が必須である。胸部 X 線所見は典型的な所見を示さないことが稀ではない。また、高齢者では、感染者でもツベルクリン反応が陰性のことがあり、本検査のみの診断は危険である。

c. 患者管理

「日本版 21 世紀型 DOTS 戦略」に基づき、介護を要する在宅高齢者、独居高齢者などは、服薬支援が必要な患者として訪問による直接服薬確認療法 (DOTS) が推進されている⁸⁾。

排菌患者、結核が疑われ検査中の患者を診察・看護するときは、感染性の飛沫核を吸入 (空気感染) しないようにするため N 95 微粒子マスクを着用する。患者にはサージカルマスク (手術用マスク) を着用させる。

●重要事項：結核予防法の大改正

2004 (平成 16) 年 6 月、健康診断の対象者・方法などの見直し、BCG 接種前のツ反の廃止、保健所・主治医による DOTS の実施、国・地方公共団体の責務規定の整備、国・都道府県の結核対策にかかわる計画の策定、結核審査協議会の見直しを内容とする結核予防法の一部改正法が 53 年ぶりに成立し、2005 (平成 17) 年 4 月に施行された⁹⁾。

●注意点：マスクの性能

N 95 微粒子マスクは、飛沫核を 95% 以上カットする濾過マスクであり、空気感染予防に使用する。サージカルマスクは、飛沫による伝播を 95% 以上防止する性能をもち、飛沫感染予防に使用する。ガーゼマスクや紙マスクは飛沫を捕捉する性能が弱く、原則として使用すべきではない。

2. 尿路感染症

a. 発症要因

高齢者の尿路感染症は、尿路系の基礎疾患に伴う複雑性尿路感染が多く、反復感染を起こしやすい。加齢により尿路感染症の発症頻度は高くなり、男性よりも女性に多く、80 歳以上になると 25～

院内感染対策講習会

INSTITUTIONAL
& AM
HYGIENE

CONTROL

PREVENTION

監修 社団法人日本感染症学会

Q⁶⁷

高齢者に対する肺炎球菌ワクチンの有用性について教えてください。また、このワクチンは院内肺炎の予防に有効なのでしょうか？

A

高齢者に対する肺炎球菌ワクチンに関する欧米における報告を総合しますと、一定の臨床的および医療経済的有用性が認められています。

肺炎球菌ワクチンの臨床的な有用性について、高齢者においてもワクチンによる抗体産生が確認されており、非常に強い免疫不全状態の患者を除けばその予防効果が期待できます。肺炎発症、肺炎による入院、肺炎による死亡、すべての死亡などを結果指標として検討した研究によれば、一定の臨床効果を示した報告が多いといえます。米国でのケースコントロール試験の成績をみると、肺炎球菌ワクチンにより侵襲性の肺炎球菌性疾患（主に菌血症）の予防効果は56～81%と示されています。スペインで行われた65歳以上の高齢者を対象とした大規模な前向きコホート研究によれば、肺炎球菌ワクチンは肺炎による入院[hazard ratio (HR) : 0.80 ; 95% confidence interval (CI) : 0.50-1.28]あるいは全ての肺炎(HR : 0.86 ; 95% CI : 0.56-1.31)のリスクは下げないが、肺炎による死亡リスクをかなり減少させることが明らかになりました(HR : 0.28 ; 95% CI : 0.09-0.83)。1985年以降の臨床報告に基づいたメタアナリシスによると、一般的な高齢者における肺炎球菌ワクチンの侵襲性の肺炎球菌性疾患に対する予防効果は65%であるが、ハイリスクの高齢者では20%と、効果は少ないと報告されています。また、肺炎球菌性肺炎に対しては、一般の高齢者におけるワクチン効果は16%、ハイリスクの高齢者では-20%でありました。

65歳以上の高齢者や慢性呼吸器疾患などのハイリスク群においては、肺炎球菌ワクチンにインフルエンザワクチンを併用することにより、それぞれ単独のワクチン接種のときよりも、予後がさらに改善することが臨床疫学的に確認されています。

つぎに、欧米各国において高齢者における侵襲性の肺炎球菌性感染症に対する医療経済的効果が明らかにされています。

以上、欧米の主要国では臨床疫学的に肺炎球菌ワクチンの有用性が明らかにされ、65歳以上の高齢者に対して本ワクチンの接種が勧告され、いくつかの国では接種費用の償還がなされています。

一方、わが国においては、2002年以降高齢者を中心に年間14～15万人が肺炎球菌ワクチンの接種を受けるようになり、その効果が認識されるようになってきています。日本で最初に本ワクチンの公費助成が開始された北海道の瀬棚町では、いくつかの予防施策も行われ、国保老人医療費が半減しています。しかし、この医療費削減が肺炎球菌ワクチンの接種そのものによるにはわかに断定できません。今後わが国においても、臨床疫学的な解析に基づいた本ワクチンの有用性が検討されなければなりません。

肺炎球菌ワクチンの院内肺炎に対する予防接種の試みはなされておらず、したがって、その効果は不明です。ご存じのように、院内肺炎の原因菌として肺炎球菌は頻度が極めて低く、本ワクチンの適応は考えにくいと思われます。

文献

- 1) Vila-Corcoles A, et al. : Protective effect of pneumococcal vaccine against death by pneumonia in elderly subjects. *Eur Respir J* 2005; 26 : 1086-1091
- 2) Melegaro A, et al. : The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part I. Efficacy of PPV in the elderly : A comparison of meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2004, 19: 353-363
- 3) Hedlund J, et al. : Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in elderly people : a 1-year follow-up. *Vaccine* 2003; 21: 3906-3911
- 4) Postmal MJ, et al. : Pharmacoeconomics of elderly vaccination against invasive pneumococcal infections : cost-effectiveness analyses and implications for The Netherlands. *Expert Rev. Vaccines* 2003; 2 : 477-482
- 5) Fedson DS : Pneumococcal vaccination in the United States and 20 other developed countries, 1981-1996. *CID* 1998; 26: 1117-1123

(鈴木幹三)

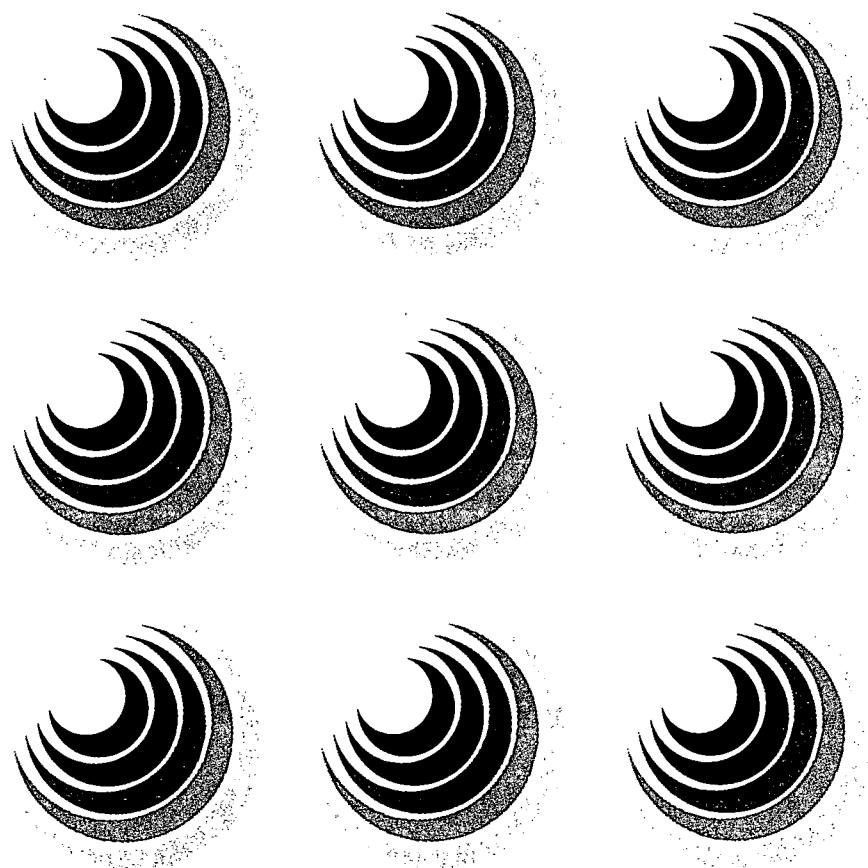
2005年版

米国疾病管理センター(CDC)予防接種諮問委員会(ACIP)勧告

インフルエンザの予防と対策

Prevention and Control of Influenza

Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP)



監修：廣田 良夫／葛西 健

編集：小笹晃太郎／鷺尾 昌一／藤枝 恵

財団法人 日本公衆衛生協会

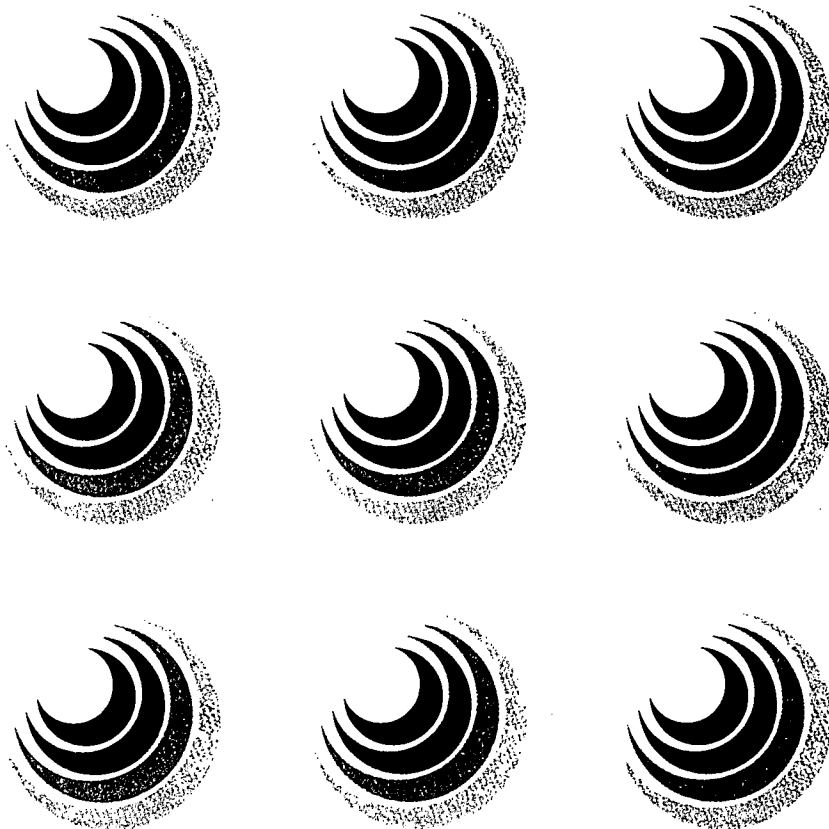
2006年版

米国疾病管理センター(CDC)予防接種諮問委員会(ACIP)勧告

インフルエンザの予防と対策

Prevention and Control of Influenza

Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP)



監修：廣田 良夫／葛西 健

編集：小笹晃太郎／鷺尾 昌一／大藤さところ

財団法人 日本公衆衛生協会

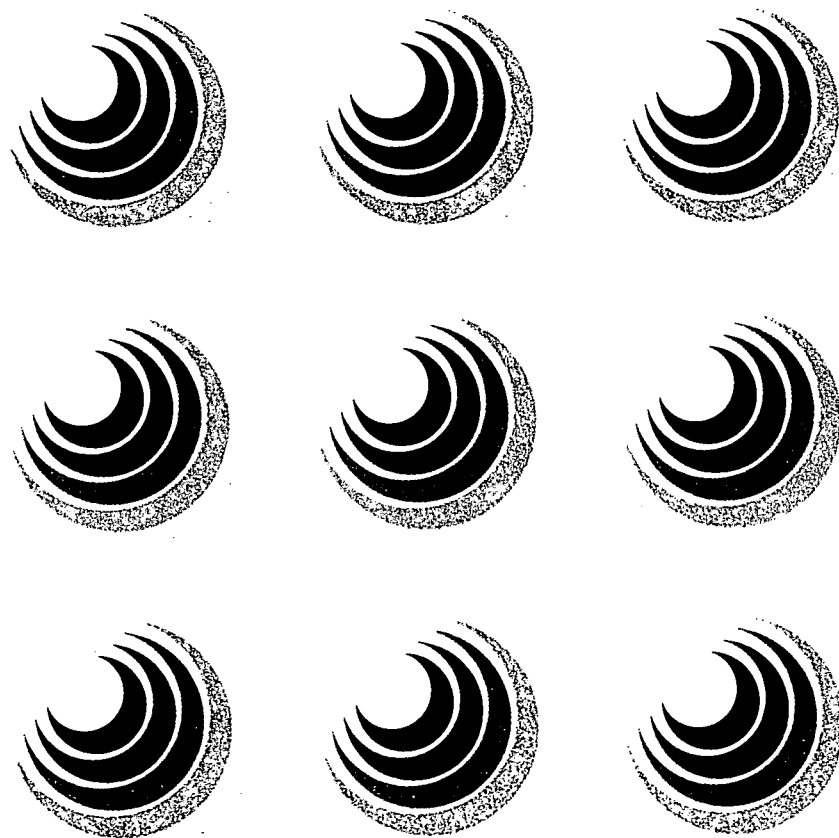
2007年版

米国疾病管理センター(CDC)予防接種諮問委員会(ACIP)勧告

インフルエンザの予防と対策

Prevention and Control of Influenza

Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP)



監修：廣田 良夫／葛西 健

編集：小笹晃太郎／鷺尾 昌一／大藤さところ

財団法人 日本公衆衛生協会

2006年版

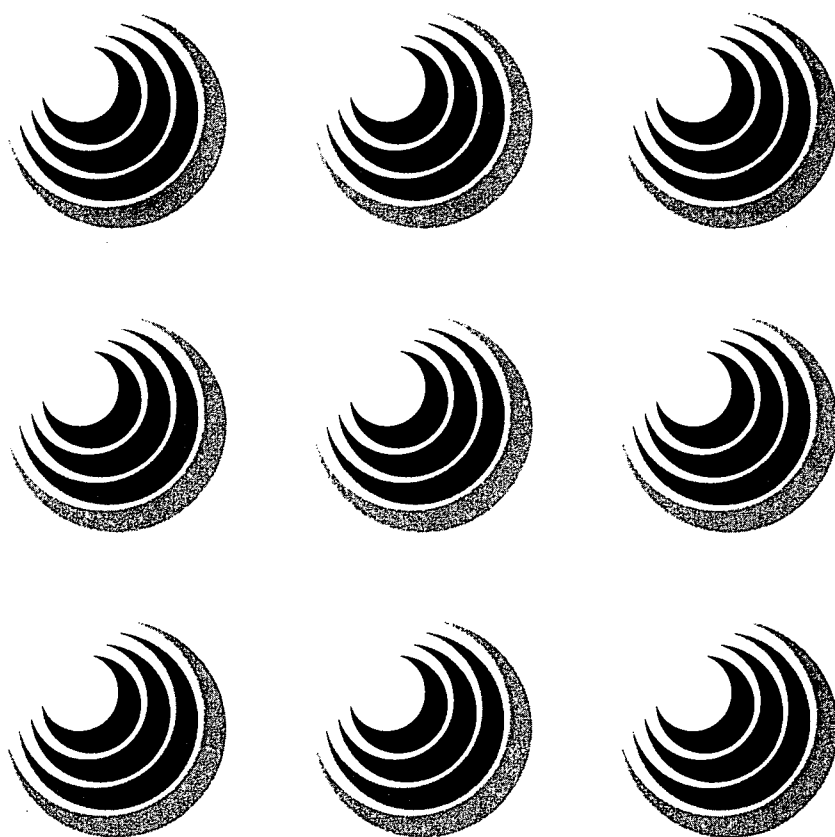
米国疾病管理センター(CDC)予防接種諮問委員会(ACIP)勧告

要約版 (保健師・看護師へ向けて)

インフルエンザの予防と対策

Prevention and Control of Influenza

Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP)



監修：廣田 良夫

編集：佐々木八千代／園田さより／高野美代子

財団法人 日本公衆衛生協会

臨床と微生物

Clinical
Microbiology

Vol.32
NO. 5

特 集

日本の予防接種・海外の予防接種

わが国の予防接種の現状と問題点

定期接種対象疾患

BCG/ポリオワクチン

DPT/DTワクチン

麻疹ワクチン/風疹ワクチン

日本脳炎ワクチン

インフルエンザワクチン(成人)

任意接種対象疾患

インフルエンザワクチン(小児)

水痘ワクチン/おたふくかぜワクチン

A型肝炎ワクチン/B型肝炎ワクチン

狂犬病ワクチン/黄熱ワクチン

種痘/肺炎球菌ワクチン

Hibワクチン/髄膜炎菌ワクチン

話題

病原体による生体反応の認識：
細菌はどうやって危険を感知しているのか？

連載

ナースに必要な
臨床に直結する微生物学

■感染症と私

抗菌薬と感染症へのかかわり(2) 佐々木次郎

日本医事新報

No. 4245 2005年(平成17年) 9月3日

日本医事新報社
http://www.jmedj.co.jp/

懸念されるエイズの流行とその対策……………木村 哲(1)

学術/慢性肝臓病患者への情報提供……………加藤眞三(6)

ニュース 衆院選公示—社会保障のあり方で各党が公約……………(61)

学術

◇不育症……………竹下俊行(24)

◇第三〇回日本睡眠学会……………太田龍朗(31)

グラフ

◇肝硬変症のMRI診断……………伊東克能(53)

ニュース

◇平成18年度厚労省予算概算要求—健康フロンテ

ィア戦略の推進に力点/概算要求の主要項目

◇健診・保健指導のあり方で中間まとめ—生活習

慣病の指導は外注も(地域保健健康増進部会)

◇制限回数超え医療の特定療養費化で答申(中医協)

◇「議論の整理」概ねまとめる(医療保険部会)

◇がん対策でアクションプラン(厚労省推進本部)

◇保険担当審議官に宮島俊彦氏(厚労省人事異動)

◇医薬品・医療機器等安全性情報 No.216

◇新薬情報—プロプレス錠に効能効果追加など

◇「資料」人事院勧告「給与構造改革—新俸給表」(下)

人—兵頭一之介氏(筑波大消化器内科教授)……………(82)

医事案内(求人・求職・不動産その他)……………(106)

MEDICAL ESSAYS (39-48)

◇精神医学的にみた鷗外文学……………高橋正雄◇沖縄の

公衆衛生看護婦……………加藤正直◇西域共同研究余話

(二〇)……………小沢友紀雄

一週一話

◇前立腺肥大症の薬物治療と

その効果……………横田 崇(89)

質疑応答 (90-105)

〔臨床検査〕食後・糖負荷後の血糖値〔内科〕降圧

薬併用療法の服用時間・回数/低TG血症の意義/

急性肺水腫の診断・治療〔救急医学〕ショックによ

る腎不全〔皮膚科〕肝斑の鑑別診断/白髪の発生機

序と予防・治療〔公衆衛生〕インフルエンザウクチ

シの有効性・安全性の検証〔滅菌・消毒〕アルコール

消毒へのウィルスの抵抗力〔医事法制〕医療過誤

賠償責任の分担/医療現場の個人情報保護の留意点

〔経営管理〕岐阜大学病院のCIS/医療機関等の職

能職務資格等級制度〔雑 件〕赤潮と青潮/「署」と

「所」/ヘッドギア用カバー/鳥害対策設備

◇実地診療でこんな症例をよく診ませんか③ 咳嗽から
見分ける急性呼吸器感染症の診断と治療(河野 茂)……………(C1)

公衆衛生

Vol. 70 No. 4 2006

APR

4

THE JOURNAL OF PUBLIC HEALTH PRACTICE

特集 予防接種

予防接種の国際戦略

わが国の予防接種制度についての概説と最近の動向

感染症の流行と予防接種—インフルエンザを中心に

BCGの新しい接種方式について—科学的根拠に基づく結核予防を求めて

麻しん・風しんワクチンの2回接種

ポリオ

動物の予防接種はどのように行われているか

新たな感染症へのワクチン

視点●新医師臨床研修制度について思うこと

—保健所研修のこの1年を振り返って 宮園 将哉

臨床と微生物

*Clinical
Microbiology*

Vol.33

NO.

4

特集

感染症：最近の世界の現状

新しいインフルエンザ

AHCウイルス流行の現況

フィロウイルス感染症

C型肝炎／狂犬病

Vaccine Preventable Infections

ポリオ根絶計画の進捗

麻疹・風疹—制圧・排除を目指して

B型肝炎

地球温暖化と感染症， Dengue, マラリア

高齢化の進展と感染症

世界的にみたノロウイルスの現状

ウエストナイル熱・脳炎の流行状況

話題・MRワクチン，麻疹ワクチン，風疹ワクチンに関する定期接種スケジュール改正

連載・ナースに必要な臨床に直結する微生物学

感染症と私・感染症とのかかわり 小林宏行

■抗微生物薬の検討

マウスを用いたBLNAR髄膜炎モデルに対するメロペネムの治療効果

近代出版

インフルエンザワクチンの有効性

—点推定と区間推定—*

廣田 良夫**

はじめに

第37回日本小児感染症学会総会学術集会(学会長:神谷 齊先生, 2005年11月, 津市)において, 教育講演の機会をいただいた。その内容を本紙に寄稿する旨ご指示をいただいたものの, とても一編の総説にまとめる能力を持ち合わせない。インフルエンザワクチンの有効性というデリケートなテーマに関する疫学の基本理論を理解していただくために, そして私自身が理解を深める意味合いからも, 連載という形で寄稿するお許しをいただいた。初回は有効性を表す際の区間推定について概説する。

I. 点推定と区間推定

大リーグ・マリナーズのイチローは, 調子が良いシーズンには700打数250安打くらいの成績を残す。打率は0.357である。ここにシーズン開始後絶好調のルーキーがいるとする。50打数までに20安打, 打率0.400の成績であり, イチローを凌ぐ記録を打ち立てることが期待される。

打率0.357と0.400のように, 標本から1つの代表値を得ることを点推定(point estimation)といい, その値が点推定値である。では, そのルーキーの打率はイチローより優れていると言えるのか? 残念ながら点推定値が真である確率は0%である。標本から得られた点推定値は偶然誤差(変動)を伴っているからである。そこで偶然誤差の

もとに, 真値が一定の確率で含まれる範囲を求めるのが区間推定(interval estimation)であり, 一般に95%信頼区間(95%CI, confidence interval)を計算することが多い。95%信頼区間は, 真値が含まれる確率が95%である範囲と解釈できる。

割合(proportion)の95%信頼区間は, 点推定値 $[p=a/n]$ とその標準誤差 $[SE=\{p(1-p)/n\}^{1/2}]$ から, $[p\pm 1.96\times SE]$ で計算される。ルーキーの打率0.400の95%信頼区間は, $[SE=\{0.4(1-0.4)/50\}^{1/2}=0.0693]$ から, $[0.400\pm 1.96\times 0.0693=0.264\sim 0.536]$ となり(図1), イチローの打率0.357を跨いでいる。すなわち, 打席数が少ないこのルーキーの真の打率は, イチローの打率より高くなることもあれば低くなることもある, ということになる。

一方, イチローのシーズンを通した打率0.357の95%信頼区間は0.322~0.393である。安定した3割打者であり, 打率4割を期待できる優秀な打者であることが理解できる。しかしルーキーの方は, いまだ3割打者の仲間入りができるかどうかさえわからない打者である。両打者の打率の差について統計学的検定を行うと, 5%の有意水準で有意差を認めない($\chi^2=0.372, P=0.542$)。ただし, 有意差を認めないことが, イチローとルーキーの打率が等しいという意味ではないことに注意が必要である。

* Epidemiological aspects of influenza vaccine effectiveness: Point estimation and interval estimations

** 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 Yoshio Hirota
(〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3)

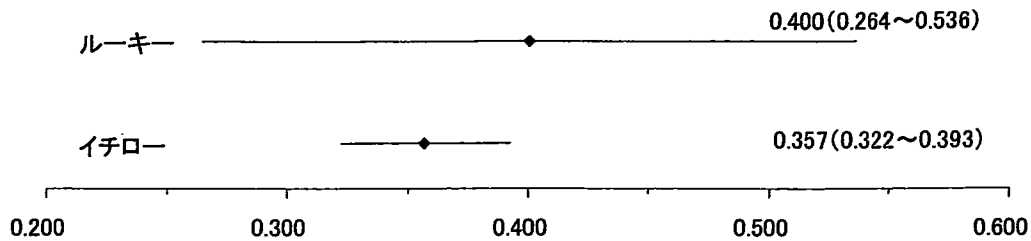


図 1 イチローとルーキーの打率：点推定値と 95%信頼区間

表 1 ワクチン有効性に関わる疫学指標の計算法

		接種		計
		+	-	
発病	+	a	b	m ₁
	-	c	d	m ₀
計		n ₁	n ₀	N

非接種群の発病率 $p_0 = b/n_0$

接種群の発病率 $p_1 = a/n_1$

ワクチン有効率 (VE) = $(p_0 - p_1)/p_0 = 1 - p_1/p_0$

相対危険 (RR) = p_1/p_0

統計学的検定 $\chi^2 = (ad - bc)^2 N / (m_1 m_0 n_1 n_0)$ ①

95%信頼区間の計算

$\ln RR = \ln (p_1/p_0)$

$SE (\ln RR) = (1/a + 1/b - 1/n_1 - 1/n_0)^{1/2}$ ②

95%CI ($\ln RR$) = $\ln RR \pm 1.96 \times SE (\ln RR)$ ③

$RR_L, RR_H = \text{EXP}[\ln RR \pm 1.96 \times SE (\ln RR)]$ ④

$VE_L = 1 - RR_H, VE_H = 1 - RR_L$ ⑤

II. ワクチンの有効性

1. 有効率と相対危険

ワクチンの有効性指標を計算するための四分表と式を表 1 に示す。ワクチン有効率 (VE: Vaccine efficacy) は非接種群と接種群の発病率や感染率 [p_0, p_1] から, $[(p_0 - p_1)/p_0]$ により求める。これは疫学でいう prevented (preventable) fraction である。変形すると $[1 - p_1/p_0]$ となり, $[p_1/p_0]$ は相対危険 (RR: relative risk) に一致する。すなわち, 1 から相対危険を差し引いた値がワクチン有効率である。

この相対危険と有効率の関係を理解しやすいように, 接種群と非接種群の発病率が 0.3 対 1 (例えば 6% 対 20%) であることを仮定した状況を図 2 に示す。この図からわかるように有効率 70% $[(0.2 - 0.06)/0.2 = 0.7]$ という表現は「非接種で

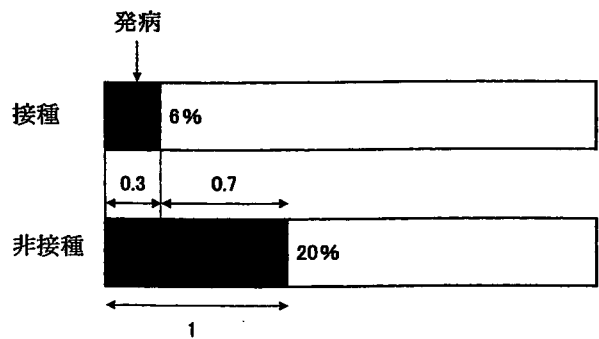


図 2 ワクチンの有効率と相対危険 (廣田原図)

発病したヒトの 70% は, 接種を受けていれば発病が避けられた」という意味である。しかし多くの医療関係者の間でさえ「100 人の接種者のうち 70 人が発病しない」という意味に誤解されている。一方, 相対危険 $[0.06/0.2 = 0.3]$ は「インフルエンザワクチンは発病リスクを 0.3 に下げる」と表現されるように, 極めて理解しやすい指標である。

表 2 事例 (1)

		接 種		計
		+	-	
発病	+	6	20	26
	-	94	80	174
計		100	100	200

非接種群の発病率 $p_0 = 20/100 = 0.2$

接種群の発病率 $p_1 = 6/100 = 0.06$

ワクチン有効率 (VE) $= (p_0 - p_1) / p_0 = (0.2 - 0.06) / 0.2 = 0.7 = 70\%$

相対危険 (RR) $= p_1 / p_0 = 0.06 / 0.2 = 0.30$

統計学的検定 $\chi^2 = (6 \cdot 80 - 20 \cdot 94)^2 \cdot 200 / (26 \cdot 174 \cdot 100 \cdot 100) = 8.665$
 $(P = 0.003) \dots\dots\dots ①$

95%信頼区間の計算

$\ln RR = \ln 0.30 = -1.204$

$SE(\ln RR) = (1/6 + 1/20 - 1/100 - 1/100)^{1/2} = 0.443 \dots\dots\dots ②$

95%CI ($\ln RR$) $= -1.204 \pm 1.96 \times 0.443 = -2.073, -0.335 \dots\dots\dots ③$

$RR_L, RR_H = e^{-2.073}, e^{-0.335} = 0.13, 0.72 \dots\dots\dots ④$

RR (95%CI) $= 0.30 (0.13 \sim 0.72)$

VE (95%CI) $= 70\% (28 \sim 87\%) \dots\dots\dots ⑤$

治療効果や予防効果に関する医学研究では、一般に効果の大きさは相対危険で表される。この相対危険 (relative risk) は総称的な用語であり、研究デザインや解析方法に基づき rate ratio, hazard ratio, risk ratio, odds ratio といった、より限定的な用語で表される。また、比 (ratio) ではなく、差 (difference) で表すこともある。そして効果の大きさと信頼性を正しく解釈できるように、常に信頼区間と共に提示される。

2. 統計学的検定と区間推定

「有効率が統計学的に有意であるか」、「相対危険の低下 (または上昇) が統計学的に有意であるか」については、表1の①式により χ^2 検定を行えばよい (発病数が少ない時は Fisher の直接法により検定を行う)。

一般によく用いられる相対危険の95%信頼区間の求め方を表1の脚注に示す。なお、発病数が少ないときは直説法により計算するが、計算手技が複雑なため本稿では解説しない。

相対危険 $[RR = p_1 / p_0]$ は $0 \sim \infty$ の範囲をとり、要因 (例: ワクチン) が発病リスクを下げる場合 ($p_0 > p_1$) は $RR < 1$, 要因 (例: 喫煙) が発病 (例: 肺がん) リスクを上げる場合 ($p_0 < p_1$) は $RR > 1$

となる。要因が発病リスクと関係しない場合 ($p_0 = p_1$) は $RR = 1$ であることからわかるように、相対危険の分布は左右非対称である。このため対数変換をしてから計算を進める。

まず②式により $\ln RR$ の標準誤差 $[SE(\ln RR)]$ を計算した後、③式により $\ln RR$ の95%信頼区間の下限値と上限値を求める。④式により、各々の値を指数変換して元の尺度に戻すことにより、相対危険の95%信頼区間の下限値 RR_L と上限値 RR_H を得る。

有効率 (VE) の95%信頼区間 ($VE_L \sim VE_H$) は直接計算することができないので、⑤式により、1から RR_L または RR_H を差し引いて求める。

3. 計算例

表2は、接種群が100人中6人発病、非接種群が100人中20人発病した状況を示す。 $p_0 = 0.2$, $p_1 = 0.06$ より、ワクチン有効率 (VE) は70%、相対危険 (RR) は0.30と計算される。また、このワクチン有効率および相対危険の低下は5%の有意水準で統計学的に有意である ($\chi^2 = 8.665$, $P = 0.003$)。

表2の脚注に示すごとく、相対危険 (RR) とその95%信頼区間は、②~④の計算を経て

表 3 事例 (2)

		接 種		計
		+	-	
発病	+	3	4	7
	-	47	16	63
計		50	20	70

非接種群の発病率 $p_0 = 4/20 = 0.2$

接種群の発病率 $p_1 = 3/50 = 0.06$

ワクチン有効率 (VE) $= (p_0 - p_1) / p_0 = (0.2 - 0.06) / 0.2 = 0.7 = 70\%$

相対危険 (RR) $= p_1 / p_0 = 0.06 / 0.2 = 0.30$

統計学的検定 $\chi^2 = (3 \cdot 16 - 4 \cdot 47)^2 \cdot 70 / (7 \cdot 63 \cdot 50 \cdot 20) = 3.111$

($P = 0.078$)①

95%信頼区間の計算

$\ln RR = \ln 0.30 = -1.204$

$SE(\ln RR) = (1/3 + 1/4 - 1/50 - 1/20)^{1/2} = 0.7165$ ②

95%CI ($\ln RR$) $= -1.204 \pm 1.96 \times 0.7165 = -2.608, 0.200$ ③

$RR_L, RR_H = e^{-2.608, 0.200} = 0.07, 1.22$ ④

RR (95%CI) $= 0.30 (0.07 \sim 1.22)$

VE (95%CI) $= 70\% (-22 \sim 93\%)$ ⑤

0.30 (0.13~0.72) となる。95%信頼区間が“1”を跨いでいないことは、「相対危険の低下が5%の有意水準で統計学的に有意である」ことと一致する。相対危険の下限値 RR_L と上限値 RR_H を1から差し引くことにより、有効率(VE)とその95%信頼区間は70% (28~87%) と計算される。有効率の95%信頼区間が“0”を跨いでいないことは、「ワクチン有効率が5%の有意水準で統計学的に有意である」ことと一致する。

表3は接種群が50人中3人発病、非接種群が20人中4人発病した状況を示す。小規模集団では標本が小さく、かつインフルエンザワクチンの普及により比較群(非接種者)が少ないという状況に一致する仮想データである。表2の例と同様に $p_0 = 0.2$, $p_1 = 0.06$ より、ワクチン有効率は70%、相対危険は0.30と計算される。しかし、このワクチン有効率および相対危険の低下は5%の有意水準で統計学的に有意ではない ($\chi^2 = 3.111$, $P = 0.078$; Fisherの直接法では $P = 0.097$)。

相対危険(RR)とその95%信頼区間は0.30 (0.07~1.22) となる。95%信頼区間が“1”を跨いでいることは、「相対危険の低下が5%の有意水準で統計学的に有意でない」ことと一致する。

ワクチン有効率(VE)とその95%信頼区間は70% (-22~93%)と計算される。有効率の95%信頼区間が“0”を跨いでいることは、「ワクチン有効率が5%の有意水準で統計学的に有意でない」ことと一致する。このように、相対危険とワクチン有効率の点推定値は表2の例と等しいにもかかわらず、標本が小さいため偶然変動により95%信頼区間の幅が広くなり、かつ有意差を示さなくなっている。

III. 相対危険と区間推定の意義

I. に示した例で、イチローの打率をreferenceとしてルーキーの打率の相対危険 [$RR = 0.400 / 0.357$] と95%信頼区間を計算すると、1.12 (0.79~1.60) となり、ルーキーの打率はイチローの1.12倍高い。ただし、95%信頼区間が“1”を跨いでいることは、この「相対危険の上昇が5%の有意水準で統計学的に有意でない」ことを示しており、I. に示す統計学的検定結果 ($\chi^2 = 0.372$, $P = 0.542$) と一致する。

このように、95%信頼区間は、それ自体が統計学的有意差検定を示すのみならず、点推定値の偶然変動の大きさをも示すことから、医学的介入の

表 4 文献2) に示された7歳未満児についての結果

感染	感染者数 (%)		相対危険 RR (95%CI)	有効率 VE (95%CI)	P 値	
	接種群 (N=37)	非接種群 (N=31)				
A (H3)	10 (27)	18 (58)	0.47 (0.25~0.86)	53 (14~75)	<0.01	0.0101
B	13 (35)	14 (45)	0.78 (0.43~1.40)	22 (-40~57)	>0.05	0.4035
A (H3) or B	21 (57)	21 (68)	0.84 (0.58~1.22)	16 (-22~42)	>0.05	0.3568

網掛け部分: 95%信頼区間は廣田計算

効果の大きさを検討する際不可欠な指標とされている。

相対危険は要因がリスクを下げる場合(例: ワクチン接種と感染・発病)においても、リスクを上げる場合(例: 喫煙と肺がん)においても、理解しやすい指標である。また、その95%信頼区間は直接計算することができる。一方、ワクチン有効率70%は「100人の接種者のうち70人が罹らない」というように、誤解を生じやすい指標であるし、95%信頼区間を直接計算できない。またワクチン有効性を検出できなかつたり、統計学的有意差を認めない場合は、ワクチン有効率の点推定値や区間推定値にマイナス(-)がつくことになる。「ワクチン有効率がマイナス0%」というのは理解し難い数値である。

IV. 乳幼児におけるインフルエンザワクチン有効性

最近、信頼区間の意義を理解することなく、徒にインフルエンザワクチンの有効性の度合いを論評する例がある¹⁾。当該著者は、2~14歳の喘息児を対象にインフルエンザワクチンの感染防止効果を検討し²⁾、そのうち「7歳未満児における有効率がA(H3)感染に対して53.5%」であったという結果を引用している。そして、日本小児科学会による「1歳以上6歳未満については、……有効率20~30%であることを説明し……」という見解(平成16年11月)を示し、その根拠となった厚生労働省研究班のデータに関し^{3~6)}、「20~30%という有効率は異常に低く、研究方法に問題があると考えられる」と批判している¹⁾。

厚生労働省研究班の調査では、インフルエンザ最流行期の発熱性疾患を結果指標としているので、誤分類によりワクチン有効性は当然 underestimate

されているが、研究の妥当性は確保されている。この点に関しては後の連載論文で説明することとし、ここでは、研究班の結果が「異常に低い」のかどうかについて述べる。

当該著者は有効率の点推定値と有意差検定結果のみを示し、95%信頼区間を計算していない²⁾。そこで、論文中のデータから相対危険と有効率の95%信頼区間を計算し、そのうち7歳未満児における結果を表4に示す。この年齢グループの対象者は、接種群37人、非接種群31人であり、うちA(H3)とBの両者に感染した者は接種群に2人、非接種群に11人、その結果、全感染者は接種群21人、非接種群21人となっている。B型感染および全感染に対して(表4、下2行)有意なワクチン有効性を認めないことは、相対危険の95%信頼区間が“1”を跨いでいること、ワクチン有効率の95%信頼区間が“0”を跨いでいること、およびP値から明らかである。

厚生労働省研究班による最流行期の発熱性疾患に対するワクチン接種の相対危険(95%信頼区間)およびP値は:2000/01シーズンが0.78(0.61~0.99), P=0.043;2001/02シーズンが0.75(0.65~0.88), P=0.000;2002/03シーズンが0.76(0.66~0.88), P=0.000,と報告されている^{3~6)}。表4の結果とともにこれらを図示すると(図3)、前記の著者が7歳未満児での有効性を強調する、A(H3)感染に対する相対危険(RR=0.47)の95%信頼区間(0.25~0.86)は、厚生労働省研究班が示す相対危険の点推定値3つのすべてを跨いでいる。またB型感染や全感染に対する相対危険についてみると、それらの95%信頼区間は広くて(0.43~1.40, 0.58~1.22)、厚生労働省研究班が示す相対危険の95%信頼区間を包含しているばかりではなく、その点推定値は厚生労働省研究班の点

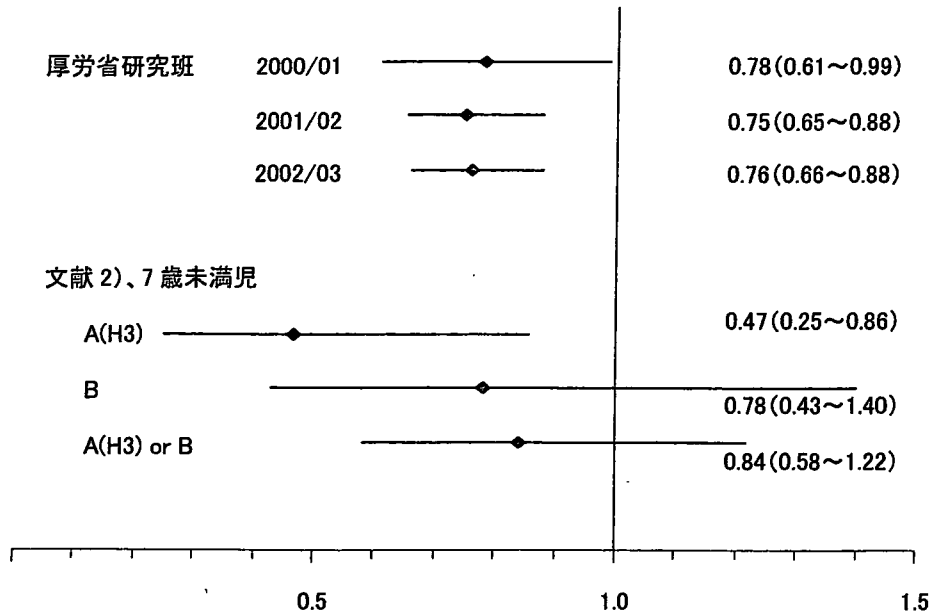


図 3 乳幼児におけるインフルエンザワクチン接種の相対危険と 95%信頼区間

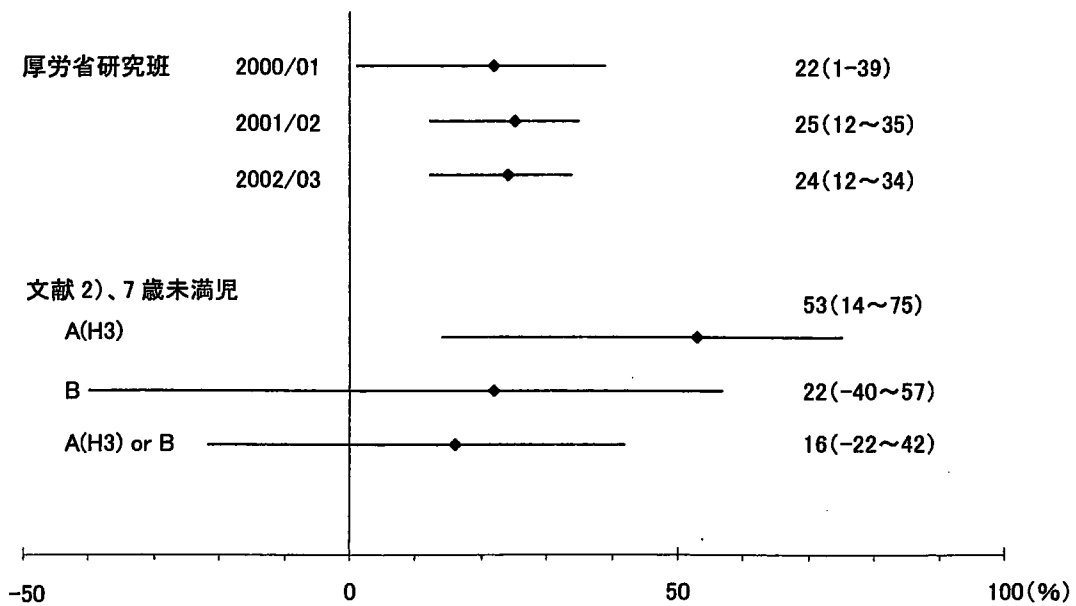


図 4 乳幼児におけるインフルエンザワクチンの有効率と 95%信頼区間

推定値に比べて“1 (効果なし)”に近い。

これを一般に馴染みが深い有効率で表しても (図 4), 95%信頼区間の重なりから, 厚生省研究班が示す「測定値」は, 当該著者が示す「測定値」に比べて, 「異常に低い」ものではないことが一目瞭然である。また 95%信頼区間の幅より, 厚生省研究班が示す「測定値」の方がより精度が高いことがわかる。

V. 解析の進め方と結果の解釈

前記の引用文献 2) の概要は以下の通りである。

- a-1) 全対象者は 2~14 歳の喘息児 137 人 (接種 85, 非接種 52) であり, 全感染に対する有効率は 42.1% (感染率: 41% vs. 71%, $P < 0.01$) [95%信頼区間: 21~57%].
- a-2) 全対象者における型 (亜型) 別の感染防止効果は, A (H3) に対して 67.5% (感