

第5章 解析疫学と因果関係の解明

ここでいう解析疫学とは、「危険因子と発症との関連性の強さ」と「統計学的な有意差」を検討することです。(表5-1)

表5-1 仮説の検証の流れ

---

<b>1 危険因子と発症との関連性を検討する</b>
(1) 研究デザインを選択
(2) コホート研究
・ 観察期間または曝露期間を考慮しない場合
- 相対危険度またはリスク比
・ 観察期間または曝露期間を考慮する必要がある場合
- 率比又はレート比
(3) 症例対照研究
・ 交絡因子を考慮しない場合
- オッズ比
・ 交絡因子を考慮する場合
- マッチングによるオッズ比
- 層化解析 (マンテル-ヘンツェル要約オッズ比)
- その他の方法
<b>2 関連性が統計学的に有意であるか検討する</b>
(1) 95%信頼区間
(2) $\chi^2$ 乗検定

---

1 関連性の強さの検証

(1) 研究デザインを選択

第2章で説明した2つの研究デザインのうち、どちらを使うのかについて考えてみましょう。

危険因子と結果との関連性を直接測定できるのは、コホート研究でした。したがって、まずはコホート研究が行えるかどうかを追及したいと思います。ある病院や学校といった施設でのアウトブレイク事例は、このような調査を行うことができます。

しかしそこに立ちはだかる壁の1つは、調査母集団の大きさです。すべての母集団について危険因子の曝露の有無を調べ上げる必要があるからです。300名を対象とする場合は、5名の調査員が一人あたり60冊分のカルテを見て調べていくという計算になります。一日20冊に目を通すとして3日かかります。これが1000名、5000名、10万人となったら、ほぼ不可能です。

第2の壁は、データの有無です。300人分のデータをみたところ、危険因子に曝露があったと記載された人が100名、曝露が無かったと記載された人が100名で、曝露の有無について記載がない人、すなわち不明な人が100名であったとしましょう。こうなると、全体の1/3の状況が不明なわけです。

第3の壁は、想定される危険因子の数です。危険因子A, B, C・・・と複数の物が考えられる場合には、それぞれについてカルテを見ていく必要があるわけで、データの整理が大変です。このような状況では、コホート研究が成り立ちません。このような場合には、コホート研究をあきらめて、症例対照研究の検討に切り替えます。

症例対照研究は、調査母集団が大きいまたは不明な場合に行う苦肉の策と考えましょう。一部の集団を抽出して検討を進めるのですから、最初から全体像を示すものではないのです。一部の抽出という点では、データの収集が不完全な集団を対象とした研究の場合と同じです。

研究者の考え方によって対照の選び方が異なっているので、得られる結果も異なって仕方がありません。また、偏り（バイアス）や、危険因子と結果との関係を混乱させる第3の因子（交絡因子）を考慮した解釈が必要となることもあります。しかも、危険因子への関与は直接測定できないので、オッズ比で代用します。このように症例対照研究には、あまり良いことは無いかのように見えますが、実は、最大のメリットは少ない時間で簡単に結果を出せるという点です。特に、感染症アウトブレイク事例では、“関連性の強さ”は重要ですが、それ以前の“関連性が有か否か”でも十分に有用です。また、症例数が極端に少ない疾患の場合も、症例対照研究のメリットが生かせる研究デザインと言えます。

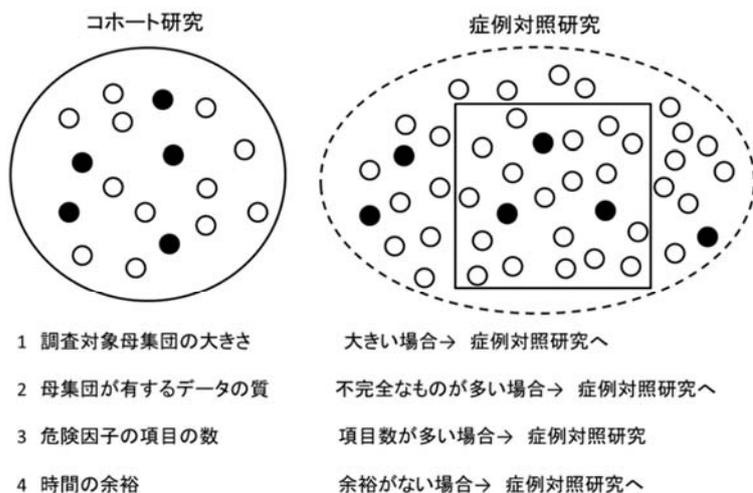


図5-1 研究デザインの選択

(2) コホート研究

コホート研究の最大のメリットは、危険因子への関与が発症にどれくらい影響を与えているかを直接測定できるという点です。

ア 観察期間または曝露期間を考慮しない場合(相対危険度)

それぞれのコホートの観察期間や危険因子への曝露期間が一定で、その長さの違いを考慮しなくても良い場合は、単純に両群における発症率(リスク)の比、相対危険度(リスク比)を計算することができます。(図5-2、図5-3)

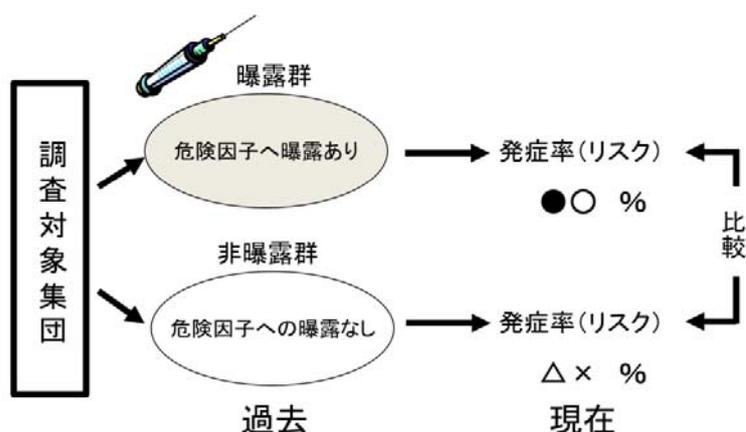


図5-2 コホート研究の考え方

	症例数	非症例数	合計	発症率(リスク)
曝露群	a	b	a+b	a / a+b
非曝露群	c	d	c+d	c / c+d

$$\text{相対危険度 (リスク比)} = \frac{\text{曝露群の発症率}}{\text{非曝露群の発症率}} = \frac{a / a+b}{c / c+d}$$

図5-3 コホート研究における相対危険度(リスク比)

相対危険度が1ということは、両群に差がないことを意味します。1よりも低い場合は、曝露があった方が発病しにくかったという結果です。薬やワクチン、医学処置後の予後などはこのような結果になります。1よりも高い場合は、曝露があった方が発病しやすいことになります。通常、2倍以上であれば関連性は強いと言えます。

A病院のセラチア感染事例で検討してみましょう。第2波が1月7日からですので、発症2日前の1月5日の時点で入院していた32名を対象に持続点滴の有無、

ヘパリンロックの使用の有無、MRI等の検査の有無について調べてみた結果が表5-2です。

表5-2 A病院におけるセラチア感染事例の危険因子解析

番号	セラチア感染	区分	性	病室	持続点滴	ヘパロック	MRI検査など
1	血流感染	症例	女	202	○	○	○
2	血流感染	症例	女	201	○	○	○
3	血流感染	症例	女	201			
4	血流感染	症例	女	202	○	○	○
5	血流感染	症例	女	202			○
6	血流感染	症例	男	205	○	○	○
7	血流感染	症例	男	203	○		
8	血流感染	症例	女	206	○	○	○
9	尿路感染	非症例	女	206	○	○	
10	尿路感染	非症例	男	203	○		
11	なし	非症例	女	202			○
12	なし	非症例	男	203	○	○	
13	なし	非症例	女	202	○		○
14	なし	非症例	女	206			
15	なし	非症例	女	206			
16	なし	非症例	女	202			
17	なし	非症例	女	206			
18	なし	非症例	男	205	○	○	○
19	なし	非症例	男	203			
20	なし	非症例	男	205			
21	なし	非症例	男	205			
22	なし	非症例	男	205			
23	なし	非症例	女	206	○	○	○
24	なし	非症例	女	201			
25	なし	非症例	女	201			
26	なし	非症例	女	201			
27	なし	非症例	女	201			
28	なし	非症例	男	205	○	○	○
29	なし	非症例	男	207			
30	なし	非症例	男	207			
31	なし	非症例	男	203			
32	なし	非症例	男	203			

この際、尿路感染を起こした症例を調査の対象から外して残りの30名で検討してもいいのですが、今回はセラチア血流感染事例を新たに“症例”として検討することにし、この2例は尿路感染であって血流感染ではないので、非症例として扱うことにしました。その結果、2×2表では図5-4のようになりました。いずれの危険因子も2倍以上の相対危険度があり、危険因子の曝露と発症とに強い関連性があることがわかりました。1つを例にすると、「持続点滴を使用した群は、使用しなかった群に比べて4.4倍、セラチア血流感染をおこしやすかった」という表現になります。

持続点滴の使用	症例	非症例	計	相対危険度 (リスク比) = $\frac{6/13}{2/19} = 4.4$
曝露あり	6	7	13	
曝露なし	2	17	19	
計	8	24	32	

ヘパリンロックの使用	症例	非症例	計	相対危険度 (リスク比) = $\frac{5/10}{3/19} = 3.7$
曝露あり	5	5	10	
曝露なし	3	19	22	
計	8	24	32	

発症前のMRI等の撮影	症例	非症例	計	相対危険度 (リスク比) = $\frac{6/11}{2/21} = 5.7$
曝露あり	6	5	11	
曝露なし	2	19	21	
計	8	24	32	

図5-4 A病院のセラチア血流感染の危険因子解析

イ 観察期間または曝露期間を考慮する必要がある場合

症例によっては観察期間中の早期に発症する人もいれば、遅れて発症する人もいます。そこで、調査対象母集団の観察期間を加味して検討することが必要なことがあります。具体的には、各コホートにおける発症数を、発症するまでに要した時間の延べ観察期間で除したもの（これを人時発症数：person time incident rateと言います）で比較するのです。（図5-5）

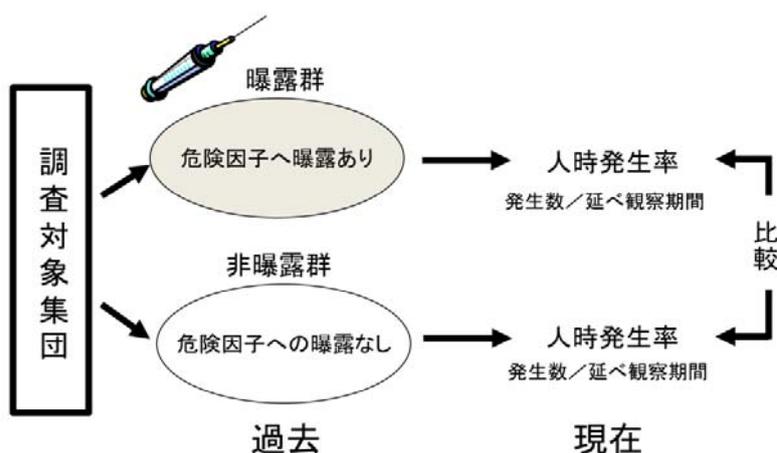


図5-5 コホート研究の考え方

2×2表を作成すると、図5-6のようになります。曝露群と非曝露群における人時発症率の比（率比：rate ratioと言います）は、簡単な計算式で表すことができます。

	症例数	延べ観察期間	人時発症率
曝露群	a	b	a / b
非曝露群	c	d	c / d

$$\text{率比} = \frac{\text{曝露群の人時発症率}}{\text{非曝露群の人時発症率}} = \frac{a/b}{c/d} = \frac{a \times d}{b \times c}$$

図5-6 コホート研究における率比

もう少し、具体的な例で考えてみましょう。曝露群（8名）と非曝露群（6名）のコホートでそれぞれ、4名と1名が発症したとしましょう。しかも曝露群の延べ観察期間は25日で、非曝露群では35日であったとします。（図5-7）

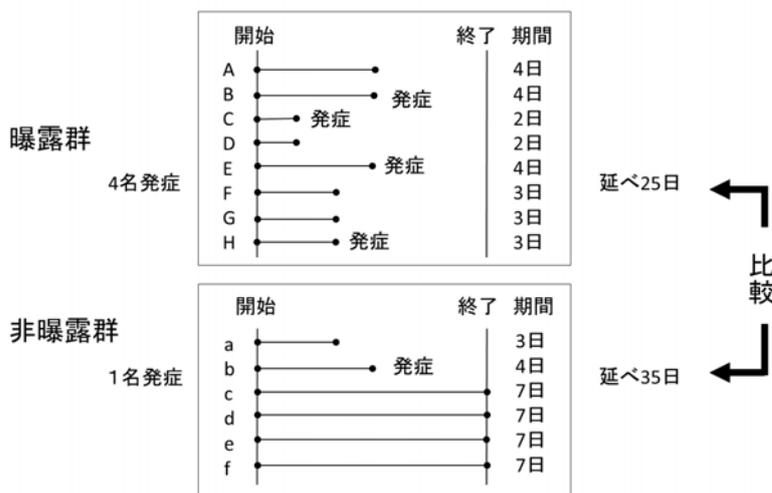


図5-7 人時発生率の比較

その結果、率比は5.6倍と計算され。曝露群は非曝露群に比して5.6倍、発症しやすかったということがわかりました。従来の相対危険度では3.0倍のところ、より高い関連性の強さが示されたわけです。

	症例数	延べ観察期間	人時発生率		症例数	非症例	発生率
曝露	4	25	4/25	曝露	4	4	4/8
非曝露	1	35	1/35	非曝露	1	5	1/6

$$\text{率比} = \frac{4/25}{1/35} = 5.6$$

$$\text{相対危険度} = \frac{4/8}{1/6} = 3.0$$

図5-8 率比と相対危険度の計算

さて、A病院のセラチア感染事例で検討してみましょう。第2波が1月7日から1月9日ですので、観察期間を発症2日前の1月5日から1月9日までとし、この期間中に入院していたのは、45名でした。表5-3では、上部の太枠で囲った部分に持続点滴を利用した人が来るようにソートしています。持続点滴をしていたコホートは16名で、うち発症者は6名です。このコホートの延べ入院日数（発症者については発症後の日数を除く）は、62日間です。一方で持続点滴をしていないコホートは29名で、うち発症者は2名、延べ入院日数は、91日です。これから、率比を計算すると、率比 = (6×91) / (2×62) = 4.4 となり、相対危険度と同じ結果が得られました。

表5-3 A病院におけるセラチア感染事例の危険因子解析

番号	セラチア感染	持続点滴	区分	性	病室	1月5日	1月6日	1月7日	1月8日	1月9日
1	血流感染	○	症例	女	202	○	oMRI	○発症	○	○死亡
2	血流感染	○	症例	女	201	○	oMRI	○発症	○	○転院
4	血流感染	○	症例	女	202	○	oMRI	○	○発症	○
6	血流感染	○	症例	男	205	○	oMRI	○	○発症	○
7	血流感染	○	症例	男	203	○	○	○	○	○発症
8	血流感染	○	症例	女	206	○	○	oMRI	○	○発症
9	尿路感染	○	非症例	女	206	○	○	○	○	○
10	尿路感染	○	非症例	男	203	○	○	○	○	○
12	なし	○	非症例	男	203	○	○	○	○	○
13	なし	○	非症例	男	205					○
14	なし	○	非症例	男	205				○	○
15	なし	○	非症例	男	205				○	○
16	なし	○	非症例	女	202	○	○	oMRI	○	○
21	なし	○	非症例	男	205	oMRI	○	○		
26	なし	○	非症例	女	206	○	○	oMRA	○	○
31	なし	○	非症例	男	205	○	○	oMRI	○	○
3	血流感染		症例	女	201	○	○	○	○発症	
5	血流感染		症例	女	202	○	oMRA	○	○発症	○
11	なし		非症例	女	202	oMRI	○	○	○	
17	なし		非症例	女	206	○				
18	なし		非症例	女	206	○				
19	なし		非症例	女	202	○	○	○	○	
20	なし		非症例	女	206	○	○	○	○	○
22	なし		非症例	男	203	○	○	○		
23	なし		非症例	男	205	○	○	○		
24	なし		非症例	男	205	○	○	○	○	
25	なし		非症例	男	205	○	○	○	○	○
27	なし		非症例	女	201	○	○	○		
28	なし		非症例	女	201	○	○	○		
29	なし		非症例	女	201	○	○	○		
30	なし		非症例	女	201	○	○	○	○	○
32	なし		非症例	男	207	○	○	○	○	○
33	なし		非症例	男	207	○	○	○	○	○
34	なし		非症例	男	203	○	○	○	○	
35	なし		非症例	男	203	○	○	○	○	○
36	なし		非症例	女	201				○	○
37	なし		非症例	女	201				○	○
38	なし		非症例	女	206		○	○	○	○
39	なし		非症例	女	206		○	○	○	○
40	なし		非症例	女	201				○	○
41	なし		非症例	女	201					○
42	なし		非症例	男	203				○	○
43	なし		非症例	女	202					○
44	なし		非症例	女	202					○
45	なし		非症例	男	203					○

(3) 症例対照研究

症例対照研究では、症例と対照における危険因子への曝露の程度を比較する研究方法です。

ア 交絡因子とは(図 5-9)

交絡因子 (Confounding factor) とは、危険因子と結果の双方に関連し、危険因子に偏って存在する第3の因子で、危険因子と結果との関連性に影響を与えてしまうことになります。疫学研究では年齢や性が交絡因子となることが多くなります。

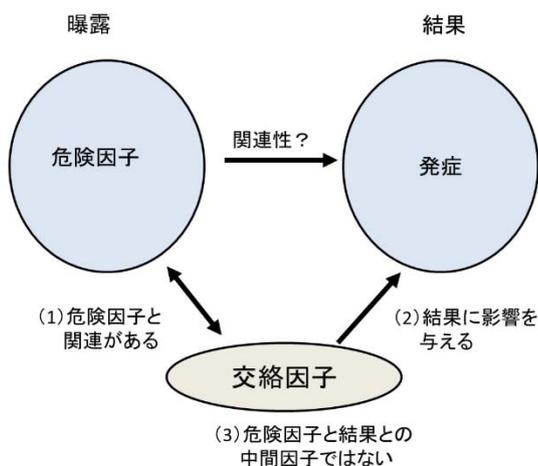


図5-9 交絡因子の考え方

イ 交絡因子を考慮しない場合

症例に関しては、すでにその特徴（危険因子への曝露など）を把握しているので良いですが、その症例と同じ条件でありながら発症していないものを対照として選定し、危険因子への曝露状況を調べます。通常、症例1につき、対照を1~3の割合で選びます。

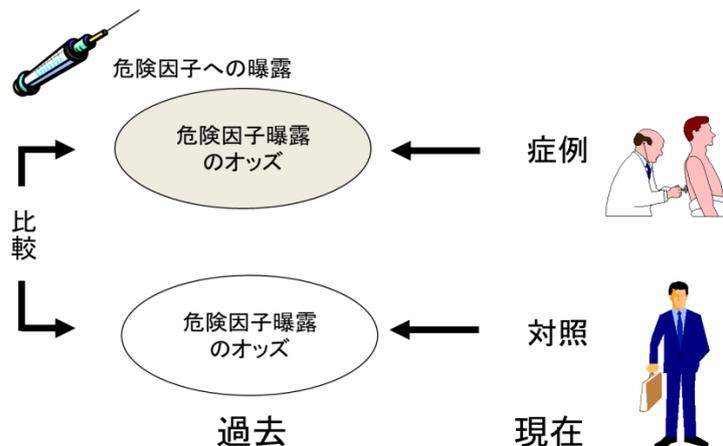


図5-10 症例対照研究の考え方

	症例	対照
曝露群	a	b
非曝露群	c	d

$$\text{オッズ比} = \frac{\text{症例の曝露のオッズ}}{\text{対照の曝露のオッズ}} = \frac{a/c}{b/d} = \frac{a \times d}{b \times c}$$

図5-11 症例対照研究におけるオッズ比

A病院のセラチア感染事例で検討してみましょう。表5-4の上段は症例群の8名ですが、中段は対照を症例と同数の8名として選定した場合（対照群1）、下段は対照を症例の2倍の数の16名とした場合（対照群2）です。

表5-4 A病院におけるセラチア感染事例の危険因子解析

	番号	セラチア感染	区分	性	病室	持続点滴	ヘパロック	MRI検査など
症例群	1	血流感染	症例	女	202	○	○	○
	2	血流感染	症例	女	201	○	○	○
	3	血流感染	症例	女	201			
	4	血流感染	症例	女	202	○	○	○
	5	血流感染	症例	女	202			○
	6	血流感染	症例	男	205	○	○	○
	7	血流感染	症例	男	203	○		
	8	血流感染	症例	女	206	○	○	○
対照群1	9	尿路感染	非症例	女	206	○	○	
	10	尿路感染	非症例	男	203	○		
	11	なし	非症例	女	202			○
	12	なし	非症例	男	203	○	○	
	13	なし	非症例	女	202	○		○
	14	なし	非症例	女	206			
	15	なし	非症例	女	206			
	16	なし	非症例	女	202			
対照群2	9	尿路感染	非症例	女	206	○	○	
	10	尿路感染	非症例	男	203	○		
	11	なし	非症例	女	202			○
	12	なし	非症例	男	203	○	○	
	13	なし	非症例	女	202	○		○
	14	なし	非症例	女	206			
	15	なし	非症例	女	206			
	16	なし	非症例	女	202			
	17	なし	非症例	女	206			
	18	なし	非症例	男	205	○	○	○
	19	なし	非症例	男	203			
	20	なし	非症例	男	205			
	21	なし	非症例	男	205			
	22	なし	非症例	男	205			
	23	なし	非症例	女	206	○	○	○

その結果は、図5-4に示す通り、さほど大きな変化はありませんでした。

症例:対照= 1:1 にした場合

持続点滴	症例	対照1
曝露あり	6	4
曝露なし	2	4

オッズ比=3

ヘパリンロック	症例	対照1
曝露あり	5	2
曝露なし	3	6

オッズ比=5

発症前のMRI等	症例	対照1
曝露あり	6	2
曝露なし	2	6

オッズ比=9

症例:対照= 1:2 にした場合

持続点滴	症例	対照2
曝露あり	6	6
曝露なし	2	10

オッズ比=5

ヘパリンロック	症例	対照2
曝露あり	5	4
曝露なし	3	12

オッズ比=5

発症前のMRI等	症例	対照2
曝露あり	6	4
曝露なし	2	12

オッズ比=9

図5-12 A病院のセラチア血流感染のオッズ比

### ウ 交絡因子を考慮する場合

交絡因子がわかっている場合は、その影響をできるかで少なくするように検討します。これには研究を始める前に、交絡因子を排除するよう研究デザインを考える方法と、研究を終えた段階でデータを処理する際に交絡因子の影響を除くようにする方法があります。前者にはマッチングが、後者には層化解析、制限、多変量解析などがあります。

#### 1) マッチング (Matching)

症例と対照との間で交絡因子となりそうな因子を一致 (マッチング) させて、対照を選定する方法です。症例が30代女性であれば、対照も30代女性の中から選ぶという方法です。

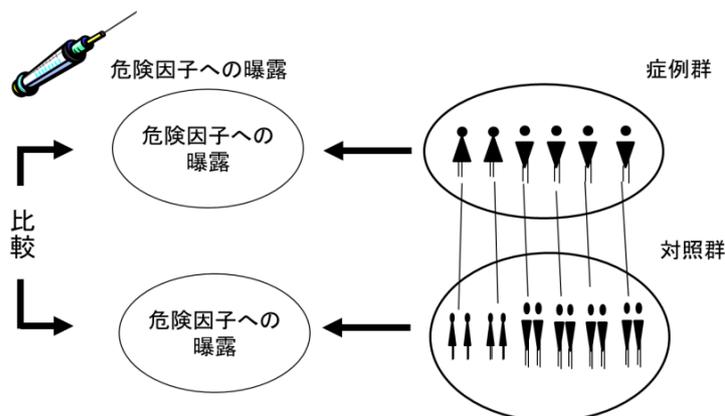


図5-13 マッチさせた症例対照研究の考え方

症例とこのようにして選ばれた対照のペアには、危険因子への曝露に関して4通りの組み合わせができます。(図5-14)

- 症例と対照は、ともに曝露されているペアの数・・・W
- 症例は曝露されているが、対照は曝露されていないペアの数・・・X
- 症例は曝露されていないが、対照は曝露されているペアの数・・・Y
- 症例と対照は、ともに曝露されていないペアの数・・・Z

このように分類されたそれぞれのペア数を数えてみて、XをYで除したものがマッチングによる症例対照研究のオッズ比となります。

		対照	
		曝露あり	曝露なし
症例	曝露あり	W	X
	曝露なし	Y	Z

マッチングによる症例対照研究のオッズ比＝

図5-14 症例-対照ペアリングにおける4つの組み合わせ

A病院でのセラチア感染事例で試してみましよう。今回、性別を交絡因子としてマッチングしてみました。(表5-5) 持続点滴ではXのペアが6、Yのペアは0でした。そこでかりに、少なくともYのペアが1組あったとした場合には、 $X/Y=6$  (補正オッズ比) となります。同様に計算してみると、ヘパリンロックでは6倍、MRI1検査は9倍となりました。

表5-5 A病院におけるセラチア感染事例の危険因子解析

番号	区分	性	病室	持続点滴	ヘパリンロック	MRI検査など
1	症例1	女	202	○	○	○
	対照1-1	女	206	○	W	X
	対照1-2	女	202	X	X	○
2	症例2	女	201	○	○	○
	対照2-1	女	202	○	W	X
	対照2-2	女	206	X	X	X
3	症例3	女	201			
	対照3-1	女	206	Z	Z	Z
	対照3-2	女	202	Z	X	Z
4	症例4	女	202	○	○	○
	対照4-1	女	206	X	X	X
	対照4-2	女	206	○	W	○
5	症例5	女	202			○
	対照5-1	女	201	Z	Z	X
	対照5-2	女	201	Z	Z	X
6	症例6	男	205	○	○	○
	対照6-1	男	203	○	W	X
	対照6-2	男	203	○	W	○
7	症例7	男	203	○		
	対照7-1	男	205	○	W	○
	対照7-2	男	203	X	Z	Z
8	症例8	女	206	○	○	○
	対照8-1	女	201	X	W	X
	対照8-2	女	201	X	W	X
Xのペアの数				6	6	9
Yのペアの数				0(補正1)	1	1
オッズ比 = X/Y				(補正6)	6	9

2) 層化解析によるマンテルーヘンツェル要約オッズ比

マッチングは、対照を選ぶ段階で行う処理法でしたが、層化解析はデータ収集が終わってしまった後に、交絡因子がわかった場合にとる解析法です。交絡因子のレベルに応じたサブグループ（層）を創り、その中で危険因子と結果について検討します。オッズ比の計算は、マンテルーヘンツェル法を用います。

性別や年齢が交絡因子であるとしたら、性別や年齢群の階層を創り、その中で検討をしてみます。たとえば、

- 30代未満の年齢層では、オッズ比は6倍
- 40代の年齢層では、オッズ比は4倍
- 50代の年代層では、オッズ比は5倍
- 60代以上の年代層では、オッズ比は4倍

というようになります。

30代未満の年齢層には、他の年齢層は入ってきませんからもし年齢が交絡因子であればその影響を排除できるわけです。すなわち、各年齢層で高いオッズ比がみられるということになります。

A病院のセラチア感染事例では表5-2の対照群2を用いて、性別で検討してみましよう。

	持続点滴		ヘパリンロック		MRIの使用				
	症例	対照	症例	対照	症例	対照			
全体	曝露あり	6	6	曝露あり	5	4	曝露あり	6	4
	曝露なし	2	10	曝露なし	3	12	曝露なし	2	12
粗オッズ比=5.0			粗オッズ比=5.0			粗オッズ比=9.0			
女性層	曝露あり	4	3	曝露あり	4	2	曝露あり	5	3
	曝露なし	2	6	曝露なし	2	7	曝露なし	1	6
オッズ比=4.0			オッズ比=7.0			オッズ比=10.0			
男性層	曝露あり	2	3	曝露あり	1	2	曝露あり	1	1
	曝露なし	(1)*	4	曝露なし	1	5	曝露なし	1	6
オッズ比=2.7			オッズ比=2.5			オッズ比=6.0			

\*:0のところに1を代入して補正

図5-15 層化解析によるオッズ比の検討

層化解析を行う前のMRIの使用のオッズ比（粗オッズ比）は、9.0だったのに対して、女性層では10.0、男性層では6.0という結果が得られました。性別という因子を取り払っても、MRIの使用とセラチア血流感染には関連性があることが証明されたのです。（性別は交絡因子であり、各危険因子が真の因子であることの証です）

それでは、交絡因子を考慮したMRIの調整されたオッズ比はどのように計算されるのでしょうか。ここで登場するのがマンテル-ヘンツェル要約オッズ比です。図5-16のように計算されます。

K層における2×2表を下図のようにした場合

k層	症例	対照
曝露あり	$a_k$	$b_k$
曝露なし	$c_k$	$d_k$

k層におけるオッズ比 =  $\frac{a_k \times d_k}{b_k \times c_k}$

k層の総数(N<sub>k</sub>) =  $a_k + b_k + c_k + d_k$

$$\text{マンテル-ヘンツェル要約オッズ比 (OR}_{MH}) = \frac{\sum(a_k d_k / N_k)}{\sum(b_k c_k / N_k)}$$

図5-16 マンテル-ヘンツェル要約オッズ比の計算式

実際に、MRI 使用のオッズ比をマンテル-ヘンツェル要約オッズ比で計算してみましよう。図 5-17 のように、両層のオッズ比の間の 8.6 倍と計算されました。

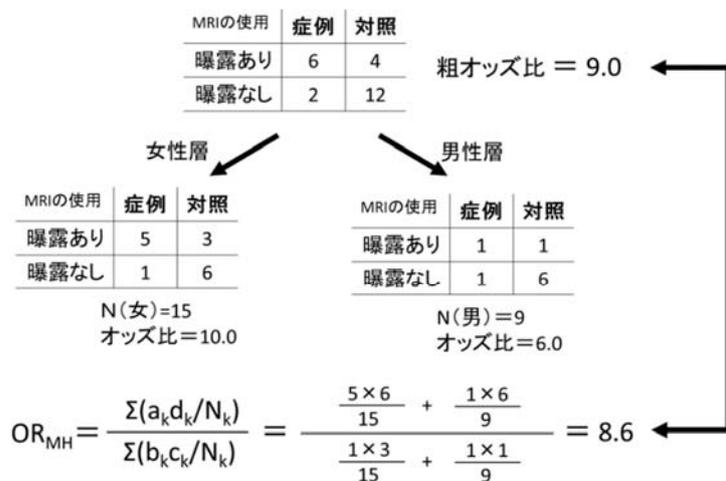


図5-17 マンテル-ヘンツェル要約オッズ比と粗オッズ比の比較

### 3) その他の方法

交絡因子を調整する方法として、制限 (restriction) や統計学的な補正 (adjustment) があります。制限とは、あらかじめ特定の交絡因子を持つ (あるいは持たない) 人だけを対象として、症例や対照を設定することです。研究対象者が限定されてしまうために、研究に必要な数をそろえることができないとか、得られた結果から一般化することができないという欠点があります。条件付きロジスティック回帰分析を用いた多変量解析を行うと、多数の交絡因子を同時に補正できます。

## 2 統計学的な有意の検定

これまで相対危険度やオッズ比の計算で、「危険因子の曝露と発症とに何倍の関連がある」など言うておりましたが、それってどれくらいあたっているものでしょうか。統計学的にはどのように考えるのかを学んでみましょう。

### (1) 95%信頼区間 (95% Confidential Interval:95% CI)

危険因子と発症との関連性についての検討では、〇倍といった数値が、1点の値として示されるので、点推定値と言います。しかし収集されたデータには、おのずとばらつき（偶然誤差）があります。一部の抽出されたデータから本当の母集団（真の値）を推察することが重要ですが、統計学的には95%の確率で真の値がこの範囲の中に含まれるというような表現を使います。これが区間推定をもちいた95%信頼区間の考え方です。その前提として図5-18のようにその母集団は正規分布に従う分布をとると仮定しますが、全体の面積の95%が含まれるような値  $t$  をもとめて、標本平均と標準誤差から計算します。

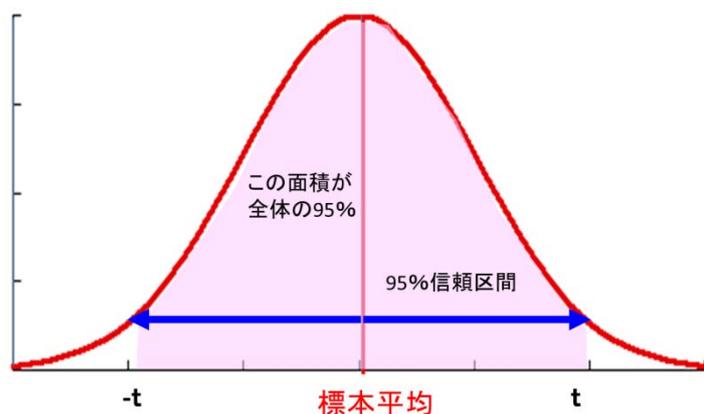
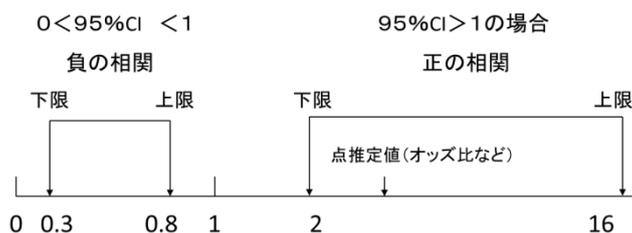


図5-18 区間推定の考え方

相対危険度、レート比、オッズ比などの指標はいずれも、比ですから、1を超える結果が起りやすい、0~1未満であれば結果が起りにくいということになります。（寄与危険度のように差を取ったものであれば、正の値であれば結果が起りやすい、負の値であれば起りにくいということになります。）それでは、95%信頼区間で示された区間は、どのように考えればいいのでしょうか？

95% CIが一貫して1をまたがず表記された場合、すなわち下限が1以上、もしくは上限が1未満の場合は、「統計学的に有意差がある」と言います。当然のことですが点推定値はこの区間の中に示されます。一方で、95% CIが1をまたいだ場合はどうでしょうか。ある時は正の相関、ある時は負の相関を取ると表現しているのですから、「統計学的に有意差はない」となるのです。（図5-19）

統計学的に有意差がある



統計学的に有意差が無い

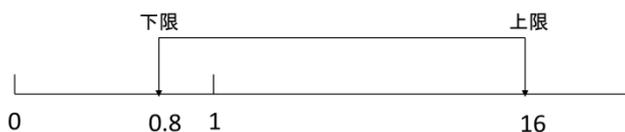


図5-19 95%信頼区間の考え方

信頼区間の幅に着目してください。幅が狭いということは、バラツキがすきない、すなわち偶然誤差の影響は少なく、点推定で示された値の信頼性は高いということを意味します。

それでは、実際にこの95%信頼区間の値を求めてみましょう。実は、ここでも2×2表が出てきます。相対危険度（リスク比）、オッズ比を計算し、誤差因子で除したものが下限、乗じたものが上限で計算されます。この計算式を、エクセルなどの計算ソフトに入れておいて、自由に使いこなせるようにしましょう。付録を参照してください。

コホート研究の場合

	症例	非症例	リスク比	誤差因子
曝露あり	a	b	$\frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$	$e^{1.96 \sqrt{\frac{b}{a(a+b)} + \frac{d}{c(c+d)}}$
曝露なし	c	d		

95% CI 下限 = リスク比 / 誤差因子      95% CI 上限 = リスク比 × 誤差因子

症例対照研究の場合

	症例	対照	オッズ比	誤差因子
曝露あり	a	b	$\frac{ad}{bc}$	$e^{1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$
曝露なし	c	d		

95% CI 下限 = オッズ比 / 誤差因子      95% CI 上限 = オッズ比 × 誤差因子

図5-20 95%信頼区間の計算

(2) P 値

95%信頼区間は、測定された値が偶然で起こったとは考えにくい確率（95%）として、どれくらいの幅の中にあるかを示したものでした。一方で、P 値（P-value）は、極端で稀なことが起こる確率（統計学的には、95%信頼区間の時の考え方と同様、5%以下の確率で発生した場合のことを稀で起こることと考えます）のことで、この時の5%のことを有意水準と言います。もっと厳しく1%の有意水準をとることもあります、通常は5%です。

コホート研究の具体例で考えてみましょう。

危険因子 A に曝露された群と曝露されなかった群における発症率（リスク）に差があるかどうかを検定します。

その際に、まず検定のために帰無仮説（ $H_0$ ）、対立仮説（ $H_1$ ）を立てます。（仮説は英語で Hypothesis ですので頭文字をとって H としています。）

- 帰無仮説  $H_0$ ：曝露群と非曝露群とは差がない。
- 対立仮説  $H_1$ ：曝露群と非曝露群とは差がある。

次に、帰無仮説が正しいかどうかを検討します。もし帰無仮説が棄却された場合には、「対立仮説が正しいと言える」と考えますが、帰無仮説が棄却されない場合は「対立仮説が正しいとは言えない」と判断します。

ここで、P 値を計算します。

P 値が有意水準である 0.05 を下回った場合は、帰無仮説が成立するのは偶然で起こる確率が5%以下である極端に希なことを示しているため、帰無仮説は棄却されて、対立仮説であるが成立します。すなわち、「曝露群と非曝露群とは統計学的に有意な差がある。」と結論付けることができるのです。

P 値が有意水準である 0.05 を上回った場合は、帰無仮説が棄却されずに、「曝露群と非曝露群とは、統計学的な有意な差はない。」となってしまいます。

(3)  $\chi^2$  乗検定

観察された値（観察値）と期待される値（期待値）との差（バラツキ）があるかどうかを検討する際に、（観察値-期待値）の2乗の値を期待値で除した値の総和を用います。この値を $\chi^2$ 乗値と言います。観察値と期待値が完全に一致すれば、 $\chi^2$ 乗値は0になりますが、期待値とのずれが大きいと $\chi^2$ 乗値は大きくなります。この $\chi^2$ 乗値がある一定程度大きい数字を取った場合は、有意差があると言えます。その値は、自由度に基づく $\chi^2$ 乗分布で検討することになります。

コホート研究でも症例対照研究でも2×2表を作成しますが、それぞれのカラムが観察値または期待値（コホート研究では曝露群の値が観察値で非曝露群の値が期待値、症例対照研究では症例群の値が観察値で対照群の値が観察値）と考えることもできます。実際の $\chi^2$ 乗値は図5-21のように計算できます。

	発症	健康	計	
曝露あり	a	b	a+b	aの期待値=a' = $\frac{(a+b)(a+c)}{(a+b+c+d)}$
曝露なし	c	d	c+d	bの期待値=b' = $\frac{(a+b)(b+d)}{(a+b+c+d)}$
計	a+c	b+d	a+b+c+d	cの期待値=c' = $\frac{(a+c)(c+d)}{(a+b+c+d)}$
				dの期待値=d' = $\frac{(b+d)(c+d)}{(a+b+c+d)}$

$$\chi^2 \text{乗値} = \frac{(a-a')^2}{a'} + \frac{(b-b')^2}{b'} + \frac{(c-c')^2}{c'} + \frac{(d-d')^2}{d'}$$

図5-21  $\chi^2$ 乗値の計算

2×2表を構成している曝露の有無の項目は、片方が決まれば、残りも自動的に決まってしまう（曝露ありの群が決まれば、残りが曝露なしの群という意味です）ので、規定項目数は1です。同様に発症の規定項目数も1です。したがって2×2表の自由度は、1×1=1の計算により1度となります。自由度1の $\chi^2$ 乗分布のグラフで全体の5%の面積となるのは、 $\chi^2$ 乗値が3.841のときですから、この値よりも大きい値が出た場合は、有意な差（バラツキ）があったことを意味するわけです。

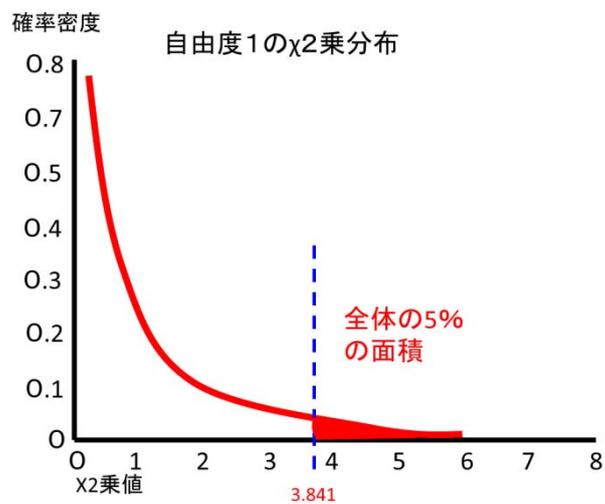


図5-21  $\chi^2$ 乗分布での有意水準5%

このように、95%信頼区間も $\chi^2$ 乗検定も $2 \times 2$ 表さえ作成されると、自然と計算ができてしまいます。これを上手に活用していきましょう。

### 3 因果関係の解明

これまでは、ある危険因子への曝露とある結果との間に、どれくらいの関連性があるのか、それは統計学的に偶然とは言えないほど確からしいのかについての検討を行ってきました。しかしその危険因子が原因でその結果が起こったのかという因果関係はどのように検討したらいいのでしょうか。ジョン・スノー先生は、危険因子を取り除くという介入をかけてそのアウトカムを観察するという方法を取りました。

#### (1) ヒル先生の因果関係

20世紀前半に英国において喫煙と肺がんの関係について疫学的な検討を行ったのは、あの有名なドル先生とヒル先生のお二人です。症例対照研究で両者の関連性をみとめたあと、今度は大々的にコホート研究を行いそこでも同様の成果を収めることができました。そしてその研究を通じて、危険因子が因果関係を示すためには以下の9つの要素が重要であるとしました。(表5-6)

表5-6 ヒル先生の因果関係の9つの基準

- 
- 時間的關係:temporal relationship
    - 原因と考えられる要因は、疾病の発生の先行している
  - 強固性:strength
    - 原因と考えられる要因と疾病の発生が強く関連すること(関連性の強さが大きいこと)
  - 量依存關係:dose response relationship
    - 曝露量が多ければ、関連性が高くなること
  - 一貫性:consistency
    - 他の研究方法や異なる設定での研究でも、一貫して同様の結果が得られること
  - 妥当性:plausibility
    - 現在の病理学・生物学の知識に矛盾していない
  - 実験:experiment
    - 適切な実験によって、予防できたり改善できたりすることを確認できる
  - 特異性:specificity
    - 単一の推定要因が特定の結果を導くこと。要因と結果が1:1であれば特異性が高い
  - 一貫性:coherence
    - 要因と結果の関係が、現在の状況、既知の事実と矛盾していないこと
  - 類似性:analogy, 代替説明:alternative explanation
    - これまでに判明しているよく類似した原因論があること
- 

#### 1) 時間的關係 (temporal relationship, temporality)

これは、「危険因子の曝露が疾病の発生に先行する」ということです。感染症のアウトブレイクでは、患者自身が発症後に病原体を大量に排出することがあります。したがって、患者の病室を調査すると、空調のフィルターから病原体が検出されることも起こりえます。2015年の韓国の中東呼吸器症候群 MERS の院内感染の調査でも空調機からウイルスが検出されました。すなわち、患者とその病室の空調機でのウイルス検出は、たしかに関連はあると言えます。しかしその空調機が原因となって、その感染が起こったまたは他の人へ広がったとは言えないのです。

これを解決する方法として、病原体がどのように危険因子に侵入したかを時間軸に遡って調査する遡り調査 (Trace back investigation) があります。食中毒の調査でも、さかんに遡り調査が行われています。

2) 強固性 (strength)

関連性の指標（相対危険度やオッズ比）が十分に大きいかどうかです。相対危険度がたとえ統計学的に有意であっても、1.3倍と10倍とでは、後者の危険因子の方がより原因である可能性が高くなります。できれば2倍以上の関連性はほしいものです。

3) 量依存関係 (dose response relationship)

危険因子への曝露の程度（量や期間）が多ければ（少なければ）、関連性が強く（弱く）なるということです。ドル先生とヒル先生は、「一日当たりのタバコの本数が増えるほど、肺がんへのオッズ比が高くなる」、「タバコをやめてからの年数が長くなるほど、肺がんへの率比が低くなる」ことを証明しました。

4) 一貫性 (consistency)

異なる研究者が、別の地域で・条件・時間で行った研究でも同様の結果が得られるということです。症例対照研究で行った結果と、のちにコホート研究で行った結果とがほぼ同じであった場合もこれにあたります。

5) 妥当性 (plausibility)

観察された関連性を支持する病理学・生物学的知見が存在することです。

6) 実験的研究 (experiment)

観察された関連性を支持する実験的研究が存在することです。

7) 特異性 (specificity)

特定の要因のみが疾患を発症させるとか、特定の要因は疾患しか発症させないという、要因と疾病の間に特異的な対応が存在することです。要因と疾病が1:1の関係であれば特異性は高いとなります。

8) 一貫性 (coherence)

観察された関連性が、現在の状況、既知の事実と矛盾しないことです。

9) 類似性 (analogy)、代替説明 (alternative explanation)

これまでによく似た原因論が存在すること。

このように、因果関係の確認のためには、いくつか検証しなければならない項目があるのです。

(2) 遡り調査の実施

それでは、未知である真の危険因子はどのようにして見つければよいのでしょうか？ ここでもう一度、遡り調査の登場です。

遡り調査 (Trace back investigation) とは、関連性があるとされた危険因子をたよりに、病原体がどのような形で感染経路上に侵入したかについて、患者の発症時点から時間軸に遡って調査することです。A病院でのセラチア感染事例では、解析疫学の結果からは、持続点滴の使用、ヘパリンロックの使用、発症前のMRIなどの使用は、ともに疫学的関連性が2倍以上、かつ、統計学的に有意であることがわかりました。(図5-22) そこでヘパリンロックや持続点滴に関連して、①なぜヘパリン生食水が使用されたのか、②ヘパリンロックはだれが、どのようにしておこなったのか、③ヘパリン生食水はだれが、どのように作成したのか、④ヘパリン生食水は、どこにどのように保管されていたのかなどについて、病原体であるセラチアが侵入する可能性を順番に遡って調査してみました。その結果、表5-7のようなことが判明しました。

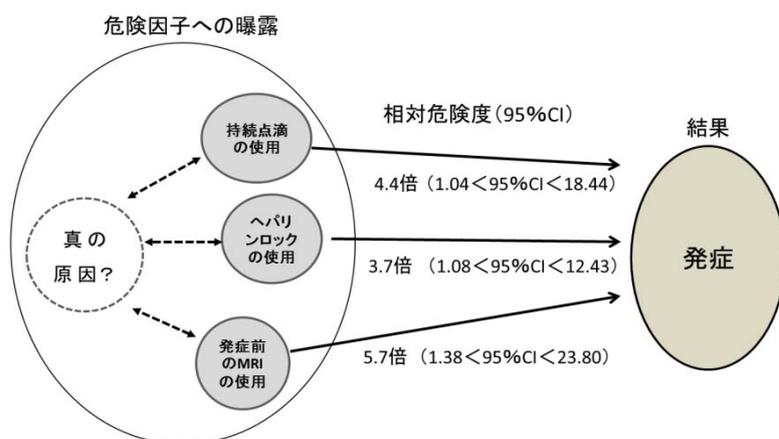


図5-22 疫学的関連性の高い危険因子と真の原因との関係

表5-7 A病院でのセラチア感染に関する遡り調査結果

- ・ 第2波の8例中6例は、発症1-2日前にMRI検査を受けており、うち5名は持続点滴の留置針をヘパリンロックしていた。
- ・ 検査中には、三方活栓を通じて造影剤などが注入された。
- ・ ヘパリン生食水は、12月31日までは生食水100mlボトルで作成され、短期間で使用されていたが、1月1日以降は生食水500mlボトルで作り置きし、冷蔵庫で保管したものが使用されていた。
- ・ ヘパリン生食水は、シンクの近くの煩雑な点滴調整台で作成されていた。
- ・ その際に使用したアルコール綿は、万能ツボで作成されたものであった。
- ・ 職員は、標準予防策を理解はしていたが、その実施は不十分だった。
- ・ 手指消毒は、速乾性アルコール剤ではなく、作成日が不明の中性水が使用されていた。
- ・ 手洗い後は、共用の布タオルが使用されていた

これらの調査結果を基に、環境菌であるセラチアがどのようにして感染環の中に入ってきたかを図で示すと図5-23のようになります。

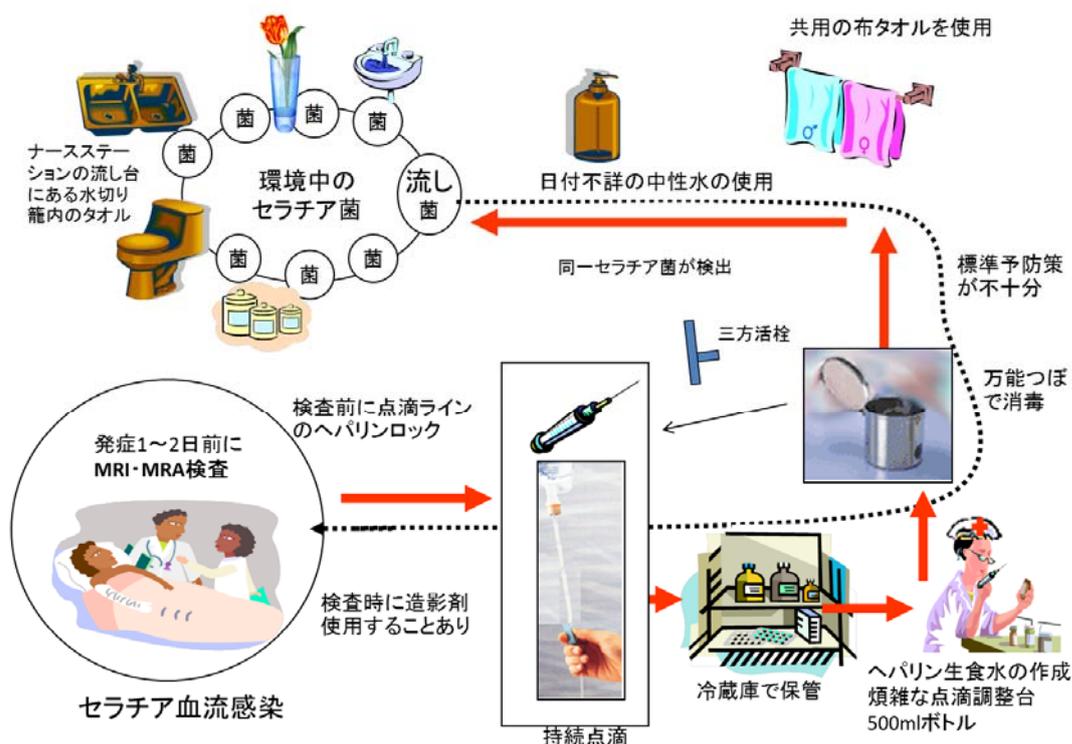


図5-23 A病院でのセラチア感染に関する遡り調査

これらをまとめてみると、環境菌であるセラチアが、手洗い場で使用されている共用タオルに移行し、そのタオルを使用した医療スタッフが作成した酒精綿がセラチアに汚染された。その酒精綿を使用してつくられたヘパリン生食水はセラチアに汚染されているが、セラチアは冷蔵庫内の環境でも増殖できるので、作り置きしたヘパリン

生食水には高濃度のセラチアが含まれている。このヘパリン生食水を、MRI 検査の際に持続点滴を止めるためにヘパリンロックとして使用した患者は、セラチア血流感染を起こしてしまった、ということが判明しました。

### (3) 仮説以外の機序の検討

図5-23 をみると、セラチアに汚染されたのは万能ツボ内の酒精綿であるので、ワシヨットの注射の際にこの酒精綿が使用されていた場合には、セラチア血流感染を起こしてしまいます。

持続点滴、ヘパリンロックを共に受けていないのに発症した2名、持続点滴をうけているがヘパリンロックの使用が無い1名を調べてみると、発症の直前に何らかの注射処置を受けていることがわかりました。後者の1名は三方活栓を使って薬液の投入を受けていた後、急速に病状が悪化し発症の翌日に死亡した症例であることがわかりました。

### (4) 提言（再発防止策）

再発防止策のとりまとめは、一連の調査の集大成です。①実現可能な事項を、②実施時期別に（短期で行うこと、中長期的に検討すること）、③具体的に示すことが重要です。図5-23 では、A 病院でのセラチア血流感染において、どこに感染対策上の落とし穴があったかが明確になり、改善のポイントを浮かび上がらせることができます。すなわち、A 病院では短期対策として、職員への標準予防策のさらなる徹底、手洗い場での布製タオルの廃止とペーパータオルの導入、ヘパリン生食水の作り置き禁止、清潔な酒精綿の取り扱いと毎日の交換が行われました。一方で、中長期的な対策としては、ナースルームの流しと処置場の整備、定期的な感染対策教育の実施、院内感染サーベイランス体制の改善などが行われました。また、この事例をきっかけとして、厚生労働省は、医療機器メーカーに働きかけ、アルコール綿の個包化、ヘパリン生食水のプレフィルド注射器の市販化が図られるようになりました。（この事例は2002年に東京都内で起こったセラチア感染事例をもとに教材として作成したフィクションです）

4 実地疫学調査を行う際のチェックリスト

これまでアウトブレイク発生時の基本ステップに沿って、実地疫学調査の進め方を学んできました（図5-24）。

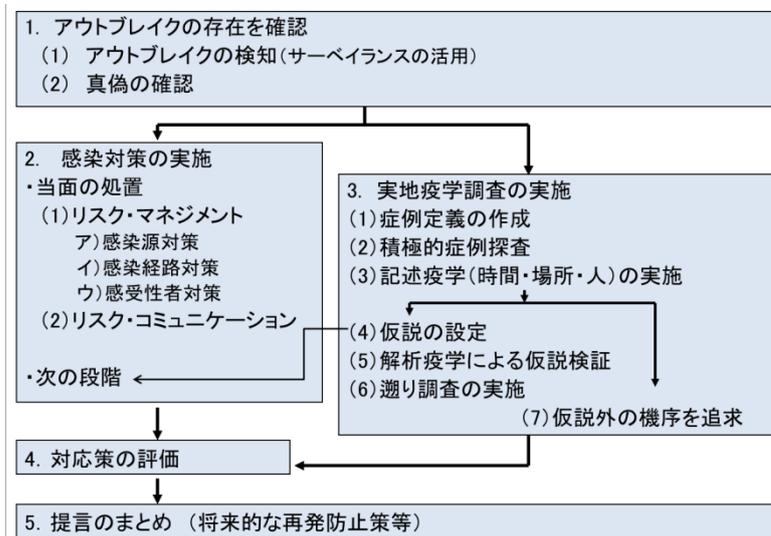


図5-24 アウトブレイク発生時の基本ステップ

アウトブレイクの存在を確認するためには、既存のサーベイランスの活用も重要ですが、ちょっといつもと違うという感じを、皆さんからの情報ネットワークにより掴むことも大切でした。

アウトブレイクが発生しているときには、それを鎮静化させるための感染対策チームと、疫学調査を行う疫学チームに分かれて活動にすることになります。ときに、一方のチームは他方のチームの活動に目が届かなくなることもあるかもしれませんので、連携をはかるためにも日々、調整ミーティングを行うことが重要です。

付録3と4に疫学調査のすすめ方をイラスト化した手順書およびそれぞれの手順のチェックリストを感染管理ベストプラクティスの手法にならって作成しました。ご参照いただけますと幸甚です。

