

## 【統計一口メモ 第42話】

### “HPVワクチン予防効果の相対リスク”-----コホート研究とは？

名古屋市立大学大学院医学研究科 非常勤講師 薬学博士 松本一彦

2023年6月2日に国立がん研究センターから「子宮頸がんとその他のヒトパピローマウイルス (HPV) 関連がんの予防ファクト」が公開され、その中の表に相対リスクとその95%信頼区間が表示されていました。その相対リスクの導き方と読み方について考えてみましょう。

表1. (ファクトシート 3章 表 3.2.3)

	罹患数/対象者数		相対リスク (95%信頼区間)
	ワクチン接種群	プラセボ群	
HPV16/18型未感染女性 15-26歳			
HPV16/18型によるCIN2以上	8/17215	195/17263	0.05 (0.03-0.10)
HPV16/18型によるCIN3以上	4/16572	95/16627	0.05 (0.02-0.14)
HPV16/18型によるAIS 24-45歳	0/8532	10/8547	0.09 (0.01-0.72)
HPV16/18型によるCIN2以上	5/3802	17/3750	0.30 (0.11-0.81)

CIN2:中等度異形成 CIN3:高度異形成 AIS:上皮内腺がん

#### § 1. コホート研究とは

疾病のリスク要因に関する調査研究の代表的な方法に、**コホート研究**(cohort study)と**患者一対照研究**(case-control study)が挙げられます。後者の患者一対照研究については、この統計一口メモ第 21 話の<オッズ比ってどう使う>でとりあげました。そこでは、コホート研究については軽く触れただけなので、ここではもう少し詳しく見ていきましょう。

コホート研究には、追跡対象集団を固定して調査する**クローズドコホート研究**(closed cohort study)と追跡対象集団の変化を許す**オープンコホート研究**(open cohort study)の2つのタイプがあります。クローズドコホート研究では途中脱落が許されないため、多くの場合オープンコホート研究が用いられます<sup>1)</sup>。どちらも解析法は同じなのでここではコホート研究と表示します。

#### § 2. 相対リスクと95%信頼区間を求める

リスク比( Risk ratio : RR ) は相対リスク、相対危険度とも呼ばれます。

$$\text{リスク } p_i = \text{罹患数 } r_i / \text{対象者数 } n_i$$
$$\text{相対リスク} = \text{RR} = p_1 / p_2 = \frac{r_1 / n_1}{r_2 / n_2}$$

で表わされます。

HPV ワクチンの相対リスクと 95%信頼区間は次のように表示されています。

	相対リスク (95%信頼区間)
HPV16/18型未感染女性 15-26歳	
HPV16/18型によるCIN2以上	0.05 (0.03-0.10)
HPV16/18型によるCIN3以上	0.05 (0.02-0.14)
HPV16/18型によるAIS 24-45歳	0.09 (0.01-0.72)
HPV16/18型によるCIN2以上	0.30 (0.11-0.81)

15-26歳 CIN2 以上の場合は相対リスク 0.05 (0.03-0.10)となっています。  
それは次の式から求められます。

$$RR = p_1/p_2 = \frac{8}{17215} / \frac{195}{17263} = 0.000465 / 0.011296 = 0.04114$$

相対リスクは 0.04114 と求められました。表1の 0.05 は数値を丸めた表示なのかもしれません。  
信頼区間は次の式で求めます。

EXP(対数リスク比 ± Z<sub>0.05</sub> × 標準誤差)

EXP 関数は対数を真数に戻すために使います。

対数リスク比は リスク比を自然対数 LN で求めます。

$$LN(0.04114) = -3.1908 \quad LN(0.05) = -2.9957$$

Z 値 (0.05) は標準正規分布関数(=-NORMSINV(0.025))で 1.96 と求められます。

$$\text{標準誤差} = \sqrt{1/a - 1/b + 1/c - 1/d} = \sqrt{1/8 - 1/17215 + 1/195 - 1/17263} = 0.3605$$

信頼区間は EXP(-3.1908 ± 1.96 × 0.3605)

95%信頼区間		
	下限	上限
リスク比 0.04114	0.02	0.08
リスク比 0.05	0.02	0.10

相対リスクを表 1 の 0.05 を使うと95%信頼区間は 0.02-0.10 となります。

この区間に“1.000”が入っていないため、有意確率5%でワクチン接種とプラセボ間に差があるといえます。これを p 値で求めてみましょう。

### § 3. 検定

ここでは、2つの標本の分布の差を検定するため u 検定を使います。

$$H_0: p_1 = p_2$$

$$H_1: p_1 \neq p_2 \quad (\text{両側検定})$$

$$u = \frac{\text{対数リスク比}}{\text{標準誤差}} = \frac{-3.1908}{0.3605} = -8.851$$

$$p = 2 * \text{NORMSDIST}(-\text{ABS}(u)) = 2 * \text{NORMSDIST}(-\text{ABS}(8.851)) = < 0.0001$$

結果は p < 0.01 となりました。

#### § 4. Pharmaco ソフトでの解析

実務的にはお持ちの統計ソフトで計算されると思います。ここでは Pharmaco Clinic<sup>2)</sup>で解析した結果を表示します。

<HPV ワクチンがん予防効果> CIN2 以上

項目	ワクチン接種	プラセボ
感染者数	8	195
対象者数	17215	17263
リスク	0.0005	0.0113
対数リスク	-7.6741	-4.4833
リスク比	<b>0.0411</b>	
逆数	24.3072	
対数リスク比	-3.1908	
標準誤差	0.3606	
統計量Z	8.8492	
p値	0.0000	**
	下限	上限
対数リスク	-8.3808	-6.9674
リスク	0.0002	0.0009
リスク比	<b>0.0203</b>	<b>0.0834</b>

※ボクのつぶやき:ファクトシートの 0.05 は丸め過ぎ。リスクを肌で感じるには 0.05 倍と言われるより逆数の20分の1の方がいい。実数で表わすと 0.05 は 0.0411 で 24 分の1となるのに。

#### § 5. JMP ソフトでの解析

相対リスク			
説明	相対リスク	下側95%	上側95%
P(yes あり)/P(yes なし)	0.041121	0.020284	0.083365
P(yes なし)/P(yes あり)	24.31852	11.99548	49.30111

JMP の結果は Pharmaco と同じになります。

- 1) 丹後俊郎「医学への統計学」朝倉書店 2013 年
- 2) Pharmaco Clinic : Pharmaco 工房 (<https://pharmaco.jp>)