

<教育報告>

平成24年度専門課程 I
保健福祉行政管理分野

東京都大気汚染医療費助成制度における 気管支喘息患者の重症度に対する受動喫煙等，生活環境因子の影響

佐瀬一葉

Effects of passive smoking and other living environments on asthma severity among patients supported by a Tokyo medical aid program

Ichiyo SAZE

Abstract

Objectives: To study the relationship between asthma severity and passive smoking and other living environments.

Methods: We used data from “medical report about asthmatics,” which each patient’s doctor filled out, and “questionnaire about health and living environments,” which the asthmatics or their family filled out. Logistic regression was used for cross-sectional analysis based on the data from all asthmatic patients in 2008 (n=45568) and, for longitudinal analysis based on the data from patients who applied for the license in 2008 and 2009 and renewed it by the end of 2011 (n=47373).

Results: The following associations were observed: High severity and passive smoking exposure at work, ages 16 to 19 (males: odds ratio [OR] =1.80, 95% confidence interval [95%CI] =1.12-2.88, females: OR=2.69, 95%CI=1.56-4.63); Longitudinal worsening in severity and passive smoking exposure at work in women aged 16 to 19 (OR=2.11, 95%CI=1.03-4.30) and ever smoking in adults (males: OR=1.20, 95%CI=1.03-1.39, females: OR=1.17, 95%CI=1.04-1.33); Passive smoking exposure at home and impaired living environmental status, such as keeping pets indoors (males: OR=1.82, 95%CI=1.58-2.10, females: OR=1.62, 95%CI=1.48-1.76).

Conclusions: Passive smoking exposure at work was associated with severity and its longitudinal worsening. Ever smoking was associated with longitudinal worsening in severity. Asthmatics and their families who can’t avoid passive smoking exposure at home may live in the impaired living environmental status.

keywords: asthma, severity, passive smoking, living environments, at work

Thesis Advisors: Tetsuji YOKOYAMA, Tomofumi SONE

I. はじめに

本研究では、喘息の危険因子のうち生活習慣に関連する受動喫煙等の生活環境因子と喘息重症度との関連を本制度の認定患者のデータにより明らかにし、保健指導の根拠に資することを目的とした。

II. 対象および方法

分析には東京都大気汚染医療費助成制度で気管支喘息の認定患者が申請時に提出した「主治医診療報告書」および「健康・生活環境に関する質問票」のデータを使用した。平成20年度の45,568名分のデータを横断分析に、平成20年度および平成21年度に認定され、平成23年度末

指導教官：横山徹爾（生涯健康研究部）
曾根智史（企画調整主幹）

までに認定更新し突合できた患者47,373名分の経年データを縦断分析に使用し、ロジスティック回帰分析を行った。

研究の実施にあたっては、本院研究倫理審査委員会の承認を得た（平成24年11月26日、承認番号NIPH-BRA#12025）。

III. 結果と考察

1. 喘息重症度と受動喫煙

16歳以上の未成年者で職場での受動喫煙と重症度に関連性が示され、男性より女性への影響のほうがより大きかった（図1）。16歳以上の未成年女性では、重症度悪化

と職場での受動喫煙にも有意な関連が認められた。このことから、職種別受動喫煙の実態把握および職場での受動喫煙防止策の継続的な推進が必要であると考えられた。

家庭での受動喫煙と喘息重症度との関連は統計的に明らかでなかった。理由として患者家庭では受動喫煙の回避に一定の配慮がされるため、環境たばこ煙への曝露量や曝露時間が小さいことが推測され、家庭での受動喫煙の有無のみを測定することでは、関連性を検出することが困難であったと考える。過去の知見では、喘息患者への調査で環境たばこ煙の曝露量や曝露時間と重症度や症状悪化との量反応関係が示されている [1]。

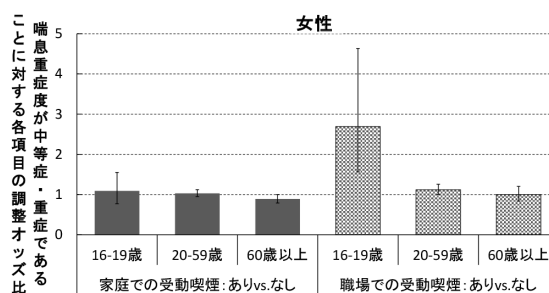
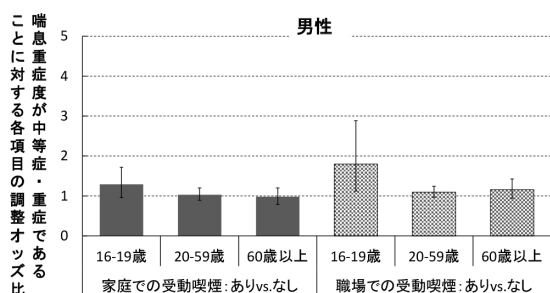


図1 喘息重症度と受動喫煙の横断的な関連。オッズ比は年齢、住居の種類、就労の有無で調整した。誤差線は95%信頼区間である。

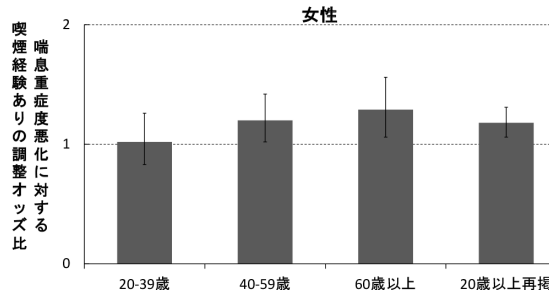
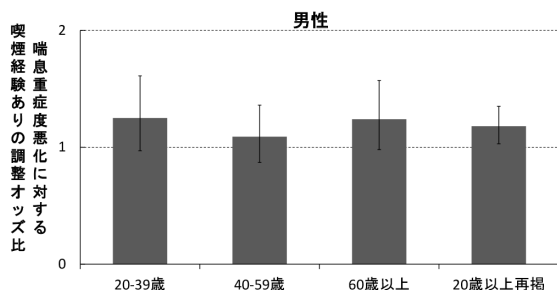


図2 喘息重症度悪化と喫煙経験の縦断的な関連。オッズ比は申請初年度の喘息重症度、年齢、住居の種類、就労の有無で調整した。誤差線は95%信頼区間である。

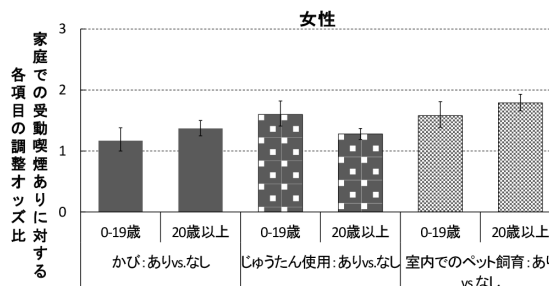
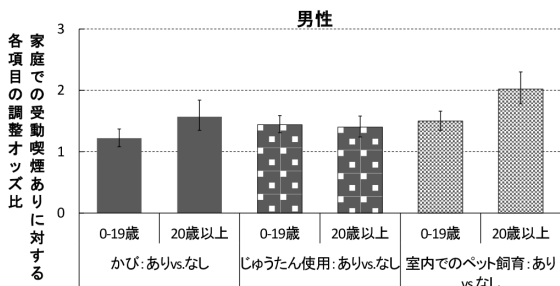


図3 家庭での受動喫煙とその他の生活環境因子の横断的な関連。オッズ比は年齢、住居の種類、喘息重症度、就労の有無で調整した。誤差線は95%信頼区間である。

2. 喘息重症度悪化と喫煙経験

本人の喫煙経験と重症度悪化の関連性が示された(図2)。このことから、認定患者の重症度のより長期的な観察、禁煙継続徹底の啓発が重要と思われた。

3. 家庭での受動喫煙とそれ以外の生活環境因子の関連

家庭での受動喫煙と様々な生活環境整備の無いこととの関連性が示された(図3)。今後は、家庭での受動喫煙があると回答した患者・家族に的を絞って生活環境整

備の啓発を行う等、患者・家族の特性を踏まえた支援が必要と考えられた。

文献

- [1] M D Eisner, E H Yelin, P P Katz, G Earnnest, P D Blanc. Exposure to indoor combustion and adult asthma outcomes: environmental tobacco smoke, gas stoves, and woodsmoke. *Thorax*. 2002;57;973-8.

<教育報告>

平成24年度専門課程Ⅱ
地域保健福祉分野

都道府県型保健所保健師の家庭訪問の実態と人材育成上の課題

市川かよ子

The actual situation of “home visits” by prefectural public health nurses and related challenges in human resource development

Kayoko ICHIKAWA

Abstract

Objectives: This study aimed to obtain suggestions for human resource development for prefectural public health nurses (PHNs), by clarifying the actual situation of home visits by PHNs based on their ideas, experience, work environment, and “Technical skills of visit”.

Methods: In total, 426 PHNs were surveyed via a web-based questionnaire (response rate: 42.7%). They worked full-time at prefectural health centers in metropolitan areas. After analyzing descriptive statistics, factors related to “technical skills of visit” were analyzed.

Results: More than half of surveyed PHNs recognized the importance of the visit but could not visit enough. The level of “technical skills of visit” differed most between the middle-level and novice groups. Factors related to “technical skills of visit” were experience, their ideas, and total number of visits in the novice group, educational experience of rookie in the middle-level group, and work environment in the expert group.

Discussion: At the prefectural health center, home visit cases are limited. Therefore, it is necessary to reduce the work environment by allowing “job rotation” and sharing the visit cases, because it is important to mature their “technical skills of visit”.

Keywords: public health nurses, home visits, technical skills of visit, human resource development, share visit cases

Thesis Advisors: Junko YONEZAWA, Yuichi ANDO, Yukari SUGITA

I. 目的

都道府県型保健所において保健師が行う家庭訪問は、平成9年の母子保健法の改正以降、基礎的な対人サービスは徐々に市町村へ移管され、対応困難な事例が中心となっており、より高度な支援の実践（以下、訪問スキル）が求められている。

訪問スキルは、行政で働く保健師の基本的能力であり、住民の潜在ニーズを引き出し、地域の健康課題へとつなげるために重要な能力といえる。そのため、この向上は人材育成上必要不可欠である。

本研究では、家庭訪問の実施状況、家庭訪問に関する考え、職場環境、経験、訪問スキル等の実態を明らかにし、訪問スキル向上のために必要な人材育成上の示唆を得ることを目的とする。

II. 対象と方法

首都圏（東京都市圏1都3県）の都道府県型保健所に勤務する常勤保健師を対象に、国立保健医療科学院で開発したNIPH—WebQシステムを用いてweb調査を行った。各自自治体の人材育成担当者を介して対象者へメール配信し、対象者がweb調査にアクセスし、無記名で回答を

指導教官：米澤純子（生涯健康研究部）
安藤雄一（生涯健康研究部）
杉田由加里（千葉大学看護学部）

行った。

回答結果は、質問項目ごとに記述統計により全体を把握し、その上で、今回新たに作成した「訪問スキルに関する15項目（表1）」の回答の合計点を「訪問スキルスコア」とし、同じ経験階層間で関連要因を二群に分け、t検定による平均点の比較を行った。

III. 結果

本調査での回答者は、全体426人中182人（42.7%）、平均回答時間は31分7秒であった。
平成24年4月1日から9月末日までの半年間の1人あ

たりの平均訪問件数（±SD）は実17.6±11.2件、延べ35.8±26.7件であった。平均訪問件数は、職場環境が整っている人に多い傾向があった（ $p=0.009$ ）。

保健師の9割が家庭訪問の重要性を認識していた。一方で、「訪問が必要と感じながらもできなかった事例がある」と回答した人が半数以上いた。

「訪問スキルに関する15項目（表1）」の回答結果のうち「全くできなかった」「あまりできなかった」と回答した人の割合を図1に示す。

訪問スキル向上のための関連要因について、同じ経験階層間でt検定*を行った結果を表2に示す。

訪問スキルは、新任期から中堅期にかけて、大きく向

表1 訪問スキルに関する15項目

	【信頼性係数 α 】
訪問事例の進行管理について	
1 家庭訪問が必要な事例かどうか判断して訪問した	
2 訪問の目的を明確にし、計画的に訪問を行った	
	【 $\alpha=.676$ 】
対象者との信頼関係について	
3 対象者との信頼関係を築くために必要な方法を考えて家庭訪問した	
4 訪問の際、対象者だけでなく家族の状況もアセスメントした	
5 家庭訪問を通じて、対象者や家族との信頼関係を築くことができた	
6 対象者のニーズに合った支援（情報提供など）が提供できた	
7 対象者の不安の軽減・解消につながる助言を行うことができた	
	【 $\alpha=.886$ 】
関係機関連携について	
8 対象者に関わる関係機関の役割を理解して訪問することができた	
9 関係機関が複数関わる中で自分の役割を理解して訪問することができた	
10 関係機関にその事例に関わる自分の役割を説明することができた	
11 関係機関と事例に関わる目的を共有して関わるすることができた	
	【 $\alpha=.938$ 】
集団・地域への支援の広がりについて	
12 職場の同僚や関係機関に自分の行った支援の根拠を説明できた	
13 関係機関のバックアップも行いながら関わるすることができた	
14 家庭訪問した事例のうち必要な事例を集団支援へつなげることができた	
15 家庭訪問する際は、家庭の状況だけでなく、周辺地域の地区把握も行うことができた	
	【 $\alpha=.858$ 】

※訪問スキルに関する15項目全体の信頼係数 $\alpha=.956$

※「全くできなかった」「あまりできなかった」「だいたいできた」「実践できた」の4段階で回答を求め、それぞれの回答を1～4点として合計点を「訪問スキルスコア」とした。

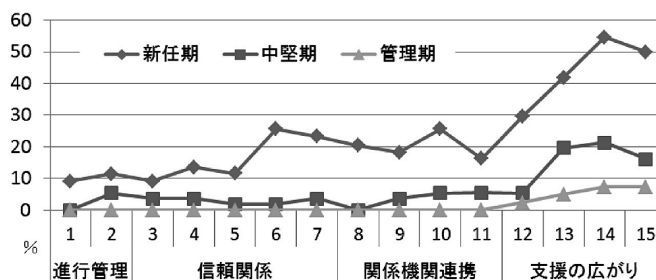


図1 訪問スキル項目別の「全くできなかった」「あまりできなかった」と回答した人の割合

表2 経験階層別「訪問スキルスコア」の関連要因比較

	新任期					中堅期				管理期			
	訪問スキルスコア 平均点42.2点(n=40)					訪問スキルスコア 平均点50.0点(n=55)				訪問スキルスコア 平均点52.5点(n=80)			
	平均	n	SD	p値*		平均	n	SD	p値*	平均	n	SD	p値*
基礎教育	統合教育	40.9	15	4.8	0.040	50.3	24	6.6	0.727	51.9	7	5.1	0.778
	1年課程	44.3	15	5.1		49.7	31	6.5		52.6	73	6.3	
臨床経験	あり	39.1	15	4.5	0.002	50.2	25	6.1	0.791	52.4	28	6.3	0.890
	なし	44.1	25	4.6		49.8	30	6.9		52.6	52	6.1	
訪問件数 (実)	平均以上	43.8	17	5.7	0.078	51.1	19	6.9	0.386	51.8	27	5.7	0.516
	平均未満	40.6	18	4.5		49.4	29	6.6		52.3	34	6.9	
訪問件数 (延べ)	平均以上	44.3	18	5.0	0.010	50.3	24	7.1	0.815	51.6	26	6.3	0.637
	平均未満	39.8	17	4.7		49.8	24	6.4		52.4	35	6.4	
プリセプター 経験	あり	46.0	4	3.5	0.120	52.4	24	6.1	0.016	53.4	43	6.0	0.154
	なし	41.8	36	5.2		48.2	30	6.4		51.4	34	6.5	
環境 スコア ^{#1}	平均以上	43.9	16	5.2	0.801	50.5	26	6.8	0.877	53.8	33	5.9	0.012
	平均未満	41.4	22	4.7		50.1	21	7.2		49.6	23	6.2	
理念 スコア ^{#2}	平均以上	45.4	20	4.7	0.000	52.9	26	5.8	0.000	54.4	47	5.5	0.001
	平均未満	39.1	20	3.3		46.7	29	5.7		50.0	32	6.1	
経験 スコア ^{#3}	平均以上	44.3	17	5.3	0.036	52.2	26	6.3	0.024	54.2	40	5.9	0.006
	平均未満	40.8	21	4.5		48.2	26	6.2		50.3	34	5.7	

#1 環境スコア: 訪問しやすい職場環境について、業務配置、事例の相談・共有できる環境などの有無を問う設問の合計点をスコア化したもの

#2 理念スコア: 訪問に関する考えについて、訪問の重要性や訪問の対応(抵抗感や苦手意識)についての設問の合計点をスコア化したもの

#3 経験スコア: これまで経験した家庭訪問の分野について、母子、精神、難病、感染症等の経験を問う設問の合計点をスコア化したもの

*t検定

上しており、中堅期において「集団・地域への支援の広がり」に課題が見られた。訪問スキルの関連要因としては「理念」と「経験」があった。新任期には「基礎教育」「臨床経験」「訪問延べ数」があり、中堅期には「プリセプター経験」、管理期には「環境」と関連があった。

IV. 考察

管理期の訪問スキルと「職場環境」の関連から、訪問しやすい職場環境は、訪問スキルの高い管理者によって作られていることが推測できた。

管理期までに、訪問スキルを向上させるためには、新任期は、「訪問の苦手意識を克服し、訪問事例の進行管理を行うこと」が課題であり、業務分担上の配慮や同行訪問等によるサポートを行う中で、住民の変化がみえる継続事例の経験を積む必要がある。

中堅期は「集団・地域を視野に入れた支援への広がり」が課題であり、個別の事例を集団や事業化に発展させる経験を意図的に実践していく必要がある。

訪問スキルは幅広い経験を積むことで向上していたが、幅広い事例を経験する機会が減少する中、訪問スキルを向上に向けた人材育成には、幅広い事例を経験ができる職場環境や、事例共有の場を体系化し、人材育成に位置づけていくことが重要である。

V. まとめ

本研究を通じて新たに作成した「訪問スキルに関する15項目」から、家庭訪問という手法を通しての都道府県型保健所における保健師の人材育成上の課題について示唆を得ることができた。

今回の調査では、自治体間の比較までは行わなかったが、今後、他の自治体で同様の調査を行うことで、新たな実態や課題の把握が期待できる。

また、「訪問スキルに関する15項目」は人材育成において、保健師の訪問スキルを振り返るツールとして活用できるのではないかと考える。

<教育報告>

平成24年度専門課程Ⅱ
地域保健福祉分野

茨城県における高齢者施設の結核対策に関する研究

古田土佑佳

**A study on tuberculosis infection control at facilities for the elderly
in Ibaraki prefecture**

Yuka KODATO

Abstract

Objectives: The purpose of this study was to examine the prevalence of tuberculosis (TB) among the residents of facilities for the elderly in Ibaraki Prefecture and the status of the TB control measures that these facilities employed in order to illustrate the role of the public health centers (PHCs) in Ibaraki Prefecture.

Methods: A total of 12 PHCs that reported new TB outbreaks in facilities for the elderly from 2010 to 2011 (response received from 11 PHCs), and the status of TB control measures in 706 facilities for the elderly were examined by disseminating self-administered questionnaires (valid response rate: 76.2%).

Results: TB occurred in all institution types, and “high susceptibility” accounted for 54.3%, while “symptomatic visit to the doctor” accounted for 88.6% according to the detection method. As compared with the overall data for Ibaraki Prefecture, “delay in detection” was less frequently observed in facilities for the elderly, though “delay in diagnosis” was observed more frequently. While 75.8% of the facilities did not conduct training workshops on TB, there were many “training workshop” and “infection information” requests. The incidence of TB was high in new group homes and low-budget nursing homes, and many of these facilities did not have manuals in place or health observations were not conducted.

Conclusion: In order to prevent TB at facilities for the elderly, the quality of health observations by facility staff members needs to be enhanced. Therefore, PHCs should conduct training workshops to achieve both information dissemination and enhanced understanding. In addition, it is considered necessary to provide support for establishing structure and to provide information to facilities such as group homes and low-budget nursing homes. The actual status of “delay in diagnosis” needs to be presented to medical institutions, and deliberation on counter-measures is desired.

keywords: tuberculosis, facilities for the elderly, public health centers, early identification, infection control

Thesis Advisors: Tomofumi SONE, Yukari SUGITA

I. 目的

本研究では結核の感染防止に資するため、茨城県の高

齢者施設における結核発生と結核対策の実態を調査し、今後の高齢者施設の結核対策と、保健所の支援のあり方を検討した。

指導教官：曾根智史（企画調整主幹）
杉田由加里（千葉大学看護学部）

II. 研究デザインと方法

茨城県内の高齢者施設において、結核患者の事例調査（以下、保健所事例調査）と、結核対策の実施状況調査（以下、高齢者施設調査）を行った。

1. 保健所事例調査

茨城県の全12保健所管内の高齢者施設における入所者で平成22・23年に発生した結核患者の個別事例調査を行った。調査期間は平成24年10月23日～11月22日であった。

2. 高齢者施設調査

茨城県の高齢者施設（養護・特別養護老人ホーム、軽費老人ホーム、介護老人保健施設（以下、老健施設）、有料老人ホーム、認知症対応型共同生活介護事業所（以下、グループホーム）計6種類706施設を対象に平常時の結核対策の実施状況調査を行った。調査期間は平成24年10月3日～10月26日であった。

III. 結果と考察

1. 高齢者施設における結核患者の特徴

茨城県の全12保健所中、11ヶ所から35例の回答があった。

養護・特別養護老人ホーム14例、老健施設7例、グループホーム7例、有料老人ホーム2例、軽費老人ホーム5例で発生がみられ、全ての施設で結核対策を講じる必要性が考えられた。結核患者は80～90歳代、女性が多い傾向にあり、「高感染性」[1]が54.3%であった。発見方法は「有症状受診」が88.6%と高く、定期健康診断や定期通院は少数であった。発見時の症状は非特異的な症状（発熱・食欲不振）、特異的な症状（呼吸器症状・痰）と様々であった。

施設入所者定員からみた平成22・23年結核発生率（千人対）はグループホーム（1.96）、軽費老人ホーム（1.40）、養護・特別養護老人ホーム（1.39）、老健施設（0.94）、有料老人ホーム（0.66）の順に高かった。

2. 患者発見に至る期間の傾向と課題

「発病から初診までの期間」、「初診から診断までの期間」について、活動性肺結核患者の高齢者施設と平成22・23年茨城県全体の累積データを比較した。高齢者施設では「発見の遅れ」は2週未満が67.8%を占め、茨城県全体の47.1%よりも発見が早い事例が多かった。一方で、「診断の遅れ」は1月以上の期間を要した事例は31.3%であり、茨城県全体の15.7%よりも診断の遅い事例が多かった。高齢者の結核は症状、画像所見が非特異的なため診断が遅れる傾向にあるため、高齢者施設の結核を視点においた健康観察の質の向上と医療機関の診断の精度向上が重要であると考えられた。

3. 施設種類別の傾向と課題

有効回答は538件（76.2%）であった。

全体の傾向は、感染症マニュアルの設置や健康観察は概ね実施していた。しかし、感染症マニュアルにおいて結核は「病名を記載している程度・記載はない」（41.2%）、平成23年度結核をテーマとした施設内研修が「ない」（75.8%）、施設外研修が「ない」（76.5%）と、「結核」に焦点を絞った対策の実施は少なかった。これは鈴木による調査[2]と同様であり、感染症対策において「結核」への関心が低かった。

施設種類別に見るとグループホーム、軽費老人ホームは設立年数が浅く、「感染症マニュアルの定期的な見直し」や「感染症マニュアルへの結核の記載」「毎日の健康観察の実施」等の結核対策の施設体制は未熟な傾向にあった。

結核発生施設はロジスティック回帰分析の結果、「結核発生あり」と独立した関連が認められた施設体制は「設立年数」で、「5年未満」に比べて「5年以上」のオッズ比0.33（95%信頼区間：0.11-0.96）であった。設立年数が浅い施設は結核対策の体制整備が途上であり、早期発見されず感染拡大が起こる可能性が考えられた。

4. 行政における支援の必要性

本調査では高齢者施設の平常時の感染症対策における「結核」への関心が低かった。しかし、施設での対策を強化したい項目は「職員研修会」「感染症の流行情報の収集」であり、行政に対する要望は「研修会の実施」「感染症の情報提供」の項目が多かった。保健所は研修会等を実施し、結核観察の質の向上について普及啓発を行う必要がある。また、設立年数の浅いグループホーム、軽費老人ホームに対する体制づくりの支援を検討する必要がある。

結核発生は中蔓延から低蔓延への「過渡期」であり、患者数の減少に伴って結核に対する関心が一層低下し、一般医療機関で結核診断をしたことのない医師の増加、都道府県の結核対策の予算の大幅縮小が予想される[3]。保健所は高齢者施設、医療機関が主体的に結核対策に取り組めるよう、本調査で明らかにした管内の結核の発生事例、平常時の結核対策を把握しておくことが必要である。

IV. まとめ

1. 高齢者施設の結核発生は全ての施設種類であり、54.3%が「高感染性」で、発見方法は概ね「有症状受診」であった。
2. 高齢者施設では「結核」に焦点を絞った対策の実施は少ないが、「研修会」や「感染症情報」の要望は多いため、保健所は研修会を実施し普及啓発を行うべきである。
3. 設立年数の浅いグループホーム、軽費老人ホームは結核発生率が高く、マニュアルの整備や健康観察の未実

施が多いため、体制づくりの支援や情報提供が必要と考えられた。

4. 高齢者施設は茨城県全体に比べて「診断の遅れ」が多かった。高齢者施設での健康観察の質の向上と医療機関への本調査の情報提供が望まれる。

文献

- [1] 石川信克, 阿彦忠之. 感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引き (改訂第4版). 厚生労働科学研究. 2010.
- [2] 鈴木祐子. 高齢者施設における平常時の結核対策に関する研究. 結核. 2010;84(4):437-44.
- [3] 阿彦忠之. 低蔓延時代を迎えた結核医療体制の課題と展望. 公衆衛生. 2012;76(4):279-82.

<教育報告>

平成24年度専門課程Ⅱ
生物統計分野

代謝系薬剤の用量反応関係の検証試験での適応的デザインに関する研究

服部聡

Adaptive design in confirmatory clinical trial of the dose-response relationship of metabolic drugs

Satoshi HATTORI

Abstract

Objective: In a phase II b clinical trial of metabolic drugs—in particular an oral hypoglycemic agent—we proposed an adaptive design to reduce the trial period and decrease the number of subjects assigned an insufficient dose. The performance of the adaptive design was compared with that of a conventional method by computer simulation.

Methods: An interim analysis was conducted in the adaptive design when half of the subjects had completed the clinical trial. According to the interim result, we reset the allocation ratio of each dose. A computer simulation was run to compare the adaptive design with a conventional method.

Results: The probability of confirming the dose-response relationship tended to be higher with the conventional method than with the proposed method. On the other hand, the probability of correctly determining the best clinical dose by simulation was higher with the proposed method than with the conventional method. The number and proportion of subjects assigned an insufficient dose were lower with the proposed method than with the conventional method. Furthermore, the clinical trial term with the proposed method was shorter than that with the conventional method.

Conclusion: Our adaptive design may enable a shorter clinical trial term than the conventional method and may also decrease the number of subjects assigned an insufficient dose.

Keywords: metabolic drugs, phase II b clinical trial, dose-response relationship, adaptive design, simulation

Thesis Advisors: Masako NISHIKAWA, Hiromitsu OGATA, Fumiaki KIYOMI

I. 目的

糖尿病治療薬などの代謝系薬剤の後期第Ⅱ相臨床試験では、エンドポイントを薬剤投与12週後のHbA1cに設定した試験デザインで行われることが多いが、試験の長期化や、薬剤の効果が十分ではない用量に割り付けられた被験者は不利益を被る期間が長くなるなどの課題がある。近年、悪性腫瘍などの他の疾患では、薬剤開発に適応的

な試験デザインが応用されつつあるが、代謝系薬剤の領域では、薬剤開発に対する適応的な試験デザインの応用についての検討は十分になされていないのが現状である。そこで本研究では、代謝系薬剤のうち、特に経口糖尿病治療薬について、従来の試験デザインよりも短時間で、かつ、プラセボおよび薬剤の効果が十分ではない用量に割り付けられる被験者数を減らすことのできる適応的な試験デザインを構築し、さらに構築した試験デザインをシミュレーションによって評価する。

指導教官：西川正子（研究情報支援研究センター）
緒方裕光（研究情報支援研究センター）
清見文明（ノボノルディスクファーマ株式会社）

II. 方法

1. 試験方法

本研究では、3つの試験方法を検討する。まず、従来法の試験方法について、試験薬用量は4用量（プラセボ、低用量、中用量、高用量）=（P, L, M, H）と略記する）とし、主要評価項目は薬剤投与12週時のHbA1c下降量とする。また、被験者の試験期間は16週間（観察期間4週間、薬剤投与期間12週間）とする。これに対し新しく検討する試験方法（以後、「新法」と略記する）では、試験薬用量は従来法と同様とし、主要評価項目は薬剤投与4週時の空腹時血糖下降量（以後、「FPG下降量」と略記する）とする。試験期間は8週間（観察期間4週間、薬剤投与期間4週間）とする。試験開始時の各用量の無作為割り付けの比率はすべて同等（1:1:1:1）とし、全被験者の半数の被験者の試験が終了した段階で中間解析を行い、各用量の割り付け比を再設定する。その方法であるが、薬剤投与開始から中間解析までのFPG下降量について、各用量の平均値の点推定値を計算し、この値が10mg/dlよりも小さい場合は、その用量を効果不十分とする。効果不十分と判定された用量は、試験後半の無作為割り付けの比率を減少させる。減少させる比率は、0.25, 0.5, 0.75の3通りを検討する。各用量の割り付け比の再設定後、被験者の試験への割り付けを再開し、再設定した割り付け比で最後まで試験を行う。新法では、効果不十分の判定結果によって、最後まで試験を継続する設定（新法1）と、試験を最後まで継続するか中間解析後に試験を中止するか2通りにわかれる設定（新法2）を検討する。中間解析にはデータの確認等で一定の期間が必要であると仮定し、その期間を2週間と設定する。

2. シミュレーション

シミュレーションを行うにあたり、薬剤投与4週時のFPG下降量の各用量の真の平均値をそれぞれ、（P, L, M, H）=A型（0, 9, 18, 18）、B型（0, 13.5, 18, 18）、C型（0, 9, 13.5, 18）、D型（4.5, 4.5, 4.5, 4.5）、E型（9, 9, 9, 9）、F型（13.5, 13.5, 13.5, 13.5）と設定する[1, 2]。また、薬剤投与4週時のFPG下降量の各用量の真の平均値に対応する薬剤投与12週時のHbA1c下降量の各用量の真の平均値を設定する。さらに、2変量正規乱数を用いて、各被験者の薬剤投与4週時のFPG下降量と薬剤投与12週時のHbA1c下降量を発生させる。FPG下降量の標準偏差は30、HbA1cは0.8とし、相関係数 ρ については、0.2, 0.5, 0.8と3通りを検討する。被験者数の設定は有意水準を片側0.025検出力を0.9とし、Williams検定に対応する被験者数を設定する。評価指標は、用量反応関係を確認できる確率、臨床推奨用量を正しく決定できる確率、効果不十分に割りつけられた人数および割合、試験期間とする。シミュレーションは、1万回行うこととする。用量反応関係を確認できる確率、臨床推奨用量を正しく決定できる確率、効果不十分に割りつけられた

人数および割合は、シミュレーション1万回での頻度を計算する。試験期間について、新法1は、試験前半、中間解析、試験後半と最後まで試験を継続する。新法2は、試験を最後まで継続する場合と、中間解析後に試験を中止する場合の2通りの場合が考えられるので、それぞれの場合を加味した期待値として計算する。従来法は中間解析がないため、試験開始から試験終了までの期間で計算する。

III. 結果

用量反応関係を確認できる確率は、新法1, 2よりも従来法が高い傾向がみられたが、臨床推奨用量を正しく決定できる確率は、従来法よりも新法1, 2が高かった。効果不十分に割りつけられた人数および割合は、いずれも従来法よりも新法1, 2のほうが少なかった。試験期間は従来法よりも新法1, 2のほうが短かった。

IV. 考察

用量反応関係を確認できる確率が新法1, 2よりも従来法で高い傾向が見られた原因として、従来法の主要評価項目（HbA1c下降量）の個体間変動が新法1, 2の主要評価項目（FPG下降量）の個体間変動よりも小さいことが影響していると考えられた。また、臨床推奨用量を正しく決定できる確率が従来法よりも新法1, 2で高い原因として、臨床推奨用量が従来法ではLと判定されやすいことが影響を与えているものと考えられた。

V. 結論

本研究の適応的デザインは、従来法よりも短期間で、かつ、薬剤の効果が十分ではない用量に割り付けられる被験者数を減らすことができる可能性が示唆された。

参考文献

- [1] 田中俊一, 折笠秀樹, 赤沼安夫, 菊池方利. 2型糖尿病患者に対する食後高血糖改善薬ミチグリニドの血糖降下作用の検討—プラセボを対照とした並行群間比較用量反応試験—. 薬理と治療. 2007;35 (suppl.1):s5-21.
- [2] Seino Y, Fujita T, Hiroi S, Hirayama M, Kaku K. Efficacy and safety of alogliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, dose-ranging comparison with placebo, followed by a long-term extension study. Current medical research and opinion. 2011 Sep;27(9):1781-92.

<教育報告>

平成24年度専門課程Ⅱ
生物統計分野

用量反応情報検出のための試験デザインに関する統計的検討

岩間康弘

A comparison of clinical trial designs for finding dose-response relationships

Yasuhiro IWAMA

Abstract

To find an optimal dose for a new trial drug, it is necessary to evaluate the dose-response relationship in the development of the drug. Fixed-dose study is a basic method to clarify dose-response relationship. On the other hand, flexible-dose studies were conducted to investigate the effects of a drug against a placebo in some trials. There is no standard procedure to find the dose-response information in the flexible-dose study, and such procedures can be useful. In this paper, we aim to find the dose-response relationship in a flexible-dose study for depression, applying the DLME model proposed by Xu, et al. (2012). Our simulation studies showed that the procedure with the DLME model can estimate values of difference between the dosage and placebo as well as the traditional fixed-dose procedure. In addition, the accuracy of the estimation from the DLME model can be improved in situations where both criteria for dose increase and decrease are used in the flexible-dose study.

keywords: depression disease, flexible-dose study, dose-response, DLME model, simulation

Thesis Advisors: Kunihiko TAKAHASHI

I. はじめに

医薬品の開発過程において、有効性および安全性の用量反応関係を明確にする必要がある¹⁾。用量反応関係を検討する基本的な方法は、プラセボと複数の異なる用量を設定した固定用量試験であり、偏りのない用量間の比較ができる。一方、臨床試験においては、実薬とプラセボの比較を主な目的とした、プラセボを対照とした任意漸増試験が行われることがある。ただし、任意漸増試験は、最終的に投与された用量（以後、最終用量）に対してプラセボとの比較を行うと、低用量ほど反応が良いという誤った用量反応関係が得られることがある。任意漸増試験において用量反応情報を検出するための研究報告があるが、確立された方法はまだない。しかしながら、用量反応情報を検出することは有益であり、そのようなニーズもある [1]。

任意漸増試験における用量反応関係の検出方法について、評価項目が2値反応のときに累積反応率という指標を用いた検討の提案がある。さらに、最近では、任意漸

増試験における測定値の経時的な反応にDLMEモデル (Dynamic linear mixed effects model) を用いた用量反応関係の検討が行われている [2]。

実際、うつ病領域の臨床試験において任意漸増試験が選択されることがある。過去には最終用量に対して有効性を比較した、用量反応情報の検出方法として適切とはいえない報告もあった。

本研究では、うつ病領域の報告に基づいたシミュレーションより、任意漸増試験においてDLMEモデルを用いた各用量とプラセボの差を推定し、設定した真の値と比較することで、その有用性を評価する。さらに、DLMEモデルによる差の推定と、固定用量試験における各用量とプラセボの差、および任意漸増法における最終用量とプラセボの差を比較する。

II. 方法

1. DLMEモデル

本研究では、経時的に評価項目を測定する任意漸増試験において用量間の比例反応を推定するために、個体 i

($i=1,2,\dots$) の時点 j ($j=1,2,\dots,T_i$) における反応を y_{ij} , 用量を d_{ij} とした X_u が提案した次のDLMEモデルを用いる.

$$\begin{cases} y_{i1}(0) = \beta_0 + b_{0i} + \varepsilon_{i0} \\ y_{ij} = \rho \times y_{i(j-1)} + \beta_1 + b_{1i} + (\beta_2 + b_{2i}) \times d_{i(j-1)} + \varepsilon_{ij} \end{cases} \quad (1)$$

このモデルにおいて, ρ は自己相関係数 (前の時点からの倍率), β_0 は時点 0 における平均ベースライン反応, β_1 は各時点における一定のプラセボ効果, β_2 は各時点の用量での薬剤の効果を表す. また, b_{0i} はランダムなベースライン反応, b_{1i} はランダムなプラセボ効果, b_{2i} はランダムな薬剤効果, ε_{ij} は誤差を表す.

2. 試験デザインおよびシミュレーションの設定

抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドラインおよび近年の国内で承認された抗うつ薬の臨床試験を参考に, うつ病領域の臨床試験で用いられる基準 (増量基準, 選択基準) を想定した.

上記試験デザインにおいて, その評価項目の反応が式 (1) のモデルに従うものを真とした. なお, シミュレーションにおける各パラメータの真値は, 国内で承認された抗うつ薬の臨床試験の成績を用いた. 薬効および誤差に関する 3 つの条件 (条件A: 薬効なし且つ $\sigma = 1$, 条件B: 薬効あり且つ $\sigma = 1$, 条件C: 薬効あり且つ $\sigma = 2$) を考え, 各条件におけるシミュレーション回数は1000回とした.

3. 比較方法

DLMEモデルによるプラセボとの差の推定は, まず, 非線形混合効果モデルの解析を行い, DLMEモデルの各パラメータを推定した. 次に, 算出した各パラメータの推定値を用いて, ベースライン時から 6 週後まで同じ用量の投与を継続した場合における 6 週後のプラセボとの変化量の差の分布を求めて真値と比較した.

4. 減量基準を設定した試験デザイン

うつ病領域の臨床試験において, 有効性評価項目による減量基準を設定した試験は見当たらないが, 仮にHAM-D17合計スコアがベースライン時と比較して50%以上減少した場合に減量する基準を設けて実施した. さらに, 60%以上減少したときに減量する基準のケースについても実施した.

III. 結果

投与 6 週後の各用量とプラセボのHAM-D17合計スコアの変化量の差について, シミュレーション (1000回) の平均値と標準偏差を表 1 に示した.

任意漸増試験における各用量とプラセボの差の推定について, DLMEモデルによる推定は, 最終用量によるプ

表 1 用量とプラセボの差の要約統計量

減量基準	条件	各用量 ¹ -プラセボ	任意漸増試験 (DLMEモデル)	固定用量試験	任意漸増試験 (最終用量)
なし	条件A ²	低用量 - プラセボ	-0.13 (0.17)	0.00 (0.08)	-2.23 (0.26)
		中用量 - プラセボ	-0.27 (0.34)	0.02 (0.13)	1.10 (0.36)
		高用量 - プラセボ	-0.40 (0.52)	0.06 (0.18)	6.75 (0.93)
	条件B ³	低用量 - プラセボ	-1.12 (0.19)	-0.99 (0.08)	-2.86 (0.23)
		中用量 - プラセボ	-2.23 (0.37)	-1.93 (0.13)	-0.03 (0.39)
		高用量 - プラセボ	-3.35 (0.56)	-2.76 (0.18)	5.17 (1.33)
	条件C ⁴	低用量 - プラセボ	-1.26 (0.18)	-0.96 (0.08)	-2.60 (0.31)
		中用量 - プラセボ	-2.52 (0.36)	-1.86 (0.12)	-1.17 (0.54)
		高用量 - プラセボ	-3.79 (0.54)	-2.64 (0.17)	3.56 (1.31)
HAM-D17 50%減少	条件A ²	低用量 - プラセボ	0.05 (0.20)	0.01 (0.07)	-1.71 (0.19)
		中用量 - プラセボ	0.11 (0.40)	0.02 (0.13)	3.26 (0.41)
		高用量 - プラセボ	0.16 (0.60)	0.06 (0.18)	6.93 (0.90)
	条件B ³	低用量 - プラセボ	-0.87 (0.20)	-0.99 (0.07)	-2.20 (0.16)
		中用量 - プラセボ	-1.74 (0.39)	-1.93 (0.12)	2.85 (0.49)
		高用量 - プラセボ	-2.61 (0.59)	-2.76 (0.18)	5.68 (1.29)
	条件C ⁴	低用量 - プラセボ	-0.99 (0.21)	-0.96 (0.08)	-2.28 (0.22)
		中用量 - プラセボ	-1.97 (0.42)	-1.85 (0.13)	2.55 (0.96)
		高用量 - プラセボ	-2.96 (0.63)	-2.64 (0.18)	5.46 (1.32)
HAM-D17 60%減少	条件A ²	低用量 - プラセボ	-0.04 (0.17)	0.00 (0.07)	-2.24 (0.22)
		中用量 - プラセボ	-0.08 (0.35)	0.02 (0.13)	2.05 (0.35)
		高用量 - プラセボ	-0.11 (0.52)	0.06 (0.18)	6.75 (0.92)
	条件B ³	低用量 - プラセボ	-0.97 (0.19)	-0.98 (0.08)	-2.75 (0.19)
		中用量 - プラセボ	-1.86 (0.12)	-1.82 (0.12)	1.44 (0.40)
		高用量 - プラセボ	-2.91 (0.57)	-2.75 (0.18)	5.24 (1.27)
	条件C ⁴	低用量 - プラセボ	-1.11 (0.21)	-0.96 (0.07)	-2.72 (0.24)
		中用量 - プラセボ	-2.21 (0.41)	-1.86 (0.12)	1.33 (0.72)
		高用量 - プラセボ	-3.32 (0.62)	-2.64 (0.17)	4.40 (1.21)

*1: 低用量=15mg, 中用量=30mg, 高用量=45mgを想定

*2: 薬効なし ([低用量-プラセボ]=[中用量-プラセボ]=[高用量-プラセボ]=0), $\sigma=1$

*3: 薬効あり ([低用量-プラセボ]=-1, [中用量-プラセボ]=-2, [高用量-プラセボ]=-3), $\sigma=1$

*4: 薬効あり ([低用量-プラセボ]=-1, [中用量-プラセボ]=-2, [高用量-プラセボ]=-3), $\sigma=2$

ラセボとの差の推定よりも真に近い結果が得られることを示した. また, 減量基準を設定した時のDLMEモデルを用いた各用量とプラセボの変化量の差は, 減量基準を設定しない場合の結果よりも, 真の値に近い結果が得られた.

IV. まとめ

うつ病領域の任意漸増試験において, DLMEモデルを用いた用量とプラセボの差の推定は, 最終用量での検討に比べて用量反応性の検討を大きく改善し, より真に近い結果が得られることを示した. 今回のシミュレーション結果では, DLMEモデルによる推定は, プラセボに対する効果を平均的に過大評価する可能性が示唆されたが, その影響は大きくないと考えられる. さらに, 増量基準と同じ評価項目で減量基準を設定することで, より推定精度が上がる事が確認できた.

参考文献

[1] ICHガイドラインE4. 新医薬品の承認に必要な用量—反応関係の検討のための指針. 薬審第494号. 1994.7.25.

[2] Xu (Steven) Xu, Min Yuan, Partha Nandy. Analysis of dose-response in flexible dose titration clinical studies. *Pharmaceutical statistics*. 2012;11(4):280-6.

<教育報告>

平成24年度専門課程Ⅱ
生物統計分野

臨床研究におけるQALYの利用とその推定に関する統計学的研究

唐文涛

A study of use of QALY in clinical research and its estimation

TANG Wentao

Abstract

EQ-5D-3L is a questionnaire commonly used in Japan for measuring HRQoL (health-related quality of life) of different health states, when economic evaluations with QALY (quality adjusted life year) as an outcome measure are performed. To obtain each utility value for 243 health states described by EQ-5D-3L, an appropriate value set is needed. Several statistical models have been proposed for the estimation, including a non-Bayesian model, which was used to estimate the Japanese value set of EQ-5D-3L in 2002, and a new Bayesian model proposed in 2005. In this study, we compare the performances of the non-Bayesian model and the Bayesian model when estimating a value set for EQ-5D-3L. These models were compared in terms of prediction accuracy, systematic bias and violation of monotonicity, using the real data collected in the United States. We also propose an extended Bayesian model, and compared it with the other models. Our results did not show any major differences among predicted value sets of EQ-5D-3L using estimates of those three models, but the extended model had less mean absolute error of predicted utility values with the observed utility values, than that of other models.

keywords: HRQoL, EQ-5D, value set, non-Bayesian model, Bayesian model

Thesis Advisors: Kunihiko TAKAHASHI, Takashi FUKUDA

I. Background and objective

QALY (Quality-adjusted life year) is one of the mostly used outcome indexes in economic evaluations of health interventions. QALY can be calculated by life years and health-related quality of life (HRQoL) as:

$$QALYs = \sum_H Q_H \times L_H$$

where L_H is the length unit of life year, and Q_H represents the HRQoL in this length unit, used as a weight for adjustment. To estimate QALYs, the valuation of HRQoL of different health states during life years becomes a key issue. The TTO (time trade-off) or SG (standard gamble) methods can measure utility value of HRQoL directly, but have some demerits. On the other hand, one commonly used questionnaires in the world

including Japan for measuring HRQoL is EQ-5D-3L [1]. EQ-5D-3L is a multi-attribute utility measure which can describe 243 health states. To obtain the utility values of HRQoL for these health states, an appropriate value set needs to be estimated through well-designed surveys in general population, for example [2] in Japan.

Most statistical models used to estimate the value sets use the utility function in a particular additive form. We call them non-Bayesian models in this paper for convenience. On the other hand, Kharroubi *et al.* proposed a new method based on a hierarchical Bayesian model in 2005 [3] for another questionnaire SF-6D. In this paper we focus on the comparison of the performances of the new Bayesian model with the non-Bayesian models in estimating the value set of EQ-5D-3L. Additionally, we try to extend the Bayesian model, and also compare it with others.

指導教官：高橋邦彦（政策技術評価研究部）
福田敬（研究情報支援研究センター）

II. Methods

The data collected by a national survey in the United States for establishing the value set of EQ-5D-3L in 2002 was used in our study [4]. We extracted 45,276 TTO values of 42 health states from the survey data for our analysis, and further separated them into two samples: model sample and validation sample. Model sample which was used in statistical modeling to estimate the value set consists of 31,822 TTO values of 31 health states. The other 13,454 TTO values of 11 health states were held back for validation of models. Negative TTO values were transformed before they were used as dependent variables in statistical modeling.

We compared 3 models in estimating the value set for EQ-5D-3L in this research: 1. The non-Bayesian model used to estimate Japanese value set for EQ-5D-3L [2]; 2. The Bayesian model proposed [3]; 3. The extended Bayesian model based on model 2 but did not include dummy variables. The main criteria for comparison include 1) MAE (mean absolute error) of predicted utility values with observed mean utility values, 2) systematic bias of prediction, and 3) violation of monotonicity in utility values of two specific health states. For example, state 12111 is supposed to be better than state 13111 because state 12111 has a lower or equal severity level in each dimension. However, such a property is not always maintained in estimated value set and better health states with lower predicted utility values (violations) are possible.

The estimation by the non-Bayesian model was carried out by IBM SPSS Statistics 19.0. The estimation by two Bayesian models were carried out by Markov chain Monte Carlo (MCMC) simulation and Gibbs sampling. Computation was performed by the program of JAGS (Just Another Gibbs Sampler) and R. We ran MCMC simulation for 10,000 iterations in 3 chains, with the first 5,000 iterations discarded as "burn-in".

III. Results

The MAE of predicted values with mean utility values of observed data for these 31 health states were calculated (non-Bayesian model: 0.04; Bayesian model: 0.06; Extended Bayesian model: 0.03). The predicted utility values for 11 health states in the validation sample were also calculated (non-Bayesian model: 0.06; Bayesian

model: 0.08; Extended Bayesian model: 0.05).

Predicted values of the non-Bayesian model were found to have a pattern of systematic bias: underestimate good health states while overestimate moderate health states. The biases of the predicted values for moderate health states were more obvious in the Bayesian model than in the non-Bayesian model. However, such biases were not showed to be in a systematic style. A systematic bias of overestimating moderate health states was also observed in the extended Bayesian model. Such a systematic bias is similar to that in the non-Bayesian model, but to a slighter extent in the extended Bayesian model. According to our observation, no violation of monotonicity happened in the predicted utility values by 3 model.

IV. Discussion

In our results, the Bayesian model and extended Bayesian model did not show any major differences with the non-Bayesian model, in terms of accuracy of prediction, systematic bias, and violation of monotonicity, when estimating a value set for EQ-5D-3L by the data collected in the United States. On the other hand, MAE of prediction in the extended Bayesian model was less than that in the Bayesian model and the non-Bayesian model. Whether to introduce dummy variables into the Bayesian model deserves more discussions. Future studies on the comparative performances of these models when estimating Japanese value set of EQ-5D-5L, may generate valuable evidence for the selection between these statistical models.

References

- [1] EQ-5D-3L User Guide.
<http://www.euroqol.org/about-eq-5d/publications/user-guide.html> (Accessed 2013-01-15)
- [2] Tsuchiya A, Ikeda S, et al. Estimating an EQ-5D population value set: the case of Japan. *Health Econ.* 2002;11(4):341-53.
- [3] Kharroubi SA, O'Hagan A, et al. Estimating Utilities from Individual Health Preference Data: A Nonparametric Bayesian Method. *Journal of the Royal Statistical Society; Series C (Applied Statistics)*. 2005;54(5):879-95.
- [4] U.S. Valuation of the EuroQol EQ-5D™ Health States.
<http://www.ahrq.gov/rice/EQ5Dproj.htm> (Accessed 2013-06-06)

<教育報告>

平成24年度専門課程Ⅱ
生物統計分野

臨床試験における被験者数再設計に関する検討

橋本泰広

Sample size re-estimation in clinical trials

Yasuhiro HASHIMOTO

Abstract

In the conventional drug-development process, it has been difficult to satisfy the social need to get effective drugs on the market as early as possible and terminate ineffective drugs from being developed. In clinical trial designs, some methods for sample size re-estimation have been proposed in a framework of internal pilot design or adaptive group sequential design. In this paper, we compared the performances of six methods for sample size re-estimation, based on reported data from a clinical trial for a new medical treatment for a rare disease. For the comparison, we calculated the expected sample size and power in the final analysis by each method through simulations. Our results were able to show the properties and characteristics of each method, giving useful information for choice of methods.

keywords: clinical trial, internal pilot design, adaptive group sequential design, sample size re-estimation, rare disease

Thesis Advisors: Kunihiko TAKAHASHI

I. 目的

臨床試験の途中段階に必要な被験者数を再設定する方法が internal pilot design や adaptive group sequential design の枠組みの中で提案されてきた。本研究では希少疾患の臨床試験での報告データに基づき、プラセボを対照とした並行群間比較試験において、6種類の再設定方法に対しシミュレーションを行い、必要な被験者数や最終的な検定の検出力がどの程度変化してくるのか定量的に評価した。

II. 研究デザインと方法

1. シミュレーションの設定

特発性肺線維症患者に対する第Ⅱ相試験を参考とした。FVCの治療前に対する12ヵ月後の変化量を有効性の評価項目とし、プラセボ群で-190ml (n=61, SE=40ml), 新薬群で-60ml (n=57, SE=40ml) であった。従来の方で求めた90例の半数, 45例のデータが集積された時点で

で被験者数を再設定することとした。シミュレーションは、群間差を固定し、共通標準偏差を210mlから410mlまで変化させるパターン、さらにプラセボ群の変化量を-190ml, 共通標準偏差を310mlに固定し、新薬群の変化量を0mlから-190mlまで変化させたパターンである。全ての組み合わせについて各1000回のシミュレーションを実施した。

2. 各手法の説明

Steinの方法は、internal pilot designで、試験前半のデータから分散を推定し被験者を再設定する。そして最終解析の検定統計量には試験前半の被験者のみから求めた分散を使用する。

Wittes and Brittainの方法もinternal pilot designで被験者数を再設定するが、最終解析の検定統計量を全ての被験者から求める点がSteinの方法と異なる。

Birkett and Dayの方法は、被験者の削減も考慮したinternal pilot designでの被験者数の再設定する。

Gould and Shihの方法は、盲検解除を行わずに被験者数を再計算する。

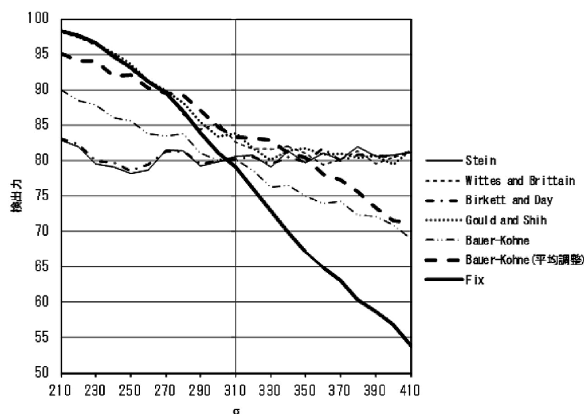


図1 共通標準偏差の変化に伴う検出力

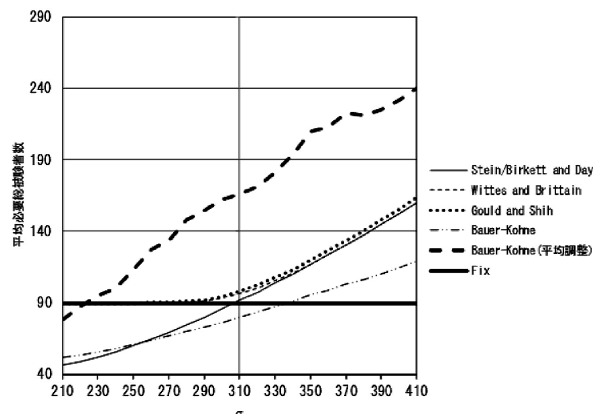


図2 共通標準偏差の変化に伴う必要被験者数

Bauer-Kohneの方法は、2stage design でのFisherの p 値の統合検定を用い、試験前半で集積された被験者データを用いて、試験の継続/中止を判定する。継続となった場合、試験後半の第2 Stageで必要となる被験者数を推定する。第1 Stageの治療効果の差を用いて第2 Stageで必要な被験者数を求める方法も提案されている。

III. 結果

新薬群の変化量が -60ml 、共通標準偏差が 310ml の場合、Bauer-Kohne以外の方法は、必要な総被験者数が平均的に90例より数例多く必要となった。Bauer-Kohne及び平均値も用いたBauer-Kohneの方法は共通標準偏差が大きくなると検出力が80%を下回り、その他の方法はほぼ80%以上を保つ結果となった。Stein及びBirkett and Dayの方法は共通標準偏差の値によらずほぼ80%で推移した。また、いずれの手法も共通標準偏差が大きくなるほど必要被験者数は増加するが、特に平均値も用いたBauer-Kohneの方法は他の方法に比べて多く必要であった。Wittes and Brittain及びGould and Shihの方法は近い推移となり、共通標準偏差が想定以上になるとStein及びBirkett and Dayを含め近い推移となった。

IV. 考察

実際の共通標準偏差が試験開始時の設定よりも小さく

なる可能性が想定される場合、検出力及び必要被験者数の観点からは、Stein及びBirkett and Dayの方法が検出力を保ち、被験者数を少なくできるメリットのある方法であると考えられる。共通標準偏差が想定よりも大きくなる可能性がある場合、検出力を保ちたいのであれば、必要被験者数が多くなるがStein, Wittes and Brittain, Birkett and Day及びGould and Shihの方法の選択が考えられる。

実際の群間差が試験開始時の設定より小さくなる可能性が想定される場合、検出力の観点からは平均値も用いたBauer-Kohneの方法が若干よく、必要被験者数の観点からは、新薬群の変化量が著しく小さくなる場合はBauer-Kohneの方法の選択が考えられる。

V. まとめ

6種類の被験者数を再設定する方法の検出力及び必要被験者数を比較し検討した。実際の共通標準偏差や群間差の大小関係より各手法の特徴が明らかとなり、手法選択の1つの目安を示すことができた。

文献

[1] Stein, C. A two-sample test for a linear hypothesis whose power is independent of the variance. *Annals of Mathematical Statistics*. 1945;16:243-58.

<教育報告>

平成24年度専門課程Ⅱ
健康危機管理分野

わが国のレジオネラ症の発生動向について

田原寛之

Legionellosis in Japan 2007-2011

Hiroyuki TAHARA

Abstract

Legionnaires' disease is a bacterial infection which is caused by Legionella bacteria. Legionellosis cases are reported to National Institute of Infectious Diseases through the National Epidemiological Surveillance of Infectious Disease (NESID). During 2007 to 2011 every prefecture in Japan reported 3,847 cases of Legionellosis to NESID. This present study, we intended to explore the risk factors that are associated with Legionella in Japan reported cases in NESID, conducted epidemiography.

Survey items were age of the cases listed in the NESID, report week, gender, region (prefecture), and the occupation.

the number of the reports peaked in 29 weeks that were in summer.

It occurred to predominantly a lot of men and was more than 80%. This disease has occurred in a wide range of age from age 0 to age 100. There was a peak in the age group 50 years or older, and an old and middle age man understood many things according to the past knowledge.

There are many reports from Tokyo, Kanagawa, Osaka, Aichi. But per 100,000 person reports from prefectures, Toyama (1.95), Okayama (1.90), Ishikawa (1.57), Niigata (1.12), Tottori (1.11), National average (0.64).

Exposure by occupation, the most common occupation is construction worker. And the next most common occupation is driver.

keywords: legionnaires disease, NESID, risk factor

Thesis Advisors: Takaaki OHYAAMA, Yasuhiro KANATANI

I. 背景

レジオネラ症の最初の報告事例は、1976年の米国フィラデルフィアで開催された在郷軍人大会での*L. pneumophila* 血清群1による集団発生であった。200人余りが罹患し、そのうち30人ほどが死亡している [1, 2]。このことから菌名の由来として The Legion : 在郷軍人会, pneumo : 肺, phil : 好むという意味から *Legionella pneumophila* と命名された。わが国では、レジオネラ肺炎のことを在郷軍人病と呼ぶ場合もある。当時は原因不明の肺炎とされていたレジオネラ症は、グラム陰性桿菌であるレジオネラ属菌（主に *Legionella pneumophila*）による感染症であるとされている。レジオネラ属菌は、48種70の血清群

に分類され、世界中の水の中に広く存在しており、これらの水を培養すると40%から菌が分離され、PCRにより80%から遺伝子が検出されるという報告がある [3]。ヒトへの感染の様式は、レジオネラが存在するエアロゾル（気体中に浮遊する微小な液体または固体の粒子）の吸入によるものであり、ヒトからヒトへの伝播はないとされている。レジオネラ症は、時に致死的な肺炎型と、一過性のインフルエンザ様症状を呈するポンティアック熱型の二つに大別される [4]。肺炎型は、症状のみで他の病原体による肺炎と鑑別することは困難であり、四肢の脱力感や意識障害等の神経・筋症状を伴う例や、急速に全身状態が悪化する例がある等注意が必要である。レジオネラ属菌は一般的には水中や湿った土壌中など環境中に存在する細菌で、20~50℃で繁殖し、36℃前後で最も

よく繁殖することが知られている。噴水やエアコンデyshoナーで使用する冷却塔の水、循環式浴槽水、給湯器の水などの人工温水中に生息する原虫類（アメーバ）の細胞内で大量に増殖する。人がこれらの水から発生したエアロゾルを吸入することによってレジオネラ属菌の経気道感染が起こる。人体内では貪食細胞内で増殖することが知られている。高齢者や新生児、および免疫力の低下をきたす基礎疾患を有する者が、本症のリスクグループを形成すると言われており、中高年男性に高い発生頻度があることが知られている。また、市中肺炎、院内感染として集団発生の報告がある。

「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（1999年4月施行）」（感染症法）における4類感染症に位置づけられ、全数把握の対象疾患とされている。無症状病原体保有者を含め、診断した全ての医師に届出が義務づけられている。尿中抗原検査等の検査技術の進歩及び平成15年4月1日から保健適用とされたことに伴い、厚生労働省発生動向調査によると、1999年4月から2001年12月までに294例程度の報告であったが、2007年から2011年の5年の平均では、年間700例以上が報告されている。これまでわが国で、レジオネラ症について個々の症例報告や集団発生事例の報告はあったが、感染症発生動向調査を用いた解析の報告はこれまでにない。

II. 目的と方法

1. 目的

2007年から2011年の感染症発生動向調査において報告されたデータから、疫学的特徴を記述し、特記事項について解析を加え、わが国で発生したレジオネラ症と関係している危険因子を探ることを目的とする。

2. 発生動向調査の内容

届出基準は、感染症法の基準のとおり患者の性別、生年月日、年齢、職業、検査方法、報告県、感染地域、病

型、感染原因等である。

3. 対象・統計

2007年から2011年までの感染症発生動向調査に報告されたデータから報告週、性別、年齢、報告都道府県、職業等について調査した。年齢等の平均の比較については、t検定を使用しp値が0.05以下を有意と判定した。

4. 制限

NESIDデータを活用したことから、患者の発症前の行動、危険因子を特定するデータを取得することは困難であった。

職業による分類では、不明と記載された症例が多いため、正確な調査ができない。

III. 感染症発生動向の結果

1. 全般

2007年～2011年に感染症法のもとで報告されたレジオネラ症は、2007年668例、2008年893例、2009年717例、2010年751例、2011年818例の計であった（図1）。2004年以降2008年まで増加が続いたが、2009年はやや減少した後、再び緩やかに増加しており、2011年は2008年に次ぐ報告数であった。2007～2011年における集団発生事例としては、2011年に神奈川県のスーパークラブでの事例（8例）が報告されている。

2. 診断週別報告数の特徴

2007～2011年に報告された3,847例について、週別報告数（診断日による）をみると夏季（第29～37週）にピークが認められた（図2）。

3. 都道府県別報告数

3,847例を報告された都道府県別にみると、東京都（313例）大阪府（261例）、神奈川県（257例）、愛知県

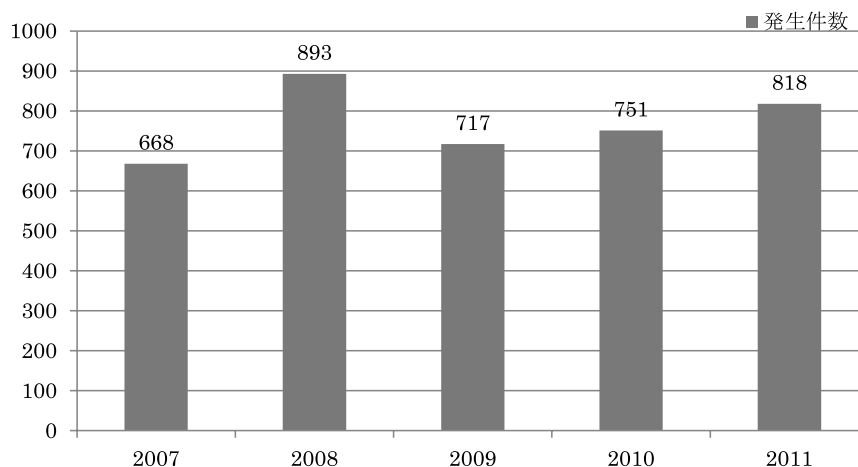


図1 レジオネラ症発生報告件数2007-2011 (n=3,847)

平成24年度専門課程特別研究論文要旨

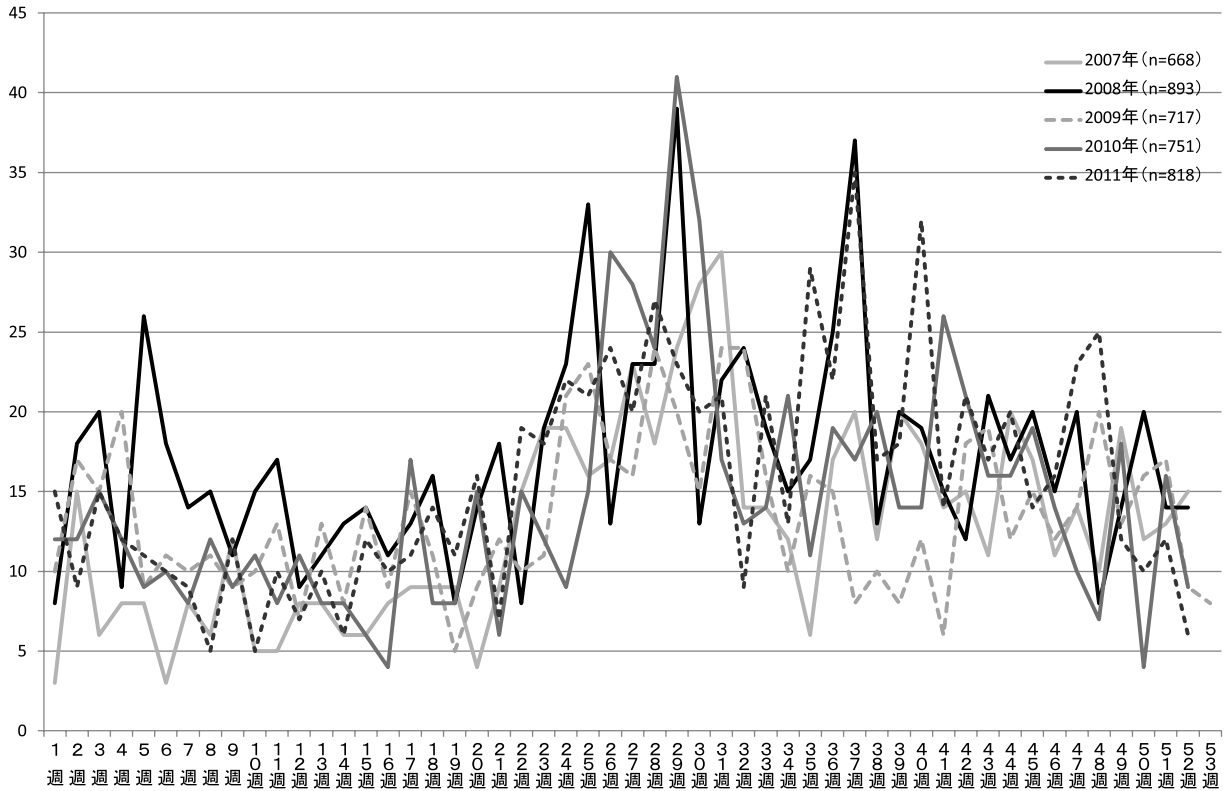


図2 レジオネラ症 年別・週別報告数

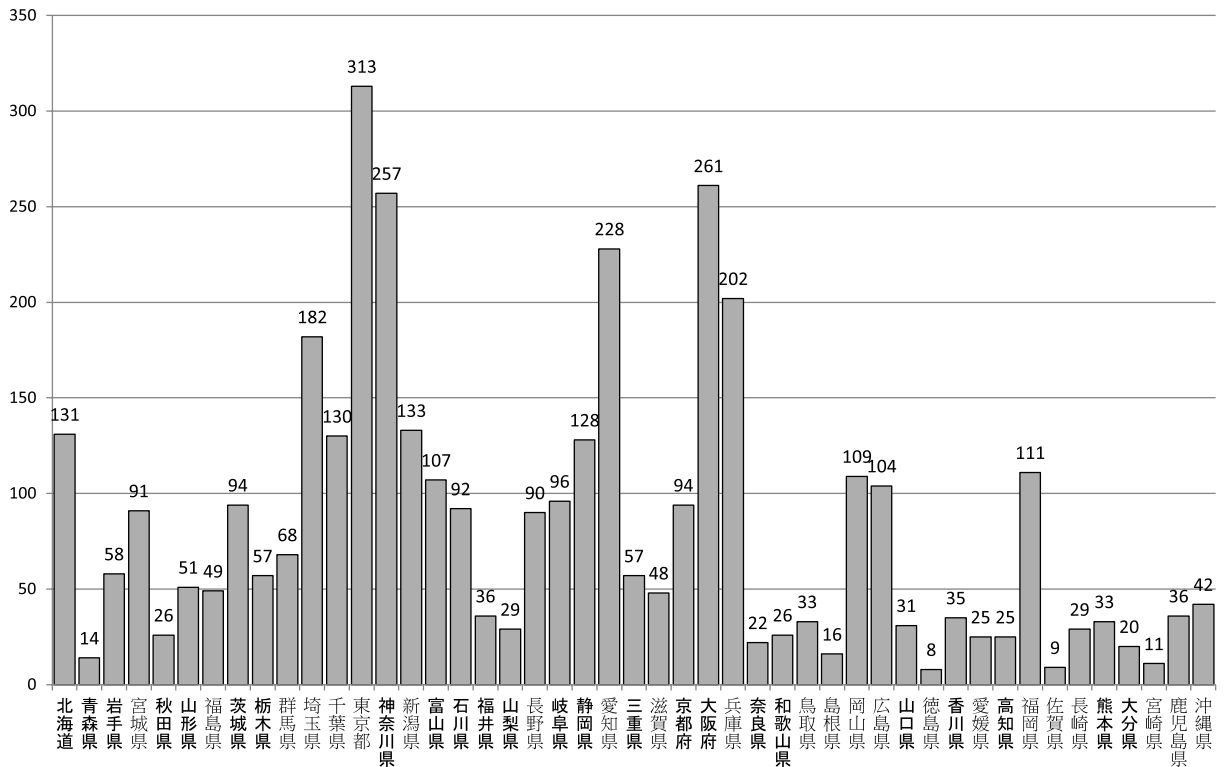


図3 都道府県別報告数 (n=3,847)

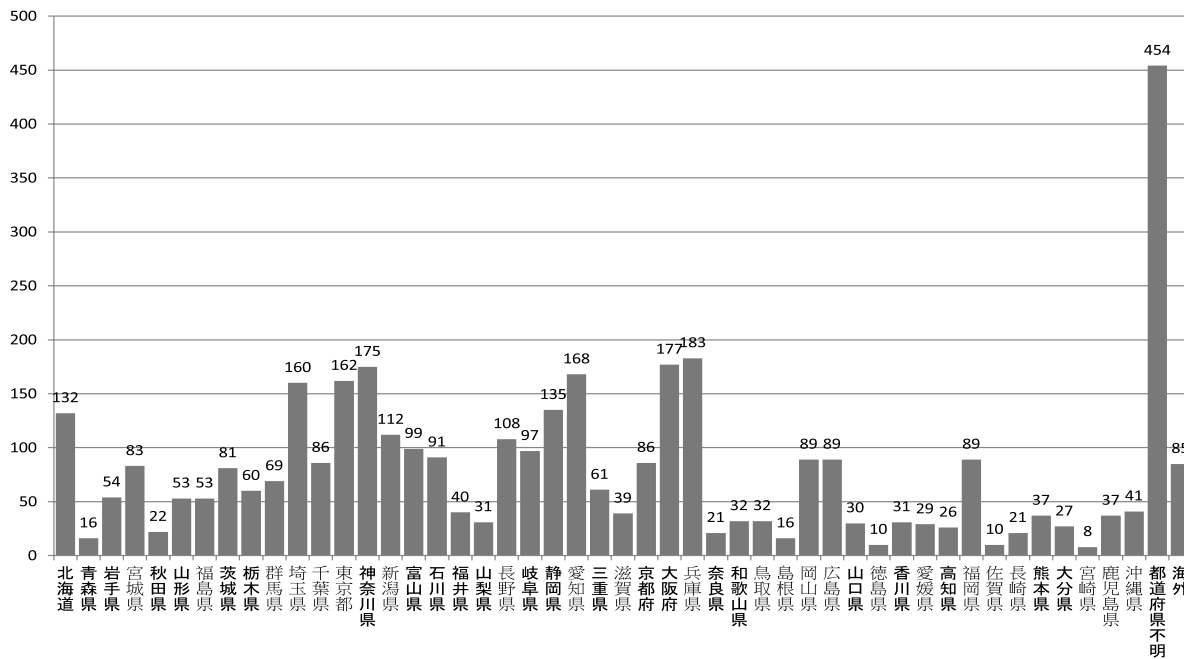


図4 感染地域別報告数

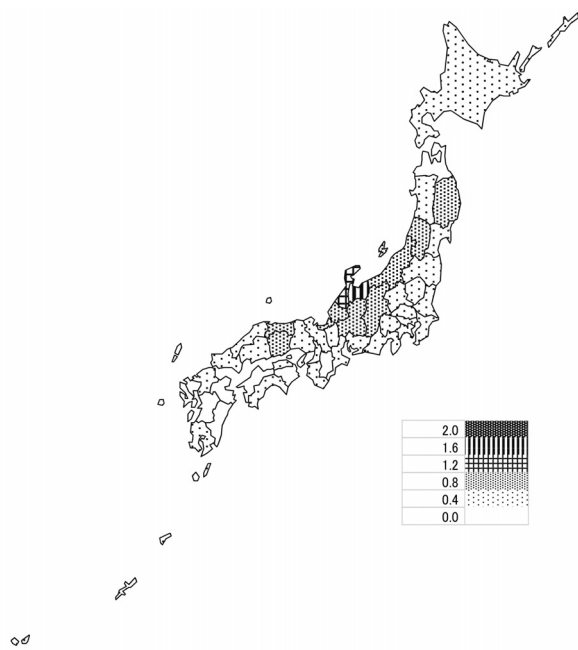


図5 レジオネラ症10万人あたりの発生状況

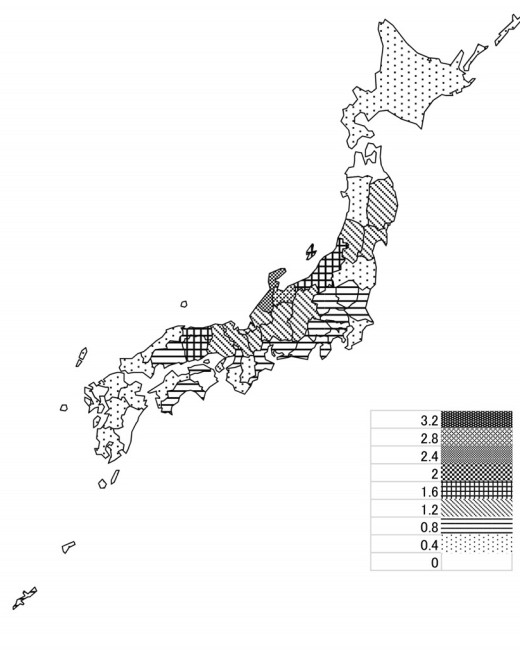


図6 レジオネラ症発生状況(年齢調整)

(228例), 兵庫県(202例)が多かった(図3)。また, 感染地域として報告された都道府県は, 兵庫県46例, 神奈川県42例, 愛知県35例, 埼玉県34例, 東京都33例の順に多く, 他の都道府県からの報告では, 兵庫県5例, 神奈川県2例, 愛知県4例, 東京都3例が報告されていた(図4)

各都道府県の標準人口及び2010年度の国勢調査を用い

て, 各県の人口10万人あたりの発生について検討した(図5)。これによると, 富山県(1.96)の発生頻度は最も高い値となった。

さらに, レジオネラ症は中高年に多く発生することから, 各県の年齢階級による分布に従い補正を行った。富山県の発生は2.96, 石川県は2.54で, 全国の平均は1.02と3倍近い発生率があった(図6)。

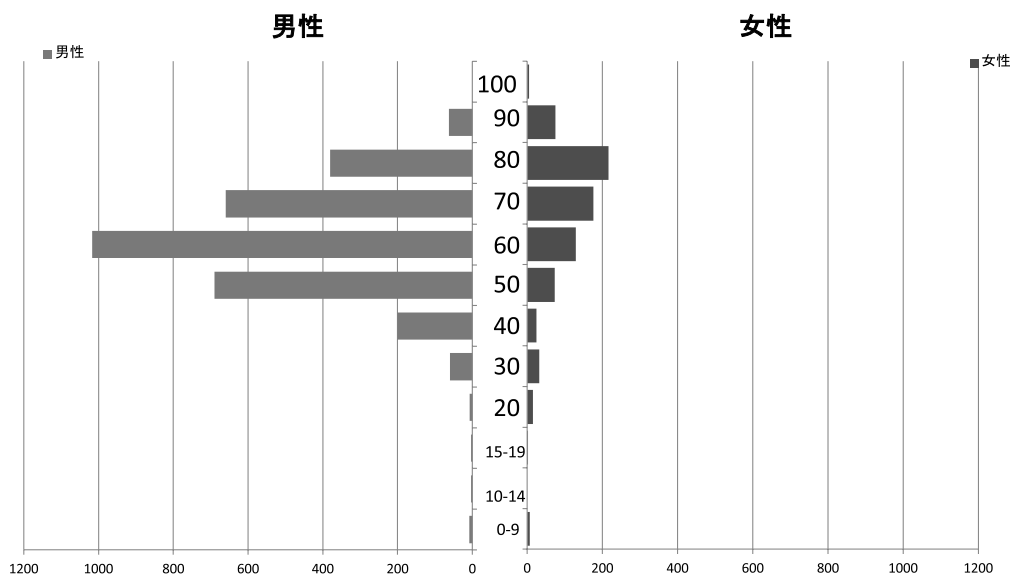


図7 レジオネラ症の性別・年齢群別報告数 2007～2011年 n=3,847

4. 年齢・性別

3,847例の性別による報告については、男性3,092例、女性755例で圧倒的に男性が多い傾向を示した。全体の年齢の中央値は66歳（幅0～103歳）であり、男性の年齢の中央値は65歳（幅0～99歳）、女性の年齢の中央値は75歳（幅0～103歳）であった。各年齢群で見ると、60～69歳（29.8%）にピークが認められ、50歳以上の年齢群が全体の90%以上（90.6%）を占めた。男女別では、男性は60代、50代、70代の順に多く、女性は80代、70代、60代の順であった（図7）。性差について年齢で平均値を比較したところ有意差が認められた。

5. 症状

届出様式において選択式になっているものでは、発熱（91.4%）、咳嗽（49.3%）、呼吸困難（44.8%）、意識障害（17.4%）、下痢（9.1%）、腹痛（2.3%）で、肺炎（88.7%）、多臓器不全のいずれか一つでも認められたもの（89.3%）であった。その他の症状として、胸痛・胸水、横紋筋融解、筋肉痛、関節痛、肝機能障害などの記載があった。

6. 診断方法

診断方法を年別にみると、いずれの年も尿中抗原の検出が95%以上の症例に行われていた。一方、菌の分離・同定が実施されていたものは5年間の平均で3.4%（2.2～4.0%）と低い傾向を示した。

7. 死亡例

死亡例は117例（男性89例、女性28例）が報告され、致死率は3.0%であった。ただし、届出時点以降の死亡については十分反映されていない。死亡例の年齢中央値は73歳（幅0-102）であった。性別に見ると、男性の死亡年齢の平均値69.0歳、中央値は71（幅0-94）であった。

表 職業分類別の症例数（2007～2011年）

職業分類	件数 (n = 759)
生産工程・労務作業	362
運輸・通信従事者	142
サービス職業従事者	66
専門的・技術的職業従事者	57
販売従事者	55
保安職業従事者	48
農林漁業作業	29

女性の死亡年齢の平均値79.3歳、中央値は83歳（幅2-102）であった。

8. 発症者の職業歴

感染機会の一つとして、職業上の曝露を検討するために、生産年齢人口として定義された15～64歳について、日本標準職業分類 [5] を用いて検討を行った。年齢の平均値は55.1歳、中央値は57歳であった。性別で見ると、男性（726例）の年齢平均値は55.4歳、中央値は57歳（28～64歳）であった。女性（33例）の年齢の平均は49.6歳、中央値54歳（24～64歳）であった。

「自営業」等の記載によるものについては具体的な職業が不明であるため「分類不能の職業」（60例）に分類した。「会社員」と記載のあったものは「管理的職業・事務従事者」（463例）としたが、会社に所属している者は全て会社員になり、具体的な業務が不明である。このため、前出の職業については、本検討から除外した。その結果759例について検討を行った（表）。生産工程・労務作業従事者の内訳として採掘・建設業務従事者215例、

金属材料製作業・輸送機器組立・修理作業従事者102名、電気工事等業務従事者26例であった。通信・運搬業者の内訳として運転手136例、船員3名、その他3例であった。

IV. 考察

レジオネラ症は、1999年4月に施行された感染症法において届け出義務のある4類感染症となった。その結果、感染症法施行から2000年7月31日までに145例のレジオネラ症患者が報告されているが、2007年から2011年の5年の年間平均報告数は770件となり増加している。この要因として、尿中抗原検査法の普及があげられる。さらに、平成15年4月1日より尿中レジオネラ抗原検査（尿中抗原検査）が新たに保険適用となった。尿中抗原検査は非侵襲的に検体が採取でき、感度・特異度とともに優れ、短時間で結果が得られるなどの利点を備えている。

男性の報告数が女性の報告数よりも4倍近い報告があった。これは従来からの知見と同様であるが、このわが国の男性の発症率の高さは米国からの報告 [6] (64%) に比べて高い。男性の発生報告が多いことについての明確な証拠は現時点では、見当たらない。発症者の性差による年齢の平均値の比較を行ってみると、若年で発生する傾向が示唆された。同様に、死亡例の性差による年齢の比較でも男性に有意に高いことが示唆された。このように、男性は女性と比べて若くして発症または死亡することが示唆されたが、この理由も同様に解明されていない。レジオネラ発症の危険因子に飲酒、喫煙があるが、平成22年度国民健康・栄養調査 [7] によると、喫煙については、男性の32.2%、女性は8.4%となっている。また、飲酒については、男性の35.4%、女性は6.9%といずれも男性に多いことが知られている。感染症発生動向調査においては飲酒歴、喫煙歴といった調査項目が無いことから、今後、これらに関する調査・検討が必要であると考えられる。

都道府県別の発生報告からは、東京都、大阪府、神奈川県、愛知県、兵庫県等の人口の多い都道府県からの報告が多い。一方、人口10万人あたりの発生率で検討すると、富山県、岡山県、石川県、鳥取県といった日本海側に多い傾向を示した。さらに年齢で調整しても、同様に富山県 (2.96)、石川県 (2.54)、岡山県 (1.77) 鳥取県 (1.69) と他都道府県 (平均1.02) と比べて高い発生率であった (図6)。ただし、これらの県における集団発生の報告はない。これまで、本邦において集団発生以外でレジオネラ症の地域集積について明らかにされた報告は見当たらない [7]。レジオネラ症の発生の危険因子の一つとされている温泉の利用について、環境省がまとめた温泉利用状況 [8] から、利用者の多い順に北海道、静岡県、長野県となっている。ただし、この報告書に示された数字は県内外の利用者の区分がされていない。宿泊施設数では、静岡県、大分県、長野県となっており上記の

地域とは異なる。温泉利用者の延人数と報告県との相関は認められなかった。これらの地域の医師が特にレジオネラ症についての関心が高いという報告もない。今後、これらを明らかにする詳細な調査が必要である。

職業による分類では、「会社員・会社役員」という事務系の職員が最も多かった。これは、殆どの社会人が会社に属していることから、詳細な職業名を記入するのではなく、会社員という分類に記入したことと考えられる。具体的な職業の分類が判っている症例では、これまでの報告でもあるように、職業分類として建築業を中心とする生産者が多い。これは、塵内等を吸引し発症するものと考えられる。次いで、運転手を中心とする「運輸・通信従事者」は職業が判明している759例のうち、142例を占めており、高い割合で発生している。海外の報告 [9] では長距離バスの運転手にリスクが高いという報告がある。さらに、国内の報告でも、自動車のエアコンディショナーのエバポレーターの内拭きからレジオネラ菌が検出されたとの報告がある [10]。レジオネラ菌は広く環境中で生存することができるため、エバポレーター内に混入を防止することは困難であると考えられる [11]。現在、エアコンディショナーにあるエバポレーターの洗浄は、法定車検時に義務づけられていないため、洗浄しているものは少ないと考えられる。また、エバポレーターの洗浄は、自動車修理サービスとして広く市中で実施されているが、その洗浄時においても感染の可能性が考えられる。入浴施設などでは、マニュアルに沿った適切な消毒や清掃を行うことが求められているが、このようなマニュアルは、整備されていない。今回の調査では、運転手とのレジオネラ症発症における直接的な因果関係を見ることはできなかったが、今後、さらなる調査を行うことで、因果関係を明らかにし、エバポレーター等洗浄マニュアルを作成、普及させる必要があると思慮する。

レジオネラ症の感染拡大防止・感染予防対策の実施には、感染原因・感染経路の特定が重要であり、患者と環境からの菌の同一性の確認には、菌の分離が必要である。しかしながら、尿中抗原検査が診断法の95%以上を占めることに伴い、従来行われていた喀痰等の検体採取については3.4%と低い報告数となっている。医療機関と保健所・地方衛生研究所等の協力により、集団発生が疑われる場合だけでなく、可能な限り患者と環境からレジオネラ菌を分離し、遺伝子学的な分析の実施を考慮する必要がある。

謝辞

本調査において、感染症発生動向調査に協力を頂いている各保健所、各地方衛生研究所、各都道府県の皆さまに御礼申し上げます。

参考文献

- [1] Fraser DW, et al. Legionnaires' disease. Description of epidemic of pneumonia. N. Engl J Med. 1977; 297:1189-97.
- [2] McDade JE, et al. Legionnaires' disease. Isolation of bacterium and demonstration of its role in other respiratory disease. N Engl J Med. 1977;297:1197-203.
- [3] Barry SF, et al. Legionella and Legionnaires' Disease: 25 Years of Investigation Clinical Microbiology Reviews. 2002;15(3):506-26.
- [4] Infectious disease surveillance center. [homepage on the Internet]. Tokyo: 感染症の話 レジオネラ症. [updated 2002 Mar]. Available from: http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k02_g1/k02_12/k02_12.html
- [5] 総務省. 日本標準職業分類. Available from: <http://www.stat.go.jp/index/seido/shokgyou/5naiyou.htm>
- [6] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Legionellosis: United States, 2000-2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011;60(32):1083-6.
- [7] Infectious disease surveillance center. [homepage on the Internet]. Tokyo: レジオネラ症2003.1-2008.9; Available from: <http://idsc.nih.go.jp/iasr/29/346/tpc346-j.html>
- [8] 厚生労働省. 平成22年度国民健康栄養調査. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000020qbb-att/2r98520000021c0o.pdf>
- [9] 環境省. 温泉源調査結果. Available from: <http://www.env.go.jp/nature/onsen/index.html>
- [10] Polat Y, et al. Investigation of Legionella pneumophila seropositivity in the professional long distance drivers as a risky occupation Mikrobiyoloji Bulteni. 2007;41(2):211-7.
- [11] Infectious disease surveillance center.[homepage on the Internet]. Tokyo: レジオネラ症の隠れた感染経路. 自動車の運転や雨天は危険因子か? 2008;29:331-2. Available from: <http://idsc.nih.go.jp/iasr/29/346/dj3463.html>