

相対リスクとその推定値

高木 廣文（新潟大学医学部保健学科教授）

1. リスクとは何か

心疾患の発症に喫煙がどの程度影響を及ぼしているのかを調べたいものとしよう。ある地域の成人男性の喫煙者1万人を対象に、10年間追跡して調べたところ、100人が心疾患を発症したものとしよう。この場合、調査対象者の中で心疾患を発症した割合は、1万人中100人なので、0.01（1%）ということになる。

これを統計学の用語で言えば、10年間での喫煙者集団の心疾患の発症確率ということになるだろう。もっとも、ここでは、年齢などの他の要因について、今のところ考えないことにしよう。疫学では、ある疾患の発症確率や死亡確率のように、健康事象として好ましくないことが生起する確率を「リスク risk」と呼んでいる。

リスクは、かつては「危険度」とも呼ばれていたが、現在では一般に英語のままリスクと呼ぶようになってきた。

ところで、上の例は、対象を10年間追跡した結果であった。したがって、追跡期間が5年間ならば、心疾患の発症はずっと少ないはずである。また逆に、追跡する対象者数がもっと多ければ、発症者数も大きくなるだろう。そこで、観察期間と観察対象者数を掛け合わせたものを分母にし、発生したイベント数（ここでは心疾患の発生者数）を分子にした指標を考えることができるだろう。

このような指標は、**レイト**（率, rate）と呼ばれるものである。すなわち、

$$[\text{レイト}] = [\text{期間内のイベント数}] / [(\text{観察期間}) \times (\text{観察対象数})]$$

である。この例では、心疾患の発生率 = $100 \text{人} / (10000 \text{人} \times 10 \text{年}) = 0.001 / \text{年}$ 、となる。したがって、レイトは時間の逆数を単位にしており、一種の速度になっていることがわかるだろう。ただし、これでは分かりにくいので、分子と分母に10万人をかけて、 $100 \text{人} / 10 \text{万人年}$ 、のようにして用いることが多い。例えば、人口動態統計などでは、疾患Xの死亡率は「人口10万人あたり100人である」といった使い方をする。実際には、1年間という期間内でのことなので、正確には、「人口10万人年あたり100人である」と言う必要があるのだが、不正確な言い方のほうが一般化しているので、死亡率や発生率の単位が速度になっていることに気づいていない人も多いのではないだろうか。

なお、実際の研究では、追跡が長期に渡ると、引越などで追跡が不可能になったり、途中で死亡する例などもあり、必ずしも観察期間は各対象によって同じではない。したがって、レイトの計算では、各対象者の観察期間の総計を求めて、分母とする必要がある。

2. 相対リスクとは何か

さて、喫煙の心疾患の発症に対する影響を調べるために、喫煙者のみを対象にしたのでは、因果推論は行えない。正しい因果推論は、すでに説明したようにカウンターファクチャルモデルによらなければならないのだが、通常は適当なコントロールを選んで比較することになる。ここでは、喫煙の影響を調べたいので、コントロールは非喫煙者集団ということになる。

喫煙者集団と性や年齢などの基本的な属性がよく似た非喫煙者集団1万人を、同様に10年間追跡調査したとしよう。その結果、40人で心疾患の発症が観察されたものとしよう。喫煙グループと同様に、10年間での心疾患の発生リスクを計算すると、 $40/10000=0.004$ 、となる。一方、心疾患の発生率は、40人/10万人年、であることが簡単な計算からすぐに求められるだろう。

喫煙グループと非喫煙グループの心疾患発症のリスクやレイトを比較することで、喫煙の影響を推定することができる。比較の方法として、(1) 2グループの指標の差を計算する、(2) 2グループの指標の比を計算する、の2通りが考えられるだろう。

リスクについて、2グループの差は、「**リスク差** risk difference」と呼ばれている。すなわち、
[リスク差]=[実験群のリスク]-[コントロール群のリスク]
によって求められる。レイトについても、同様の計算により「**レイト差**」を簡単に求められる。喫煙の影響を調べる場合には、

$$\text{[心疾患のリスク差]} = \text{[喫煙群のリスク]} - \text{[非喫煙群のリスク]} = 0.01 - 0.004 = 0.006$$

となる。このままでは、分かりにくいので、これに10万(人)をかけ、喫煙による影響は、人口10万人あたり60人のリスク差がある、といった表現をすることが多い。

リスク差が0と見なせるかは、通常の統計学的仮説検定(2つの母比率の差の検定、カイ2乗検定)を行うか、母リスク差の区間推定を行い、95%信頼区間内に0が含まれなければ有意差があるものとするが、検定の詳細については省略する。

リスク差は、喫煙者が喫煙をしなかった場合の正味の影響を示すために、「**寄与危険** attributable risk」と呼ばれることがある。さらに、喫煙群のリスクでリスク差を割った値は、寄与危険の喫煙者のリスクに対する割合を示すので、「**寄与危険割合** attributable risk percent」と呼ばれる(従来から「寄与危険率」とも呼ばれることがあるが、この名称はよくない)。計算すると、

$$\text{[喫煙の寄与危険割合]} = 0.006 / 0.01 \times 100 = 60 (\%)$$

となる。この意味は、喫煙者の心疾患の60%は、喫煙の影響によって発症しているものと考えられることを示している。

2つのリスクの比を計算して求める指標は、「**リスク比** risk ratio」と呼ばれている。すなわち、
[リスク比]=[実験群のリスク]/[コントロール群のリスク]
により求められる。

例では喫煙と心疾患に関するリスク比は、 $0.01/0.004=2.5$ 、と求められる。したがって、喫煙群は非喫煙群に比べて、2.5倍の心疾患の発症リスクがあることになる。このように、リスク比はコントロール群のリスクに対する、実験群(または何かの処理を行った曝露群)の相対的なリスクの大きさを示すので、「**相対リスク** relative risk」または「**相対危険(度)**」などと呼ばれている。

ある特性の有無が疾患の発症や死亡に影響する場合、リスク比は1より大きくなる。逆に、リスク比が1より小さい場合、その特性は研究中の疾患に対して予防的に働くことを示している。

母集団でのリスク比が1と見なせるかは、母リスク差0の検定・推定と完全に同等である。通常は母リスク比の区間推定を行い、95%信頼区間内に1が含まれなければ有意差があるものとする。区間推定の詳細については、ここでは省略する。

3. オッズとオッズ比

喫煙の心疾患に対する影響を調べる場合、相対リスクであるリスク比やレイト比が使えることが理解できたことと思う。ただし、これらの指標が計算できるのは、疫学調査では、コホート調査や大規模な断面調査に基づくデータに限られるのである。臨床研究においては、一般的な無作為化臨床試験（RCT）のように、治療薬などの処理群とコントロール群での特定の疾患の発生や死亡、また重症度の変化などをこれらの指標を用いることで、研究中の処理の効果などを統計学的に検討することができる。

ところが、患者－対照研究のように、すでに疾患を発症しているケースを用いた研究では、これらの指標を用いることができない。ケースとして心疾患患者100名、コントロールとして性、年齢をマッチさせた健常者100名を選んだとしよう。喫煙者が、患者群では60名、コントロール群では30名いたとしよう。この場合、どのような指標を考えればよいのだろうか。リスク比の考え方を用いると、喫煙者は全体で90名、そのうち60名が患者である。したがって、リスクは $60/90=0.667$ 、である。一方、非喫煙者は110名であり、そのうち心疾患患者は40名である。したがって、リスクは $40/110=0.364$ であり、2つのリスクの比は、 $0.667/0.364=1.83$ 、となる。したがって、喫煙の心疾患への相対リスクは約1.8倍となる。

残念ながら、上記の計算は完全に間違いである。これは、ちょっと考えてみると分かることである。すなわち、患者群と対照群での喫煙者の割合が正しいものとした場合、かりに対照群のみ人数を2倍に増やした場合を考えてみよう。患者群と対照群の人数は1対1の場合のみでなく、1対2や1対3の場合なども比較的多くあるのだから、このような設定は結構あり得る状況である。このような場合、喫煙者の総数は90人からさらに30人増えて120人に、非喫煙者の総数は110人から70人増えて180人になる。患者の人数は変化がないので、リスク比は、 $(60/120)/(40/180)=2.25$ 、となり、先ほどとは全く異なる結果になってしまう。

それでは、リスク比が使えないのなら、どのような指標を用いることができるのだろうか。結局のところ、喫煙者と非喫煙者の割合は、各グループの中でのみ比較することができるのである。これは、コントロール群が100人の場合も200人の場合も同じである。実際、コントロール群について、 $[\text{喫煙者数}]/[\text{非喫煙者数}]=30/70=60/140=0.429$ 、である。このような2つの数値の比は、「**オッズodds**」と呼ばれている。もともとは、賭け事や競馬などの勝負の勝ち負けのように、2つの事柄が背反する事象の生起確率の比を指す用語である。例えば、喫煙に関して言えば、人は喫煙するかないかの2通りだし、ある薬剤についてなら、服用か非服用の2通りとなるだろう。そのような場合に、オッズを計算することができる。

心疾患患者群での喫煙のオッズは、 $60/40=1.5$ 、となる。コントロール群でのオッズに比べ、ずっと大きいようである。比較のために、2つのグループのオッズの比を計算してみよう。

$$\begin{aligned} [\text{オッズ比}] &= [\text{患者群のオッズ}] / [\text{コントロール群のオッズ}] \\ &= (60/40) / (30/70) = (60 \times 70) / (40 \times 30) = 3.5 \end{aligned}$$

となる。上記の指標は、「オッズ比 odds ratio」と呼ばれるものである。実は、このオッズ比が、相対リスクのよい推定値になることが知られている。したがって、患者－対照研究では、効果の指標としてこのオッズ比を計算すればよいことになる。この例では、喫煙の心疾患に対する発症の相対リスクは、オッズ比から3.5倍と推定できることになる。

なお、母集団でのオッズ比（母オッズ比）が1か否かの検定は、母リスク比が1か否かの検定と同等である。また、母オッズ比の区間推定もよく行われるが、ここではその詳細は省略する。

4. ハザードとハザード比

人や生物はある程度の時間が経過すると死に至るし、機械は時間がたてば故障する。生体の死や機械の故障などの非可逆的変化(failure)についてのモデルは、一般に「**寿命モデル**」と呼ばれている。また、時間経過による個体の生死の状況などと各種の要因との関連についての分析方法は、「**生命表解析** life table analysis」¹⁾として知られている。

ある集団を長期間に渡って追跡調査している場合、時間経過とともに特定のイベント（心疾患による死亡など）が観察されることになる。そのイベントが起きるまで、生存していた集団の構成員は、そのイベントを起こす可能性があるため、「**リスク集団** risk set, risk group」と呼ばれることがある。そして、そのイベントが起きた瞬間は、リスク集団にとって、 $[\text{イベント発生数}] / [\text{リスク集団の人数}]$ 、という指標は瞬間的なイベント発生の確率を与えることになるだろう。この指標は「瞬間致命率」と呼ばれるが、一般には「**ハザード hazard**」とも呼ばれている。

ハザードはその定義から、イベント発生時点での特定の疾患の死亡などに対する条件付（そこまで生存しているという）のリスクを与える。したがって、心疾患死亡に関して、喫煙群と非喫煙群の特定時点のハザードが求められれば、その比を計算して、 $[\text{喫煙群のハザード}] / [\text{非喫煙群のハザード}]$ 、により喫煙の影響を検討することができるだろう。この指標は「**ハザード比 hazard ratio**」と呼ばれており、相対リスクの推定値となる。

実際には、ハザードに関して、適当な関数を仮定し、特定の疾患に対するさまざまな変数の影響を統計学的に解析することができる。現在では、Coxによる**比例ハザードモデル**が、この種の分析では定番として用いられている。これらの手法の詳細については、参考文献(3)を参照してほしい。

【参考文献】

- (1) 豊川裕之, 高木廣文, 丸井英二 (1991), 新版保健学講座 2 巻 疫学, メヂカルフレンド社 (東京)
- (2) 丸井英二, 中井里史, 林 邦彦 訳 (1996), 疫学研究の考え方・進め方—観察から推測へ—, 新興医学出版社 (東京), Alexander, M. W. (1991), Observation and Inference, An Introduction to the Methods of Epidemiology, Epidemiology Resources Inc., MA.
- (3) 柳井晴夫, 高木廣文編著: 多変量解析ハンドブック, 現代数学社(京都), 1986