

研究結果を歪める2つの因子 —交絡とバイアスについて—

高木 廣文（新潟大学医学部保健学科教授）

1. 研究結果を歪める2つの因子

実際の研究を行う場合、研究対象を無作為抽出したから、または無作為割り当てを行ったRCT（無作為化臨床試験）だからといって、得られた分析結果がそのまま正しいとは限らない。そんな馬鹿など驚く読者も多いかもしれない。しかし、人間を対象とする調査研究では、対象設定の影響で、また不適切な分析方法の使用によって、信頼性の低い結果しか得られないことがある。

統計学が要求する無作為化の操作を行っても、対象者の選定方法に注意するのを忘れて、特定の要因を考慮するのを忘れてすると、折角の無作為化も無駄になってしまう。

この原因は、主に対象選択に起因する「**バイアス** bias」と、特定の疾患の原因と結果が1対1対応以外の場合に生じる「**交絡** confounding」と呼ばれる現象によって引き起こされる。

2. バイアスとは何か

ある特性の測定を行った場合、その測定が真の値に一致しない場合、すなわち測定値が真値から一定の傾向にずれている場合、そのようなずれは「**バイアス(系統誤差)** bias」と呼ばれている。

例えば、体重を測定することを考えてみよう。体重計が正しく調整されている場合、着衣で体重を測定するとすれば、人によって着物の重さは異なるものの、測定値はすべて本当の体重から大きめ方向にずれたものとなるだろう。また、食後すぐの人もいれば、何時間も何も食べていない人もいるだろう。空腹時の裸体での体重を測定したいのならば、このような方法での体重測定では、本当の値よりも大きい方に偏った測定値が得られるだろう。

それでは、体重測定時は裸で測ることにすれば、真の正しい体重が測れるのだろうか。すでに指摘したように、食後すぐの測定は体重を大きい方に偏らせるだろう。したがって、測定対象者には、測定の前に食事をしないように指導する必要がある。このようにすれば、かなりバイアスのない測定値が得られるだろう。

ところで、いつも体重測定は着衣で行うので、あらかじめ2Kg程度測定値を減らしておくという操作をして置くことがある。このような場合、それを忘れて裸で測定を行えば、得られた体重のデータは、真の値よりも小さい方に偏ったものとなるだろう。

体重測定のように簡単な計測ではない場合、バイアスの評価はかなり難しいものとなる。実際には、特定の測定によって得られたデータに関して、何らかの情報がなければ、それがどのようなバイアスがあるのか、明らかでない場合が多いだろう。

3. 様々なバイアス

バイアスは、観察したデータからではなく、主に研究デザインの不適切さから生じることが多い。

まず、結果の一般化を妨げるバイアスがある（**外的妥当性を脅かすバイアス**）。そのようなバイアスとして、標本抽出に関するバイアスがあり、母集団から標本集団を適切に抽出できなかったということから、「**抽出バイアス** sampling bias」と呼ばれることがある。

高血圧症の治療方法とその予後との関連を研究する場合、研究対象者はある医療機関で、年齢、重症度、治療方針などが限定された患者から選ばれるのが普通だろう。また、研究対象になることを同意するのは、治療に積極的か、医師に対して従順な性格の患者のみかもしれない。

研究結果の一般化を行う場合、実際に研究対象となった標本と、その母集団の特性に差があれば、結果の一般化は難しい。

医学研究や調査では、その母集団を正確に定義できないことも少なくない。また、母集団を定義できたとしても、その母集団から適切に標本を無作為抽出するのが難しい場合も多い。

研究対象として抽出された標本には問題がなくとも、ある要因の測定方法の不均一や、研究上注目している変数以外の要因による影響などによって、正しいデータが得られないこともある。

得られた観察結果が、研究対象集団内でどの程度真値に近いものが得られたかを問題にするので、それは「**内的妥当性**」と呼ばれている。内的妥当性を脅かすバイアスには、「**選択バイアス** selection bias」と「**測定バイアス** measurement bias, information bias」がある。

選択バイアスとは、観察対象者のデータ収集時などに、研究対象と定義した集団の一部が抜け落ちてしまうことによって生ずるものである。例えば、一般住民集団を対象にある疾患の新規発生を追跡観察しているとしよう。このようなコホート研究で、最初に設定した対象者全員ではなく、追跡可能な人だけを選んで観察したとしたら、その研究から得られる結果は、正しいものとは大きく異なるだろう。

追跡不能の対象者は、死亡や入院のためである場合が少なくないので、追跡して調査できる対象者は、健康で元気な人だけになるかもしれない。

ケース・コントロール研究でも、同様に選択バイアスが生ずる可能性がある。特に、コントロールを選ぶ際に、このバイアスが入りやすい。

測定バイアスは、観察や測定が研究対象者の間で不均一な場合に生ずるものである。

肥満と心疾患発生の関係を調べるためのコホート研究において、肥満者をより注意深く観察し、肥満者にばかり心電図などの心機能検査を繰り返したとすれば、心疾患発生の観察手順が調査集団内で不均一となり、得られた結果はバイアスの影響を受けたものになる。

ケース・コントロール研究では、測定バイアスとして有名な「**思い出しバイアス** recall bias」がよく知られている。心疾患などが発生した患者群と、発生しなかったコントロール群に、過去の様々な要因についての曝露を調査したとする。一般に患者群とコントロール群では、過去の曝露についての思い出し方の程度が異なるものである。患者やその家族の方、過去の様々な要因への曝露を一生懸命に思い出そうとし、とくに疾患に関係するのではないかと考えられる要因については、その傾向が顕著である。一方、調査側も、患者群により詳しい聞き取りを行ってしまうかもしれない。このようなバイアスを避けるためには、患者とコントロールの対象者全員に質問方式などが共通になるように決めたりするが、バイアスを完全に排除するのはそれほど容易ではない。

4. 交絡とは何か

ある要因と疾患の発生等の関係を調べる場合、研究下でない他の要因により、研究中の因果関係が影響を受けることがある。特定の要因のある結果への影響を調べる場合、第3の要因が両者に影響を及ぼし、期待される要因の推定値が得られない場合、その第3の要因は「**交絡因子** confounding factor」と呼ばれる。

ある要因が、研究上で交絡因子となるのは、以下の3条件を全て満たす場合である。

- ①交絡因子は問題となっている結果（疾患の発生、死亡等）のリスク因子である。
- ②問題となっている要因（原因）と関係がある。
- ③問題となっている要因と結果の因果連鎖の中間変数ではない。

これらの3条件がどのような意味を持つのかを、簡単に説明しよう。原因と結果に第3の要因（交絡因子）が影響を及ぼしている関係とはどのような場合かを、まず考えてみよう。

飲酒の心発症への影響を調べる場合、すでに喫煙は心発症に影響するものと考えられている。したがって、飲酒が喫煙の影響を受けるのならば（例えば喫煙者ほど飲酒常習者が多い等）、喫煙は交絡因子となる。もしも、喫煙が心疾患に直接的な影響が何もないならば、喫煙は飲酒を通じてのみ心疾患に影響するので、研究上は飲酒の影響のみを検討すればよいことになる。したがって、交絡因子は問題となっている結果に対してリスク因子の一つでなければならない。

このように、研究中の原因変数の結果への影響の大きさを正しく推定するためには、交絡因子の影響を除く必要がある。

因果連鎖とは、変数Xが変数Yに影響し、変数Yは変数Zに影響し、変数Zは変数Wに影響するというように、変数間で原因と結果が連鎖的に続いているような因果関係を示している。

それでは、なぜ交絡因子は因果連鎖の中間変数ではないのだろうか。例えば、3つの変数X、Y、Zが順番に因果連鎖を成している場合、変数Xの変数Zへの影響は、変数Yを除いてしまうと、全くなくなってしまふ。したがって、変数Yは交絡因子ではなく、因果関係の解明上の重要因子として扱うべき要因である。

実際に、交絡因子の影響を除いて、関係の程度を検討するためには、統計学的方法を用いる必要がある。研究デザインとしては、ケース・コントロール研究ではマッチングを行うという方法がある。マッチングを行ったデータを解析するには、マクネマー検定 (McNemar's test) やマンテル-ヘンツェル検定 (Mantel-Haenszel test) を用いるのが一般的である。また、複数の変数の結果への影響を分析するには、現在では多変量解析を用いることも多い。とくに、発症、死亡等のリスクに関しては、多重ロジスティックモデル、条件付き多重ロジスティックモデル、比例ハザードモデルなどが多用されている。これらの分析法について解説するのは、ここでの目的ではないので、詳細を知りたい読者は参考文献(3~6)を参照して頂きたい。

【参考文献】

- 1) 林邦彦, 高木廣文: EBNのための研究計画—観察研究におけるバイアスを考える, EBNursing, 2(2), 96-100, 2002
- 2) 高木廣文: 疫学の考え方と研究デザイン, 第4回JEA疫学セミナー抄録集, 日本疫学会, 1997: 6-13.
- 3) 高木廣文, 林邦彦: 交絡因子の影響を除く方法, EBNursing, 2(1), 94-100, 2002
- 4) 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)
- 5) 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.)
- 6) 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