

クロス表に基づくリスクの解析

高木 廣文

●ある要因の曝露による特定の疾患の罹患・死亡などの影響を、統計学的に算出し、検定する方法を解説する。とくに、交絡因子の存在する場合について解説する。

*

キーワード：リスク，リスク比，オッズ比，層別解析，Mantel-Haenszel 推定量

医学分野では、ある疾病への罹患の有無、喫煙の有無などのように、量ではなく、質で表現される変数が比較的多い。そのような2つの質的変数について各カテゴリーの組合せごとに人数(個数)を数えあげ、「クロス表」を作成することが多い。クロス表は質的な変数相互の関係の有無を調べ、またその関係が偶然によるものでないことを統計学的に検討するために用いられる。とくに、一方が疾患の有無や死亡の有無である場合、もう一方にその原因と考えられる変数をとることが多い。そのような場合、疾患の原因と考えられる要因は「リスク因子」とよばれることもある。紙巻きタバコの喫煙と肺癌死亡との関係のように、各種の日常生活習慣、ライフスタイルが疾患の原因になりうる。したがって、そのようなリスク因子を見出すことは、予防医学上きわめて重要なことといえよう。

ここではクロス表に基づく疾患のリスク因子の検討方法について実例を用いた統計学的な解説を行う。とくに、リスク因子が曝露の有無のように2カテゴリー、疾患については死亡の有無のよう

な2カテゴリーに、それぞれが分類されている場合について解説する。さらに、死亡などの結果に対してリスク因子以外の要因が考えられる場合、それらの要因の影響を除いて解析を行う方法についても簡単に説明を行う。

■リスクの考え方

都市、農村、漁村に在住する主婦300人を対象に飲酒の有無と高血圧の既往の有無について調査したところ、表1のようなクロス表が得られた。このような場合、飲酒が高血圧の既往にどの程度関連があるかを調べたいと考えるのが普通であろう。

もっとも簡単な考え方として、飲酒者のうち高血圧であるものの割合と非飲酒者での高血圧の割合を比べればよいであろう。このような、特定のグループでの疾患の発生率は「リスク」とよばれることがある。問題は2つのグループでのリスクの比較を行うことにある。通常、2つのグループの一方をリスク因子の「曝露グループ」、他方を「非曝露グループ」とよぶことが多い。表1の例では飲酒者が曝露グループ、非飲酒者が非曝露グループということになる。

2つのリスクの比較方法にはリスクの「差を計算」する方法と「比を計算」する方法がある。これらは、それぞれ「リスク差」、「リスク比」とよばれている。すなわち、

$$\text{リスク差} = [\text{曝露グループのリスク}] - [\text{非曝露グループのリスク}]$$

とかける。同様に、

$$\text{リスク比} = \frac{\text{曝露グループのリスク}}{\text{非曝露グループのリスク}}$$

とかける。

Risk estimations and analyses in 2×2 contingency tables

Hirofumi TAKAGI: 統計数理研究所

表1 飲酒と高血圧の既往

		高血圧の既往		計(%)
		あり(%)	なし(%)	
飲酒	飲む	8(10.3)	70(89.7)	78(100.0)
	飲まない	41(18.5)	181(81.5)	222(100.0)
計		49(16.3)	251(83.7)	300(100.0)

表1の場合、飲酒の高血圧についてのリスク差は $8/78 - 41/222$ により求められ、 -0.082 となる。同様に、リスク比は $(8/78)/(41/222)$ により求められ、 0.555 となる。

リスク差はリスク因子の曝露がない場合の発生率を除いており、リスク因子の曝露に起因する疾患発生率への正味の寄与の程度を示すものと考えられる。この意味からリスク差は「寄与危険」とよばれることもある。リスク差が負の場合はリスク要因がその疾患に関して防御的に働くことを意味している。飲酒のリスク差は負であるから高血圧にはなりにくくなることを示すことになる。

リスク比は特定の要因に曝露した場合、曝露しなかった場合に比べ、当該疾患の罹患などが何倍になるかを示す指標である。表1の例では飲酒は飲酒しない場合に比べ、高血圧のリスク比が 0.555 となることから、リスクを約半分くらいにすることがわかる。この結果はリスク差を用いた場合と符合する。

リスク比は曝露によって何倍リスクが増加するかを示す。一方、リスク差は小数点以下の表現になり、直観的に把握しにくい。したがって、わかりやすさという点ではリスク差よりもリスク比のほうが優れているといえよう。そのため、リスク比が好まれる傾向がある。しかし、実質的なリスクの増加を示すのはリスク差であり、研究目的に応じて両者を用いるべきであろう。

■オッズ比

現実の研究ではリスク比やリスク差を直接求められない場合がある。調査研究の形態として、ある要因について曝露グループと非曝露グループに分け、追跡調査を行い、疾患の発生状況を調べるという方法がある。そのような方法は「コホート調査」とよばれる。リスク比やリスク差はコホー

ト調査に基づくデータで求めることができる。しかし、コホート調査は、疾患の罹患、死亡などが調査対象内で発生する必要がある。したがって、通常は大規模・長期間の調査になり、人的にも経費上も負担が大きく、実施は簡単ではない。

コホート調査のように時間を追って対象を調べていくのではなく、特定の人口集団に対しある時点での情報を収集するような調査方法がある。そのような調査は「断面調査」とよばれている。断面調査でも特定の要因の曝露、非曝露によって対象者を分け、ある疾患の有病率について、そのリスク比、リスク差などが求められる。ただし、断面調査ではその調査時点での、特定の疾患の集団での有病状態について言及できるだけである。実際には、「有病率比」、「有病率差」とでもいうものを求めていることになる。したがって、比較的高頻度の有病率の疾患についてのみが解析の対象にできるだけである。ここで用いている表1のデータは断面調査によるものである。

病院などで疫学的な研究を行う場合、特定の患者のデータを収集することはそれほど困難ではない。そのため、患者グループに対して比較の目的で、適当なコントロールグループを設定し、調査研究を行うことが多い。このような調査は「患者-対照（ケース-コントロール）調査」とよばれる。患者-対照調査では特定要因の曝露、非曝露による疾患の罹患率などは直接求められない。求められるものは、各グループ内での曝露割合、非曝露割合だけである。したがって、リスク比、リスク差は求められない。しかし、「オッズ比」とよばれる統計量が、疾患の一般集団での発生率が小さい場合には、リスク比のよい推定値になることが知られている。各グループ内での曝露割合と非曝露割合の比は「オッズ」とよばれている。すなわち、

$$\text{オッズ比} = \frac{[\text{患者グループでの曝露割合}/\text{非曝露割合}]}{[\text{対象グループでの曝露割合}/\text{非曝露割合}]}$$

により求められる。

表1の例で求めてみると、 $(8/70)/(41/181) = 0.505$ となり、リスク比の 0.555 と大差のない数値が得られることがわかる。

オッズ比の解釈はリスク比と同様に行われる。すなわち、要因の曝露により非曝露の場合の何倍

に罹患率や死亡率になったかという解釈である。オッズ比自体はたんなる2つのオッズの比であるが、これがリスク比の推定値であることからの解釈である。

■ リスク比などの検定・推定

実際の調査から計算されたリスク比が1を越えていても、それが、かならずしもその要因が特定の疾患のリスクを高めることを保証するわけではない。母集団でのリスク比（母リスク比）が1であっても偶然の変動により標本データでは1を越えたり、ずっと小さいこともありうるからである。

リスク因子の曝露の影響の有無を調べるためには「母リスク比が1」という帰無仮説の検定を行えばよい。これは、「母リスク差が0」、「母オッズ比が1」という帰無仮説と同等である。

実際の検定は「連続性の補正（イエーツの補正）をしたカイ2乗検定」を行うことが多い。または標本数が小さい場合には正確に確率計算をする「Fisherの正確な確率」を求めることもある。どちらも2×2のクロス表（四分表）の検定では標準的な方法であり、通常の統計学の教科書にはかならず記載されている¹⁾。

表1のデータから連続性の補正をしたカイ2乗値を求めると2.279となる。この値が近似的に自由度1のカイ2乗分布に従っているので p 値（有意確率）は13.1%となる。通常の検定で用いる5%水準よりも大きいので、仮説は棄却できない。したがって、母リスク比が1でないとはいえないことになる。すなわち、飲酒が高血圧に及ぼす影響があるとは断定できないことになる。同様に、Fisherの正確な確率を求めると、 p 値は11.0%であり、やはり有意とはいえないことになる。

統計的検定では帰無仮説を棄却することによって要因の影響の有無を調べるが、母リスク比などの数値を求める方法もある。通常は統計学的な確からしきをつけて95%信頼区間や99%信頼区間を求めることが多い（場合によっては90%信頼区間）。95%や99%の意味は同一の調査を繰り返し同一の計算方法を用いた場合、求めた信頼区間のなかに、100回中95回、または99回は実際の母リスク比が正しく入ることを示している。

母リスク比や母オッズ比の信頼区間を求める方法はいくつか提案されている。ここではリスク比やオッズ比の対数値について標準誤差を求め、正規分布を仮定して信頼区間を求める方法について説明する¹⁾。

表1での対数リスク比の分散は、

$$1/8 - 1/78 + 1/41 - 1/222 = 0.132$$

と計算できる。分数の平方根である標準誤差は、 $\sqrt{0.132} = 0.363$ 、となる。これを用いると、母リスク比の95%信頼区間は、

$$0.555 \times \exp [\pm 1.96 \times 0.363]$$

によって、その上限と下限が計算できる。実際に計算すると、

$$0.272 < \text{母リスク比} < 1.132$$

と求められる。上記の信頼区間内に1が含まれるので、前述の検定結果と同様に、飲酒の影響はあるとは断定できないことになる。

同様に、対数オッズ比の分散は、

$$1/8 + 1/70 + 1/41 + 1/181 = 0.169$$

となり、標準誤差は、 $\sqrt{0.169} = 0.411$ となる。母リスク比の場合と同様に、母オッズ比の95%信頼区間は、

$$0.505 \times \exp [\pm 1.96 \times 0.411]$$

によって、その上限と下限が計算でき、

$$0.225 < \text{母オッズ比} < 1.130$$

と求められる。

母リスク比と母オッズ比の上限はこの場合にはほぼ一致しているが、下限は母オッズ比のほうが若干小さくなっている。ただし、どちらの指標を用いても表1の例に関しては飲酒の高血圧への影響は断定できなかった。

■ 層別解析

表1のようなクロス表で、飲酒と高血圧の関係を調べる場合、飲酒グループの年齢が非飲酒グループよりもずっと若かったならばどうであろうか。高血圧の発症率が年齢に伴い増加する場合、飲酒が高血圧と無関係であっても、飲酒グループでリスクは低いという結果になってしまう。このように、ある要因と疾患の関係を解析している場合、その関連に影響を及ぼす因子は「交絡因子」とよばれている。当然、交絡因子は当該疾患のり

表 2 Avadex と肺癌の発生

層		投与群	非投与群	計
系 X 雄	肺癌	4	5	9
	なし	12	74	86
	小計	16	79	95
系 X 雌	肺癌	2	3	5
	なし	14	84	98
	小計	16	87	103
系 Y 雄	肺癌	4	10	14
	なし	14	80	94
	小計	18	90	108
系 Y 雌	肺癌	1	3	4
	なし	14	79	93
	小計	15	82	97

スク因子でもあるが、当面の目的はその影響を除去して、研究上の要因の影響を分析することにある。

1. Mantel-Haenszel 推定量

表 2 は 2 系列のマウスに Avadex という殺菌剤を混ぜた餌を与えたグループと混ぜないグループでの肺癌発生に関するデータである²⁾。表 2 では系と性別によりマウスは 4 つのグループに分けられている。これらの各グループは「層」とよばれる。ここでは系と性による影響を除いて殺菌剤の発癌性を解析することが目的となる。

マウスの系や性を考慮しない場合には表 3 のような形式にまとめられる。表 3 の場合、殺菌剤の投与による肺癌発生のリスク比は 2.724 となり、オッズ比は 3.075 となる。本例では後述するように交絡因子を考慮した層別解析とこれらの結果は大差ない。しかし、一般には性や系などを無視して 2 つ以上の表を 1 つにまとめるのはきわめて危険な方法といえる。

通常は表 2 に示したように、交絡因子の組合せごとに 2×2 のクロス表を作成する。曝露因子のリスクの評価のためには各四分表に共通すると仮定される「共通リスク比」を推定することになる。

曝露-非曝露研究のようなコホート調査の場合、共通リスク比の推定値として「要約リスク比」を算出する。

一方、患者-対照調査のような場合には「要約オッズ比」を求め、それを共通リスク比の推定値

表 3 表 2 の層をまとめた場合

	投与群	非投与群	計
肺癌	11	21	32
なし	54	317	371
計	65	338	403

として用いる。

共通リスクや共通オッズ比の推定には「Mantel-Haenszel 推定量³⁾」とよばれる統計量を求めることが多い。

実際に計算すると、共通リスク比の Mantel-Haenszel 推定量は 2.674、また共通オッズ比の Mantel-Haenszel 推定量は 3.079 と求められる。これらの結果は殺菌剤の発癌性を示唆する結果である。

ところで、共通オッズ比の推定には計算は若干複雑であるが、統計学的に正確な分布に基づく計算方法がある^{4,5)}。その方法による共通オッズ比の推定値は 3.048 であり、前述の Mantel-Haenszel 推定量はこれと大差ない結果を与えることがわかる。

単独の四分表の場合と同様、共通リスク比や共通オッズ比の点推定値のみではなく、信頼区間を求めることが多い。リスク比やオッズ比は右側に裾野の長い分布になるので、その対数について標準誤差を求め、正規分布を仮定して 95%信頼区間などを求める。求めた信頼区間に 1 が含まれている場合には曝露因子の影響があるとは断定できないことになる。逆に、信頼区間に 1 が含まれなければ、その要因は疾患の罹患や死亡について、なんらかの影響を及ぼすものと考えてよいことになる。

標準誤差の計算法はいくつか提案されているが、ここでは Robins らの方法⁶⁾を用いて計算する。要約リスク比の対数値の標準誤差は 0.343 となる。これから共通リスク比の 95%信頼区間を求めると、

$$2.674 \times \exp [\pm 1.96 \times 0.343]$$

とその上限と下限が計算できる。実際に計算すると、

$$1.366 < \text{共通リスク比} < 5.234$$

となる。この結果は殺菌剤に発癌性があることを

示すものと考えられる。

同様に、要約オッズ比の対数値の標準誤差は 0.406 であり、これから 95%信頼区間を求めると、

$$3.079 \times \exp [\pm 1.96 \times 0.406]$$

とその上限と下限が計算できる。実際に計算すると、

$$1.390 < \text{共通オッズ比} < 6.819$$

となる。この結果も同様に殺菌剤に発癌性があることを示すものと考えられる。共通オッズ比は患者-対照研究などで、共通リスク比の推定値としても用られるものである。その信頼区間の下限は両者ともに大差ないが、ここでは上限ではオッズ比のほうが若干大きめになっていた。しかし、分析結果の結論には違いはない。

2. 層別解析での検定

交絡因子で層別化し、共通リスク比や共通オッズ比などの Mantel-Haenszel 推定量を求めた。ここではこれらの推定量に関する 2 つの検定について説明する。

はじめに、帰無仮説として「共通リスク比は 1」というものを考えよう。これは「共通オッズ比は 1」と同等な仮説であり、「曝露因子の影響はない」という意味をもつ。

この帰無仮説の検定方法は、「Mantel-Haenszel 検定³⁾」、または「Cochran-Mantel-Haenszel 検定」ともよばれている。各層での曝露グループでの期待値と実際の観測値からカイ 2 乗値を求め検定する方法である。表 2 についてカイ 2 乗値を求めると 6.908 となる。これが近似的に自由度 1 のカイ 2 乗分布に従うのでその p 値は 0.9% となる。したがって、帰無仮説は棄却され、殺菌剤には発癌性があることになる。

ところで、前述の共通リスク比や共通オッズ比の推定を行う場合、ある仮定をおいて推定量を算出している。すなわち、「各層における共通リスク比は一定である」または「各層における共通オッズ比は一定である」という「均一性の仮定」である。この仮定が成り立たない場合、各層に共通するリスク比やオッズ比を求める意味がないことになる。したがって、各推定量を求める前に、この均一性の仮定が成り立っているかを確認する必要がある。

通常は均一性の検定として「Breslow-Day 検定⁷⁾」が知られている。すなわち、共通オッズ比の Mantel-Haenszel 推定量を用いて各層のあてはまりのよさをカイ 2 乗値を求めて評価する方法である。求めたカイ 2 乗値は自由度が(層の個数 - 1) のカイ 2 乗分布に従うことで検定が行える。

表 2 について層ごとにオッズ比を求めてみると 1.881 から 4.933 と 2 倍以上の違いがある。このような場合、均一性の仮定が成立するのか、Breslow-Day 検定を行ってみよう。計算するとカイ 2 乗値は 0.866 となる。層の個数は 4 なので、自由度 3 のカイ 2 乗分布に従うものとして検定のための p 値を求めると 86.6% となる。したがって、均一性の仮定は棄却されない。すなわち、オッズ比は層を通じて共通であると仮定してよいことになる。ただし、Breslow-Day 検定の結果は、均一性の仮定を積極的に指示しているのではない点に注意が必要である。すなわち、この検定では仮説が棄却されない場合、通常は態度を保留すべきところを、消極的な仮説採択という手順で、均一性を仮定している。したがって、本当は不均一でどうか分からないので、均一であると考えようという方法といえる。このような検定によらず、各層ごとにリスク比やオッズ比の 95%信頼区間を求め、その区間を図示し、各層の信頼区間の重なり具合を検討することにより、均一性を仮定できるかを検討する方法も有効であろう⁸⁾。

■おわりに

疾患への罹患、死亡などに特定の要因がどの程度関与するかを評価することは予防医学上きわめて重要である。ここでは要因が喫煙の有無や、薬剤の投与の有無などのように、質的でかつ 2 カテゴリーの場合について、そのリスクを評価するための統計学的方法について概略を紹介した。さらに、リスク比やその近似的な推定値としてのオッズ比などについて交絡因子のない場合とある場合の層別解析の方法について説明した。とくに、Mantel-Haenszel 推定量に基づく推定法や検定法について簡単な解説を行った。推定や検定の数式は提示しなかったが、これは一般には不必要と考えたからである。

実際の計算は大部分は統計学パッケージ HALBAU⁹⁾を用いて行った。なお、HALBAU には Breslow-Day 検定はないので、Takagi⁵⁾によるプログラムを用いて計算した。

計算のための数式などに興味のある読者は各文献を参照していただきたい。

最後に、原稿を精読して貴重な御意見をいただいた統計数理研究所の佐藤俊哉助教授に深謝する。

文献

- 1) 新田裕史, 佐藤俊哉: パソコン BASIC 生物統計学入門. 現代数学社, 1989, pp. 63-83.
- 2) Innes, J. R. M. et al.: Bioassay of pesticides and industrial chemicals for tumorigenicity in mice. *J. Natl. Cancer Inst.* **42**: 1101-1114, 1969.
- 3) Mantel, N. and Haenszel, W.: Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of diseases. *J. Natl. Cancer Inst.* **22**: 719-748, 1959.
- 4) Mehta, C. R. et al.: Computing an exact confidence interval for the common odds ratio in several 2×2 contingency tables. *J. Am. Stat. Assoc.* **80**: 969-973, 1985.
- 5) Takagi, H.: Program on the conditional maximum likelihood estimate of the common odds ratio and the AIC in the analysis of $K \times 2$ tables. Computer Science Monographs No. 26. Institute of Statistical Mathematics Tokyo, 1991, pp. 1-25.
- 6) Robins, J. et al.: Estimators of the Mantel-Haenszel variance consistent in both sparse data and large-strata limiting models. *Biometrics*. **42**: 311-323, 1986.
- 7) Breslow, N. E. and Day, N. E.: Statistical Methods in Cancer Research, Volume 1-The Analysis of Case-Control Studies. IARC, Lyon, 1980, pp. 142-146.
- 8) 佐藤俊哉: 16 章疫学. 医学統計学ハンドブック (宮原英夫, 丹後俊郎編). 朝倉書店. (印刷中)
- 9) 高木廣文・他: HALBAU によるデータ解析入門. 現代数学社, 1989.

* * *

●お知らせ●

■平成7年度小野医学研究助成及び研究奨励助成候補者募集

I. 第8回小野医学研究助成

1. テーマおよび候補者

(1) 助成テーマ:

脂質代謝異常に伴う諸疾患の病態生理に関する研究
脂質代謝異常の発生メカニズムに関する研究
脂質代謝異常に伴う諸疾患の治療に関する研究
脂質代謝異常に伴う諸疾患の疫学に関する研究
その他上記に類する研究

(2) 候補対象者:

医療現場に密着した脂質代謝異常に伴う疾患の病態生理, メカニズムの解明及び治療の研究であって, 今後の医療に貢献し,

国民の福祉の向上に寄与すると認められるものを研究助成の対象とする。

2. 研究助成金

1 テーマにつき 200 万円とし, 10 件以内とする。

II. 第4回小野医学研究奨励助成

1. テーマおよび候補者

(1) 助成テーマ:

上記と同じ

(2) 候補対象者:

上記と同じであるが, 研究意欲のある若手研究者 (平成7年6月1日現在, 満40歳以下の者) を対象とする。

2. 研究奨励助成金

1 テーマにつき 100 万円とし, 10 件以内とする。

III. 応募方法

申請書用紙に必要事項を記入し, 推薦者 (総合大学においては学部長, 研究所においては研究所長, 単科大学においては学長, その他の研究機関においては施設長) に提出する。

IV. 候補者推薦件数

1 推薦者から各々 1 件に限る。

V. 推薦締切日

平成7年9月18日

(当日消印有効)

応募要領及び申請書用紙のご必要の方は下記へご請求ください。

連絡先: 小野医学研究財団

〒541

大阪市中央区道修町2丁目1番5号

TEL 06-232-1960