

集団を対象とした観察研究におけるバイアス

馬場園, 明
Institute of Health Science, Kyushu University

津田, 敏秀
Department of Hygiene and Preventive Medicine, Okayama University, Medical School

三野, 善央
Department of Hygiene and Preventive Medicine, Okayama University, Medical School

山本, 英二
Department of Applied Mathematics, Okayama University of Science

<https://doi.org/10.15017/626>

出版情報 : 健康科学. 17, pp.35-42, 1995-02-25. 九州大学健康科学センター
バージョン :
権利関係 :

— 総 説 —

集団を対象とした観察研究におけるバイアス

馬 場 園 明 津 田 敏 秀* 三 野 善 央*
山 本 英 二**

Bias in an Observational Study on Population

Akira BABAZONO, Toshihide TSUDA*, Yoshio MINO*, Eiji YAMAMOTO**

Summary

Avoiding bias is essential in an observational study on population since bias leads to a misinterpretation of the magnitude of the effect on a result. Bias is classified into three categories; selection bias, information bias and confounding. Selection bias refers to a distortion in the estimate of effect resulting from the manner in which subjects are selected for the study population. Information bias refers to a distortion in the estimate of effect due to measurement error or misclassification of subjects on one or more variables. Confounding is the bias that results when the study factor effect is mixed, in the data, with the effects of extraneous variables. We must maintain the specific characteristics of each of those biases in mind in order to control them.

It is not fair to insist that a study result is incorrect because of a small bias since it is impossible to rule out any bias completely when data are collected by observation. Direction of bias is very helpful in judging the study result when some bias is noticed. Neither selection bias nor information bias can be controlled during the data analytic phase. Both selection bias and information bias should be minimized in the research design. Confounding can be controlled in either the research design or the data analytic phase.

key words: Observational study, Population, Selection bias, Information bias, Confounding

(Journal of Health Science, Kyushu University, 17 : 35-42, 1995)

Institute of Health Science, Kyushu University, Kasuga 816, Japan

* Department of Hygiene and Preventive Medicine, Okayama University Medical School, Okayama 700, Japan

** Department of Applied Mathematics, Okayama University of Science, Okayama 700, Japan

はじめに

健康科学においては、集団を対象とした観察研究をおこない、要因と結果の関係を論じることが多い。健康科学における要因としては、食生活、嗜好、運動といったライフスタイル、有害危険物暴露、あるいは健康プログラムなどの参加などが取りあげられており、結果は疾病の発生や健康度に関連する指標で測定されている。観察研究において要因と結果との関連を明らかにすることは簡単ではなく、多くの手続きを必要とする。そのなかでもバイアスを防ぐことは最も重要な事のひとつである。バイアスは真の値から結果をもたらす要因と結果との関連の強さを系統的に歪めるものであり、偶然のばらつきによって生じる偏りとは異なっている。バイアスは選択バイアス、情報バイアス、交絡に分類できる。集団を対象として観察による研究方法をとる以上、バイアスを研究の立案、解析において考慮することは必要欠くべからざるものである。しかし、バイアスの概念やその対応についての包括的な論文が見られず、多くの混乱がおこっている。

集団を対象とした観察研究の種類としては、相関研究、横断研究、症例・対照研究、コホート研究がある。相関研究は、人口集団が持つ平均した要因の指標と結果の指標の関連によって要因と健康度の関連を明らかにするものである。横断研究は、ある一時期のある集団の要因と健康度の関連を明らかにするものである。症例対象研究は、まず症例を集め、その症例が派生してきたと考えられる集団から対照を設定し、両群の要因を持つ頻度を比較するものである。コホート研究は要因群と非要因群を設定し、前向きに疾病の発生の頻度を比較するものである。相関研究や横断研究では、バイアスを防ぐことが困難であることから、現在は、集団を対象とした観察研究としては症例・対照研究とコホート研究が中心となっている。したがって、この論文では、症例・対照研究とコホート研究と関連して、選択バイアス、情報バイアス、交絡、それぞれのバイアスの概念と種類及び対策について述べたい。なお、介入研究は観察研究に含めないことが多いが、研究のデザインとしてはコホート研究と本質的に同じであるため、この論文ではコホート研究の一つとして扱った。

1. 選択バイアス (Selection Bias)

1) 概念

選択バイアスは、調査対象の選択方法によって生じ

てくる影響の推定の偏りである⁹⁾。たとえば、影響の推定の偏りの原因が症例・対照研究の場合は症例群と対照群の選択に問題があった場合であり、コホート研究では要因群 (暴露群, 介入群) と非要因群 (非暴露群, 非介入群) の選択に問題があった場合である。これは、いいかえると症例・対照研究の場合は対象の選択が研究目的の要因と独立でなく、コホート研究では対象の選択が疾病の発生と独立でないことである。たとえば、症例・対照研究の場合に症例に暴露した人が偏って集まったり、コホート研究では一方の群に健康状態の良い人が集まると見せかけの因果関係が生じてくる。

Table 1 に母集団全体の疾病と要因の情報が把握できたとして、その構成を四分分割表に示した。すなわち、母集団全体では、要因を持って疾病にかかった人がA人、要因を持たず疾病にかかった人がB人、要因を持って疾病にかからなかった人がC人、要因を持たず疾病にかからなかった人がD人とする。症例・対照研究であればオッズ比; AD/BCが、コホート研究であれば

Table 1 Two by two table in a source population

	Factor(+)	Factor(-)
Case (Disease+)	A	B
Control (Disease-)	C	D

相対危険度; $A/(A+C)/B/(B+D)$ が、それぞれ要因が健康状態に与える影響の指標となる。

しかし、母集団全体を把握するのは一般的に不可能であり、標本を使わざるを得ない。Kleinbaum⁶⁾らは、標本率 (Sampling fraction) によって選択バイアスを説明した。Table 2 に標本の構成の四分分割を示した。標本では、要因を持って疾病にかかった人がa人、要因を持たず疾病にかかった人がb人、要因を持って疾病にかからなかった人がc人、要因を持たず疾病にかからなかった人がd人とする。 f_1, f_2, f_3, f_4 はそれぞれA, B, C, Dからの標本率とすると、 $a = f_1A, b = f_2B, c = f_3C, d = f_4D$ 、の関係がなりたつ。症例・対照研究の場合、対象の選択が研究目的の要因と独立であれば $f_1 = f_2$ かつ $f_3 = f_4$ となり、標本のオッズ比 ad/bc が母集団のオッズ比 AD/BC と等しくなる。また、コホート研究で対象の選択が疾病の発生と独立におこなわれれば $f_1 = f_3$ かつ $f_2 = f_4$ となり、標本の相対危険度 $a/(a+c)/b/(b+d)$ は母集団の相対危険度 $A/(A+C)/B/(B+D)$ と等しくなる。これらの条件を満たす時選択バイアスは存在しないが、それ以外の場合は選択バイ

アスを考慮しなければならない。なお、指標をオッズ比とする場合、理論的には $f_1=f_3$ かつ $f_2=f_4$ であってもバイアスは存在しないが、現実にはこの式を満たす時はありえないと考えられる。これは、母集団では症例になりうる人が対照となりうる人と比べて少数である

Table 2 Two by two table in a sample

	Factor(+)	Factor(-)
Case (Disease+)	a	b
Control (Disease-)	c	d

$a=f_1A, b=f_2B, c=f_3C, d=f_4D$

ため、症例・対照研究では、 f_1, f_3 はそれぞれ f_2, f_4 より大きくなるからである。

また、観察による研究ではバイアスを完全になくすことができない以上、バイアスの方向を考察することは重要である。たとえば、 $f_1 \geq f_2$ かつ $f_4 \geq f_3$ あるいは、 $f_1 \geq f_3$ かつ $f_4 \geq f_2$ の場合は、 $ab/bc, a/(a+c)/b/(b+d)$ はそれぞれ $AD/BC, A/(A+C)/B/(B+D)$ より大きくなり、逆に $f_1 \leq f_2$ かつ $f_4 \leq f_3$ あるいは、 $f_1 \leq f_3$ かつ $f_4 \leq f_2$ の場合は、 $ab/bc, a/(a+c)/b/(b+d)$ はそれぞれ $AD/BC, A/(A+C)/B/(B+D)$ より小さくなる。したがって、 $f_1 \leq f_2$ かつ $f_3 \leq f_4, f_1 \leq f_2$ かつ $f_3 \leq f_4$ であると考えられれば、研究の結果、要因と疾病の発生が正の関係があったとしても、それらの関係は過大評価された可能性が否定できない。一方、研究の結果、要因と疾病の発生が正の関係であり、 $f_1 \leq f_2$ かつ $f_4 \leq f_3$ もしくは $f_1 \leq f_3$ かつ $f_4 \leq f_2$ であると考えられれば、バイアスは影響を過小評価する方向に働いており、選択バイアスがあることがこれらの関係を否定する根拠とはならない。また、疾病の発生が減少することを目的とした予防プログラムを研究題材とする場合は、オッズ比や相対危険度が1より小さく0に近い場合、効果があつたと考えられる。したがって、このような場合はバイアスが $f_1 \geq f_2$ かつ $f_4 \geq f_3$ もしくは $f_1 \geq f_3$ かつ $f_4 \geq f_2$ の方向にかかっていると考えられれば、選択バイアスがあることが関係を否定する根拠とはならない、一方、 $f_1 \leq f_2$ かつ $f_4 \leq f_3$ もしくは $f_1 \leq f_3$ かつ $f_4 \leq f_2$ であると考えられれば予防プログラムを過大評価した可能性があることを考慮しなければならない。これら以外の場合は、バイアスの方向を推定することは困難である。

2) 選択バイアスの種類

選択バイアスとして有名なものに、自己選択バイアス (self-selection bias)、健康労働者効果 (healthy

worker's effect)、脱落バイアス (losses to follow up)、ネイマンバイアス (Neyman bias)、パークソンバイアス (Berkson's bias) がある。また、診断時のバイアス (diagnostic bias) が選択バイアスとなることもある。

自己選択バイアスとは、対象者自身の意志が対象設定に関係してくるために起こってくるバイアスである。要因と健康状態との関係を明らかにする調査のための対象設定を自己申告制でおこなうと、要因がありかつ疾病を持つ群がより高率に対象となる傾向がある。米国の CDC (The Center for Disease Control) がネバダに駐在した軍隊を調査し、白血病と核実験との関係を明らかにしようとした際、自己申告した人に患者が多くみられた⁹⁾のはその良い例である。介入群、対照群のいずれかにボランティアを選ぶと、自己選択バイアスが生じやすい。ボランティアは、健康に関心が高く社会的に恵まれている場合が多いためである¹⁰⁾。また、検診群と非検診群で死亡率を比較して検診の効果を評価する場合、検診群には喫煙者が多く集まったり、あるいは健康に気を付ける人が多く集まったりして、検診群と非検診群で差が生じてしまうことも自己選択バイアスである¹¹⁾。

健康労働者効果とは、労働者と一般集団を比較すると働いている人の方が健康であるので、結果にバイアスがかかることを指す⁸⁾。たとえば、工場でのある化学物質の影響を測定するのに、要因群をその工場に働いている人にして、非要因群に一般住民を持ってきた場合、働いている人の方が健康であるので、結果が過小評価されてしまう。

脱落バイアスはコホート研究では重要なバイアスであり、研究対象からの脱落が疾病の発生と関連しているバイアスである⁹⁾。たとえば、ある治療法の有効性を検証するコホート研究をおこなった場合、治療抵抗性の患者や強い副作用の出現した患者が研究対象から脱落することによっておこる⁴⁾。

ネイマンバイアスは、有病者を症例として把握したり、疾患の発生を有病者データで把握しようとする、病気にかかってもすでに死亡したり、すでに回復したりした人は症例として把握できないため生じてくるバイアスを指す¹³⁾。

パークソンバイアスは病院の患者を対象として研究をおこなうと、受診率の影響によって、一般集団を対象とした結果と異なる結果が得られることを指す²⁾。たとえば、塵肺と肺癌との関連をみるために病院で症例・対照研究をおこなったとする。症例として肺癌を選び対象としてある良性疾患を選んだとする。もしも、塵

肺であって肺癌である人が塵肺でなくて肺癌である人よりも受診率が高ければ、影響が高くでてしまう。

診断時のバイアスは、しばしば症例・対照研究では選択バイアスとなる。たとえばピルと血栓性静脈炎の関連を明かにする症例・対照研究においては選択された症例には、問診の際にピルを服用していると申告したために発見された例が含まれることを注意すべきである¹⁰⁾。すなわちピルを服用していない場合は、たとえ血栓性静脈炎にかかっていたとしても診断されないため、症例からもれている可能性があるのである。

3) 選択バイアスのコントロール法

選択バイアスを排除するためには母集団からランダムサンプリングで標本を抽出することが望ましいが、現実には不可能なことが多い。したがって、調査対象を設定する場合には選択バイアスを考慮することが重要である。すなわち、先に述べたように症例・対照研究においては $f_1 = f_2$ かつ $f_3 = f_4$ を満たす必要があり、コホート研究の場合は $f_1 = f_3$ かつ $f_2 = f_4$ が満たすようにしなければならない。このことを念頭において、実際の研究において選択バイアスをコントロールする方法について述べてみる。

自己選択バイアスを除くためには、比較する一方の群を自発的に応募した人で構成することを避けるべきである。ボランティアを対象として介入コホート研究をおこなう場合は、ランダムサンプリングで介入群と非介入群を設定すべきである。

健康労働者効果を避けるためには、労働者と一般住民を比較することは避け、要因群も非要因群もいずれも同じ工場に働く労働者にすると、暴露していない労働者がいなければ、労働者を高濃度暴露群と低濃度暴露群に分けて比較するなどの対策が必要である。

ネイマンバイアスを避けるためには、有病者対象疾患として急性疾患を避け慢性非致死性疾患を選ぶことが必要である。

パークソンバイアスは、症例・対照研究を病院の患者を対象としておこなう場合には必ず気をつけておかなければならないバイアスである。すなわち、症例・対照研究を医療機関でおこなう場合には、注目されている要因を持つ群と要因を持たない群との間に、症例となる疾患の受診率に差がないことを検討しておく必要がある。

診断時のバイアスが、症例・対照研究で選択バイアスとならないためには、診断が要因と独立におこなわれていなければならない。たとえばピルと血栓性静脈

炎の関連の症例・対照研究をおこなう場合は、ピルの服用にかかわらず、血栓性静脈炎の発見に注意する施設で調査することが望ましい。

選択バイアスを解析の段階でコントロールすることは、標本率が完全にわからない限り不可能である。そのために選択バイアスを最小限にする努力は、計画立案の段階でおこなわれなければならない。

2. 情報バイアス (Information bias)

1) 概念

情報バイアスとは、一つ以上の変数に関し、測定の違いや対象者の誤分類によって生じてくる影響の推定の偏りである⁹⁾。すなわち、要因の情報や疾病の情報が正しく把握されていないことによっておこってくるバイアスである。情報バイアスは、臨床検査の統計学においてよく使われる感度と特異度の概念を応用すると理解しやすい⁹⁾。

Table 3 で病気であってテストで陽性である人が a 人、病気であってテスト陰性である人が b 人、病気ではなくてテストで陽性である人が c 人、病気ではなくてテストで陰性である人が d 人であるとする。疾患を持つ人を正しく陽性とする確率が感度 (sensitivity)、疾患を持たない人を正しく陰性とする確率が特異度 (specificity) と定義されており、感度、特異度はそれぞれが $a / (a + b)$ 、 $d / (c + d)$ で示される。今、要因があった人を正しく把握する確率を要因感度、要因がなかった人を正しく把握する確率を要因特異度、疾患があった人を正しく把握する確率を疾患感度、疾患がなかった人を正しく把握する確率を疾患特異度とする。情報バイアスがない状態は、これらの四つの指標、要因感度、要因特異度、疾患感度、疾患特異度がすべて

Table 3 Sensitivity and specificity

	Test (+)	Test (-)
Disease (+)	a	b
Disease (-)	c	d

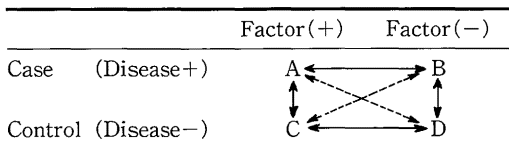
$$\text{sensitivity} = a / (a + b) \quad \text{specificity} = d / (c + d)$$

100%であるということである。それ以外の状態では必ず情報バイアスが存在する。

Table 4 に示すように、情報バイアスが存在する時、A、B、C、D のいずれのセルからでも他のどのセルにも移動する可能性がある。A から B へ移動する場合は要因に関して誤分類が起こった時であり要因感度が低い場合に起こりやすい。A から C へ移動する場合は疾

患感度が低い場合に起こりやすく、A から D に移動する場合には要因感度、疾患感度ともに低い場合におこりやすい。B から A へ移動する場合は要因特異度が低い場合に起こりやすい。B から C へ移動する場合は要因特異度も疾患感度ともに低い場合におこりやすい。B から D に移動する場合は疾患感度が低い場合におこりやすい。C から A、C から B、C から D へ移動する時は、それぞれ疾患特異度、疾患特異度及び要因感度、要因感度が低い場合におこりやすい。また、D から A、D から B、D から C へ移動する場合は、それぞれ要因特異度及び疾患特異度、疾患特異度、要因特異度が低い場合におこりやすい。しかし、要因感度が90%で疾患感度が90%の場合、A から D に移動する確率はわずか1%に過ぎない。従って、信頼できる研究においては A から D へ移動することを考慮する必要はない。同様にして、B から C、C から B、D から A へ移動することを考慮する必要はない。情報バイアスの影響を考える場合、情報バイアスを系統的誤分類とランダムな誤分類に分けて考えることは、バイアスの方向の推定

Table 4 A schema of information bias



とバイアスの対策に役立つ。

(1) 系統的誤分類 (Differential Misclassification)

情報を取る時点で一方の群に偏ってバイアスがおこることである⁹⁾。すなわち、要因群と非要因群とで疾患感度か疾患特異度が異なるか、疾患群と非疾患群とで要因感度、要因特異度が異なるかの場合である。要因と疾患の関係が正の関係にある場合は、要因群のみに疾患がない場合を疾患があるとする誤分類がある場合 (非要因群の疾患特異度100%) か非要因群のみに疾患がある場合を疾患がないとする誤分類がある場合 (要因群の疾患感度100%) は影響を過大評価することになり、一方、これらの関係が逆の場合は影響を過小評価することになる。疾患群のみに要因がない場合を要因があるとする誤分類がある場合 (非疾患群の要因特異度100%) か非疾患群のみに要因がある場合を要因なしとする誤分類がある場合 (疾患群の要因感度100%) も影響を過大評価することになり、逆の関係の場合は影響を過小評価することになる。逆に、予防プログラム

Table 5 An example of non-differential misclassification

	Standard		Example 1		Example 2	
Alcohol	+	-	+	-	+	-
Case	100	50	50	100	90	60
Control	50	100	25	125	60	90
Odds ratio	4.0		2.5		2.25	

の評価をする場合は、要因と疾患の関係が負の関係にあるので、今までの関係はすべて反対の関係になる。それ以外の場合は、要因群と非要因群の疾患感度、疾患特異度の程度、あるいは疾患群と非疾患群の要因感度、要因特異度の程度でバイアスの影響は異なり、過大評価しているか過小評価しているか判断は困難である。

(2) ランダムな誤分類 (Non-differential Misclassification)

情報を取る時点で両群で同様にバイアスがおこることである。すなわち、要因群と非要因群とで疾病感度、疾病特異度が等しいか、症例群と対照群とで要因感度、要因特異度が等しいかの場合である。ランダムな誤分類の場合は必ず影響は小さくなる¹⁰⁾。これは、互いの誤分類が影響を小さくするよう働くからである。たとえば、飲酒者と禁酒者の誤分類があると、それぞれの群の比が小さくなり、影響が過小評価される。Table 5 では、アルコールと喉頭癌の関係を調べるのに、飲酒者の半数が非飲酒者と申告した例1と、飲酒者の20%が非飲酒者と申告し非飲酒者の20%が飲酒者と申告した場合の例2が示されているが、結果はいずれも影響を過小評価することになっている。例1は両群ともに、要因感度が50%、要因特異度が100%である場合であり、例2では両群ともに要因感度、要因特異度80%の場合である。

2) 情報バイアスの種類

情報バイアスとして重要なものに診断バイアス (diagnostic bias)、リコール (recall bias)、質問者バイアス (interviewer bias) がある。

診断バイアスは、診断が正確におこなわれないことでおこってくるバイアスである⁹⁾。たとえば、喫煙者と非喫煙者における肺気腫の罹患率を比較するコホート研究がおこなわれたと想定しよう。肺気腫は医師が注意しないと診断されないまま経過する可能性のある病

気である。もしも、肺気腫の診断が喫煙者と非喫煙者と同様にバイアスがかかっていればランダムな誤分類である。一方、喫煙者が気管支炎のような喫煙による肺気腫以外の病気にかかった結果、喫煙者が非喫煙者と比較してより熱心に医者から注目されたとしたら、非喫煙者より喫煙者が肺気腫と診断される可能性が多くなる¹¹⁾。このような場合は系統的な誤分類となる。

リコールバイアスは、研究対象から情報を得る場合、対象者の記憶が正確でない場合におこってくるバイアスである。たとえば、妊娠中に服用した薬が奇形児の発生に及ぼす影響を調べるために、症例・対照研究を計画したとしよう。症例群として奇形児を産んだ母親と対照群として健常児を産んだ母親に、それぞれ妊娠中の薬の服用歴を質問した場合、両群とも同様に記憶に誤りがあればランダムな誤分類である。しかし、奇形児を産んだ母親は健常児を生んだ母親に比べて、妊娠中の服薬歴を正確に思い出す傾向が強い。つまり、誤分類が健常児を生んだ母親において比較的頻繁に起こる⁸⁾。このような場合は、系統的な誤分類となる。

質問者バイアスは、情報を聞き取り調査でおこなう場合、質問者が正確に情報を得ないことによって起こってくるバイアスである。たとえば、コークス炉作業と肺癌の関連を知る症例・対照研究を計画したとしよう。職歴を完全に聞き取り調査で知ることは困難であるので、多少の質問者バイアスは避けられないと考える。このバイアスが症例群と対照群とで同様に起こっていれば、ランダムな誤分類である。しかし、質問者が症例群の場合には熱心に職歴を聞き、対照群では簡単にすましたりすれば、系統的な誤分類となる可能性が大きい⁸⁾。

3) 情報バイアスの対策

情報バイアスの対策でまず大事なのは正確な情報を使うことである。診断の情報源として病理の情報を使うとか、診療録から診断基準に合致したものを症例と判断するとかの方法がある。また、服薬に関しては聞き取りだけでなく処方情報も併用したりすることが大事である。

また、情報バイアスにおいては系統的な誤分類の方がランダムな誤分類の方よりも影響が大きい。そのため、系統的な誤分類を避けることも重要である。そのためには、比較群両群に、同じ方法、同じ基準で要因情報や結果の情報を収集する必要がある¹¹⁾。また、診断をしたり、情報を得る人が、対象者がどちらの群に属するか知らないようにしておくこと（ブラインド化）

も重要である。情報バイアスも選択バイアスと同様、解析の段階で影響を取り除くことはできない。

3. 交絡 (Confounding)

1) 概念

交絡とは、注目されている要因の影響とそれ以外の要因の影響とが、データ上、混ざりあって生じてくる影響の推定の偏りである⁹⁾。交絡を引き起こす要因を交絡要因と呼んでいる。注目している要因と健康状態とに関連があると考えられても、その要因が健康状態と深い関連を持つ交絡要因と関連があるために見かけ上関連があるように見えることがあることは十分注意しておかなければならない。交絡はバイアスと区別する場合もあるが、交絡は注目されている要因と健康状態との関連の指標に偏りをおこす以上、バイアスの一つである。交絡要因であるためには、以下の3つの条件をすべて満たしておくことが必要条件である⁹⁾。

- (1) 交絡要因は注目されている疾病のリスク要因である。
- (2) 交絡要因は研究対象において注目している要因と関係がある。
- (3) 交絡要因は暴露と疾病の間点のものであってはならない。

ある要因がリスク要因であるかの判断は、今までの研究結果からおこなう必要がある。今までにリスク要因であることがわかっている要因は(1)の条件を満たしたことになる。今までの研究結果が十分でない場合は、現実のデータで統計学的に関連をチェックする必要がある。その場合、健康状態と統計学的に関連が高いと判断された因子も(1)の条件を満たしたことになる。また、その要因が注目している要因と研究対象において関係があるかどうかは、同様に現実のデータで統計学的に関連をチェックする必要がある。統計学的に関連が高いと判断された要因は(2)の条件も満たしたことになる。(3)の条件は除外規定であり、要因と疾病の間に介在する要因は交絡要因になりえないということである。たとえば、脂肪摂取と乳ガンの関連をみる際に、血漿中エストロゲン濃度は交絡要因になりえない¹¹⁾。その理由は、血漿中エストロゲン濃度は乳ガンのリスク要因であり、かつ脂肪摂取とも関連がみられるが、血漿中エストロゲン濃度の変化は脂肪摂取の結果生じるものと考えられるからである。これらの三つの条件を満たしてはじめて、その要因は交絡要因である可能性がある。しかし、三つの条件を満たしているからといって交絡要因であると断定することは誤りである。交

絡要因であるかどうかは、その要因を補正した時に、注目されている要因と健康状態の関連に違いが生じているかどうかで判断される。

交絡要因が結果にどのような影響を与えるかを考えることは、交絡の理解に役立つ。交絡要因と注目されている要因および疾病の発生とともに正の関係もしくは負の関係がある場合は、注目されている要因と疾病の発生の関係を正の方向に偏りを起こして来る。一方、交絡要因と注目されている要因および疾病の発生のいずれかが正の関係で、もう一方が負の関係であれば、注目されている要因と疾病の発生の関係は負の方向に偏りを起こして来る。

2) 交絡の研究デザインの段階でのコントロール

交絡の研究デザイン時の対策としては、調査対象者の制限、コホート研究におけるマッチング、無作為化などの方法がある⁷⁾。

調査対象者の制限は、交絡要因になりうる要因を対象を絞りこむことによって消してしまうことである。コホート研究において対象数が少ない場合は、マッチングで交絡要因となる要因をあわせて比較することは交絡を消す有効な方法である。無作為化は交絡要因の分布が比較群間で一樣となることが期待されるため、交絡を取り除く最も有効な方法である。しかし、この方法は倫理的問題があるため、すべての研究に使うことはできない。その意味で、無作為化は限定された交絡を取り除く方法であると考えられる。

3) 交絡の分析の段階でのコントロール

分析の際に交絡をコントロールする方法として、最も基本的なものに層別化がある。層別化は各交絡要因のレベルに応じて層別をおこない、その層の条件を満足する対象者のみを用いて比較をおこなおうとするものである。Table 6 に層別化の例を示した。この例では、症例・対照研究でアルコールと口腔癌の関連を明らかにすることが目的である。症例群にはアルコール飲酒者が350名、非飲酒者が125名、一方、対照群ではアルコール飲酒者が225名、非飲酒者が225名いたしよう。この時のオッズ比は2.8である。問題は、これがアルコールの口腔癌への影響と考えて良いのかということである。ここで、この関係に交絡要因が関与していないかどうか考えよう。たとえば、喫煙は口腔癌のリスク要因であり、アルコールを飲む人には喫煙者が多く、しかも喫煙はアルコール飲酒と疾病の中間点のものではないため、喫煙はこの研究において交絡要因

Table 6 An example of stratification to control confounding

	Total		Smoking+		Smoking-	
	+	-	+	-	+	-
Alcohol						
Case	350	125	300	50	50	75
Control	225	225	169	56	56	169
Odds ratio	2.8		2.0		2.0	

である可能性がある。したがって、こういう場合は喫煙者と非喫煙者に層別して分析すると交絡要因の影響を取り除くことができる。ここで喫煙者の症例群にはアルコール飲酒者が300名、非飲酒者が50名、一方、喫煙者の対照群ではアルコール飲酒者が169名、非飲酒者が56名おり、非喫煙者の症例群にはアルコール飲酒者が50名、非飲酒者が75名、一方、非喫煙者の対照群ではアルコール飲酒者が56名、非飲酒者が169名いたとする。この時のオッズ比は喫煙者の層、非喫煙者の層とも2.0であり、先のオッズ比の2.8は交絡要因に影響され、過大評価されたものであったといえる。

交絡要因と考えられるものが多数ある場合は、多変量解析の手法が用いられることが多い。症例対照研究では多重ロジスティック回帰分析、コホート研究では比例バザードモデル、ポアソン回帰分析法が使われる。しかし、多変量解析はモデルが適合していれば基本的に層別化分析と同様の結果をもたらすものであり、多変量解析法が層別化分析法よりも優れた方法とはいえないことは決して忘れてはならない。

ま と め

バイアスは要因と結果の関連の指標の強さを真の値から歪めるものである。集団を対象とした観察研究においては、バイアスは選択バイアス、情報バイアス、交絡に分けられる。選択バイアスは対象の設定の問題から起こるバイアスで、情報バイアスは情報が誤っているために対象を誤分類してしまう問題である。交絡は、原因と結果の双方に関係する他要因によって因果関係が歪められるバイアスである。

観察による方法でデータを集める場合には、バイアスを完全になくすことはできないため、バイアスがあるからといってその研究が誤っているという考え方は正しくはない。バイアスをできるだけ少なくする努力は必要であるが、その研究から起こって来る可能性のあるバイアスを考え、そのバイアスが結果を過大評価したのか過小評価したのかを考察し、そのバイアスが

あったとしても研究結果を支持できるかどうかを考察することも重要である。また、バイアスを小さくする方法は、選択バイアス、情報バイアス、交絡それぞれについて検討されなければならない。選択バイアスと情報バイアスの対策は研究計画を立てる段階でしかおこなうことはできず、分析の段階で工夫することはできない。一方、交絡は研究計画をおこなう段階でも、分析の段階でも対策を立てることができる。

文 献

- 1) Bross, I. : Misclassification in 2x2 Tables. *Biometrics*, 10 : 478-486, 1954.
- 2) Berkson, J. : Limitations of the Application of Fourfold Table Analysis to Hospital Data. *Biometrics Bull.* : 2 : 47-53, 1946.
- 3) Caldwell, G. G., Kelley, D. B., and Heath, C. W., Jr. : Leukemia among Participants in Military Maneuvers at a Nuclear Bomb Test : a Preliminary Report. *JAMA*, 244 : 1575-1578, 1980.
- 4) Elkin, I. Shea, T., Watkins, J. T. National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program : General Effectiveness of Treatments. *Arc. Gen. Psychiatry*. 46 : 971-982, 1989.
- 5) Hennekens, C. H., Buring, J. E. *Epidemiology in Medicine*. Little, Brown and Company, Boston, 1987, pp.170-171.
- 6) Kleinbaum, D. G., Kupper, L. L., Morgenstern, H. : *Epidemiologic Research*, Van Nostrand Reinhold, New York, 1982, pp.190-241.
- 7) Kramer M. S. *Clinical Epidemiology and Biostatistics*. Springer-Verlag, New York, 1988, pp.87-88.
- 8) Rothman, K. J. *Modern Epidemiology*. Little, Brown and Company, Boston/Tronto, 1986, pp.83-94.
- 9) Sackett, D. L. *Bias in Analytic Research* : *J. Chron. Dis.* 32 : 51-63, 1979.
- 10) Sartwell, P. E., Masi, A. T., Arthes, F. G., et al. : Thromboembolism and Oral Contraceptives : An Epidemiologic Case-Control Study. *Am. J. Epidemiol.* 90 : 365-380, 1969.
- 11) 重松逸造, 柳川洋監修 : 新しい疫学, 日本公衆衛生協会, 1991, pp.108-116.
- 12) Sobue. T., Suzuki, T., Naruke, T., and The Japanese Lung Cancer Screening Research Group : Efficacy of Lung Cancer Screening : Comparison of Results from a Case-Control Study and a Survival Analysis. *Jpn. J. Cancer Res.* 83 : 424-430, 1992.
- 13) Streiner, D. L., Norman, G. R., Blum, H., M., : *Epidemiology*, B. C. Decker In, : Toronto, 1989, p.34.