

【教育講演】

疫学におけるバイアスについて

津田 敏秀¹⁾

岡山大学医学部衛生学教室¹⁾

1. はじめに

ここに紹介するバイアスは、疫学理論におけるバイアスである。従って、因果関係による影響を定量的に推定した疫学指標の定量的な値に、誤差を及ぼすバイアスについてまとめている。従って、原因としての曝露を設定し、結果としての疾病を設定し、その他の疾病に影響を与える要因（共変量）を交絡要因候補として考える、という枠組みにおけるバイアスとして分類している。従って、運動疫学の実際の研究においては、原因は何か、結果は何か、仮説は何か、等を考えて、ここで提示されるバイアスの分類も、それらの指標が影響の指標に与える誤差の大きさや誤差の方向についての考察や調整についても、それぞれの研究に応じて、応用して考え直す必要が生じ得る可能性があることを念頭に置いていただきたい。

バイアスは、定量的疫学指標（因果関係による

影響を定量し推定する指標）に系統的な（systematic）誤差を生じさせる。この誤差は、研究デザインや研究で考慮する要因により生じる。バイアスが入っている可能性があるからといって、研究結果全体が捨て去られるべきものであるというわけではないことを認識することは重要である。あくまでもバイアスが結果に影響を及ぼすことにより、研究の結論や研究結果の応用にどのような影響するかを考え、研究結果を生かさなければならぬ。そのためにも定量的な疫学指標に対してどのような方向にどのようなバイアスを及ぼすかを、あらかじめ知っておき、研究計画作成時に検討され、その中に組み入れられるべきである。バイアスが定量的疫学の影響の指標の方向に及ぼす影響がきちんと考察されなければならない。その方向を具体的に挙げれば、相対危険度の場合、無限大の方向に及ぼす影響、ゼロの方向に及ぼす影響、1（帰無値 null value）の方向に及ぼす影響に

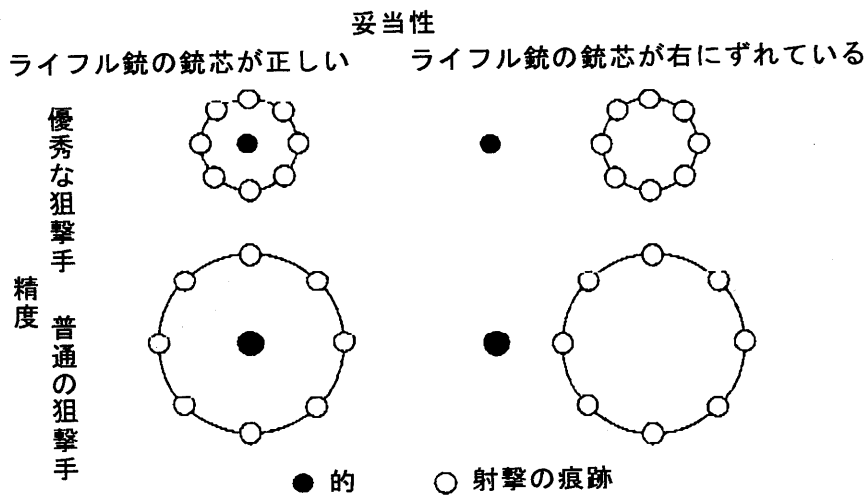


図1 チャンスとバイアスを説明する射的の図（山本 1996）

1) 〒700-8558 岡山市鹿田町 2-5-1

大別できる。

疫学調査者および疫学研究者は、研究にバイアスが混入することは恐れるべきではない。むしろ重要なのは、それらを知った上で積極的に研究を行い学会誌等で発表をし、指摘や批判を仰ぐことであると考ええる。

2. チャンスとバイアス

影響の指標の誤差は、次のような2つの誤差に大別できる。偶然の誤差 (random error : chance) と、バイアス (bias : systemic error) である。これらの概念の区別は、しばしば的を想定し、それに向かって弾丸がどのようなばらつきで命中するかという図で説明される (Ahlbom 1990, 山本 1996 図 1)。

チャンスは、偶然の誤差によるばらつきで、平均すると、推定されるべき値に一致する。それに対して、バイアスは系統的な誤差であり、銃の筒自体が元々偏っている (研究計画の誤りや研究対象の選択の偏りにより) などの理由で、平均して

も推定されるべき値に一致しない。

チャンスによるばらつきを小さくするためには、研究対象の標本数を増加させればよい。そうすることにより疫学指標の区間推定値が狭くなり、精度が増加する。従来行われている検定による確率値 (p-値) は、p-値が標本数 (即ち逆に言うと偶然のばらつき) と疫学的影響の指標の大きさの両方に影響されるので、p-値や統計学的有意差の有無だけを研究結果に示すことは好ましくない。ばらつきを小さくするもう1つの方法をして「効率を上げる」方法があるがここでは省略する。

3. 選択バイアス

選択バイアスは、研究対象を選択する段階で生じてくるバイアスである。疫学的影響の指標に関して影響を及ぼすので、比較群間 (コホート研究における曝露群と非曝露群、症例対照研究における症例群と対照群) のバランスが選択過程において崩れることにより生じうる。

実際の研究においては、研究目的として想定す

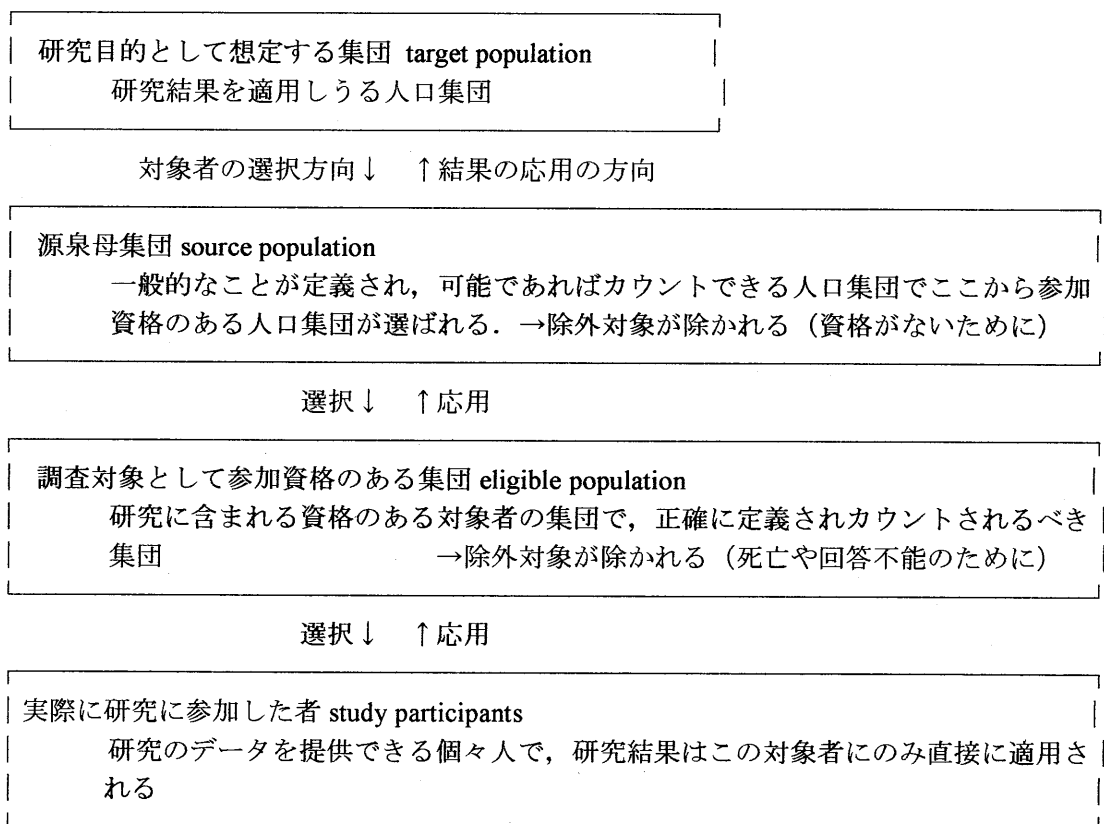


図 2 研究目的として想定する集団, 源泉母集団, 参加資格のある集団, 実際に研究に参加した者 (Elwood 1998 から改変し翻訳した)

る集団 target population を想定し、源泉母集団 source population を定め、そのうち調査対象として参加資格のある集団 eligible population に絞り、実際に研究に参加した者 study participants が分析される (Elwood 1998)。この過程で調査対象から除かれていった者を、論文に記載し、読者に対し選択バイアスが生じうる可能性に関する情報を与えることが好ましい (図 2)。

この過程は、逆の方向で実際に調査された者を分析した結果が、参加資格のある集団、源泉母集団、研究目的として想定する集団に、一般化 (generalization) ができるかどうかの問題にも関係する (図 2)。

実際の選択バイアスの例としては、コホート研究において、調査対象の比較群を違う population から選択するために生じる健康労働者効果 (healthy workers effect) や、同じくコホート研究において、比較群間で疾病の発生と関係し追跡割合が異なって生じる選択的追跡漏れ (selective loss to follow up)、また症例対照研究において、対照群が研究対照としている曝露と関係することにより生じる対照群選択バイアス (reference selection bias) などが挙げられる。選択バイアスは、影響の指標を過大評価する方向にも過小評価する方向にも働き得るが、上記の 3 つの具体的な選択バイアスの例においては、影響の程度の指標を過小評価する方向に働く場合が多い。

4. 情報バイアス

情報バイアスは、曝露及び疾病の有無に関する情報が、誤って分類されることにより生じるバイアスである。従って単に誤分類 (misclassification) によるバイアスとも言われる。誤分類は曝露と疾病の両方に生じうる。それぞれ曝露の誤分類 (exposure misclassification) と疾病の誤分類 (disease misclassification) と呼ばれる。誤分類は、実際は「ある」ものを「ない」と誤分類 (この場合感度 sensitivity の低下になる) する場合と、実際は「ない」ものを「ある」と誤分類 (この場合特異度 specificity の低下になる) する場合とが存在する。曝露の誤分類及び疾病の誤分類には、differential な誤分類と non-differential な誤分類がある。以上の分類を表 1 にまとめたのでご参照いただきたい。

differential な曝露の誤分類は、疾病の有無に曝露の有無の分類が影響を受けることにより生じる。つまり、曝露感度もしくは曝露特異度が、疾病の有無により異なる場合に生じる。differential な疾病の誤分類は、曝露の有無に疾病の有無の分類が影響を受けることにより生じる。診断の感度もしくは診断の特異度が曝露の有無により異なることになる (Norell 1995)。differential な誤分類は、影響の程度の指標を過大評価もする場合もあるし、過小評価する場合もある。differential な曝露の誤分類の例として、recall bias が挙げられる。妊娠婦人に対する薬剤の投与と出生後の新生児の奇形との研究において (サリドマイド事件を想定していただきたい)、症例対照研究が施行されたと想

表 1 情報バイアスの分類 (Norell 1995 を参考にした)

曝露の誤分類 exposure misclassification

differential exposure misclassification

疾病の有無により、曝露測定之感度もしくは曝露測定の特異度が異なる

non-differential exposure misclassification

疾病の有無により、曝露測定之感度と曝露測定の特異度が影響を受けない

疾病の誤分類 disease misclassification

differential disease misclassification

曝露の有無により、診断之感度もしくは診断の特異度が異なる

non-differential disease misclassification

曝露の有無により、診断之感度と診断の特異度が影響を受けない

定しよう。症例群は当該奇形児，対照群は奇形のない新生児とし，曝露として妊娠期に投与された薬剤（サリドマイドを想定していただきたい）との因果関係による影響の程度を推定する研究を想定しよう。症例群および対照群の妊娠中の薬剤投与の曝露歴は，新生児を出産した母親から聴取された。この時「症例児」を出産した母親は「対照児」を出産した母親に比較して，より正確に曝露歴を思い出そうとする。この時，疾病の有無に依存して曝露の誤分類に関して症例群と対照群において差が生じる可能性が想定される。この recall bias による影響の程度は，医師による処方記録を基準に検証が多数なされてきた。実際は，このバイアスによる影響は，ないかあるとしてもほとんど影響がないことが実証された (Norell 1995)。

non-differential な誤分類は，曝露の誤分類もしくは疾病の誤分類が，それぞれ疾病の有無，曝露の有無に影響を受けずに生じることである。このとき，疾病の感度が低下する時を除き（この時はバイアスされない），曝露が 2 カテゴリーに分類する時は，影響の程度を帰無値 (null value: 相対危険度) の方向にバイアスする。つまりこのバイアスは，たとえこのバイアスが存在したとしても，曝露による疾病発生への影響がある時には，バイアスがなかった時より曝露による疾病発生への影響の程度が，実際に観測された影響の指標より大きいであろうということを示している。これは，疫学研究による結果を行政等における判断に利用する場合に強力な理論である。曝露が 3 カテゴリー以上の水準に分類される時，最小曝露を基準とした最大曝露のカテゴリーにおいての影響の程度では，この non-differential な誤分類による影響の指標への原則（帰無値に向かってバイアスされる）は保たれるが，中間のカテゴリーにおいては，わずかではあるが例外が起こりうるということが指摘されている (Norell 1995)。

5. 交絡バイアス

交絡要因候補 (potential confounding factor) が実際に，交絡バイアスを引き起こすための交絡要因の定義は，Miettinen (1974) により提唱された。現在は，以下の 3 つになっている (Rothman 1998)。しばしば，研究目的の疾病のリスクファクターだけで，交絡要因であるかのごとき主張がなされることがあるが，これは間違いで，リスクファク

タだけで交絡要因とはなり得ず，あと 2 つの条件が必要となるのである (津田 1995)。

1. 交絡要因は，研究対象とする疾病のリスク要因でなければならない。
2. 交絡要因は，源泉母集団（症例が生じてきたリスクのある集団）における研究対象とする曝露と関係していなければならない。
3. 交絡要因は，研究対象とする曝露もしくは疾病により影響を受けてはならない。特に，曝露と疾病の間の因果連鎖の中間段階にあることはできない。

このうち，3.については省略しているテキストもある (Norell 1995)。

交絡バイアスは，その要因についての情報が入手できていれば，制限 restriction, 層別分析 stratified analysis, ロジスティックモデルやコックスモデルなどの多変量解析により調整可能である。もし情報が得られていなくても，感度分析 sensitivity analysis などで，疫学指標に交絡要因候補が与える影響の程度と方向について，取るべき値の範囲を推定することが可能である。

交絡バイアスがどの程度実際に疫学的指標の推定値に影響を及ぼしていることを知るためには，交絡要因を調整する前と後の疫学指標を比較する方法 (change in estimate) があるが，これは採用する疫学指標や調整する方法により左右される。この点に影響されずに交絡を定義しているのが counterfactual model (佐藤 1993) であるが，ここでは詳しく触れない。

6. 運動疫学におけるバイアス

このように発達してきたバイアスに関する疫学理論を，運動に関する疫学における応用を考える場合について考察してみる。この時，運動が曝露になる場合と，運動が結果（医学における場合は疾病もしくはそれによる死亡である場合がほとんどであるが）となる場合がある。結果となる場合は，日常生活能力 (ADL), 筋力，記録など様々な指標が考えられる。この際，曝露の指標がどのようなものになろうと，また疾病の指標がどのようなものになろうと，カテゴリカルに分類される場合は，ほぼ疫学における分析と同様になる。

もちろん運動疫学におけるバイアスを考える場合は，検証しようとする仮説が何であるかが重要になる。しかし運動疫学における独自の理論が構

築されることが重要である一方で、疫学のようにカテゴリカルに曝露の分類を行い、結果を事象として離散量として取り扱う方が、論文の読者にとっては理解しやすいであろう。加えて、同一のテーマについて論文が出そろってきたときに、メタアナリシスに利用しやすいように結果を整備するという意味においても、運動疫学においても疫学のようにカテゴリカルに曝露の分類を行い、結果を1つの事象として、離散量として取り扱う方法が勧められる。

7. まとめ

上記に示したバイアスの分類は、現在最も頻繁に用いられる分類である。従って、今後見直される可能性は充分にある。しばしば、指摘されるように、選択バイアスと交絡バイアスは、ある共変量を持つ者が偏って分布しているという点で非常に共通している。また、交絡要因は、情報を集めていれば分析段階で調整可能であることから、バイアスとは区別するべきであるという意見もある。今後の理論疫学の進展によってこれらのバイアスの分類が変化することもあり得ることであろう。

さらに、研究段階においてあるいはフィールドにおける情報収集段階において、より安価にしかもバイアスを少なく疫学調査を施行することに関する工夫は今後さらに発達し続けるであろうし、このような方法論の研究は、我が国においても進められなければならないと考える (Hertge 1998)。

しかし、疫学における定量的指標を推定し、それに系統的誤差を与えるバイアスを、研究デザインの作成段階から考慮し、また、考察においては、あり得るバイアスの方向とその程度を考慮に入れて、結論や判断に結果を利用するという原則は、当面変化しないものと考えられる。

文 献

- 1) Ahlbom A and Norell : Introduction to modern epidemiology. Epidemiology Resources Inc., Chustnut Hill, 1990.
- 2) Elwood M: Critical appraisal of epidemiological studies and clinical trials. 2nd ed. Oxford University Press, Oxford, 1998.
- 3) Hartge P and Cahill J : 11. Field methods in epidemiology. In: Modern epidemiology. 2nd ed. Rothman KJ and Greenland S eds., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1998.
- 4) Miettinen O: Confounding and effect-modification. Am J Epidemiol 100 : 350-353, 1974.
- 5) Norell SE: Workbook of epidemiology. Oxford University Press, New York, 1995.
- 6) Rothman KJ and Greenland S: Precision and validity in epidemiologic studies. In: Modern epidemiology. 2nd ed. Rothman KJ and Greenland S eds., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1998.
- 7) 佐藤俊哉 : 疫学における生物統計手法. 日本統計学会誌, 22 : 493-513, 1993.
- 8) 津田敏秀, 馬場園明, 三野善央, 谷原真一, 小河孝則 : 交絡要因と因果関係—とくに環境問題をめぐって—. 環境と公害 24 : 61-65, 1995.
- 9) 山本英二, 津田敏秀 : 7章, 調査結果の考察. A. データの統計的解析. In : 今日の疫学. 医学書院, 東京, 1996.