

## 疫学研究の質と因果関係判断の考え方

大阪大学大学院医学系研究科環境医学

祖父江友孝

1

### 確率論的因果関係を調べるステップ

1. 疾病の頻度を測る
2. 疾病の頻度を曝露の有無別に比較する  
= 疾病と曝露の関連(association)を調べる
3. 関連が見かけ上のものでないか検討する  
● Chance, Bias, Confounding
4. 関連が因果関係(cause-effect relationship)であるか検討する

3

- 因果関係の考え方
- 決定論的 vs 確率論的

「喫煙は肺がんの原因である」

決定論的因果関係



確率論的因果関係

喫煙者における肺がんの頻度は、非喫煙者よりも高い



2

### 疾病の頻度を測る指標

- 割合 (proportion)
  - 断面調査から得られる存在頻度
  - 追跡調査から得られる累積リスク
- 率 (rate)
  - 追跡調査

累積リスク ≡ ∫ (率) dt

4

関連の指標  
2×2分割表 (四つ目表)

	疾患		
	あり	なし	
曝露	あり	a	b
	なし	c	d

a+b  
c+d

a+c    b+d

「曝露あり」群の「疾患あり」割合 =  $a / (a+b)$   
 「曝露なし」群の「疾患あり」割合 =  $c / (c+d)$

比:  $a / (a+b) \div c / (c+d)$

差:  $a / (a+b) - c / (c+d)$

5

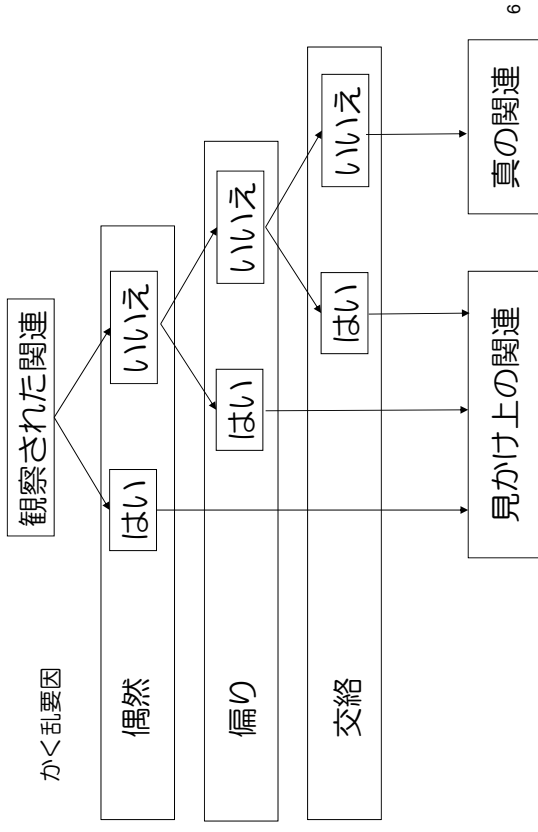
2

### 関連に影響する要因

- **Chance (偶然)**
  - ◆ 偶然そういう結果になった
- **Bias (偏り)**
  - ◆ 偏った対象者選択
  - ◆ 曝露や結果の系統的測定誤差
- **Confounding (交絡)**
  - ◆ 第3の因子

7

### 真の関連と見かけ上の関連の見分け方



6

### Chance, Bias, Confoundingの制御方法

- Chance, Bias・・・研究デザインで制御
- Confoundingの制御方法

方法	内容	研究の段階	
		デザイン	解析
ランダム割付 Randomization	対象者を複数の群に等しい確率で割付ける	+	
制限 Restriction	対象者の特性を一定の範囲に限る	+	+
マッチング Matching	対象者1人に対して、同一の特性を持つ対象者を(研究対象とする特性を除く)比較群として1人か複数選ぶ	+	+
層別化 Stratification	サブグループ(層)ごとに比較する		+
多変量解析 Multivariate Analysis	多数の要因について、数理モデルを用いて、同時に調整する		+

## 疫学研究の質の評価

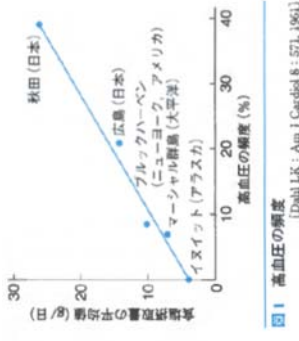
研究デザインの種類

- 実験的研究 (Experimental study)
- ランダム割り付け比較介入試験 (Randomized Controlled Trial)
- 非ランダム割り付け比較介入試験
- 観察的研究 (Observational study)
- コホート研究
- ケースコントロール研究
- 横断研究 (Cross-sectional study)
- 地域相関研究 (Ecological study)
- 記述疫学

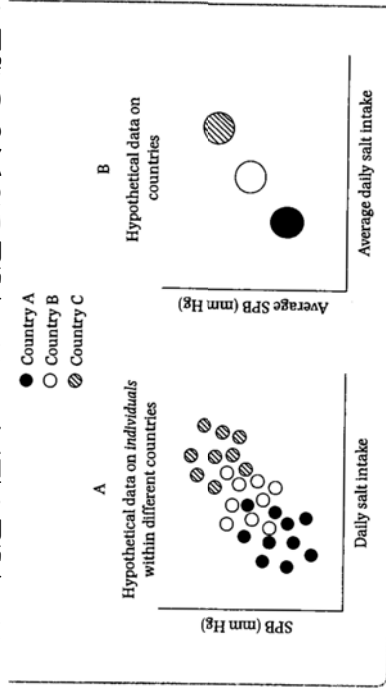
- ✓ 疫学研究の質は、研究計画（研究デザイン+実施計画）と実施状況で決定される
- ✓ 質の高い研究とは、Chance, Bias, Confoundingが制御できている研究

## 地域相関研究 (Ecological Study)

- 分析の対象を個人単位ではなく、地域または集団を単位（国、県、市町村）として、異なる地域や国の間での要因と疾病との関連の有無を検討する方法
- 費用と時間がかからない
- Ecological fallacy (錯誤)



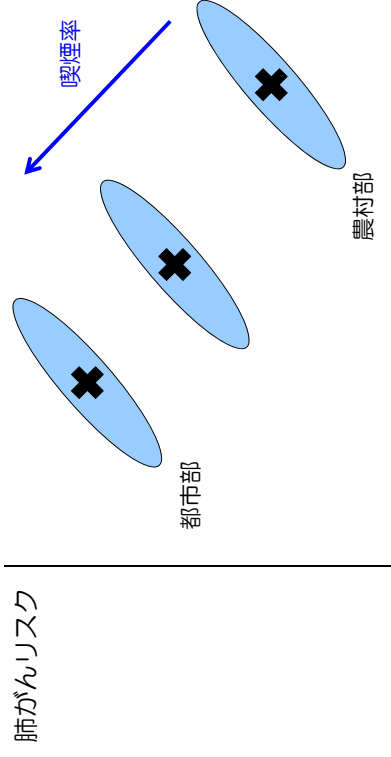
## 集団レベルの関連が個人レベルの関連とは異なる場合がある①



Szklo M. Epidemiology –beyond the basics- 2014

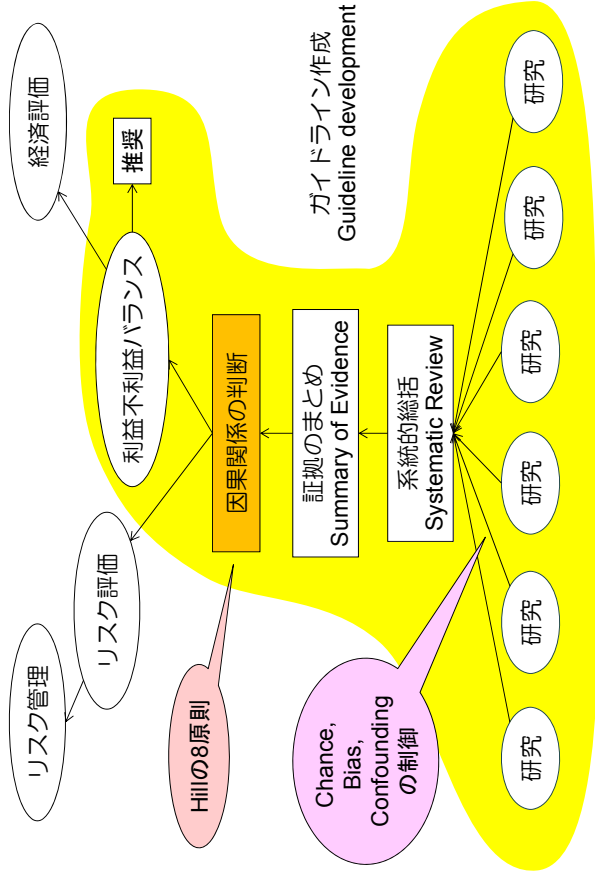
- Aでは、それぞれの国の中での食塩摂取量と血圧との関連はなし
- Bでは、国の間の平均食塩摂取量と血圧との関連あり
- 集団内での食塩摂取量のばらつきが関連を検出するほど大きくない
- 地域相関研究は、曝露のばらつきを大きく取れる可能性がある

## 集団レベルの関連が個人レベルの関連とは異なる場合がある②



- 都市部・農村部それぞれの内部では室内ラドンと肺がんリスクが正の相関
- 都市部・農村部の間では、室内ラドンと肺がんリスクが負の相関
- 喫煙を調整すれば、室内ラドンと肺がんリスクが正の相関
- ただし、個人レベルでの交絡と集団レベルでの交絡は性質が異なるので、集団レベルの調整で個人レベルの調整ができたとは言えないことに注意

# 因果関係の判断は必須のプロセス



13

# 関連が因果関係に相当するかどうかの判断規準

## Hillの8原則

規準	コメント
Consistency	一致性 異なる対象者、地域、状況、期間で繰り返し観察される
Strength	関連の大きさ 大きなリスク比
Biologic plausibility	生物学的説明 その時点の生物学的知識で説明できる
Temporality	時間的關係 原因が結果に先行する
Dose-response	量反應關係 曝露が多いほど疾患の頻度が高い
Reversibility	可逆性 曝露を減少させると疾患が減る
Specificity	特異性 1つの原因が1つの結果をもたらず
Analogy	類似性 同様の曝露あるいは疾患で同様の因果關係が確立している

Fletcher, Clinical Epidemiology, 2014  
14

表 3-2 ヒルの「因果性の基準」

基準	基準の問題点
1. 強固性 (Strength)	強さは他の要因の存在頻度に依存する。したがって生物学的特質ではなく、交絡バイアスの影響かもしれない。
2. 一致性 (Consistency)	因果関係には例外があり、それは洞察力で最もよく理解される。
3. 特異性 (Specificity)	1つの原因がいくつもの結果に関係していることがある。
4. 時間性 (Temporality)	原因と結果の時間的順序を確定するのは困難なことがある。
5. 生物学的用量關係 (Biologic gradient)	交絡が起こりうる。閾値現象があれば単純な増加関係にはならない。
6. 説得性 (Plausibility)	あまりに主観的。
7. 整合性 (Coherence)	一致性や説得性とどう違うか？
8. 実験的証拠 (Experimental evidence)	いつもあるわけではない。
9. 類似性 (Analogy)	類似といってもいろいろある。

Rothman KJ, Epidemiology: An Introduction 2012  
15

Table 3-2 CAUSAL CRITERIA OF HILL

Criterion	Problems with the Criterion
1. Strength	Strength depends on the prevalence of other causes; it is not a biologic characteristic and can be confounded.
2. Consistency	Causal relations have exceptions that are understood best with hindsight.
3. Specificity	A cause can have many effects.
4. Temporality	It may be difficult to establish the temporal sequence between cause and effect.
5. Biologic gradient	It can be confounded; threshold phenomena would not show a progressive relation.
6. Plausibility	Too subjective
7. Coherence	How does it differ from consistency or plausibility?
8. Experimental evidence	Not always available
9. Analogy	Analogies abound.

16

## 因果関係の判断規準

- Hillの8原則
- 一致性、関連の大きさ、生物学的説明
- 時間的關係、量反応關係
- これらの判断規準は、単純なチェックリストとして使用する論理性は満たしてはいない

17

喫煙の健康影響に関する検討会編  
喫煙の健康影響に関する検討会報告書(平成28年8月)  
46-47ページ

米国公衆衛生総監報告書は2004年から、因果関係の判定において表1に示した4つの判定レベルを採用している6)。それまでの報告書でも因果関係の判定は行われてきたが、用語が不統一であったことから2004年の報告書で統一が図られた。この判定レベルは、以下の9つの観点を考慮して専門家の合議によって決定される(表2)。

- ① 一致性
- ② 関連の強固性
- ③ 特異性
- ④ 時間的前後關係
- ⑤ 整合性
- ⑥ 妥当性
- ⑦ 類似性
- ⑧ 生物学的勾配(量反応關係)
- ⑨ 実験

これらは疫学的な因果推論でよく用いられる「ヒルの因果關係これらは疫学的な因果推論でよく用いられる「ヒルの因果關係推論の際の考察」に対応している9)。ヒルは、これらの項目を必要条件としてではなく、科学的判断を行う際に考慮すべき「観点」として位置付けており10)、米国公衆衛生総監報告書でも同様である(ただし、時間的前後關係のみ必須条件としている)6)。因果關係の判定は統計学的な検定のように一意に決まるものではなく、科学的な合理性の判断である。なお、喫煙と疾患との関連の場合、喫煙者がすべて当該疾患に罹患するとは限らず、また喫煙以外にも当該疾患の原因があることが通常であるため、特異性は関連の強固性と組合せて判断される場合がある。整合性、妥当性、および類似性は生物学的機序として一つにまとめて考察されている場合もある。

18