

## 交絡

事実と反事実の比較

佐藤俊哉 (京都大学大学院医学研究科, 医療統計学)

さとう としや

## シンプソンのパラドックス

表1は、1982年から1990年にかけて日本の9施設で手術を受けた乳がん患者4901名について、手術後にタモキシフェンという女性ホルモンによく似た乳がんの治療薬を使用したかどうかと、その後の乳がんの再発との関係を1996年まで追跡して調べた結果の一部である<sup>(1)</sup>。タモキシフェンは乳がん手術後の再発予防効果がランダム化臨床試験で証明され、現在も使用されている治療薬であり、この研究も手術後にタモキシフェンを使用することで、乳がんの再発が予防できるのではないかと期待して実施された。ところが期待に反して、タモキシフェン使用グループの乳がん再発割合  $464 \div 2549 = 18.2\%$ 、タモキシフェン非使用グループの再発割合  $424 \div 2352 = 18.0\%$ 、とどちらもほとんど差はなく、再発割合の差は0.2%でタモキシフェンの乳がん再発予防効果はみられない、という結果となった。

表2は、表1にしめした4901名の対象者を乳がん手術時にわきの下のリンパ節にがんが転移していたかどうかで層に分けた結果である。リンパ節転移ありの層ではタモキシフェン使用グループの再発割合  $368 \div 1215 = 30.3\%$ 、非使用グループでは  $253 \div 760 = 33.3\%$  なので再発割合の差は

$-3.0\%$ 。また、リンパ節転移なしの層ではタモキシフェン使用グループで  $96 \div 1334 = 7.2\%$ 、非使用グループで  $171 \div 1592 = 10.7\%$  なので再発割合の差は  $-3.5\%$  となった。リンパ節転移がありの層でもなしの層でも、タモキシフェンを使用することで乳がんの再発が3%程度減少しており、今度はタモキシフェンの乳がん再発予防効果がみられたのではないか。

なぜおなじ対象者のデータであるのに、タモキシフェン使用の有無と乳がん再発との関係を直接調べた場合(表1)と、リンパ節転移の有無で層に分けて関係を調べた場合(表2)で、一方は再発予防効果がほとんどなく、一方では一貫して再発予防効果があるという矛盾した結果になってしまうのだろうか。このような矛盾が起きることは古くから「シンプソンのパラドックス」として知られているが<sup>(2)</sup>、どうしてこのような矛盾が起きるのか、また表1の結果と表2の結果、どちらが正しい結果なのだろうか。

## 事実と反事実

ここで調べたいことは、「タモキシフェンを使用したグループは、タモキシフェンを使用したことで乳がんの再発が予防できたか」である。このことを確実に調べるためには、「タモキシフェンを使用した2549名の対象者がタモキシフェンを使用しなかった場合に再発割合はどのくらいか」がわかればいはずである。ところが残念なことに、タモキシフェン使用グループはもうタモキシフェンを使用してしまっているので、このグルー

表1—タモキシフェン使用と乳がんの再発。

タモキシフェン	再発あり	再発なし	対象者数
使用	464	2085	2549
非使用	424	1928	2352
合計	888	4013	4901

再発割合の差=0.002

表2—リンパ節転移で層別したタモキシフェン使用と乳がんの再発。

タモキシフェン	リンパ節転移あり			リンパ節転移なし		
	再発あり	再発なし	対象者数	再発あり	再発なし	対象者数
使用	368	847	1215	96	1238	1334
非使用	253	507	760	171	1421	1592
合計	621	1354	1975	267	2659	2926
	再発割合の差 = -0.030			再発割合の差 = -0.035		

プが「タモキシフェンを使用しなかった場合」は絶対に調べることができない。

調べることができないものはしかたがないので、実際に調査することができる「タモキシフェン非使用グループ」の乳がん再発割合を調べざるをえないのであるが、1つ問題がある。ほんとうに比較したい状況はなにかというと、事実である「タモキシフェン使用グループの再発割合」と事実反した状況である「タモキシフェン使用グループがタモキシフェンを使用しなかった場合の再発割合」であった。しかし実際に比較できるのは、「タモキシフェン使用グループの再発割合」と「タモキシフェン非使用グループの再発割合」であるから、もし「タモキシフェン使用グループがタモキシフェンを使用しなかった場合の再発割合」と「タモキシフェン非使用グループの再発割合」が異なってしまうと、正しい比較ができなくなってしまう。

事実と反事実の理想の比較では、「タモキシフェン」を使用したかしないかだけが異なった比較となっていたので、1つのグループの中での2つの異なった状況を調べることができて、正しくタモキシフェンの乳がん再発予防効果を調べることができる。ところが、タモキシフェン使用グループと非使用グループの実際の比較では、2つのグループ間の2つの異なった状況の比較となってしまうので、タモキシフェンを使用したことが乳がん再発に影響しているのか、それともタモキシフェン使用以外の2グループ間の特徴のさまざまな違いが乳がん再発に影響しているのか、区別できなくなってしまうのではないか。

このように「タモキシフェン使用グループがタモキシフェンを使用しなかった場合の再発割合」と「タモキシフェン非使用グループの再発割合」

が異なっている状況を交絡といい、困ったことに交絡があると因果関係を正しく調べることができなくなってしまう<sup>(3)</sup>。

### 交絡要因

交絡を起こしている要因があるとして、その要因のことを「交絡要因」とよぼう。交絡要因はどのような性質をもっているだろうか。タモキシフェン使用グループがタモキシフェンを使用しなかった場合とタモキシフェン非使用グループは、どちらもタモキシフェンを使用していないにもかかわらず再発割合が異なるのであるから、交絡要因は乳がんの再発に影響を与える要因でなければならない。また、乳がんの再発に影響を与える要因が存在するとしても、その要因がタモキシフェン使用グループでも非使用グループでもおなじ程度存在していれば、再発割合もおなじ程度になるはずであるから、交絡要因はどちらか一方のグループに偏って存在しなければならない。

これではようやくはじめの疑問に答えることができる。表1の結果と表2の結果、どちらが正しい結果なのか？ 答は、交絡が起きていなければ表1の結果が正しく、交絡が起きていて、なおかつリンパ節転移の有無が交絡要因であるならば表2の結果が正しい、である。さて、タモキシフェン使用と乳がん再発の研究では交絡は起きていたのであろうか。

乳がん手術時にすでにリンパ節にがんが転移していると、その後の乳がん再発の可能性が高くなることが知られている。また、乳がんには女性ホルモンの影響を受けるものと受け取らないものがあり、現在ではタモキシフェンは女性ホルモンの影響を受ける乳がんに対してのみ使用するが、この研究

の対象者が手術を受けた当時は、リンパ節に転移のあった患者を含む再発の可能性の高い患者に選択的にタモキシフェンが使用されていた。

ということは、この研究ではリンパ節転移の有無が、乳がん再発の原因の1つであり、さらにタモキシフェン使用グループにリンパ節転移のある患者が多く偏っているので、交絡要因の1つとなっていると考えられるではないか。つまり、タモキシフェンの使用と乳がん再発との因果関係を調

べるためには、交絡要因であるリンパ節転移の有無を考慮した解析を行わないと、正しい結果はえられないのである。

#### 文献

- (1) T. Sato & Y. Matsuyama: *Epidemiology*, **14**, 680 (2003)
- (2) E. H. Simpson: *Journal of the Royal Statistical Society*, **B13**, 238(1951)
- (3) 甘利俊一・他: 多変量解析の展開, シリーズ統計科学のフロンティア第5巻, 岩波書店(2002)