

บทที่ 6

หลักการเชิงเหตุผลและผลของความสัมพันธ์การเกิดปัญหาสุขภาพ

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. พรนภา สุกรเวทย์ศิริ

ภาควิชาระบาดวิทยา คณะสาธารณสุขศาสตร์

มหาวิทยาลัยขอนแก่น

พื้นฐานความคิดที่นำมาใช้ในการตั้งสมมติฐานของสาเหตุต่าง ๆ นั้น ส่วนใหญ่มักจะได้ข้อมูลหรือการ
จุดประกายความสงสัยมูลฐาน มาจากผลการศึกษาแบบพรรณนา (Descriptive study) แล้วนำมาทดสอบโดยใช้
วิธีการศึกษาแบบวิเคราะห์ (Analytic) ในเรื่องการทดสอบสมมติฐานทางระบาดวิทยา สิ่งแรกที่จะต้องพิจารณา
คือแนวคิดเชิงเหตุผลและผลของความสัมพันธ์ (Association) ระหว่าง Exposure และการเกิดโรค ส่วนความ
สัมพันธ์ หมายถึงการที่ตัวแปรสองตัวขึ้นต่อกัน (dependent) เชิงสถิติ นั่นคืออัตราการเกิดโรคของกลุ่มคนที่ได้
รับปัจจัย (Exposure to factor) ใดสูงกว่าหรือต่ำกว่าอัตราการเกิดโรคของกลุ่มคนที่ไม่มีปัจจัยนั้น อย่างไรก็ตาม
ก็ตามการพบว่าการมีความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยสองปัจจัย ไม่ได้หมายความว่าปัจจัยทั้งสองนั้นจะต้องเป็น
เหตุเป็นผลต่อกันเสมอไป ถึงแม้ว่าจุดประสงค์หลักของการศึกษาทางระบาดวิทยา ก็เพื่อจะบอกถึงความ
สัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่สนใจ และการเกิดโรคนั้นเป็นความสัมพันธ์เชิงเหตุผลและผล (Causal relationship) หรือ
ไม่ แต่การจะบอกเช่นนั้นได้เป็นเรื่องที่ไม่ง่ายและไม่ตรงไปตรงมา ต้องใช้การพิจารณาคัดสินอยู่บนพื้นฐาน
ของแนวคิดและหลักฐานหลายอย่าง

ถ้ามีความสัมพันธ์เชิงเหตุผลและผล การเปลี่ยนแปลงในความถี่ (Frequency) หรือคุณภาพของ Exposure
จะทำให้ความถี่ของการเกิดโรคเปลี่ยนแปลงตามไปด้วย ในการพิจารณาคัดสินจากข้อมูลทางระบาดวิทยาว่า
Exposure ใดเป็นสาเหตุหรือไม่นั้น มีหลักที่จะต้องพิจารณา 2 ประการคือ

- 1) หลักการในการประเมินความถูกต้องของความสัมพันธ์เชิงสถิติ จากการศึกษาทางระบาดวิทยา
เชิงวิเคราะห์ โดยพิจารณาว่าความสัมพันธ์ระหว่าง Exposure และการเกิดโรคนั้นถูกต้อง
(Valid) หรือไม่
- 2) กฎเกณฑ์ที่ใช้ในการพิจารณาคัดสินว่าความสัมพันธ์ที่พบเป็นความสัมพันธ์แบบเป็นเหตุเป็นผล
กันหรือไม่ โดยอาศัยหลักฐานอื่นๆ จากแหล่งต่างๆ สนับสนุนว่าเป็นสาเหตุมากขึ้นเรื่อยๆ
การจะหาว่าความสัมพันธ์ที่พบจากการศึกษาอันใดอันหนึ่งนั้นถูกต้อง (Valid) หรือไม่ ก็คือหาว่ามี
ความเป็นไปได้มากน้อยแค่ไหน ที่จะบอกถึงความสัมพันธ์ที่พบนั้นไม่สามารถอธิบายได้ด้วย
ความบังเอิญ (Chance) ความลำเอียง (Bias) หรือ Confounding นอกเหนือจากความถูกต้องของ

ผลการศึกษาแล้ว การจะตัดสินว่าความสัมพันธ์ที่พบนั้นเป็นเหตุเป็นผลหรือไม่ จะต้องพิจารณาถึงข้อมูลทางระบาดวิทยาอื่นๆ อีก รวมถึงความเป็นไปได้ทางชีววิทยา (Biological plausibility) ด้วยซึ่งจะกล่าวในรายละเอียดต่อไป

1. การประเมินความถูกต้องของความสัมพันธ์เชิงสถิติ

เนื่องจากการศึกษาทางระบาดวิทยาศึกษาในมนุษย์ จึงมักจะไม่สามารถควบคุมปัจจัยต่างๆ ได้ดีเท่ากับการทดลองในสัตว์หรือการทดลองในห้องปฏิบัติการ ดังนั้นผลการศึกษาที่ได้ก็อาจไม่ใช่ผลของ Exposure แต่เกิดจาก หนึ่ง ; ความบังเอิญหรือโชค สอง ; ความลำเอียงหรือความผิดพลาดของการศึกษา สาม ; confounding หรือความแตกต่างอื่นๆ ที่ไม่ได้วัดหรือไม่ได้ควบคุม ซึ่งความเป็นไปได้ทั้งสามข้อนี้ จะต้องได้รับการพิจารณาก่อนที่จะสรุปว่าความสัมพันธ์เชิงสถิติที่พบนั้นถูกต้อง

1.1 ความบังเอิญ (Chance)

ข้อสันนิษฐานหลักของการใช้ค่าที่ใช้จากการวัดความถี่ของการเกิดโรค ในการศึกษาทางระบาดวิทยา ก็คือเราสามารถจะอนุมานค่าของประชากรทั้งหมดได้จากค่าของตัวอย่างเพียงชุดเดียว ตัวอย่างเช่นถ้าเราต้องการที่จะรู้ว่า ผู้ชายอ้วนอายุ 45 ถึง 65 ปี ในชุมชนแห่งหนึ่งมีมากน้อยแค่ไหน วิธีการหนึ่งก็คือวัดส่วนสูงและน้ำหนักของผู้ชายทุกคนในชุมชนนั้น ที่อายุระหว่าง 45 ถึง 65 ปี แต่ในทางปฏิบัติเรามักจะไม่ทำเช่นนั้น แต่จะเลือกตัวอย่างมาจำนวนหนึ่งเพื่อวัดส่วนสูงและน้ำหนัก แล้วอนุมานจากค่าที่ได้ว่าในประชากรควรจะมีความเท่าใด ปัญหาสำคัญของการอนุมานก็คือ การเลือกตัวอย่างมีโอกาสได้ตัวอย่างที่ให้ค่าผิดจากประชากรมาก ๆ ได้ ซึ่งโอกาสที่จะผิดไปมากน้อยแค่ไหนนั้นส่วนหนึ่งขึ้นกับขนาดของตัวอย่าง ถ้าสุ่มตัวอย่างเพียง 10 คน ค่าที่ได้ก็มีโอกาสผิดพลาดมากกว่าค่าที่ได้จากการสุ่มตัวอย่าง 1,000 คน

ในการศึกษาทางระบาดวิทยามีความจำเป็นต้องหาว่าโอกาสที่จะผิดพลาดนั้นมีเท่าไร ซึ่งสามารถหาได้โดยใช้การทดสอบทางสถิติที่เหมาะสม เช่น t-test หรือ Chi-square test ค่าโอกาสที่ได้มักจะรายงานเป็นค่า p โดยทั่วไป ค่า p ที่น้อยกว่า 0.05 จะถือว่าผลการศึกษาที่พบนั้น ไม่น่าจะอธิบายได้ด้วยความบังเอิญ ปัญหาหนึ่งในการแปลผลค่า p นั้น มาจากความจริงที่ว่าค่า p ได้มาจากการคำนวณ ซึ่งใช้ทั้งค่าความแตกต่างระหว่างกลุ่มและขนาดตัวอย่างมาคำนวณ ดังนั้นความแตกต่างเพียงเล็กน้อยก็อาจมีนัยสำคัญทางสถิติได้ถ้าตัวอย่างมีขนาดใหญ่ และในทางกลับกันอาจจะไม่พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญถ้าขนาดตัวอย่างน้อย ทั้งที่ความแตกต่างที่พบมีมาก เพื่อแก้ปัญหานี้จึงมีการวัดโอกาสออกมาในรูปของค่าช่วงความเชื่อมั่นซึ่งเรียกว่า Confidence interval (CI) ถ้าช่วงของ CI ที่ได้แคบ บ่งบอกว่าขนาดตัวอย่าง (Sample size, n) มีขนาดใหญ่ และ/หรือมีความแปรปรวน (Variance) ของค่าที่หาได้น้อย ช่วงของ CI ที่กว้างบ่งบอกว่าตัวอย่างมีขนาดเล็ก และ/หรือมีความแปรปรวนมาก นัยสำคัญทางสถิติของความสัมพันธ์มักได้รับการแปลผลผิดเสมอ ในการแปลผลนัยสำคัญทางสถิติควรระลึกไว้เสมอว่า “นัยสำคัญทางสถิติไม่ควรถูกมองในแง่ของมีหรือไม่มี แต่ควรจะเป็น

เพียงแนวทางสำหรับวิเคราะห์เท่านั้น การพบว่ามีนัยสำคัญทางสถิติไม่ได้หมายความว่าเราได้มีโอกาสเกิดเช่นนั้น แต่หมายความว่าโอกาสเกิดขึ้นเช่นนั้นน้อย ไม่น่าจะนำมาใช้อธิบายถึงผลการศึกษาที่พบได้ ในทำนองเดียวกันผลการการศึกษาที่พบว่า ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติก็ไม่ได้หมายความว่าผลที่ได้เกิดจาก *Chance* แต่หมายความว่าไม่สามารถจะตัดการอธิบายโดย *Chance* ออกไปได้”

การพบว่ามีความสัมพันธ์ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ไม่ได้บอกว่า Exposure ที่ศึกษานั้นทำให้เกิด Effect ค่า p เพียงแต่ว่าการอธิบายด้วย *Chance* ไม่น่าจะนำมาใช้กับผลการศึกษานี้ได้ ค่า p ไม่สามารถบอกได้ว่าการออกแบบการศึกษานั้นดีเพียงพอหรือยัง และไม่สามารถบอกได้ว่าผลการศึกษานั้นอาจเกิดจากความลำเอียงหรืออาจจะเกิดจาก Confounding ได้มากน้อยแค่ไหน ในทางตรงกันข้าม การไม่พบนัยสำคัญทางสถิติไม่ได้หมายความว่าความสัมพันธ์นั้น จะไม่สามารถเป็นเหตุเป็นผลต่อกัน แต่หมายความว่าขนาดตัวอย่างอาจจะไม่เพียงพอที่จะตัดคำอธิบายด้วย *Chance* ออกไปได้

ดังนั้นนัยสำคัญทางสถิติไม่ได้บอกว่าความแตกต่างที่พบมีความสำคัญต่อการแพทย์ การสาธารณสุข หรือทางชีววิทยาแต่อย่างใด

1.2 ความลำเอียง (Bias)

สิ่งที่มีความสำคัญเท่าเทียมกับ *Chance* ในการทำให้ผลการศึกษาคิดพลาดไปจากความเป็นจริงคือ ความลำเอียง โดยทั่วไปความลำเอียงอาจอธิบายได้ด้วยคำว่า “ความแตกต่าง” หรือ “ความไม่เท่าเทียมกัน” ตัวอย่างเช่น ในการศึกษาแบบย้อนหลังหรือ Case-control study ถ้าวิธีการเลือกตัวอย่าง Case และตัวอย่าง Control ต่างกัน และถ้าความแตกต่างนี้มีความสัมพันธ์กับ Exposure ก็จะมีโอกาสที่จะเกิดความลำเอียงในการหาความสัมพันธ์ระหว่าง Exposure และการเกิดโรคได้ ในทำนองเดียวกัน ถ้าข้อมูลที่ได้มาจากการรายงานหรือการแปลผลแตกต่างไประหว่างกลุ่มที่ศึกษา ก็จะทำให้เราเข้าใจความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มผิดไป

ความลำเอียงจะเกิดขึ้นเมื่อกฎเกณฑ์การเลือกตัวอย่างเพื่อการศึกษาไม่เหมาะสม (Selection Bias) ความลำเอียงชนิดนี้เป็นปัญหาอย่างยิ่งในการศึกษาแบบ Case-control ซึ่งการ Expose หรือไม่ Expose อาจจะมีอิทธิพลต่อการเลือกตัวอย่างที่เป็นโรคและที่ไม่เป็นโรคเข้ามาในการศึกษา ตัวอย่างเช่น แพทย์มักจะมีความโน้มเอียงที่จะรับผู้ป่วยที่มีประวัติการรับประทานยาเม็ดคุมกำเนิดเข้าในโรงพยาบาล ถ้าผู้ป่วยนั้นแสดงอาการของ Thromboembolism เนื่องจากทราบว่า ยาเม็ดคุมกำเนิดเป็นสาเหตุของการเกิด Thromboembolism ดังนั้น ถ้าศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดและการเกิด Thromboembolism ในผู้ป่วยที่พักรักษาในโรงพยาบาลด้วยวิธี Case-control จะพบว่ามีความสัมพันธ์กันสูงเกินกว่าที่ควรจะเป็น

ความลำเอียงจะเกิดขึ้นเมื่อข้อมูลที่ได้จากแต่ละกลุ่มต่างกันไม่สามารถเปรียบเทียบกันได้ (Observation bias) ซึ่งการที่ข้อมูลได้มาไม่เหมือนกัน อาจเนื่องจากผู้เก็บข้อมูลหรือผู้สัมภาษณ์พยายามค้นหาหรือแปลผลข้อมูลแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ศึกษา (Interviewer bias) หรือเกิดจากผู้เป็นตัวอย่างศึกษา (Subject) ให้ข้อมูลที่ผิดพลาดจากความทรงจำในอดีตประเด็นที่ศึกษา (Recall bias)

1.3 ตัวแปรกวน (Confounder)

การได้ความสัมพันธ์ที่ผิดไป อาจเกิดเนื่องจากการรวมเอาผลของการเกิดโรค (Effect) หรือเหตุการณ์ที่กำลังศึกษาของ Exposure การเกิดใหม่ และตัวแปรอื่น (Extraneous variable) ซึ่งมีความสัมพันธ์กับทั้ง Exposure และความเสี่ยงของการเกิดโรคเข้าด้วยกัน ตัวแปรอื่นที่ทำให้เกิดกรณีเช่นนี้เรียกว่า Confounder และสิ่งที่เกิดจาก Confounder เรียกว่า Confounding

Confounding สามารถทำให้พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มศึกษาได้ ทั้งที่ความจริงไม่มีหรือสามารถทำให้ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มศึกษาได้ทั้งที่ความจริงมี ตัวอย่างเช่นมีการศึกษาหลายรายงานที่ได้ผลว่า การกินผักที่มี Beta-carotene สูง ทำให้ความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งลำไส้ลดลง ซึ่งการพบมะเร็งลำไส้ได้น้อยกว่าเช่นนี้ อาจเนื่องจากส่วนประกอบอื่นในผัก เช่น เส้นใยของผักที่ช่วยป้องกันการเกิดมะเร็งก็ได้ นอกจากนี้คนที่กินผักส่วนใหญ่อาจจะเป็นคนอายุน้อย และไม่สูบบุหรี่ ดื่มสุรา หรือกินอาหารที่มีไขมันสูง ซึ่งอายุ สุรา และอาหารไขมันสูงก็เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งทั้งสิ้น ดังนั้น Effect ของ Beta-carotene ที่พบ อาจจะถูกบิดไปเนื่องจาก Effect ตัวแปรต่าง ๆ ข้างต้น ถ้าเป็นเช่นนั้นเส้นใยของผัก อายุ การดื่มสุรา และอาหารไขมันสูง ก็เป็น Confounder ของความสัมพันธ์ระหว่างการกิน Beta-carotene และการเกิดมะเร็ง ตัวอย่างอีกตัวอย่างหนึ่งเช่น การพบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างการดื่มกาแฟและการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย (Myocardial infraction, MI) อาจเกิดจาก Effect ของการสูบบุหรี่ก็ได้เนื่องจากการดื่มกาแฟมีความสัมพันธ์กับการสูบบุหรี่ และการสูบบุหรี่เองก็เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจ

ตัวอย่างข้างต้นนี้แสดงให้เห็นลักษณะพื้นฐานของ Confounder คือ มีความสัมพันธ์กับทั้ง Exposure และการเกิดโรค แต่เป็นอิสระจาก Exposure ถ้าตัวแปรใดมีความสัมพันธ์แต่เฉพาะกับการเกิดโรคหรือ Exposure อย่างใดอย่างหนึ่งเพียงอย่างเดียว จะไม่สามารถเป็น confounder ได้ ดังนั้นในการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างการให้ยาเม็ดคุมกำเนิดและการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ (Coronary heart disease) ศาสนาไม่ใช่ Confounder เพราะแม้ว่า ศาสนาจะมีความสัมพันธ์กับการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด แต่ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ

1.4 การประเมินความถูกต้องและเป็นตัวแทนของประชากรกลุ่มอื่น

(Validity and Generalizability)

Validity หมายถึงความถูกต้องมากน้อยแค่ไหน ของผลการวัดหรือการศึกษา ที่จะนำมาใช้เป็นข้อสรุป ได้กล่าวมาแล้วว่า การประเมินเรื่อง Chance ความลำเอียง และ Confounding จะทำให้เราสรุปได้ว่าความสัมพันธ์ที่พบระหว่าง Exposure และการเกิดโรคนั้นถูกต้องมากน้อยแค่ไหน สิ่งต่อไปที่ควรพิจารณาคือ Generalizability หมายความว่า ผลของการศึกษาสามารถนำไปใช้อธิบายในประชากรกลุ่มอื่นได้หรือไม่ เพราะว่าการศึกษาทำในตัวอย่างของคนที่มีลักษณะบางอย่าง ซึ่งจำเป็นจะต้องถามต่อไปว่า ผลการศึกษาที่ได้จะ

สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในคนกลุ่มอื่นได้หรือไม่ ตัวอย่างเช่น มีการศึกษาแบบ Case-control และแบบ Cohort หลายรายงานที่ทำการศึกษาในกลุ่มเพศชายของประเทศพัฒนาแล้ว และพบว่าการสูบบุหรี่เพิ่มความเสี่ยงของการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจ คำถามก็คือผลการศึกษาสามารถนำไปใช้ในคนกลุ่มอื่น เช่น ผู้หญิง หรือคนในประเทศด้อยพัฒนาได้หรือไม่ การจะตอบคำถามนี้ได้ต้องอาศัยความรู้และความเข้าใจกลไกของการที่บุหรี่ทำให้เกิดโรค

สิ่งสำคัญที่พึงระลึกไว้เสมอคือ Validity ของผลการศึกษา เป็นสิ่งที่ต้องพิจารณาก่อน เพราะถ้าผลการศึกษา Invalid ก็เป็นไปได้ที่จะสามารถนำไปประยุกต์ใช้กับประชากรชุดอื่น ถึงแม้เราต้องการจะเลือกตัวอย่างศึกษาให้สามารถเป็นตัวแทนของประชากรได้ แต่ในทางปฏิบัติการทำเช่นนั้นจะมีปัญหาอื่นตามมา เนื่องจากการมีตัวอย่างกระจายจะทำได้ ความร่วมมือของตัวอย่างและความถูกต้องสมบูรณ์ของการรวบรวมข้อมูลลดน้อยลง เพราะฉะนั้นถ้าต้องการทำการทดลองในหนูถึงผลของน้ำตาลเทียมในการทำให้เกิดมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ ก็ไม่มีความจำเป็นจะต้องเลือกตัวอย่างหนูทดลองจากหนูทุกตัวที่อาศัยอยู่ตามแหล่งต่าง ๆ ในเมือง ตัวอย่างของเรื่องนี้ก็เช่น การศึกษาแบบ Cohort ครั้งหนึ่ง ที่เริ่มทำในปี ค.ศ. 1976 เพื่อประเมินผลของวิธีกัมภินัดแบบต่างๆ ต่อสุขภาพของผู้ใช้ ถ้าจะให้ตัวอย่างที่ศึกษาเป็นตัวแทนของผู้หญิงทั่วประเทศ ก็จะต้องเลือกตัวอย่างจากผู้หญิงทั่วประเทศ แต่การศึกษานี้ไม่ได้ทำเช่นนั้น เพราะผู้ศึกษาคิดว่าคงจะเป็นไปไม่ได้ที่จะได้ข้อมูลการใช้วิธีกัมภินัดอย่างถูกต้องจากการใช้แบบสอบถามส่งไปสอบถามโดยทางไปรษณีย์

การติดตามตัวอย่างที่ศึกษา 100,000 คน เป็นระยะเวลานาน โดยคนเหล่านี้อยู่ในภาคต่างๆ ของประเทศเป็นเรื่องยากเกินกว่าจะทำได้ ดังนั้นการศึกษานี้จึงจำกัดลงเหลือเพียงเป็นประชากรของหญิงแต่งงานแล้วและมีอาชีพพยาบาล อายุระหว่าง 30-55 ปี อาศัยอยู่ใน 11 รัฐ ที่มีพยาบาลมากที่สุด การเลือกศึกษาในพยาบาล ทำให้โอกาสที่จะได้ข้อมูลทางการแพทย์ถูกต้องและติดตามไปจนครบมีมากขึ้น ซึ่งจะทำให้ผลการศึกษาที่ได้มีความน่าเชื่อถือมากขึ้น เมื่อผ่านจากปัญหาเรื่อง Validity ปัญหาต่อไปก็คือ ผลการศึกษาในพยาบาลจะสามารถนำไปใช้กับประชากรทั่วไปได้หรือไม่ นั่นคือในผู้หญิงอื่นถ้าใช้ยาคุมกำเนิดจะเกิดผลเช่นเดียวกับที่เกิดในกลุ่มพยาบาลที่ศึกษาหรือไม่ คำตอบของเรื่องนี้อยู่ที่ความเข้าใจในพื้นฐานการศึกษาแบบ Cohort และสมมติฐานของการศึกษา แต่อย่างไรก็ตาม สิ่งสำคัญที่จะต้องจำไว้ก็คือ จะต้องไม่มีการลด Validity ลงเพื่อที่จะเพิ่มในเรื่องของ Generalizability เพราะ Generalizability จะเกิดขึ้นได้ก็ต่อเมื่อผลการศึกษา Valid ในการศึกษาข้างต้นนี้ถ้าความบังเอิญ ความลำเอียง หรือ Confounding ไม่น่าจะเป็นสิ่งที่สามารถนำมาอธิบายผลการศึกษาที่พบได้ เราก็สามารถจะสรุปได้ว่าความสัมพันธ์ทางสถิติระหว่าง Exposure และการเกิดโรคที่พบ Valid เมื่อคิดว่าความสัมพันธ์ที่ได้ Valid สิ่งที่จะต้องพิจารณาต่อไปก็คือว่า ความสัมพันธ์ที่พบนั้นเป็นความสัมพันธ์เชิงเหตุและผลหรือไม่

2. หลักเกณฑ์ในการพิจารณาความเป็นเหตุเป็นผล

ในการพิจารณาตัดสินว่า ความสัมพันธ์ที่พบจะเป็นความสัมพันธ์เชิงเหตุและผลหรือไม่ ใช้การพิจารณาจากหลักฐานข้อมูลที่มีอยู่ขณะนั้น ซึ่งถ้าต่อมามีหลักฐานอื่นเพิ่มเติม ก็จะต้องมีการพิจารณาใหม่ หลักเกณฑ์ที่จะช่วยการพิจารณาต่อไปนี้เป็นกฎเกณฑ์ตายตัว และเป็นหลักเกณฑ์ที่ไม่มีขอบเขตที่ชัดเจนว่าแค่ไหนจึงจะเป็นหรือไม่เป็นความสัมพันธ์เชิงเหตุและผลแต่เป็นเพียงหลักเกณฑ์ที่จะช่วยการพิจารณาว่าน่าจะเป็นหรือไม่เท่านั้น หลักเกณฑ์ดังกล่าวมีดังนี้

2.1 ขนาดของความสัมพันธ์ (Strength of association)

ในทางระบาดวิทยา ขนาดของความสัมพันธ์จะช่วยในการตัดสินว่า ความสัมพันธ์ระหว่าง Exposure และการเกิดโรค น่าจะเป็นจริงหรือเท็จ และยังช่วยในการตัดสินใจด้วยว่าความสัมพันธ์นั้น น่าจะเป็นเหตุและผลกันหรือไม่ ความสัมพันธ์ยิ่งมากโอกาสที่ความสัมพันธ์นั้นจะเกิดจาก Confounding ยิ่งน้อยลง ตัวอย่างเช่น คนสูบบุหรี่จัด (>20 มวนต่อวัน) เสี่ยงต่อการตายจากมะเร็งกล่องเสียงเป็น 20 เท่าของคนไม่สูบบุหรี่ และเมื่อควบคุม Confounding factors อื่น เช่น อายุ เพศ และการดื่มสุราแล้ว ความสัมพันธ์ที่สูงมากนี้ก็ยังคงอยู่ ซึ่งช่วยสนับสนุนว่าบุหรี่น่าจะเป็นสาเหตุของมะเร็งกล่องเสียง การที่เราคิดว่าขนาดของความสัมพันธ์ ถ้ายิ่งมากยังมีโอกาสน้อยที่ความสัมพันธ์นั้นจะเกิดจากปัจจัยอื่น มาจากพื้นฐานความคิดที่ว่าถ้าความสัมพันธ์ที่มากนั้นเกิดจากปัจจัยอื่นจริง ปัจจัยอื่นนั้นจะต้องมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคพอ ๆ กับความสัมพันธ์ที่พบ ซึ่งคงจะเป็นไปได้ยากที่ปัจจัยอื่นจะมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคมกขนาดนั้น โดยที่เราไม่ทราบหรือไม่เฉลียวใจมาก่อน ตัวอย่าง เช่น จากกรณีข้างต้นคงจะเป็นไปได้ยากที่จะมีปัจจัยอื่นนอกเหนือจากที่ ตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ขั้นตอนในการแปลผลความสัมพันธ์การศึกษาทางวิทยาการระบาด

1. ความสัมพันธ์ทางสถิติ Valid หรือไม่?
2. ความสัมพันธ์ที่พบนั้น น่าจะเกิดจากความบังเอิญมากน้อยเพียงใด?
3. ความสัมพันธ์ที่พบนั้น น่าจะเกิดจากความลำเอียงหรือไม่?
4. ความสัมพันธ์ที่พบนั้น น่าจะเกิดจาก Confounding หรือไม่?
5. ความสัมพันธ์ทางสถิติที่ Valid นั้น เป็นเหตุและผลต่อกันหรือไม่?
6. ขนาดของความสัมพันธ์มีมากหรือไม่?
7. มีความเป็นไปได้เชิงชีววิทยาหรือไม่?
8. มี Consistency กับการศึกษาอื่นหรือไม่?
9. ลำดับก่อนหลังถูกต้องหรือไม่?
10. มีลักษณะของ Dose-response หรือไม่?

จากแนวคิดข้างต้นที่ว่า ขนาดของความสัมพันธ์ยิ่งมาก ยิ่งน่าจะเป็นเหตุและผลต่อกันนั้น ไม่ได้หมายความว่าขนาดของความสัมพันธ์ที่น้อยจะไม่สามารถเป็นความสัมพันธ์ชนิดเป็นเหตุเป็นผล ตัวอย่างเช่น ในปี ค.ศ. 1950 มีข้อมูลของการศึกษาอันหนึ่งที่บ่งชี้ว่า เด็กที่ได้รับรังสี X-ray ขณะอยู่ในครรภ์มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งอื่นมากขึ้น 90% เมื่อเทียบกับเด็กที่ไม่ได้รับรังสี แต่เนื่องจากข้อมูลการได้รับรังสีได้จากการสัมภาษณ์แม่ของเด็ก ดังนั้นจึงเป็นไปได้ว่าข้อมูลที่ให้เกิดการลำเอียงเนื่องจากแม่ของเด็กที่เป็นมะเร็งมักจะจำการได้รับรังสีขณะท้องได้ดีกว่า (Recall bias) และเพื่อประเมินความลำเอียงชนิดนี้ ได้มีการศึกษาใหม่ โดยใช้ข้อมูลการได้รับรังสีจากบันทึกในเวชระเบียน และนอกจากนี้ยังได้พยายามควบคุมปัจจัยอื่น ๆ ที่คิดว่าอาจจะเป็น Confounder เช่น ลำดับที่ของการคลอด แผล อายุขณะที่เด็กเสียชีวิต เมื่อปรับ Confounder และขจัดความลำเอียงข้างต้นแล้วพบว่าความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นเหลือเพียง 40% แต่ถึงแม้ขนาดของความสัมพันธ์จะไม่มากเท่าเดิม เราก็ยังคิดว่าการได้รับรังสีน่าจะเป็นสาเหตุของมะเร็งเพราะการศึกษานี้ก็ให้ผลเช่นเดียวกัน

2.2 ความเป็นไปได้ในเชิงชีววิทยา (Biological plausibility)

ถ้ามีเหตุผล หรือกลไกทางชีววิทยาที่สามารถนำมาอธิบายให้เห็นได้ว่า Exposure นั้นมีความเป็นไปได้ที่จะทำให้เกิดโรค ก็จะทำให้เราเชื่อมั่นมากขึ้นว่า ความสัมพันธ์ระหว่าง exposure และการเกิดโรคเป็นความสัมพันธ์แบบเหตุและผล ตัวอย่างเช่น ความเชื่อที่ว่า การดื่มสุราปริมาณน้อย ๆ ทุกวันจะช่วยป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจ (CHD) นั้นมาจากการทราบถึงกลไกของ alcohol ในการป้องกันโรค CHD คือ alcohol จะไปเพิ่มระดับ High-density lipoprotein cholesterol (HDL) ซึ่งจะลดความเสี่ยงของการเกิด CHD อีกตัวอย่างหนึ่งคือ การที่ Estrogen ทำให้เยื่อบุโพรงมดลูกแบ่งตัวเพิ่มจำนวนมากขึ้น ซึ่งเป็นลักษณะของมะเร็งระยะแรกทำให้คิดว่าการใช้ยาพวก Estrogen น่าจะเป็นสาเหตุของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก (Endometrial cancer) การไม่ทราบกลไกหรือความเป็นไปได้ทางชีววิทยา ไม่ได้เป็นข้ออ้างที่จะบอกว่าความสัมพันธ์นั้นไม่ใช่ความสัมพันธ์แบบเหตุและผล เพราะความรู้ที่นั้นเกิดขึ้นใหม่อยู่ตลอดเวลา การไม่ทราบกลไกของการเกิดโรควันนี้ วันหน้าอาจจะทราบได้ ตัวอย่างเช่น เมื่อครั้ง John Snow พบว่าน้ำเป็นแหล่งของการระบาดของเชื้ออหิวาตกโรค นั้นไม่มีใครทราบด้วยซ้ำไปว่าอหิวาตกโรคเกิดจากเชื้อ *Vibrio Cholera* หรือการที่ราชนาวิอังกฤษ สามารถป้องกันการเกิดโรคไข้ปัดลัดเปิดของกลาสโกว์ โดยให้กินผลไม้และผักสดนั้น เป็นเวลาหลายร้อยปีก่อนการค้นพบวิตามินซี เมื่อครั้งแรกที่พบความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดและการเกิดโรคของระบบหมุนเวียนเลือดนั้น ไม่มีใครทราบถึงกลไกของการเกิดโรคว่าเกิดขึ้นได้อย่างไร แต่ต่อมาได้มีความพยายามค้นหาและพบว่ายาคุมทำให้เกิดการแข็งตัวของเลือดง่ายขึ้น ทำให้เกร็ดเลือด (Platelet) ติดแน่นมากขึ้น และทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของผนังหลอดเลือด เช่นเดียวกัน หลักฐานที่ว่า การสูบบุหรี่เป็นสาเหตุของ CHD นั้น พบก่อนที่เราจะเข้าใจถึงกลไกพื้นฐานของการเกิด CHD หลายปี แต่ถึงแม้เราจะทราบกลไกหลายอย่าง ในการที่บุหรี่ทำให้ความเสี่ยงของการเกิด CHD เพิ่มขึ้น เช่น ทำให้ไขมันในเลือดสูงขึ้น ทำให้หัวใจเต้นผิดปกติ (Ventricular premature beat) ทำ

ให้การทำงานของเกร็ดเลือดเสียไป และทำให้หลอดเลือดแข็งตัว แต่กลไกทางในระดับ เซลล์ และโมเลกุล ที่บุหรีทำให้เกิด CHD นั้นยังไม่ทราบแน่ชัด

2.3 ความคงเส้นคงวา (Consistency)

โดยธรรมชาติของระบาดวิทยานั้น เป็นเรื่องยากที่จะควบคุมปัจจัยต่าง ๆ ให้เป็นไปตามที่เราต้องการได้ ดังนั้นผลการศึกษาที่ว่าอะไรเป็นสาเหตุ อาจจะไม่ตรงตามความเป็นจริง แต่ถ้าผลการศึกษาเรื่องเดียวกัน แต่ต่างคนศึกษา ต่างเวลา ต่างสถานที่ ต่างวิธีการ ให้ผลการศึกษาสอดคล้องตรงกันก็ทำให้น่าเชื่อว่า สิ่งที่พบนั้นเป็นสาเหตุจริง ตัวอย่างเช่น ความสัมพันธ์ระหว่างการสูบบุหรี่และการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ (Coronary heart disease, CHD) มีการศึกษามากมายหลายรายงาน ในช่วง 30 ปี ทั้งที่เป็นการศึกษาแบบ Case-control และแบบ Cohort การศึกษาทำให้คนภูมิภาคและวัฒนธรรมต่าง ๆ อย่างกว้างขวาง ซึ่งเมื่อรวมจำนวนคน-ปีที่ศึกษาแล้วจะเป็นจำนวนหลายล้านคน-ปี ผลการศึกษาทุกรายงานต่าง ๆ ได้ผลตรงกันว่า การสูบบุหรี่ทำให้ความเสี่ยงของการเกิด CHD เพิ่มขึ้น จากสิ่งที่ทำให้เกิดความเชื่อมั่นมากกว่า การสูบบุหรี่เป็นสาเหตุของการเกิด CHD

ถ้าหลักฐานเกี่ยวกับสมมติฐานใดขาด Consistency ก็จะทำให้ความเชื่อมั่นว่าจะเป็นสาเหตุสั้นคลอนไป ตัวอย่างเช่น ความสัมพันธ์ระหว่างการบริโภคน้ำตาลเทียมและการเกิดมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ ผลการศึกษารายงานพบว่าไม่มีความสัมพันธ์กัน บางรายงานพบว่าความเสี่ยงเพิ่มขึ้นปานกลางในผู้หญิง และคนไม่สูบบุหรี่ บางรายงานพบว่าความเสี่ยงในผู้ชาย และคนสูบบุหรี่ บางรายงานพบว่าความเสี่ยงมากขึ้นในผู้หญิงที่ไม่สูบบุหรี่ จะเห็นว่าผลการศึกษาจากรายงานต่าง ๆ ไม่มี Consistency ทำให้เกิดความไม่มั่นใจว่าน้ำตาลเทียมจะเป็นสาเหตุของมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ

2.4 ลำดับเวลาของการเกิดเหตุและผล (Temporal sequence)

ในเรื่องของเหตุและผลนั้น มีหลักในการคิดอยู่ว่าเหตุจะต้องมาก่อนผล ดังนั้นการจะบอกว่าอะไรเป็นสาเหตุได้นั้น สิ่งนั้นจะต้องเกิดก่อนผล ตัวอย่างเช่น ผลจากการศึกษาที่พบว่าคนออกกำลังกายสม่ำเสมอเป็น CHD น้อยกว่าคนไม่ค่อยได้ออกกำลังกาย ก่อนจะบอกว่าการออกกำลังกายสม่ำเสมอป้องกันการเกิด CHD จะต้องแน่ใจก่อนว่า คนที่ไม่ค่อยได้ออกกำลังกายนั้นไม่ได้เป็นเพราะมีโรค CHD ซึ่งขัดขวางไม่ให้ออกกำลังกายได้ หรืออีกตัวอย่างหนึ่งเช่น จากรายงานการศึกษา ที่พบว่าคนเป็นมะเร็งปอดที่หยุดสูบบุหรี่หลังจากมีอาการของโรคมะเร็งจะมีอัตราการตายสูงกว่าคนที่ยังคงสูบบุหรี่ต่อไป ในกรณีนี้ไม่ควรแปลผลว่าการสูบบุหรี่จะช่วยลดอัตราการตายจากมะเร็งปอด หรือลดความรุนแรงของโรคมะเร็งปอด ทั้งนี้เพราะอาจเป็นไปได้ว่า ที่ผู้ป่วยมะเร็งปอดหยุดสูบบุหรี่เพราะอาการของโรครุนแรงมากจนไม่อาจสูบบุหรี่ต่อไปได้ ถ้าเป็นเช่นนั้นความรุนแรงของโรคก็มาก่อนการหยุดสูบบุหรี่ ดังนั้นการหยุดสูบบุหรี่จึงไม่อาจจะเป็นสาเหตุได้

2.5 ความสัมพันธ์ระดับของเหตุและการเปลี่ยนแปลงของผล (Dose-response relationship)

สิ่งหนึ่งที่จะช่วยสนับสนุนความเป็นเหตุเป็นผล คือ การมีความสัมพันธ์แบบ Dose-response คือเมื่อระดับของ exposure เปลี่ยนไป ความเสี่ยงของการเกิดโรคก็เปลี่ยนแปลงตาม เช่น จากการที่พบว่าคนที่สูบบุหรี่ยิ่งมากยิ่งมีอัตราการตายจาก CHD มาก ช่วยสนับสนุนว่าการสูบบุหรี่เป็นสาเหตุของ CHD อีกตัวอย่างหนึ่งเช่น เมื่อขนาด ระยะเวลาของการใช้ยาคุมกำเนิดเพิ่มขึ้น ความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งมดลูกก็เพิ่มขึ้นตาม เป็นการสนับสนุนสมมติฐานที่ว่ายาคุมกำเนิดเป็นสาเหตุของการเกิดมะเร็งมดลูก

การพบว่ามี Dose-response relationship ไม่ได้หมายความว่า ความสัมพันธ์นั้นจะเป็นเหตุเป็นผลกันเสมอไป ตัวอย่างเช่น คนดื่มเหล้ามักจะสูบบุหรี่ด้วย ดังนั้น จะพบความสัมพันธ์ระหว่างโรคตับแข็งและการสูบบุหรี่ และความสัมพันธ์ที่พบนี้เป็นแบบ Dose-response ด้วย ทั้งนี้เพราะไม่ได้ควบคุม Confounding คือการดื่มสุรา ในทางกลับกัน การไม่พบลักษณะ Dose-response ก็ไม่ได้หมายความว่า ความสัมพันธ์นั้นจะไม่สามารถเป็นเหตุและผลต่อกันได้ ทั้งนี้อาจเป็นเพราะปัจจัยทางชีววิทยาบางอย่างที่จะต้องได้รับ Exposure มากจนถึงระดับ (Threshold) จึงปรากฏ Effect

3. ตัวอย่างการพิจารณาผลการศึกษาศึกษาการสูบบุหรี่และมะเร็งปอด

ในตอนต้นของบทนี้ ได้กล่าวถึงแนวทางในการประเมินสมมติฐานทางระบาดวิทยาว่าสิ่งแรกให้หาว่าความสัมพันธ์ที่ได้จากการศึกษานั้น Valid หรือไม่ เมื่อได้ว่า Valid ต่อไปให้ตัดสินใจว่า ความสัมพันธ์นั้นน่าจะเป็นความสัมพันธ์เชิงเหตุและผลมากน้อยแค่ไหน (ตารางที่ 3) ในหัวข้อนี้จะได้นำเอาแนวทางข้างต้นมาพิจารณาถึงสมมติฐาน การสูบบุหรี่เป็นสาเหตุของมะเร็งปอด

ในศตวรรษที่ 20 ข้อมูลสถิติชีพของประเทศอังกฤษและอเมริกา ได้แสดงให้เห็นว่าจำนวนคนตายจากมะเร็งได้สูงมากขึ้นอย่างรวดเร็ว พร้อมๆ กันกับอัตราการสูบบุหรี่ของคนอังกฤษและอเมริกาก็เพิ่มมากขึ้นด้วย ได้มีการศึกษาแบบพรรณนาเพื่อแสดงแนวโน้มนี้ แต่ก็ไม่มีการศึกษาใดแสดงหลักฐานที่ตรงกว่านี้ ที่จะบอกว่า การสูบบุหรี่เป็นสาเหตุของการเกิดมะเร็งปอดหรือไม่ การศึกษาแรกที่ต้องการพิสูจน์สมมติฐานนี้คือการศึกษายของ Sir Richard Doll และ Sir Austin Bradford Hill ทำในปี ค.ศ. 1950 การศึกษาใช้วิธี Case-control โดยรวบรวมผู้ป่วยมะเร็งปอดจากโรงพยาบาล 20 แห่ง ใน London ได้ผู้ป่วยเป็นชาย 649 คน เป็นหญิง 60 คน แล้วจับคู่ผู้ป่วยเหล่านี้กับ Control โดยจับคู่ด้วยอายุ เพศ Control ได้จากผู้ป่วยในโรงพยาบาลเดียวกัน ซึ่งป่วยด้วยโรคอื่นที่ไม่ใช่มะเร็งปอด ข้อมูลเกี่ยวกับการสูบบุหรี่เช่น เคยสูบบุหรี่มาก่อนหรือไม่ อายุที่เริ่มและหยุดสูบบุหรี่ จำนวนบุหรี่ที่สูบก่อนเริ่มมีอาการของมะเร็งปอด จำนวนบุหรี่ที่เคยสูบมากที่สุด ชนิดของบุหรี่ สูบโดยอัดเข้าปอดหรือไม่ ผลการศึกษาแสดงใน ตารางที่ 2 จะเห็นว่าผู้ชายส่วนใหญ่สูบบุหรี่ทั้งในกลุ่ม Case และกลุ่ม Control แต่สัดส่วนของคนสูบบุหรี่ในกลุ่ม Case (99.7%) มากกว่ากลุ่ม Control (95.8%) อย่างมีนัยสำคัญ ($P=0.00000064$) ถึงแม้ว่าผู้หญิงสูบบุหรี่จะพบน้อยกว่า แต่สัดส่วนของผู้หญิงสูบบุหรี่ในกลุ่ม Case (68.3%) ก็

มากกว่ากลุ่ม control (46.7%) อย่างมีนัยสำคัญ ($P=0.016$) และเมื่อพิจารณาถึงจำนวนบุหรี่ที่สูบ พบว่ากลุ่ม Case มีสัดส่วนของคนสูบบุหรี่ (มากกว่าหรือเท่ากับ 25 มวน/วัน) มากกว่ากลุ่ม Control คือ 26% ในกลุ่ม Case ที่เป็นผู้ชาย และ 14.6% ในกลุ่ม Case ที่เป็นผู้หญิง เมื่อเทียบกับ Control ผู้ชาย 13.5% และไม่พบเลยใน Control ผู้หญิง ความแตกต่างเช่นนี้ยังพบอีกเมื่อพิจารณาถึงจำนวนที่เคยสูบมากที่สุด และจำนวนบุหรี่ยรวมทั้งหมดที่เคยสูบ จากข้อมูลกลุ่ม Case มีแนวโน้มที่จะเริ่มสูบบุหรี่เมื่ออายุน้อย สูบมานาน และระยะเวลาที่หยุดสูบน้อยกว่ากลุ่ม Control แต่ความแตกต่างเหล่านี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ จากข้อมูลข้างต้นบ่งชี้ว่า มีความสัมพันธ์ระหว่างการสูบบุหรี่ และการเป็นมะเร็งปอดในการพิจารณาว่าความสัมพันธ์นี้ Valid หรือไม่ ก็คือพิจารณาว่าความสัมพันธ์นี้เกิดจากสิ่งอื่นดังต่อไปนี้หรือไม่ คือความสัมพันธ์ที่พบนี้เกิดจาก Chance ความแตกต่างที่พบเกิดเนื่องจากความลำเอียงในการเลือกตัวอย่าง ความลำเอียงในการสัมภาษณ์ หรือความลำเอียงในการตีความประวัติการสูบบุหรี่ หรือลำเอียงเนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งมีแนวโน้มจะให้ประวัติการสูบบุหรี่มากกว่าผู้ป่วยในกลุ่ม Control

ความสัมพันธ์นี้เกิดจาก Confounding อื่นที่ไม่ได้ควบคุม หรือไม่ ในกรณีนี้ Chance ไม่น่าจะเป็นสิ่งที่นำมาอธิบายผลการศึกษานี้ได้ เพราะนัยสำคัญทางสถิติสูงมาก โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ชาย ในกลุ่มผู้หญิง ค่า p มากกว่าเพราะว่าขนาดตัวอย่างน้อยกว่า มีความลำเอียงหลายอย่างที่ควรพิจารณา เป็นไปได้หรือไม่ที่เกิดความลำเอียงในการเลือกตัวอย่างศึกษา เพราะการศึกษานี้เลือก Control จากผู้ป่วยในโรงพยาบาล (Hospital control) เป็นไปได้หรือไม่ที่คนป่วยในโรงพยาบาลจะสูบบุหรี่ย่อยกว่าคนทั่วไป จากความรู้ที่เรามีอยู่ ไม่น่าจะเป็นไปได้ว่าการสูบบุหรี่จะป้องกันโรคใดก็ได้ ตรงกันข้าม การสูบบุหรี่กลับทำให้ผู้สูบต้องถูกรับเข้ารักษาในโรงพยาบาลมากกว่า ในด้านของการเลือก Case เป็นไปได้หรือไม่ว่า Case ที่เลือกได้ลำเอียง โดย Case ที่เลือกได้ส่วนใหญ่เป็น Case ที่สูบบุหรี่ เนื่องจากคนเป็นมะเร็งปอดที่ไม่สูบบุหรี่ มักจะไม่ค่อยถูกรับเข้ารักษาในโรงพยาบาล และคนเป็นมะเร็งปอดที่สูบบุหรี่ การสูบบุหรี่ทำให้อาการของมะเร็งปอดเป็นมากขึ้นจึงถูกรับเข้าอยู่ในโรงพยาบาลมากกว่า เมื่อพิจารณาจากความรู้ในเรื่องการดำเนินโรคของมะเร็งปอด ความลำเอียงเช่นนี้จึงเป็นไปได้ยาก เนื่องจากคนเป็นมะเร็งปอดมักได้รับการรักษาในโรงพยาบาลเกือบทุกราย ความลำเอียงแบบ Observation bias ในการศึกษานี้อาจเกิดขึ้นได้ จากการที่ผู้สัมภาษณ์ทราบการวินิจฉัย แต่โชคดียังสามารถวิเคราะห์ถึงความลำเอียงนี้ได้ เพราะมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่รับเข้าโรงพยาบาลโดยคิดว่าเป็นมะเร็งปอด แต่ต่อมาทราบภายหลังว่าไม่ใช่ ในผู้ป่วยเหล่านี้ประวัติการสูบบุหรี่ที่สัมภาษณ์ได้เหมือนกับกลุ่ม Control ดังนั้นจึงไม่น่าจะเป็นไปได้ที่จะมีความลำเอียงจากการสัมภาษณ์ Case และ Control

ตารางที่ 2 สัดส่วนของคนสูบบุหรี่และคนไม่สูบบุหรี่ในกลุ่ม Case ที่เป็นมะเร็งปอดและกลุ่ม Control

กลุ่มต่าง	คนสูบบุหรี่	คนไม่สูบบุหรี่	P-value
ผู้ชาย			
เป็นมะเร็งปอด	647 (99.7%)	2 (0.3%)	
Controls	622 (95.8%)	27 (4.2%)	0.00000064
ผู้หญิง			
เป็นมะเร็งปอด	41 (68.3%)	19 (31.7%)	
Controls	28 (46.7%)	32 (53.3%)	0.016

ส่วนในประเด็นของ Confounding นั้น Case และ Control ได้รับการเปรียบเทียบกันตามปัจจัยที่อาจจะเป็น confounder สี่ปัจจัยคือ อายุ เพศ ฐานะทางสังคม และภูมิภูมิลำเนา ปัญหาคือว่ามี Confounder อื่นนอกเหนือจากนี้หรือไม่ที่ทำให้พบว่า การสูบบุหรี่มีความสัมพันธ์กับมะเร็งปอด ทำให้ภูมิภูมิต่างกันต่อ cell มะเร็งลดลง หรือมะเร็งปอดอาจจะเป็นกรรมพันธุ์ และคนที่มีการสัมพันธ์ซึ่งเป็นโรคมะเร็งปอดง่ายนี้ มักจะมีแนวโน้มที่จะติดบุหรี่ด้วย การจะตอบคำถามข้างต้นได้จะต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม แต่อย่างไรก็ตามถ้าความสัมพันธ์ระหว่างการสูบบุหรี่และการเกิดมะเร็งปอดที่พบนี้เกิดจากปัจจัยอื่นจริง ปัจจัยนั้นจะต้องมีขนาดของความสัมพันธ์เท่ากับหรือมากกว่าที่พบนี้ ซึ่งปัจจัยเช่นนี้ถ้ามีอยู่จริง เราก็น่าจะพอสังเกตเห็นบ้าง

ข้อสรุปประเด็นเรื่อง Validity ของความสัมพันธ์ทางสถิติในเรื่องนี้ จึงน่าจะเป็นว่าความสัมพันธ์ที่พบน่าจะเป็น Valid พอสมควร ต่อไปจะพิจารณาว่าความสัมพันธ์นี้เป็นเหตุและผลกันมากแค่ไหน นั่นคือการสูบบุหรี่น่าจะเป็นสาเหตุของมะเร็งปอดหรือไม่

ในการศึกษาแบบ Case-control ของความสัมพันธ์ทางสถิติในเรื่องนี้ จึงน่าจะเป็นว่าความสัมพันธ์ที่พบน่าจะเป็น valid พอสมควร ต่อไปจะพิจารณาว่าความสัมพันธ์นี้เป็นเหตุและผลกันมากแค่ไหน นั่นคือการสูบบุหรี่น่าจะเป็นสาเหตุของมะเร็งปอดหรือไม่

ในการศึกษาแบบ Case-control สถิติที่นิยมใช้วัด strength of association มากที่สุดคือ Odds ratio Odds ratio ของความสัมพันธ์ระหว่างการสูบบุหรี่และการเกิดมะเร็งปอดในกลุ่มผู้ชาย จากการศึกษาที่เท่ากับ $(647 \times 27) / (622 \times 2) = 14.0$ ซึ่งนับว่าสูงมาก จึงเป็นการสนับสนุนว่าการสูบบุหรี่เป็นสาเหตุของการเกิดมะเร็งปอด

ในขณะที่ผลการศึกษานี้มีข้อมูลการศึกษาน้อยมาก ที่จะอธิบายถึงกลไกทางชีววิทยาของการเกิดมะเร็งจากบุหรี่ แต่ต่อมาเมื่อมีการศึกษาเพิ่มเติมมากขึ้นเรื่อย ๆ จนในปี ค.ศ. 1959 สามารถทราบว่ามีการต่าง ๆ อย่างน้อย 200 ชนิดจากบุหรี่เป็นสารก่อมะเร็ง ซึ่งรวมทั้งพวก Alkaloid nicotine และ Polycyclic hydrocarbon ด้วย

ข้อมูลอื่นที่ช่วยสนับสนุนผลการศึกษานี้ เช่นในปี ค.ศ. 1939 มีการรายงานว่าผู้ป่วยมะเร็งปอดส่วนใหญ่มักจะสูบบุหรี่จัดและหลังสงครามโลกครั้งที่ 1 มีคนสูบบุหรี่มากขึ้นขณะเดียวกันการตายจากมะเร็งปอดก็

มากขึ้นด้วย ในสหรัฐ การสูบบุหรี่เพิ่มจาก 49 มวนต่อคนต่อปีในปี ค.ศ. 1900 เป็น 1,365 มวนต่อคนต่อปี ในปี ค.ศ. 1930 และเป็น 3,758 มวนต่อคนต่อปีในปี ค.ศ. 1962 ในขณะที่อัตราการตายจากมะเร็งปอดก็เพิ่มขึ้น แต่อัตราที่เพิ่มจะตามหลังการสูบบุหรี่เพิ่มประมาณ 30 ปี คือ อัตราตายจากมะเร็งปอดของผู้ชายเพิ่มจาก 5 ต่อแสนในปี ค.ศ. 1930 เป็น 30 ต่อแสนในปี ค.ศ. 1955 และเป็น 42 ต่อแสนในปี ค.ศ. 1962 (23) รูปที่ 4.1 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง จำนวนบุหรี่ที่สูบต่อคนในปี ค.ศ. 1930 และอัตราการตายจากมะเร็งปอดและอัตราการตายจากมะเร็งปอดในปี ค.ศ. 1950 ของประเทศต่าง ๆ 11 ประเทศ

สรุปได้ว่า ในทางวิทยาการระบาด สาเหตุเป็นเรื่องของความเชื่อหรือวิจารณ์ฐานที่ตั้งอยู่บนพื้นฐานของหลักฐานต่าง ๆ ที่มีตามกฎเกณฑ์ต่าง ๆ ที่กล่าวมาแล้วข้างต้น ซึ่งหลักฐานเหล่านี้เปลี่ยนแปลงไปตามความรู้ความเข้าใจในโรคนั้นๆ แต่เราก็ไม่ควรจะรอจนกว่าจะมีหลักฐานครบถ้วนเสียก่อนจึงจะเริ่มดำเนินการที่จะลดความเสี่ยงของการเกิดโรคในประชากรลง เช่นในเรื่องการสูบบุหรี่และมะเร็งปอด ถ้าเรารอจนกระทั่งทราบกลไกของบุหรี่ ในการทำให้เกิดมะเร็งแล้ว ก็คงมีคนตายจากมะเร็งอีกมากมายกว่านี้หลายเท่า

บรรณานุกรม

- สมชาย สุพันธุ์วิช. **หลักสูตรพยาบาล. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์ศูนย์ส่งเสริมวิชาการ; 2529.**
- สีลม แจ่มอุลิตรัตน์. **ระบาดวิทยาพื้นฐาน. พิมพ์ครั้งที่ 1. สงขลา : โรงพิมพ์เจ แอนด์ วายการพิมพ์; 2540.**
- Dawber TR, Kannel WB, Gordon T. Coffee and cardiovascular disease: observation from the Framingham study. *N Engl J Med* 1974;291:871-874.
- Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking : twenty years' observation on male British doctors. *Br Med J* 1976;2:1525-1536.
- Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung:preliminary report. *Br Med J* 1950;2:739-748.
- Goldhaber AZ, Buring J, and Hennekens CH. Epidemiologic concepts and strategies. In: S.Z. Goldhaber (ed.). **Pulmonary embolism and deep vein thrombosis: Epidemiology and pathophysiology.** Philadelphia: Saunders. 1985; p.3-9.
- Hammond Ec. Smoking in relation to the death rates of one million men and women. *Natl Cancer Inst Monogr* 1966;19:127-204.
- Hammond Ec, Garfinkel L. Seidman H, et al. "Tar" and nicotine content of cigarett smoke in relation to death rates. *Eviron Res* 1976;12:263-274.
- Hennekens CH, Alcohol. In: N Kaplan and J stamler (eds). **Prevention of coronary heart disease.** Philadelphia: Saunders 1983; p. 130-138.
- Hennekens CH, Speizer FE, Rosner B, et al. Use of permanent hair dyes and cancer among registered nurses. *Lancet* 1979; 1:1390-1393.
- Hennekens CH, Buring JE, Mayrent SL. Smoking and aging in coronary heart disease. In: R. Bosse and C.L. Rose (eds.) **Smoking and aging.** Lexington MA: D.C. Health 1984; p. 95-115.
- Holbrook JH, Grundy SM, Hennekens CH, et al. Cigarette smoking and cardiovascular diaseases: a statement for health professionals by a task force appointed by the Steering Committee of the American Heart Association. *Circulation* 1984;70:1114A
- Hoover RN, Strasser PH. Artificial sweeteners and human bladder cancer: preliminary results. *Lancet* 1980;1:837-840.
- Howe GR, Burch JD, Miller AB, et al. Artificial sweeteners and human bladder cancer. *Lancet* 1977;2:578-581.
- Johnstone RAW, Plimmer JR. The chemical constituents of tobacco and tobacco smoke. *Chem Rev* 1959;59:885.

- MacMahon B. Prenatal x-ray exposure and childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 1962;28:1173.
- Miller AB, Howe GR. Artificial sweeteners and bladder cancer. *Lancet* 1977;2:1221-1222.
- Morrison AS, Buring JE. Artificial sweeteners and cancer of the lower urinary tract. *N Engl J Med* 1980;302:537-541.
- Levin ML, Glodstein H, Gerhardt PR. Cancer and tobacco smoking: preliminary report. *JAMA* 1950;143:336-338.
- Peto R, Doll R, Buckley JD, Sporn MB. Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates? *Nature* 1981;290:201-208.
- Silverberg E, Lubera L. Cancer statistics 1987. *CA*, 1987;37:2.
- Stewart A, Webb J, Giles D, et al. Malignant disease in childhood and diagnostic irradiation in urethra: preliminary communication. *Lancet* 1956;2:2:447
- U.S D.H.H.S. The Health Consequences of Smoking: Cardiovascular Disease. A Report of the Surgeon General. Rockville MD: Office on Smoking and Health 1983.
- U.S D.H.H.S. The health consequences of smoking: cancer. A report of the Surgeon General. Rockville MD: Office on Smoking and Health, 1982.
- U.S D.H.E.W. Smoking and Health Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service. P.H.S. Publication N. 1103 Washington DC:U.S. Government Printing Office 1964.
- Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiological factor in bronchiogenic carcinoma. *JAMA* 1950;143:329-336.