

บทบาทของตัวแปรในการอนุมานความเป็นเหตุเป็นผลในวิจัยคลินิก

พิชญุตม์ ภิญโญ พ.บ.*, ชัยนัทรธร ปทุมานนท์ พ.บ.**

*ฝ่ายวิจัย โรงพยาบาลแม่สาย ตำบลเวียงพางคำ อำเภอแม่สาย จังหวัดเชียงราย 57130

**ศูนย์ระบาดวิทยาคลินิกและสถิติศาสตร์คลินิก คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ จังหวัดเชียงใหม่ 50200

Roles of Variables for Causal Inference in Clinical Research

Phinyo P*, Patumanond J**

*Research Division, Maesai Hospital, Maesai, Chiangrai, 57130

**Center for Clinical Epidemiology and Clinical Statistics, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, 50200
(E-mail: phichayutphinyo@gmail.com)

(Received: October 26, 2018; Revised: January 21, 2019; Accepted: February 7, 2019)

บทนำ

การวิจัยคลินิกมีรูปแบบการวิจัยที่หลากหลายขึ้นอยู่กับปัญหาและคำถามวิจัยที่ผู้ศึกษาตั้งขึ้น โดยหลักการของความเป็นเหตุเป็นผลแล้วอาจแบ่งการวิจัยคลินิกได้เป็น 2 ลักษณะ คือ “การวิจัยเชิงพรรณนา” (descriptive research) และ “การวิจัยเชิงเหตุผล” (causal research) การวิจัยเชิงพรรณนามีเป้าหมายหลักเพื่ออธิบายหรือทำนายการเกิดเหตุการณ์โดยไม่ได้สนใจความเป็นเหตุเป็นผลระหว่างตัวแปรที่ศึกษา ในขณะที่การวิจัยเชิงเหตุผลมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อหาความสัมพันธ์ในลักษณะที่เป็นเหตุเป็นผลระหว่างตัวแปรที่ศึกษา โดยที่ผลลัพธ์หรือความสัมพันธ์ที่เกิดขึ้นนั้นต้องไม่สามารถอธิบายได้ด้วยการมีอยู่ของสาเหตุหรือปัจจัยอื่น¹⁻²

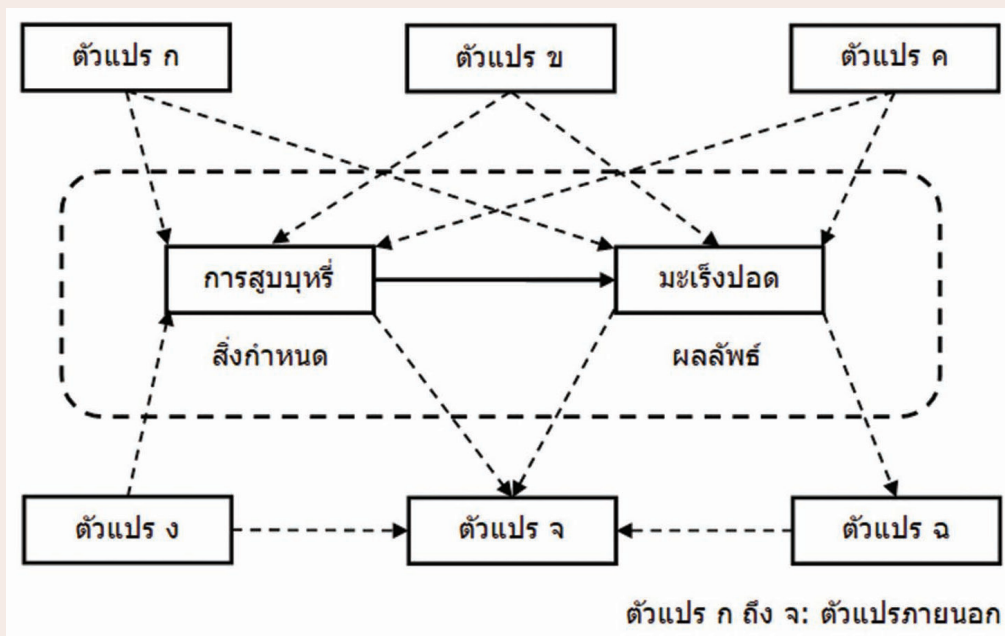
การอนุมานความเป็นเหตุเป็นผล (causal inference) จึงเป็นประเด็นหลักในงานวิจัยเชิงเหตุผล ที่ต้องการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรและเหตุการณ์ที่สนใจ ซึ่งในบริบททางคลินิกนอกเหนือจากตัวแปรที่ศึกษาและผลลัพธ์หรือเหตุการณ์ที่สนใจแล้ว มักจะมีตัวแปรอื่นๆ หลายตัวแปรเข้ามาเกี่ยวข้องเสมอ ไม่ว่าจะเป็นตัวแปรที่มีผลกระทบโดยตรงต่อความสัมพันธ์ที่สนใจ หรืออาจเป็นตัวแปรที่เกี่ยวข้องทางใดทางหนึ่งแต่ไม่ส่งผลโดยตรงต่อความสัมพันธ์ดังกล่าว ความหลากหลายของตัวแปรในประชากรที่ศึกษามักไม่ใช่ปัญหาในการวิจัยทางคลินิกที่ใช้วิธีสุ่มเข้ากลุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) แต่ในการวิจัยที่เป็นข้อมูลที่ได้จากการสังเกตการณ์ บทบาทเหล่านี้จะมีผลอย่างมากในการวางแผนการศึกษา รูปแบบความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรในบริบททางคลินิกจึงมักมีความซับซ้อน³⁻⁴ ความรู้เรื่องบทบาทของตัวแปรในการอนุมานความเป็นเหตุเป็นผลระหว่างตัวแปรและเหตุการณ์ที่สนใจในบริบทคลินิกจึงมีความสำคัญอย่างมากที่ผู้ศึกษาต้องสามารถตีความชนิดของตัวแปรที่เกี่ยวข้อง ซึ่งจะมีผลต่อการออกแบบการวิจัย การวางแผนการวิเคราะห์ข้อมูล การควบคุมอิทธิพลของตัวแปร ซึ่งจะส่งผลต่อผลการศึกษาและการนำไปประยุกต์ใช้ต่อไป⁵

บทความนี้กล่าวถึงบทบาทต่างๆ ของตัวแปรในกระบวนการอนุมานความเป็นเหตุเป็นผล ในบริบทงานวิจัยคลินิก โดยเน้นถึงลักษณะของตัวแปรที่มีความแตกต่างกัน และความจำเป็นในการควบคุมอิทธิพลของตัวแปรในบางบทบาท เพื่อให้ได้ผลการศึกษาที่มีความถูกต้องมากที่สุด

บทบาทของตัวแปรในการอนุมานความเป็นเหตุเป็นผล

ตัวแปร (variable) หมายถึงคุณลักษณะหรือคุณสมบัติของสิ่งใดสิ่งหนึ่งที่ผู้ศึกษาวิจัยรวบรวมมาเพื่อการศึกษาตามคำถามหรือวัตถุประสงค์ที่ตั้งไว้ในบริบททางคลินิกตัวแปรที่ศึกษามีได้หลายรูปแบบ ในคำถามวิจัยเชิงรักษา ตัวแปรที่ศึกษาอาจหมายถึงวิธีการรักษาที่ให้แก่ผู้ป่วย เช่น การรักษาด้วยยา การรักษาด้วยการผ่าตัด รวมถึงการพยาบาลด้วยวิธีต่างๆ ในคำถามวิจัยเชิงพยากรณ์ ตัวแปรที่ศึกษาอาจหมายถึง ลักษณะของผู้ป่วยในแต่ละบุคคล ไม่ว่าจะเป็นลักษณะที่เกี่ยวข้องกับความเจ็บป่วยหรือไม่เกี่ยวข้องกับความเจ็บป่วย ที่สามารถนำมาทำนายหรือพยากรณ์การเกิดเหตุการณ์บางอย่างได้^{1,6} คำถามวิจัยในทางคลินิกมักสนใจความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรและการเกิดขึ้นของเหตุการณ์บางอย่าง (event occurrence) โดยตัวแปรที่สนใจศึกษาอาจเรียกว่าเป็นสิ่งที่กำหนด (determinant) หรือบางครั้งอาจเรียกว่า exposure การเกิดผลลัพธ์หรือเหตุการณ์ที่ศึกษาสามารถเรียกได้หลายแบบ เช่น endpoint หรือ outcome⁷⁻⁸ คำถามวิจัยทางคลินิกที่ต้องการตอบคำถามเชิงเหตุผลว่าการสูบบุหรี่เป็นสาเหตุของการเกิดโรคมะเร็งปอดหรือไม่ ในที่นี้สิ่งที่กำหนดหรือตัวแปรที่สนใจคือ การสูบบุหรี่ และผลลัพธ์หรือเหตุการณ์ที่สนใจคือการเกิดหรือไม่เกิดโรคมะเร็งปอด

ในสภาพความเป็นจริง การพิสูจน์ความเป็นเหตุเป็นผลระหว่าง การสูบบุหรี่และการเกิดมะเร็งปอด ไม่ได้ขึ้นอยู่กับเพียง 2 ตัวแปรที่อยู่ในสมการความสัมพันธ์เชิงเหตุผลเท่านั้น แต่ยังมีปัจจัยอื่นๆ อีกมากมายที่อยู่นอกเหนือเส้นทางความสัมพันธ์ระหว่างสิ่งที่กำหนดและเหตุการณ์ที่สนใจ อาจเรียกตัวแปรเหล่านี้ว่าตัวแปรภายนอก (extraneous variable) ตัวแปรภายนอกเหล่านี้สามารถมีความสัมพันธ์กับตัวแปรหลักที่สนใจเบื้องต้นได้เช่นกัน รูปแบบความสัมพันธ์ที่เกิดขึ้นมีได้หลายลักษณะ และบางรูปแบบความสัมพันธ์สามารถมีอิทธิพลรบกวนความสัมพันธ์หลักได้ ไม่ว่าจะเป็นการทำให้ความสัมพันธ์หลักดูมีอิทธิพลลดลงหรือมากขึ้นก็ตาม ไม่ว่าจะเป็นไปในทิศทางใด ล้วนมีผลต่อความถูกต้องของผลการศึกษาทั้งสิ้น



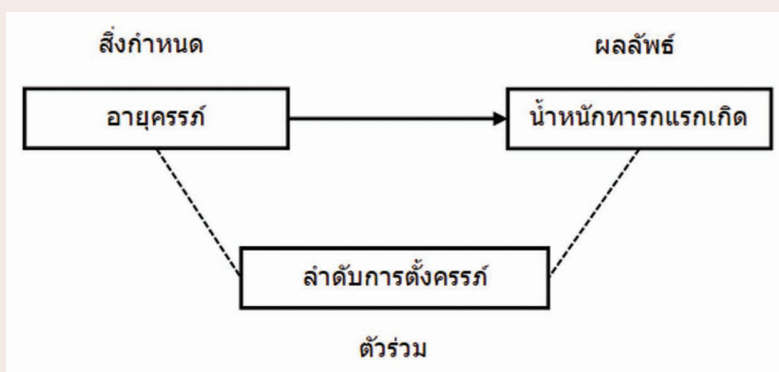
รูปที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่างสิ่งกำหนดหรือตัวแปรที่สนใจศึกษา กับการเกิดผลลัพธ์หรือเหตุการณ์ (event occurrence) และตัวแปรภายนอก (extraneous variables)

ตัวร่วม (covariate, covariable)

ตัวร่วมหรือตัวแปรร่วม เป็นตัวแปรที่อาจมีความเกี่ยวข้องกับตัวแปรและเหตุการณ์ที่ศึกษา อาจพิจารณาว่าตัวแปรอื่นๆ ที่อยู่นอกเหนือจากสิ่งที่สนใจเป็นตัวแปรร่วมได้ แต่ตัวแปรร่วมดังกล่าวจะมีบทบาทเป็นอย่างไรขึ้นอยู่กับลักษณะความสัมพันธ์ของตัวแปรร่วมกับตัวแปรที่สนใจ ตัวแปรร่วมอาจเป็นตัวกวน หรือตัวชน หรือตัวแปรร่วมนั้นอาจไม่ได้มีความสัมพันธ์ใดๆ กับตัวแปรที่สนใจเลย หากพบว่าตัวแปรใด ไม่ได้มีความสัมพันธ์กับความสัมพันธ์ที่สนใจ ไม่จำเป็นต้องปรับอิทธิพลของตัวแปรนั้น เนื่องจากตัวแปรร่วมจะไม่รบกวนการอนุมานเชิงเหตุผลระหว่างตัวแปรและเหตุการณ์

ที่สนใจ การควบคุมตัวแปรร่วมแม้จะไม่มีอิทธิพลต่อความสัมพันธ์ที่สนใจ โดยอาจไม่ทำให้ผลการศึกษาก็ได้ผิดพลาดหรือคาดเคลื่อนไปจากเดิม แต่เป็นการสิ้นเปลืองขนาดตัวอย่าง และอำนาจ (power) ทางสถิติในการวิเคราะห์ไปโดยไม่จำเป็น⁹

การหาความสัมพันธ์ระหว่างอายุครรภ์ที่เพิ่มขึ้นและน้ำหนักทารกแรกเกิดหนึ่งในตัวแปรร่วมที่ศึกษาคือลำดับการตั้งครรภ์ ในทางทฤษฎีแล้ว ลำดับการตั้งครรภ์ไม่ได้มีผลให้อายุครรภ์เพิ่มมากขึ้น และไม่ได้รับผลต่อน้ำหนักทารกแรกเกิด จึงไม่มีความจำเป็นต้องควบคุมอิทธิพลของลำดับการตั้งครรภ์ในการอนุมานความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรดังกล่าว



รูปที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปร เหตุการณ์ และตัวร่วม

ตัวกวน (confounder)

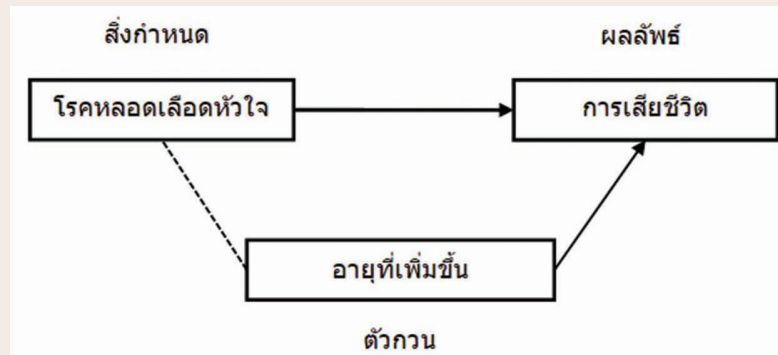
ตัวกวนหมายถึงตัวแปรที่มีความสัมพันธ์กับทั้งตัวแปรที่ศึกษาและผลลัพธ์ กล่าวคือตัวกวนสามารถเป็นสาเหตุของตัวแปรที่ศึกษาและผลลัพธ์ที่ศึกษาได้ และตัวกวนต้องไม่เป็นตัวแปรที่อยู่ในเส้นทางความสัมพันธ์ระหว่างสองตัวแปรเบื้องต้นหรือต้องไม่เป็นผลลัพธ์ของตัวแปรที่ศึกษา โดยทั่วไปการจะระบุว่าตัวแปรใดเป็นตัวกวนหรือไม่ จะเป็นไปตามนิยาม 3 ข้อที่ได้กล่าวมาเบื้องต้น โดยพิจารณาตัวแปรเป็นรายตัว อิงตามหลักความรู้และความเป็นเหตุเป็นผลในความเป็นจริง ในการวิจัยเชิงเหตุผล

ที่ต้องการพิสูจน์ความสัมพันธ์ที่แท้จริงระหว่างตัวแปรที่ศึกษาและการเกิดผลลัพธ์ มีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องการควบคุมอิทธิพล (control or adjust) ของตัวกวนที่เกี่ยวข้องทั้งหมด เพื่อไม่ให้มีอิทธิพลจากตัวกวนมาเปลี่ยนแปลงขนาดความสัมพันธ์ที่แท้จริง¹⁰⁻¹¹

การหาความสัมพันธ์ระหว่างการป่วยเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจและการเสียชีวิต อายุที่เพิ่มมากขึ้นส่งผลต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ ผู้ป่วยที่อายุเพิ่มมากขึ้นมีโอกาสป่วยเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจมากขึ้น และในขณะเดียวกันผู้ที่มีอายุมากขึ้นมีโอกาเสียชีวิตมากกว่าผู้ที่มีอายุน้อยกว่า

อายุมีความสัมพันธ์กับทั้งตัวแปรที่ศึกษาและเหตุการณ์ที่สนใจ และไม่ได้อยู่ในเส้นทางความสัมพันธ์ระหว่างโรคหลอดเลือดหัวใจและการเสียชีวิต เพราะฉะนั้นตัวแปรอายุเป็นตัวกวนที่ในการอนุมานความสัมพันธ์ระหว่างการป่วยเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจและการเสียชีวิตจำเป็นต้องได้รับการควบคุมอิทธิพล ซึ่งการควบคุมอิทธิพลของตัวกวนสามารถทำได้หลายวิธี

ตั้งแต่ขั้นตอนการออกแบบการวิจัย ในกระบวนการเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าสู่การศึกษา และขั้นตอนการวิเคราะห์ข้อมูล โดยการทำ matching, stratification และการทำ modeling เช่น การวิเคราะห์ถดถอย (regression analysis)¹²



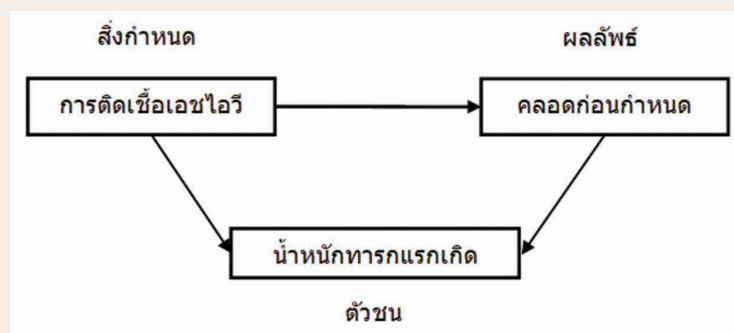
รูปที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปร เหตุการณ์ และตัวกวน

ตัวชน (collider)

ตัวชน หรือตัวที่เป็นผลจากอิทธิพลร่วมกันระหว่างตัวแปร (common effect) คือตัวแปรที่มีความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรและเหตุการณ์ที่สนใจ โดยมีจะเป็นความสัมพันธ์ในเชิงที่ตัวแปรดังกล่าวเป็นผลลัพธ์ของตัวแปรที่ศึกษาในข้างต้น อาจกล่าวได้ว่ามีลักษณะที่ตรงกันข้ามกับตัวกวน แต่เช่นเดียวกับตัวกวน ตัวชนจะไม่อยู่ในเส้นทางความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรและเหตุการณ์ที่ศึกษา ตัวชนไม่มีอิทธิพลที่จะก่อการหรือเปลี่ยนแปลงขนาดความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรและเหตุการณ์ที่ศึกษา จึงไม่ควรทำการควบคุมอิทธิพลของตัวชน ในทางกลับกันการควบคุมอิทธิพลของตัวชนเหมือนกับทำกับตัวกวน จะทำให้เกิดเส้นทางความสัมพันธ์ที่มีอคติ และปรับเปลี่ยนขนาดความสัมพันธ์ที่เกิดขึ้นจริงได้¹³ ด้วยเหตุนี้ การระบุประเภทของตัวแปรจึงมีความสำคัญ มิใช่ว่าตัวแปรใดที่ค่าต่ำว่า

เกี่ยวข้องจะสามารถนำเข้ามาควบคุมอิทธิพลได้ทั้งหมด เนื่องจากตัวแปรบางอย่างไม่ใช่ตัวกวน

การหาความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อเอชไอวีของหญิงตั้งครรภ์ และการเกิดทารกคลอดก่อนกำหนด การติดเชื้อเอชไอวีในหญิงตั้งครรภ์มีผลทำให้น้ำหนักทารกแรกเกิดลดลง ทารกคลอดก่อนกำหนดมีผลทำให้น้ำหนักทารกแรกเกิดลดลงเช่นกัน จะเห็นว่าทั้ง 2 ปัจจัยข้างต้นทำให้เกิดปัญหาน้ำหนักทารกแรกเกิดที่ลดลงเหมือนกัน เพราะฉะนั้นน้ำหนักทารกแรกเกิดจึงเป็นตัวชนของตัวแปรที่ศึกษา ในการอนุมานความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรและเหตุการณ์ดังกล่าว จึงไม่มีความจำเป็นที่จะต้องควบคุมอิทธิพลของน้ำหนักทารกแรกเกิด เนื่องจากเป็นตัวชนไม่ใช่ตัวกวน ในทางกลับกันการควบคุมอิทธิพลของน้ำหนักทารกแรกเกิดในบริบทนี้อาจทำให้ผลการศึกษาที่ได้เปลี่ยนไปถึงขั้นตรงกันข้ามกับที่ควรจะเป็นได้



รูปที่ 4 ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปร เหตุการณ์ และตัวชน

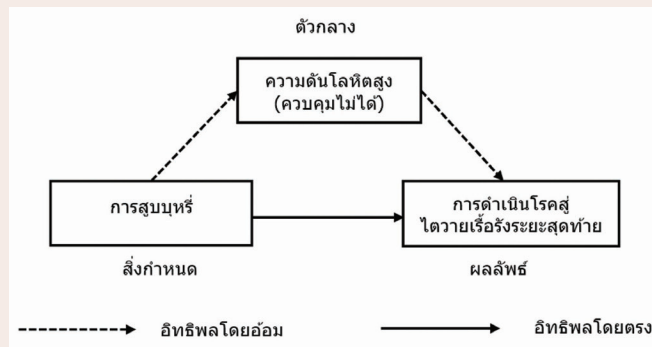
ตัวกลาง (mediator)

ตัวกลางคือตัวแปรที่อยู่ในเส้นทางความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรและเหตุการณ์ที่สนใจ ซึ่งโดยนัยหมายความว่าตัวกลางต้องเป็นผลลัพธ์จากการมีอยู่ของตัวแปรในเบื้องต้น โดยในความเป็นจริงแล้วเส้นทางความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรและเหตุการณ์สามารถมีตัวกลางได้หลายตัว และสามารถมีได้มากกว่าสองเส้นทาง ถ้าหากอนุมานความสัมพันธ์โดยมิได้คำนึงถึงการมีอยู่ของตัวกลางในเส้นทางความสัมพันธ์ ผลลัพธ์ความสัมพันธ์ที่ได้จากการวิเคราะห์จะเป็นผลลัพธ์อิทธิพลโดยรวม หรือ

total effect ซึ่งเป็นผลรวมจากอิทธิพลโดยตรง (direct effect) และอิทธิพลโดยอ้อม (indirect effect) ถ้าหากทำการวิเคราะห์ความสัมพันธ์โดยคำนึงถึงอิทธิพลของตัวกลาง จะสามารถระบุขนาดความสัมพันธ์ที่เป็นอิทธิพลของตัวกลางได้ การควบคุมอิทธิพลของตัวกลางจะทำให้เราสามารถหาความสัมพันธ์ที่เป็นอิทธิพลโดยตรงของตัวแปรและเหตุการณ์ที่ศึกษาได้ เมื่อเรารับอิทธิพลโดยรวมและอิทธิพลโดยตรง เราสามารถหาค่าของอิทธิพลโดยอ้อมได้ตามสมการ $\text{total effect} = \text{direct effect} + \text{indirect effect}$ ¹⁴

การหาความสัมพันธ์ระหว่างการสูบบุหรี่และการดำเนินโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (end stage renal disease) พบว่ามีการควบคุมความดันโลหิตสูงไม่ได้ (uncontrolled blood pressure) เป็นตัวกลางระหว่างความสัมพันธ์ดังกล่าว การสูบบุหรี่สามารถมีผลโดยตรงต่อการดำเนินโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายได้ หรือมีอิทธิพลโดยตรงในขณะเดียวกันการสูบบุหรี่เป็นปัจจัยหนึ่งที่สัมพันธ์กับการควบคุมความดันโลหิตสูงไม่ได้ และการที่ควบคุมความดันโลหิตไม่ได้จึงนำไปสู่การดำเนินโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายต่อไป หรือมีอิทธิพลโดยอ้อมของการสูบบุหรี่ผ่านทาง การควบคุมความดันโลหิตสูงไม่ได้ ในที่นี้การควบคุม

ความดันโลหิตสูงไม่ได้จึงถือว่าเป็นตัวกลาง โดยทั่วไปหากต้องการทราบเพียงผลอิทธิพลโดยรวมอาจไม่มีความจำเป็นต้องควบคุมเรื่องการควบคุมความดันโลหิต แต่หากต้องการทราบอิทธิพลโดยตรงหรืออิทธิพลโดยอ้อมจำเป็นที่จะต้องควบคุมอิทธิพลของการควบคุมความดันโลหิตสูงเสียก่อน การวิเคราะห์ความสัมพันธ์เชิงเหตุผลผ่านตัวกลางหรือ causal mediation analysis (CMA) กำลังมีบทบาทมากขึ้นในการวิจัยทางคลินิก เนื่องจากการสามารถทราบตัวกลางระหว่างความสัมพันธ์จากตัวแปรหนึ่งไปสู่การเกิดเหตุการณ์บางอย่างจะทำให้ทราบปัญหาที่แท้จริงและนำไปสู่การพัฒนาการรักษาที่ตรงจุด หรือตรงสาเหตุมากขึ้น¹⁵



รูปที่ 5 ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปร เหตุการณ์ และตัวกลาง

ตัวนำ (precursor)

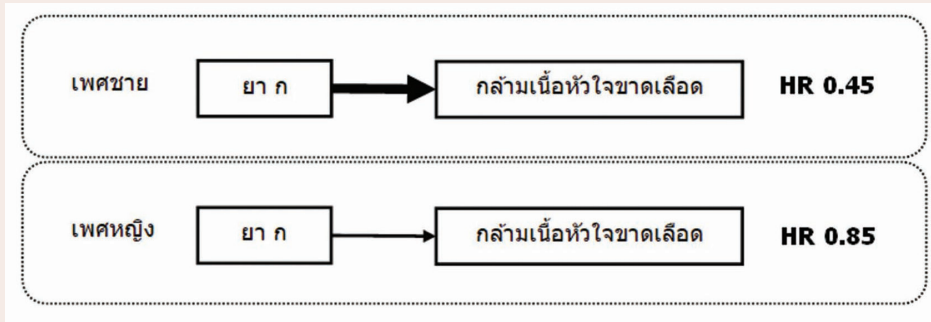
ตัวแปรซึ่งมีความสัมพันธ์ในเชิงเหตุผลกับตัวแปรที่สนใจ แต่ไม่ได้มีความสัมพันธ์โดยตรงกับเหตุการณ์ที่ศึกษา และไม่ได้อยู่ในเส้นทางความสัมพันธ์ที่จะศึกษา จึงไม่เข้าเกณฑ์การเป็นตัวกวน การมีอยู่ของตัวนำนำไปสู่การเกิดขึ้นหรือมีอยู่ของตัวแปรหรือสํักำหนด อาจกล่าวได้ว่าตัวแปรที่ศึกษาเป็นเหมือนตัวกลางของตัวนำ การหาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรและเหตุการณ์ที่สนใจไม่จำเป็นต้องควบคุมอิทธิพลของตัวนำ เนื่องจากการควบคุมอิทธิพลของตัวนำจะทำให้ขนาดความสัมพันธ์ที่แท้จริงลดลง (concealing of true effect)

การหาความสัมพันธ์ระหว่างการสูบบุหรี่และการดำเนินโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย เราพบว่าการควบคุมความดันโลหิตไม่ได้นำไปสู่การดำเนินโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายเช่นกัน โดยเป็นตัวกลางระหว่างการสูบบุหรี่และการดำเนินโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย ถ้าหากต้องการหาความสัมพันธ์ระหว่างการควบคุมความดันโลหิตไม่ได้ผลและการดำเนินโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย โดยให้การควบคุมความดันโลหิตเป็นตัวแปรที่สนใจ การสูบบุหรี่จะกลายเป็นตัวนำของการควบคุมความดันโลหิตไม่ได้ผล หากเรามองว่าการสูบบุหรี่ไม่ได้มีผลต่อการดำเนินโรคไตวายเรื้อรัง เราไม่จำเป็นต้องควบคุมอิทธิพลของการสูบบุหรี่ที่เป็นตัวนำเพราะจะทำให้ขนาดอิทธิพลที่วิเคราะห์ได้ลดน้อยลง แต่ถ้าหากมองว่าการสูบบุหรี่มีผลต่อการดำเนินโรคไตวายเรื้อรังได้ การสูบบุหรี่จะกลายเป็นตัวกวนของความสัมพันธ์ดังกล่าว ซึ่งต้องได้รับการควบคุมอิทธิพล

ตัวเปลี่ยนอิทธิพล และปฏิกริยาร่วม (effect modification and interaction)

ตัวเปลี่ยนอิทธิพลหมายถึงตัวแปรที่เป็นคุณลักษณะหรือคุณสมบัติที่กำหนดกลุ่มของประชากร เมื่อทำการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรและเหตุการณ์ที่สนใจในกลุ่มประชากรที่ตัวเปลี่ยนอิทธิพลมีค่าแตกต่างกันทำให้ค่าอิทธิพลที่ได้จากการวิเคราะห์เปลี่ยนแปลงแตกต่างกัน ในบริบททางคลินิกพบได้บ่อยในการวิจัยเชิงรักษา หวังว่าการรักษาที่ให้ต่อผู้ป่วยจะให้ผลได้ดีในผู้ป่วยทุกคน การที่การรักษาหรือปัจจัยที่ให้ไปมีผลเหมือนกันในทุกกลุ่มประชากรแสดงว่าผลการรักษาหรืออิทธิพลมีความเหมือนหรือเป็นเนื้อเดียวกัน หรือ homogenous ขณะที่หากการรักษามีผลที่แตกต่างกันในประชากรที่มีคุณลักษณะที่แตกต่างกัน กล่าวคืออิทธิพลมีความแตกต่างไม่เป็นเนื้อเดียวกัน หรือ heterogeneous ตัวเปลี่ยนอิทธิพลคือตัวแปรที่กำหนดกลุ่มประชากรดังกล่าวที่เมื่อค่าของตัวแปรดังกล่าวเปลี่ยนไปจะทำให้อิทธิพลของความสัมพันธ์แปรเปลี่ยน เช่น ทำให้การรักษาบางอย่างได้ผลดีในบางกลุ่มประชากร หรือ sub-domain หรือ subgroup of population¹⁶

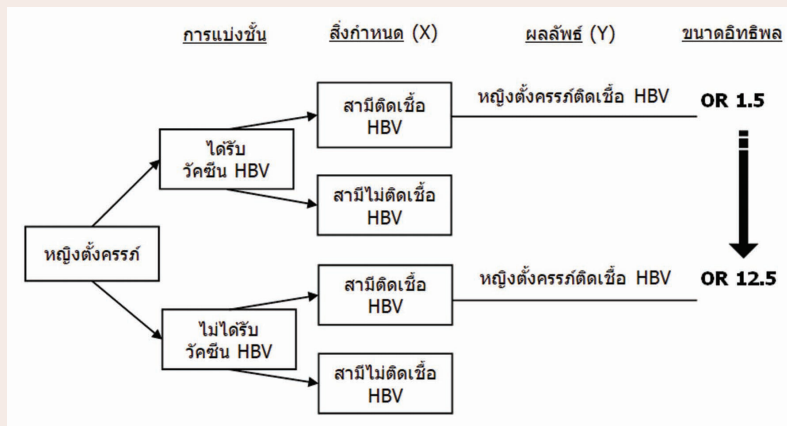
การศึกษาผลของยาชนิดหนึ่ง พบว่าการใช้ยาสามารถลดอุบัติการณ์ของการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันได้ในระดับหนึ่ง แต่เมื่อทำการศึกษาในบางกลุ่มของประชากร (subgroup analysis) พบว่ายานี้ให้ผลดีกว่าในเพศชายมากกว่าเพศหญิง ตัวแปรเพศจึงเป็นตัวเปลี่ยนอิทธิพล เนื่องจากอิทธิพลหรือความสัมพันธ์เปลี่ยนแปลงไปในประชากรกลุ่มย่อยที่แตกต่างกัน



รูปที่ 6 ขนาดของความสัมพันธ์ที่ต่างกันเมื่อมีตัวเปลี่ยนอิทธิพล
(ตัวเลขขนาดอิทธิพลสมมติ)

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีของสามีของหญิงตั้งครรภ์และการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีของหญิงตั้งครรภ์พบว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีของสามีเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีของหญิงตั้งครรภ์ แต่เมื่อนำมาแบ่งวิเคราะห์ตามการฉีดวัคซีนของหญิงตั้งครรภ์พบว่าหญิงที่ได้รับการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีน้อยแม้สามีจะติดเชื้อก็ตาม

ในขณะที่ถ้าหากหญิงตั้งครรภ์ไม่ได้รับการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีจะมีความเสี่ยงที่มากขึ้นต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอย่างมีนัยสำคัญ การฉีดหรือไม่ฉีดวัคซีนของหญิงตั้งครรภ์จัดเป็นตัวเปลี่ยนอิทธิพลของความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีของสามีและการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีของหญิงตั้งครรภ์¹⁷



รูปที่ 7 ขนาดของความสัมพันธ์ที่ต่างกันเมื่อมีตัวเปลี่ยนอิทธิพล
(ตัวเลขขนาดอิทธิพลสมมติ)

ตัวเปลี่ยนอิทธิพลและปฏิกริยาร่วมถูกนำมาใช้สลับไปมาเปรียบเสมือนเป็นคำที่มีความหมายเดียวกันมานาน หลายแหล่งอ้างอิงถึงขั้นจัดว่าเป็นเรื่องเดียวกัน แต่ในความเป็นจริงแล้วโดยหลักการไม่ได้มีความหมายที่ตรงกันเสียทีเดียว กล่าวคือเป้าประสงค์ในการประเมินนั้นแตกต่างกัน ตัวเปลี่ยนอิทธิพลเป็นการประเมินค่าอิทธิพลระหว่างความสัมพันธ์ที่เปลี่ยนไปในกลุ่มประชากรที่แตกต่างกัน ในขณะที่ปฏิกริยาร่วมจะเน้นการศึกษาอิทธิพลรายตัวและปฏิกริยาที่เกิดขึ้นร่วมกัน (joint effect) ระหว่างหลายปัจจัย ในรูปแบบการวางแผนวิเคราะห์อาจขึ้นอยู่กับการตั้งสมมติฐาน เช่นต้องการวัดประสิทธิภาพของยา dual antiplatelet ซึ่งเป็นการรวมกันของ aspirin และ clopidogrel ในการลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดหัวใจและสมอง ในมุมมองของตัวเปลี่ยนอิทธิพล อาจตั้งสมมติฐานว่า การใช้ยา aspirin จะให้ผลเปลี่ยนไปหรือไม่ ในกลุ่มประชากรที่ใช้และไม่ได้ใช้ยา clopidogrel ร่วมกัน ในทางกลับกันถ้ามองในมุมมองของปฏิกริยาร่วม การตั้งสมมติฐานจะสนใจอิทธิพลเดี่ยวของทั้ง aspirin, clopidogrel และ ปฏิกริยาร่วมกันของทั้ง aspirin และ clopidogrel ที่ให้ร่วมกัน ซึ่งการทดสอบผลในลักษณะนี้อาจต้องใช้รูปแบบวิจัยที่มีการทดสอบการรักษาหลายอย่างในเวลาเดียวกัน เช่น factorial design

ในขณะที่การตั้งสมมติฐานแบบตัวเปลี่ยนอิทธิพลไม่จำเป็นต้องใช้รูปแบบการศึกษาพิเศษ แต่สามารถใช้การทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) หรือการทำ stratification ก็เพียงพอ¹⁸

สรุป

บทบาทของตัวแปรมีความสำคัญอย่างมากในการที่ผู้ศึกษาจะอนุมานความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรที่ศึกษาและการเกิดเหตุการณ์ทางคลินิก เนื่องจากบทบาทของตัวแปรที่แตกต่างกัน ก่อปรกักับบริบททางคลินิกที่มีความสัมพันธ์ซับซ้อนทำให้มีแนวทางในการจัดการกับตัวแปรที่แสดงบทบาทที่หลากหลายแตกต่างกันออกไป อย่างไรก็ตามการระบุความสัมพันธ์และบทบาทของตัวแปรอาจแตกต่างกันตามบริบทความเชี่ยวชาญ และมุมมองของผู้ศึกษา นำไปสู่การวางรูปแบบการศึกษาและการวิเคราะห์ข้อมูลที่แตกต่างกันได้ การรวบรวมตัวแปรที่เกี่ยวข้องในการศึกษา แสดงความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปร และวางแผนการจัดการควบคุมอิทธิพลของตัวแปร ก่อนที่จะทำการวางแผน วิเคราะห์ และรายงานผลจึงมีความสำคัญอย่างมาก ในปัจจุบันได้มีการพัฒนาใช้แผนภาพแสดงความเหตเป็นผล (casual diagram) มาประยุกต์ใช้ในการแสดง

ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรที่ศึกษาและการเกิดเหตุการณ์ทางคลินิก เพื่อให้ผู้ศึกษาได้เห็นถึงภาพรวมของความสัมพันธ์ที่เกิดขึ้นทั้งหมด และสามารถพิจารณาความสัมพันธ์ที่ซับซ้อนร่วมกันได้โดยไม่ต้องพิจารณาตัวแปรรายตัว ซึ่งไม่สะท้อนสภาพความเป็นจริงของปัญหาทางคลินิก¹⁹

References

- Grobbbee DE, Hoes AW. Clinical epidemiology: principles, methods, and applications for clinical research. Jones & Bartlett Learning; 2009.
- Grobbbee DE. Commentary: Epidemiology in the Right Direction: The Importance of Descriptive Research. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 741–4.
- Jager KJ, Stel VS, Wanner C, Zoccali C, Dekker FW. The valuable contribution of observational studies to nephrology. *Kidney Int* 2007; 72: 671–5.
- Fives A, Russell DW, Kearns N, Lyons R, Eaton P. The Role of Random Allocation in Randomized Controlled Trials: Distinguishing Selection Bias from Baseline Imbalance; 2013.
- Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology. *Am J Public Health* 2005; 95: S144–S150.
- Moons KG, Royston P, Vergouwe Y, Grobbee DE, Altman DG. Prognosis and prognostic research: what, why, and how? *Bmj* 2009; 338: b375.
- Miettinen OS. Epidemiological Research: Terms and Concepts. Springer Netherlands.
- Flannelly LT, Flannelly KJ, Jankowski KRB. Independent, dependent, and other variables in healthcare and chaplaincy research. *J Health Care Chaplain* 2014; 20: 161–70.
- Schisterman EF, Cole SR, Platt RW. Overadjustment Bias and Unnecessary Adjustment in Epidemiologic Studies. *Epidemiol Camb Mass* 2009; 20: 488–95.
- Lee PH. Should we adjust for a confounder if empirical and theoretical criteria yield contradictory results? A simulation study. *Sci Rep* 2014; 4. doi:10.1038/srep06085.
- Greenland S, Morgenstern H. Confounding in health research. *Annu Rev Public Health* 2001; 22: 189–212.
- Pourhoseingholi MA, Baghestani AR, Vahedi M. How to control confounding effects by statistical analysis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2012; 5: 79–83.
- Elwert F, Winship C. Endogenous Selection Bias: The Problem of Conditioning on a Collider Variable. *Annu Rev Sociol* 2014; 40: 31–53.
- Suttrop MM, Siegerink B, Jager KJ, Zoccali C, Dekker FW. Graphical presentation of confounding in directed acyclic graphs. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 2015; 30: 1418–23.
- Richiardi L, Bellocchio R, Zugna D. Mediation analysis in epidemiology: methods, interpretation and bias. *Int J Epidemiol* 2013; 42: 1511–9.
- Kamangar F. Effect modification in epidemiology and medicine. *Arch Iran Med* 2012; 15: 575–582.
- ชูชาติ คูศิริรัตน์, มาริริน สุภาพรูป, ประดับ มาเทศน์, พรทิพย์ บุญเครือชู, จันจิรา อ้นภู. อิทธิพลของการติดเชื้อในคู่สมรสร่วมกับการได้รับวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี และการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ในสตรีที่มาฝากครรภ์ โรงพยาบาลอุดรดิตถ์. การนำเสนอผลงานวิจัย เพื่อพัฒนาคุณภาพการดูแลผู้ป่วยจากงานประจำสู่ผลงานวิจัยคุณภาพ ประจำปี 2561 โรงพยาบาลอุดรดิตถ์.
- Corraini P, Olsen M, Pedersen L, Dekkers OM, Vandenbroucke JP. Effect modification, interaction and mediation: an overview of theoretical insights for clinical investigators. *Clin Epidemiol* 2017; 9: 331–8.
- Greenland S, Pearl J, Robins JM. Causal diagrams for epidemiologic research. *Epidemiol Camb Mass* 1999; 10: 37–48.