2019/10/28 北大・医理工統計学③

効果の修飾と層別解析

北海道大学　医学統計学
横田　勲

今回の内容

- 効果修飾
- 層別解析
- 交絡との違い

到達目標

- 層別解析（特にMantel-Haenszel法）を知る
- 効果の修飾と交絡の違いを理解する

個人での因果効果

	$Y^{a=0}$	$Y^{a=1}$	Causal effect $Y^{a=1}-Y^{a=0}$
Doomed	1	1	$1-1=0$
Helped	1	0	$0-1=-1$
Hurt	0	1	$1-0=1$
Immune	0	0	$0-0=0$

- データとして観察はできない
  - 反事実アウトカムとの比較で定義可能
- Sharp causal null hypothesis
  - Doomed, Immuneな人しかいない

平均因果効果 Average Causal Effects

- $E[Y^{a=1}]-E[Y^{a=0}]$
  - 集団全員が曝露を受けた場合と
    集団全員が曝露を受けなかった場合の差
- Null hypothesis of no average causal effect
  - $E[Y^{a=1}]=E[Y^{a=0}]$
  - Sharp causal null hypothesisに加え、
    Helpedな人とHurtな人が同数いる場合も成立

因果効果の指標

- 因果リスク差
  - $\Pr[Y^{a=1}=1]-\Pr[Y^{a=0}=1]$
- 因果リスク比
  - $\dfrac{\Pr[Y^{a=1}=1]}{\Pr[Y^{a=0}=1]}$
- 因果オッズ比
  - $\dfrac{\Pr[Y^{a=1}=1]/\Pr[Y^{a=1}=0]}{\Pr[Y^{a=0}=1]/\Pr[Y^{a=0}=0]}$

効果修飾因子 effect modifier

- 効果修飾因子Vの水準によって
  AのYに関する平均因果効果ACEが異なる
  - 特に、Vの水準によってACEの方向が
    逆転する場合を"質的な効果修飾"
- 効果指標に応じて修飾の有無が決まる
  - eg.

発生リスク	男性	女性
曝露あり	0.9	0.2
曝露なし	0.8	0.1

  - リスク差で修飾なし、リスク比で修飾あり

効果修飾因子 effect modifier

- 曝露前に得られる変数
  - 曝露の影響を受ける変数は、中間変数かもしれない

層別化で効果修飾を識別

- Vの水準ごとにACEを求める
  - $\Pr[Y^{a=1}|V=1] - \Pr[Y^{a=0}|V=1]$
  - $\Pr[Y^{a=1}|V=0] - \Pr[Y^{a=0}|V=0]$
- Vの水準間でACEが異なっていたら効果修飾あり

効果の修飾がある場合

- 興味のある集団におけるVの分布に応じて集団全体でのACEが変化
  - 人種①ではリスク差0%（効果なし）
  - 人種②ではリスク差10%
  - 人種①：②＝1:1なら？

ランダム化研究でも効果修飾

- 同じ疾患でも一部の集団にのみ治療効果がみられる薬剤が登場
  - 効果修飾がある
- 治療が効く人の分布によって、集団全体（周辺）の効果の大きさが変化

併合可能性 collapsibility

- 集団全体の効果指標が層別の効果指標の重み付き平均であるか
  - リスク差、リスク比は collapsible
  - オッズ比は non-collapsible
- 例えば、層別オッズ比はすべて1でも、全体のオッズ比は1でない場合がある
  - 効果の修飾や交絡とは関係なく、効果指標の特徴

練習①　collapsibility

- 層の数は2つ
  - 以下の場合の全体の効果指標がどうなるか適当な数値例で確かめてみよう
    - 層別リスク差が0
    - 層別リスク比が1
    - 層別オッズ比が1

層ごとの効果指標を併合

- 効果の修飾がみられない場合、併合した効果指標はより精度がよい
  - 効果の大きさがすべての層で共通
- 代表的な推定量
  - Mantel-Haenszel 推定量
  - Woolf 推定量（重み付き最小二乗推定量）
  - 最尤推定量

Mantel N, Haenszel W. *JNCI* 1959.
Woolf B. *Ann Hum Genet* 1955.

2019/10/28

サブグループ解析・層別解析

- 人によって使い方はまちまち
- サブグループ解析
  - 層（サブグループ）ごとの効果指標を推定
  - 層間で効果の大きさを比べる
- 層別解析
  - 共通（併合）効果指標まで推定
  - 効果の大きさが層間で共通であることを前提にした文脈

2019/10/28

層別解析を考える状況（極限モデル）

- 層はたかだか数個で、各層の人数が大
  - large-strata limiting models
  - e.g. 性別・年齢階級で調整
- 各層の人数は決まっていて、層の数が大
  - sparse-data limiting models
  - e.g. ケースコントロール研究等でマッチング
    メタアナリシス

Breslow NE. *Biometrika* 1981.
Greenland S, Robins J. *Biometrics* 1985.
Robins J, Breslow NE, Greenland S. *Biometrics* 1986.
佐藤ら. 統計数理 1998.

2019/10/28

推定量の特徴

- Mantel-Haenszel推定量
- 条件付き最尤推定量
  - large-strata, sparse-dataどちらでも漸近的にバイアスがない（一致性）
  - Mantel-Haenszel法は常に分散最小ではない
    - リスク差・比、オッズ比、率比（率差以外）ではさほど効率は落ちない
- Woolf 推定量、無条件の最尤推定量
  - sparse-data では一致性がない

2019/10/28

MH リスク差

第h層

曝露	疾病発生 あり	疾病発生 なし	合計
あり	a_h	b_h	$a_h + b_h$
なし	c_h	d_h	$c_h + d_h$
合計			n_h

- $\dfrac{\sum_h (RD_h \cdot w_h)}{\sum_h w_h}$
  - $RD_h = \frac{a_h}{a_h+b_h} - \frac{c_h}{c_h+d_h}, w_h = \frac{(a_h+b_h)(c_h+d_h)}{n_h}$

2019/10/28

MH リスク比・オッズ比

第h層

曝露	疾病発生 あり	疾病発生 なし	合計
あり	a_h	b_h	$a_h + b_h$
なし	c_h	d_h	$c_h + d_h$
合計			n_h

- MHリスク比
  $\dfrac{\sum_h \frac{a_h(c_h+d_h)}{n_h}}{\sum_h \frac{c_h(a_h+b_h)}{n_h}}$
- MHオッズ比
  $\dfrac{\sum_h \frac{a_h d_h}{n_h}}{\sum_h \frac{b_h c_h}{n_h}}$

2019/10/28

MH 率差・率比

第h層	曝露	疾病発生数	観察人時間	発生率
	あり	a_h	TA_h	$IA_h = a_h/TA_h$
	なし	b_h	TB_h	$IB_h = b_h/TB_h$
	合計		T_h	

- MH率差
  $\frac{\sum_h w_h(IA_h - IB_h)}{\sum_h w_h}$
- MH率比
  $\frac{\sum_h w_h IA_h}{\sum_h w_h IB_h}$

$$w_h = \frac{TA_h TB_h}{T_h}$$

2019/10/28

共通効果の仮定

- 効果の大きさは層間で共通
  - データから検証できない仮定
  - 効果指標の種類にも依存
    - リスク差で共通？オッズ比で共通？

2019/10/28

回帰モデルかMH法か①

- ロジスティック回帰が日常的に利用
  - オッズ比の回帰モデル
- ロジスティック回帰における制約
  - 交絡要因の水準が異なっても、効果は等しい
  - 曝露や交絡の効果のオッズは掛け算で影響
    - 曝露効果のオッズは指数関数的に増加
    - <u>曝露以外の交絡要因のオッズも指数関数的に増加</u>

Greenland S. 1991.
佐藤ら. 統計数理 1998.

2019/10/28

回帰モデルかMH法か②

- 回帰モデル
  - 曝露同様に調整因子も説明変数に
  - 調整因子自体の効果の大きさを知りたい
- MH法（層別解析）
  - 層別因子自体の効果の大きさに興味がない
    - eg.　1対1マッチしたペアでのベースラインオッズ
  - 層別解析の利点を取り入れた回帰モデルも
    - eg.　条件付きロジスティックモデル
      Cox比例ハザードモデル

2019/10/28

効果修飾と交絡は別

- 効果修飾がある　≠　交絡がある
  - 効果修飾因子はリスク因子でないかも
  - 例：ローマとギリシャで手術の質が違う
    - 国籍は必ずしも効果を修飾しない

2019/10/28

練習②　代替/因果効果修飾因子

- 因果DAGを描いてみよう
  - A：心臓手術
  - Y：周術期死亡
  - L：医療の質
  - V：国籍

A　　Y

L

V

2019/10/28