2020/6/1　北大SPH・統計的因果推論と臨床疫学②

反事実アウトカムと効果の修飾

北海道大学　医学統計学
横田　勲

今回の内容

2

- 反事実アウトカム
  - 平均因果効果
  - 交絡の定義
  - 標準化と逆確率重み付け法
- 効果の修飾

Hさんがジムに！

4

- Hさんはなんと7kgもやせた！（事実）
  - さすがはプライベートジム！
- ジムは効果がある
  - 他の人にも同様・・？
- ジムはHさんには効果がある
  - ただの正月太りが戻っただけかも・・？

どちらも結論できない

コントロール control

5

- 比較する相手
  - 対照
- 何かの効果を調べる場合には、比較が基本

Hさん個人について

6

- ジムでやせるか？
- 20XX年1月1日

ジムに通う
Hさん

ジムに通わない
Hさん

20XX年5月1日
やせたかどうかを調べる

反事実アウトカム

7

- 事実が観察されたら、観察されないアウトカム
- 事実データ factual data
  - Hさんがジムに通って（$a_H = 1$）、4ヶ月後にやせた（$Y_H = 1$）
- 反事実データ counterfactual data
  - Hさんがジムに通わなかったら（$a_H = 0$）、4ヶ月後には？（$Y_H = ?$）

潜在アウトカム potential outcome

8

- $Y^{a=1}$
  - 曝露$a=1$を受けた場合のアウトカム
- $Y^{a=0}$
  - 曝露$a=0$を受けた場合のアウトカム
- アウトカムも2値(0,1)の場合

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

潜在アウトカムと観察アウトカム

9

- 受けた曝露に応じて、
  潜在アウトカムのいずれかが観察される

	A	$Y^{a=1}$	$Y^{a=0}$	Y
Doomed	1	1	1	1
Helped	1	1	0	1
Hurt	1	0	1	0
Immune	1	0	0	0
Doomed	0	1	1	1
Helped	0	1	0	0
Hurt	0	0	1	1
Immune	0	0	0	0

個人での因果効果

10

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

11

- $E[Y^{a=1}]-E[Y^{a=0}]$
  - 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

12

- 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
  - $\dfrac{\Pr[Y^{a=1}=1]/\Pr[Y^{a=1}=0]}{\Pr[Y^{a=0}=1]/\Pr[Y^{a=0}=0]}$

練習①　以下のACEは？

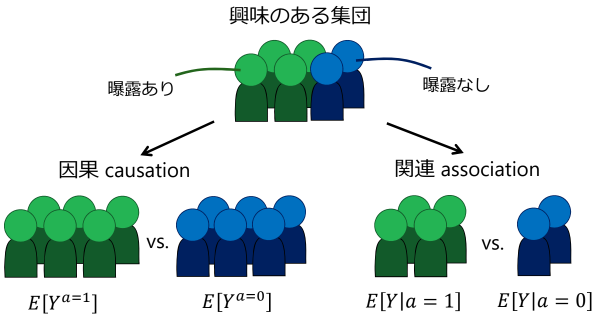
13

ID	$Y^{a=1}$	$Y^{a=0}$
1	0	1
2	1	0
3	0	0
4	0	0
5	0	0
6	1	0
7	0	0
8	0	1
9	1	1
10	1	0

ID	$Y^{a=1}$	$Y^{a=0}$
11	0	1
12	1	1
13	1	1
14	0	1
15	0	1
16	0	1
17	1	1
18	1	0
19	1	0
20	1	0

Association is not causation

14



Hernán MA, Robins JM (2020). Causal Inference. What If. Chapman & Hall/CRC. を基に作成

関連効果の指標

15

- 関連リスク差
  - $\Pr[Y=1|A=1] - \Pr[Y=1|A=0]$
- 関連リスク比
  - $\dfrac{\Pr[Y=1|A=1]}{\Pr[Y=1|A=0]}$
- 関連オッズ比
  - $\dfrac{\Pr[Y=1|A=1]/\Pr[Y=0|A=1]}{\Pr[Y=1|A=0]/\Pr[Y=0|A=0]}$

因果効果指標と関連効果指標

16

- 因果効果指標は定義、概念的なもの
  - 反事実アウトカムを用いて定義されるため
- 関連効果指標は観察データから求まる

- 関連効果指標をもって
  因果効果指標を求めるには？
  - どのような条件が成立すれば？
  - どのような解析を行えば？

交絡 confounding

17

- 実際の曝露群での結果と
  集団全体が曝露した場合が違う
  - $E[Y^{a=1}|A=1] \neq E[Y^{a=1}]$

and / or

- 実際の非曝露群での結果と
  集団全体が曝露しなかった場合が違う
  - $E[Y^{a=0}|A=0] \neq E[Y^{a=0}]$

ランダム化による交換可能性の成立

exchangeability

18

- 曝露群での結果と
  非曝露群が、仮に曝露を受けた場合の結果
  が一致（その逆も）
  - $\Pr[Y^{a=1}|A=1] = \Pr[Y^{a=1}|A=0]$
    $\Pr[Y^{a=0}|A=0] = \Pr[Y^{a=0}|A=1]$
  - $Y^a \perp\!\!\!\perp A$ for all a
- 片方の集団と全体集団での結果と一致
  - $\Pr[Y^{a=1}|A=1] = \Pr[Y^{a=1}|A=0] = \Pr[Y^{a=1}]$
    $\Pr[Y^{a=0}|A=0] = \Pr[Y^{a=0}|A=1] = \Pr[Y^{a=0}]$

交換可能性の意味

19

- 実際の曝露と反事実アウトカムが独立
  - 曝露とアウトカムの関連ナシではない！
- 交絡が生じる状況では交換可能性が不成立
  - 曝露群には実はdoomedな人だらけ
    非曝露群には実はimmuneな人だらけ

条件付き交換可能性

20

- 予後因子Lが同じ値を持つ集団（層内）では交換可能性が成立
  - $\Pr[Y^{a=1}|A=1,L=1]=\Pr[Y^{a=1}|A=0,L=1]$
    $\Pr[Y^{a=0}|A=0,L=1]=\Pr[Y^{a=0}|A=1,L=1]$
  - $\Pr[Y^{a=1}|A=1,L=0]=\Pr[Y^{a=1}|A=0,L=0]$
    $\Pr[Y^{a=0}|A=0,L=0]=\Pr[Y^{a=0}|A=1,L=0]$
  - $Y^a \perp\!\!\!\perp A|L$ for all a
- No unmeasured confounding
  - 残差交絡 residual confounding がない

標準化 standardization

21

- 層ごとの結果の重み付き平均

$$\Pr[Y^a=1]=\sum_l \Pr[Y^a=1|L=l]\Pr[L=l]$$

  - 層別解析 stratified analysisのひとつ

練習②　標準化リスク差／比は？

22

ID	L	A	Y
1	0	0	0
2	0	0	1
3	0	0	0
4	0	0	0
5	0	1	0
6	0	1	0
7	0	1	0
8	0	1	1
9	1	0	1
10	1	0	1

ID	L	A	Y
11	1	0	0
12	1	1	1
13	1	1	1
14	1	1	1
15	1	1	1
16	1	1	1
17	1	1	1
18	1	1	0
19	1	1	0
20	1	1	0

回帰モデルによる標準化

23

- 層別しきれないほどの予後因子 $L_1, L_2, \cdots$
- $E(Y|A, L_1, L_2, \cdots)$を回帰モデルで表現
  - 例えば、一般化線形モデルの利用
- 個人iごとに反事実リスクを予測
  - $A=1$だった場合：
    $\hat{R}_i^{a=1}=E(Y|A=1, L_1=l_{1i}, L_2=l_{2i}, \cdots)$
  - $A=0$だった場合：
    $\hat{R}_i^{a=0}=E(Y|A=0, L_1=l_{1i}, L_2=l_{2i}, \cdots)$
- $\hat{R}_i^{a=1}-\hat{R}_i^{a=0}$を全員で平均

回帰モデルによる効果推定

24

- 例：ロジスティック回帰モデル

$$\log(\text{オッズ})=\beta_0+\beta_1\times A+\beta_2\times L$$

オッズ	$L=0$	$L=1$
$A=1$	$\exp(\beta_0+\beta_1)$	$\exp(\beta_0+\beta_1+\beta_2)$
$A=0$	$\exp(\beta_0)$	$\exp(\beta_0+\beta_2)$

$L=0$でのオッズ比

$$\frac{\exp(\beta_0+\beta_1)}{\exp(\beta_0)}=\mathbf{exp(\beta_1)}$$

$L=1$でのオッズ比

$$\frac{\exp(\beta_0+\beta_1+\beta_2)}{\exp(\beta_0+\beta_2)}=\mathbf{exp(\beta_1)}$$

モデルによる標準化との違い

25

- 回帰係数；条件付き因果効果
  - 交絡変数の水準が同じ部分集団での効果
  - 部分集団間で効果が等しいと仮定
    - 交互作用項を含めない場合
- 標準化；周辺因果効果
  - 集団全体が$A=1$だった場合と
    集団全体が$A=0$だった場合の差
  - 交絡変数の分布について周辺をとった

練習②スライドデータの要約

26

- $L = 0$である8人の曝露状況
  - 曝露なし（$A = 0$）が4人、イベント率25%
  - 曝露あり（$A = 1$）が4人、イベント率25%
- $L = 1$である12人の曝露状況
  - 曝露なし（$A = 0$）が3人、イベント率67%
  - 曝露あり（$A = 1$）が9人、イベント率67%

$L = 1$である12人

27

- 12人全員が非曝露であったら、何名がイベントを起こすだろうか？
  - 実際の非曝露群では3人中2人
  - 交換可能性成立より、同じ割合でイベント発生
  - ゆえ、12人中8人がイベントを起こすだろう
- 12人全員が曝露であったら何名がイベントを起こすだろうか？
  - 実際の曝露群では9人中6人
  - 交換可能性より、12人中8人だろう

擬似集団 pseudo-population

28

- 因果リスクを知る上で必要な、全員が曝露／非曝露である場合の仮想集団
- $L = 1$では、実際に曝露を受けた人は9/12
  - 曝露を受けた割合の逆数をかけてみよう
  - $\frac{1}{\frac{9}{12}} = \frac{12}{9}$ 倍
- 曝露を受けなかった人は3/12
  - 逆数をかけよう；$\frac{1}{\frac{3}{12}} = 4$ 倍

逆確率重み付け法

29

- Inverse probability weighting method
  - IPW法
- 生成した擬似集団での関連効果の指標は
  - 擬似集団での因果効果の指標
  - 元の集団での因果効果の指標　に同じ
    - $Y^a \perp\!\!\!\perp A|L$ for all a　ゆえ

練習③　擬似集団を作ってみよう

30

ID	L	A	Y
1	0	0	0
2	0	0	1
3	0	0	0
4	0	0	0
5	0	1	0
6	0	1	0
7	0	1	0
8	0	1	1
9	1	0	1
10	1	0	1

ID	L	A	Y
11	1	0	0
12	1	1	1
13	1	1	1
14	1	1	1
15	1	1	1
16	1	1	1
17	1	1	1
18	1	1	0
19	1	1	0
20	1	1	0

擬似集団

31

	ID (人数)	曝露／非曝露確率	IP	擬似集団人数	擬似集団イベント数
L=0, A=0	1～4 (4人)				
L=0, A=1	5～8 (4人)				
L=1, A=0	9～11 (3人)				
L=1, A=1	12～20 (9人)				

練習④　新たな以下の40例

32

L	A	$Y^{a=1}$	$Y^{a=0}$	人数
0	0	1	1	3
0	0	1	0	3
0	0	0	0	9
0	1	1	1	1
0	1	1	0	1
0	1	0	0	3

L	A	$Y^{a=1}$	$Y^{a=0}$	人数
1	0	1	1	2
1	0	1	0	2
1	0	0	0	1
1	1	1	1	6
1	1	1	0	6
1	1	0	0	3

- 集団全体、Lごとに
  観察データを分割表で要約してみよう

練習④　分割表での要約

33

- $L = 0$

	$Y = 1$	$Y = 0$
$A = 1$		
$A = 0$		

$L = 1$

	$Y = 1$	$Y = 0$
$A = 1$		
$A = 0$		

- 集団全体

	$Y = 1$	$Y = 0$
$A = 1$		
$A = 0$		

練習④　議論しよう

34

- Lによる交絡が生じているか
- Lを無視した場合のACEは？
  - 効果の指標：リスク差、リスク比
- Lの水準ごとのACEは？
  - 効果の指標：リスク差、リスク比
  - この例では条件付き因果効果と同じ

効果修飾因子 effect modifier

35

- 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"
- 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
- 効果指標に応じて修飾の有無が決まる

効果修飾がある ≠ 交絡がある

36

- 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

ランダム化研究でも効果修飾

37

- 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

練習⑤　ランダム化試験

V	A	$Y^{a=1}$	$Y^{a=0}$	人数
0	0	1	1	3
0	0	1	0	1
0	0	0	0	2
0	1	1	1	3
0	1	1	0	1
0	1	0	0	2

V	A	$Y^{a=1}$	$Y^{a=0}$	人数
1	0	1	1	2
1	0	1	0	1
1	0	0	0	3
1	1	1	1	2
1	1	1	0	1
1	1	0	0	3

- リスク差、リスク比、オッズ比
  を効果の指標とした場合、効果修飾は？

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

まとめ

- 反事実アウトカムと因果効果
  - 交換可能性と交絡
  - 標準化（層別解析）
  - 回帰モデルによる調整
  - 逆確率重み付け法
- 効果の修飾と交絡
  - 似て非なるもの
  - 効果修飾は効果指標に依存

教科書など

- Hernán MA, Robins JM. Causal Inference. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC, forthcoming.
  - Hernanのwebより草稿を閲覧可能
- 黒木学. 構造的因果モデルの基礎. 共立出版. 2017.
- Rothman KJ. Greenland S. Lash TL. *Modern Epidemiology 3rd ed.* LWW. 2008.
- 田栗正隆. SASによる因果推論：CAUSALTRT プロシジャの紹介. 第36回SASユーザー総会. 2017/8/6.
  - Webより資料をDL可能