

2020/6/8 北大SPH・統計的因果推論と臨床疫学③

因果DAG



北海道大学 医学統計学
横田 勲

妥当性

2

- ▶ 内的妥当性 internal validity
 - ▶ 研究対象集団で調べたいものが調べられているか？
- ▶ 外的妥当性 external validity
 - ▶ 内的妥当性を満たす研究結果を、研究対象集団以上の集団に一般化できるか？
 - ▶ 一般化可能性 generalizability
 - ▶ 代表性 representativeness

内的妥当性

3

- ▶ 追跡の妥当性 Follow-Up Validity
 - ▶ 対象者の選択的な脱落はないか？
- ▶ 測定の妥当性 Measurement Validity
 - ▶ データの測定誤差(観察の不完全性)は大きくないか？
- ▶ 比較の妥当性 Comparison Validity
 - ▶ そもそも比較群はよく似ている集団か？
- ▶ 解析の妥当性 Specification Validity
 - ▶ 統計モデルの現実からの乖離は大きくないか？

妥当性をおびやかすバイアス

4

- ▶ 選択バイアス selection bias
- ▶ 情報バイアス information bias
- ▶ 交絡 confounding

因果推論に必要なもの

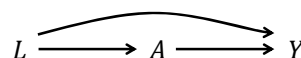
5

- ▶ 因果ネットワークに関する
専門家の意見 と 検証不能な仮定
- ▶ 因果ダイアグラム causal diagram
 - ▶ 因果関係を仮定、図示化
 - ▶ 生じうるバイアスを整理
 - ▶ 交絡バイアス、選択バイアス、情報バイアス
 - ▶ 因果効果の分離
 - ▶ 直接効果・間接効果

有向非循環グラフ

6

- ▶ Directed Acyclic Graphs; DAGs
- ▶ Directed 有向
 - ▶ ノード node 間の矢線 arrow で順序性をいう
 - ▶ L が A の原因
- ▶ Acyclic 非循環
 - ▶ 自分自身の原因となることがない



DAGで出てくる用語

7

- ▶ ノード、節点 node、点 vertex
 - ▶ 各変数をノードにおく
- ▶ 矢線 arrow、辺 edge
 - ▶ 一般に、辺は方向によらず使える言葉
- ▶ パス、経路、道 path
 - ▶ あるノードから異なるノードまでの行き方
- ▶ 親 parent
 - ▶ 祖先 ancestor : 親の親、その親・・・を含める
- ▶ 子 child
 - ▶ 子孫 descendant : 子の子、その子・・・を含める

因果DAG

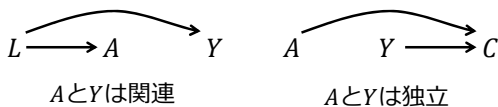
8

- ▶ 以下のようなDAG
 - ▶ ノード間を直接結ぶ矢線がない場合、直接(因果)効果がない
 - ▶ あるかもしれない、なら矢線を示しておく
 - ▶ ある変数達に共通する原因は、観察できないとしても、同じグラフ上に示す
 - ▶ いかなる変数もその子孫に対し原因となる
- ▶ 因果DAGは背景にある反事実モデルを表現

周辺独立 marginally independent

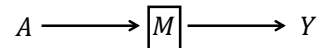
9

- ▶ 因果DAGにおける2変数間の特徴
- ▶ 以下のいずれかを満たせば“(周辺)関連”
 - ▶ 一方がもう一方の原因
 - ▶ 共通の原因(親)をもつ
- ▶ 関連しない場合、(周辺)独立



条件付き独立 conditional independence

10



- ▶ AとYに周辺関連がある
 - ▶ Mは中間変数、媒介変数 mediator
- ▶ Mの水準を限定したら？
 - ▶ 条件付ける conditional on
 - ▶ □で囲う
- ▶ Mで条件付けることで、関連のあったパスA → M → Yをブロック
 - ▶ 条件付き独立にした

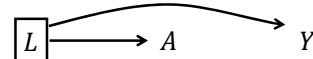
“条件付け”

11

- ▶ 状況を限定した上での推測
- ▶ $E(Y|A = a)$
 - ▶ Aの水準がaである場合のYの期待値
- ▶ 限定、マッチング、層別解析・標準化、回帰モデル等が条件付けのツール

共通原因をブロック

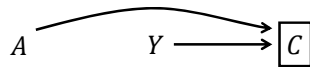
12



- ▶ AとYに周辺関連がある
 - ▶ Lが共通原因
- ▶ Lを条件付け
- ▶ 関連のあったパスA ← L → Yをブロック
 - ▶ 条件付き独立にした

合流点 collider をブロック

13



- ▶ AとYは周辺独立
 - ▶ $A \rightarrow C \leftarrow Y$ というパスは関連を生まない
 - ▶ Cが合流点 collider
- ▶ Cを条件付け
- ▶ $A \rightarrow C \leftarrow Y$ というブロックされていたパスをオープンに
 - ▶ 関連が生じる

合流点の子孫をブロック

14



- ▶ 合流点のみならず、その子孫についてもAとYは原因となっていた
- ▶ C_2 で条件つけても、 $A \rightarrow C_1 \leftarrow Y$ をオープンに
 - ▶ 直接の合流点 C_1 で条件付けることと同様

blockedかopenか

15

- ▶ パスがblockedな状況は以下のいずれか
 - ▶ 非合流点で条件付け
 - ▶ 中間変数や共通原因で条件付け
 - ▶ 合流点とその子孫は条件付けない
- ▶ blockedでないパスがopen path

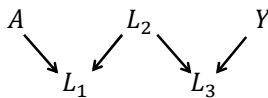
有向分離 d-separation

16

- ▶ 次の条件のいずれかを満たすとき、 $\{A, Y\}$ と排反な変数集合 S が $A - Y$ 間を有向分離する
 - ▶ $A - Y$ 間のすべてのパスにおける合流点で、その合流点と子孫が S に含まれないものがある
 - ▶ $A - Y$ 間のすべてのパスに非合流点で、 S に含まれるものがある
- ▶ S で条件付ければ、 $A - Y$ 間をつなぐパスをすべてblocked
 - ▶ open pathが含まれる場合をd-connected

練習① 有向分離するSは？

17



- | | |
|---------------------|------------------------|
| 1) $\{\phi\}$ (空集合) | 5) $\{L_2\}$ |
| 2) $\{L_1\}$ | 6) $\{L_2, L_3\}$ |
| 3) $\{L_1, L_2\}$ | 7) $\{L_3\}$ |
| 4) $\{L_1, L_3\}$ | 8) $\{L_1, L_2, L_3\}$ |

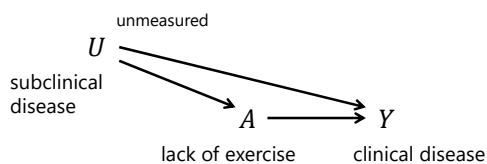
バックドア基準 back-door criterion

18

- ▶ AはYの非子孫
- ▶ 次の2条件を満たす頂点集合 S は $A - Y$ についてバックドア基準を満たす
 - ▶ Aから S の任意の要素へ有向道がない
 - ▶ Aから出る矢線をすべて除いたグラフにおいて、 S がAとYを有向分離する
- ▶ S, A, Y が観察されていれば、AからYへの因果効果は識別可能

交絡の例①

19



- ▶ 逆因果 reverse causation
- ▶ $A \leftarrow U \rightarrow Y$ のバックドアパスが存在
 - ▶ U をもし観察できれば、条件付けることでバックドアパスをブロック

交絡因子の経験的同定基準

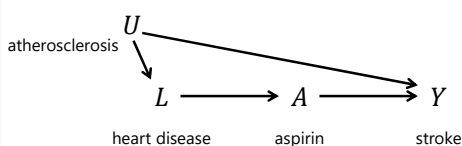
20

- ▶ 結果に影響を与える
- ▶ 曝露の有無によって分布が異なる
- ▶ 曝露から影響を受けない



交絡の例②

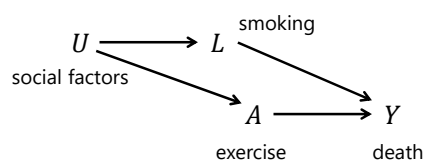
21



- ▶ 適応による交絡 confounding by indication
- ▶ U か L を条件付ければ $A \leftarrow L \leftarrow U \rightarrow Y$ をブロック
 - ▶ L は U を介して Y に影響するため、経験的同定基準でも交絡因子として定義される

交絡の例③

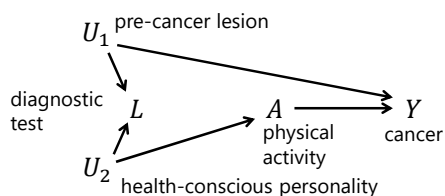
22



- ▶ U か L を条件付ければ $A \leftarrow U \rightarrow L \rightarrow Y$ をブロック
 - ▶ L は U を介して A に影響するため、経験的同定基準でも交絡因子として定義される

交絡の例④

23



- ▶ $A \leftarrow U_2 \rightarrow L \leftarrow U_1 \rightarrow Y$ は既にブロック
 - ▶ L が合流点ゆえ
 - ▶ しかし L は経験的同定基準では交絡因子
- ▶ L で条件付けるとバックドアパスが開く

交絡が生じるかをDAGで

24

- ▶ 経験的同定基準の修正も考えられている
 - ▶ Greenland S, Pearl J, Robins JM. Epidemiology. 1999.
- ▶ バックドア基準で条件付けすべきか考えるほうがわかりやすい

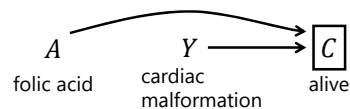
選択バイアス

25

- ▶ 研究に参加した人と参加しなかった人では曝露-疾病間の関係がことなる
 - ▶ 源泉集団と対象集団がことなる
 - ▶ 古典的定義
- ▶ Colliderもしくはその子孫を条件付けることによって生じるバイアス
 - ▶ 因果DAGを用いた定義

選択バイアスの例①

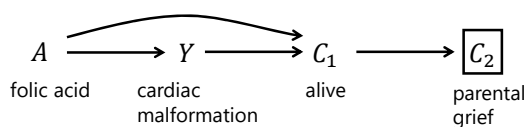
26



- ▶ 周産期の疫学研究でよくある例
 - ▶ 流産、死産例を無視することで生じる

選択バイアスの例②

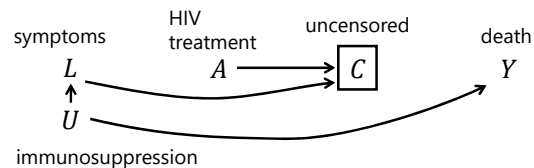
27



- ▶ 合流点の子孫で条件つけても同様

選択バイアスの例③

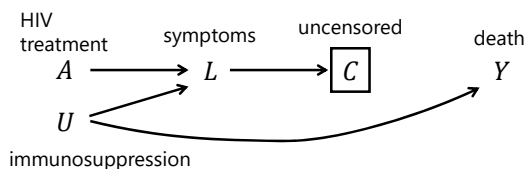
28



- ▶ Cを条件付けると $A \rightarrow C \leftarrow L \leftarrow U \rightarrow Y$ のパスが開く

選択バイアスの例④

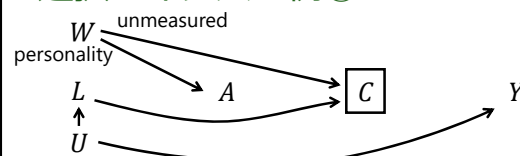
29



- ▶ 治療によって症状が変化し、観察継続されやすさが変化
 - ▶ 合流点の子孫で条件つけても同様

選択バイアスの例⑤

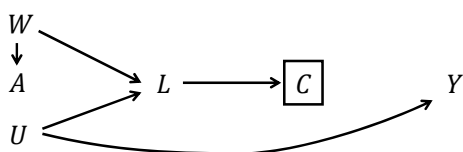
30



- ▶ ③のDAGにWを追加

選択バイアスの例⑥

31

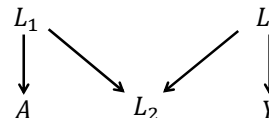


- ▶ ④のDAGにWを追加
- ▶ ⑤、⑥はMバイアスの一例

練習② Mバイアス

32

- ▶ 有向分離する変数集合は？



- | | |
|---------------------|------------------------|
| 1) $\{\phi\}$ (空集合) | 5) $\{L_2\}$ |
| 2) $\{L_1\}$ | 6) $\{L_2, L_3\}$ |
| 3) $\{L_1, L_2\}$ | 7) $\{L_3\}$ |
| 4) $\{L_1, L_3\}$ | 8) $\{L_1, L_2, L_3\}$ |

選択バイアスの種類

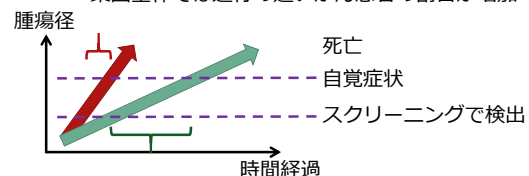
33

- ▶ Differential loss to follow-up
 - ▶ Missing data, Nonresponse bias
- ▶ Self-selection bias, Volunteer bias
 - ▶ Healthy worker bias
- ▶ Incidence-prevalence bias, Neyman bias
- ▶ Length time bias
- ▶ ...etc

Length-time bias

34

- ▶ 疾病の経過速度の違いによるバイアス
 - ▶ スクリーニングで見えられた患者は予後がよい
 - ▶ 進行の遅く、予後の良い集団ほどスクリーニングにて発見されやすいから
 - ▶ 進行の早いがん患者は罹病期間が短いため、集団全体では進行の遅いがん患者の割合が増加



練習③ DAGを描いてみよう

35

- ▶ がんのスクリーニングを行った際に生じるlength-time biasを表現する因果DAGを描け

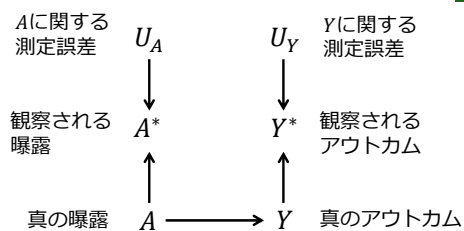
選択バイアスの対処

36

- ▶ デザインでの制御
- ▶ Biased samplingへの対処法を利用
 - ▶ IPW解析
 - ▶ 選択される確率の逆数で重みつけ
 - ▶ 標準化

情報バイアス

37



▶ $\frac{\Pr[Y=1|A=1]}{\Pr[Y=1|A=0]} = \frac{\Pr[Y^{a=1}=1]}{\Pr[Y^{a=0}=1]} \neq \frac{\Pr[Y^*=1|A^*=1]}{\Pr[Y^*=1|A^*=0]}$

測定誤差の特徴

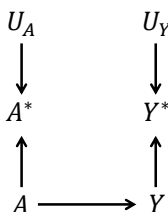
38

- ▶ 独立性 independence
- ▶ 非差異性 nondifferentiality

情報バイアスの例①

39

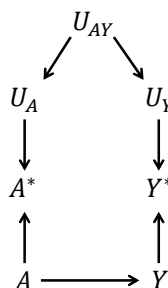
- ▶ independent
- ▶ nondifferential



情報バイアスの例②

40

- ▶ dependent
- ▶ nondifferential

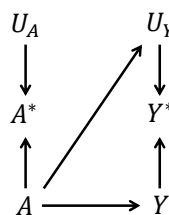
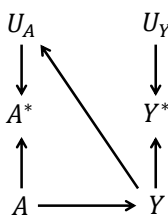


情報バイアスの例③④

41

③ recall bias

④ 非盲検の場合



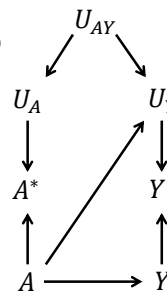
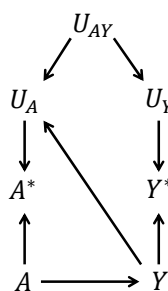
- ▶ independent differential

情報バイアスの例⑤⑥

42

⑤

⑥



- ▶ dependent differential

independent, nondifferential

43

- ▶ 曝露が2値である場合、
A – Yの関連に比べ、
A* – Y*の関連は帰無に向かうバイアス
- ▶ 補正方法も検討されてきた
 - ▶ dependentやdifferentialな場合は難しい
 - ▶ むしろ、デザインでの制御がよいだろう

Intention To Treat (ITT) の原則

44

- ▶ 治療方針による効果は、
実際に受けた治療ではなく、
被験者を治療しようとした意図(ITT)に
基づくことにより最もよく評価できる
- ▶ ICH-E9 ガイドライン
臨床試験のための統計的原則

ITTの原則の解釈①

45

- ▶ 理想的環境における作用を
評価するのではなく、
治療遵守の程度なども含めた
実践的な技術の評価する
- ▶ pragmatic な臨床試験
 - ▶ 対義語：explanatory な臨床試験

ITTの原則の解釈②

46

- ▶ 実際に受けた治療でなく、
割付られた治療に基づく治療群の分類
 - ▶ 偏りのない独立な測定誤差なら？
 - ▶ そうでない測定誤差なら？
- ▶ 一般的に、保守的な方向のバイアス
 - ▶ 「治療効果がない」方向、conservative
 - ▶ 治療効果を過大にいうことはないので、
効かない治療が世に出ないという点でマン

ITT解析の例

47

- ▶ 100名ずつ試験群と対照群に割付
 - ▶ 本来は試験治療で30%の患者が死亡
 - ▶ 対照治療で60%の患者が死亡

割付群	死亡	治癒	合計
試験群	30	70	100
対照群	60	40	100

- ▶ リスク差：30%-60%=-30%

ITT解析① nondifferentialな場合

48

- ▶ 各群20名ずつ反対の治療を受けた
- ▶ 割付通りの治療を受けた人々

割付群	死亡	治癒	合計
試験群	24	56	80
対照群	48	32	80

- ▶ 反対の治療を受けた人々

割付群	治癒	死亡	合計
試験群	12	8	20
対照群	6	14	20

ITT解析① nondifferentialな場合

49

- ▶ 得られる研究結果は以下の通り

割付群	死亡	治癒	合計
試験群	36	64	100
対照群	54	46	100

- ▶ リスク差 : $36\% - 54\% = -18\%$

練習④ ITT解析

50

- ▶ ITT解析が以下の状況において、保守的なバイアスを招くことを証明せよ
 - ▶ 2値アウトカム、2群比較
 - ▶ Nondifferentialな場合
 - ▶ 割付群の両群で同じ割合だけ反対の治療を行った (この割合を m とおいてみよう)
- ▶ ヒント
 - ▶ 各群の死亡割合を p_1, p_2 とおいてみよう

ITT解析の例② 偏りがある場合

51

- ▶ 高リスクと低リスク患者が混ざっていた
 - ▶ リスク因子 (交絡因子の候補)
 - ▶ ランダム化によって両群の分布は同じ

高リスク	死亡	治癒	合計
試験群	20	30	50
対照群	35	15	50

低リスク	死亡	治癒	合計
試験群	10	40	50
対照群	25	25	50

割付群	死亡	治癒	合計
試験群	30	70	100
対照群	60	40	100

ITT解析の例② 偏りがある場合

52

- ▶ 試験群のうち高リスク患者が全員対照治療を受けてしまった
 - ▶ 高リスク患者は試験治療に耐えられなかった

高リスク	死亡	治癒	合計
試験群	35	15	50
対照群	35	15	50

低リスク	死亡	治癒	合計
試験群	10	40	50
対照群	25	25	50

割付群	死亡	治癒	合計
試験群	45	55	100
対照群	60	40	100

リスク差 : $45\% - 60\% = -15\%$

なぜ効果がなくなる方向なのか

53

- ▶ 多くの状況では、測定誤差に偏りがある場合でも効果がない方向に
 - ▶ 反対治療を受けた場合の結果になるならば、その集団での治療効果はゼロ (リスク差ならば0、リスク比ならば1)
- ▶ 多くの状況では、P値は1に近づく
 - ▶ 有意差がつかなくなる、保守的な結果
 - ▶ 規制当局からすれば、のぞましい方向のバイアス

因果DAGを使う利点

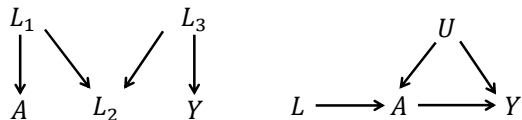
54

- ▶ 因果効果を識別可能とするには
 - ▶ どのような交絡を制御したか
 - ▶ Colliderを条件付けることで、むしろバイアスを生んでいないか
- ▶ 因果仮説の何を検討しているのか
- ▶ 疫学 (観察研究) データを測定、解析する計画を立てる上で便利なツール

曝露以前に観察された変数なら調整

55

- ▶ Rosenbaum. Observational Study. 2002.
- ▶ 因果DAGにより、不十分な調整とわかる
 - ▶ Eg. Mバイアス、操作変数

 L_1, L_3 が観察できない場合操作変数 L

黒木学. 構造的因果モデルの基礎. 2017. 共立出版より一部改変

未測定の変数 U を含めた構造

56

- ▶ U と観察変数との関係を特定しづらい
 - ▶ 因果DAGを何通りか作り、それぞれの場合の適切な解析と結果の解釈を考えよう

まとめ

57

- ▶ 選択バイアス、情報バイアス、交絡
 - ▶ 因果DAGを用いた整理
- ▶ 因果効果を識別可能とするために必要な有向分離、バックドア基準

教科書

58

- ▶ 甘利俊一ら. 多変量解析の展開. 2002. 岩波書店.
 - ▶ 佐藤俊哉・松山裕 著
第Ⅲ部 疫学・臨床研究における因果推論
- ▶ 黒木学. 構造的因果モデルの基礎. 2017. 共立出版
- ▶ Hernán MA, Robins JM (2020). Causal Inference. Chapman & Hall/CRC, forthcoming.