

【日本製薬工業協会シンポジウム】 ICH-E9(R1) の理解に役立つ因果推論シンポジウム

セクション 2: 因果推論 基本的事項 -治療効果・交絡因子とDAG-



2021年3月19日

医薬品評価委員会 データサイエンス部会 KT1

因果推論サブチーム

○旭化成ファーマ株式会社 高本幹大

小野薬品工業株式会社 小谷基

※特にこのセクションでは数学的に厳密な議論を
意識していないことも多いことにご留意ください。

- 治療効果と交絡の定義
 - 潜在反応による治療効果の定義
 - 潜在反応を用いた交絡の定義
 - 条件付き交換可能性などの識別条件を仮定した因果効果へのアプローチ

- 交絡因子とDAG
 - Directed Acyclic Graph(DAG)を利用する方法(裏口テスト)
 - 不適切な交絡因子の選択が生じさせる問題

- 交絡調整の方法の基礎 (オーバービュー)
 - 回帰モデル, 傾向スコア

治療効果と交絡の定義 ～基本的な考え方～

Motivating Example

臨床研究の仮説(仮想)

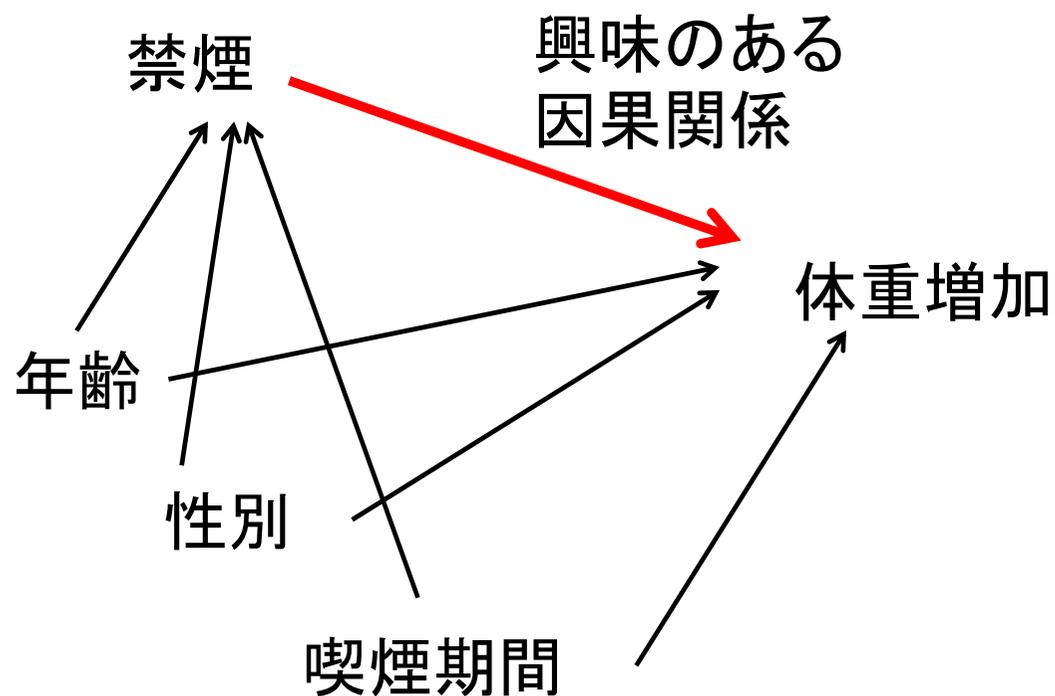
- 「禁煙」が「体重増加」に与える影響は？
 - NHEFS Dataを使用することを想定
 - ランダム化を伴わない臨床研究という場を想定

- NHEFSで収集されたデータの一部
 - 禁煙(A), 体重増加(Y), 年齢(Z_1), 性別(Z_2), 喫煙期間(Z_3)

NHEFS: National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study

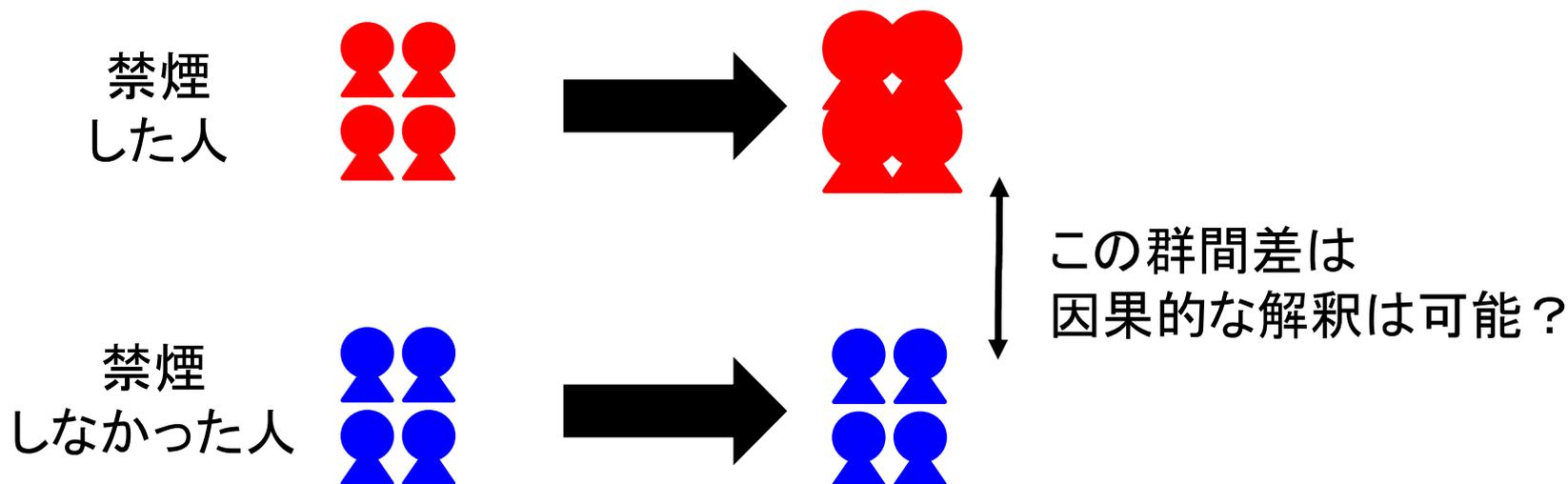
Motivating Example 臨床研究の仮説(仮想)

- 因果推論を用いて、「因果的な解釈が可能」な治療効果を推定すること



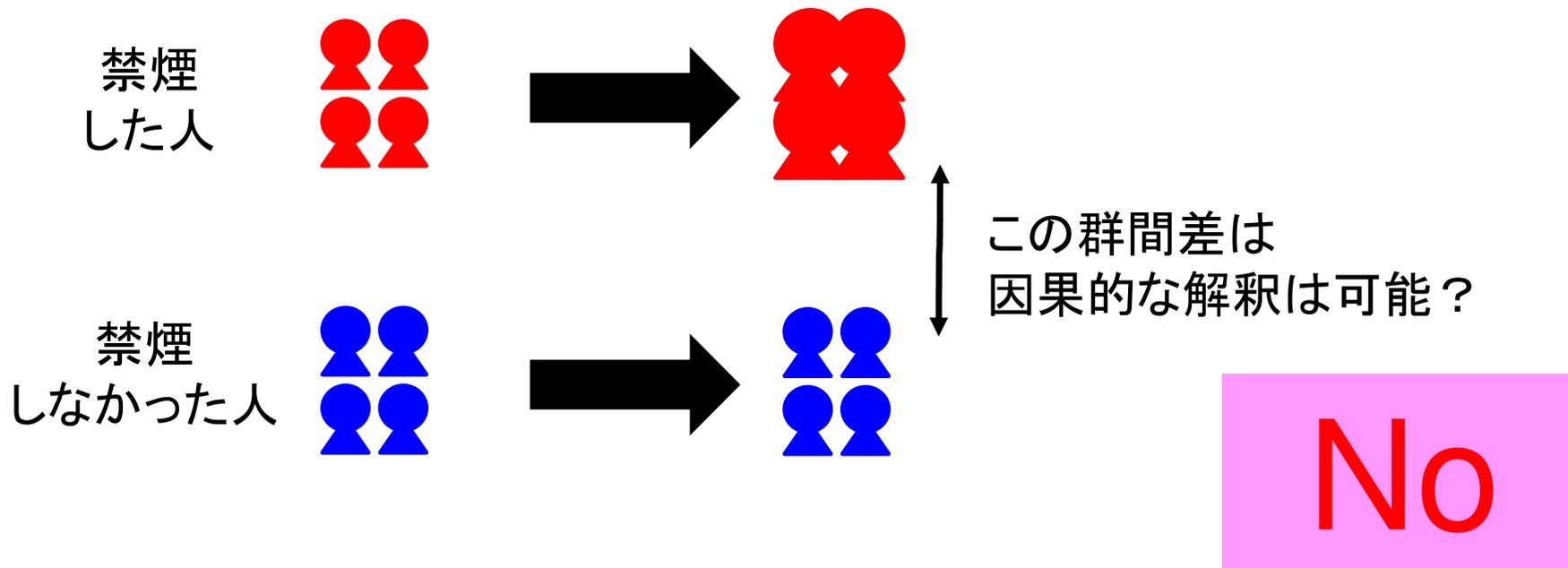
因果的な解釈が可能な効果とは？

事例：禁煙と体重増加



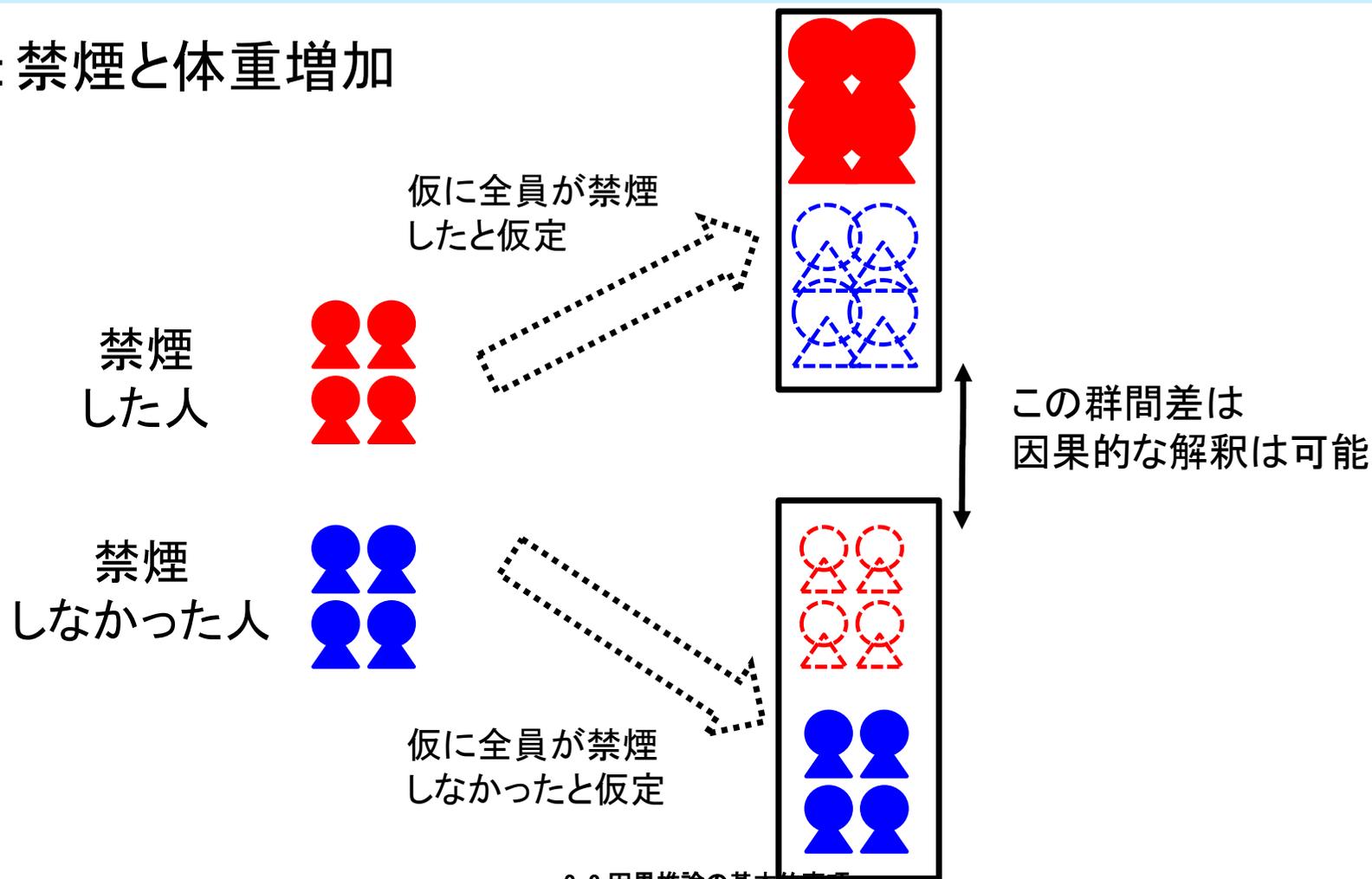
因果的な解釈が可能な効果とは？

事例：禁煙と体重増加



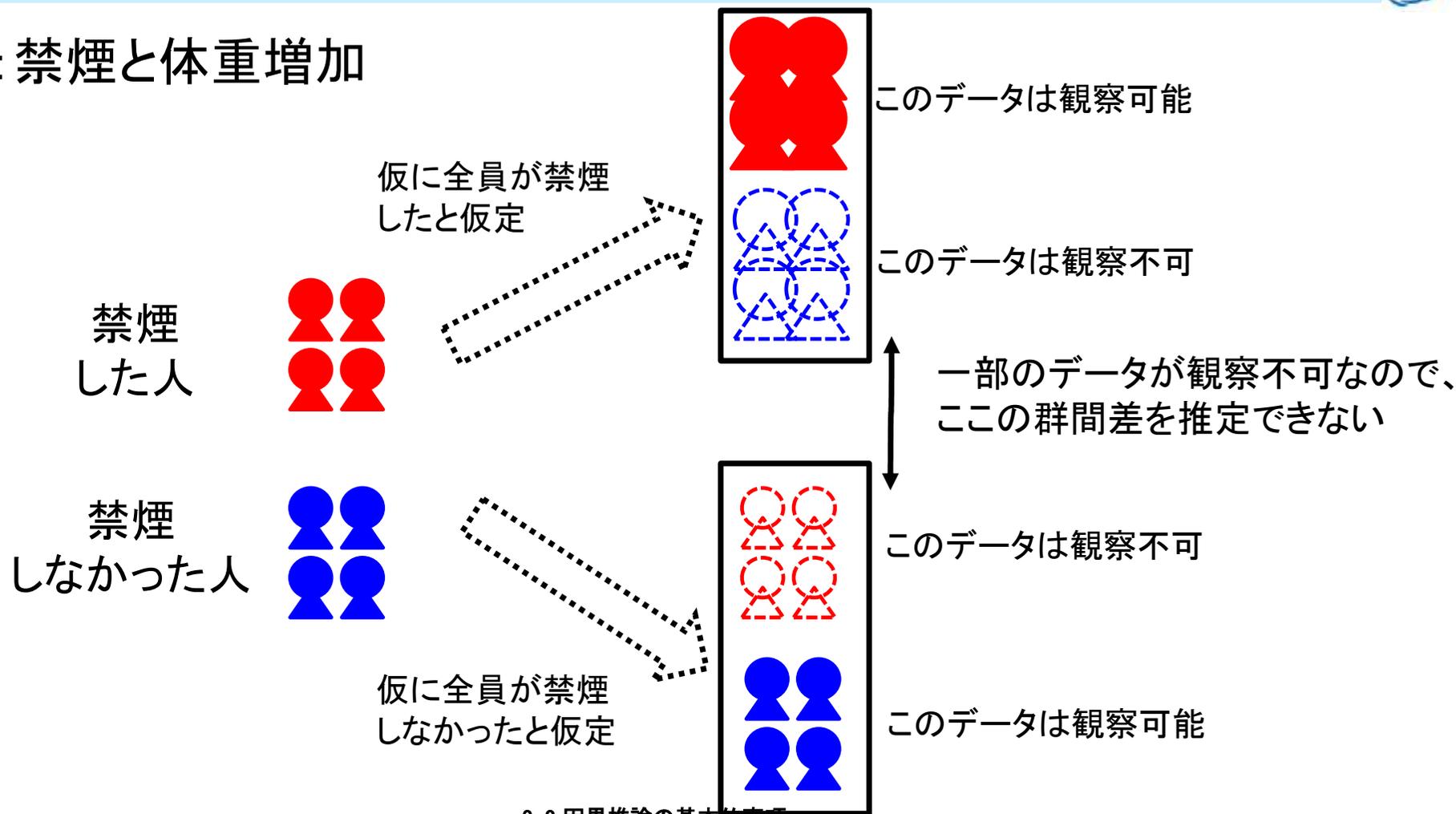
因果的な解釈が可能な効果

事例：禁煙と体重増加



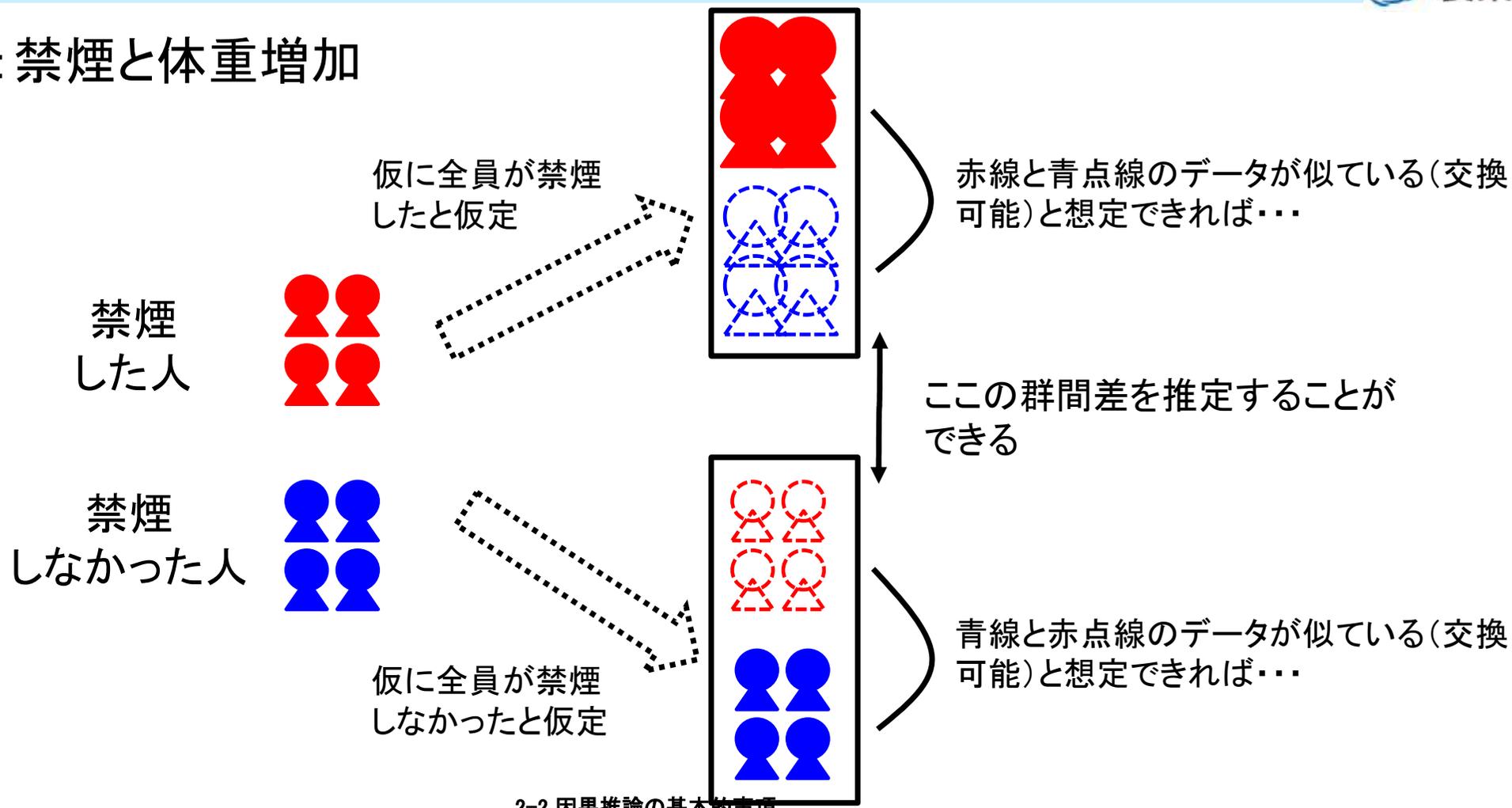
因果的な解釈が可能な効果

事例：禁煙と体重増加



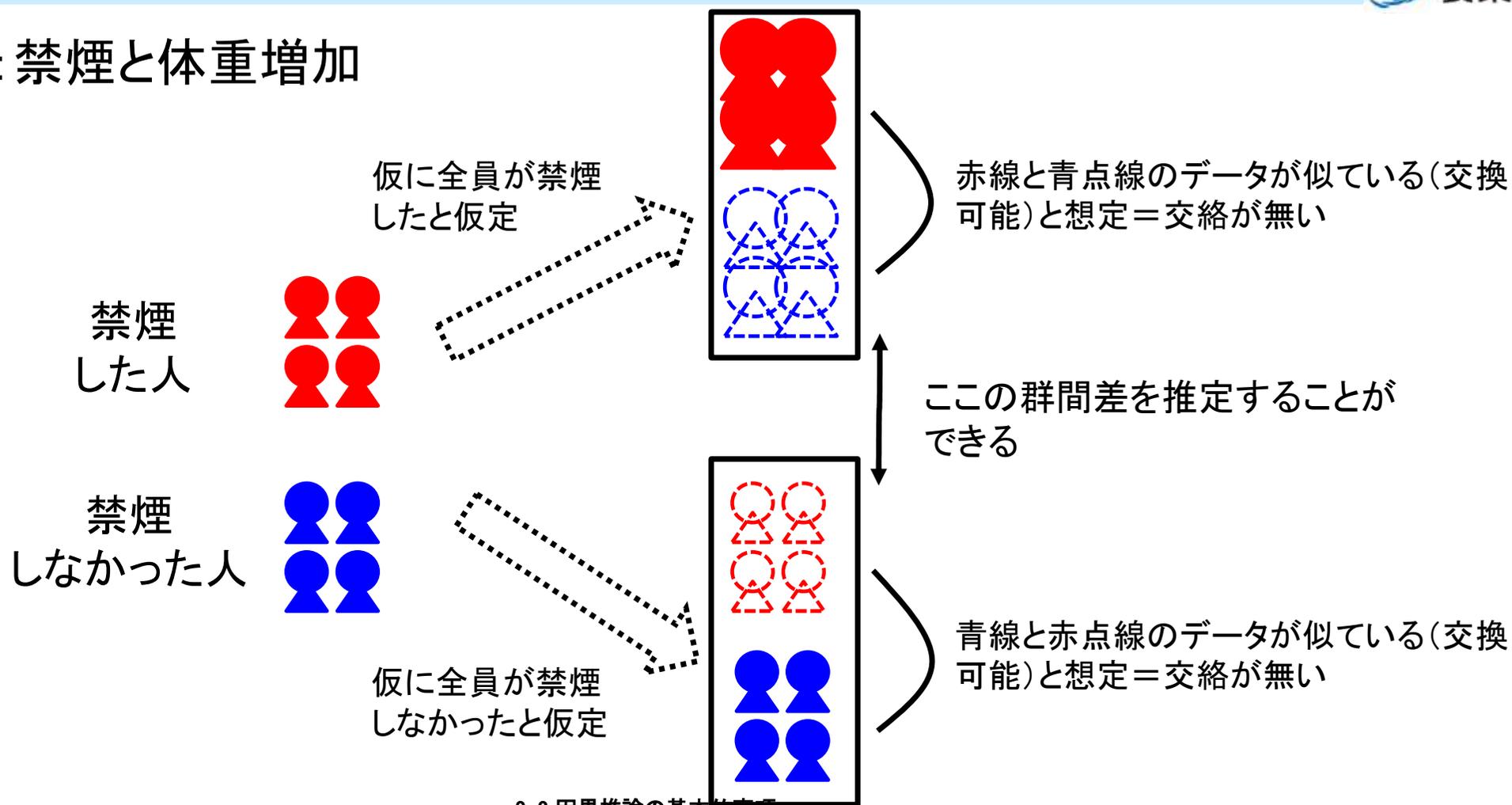
因果的な解釈が可能な効果

事例：禁煙と体重増加



因果的な解釈が可能な効果

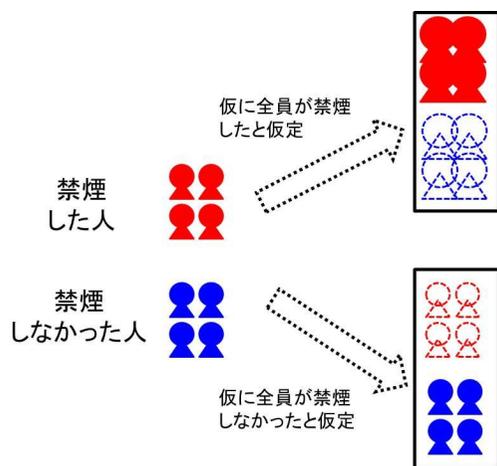
事例：禁煙と体重増加



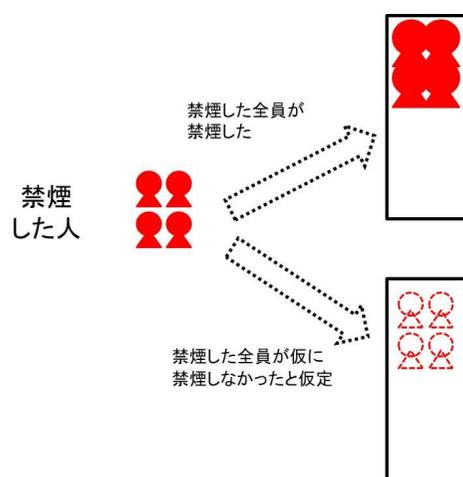
平均因果効果は何種類もある

興味のある対象集団が変わると、平均因果効果も変わる

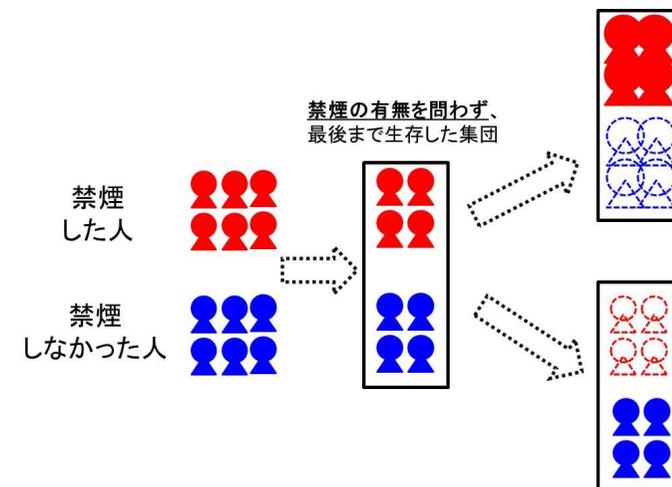
集団全体における平均因果効果



禁煙集団における平均因果効果



局所における平均因果効果 (SACE*/Principal Strata)



どの種類の平均因果効果に興味があるかを明示することは、試験でターゲットとしているEstimand (ICH E9(R1))の特定にもつながってくる

*Survivor Average Causal Effect

治療効果と交絡の定義 ～潜在反応の導入～

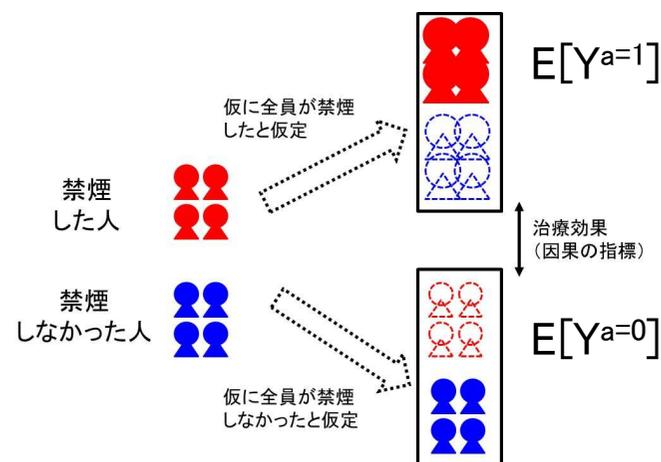
- Rubin が観察研究に応用
- $Y_i^{a=1}$: もし被験者 i が治療を受けたなら観測されるであろう潜在反応
- $Y_i^{a=0}$: もし被験者 i が治療を受けなかったなら観測されるであろう潜在反応
- 実際に被験者 i が治療を受けていれば
 - $Y_i^{a=1} = Y_i$ (観測反応), $Y_i^{a=0}$ は反事実 (未観測)
- 個人レベルの因果効果は検証できない (因果推論の根源問題)

個人における潜在反応の
差や比など

治療効果の指標と関連の指標

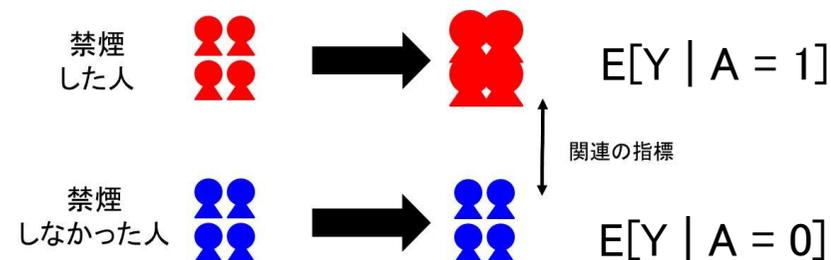
➤ 治療効果の指標: 対象母集団がもつ二変量潜在反応($Y^{a=1}$, $Y^{a=0}$)のコントラスト

- 例) 因果リスク差: $E[Y^{a=1}] - E[Y^{a=0}]$
- すべての被験者の期待値の差

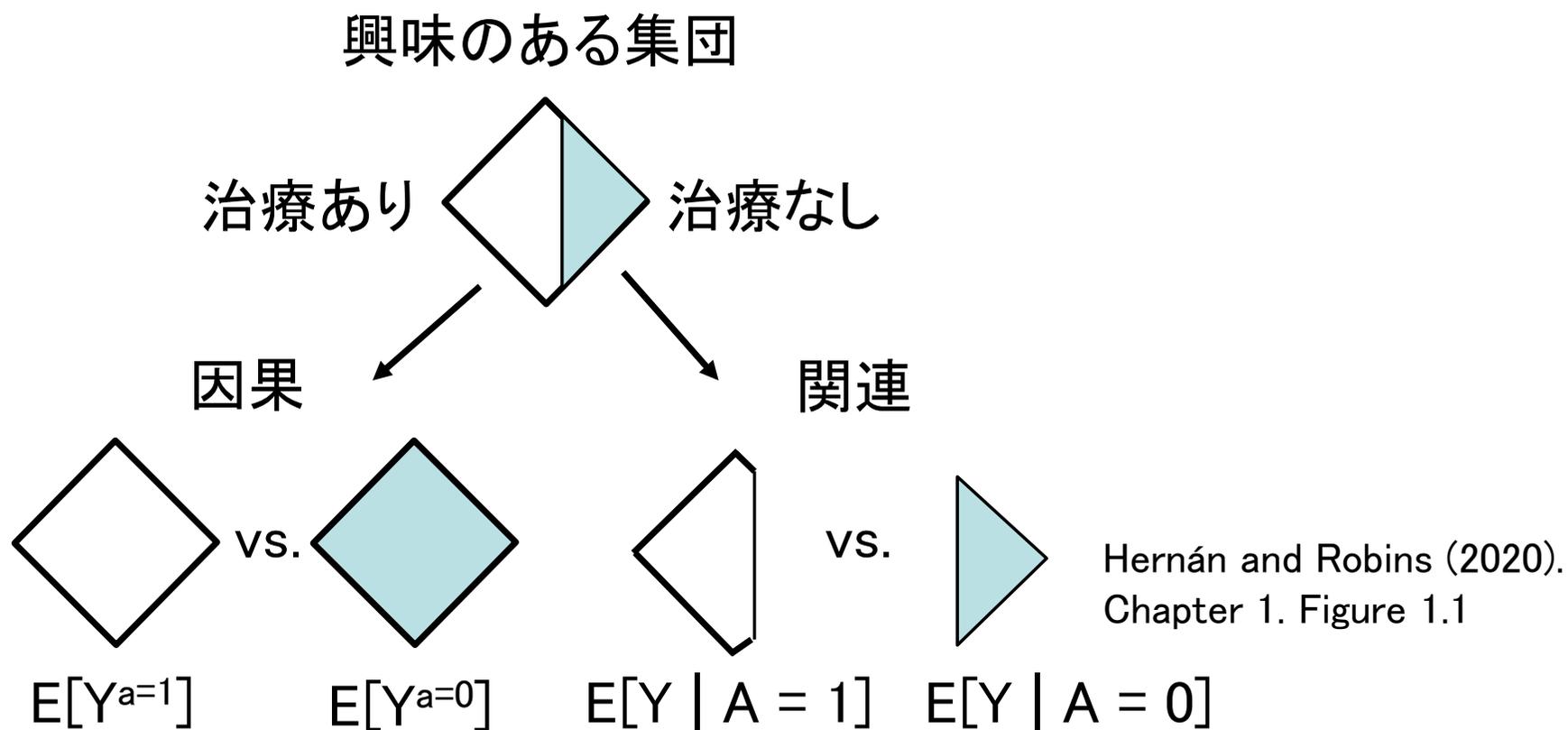


➤ 関連の指標: 標本から推定可能

- 例) 関連リスク差: $E[Y | A = 1] - E[Y | A = 0]$
- 治療の水準内の被験者における期待値の差



➤ 因果と関連の違い(イメージ)



交絡とは

- 交絡の定義：治療効果の指標と関連の指標が一致しない場合
 - 例) 因果リスク差： $E(Y^{a=1}) - E(Y^{a=0})$ と関連リスク差： $E(Y | A = 1) - E(Y | A = 0)$ が一致しない

- 交絡が無い十分条件：
 - 両群が条件付き交換可能 (Conditionally exchangeable)

交換可能性 (exchangeability)

➤ 両群は交換可能 (exchangeable)

- 潜在反応 Y^a と治療 A が確率的に独立
- 潜在的に生じる反応と治療に関係なし
- $E(Y^a | A = 1) = E(Y^a | A = 0) = E(Y^a)$ が成立

➤ ランダム化により平均的に保証される

→ 因果効果の正しい推定に寄与

➤ 条件付き交換可能性

- 交絡因子 L で条件づければ, L の条件付き潜在反応 Y^a と治療 A が確率的に独立
- 交絡の調整で目標としているもの
- 仮定: 未知または未測定 of 交絡因子はなし

➤ 観察研究のデータから治療効果を同定するための3条件

➤ 条件付き交換可能性 (Conditionally Exchangeability)

- $E(Y^a \mid A = 1, L = l) = E(Y^a \mid A = 0, L = l) = E(Y^a \mid L = l)$

➤ Positivity

- 集団で、ある治療しか受けないということはない
- $\Pr(A = a \mid L = l) > 0$

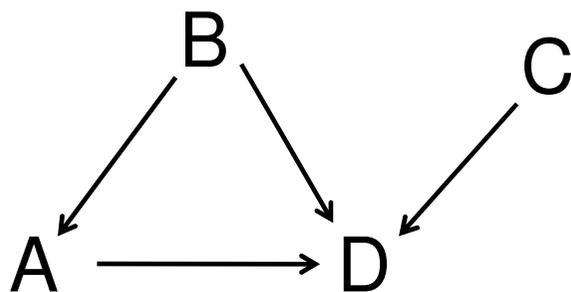
解析手法によっては追加の
仮定が必要になることもある

➤ Consistency

- 潜在反応のうちの一つは、現実に観察されるもの(事実)と一致する
- $Y = A \cdot Y^{a=1} + (1 - A) \cdot Y^{a=0}$
- 本発表では暗黙にこの条件を認めていた箇所あり

交絡因子とDAG

- 変数間の因果関係を表現したグラフ



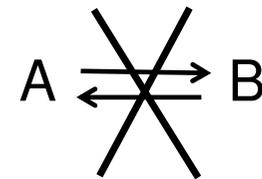
- 以降はDirected Acyclic Graph(DAG)のもとで考える

Greenland et al. (1999)

DAG (Directed Acyclic Graph)

➤ 変数間を矢線で結んだグラフ

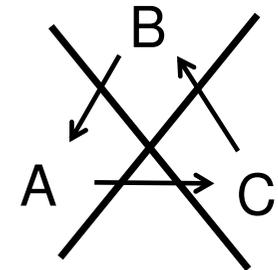
■ 原因から結果への影響



➤ 二変数間が原因かつ結果となることはない

➤ 原因の変数から始まり結果にかえるようなループはない

➤ 変数間の因果関係がはっきりしている



Greenland et al. (1999)

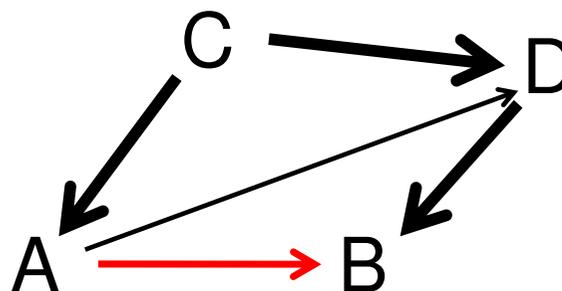
- どの因子を調整すべきか判断することができる
 - 個々の因子は交絡因子かどうかはわからない
 - 交絡の調整が十分かどうかの判定方法を知り, 調整が必要となる因子を選択する(視覚的な理解が可能)
 - 治療と反応に影響を与えうるような因子をすべてDAGの中に含めることが重要

<次スライドより>

- DAGに独特の用語(裏口パス, 合流点)の説明
- 交絡因子の選択方法としての裏口テストの説明

裏口パス (backdoor path)

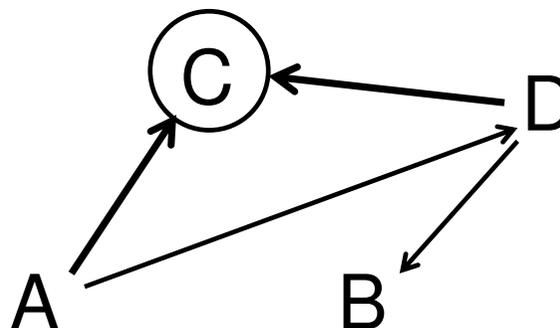
- A から B への裏口パス
 - A から B へのパスで, A に矢線が入り, B に矢線が入るようなパス
 - A と B の関係に影響を与える因子が存在するパス
- A-C-D-Bは A から B への裏口パス
- A-D-Bは裏口パスではない



Greenland et al. (1999)

合流点 (collider)

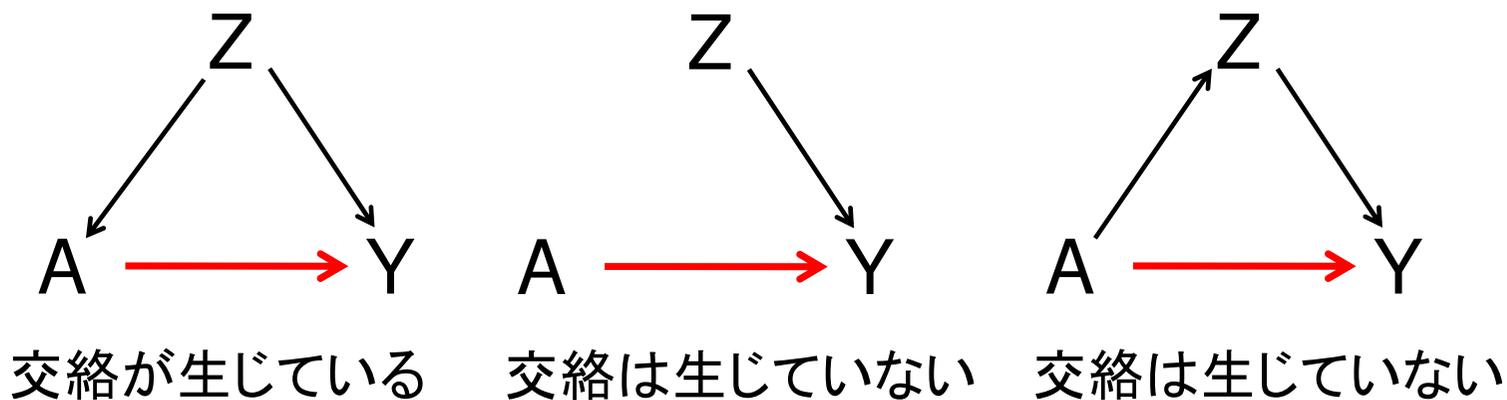
- 前の変数からも後ろの変数からも矢線が入るグラフ
 - A-C-D-Bでは C が合流点



Greenland et al. (1999)

他の因子が一つの場合

➤ もし、このようなグラフが描けるなら



➤ A: 治療, Y: 結果, Z: 他の因子

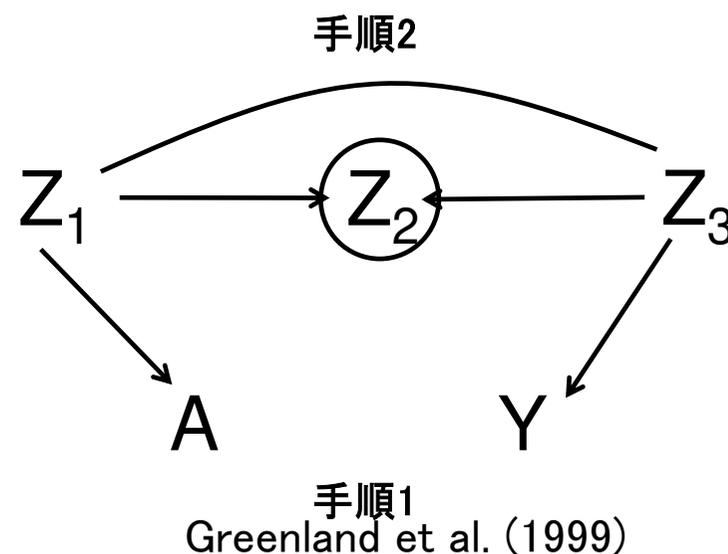
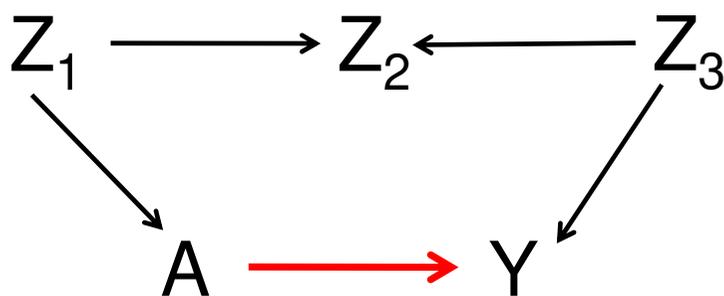
裏口テスト (backdoor test)

- DAGで示した変数間の関係について、特定の変数を調整することにより交絡の調整が十分かどうかを判断するための手順
 - 交絡を除去できているかどうかを調べられる

Greenland et al. (1999)

裏口テストの手順

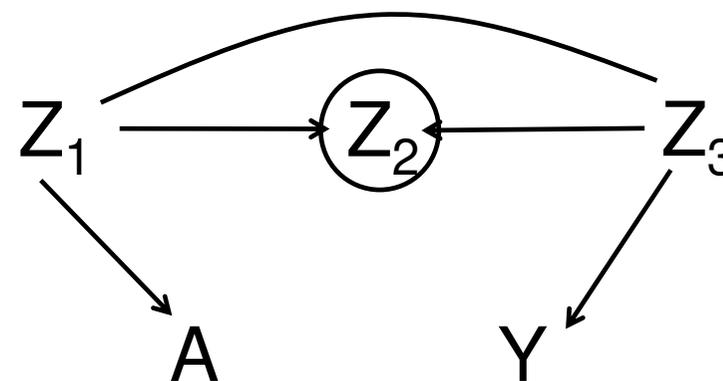
1. 治療 A から出るすべての矢線を削除
2. 調整したい変数が他の二つの変数の共通の子孫であるならば、二つの変数を矢なし線で結ぶ
 - 例) 以下の図で, Z_2 を調整したい変数とする



裏口テストの手順

- 1, 2 によって作られたグラフにおいて, 調整したい変数を含まずに, 治療 A から結果 Y のパスで「**途中に合流点がない裏口パス**」があるかないかを調べる

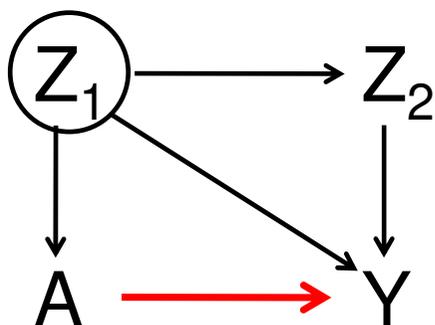
- ない場合: 交絡の調整はできている
- ある場合: 調整は不十分(さらに調整が必要)



Greenland et al. (1999)

裏口テストをやってみる(1)

- 研究仮説は以下のDAGで表現される
- A: 治療, Y: 結果

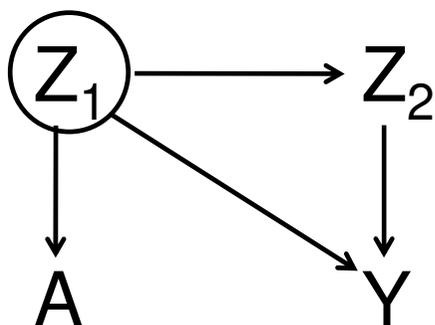


- 変数 Z_1 のみで調整した場合に、交絡を除去できるか確認する

Greenland et al. (1999)

裏口テストをやってみる(1)

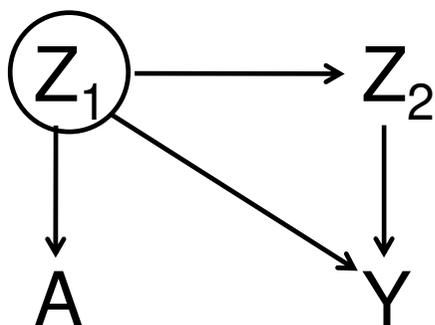
1. 治療 A から出るすべての矢線を削除



Greenland et al. (1999)

裏口テストをやってみる(1)

- 調整したい変数が他の二つの変数の共通の子孫であるならば、二つの変数を矢なし線で結ぶ

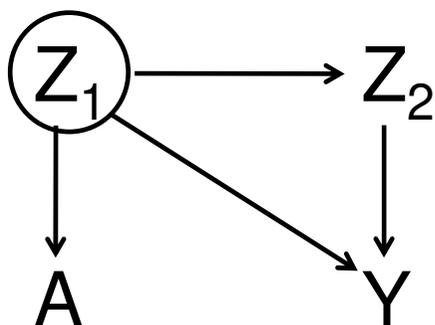


➤ このグラフでは該当しない

Greenland et al. (1999)

裏口テストをやってみる(1)

3. 1, 2 によって作られたグラフにおいて, 調整したい変数を含まずに, 治療 A から結果 Y のパスで「**途中に合流点がない裏口パス**」があるかないかを調べる

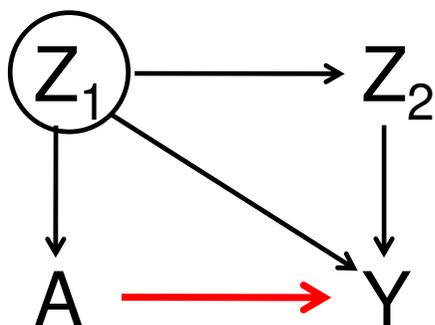


➤ ない

Greenland et al. (1999)

裏口テストをやってみる(1)

- ない場合: 交絡の調整はできている
- ある場合: 調整は不十分(さらに調整が必要)

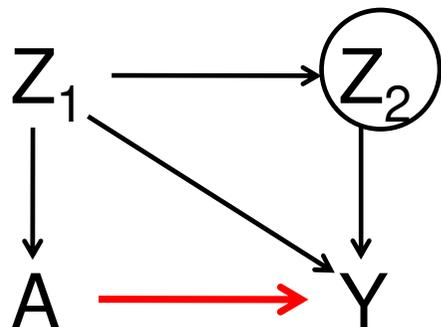


- Z_1 で調整すれば十分

Greenland et al. (1999)

裏口テストをやってみる(1)

- 研究仮説は以下のDAGで表現される
- A: 治療, Y: 結果



- Z₁のみで調整: ○, Z₂のみで調整: ×
Z₁及びZ₂で調整: ○

Greenland et al. (1999)

裏口テストの結果からわかったこと(1)

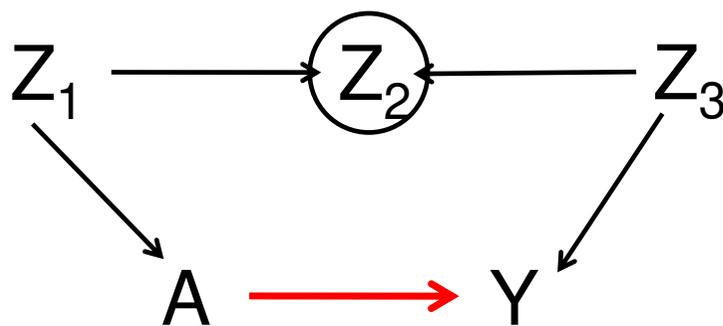
- 調整すべき変数の組み合わせは一通りではない
 - Z_2 の測定が高価なら測定しなくてもよい？
 - Z_2 に欠測が多い場合は Z_1 のみでよい

- DAGを用いた交絡因子の選択
 - 過去の知識を反映させることによって、変数間の関係を示したグラフが構築できる
 - どの因子を調整すべきかが明確になる

Greenland et al. (1999)

裏口テストをやってみる(2)

- 研究仮説は以下のDAGで表現される
- A: 治療, Y: 結果

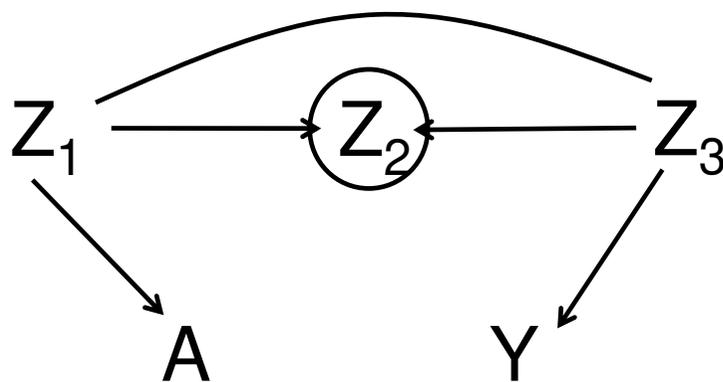


- 変数 Z_2 のみで調整した場合に、交絡を除去できるか確認する

Greenland et al. (1999)

裏口テストをやってみる(2)

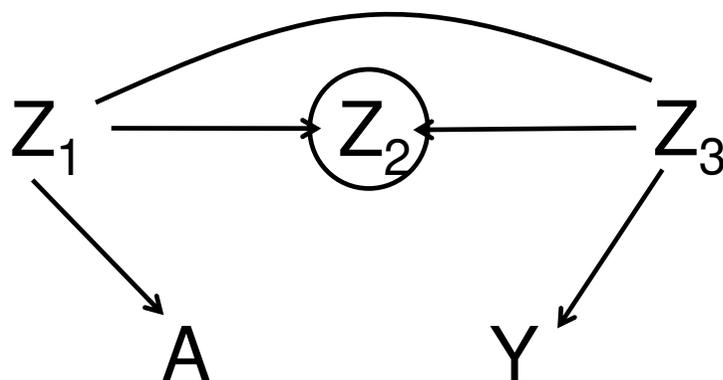
1. 治療 A から出るすべての矢線を削除
2. 調整したい変数が他の二つの変数の共通の子孫であるならば、二つの変数を矢なし線で結ぶ



Greenland et al. (1999)

裏口テストをやってみる(2)

3. 1, 2 によって作られたグラフにおいて, 調整したい変数を含まずに, 治療 A から結果 Y のパスで「**途中に合流点がない裏口パス**」があるかないかを調べる

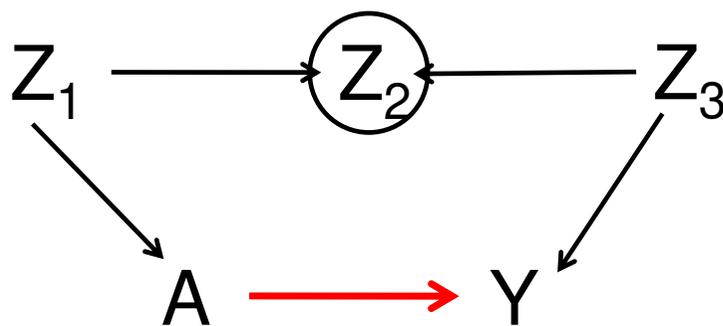


➤ ある(パス: $A-Z_1-Z_3-Y$)

Greenland et al. (1999)

裏口テストをやってみる(2)

- ない場合: 交絡の調整はできている
- ある場合: 調整は不十分(さらに調整が必要)

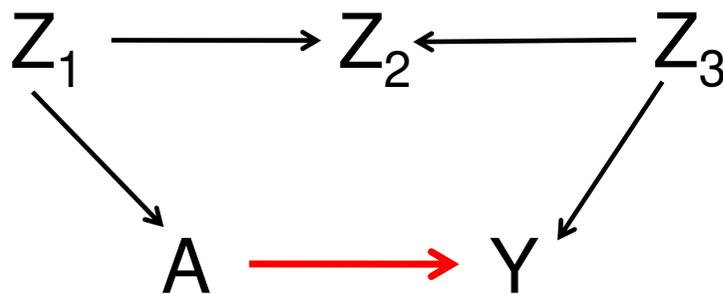


- Z_2 のみで調整するのでは不十分

Greenland et al. (1999)

裏口テストをやってみる(2)

- 研究仮説は以下のDAGで表現される
- A: 治療, Y: 結果

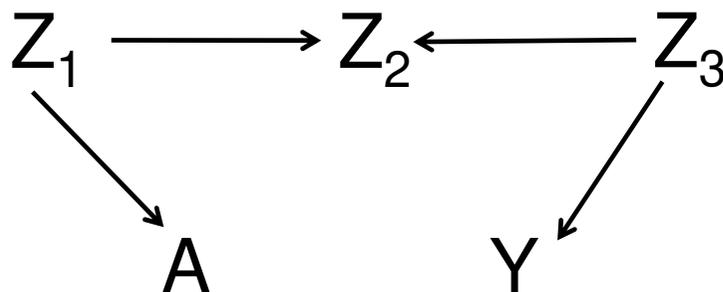


- どの変数でも調整しない場合

Greenland et al. (1999)

裏口テストをやってみる(2)

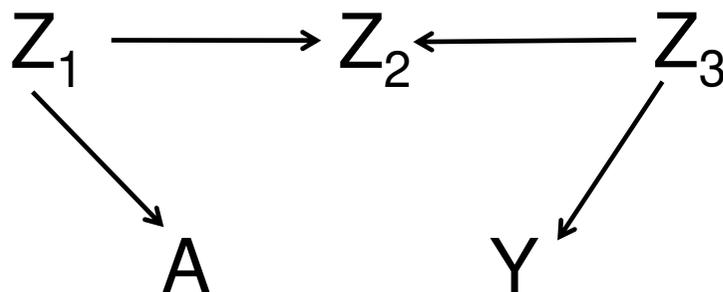
1. 治療 A から出るすべての矢線を削除
2. 調整したい変数が他の二つの変数の共通の子孫であるならば、二つの変数を矢なし線で結ぶ



Greenland et al. (1999)

裏口テストをやってみる(2)

3. 1, 2 によって作られたグラフにおいて, 調整したい変数を含まずに, 治療 A から結果 Y のパスで「**途中に合流点がない裏口パス**」があるかないかを調べる



➤ ない (Z_2 が合流点になっている)

Greenland et al. (1999)

裏口テストの結果からわかったこと(2)

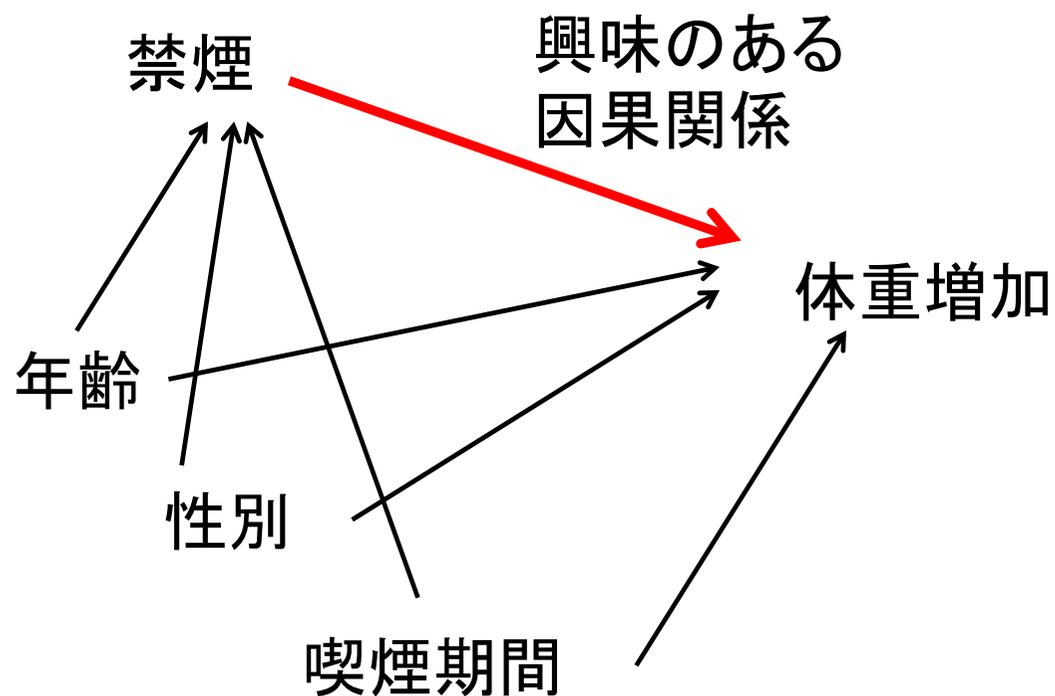
- 調整することでバイアスを導くこともある

Greenland et al. (1999)

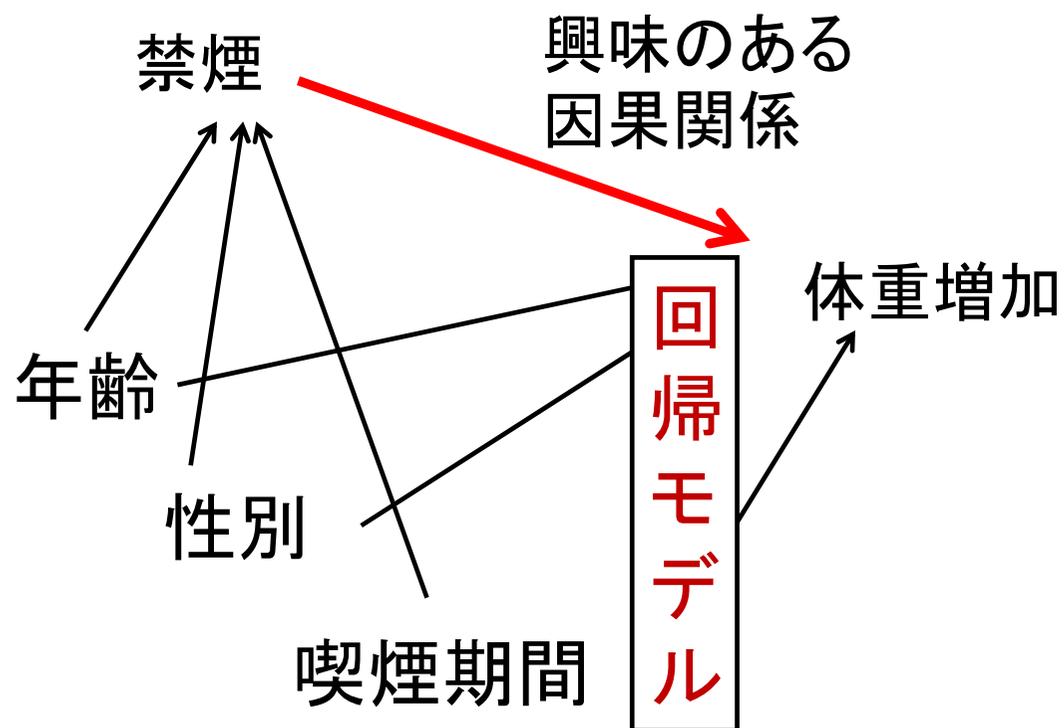
交絡調整の方法の基礎 ～オーバービュー～

Motivating Example 臨床研究の仮説(仮想)

- 以下のように表現できると想定する



➤ 回帰モデルによる調整のイメージ

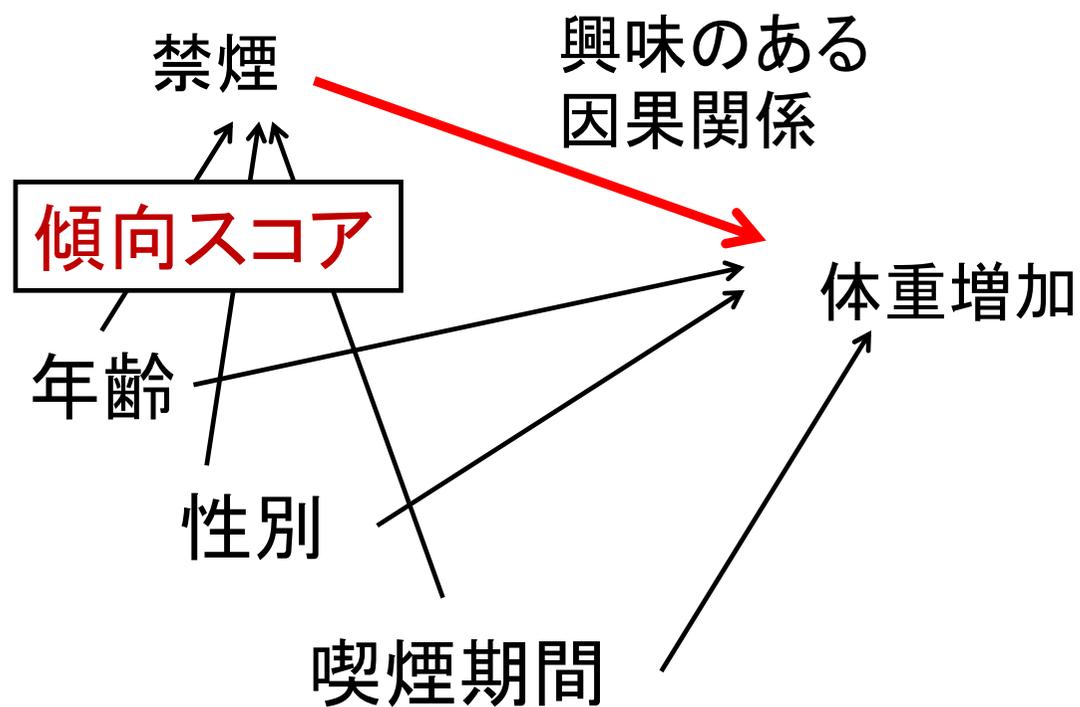


回帰モデルによる調整

- $E[Y | A, L] = \alpha_0 + \alpha_A A + \alpha_1 L_1 + \dots + \alpha_k L_k$
 - L_k : 交絡因子, α_k : パラメータ
 - 交互作用項を入れることも可能

- Yがどのような変数かによって, さまざまな回帰モデルが使用される
 - Yが連続値: 重回帰モデル
 - Yが二値: ロジスティック回帰モデル
 - Yが生存時間: Cox回帰モデル
 - などなど

➤ 傾向スコアによる調整のイメージ



- 一般的には、特定の治療(や曝露)を受ける確率として表現される
- 治療(や曝露)を受けたかどうかを結果変数とし、治療割り当てに関係する因子を用いて推定
 - 例えば、ロジスティック回帰モデル
- 傾向スコアの解釈のイメージ
 - 複数の交絡因子を一つのスコアにまとめた値
 - 複数の交絡因子を用いて調整する解析＝傾向スコアを用いた解析
 - 次元を落とすことによって、データの層別により層内の被験者数が少なくなる可能性を低くする

- 基本的な三つの方法
 - 傾向スコアで層別
 - 傾向スコアでマッチング
 - 傾向スコアを説明変数として回帰モデルに

- より発展的な方法があります
- 次以降のセクションにご期待ください！

- 治療効果と交絡の定義
 - 潜在反応による治療効果の定義
 - 潜在反応を用いた交絡の定義
 - 条件付き交換可能性などの識別条件を仮定した因果効果へのアプローチ

- 交絡因子とDAG
 - DAGを利用する方法(裏口テスト)
 - 適切に交絡因子を選択しなければ逆にバイアスも

- 交絡調整の方法の基礎(オーバービュー)
 - 回帰モデル, 傾向スコア

主要参考文献

- Greenland S, Pearl J, Robins JM (1999), “Causal Diagrams for Epidemiologic Research,” *Epidemiology*, 10, 37–48.
- Hernán MA, Robins JM (2020). *Causal Inference: What If*. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC.
- Rubin, D. B. (1974), “Estimating Causal Effects of Treatments in Randomize and Nonrandomized Studies,” *Journal of Educational Psychology*, 66, 688–701.