

【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

セッション 2: 因果推論 IV (Instrumental Variable)



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

○中外製薬株式会社
興和株式会社

尾崎 凌斗
中西 豊支

➤ 本演題は以下を参考に作成しています。

- Hernán MA, Robins JM (2020). Causal Inference: What If. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC. Chapter 16.

□ <https://www.hsph.harvard.edu/miguel-hernan/causal-inference-book/>

(last access date 23-MAR-2021)

- 篠崎(2020)東京理科大学 因果推論講義資料 第8回操作変数法

- ここまでの演題の話で必要とした仮定
 - 交絡及び選択バイアスを調整するために必要な変数がすべて特定され、正しく測定されている (no unmeasured confounding)
 - この仮定は重要でありながら検証できない
 - この仮定が正しくなければ、ここまでの演題で紹介した手法による推定値には偏りが残る (残差バイアス [residual bias] が存在する)
- No unmeasured confoundingの仮定を必要とせずに、別の仮定の下で因果効果の妥当な推定値を与える手法として操作変数法を紹介する

- 操作変数 (INSTRUMENTAL VARIABLE)
- 推定方法
- 追加的条件
- 操作変数推定量のバイアス
- SUMMARY

- 操作変数 (INSTRUMENTAL VARIABLE)
- 推定方法
- 追加的条件
- 操作変数推定量のバイアス
- SUMMARY

➤ 下記のDirected Acyclic Graph (DAG) を考えてみる

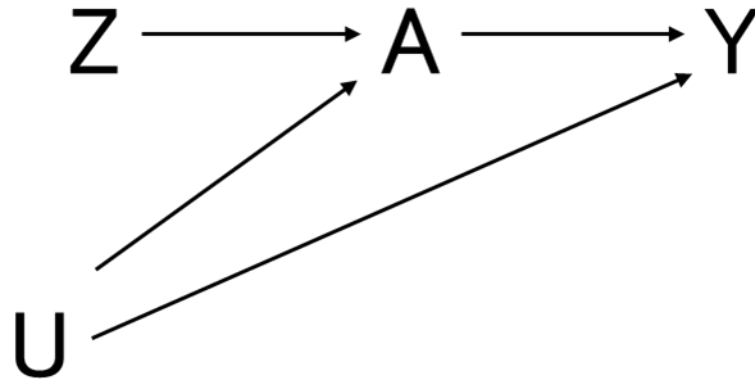


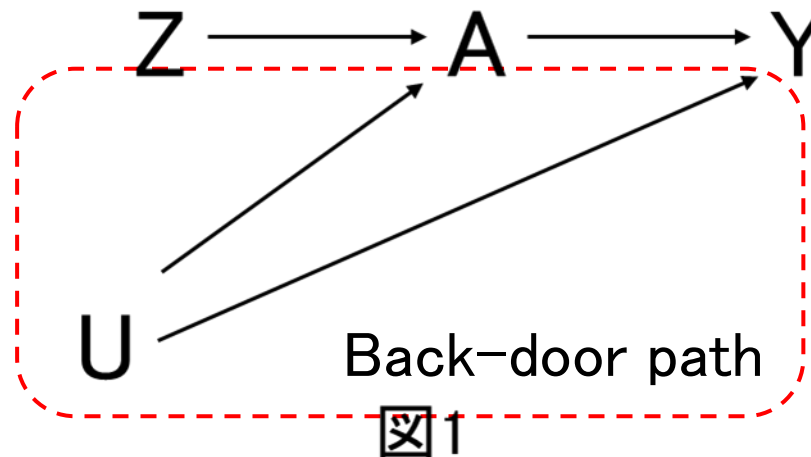
図1

[Hernán & Robins (2020).
Chapter 16, Figure 16.1]

例えば, 二重盲検下ランダム化試験で,

- Z: ランダム割付 (1: 被験治療群, 0: プラセボ群)
- A: 実際に受けた処置 (1: 被験治療, 0: プラセボ治療)
- Y: アウトカム
- U: YとAの共通原因 (未測定因子も含む)

- アウトカムYに対する処置Aの平均因果効果について一致推定したい
 - IP weighting, 標準化, G-推定等のいずれにおいても交絡の調整に必要な因子を正しく測定し, それを用いて調整する必要がある
 - 受けた処置について条件付き交換可能性を保証する必要がある
 - 交絡の調整に必要な変数が未測定もしくは不完全な測定であったり, モデルが誤特定されていたりすると, 偏った推定値を与える



[Hernán & Robins (2020). Chapter 16, Figure 16.1]

- 共通原因Uによる交絡調整に通常必要となる変数が未測定であってもYに対するAの平均因果効果を推定したい
 - 図1の二重盲検下ランダム化試験では、操作変数(instrumental variable)Zを用いることで平均因果効果を推定可能
 - まずは、操作変数の条件について考える

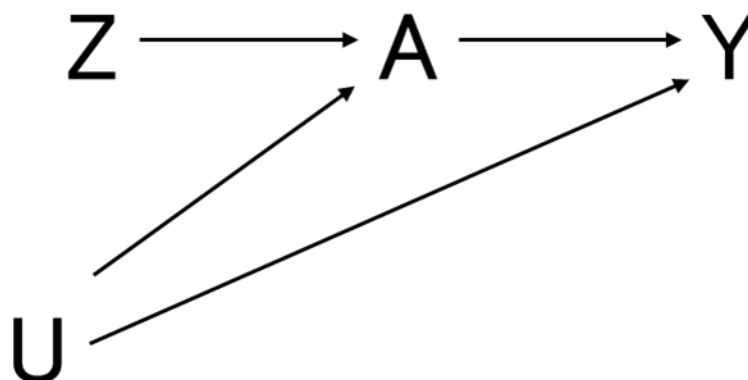


図1

[Hernán & Robins (2020). Chapter 16, Figure 16.1]

操作変数 (Instrumental Variable; IV)

➤ 以下の3つの条件（以降，“操作変数3条件”）を満たすとき
変数Zを操作変数 (instrumental variable, instrument)と呼ぶ

- i. Zは処置Aと関連する(図1-1)
- ii. Zが処置Aを通してのみアウトカムYに影響を与える(図1-2)
- iii. ZとアウトカムYの共通原因はない(図1-3)

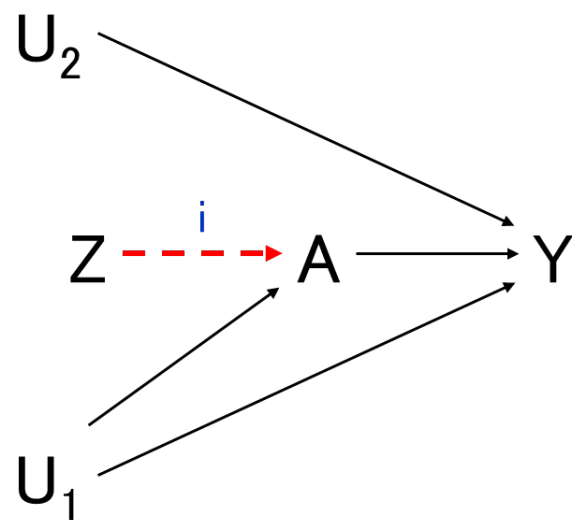


図1-1

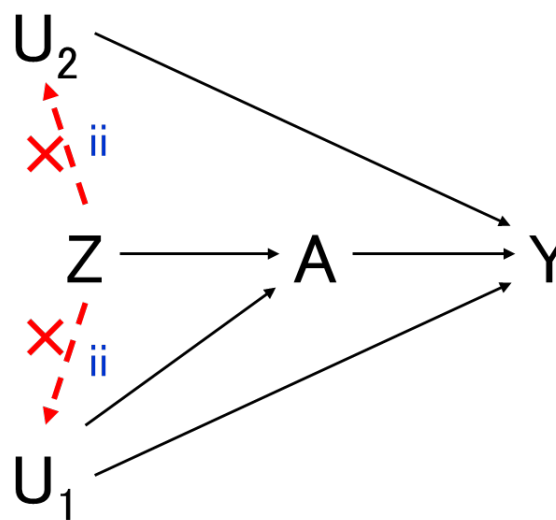


図1-2

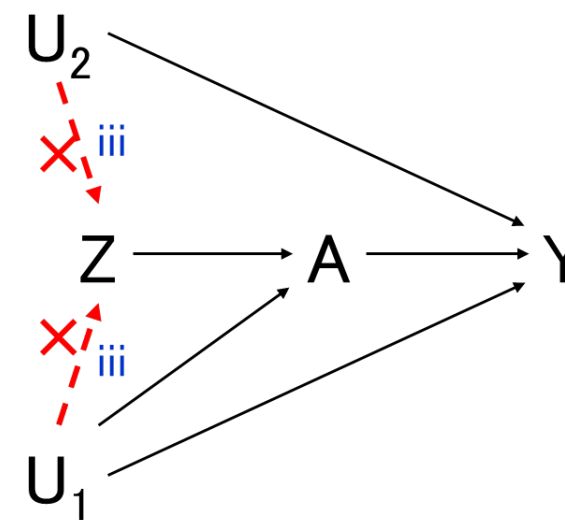


図1-3

- “ランダム割付Z”が操作変数となる
 - i. ほとんどの被験者は割付治療を受けると期待できる
 - ii. 二重盲検下のため、割付が直接アウトカムに影響を与えないと期待できる
 - iii. Zはランダムに決まるため、Yとの共通原因はないと期待できる

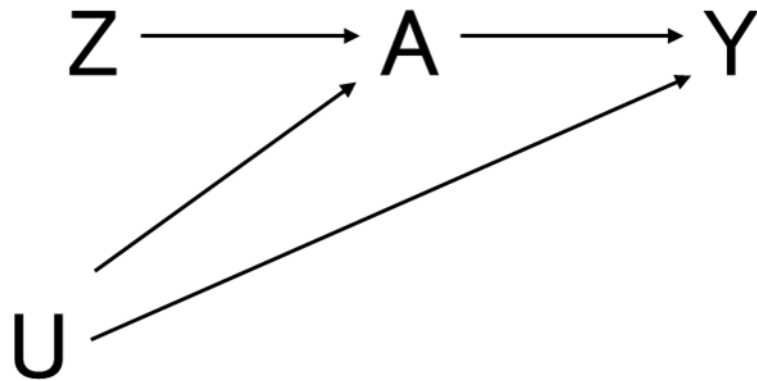


図1

[Hernán & Robins (2020). Chapter 16, Figure 16.1]

再掲

操作変数 (Instrumental Variable; IV)

- 以下の3つの条件（以降，“操作変数3条件”）を満たすとき変数Zを操作変数 (instrumental variable, instrument) と呼ぶ

- i. Zは処置Aと関連する (図1-1)
- ii. Zが処置Aを通してのみアウトカムYに影響を与える (図1-2)
- iii. ZとアウトカムYの共通原因はない (図1-3)

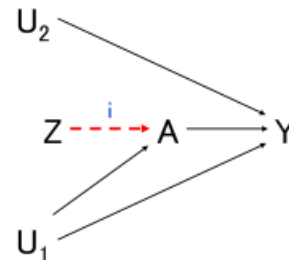


図1-1

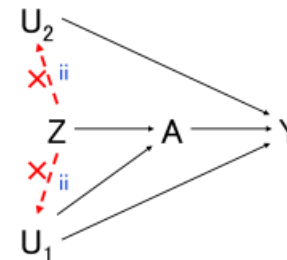


図1-2

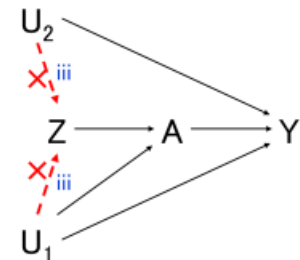


図1-3

- 例) 体重変化Yに対する禁煙有無Aの効果を検討する場合
 - 観察研究では, ランダム割付変数がないため, 例えば以下の変数を考える
 - 被験者の居住地におけるタバコ1箱の値段
 - Z=1: 150円以上
 - Z=0: 150円未満

➤ 変数Zは操作変数3条件を満たすか？

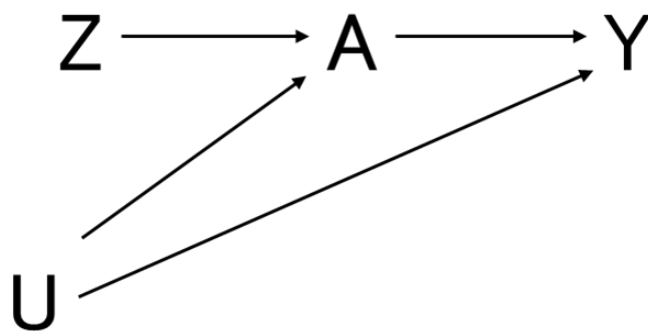


図1

[Hernán & Robins (2020). Chapter 16, Figure 16.1]

再掲

操作変数 (Instrumental Variable; IV)

➤ 以下の3つの条件 (以降, “操作変数3条件”) を満たすとき変数Zを操作変数 (instrumental variable, instrument) と呼ぶ

- i. Zは処置Aと関連する (図1-1)
- ii. Zが処置Aを通してのみアウトカムYに影響を与える (図1-2)
- iii. ZとアウトカムYの共通原因はない (図1-3)

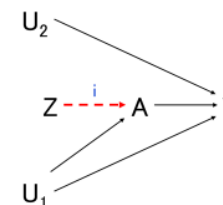


図1-1

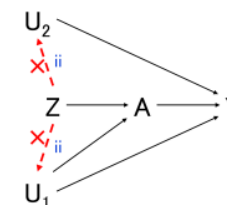


図1-2

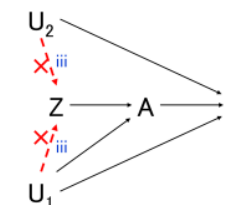


図1-3

➤ 条件i.はデータから確認できる

- タバコの値段Zと禁煙有無Aが関連しているか?

- $P[A = 1|Z = 1] - P[A = 1|Z = 0] > 0$

➤ 条件ii.及びiii.はデータから確認できない

- 条件ii. タバコの値段Zが直接体重変化Yの原因となるか?

- 禁煙有無Aで条件付けても確認できない

- ✓ Aはパス $Z \rightarrow A \leftarrow U \rightarrow Y$ 上の合流点のためAで条件付けると、ZとYの相関を誘導する

- 条件iii. タバコの値段Zと体重変化Yの共通原因が存在するか?

- 確認できない（他の変数による交絡の可能性を否定できない）

➤ 条件ii.及びiii.は「成り立つことを仮定する」ことしかできない

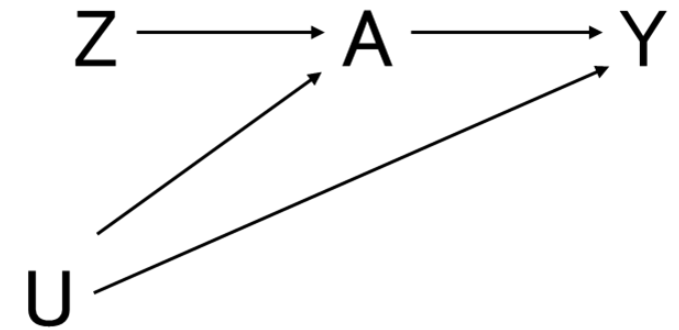


図1

再掲

[Hernán & Robins (2020).
Chapter 16, Figure 16.1]

操作変数法は他の手法同様、検証できない仮定に基づく

- 一般に観察研究では、操作変数法に必要となる変数 Z が真に操作変数であることを証明できない
 - 変数 Z が条件ii.及びiii.を満たしているという仮定を置き、その仮定がどれ程理にかなっているかを周辺の知識に基づいて説明するしかない

- 変数 Z が真に操作変数であると仮定したとすると、
 - 交絡因子を特定・測定することなく、アウトカム Y に対する処置 A の平均因果効果と解釈できる推定値を得られるか?
 - 追加的条件なくしては一致推定できない
 - 平均因果効果が存在する範囲のみ特定できる [Swanson, et al. (2018)]

- 操作変数 (INSTRUMENTAL VARIABLE)
- **推定方法**
- 追加的条件
- 操作変数推定量のバイアス
- SUMMARY

IV estimand*(操作変数が2値の場合)

➤ 変数Z (2値) が下記4条件を満たす場合を考える

■ 操作変数3条件

- i. ZはAと関連する
- ii. ZがAを介してのみYに影響を与える
- iii. ZとYの共通原因はない

どちらの追加的条件を仮定するかによって
推定の対象(ICH E9 (R1)の文脈でのestimand)
が異なることに注意

■ 追加的条件(後述)

- iv. 効果の均一性 or 単調性

➤ IV estimand*

$$\frac{E[Y|Z=1] - E[Y|Z=0]}{E[A|Z=1] - E[A|Z=0]}$$

*ここでのestimandはICH E9(R1)の文脈のものとは異なり,
単に“推定量”と考える

□アウトカムYに対する処置Aのリスク差における平均因果効果

二重盲検下ランダム化試験におけるIV estimandの解釈

➤ 分子:ITT効果(処置方針によって得られる効果)

- アウトカムYに対するランダム割付Zの平均因果効果

再掲

➤ 分母:割付処置遵守の程度

- 処置Aに対するランダム割付Zの平均因果効果

- 完全に割付処置を遵守した場合(分母=1)

□ IV estimand(アウトカムYに対する処置Aの効果)
= ITT効果(アウトカムYに対する割付Zの効果)

- 処置遵守が悪い場合(分母がゼロに近い)

□ IV estimand > ITT効果

□ 遵守率が低いほど, IV estimandとITT効果の差が大

➤ IV estimand*

- $$\frac{E[Y|Z=1] - E[Y|Z=0]}{E[A|Z=1] - E[A|Z=0]}$$

➤ IV estimandの期待値を標本平均で置き換えたもの

■ 禁煙の事例

□ Z: タバコの値段 (1: 150円以上, 0: 150円未満)

□ Wald推定量 $\hat{\tau} = 2.4 \text{ kg} (= 0.1503/0.0627)$

$$\frac{\hat{E}[Y|Z=1] - \hat{E}[Y|Z=0]}{\hat{E}[A|Z=1] - \hat{E}[A|Z=0]} = \frac{2.686 - 2.536}{0.2587 - 0.1951} = \frac{0.1503}{0.0627}$$

✓ 標本平均: $\hat{E}[Y|Z=1]$, $\hat{E}[Y|Z=0]$, $\hat{E}[A|Z=1]$, $\hat{E}[A|Z=0]$

□ 4条件 (操作変数3条件 + 追加的条件) を満たすとき,
Wald推定量は体重変化Yに対する禁煙Aの平均因果効果と解釈できる

追加的条件によって推定の対象が異なることに注意

- 二段階推定法は, 主に次の3つが挙げられる
 - 2-stage least squares (TSLS)
 - 2-stage prediction substitution (TSPS)
 - 2-stage residual inclusion (TSRI)

- 二段階推定法を選択する状況
 - 2値以外の治療変数, 操作変数
 - 「アウトカムの平均の差」以外の効果指標
 - 測定した共変量を用いたい

[篠崎 (2020)]

➤ モデル1: $A = \alpha_0 + \alpha_1 Z + \alpha_2 L + \varepsilon_1$

➤ モデル2: $Y = \beta_0 + \beta_1 A + \beta_2 L + \varepsilon_2$

1. モデル1の $(\alpha_0, \alpha_1, \alpha_2)$ をOLS推定

2. モデル1から求めた予測値 $\hat{A} = \hat{\alpha}_0 + \hat{\alpha}_1 Z + \hat{\alpha}_2 L$ を
モデル2のAに代入してOLS推定

$$Y = \beta_0 + \beta_1 \hat{A} + \beta_2 L + \varepsilon_2$$

■ 共変量Lは入れても入れなくてもよい(LがなければWald推定量に帰着)

■ 分散推定は修正する必要あり(Palmer et al., AJE 2017)

□ 単なるロバスト分散ではNG

[篠崎 (2020)]

- モデル1: $A = \alpha_0 + \alpha_1 Z + \alpha_2 L + \varepsilon_1$
- モデル2: $h[E(Y)] = \beta_0 + \beta_1 A + \beta_2 L$ ($h(\cdot)$: リンク関数)

1. モデル1の $(\alpha_0, \alpha_1, \alpha_2)$ をOLS推定
2. モデル1から求めた予測値 $\hat{A} = \hat{\alpha}_0 + \hat{\alpha}_1 Z + \hat{\alpha}_2 L$ をモデル2のAに代入して最尤推定

$$h[E(Y | \hat{A}, L)] = \beta_0 + \beta_1 \hat{A} + \beta_2 L$$

- 共変量Lは入れても入れなくてもよい
- 分散推定は修正する必要あり(Palmer et al., AJE 2017)
 - 単なるロバスト分散ではNG

[篠崎 (2020)]

- モデル1: $A = \alpha_0 + \alpha_1 Z + \alpha_2 L + \varepsilon_1$
- モデル2: $h[E(Y)] = \beta_0 + \beta_1 A + \beta_2 L$ ($h(\cdot)$: リンク関数)

1. モデル1の $(\alpha_0, \alpha_1, \alpha_2)$ をOLS推定
2. モデル1から求めた残差 $\hat{\varepsilon}_1 = A - \hat{A}$ を
モデル2で調整して最尤推定

$$h[E(Y | A, L, \hat{\varepsilon})] = \beta_0 + \beta_1 A + \beta_2 L + \beta_3 \hat{\varepsilon}_1$$

- 共変量Lは入れても入れなくてもよい
- 一般には分散推定は修正する必要あり (Palmer et al., AJE 2017)
 - 正規線形モデルに限って分散推定は正しい
 - 単なるロバスト分散ではNG

[篠崎 (2020)]

プログラム例（推定方法2-1:TSLs）

➤ REGプロシジャを用いる方法

```
/* Step1*/  
proc reg data=解析データ;  
  first_stage: model 変数A = 変数Z;  
  output out=結果データセット1  
  predicted=結果変数1 residual=resid;  
run;  
/* Step2*/  
proc reg data=結果データセット1;  
  second_stage: model 変数Y = 結果変数1 /  
  hcc acovmethod=1;  
run;
```

➤ SYSLINプロシジャを用いる方法

```
proc syslin data= 解析データ 2sls first;  
  endogenous 変数A;  
  instruments 変数Z;  
  model 変数Y=変数A;  
run;
```

Parameter Estimates						
Variable	DF	Parameter Estimate	Standard Error	t Value	Pr > t	Variable Label
Intercept	1	2.068164	5.085098	0.41	0.6843	Intercept
qsmk	1	2.396270	19.84004	-0.12	0.9039	quit smoking between baseline and 1982

1	2.396270	19.84004
---	----------	----------

操作変数が一つかつStep2に共変量を含めない場合は
 $\hat{\beta}_1$ はWald推定量(2.4kg)と一致

➤ 2段階最小二乗推定法を実行できるプロシジャ

- SAS/ETSが必要

- http://support.sas.com/documentation/cdl/en/etsug/63939/HTML/default/viewer.htm#etsug_syslin_sect007.htm

- 2021年01月07時点

- 操作変数 (INSTRUMENTAL VARIABLE)
- 推定方法
- **追加的条件**
- 操作変数推定量のバイアス
- SUMMARY

- IV estimandを平均因果効果として解釈するためには、操作変数3条件だけでは不十分であり、追加的条件「効果の均一性」が必要

■「効果の均一性」の考え方

- どの個人でもアウトカムに対する処置の効果が一定である
 - ✓TSLSが一致推定量となるのはこの条件を課しているため
- 各処置群の集団で、平均因果効果が操作変数間で一定である
 - ✓Zによる効果の修飾がないこと(構造平均モデルで推定)

- 上記条件を仮定することが合理的でない場合は代替条件として追加的条件「単調性」を用いる

追加的条件 - 効果の均一性

➤ AとZが2値とし、以下の構造平均モデルを考える

■ $E[Y - Y^{a=0} | A, Z] = A(\beta_0 + \beta_1 Z)$

■ A=1の集団におけるパラメータの解釈

□ β_0 : Z=0の被験者における平均因果効果

□ $\beta_0 + \beta_1$: Z=1の被験者における平均因果効果

□ β_1 : Zによる効果修飾の大きさ

➤ Zによる効果修飾がない($\beta_1 = 0$)と仮定する

■ $E[Y - Y^{a=0} | A, Z] = A\beta_0$

■ 条件ii.が成立し,

$$\beta_0 = \frac{E[Y|Z=1] - E[Y|Z=0]}{E[A|Z=1] - E[A|Z=0]}$$

■ β_0 はA=1の集団に対する平均因果効果

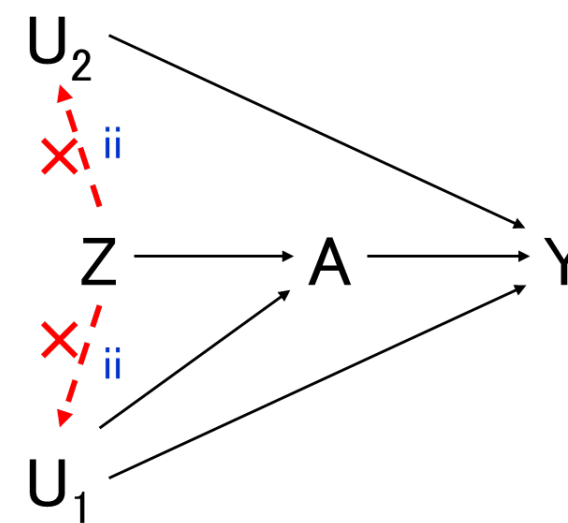
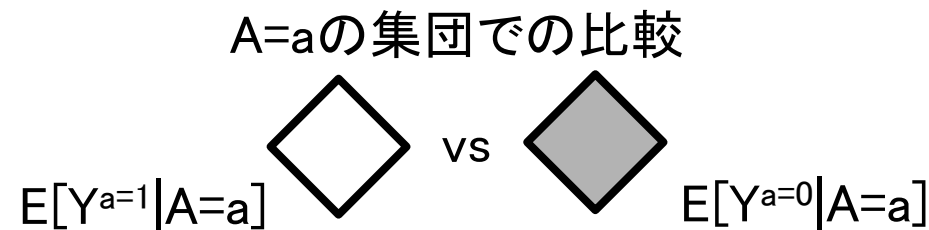


図1-2

- 前頁の構造平均モデルにおいて, Z による効果修飾がないと仮定
 - β_0 は全体集団に対する平均因果効果ではない
 - あくまで $A=1$ の集団に対する平均因果効果
- β_0 を全体集団に対する平均因果効果と解釈するためには
更なる検証不可能な仮定が必要
 - $A=1$ の集団における効果と $A=0$ の集団における効果が同一



[Hernán & Robins (2020). Chapter 1, Figure 1.1を改編]

追加的条件 - 単調性(効果の均一性の代替条件)

➤ 二重盲検下ランダム化試験を考える

- Z: ランダム割付 (1: 被験治療群, 0: プラセボ群)
- A: 実際に受けた処置 (1: 被験治療, 0: プラセボ治療)
- Y: アウトカム

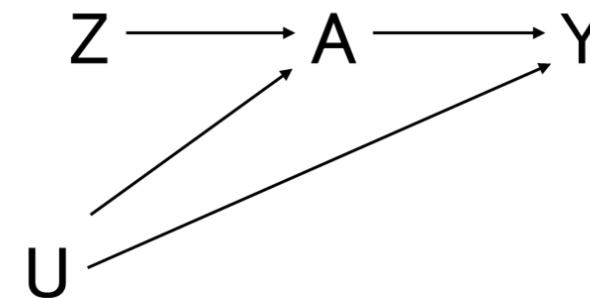


図1

[Hernán & Robins (2020).
Chapter 16, Figure 16.1]

➤ 潜在処置変数 A^Z が分かれば...

- 全被験者に対して次の互いに排反な部分集合を構成できる
 - この区分をcompliance typesやprincipal strata(主要層)と呼ぶ
 - 実際には各個人がどの部分集団に属するかを特定できない

	$A^{Z=0}$	$A^{Z=1}$
Always taker	1	1
Never taker	0	0
Complier	0	1
Defier	1	0

➤ 前頁の部分集団において…

■ Defier (ランダム割付に従わない被験者) が存在しないことを単調性と呼ぶ

□ 全被験者で, $A^{z=0} \leq A^{z=1}$

	$A^{z=0}$	$A^{z=1}$
Always taker	1	1
Never taker	0	0
Complier	0	1
Defier	1	0

□ 単調性の下では, IV estimandは

Complier (ランダム割付に従う集団) における平均因果効果 (CACE)

✓ CACEはLACE[局所(Local)平均因果効果] の一つ

$$\text{IV estimand} = E[Y^{a=1} - Y^{a=0} | A^{z=1} = 1, A^{z=0} = 0]$$

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

➤ 例)禁煙の体重への影響を検討する場合

■ 設定

- 被験者の居住地におけるタバコ1箱の値段
 - ✓ $Z=1$: [高価格]150円以上, $Z=0$: [低価格]150円未満
- Complier: タバコ高価格で禁煙し, 低価格で喫煙
- Defier: タバコ高価格で喫煙し, 低価格で禁煙

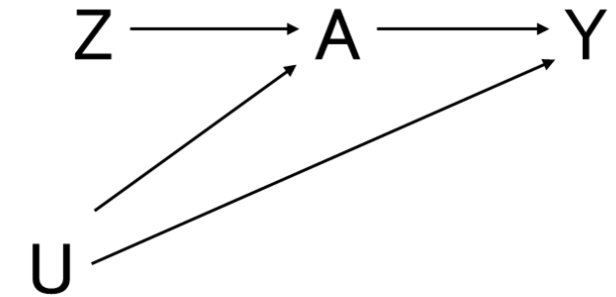


図1

[Hernán & Robins (2020).
Chapter 16, Figure 16.1]

■ 図1で4条件(操作変数3条件+追加的条件[単調性])を満たすとき

- Wald推定量はcomplierにおける平均因果効果と解釈できる
- 各個人の主要層を特定することはできないため,
単調性の仮定もまた検証不可能な仮定である

➤ IV estimandを平均因果効果として解釈するには追加的条件iv.が必要

1. 効果の均一性

□ 特定のレベル間で効果が均一であると仮定する

2. 単調性(効果の均一性の代替条件)

□ 効果が均一となる部分集団を選ぶ

⇒ IV estimandを効果が均一といえる集団における平均因果効果と解釈する

[篠崎 (2020)]

- 操作変数 (INSTRUMENTAL VARIABLE)
- 推定方法
- 追加的条件
- **操作変数推定量のバイアス**
- SUMMARY

- 変数Zが操作変数であると仮定していた
 - i. Zは処置Aと関連する
 - データから確認可能だが、関連が弱いと…
 - ✓ 推定精度が下がる
 - ✓ 条件ii.又はiii.を満たさない場合に起こるバイアスを増幅
 - ii. Zが処置Aを通してのみアウトカムYに影響を与える
 - iii. ZとアウトカムYの共通原因はない
 - データから確認不可能で「成り立つことを仮定する」ことしかできない
 - 満足しない場合はバイアスを生む

- 操作変数 (INSTRUMENTAL VARIABLE)
- 推定方法
- 追加的条件
- 操作変数推定量のバイアス
- **SUMMARY**

- 操作変数3条件を満たす操作変数Zが必要
 - データから確認できない条件があり, 操作変数であることを仮定するしかない

- 操作変数3条件を満たす変数Zがあっても…
 - 追加的条件なくしては一致推定できない
 - 平均因果効果が存在する範囲のみ特定できる [Swanson, et al. (2018)]

- 4条件(操作変数3条件+追加的条件)を満たすとき…
 - IV estimandが一致推定量となる
 - 追加的条件によって推定対象が異なることに注意が必要
 - 追加的条件もデータから検証不可能な仮定である

- 因果推論は仮定の尤もらしさから結果を解釈することになるため他の手法とは異なる仮定を置いている点は魅力的
 - IP weighting, 標準化, G-推定等: no unmeasured confounding
 - 操作変数法: 操作変数3条件(+追加的条件)

- 操作変数法の利用
 - 操作変数法の限界を理解した上で, 操作変数法における仮定と no unmeasured confounding の仮定の妥当性を鑑みて使用する必要有

- Hernán MA, Robins JM (2020). Causal Inference: What If. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC.
- 篠崎 (2020) 東京理科大学 因果推論講義資料 第8回操作変数法
- Hernán, M. A. and Robins, J. M. (2006). Instruments for causal inference: an epidemiologist's dream?. *Epidemiology*, 17(4): 360–372.
- Swanson, S. A., Hernán, M. A., Miller, M., Robins, J. M., and Richardson, T. S. (2018). Partial identification of the average treatment effect using instrumental variables: review of methods for binary instruments, treatments, and outcomes. *Journal of the American Statistical Association*, 113(522): 933–947.
- Palmer, T. M., Holmes, M. V., Keating, B. J., and Sheehan, N. A. (2017). Correcting the standard errors of 2-stage residual inclusion estimators for mendelian randomization studies. *American journal of epidemiology*, 186(9): 1104–1114.