

潜在アウトカムモデルにもとづく 治療効果とその推定： 点治療の場合

萩原康博

東京大学 大学院医学系研究科
健康科学・看護学専攻 生物統計学分野

講義内容

潜在アウトカムモデル

アウトカム回帰標準化

IPW 解析

二重ロバスト推定

術後タモキシフェンと乳がん再発データ

■ コホート研究の結果

		再発		合計
		なし	あり	
タモキシ フェン投与	なし	1928	424 (18.0%)	2352
	あり	2085	464 (18.2%)	2549
				4901

再発リスク差 = $18.2 - 18.0 = 0.2\%pt$

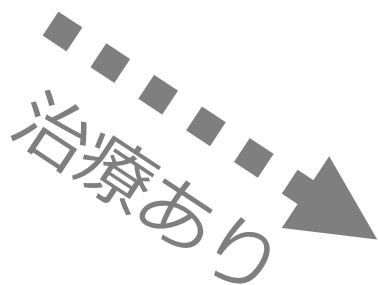
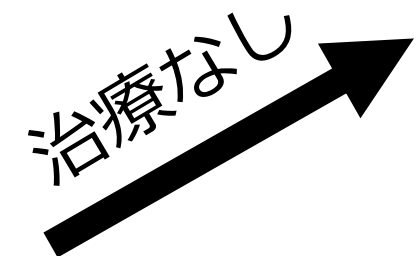
再発リスク比 = $18.2 / 18.0 = 1.01$

治療を受けましかば、再発せざらまし

Aさん

再発あり

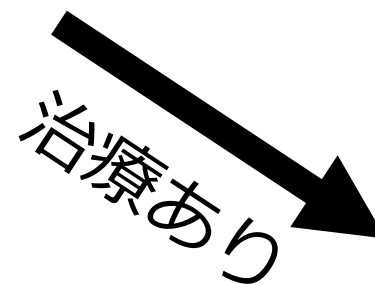
再発なし



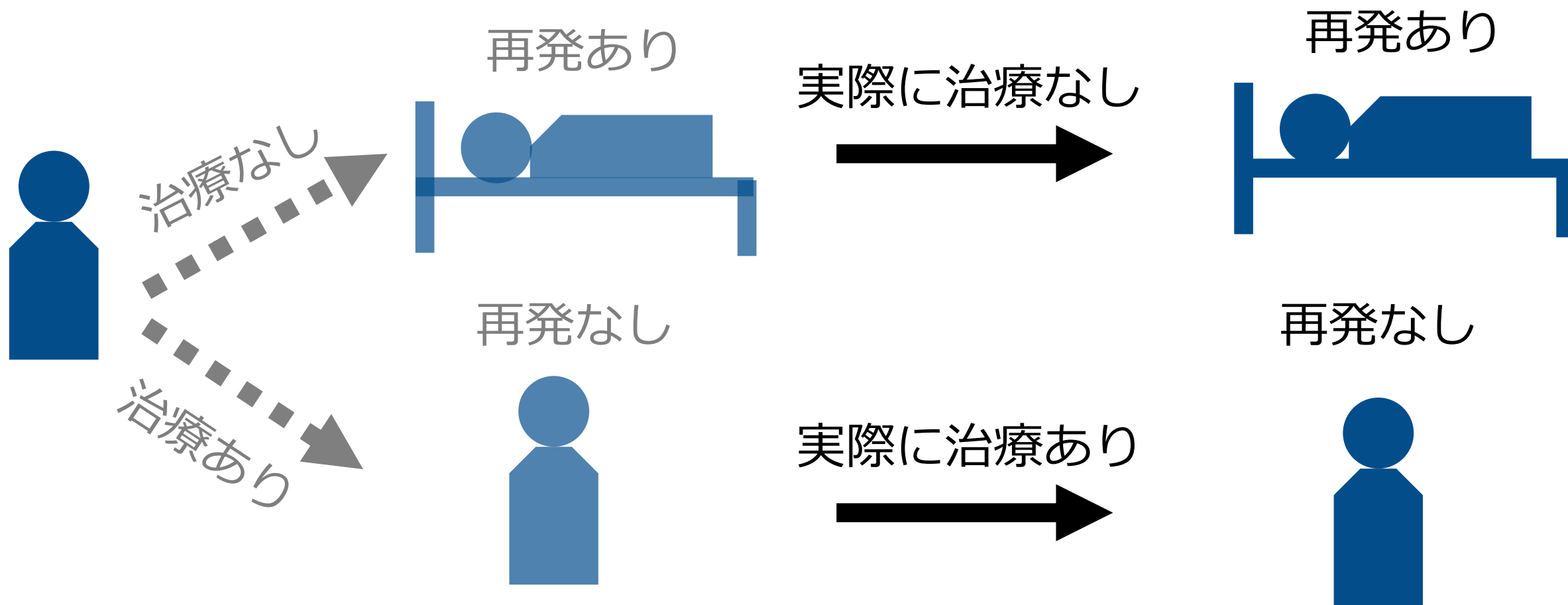
Bさん

再発なし

再発なし



潜在 (反事実) アウトカムモデル



潜在 (反事実) アウトカムモデル

患者の特徴

L

潜在アウトカム

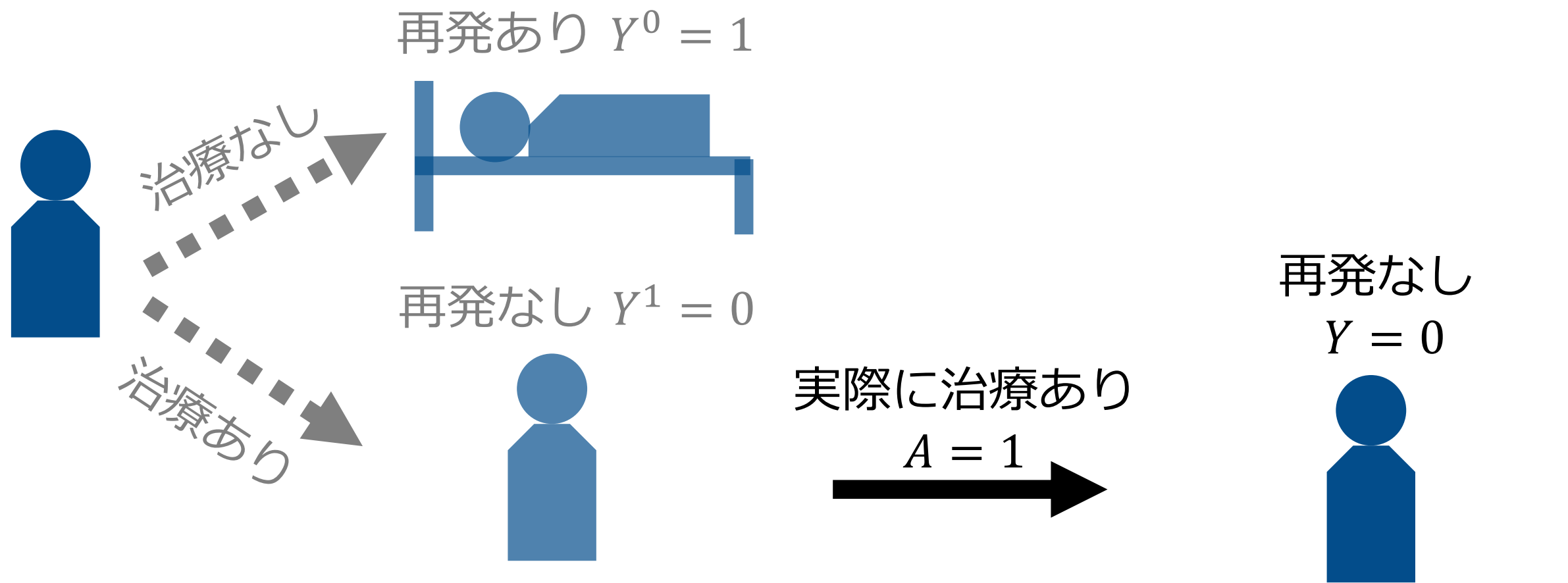
$Y^a = 0 \text{ or } 1$

治療

$A = 0 \text{ or } 1$

アウトカム

$Y = 0 \text{ or } 1$



潜在アウトカムでの分類と個人レベルでの治療効果

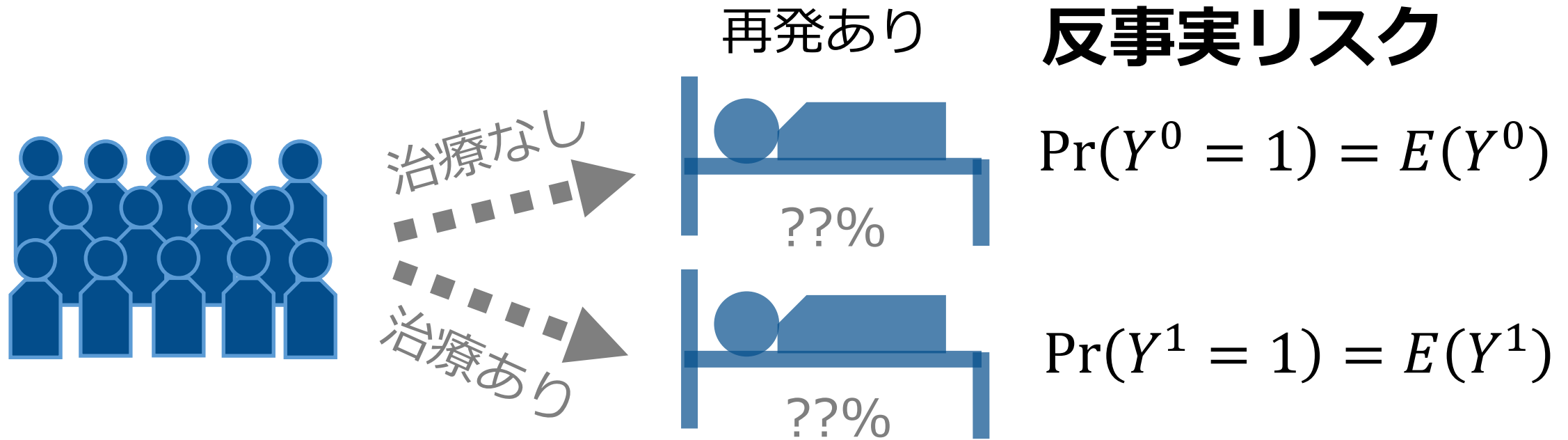
タイプ	治療なし	治療あり	効果
1	再発なし	再発なし	効果なし
2	再発なし	再発あり	効果あり (害)
3	再発あり	再発なし	効果あり (益)
4	再発あり	再発あり	効果なし

ある患者にとって

$Y^0 = Y^1 \Rightarrow$ 治療効果なし

$Y^0 \neq Y^1 \Rightarrow$ 治療効果あり

集団での潜在アウトカムの分布と治療効果



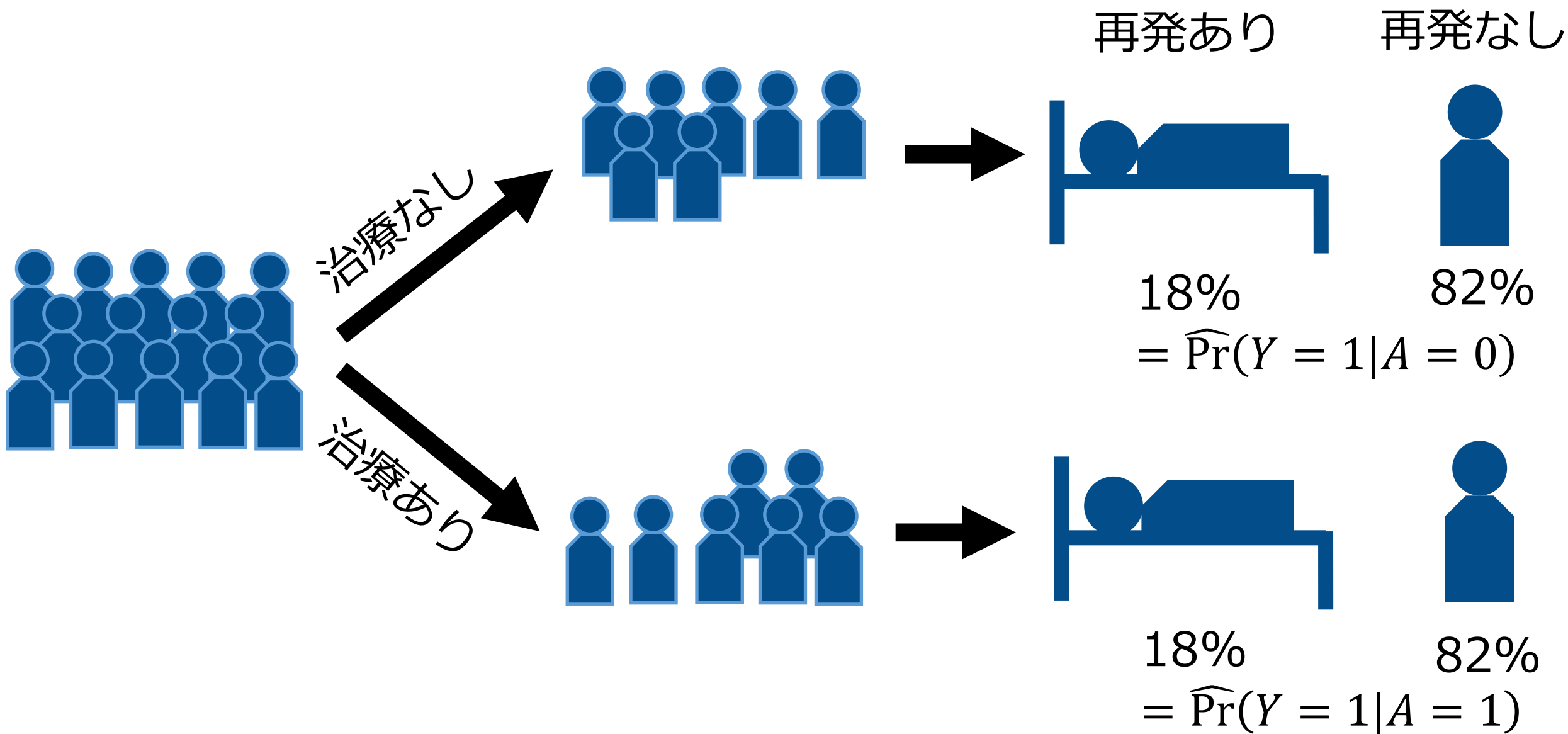
$\Pr(Y^0 = 1) = \Pr(Y^1 = 1) \Rightarrow$ 平均治療 (因果) 効果がない

$\Pr(Y^0 = 1) \neq \Pr(Y^1 = 1) \Rightarrow$ 平均治療 (因果) 効果がある

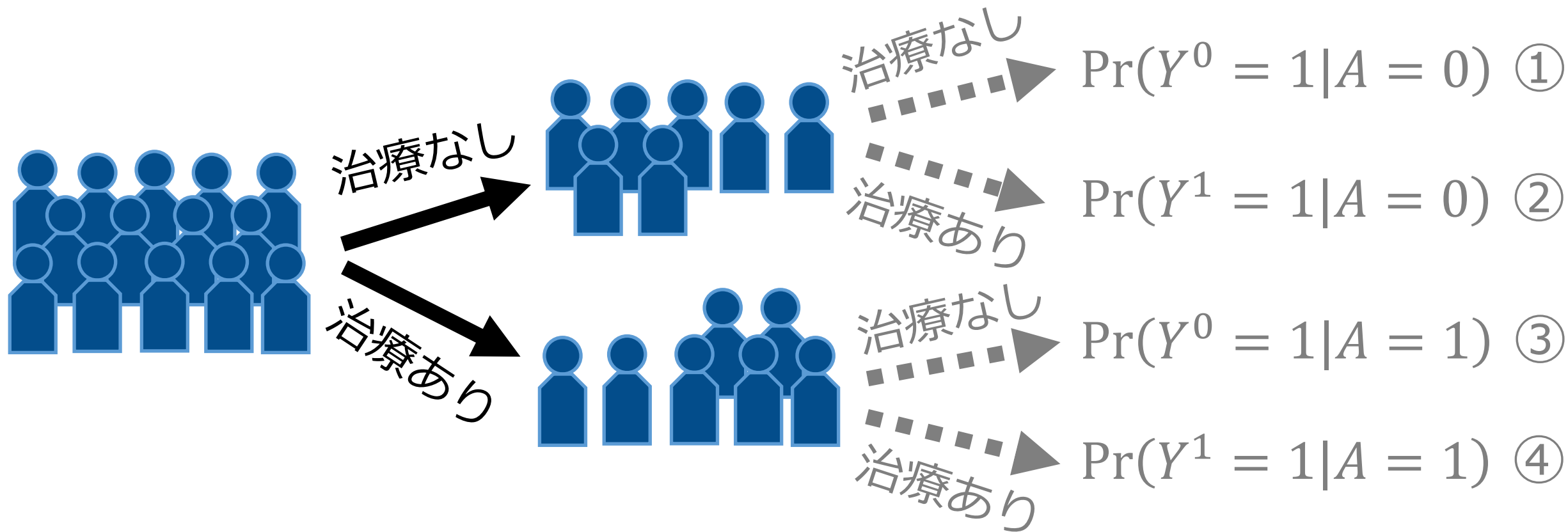
因果リスク差 : $\Pr(Y^1 = 1) - \Pr(Y^0 = 1)$

因果リスク比 : $\Pr(Y^1 = 1) / \Pr(Y^0 = 1)$

現実で起こって観察できたこと



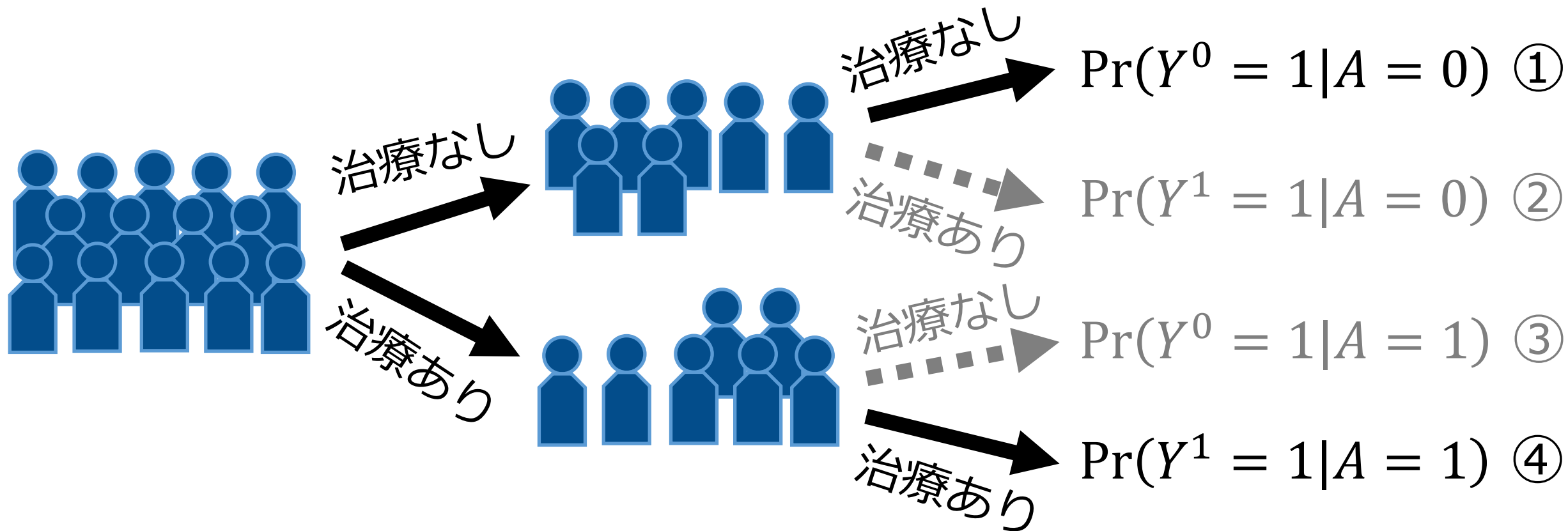
粗リスクが反事実リスクになる条件



① = ③ なら、 $\Pr(Y^0 = 1) = \Pr(Y^0 = 1 | A = 0)$

② = ④ なら、 $\Pr(Y^1 = 1) = \Pr(Y^1 = 1 | A = 1)$

粗リスクが反事実リスクになる条件



① = ③ なら、 $\Pr(Y^0 = 1) = \Pr(Y^0 = 1 | A = 0) = \Pr(Y = 1 | A = 0)$

② = ④ なら、 $\Pr(Y^1 = 1) = \Pr(Y^1 = 1 | A = 1) = \Pr(Y = 1 | A = 1)$

①=③ と ②=④

■ ①=③、②=④の意味

□ 治療を受けた集団と受けなかった集団で、反事実再発リスクが同じ

■ ①=③、②=④は成り立つか？

□ 観察データから成り立つことを示すことはできない

□ 治療がランダム化されていれば成り立つ

□ 多くの観察研究では成り立たないと予想される

➤ **予後が悪い特徴**を持つ患者ほど**強い治療**を受ける傾向がある

潜在アウトカムモデル

アウトカム回帰標準化

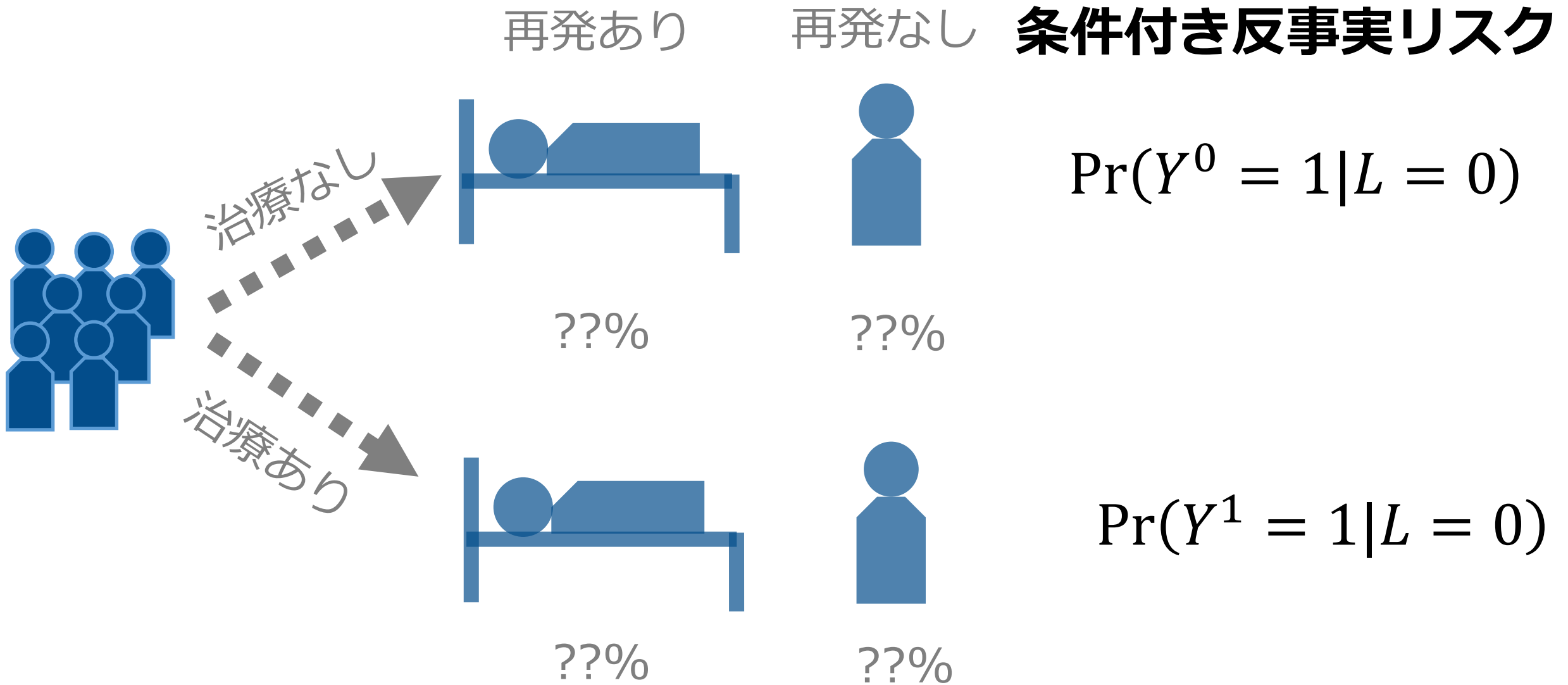
IPW 解析

二重ロバスト推定

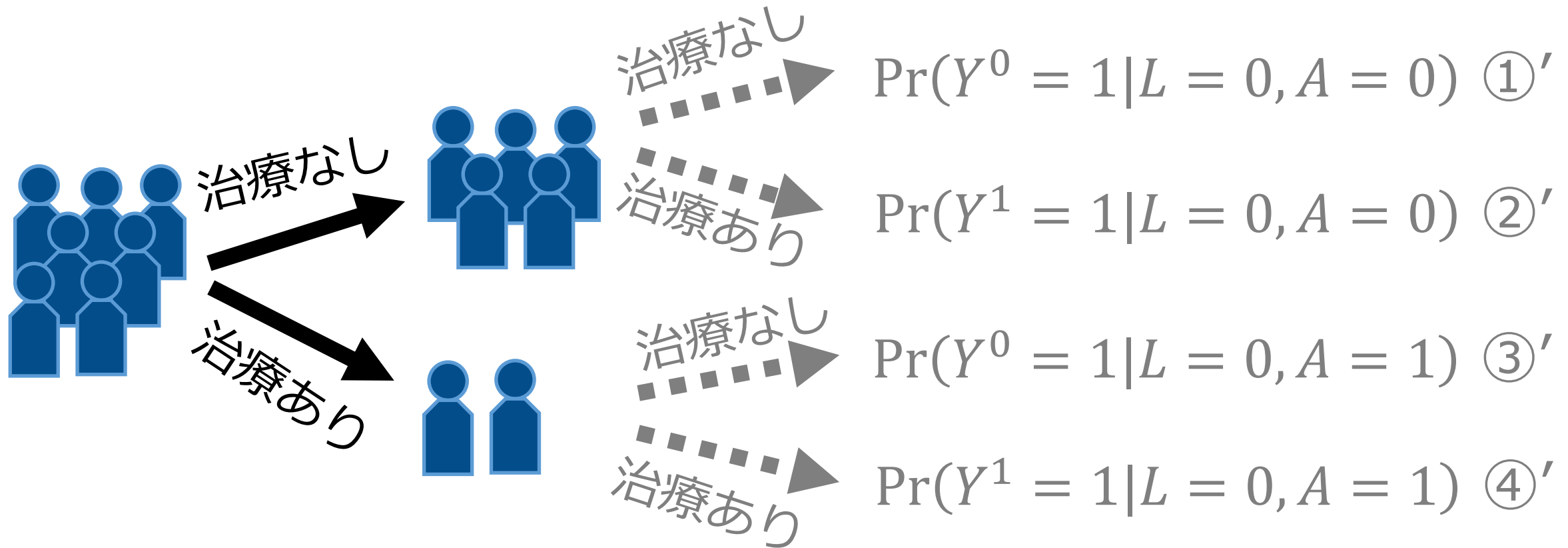
リンパ節転移の有無で分けてみる

リンパ節 転移	タモキシ フェン投与	再発		合計
		なし	あり	
なし	なし	1421	171 (10.7%)	1592
	あり	1238	96 (7.2%)	1334
				2926
あり	なし	507	253 (33.3%)	760
	あり	847	368 (30.3%)	1215
				1975

たとえば、リンパ節転移がない患者で



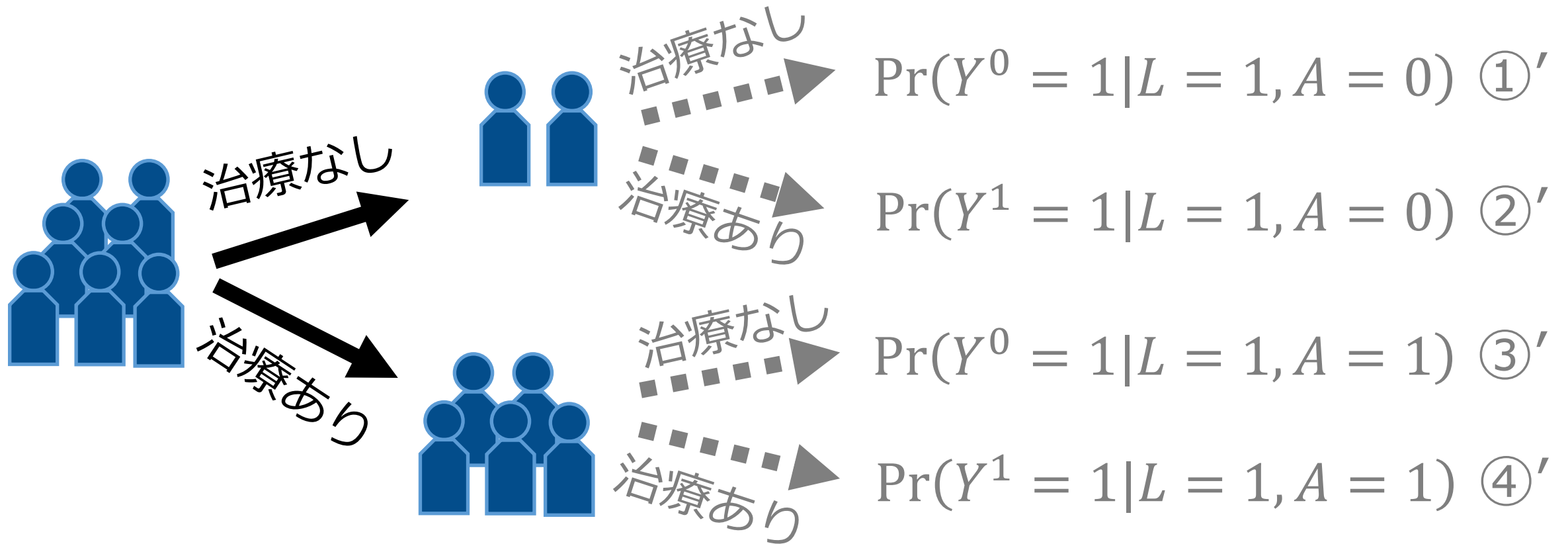
条件付きリスクが条件付き反事実リスクになる条件



①' = ③' なら、 $\Pr(Y^0 = 1 | L = 0) = \Pr(Y^0 = 1 | L = 0, A = 0) = \Pr(Y = 1 | L = 0, A = 0)$

②' = ④' なら、 $\Pr(Y^1 = 1 | L = 0) = \Pr(Y^1 = 1 | L = 0, A = 1) = \Pr(Y = 1 | L = 0, A = 1)$

リンパ節転移がある患者でも



①' = ③' なら、 $\Pr(Y^0 = 1 | L = 1) = \Pr(Y^0 = 1 | L = 1, A = 0) = \Pr(Y = 1 | L = 1, A = 0)$

②' = ④' なら、 $\Pr(Y^1 = 1 | L = 1) = \Pr(Y^1 = 1 | L = 1, A = 1) = \Pr(Y = 1 | L = 1, A = 1)$

①' = ③' と ②' = ④'

■ ①' = ③'、②' = ④'の意味

- リンパ節転移がない患者の中では、
治療を受けた集団と受けなかった集団で反事実再発リスクが同じ
- リンパ節転移がある患者の中では、
治療を受けた集団と受けなかった集団で反事実再発リスクが同じ

■ ①' = ③'、②' = ④'は成り立つか？

- 観察データから成り立つことを示すことはできない
- ① = ③、② = ④ よりは成り立っていそう
 - 成り立っているとすると・・・

集団全体が治療を受けないときの反事実リスク

$$\begin{aligned}\Pr(Y^0 = 1) &= \Pr(Y^0 = 1|L = 0) \Pr(L = 0) \\ &\quad + \Pr(Y^0 = 1|L = 1) \Pr(L = 1) \\ &= \Pr(Y^0 = 1|L = 0, A = 0) \Pr(L = 0) \\ &\quad + \Pr(Y^0 = 1|L = 1, A = 0) \Pr(L = 1)\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}&= \Pr(Y = 1|L = 0, A = 0) \Pr(L = 0) \\ &\quad + \Pr(Y = 1|L = 1, A = 0) \Pr(L = 1)\end{aligned}$$

← データから推定可能

$$\widehat{\Pr}(Y^0 = 1) = \quad \% \times \text{——} + \quad \% \times \text{——} = 19.8\%$$

集団全体が治療を受けるときの反事実リスク

$$\begin{aligned}\Pr(Y^1 = 1) &= \Pr(Y^1 = 1|L = 0) \Pr(L = 0) \\ &\quad + \Pr(Y^1 = 1|L = 1) \Pr(L = 1) \\ &= \Pr(Y^1 = 1|L = 0, A = 1) \Pr(L = 0) \\ &\quad + \Pr(Y^1 = 1|L = 1, A = 1) \Pr(L = 1)\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}&= \Pr(Y = 1|L = 0, A = 1) \Pr(L = 0) \\ &\quad + \Pr(Y = 1|L = 1, A = 1) \Pr(L = 1)\end{aligned}$$

← データから推定可能

$$\widehat{\Pr}(Y^1 = 1) = 7.2\% \times \frac{2926}{4901} + 30.3\% \times \frac{1975}{4901} = 16.5\%$$

解析結果

	粗解析	アウトカム 回帰標準化 (リンパ節転移)
治療なし	18.0%	19.8%
治療あり	18.2%	16.5%
リスク差	0.2%pt	-3.3%pt
リスク比	1.01	0.83

①' = ③' と ②' = ④' が成り立たなかったら

■ リンパ節転移以外の特徴を解析に使う

- 患者の特徴 L にもっとたくさんの変数を含める
- リンパ節転移に加えて、年齢、ステージ、閉経状況、...
- どんな変数を使えばよいかは先週の講義を参考に

■ $\Pr(Y^a = 1 | L = l, A = 0) = \Pr(Y^a = 1 | L = l, A = 1)$

- 特徴が同じ l の患者の中では、治療を受けた集団と受けなかった集団で反事実再発リスクが同じ
- 観察データから成り立つことを示すことはできない
- 特徴 l ごとのランダム化試験なら成り立つ

g-formula (点治療の場合)

$$\Pr(Y^a = 1) = \sum_l \Pr(Y = 1|L = l, A = a) \Pr(L = l)$$

■ $\Pr(Y = 1|L = l, A = a)$ の推定

□ 原理上はある特徴と治療状況を持つ患者を抜き出してきて推定可能

➤ ステージIIでリンパ節転移がある閉経後の45歳女性で治療を受けた患者

□ 実践上はそういう患者は少ないので、ロジスティック回帰を当てはめる

➤ $\text{logit } \Pr(Y = 1|L = l, A = a) = \beta_0 + \beta_1 a + \beta_2 l_1 + \beta_3 l_2 + \dots$

■ $\Pr(L = l)$ の推定

□ ある患者の特徴が得られる確率を $1/n$ と推定

アウトカム回帰標準化

ステップ1 : 再発リスク $\Pr(Y = 1|L = l, A = a)$ を推定

□ $m(l, a; \hat{\beta}) = \Pr(Y = 1|L = l, A = a; \hat{\beta})$ を得る

□ Tips : 治療群ごとに回帰モデルを当てはめると、
治療 A と患者の特徴 L の積項を含んでいることになる

ステップ2 : i さんのアウトカムの予測値をふたつ計算

$$\hat{m}_{0,i} = m(L_i, 0; \hat{\beta}), \quad \hat{m}_{1,i} = m(L_i, 1; \hat{\beta})$$

ステップ3 : アウトカムの予測値の平均値を計算

$$\widehat{\Pr}(Y^0 = 1) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \hat{m}_{0,i}, \quad \widehat{\Pr}(Y^1 = 1) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \hat{m}_{1,i}$$

信頼区間の算出

- 積み上げ推定方程式による標準誤差の推定
 - ロジスティック回帰の推定方程式 と 平均値を計算する推定方程式 をひとまとまりの推定方程式と見なして、サンドウィッチ分散を計算
- 多変量デルタ法による標準誤差の推定
- ブートストラップ法による標準誤差の推定・信頼区間の算出

解析結果

	粗解析	アウトカム 回帰標準化 (リンパ節転移)	アウトカム 回帰標準化 (全変数)
治療なし	18.0%	19.8%	19.8%
治療あり	18.2%	16.5%	16.5%
リスク差	0.2%pt	-3.3%pt	-3.3%pt
リスク比	1.01	0.83	0.83

どういふことを仮定して議論を進めてきたか

- 治療を受けなかったら $Y = Y^0$ 、治療を受けたら $Y = Y^1$ を観察
 - 因果一貫性 (consistency) の仮定 : If $A = a$, then $Y = Y^a$.
- 特徴が同じ患者では、治療群間で潜在アウトカム分布が同じ
 - 条件付き交換可能性 (conditional exchangeability) の仮定 :
 $Y^a \perp\!\!\!\perp A \mid L = l$ for all a and l
- ある特徴を持つ患者が治療を受けることも受けないこともある
 - 正值性 (positivity) の仮定 :
If $\Pr(L = l) > 0$, then $\Pr(A = a \mid L = l) > 0$ for all a
- アウトカム回帰モデルが正しく特定されている

再考 | アウトカム回帰による交絡調整

$$\text{logit Pr}(Y = 1|L = l, A = a) = \beta_0 + \beta_1 a + \beta_2 l_1 + \beta_3 l_2 + \dots$$

$\exp(\hat{\beta}_1)$ は「交絡を調整したオッズ比」と習ったが・・・

- 先ほどの仮定が成り立っていれば

$$\text{logit Pr}(Y = 1|L = l, A = a) = \text{logit Pr}(Y^a = 1|L = l)$$

- $\exp(\hat{\beta}_1)$ の正確な解釈

- 特徴 l を持つ患者での条件付き因果オッズ比の推定値
- 特徴 l によらず条件付き因果オッズ比の値は同じとして計算

$$\text{条件付き因果オッズ比} = \frac{\text{Pr}(Y^1=1|L=l)/\{1-\text{Pr}(Y^1=1|L=l)\}}{\text{Pr}(Y^0=1|L=l)/\{1-\text{Pr}(Y^0=1|L=l)\}} = \exp(\beta_1)$$

講義内容

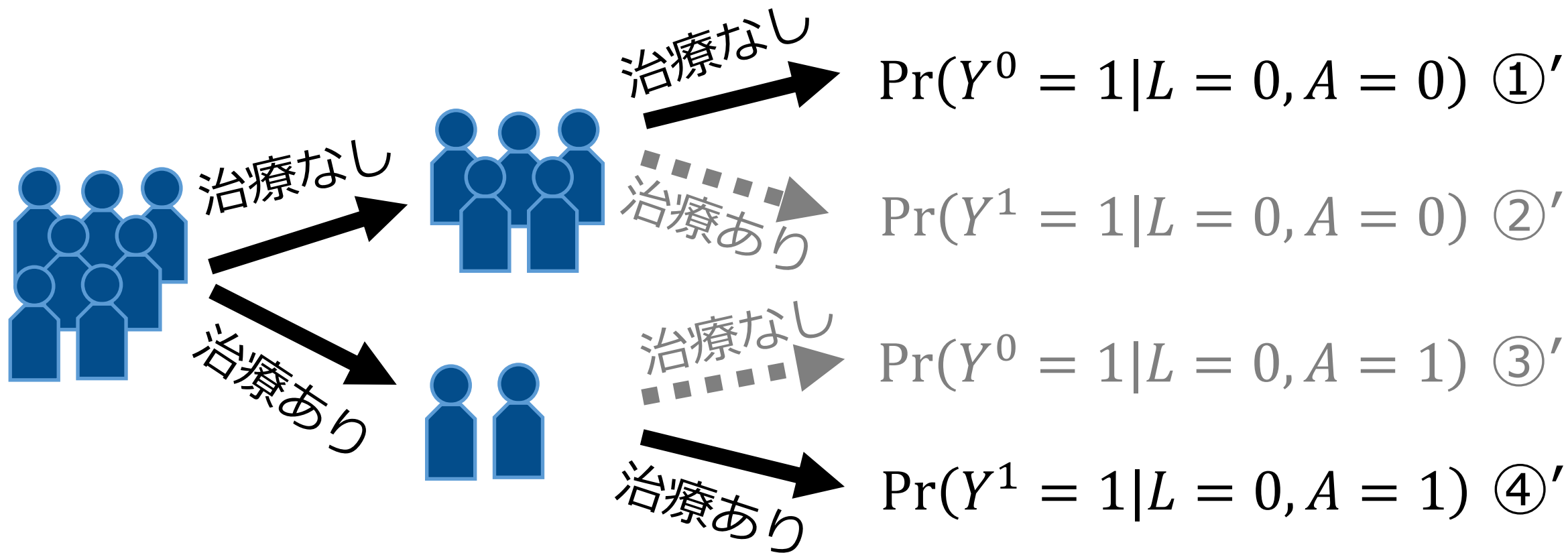
潜在アウトカムモデル



アウトカム回帰標準化



IPW 解析

二重ロバスト推定

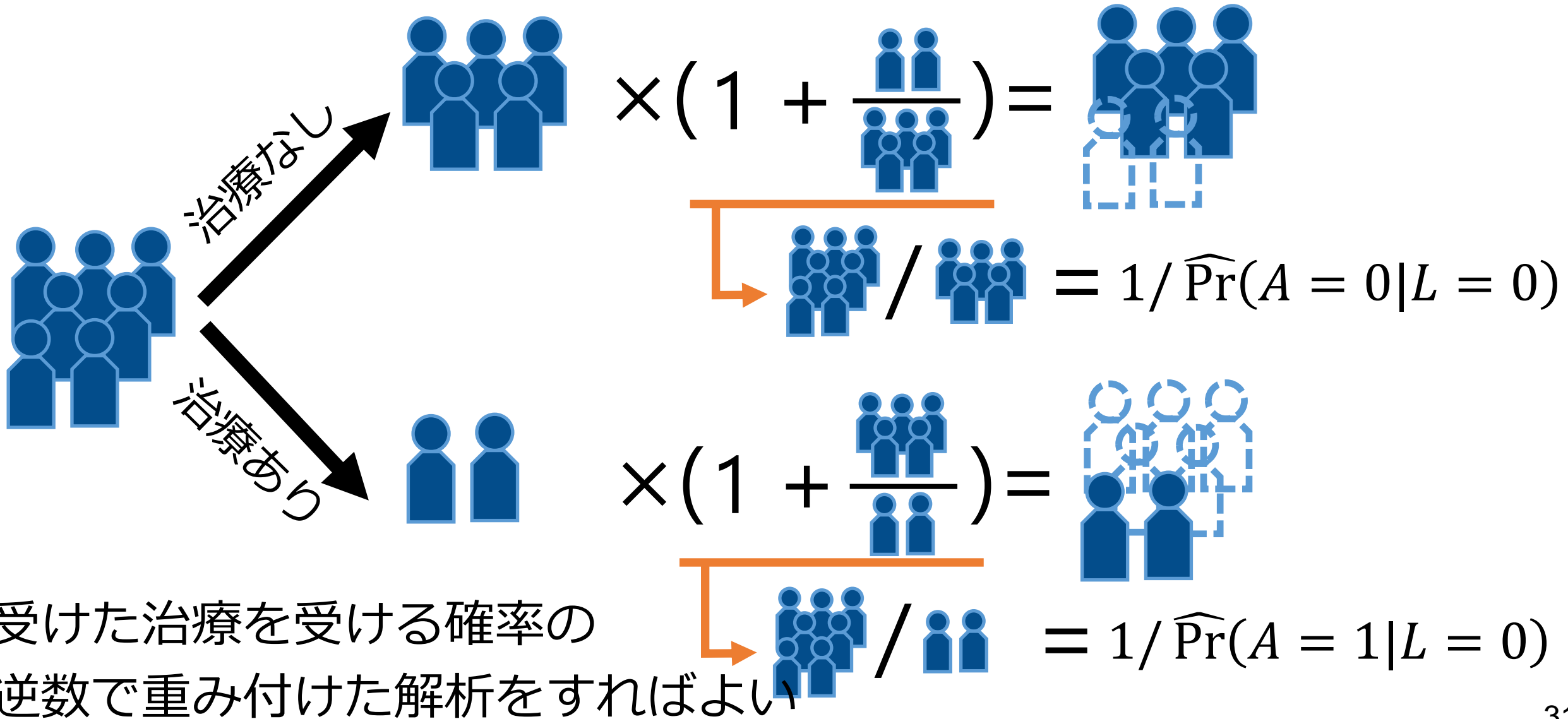
たとえば、リンパ節転移がない患者で



①'=③'なら、 が治療を受けないときのデータは、 が肩代わりできる

②'=④'なら、 が治療を受けるときのデータは、 が肩代わりできる

どれぐらい肩代わりしてもらえばよいか



重みを推定する

リンパ節 転移	タモキシ フェン投与	再発		合計	重み	
		なし	あり			
なし	なし	1421	171 (10.7%)	1592	/	= 1.84
	あり	1238	96 (7.2%)	1334	/	= 2.19
				2926		
あり	なし	507	253 (33.3%)	760	/	=2.60
	あり	847	368 (30.3%)	1215	/	=1.63
				1975		

分割表を重み付けて作る

リンパ節転 移	タモキシ フェン投与	再発		合計
		なし	あり	
なし	なし	2611.7	314.3 (10.7%)	2626
	あり	2715.4	210.6 (7.2%)	2926
あり	なし	1317.5	657.5 (33.3%)	1975
	あり	1376.8	598.2 (30.3%)	1975
	なし	3929.3	971.8 (19.8%)	4901
	あり	4092.2	808.8 (16.5%)	4901

解析結果

	粗解析	アウトカム 回帰標準化 (リンパ節転移)	アウトカム 回帰標準化 (全変数)	IPW解析 (リンパ節転移)
治療なし	18.0%	19.8%	19.8%	19.8%
治療あり	18.2%	16.5%	16.5%	16.5%
リスク差	0.2%pt	-3.3%pt	-3.3%pt	-3.3%pt
リスク比	1.01	0.83	0.83	0.83

①' = ③' と ②' = ④' が成り立たなかったら

■ リンパ節転移以外の特徴を解析に使う

- 患者の特徴 L にもっとたくさんの変数を含める
- リンパ節転移に加えて、年齢、ステージ、閉経状況、...
- どんな変数を使えばよいかは先週の講義を参考に

■ $\Pr(Y^a = 1 | L = l, A = 0) = \Pr(Y^a = 1 | L = l, A = 1)$

- 特徴が同じ l の患者の中では、治療を受けた集団と受けなかった集団で反事実再発リスクが同じ
- 観察データから成り立つことを示すことはできない
- 特徴 l ごとのランダム化試験なら成り立つ

IPW (inverse probability weighted) 解析

ステップ1 : 治療確率 $\Pr(A = 1|L = l)$ を推定

- ロジスティック回帰などで $p(l; \hat{\alpha}) = \Pr(A = 1|L = l; \hat{\alpha})$ を得る
- 傾向スコア $\hat{p}_i = p(L_i; \hat{\alpha})$

ステップ2 : i さんの重み \hat{w}_i を計算

$$A_i = 0 \text{ なら } \hat{w}_i = \frac{1}{1 - \hat{p}_i}, \quad A_i = 1 \text{ なら } \hat{w}_i = \frac{1}{\hat{p}_i}$$

ステップ3 : アウトカムの重み付き平均値を計算

$$\widehat{\Pr}(Y^0 = 1) = \frac{\sum_{i=1}^n \frac{(1 - A_i)}{1 - \hat{p}_i} Y_i}{\sum_{i=1}^n \frac{(1 - A_i)}{1 - \hat{p}_i}}, \quad \widehat{\Pr}(Y^1 = 1) = \frac{\sum_{i=1}^n \frac{A_i}{\hat{p}_i} Y_i}{\sum_{i=1}^n \frac{A_i}{\hat{p}_i}}$$

信頼区間の算出

- 重みの推定を無視した推定方程式による標準誤差の推定
 - サンドウィッチ分散はデータ数が多いとき標準誤差を過大評価
 - ▶ 過大評価なのは「集団全体での平均治療効果」の推定時に特別な性質
- 積み上げ推定方程式による標準誤差の推定
 - ロジスティック回帰の推定方程式 と IPW 推定方程式 をひとまとまりの推定方程式と見なして、サンドウィッチ分散を計算
- ブートストラップ法による標準誤差の推定・信頼区間の算出

周辺構造モデル (点治療の場合)

- IPW 解析は以下の周辺構造モデルのパラメータを推定

$$\Pr(Y^a = 1) = \gamma_0 + \gamma_1 a$$

- $\Pr(Y^0 = 1) = \gamma_0 + \gamma_1 \times 0 = \gamma_0$ 、 $\Pr(Y^1 = 1) = \gamma_0 + \gamma_1 \times 1 = \gamma_0 + \gamma_1$
- 因果リスク差 = γ_1 、因果リスク比 = $(\gamma_0 + \gamma_1)/\gamma_0$

- IPW解析は \hat{w} を用いた重み付き回帰として実行可能

回帰モデル

$$\Pr(Y = 1|A = a) = \gamma_0 + \gamma_1 a$$

推定方程式

$$\begin{cases} \sum_{i=1}^n \hat{w}_i \{Y_i - (\gamma_0 + \gamma_1 A_i)\} = 0 \\ \sum_{i=1}^n \hat{w}_i A_i \{Y_i - (\gamma_0 + \gamma_1 A_i)\} = 0 \end{cases}$$

解析結果

	粗解析	アウトカム 回帰標準化 (リンパ節転移)	アウトカム 回帰標準化 (全変数)	IPW解析 (リンパ節転移)	IPW解析 (全変数)
治療なし	18.0%	19.8%	19.8%	19.8%	19.9%
治療あり	18.2%	16.5%	16.5%	16.5%	16.5%
リスク差	0.2%pt	-3.3%pt	-3.3%pt	-3.3%pt	-3.4%pt
リスク比	1.01	0.83	0.83	0.83	0.83

どういふことを仮定して議論を進めてきたか

- 治療を受けなかったら $Y = Y^0$ 、治療を受けたら $Y = Y^1$ を観察
 - 因果一貫性 (consistency) の仮定 : If $A = a$, then $Y = Y^a$.
- 特徴が同じ患者では、治療群間で潜在アウトカム分布が同じ
 - 条件付き交換可能性 (conditional exchangeability) の仮定 :
 $Y^a \perp\!\!\!\perp A \mid L = l$ for all a and l
- ある特徴を持つ患者が治療を受けることも受けないこともある
 - 正值性 (positivity) の仮定 :
If $\Pr(L = l) > 0$, then $\Pr(A = a \mid L = l) > 0$ for all a
- 治療回帰モデルが正しく特定されている

傾向スコアとその特徴

- 傾向スコア分析
 - マッチング、層別解析、回帰調整、IPW 解析
- 傾向スコア $p(L) = \Pr(A = 1|L)$ はバランススコア
 - 傾向スコアが同じ値の集団では、治療と患者の特徴が独立
 - $A \perp\!\!\!\perp L \mid p(L) = s$ for all s
- 条件付き交換可能性と正值性のもとで
 - $Y^a \perp\!\!\!\perp A \mid p(L) = s$ for all s
 - If $\Pr(p(L) = s) > 0$, then $\Pr(A = a \mid p(L) = s) > 0$ for all a

分割表で傾向スコアマッチング

■ 傾向スコアが同じ値の人でマッチング

リンパ節 転移	タモキシ フェン投与	再発		合計	傾向スコア
		なし	あり		
なし	なし	1421	171 (10.7%)	1592	1334 / 2926 =0.456
	あり	1238	96 (7.2%)	1334	
				2926	
あり	なし	507	253 (33.3%)	760	1215 / 1975 =0.615
	あり	847	368 (30.3%)	1215	
				1975	

傾向スコアマッチング後の分割表

■ たとえば、治療ありの患者1名に治療なしの患者1名をマッチング

リンパ節 転移	タモキシ フェン投与	再発		合計
		なし	あり	
なし	なし	1191	143 (10.7%)	1334
	あり	1238	96 (7.2%)	1334
あり	なし	507	253 (33.3%)	760
	あり	530	230 (30.3%)	760
	なし	1698	396 (18.9%)	2094
	あり	1768	326 (15.6%)	2094

解析結果

	粗解析	アウトカム 回帰標準化 (リンパ節転移)	アウトカム 回帰標準化 (全変数)	IPW解析 (リンパ節転移)	IPW解析 (全変数)	傾向スコア マッチング (リンパ節転移)
治療なし	18.0%	19.8%	19.8%	19.8%	19.9%	18.9%
治療あり	18.2%	16.5%	16.5%	16.5%	16.5%	15.6%
リスク差	0.2%pt	-3.3%pt	-3.3%pt	-3.3%pt	-3.4%pt	-3.3%pt
リスク比	1.01	0.83	0.83	0.83	0.83	0.83

傾向スコアマッチングの特徴

- マッチング後の集団は元の集団と特徴が異なる
 - リンパ節転移あり：元 $1976/4906 = 40\%$ 、マッチ後 $1520/4190 = 36\%$
 - どのように異なるかは元の集団、調整変数、マッチング方法に依存
 - マッチ後の集団がどのような集団かは Table 1 を見ればわかるが . . .
- 特徴が異なるが傾向スコアの値が同じ患者は (あまり) いない
 - 実践ではある程度の幅 (=キャリパー) を許容してマッチング
 - 幅が大きければ、バイアスが調整しきれない可能性
 - 幅が小さければ、推定精度低下

傾向スコアで層別解析、回帰調整

■ 傾向スコアで層別解析

- 傾向スコアの値で層別後に併合 or 標準化
- 原理上は調整しきれないバイアスが残る可能性

■ 回帰で傾向スコアを調整

- $\text{logit Pr}(Y = 1 | \hat{p}, A = a) = \beta_0 + \beta_1 a + \beta_2 \hat{p}$
- 層別解析の欠点は克服
 - 傾向スコア \hat{p} とアウトカム Y の関係性を正しくモデル化する必要性
- 求まる治療効果 $\hat{\beta}_1$ は傾向スコアが同じ値の患者での治療効果
 - アウトカム回帰標準化を適用すれば平均治療効果を推定可能

潜在アウトカムモデル

アウトカム回帰標準化

IPW 解析

二重ロバスト推定

どういふことを仮定して議論を進めてきたか

- 治療を受けなかったら $Y = Y^0$ 、治療を受けたら $Y = Y^1$ を観察

- 因果一貫性 (consistency) の仮定 : If $A = a$, then $Y = Y^a$.

- 特徴が同じ患者では、治療群間で潜在アウトカム分布が同じ

- 条件付き交換可能性 (conditional exchangeability) の仮定 :

$$Y^a \perp\!\!\!\perp A \mid L = l \text{ for all } a \text{ and } l$$

- ある特徴を持つ患者が治療を受けることも受けないこともある

- 正值性 (positivity) の仮定 :

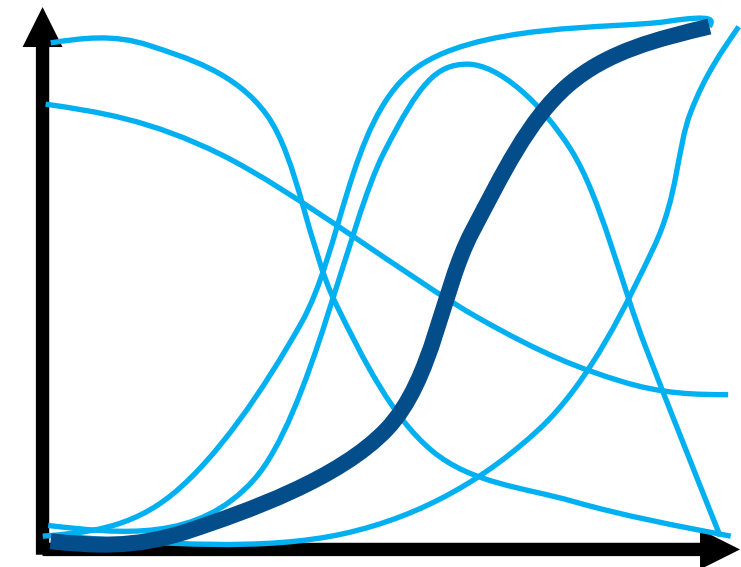
$$\text{If } \Pr(L = l) > 0, \text{ then } \Pr(A = a \mid L = l) > 0 \text{ for all } a$$

- **アウトカム回帰モデルや治療回帰モデルが正しく特定されている**

ところで回帰モデルの正しい特定って？

- 患者の特徴 L の変数選択の話ではない
 - バイアス調整に必要な変数を選んだあとの話
 - アウトカム/治療と関連するが調整に不要なら L に含めなくてもよい
- たとえば $\Pr(A = 1 | L = l)$ を l の関数として見る
 - 回帰モデル $p(l; \alpha)$ は $\Pr(A = 1 | L = l)$ を表す関数の候補の集まり
 - 候補の中に真の関数が含まれている
⇒ 回帰モデルの正しい特定

治療確率



特徴 l

回帰モデルの誤特定に対する2つのアプローチ

■ 関数の候補を増やす

- より柔軟な回帰モデル：積項・二次項を入れる、スプライン
- データ適応的な機械学習手法

■ 回帰モデルを特定するチャンスを増やす

- アウトカム回帰モデルを誤特定しても治療回帰モデルで挽回する
- 治療回帰モデルを誤特定してもアウトカム回帰モデルで挽回する
- 二重ロバスト推定

AIPW (Augmented IPW) 解析

- ふたつをうまく組み合わせる

$$\widehat{\Pr}(Y^0 = 1) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left(\frac{(1 - A_i)Y_i}{1 - \hat{p}_i} + \hat{m}_{0,i} - \frac{(1 - A_i)\hat{m}_{0,i}}{1 - \hat{p}_i} \right)$$

$$\widehat{\Pr}(Y^1 = 1) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left(\frac{A_i Y_i}{\hat{p}_i} + \hat{m}_{1,i} - \frac{A_i \hat{m}_{1,i}}{\hat{p}_i} \right)$$

IPWアウトカム + アウトカム予測値 - IPWアウトカム予測値

AIPW 解析の良い点

- アウトカム予測値を使うことでIPW解析の推定精度が改善
 - IPW解析では使われていなかった患者の特徴とアウトカムの関連に関する情報を使用
- 二重ロバスト性
 - いずれかが正しく特定されていれば、バイアス調整できる
 - アウトカム回帰モデルが正しければ、IPWアウトカムとIPWアウトカム予測値が相殺し合う
 - 治療回帰モデルが正しければ、アウトカム予測値とIPWアウトカム予測値が相殺し合う

境界性

- 境界性 (boundedness)
 - アウトカムを取りうる範囲が決まっているときに、推定値が必ず取りうる範囲に収まる
 - 例：反事実再発リスクの推定値が必ず 0~1 になる
- アウトカム回帰標準化は境界性を持つ
 - 例：ロジスティック回帰の予測値は 0~1 なので、その平均値も 0~1
- IPW 解析と AIPW 解析は境界性を持たない
 - 極端な重みの影響を受けやすい

二重ロバスト性を失わずに境界性を持たせる

- いくつか方法があるが、キモは

$$\begin{aligned}\widehat{\text{Pr}}(Y^1 = 1) &= \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left(\frac{A_i Y_i}{\hat{p}_i} + \hat{m}_{1,i} - \frac{A_i \hat{m}_{1,i}}{\hat{p}_i} \right) \\ &= \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \hat{m}_{1,i} + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{A_i}{\hat{p}_i} (Y_i - \hat{m}_{1,i})\end{aligned}$$

= 0 となるように
アウトカム予測値を作る

境界性を持つ二重ロバスト推定

ステップ1 : 再発リスク $\Pr(Y = 1|L = l, A = a)$ を工夫して推定

方法1: $\text{logit } m(l, a; \beta) = \beta_0 + \beta_1 a + \beta_2 l_1 + \dots + \beta_3 \frac{a}{\hat{p}} + \beta_4 \frac{1-a}{1-\hat{p}}$ を推定し $\tilde{\beta}$ を得る

方法2: $\text{logit } m(l, a; \beta) = \beta_0 + \beta_1 a + \beta_2 l_1 + \dots$ を **IPW 推定** し $\tilde{\beta}$ を得る

ステップ2 : i さんのアウトカムの予測値をふたつ計算

$$\tilde{m}_{0,i} = m(L_i, 0; \tilde{\beta}), \quad \tilde{m}_{1,i} = m(L_i, 1; \tilde{\beta})$$

ステップ3 : アウトカム予測値の平均値を計算

$$\widehat{\Pr}(Y^0 = 1) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \tilde{m}_{0,i}, \quad \widehat{\Pr}(Y^1 = 1) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \tilde{m}_{1,i}$$

方法 1 と方法 2 のカラクリ

- どちらも以下を満たすように β を推定

$$\begin{cases} \sum_{i=1}^n \frac{1 - A_i}{1 - \hat{p}_i} \{Y_i - m(L_i, A_i; \beta)\} = 0 \\ \sum_{i=1}^n \frac{A_i}{\hat{p}_i} \{Y_i - m(L_i, A_i; \beta)\} = 0 \end{cases}$$

- 上記の形にならない場合、方法1や2をまねても二重ロバスト性はない
 - 例：非正準リンク関数を用いた一般化線形モデル
 - 例：Cox 回帰

解析結果

	粗解析	アウトカム 回帰標準化 (リンパ節転移)	アウトカム 回帰標準化 (全変数)	IPW解析 (リンパ節転移)	IPW解析 (全変数)	AIPW解析 (全変数)	IPWアウトカム 回帰標準化 (全変数)
治療なし	18.0%	19.8%	19.8%	19.8%	19.9%	19.8%	19.8%
治療あり	18.2%	16.5%	16.5%	16.5%	16.5%	16.5%	16.5%
リスク差	0.2%pt	-3.3%pt	-3.3%pt	-3.3%pt	-3.4%pt	-3.3%pt	-3.3%pt
リスク比	1.01	0.83	0.83	0.83	0.83	0.83	0.83

平均治療効果推定への機械学習の組み込み

データ適応的な機械学習手法を使用すれば、
二重ロバスト推定法なんて小難しい方法は不要では？

しかし、データ適応的な機械学習手法を
アウトカム回帰標準化や IPW 解析に使うと・・・

サンプルサイズが小さいと、バイアスが大きい可能性
サンプルサイズが大きくても、妥当な信頼区間が得られない

カギは二重ロバスト推定法と交差適合

ID	再発	タモキシフェン	リンパ節転移	...
1	0	1	0	
4	1	0	1	
5	0	0	0	
8	0	1	0	
2	1	1	0	
3	0	1	0	
6	0	0	0	
7	1	0	1	

① $\hat{m}_1(l, a)$ や $\hat{p}_1(l)$ を得る



④ $\hat{m}_2(l, a)$ や $\hat{p}_2(l, a)$ を使って二重ロバスト推定法で $\widehat{\Pr}(Y^a = 1)_2$ を得る



② $\hat{m}_1(l, a)$ や $\hat{p}_1(l, a)$ を使って二重ロバスト推定法で $\widehat{\Pr}(Y^a = 1)_1$ を得る



③ $\hat{m}_2(l, a)$ や $\hat{p}_2(l)$ を得る



ランダムに分割

$$\widehat{\Pr}(Y^a = 1) = \frac{\widehat{\Pr}(Y^a = 1)_1 + \widehat{\Pr}(Y^a = 1)_2}{2}$$

より一般には K 個に分割し K 個の推定値の平均値を計算

まとめ

- 潜在 (反事実) アウトカムモデル
- アウトカム回帰標準化
- IPW 解析
- 二重ロバスト推定

文献リスト (for 主にSPH学生)

潜在アウトカムモデルにもとづく因果推論一般

- Hernán MA, Robins JM (2024). Causal Inference: What If. Chapman & Hall/CRC.
- 田中司朗 (2022). 医学のための因果推論II —Rubin因果モデル—. 朝倉書店.

術後タモキシフェンと乳がん再発データ

- Matsuyama Y, Tominaga T, Nomura Y, et al. Second cancers after adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer in Japan. Ann Oncol. 2000;11:1537–43.
- Sato T, Matsuyama Y. Marginal structural models as a tool for standardization. Epidemiology. 2003;14:680–6.
- 佐藤俊哉, 松山裕. 交絡という不思議な現象と交絡を取りのぞく解析：標準化と周辺構造モデル. 計量生物学. 2011;32:S35–S49.

アウトカム回帰標準化

- Haneuse S (+ Greenland S, Rothman KJ). Regression analysis part II: model fitting and assessment (chapter 21). In: Modern Epidemiology 4th edition. Lash TL, VanderWeele TJ, Haneuse S, Rothman KJ (ed). 2021. Wolters Kluwer.
- Sjölander A. Regression standardization with the R package stdReg. Eur J Epidemiol. 2016;31:563–74.
- Sjölander A. Estimation of causal effect measures with the R-package stdReg. Eur J Epidemiol. 2018;33:847–58.

文献リスト (for 公衆衛生学生)

サンドウィッチ分散

- Mansournia MA, Nazemipour M, Naimi AI, Collins GS, Campbell MJ. Reflections on modern methods: demystifying robust standard errors for epidemiologists. *Int J Epidemiol.* 2021;50:346–51.

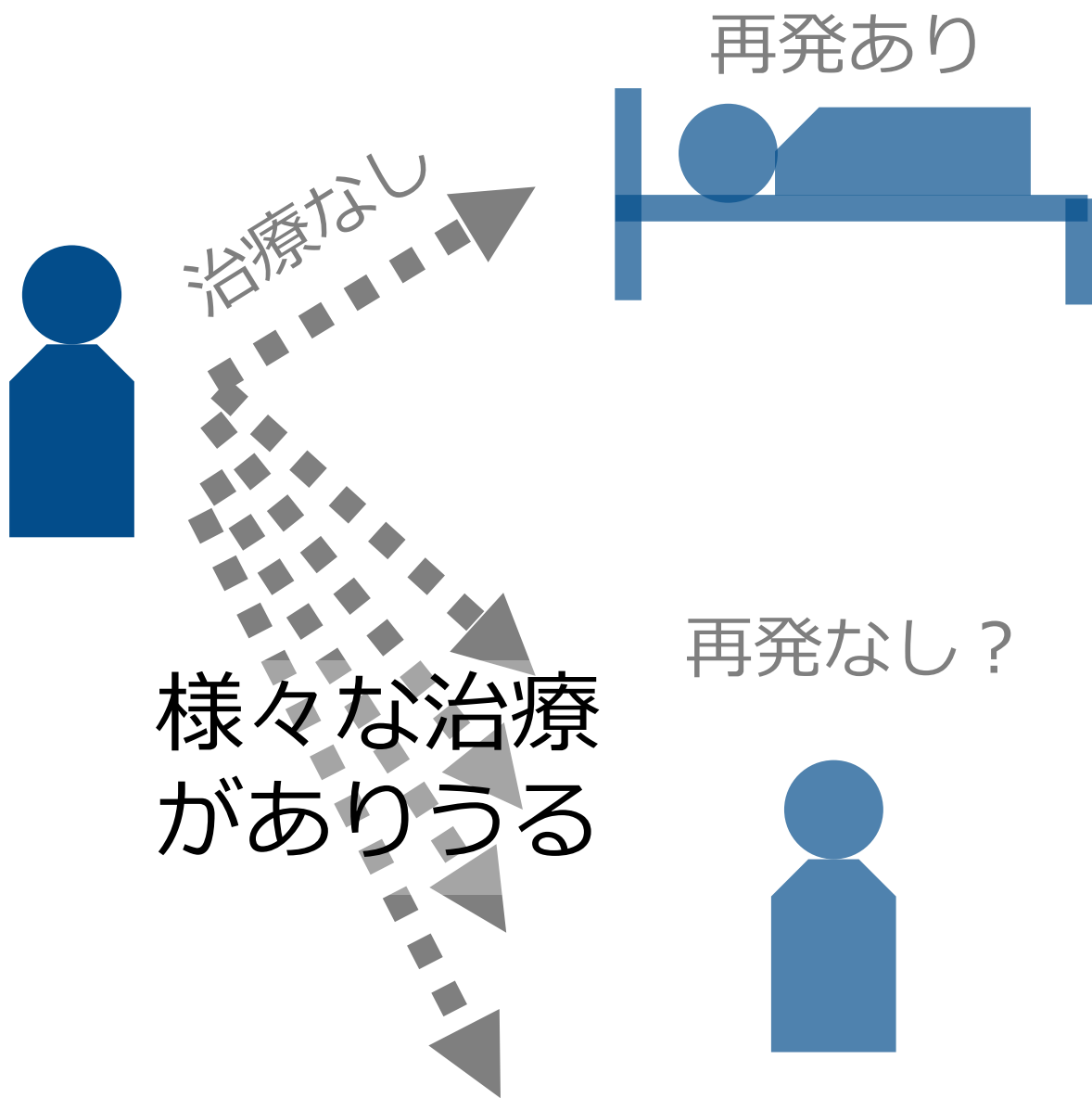
IPW 解析

- Robins JM, Hernan MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology* 2000;11:550–60.
- Austin PC, Stuart EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Stat Med.* 2015;34:3661–79.
- Shiba K, Kawahara T. Using propensity scores for causal inference: pitfalls and tips. *J Epidemiol.* 2021;31:457–63.

二重ロバスト推定

- Funk MJ, Westreich D, Wiesen C, Stürmer T, Brookhart MA, Davidian M. Doubly robust estimation of causal effects. *American Journal of Epidemiology.* 2011;173:761–7.
- Zivich PN, Breskin A. Machine learning for causal inference: on the use of cross-fit estimators. *Epidemiology.* 2021;32:393–401.
- Zhong Y, Kennedy EH, Bodnar LM, Naimi AI. AIPW: an R package for augmented inverse probability-weighted estimation of average causal effects. *Am J Epidemiol.* 2021;190:2690–99.

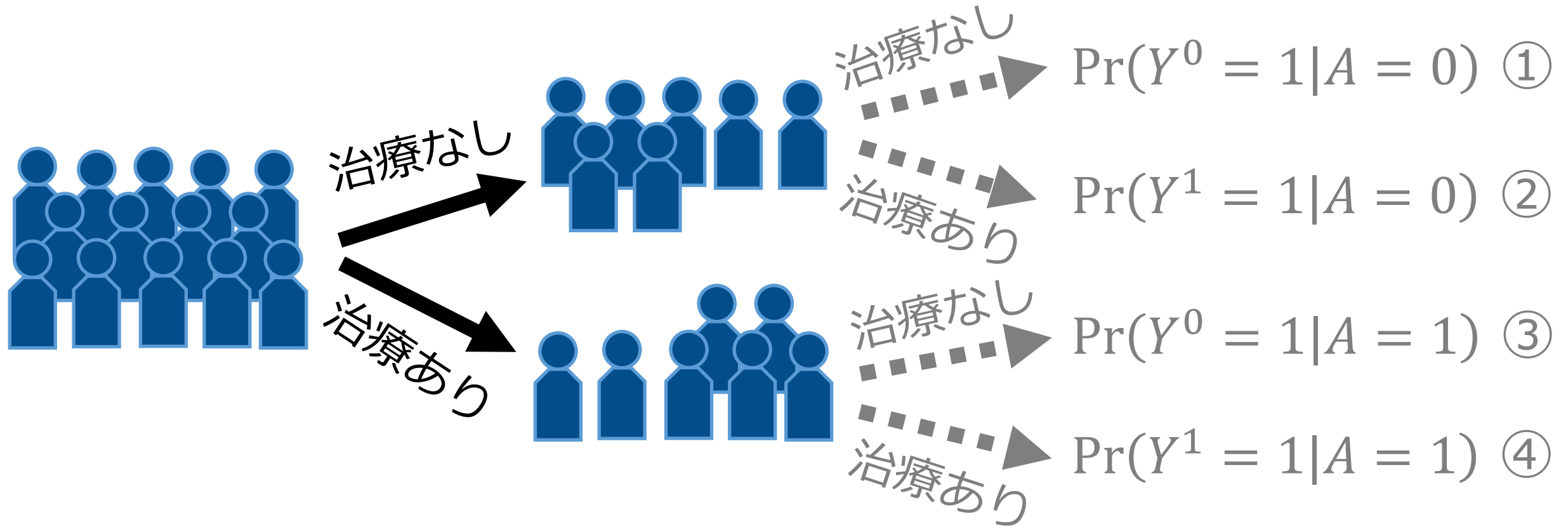
治療ありとは言うものの



大事なものは

- 潜在アウトカムが変わらないくらい詳細に治療を定義
- 「治療あり」の中で潜在アウトカムが変わってしまうのであれば、「様々な治療」の中身を把握

治療を受ける/受けない集団での平均治療効果



②－①：治療を受ける集団での平均治療効果

④－③：治療を受けない集団での平均治療効果

効果修飾と周辺構造モデル

- 効果修飾：患者の特徴によって平均治療効果が異なること

$$\Pr(Y^1 = 1|V = v) - \Pr(Y^0 = 1|V = v) = \Pr(Y^1 = 1|V = v^*) - \Pr(Y^0 = 1|V = v^*)$$

⇒ 差のスケールで特徴 V によって効果修飾がある

$$\frac{\Pr(Y^1=1|V=v)}{\Pr(Y^0=1|V=v)} = \frac{\Pr(Y^1=1|V=v^*)}{\Pr(Y^0=1|V=v^*)} \Rightarrow \text{比のスケールで特徴 } V \text{ によって効果修飾がある}$$

- 周辺構造モデル $\Pr(Y^a = 1|V = v) = \gamma_0 + \gamma_1 a + \gamma_4 av + \gamma_5 v$

- $\Pr(Y^1 = 1|V = 0) - \Pr(Y^0 = 1|V = 0) = \gamma_1$

- $\Pr(Y^1 = 1|V = 1) - \Pr(Y^0 = 1|V = 1) = \gamma_1 + \gamma_4$

- 重み \hat{w} を用いた重み付き回帰で推定可能

サンドウィッチ分散

- 推定関数 $U_i(\theta)$ の和の形で作られた推定方程式

$$\sum_{i=1}^n U_i(\theta) = 0$$

- 推定方程式の解として得られた推定量 $\hat{\theta}$
- $\hat{\theta}$ の分散共分散行列の推定量はサンドウィッチ分散

$$\widehat{\text{Cov}}(\hat{\theta}) = \underbrace{\left\{ \sum_{i=1}^n \frac{\partial U_i(\hat{\theta})}{\partial \theta^T} \right\}^{-1}}_{\text{パン}} \underbrace{\left\{ \sum_{i=1}^n U_i(\hat{\theta}) U_i(\hat{\theta})^T \right\}}_{\text{具}} \underbrace{\left\{ \sum_{i=1}^n \frac{\partial U_i(\hat{\theta})}{\partial \theta^T} \right\}^{-1^T}}_{\text{パン}}$$

例：アウトカム回帰標準化

- アウトカム回帰の推定関数（例：主項のみのロジスティック回帰）

$$U_{\text{out},i}(\beta) = \begin{pmatrix} 1 \\ A_i \\ L_i \end{pmatrix} \{Y - m(L_i, A_i; \beta)\}$$

- 標準化の推定関数

$$U_{\text{std},i}(\beta, \mu_0, \mu_1) = \begin{pmatrix} m(L_i, 0; \beta) - \mu_0 \\ m(L_i, 1; \beta) - \mu_1 \end{pmatrix}$$

- 積み上げ推定関数

$$U_i(\theta) = \begin{pmatrix} U_{\text{out},i}(\beta) \\ U_{\text{std},i}(\beta, \mu_0, \mu_1) \end{pmatrix}, \quad \theta = \begin{pmatrix} \beta \\ \mu_0 \\ \mu_1 \end{pmatrix}$$

例：IPW 解析

- 治療回帰の推定関数（例：主項のみのロジスティック回帰）

$$U_{\text{trt},i}(\alpha) = \begin{pmatrix} 1 \\ L_i \end{pmatrix} \{A_i - p(L_i; \alpha)\}$$

- IPW 平均の推定関数

$$U_{\text{IPW},i}(\alpha, \mu_0, \mu_1) = \begin{pmatrix} \frac{1 - A_i}{1 - p(L_i; \alpha)} (Y - \mu_0) \\ \frac{A_i}{p(L_i; \alpha)} (Y - \mu_1) \end{pmatrix}$$

- 積み上げ推定関数

$$U_i(\theta) = \begin{pmatrix} U_{\text{trt},i}(\alpha) \\ U_{\text{IPW},i}(\alpha, \mu_0, \mu_1) \end{pmatrix}, \quad \theta = \begin{pmatrix} \alpha \\ \mu_0 \\ \mu_1 \end{pmatrix}$$