

平成 27 年 6 月 13 日現在

機関番号：34419

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2014

課題番号：23700344

研究課題名(和文) 未観察交絡要因があるときの因果推論の方法に関する研究

研究課題名(英文) Methodology of causal inference when an unmeasured confounder exists

研究代表者

千葉 康敬(CHIBA, Yasutaka)

近畿大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：80362474

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,500,000 円

研究成果の概要(和文)：未観察交絡要因があるときの感度解析手法を提案した。また、治療効果が取りうる範囲を推定する際に用いられる2つの条件の関連性を議論し、比較を行った。操作変数があるときの因果推論について、主要層別の考え方を応用することで、様々な標準集団における因果効果の取り得る範囲を導出した。未観察交絡要因があるときの主要層別効果の取り得る範囲を提示した。さらに、特別な条件の下では、主要層別効果と直接効果・間接効果が一致することを突き止めた。直接効果・間接効果の取り得る範囲を導出し、感度解析の方法も議論した。主要層別効果の感度解析で提案された方法を応用することで、直接効果・間接効果の感度解析の方法を提案した。

研究成果の概要(英文)：I proposed some sensitivity analysis methods for unmeasured confounders. In addition, I discussed a relationship between two conditions that can be used to derive the bounds on which the casual effect must be included, and compared these two conditions. When an instrumental variable exists, I derived the bounds for causal effects with several populations as the standard population, by applying the concept of principal stratification. I presented the bounds for the principal strata effect when an unmeasured confounder exists. Furthermore, I showed that principal strata effects correspond to direct and indirect effects under special assumptions including the monotonicity assumption. I derived the bound for direct and indirect effects the sensitivity analysis methods. For the derivation, I applied those for the principal strata effect.

研究分野：統計科学

キーワード：因果推論

## 1. 研究開始当初の背景

未観察交絡要因がある状況での因果推論の方法を議論した多くの論文がある。未観察交絡要因がある以上、因果効果の点推定を行うことは不可能である。したがって、いくつかの条件設定の下で因果効果の取り得る範囲を推定する方法、または、感度解析の方法が提案されてきた。

未観察交絡要因がある具体的な状況については以下に述べる。

未観察交絡要因のある最もシンプルな状況は、図1のように模式的に表せる。この図で、Mは治療群、Yは結果変数、Uは交絡要因である。Uにあたる変数がすべて観察されていれば、それらを調整することにより、MのYへの因果効果を偏りなく推定することができる。しかし、Uが未観察、あるいは、Uにあたる変数の一部が未観察である場合、MのYへの因果効果を偏りなく推定することはできない。

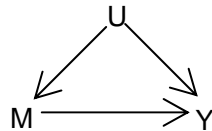


図1

Manski ら[1-3]は、いくつかの条件設定の下で因果効果の取り得る範囲を推定する方法を提案している(ここでの条件を「条件A」とする)。しかし、彼らが提案した方法で得られる範囲は広いため、理論的には素晴らしい研究であるかもしれないが、とても実用的なものとは言えない。

他方、VanderWeele [4]、Chiba [5]は、条件Aとは異なる条件設定の下で因果効果の取り得る範囲を推定する方法を提案している(ここでの条件を「条件B」とする)。

## 2. 研究の目的

(1) 条件Aと条件Bとの関連を議論する。さらに、条件Aと条件Bを組み合わせることによって、狭い範囲を導出することができる、より実用的な方法を提案することを目的とする。

(2) 図2に示すように、操作変数Xが観察できる場合に拡張する。さらに、図3に示すように、操作変数の仮定が崩れて、Xが、Mだけでなく、Mを介さずにYに直接影響する場合に拡張する。

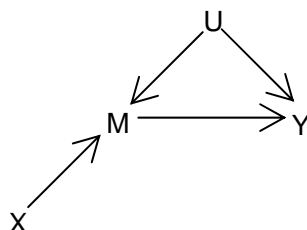


図2

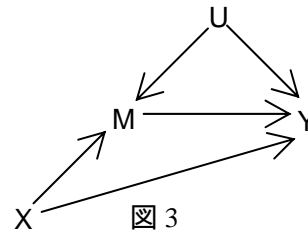


図3

(3) 中間変数がある状況に応用する。この状況は、図3で、MのYへの因果効果よりもむしろ、Mを介さないXのYへの直接効果やMを介するXのYへの間接効果、あるいは、主要層別効果に興味がある場合である。

(4) 結果変数が生存時間(イベントを発生するまでの時間)の場合に拡張する。

## 3. 研究の方法

### (1) 研究の目的(1)について

この研究は後の研究の基礎となる特に重要な研究であるため、ここでミスなどがあると後の研究に影響してしまう。したがって、多少神経質なまでに慎重を期して取り組む。結果の妥当性について、Dr. VanderWeele とも十分に討議した上で論文を投稿する。研究期間を1年と予定しているが、場合によっては、期間を延長することもあり得る。その場合、研究を互いに独立した研究と捉えることができるため、これらの研究を期間内でできる範囲で同時並行して行う。

具体的には以下の手順に従って研究を進める。

条件AとBの関連を調査する。もし関連があるなら、具体的にどのように関連しているかを詳細に調査する。

条件AとBの両方の条件下での因果効果の取り得る範囲を導出する。

論文を作成し、投稿する。

### (2) 研究の目的(2)について

以下の手順に従って研究を進める。

条件AとBの両方の条件下での因果効果の取り得る範囲を導出する。

例題となる過去のデータを採り、そのデータに導出した結果を適用する。

論文を作成し、投稿する。

### (3) 研究の目的(3)について

直接効果や主要層別効果の概念自体が最近ようやく浸透し始めたばかりであり、まだまだ発展途上の分野である。一部結果が出ている[6-8]ものの、これらで完結しているとは言えない。

研究の手順は、上記(2)と同様である。

### (4) 研究の目的(4)について

結果変数が生存時間の場合について議論している論文は、私の知る限り存在しない。

研究の手順は、上記(3)と同様である。

#### 4. 研究成果

##### (1) 研究の目的(1)について

重要な疫学指標の 1 つである attributable fraction について、未観察交絡要因があるときの感度解析手法を提案した(雑誌論文)。ここで提案した方法の利点は、観察された交絡要因のみを調整する統計解析手法によらずに提案した感度解析手法を用いることができることである。

一般化線形モデルの枠組みで、未観察交絡要因があるときの感度解析の 1 つの手法を提案した(雑誌論文)。このような感度解析の手法は多く提案されているが、この研究では、propensity score を予測するときの回帰モデルで未観察交絡要因を考慮しようという、1 つの新しい試みを行っている。

一方で、これまでに提案された感度解析の方法を、editorial paper として簡潔にまとめた(雑誌論文)。

治療群が 3 群以上の一般的な状況において、条件 A と条件 B の関連性を議論し、比較を行った(雑誌論文)。残念ながら一般的な理論を確立することはできなかった。しかし、これまでにこのようなことを議論した論文はなく、初の試みとして結果を残せたことには意義がある。

##### (2) 研究の目的(2)について

治療不遵守があるときのランダム化試験における因果推論について、average causal effect (ACE) と呼ばれる因果効果の取り得る範囲の推定法を中心に、book chapter にまとめた(図書)。

主要層別の考え方を応用することで、この book chapter の内容を complier average causal effect (CACE) と呼ばれる因果効果に発展させ、取り得る範囲の推定について議論した(雑誌論文)。

また、異なる標準集団における ACE の取り得る範囲の推定について議論した(雑誌論文)。

これらの議論はこれまでなされてこなかったことであり、過去の ACE についての研究結果の 1 つの拡張と位置づけられる。

##### (3) 研究の目的(3)について

これまでにわかっている主要層別効果の識別条件を、editorial paper としてまとめた(雑誌論文)。

単調性が仮定できるという識別条件の下で、周辺構造モデルを用いて主要層別効果を推定する方法を提案した(雑誌論文)。この結果は、現在では、因果推論の研究者の間で常識となっている。

この結果に、未観察交絡要因があるときの感度解析手法を加えて、editorial paper としてまとめた(雑誌論文)。

一方で、主要層別効果の取り得る範囲を提

示した(雑誌論文)。これまでに提示されていた条件よりも緩い条件を作成し、その下での範囲を導出した。条件が緩い分だけ取りうる範囲は広がるが、現実の臨床研究等により成立しやすい条件となっている。

ここで議論している主要層別効果の考え方を「人から人へ感染する」ということも考慮に入れる感染症ワクチンの臨床試験に適用して、2 つあるワクチン効果のうちの一方向の効果が取りうる範囲を導出した(雑誌論文)。

また、これまでの研究成果を踏まえて、この一方のワクチン効果の推定と感度解析の方法を book chapter にまとめた(図書)。

さらに、これまでのワクチン効果に関する研究から、単調性の条件も含む特別な条件の下では、主要層別効果と直接効果・間接効果が一致することを突き止めた(雑誌論文)。

この研究結果に基づき、主要層別効果のための方法を応用することで、直接効果・間接効果に対応する 2 つのワクチン効果の推定と感度解析が簡単にできることを紹介した(雑誌論文)。

これまで主要層別効果を評価することが主流だった領域で、直接効果・間接効果を評価して、その解釈を与えることも試みた。これは、がんの予防試験で重症度を評価項目とする場合のケーススタディを行うことになされた(雑誌論文)。

並行して、直接効果・間接効果に関する研究も進めた。これまでに提示されていた条件よりも緩い条件を作成し、その下でのこれらの効果の取り得る範囲を導出した(雑誌論文)。

一方で、感度解析の方法も議論した。主要層別効果の感度解析で提案された方法を応用することで、直接効果・間接効果の感度解析の方法を提案した(雑誌論文)。

さらに、直接効果・間接効果を主要層別で分類するという新しいアイデアを用いて、これらの効果の推定と感度解析の方法も提案した(雑誌論文)。少なくともある特殊な状況では、ここで提案した方法の推定値の偏りが小さくなることを、シミュレーションに基づいて示すことができた。

##### (4) 研究の目的(4)について

評価項目が生存期間である場合の主要層別効果の推定法を提案した(雑誌論文)。識別可能となるために厳しい前提条件が必要となるという弱点はあるが、これまで推定法が存在しなかったために、意義のある研究である。

#### <引用文献>

1. Manski CF. Monotone treatment response. *Econometrica* 1997; 65: 1311-1334.
2. Manski CF, Pepper JV. Monotone instrumental variables: With an application to the returns to schooling. *Econometrica*

2000; 68: 997-1010.

3. Manski CF, Pepper JV. More on monotone instrumental variables. *Econometrics Journal* 2009; 12: S200-S216.
4. VanderWeele TJ. The sign of the bias of unmeasured confounding. *Biometrics* 2008; 64: 702-706.
5. Chiba Y. The sign of the unmeasured confounding bias under various standard populations. *Biometrical Journal* 2009; 51: 670-676.
6. Chiba Y. Bias analysis for the principal stratum direct effect in the presence of confounded intermediate variables. *Journal of Biometrics and Biostatistics* 2010; 1: 101.
7. Chiba Y. Bounds on controlled direct effects under monotonic assumptions about mediators and confounders. *Biometrical Journal* 2010; 52: 628-637.
8. Chiba Y, VanderWeele TJ. A simple method for principal strata effects when the outcome has been truncated due to death. *American Journal of Epidemiology* 2011; 173: 745-751.

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

#### [雑誌論文](計19件)

Taguri M, Chiba Y. A principal stratification approach for evaluating natural direct and indirect effects in the presence of treatment-induced intermediate confounding. *Statistics in Medicine* 2015; 34: 131-144. (査読有)

Chiba Y. Application of the mediation analysis approach to cancer prevention trials relating to cancer severity. *American Journal of Biostatistics* 2014; 4: 45-51. (査読有)

千葉康敬. 間違いやすい統計解析. 近畿大学医学雑誌 2014; 39: 79-86. (査読無)

VanderWeele TJ, Chiba Y. Sensitivity analysis for direct and indirect effects in the presence of exposure-induced mediator-outcome confounders. *Epidemiology, Biostatistics and Public Health* 2014; 11: e9027-1 (online journal). (査読有)

Jiang Z, Chiba Y, VanderWeele TJ. Monotone confounding, monotone treatment selection and monotone treatment response. *Journal of Causal Inference* 2014; 2: 1-12. (査読有)

Chiba Y, Taguri M. Alternative monotonicity assumptions for improving bounds on natural direct effects. *International Journal of Biostatistics* 2013; 9: 235-249. (査読有)

Chiba Y. A simple method of measuring vaccine effects on infectiousness and contagion. *Open Journal of Statistics (Special Issue on Medical Studies in Statistics)* 2013; 3(4A): 7-15. (査読有)

Chiba Y. Kaplan-Meier curves for survivor causal effects with time-to-event outcomes. *Clinical Trials* 2013; 10: 515-521. (査読有)

Chiba Y. A note on the logistic regression model with a random coefficient to predict propensity scores. *Annals of Biometrics and Biostatistics* 2013; 1: 1001 (online journal). (査読有)

Chiba Y, Taguri M. Conditional and unconditional infectiousness effects in vaccine trials. *Epidemiology* 2013; 24: 336-337. (査読有)

Chiba Y. Estimation and sensitivity analysis of the survivor average causal effect under the monotonicity assumption. *Journal of Biometrics and Biostatistics* 2012; 3: e116 (online journal). (査読無)

Chiba Y. A simple method for sensitivity analysis of unmeasured confounding. *Journal of Biometrics and Biostatistics* 2012; 3: e113 (online journal). (査読無)

Taguri M, Chiba Y. Instruments and bounds for causal effects under the monotonic selection assumption. *International Journal of Biostatistics* 2012; 8(1): 24 (online journal). (査読有)

Chiba Y. A note on bounds for the causal infectiousness effect in vaccine trials. *Statistics and Probability Letters* 2012; 82: 1422-1429. (査読有)

Chiba Y. Bounds on the complier average causal effect in randomized trials with noncompliance. *Statistics and Probability Letters* 2012; 82: 1352-1357. (査読有)

Chiba Y. The large sample bounds on the principal strata effect with application to a prostate cancer prevention trial. *International Journal of Biostatistics* 2012; 8(1): 12 (online journal). (査読有)

Chiba Y. Sensitivity analysis for unmeasured confounding of attributable fraction. *Epidemiology* 2012; 23: 175-176. (査読有)

Chiba Y, Taguri M, Uemura Y. On the identification of the survivor average causal effect. *Journal of Biometrics and Biostatistics* 2011; 2: e104 (online journal). (査読無)

Chiba Y. Marginal structural models for estimating principal stratum direct effects under the monotonicity assumption. *Biometrical Journal* 2011; 53: 1025-1034. (査読有)

〔学会発表〕(計9件)

千葉康敬. 主要層別に基づく2×2分割表の正確検定. 2015年度日本計量生物学会年会 2015.(京都)

Chiba Y. Attributable fractions and excess fractions with multiple exposure level: the relations and bounds. The 2014 Joint Statistical Meeting, 2014. (Boston in U.S.A.)

Chiba Y. Simple techniques to assess the principal strata effect: estimation, sensitivity analysis, and bounds. The 2013 Joint Statistical Meeting, 2013. (招待講演) (Montréal in Canada)

Chiba Y, Taguri M. Conditional and unconditional infectiousness effects in vaccine trials: the relation and estimation. The 46th Annual Meeting of the Society for Epidemiologic Research, 2013. (Boston in U.S.A.)

千葉康敬. 医学データ解析の意外な落とし穴. 第40回日本救急医学会総会 2012 (教育講演)(京都)

Taguri M, Chiba Y. A principal stratification approach for evaluating natural direct and indirect effects in the presence of intermediate confounding. The 26th International Biometric Conference, 2012. (Kobe in Japan)

Chiba Y. The large sample bounds on the principal strata effect with application to a prostate cancer prevention trial. The 26th International Biometric Conference, 2012. (Kobe in Japan)

Chiba Y. Bounds for the causal infectiousness effect in vaccine trials. The 2012 Joint Statistical Meeting, 2012. (San Diego in U.S.A.)

上村夕香理, 田栗正隆, 千葉康敬. 周辺構造モデルを用いた主要層別効果の推定および感度解析. 2012年度日本計量生物学会年会 2012.(東京)

〔図書〕(計4件)

千葉康敬. 「医療統計力」を鍛える! - 事例で学べる数式(ほとんど)なしのテキスト - . 総合医学社 2015.

Chiba Y, Taguri M. Assessing the causal infectiousness effect in vaccine trials. In: iConcept Press, ed. *Vaccines – Benefits and Risks*. Hong Kong: iConcept Press 2013: 17-37.

Chiba Y, Suzuki E. Causal inference with intermediates: simple methods for principal strata effects and natural direct effects. In: Rodriguez-Morales AJ, ed. *Current Topics in Public Health*. Rijeka: InTech 2013: 37-60.

Chiba Y. Causal inference in randomized trials with noncompliance. In: Śmigórski K,

ed. *Health Management – Different Approaches and Solutions*. Rijeka: InTech 2011: 315-336.

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

<http://researchmap.jp/read0069849/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

千葉 康敬 (CHIBA, Yasutaka)

近畿大学・医学部附属病院・講師

研究者番号: 80362474