

The logo for the SAS User Conference 2017 is a blue circle with white text. The text inside the circle reads "SAS" at the top, "ユーザー総会" (User Conference) in the middle, and "2017" at the bottom. The background of the slide features a decorative pattern of white, 3D-style triangles on a light gray background.

SAS
ユーザー総会
2017

多群における二重頑健推定量を用いた 交絡の調整法に関する研究

○江森健人、浜田知久馬、安藤宗司

(東京理科大学)

要旨:

傾向スコアを用いた交絡の調整法として、新たに提案されている二重頑健推定量と一般化傾向スコアを組み合わせた効果の推定方法の提案及び、その性能評価を行った。

キーワード: IPTW法、二重頑健推定量、一般化傾向スコア

傾向スコア法

□傾向スコア(Propensity score)

- 共変量が観測された下で, ある治療法が選択される確率.

定義

$$e(X) = \Pr(Z = 1|X) \quad 0 \leq e(X) \leq 1$$

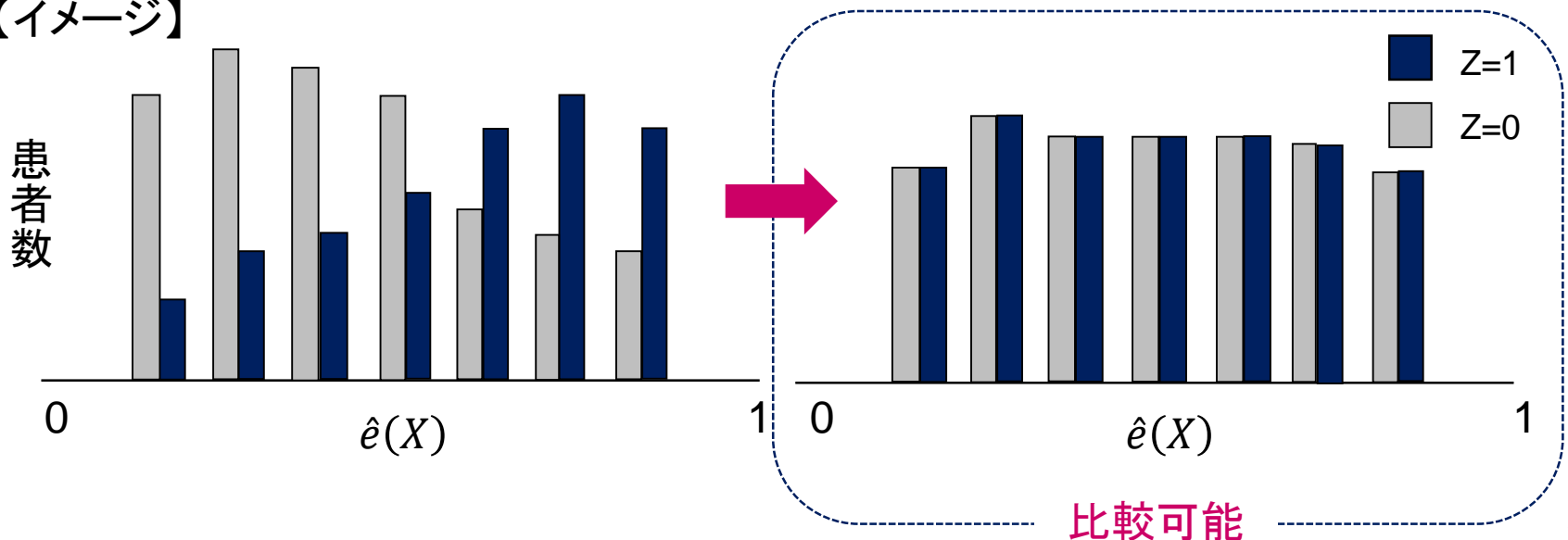
X : 共変量ベクトル

Z : 治療変数(対照群: $Z=0$, 治療群: $Z=1$)

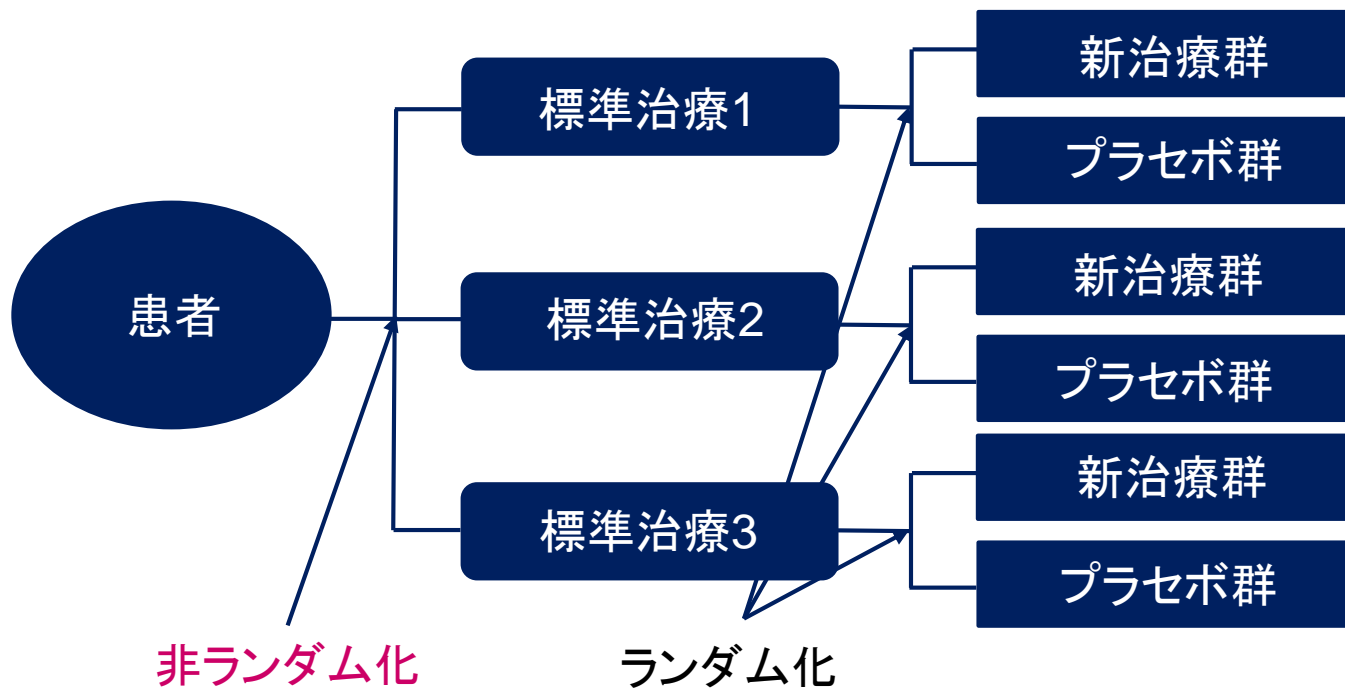
□IPTW(Inverse Probability of Treatment Weighting)

- 傾向スコアの逆数を重みとした重み付け解析法

【イメージ】



研究目的



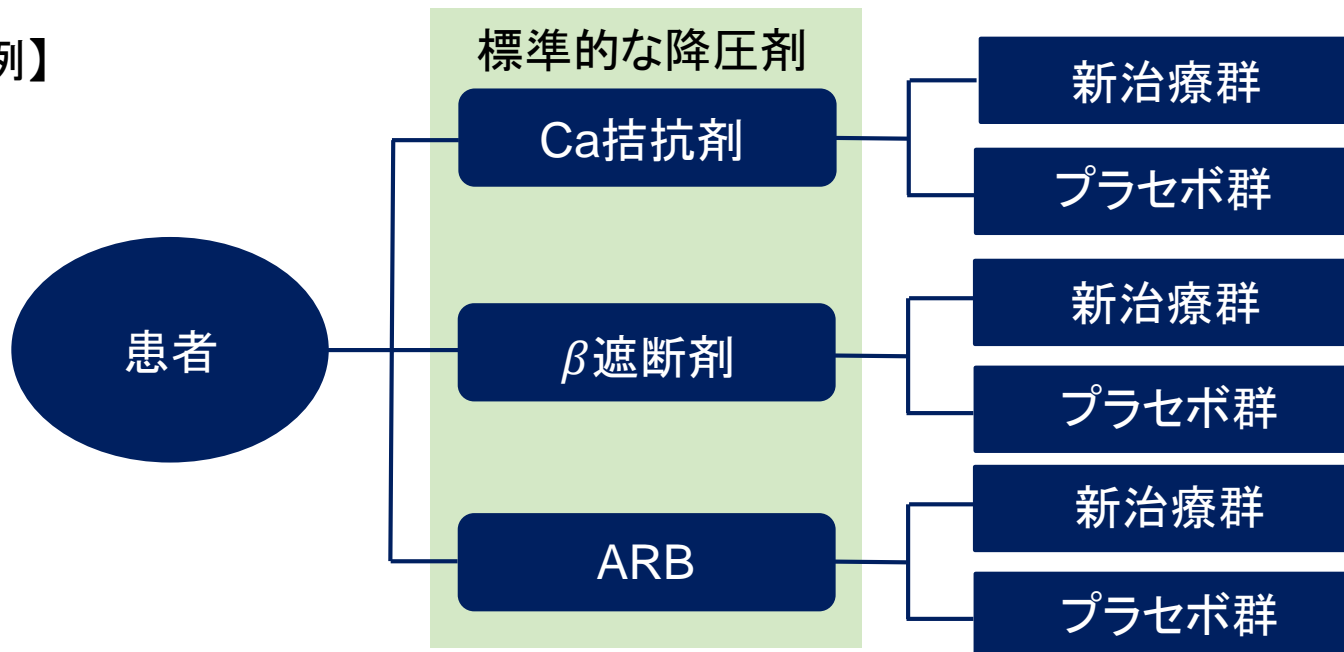
研究目的

- 3つ以上の標準治療と新治療の交互作用を評価
 - 2値変数Sを療法を示す多値に拡張(一般化傾向スコア)
 - 二重頑健推定量と併用

想定状況

- 高血圧の治療にはしばしば併用療法が用いられる
- 併用した際の結果の相違, すなわち,
標準治療と新治療の交互作用は重要な関心事
- 3つの標準的な降圧剤と新たに開発された新薬との交互作用を評価

【例】



一般化傾向スコア (generalized propensity score)

□ Imbens (2000)

□ 割り当て変数が二値でなくても傾向スコアが利用できることを証明

定義

$$r(s, \mathbf{X}) = Pr(S = s | \mathbf{X}) \quad (s = 1, 2 \dots m)$$

基準カテゴリを $S = m$ とすると,

$$\text{logit}\{r(s, \mathbf{X})\} = \ln \left(\frac{Pr(S = s | \mathbf{X})}{Pr(S = m | \mathbf{X})} \right) = \boldsymbol{\beta}_s \mathbf{X}$$

患者 i が各カテゴリに割り当てられる確率は,

$$Pr(S = 1 | \mathbf{X}_i) = Pr(S = m | \mathbf{X}) \cdot \exp(\boldsymbol{\beta}_1 \mathbf{X})$$

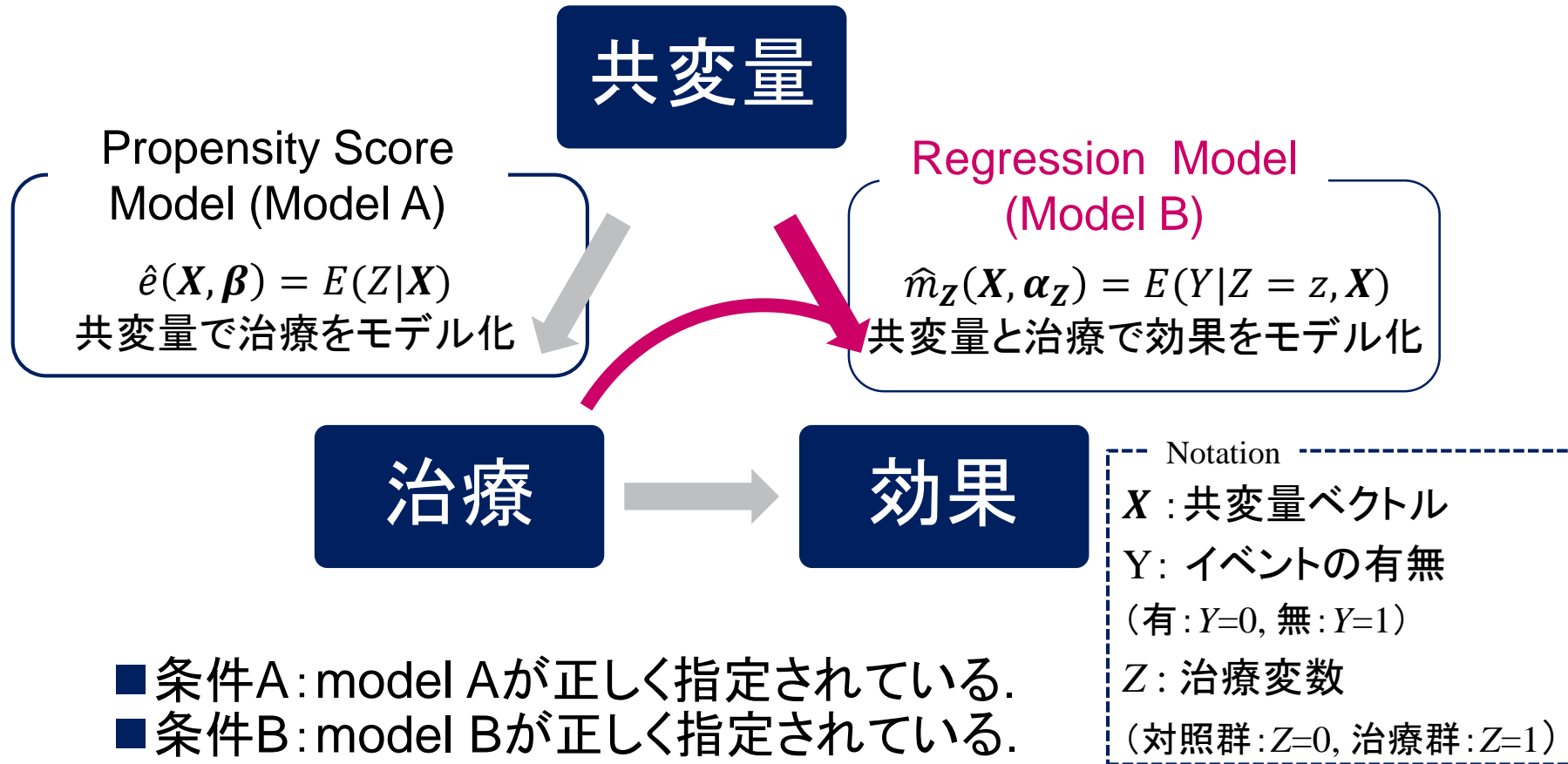
$$Pr(S = 2 | \mathbf{X}_i) = Pr(S = m | \mathbf{X}) \cdot \exp(\boldsymbol{\beta}_2 \mathbf{X})$$

⋮

$$Pr(S = m - 1 | \mathbf{X}_i) = Pr(S = m | \mathbf{X}) \cdot \exp(\boldsymbol{\beta}_{m-1} \mathbf{X})$$

$$Pr(S = m | \mathbf{X}_i) = 1 - \sum_{s=1}^{m-1} Pr(S = s | \mathbf{X}) \cdot \exp(\boldsymbol{\beta}_s \mathbf{X})$$

二重頑健推定量(DR; Doubly Robust estimator)



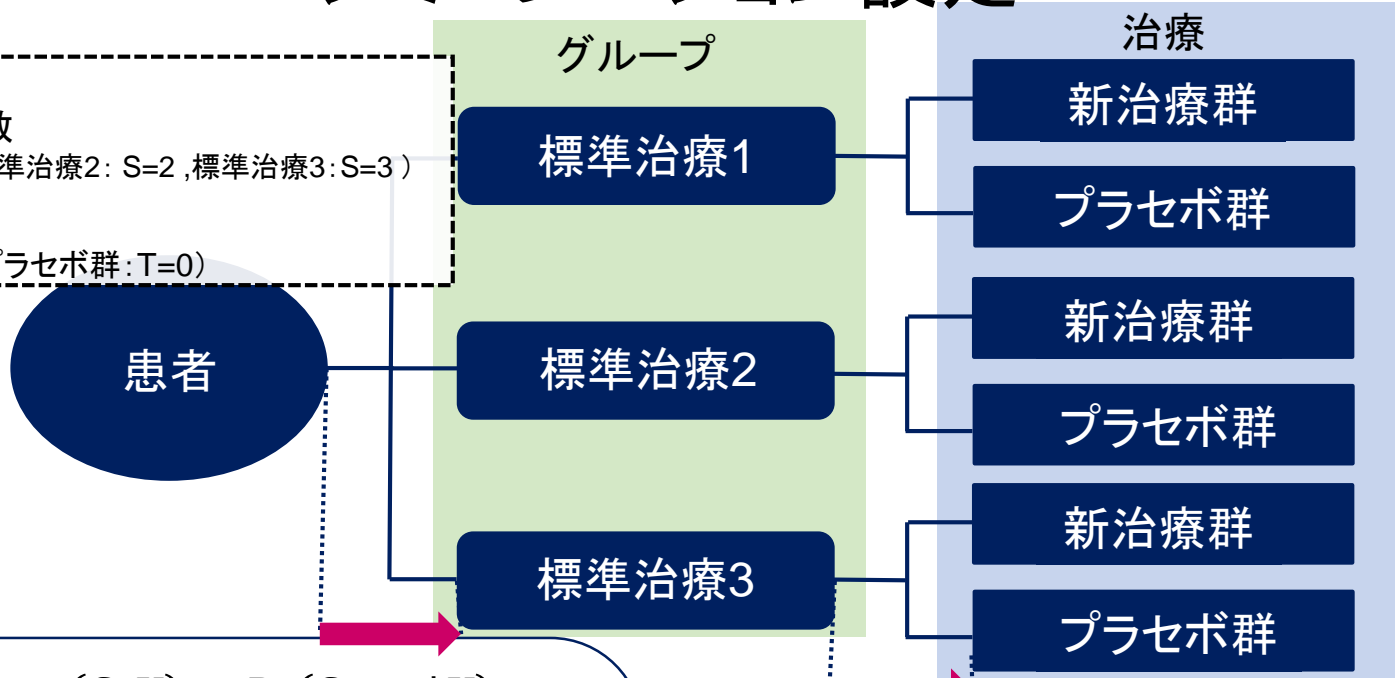
どちらかが成立していれば、因果効果を正しく推定できる。

シミュレーション設定

Notation

S : グループ変数
(標準治療1: S=1, 標準治療2: S=2, 標準治療3: S=3)

T : 治療変数
(新治療群: T=1, プラセボ群: T=0)



$$e_1(S, \mathbf{X}) = \Pr(S = s | \mathbf{X})$$

各標準治療に割り当てられる確率

$$\hat{e}_1(1, \mathbf{X}) = \frac{\exp(\beta_1 \mathbf{X})}{1 + \sum_{s=1}^2 \exp(\beta_s \mathbf{X})} \quad (\text{一般化傾向スコア})$$

$$\hat{e}_1(2, \mathbf{X}) = \frac{\exp(\beta_2 \mathbf{X})}{1 + \sum_{s=1}^2 \exp(\beta_s \mathbf{X})}$$

$$\hat{e}_1(3, \mathbf{X}) = \frac{1}{1 + \sum_{s=1}^2 \exp(\beta_s \mathbf{X})}$$

$$e_2(S) = \Pr(T = 1 | S)$$

各標準治療で新薬群に割り当てられた患者の割合

$$\hat{e}_2(1) = \sum_{i=1}^n \frac{S_{1i} T_i}{S_{1i}}, \quad \hat{e}_2(2) = \sum_{i=1}^n \frac{S_{2i} T_i}{S_{2i}}, \quad \hat{e}_2(3) = \sum_{i=1}^n \frac{S_{3i} T_i}{S_{3i}}$$

定義 (1/2)

□ 平均因果効果

- 標準治療1: $\mu_1 = \log \frac{\beta_{11}}{1-\beta_{11}} - \log \frac{\beta_{10}}{1-\beta_{10}}$
- 標準治療2: $\mu_2 = \log \frac{\beta_{21}}{1-\beta_{21}} - \log \frac{\beta_{20}}{1-\beta_{20}}$
- 標準治療3: $\mu_3 = \log \frac{\beta_{31}}{1-\beta_{31}} - \log \frac{\beta_{30}}{1-\beta_{30}}$

Notation

$Y^{(st)}$: 潜在的な結果

$\beta_{st} = E[Y^{(st)}]$

$(s, t) = (1,0), (1,1), (2,0),$
 $(2,1), (3,0), (3,1)$

新治療群とプラセボ群の対数オッズ比

□ 交互作用

- 標準治療2と1: $OR_{21} = \exp(\mu_2 - \mu_1)$
- 標準治療3と1: $OR_{31} = \exp(\mu_3 - \mu_1)$
- 標準治療3と2: $OR_{32} = \exp(\mu_3 - \mu_2)$

定義 (2/2)

□ 推定量

IPTW推定量

$$\hat{\beta}_{st}^{(IPTW)} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{I_{st,i} Y_i}{\hat{w}_{st,i}}$$

DR推定量

$$\hat{\beta}_{st}^{(DR)} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left(\frac{I_{st,i} Y_i}{\hat{w}_{st,i}} - \frac{I_{st,i} - \hat{w}_{st,i}}{\hat{w}_{st,i}} \hat{m}_{st,i} \right)$$

Notation

\mathbf{X} : 共変量ベクトル

Y : イベントの有無

(無: $Y=0$, 有: $Y=1$)

T : 治療変数

(新治療群: $T=0$, プラセボ群: $T=1$)

$$e(\mathbf{X}, \hat{\beta}) = E(Z|\mathbf{X})$$

$$m_z(\mathbf{X}, \hat{\alpha}_z) = E(Y|Z = z, \mathbf{X})$$

$i = (1, \dots, N)$: 患者

S : グループ変数

(標準治療1: $S=1$, 標準治療2: $S=2$, 標準治療3: $S=3$)

$$w_{st,i} \begin{cases} e_1(1, X_i)\{1 - e_2(S_i)\} & (s, t) = (1, 0) \\ e_1(1, X_i)e_2(S_i) & (s, t) = (1, 1) \\ e_1(2, X_i)\{1 - e_2(S_i)\} & (s, t) = (2, 0) \\ e_1(2, X_i)e_2(S_i) & (s, t) = (2, 1) \\ e_1(3, X_i)\{1 - e_2(S_i)\} & (s, t) = (3, 0) \\ e_1(3, X_i)e_2(S_i) & (s, t) = (3, 1) \end{cases}$$

$$I_{st,i} \begin{cases} S_i(1 - T_i) & (t = 0) \\ S_i T_i & (t = 1) \end{cases}$$

シミュレーション条件(1/2)

□ サンプルサイズ: 1000, 3000, 10000

□ シミュレーション回数: 10,000

□ 推定量: IPTW, DR

□ 評価指標: Mean estimated, bias, MSE

□ 標準治療数: 3

□ イベント発生確率

$$\blacksquare \Pr(Y^{(10)} = 1) = 0.100 \quad \blacksquare \Pr(Y^{(11)} = 1) = 0.085$$

$$\blacksquare \Pr(Y^{(20)} = 1) = 0.095 \quad \blacksquare \Pr(Y^{(21)} = 1) = 0.070$$

$$\blacksquare \Pr(Y^{(30)} = 1) = 0.110 \quad \blacksquare \Pr(Y^{(31)} = 1) = 0.090$$

□ 平均因果効果と交互作用の真値

$$\blacksquare \mu_1 = -0.179 \quad \blacksquare \mu_2 = -0.333 \quad \blacksquare \mu_3 = -0.223$$

$$\blacksquare \text{OR}_{21} = 0.858 \quad \blacksquare \text{OR}_{31} = 0.957 \quad \blacksquare \text{OR}_{32} = 1.116$$

シミュレーション条件(2/2)

□ 共変量

■ $X_1, X_2, X_3, X_4, X_7 \sim i.i.d. Ber(0.5)$

■ $X_5, X_6, X_8, X_9 \sim i.i.d. N(0, 1)$

		グループ登録		
		Strong	Moderate	No
結果	Strong	X_1	X_2	X_3
	Moderate	X_4	X_5	X_6
	No	X_7	X_8	X_9

*交絡因子

□ 推定モデル

		Propensity Score Model	
		true	miss
Regression Model	true	scenario1	scenario2
	miss	scenario3	-

シミュレーション結果(1/2)

□ $OR_{21} (= 0.858)$

scenario	N	Mean estimated		bias		MSE	
		IPTW	DR	IPTW	DR	IPTW	DR
1	1000	1.017	1.008	0.159	0.152	0.159	0.447
	3000	0.902	0.900	0.045	0.041	0.045	0.095
	10000	0.872	0.871	0.015	0.012	0.015	0.024
2	1000	1.009	1.002	0.151	0.144	0.467	0.433
	3000	0.901	0.899	0.043	0.041	0.096	0.091
	10000	0.872	0.871	0.014	0.013	0.025	0.023
3	1000	1.017	1.015	0.159	0.157	0.159	0.503
	3000	0.902	0.902	0.045	0.045	0.045	0.101
	10000	0.872	0.872	0.015	0.014	0.015	0.025

シミュレーション結果(2/2)

□ $OR_{32}(= 1.116)$

scenario	N	Mean estimated		bias		MSE	
		IPTW	DR	IPTW	DR	IPTW	DR
1	1000	1.365	302.972	0.249	301.856	0.955	-
	3000	1.188	1.184	0.072	0.068	0.179	0.166
	10000	1.134	1.134	0.018	0.018	0.044	0.042
2	1000	1.354	272.888	0.238	271.772	0.895	-
	3000	1.185	1.182	0.069	0.066	0.173	0.160
	10000	1.134	1.134	0.018	0.018	0.043	0.040
3	1000	1.365	4249.425	0.249	4248.309	0.955	-
	3000	1.188	1.187	0.072	0.071	0.179	0.175
	10000	1.134	1.134	0.018	0.018	0.044	0.044

まとめ

既存の方法^[5]を一般化傾向スコアを用いて多群に拡張
3つの標準治療と新治療の交互作用を評価



- サンプルサイズが大きくなると、Bias, MSEともに単調に小さくなる.
- 多くの状況下において、DRの方がIPTWより推定性能が高い.
 - ただし、オッズ比が1より大きく、かつNが小さいとき、DRは推定が不安定.
- オッズ比が1より大きいとき、推定量によらず、推定精度が低くなることが示唆.

主要参考文献

- [1]Bang H, Robins JM. Doubly robust estimation in missing data and causal inference models. *Biometrics* 2005; **64**:962–972.
- [2]Imbens GW, The role of the propensity score in estimating dose-response functions. *Biometrika* 2000; **87**: 706-710.
- [3]Peter C. Austin. The performance of different propensity-score methods for estimating differences in proportions (risk differences or absolute risk reductions) in observational studies, *Statistics in Medicine* 2010; **29**(20): 2137–2148
- [4]Ping Feng, Xiao-Hua Zhou, Qing-Ming Zou, Ming-Yu Fan and Xiao-Song Li. Generalized propensity score for estimating the average treatment effect of multiple treatments, *Statistics in Medicine* 2012; **31**(7): 681–697
- [5]Yosuke Fujii, Masayuki Henmi and Toshiharu Fujita. Evaluating the interaction between the therapy and the treatment in clinical trials by the propensity score weighting method, *Statistics in Medicine* 2012; **31**(3): 235–252.