臨床研究・疫学研究のための 因果推論レクチャー

■今回の執筆者
杉山 雄大
国立国際医療研究センター研究所糖尿病情報センター医療政策研究室長/筑波大学医学医療系ヘルスサービスリサーチ分野准教授

井上 浩輔
京都大学大学院医学研究科社会疫学分野助教/米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校

後藤 温
横浜市立大学大学院データサイエンス研究科ヘルスデータサイエンス専攻教授

研究は初学者でなくても難しく感じてしまうもの。
質が高く示唆に富み，
興味深い臨床研究・疫学研究を行うために，
因果推論の考え方と具体的な方法を解説します。

第1回 因果推論で医学研究を身近で素敵なものに！

Today's Key Points

- 「因果推論」は，科学的に医学研究をデザインするときの肝となる。
- 制約を外して理想的な研究デザインを思い描き，そこから実現可能な研究デザインに落とし込む。

今回から始まる本連載は，臨床研究や疫学研究の初学者を主な対象としています。「疫学や統計の入門書を読んでみたものの，実際の研究はハードルが高く感じてしまう」「初めての研究論文で査読者から『バイアスを除去できていない』と言われてしまった」などのフェーズは誰にでもあると思います。

本連載を担当する3人は，国立国際医療研究センターなどで内科医のトレーニングを受けた後，米カリフォルニア大ロサンゼルス校（UCLA）にて疫学の分野で因果推論を学び[1]，この壁を乗り越えられたと感じています。本連載を通じ，因果推論の考え方や具体的な方法をできるだけわかりやすくお伝えしていきます。

第1回は導入として具体的な研究デザインの作り方を説明し，因果推論を用いた医学研究をわがコトとしてとらえていただくのを目的に進めます。「因果推論を医学研究に適用する」という一見難しそうなことが，なぜ医学研究を「身近」で「素敵」なものにできるのか，その理由を説明します。

RCTが一番「良い」研究なのか？

臨床のガイドラインでは「エビデンスレベル」が定められています。一般にランダム化比較試験（RCT）がより価値が高く，それに比べ観察研究は低いとの教育を受けたはずです。するとRCTありきの研究は敷居が高く，うかつに始められないと感じるかもしれません。しかし，RCTが本当に一番「良い」研究なのでしょうか？

私たちは，RCTと観察研究では研究の目的が異なるため，どちらが「良い」研究かは一概に言えないと考えています。確かに，曝露と結果の因果関係を最も正確に評価できるのはRCTであることが一般的です（「内的妥当性が高い」と言います）。しかし，RCTは資金的にも時間的にも簡単に行えるものではありません。ランダム割り付けが倫理的に許されない曝露もありますし（喫煙，危険な行為など），介入が原理的に不可能な曝露もあります（性別，人種など）。加えて，RCTであれば研究に伴う全ての限界が解決されるわけではなく，脱落が多かった場合のバイアスは残ります。実験的で特殊な環境下での結果のため，一般集団で同様の関係を認めないかもしれない点（一般化可能性の制約）は，むしろRCTのデザインから生じる課題です。

初めての研究をRCTで行う人は臨床の場面ではまれです。ほとんどの場合は観察研究からになるでしょう。観察研究には，RCTではそのデザインで克服されるさまざまな限界やバイアスが生じるのは事実です。しかし，観察研究であっても疾患の性質やデータの特性を活かして解析すると，良い研究となる場合もあります。難しいのは観察研究に固有の限界や起こりやすいバイアスを，何らかの疫学的・統計学的な手法・工夫でなるべくカバーする必要があり，初学者にはその知識が少ない場合がほとんどです。そこで因果推論の出番です。因果推論を学ぶと，科学的な良い研究デザインを想起することが可能になり，結果的に研究が「身近」になります。さらには，行う研究の質は高く，臨床的な示唆に富み，興味深い「素敵」なものになると期待されます。批評に対しても科学的な返答と対応ができるようになるでしょう。

例えば，「糖尿病がCOVID-19に与える影響を調べたい」と思い立ったとします。重要なテーマですが，具体的な研究デザインは定まっていません。そこで，抽象的な概念を測ることのできることがら（変数）の組み合わせから，リサーチクエスチョンを定式化していきます。比較を伴う研究の場合は，PICO/PECO（Patient，Intervention/Exposure，Comparison，Outcome）を用います。今回の例では，集団（Population）によって影響が異なる可能性があるため，まずは集団を設定します。次に，糖尿病と一口に言っても，糖尿病をどう測るか〔曝露（Exposure），曝露が研究者によって変えられる場合には介入（Intervention）となります〕と，その比較の対照（Comparison）を考えなければなりません。また，影響をCOVID-19の発症率とするか，感染者における重症化率とするかなど，アウトカム（Outcome）も決める必要があります。記述疫学など比較を伴わない研究の場合も上記に準じ，どの集団における何を測るかをできるだけ細かく決める必要があります。

●図　理想的な研究デザインから実現可能なものへと落とし込む過程がポイントになる

実現可能な研究デザインに落とし込むには

リサーチクエスチョンの定式化ができたら，実際のデータに向き合うより前に行ってほしいことがあります。それは，「自分に潤沢なお金と時間，データがあるとしたら，このリサーチクエスチョンをどのような研究デザインで解き明かすだろうか？」と想像することです。内的妥当性の追求であればRCT，現実世界における状況を把握したければ大規模な観察研究でも良いです。検査のタイミングも自由に選ぶことができ，脱落も起きないと仮定します。すると，リサーチクエスチョンに対していわば理想的な研究デザインを想像できます。具体化した研究デザインを持ったリサーチクエスチョンの科学的興味深さ，新規性などを想像の中で改めて考えます。重要性を見極められなければ，リサーチクエスチョンを考え直し，重要だと確信が得られたら次に進みましょう。

続いて，想像上の制約のない研究デザインを現実世界に落とし込んでいきます。現実の世界では，RCTや大規模な観察研究を行うには困難を伴う場合が多くあります。実際に利用可能なリソースとしては，小規模な前向き調査，一施設でのカルテレビュー，データベースを用いた二次解析などが考えられるでしょう。このように落とし込むと，RCTや大規模観察研究では発生しないバイアスの問題が，研究デザインやデータソースの制限によって浮かび上がります。こうした現実世界の制約を考えた上で，次善の研究デザインを選択する他，既に取得されたデータ集団に対象を限定したり，解析方法を工夫したりします。こうしてたどり着く利用可能なリソースから最大限の結果を得られる研究デザインが，目的に適った良い研究デザインと考えられます。

この「実現可能なものに落とし込む」作業が，研究デザインを考える中で最も難しく，うまくいったときにはワクワクする部分です。作業の過程は図のように，コーヒーをじっくり抽出するイメージです。もちろん，いつもうまくいくとは限りません。しかし，因果推論に必要な知識，例えば研究デザインの型と，それぞれで起こりやすいバイアスの種類とその対処法について知っておくと，研究デザインの抽出がうまくいく可能性を高められるでしょう。バイアスをできるだけ取り除くように工夫することで，因果推論がしやすくなり，いくつかのバイアスが残った場合にもバイアスの存在を加味して結果を解釈できるようになるからです。加えて，利用可能なリソースについての情報も，具体的な研究に落とし込む際に必要になります。

慣れていくと，「このリサーチクエスチョンはこのデータソースで取り組めるか？」と，ひとっ飛びに検討できるようになるかもしれません。この場合も，「データソース→リサーチクエスチョン（このデータから何か研究できないか？）」と考えるより，「リサーチクエスチョン→データソース（の特性とそれによる研究の可否）」の順で考えるほうが，経験上興味深い研究になる場合が多いです。

次回以降，因果推論の歴史的な経緯と考え方，具体的な手法について説明します。

参考文献
1）Lash TL, et al. Modern Epidemiology 4th ed. Wolters Kluwer Health；2021.

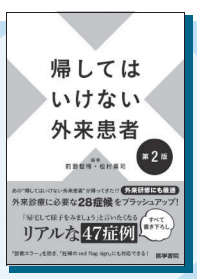
●すぎやま・たけひろ氏/2006年東大卒。12年米カリフォルニア大ロサンゼルス校（ヘルスサービス）修士課程，14年東大大学院医学系研究科博士課程修了。17年国立国際医療研究センター研究所糖尿病情報センター医療政策研究室長，18年より筑波大医学医療系ヘルスサービスリサーチ分野准教授を兼務。専門はヘルスサービスリサーチ，医療政策，糖尿病。
●いのうえ・こうすけ氏/2013年東大卒。国立国際医療研究センター，横浜労災病院内分泌・糖尿病センターの勤務を経て，21年米カリフォルニア大ロサンゼルス校（疫学）博士課程修了。同年より現職。専門は臨床疫学,内分泌代謝学。
●ごとう・あつし氏/2004年横浜市大卒。12年米カリフォルニア大ロサンゼルス校（疫学）博士課程修了。国立国際医療研究センター上級研究員，国立がん研究センター室長などを経て，20年より現職。専門は疫学，公衆衛生学，糖尿病。

外来診療に必要な知識をブラッシュアップ。やっぱり帰さなくてよかった！

帰してはいけない外来患者 第2版

やっぱり帰さなくてよかった！ 第2版では外来診療に求められる「臨床決断」「診断エラー」「28症候」の知識をブラッシュアップ。「帰宅して様子を…」と言いたくなる47症例はすべて書き下ろし。「緊急性、重篤性、有病率、治療可能性から決断する！」「秒単位、突発で持続する症状は危ない！」「増悪傾向の症状はピークアウトするまで目を離さない！」など、外来で使えるgeneral ruleが満載。外来研修にも最適。

編集　前野哲博
　　松村真司



A5　頁320　2021年　定価：4,180円[本体3,800円＋税10%]　[ISBN978-4-260-04479-0]　医学書院

現時点で世界一わかりやすい「オープンダイアローグ入門書」です（断言！）

まんが　やってみたくなるオープンダイアローグ

オープンダイアローグってどうやるの？
6編の物語と4章の解説で、オープンダイアローグのエッセンスを2時間でつかめるよう構成しました。どうしたら対話を続けることができるのか、なぜ計画を立ててはいけないのか、調和を目指さないとはどういうことか。これらが納得できたら、まずはやってみてください。見よう見まねでも構いません。「対話さえ続けば、あとはなんとかなる」――これが本書の最大のメッセージです。

解説　斎藤　環
まんが　水谷　緑

A5　頁176　2021年　定価：1,980円[本体1,800円＋税10%]　[ISBN978-4-260-04677-0]　医学書院

臨床研究・疫学研究のための 因果推論レクチャー

研究は初学者でなくても難しく感じてしまうもの。
質が高く示唆に富み，
興味深い臨床研究・疫学研究を行うために，
因果推論の考え方と具体的な方法を解説します。

■今回の執筆者
後藤 温
横浜市立大学大学院データサイエンス研究科ヘルスデータサイエンス専攻教授

井上 浩輔
京都大学大学院医学研究科社会疫学分野助教/米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校

杉山 雄大
国立国際医療研究センター研究所糖尿病情報センター医療政策研究室長/筑波大学医学医療系ヘルスサービスリサーチ分野准教授

第2回 そもそも因果推論とは何か？

Today's Key Points

- 因果推論はEBMの実践において，有用なアプローチである。
- コホート研究などのランダム化を伴わない研究で因果推論を行うときには「交絡」に注意する必要がある。
- 交絡がある場合も，条件付けなどの統計処理を行うことで，「仮想的な介入」による結果を比較でき，因果効果の推定が可能となる。

第1回は実現可能な研究デザインの考え方について解説しました。今回は因果推論の考え方を紹介します。

因果推論とはそもそも何なのでしょうか？　一般に臨床研究で行う因果推論とは，集団において曝露や治療・介入が健康に及ぼす効果（因果効果と呼ぶ）を推測するアプローチを指します。あまりピンとこないかもしれませんが，医学において因果推論と密接に関係する概念として，Evidence-Based Medicine（EBM：エビデンスに基づく医療）があります。EBMを実践している臨床家にとって，「エビデンス」は比較的身近な言葉のはずです。では，「エビデンスとは何か？」という問いに対して皆さんは，どのように回答されるでしょうか。

議論しやすいように，治療や介入に関するエビデンスに限定して話を進めていきます。『広辞苑 第7版』によると，エビデンスとは，「証拠。特に，治療法の効果などについての根拠」とあります。治療法の効果とは，当該治療法がアウトカムに及ぼす因果効果のことです。つまり，EBMの実践において私たちは，個々の論文を批判的に吟味して治療や介入について因果推論を行い，患者に適用できるかどうかを検討しているのです。

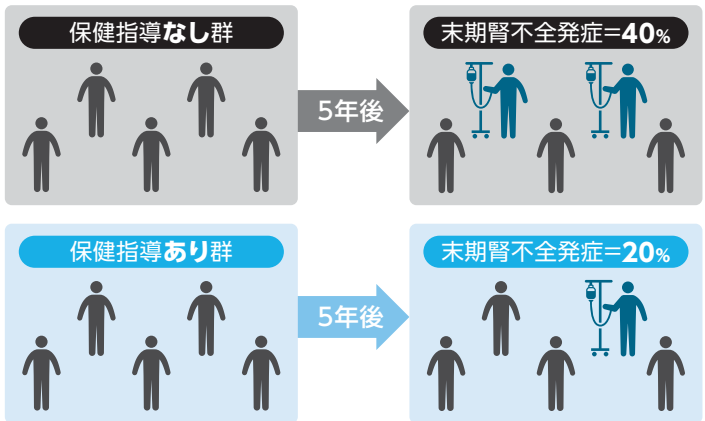
集団を比較する重要性と交絡の問題

ここで，糖尿病患者における保健指導が末期腎不全の発症リスクに及ぼす因果効果を例に考えてみましょう。例えば，2型糖尿病のある40歳男性Aさんが保健指導を受けず，腎症が進行して5年後に末期腎不全になったとします。タイムマシンがあれば，Aさんが40歳だった時に保健指導を受けてもらい，5年後に末期腎不全を発症するかを観察することで，Aさん個人に保健指導を行うことが末期腎不全の予防に有効であるかを評価できます。しかし，時間を巻き戻すのは現実的に不可能なので，Aさん個人を対象に保健指導の因果効果を推定することはもちろんできません。そこで通常は，集団レベルでの因果推論を行うことになります。

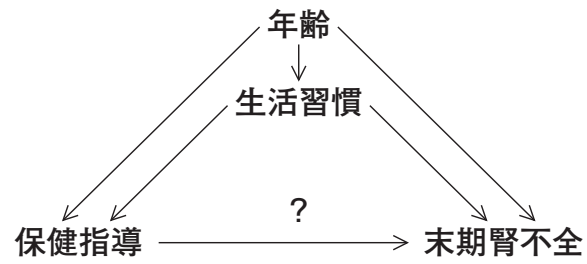
先の事例では，保健指導を受けた人たち（曝露群）と受けなかった人たち（対照群）を比べて，それぞれの群の末期腎不全の発症割合（リスク）を比較します。すると，集団レベルでの因果効果の推定に一歩近づくことができるのです。この研究デザインをコホート研究と呼びます（**図1**）。

少し脱線しますが，このように比較対照を置いて因果効果を推定することの重要性は古くから認識されていたようです。旧約聖書のダニエル書には，野菜食と水を10日間与えた群と，王が食べている肉とワインを10日間与えた群とを比較すると，野菜食と水を与えた群のほうが健康状態が良かったというエピソードが記されています。日本では，明治時代に海軍軍医であった高木兼寛（たかきかねひろ）が軍艦上での食事として，白米を中心にした群（白米群）と麦飯を中心とし野菜などを取り入れた群（麦飯群）とを比較し，麦飯群で脚気のリスクが低かったと報告したことが有名です。

しかし，コホート研究などのランダム化を伴わない比較研究では，第1回でも紹介したバイアス（特に交絡）が問題となります。例えば，保健指導あり群のほうが，保健指導なし群よりも若くて健康的だったとしましょう。その場合，保健指導あり群における末期腎不全リスクが低いのは，年齢や健康的な食生活によるもので，保健指導を受けたかどうかとは関係ないかもしれません。このように曝露の有無以外にも，曝露群と対照群との間の差異が交じってしまい，曝露と疾病が見掛け上相関してしまうことがあります。この現象を「交絡」と呼びます。



●図1　保健指導を受けた曝露群と受けなかった対照群における末期腎不全発症割合（リスク）を比較するコホート研究の例



●図2　保健指導の有無と末期腎不全の影響をDAGから考える
年齢と生活習慣で条件付けた上で，保健指導の有無から末期腎不全リスクを比較すると，年齢や生活習慣の影響を受けない「仮想的な介入」と見なすことができ，因果効果を正しく推定できる。

因果効果を正しく推定するために考えること

交絡の問題への対処法は，20世紀後半に統計的因果推論の枠組みで理論的に確立されました。学者・分野による考え方の違いもいくつか存在しますが，本連載では，米カリフォルニア大ロサンゼルス校教授のJudea Pearlによる因果推論の枠組み[1~3]を中心に説明していきたいと思います。

一般的に因果推論においては，反事実（counterfactual）的に同じ状況で曝露があった場合/なかった場合を比較し，曝露の有無による結果の違いを効果としてとらえます。このような反事実的な比較を観察したデータで行えるのかどうかを考えるためには，変数間の関係をよく知ることが重要です。例えば，先ほどの糖尿病患者における保健指導の事例ですと，Directed Acyclic Graph（DAG）を用いて，**図2**のように描けます（DAGは次回，詳しく説明します）。現実はもっと複雑ですが，今回は図2のように，保健指導と末期腎不全に影響を与える他の因子が存在しないと仮定します。

まず，観察したデータで保健指導の有無を「仮想的な介入」の有無と見なせるか否かを考えます。集団全体で見ると，年齢や生活習慣の差異により保健指導を受けるか否かの判断が異なり，また末期腎不全の発症リスクにも違いがあるでしょう。そのため，単に保健指導の有無による末期腎不全リスクを比較しても，年齢や生活習慣による差異が結果に影響を与えてしまい（交絡），保健指導の有無は「仮想的な介入」の有無とは見なせない，と考えられます。

では，40歳で同じ生活習慣を有する集団に限定すると，どうでしょうか？　この場合，保健指導あり/なし群における年齢や生活習慣の差異がなくなります。そのため保健指導の有無による末期腎不全リスクを比較すると，年齢や生活習慣による影響を受けず，「仮想的な介入」の有無による結果を比較していると見なせることになり，因果効果を正しく推定することができます。このように交絡をもたらしている原因と結果の双方に関連する要因（図2の例では年齢と生活習慣）が等しい集団に限定することを「条件付け」と呼び，因果推論の基本となる方法の一つです。一方で，40歳でない，または同じ生活習慣を有さない集団における因果効果は今回推定したものと異なる可能性があるので注意が必要です。詳細は別の回で解説します。

＊

今回取り上げたシナリオはとてもシンプルですが，ランダム化を伴わない研究データ（観察研究等）においても，統計的に「仮想的な介入」の有無を比較する状況を作り出すことにより，因果推論が可能となることを紹介しました。しかし実際の研究では，このような状況を作るための因子を選択するのはけっこう難しいものです。そこで次回は，条件付けを行うべき因子を検討する際に有用なツールであるDAGについて詳しく説明していきます。

謝辞：横浜市立大学の田栗正隆教授にご助言をいただきました。心より感謝申し上げます。

参考文献
1）林岳彦，他．相関と因果と丸と矢印の話――はじめてのバックドア基準．岩波データサイエンス vol. 3．岩波書店；2016．pp28-48.
2）Pearl J, et al. Causal Inference in Statistics：A Primer. Wiley；2016.
3）Pearl J, et al. The Book of Why：The New Science of Cause and Effect. Allen Lane；2018.

呼吸器疾患の臨床的疑問を“手軽”に解決。研修医・専門医をめざす内科医にオススメ

呼吸器病
レジデントマニュアル
第6版
監修　藤田次郎
編集　石田　直／近藤康博／喜舎場朝雄
●B6変型　頁520　2021年　定価：5,500円（税込）［ISBN978-4-260-04592-6］

研修医・専攻医に必要な呼吸器疾患の**基本的知識を網羅する好評書**。今回は内容を全面的に見直し、**診断指針・知見をアップデート、全項目に全体像をつかむ「ポイント」欄も新設**、さらにページ数を3/4にスリム化し、情報の濃さはそのまま格段に読みやすくなりました。今版から**文献情報をWeb掲載し、論文データベースへのアクセスも容易**です。**COVID-19も新設**。研修医、呼吸器専門医をめざす若手内科医におススメです。

目次
1 呼吸器疾患診断へのアプローチ
2 呼吸器救急の実際
3 主な呼吸器疾患の診断と治療
4 慢性呼吸不全の診断と治療へのアプローチ
5 呼吸器疾患と社会とのかかわり

書籍の詳細はこちらから

医学書院

臨床研究・疫学研究のための 因果推論レクチャー

■今回の執筆者
井上 浩輔
京都大学大学院医学研究科社会疫学分野助教/米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校
杉山 雄大
国立国際医療研究センター研究所糖尿病情報センター医療政策研究室長/筑波大学医学医療系ヘルスサービスリサーチ分野准教授
後藤 温
横浜市立大学大学院データサイエンス研究科ヘルスデータサイエンス専攻教授

研究は初学者でなくても難しく感じてしまうもの。質が高く示唆に富み，興味深い臨床研究・疫学研究を行うために，因果推論の考え方と具体的な方法を解説します。

第3回 因果推論にDAGを活用する

Today's Key Points

- DAGは変数間の因果関係に関する仮説を整理・議論する上で有用なアプローチである。
- 因果効果を推定する際，DAGによって，調整すべき変数・調整すべきでない変数を検討しやすくなる。

今回は，変数間の因果関係に関する仮説を整理して伝える上で有用なアプローチである，DAG（Directed Acyclic Graph：非巡回有向グラフ）[1~3]について説明します。

DAGとは何か？

解析の際にどの変数をモデルに入れるか困ったことはありませんか？　DAGを用いることで，曝露がアウトカムに与える影響を評価するためにどの変数で調整すべきかを検討しやすくなります。なお，第2回に登場した「条件付け」は，統計学的に変数で調整するアプローチの一つです。

DAGでは変数同士を矢線で結ぶことで，変数間の因果関係に関する仮説を可視化します。また，巡回した経路（X⇄Yなど）を作らないのがDAGのルールで，これにより因果の逆転が起こらないことを仮定します。

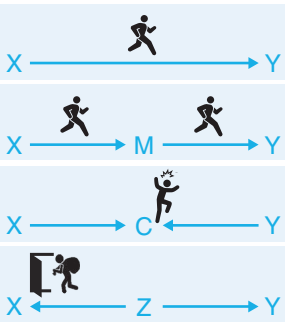
グラフィカルモデルを用いた因果関係の検討は20世紀前半から徐々に認知されてきましたが，2000年代に入りDAGが疫学の世界で本格的に用いられるようになりました[1]。DAGを扱う際の基本事項は**図1**をご覧ください。

ではX（曝露）からY（アウトカム）への因果効果を推定する上で，DAGがどのように役に立つのでしょうか？**図2**の例から一緒に考えてみましょう。

例えば図2-Aのように，Xに向かう矢線を含む経路がある場合には，XからYへの因果効果を歪める可能性のあるこの経路は「バックドア経路」と呼ばれます。またこの時生じる因果効果の歪みを「交絡」，その現象の原因となる因子を「交絡因子」と呼びます。したがって，XとYの因果関係を正しく評価するには，Z_1で調整してバックドア経路を閉じる必要があります。図2-B・Cの場合も$X \leftarrow (U_1) \rightarrow Z_2 \rightarrow Y$，$X \leftarrow Z_3 \leftarrow (U_2) \rightarrow Y$とバックドア経路が開いているため，それぞれ$Z_2$，$Z_3$で調整して経路を閉じることで，XからYへの因果効果を評価します[4]。ちなみに完璧なランダム化比較試験では，介入をランダムに割り付けることでDAG上においてXに向かう矢印が存在しない（＝バックドア経路が存在しない）状況を作っているととらえられます。

次に，調整すべきでない変数について考えてみましょう。XからYへの効果の一部がM（中間因子）を介在する場合は，図2-Dのように描くことができます。この場合にMで調整すると，X→M→Yの経路が閉じてしまい，XがMを介してYに与える影響を評価することができなくなります。また，図2-EのようにC_1に対してX，Yの両方から矢線が向かっている場合は，$X \rightarrow C_1 \leftarrow Y$の経路は閉じていると判断し，この経路がXからYへの効果の推定を歪めることはありません。しかし，この経路において合流点C_1で調整してしまうと，閉じていた経路を開くことになり，図2-Eの通りXとYの間に見かけの関連が生じてしまいます。これを「合流点バイアス」と呼びます。対象者の選定のように，研究デザイン上避けられない選択バイアスもその一例です。なお，図2-Fのように合流点C_2で調整したことにより開いた経路も，その経路上にある変数Z_4またはZ_5で調整することで，あらためて閉じることが可能です。

まとめると，曝露とアウトカムの因果関係を正しく評価するためには，バックドア経路にある変数を（少なくとも一つ）調整し，中間因子や合流点では調整しないことが重要です。この基本的なルールに従うことで，DAGを用いて調整すべき変数の組み合わせを整理することが可能になります。ただし，DAGは研究者自身が正しいと考える仮説を可視化する補助的なアプローチであり，DAGそのものが新しい知見を生み出すツールではないことは注意してください。



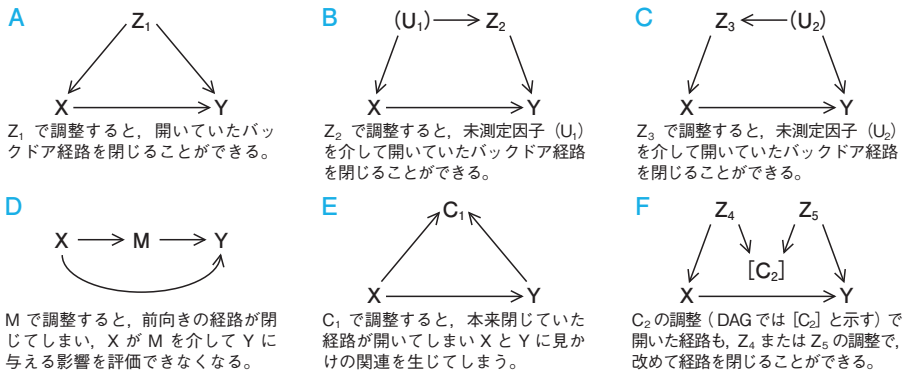
前向きに進み続けられる矢線は，スタート地点の変数（X）がゴール地点の変数（Y）に与える**影響**を示す。

通過地点がある場合はそれを**中間因子（M）**と呼ぶ。前向きに進み続けられるため，経路が**「開いている」**と判断する。

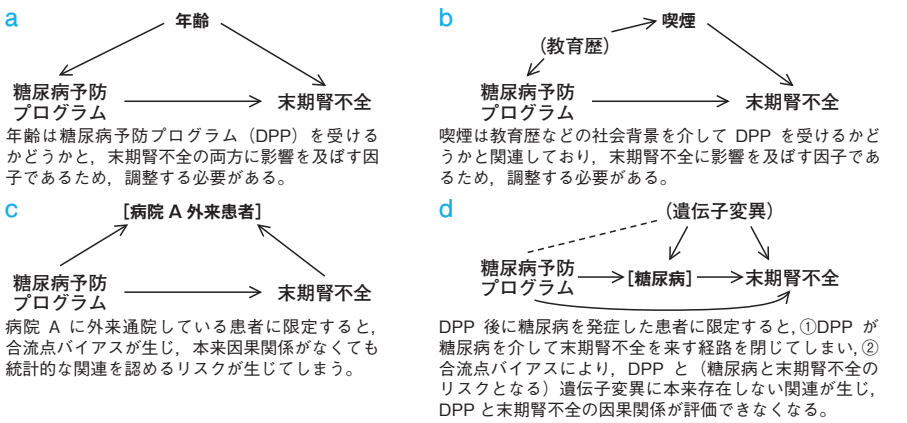
途中で矢線が向き合っている場合はそこを**合流点（C）**と呼ぶ。それ以上前に進めなくなってしまうため，経路が**「閉じている」**と判断する。

Xに向かう矢線から始まる経路は**バックドア経路**と呼ぶ。その経路上の変数（Z）で矢線が向き合っていない場合は，経路が**「開いている」**と判断する。

●図1　DAGを扱う際の基本事項



●図2　DAGから因果関係を考える



●図3　DAGで整理する，調整すべき変数・調整すべきでない変数

DAGで調整変数を整理する

上記を踏まえ，**図3**の糖尿病予防プログラム（DPP）と末期腎不全発症リスクの因果関係を例に，調整すべき変数について考えてみましょう。例えば年齢は，DPPを受けるかどうかの判断と末期腎不全のいずれにも影響を及ぼすため，調整することでバックドア経路を閉じる必要があります（図3-a）。同様に喫煙も，教育歴などの社会背景を通してDPPを受けるかどうかと関連し，末期腎不全にも影響します。そのため喫煙で調整し，バックドア経路を閉じる必要があります（図3-b）。

一方でDPPを積極的に行い，かつ，末期腎不全も専門にする病院Aの外来患者を対象に研究を行う場合，図3-cのように合流点バイアスが生じてしまいます。この場合は，DPPと末期腎不全の因果関係を正しく評価できなくなってしまうので，解釈に注意が必要です。

交絡因子と中間因子をしっかり区別することも重要です[5]。例えば図3-dにおいて糖尿病はDPPから末期腎不全の経路の途中に位置しています。このような中間因子で調整した場合，DPP→糖尿病→末期腎不全の経路が閉じてしまうので，DPPと末期腎不全の因果関係を十分に評価できなくなります。さらに，糖尿病と末期腎不全の両方のリスクとなり得る遺伝子変異など未測定の交絡因子がある場合は，合流点である糖尿病で調整することによりDPPと遺伝子変異に本来存在しない関連が生じてしまい（合流点バイアス），DPP―遺伝子変異→末期腎不全という経路が開いてしまいます。このようなバイアスを避けるためにも，DAGを使って変数間の時間関係を明確にすることが非常に大切です。

＊

今回はDAGを用いて調整すべき変数を整理する流れを説明しました。研究には多くのバイアスが存在し，バイアスの方向もさまざまです。適切な因果推論を行うにはそれらのバイアスを十分に理解し，可能な限り対処する必要があります。次回以降，具体的な対処方法に触れていきます。

謝辞：ご助言いただいた岡山大学大学院の鈴木越治先生に感謝申し上げます。

参考文献

1）Epidemiology. 1999［PMID：9888278］
2）鈴木越治,他. 医学における因果推論 第二部――交絡要因の選択とバイアスの整理および仮説の具体化に役立つDirected Acyclic Graph. 日衛誌. 2009；64（4）：796-805.
3）J Epidemiol. 2020［PMID：32009103］
4）Eur J Epidemiol. 2019［PMID：30840181］
5）Toxics. 2020［PMID：33419269］

New 新刊
日々の臨床に役立つ臨床論文の読み方がわかる
臨床論文を批判的吟味するためのMethod　Journal clubをやってみよう
▶雑誌『INTENSIVIST』の好評連載をもとに大幅に加筆、再構成し書籍化した「臨床論文のMethodsを読むMethod」の姉妹書。生物統計学の大学院出身で臨床医である著者が、正しい臨床判断をするための知識として必要不可欠な臨床論文の読み方を伝授。とくに妥当性を評価する手法「批判的吟味」＝Journal clubについての意義と評価すべきポイントを詳述。統計学に関する知識は平易な言葉で論文の構造に沿って解説。臨床論文を読むための知識を習得したい医師必読の書。
著：安田英人　自治医科大学さいたま医療センター救急科/慶應義塾大学病院臨床研究推進センター 教育研修部門
定価4,180円（本体3,800円＋税10%）
A5　頁264　図70　2021年
ISBN978-4-8157-3022-2
MEDSi メディカル・サイエンス・インターナショナル　113-0033　東京都文京区本郷1-28-36　TEL.(03)5804-6051　FAX.(03)5804-6055　http://www.medsi.co.jp　Eメール info@medsi.co.jp

New 新刊
ベーシックからハイレベル、ハイクオリティへ!
LiSAコレクション レベルアップ 超音波ガイド下末梢神経ブロック
▶実践におけるコツや注意点がよくわかる解説書として定評あるシリーズの続編が完成。最新の知見を取り入れ、既存の知識もアップデートさせて、よりハイクオリティーな末梢神経ブロックを実践するための知識を提供する。豊富な解剖図とシェーマ、超音波画像で視覚的に手技を解説。ペインクリニックでの症例も収載し、確実な鎮痛のための実践的なコツが満載。レベルアップを図りたい麻酔科医、整形外科医に好適。
編集：森本康裕　宇部興産中央病院 麻酔科診療科長
定価6,380円（本体5,800円＋税10%）
B5　頁232　図68・写真131　2021年
ISBN978-4-8157-3018-5
MEDSi メディカル・サイエンス・インターナショナル　113-0033　東京都文京区本郷1-28-36　TEL.(03)5804-6051　FAX.(03)5804-6055　http://www.medsi.co.jp　Eメール info@medsi.co.jp

臨床研究・疫学研究のための 因果推論レクチャー

■今回の執筆者
後藤 温
横浜市立大学大学院データサイエンス研究科ヘルスデータサイエンス専攻教授

井上 浩輔
京都大学大学院医学研究科社会疫学分野助教/米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校

杉山 雄大
国立国際医療研究センター研究所糖尿病情報センター医療政策研究室長/筑波大学医学医療系ヘルスサービスリサーチ分野准教授

研究は初学者でなくても難しく感じてしまうもの。
質が高く示唆に富み，
興味深い臨床研究・疫学研究を行うために，
因果推論の考え方と具体的な方法を解説します。

第4回 層別解析により因果効果を推定する

Today's Key Points

- 因果効果を推定する際は，標的集団，曝露，アウトカムを明確にして，研究仮説を定義する。
- 同一集団で集団全員が曝露した場合としなかった場合のアウトカムを比較し，平均因果効果を推定する。
- 全ての交絡因子で集団を層別できる場合，層別解析により因果効果を推定できる。

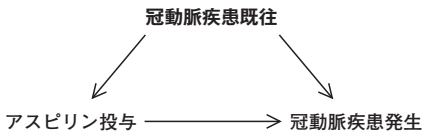
前回の解説では，DAGを用いて変数を整理した上で条件付けなどの調整を行い，「仮想的な介入」の有無を比較する状況を作り出せれば観察研究でも因果効果の推定が可能になると説明しました。今回は具体的に，因果効果をどのように推定するか解説します。

平均因果効果を推定するには

一般に，個人の因果効果を求めることはできません。そのため私たちは，集団のデータを用いて因果推論を行います。具体的には，反事実的（counterfactual）に集団全員が曝露した（何らかの介入を受けた）場合としなかった（介入を受けなかった）場合のアウトカムを比較し，それら反事実リスクの差（因果リスク差，causal risk difference：因果RD）や比（因果リスク比，causal risk ratio：因果RR）[1, 2]などの平均因果効果を推定します。平均因果効果の推定では，まず標的集団が集団全員か，実際に曝露を受けた人たちなど部分集団かを明確にする必要があります。そして，曝露とアウトカムを明確にすることも重要です。

今回は，アスピリン投与を曝露，5年間の冠動脈疾患発生をアウトカム，冠動脈疾患既往が交絡因子の架空のシナリオ（**図**，**表1**）で説明します。標的集団は，冠動脈疾患既往の有無にかかわらず，3000人の集団全員です。

未調整のRDやRR（関連RD，関連RRと呼ぶ）によると，アスピリン投与と冠動脈疾患発生リスクとの正の関連が示唆されますが，因果RDや因果RRとは異なると考えられます。そこで，冠動脈疾患既往あり群となし群に層別するとアスピリン投与の有無を「仮想的な介入」の有無と見なせるようになり，冠動脈疾患既往ありの層となしの層のそれぞれを標的集団とする因果RDや因果RRを求められます[3]。この層別解析の結果は，アスピリン投与により冠動脈疾患発生リスクが低下したことを示唆しています。



●図　アスピリン投与と冠動脈疾患発生のDAG

集団全員での平均因果効果の推定

では，集団全員を標的集団とする平均因果効果はどう推定できるのでしょうか。ポイントは，冠動脈疾患既往で層別すると交絡がないことです。初めに，集団全員にアスピリンを投与したときの冠動脈疾患発生リスクを考えます（**表2**）。ここでは，実際にはアスピリンが投与されなかった群で冠動脈疾患既往ありの人は200人，冠動脈疾患既往なしの人は2300人いますが，仮想的にアスピリンが投与された場合，そのうち何人が冠動脈疾患を発生したかについては「反事実」のため観測できていません。観測できていない数を表では「？」と表示しています。ヒントになるのは，実際にアスピリンを投与された冠動脈疾患の既往がある300人において30人（10%），冠動脈疾患既往のない200人では2人（1%）に冠動脈疾患が発生していたという「事実」です。この人たちがアスピリン投与という仮想的な介入を受けた場合も32人に冠動脈疾患が発生すると考えられます。

冠動脈疾患既往ありの集団内では交絡がないので，実際にアスピリンを投与された人たちとアスピリンを投与されなかった人たちは，比較可能な集団と考えられ，アスピリンの投与以外の理由で冠動脈疾患発生のリスクは変わらないと考えられます。したがって，アスピリンを投与されなかった200人が仮想的にアスピリン投与の介入を受けたとしたら冠動脈疾患発生のリスクは10%で，20人（期待イベント発生数）に冠動脈疾患が発生しただろうと考えられます。

なお，アスピリン←冠動脈疾患既往←（重症度）→冠動脈疾患発生の経路以外にも，開いたバックドア経路があるような場合には，異なる発生人数が考えられます（バックドア経路の説明は第3回参照）。

同じように，アスピリン投与を受けなかった2300人が仮想的にアスピリン投与を受けた場合は，冠動脈疾患発生のリスクは1%（期待イベント発生数＝23）と考えられます。観測データから，実際には観測されていないデータを考えた穴埋め（表で［数値］と記入）により，仮想的介入による表を作成できます。集団全員がアスピリンを投与されていた場合は，3000人中30＋[20]＋2＋[23]＝75人に冠動脈疾患が発生していたと考えられ，反事実リスクは$\frac{75}{3000}=0.025$と推定されます。

次に集団全員がアスピリンを投与されなかった場合の結果を考えましょう。この場合も**表3**のように観測されていないデータを考えます。集団全員がアスピリンを投与されていなかった場合は，3000人中，[90]＋60＋[6]＋69＝225人に冠動脈疾患が発生していただろうと考えられ，冠動脈疾患発生の反事実リスクは$\frac{225}{3000}=0.075$と推定されます。

集団全員がアスピリンを投与されたときの反事実リスクは0.025，集団全員がアスピリンを投与されなかったときの反事実リスクは0.075と推定されるので，因果RD＝－0.050，因果RR＝0.333（小数点第四位を四捨五入）となります。

このように，観察データから反事実的データを考えて穴埋めすることで，反事実リスクを推定できます。これは，曝露群・非曝露群別に実際に観察したデータを交絡因子により層別してリスクを計算し，集団全員に占める各層の人数で重み付けて平均していることになります（下記）。この方法を，「層別解析に基づく標準化」[3]と呼びます。

$$\text{反事実リスク}_{\text{曝露}}=\frac{\frac{30}{300}\times500+\frac{2}{200}\times2500}{500+2500}=0.025$$

$$\text{反事実リスク}_{\text{非曝露}}=\frac{\frac{60}{200}\times500+\frac{69}{2300}\times2500}{500+2500}=0.075$$

今回は交絡因子の連続データではなく，層別解析ができるようなシナリオで因果推論の基礎を紹介しました。調整すべき交絡因子が複数の場合，特に連続変数を含む場合はそれらの組み合わせで層別化すると，対象者数が少ないもしくはゼロとなる層が出現し，層別解析が困難となります。

次回以降，その対処法としても有用な，回帰モデルを用いた因果効果の推定を紹介します。

●表1　観察された結果（架空のデータ）

	全体		冠動脈疾患既往あり		冠動脈疾患既往なし	
	冠動脈疾患発生	合計	冠動脈疾患発生	合計	冠動脈疾患発生	合計
アスピリン投与	32	500	30	300	2	200
アスピリン非投与	129	2500	60	200	69	2300
合計	161	3000	90	500	71	2500
	関連RD＝$\frac{32}{500}-\frac{129}{2500}$＝0.012		因果$RD_{既往あり}$＝$\frac{30}{300}-\frac{60}{200}$＝－0.2		因果$RD_{既往なし}$＝$\frac{2}{200}-\frac{69}{2300}$＝－0.02	
	関連RR＝$\frac{32}{500}\div\frac{129}{2500}$＝1.240		因果$RR_{既往あり}$＝$\frac{30}{300}\div\frac{60}{200}$＝0.333		因果$RR_{既往なし}$＝$\frac{2}{200}\div\frac{69}{2300}$＝0.333	

＊小数点第四位を四捨五入

●表2　仮想的に集団全員にアスピリンが投与されたときの結果（架空のデータ）

		冠動脈疾患既往あり		冠動脈疾患既往なし	
事実	仮想的介入	冠動脈疾患発生	合計	冠動脈疾患発生	合計
アスピリン投与	アスピリン投与（実際と同じ）	30	300	2	200
アスピリン非投与	アスピリン投与（反事実）	？[20]	200	？[23]	2300
合計		30＋[20]	500	2＋[23]	2500
反事実リスク＝$\frac{75}{3000}$＝0.025					

●表3　仮想的に集団全員にアスピリンが投与されなかったときの結果（架空のデータ）

		冠動脈疾患既往あり		冠動脈疾患既往なし	
事実	仮想的介入	冠動脈疾患発生	合計	冠動脈疾患発生	合計
アスピリン投与	アスピリン非投与（反事実）	？[90]	300	？[6]	200
アスピリン非投与	アスピリン非投与（実際と同じ）	60	200	69	2300
合計		[90]＋60	500	[6]＋69	2500
反事実リスク＝$\frac{225}{3000}$＝0.075					

謝辞：ご助言いただいた岡山大学大学院の鈴木越治先生，横浜市立大学の田栗正隆先生に感謝申し上げます。

参考文献
1）Int J Epidemiol. 2002［PMID：11980807］
2）Nihon Eiseigaku Zasshi. 2009［PMID：19797847］
3）佐藤俊哉，他．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：S35-49.

新刊
シンプルで濃い　プラチナファミリーのあたらしい仲間です
消化器診療プラチナマニュアル
▶好評プラチナマニュアルシリーズ待望の第3弾。
▶幅広い消化器領域の症候、疾患、治療薬について、外来・病棟で活用できる項目に絞り、胸ポケットに入るボリュームにまとめた。
▶「5大原則」に始まり、「治療薬と検査・手技」、「関連の症候」、「主な疾患」に分けて全42項目で構成。
▶日常診療で困ったときの指針を国内外で経験・研鑽を積んできた著者がわかりやすく解説。
▶専門・非専門問わず、研修医からベテランまで、さらには看護師・薬剤師にも有用。
著：小林健二　市立大町総合病院内視鏡室長/副内科部長
定価2,200円（本体2,000円＋税10%）
三五変　頁288　図13・表40　2色　2021年6月
ISBN978-4-8157-3023-9

新刊
ソーシャルマーケティングの実践的テキスト、待望の刊行
ソーシャルマーケティング：行動変容の科学とアート
健康、安全、環境保護、省資源分野等への応用の最前線
Social Marketing : Behavior Change for Social Good, 6 th edition
▶ソーシャルマーケティングのロングセラー教科書、最新第6版の翻訳。マーケティングの考え方や技術を健康増進プログラム等の「計画→実践→評価」のプロセスに応用し、必要な行動変容のための系統的アプローチについて基本的理論から実践まで平易に解説。人々の行動変容につながる具体例を豊富に収載。保健・健康・医学分野はもちろん、社会科学や行政学の分野の研究者にも役立つ知識を提供する。
訳：木原雅子・小林英雄・加治正行・木原正博
定価7,480円（本体6,800円＋税10%）
B5　頁552　図62・写真71　2021年
ISBN978-4-8157-3024-6

MEDSi　メディカル・サイエンス・インターナショナル
113-0033　東京都文京区本郷1-28-36
TEL.(03)5804-6051　FAX.(03)5804-6055
http://www.medsi.co.jp　Eメール info@medsi.co.jp

臨床研究・疫学研究のための 因果推論レクチャー

■今回の執筆者
杉山 雄大
国立国際医療研究センター研究所糖尿病情報センター医療政策研究室長/筑波大学医学医療系ヘルスサービスリサーチ分野准教授

井上 浩輔
京都大学大学院医学研究科社会疫学分野助教/米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校

後藤 温
横浜市立大学大学院データサイエンス研究科ヘルスデータサイエンス専攻教授

研究は初学者でなくても難しく感じてしまうもの。
質が高く示唆に富み，
興味深い臨床研究・疫学研究を行うために，
因果推論の考え方と具体的な方法を解説します。

第5回 多変量回帰モデルを因果推論に用いる

Today's Key Points

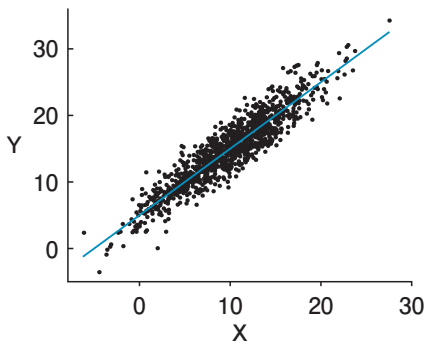
- 多変量回帰モデルは因果効果の推定に役立つシンプルな方法である。
- モデルごとの推定値の解釈の違いに留意する。
- モデルを構築する際は，課している仮定について意識する。

今回は，多変量回帰モデルの説明と，回帰係数を直接的に因果効果と解釈できるために必要な仮定を説明します。

回帰モデルの基本

回帰モデルとは，現実を簡略化し，数式で変数間の関係を表したものです。統計の講義で最初に習う最も単純な回帰モデルは $Y=\alpha+\beta X$ という式でしょう。**図**では散布図の点が標本の観察データを表しています。X が決まっても Y は1つに決まりませんが，回帰モデルを用いるとばらつきに当たりをつけられます。係数 β は，「平均して，X の1の増加は，Y の β の増加と関連がある」ことを意味します。図では X は連続変数ですが，0または1の2値変数などでも構いません。また，回帰モデルは本来 Y を予測するモデルにすぎず，その作成において X と Y の因果関係を想定する必要はありません。

上記のように説明変数（X）が1つのものを単回帰モデルと呼びますが，複数（例えば X と Z など）の場合は多変量回帰モデルと呼びます。一般に，目的変数（Y）が連続変数の場合，$Y=\alpha+\beta_X X+\beta_Z Z_1+\beta_Z Z_2\cdots\cdots$ などの「線形回帰モデル」を用います。一方で Y が（0，1）の2値変数の場合には，Y の代わりに $Y=1$ である確率 P(Y) で表される関数 R(Y) についてのモデルを構築します〔$R(Y)=\alpha+\beta_X X+\beta_Z Z_1+\beta_Z Z_2\cdots\cdots$〕。このように目的変数の型やその分布によって定める関数 R(Y) をリンク関数と呼び，Y が従うことを仮定する分布を分布族（あるいは指数型分布族，family）と呼びます。リンク関数と分布族を変えることで線形回帰モデルを応用したモデルを総じて，一般化線形モデル（Generalized Linear Model：GLM）と呼びます。各モデルの β_X の解釈を**表1**に示します。



●図　散布図と回帰直線（架空のデータ）

なお，$R(Y)=\alpha+\beta_X X+\beta_{Z_1} Z_1+\beta_{Z_2} Z_2+\beta_{XZ_1} XZ_1$ のように，X と Z_1 の積の項（XZ_1，交互作用項と呼ぶ）が含まれると，X と R(Y) の関係は Z_1 の値による変化をモデルに許すことになります。逆に言えば，交互作用項を含めないモデルの場合，X と R(Y) の関係は Z_1 の値によって変化しないとの仮定をモデルに課していることになります。

現実を簡略化するモデルを作った時点で（正しいかどうかわからない）仮定を課している点に留意が必要です。他にも，R(Y) と Z_1 が U 字型の関連を有するのに Z_1 の一次項しか入っていない〔R(Y) と Z_1 の間に直線関係を仮定している〕場合など，モデルが現実をうまく表していないことの総称を「モデルの誤設定」と呼び，正しい推定結果が得られない原因となります。

回帰モデルを因果推定に用いる

ではどのような時に多変量回帰モデルを因果効果の推定に用いるのでしょうか。X を曝露，Y をアウトカム，Z（Z_1，Z_2，……）を調整すべき変数として，X の Y に対する因果効果を推定します。第4回の説明の通り，Z の組み合わせごとに層別化し，各層の効果を標準化すれば平均因果効果を得られますが，Z が増えると組み合わせが増え，各層での効果の計算が難しくなります。特に Z の一部が連続変数の場合は，取り得る全ての値での層別化は不可能です。

ここで回帰モデルが登場します。DAG で整理された調整すべき変数を用いて（第3回参照），$R(Y)=\alpha+\beta_X X+\beta_{Z_1} Z_1+\beta_{Z_2} Z_2\cdots\cdots$ の回帰モデルを作ります。未調整交絡因子がない場合，Z_1，Z_2，……の調整で X–Y 間のバックドア経路が全て閉じるため，β_X は Z_1，Z_2，……それぞれの値が同じ人の集団における X の R(Y) に対する効果（条件付き効果）を表すこととなります。加えて，交互作用項が含まれていないモデルで誤設定がない場合，すなわち X と R(Y) の関係が Z の値によって変わらない（無視できるほど差が小さい）場合には，β_X は集団全体を標的対象集団とする平均因果効果（周辺効果）に近似します[2]。

●表1　代表的な一般化線形モデル（GLM）の種類と，β_X の解釈

GLMモデル	目的変数の型	リンク関数 R(Y)	分布族（family）	β_x の解釈（「Z_1，Z_2，…を任意の値に調整した上で」という条件付き）
線形回帰モデル	連続変数	Y	正規分布	X の1単位増加は，平均して Y の β 単位増加と関連がある
ロジスティック回帰モデル	2値変数	log[{P(Y)}/{1−P(Y)}]	二項分布	X の1単位増加は，平均して Y のオッズが e^{β_x} 倍になることと関連がある（e^{β_x}：オッズ比）
修正ポアソン回帰モデル*	2値変数	log{P(Y)}	ポアソン分布	X の1単位増加は，平均して Y のリスクが e^{β_x} 倍になることと関連がある（e^{β_x}：リスク比）

＊分散を求める際，ロバスト分散という計算方法を用いる[1]。

●表2　多変量回帰モデルの結果（架空のデータ）

	ロジスティック回帰モデル		修正ポアソン回帰モデル	
	オッズ比	95%信頼区間	リスク比	95%信頼区間
アスピリン投与	0.265	0.167–0.420	0.333	0.227–0.490
冠動脈疾患既往	13.66	9.39–19.88	10.00	7.35–13.60

●表3　因果効果を推定するために必要な主な仮定

仮定の名称	意味*
条件付き交換可能性（Conditional exchangeability）	Z で条件付けた際に，X–Y 間に未調整交絡因子がなく，全てのバックドア経路が閉じられている。
正値性（Positivity）	各 Z の組み合わせにおいて P(X) が0でない。
一致性（Consistency）	X がある値のときに実際に観測された Y と，X がその値を取るように仮想的介入がなされたときに観察されるであろう Y とが一致する。
個体間の相互作用なし（No interference）	ある個人における X の影響は，他の個人の X によって影響を受けない。
正しいモデルの設定（No model misspecification）	アウトカムとの関連に必要なモデルが正しく設定されている。
測定誤差がない（No measurement error）**	モデルに用いる変数は全て正しく測定されている。
選択バイアスがない（No selection bias）**	対象者の（意図的・偶発的）選択によるバイアスがない。

＊表では直観的な理解を得るため数式は省いた。厳密な定義は文献3を参照。
＊＊測定誤差，選択バイアスについては本連載後半で詳しく説明する。

例として前回と同じアスピリン投与と冠動脈疾患発生の架空のシナリオで考えます。前回の DAG に従うと，X はアスピリン投与の有無（曝露），Y は冠動脈疾患発生の有無（アウトカム），Z は冠動脈疾患既往の有無となります。表1で示したロジスティック回帰モデル，修正ポアソン回帰モデルを用いて求めた結果は**表2**です（**註1**）。

ご覧の通り，修正ポアソン回帰モデルで計算したアスピリン投与のリスク比は，前回計算した因果リスク比と同じです（**註2**）。一方で，ロジスティック回帰モデルから計算したオッズ比はそれよりも小さい（1から離れた）値です。オッズ比の計算の特性上生じるもので，アウトカムの発生割合が低い場合にはリスク比に近似できるものの，その条件を満たさない研究も多く存在します。またオッズ比では，平均因果効果が各層で求めた因果効果よりも1に近づくこともあります（Noncollapsibility と呼ぶ）[3]。オッズ比をリスク比と混同せず，解釈を慎重に行うよう心掛けましょう（**註3**）。

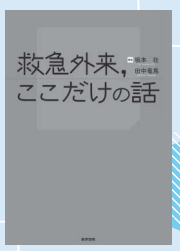
＊

今回説明した回帰モデルは，変数間の関係をシンプルに表せる，因果推論の基本となる重要な手法です。一方で因果効果として結果を解釈する際は，多くの仮定を満たす必要があります（**表3**）。さらに，前述の通り回帰モデルの係数から直接的に平均因果効果を調べるには，上記の交互作用がないとの仮定を満たす必要があります。回帰モデルだけではこれらの仮定のいくつかを満たさない場合や，時間変動する曝露の場合の因果効果を求めるには，次回以降説明する少し発展的な手法の出番となります。

註1：ちなみに多変量回帰モデルでは，X（アスピリン投与）も Z（冠動脈疾患既往）も同列にモデルに含められるが，表2で示した Z に対するオッズ比・リスク比は，Z が Y に与える全体の因果効果ではない点に注意が必要である。なぜなら，「アスピリン投与→冠動脈疾患発生」の因果効果の推定には冠動脈疾患既往の交絡因子が調整されている一方，冠動脈疾患既往→冠動脈疾患発生の因果効果の推定ではアスピリン投与の調整によってアスピリン投与を介した間接効果がブロックされているためである（第3回参照）。
註2：本シナリオでは冠動脈疾患既往有無別の層別因果リスク比が同じに設定されていて，交互作用がなかったために条件付き効果と平均因果効果が一致している。
註3：筆者らが統計ソフト R を用いて作成したコマンドを本紙ウェブ版で公開する。

謝辞：ご助言いただいた米ハーバード大学の芝孝一郎先生に感謝申し上げます。

参考文献
1）Am J Epidemiol. 2004［PMID：15033648］
2）Stat Med. 1994［PMID：8073203］
3）Hernán MA, et al. Causal inference：what if. Boca Raton：Chapman & Hall/CRC；2020.

救急外来，ここだけの話
編集 坂本 壮 田中 竜馬
救 急外来（ER）の分野で議論のあるトピックを取り上げ、「第一線の医師はどのように考えて診療しているのか（＝ぶっちゃけ、どうしているのか）」を解説。大好評の『集中治療、ここだけの話』に続く、シリーズ第2作。
●B5　2021年　頁482
定価：5,720円（本体5,200円＋税）
［ISBN978-4-260-04638-1］

第一線の医師は どのように考えて診療しているのか？
医学書院

こんな問題集がほしかった！心エコー読影力が必ずupする50症例、動画185本付！
国循・天理よろづ印　心エコー読影ドリル【Web動画付】
こんな問題集がほしかった！心エコー読影力が必ずupする50症例、動画185本付！「循環器ジャーナル」人気連載に大幅加筆し、心不全や弁膜症、先天性心疾患から、虚血性心疾患、心筋疾患まで、心エコー読影力さらにはその先を問う症例を厳選。解き終えた後は不正解の問題を解き直すもよし、付録の「逆引き疾患目次」「Learning Pointまとめ」で各疾患の理解を深めるもよし。ボロボロになるまで使い倒すべし！
編集　泉　知里

B5　頁192　2021年　定価：4,950円[本体4,500円＋税10%]　[ISBN978-4-260-04584-1]
医学書院

臨床研究・疫学研究のための 因果推論レクチャー

■今回の執筆者
井上 浩輔
京都大学大学院医学研究科社会疫学分野助教/米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校
杉山 雄大
国立国際医療研究センター研究所糖尿病情報センター医療政策研究室長/筑波大学医学医療系ヘルスサービスリサーチ分野准教授
後藤 温
横浜市立大学大学院データサイエンス研究科ヘルスデータサイエンス専攻教授

研究は初学者でなくても難しく感じてしまうもの。
質が高く示唆に富み，
興味深い臨床研究・疫学研究を行うために，
因果推論の考え方と具体的な方法を解説します。

第6回 傾向スコア分析を用いて交絡を調整する

Today's Key Points

- 傾向スコアは複数の交絡因子の情報を集約した要約指標である。
- 傾向スコア分析の目的は交絡の調整であり，曝露の正確な予測が目的ではない。
- 傾向スコア分析は，その応用するアプローチにより解釈の異なる結果が得られることがある。

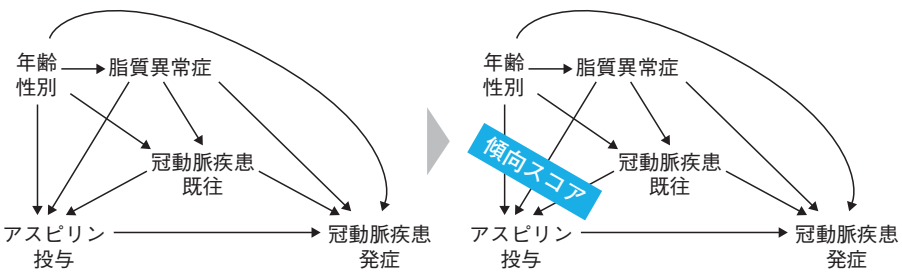
今回は因果推論の手法の中でも広く応用されている「傾向スコア（Propensity Score：PS）分析」について説明します[1, 2]。具体的なアプローチに入る前に，まずはPSとは何か考えてみましょう。

傾向スコアとは？

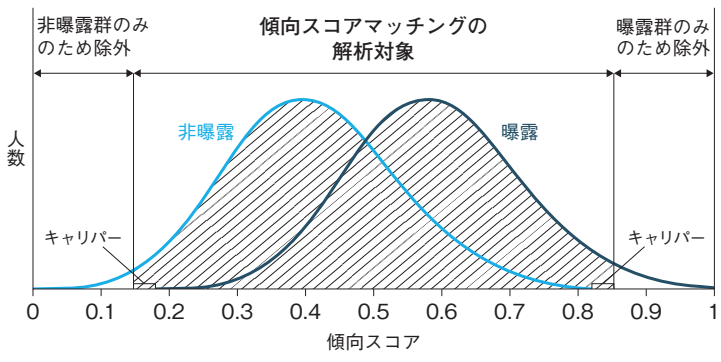
前回までの因果推論の解説は交絡因子が1つしか存在しない単純な場合に限定していました。しかし，実際の研究では交絡因子が多く存在します。ただし，交絡因子が多いとその分，各値を取るパターン（交絡因子の組み合わせ）が指数関数的に多くなり（例えば，二値変数が10存在すると，$2^{10}=1024$通りの層ができる），実際上は層別解析が不可能になってしまいます。このような状況でも，アウトカムの回帰モデルが交絡調整に有用であることは前回の連載で説明した通りですが，アウトカムの発生数が少ないとモデルの推定値が不安定になる場合もあります。一方で，もしアウトカムに比して曝露の頻度が多いようであれば，これら複数の交絡因子の情報を一つの値に集約した指標，すなわちPSを用いることもできます。

具体的には，曝露Xの有無を被説明変数，交絡因子Z_1，Z_2，……を説明変数としたロジスティック回帰モデル $\log[P(X=1)/\{1-P(X=1)\}]=\alpha+\beta_{Z_1}Z_1+\beta_{Z_2}Z_2$，……を当てはめ，各個人の持つ実際の$Z_1$，$Z_2$，……の値をモデルに代入することで得られる「各個人がX＝1である確率」を，PSとして使うことができます（曝露との関連によっては一次項のみでなく，交互作用項や二乗項などを含めることもある）。

PSは交絡に対処するために求める指標であり，モデルの右辺に投入する変数は交絡因子です。すなわち曝露を予測する全ての因子とは限らない点には注意しましょう（**註1**）。



●図1　DAGによる傾向スコアの概念図
傾向スコアで調整することでアスピリンと共変量（＝年齢，性別，脂質異常症，冠動脈疾患既往）が独立となるため，それぞれの変数全てで調整した時と同様にアスピリン投与から冠動脈疾患発症へのバックドア経路が全て閉じたと判断できる。



●図2　曝露群・非曝露群における傾向スコアの分布
PSが完全に一致するペアを選ぶのは難しいため，キャリパーを許容した上でPSの近い曝露群・非曝露群のペアを選択する。

●表　傾向スコア（PS）を共変量，またはマッチングで用いた際に推定される因果リスク比

	PSを共変量として用いた場合		PSマッチングした場合	
	アスピリン投与群	アスピリン非投与群	アスピリン投与群	アスピリン非投与群
対象者数	1523	8477	1048	1048
アスピリン投与による因果リスク比（95%信頼区間）	0.40（0.34–0.49）		0.33（0.24–0.45）	

具体的な傾向スコアの使い道

では，このPSをどのように使えば，交絡を調整できるのでしょうか？

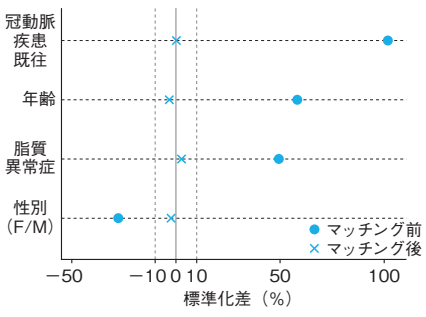
まず，交絡に対処するというPSの役割を直感的に理解しやすいアプローチとして，アウトカムモデルの共変量に用いる方法を紹介します。今回もアスピリン投与（X）が冠動脈疾患発症（Y）を予防する効果について考えてみます。**図1**のDAGに示すように，アスピリンと冠動脈疾患には多くの交絡因子（Z）が存在します。これらの交絡因子を用いてアスピリンのPSを算出し，Yに対する（例えば）ロジスティック回帰モデル $\log[P(Y=1)/\{1-P(Y=1)\}]=\alpha+\beta_X X+\beta_{PS}PS$ を当てはめます。するとアスピリン投与から冠動脈疾患発症に向かうバックドア経路が，PSの調整で（曝露と共変量が独立となるため）全て閉じたと判断でき，アスピリン投与による因果効果をβ_Xとして求められます。

次に，PSの枠組みでよく使われているマッチングのアプローチについて紹介します。PSマッチングは，上記で求めたPSが同じ値を取るような曝露群・非曝露群のペアを抽出することで，両群における共変量のバランスを取る手法です。実際にはPSが完全一致するペアを選ぶのは難しいため，ある程度の差〔キャリパーと呼ぶ。一般的には$\log(PS/1-PS)$の標準偏差×0.1～0.2程度〕[3]を許容した上でPSの近いペアを選択することで，片方の群にしか存在しないようなPSの値を取るサンプルが除外されます（**図2**）。

このようにPSを基に解析の対象集団を選択することで，両群の交絡因子の分布が近いデータを作ることができます（**図3**）。マッチング後の効果の推定にはさまざまな方法がありますが，ランダム化比較試験のように両群のアウトカム頻度を直接比較することで因果効果を推定できます。PSを算出するモデルに含めた変数のバランスを見ると，まるでランダム割り付けをしたように均等に割り振られていますが，未測定の交絡因子を含めたその他の変数がバランスできていない点はランダム化比較試験と大きく異なるので注意が必要です。

また，PSを用いることでアウトカムモデルを誤設定する可能性が避けられます。その代わりPSを計算するモデルが誤設定されていない仮定が重要となります。交互作用項や二乗項などを入れて，曝露・非曝露群で共変量のバランスが十分に取れるPSのモデルをしっかりと構築しましょう。

PSを共変量として用いる場合とマッチングをする場合とでは，いずれも交絡の対処を目的としている点で基本は同じです。ところが，標的集団（効果の定義される集団）の違いにより，解釈の異なる結果が得られることがあるため（**表，註2**），リサーチクエスチョンに応じてどれを用いるか検討する必要があります。なお，PSに関連するアプローチとして，逆確率重み付けという手法もあります（**註3**）。詳しくは次回，標準化とともに解説します。



●図3　傾向スコアマッチング前後の，曝露群・非曝露群における共変量のバランス評価
一般的に標準化差（両群の平均の差が，各群から統合された標準偏差に対してどの程度かを表す指標）＜10%で，共変量のバランスが取れていると判断することが多い。バランスが取れていない場合は，交互作用項や二乗項などを入れて曝露に対する，より柔軟なモデルを構築することで，標準化差が小さくなる場合がある。

註1：交絡因子でなくてもアウトカムを予測する因子もモデルに含めたほうが，因果効果推定値のばらつきが小さくなることが示されている。一方，曝露を介してのみアウトカムに影響を及ぼす変数（操作変数と呼ぶ）をモデルに含めてしまうと，推定される因果効果のばらつきが大きくなり，未測定交絡が存在する場合にはバイアスも増強してしまう可能性があるため注意が必要になる[4]。

註2：筆者らが統計ソフトRを用いて作成したコマンドを本紙ウェブ版で公開する。

註3：他にも，PSによって（10分割など）いくつかのグループに層化して，それぞれの層内で推定された値から因果効果を求めるアプローチもある。しかし，各層内でPSの値が変化すると交絡因子のバランスが崩れることから，本文中の2つに比べると使われる頻度は低いのが現状である。詳細は文献1，2をご参照いただきたい。

謝辞：ご助言いただいた東京理科大学の篠崎智大先生に感謝申し上げます。

参考文献
1）篠崎智大．傾向スコア解析の考え方．整形外科．2020；71（6）：571-6.
2）J Epidemiol. 2021［PMID：34121051］
3）Pharm Stat. 2011［PMID：20925139］
4）Stat Med. 2007［PMID：16708349］

もしも心電図で循環器を語るなら 第2版
著 香坂 俊

待望の全面改訂！循環器診療に役立つ
Dr.香坂流の心電図との付き合い方

好評書「もしも心電図が小学校の必修科目だったら」が、よりわかりやすく、より面白く、生まれ変わった！　心電図を“循環器診療を読み解くツール”と定義し、徹底的な現場志向で解説。軽快な語り口に導かれるうちに、いつの間にか循環器の真髄に迫る1冊。

●A5 2021年 頁178 定価：3,520円（本体3,200円＋税）
［ISBN978-4-260-04293-2］

詳細はこちらから
医学書院

目次
プロローグ　心電図を読むにあたって
1章　AF/SVT（心房細動／上室性頻拍）
2章　VT/VF（心室頻拍／心室細動）
3章　SIHD（安定虚血性心疾患）
4章　ACS（急性冠症候群）
5章　予防医学
エピローグ　機械学習の時代を迎えての心電図の役割

臨床研究・疫学研究のための 因果推論レクチャー

研究は初学者でなくても難しく感じてしまうもの。
質が高く示唆に富み，
興味深い臨床研究・疫学研究を行うために，
因果推論の考え方と具体的な方法を解説します。

■今回の執筆者
井上 浩輔
京都大学大学院医学研究科社会疫学分野助教/米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校
杉山 雄大
国立国際医療研究センター研究所糖尿病情報センター医療政策研究室長/筑波大学医学医療系ヘルスサービスリサーチ分野准教授
後藤 温
横浜市立大学大学院データサイエンス研究科ヘルスデータサイエンス専攻教授

第7回 時間とともに変化する曝露を扱う

Today's Key Points

- 曝露状況が時間とともに変化する場合は交絡因子が曝露のタイミングにより異なり，注意が必要である。
- 時間とともに変化する曝露を扱う際には，治療確率による逆確率重み付け（Inverse Probability of Treatment Weighting：IPTW）や G-computation の手法が有用である。
- IPTW と G-computation はそれぞれ，曝露，アウトカムに対するモデルの正しい設定が重要になる。

前回までは，研究開始時の曝露状況が追跡期間中に変わらないシンプルなシナリオを扱ってきました。しかし実際の研究では，曝露状況が時間とともに変化するケースに出会うことがしばしばあります。例えばコホート研究において，研究開始時にスタチンを内服していた人が，その後のフォローアップで内服を中断していた場合などです。今回は，スタチンを内服継続する場合の3年後の冠動脈疾患発症リスクが，全く内服しない場合のリスクと比べてどの程度下がるか，という経時的な情報を含む臨床の疑問に答えるための手法を紹介します[1~3]。

曝露が時間とともに変化することで生じる問題点

そもそもなぜ，曝露状況が変化する際に特別な注意を払う必要があるのでしょうか？　この問いに答えるために前回までの連載内容から，調整すべき交絡因子について**図1-A**の例で考えてみましょう。コホート研究開始時のスタチン内服（T_1）による冠動脈疾患発症（Y）への因果効果を推定するには，研究開始時の年齢，性別，冠動脈疾患既往，LDL コレステロール値（LDL-C，C_1）を調整することで，バックドア経路（$T_1 \leftarrow C_1 \rightarrow Y$）を閉じる必要がありました。ここで，1年後フォローの LDL-C（C_2）は中間因子であるため調整することは望ましくありません（第3回参照）。一方で，1年後フォローのスタチン内服（T_2）による Y への因果効果を求める際には，バックドア経路（$T_2 \leftarrow T_1 \rightarrow Y$，$T_2 \leftarrow C_2 \rightarrow Y$）を閉じるために，$C_1$ の他に T_1，C_2 でも調整しないとバイアスが生じます。以上から，研究開始時・フォロー時共にスタチン内服していない参加者（$T_1=T_2=0$）と比較して，両時期にスタチン内服している参加者（$T_1=T_2=1$）の冠動脈疾患発症リスクがどの程度下がるかを，T_1，T_2，$T_1 \times T_2$ を含んだ一般的な回帰モデルで検討するのは困難です。

治療確率による逆確率重み付け（IPTW）

そこでまず，IPTW のアプローチを紹介します（**図2-A**）。図1-A で難しかった点は，T_1 にとって中間因子である C_2 が，T_2 にとっては調整すべき交絡因子であることでした。一方で図1-B のように，C_2 が T_2 へ直接影響を与えなければ調整すべき交絡因子でなくなるため，この問題は解消され，内服なし群（$T_1=T_2=0$）と比較した時の内服継続（$T_1=T_2=1$）による Y への因果効果を求められます。

IPTW では，各対象者にそれぞれ重み（例えば重みが10の人は，重みが1の人の10人分の情報として扱われることを意味する）を与えることでデータの構造を変え，C_1, C_2 から T_1, T_2 へ向かう矢印を消せます（図1-B：一部の研究者はこのようなグラフの変換を graph surgery と呼ぶこともある[4]）。重みは次のように同定されます（**註1**）。

$$\frac{P(T_1)}{P(T_1 \mid C_1)} \times \frac{P(T_2 \mid T_1)}{P(T_2 \mid T_1,\ C_1,\ C_2)}$$

重みの分母 $P(T_1 \mid C_1)$，$P(T_2 \mid T_1, C_1, C_2)$ はそれぞれ，（第6回で扱った）T_1，T_2 に対する傾向スコアであり，IPTW は傾向スコアを用いた手法の一つとして紹介されることもあります。一方，それぞれの重みの分子は，T_1 の確率 $P(T_1)$ と T_1 で条件付けた T_2 の確率 $P(T_2 \mid T_1)$ で与えられます。

各対象者に対する重みを計算したら，その分布を確認しましょう（**註2**）。重み付けで曝露・非曝露における共変量のバランスが十分に取れていると確認できたら，重み付けしたデータの内服なし群（$T_1=0$，$T_2=0$），内服継続群（$T_1=1$，$T_2=1$）のアウトカム（反事実リスク）を比較，または Y を目的変数，T_1，T_2 を説明変数とした回帰モデルに重み付けすることで，スタチン内服継続による冠動脈疾患発症リスクの因果効果を算出できます（**表**）。

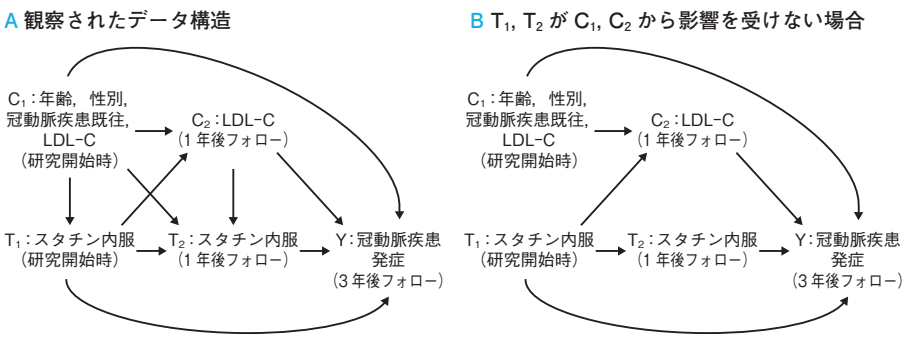
G-computation

G-computation のアプローチも，時間とともに変化する曝露の因果効果を求める際に有用です。第4回では，層別解析による標準化を紹介しました。G-computation は，回帰モデルを用いることで，連続データの交絡因子が存在する場合などに拡張した手法です。具体的には，アウトカムに対する予測モデルを用い，集団全体が曝露された場合と曝露されなかった場合のアウトカムをそれぞれ予測して因果効果を推定します（図2-B）。

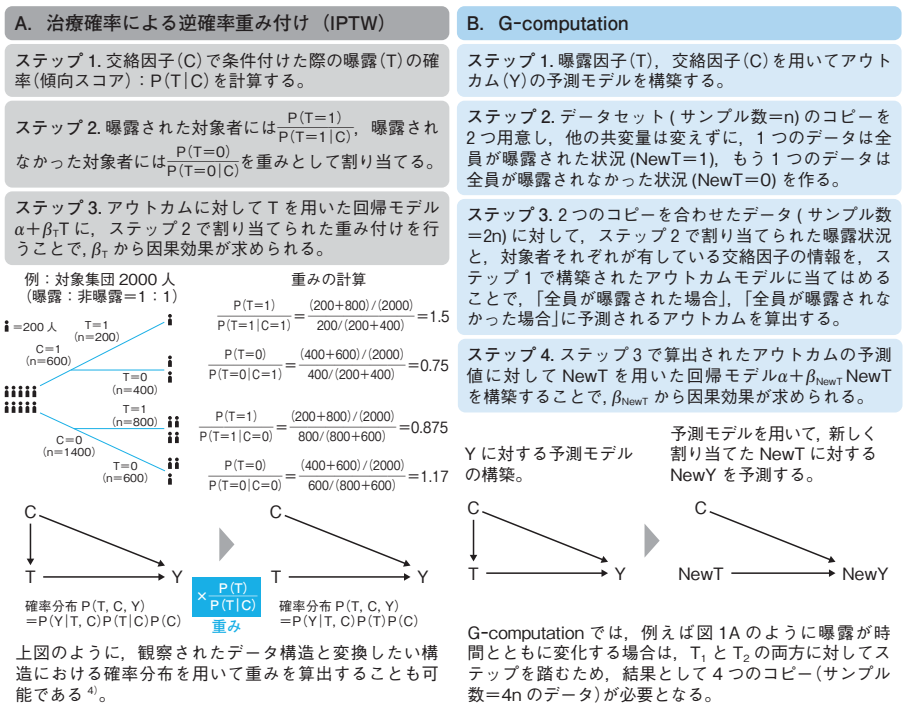
IPTW では曝露に対するモデル，G-computation ではアウトカムに対するモデルが誤設定されていないことが，正確に因果効果を推定するための鍵です（**註3**）。上記では集団全体を標的集団とする平均因果効果を求める例を紹介しましたが，標的集団を（集団全体ではなく）興味ある任意の集団に設定することも可能です。IPTW や G-computation は，曝露因子が時間とともに変化する場合以外にも汎用性が高く，特に IPTW は医学研究でも広く使われている手法です。ぜひこの機会に，基本的な考え方や特徴，ステップについて理解しておきましょう。

註1：厳密には図1のそれぞれの DAG における確率分布を用いて算出する。具体的な算出方法については，図2および文献4を参照していただきたい。
註2：曝露の確率が極端に小さい・大きい場合には重みが非常に大きくなるため，必要に応じて99%点以上は99%点の値を適応するなど，特別な対応が必要である[5]。
註3：曝露に対するモデルとアウトカムに対するモデルを組み合わせることで，2つのモデルの少なくともどちらか一方が正しい場合に，因果効果の一致推定となる二重ロバスト推定量という手法も近年広く使われている。

謝辞：岡山大学の鈴木越治先生にご助言をいただきました。心より感謝申し上げます。



●図1　時間とともに変動する曝露・交絡因子の DAG



●図2　IPTW と G-computation の基本的なステップ

●表　IPTW を用いて推定された因果リスク比

スタチン内服（研究開始時）	スタチン内服（1年後フォロー）	因果リスク比（95%信頼区間）*
なし	なし	1（Ref）
なし	あり	0.88（0.86-0.91）
あり	なし	0.63（0.58-0.68）
あり	あり	0.53（0.50-0.55）

*：修正ポアソン回帰モデルを用いた。95%信頼区間はブートストラップ法で算出した（詳細はウェブ版で公開するコマンドを参照）。

参考文献
1）佐藤俊哉，他．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.
2）J Epidemiol. 2020［PMID：32684529］
3）Stat Med. 2013［PMID：23208861］
4）Pearl J. The foundations of causal inference. Sociological Methodology. 2010；40（1）：75-149.
5）Am J Epidemiol. 2010［PMID：20716704］

新刊
「足」の画像診断に特化した本格テキスト、8年ぶりの大改訂！
足の画像診断 第2版
▶「足」の撮像から診断までをカバーした本格テキスト、8年ぶりの大改訂。おさえるべき足の疾患について豊富な症例を鮮明な画像とわかりやすいシェーマとともに、語源などの魅力的なトリビア的記述も交えわかりやすく解説。冒頭では解剖の基礎知識を拡充、各論には「術後の画像診断」章を新規追加、100ページ超のボリュームアップ。2+4色刷となり視認性を高めた。放射線科、整形外科をはじめ、足の画像診断・検査に携わる医師・技師必携の一冊。
著：小橋由紋子　東京歯科大学市川総合病院放射線科講師
定価8,360円（本体7,600円+税10%）
B5　頁416　図47・表7・写真471　並製
2021年　ISBN978-4-8157-3030-7
MEDSi　メディカル・サイエンス・インターナショナル
113-0033　東京都文京区本郷1-28-36　TEL.(03)5804-6051　FAX.(03)5804-6055　http://www.medsi.co.jp　Eメール info@medsi.co.jp

新刊
3つの難易度分類とQ&A形式を交えた構成が特色の新シリーズ
頭頸部症例を擬似体験しながら，診断力を磨く！
即戦力が身につく頭頸部の画像診断
▶「即戦力が身につく」シリーズ第2弾。はじめに現症・経過を示したのちに症例画像を示して、所見を解説、診断（疾患名）を明らかにするという実地診療に沿った新しいスタイルの実践書。難易度を3段階に分け、症例は診断名を類推できないようアトランダムに配置、日常診療での読影をリアルに再現する。学習効果をねらって臨床事項も含めた「問題」と「解答」を置き、専門医試験にも役立つよう配慮。放射線科医がコンサルタントとしての技能を磨くのに最適であり、当該領域の研修医・専門医にも役立つ。
編集：尾尻博也　東京慈恵会医科大学放射線医学講座 教授
加藤博基　岐阜大学大学院医学系研究科放射線医学 准教授
久野博文　国立がん研究センター東病院放射線診断科 医長
定価8,580円（本体7,800円+税10%）
B5　頁484　図19・写真745　並製
2021年　ISBN978-4-8157-3031-4
MEDSi　メディカル・サイエンス・インターナショナル
113-0033　東京都文京区本郷1-28-36　TEL.(03)5804-6051　FAX.(03)5804-6055　http://www.medsi.co.jp　Eメール info@medsi.co.jp

臨床研究・疫学研究のための 因果推論レクチャー

■今回の執筆者
杉山 雄大
国立国際医療研究センター研究所糖尿病情報センター医療政策研究室長/筑波大学医学医療系ヘルスサービスリサーチ分野准教授

井上 浩輔
京都大学大学院医学研究科社会疫学分野助教/米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校

後藤 温
横浜市立大学大学院データサイエンス研究科ヘルスデータサイエンス専攻教授

研究は初学者でなくても難しく感じてしまうもの。
質が高く示唆に富み，
興味深い臨床研究・疫学研究を行うために，
因果推論の考え方と具体的な方法を解説します。

第8回 集団ごとの効果の違いに目を向ける

Today's Key Points

- 因果推論を行う場合，どの集団の効果を見ているかに留意する。
- 効果修飾の有無や向きは，因果効果を差で見るか比で見るかによって変わり得る。
- 得られた結果を，関心ある別の集団へ一般化させるには，背景知識に基づく定性的，定量的な評価を行い推論する。

ある曝露によるアウトカムへの因果効果は，対象集団の基本属性（年齢・性別など）や特徴（基礎疾患など）によって異なる場合があり，これを効果の異質性（effect heterogeneity），あるいは効果修飾（effect modification）と呼びます。今回は，この効果修飾について学んでいきましょう。

効果修飾とは何か

表に示す架空のデータから，（従来薬と比べた）新規抗血小板薬が再発脳梗塞発症を防ぐ効果について考えてみます。ここで新規薬の効果についてリスク比を指標とした場合，（他に交絡がないと仮定すると）男性における新規薬の効果 $RR_{男性}=0.72$，女性における効果 $RR_{女性}=0.50$ と女性において新規薬の効果が大きいことになります。このような場合に「効果修飾がある」と判断します。

第5回で少し触れたように，多変量回帰モデルで効果の異質性，すなわちYの関数R（Y）とXの関係がZの値によって変わり得ることをモデル上で考慮するには，XとZの積の項（XZ：交互作用項と呼ぶ）をモデルに含めます。ロジスティック回帰モデルや修正ポアソン回帰モデルなど，ロジット log〔p/(1−p)〕ないし対数のリンク関数を持つモデルの場合，交互作用項の係数の大きさを見ることで，比を指標とした場合の効果修飾を評価することができます。

ただし，効果の有無や方向は，指標によって異なり得ることには留意が必要です。リスク差を指標とした場合，$RD_{男性}=-0.07$, $RD_{女性}=-0.05$ となり，今度は男性の方が新規薬の効果が大きいことになります。得たい効果修飾についての示唆が何かによって，指標をどちらかに選ぶ必要があります。例えば，男女各1000人に新規薬を投与して，脳梗塞の新規発症人数をより多く抑えるのはどちらか？　という問いに答えるには，差を指標とした効果修飾を考慮することになります（**註1**）。

なお，効果修飾と交互作用は，同義語として使われる場合が多いですが，狭義では，交互作用は2つとも介入可能な変数の場合のみを指すことがあります。この違いは，どの曝露・介入に関心があるのか？　モデルに共変量として何を含めるか？　得られる示唆は何か？　という議論につながります。詳しくは成書をご覧ください[1,2]。

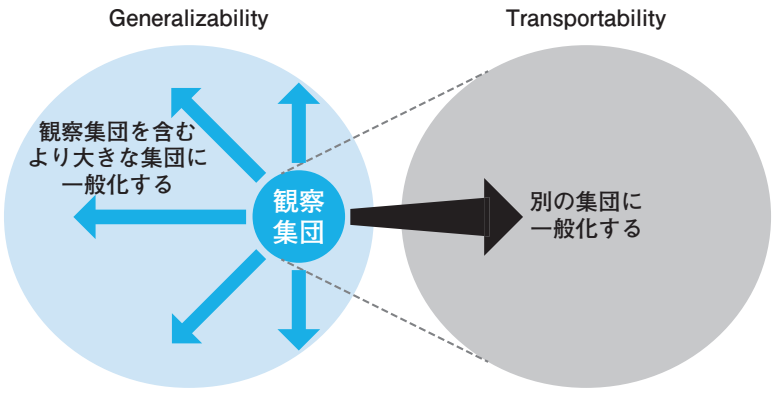
因果推論における異質性を考慮する

第7回で述べた逆確率重み付けやG-computationを因果推論の場面で用いると，曝露への介入を観察集団全体に対して行った場合の効果を推定することが多いです。この場合の効果を平均因果効果と呼びます。一方で，例えば第6回で述べた傾向スコアマッチングにおいて曝露群がほぼ解析対象に残った場合には，「曝露群における」平均因果効果を推定していることになります。これらの大きさが異なるのは，属性の分布によって効果の異質性があり，集団全体と曝露群で属性の分布が異なるためです。

さらには，集団全体をある属性で層別化すると層ごとの推定値が大きく異なり，極端な例では，効果が逆向きの層（先の例でいうと，新規薬を投与すると脳梗塞発症が逆に増える層）がある場合もあり得ます。平均因果効果のみを見ていると重要な情報を見落としてしまうことにもなるので注意が必要です（**註2**）。近年，このような効果の異質性が注目され，評価手法も開発されています（**註3**）。

●表　抗血小板薬の効果（架空のデータ）

抗血小板薬の種類（X）	性別（Z）	1年間の発症確率（p）	層別リスク比 RR_Z	層別リスク差 RD_Z
従来薬（X=0）	男性（Z=0）	0.25（p_{00}）	0.18/0.25 =0.72	0.18−0.25 =−0.07
新規薬（X=1）	男性（Z=0）	0.18（p_{10}）		
従来薬（X=0）	女性（Z=1）	0.10（p_{01}）	0.05/0.10 =0.50	0.05−0.10 =−0.05
新規薬（X=1）	女性（Z=1）	0.05（p_{11}）		



●図　Generalizability と transportability の概念
観察集団を含むより大きな集団に一般化する可能性を generalizability と呼ぶのに対し，別の集団に一般化する可能性を transportability と呼ぶ。ただし厳密には，観察集団の一部が標的集団に含まれている場合にも transportability と呼ぶ。

ある集団での効果を，他の集団に適用できるか？

平均因果効果をめぐるここまでの議論を踏まえると，得られた因果効果が特定の集団のみのものである場合，その効果がより一般化された集団や，別の集団などの標的集団でも見られると推論するのには論理の飛躍があるとわかります。

例えばRCTから得られた結果をより一般的な集団や別の集団にそのまま適用して推論する事例もありますが，属性分布が同じとは限らず，分布の異なる属性による効果修飾がある場合は誤った解釈につながります。なお，この一般化が許される性質について，部分集団から（その部分集団を含む）より大きな集団に一般化する場合は generalizability，ある集団から別の集団へ一般化させる場合には transportability と呼びます（**図**）。

Generalizability/transportability は，ある程度定性的に評価できます。例えば，ある郊外のA町において検証された住民への健康増進プログラムの効果は，似た特徴を持つ隣のB町では同様であると考えられる一方で，離れた大都会のC市では大きく違うと想像されます。人口分布や生活習慣など，効果の異質性を生じ得る属性に差があることを知っている場合，少なくとも一部はその背景知識を基に効果の異質性を推定していることでしょう。年齢・性別で層別化してプログラムの効果を求めた上で，集団間（例：A町 vs. C市）でのこれらの属性分布の違いを念頭に置いて効果の違いを推測することもあります。

さらに定性的な評価を補う方法として，generalizability/transportability formula というモデルによる定量的な評価法があります。効果の異質性を生じ得る複数の属性について，重み付けによって観察集団データの属性分布を標的集団のそれと同じ分布に変換することで，標的集団における効果を定量的に推定できます[3,4]（**註4**）。

当然ながらモデルに含めない属性については考慮できません。例えば先の健康増進プログラムの例で生活習慣を含められない場合，プログラムの効果は生活習慣によってばらつきがあると考えられるため，C市への trasnportability がモデルで完全に評価できているわけではないかもしれません。それぞれ限界点はあるものの，全ての集団で研究を行うことは現実的でないため，上記のような定性的・定量的な評価に基づいて研究結果をどこまで一般化できるかを検討することが重要です。

今回は，効果の異質性とそれに関連する研究結果の一般化について紹介しました。交絡を除去して因果効果を推定することだけでなく，どの集団における因果効果を推定したいか（するのか）を考えて，解析方法の選択（結果の解釈）を行うようにしましょう。

註1：リスク比・オッズ比の交互作用を差のスケールで評価する場合は，Relative Excess Risk due to Interaction（RERI）と呼ばれる指標を用いて計算する[2]。
註2：第5回で述べた通り，因果効果を正確に推定するためには，必要な交互作用項を十分に含んだモデルを設定する必要がある。
註3：全ての潜在的な異質性を検討することは技術的に難しく，機械学習を用いた方法などが提案されているが，モデルの安定性や応用方法についてはまだ十分に確立されていない[5]。
註4：Generalizability/transportabilityを定量的に評価する際に必要な仮定については文献4を参照されたい。

謝辞：ご助言いただいた米ハーバード大学の芝孝一郎先生に感謝申し上げます。

参考文献
1）Hernán MA, et al. Causal Inference：What If. Boca Raton：Chapman & Hall/CRC；2020.
2）Lash TLV, et al. Modern epidemiology. 4th ed. Wolters Kluwer；2020.
3）Proc Natl Acad Sci USA. 2016［PMID：27382148］
4）Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2021［PMID：34548326］
5）Wager S, et al. Estimation and Inference of Heterogeneous Treatment Effects using Random Forests. Journal of the American Statistical Association. 2018；113（523）：1228-42.

頭痛の診療ガイドライン 2021
監修　日本神経学会／日本頭痛学会／日本神経治療学会
編集　頭痛の診療ガイドライン作成委員会

医学書院
頭痛に携わる医療者必携の診療指針、最新のエビデンスをもとに大幅改訂！
頭痛診療のバイブル『慢性頭痛の診療ガイドライン 2013』が8年ぶりの改訂。二次性頭痛についてのCQが加わり、頭痛に携わる医療者のニーズにさらに幅広く対応。
●B5 2021年 頁512　定価：5,940円（本体5,400円＋税10％）［ISBN978-4-260-04698-5］
詳細はこちら
CONTENTS
Ⅰ 頭痛一般
Ⅱ 片頭痛
Ⅲ 緊張型頭痛
Ⅳ 三叉神経・自律神経性頭痛（TACs）
Ⅴ その他の一次性頭痛
Ⅵ 薬剤の使用過多による頭痛（薬物乱用頭痛，MOH）
Ⅶ 小児・思春期の頭痛
Ⅷ 二次性頭痛

臨床研究・疫学研究のための 因果推論レクチャー

研究は初学者でなくても難しく感じてしまうもの。
質が高く示唆に富み，
興味深い臨床研究・疫学研究を行うために，
因果推論の考え方と具体的な方法を解説します。

■今回の執筆者
井上 浩輔
京都大学大学院医学研究科社会疫学分野助教/米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校
杉山 雄大
国立国際医療研究センター研究所糖尿病情報センター医療政策研究室長/筑波大学医学医療系ヘルスサービスリサーチ分野准教授
後藤 温
横浜市立大学大学院データサイエンス研究科ヘルスデータサイエンス専攻教授

第9回 曝露がアウトカムに及ぼす影響をひもとく

Today's Key Points

- 因果媒介分析は，曝露効果のメカニズム解明や中間因子への介入に関心があるときに有用な手法である。
- 因果媒介分析には多くの仮定が必要であるため，実装の際には注意する。
- 研究の「問い」に応じて因果媒介分析で求める効果指標を検討する。

ある曝露がアウトカムに影響を与えるには，多くの場合その過程に別の因子が介在するなど，何らかのメカニズムが存在します。今回は，そうしたメカニズムをひもとく手法を紹介します。

中間因子に着目した2つの「問い」

疫学研究において，中間因子を介した影響を考える場面を大きく分けると，①メカニズムを解明したいとき，②中間因子への介入を行いたいとき（介入の難しい曝露を扱うとき），の2つが挙げられます。まず，ある曝露がアウトカムに影響を与えた際，特定の中間因子を通る経路が，曝露→アウトカムの効果にどの程度貢献したかを理解することは，メカニズムを議論する際に重要です。この問いは病気の発症機序などに関心がある生物学的な観点でよく用いられます。例えば，運動量の低下（曝露）が血圧（中間因子）を上昇させ，心血管イベント（アウトカム）を発症する影響を検討するときなどです（**図1**-A）。

次に，曝露が健康を害するとわかっていても物理的・倫理的・経済的に介入が難しいケース（社会背景因子による格差など）も存在します。その場合は，曝露―アウトカム間に存在する中間因子に介入できたら，曝露の影響を少なくとも一部取り除ける可能性があり，このような問いは社会的・政策的な観点で多く用いられます。

例えば，高血圧の発症予防を積極的に行うことで，貧困（低世帯収入など）による心血管イベント発症リスクの上昇がどの程度軽減されるかを検討するときなどです（図1-B）。これら2つの異なる問いに答えるために有用な手法が，因果媒介分析になります。

因果媒介分析に必要な交絡の仮定

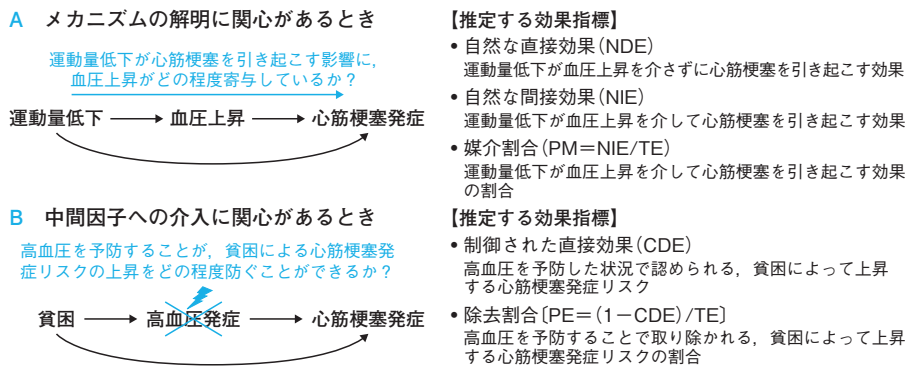
因果媒介分析では，総合効果を分解して，曝露が中間因子を介してアウトカムに与える影響（間接効果），曝露が中間因子を介さずにアウトカムに与える影響（直接効果）を推定します（**図2**-A）。その際，曝露―アウトカム，曝露―中間因子，中間因子―アウトカムの3つの経路を扱うため，それぞれの経路に対する交絡因子を調整する必要があります（図2-B，**註1**）。

初めの2つは総合効果を求める際にも必要な仮定ですが，中間因子―アウトカムの交絡調整は直接効果と間接効果を推定する因果媒介分析の文脈で新たに必要となる仮定になります。曝露が無作為割り付けされているランダム化比較試験でも，中間因子は無作為化されていないため，バイアスのない効果を推定するには中間因子―アウトカムの交絡を調整する必要があります（図2-C）。さらに，曝露から影響を受ける中間因子―アウトカムの交絡因子が存在する場合は，その因子は曝露―アウトカムの中間因子でもあるため，調整の有無にかかわらず直接効果や間接効果の推定にバイアスが生じてしまいます（図2-D，**註2**）。

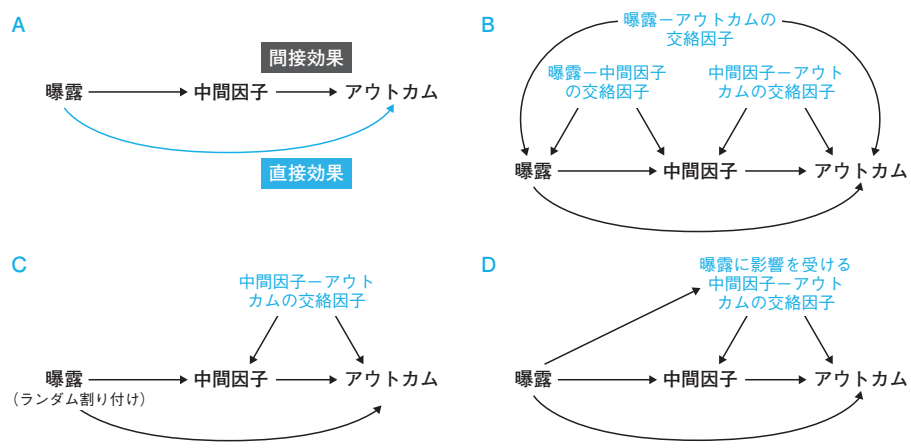
因果経路をひもとく

上記の仮定および第5回で説明した因果効果を推定するための仮定を満たした上で，反事実モデルを用いた因果媒介分析を応用すると，曝露―アウトカム間に存在するさまざまな経路をひもとくことができます[1,2]。具体的には以下の効果指標を用いて，それぞれの経路の効果を定量的に評価します。

まず，自然な間接効果（Natural Indirect Effect：NIE）はそれぞれの対象が曝露されたとしたときに，中間因子を「曝露された場合にとり得る値」に設定した際のアウトカムと，中間因子を「曝露されなかった場合にとり得る値」に設定した際のアウトカムを比較して得られます。そして，自然な直接効果（Natural Direct Effect：NDE）は，中間因子の値をそれぞれの対象者が「曝露されなかった場合にとり得る値」に設定した上で，曝露を変化させたときのアウトカムを比較することで算出され，その合計値（NIE＋NDE）は曝露からアウトカムへの総合因果効果（Total Effect：TE）となります。



●図1　中間因子に着目した2つの「問い」とそれに対応する効果指標
NDE＝Natural Direct Effect，NIE＝Natural Indirect Effect，TE＝Total Effect，PM＝Proportion Mediated，CDE＝Controlled Direct Effect，PE＝Proportion Eliminated
＊曝露と中間因子に交互作用がある場合，NDE と CDE は一致しない。
＊各効果指標の推定方法は本紙ウェブ版の R コマンドを参照。



●図2　因果媒介分析で考慮すべき交絡因子

これとは別に，制御された直接効果（Controlled Direct Effect：CDE）という効果指標もあります。CDE は中間因子を特定の値（一般的には基準の値，二値変数であれば0）に制御（固定）した上で，曝露を変化させたときのアウトカムを比較して算出されます。CDE は曝露と中間因子に交互作用がない場合に NDE と一致しますが，多くの研究では少なからず交互作用が存在し，その場合に両者は乖離するため，どちらの指標に関心があるかを研究者は考える必要があります（**註3**）。

推定する効果指標を研究の「問い」から検討する

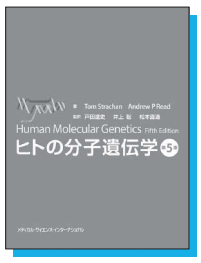
NIE・NDE を推定するか，CDE を推定するかは，先に述べた研究の「問い」に応じて検討します。例えば，アウトカムに対する曝露の効果のうち，どれだけが中間因子を介して作用しているのか，他の経路を介して作用しているのか，というメカニズムを評価する目的では，NIE・NDE が適しています（図1-A）。NIE の TE に対する割合（NIE/TE）を Proportion Mediated（PM）と呼び，特定の経路の重要性を評価するのに有用です。一方で，中間因子に介入することで，曝露のアウトカムへの影響をどれだけ除去できるかを評価する際には，CDE（中間因子の値を特定の値に固定して推定する直接効果）が適しています（図1-B）。中間因子を特定の値に固定することで除去される割合〔（1－CDE）/TE〕を Proportion Eliminated（PE）と呼び，より政策上の意義が高い尺度として解釈することができます。

さらに，CDE は上述の交絡の仮定のうち，曝露―アウトカムの交絡因子，中間因子―アウトカムの交絡因子が調整されていれば（他の2つの交絡の仮定を満たしていなくても）推定できます。具体的な推定方法は本紙ウェブ版で公開する R コマンドや成書[2]を参照してください。因果媒介分析を行うときは，明らかにしたい「問い」に応じた効果指標を推定するよう心掛けましょう。

註1：未測定の交絡因子がある場合は感度分析（次回以降に説明）でバイアスの程度を定量的に評価することが推奨されている[2]。
註2：曝露と中間因子の測定が長期間空いているとそのような交絡因子が存在しやすい。対処法としては，その交絡因子も中間因子と見なして複数の中間因子を扱う手法を応用することもある[2]。
註3：曝露と中間因子の交互作用が存在する場合，曝露からアウトカムの経路は4つ（CDE，Pure Indirect Effect，Reference Interaction Effect，Mediated Interaction Effect）に分けることができ，それらを組み合わせることで，関心ある効果を柔軟に求めることが可能である（詳しくは文献2，3を参照）。

謝辞：横浜市立大学の田栗正隆先生にご助言をいただきました。心より感謝申し上げます。

参考文献
1）矢田真城，他．反事実モデルに基づく直接効果と間接効果の推定．計量生物学．2020；40（2）：81-116.
2）VanderWeele T. Explanation in causal inference: methods for mediation and interaction. Oxford University Press；2015.
3）Inoue, K. et al. Curr Environ Health Rep. 2020［PMID：32770318］

New 新刊
分子レベルの研究全般も網羅したNo.1テキスト、待望の改訂
ヒトの分子遺伝学 第5版
Human Molecular Genetics, 5th Edition
▶"ヒト"に焦点を絞った分子遺伝学の包括的テキスト、10年ぶりの改訂。初版から引き継がれる「教科書と論文の橋渡し」の位置づけは堅持しつつ、最新の研究の進展を踏まえ全編にわたり書き換え、完全リニューアル。次世代シークエンサーによる解析、一細胞ゲノム解析、CRISPR-Cas9、ヒトの進化、がん体細胞遺伝子検査、CAR-T細胞治療などの記述が追加され、内容はさらに充実。定評あるこだわり抜かれた精巧な図も継承。入門者から専門家まで幅広い層に役立つ書。


監訳：戸田達史　東京大学大学院医学系研究科 神経内科学 教授
井上　聡　東京都健康長寿医療センター研究所 老化機構・システム加齢医学 研究部長
松本直通　横浜市立大学大学院医学研究科 遺伝学 教授
定価13,200円（本体12,000円＋税10%）
A4変　頁904　図531
ISBN978-4-8157-3032-1
MEDSi メディカル・サイエンス・インターナショナル
113-0033　東京都文京区本郷1-28-36
TEL.(03)5804-6051　FAX.(03)5804-6055
http://www.medsi.co.jp　Eメール info@medsi.co.jp

New 新刊
リウマチ膠原病のみかた・考え方をワクワクしながら学ぼう
ジェネラリストが知りたい
膠原病のホントのところ
▶ジェネラリストと気鋭の膠原病専門家の熱い対談を通して、診療の本質に迫りつつ、非専門家向けのプラクティスを提示する。症状や検査、コモンな疾患、ステロイドの使い方について、つまづきやすい部分や現場でよくある悩ましいテーマ、議論のあるトピックも収載。対話の合間に臨床知識や手技のポイントをまとめ、知識の整理や振り返りにも役立つ。膠原病領域に苦手意識をもつ初期研修医・内科系専攻医から一般内科医におすすめ。

著：竹之内盛志　一宮西病院総合救急部救急総合診療科
萩野 昇　帝京大学ちば総合医療センター第三内科学講座（リウマチ）
定価3,960円（本体3,600円＋税10%）
A5　頁240　図45・表27　2021年
ISBN978-4-8157-3035-2
MEDSi メディカル・サイエンス・インターナショナル
113-0033　東京都文京区本郷1-28-36
TEL.(03)5804-6051　FAX.(03)5804-6055
http://www.medsi.co.jp　Eメール info@medsi.co.jp

臨床研究・疫学研究のための 因果推論レクチャー

■今回の執筆者
後藤 温
横浜市立大学大学院データサイエンス研究科ヘルスデータサイエンス専攻教授
井上 浩輔
京都大学大学院医学研究科社会疫学分野助教/米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校
杉山 雄大
国立国際医療研究センター研究所糖尿病情報センター医療政策研究室長/筑波大学医学医療系ヘルスサービスリサーチ分野准教授

研究は初学者でなくても難しく感じてしまうもの。
質が高く示唆に富み，
興味深い臨床研究・疫学研究を行うために，
因果推論の考え方と具体的な方法を解説します。

第10回 想定できるバイアスを定量化する

Today's Key Points

- 代表的なバイアスとして，未調整交絡，情報バイアス，選択バイアスがある。
- 観察研究であっても生じ得るバイアスを可能な限り取り除き，それでも残っていると想定されるバイアスの向きや大きさを論じることが大切。
- バイアス分析により，想定可能なバイアスの存在を定量的に議論できる。

コホート研究や症例対照研究などの観察研究では，未調整交絡や，情報バイアス，選択バイアスの存在は避けられないことがほとんどです。今回は，バイアスについて振り返り，バイアスを定量化する方法（バイアス分析）[1]を紹介します。

観察研究で生じ得るバイアスは

真の因果効果に近い推定値を得るには，研究デザインの段階で，観察される関連から潜在的なバイアスをできるだけ取り除くことが重要です。しかし，観察研究で扱うデータの多くは，**図1**のDAGのように，未調整交絡，情報バイアス，選択バイアスが存在します。

未調整交絡の例：曝露にもアウトカムにも影響する「疾患の重症度」が測定されておらず，調整できない場合。
情報バイアスの例：質問票などで測定された情報が，真の情報を正確に反映していない場合。
選択バイアスの例：一部の研究参加者が追跡できなくなったり，分析対象者の選択に偏りが生じたりする場合。

これらの場合，バイアス分析を用いて想定されるバイアスの向きや大きさを補正すると，バイアスの存在を定量的に考慮した上で観察研究の結果を評価できます。未調整交絡に対するバイアス分析の具体例を見ていきましょう。

バイアス分析で因果関係に迫る

ここでは，2型糖尿病患者における重症低血糖（他者の介助を必要とする低血糖）が心血管疾患発生リスクを高めるかを検討した研究[2]を紹介しながら，バイアス分析を説明します。

2013年までに報告された観察研究の結果を統合すると，重症低血糖「あり群」では「なし群」と比べ，心血管疾患発生のリスク比（RR）は約2倍でした。この結果に対し一部の研究者は，重症低血糖は併存する重篤疾患の単にマーカーにすぎず，重症低血糖は心血管疾患の原因ではないだろうと考えました。

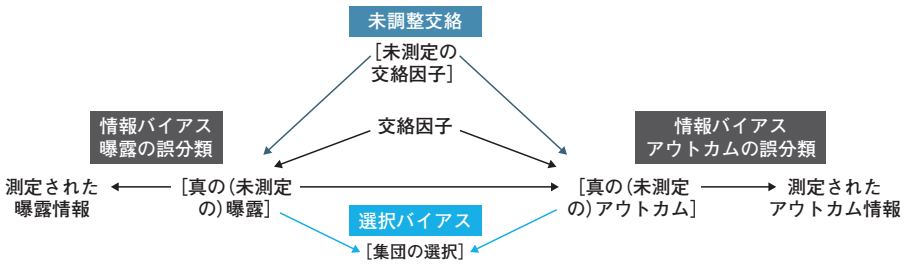
まず，**表**の架空データから考えましょう。全体で，重症低血糖（E）の心血管疾患発生（D）に対するリスク比（RR_{DE}）は $\frac{100}{1,000} \div \frac{5,000}{100,000} = 2.0$ ですが，重篤疾患（Z）による未調整交絡で完全に説明できるでしょうか（**図2**-A）。Zは測定されていないので，Zで層別後の表中の値は欠測値「？」となります。しかし，もし「？」を埋められれば，Zで層別した RR_{DE} が推定できます。Zの取り得る値はたくさんありますが，あるシナリオを表に［数値］として代入すると，Zで層別した RR_{DE} が1.0となります。このように未測定のZが観察された $RR_{DE}=2.0$ を完全に説明するには，極端なシナリオの設定が必要であるとわかります。

ここでは一例を示しましたが，Zのさまざまなシナリオについて，欠測値を代入して RR_{DE} を計算するのは労力がかかります。また一般に観察研究では，測定された交絡因子で調整後の RR_{DE} の結果が得られていて，単純に表から計算できないことがほとんどです。そのような場合にBias formula[3]を用いると，ZとDとのリスク比（RR_{DZ}）がEの値によらず均一であるとき，E＝1，E＝0におけるZの頻度（P_{Z1}，P_{Z0}），ZとDとのリスク比（RR_{DZ}）の3つのパラメータからバイアスの程度を表すBias factorを推定できます（図2-B）。観察したリスク化をBias factorで除することで，バイアス調整後のリスク化（RR_{DE}）が推定されます。Bias formulaを用いると表中の「？」を穴埋めせずとも，3つのパラメータにさまざまな値を与えることで，多様なシナリオにおけるバイアス調整後の結果を計算できるようになります。

文献2の研究では実際にBias formulaを用いたバイアス分析が適用され，併存する重篤疾患による未調整交絡により，重症低血糖と心血管疾患発生との関連が説明できるのかが検討されました（図2-C）。その結果，重症低血糖と心血管疾患発生との関連を未調整交絡だけで説明するには，例えば，重症低血糖既往なし群で重篤疾患（＝P_{Z0}）が0.5％のとき，重症低血糖既往あり群で重篤疾患（＝P_{Z1}）が10％以上で，かつ重篤疾患と心血管疾患発生とのリスク比（RR_{DZ}）が10倍以上である必要がありました。さまざまなシナリオにおける検討の結果，臨床的に想定可能な状況では，重症低血糖と心血管疾患発生との関連が完全に説明される可能性は低く，重症低血糖は重篤疾患の単なるマーカーとは考えにくいとの結論が得られました[2]。

今回紹介したバイアス分析により，図1で表したようなバイアスの存在を考慮した効果推定値が得られます。バイアス分析は交絡に対して実施することが多いですが，選択バイアスや情報バイアスについても定量的に分析することが可能です[1]（**註**）。

観察研究の論文では，「観察研究であり，因果関係には迫れない」と述べ，因果効果に言及しないこともできます。しかし，観察研究であっても，生じ得るバイアスを可能な限り取り除き，それでも残っていると想定されるバイアスの向きや大きさを論じることで，観察された関連から注意深く因果効果を推定できます。因果効果の言及には慎重を期す必要があるものの，観察研究から因果効果を「推定」する試みは，有意義なことと考えます。



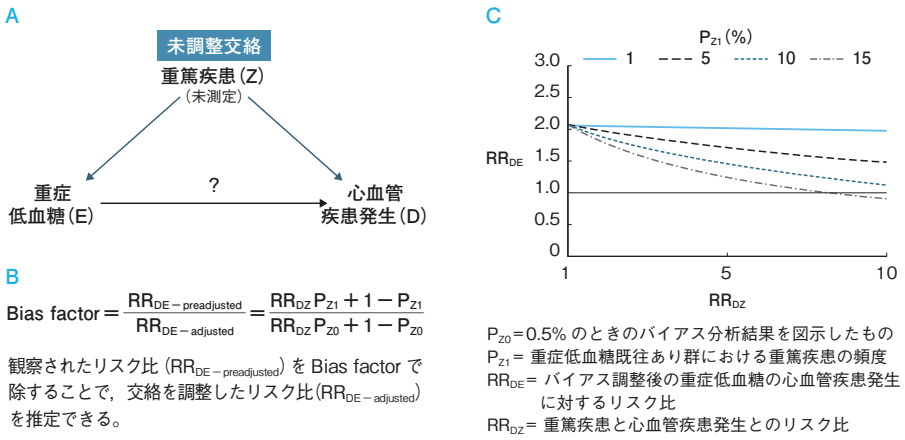
●図1　実際の研究で想定されるバイアスと交絡

- 未調整交絡：交絡因子が未測定であるなどの理由で調整できていない交絡。
- 曝露の誤分類：曝露そのものは未測定だが，曝露に関する情報が測定され曝露の代理指標として用いられることによる情報バイアス。
- アウトカムの誤分類：アウトカムそのものは未測定だが，アウトカムに関する情報が測定されアウトカムの代理指標として用いられることによる情報バイアス。
- 選択バイアス：分析対象集団が母集団から系統的に偏ってしまうことによるバイアス。

●表　2型糖尿病患者における重症低血糖と心血管疾患発生（架空のデータ）

	全体		重篤疾患あり（Z＝1）		重篤疾患なし（Z＝0）		
	心血管疾患発生（D＝1）	合計	D＝1	合計	D＝1	合計	ZのDに対するリスク比（RR_{DZ}）
重症低血糖あり（E＝1）	100	1,000	? [60]	? [100]	? [40]	? [900]	[$RR_{DZ\mid E=1}$＝13.5]
重症低血糖なし（E＝0）	5,000	100,000	? [600]	? [1,000]	? [4,400]	? [99,000]	[$RR_{DZ\mid E=0}$＝13.5]
合計	5,100	101,000	? [660]	? [1,100]	? [4,440]	? [99,900]	[RR_{DZ}＝13.5]
EのDに対するリスク比（RR_{DE}）	RR_{DE}＝2.0		[$RR_{DE\mid Z=1}$＝1.0]		[$RR_{DE\mid Z=0}$＝1.0]		

＊重症低血糖あり（E＝1）群における重篤疾患の頻度〔P_{Z1}＝(100/1,000)＝10％〕が重症低血糖なし（E＝0）群における重篤疾患（Z）の頻度（P_{Z0}＝(1,000/100,000)＝1％）の10倍で，重篤疾患（Z）と心血管疾患発生（D）との関連が極めて大きい（RR_{DZ}＝13.5）場合，Zで層別した重症低血糖（E）と心血管疾患発生（D）との RR_{DE} が1.0となる。なお，重症低血糖（E）の有無を考慮しない「合計」を使うと，重篤疾患（Z）と心血管疾患発生（D）に関するリスク比 RR_{DZ}=(660/1,100)/(4,440/99,900)＝13.5，重症低血糖の有無で層別しても，同様の計算で $RR_{DZ|E=1}=RR_{DZ|E=0}=13.5$ が確認できる。
＊データを用いた分析は本紙ウェブ版のRコマンドを参照。



●図2　重症低血糖と心血管疾患発生の関係とバイアス分析（Cは文献4より改変）

註：交絡に対するバイアス分析は近年，より簡素化された指標である「E-value」も提唱され，臨床疫学研究でも応用の機会が増えている[4]。さらに，バイアスについてのシナリオの不確実性やランダムな誤差による不確実性を考慮して推定する方法，第7回で紹介した，時間とともに変化する曝露を扱うバイアス分析も開発されている。

謝辞：日本医薬品安全性研究ユニット理事長の久保田潔先生にご助言をいただきました。心より感謝申し上げます。

参考文献

1）Int J Epidemiol. 2014［PMID：25080530］
2）BMJ. 2013［PMID：23900314］
3）Ann Epidemiol. 2008［PMID：18652982］
4）Ann Intern Med. 2017［PMID：28693043］

三潴 忠道先生の「はじめての漢方」2冊が新しくなりました
医学書院
著 三潴 忠道
はじめての漢方診療十五話 第2版
ミツマ先生の珠玉の講話集 こぼれ話も最新漢方情報も満載の第2版
詳細はこちら
B5　2021年　頁320
定価：5,940円（本体5,400円＋税10％）
［ISBN978-4-260-04750-0］
はじめての漢方診療ノート 第2版
ミツマ先生と一緒に学べる　私だけの「ノート」をつくる
WEB動画付
詳細はこちら
B5　2021年　頁160
定価：3,740円（本体3,400円＋税10％）
［ISBN978-4-260-04774-6］
はじめての漢方診療ノート 第2版
漢方診療の要点をまとめて私だけの「ノート」をつくる

臨床研究・疫学研究のための 因果推論レクチャー

■今回の執筆者
後藤 温
横浜市立大学大学院データサイエンス研究科ヘルスデータサイエンス専攻教授

井上 浩輔
京都大学大学院医学研究科社会疫学分野助教/米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校

杉山 雄大
国立国際医療研究センター研究所糖尿病情報センター医療政策研究室長/筑波大学医学医療系ヘルスサービスリサーチ分野准教授

研究は初学者でなくても難しく感じてしまうもの。
質が高く示唆に富み，
興味深い臨床研究・疫学研究を行うために，
因果推論の考え方と具体的な方法を解説します。

第11回 操作変数を用いて因果効果を推定する

Today's Key Points

- 操作変数（IV）法は，未調整交絡があるような場合でも，観察研究で曝露とアウトカムの間の因果効果を推定できる方法である。
- 操作変数法では，交絡因子と関連がなく，曝露を介してのみアウトカムに影響を与える，適切な操作変数の同定が重要である。
- メンデルランダム化（MR）は遺伝子型情報を操作変数として扱う，操作変数法の一種である。

連載第2〜6回にかけて紹介したように，観察研究であっても条件付き交換可能性（未調整交絡がない）が満たされ，その他のバイアスがない場合，因果効果を推定できます。また，バイアスが残っている場合でも，その存在を想定できるときには，バイアス分析の適用で，バイアスを考慮した効果推定値を得られます（第10回参照）。

しかし，バイアスの存在を想定することが難しい場合，どうすればよいでしょうか。その際は操作変数法（Instrumental Variable Method：IV法）の適用で，因果効果を推定できる場合があります。IV法は，計量経済学の分野で発展した研究手法で，未調整の交絡因子も制御できる方法です。今回は，IV法の概要を説明した上で，近年注目されている遺伝子型をIVとするメンデルランダム化（Mendelian Randomization：MR）の具体例を紹介します。

未調整交絡に対処するには

◆IVとは[1)]

IVとは，下記の3つの条件を満たす変数を指します（**図1**）。

1）曝露と関連している（仮定①）
2）曝露を介してのみアウトカムに影響する（仮定②）
3）曝露とアウトカムの未測定の交絡因子が関連しない（仮定③）

この条件を満たしたIVがある場合，IVと曝露，IVとアウトカムとの間には，バックドア経路が存在しないので，IV―曝露，IV―アウトカムの因果効果を推定できます。

IV法は，曝露―アウトカムの因果効果（β_3）を直接推定せずに，IV―曝露の因果効果（β_1）とIV―アウトカムの因果効果（β_2）から，間接的にβ_3を推測する方法です（**図2**）。曝露とアウトカムとの間の因果効果（$=\beta_3$）はβ_2/β_1によって与えられます。

◆IV法の標的対象集団は[1)]

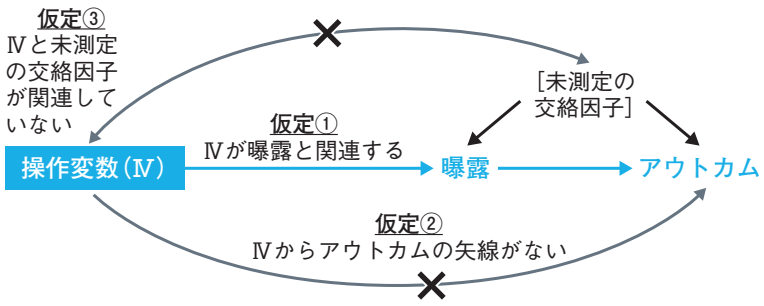
さて，このIV法で得られる効果推定値の標的対象集団は何でしょうか。IVの値による反応は人によって異なり，曝露する人もいれば，しない人もいるはずです。IVが2値変数のとき，**表**のようにAlways-taker，Complier，Defier，Never-taker，の4つのタイプに大別されます。

IV法による推定値を因果効果として解釈するには，“Defier”がいないとする追加の仮定（単調性の仮定と呼ばれる）が満たされれば，IV法による推定値は“Complier”（IVの値通りの曝露状況となる人）を標的対象集団とした平均因果効果と解釈できることが，2021年にノーベル経済学賞を受賞したAngristらによって指摘されました。この効果は局所平均処置効果（Local Average Treatment Effect：LATE）と呼ばれます（**註1**）。

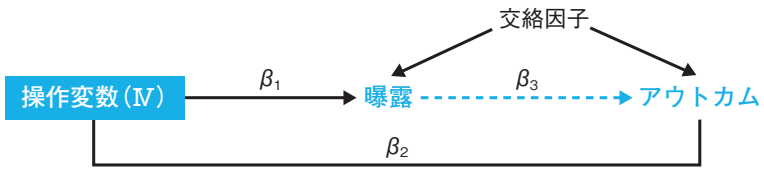
◆MRとは[1)]

MRは遺伝子型をIVとするIV法です。曝露に関連する遺伝子多型はメンデルの法則により，生まれる時にランダムに選択されるため，遺伝子型を持つ群と持たない群との間の受胎前の背景因子の分布は等しくなると想定されます。

肥満度の指標として使われているBody Mass Index（BMI）を例に，MR法を紹介していきましょう。多くのコホート研究において，潜在的な交絡因子を調整した後も，高BMIは大腸がんリスクの上昇と関連していると報告されており，肥満は大腸がんのリスク因子であると考えられています。しかし，これらは観察研究の結果であり，因果関係があるとは言えないと考える研究者もいます。BMIのような連続変数を曝露として評価する場合，バイアスの存在の想定が困難で，バイアス分析を適用するのは難しいことが多いです。このような場合，MR法により因果関係を評価できる場合があります。



●図1　Instrumental Variable（IV）となるための3つの条件



●図2　IV法の概念図

●表　IVが2値変数の際の分類

		操作変数（IV）の値が0の場合	
		曝露する	曝露しない
操作変数（IV）の値が1の場合	曝露する	Always-taker	Complier
	曝露しない	Defier	Never-taker

実際のIVの値と曝露状況しか観測できないが，反事実的なIVと曝露状況も観測できると仮定した場合，IVの値による曝露状況は4つのタイプに分けられる。Always-taker：IVの値に関係なく，常に曝露する人，Complier：IVの値通りの曝露状況となる人，Defier：IVの値と反対の曝露状況となる人，Never-taker：IVがどの値であったとしても，決して曝露されることのない人。

あらためて図1を見てみましょう。曝露に関連する遺伝子多型は通常，同一民族で実施された既存のゲノムワイド関連解析研究（Genome-Wide Association Study：GWAS）から選択するので，仮定①は満たされていると考えられます。メンデルの法則により，仮定③も満たされていると想定されます。さらに，遺伝子多型が曝露を介さずにアウトカムに影響を与えない場合，仮定②も満たされ，MR法で因果効果を推定可能となります。仮定②からの逸脱は水平多面発現（Horizontal Pleiotropy）と呼ばれ，MR法の大きな課題ですが，それに対処する研究手法も開発されています。

MR法で高BMIと大腸がんの因果効果を推定する

さてここでは，代表的な肥満関連遺伝子多型の一つである*FTO*遺伝子上にある，rs11642015を用いてMR法を適用してみましょう。rs11642015にはTとCの2つのアレルがあり，人により，TT，TC，CCのいずれかの遺伝子型を有します。研究結果から，Tが1つ増えるとBMIが約0.3（$=\beta_1$）大きく，大腸がんのオッズ比が約1.06（$=e^{0.055}=e^{\beta_2}$）倍であることがわかっています[3)]。操作変数法により，BMIが1増えるごとの大腸がんのオッズ比は1.20（$=e^{0.055/0.3}=e^{\beta_3}$）と推定されます（**註2**）。

より安定した推定値が得られるため，多数の遺伝子多型を用いるのが現在では主流となっています。BMIに関連する68個の遺伝子多型を用いたMR法により，BMIが1上昇するごとの大腸がんのオッズ比は1.13（95%信頼区間1.06-1.20）と推定されました。この結果から，高BMIが大腸がんの危険因子であることを支持する結果が得られました[3)]。

上述の通り，単調性の仮定から，BMIが上昇するアレルを有していればBMIが高くなり，有していない場合はBMIが高くならない人（Complier）におけるLATEであることに留意しましょう。

＊

今回は，Epidemiologists' Dreamと称されることもあるIV法を紹介しました。IV法は魅力的な研究手法ですが，その限界にも留意が必要です。第一にIV法の仮定をすべて満たしていると証明する方法は現時点では存在しません。特に，第3の仮定からの逸脱は十分に想定されるので，感度分析を行うことで頑健な結果が得られるか否かの検討が大切です。第二に，IV法で得られる推定値は通常LATEとなるため，IVが複数となった場合には標的対象集団を明確にすることが困難となります。

このように，交絡調整に基づく方法にも限界があったように，IV法も魔法ではありません。仮定が異なる両者のアプローチから得られた複数の結果を評価することで，因果推測を強固なものにするという，Triangulation of evidenceという考え方の重要性が認識されるようになっています[5)]。

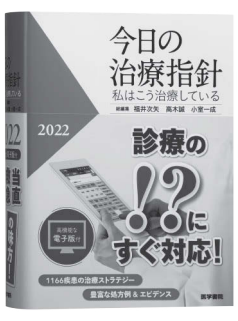
註1：IV法の適用には，単調性（仮定④-1），または，曝露効果に効果修飾がない（仮定④-2），のいずれかの仮定が必要で，これらは第4の仮定とも呼ばれる。仮定④-2が成り立つ場合は，集団全体における平均因果効果と解釈することもできる[2)]。

註2：β_2/β_1によりβ_3を推定する方法は，連続変数をアウトカムとするときには正しく因果効果を推定できるが，2値変数をアウトカムとするときは，因果オッズ比を過小評価する「近似的」な方法である[4)]。

謝辞：横浜市立大学の田栗正隆先生にご助言をいただきました。心より感謝申し上げます。

参考文献

1）Glymour MM, et al. Chapter 28, Instrumental Variables and Quasi-Experimental Approaches. Lash TL, et al. Modern Epidemiology 4th ed. Wolters Kluwer Health；2021. pp677-709.
2）Epidemiology. 2013［PMID：23549180］
3）Cancer Sci. 2021［PMID：33506574］
4）Statist Sci. 2011［DOI：10.1214/11-STS360］
5）Int J Epidemiol. 2016［PMID：28108528］

もう、処方で悩まない。
今日の治療指針 2022年版
日常診療で遭遇する疾患・症候を網羅
処方例・最新情報・専門家のTips・エビデンスが1冊に
診断の決め手が一層わかりやすく!
●デスク判（B5）　頁2224　2022年　定価20,900円（本体19,000円+税10%）［ISBN978-4-260-04776-0］
●ポケット判（B6）　頁2224　2022年　定価16,500円（本体15,000円+税10%）［ISBN978-4-260-04777-7］


何でも載ってる。安心感が違う。
薬のプロに選ばれる治療薬年鑑

治療薬マニュアル 2022
●B6　頁2880　2022年
定価5,500円（本体5,000円+税10%）
［ISBN978-4-260-04783-8］
両書籍とも、高機能なWeb電子版付。
2冊併用なら、電子版が融合しグレードアップ!
2冊併用で…　●1166疾患・薬剤約18000品目の情報を一瞬で検索!　●薬剤情報ジャンプ機能が追加に!
スマホ・PCが“総合診療データベース”に大変身!
医学書院

臨床研究・疫学研究のための 因果推論レクチャー

■今回の執筆者
杉山 雄大
国立国際医療研究センター研究所糖尿病情報センター医療政策研究室長/筑波大学医学医療系ヘルスサービスリサーチ分野教授

井上 浩輔
京都大学大学院医学研究科社会疫学分野助教/米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校

後藤 温
横浜市立大学大学院データサイエンス研究科ヘルスデータサイエンス専攻教授

研究は初学者でなくても難しく感じてしまうもの。
質が高く示唆に富み，
興味深い臨床研究・疫学研究を行うために，
因果推論の考え方と具体的な方法を解説します。

第12回 集団に対する曝露・介入の効果推定

Today's Key Points

- 政策などの集団レベルで影響を及ぼす曝露効果の推定は，公衆衛生の観点からも重要である。
- 差分の差分法では，曝露群と非曝露群のアウトカムの差が曝露前後でどう変化したかを評価することで，興味ある曝露の効果を推定する。
- 分割時系列分析では，特定の時間前後の変化をとらえることで，興味ある曝露の効果を推定する。

疫学研究が扱う（介入を含む）曝露の中には，パンデミックや政策など，集団レベルで広く影響するものもあります。今回は，集団レベルの曝露効果の推定手法について学びましょう。

集団に影響する曝露の特徴

本連載でこれまで対象としていた曝露は，薬剤など主に個人レベルで変わり得るものでした。曝露群と非曝露群が存在し，傾向スコア分析などで交絡を調整し，両群のアウトカムの差分を曝露の効果として推定しました。

しかし，集団レベルで影響する曝露の場合，個人間の影響などをとらえるのは難しく，個人レベルのアプローチが政策示唆を考える上で有用とは限りません。また同時期の同一集団内には対照群がいない状況が多いため，別の集団や曝露開始前の同一集団との比較になります。このような比較を行って集団レベルの曝露効果を推定するには，これまでと違った工夫と仮定を要します。

差分の差分法

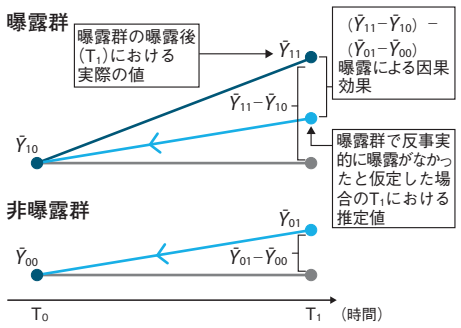
曝露（政策介入など）を受けた集団の他に非曝露群の集団があり，両群にて曝露前後の2時点以上での測定がある場合には，曝露による効果と曝露以前からの群間の違いとを判別できる可能性があります。例えば，ある地域のみに適用される政策介入の，医療費に及ぼす影響を調べたいとします。実際に政策介入を行ったときの医療費と，反事実的にその地域で政策介入を行わなかった場合の医療費を比べたいのですが，その地域で政策介入を行わなかった場合の医療費は観測できていないので，比較できません。

もし近隣にこの政策介入を行わなかった地域があれば，その地域を対照として比較できるかもしれません。しかし，非適用地域での医療費はもともと適用地域と多少異なるはずなので，非適用地域の結果が適用地域で反事実的に政策介入が行われなかった場合の結果と同様と見なすのは難しそうです。そこで，差分の差分法（Difference-in-differences method：DID法）では，非適用地域での医療費の前後の変化（差分）を適用地域において政策介入が行われなかったときの医療費の変化と見なし，適用地域の実際の変化と比較して（差分を取って）適用地域における因果効果を推定します（**図1**）。

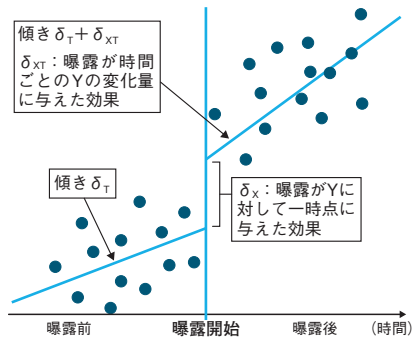
具体的には，適用地域と非適用地域で介入前後に測定を行い，適用地域による介入前後の医療費の平均をそれぞれ $\bar{Y}_{10}$ $\bar{Y}_{11}$，非適用地域による介入前後の医療費の平均をそれぞれ $\bar{Y}_{00}$ $\bar{Y}_{01}$ と表すと，介入前後の変化の差分，$(\bar{Y}_{11}-\bar{Y}_{10})-(\bar{Y}_{01}-\bar{Y}_{00})$ を因果効果として考えます。実際の解析では，$Y=\alpha+\beta_X X+\beta_T T+\beta_{XT}X^{*}T+\cdots\cdots$〔X＝曝露（介入），T＝曝露前（＝0）または後（＝1）〕というように，曝露の変数とタイミングの変数，そしてそれらの交互作用項を含めた多変量回帰モデルを作成し，交互作用項の β_{XT} を因果効果として考えます。交絡する可能性のある因子は多変量回帰モデルの中で調整します。また，差分を取ることで未測定交絡もある程度調整できると考えられています。ちなみに集団レベルで影響を及ぼす曝露の効果を推定するため，曝露前後で同一個人がいてもいなくても検討できます（**註1**）。

差分の差分法による推定が適切に行われるにはいくつかの仮定が必要ですが[1]，特に重要なのは「平行トレンド仮定」と呼ばれる仮定です。これは曝露が生じなかった場合には，2測定の差分は同じ，すなわち変化が平行であるとの仮定になります。曝露前の複数時点に測定し，両群の変化が平行であると確認できれば，平行トレンド仮定を傍証します。また，曝露と同時期にアウトカムの変化に影響を与える因子（ショック）が存在し，その影響が2群間で異なるときも，平行トレンド仮定が満たされないことになるので注意が必要です（得られる効果量が，見たい曝露の効果とショックの混合物となってしまい，曝露の効果を正しく推定できなくなる）。これらの仮定の妥当性や推定される因果効果の有無は，アウトカム指標の選択（差または比，すなわちYがそのままか対数変換するか：第8回参照）によって変わり得る点も心に留めておきましょう[2]。

なお，COVID-19による診療状況の変化を見る場合などには，同時期の同一集団の中で非曝露群を求めることはできませんが，前年度の同一集団における月や週ごとのトレンドを非曝露群のように扱うことで，曝露の効果を調べることもできます。



●図1　差分の差分法のイメージ
曝露群で反事実的に曝露がなかったと仮定した場合の曝露後の時間（T_1）における値を，非曝露群における変化量を用いて推定し，曝露群の T_1 における実際の値との差分を取ることにより，曝露群での因果効果 $(\bar{Y}_{11}-\bar{Y}_{10})-(\bar{Y}_{01}-\bar{Y}_{00})$ を導き，曝露群での因果効果としてとらえる。



●図2　分割時系列分析のイメージ
曝露前後で不連続に変化する回帰直線をモデルに組み込み，曝露開始時点における変化量 δ_X を曝露がYに対して一時点に与えた効果としてとらえ，傾きの変化量 δ_{XT} を曝露が時間ごとのYの変化量に与えた効果としてとらえる。

分割時系列分析

分割時系列分析とは，集団全体が影響を受けるため非曝露群がいないものの，ある時間を境に（閾値として）曝露が生じる場合に用いられる分析方法です。曝露発生前後の複数時点に（できるだけ多く）測定を行います。例えば診療報酬改定で，ある診療行為への報酬や条件に変化があった場合，そのタイミング（3〜4月の間）で診療行為の数に大きな変化が起こります。この変化を，曝露の効果としてとらえるのが分割時系列分析〔Interrupted Time-series（ITS）analysis〕です。同年の3月と4月では診療報酬改定以外には集団に大きな変化はないと仮定すると，診療行為の数の変化は，診療報酬改定という曝露（政策介入）の効果と見なせます。

実際の解析では，多変量回帰モデルの中に時系列での変化について組み込みます。多変量モデルの作り方でさまざまな変化の条件を課すことができますが[3]，代表的には $Y=\gamma+\delta_X X+\delta_T T+\delta_{XT}X^{*}T+\cdots\cdots$ という差分の差分法とよく似たモデルを用います（Xは曝露開始時点以前か以降かの二値変数，Tは時間変数）。曝露開始とともにYの推定値が δ_X だけ不連続に変化するモデルとなり，傾きも δ_{XT} だけ変化します。したがって，δ_X は曝露がYに対し一時点に与えた効果，δ_{XT} は曝露が時間ごとのYの変化量に与えた効果として解釈されます（**図2**，**註2**）。

分割時系列分析は，曝露発生の前後のどちらに属するかはランダムに割り付けられ，また曝露以外の変数はほぼ同様に分布しているとの仮定に基づいています。この仮定と一部重なりますが，曝露の有無を対象が操作できないという仮定，曝露を受けた場合/受けなかった場合における条件付き期待値が時系列で連続であるとの仮定も必要です。さらに，周期性（季節性）や自己相関（時間ごとの値が独立でなく，前後で関連がある）がある場合が多く，月などの変数を共変量として投入する，曝露が発生しない同時期との差分を取るなどの方法で対処します（**註3**）。

今回は，集団全体に影響を与える曝露の効果を推定する手法を説明しました。これらの手法から得られる示唆は，個人レベルではなく集団レベルでの効果である点に注意が必要です。一方で，特に医療政策を考える際などには，仮定が満たされると確認された，または想定できる状況下でこれらの手法を適切に用いることで，政策介入の効果についての実践的なエビデンスを形成できます。最近では，根拠に基づく政策立案（Evidence-based Policymaking：EBPM）が重要視されており，今回示した手法が注目されています。

註1：一般化推定方程式や一般化線形混合モデルなどを用いて個人内の結果変数間の相関を考慮する。
註2：TがYと非直線的に関連することが想定される場合は，二乗項などをモデルに含める場合もある。
註3：分割時系列分析における時間変数の代わりに，年齢や検査データなどの連続量を用いて同様の回帰分析も行える。これを回帰不連続デザイン（Regression Discontinuity Design：RDD）と呼び，国内でも政策評価などさまざまな応用場面が考えられている。本手法で求められる曝露の効果は，連続量での閾値における平均効果であり，必ずしも集団全体での効果ではない点に注意する[4]。

謝辞：横浜市立大学の田栗正隆先生にご助言をいただきました。心より感謝申し上げます。

参考文献
1）Curr Epidemiol Rep. 2020［PMID：33791189］
2）Rosenbaum PR, 著. 阿部貴行, 他訳. ローゼンバウム統計的因果推論入門. 共立出版；2021. p389.
3）Int J Epidemiol. 2017［PMID：27283160］
4）Epidemiology. 2014［PMID：25061922］

問題解決型
救急初期診療
第3版
田中和豊
●B6変型 頁564　2022年
定価：5,280円
（本体4,800円＋税10%）
［ISBN978-4-260-04732-6］
書籍の詳細はこちらから▶

救急の初期診療に悩むすべての医療者への道しるべ，
待望の全面改訂！
救急患者の診断からマネジメントまで、分かりやすいフローチャートで優先順位をつけ、考えること・すべきことを理解した上で、初期診療につなげる。
最新のエビデンスを踏まえて全面的にバージョンアップ。
こんな人にオススメ！
●プライマリ・ケアの基本的な診療能力を身に付けたい医師
●研修医➡救急・総合診療・内科ローテーションのお供に
●医学生➡臨床実習・国家試験の参考に
CONTENTS
第1章　イントロダクション編
第2章　症状編
第3章　外傷編
第4章　救命・救急編
参考資料
付録
医学書院

臨床研究・疫学研究のための 因果推論レクチャー

■今回の執筆者
井上 浩輔
京都大学大学院医学研究科社会疫学分野助教/米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校
杉山 雄大
国立国際医療研究センター研究所糖尿病情報センター医療政策研究室長/筑波大学医学医療系ヘルスサービスリサーチ分野教授
後藤 温
横浜市立大学大学院データサイエンス研究科ヘルスデータサイエンス専攻教授

研究は初学者でなくても難しく感じてしまうもの。
質が高く示唆に富み，
興味深い臨床研究・疫学研究を行うために，
因果推論の考え方と具体的な方法を解説します。

第13回 中間因子を用いて因果効果を推定する

Today's Key Points

- 古典的なフロントドア基準は，曝露―アウトカム間の未測定交絡が存在する場合において，曝露→アウトカムの経路上に「常に存在する」特定の中間因子を用いることで，曝露のアウトカムに対する因果効果を推定する手法である。
- 一般化フロントドア基準では，曝露→中間因子→アウトカムの経路特異的な因果効果に着目することで，曝露からアウトカムへ中間因子を介さない経路の存在も許容しており，今後医学研究への応用・発展が期待される。

本連載で説明してきたように，バイアスのない因果効果を推定するためには，まずは曝露とアウトカムの交絡因子を十分に測定することが基本になります（**図1**-A）。それが満たされないときでも因果効果に迫る方法として，本連載第10～12回の3回にわたり取り上げたバイアス分析や操作変数法，差分の差分法などがありました。

今回は，曝露とアウトカムの未測定交絡因子がある中で，因果推論を行うもう一つの手法である，フロントドア基準について説明します。

古典的なフロントドア基準

フロントドア基準は，統計的因果推論の大家である米国のJudea Pearlによって，1993年に提唱されました[1]。この手法のポイントは，曝露がアウトカムを来す際に必ず経由する中間因子を同定し，その中間因子を操作変数のようにとらえることです。それにより，曝露―アウトカム間に未測定交絡がある場合でも曝露によるアウトカムの因果効果を求めることが可能になります。

もう少し具体的に仕組みを見ていきましょう。まず，曝露から中間因子の因果効果はバックドア経路（第3回参照）がないため，バイアスなく推定できます。さらに中間因子からアウトカムへの因果効果も，曝露を調整することで全てのバックドア経路を閉じることができるため，推定ができます。これらの結果を合わせることで曝露からアウトカムへの因果効果を求めることが可能になります（図1-B）。

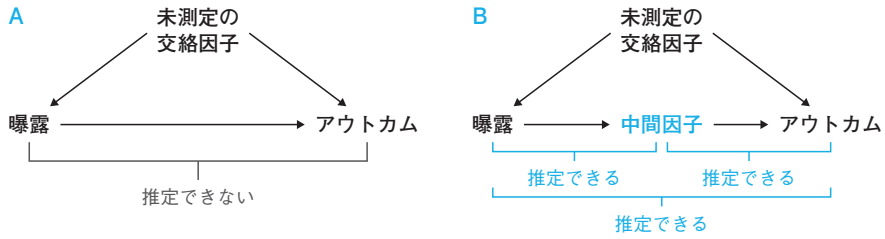
上記の古典的フロントドア基準を用いるには，曝露―中間因子間と，中間因子―アウトカム間の交絡因子が十分に調整され，曝露は中間因子を介してのみアウトカムへ影響を与える必要があります。これらの仮定を満たす状況（特に中間因子を同定できること）は極めて難しいため，本手法が実際の疫学研究において有用か否か，さまざまな疫学者・統計学者の間で約30年にわたり議論されてきました。

フロントドア基準を一般化する

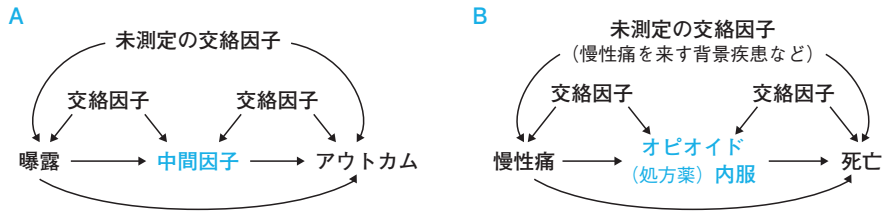
こうした古典的なフロントドア基準の限界点を踏まえ，筆者（井上）とOnyebuchi A. Arahの研究グループは，本基準をより応用しやすい形に一般化しました[2]。新しい一般化フロントドア基準が古典的なフロントドア基準と異なるのは，曝露からアウトカムへの直接効果（中間因子を介さない効果）の存在を許容している点です（**図2**-A）。

たとえこの直接効果が存在していても，①曝露→中間因子の因果効果は，曝露―中間因子間の交絡因子の調整で推定でき，②中間因子→アウトカムの因果効果は，曝露―中間因子間の交絡因子，中間因子―アウトカム間の交絡因子，曝露を調整することで推定できます（**註1**）。これによって曝露→中間因子→アウトカムの因果効果を求めることができ，文献2ではこの効果を経路特異的フロントドア効果（Path-Specific Front-Door Effect：PSFDE）と定義しています（**註2**）。

なお，曝露からアウトカムへの影響をひもとく手法として，第9回で扱った因果媒介分析が挙げられます。因果媒介分析では曝露―中間因子間の交絡因子，中間因子―アウトカム間の交絡因子に加え，曝露―アウトカム間の交絡因子も測定されている必要がありました。一方で，上記の一般化フロントドア基準を用いることで，曝露―アウトカム間の交絡因子がたとえ未測定でも，興味ある中間因子を介した経路特異的な効果をPSFDEとして求めることができます（**註3**）。



●図1　古典的フロントドア基準
Aでは未測定の交絡因子により，曝露からアウトカムへの因果効果を求めることはできない。一方で，Bのような中間因子が存在すると，未測定の交絡因子が存在してもバイアスなく因果効果を求めることができる。



●図2　一般化フロントドア基準
曝露からアウトカムへの直接効果（中間因子を介さない効果）が存在しても，曝露→中間因子，中間因子→アウトカムは推定できるため，中間因子を介した曝露からアウトカムの因果効果は推定できる。

一般化フロントドア基準の応用例

では一般化フロントドア基準を用いると，どのような問いに答えることができるのでしょうか？　例えば慢性痛を自覚した際に，医師から処方されたオピオイドを内服することで，死亡リスクがどのように変化するか，という問いについて考えてみましょう（図2-B）。腰痛などの慢性痛は頻度が高い上に，悪化すると生命予後や生活の質を著しく低下させるため，適切な管理が求められます。オピオイドはそのような痛みを緩和する薬剤の一種になります。

一方で，米国を中心にオピオイド中毒死の増加が大きな社会問題となっており，医師の不適切なオピオイド処方がきっかけの一部であることもわかっています。しかしながら，慢性痛→（医師から処方された）オピオイドの内服→死亡，という医学上生じるべきではない経路について，今まで定量化されたエビデンスは存在しませんでした。

さらにこの経路を求める上で慢性痛の原因は（基礎疾患やその重症度など）無数に存在するため，慢性痛と死亡の交絡を全て調整するのは困難でした。そこで私たちは一般化フロントドア基準を用いることでPSFDEを計算し，慢性痛がオピオイド処方を介して死亡率を上昇させていると推論しました（OR＝1.06［95 % CI, 1.01-1.11］）[2]。この結果は，慢性痛に対してベネフィットがリスクを上回る場合にのみオピオイドを慎重に処方するよう定めている，現状の診療ガイドラインを支持するものでした。

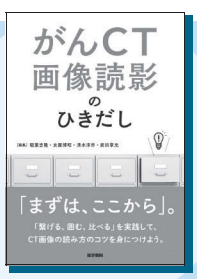
臨床的問いと照らし合わせ応用を検討する

一般化フロントドア基準は古典的なフロントドア基準よりも少ない仮定（特に曝露からアウトカムへの直接効果を許容）で用いることが可能なため，今後さらに医学研究で応用されると期待されます。本手法が優先されるのは，曝露→中間因子→アウトカムの特異的な経路に興味があり，曝露―アウトカムの未測定交絡が最も懸念される場合です。一方で，曝露→アウトカムの全体効果を求めることが目的である場合や，曝露―中間因子間，中間因子―アウトカム間の未測定交絡因子がより懸念されるような場合には，バイアス分析（第10回参照）や操作変数法（第11回参照）など別のアプローチを考える必要があります。

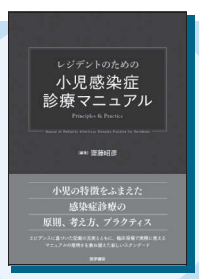
また，オピオイド内服にとっての（さまざまな背景疾患による）慢性痛のように，未測定の交絡因子が基本的に曝露を介してのみ影響を与える中間因子を同定する必要があります。一般化フロントドア基準はこれらの観点から，他の因果推論手法と同様，いつも使える手法ではないのですが，仮定を満たせば因果効果を推定する上で大変役立つアプローチになります。上記特徴をしっかりとつかみ，それが臨床的問いに合致するような場合は，本手法の応用もぜひ検討してみてください。

註1：曝露―中間因子間の交絡因子も調整する必要があるのは，曝露を調整することで曝露―中間因子間の交絡因子と，曝露―アウトカム間の未測定交絡因子の合流点が開いてしまうためである（第3回参照）。
註2：Pearlによる古典的なフロントドア基準[1]，Inoueら[2]およびFulcherら[3]による一般化フロントドア基準の具体的な比較については，文献2のeText 1を参照されたい。
註3：曝露―アウトカム間の重要な交絡因子が未測定の場合でも，曝露―アウトカム間の未測定交絡と中間因子の交互作用がないとの仮定の下では，自然な間接効果（Pure natural indirect effect）とPSFDEは一致するため推定可能である（ただし直接効果は推定できない）。

参考文献・URL
1）Pearl J. Mediating Instrumental Variables. Technical Report R-210, Cognitive Systems Laboratory, UCLA Computer Science Department. 1993. https://ftp.cs.ucla.edu/pub/stat_ser/r210.pdf
2）Epidemiology. 2022［PMID：35384895］
3）J R Stat Soc Series B Stat Methodol. 2020［PMID：33531864］

「繋ぐ、囲む、比べる」を実践して、CT画像の読み方のコツを身につけよう。
がんCT画像読影のひきだし
がんのCT画像は「何を考えながら」「どのように」読影すべきか。そのポイントをわかりやすく解説した入門書。本書のゴールは「初心者が画像読影のスキルを伸ばし、症例検討会の議論やカルテの記載内容への理解を深め、結果的に患者の病態をより深く把握できるようになる」こと。正常画像（web動画あり）の見方に始まり、臓器別（ex. 肺癌、胃癌）や臨床課題別（ex. 症状は薬剤性/原疾患）の切り口で症例も掲載。
編集　稲葉吉隆　女屋博昭　清水淳市　前田章光


B5　頁240　2022年　定価：4,950円[本体4,500円＋税10%]　[ISBN978-4-260-04928-3]　医学書院

小児の特徴をふまえた感染症診療の原則、考え方、具体的なプラクティス
レジデントのための小児感染症診療マニュアル
小児の特徴（Children are not just miniature adults）をふまえた感染症診療の原則、考え方、プラクティスを明確に示し、「感染臓器とそこに感染した微生物を考える」診療を実践していくための最適な一冊。発熱へのアプローチ、感染臓器、検査、原因微生物、治療薬、予防接種の各章で、エビデンスに基づいた記載とともに臨床現場で実際に使えるマニュアルの簡明さも備えた新スタンダード！
編集　齋藤昭彦


A5　頁884　2022年　定価：9,900円[本体9,000円＋税10%]　[ISBN978-4-260-04294-9]　医学書院

臨床研究・疫学研究のための 因果推論レクチャー

■今回の執筆者
杉山 雄大
国立国際医療研究センター研究所糖尿病情報センター医療政策研究室長/筑波大学医学医療系ヘルスサービスリサーチ分野教授

井上 浩輔
京都大学大学院医学研究科社会疫学分野助教/米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校

後藤 温
横浜市立大学大学院データサイエンス研究科ヘルスデータサイエンス専攻教授

研究は初学者でなくても難しく感じてしまうもの。
質が高く示唆に富み，
興味深い臨床研究・疫学研究を行うために，
因果推論の考え方と具体的な方法を解説します。

第14回（最終回） 因果推論の理解を深め，人と社会が健康な未来の実現を

Today's Key Points

- 因果推論の手法を選択する際は，理想的な研究デザイン・データと実際との差異に注目する。
- 重要なリサーチクエスチョンに対して適切な因果推論の手法を適用することで，臨床的・社会的意義の高い研究が可能となる。
- 因果推論の理解を深めることは，人と社会が健康な未来を実現するために重要である。

1年余りにわたった本連載も最終回を迎えました。今回はこれまで紹介した内容を振り返り，因果推論の活用で広がる研究の未来について，私たちの考えをお伝えします。

数ある因果推論の手法からどう選択するか

本連載の導入となる第1回は，因果推論を学ぶ理由と，リサーチクエスチョンを実現可能で良い研究デザインに落とし込む過程を説明しました。第2回に因果推論の基本として，集団の比較で生じる交絡の問題を歴史的経緯とともに紹介し，曝露を「仮想的な介入」としてとらえることが因果推論の基本的な考え方の一つであるとお伝えしました。第3回は，因果関係の仮説を可視化するコミュニケーションツールであるDAGの基本ルールを紹介し，DAGは調整すべき変数とすべきでない変数を整理する際に有用であることをお示ししました。

第4〜6回では基本的な変数の調整方法として，層別解析（第4回），多変量回帰モデル（第5回），傾向スコアマッチング（第6回）について，構築したモデルに課している仮定の重要性と併せて解説しました。

中盤の第7〜9回では，メカニズム解明や交互作用に着目した発展的な因果推論の手法を扱いました。第7回は時間とともに変化する曝露の文脈で，治療確率による逆確率重み付けとG-computationの手法について。第8回では効果の異質性の概念と，ある集団での効果を他の集団に適用する方法としてgeneralizability/transportabilityの概念と評価方法。そして第9回では中間因子を介した因果効果を評価する因果媒介分析について解説し，因果推論の手法について理解を深めました。

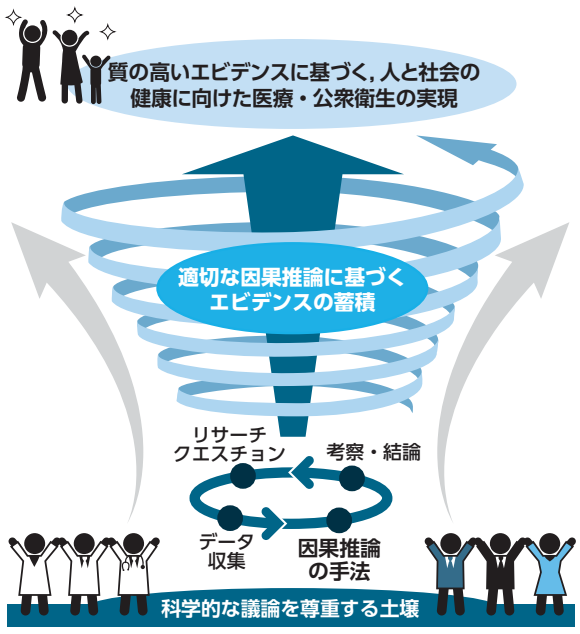
終盤の第10回以降は未測定交絡が存在する場合に有効な手法を扱いました。まず第10回で，バイアス分析の手法についてケースを交え解説。続く第11回で，操作変数法によって未調整交絡を制御できることを取り上げ，その手法の一種としてメンデルランダム化を提示しました。第12回では集団レベルでの曝露・介入の効果推定方法として差分の差分法と分割時系列分析を取り上げました。記憶に新しい第13回では，中間因子を用いて因果効果を推定するフロントドア基準，特に新しい手法である一般化フロントドア基準を紹介しました。

では，数ある因果推論の手法からどの方法を選択し，場合によってどう組み合わせ適用すればよいのでしょうか。第1回で述べたように，最も理想的な研究デザイン・データと，実際との差異に注目することがまずは肝要です。そして本連載や，連載の中で紹介した成書などを通じ，複数の手法を学ぶことで実際の研究に適した手法を選択できるようになるでしょう。さらに，研究デザインが良く練られた論文を読むことは，手法の適用について新たな学びを得る絶好の機会となります。因果推論の手法は日々進歩しているため，最新の知見にもアンテナを張って学び続けるようにしましょう。

因果推論を活用するには

本連載では発展的な手法も紹介したため，読者の中には「因果推論は難しい」と感じた方もいたかもしれません。3人の筆者も，因果推論が簡単なものとは思っていません。では，時に難解に感じる因果推論の意義について，あらためて考えてみましょう。

どの因果推論の手法にも，前提となる仮定や対象の範囲が定められており，慎重に推論する必要があります。一方で，研究結果から因果関係を慎重に評価・議論することは科学的な作業です。そのプロセスを経ることで，臨床研究・疫学研究は妥当で力強い示唆を与えるようになると私たちは確信を持っています。



●図　質の高いエビデンスの蓄積に向けた因果推論の位置付け
研究のサイクルが何度も回ることで，エビデンスが蓄積され，人と社会の健康が実現する。

理論として学問的価値の高い因果推論は，実際の研究場面への応用によってその価値が一段と高まります。応用の場においては，重要性の高いリサーチクエスチョンに取り組むことが意義深い研究を行う上で最も大切です。これは，第1回に強調した通りです。価値の高い研究とは新規性の高い研究だけではありません。臨床や社会医学で重要性の高い課題に取り組んだ先行研究の批判的な吟味も対象となります。つまり，エビデンスが十分でないと考えられる分野・テーマを見つけ，因果推論の手法を用いてより妥当できめ細かい結果を導く作業も，価値のある研究となり得るのです。例えば先行研究で，介入の効果が全体としては報告されていても，効果のばらつき（異質性，第8回参照）が議論されていない場合もあるでしょう。その場合，効果の異質性を評価し，ある特性を持った集団での介入について示唆を得る研究ができれば，それは十分に価値を生むことになります。

因果推論の考え方を広げることの重要性

完璧な臨床研究や疫学研究は存在しません。因果推論の適切な手法をどれだけ重要な問いに応用しても，1つの研究には必ず限界があるからです。そのため，**図**に示すようにリサーチクエスチョンを磨き上げ，より良いデータを取得して，さらに洗練された因果推論の手法を用いて研究を行うという繰り返しを行います。それによって，より質の高いエビデンスが蓄積されるのです（**註**）。同じテーマを複数のデータと手法から，異なる仮定に基づき解析する「トライアンギュレーション・アプローチ」によって，真の結果に近づく努力をすることも大切であるといわれています[1]。

また，研究が好循環を生むには，周囲の理解が不可欠です。因果推論を既存データに適用すると，データの限界に直面し，新たなデータ収集の必要性を痛感することがあります。新しいデータ取得の過程には多くの人がかかわります。そこで，研究を有効に実行するには，新たなデータ収集が必要と考えるに至った経緯と研究の重要性を研究メンバーと共有する必要があり，その際には因果推論の概念が議論の基盤になります。加えて，論文や研究事業などにおいて，因果推論の重要性を理解した査読者・評価者がいることで，研究は大きく前進することになります。臨床医，公衆衛生の実務家，政策立案者から質の高い因果推論の研究について正しい理解が得られると，医療，公衆衛生，政策立案の各場面で，研究成果が適切にトランスレーションされることにつながるでしょう。

ご自身の研究に因果推論を生かして質の高いエビデンスを提供するのはもちろん，研究者間，また研究者以外の立場の方との間でも因果推論の考え方を広げ建設的な議論を交わすことで，科学的な議論を尊重する土壌の形成につながります。この土壌の上で「適切な因果推論に基づくエビデンスの蓄積」を生む好循環を起こすことで，人と社会の健康に向けた医療・公衆衛生が実現できると信じています。私たちも引き続き，土壌形成とエビデンス蓄積のプロセスに貢献していきたいと思います。連載を読んでくださった皆さま，ありがとうございました。

註：類似した概念に，PPDACサイクルがある。PPDACはProblem-Plan-Data-Analysis-Conclusionの頭文字をつなげたもので[2]，国内外のデータサイエンスや統計学の教育でも使われる問題解決のためのプロセスである。

謝辞：ご助言いただいた国立国際医療研究センターの今井健二郎先生に感謝申し上げます。

参考文献

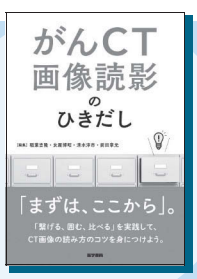
1）Nature. 2018［PMID：29368721］
2）Wild CJ, et al. Statistical thinking in empirical enquiry. International statistical review. 1999；67（3）：223-48.

「繋ぐ、囲む、比べる」を実践して、CT画像の読み方のコツを身につけよう。

がんCT画像読影のひきだし

がんのCT画像は「何を考えながら」「どのように」読影すべきか。そのポイントをわかりやすく解説した入門書。本書のゴールは「初心者が画像読影のスキルを伸ばし、症例検討会の議論やカルテの記載内容への理解を深め、結果的に患者の病態をより深く把握できるようになる」こと。正常画像（web動画あり）の見方に始まり、臓器別（ex. 肺癌、胃癌）や臨床課題別（ex. 症状は薬剤性/原疾患）の切り口で症例も掲載。

編集　稲葉吉隆　女屋博昭　清水淳市　前田章光



B5　頁240　2022年　定価：4,950円[本体4,500円＋税10%]　[ISBN978-4-260-04928-3]　医学書院

厳選された症例をベースに、「次に何を行うか」を考えながら外科診療の基本が学べる

症例で学ぶ外科医の考えかた 外科診療の基本がわかる30症例

Surgery
A Case Based Clinical Review, 2nd ed.

米国で医学生の外科クラークシップや卒後の外科インターンシップの際に広く愛用されている教科書の日本語版。厳選された症例をベースに短い質問とその回答・解説を繰り返す構成で、主要な症候の鑑別診断から身体所見、病態生理、必要な検査、治療まで、一連の流れに沿って外科の臨床で必要となる基本的知識が身につく。Web付録として症例呈示の英文音声ファイル付き。一人前の外科医を目指すすべての方におすすめしたい一冊。

訳者代表　今村清隆

B5　頁240　2022年　定価：6,600円[本体6,000円＋税10%]　[ISBN978-4-260-04784-5]　医学書院