

統計的因果推論における原因の確率とその評価

黒木 学[†]

(受付 2013 年 7 月 22 日；改訂 10 月 15 日；採択 10 月 17 日)

要 旨

本論文では、Pearl(1999)によって定義された3つの原因の確率、すなわち、ある事象がもうひとつの事象を引き起こすのにどの程度必要、十分、あるいは必要十分であったかを評価する問題について概説する。特に、これらの原因の確率に関する識別問題について議論するとともに、実験研究あるいは観察研究のフレームワークでこれらの確率の値がどのような範囲におさまっているのかを明らかにする。

キーワード：線形計画問題，単調性，バックドア基準，SITA 条件。

1. はじめに

1.1 潜在反応アプローチ

潜在反応アプローチ(Potential response approach, Potential outcome approach)は、対象者に対してある外的操作を行った際に現れる反応を、その対象者が持つ特徴と決定論的に結びつけたうえで、ランダムサンプリングなどの統計的要素を付加して因果効果の定量的評価を試みる統計的アプローチの一つである(Pearl, 2009(黒木 訳, 2009); Rubin, 2006)。現在、潜在反応アプローチの“中核”をなす潜在反応モデル(Potential response model, Potential outcome model)は、統計的因果推論に関するあらゆる問題を議論するのに必要不可欠な統計的因果モデルとして位置づけられているだけでなく、疫学をはじめとする実質科学の分野のほとんどにおいて因果効果を評価するのに重要な役割を果たしている。このことは、ここ数年の間に刊行された多くの統計科学・医学統計学関連の学術誌を開けば、毎年のように“Counterfactual”, “Potential Outcome”あるいは“Potential Response”といった用語を目にすることから明らかであろう(たとえば、Albert and Nelson, 2011; Cai et al., 2007, 2008; Kuroki, 2013; Kuroki and Cai, 2008; VanderWeele et al., 2011; VanderWeele and Shpitser, 2011)。また、近年では、Pearl(2009(黒木 訳, 2009))、黒木・小林(2012)、宮川(2004)、佐藤・松山(2002)、田栗(2014)による統計因果推論の著書・解説に始まり、2010年度統計関連学会連合大会企画セッション「計量生物学における統計的因果推論の役割」(オーガナイザー：上坂浩之・黒木学)、2011年度統計関連学会連合大会企画セッション「統計学的因果推論入門」(オーガナイザー：岩崎 学)、2012年度日本行動計量学会春の合宿セミナー(実行委員長：山本義郎)をはじめとして、多くの学術学会において統計的因果推論に関する講演・セミナーが行われていることからわかるように、日本国内においても、統計科学研究者・実務家の統計的因果推論や潜在反応モデルに対する関心が高まっていることを伺い知ることができる。

[†] 統計数理研究所：〒190-8562 東京都立川市緑町 10-3

1.2 原因の確率

本論文では、潜在反応モデルに基づいて、Pearl(1999)によって定義された3つの原因の確率(Probabilities of causation), すなわち、ある事象がもうひとつの事象を引き起こすのにどの程度必要、十分、あるいは必要十分であったかを評価する問題について概説する。原因の確率に関連するものと意識していたかどうかは定かではないが、著者が知る限り、医学統計学の分野において、現実には曝露を受けて疾患を発症した対象者集団に対して曝露を受けなかった状況を想定し、そのときに疾患を発症した対象者の割合を評価する問題は、Sheps(1958, 1959, 1961)の相対差(Relative difference)のアイデアにさかのぼることができる。そこでは、曝露を受けずに疾患を発症した対象者は曝露を受けても疾患を発症するという仮定の下では、曝露を受けて疾患を発症した割合 p_1 と曝露を受けずに疾患を発症した割合 p_0 が $p_1 = p_0 + f(1 - p_0)$ という関係式で結びつけられることを指摘し、そこから相対差 $f = (p_1 - p_0)/(1 - p_0)$ を導いている。ここに、 f は現実には曝露を受けず疾患も発症していない対象者が曝露を受けることで疾患を発症する割合と解釈されており、潜在反応モデルによる定式化は行われていなくても、そのアイデアの根底に潜在反応モデルがあることをうかがわせる。その後も、Fleiss(1973)が相対差に対する漸近分散を与えるなど、原因の確率とその周辺の話は、直接的であれ間接的であれ、医学統計学研究者を中心に数多く議論されてきた(Allard and Boivin, 1993; Beyea and Greenland, 1999; Cai and Kuroki, 2005; Greenland, 1987, 1999; Greenland et al., 1993; Greenland and Robins, 1988; Khoury et al., 1989; Kuroki and Cai, 2011; Robins and Greenland, 1989a, 1989b, 1991; Suzuki et al., 2012)。

このように、医学や疫学の分野では、興味ある疾患がどの程度曝露に起因するものであるのかを評価することに関心があることが多いが、これを潜在反応モデルに基づいて定式化したのが Robins and Greenland(1989a)である。彼らは興味ある疾患が曝露に起因する確率に対して“現実には曝露を受けて疾患を発症した対象者が曝露を受けなかったならば疾患を発症しなかったであろう確率”という反事実的解釈を与え、この確率を原因の確率と呼んでいる。その後、Pearl(1999)はこの原因の確率を必要性の確率(Probability of Necessity; PN)として定義している。PNと並行して、健康人が曝露されることによってどの程度疾患が引き起こされるのかを評価することも医学統計学における興味の対象の一つである(Khoury et al., 1989)。これについて、Pearl(1999)は“現実には曝露を受けていない健康者が曝露を受けたならば疾患を発症したであろう確率”という反事実的解釈を与え、十分性の確率(Probability of Sufficiency; PS)と呼んでいる。これらの意味からわかるように、いずれの原因の確率も、事象間の因果関係に密接に関係する問題であり、観測情報だけで評価することはできない。また、交絡因子(Confounding factor)が同定されたとしても原因の確率をバイアスなく評価することはできず、さらなる因果仮定を必要とするという原因の確率特有の問題も生じる。このことは、グラフィカルモデルを基盤とする因果分析法を用いても原因の確率の推測問題を解決することは困難であることを意味しており、変数間の因果関係を詳細に記述できる潜在反応モデルを用いて因果関係を記述することが重要となる。そこで、本論文では、これらの原因の確率に関する識別問題について議論するとともに、実験研究あるいは観察研究のフレームワークでこれらの確率の値がどのような範囲におさまっているのかを明らかにする。

2. 潜在反応変数

本論文では、Pearl(1999, 2009(黒木 訳, 2009))にしたがって原因の確率を定義するとともに、その存在範囲を定式化するために、潜在反応モデルを用いる。 X を2値の曝露変数(x_1 : 曝露あり; x_0 : 曝露なし)とし、 Y を2値の反応変数とする(y_1 : 疾患あり; y_0 : 疾患なし)。また、 $\text{pr}(x, y)$

を $(X, Y) = (x, y)$ の同時確率, $\text{pr}(y|x)$ を $X = x$ を与えたときの $Y = y$ の条件付き確率, $\text{pr}(x)$ を $X = x$ の周辺確率とする. 他の確率についても同様に記す.

対象者 i が曝露を受けた場合 ($X = x_1$) に起こるであろう潜在的な反応を表す変数(潜在反応変数)を $Y_{x_1}(i)$, 曝露を受けなかった場合 ($X = x_0$) に起こるであろう潜在反応変数を $Y_{x_0}(i)$ と記すとき, $Y_{x_1}(i) - Y_{x_0}(i)$ を対象者レベルの因果効果(Unit level causal effect; Rubin, 2005)と呼ぶ. 定義からわかるように, 潜在反応変数は対象者 i が固有にもつ値であるから決定論的である. 対象者 i が実際に曝露を受けた場合 ($X = x_1$) には $Y_{x_1}(i)$ が観測され, $Y_{x_0}(i)$ が観測されることはなく, 対象者 i が実際に曝露を受けなかった場合 ($X = x_0$) には $Y_{x_0}(i)$ が観測され, $Y_{x_1}(i)$ が観測されることはない. このような性質を一致性(Consistency)という. このことからわかるように, 一般に, 対象者レベルの因果効果を識別することはできない. このことを因果推論の基本問題という(Holland, 1986). 一方, 対象者がランダムサンプリングされているような場合には, $Y_{x_1}(i)$ と $Y_{x_0}(i)$ はそれぞれ確率変数 Y_{x_1} と Y_{x_0} とみなせる. そこで, $Y_{x_k} = y_j$ である確率を $\text{pr}(Y_{x_k} = y_j) = \text{pr}(y_{j,x_k})$ とおくと, 本論文ではこれを因果リスク(Causal risk)と呼ぶことにし, $\text{pr}(y_{1,x_1}) - \text{pr}(y_{1,x_0})$ を(母集団レベルの)因果リスク差(Causal risk difference)と呼ぶことにする. ここに, y_{j,x_k} は“ X が x_k であったならばとるであろう Y の値は y_j である ($j, k = 0, 1$)”と解釈される.

ランダム割りつけが適切に行われ, 対象者がその割りつけにしたがう場合, X と (Y_{x_1}, Y_{x_0}) は独立とみなせるため, 因果リスク差は関連リスク差(以後, 単にリスク差という)を用いて $\text{pr}(y_{1,x_1}|x_1) - \text{pr}(y_{1,x_0}|x_0) = \text{pr}(y_1|x_1) - \text{pr}(y_1|x_0)$ により推定できる. このことから, リスク差そのものは単なる統計的関連指標の一つであるが, ランダム割りつけと結びつくことによって因果的な意味を持つことがわかる. 一方, 観察研究においても, 強い意味で無視可能(Strongly ignorable treatment assignment)である場合には因果リスクは識別可能となる(Rosenbaum and Rubin, 1983). すなわち, 曝露変数 X について, X と (Y_{x_1}, Y_{x_0}) を条件付き独立にするような変数集合 S が存在するとき, S を与えたときに処理割りつけは無視可能である, あるいは (X, Y) に対して S はSITA(Strongly Ignorable Treatment Assignment)条件を満たすという(この条件は, グラフィカルモデルに基づく統計的因果推論では, バックドア基準に対応する: Pearl, 2009(黒木 訳, 2009)). SITA条件を満たす S を観測できれば因果リスク差は識別可能であり, $\text{pr}(y_1|x_1, S) - \text{pr}(y_1|x_0, S)$ を S に関する確率変数とみなしたときの期待値 $E_s\{\text{pr}(y_1|x_1, S) - \text{pr}(y_1|x_0, S)\}$ で与えられる. ただし, 因果リスク差を識別するのにSITA条件を満たす変数集合の観測が不可欠というわけでないことに注意する. フロントドア基準をはじめとして, その他の識別可能条件の詳細については, Tian and Pearl(2002)や Pearl(2009(黒木 訳, 2009))を参照されたい.

3. 原因の確率: 定義とその解釈

本節では, Pearl(1999, 2009(黒木 訳, 2009))にしたがって3つの原因の確率, すなわち, 必要性の確率(Probability of necessity; PN), 十分性の確率(Probability of sufficiency; PS), 必要十分性の確率(Probability of necessity and sufficiency; PNS)を紹介する.

まず, PN は

$$(3.1) \quad \text{PN} = \text{pr}(y_{0,x_0}|x_1, y_1),$$

と定義される. PN は, 現実には曝露を受けて疾患を発症した対象者が曝露を受けなかったならば疾患を発症しなかったであろう反事実の確率であり(Pearl, 1999), Robins and Greenland(1989a)が原因の確率と呼んでいたものである. また, 直観的には, y_{0,x_0} の記述的表現 (“ $X = x_0 \Rightarrow Y = y_0$ ”)の対偶 (“ $Y = y_1 \Rightarrow X = x_1$ ”)をとればわかるように, PN は, 曝露を

受けたことが疾患を発症したことの必要条件となっている程度を表したものと解釈することができる。

同様に、PS は

$$PS = \text{pr}(y_{1,x_1} | x_0, y_0)$$

と定義され、現実には曝露を受けていない健常者が曝露を受けたならば疾患を発症したであろう反事実の確率を表している (Pearl, 1999)。また、 y_{1,x_1} の記述的表現 (“ $X = x_1 \Rightarrow Y = y_1$ ”) からわかるように、PS は、曝露を受けたことが疾患を発症したことの十分条件となっている程度を表したものと解釈することができる。

PN, PS から生まれる自然な概念として PNS を考えることができる。この原因の確率は潜在反応変数の同時確率として

$$(3.2) \quad PNS = \text{pr}(y_{1,x_1}, y_{0,x_0}),$$

と定義される。PNS は、曝露が疾患を引き起こす必要かつ十分な原因である、すなわち、曝露の有無が疾患に対する実際の原因 (Actual cause) となっている程度を表したものと解釈することができる。

さて、PN, PS, PNS の関係について、

$$\begin{aligned} PNS &= \text{pr}(y_{1,x_1}, y_{0,x_0}) = \text{pr}(y_{1,x_1}, y_{0,x_0}, x_1) + \text{pr}(y_{1,x_1}, y_{0,x_0}, x_0) \\ &= \text{pr}(y_1, y_{0,x_0}, x_1) + \text{pr}(y_{1,x_1}, y_0, x_0) && \text{(一様性を利用)} \\ &= \text{pr}(y_{0,x_0} | x_1, y_1) \text{pr}(x_1, y_1) + \text{pr}(y_{1,x_1} | x_0, y_0) \text{pr}(x_0, y_0) \\ &= PN \times \text{pr}(x_1, y_1) + PS \times \text{pr}(x_0, y_0) \end{aligned}$$

が成り立つことから、お互いに無関係な尺度ではないこと、そして3つの原因の確率のうち2つが識別可能であれば残りの1つも識別可能であることがわかる。

ランダム化試験が実施されているような状況、すなわち、 X と $\{Y_{x_1}, Y_{x_0}\}$ が独立である状況では、PN は

$$\begin{aligned} PN &= \frac{\text{pr}(y_{0,x_0}, x_1, y_1)}{\text{pr}(x_1, y_1)} = \frac{\text{pr}(y_{0,x_0}, y_{1,x_1}, x_1)}{\text{pr}(x_1, y_1)} && \text{(一様性を利用)} \\ &= \frac{\text{pr}(y_{1,x_1}, y_{0,x_0})}{\text{pr}(y_1 | x_1)} && \text{(} X \text{ と } \{Y_{x_1}, Y_{x_0}\} \text{ の独立性を利用)} \\ &= \frac{PNS}{\text{pr}(y_1 | x_1)} && \text{(PNS の定義)} \end{aligned}$$

とあらわすことができ、PS についても同様な手続きにより $PS = PNS / \text{pr}(y_0 | x_0)$ とあらわせることがわかる。なお、PN と PS は解釈の違いこそあれ、定式化そのものに対称性があるため、今後は PS に関する議論は必要がない限り省略する。

PN, PS, PNS 以外にも、可能化の確率 (Probability of Enablement; PE) $\text{pr}(y_{1,x_1} | y_0)$ 、無能化の確率 (Probability of Disablement; PD) $\text{pr}(y_{0,x_0} | y_1)$ といった反事実確率を考えることもできる (Pearl, 2009 (黒木 訳, 2009))。PE については

$$\begin{aligned} \text{pr}(y_{1,x_1} | y_0) &= \text{pr}(y_{1,x_1}, x_0 | y_0) + \text{pr}(y_{1,x_1}, x_1 | y_0) \\ &= \text{pr}(y_{1,x_1} | x_0, y_0) \text{pr}(x_0 | y_0) && \text{(一様性を利用)} \\ &= PS \times \text{pr}(x_0 | y_0) && \text{(PS の定義)} \end{aligned}$$

と変形することができ、PD についても同様に $\text{pr}(y_{0,x_0} | y_1) = PN \times \text{pr}(x_1 | y_1)$ と変形することが

できる。このことは、PE や PD における識別問題や存在範囲の問題は PN や PS のそれらに帰着されることを意味している。また、 $0 \leq \text{pr}(x_0|y_0), \text{pr}(x_1|y_1) \leq 1$ であることに注意すれば、PE と PD はそれぞれ PN と PS を過小評価していることは明らかである。なお、PD や PE については本論文で紹介する PN や PS の性質を利用することができるため、今後は PD や PE に関する議論は必要がない限り省略する。

4. 原因の確率：存在範囲

4.1 導出方法

原因の確率 PN, PS, PNS は、いずれも定義からわかるように、潜在反応変数の確率を用いて定義されているため、付加的な仮定なくして観察データを用いて識別することはできない (Pearl, 1999)。この問題を解決するために、Tian and Pearl (2000) は、Balke (1995) によって開発された最適化プログラムを用いてこれらの原因の確率の存在範囲を定式化している。本論文では、これを Tian-Pearl Bounds というようにする。Balke (1995) が開発したこの最適化プログラムは、線形計画問題を記号論的に解くための UNIX 上で動作する C 言語で作成されたプログラムである (UNIX を使用しなくてもソフトウェア Cygwin (<http://www.cygwin.com/> から入手可能) があれば起動する)。このプログラムを用いれば、Tian-Pearl Bounds は、観測確率や因果リスクを潜在反応変数に関する同時確率の線形結合として表現したものを制約条件とし、PN, PS, PNS のそれぞれを目的関数とした線形計画問題の最適解として得られる。

たとえば、PN の存在範囲を求める問題は、潜在反応変数を含む確率 $\text{pr}(y_{i,x_1}, y_{j,x_0}, x_k)$ を変数とみなした

$$(4.1) \quad \begin{cases} \text{pr}(x_1, y_i) = \text{pr}(y_{i,x_1}, y_{0,x_0}, x_1) + \text{pr}(y_{i,x_1}, y_{1,x_0}, x_1) \\ \text{pr}(x_0, y_i) = \text{pr}(y_{0,x_1}, y_{i,x_0}, x_0) + \text{pr}(y_{1,x_1}, y_{i,x_0}, x_0) \end{cases}$$

$$(4.2) \quad \begin{cases} \text{pr}(y_{i,x_1}) = \text{pr}(y_{i,x_1}, y_{0,x_0}, x_0) + \text{pr}(y_{i,x_1}, y_{1,x_0}, x_0) + \text{pr}(y_{i,x_1}, y_{0,x_0}, x_1) + \text{pr}(y_{i,x_1}, y_{1,x_0}, x_1) \\ \text{pr}(y_{i,x_0}) = \text{pr}(y_{1,x_1}, y_{i,x_0}, x_0) + \text{pr}(y_{0,x_1}, y_{i,x_0}, x_0) + \text{pr}(y_{1,x_1}, y_{i,x_0}, x_1) + \text{pr}(y_{0,x_1}, y_{i,x_0}, x_1) \end{cases}$$

$$(4.3) \quad \sum_{i,j,k=0}^1 \text{pr}(y_{i,x_1}, y_{j,x_0}, x_k) = 1, \quad \text{pr}(y_{i,x_1}, y_{j,x_0}, x_k) \geq 0$$

を制約条件 ($i, j, k = 0, 1$) とし、

$$(4.4) \quad \text{PN} = \text{pr}(y_{1,x_1}|x_0, y_0) = \frac{\text{pr}(y_{1,x_1}, y_{0,x_0}, x_0)}{\text{pr}(x_0, y_0)}$$

を目的関数とした線形計画問題に帰着される。ここに、制約条件 (4.1) 式の左辺にある同時確率および目的関数 (4.4) 式の分母はデータから推定できるので既知の定数として扱われ、制約条件 (4.2) 式の左辺にある因果リスクについては、たとえば、SITA 条件あるいはランダム化試験より推定可能であると仮定される。もちろん、制約条件 (4.2) 式の左辺にある因果リスクを識別できない状況においては、同時確率 $\text{pr}(x, y)$ に関する制約条件 (4.1) 式と (4.3) 式を用いて原因の確率 PN の存在範囲を定式化することになる。

ちなみに、Balke (1995) によって開発された最適化プログラムは、原因の確率を含めて、さまざまな因果的量の存在範囲を求める問題に適用されており、直接効果 (Cai et al., 2008; Sjolander, 2009)、ノンコンプライアンスが存在する場合の治療効果 (Balke and Pearl, 1997)、未観測交絡因子がある場合の因果リスク差 (Kuroki and Cai, 2008; Kaufman et al, 2009) などの存在範囲を求めるのに用いられている。ただし、目的関数や制約条件に現れる変数の係数が未定係数 (PN

ではこれが既知の定数1となっている)として与えられるような線形計画問題にこの最適化プログラムを直接的に適用しても直接的に因果的量の存在範囲を定式化することはできない(Kuroki et al., 2010).

Balke(1995)によって開発された最適化プログラムを使えば, 計算過程をブラックボックスとしたまま原因の確率の存在範囲を求めることができる. しかし, 実際のところ, 原因の確率の存在範囲の定式化を行うのに, 線形計画法を用いなければならないというわけではないし, この最適化プログラムを使わずに導出することでさまざまな知見が得られることもある. そこで, 本節では, Cai et al.(2007)を参考に, PNの存在範囲を定式化することにしよう.

まず, 一致性より, $\text{pr}(y_{0,x_0}|x_0, y_1) = \text{pr}(y_0|x_0, y_1) = 0$, $\text{pr}(y_{0,x_0}|x_0, y_0) = \text{pr}(y_0|x_0, y_0) = 1$ が得られることから, 潜在反応変数 $Y_{x_0} = y_0$ の確率は

$$\begin{aligned} \text{pr}(y_{0,x_0}) &= \text{pr}(y_{0,x_0}|x_1, y_1)\text{pr}(x_1, y_1) + \text{pr}(y_{0,x_0}|x_0, y_1)\text{pr}(x_0, y_1) \\ &\quad + \text{pr}(y_{0,x_0}|x_1, y_0)\text{pr}(x_1, y_0) + \text{pr}(y_{0,x_0}|x_0, y_0)\text{pr}(x_0, y_0) \\ &= \text{pr}(y_{0,x_0}|x_1, y_1)\text{pr}(x_1, y_1) + \text{pr}(y_{0,x_0}|x_1, y_0)\text{pr}(x_1, y_0) + \text{pr}(x_0, y_0) \end{aligned}$$

とかける. したがって, PNは

$$\text{PN} = \text{pr}(y_{0,x_0}|x_1, y_1) = \frac{\text{pr}(y_{0,x_0}) - \text{pr}(x_0, y_0) - \text{pr}(y_{0,x_0}|x_1, y_0)\text{pr}(x_1, y_0)}{\text{pr}(x_1, y_1)}$$

とかけるが, $\text{pr}(y_{0,x_0}|x_1, y_0)$ は潜在反応変数の条件つき確率なので観測データから推定することができない. そこで, 極端なケースとして $\text{pr}(y_{0,x_0}|x_1, y_0) = 1$ とおくと,

$$(4.5) \quad \text{PN} \geq \frac{\text{pr}(y_{0,x_0}) - \text{pr}(y_0)}{\text{pr}(x_1, y_1)}$$

なる不等式が得られ, $\text{pr}(y_{0,x_0}|x_1, y_0) = 0$ とおくと,

$$(4.6) \quad \text{PN} \leq \frac{\text{pr}(y_{0,x_0}) - \text{pr}(x_0, y_0)}{\text{pr}(x_1, y_1)}$$

なる不等式が得られる. 実際には, PNは潜在反応変数の条件つき確率であるから $0 \leq \text{PN} \leq 1$ を満たさなくてはならないが, (4.5)式の右辺は0を下回り, (4.6)式の右辺は1を上回ることがある. これらの考察をまとめて, PNの存在範囲は

$$(4.7) \quad \max \left\{ \frac{0}{\text{pr}(x_1, y_1)} \right\} \leq \text{PN} \leq \min \left\{ \frac{1}{\text{pr}(x_1, y_1)} \right\}$$

となる. $\text{pr}(y_{0,x_0})$ はランダム化実験であれば $\text{pr}(y_{0,x_0}) = \text{pr}(y_0|x_0)$ により, 観察研究であれば, たとえば, SITA条件を満たす共変量集合 \mathbf{S} を用いて $\text{pr}(y_{0,x_0}) = E_{\mathbf{s}}\{\text{pr}(y_0|x_0, \mathbf{s})\}$ に基づいて推定することになる. これと同様な手続きを行うことにより, PNSの存在範囲の下限(Lower bound)と上限(Upper bound)はそれぞれ

$$(4.8) \quad \text{PNS} \geq \max \left\{ \begin{array}{c} 0 \\ \text{pr}(y_{1,x_1}) - \text{pr}(y_1) \\ \text{pr}(y_{0,x_0}) - \text{pr}(y_0) \\ \text{pr}(y_{1,x_1}) - \text{pr}(y_{1,x_0}) \end{array} \right\}$$

$$(4.9) \quad \text{PNS} \leq \min \left\{ \begin{array}{l} \text{pr}(y_{1,x_1}) \\ \text{pr}(y_{0,x_0}) \\ \text{pr}(x_1, y_1) + \text{pr}(x_0, y_0) \\ \left\{ \begin{array}{l} \text{pr}(y_{1,x_1}) - \text{pr}(y_{1,x_0}) \\ + \text{pr}(x_0, y_1) + \text{pr}(x_1, y_0) \end{array} \right\} \end{array} \right\}$$

となり、PNSは因果リスク差 $\text{pr}(y_{1,x_1}) - \text{pr}(y_{1,x_0})$ を下回ることではなく、因果リスク $\text{pr}(y_{1,x_1})$ や $\text{pr}(y_{0,x_0})$ を上回ることもないことがわかる。このことは、実際のデータ解析において、因果リスク差に関する片側仮説検定問題、すなわち、帰無仮説：因果リスク差 = 0 vs 対立仮説：因果リスク差 > 0 において、帰無仮説が棄却されれば PNS の帰無仮説 $\text{PNS} = 0$ も棄却されることを意味する（因果リスク差について帰無仮説が棄却されない場合には、PNS が 0 であるかどうかは判定できない）。なお、(4.7)式、(4.8)式、(4.9)式に潜在反応変数の確率 $\text{pr}(y_x)$ が含まれていることからわかるように、交絡因子を同定しなければ、PN, PS, PNS, PE, PD といった原因の確率の存在範囲をバイアスなく評価することはできない。また、一般に、交絡因子を同定できたとしても原因の確率の存在範囲の下限と上限は一致しないことから、交絡因子の同定に加えて、何らかの因果仮定を付加しなければ原因の確率をバイアスなく評価することはできないことがわかる。

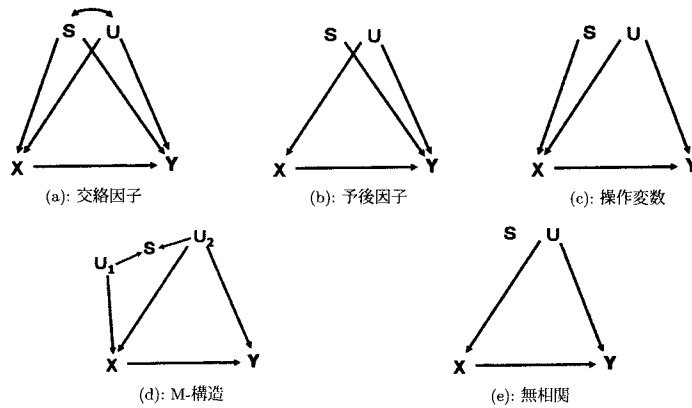
4.2 共変量情報の利用

Tian-Pearl Bounds に限らず、このようにして求められた因果的量（因果リスク差、直接/間接効果、総合効果など）の存在範囲は、“最悪の状態”を想定して、潜在反応変数を含んだ確率に 0 と 1 を代入した結果として与えられるため、その存在範囲があまりにも広く、定量的評価に結びつきにくいと指摘されることがある。そのような場合には、潜在反応変数を含んだ確率を感度パラメータとみなしたり、この確率に対する制約条件を追加することにより現実的な存在範囲を導出することができる。これとは若干異なる方法として、Kuroki and Cai (2011) は観察研究あるいは実験研究においてしばしば観測される共変量の情報を利用することで Tian-Pearl Bounds よりも狭い（正しくは、広くない）存在範囲を与えることができることを示している。その方法は単純であり、

- (1) S を共変量集合とするとき、 S の値にしたがって対象者を層別した上で、
- (2) 各層ごとに原因の確率の存在範囲を計算し、
- (3) (2)の結果に共変量の分布を重みづけて要約する

という手続きにしたがうものである（このアイデアは、Cai et al. (2007, 2008) で与えられている）。直観的には、Tian-Pearl Bounds はすべての層に対して同じ評価式を用いて定式化されているのに対して、Kuroki and Cai (2011) では、それぞれの層において存在範囲を評価した上で、その結果を要約することにより存在範囲が定式化されている。そのため、Tian-Pearl Bounds よりも存在範囲の絞り込みを行うことが可能である。また、共変量情報を用いない場合には、Tian-Pearl Bounds と一致する。

さて、共変量情報を利用した存在範囲に関する興味深い性質として、共変量 S が必ずしも曝露変数 X と結果変数 Y の間の交絡因子でなくてもよいことがあげられる。その例のいくつかを図 1 に示す。ここに U, U_1, U_2 は未観測変数の集合を表す。また、矢印 (\rightarrow) は矢筈にある変数が鏃にある変数に影響を与えており、双方向矢印 (\leftrightarrow) は 2 つの変数間が互いに関連するものの因果関係はないことを意味している。図 1(a) は、 S が X と Y の両方に影響を与える交絡因子となっている場合であり、図 1(b) は、 S が Y にだけ影響を与える予後因子 (prognostic

図 1. 共変量 S が観測された場合の基本構造.

factor) となっている場合である. 図 1(c) は, S が X にだけ影響を与える操作変数 (Instrumental variable; Bowden and Turkington, 1984; Greenland, 2000) となっている場合であり, 図 1(d) は, S で調整することでバイアスを引き起こす M 構造 (M-structure, M-bias; Greenland et al., 1999; Greenland, 2003) と呼ばれる状況である. なお, 図 1(e) は S が X と Y のいずれにも影響を与えていない状況であり, この場合には Tian-Pearl Bounds と Kuroki and Cai (2011) で与えた存在範囲は一致する. 観察研究と実験研究のいずれにおいても, 想定される状況の多くは図 1(a) ~ (e) の組み合わせにより表現できるため, Kuroki and Cai (2011) で与えた存在範囲は多くの状況に適用可能, すなわち, 共変量情報を用いた場合の存在範囲は Tian-Pearl Bounds よりも広くはならないことがわかる. これらの考察は, 共変量は対象者が曝露を受けた, あるいは曝露を受けなかった結果として観測される変数ではないという (極小な) 因果的情報があれば, 共変量情報を積極的に利用することにより, Tian-Pearl Bounds よりも狭い存在範囲を与えることができることを意味する.

4.3 存在範囲の解釈

本節では, PN および PNS の存在範囲について解釈を与えるために, ランダム化試験が行われている状況を想定し, X が $\{Y_{x_1}, Y_{x_0}\}$ と独立であると仮定する. このとき, PNS の存在範囲は

$$\max \{0, \text{pr}(y_1|x_1) - \text{pr}(y_1|x_0)\} \leq \text{PNS} \leq \min \{\text{pr}(y_1|x_1), \text{pr}(y_0|x_0)\}$$

で与えられる. ランダム化試験が行われているとき因果リスク差はリスク差 $\text{pr}(y_1|x_1) - \text{pr}(y_1|x_0)$ により評価できることから, リスク差に関する片側仮説検定問題, すなわち, 帰無仮説: リスク差 = 0 vs 対立仮説: リスク差 > 0 において, 帰無仮説が棄却されれば PNS の帰無仮説 $\text{PNS} = 0$ も棄却されることを意味する (リスク差について帰無仮説が棄却されない場合には, PNS が 0 であるかどうかは判定できない).

一方, PN の存在範囲は

$$(4.10) \quad \max \left\{ 0, \frac{\text{pr}(y_1|x_1) - \text{pr}(y_1|x_0)}{\text{pr}(y_1|x_1)} \right\} \leq \text{PN} \leq \min \left\{ 1, \frac{\text{pr}(y_0|x_0)}{\text{pr}(y_1|x_1)} \right\}$$

で与えられ, 曝露群寄与危険度割合 (Attributable fraction (exposed)); しばしば寄与分画 (曝露者) とも呼ばれることもある: Porta, 2008 (日本疫学会 訳, 2010). また, 対象とする群が明らかである場

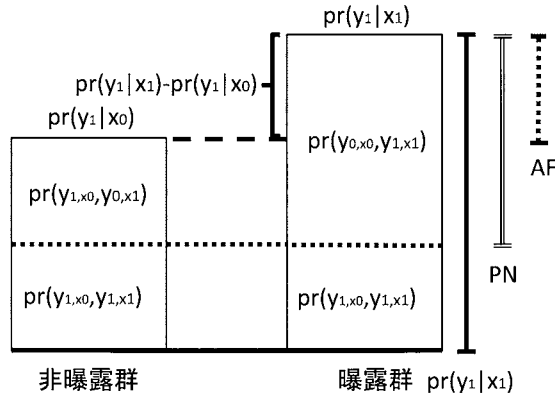


図 2. 曝露群寄与危険度割合と PN の関係 (AF は曝露群寄与危険度割合を意味する)。

合には、単に寄与危険度割合や寄与割合とも呼ばれることもある) $(pr(y_1|x_1) - pr(y_1|x_0)) / pr(y_1|x_1)$ を下回らないこと、言い換えれば、曝露群寄与危険度割合は常に原因の確率を過小評価していることを意味する。このことは、実際のデータ解析において、曝露群寄与危険度割合に関する片側仮説検定問題、すなわち、帰無仮説：曝露群寄与危険度割合 = 0 vs 対立仮説：曝露群寄与危険度割合 > 0 において、帰無仮説が棄却されれば PN の帰無仮説 PN = 0 も棄却されることを意味する (曝露群寄与危険度割合について帰無仮説が棄却されない場合には、PN が 0 であるかどうかは判定できない)。

ところで、曝露群寄与危険度割合は、しばしば曝露群の罹患における曝露に起因する部分の発生の割合と解釈され、曝露群における疾患発症のうち何 % が曝露によるものを評価することを試みたものであるといえる。しかし、こういった解釈は PN に対するものであるとともに、PN の存在範囲(4.10)式は、因果的仮定なしでは曝露群寄与危険度割合に対して同じような解釈をすることは難しいことを示唆している。また、PN の存在範囲(4.10)式より、この曝露群寄与危険度割合が原因の確率を過小評価していること、そして負の値を取りうる事が容易にわかる (負の値を取るがゆえに、「割合」という名称を付加することが問題視されることもあるが、本論文ではこういった名称の良し悪しについては議論しない)。

ここで、ランダム化試験が適切に行われている状況を仮定したうえで、曝露群寄与危険度割合が原因の確率を過小評価していることを、図 2 のグラフを用いて説明しよう。図 2 の棒グラフは曝露群と非曝露群それぞれにおける疾患割合 $pr(y_1|x_1)$ と $pr(y_1|x_0)$ の大きさを示しており、棒の長さの差異が因果リスク差 $pr(y_1|x_1) - pr(y_1|x_0)$ に相当する。 $pr(y_1|x_1)$ は、曝露の有無にかかわらず疾患を発症するであろう対象者の割合 $pr(y_{1,x_1}, y_{1,x_0})$ と曝露しなければ疾患を発症することのなかったであろう対象者の割合 $pr(y_{1,x_1}, y_{0,x_0})$ の和によって構成されており、 $pr(y_1|x_0)$ は、曝露の有無にかかわらず疾患を発症するであろう対象者の割合 $pr(y_{1,x_1}, y_{1,x_0})$ と曝露しなかったがゆえに疾患を発症するであろう対象者の割合 $pr(y_{0,x_1}, y_{1,x_0})$ の和によって構成されている。すなわち、 $pr(y_{1,x_1}, y_{1,x_0})$ は共通に含まれているので、 $pr(y_1|x_1)$ から $pr(y_1|x_0)$ を引けばこの確率に対応する項は相殺され、 $pr(y_{1,x_1}, y_{0,x_0}) - pr(y_{0,x_1}, y_{1,x_0})$ となる。このことから、曝露群寄与危険度割合の分子は PN の分子を $pr(y_{0,x_1}, y_{1,x_0})$ の分だけ過小評価している、すなわち、曝露群寄与危険度割合と PN の観点からは $pr(y_{0,x_1}, y_{1,x_0}) / pr(y_1|x_1)$ の分だけ過小評価していることがわかる。逆に、ランダム化試験が適切に行われている状況において $pr(y_{0,x_1}, y_{1,x_0}) = 0$ であれば (もちろん、この仮定は一般にデータを用いて検証することはできない)、曝露群寄与危険度割

合によってPNを適切に推定できることがわかる。この仮定は、しばしば単調性(Monotonicity)と呼ばれ、原因の確率を識別するのに重要な役割を果たす。

5. 原因の確率：識別可能条件

さて、前節で述べたように、原因の確率を評価する際の大きな問題点の一つとして、仮に交絡因子が同定されていたとしてもPN, PS, PNSを識別することはできないことがあげられる。この問題を解決する一つの方法として、前節の最後に述べた単調性、すなわち、 $\text{pr}(y_{1,x_0}, y_{0,x_1}) = 0$ という仮定が用いられる。この仮定は、曝露を受けても疾患を発症しないにもかかわらず、曝露を受けなければ疾患を発症するという“あまのじゃく”な現象は起こらない(あるいは、そういった対象者はいない)ことを意味している(もちろん、原因の確率を識別するのに必ずしもこの仮定を用いなければならないというわけではない：Pearl, 2009(黒木 訳, 2009))。ここに、単調性は対象者レベルの因果的仮定なのでデータ生成過程の視覚的表現であるグラフィカルモデルでは表現できないことに注意する。この仮定の下では、PNは

$$\text{PN} = \frac{\text{pr}(y_{0,x_0}) - \text{pr}(y_0)}{\text{pr}(x_1, y_1)}$$

で与えられる。したがって、ランダム割りつけが行われている状況であれば

$$\text{PN} = \frac{\text{pr}(y_0|x_0) - \text{pr}(y_0)}{\text{pr}(x_1, y_1)} = \frac{\text{pr}(y_1|x_1) - \text{pr}(y_1|x_0)}{\text{pr}(y_1|x_1)}$$

となり、前節で述べた曝露群寄与危険度割合となる。前節で述べたことの繰り返しであるが、曝露群寄与危険度割合は、ランダム割りつけが行われており、かつ単調性が成り立つという仮定の下でPNを意味する。また、同じ仮定の下ではPNが曝露群寄与危険度割合と一致することに注意すれば、このときのPDは人口寄与危険度割合(Attributable fraction(Population))；しばしば、寄与分画(人口)とも呼ばれる：Porta, 2008(日本疫学会 訳, 2010)) $(\text{pr}(y_1) - \text{pr}(y_1|x_0))/\text{pr}(y_1)$ と一致し、人口寄与危険度割合は曝露群寄与危険度割合を過小評価していることがわかる。

一方、PNSは

$$\text{PNS} = \text{pr}(y_{1,x_1}) - \text{pr}(y_{1,x_0})$$

と因果リスク差と一致し、特に、ランダム割りつけが行われている状況であれば

$$\text{PNS} = \text{pr}(y_1|x_1) - \text{pr}(y_1|x_0)$$

となり、リスク差と一致する。

以上のことは、潜在反応モデルの記述能力の高さを示すとともに、グラフィカルモデルに基づく因果分析法の限界を示す例ともいえる。グラフィカルモデルは変数間の条件付き独立性、すなわち母集団レベルの因果関係を記述したものであるため、対象者の属性を表現することは難しい。すなわち、このことは、グラフィカルモデルに基づく統計的因果推論の議論において成り立つ結果は潜在反応モデルにおいても成り立つが、逆が成り立つとは限らないことを意味する(Pearl, 2009(黒木 訳, 2009))。

6. おわりに

本論文では、Pearl(1999)によって定義された3つの原因の確率、必要性の確率、十分性の確率、必要十分性の確率を評価する問題について、存在範囲の問題および識別問題を中心に概略を説明した。本論文で議論した原因の確率はデータが同時分布の形式で採取されていることが仮

定されている。したがって、データが $\text{pr}(x_i|y_j)(i, j = 0, 1)$ の形式でまとめられるケースコントロールデータからは、単調性やランダム割りつけを仮定しても原因の確率を識別することはできず、さらなる仮定を付加して識別可能な量に変換するか、そうでなければ存在範囲の評価問題に帰着されることになる。たとえば、ランダム化試験が実施されている状況において単調性を仮定すると、PN の場合は因果的相対リスク (Causal relative risk) の存在範囲を評価する問題に帰着され、PNS の場合は因果リスク差の存在範囲を評価する問題に帰着される。ケースコントロールデータに基づいて因果的相対リスクや因果リスク差の存在範囲を求める問題は Kuroki et al. (2010) で議論されているので参照されたい。このように、よく知られた研究デザインにおいても、追加的な因果的仮定を抜きにして原因の確率を適切に評価することは困難であるため、これらを解決していくことが今後の課題の一つであろう。

また、原因の確率に関連する概念として、寄与危険度割合をはじめとして多くの尺度が存在するため、細心の注意を払いながら、どの場面でのどの尺度を用いるかを考える必要があるであろう。Suzuki et al. (2012) はこれらをまとめるとともに、ランダム化試験が行われている状況の下での存在範囲を求めている。なお、Suzuki et al. (2012) でまとめられた尺度について、病因割合 (Etiological Fraction; しばしば、病因分画とも呼ばれる: Porta, 2008 (日本疫学会 訳, 2010)) を除いたものの存在範囲についてはおおむね本論文で述べた事実 (あるいは Tian and Pearl, 2000 の結果) から容易に導出できるが、統計的な性質については、今後の研究において、より詳しく議論していく必要がある。

最後に、Cai and Kuroki (2005) は、佐藤 (1994) を参考に、PN を $\text{pr}(s|x_1, y_1)$ を与えられた重みとする重みつけ推定量を用いて、PNS を $\text{pr}(s)$ を与えられた重みとする重みつけ推定量を用いて推定したときの分散の推定量を提案した。一方、Kuroki and Cai (2011) は観察研究においてはこれらの重みもデータから推定されることに着目し、Cai and Kuroki (2005) で与えられた分散の推定量の改良を試みるとともに、共変量選択問題を議論している。これらの結果は離散データを想定したものであるため、より一般的な統計モデルに基づく議論については今後の課題である。

なお、本論文での議論は疾患が発症するかどうかに関心を持つ場合に限定されており、病因割合のような疾患の発症時期に関心がある因果的尺度については議論の対象外とした。これについては改めて議論させていただくことにしたい。

謝 辞

本論文の執筆にあたって、査読者および横浜市立大学の田栗正隆氏からたいへん丁寧でかつ有益な助言をいただいた。これらの方々には心より感謝の意を表す。本研究の一部は、文部科学省科学研究費補助金基盤研究 (C) による研究助成を受けて行われたものである。

参 考 文 献

- Albert, J. M. and Nelson, S. (2011). Generalized causal mediation analysis, *Biometrics*, **67**, 1028–1038.
- Allard, R. and Boivin, J. F. (1993). Measures of effect based on the sufficient causes model. 1. Risks and rates of disease associated with a single causative agent, *Epidemiology*, **4**, 37–42.
- Balke, A. (1995). Probabilistic counterfactuals: Semantics, computation, and applications, Technical Report, R-242, UCLA Cognitive Systems Laboratory, Los Angeles.
- Balke, A. and Pearl, J. (1997). Bounds on treatment effects from studies with imperfect compliance, *Journal of the American Statistical Association*, **92**, 1171–1176.

- Beyea, J. and Greenland, S. (1999). The importance of specifying the underlying biological model in estimating the probability of causation, *Health Physics*, **76**, 269–274.
- Bowden, R. J. and Turkington, D. A. (1984). *Instrumental Variables*, Cambridge University Press, Cambridge, Massachusetts.
- Cai, Z. and Kuroki, M. (2005). Variance estimators for three “probabilities of causation”, *Risk Analysis*, **25**, 1611–1620.
- Cai, Z., Kuroki, M. and Sato, T. (2007). Non-parametric bounds on treatment effects with non-compliance by covariate adjustment, *Statistics in Medicine*, **26**, 3188–3204.
- Cai, Z., Kuroki, M., Pearl, J. and Tian, J. (2008). Bounds on direct effects in the presence of confounded intermediate variables, *Biometrics*, **64**, 695–701.
- Fleiss, J. L. (1973). *Statistical Methods for Rates and Proportions*, 1st ed., John Wiley, New York (佐久間昭 訳(1975).『計数データの統計学：医学・疫学を中心に』, 東京大学出版会, 東京).
- Greenland, S. (1987). Variance estimators for attributable fraction estimates consistent in both large strata and sparse data, *Statistics in Medicine*, **6**, 701–708.
- Greenland, S. (1999). Relation of probability of causation to relative risk and doubling dose: A methodologic error that has become a social problem, *American Journal of Public Health*, **89**, 1166–1169.
- Greenland, S. (2000). An introduction to instrumental variables for epidemiologists, *International Journal of Epidemiology*, **29**, 722–729.
- Greenland, S. (2003). Quantifying biases in causal models: Classical confounding vs collider-stratification bias, *Epidemiology*, **14**, 300–306.
- Greenland, S. and Robins, J. M. (1988). Conceptual problems in the definition and interpretation of attributable fractions, *American Journal of Epidemiology*, **128**, 1185–1197.
- Greenland, S., Robins, J. M., Weinberg, C., Allard, R. and Boivin, J. F. (1993). Measures of effect based on the sufficient causes model, *Epidemiology*, **4**, 385–387.
- Greenland, S., Pearl, J. and Robins, J. M. (1999). Causal diagrams for epidemiologic research, *Epidemiology*, **10**, 37–48.
- Holland, P. W. (1986). Statistics and causal inference, *Journal of the American Statistical Association*, **81**, 945–960.
- Kaufman, S., Kaufman, J. S. and MacLehose, R. F. (2009). Analytic bounds on causal risk differences in directed acyclic graphs involving three observed binary variables, *Journal of Statistical Planning and Inference*, **139**, 3473–3487.
- Khoury, M. J., Flanders, W. D., Greenland, S. and Adams, M. J. (1989). On the measurement of susceptibility in epidemiologic studies, *American Journal of Epidemiology*, **129**, 183–190.
- Kuroki, M. (2013). Sharp bounds on the causal effect using a surrogate endpoint, *Statistics in Medicine* (accepted).
- Kuroki, M. and Cai, Z. (2008). Formulating tightest bounds on causal effects in studies with unmeasured confounders, *Statistics in Medicine*, **27**, 6597–6611.
- Kuroki, M. and Cai, Z. (2011). Statistical analysis of “probabilities of causation” using covariate information, *Scandinavian Journal of Statistics*, **38**, 564–577.
- 黒木 学, 小林史明(2012). 構造的因果モデルについて, 計量生物学, **32**, 119–144.
- Kuroki, M., Cai, Z. and Geng, Z. (2010). Sharp bounds on causal effects in case-control/cohort studies, *Biometrika*, **97**, 123–132.
- 宮川雅巳(2004).『統計的因果推論—回帰分析の新しい枠組み—』, 朝倉書店, 東京.
- Pearl, J. (1999). Probabilities of causation: Three counterfactual interpretations and their identification, *Synthese*, **121**, 93–149.
- Pearl, J. (2009). *Causality: Models, Reasoning, and Inference*, 2nd ed., Cambridge University Press,

- Cambridge, Massachusetts (黒木 学 訳(2009).『統計的因果推論—モデル・推論・推測—』, 共立出版, 東京).
- Porta, M. (2008). *A Dictionary of Epidemiology*, 5th ed., Oxford University Press, New York (日本疫学会 訳(2010).『疫学辞典 第5版』, 日本公衆衛生協会, 東京).
- Robins, J. M. and Greenland, S. (1989a). The probability of causation under a stochastic model for individual risk, *Biometrics*, **45**, 1125–1138.
- Robins, J. M. and Greenland, S. (1989b). Estimability and estimation of excess and etiologic fractions, *Statistics in Medicine*, **8**, 845–859.
- Robins, J. M. and Greenland, S. (1991). Estimability and estimation of years of life lost due to a hazardous exposure, *Statistics in Medicine*, **10**, 79–93.
- Rosenbaum, P. and Rubin, D. (1983). The central role of propensity score in observational studies for causal effects, *Biometrika*, **70**, 41–55.
- Rubin, D. (2005). Causal inference using potential outcomes: Design, modeling, decisions, *Journal of the American Statistical Association*, **100**, 322–331.
- Rubin, D. (2006). *Matched Sampling for Causal Effects*, Cambridge University Press, Cambridge, Massachusetts.
- 佐藤俊哉(1994). 疫学研究における交絡と効果の修飾, 統計数理, **42**, 83–101.
- 佐藤俊哉, 松山 裕(2002). 疫学・臨床研究における因果推論, 『多変量解析の展開—隠れた構造と因果を推理する』, 統計科学のフロンティア 5, 133–175, 岩波書店, 東京.
- Sheps, M. C. (1958). Shall we count the living of the dead, *The New England Journal of Medicine*, **259**, 1210–1214.
- Sheps, M. C. (1959). An examination of some methods of comparing several rates or proportions, *Biometrics*, **15**, 87–97.
- Sheps, M. C. (1961). Marriage and mortality, *American Journal of Public Health and the Nations Health*, **51**, 547–555.
- Sjolander, A. (2009). Bounds on natural direct effects in the presence of confounded intermediate variables, *Statistics in Medicine*, **28**, 558–571.
- Suzuki, E., Yamamoto, E. and Tsuda, T. (2012). On the relations between excess fraction, attributable fraction, and etiologic fraction, *American Journal of Epidemiology*, **175**, 567–575.
- 田栗正隆(2014). 直接効果・間接効果の推定および未測定の間接効果に対する感度解析, 統計数理, **62**, 59–75.
- Tian, J. and Pearl, J. (2000). Probabilities of causation: Bounds and identification, *Annals of Mathematics and Artificial Intelligence*, **28**, 287–313.
- Tian, J. and Pearl, J. (2002). A General identification condition for causal effects, *Proceedings of the Eighteenth National Conference on Artificial Intelligence*, 567–573.
- VanderWeele, T. and Shpitser, I. (2011). A new criterion for confounder selection, *Biometrics*, **67**, 1406–1413.
- VanderWeele, T., Mukherjee, B. and Chen, J. (2011). Sensitivity analysis for interactions under unmeasured confounding, *Statistics in Medicine*, **31**, 2552–2564.

Probabilities of Causation and Their Evaluations

Manabu Kuroki

The Institute of Statistical Mathematics

This paper reviews a basic framework of “probabilities of causation” defined by Pearl (1999), namely, probabilities that one observed event was a necessary (or sufficient, or both) cause of another. In particular, we discuss the identification problems of probabilities of causation, and formulate their bounds when the causal effect is estimable from experimental or observational studies.