

交互作用 INTERACTION

旭川医科大学
公衆衛生学・疫学
佐藤遊洋

交互作用(Interaction)とは

・ 交互作用(Interaction)とは？

基準となる非曝露状態と比較した**曝露要因の効果は、1つもしくはそれ以上の状態(要因)に依存している**であろう、という考え。

→交互作用(Interaction)は通常は上記の意味で使用される。

→しかし、上記の定義は単純なため多少間違いを含んでいる。

→本スライドでは、交互作用(Interaction)の

1. コンセプトの違いによる種類

と

2. 統計学的モデル上の種類

を説明していく。

1. コンセプトの違い による交互作用 (Interaction)の種類

効果修飾 (Effect modification)
と
交互作用 (Interaction)

1. コンセプトの違いによる種類

1-1. 効果修飾(effect modification, effect heterogeneity)

対象となるメインの曝露要因の因果効果が第2の要因のレベルによって異なるかどうか。

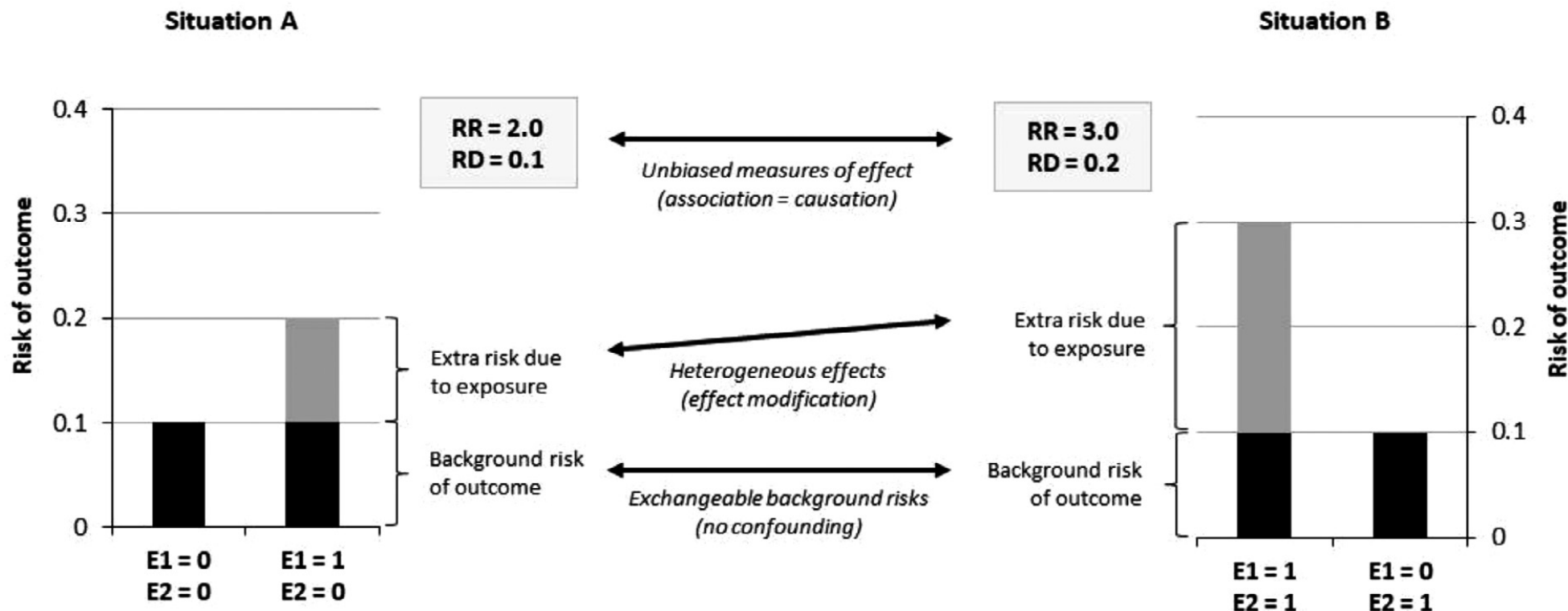
→つまり、第2の要因に基づくサブグループ間での、メインの曝露要因の因果効果の変動に焦点を当てている。

+ **この第2の要因(すなわち、効果修飾要因 effect modifier)自体がアウトカムに影響を与えるかどうかは関係がない。**

= **目的とする曝露要因の効果が、異なるサブグループ間で異質であるかどうかを評価することが目的である。**

このため、効果修飾要因は、ほとんどの場合、介入の対象とならないものが対象となる(例えば、性別や遺伝子型などの個人的特性)。

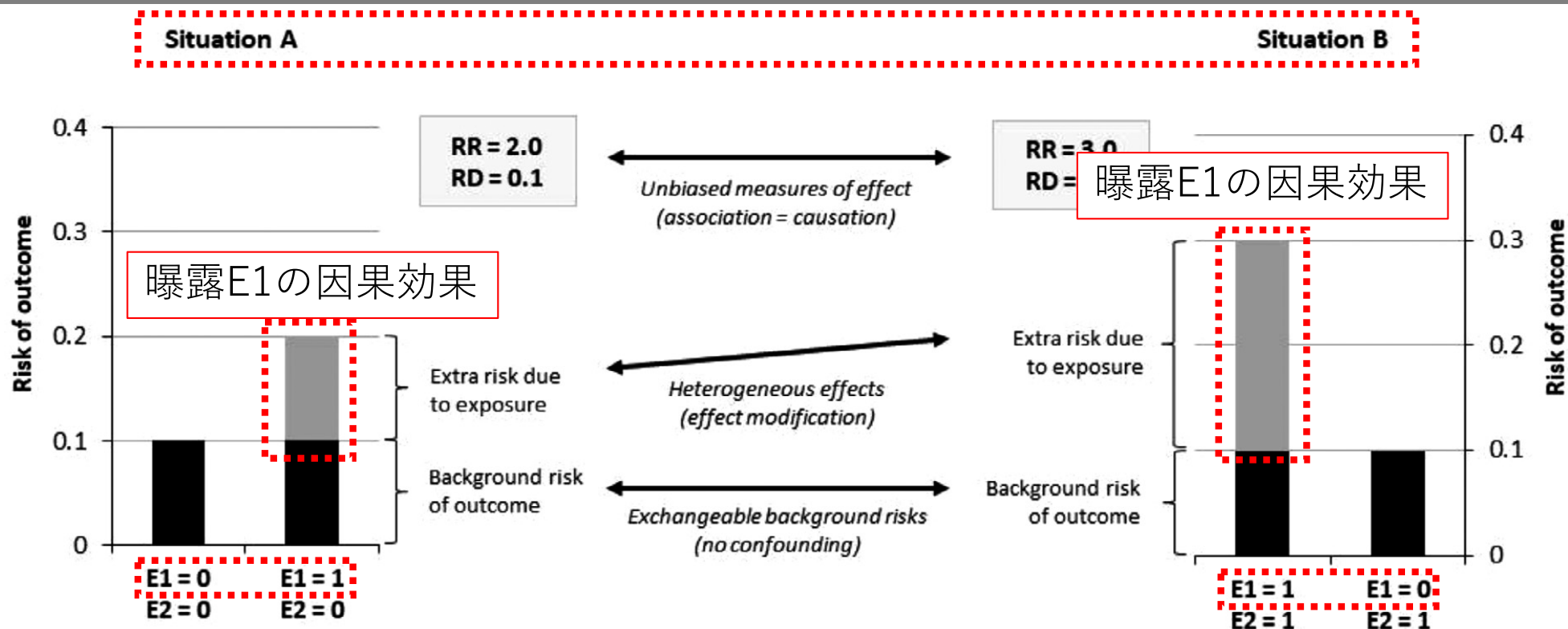
1-1. 効果修飾 (Effect modification) の例



曝露要因E1のアウトカム発生リスクに与える影響は、**曝露 (E1 = 1) と非曝露 (E1 = 0) という2つの対照的な曝露状態で示される。**

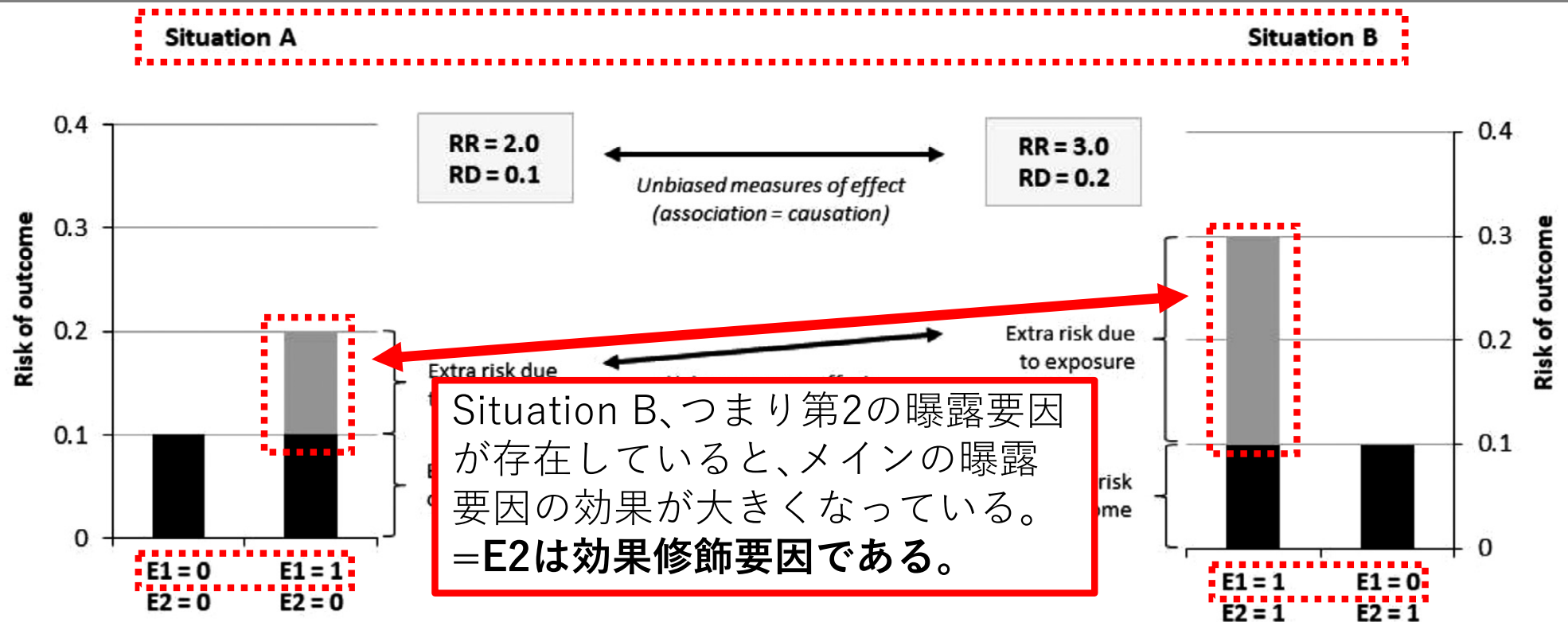
図では、ある第2の曝露変数E2が存在しない (E2 = 0) か存在する (E2 = 1) かの、いわゆる **曝露要因E2のレベルに基づいて、2つの対照的な状況AとBに分けて描かれている。**

1-1. 効果修飾 (Effect modification) の例



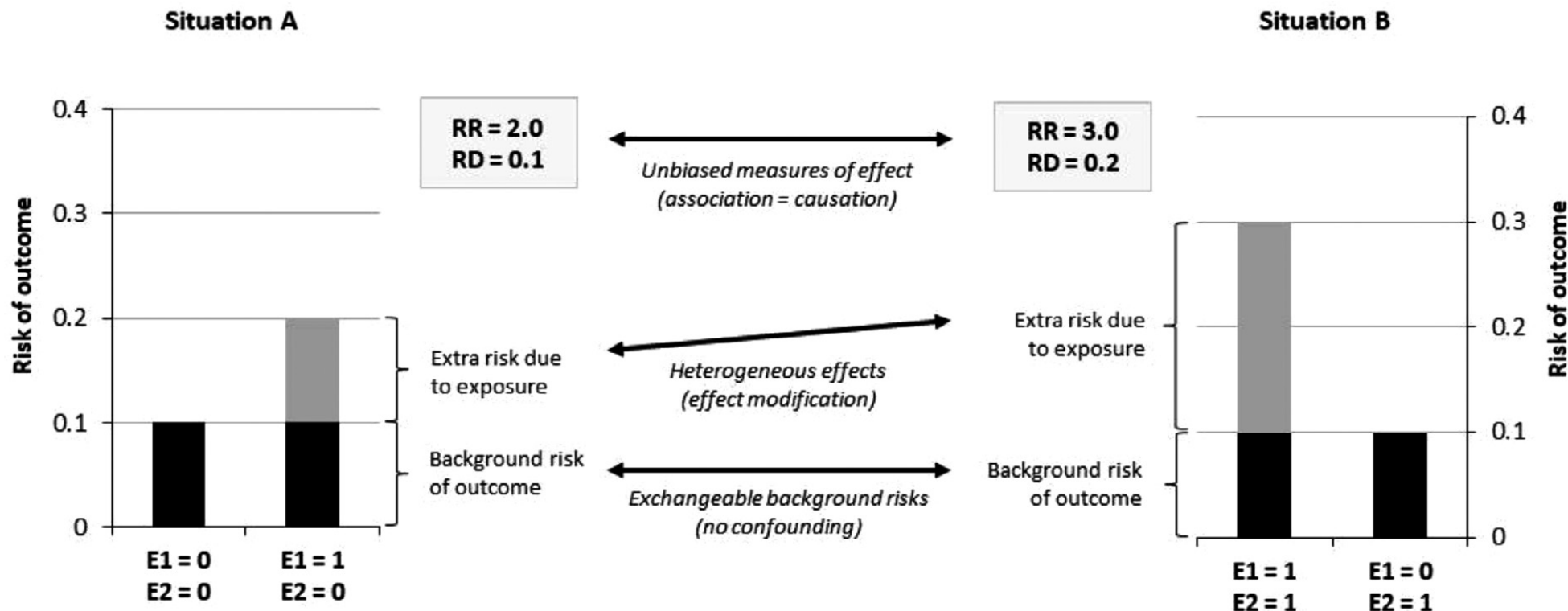
Situation AとB (ある第2の曝露要因E2が存在しない(E2 = 0)か存在する(E2 = 1)か)において、E1が曝露と非曝露の間のアウトカム発生リスクの絶対的または相対的な差が曝露E1の因果効果を示している。

1-1. 効果修飾(Effect modification)の例



E1によって引き起こされるアウトカム発生リスクの大きさが、状況Aでは状況Bに比べて小さいという違いによって、E2による効果修飾(Effect modification)は示される。

1-1. 効果修飾(Effect modification)の例



なお、この図では、E2がアウトカム発生に対する因果効果を持たないと仮定しているが、E2がアウトカム発生に対する因果効果を持っていたとしても良い。

→効果修飾(Effect modification)では、この第2の曝露要因がアウトカム発生に対して因果効果を持つのか、持たないのかは関係がない。

1. コンセプトの違いによる種類

1-2. 交互作用(Interaction)

2つのメインの曝露要因が**共に作用**することで、特定のアウトカムに対する因果効果がどのように変化するのかに注目している。

→つまり、メインの曝露要因の因果効果に加えて、第二の曝露要因もアウトカムに対して因果効果を持つ、と仮定している。

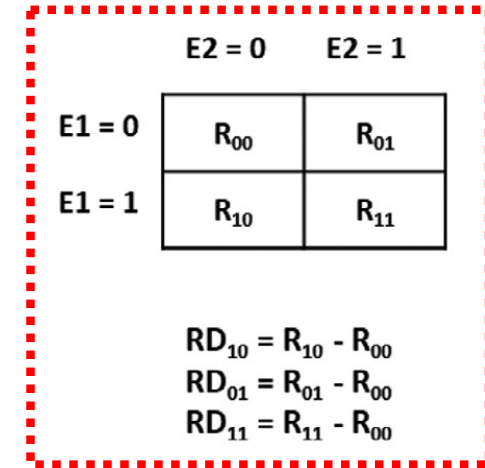
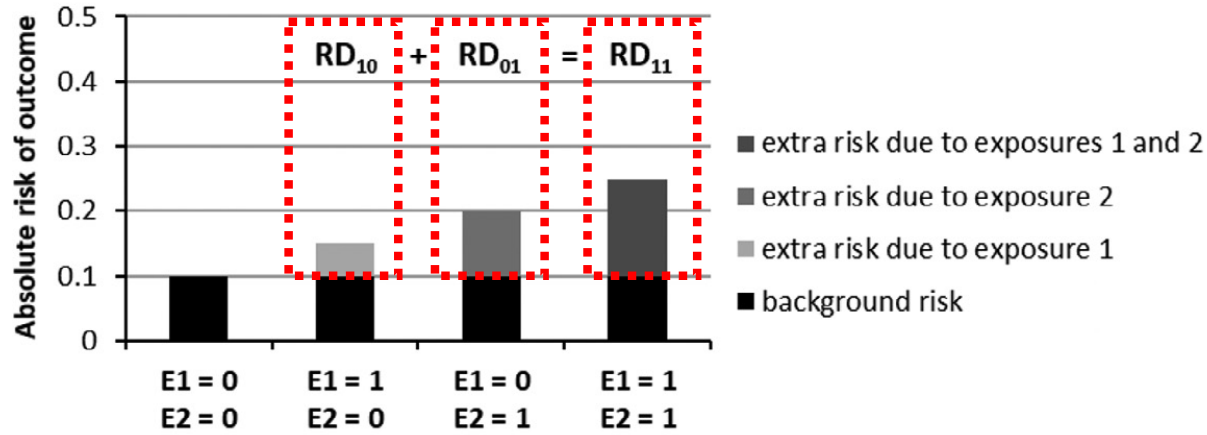
2つの曝露要因の交互作用(Interaction)は、**各曝露要因の因果効果の合計(separate effects)**が、**両曝露要因の組み合わせによる因果効果(joint effect)**と異なる場合に存在する。

交互作用では、第2の曝露要因が通常、メインの曝露要因の因果効果に介入できる可能性のある修正可能な因子(例: 治療やライフスタイル)であることが挙げられる。

1-2. 交互作用(Interaction)の例

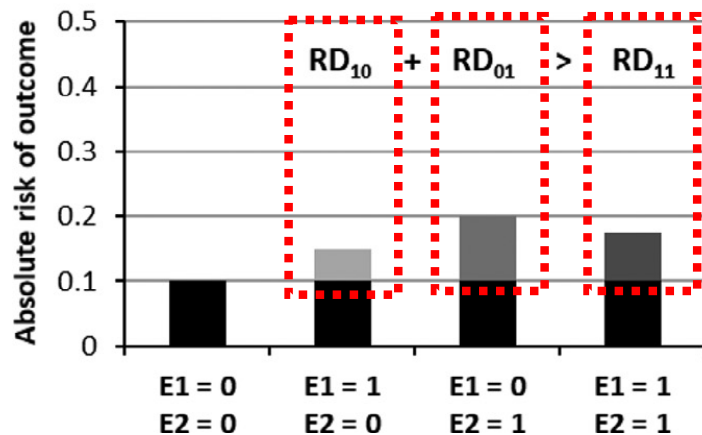
A

No additive interaction



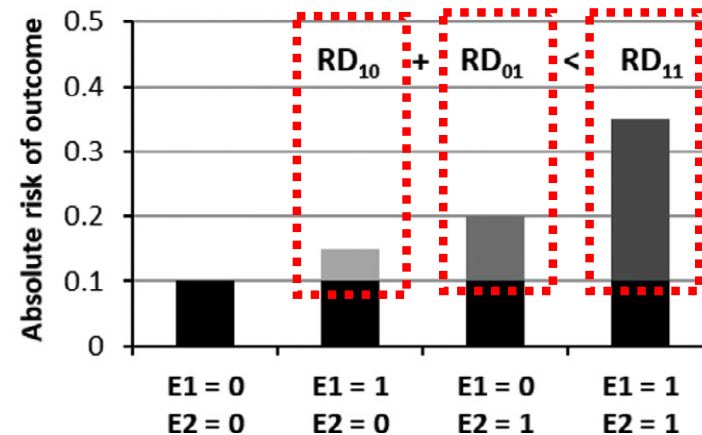
B

Negative additive interaction
(antagonism)

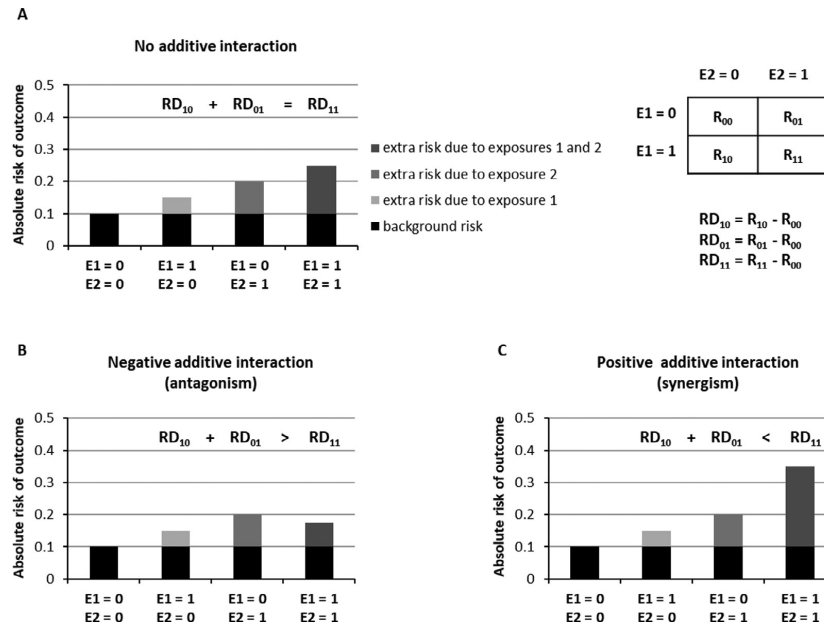


C

Positive additive interaction
(synergism)



1-2. 交互作用(Interaction)の例



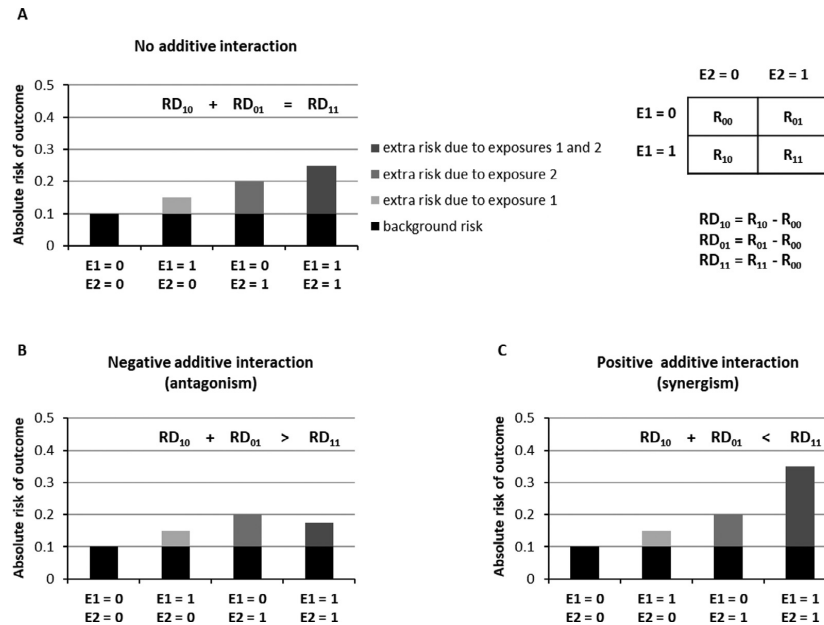
2つの曝露要因E1とE2がアウトカム発生リスクに及ぼす因果効果を、4つの対照的な条件で示している。

R_{00} : どちらにも曝露されていない(E1=0 & E2=0)

R_{01} or R_{10} : どちらかにしか曝露されていない(E1=1 or E2=1)

R_{11} : 両方に曝露されている(E1=1 & E2=1)

1-2. 交互作用(Interaction)の例



どちらかにしか曝露されていない条件の**リスク差(RD)**の合計 (RD_{10} および RD_{01})と、両方に曝露されている条件の**リスク差** (RD_{11})を用いて比較すると、下記3つのいずれかになる。

A: 交互作用がない ($RD_{10} + RD_{01} = RD_{11}$)

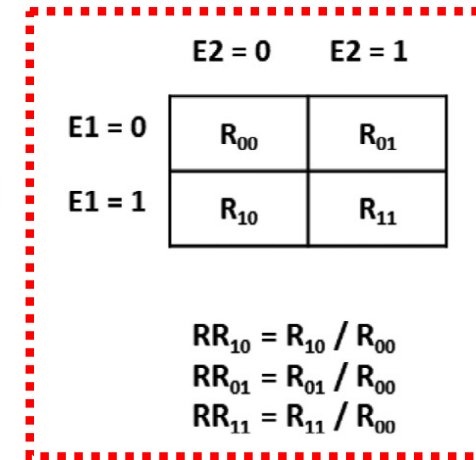
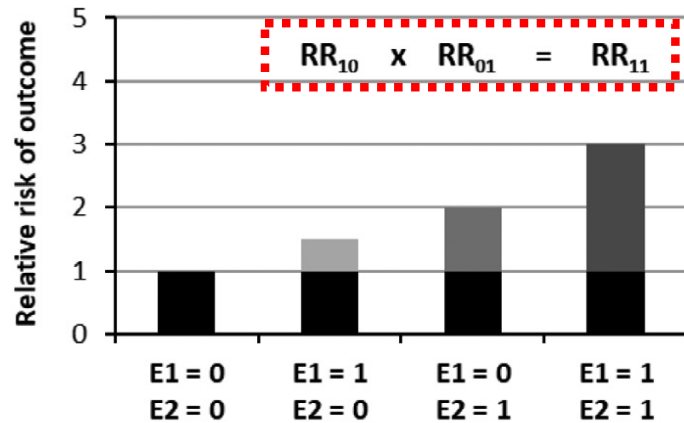
B: subadditive ($RD_{10} + RD_{01} > RD_{11}$)

C: superadditive ($RD_{10} + RD_{01} < RD_{11}$)

1-2. 交互作用(Interaction)の例

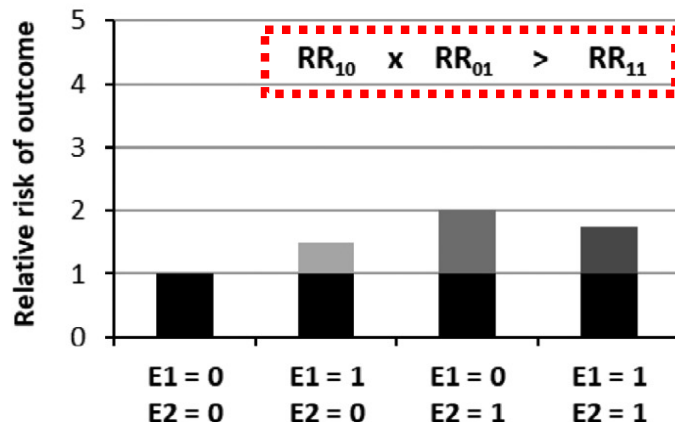
A

No multiplicative interaction



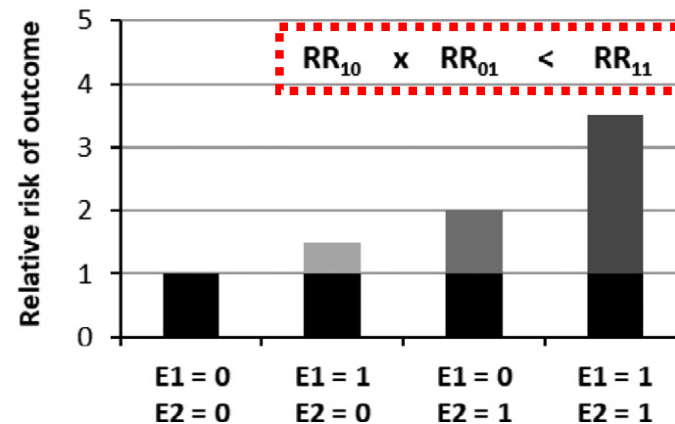
B

Negative multiplicative interaction
(antagonism)

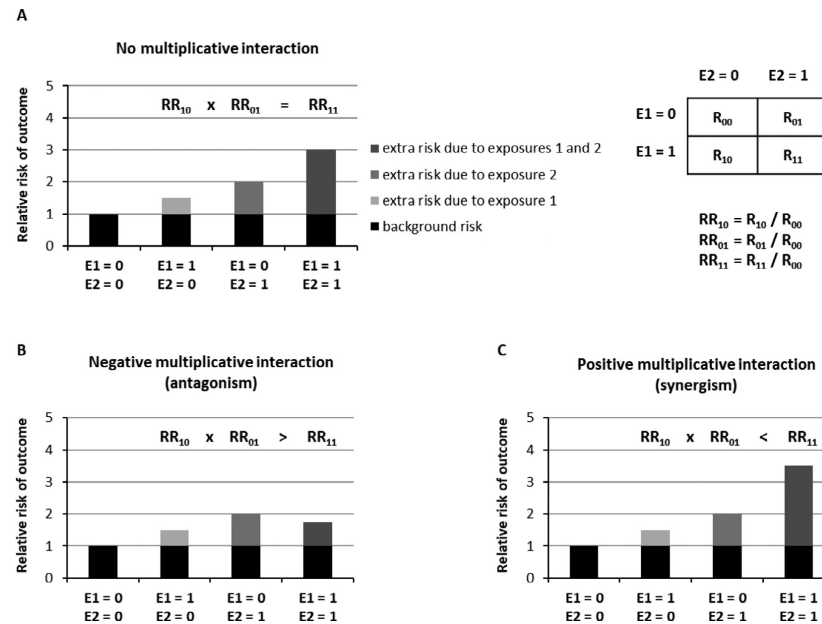


C

Positive multiplicative interaction
(synergism)



1-2. 交互作用(Interaction)の例



どちらかにしか曝露されていない条件の**リスク比(RR)**の合計 (RR_{10} および RR_{01})と、両方に曝露されている条件の**リスク比** (RR_{11})を用いて比較すると、下記3つのいずれかになる。

A: 交互作用がない ($RR_{10} \times RR_{01} = RR_{11}$)

B: submultiplicative ($RR_{10} \times RR_{01} > RR_{11}$)

C: supermultiplicative ($RR_{10} \times RR_{01} < RR_{11}$)

1. コンセプトの違いで定義される種類

なぜ、効果修飾(Effect modification)と交互作用(Interaction)は重要なのか。

・ 2つの重要な理由

1.介入のターゲットを特定することと、2.因果関係のメカニズムを解明することである。

1. コンセプトの違いで定義される種類

1. 介入のターゲットを特定すること

- **効果修飾**は、主に影響効果を向上させるために、**介入の対象を特定集団のサブグループに絞りたい場合に有効**である。また、資源が限られていて対象集団全体を治療することができない場合にも有効である。
 - **交互作用**は、**対象集団全体に対して有効な介入の組み合わせについての洞察を提供する**。例えば、患者のアウトカムを改善するために2つの治療の効果を最適化するために、治療の組み合わせを考えるとときに有効である。
- =つまり、医療や公衆衛生への介入において、どの集団をターゲットにするか、またはどの介入の組み合わせを用いるのかを決定するのに役に立つ。**

1. コンセプトの違いで定義される種類

2. 因果関係のメカニズムを解明すること

→難しいのでここでは詳細は省略する。勉強したい場合は最終スライドの推薦図書を参考のこと。

2. 統計学的モデル上の 交互作用の種類

加法的交互作用(additive interaction)

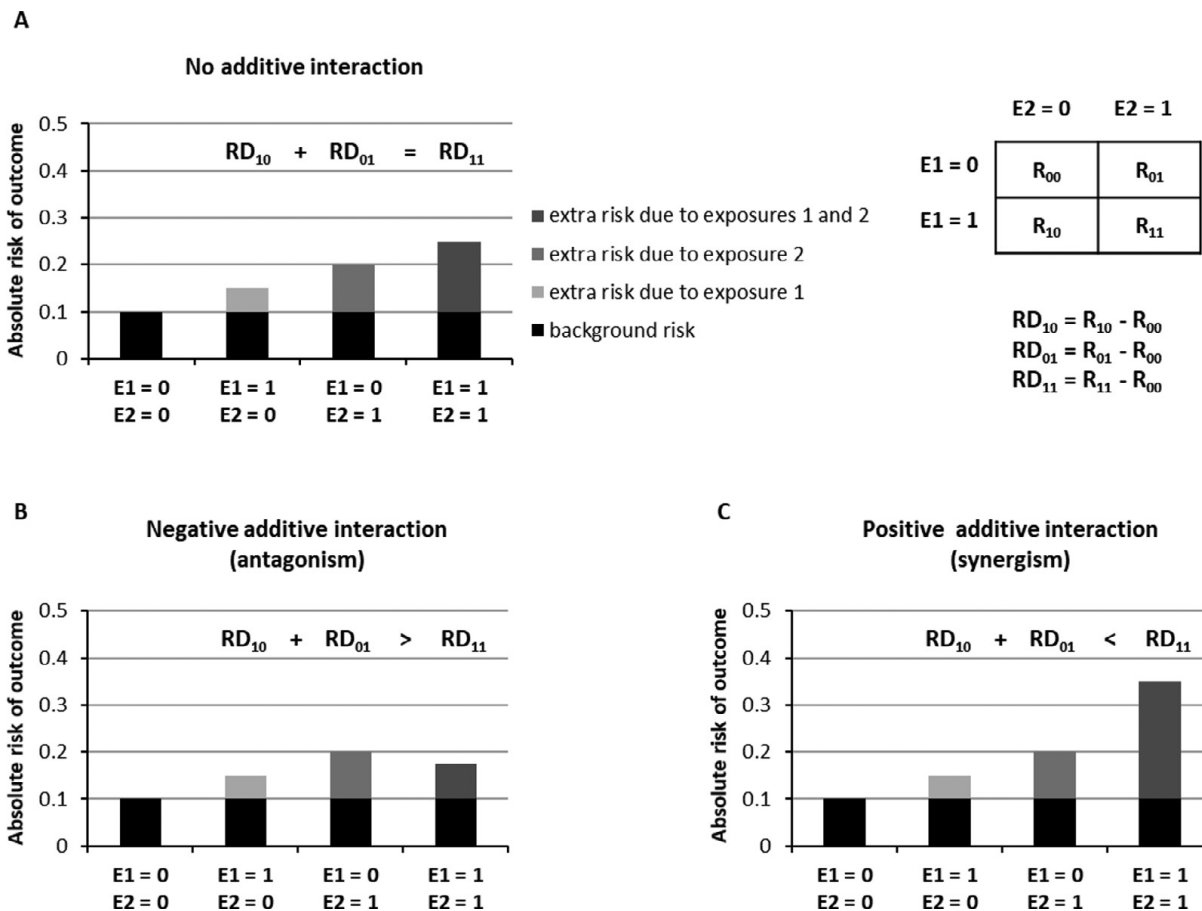
と

乗法的交互作用(multiplicative interaction)

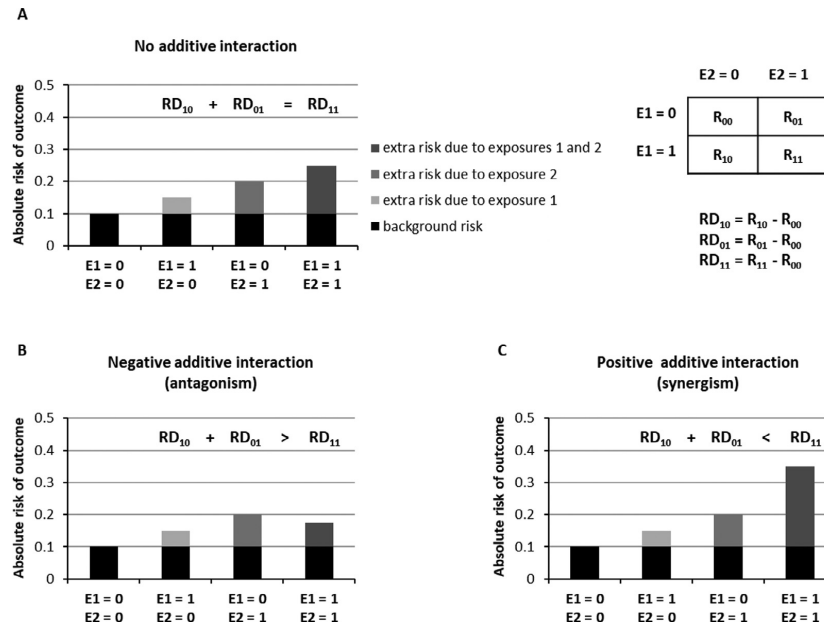
2. 統計学的モデル上の種類

2-1. 加法的交互作用(additive interaction)とは

まず下記表(交互作用の説明に用いた図)を用いて、**リスク差**について考える。



2-1. 加法的交互作用(additive interaction)とは



どちらかにしか曝露されていない条件の**リスク差(RD)**の合計(RD_{10} および RD_{01})と、両方に曝露されている条件のリスク差(RD_{11})を用いて比較すると、下記3つのいずれかになる。

A: 加法的交互作用がない ($RD_{10} + RD_{01} = RD_{11}$)

B: subadditive ($RD_{10} + RD_{01} > RD_{11}$)

C: superadditive ($RD_{10} + RD_{01} < RD_{11}$)

2-1. 加法的交互作用(additive interaction)とは

$$RD_{10} = R_{10} - R_{00}$$

$$RD_{01} = R_{01} - R_{00}$$

$$RD_{11} = R_{11} - R_{00}$$

なので、

	E2 = 0	E2 = 1
E1 = 0	R ₀₀	R ₀₁
E1 = 1	R ₁₀	R ₁₁

$RD_{10} = R_{10} - R_{00}$
 $RD_{01} = R_{01} - R_{00}$
 $RD_{11} = R_{11} - R_{00}$

A: 加法的交互作用がない ($RD_{10} + RD_{01} = RD_{11}$)

$$\rightarrow R_{10} - R_{00} + R_{01} - R_{00} = R_{11} - R_{00}$$

$$\rightarrow \mathbf{R_{11} - R_{10} - R_{01} + R_{00} = 0}$$

B: subadditive ($RD_{10} + RD_{01} > RD_{11}$)

$$\rightarrow \mathbf{R_{11} - R_{10} - R_{01} + R_{00} < 0}$$

C: superadditive ($RD_{10} + RD_{01} < RD_{11}$)

$$\rightarrow \mathbf{R_{11} - R_{10} - R_{01} + R_{00} > 0}$$

2-1. 加法的交互作用(additive interaction)とは

よって、下記式の値によって加法的交互作用を確認できる。

$$R_{11} - R_{10} - R_{01} + R_{00}$$

この**加法的交互作用**は、統計モデルの**linear regression model**に**(第1曝露要因 × 第2曝露要因)**の掛け算を含めた場合に推定することができる。

$$Y = \beta_1 \times X_1 + \beta_2 \times X_2 + \beta_3 (X_1 \times X_2) + \text{intercept} + \varepsilon$$

Y = アウトカム (連続変数)

X1 = 第1曝露要因

X2 = 第2曝露要因

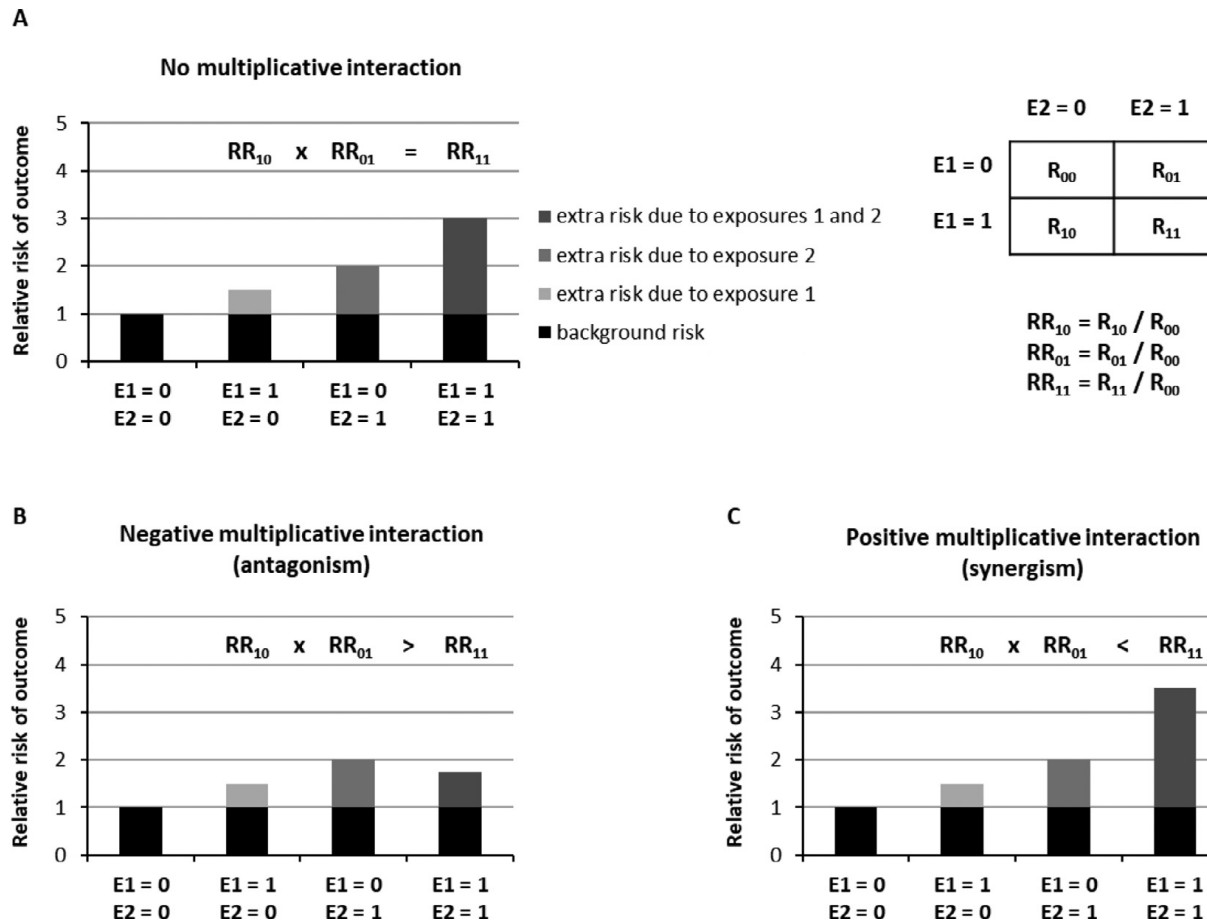
ε = 誤差項

β = 係数

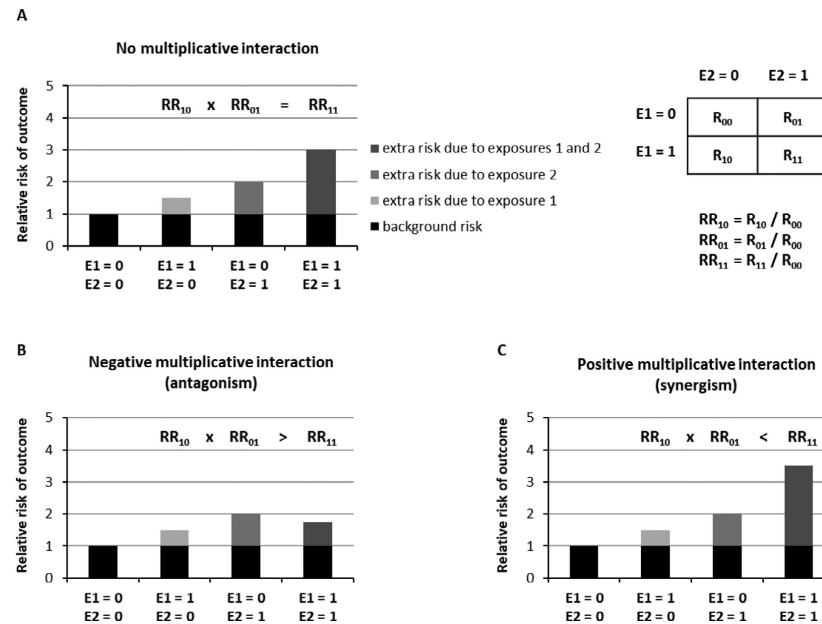
2. 統計学的モデル上の種類

2-2. 乗法的交互作用(multiplicative interaction)とは

まず下記表(交互作用の説明に用いた図)を用いて、**リスク比**について考える。



2-2. 乗法的交互作用(multiplicative interaction)とは



どちらかにしか曝露されていない条件の**リスク比(RR)**の合計 (RR_{10} および RR_{01})と、両方に曝露されている条件のリスク差 (RR_{11})を用いて比較すると、下記3つのいずれかになる。

A: 乗法的交互作用がない ($RR_{10} \times RR_{01} = RR_{11}$)

B: submultiplicative ($RR_{10} \times RR_{01} > RR_{11}$)

C: supermultiplicative ($RR_{10} \times RR_{01} < RR_{11}$)

2-2. 乗法的交互作用(multiplicative interaction)とは

乗法的交互作用は、統計モデルの **logistic regression model** に **(第1曝露要因 × 第2曝露要因)** の掛け算を含めた場合に推定することができる。

$$\frac{p}{1-p} = \exp(\beta_1 \times X_1 + \beta_2 \times X_2 + \beta_3 (X_1 \times X_2) + \text{intercept})$$

p = アウトカムが発生する確率 (アウトカムは2値変数)

X_1 = 第1曝露要因

X_2 = 第2曝露要因

β = 係数

交互作用と乗法的交互作用の実例

- ・ 実例

Ikeda, Takaaki, et al. "Association between social isolation and smoking in Japan and England." *Journal of Epidemiology* (2020): JE20200138.

This study investigated country-based differences in social isolation and smoking status.

Analytical approach

After testing for independent main effects between social isolation and smoking status, **we added an interaction term between country and social isolation to evaluate the country-based differences in social isolation and smoking status.**

交互作用と乗法的交互作用の実例

In the final model, **the interaction term between country (ie, reference: Japan) and social isolation was significant and positive in both men and women; the PRs were 1.32 (95% CrI, 1.14–1.50) for men and 1.30 (95% CrI, 1.11–1.49) for women.**

Table 3. Smoking status (ex- vs current smokers) and social isolation as a function of sex for the multiply imputed data (multilevel Poisson regression analysis)

Men (ex- vs current smokers)	Model 1			Model 2			Model 3		
	PR	95% CrI		PR	95% CrI		PR	95% CrI	
Social isolation	1.08	1.06	1.10	1.07	1.05	1.09	1.06	1.05	1.08
Country									
Japan				1.00			1.00		
England				0.43	0.35	0.50	0.30	0.22	0.37
Country*social isolation (Japan serves as the reference category)							1.32	1.14	1.50
Women (ex- vs current smokers)									
	PR	95% CrI		PR	95% CrI		PR	95% CrI	
Social isolation	1.11	1.08	1.15	1.09	1.05	1.12	1.08	1.04	1.11
Country									
Japan				1.00			1.00		
England				0.41	0.33	0.49	0.28	0.20	0.36
Country*social isolation (Japan serves as the reference category)							1.30	1.11	1.49

CrI, credible interval; PR, prevalence ratio.

Model 1, crude model; Model 2, age, educational attainment, equivalized household income, activities of daily living, comorbidity, and country added to Model 1; Model 3, interaction term added to Model 2.

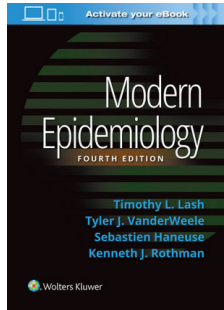
交互作用(Interaction) を用いる際の注意点

交互作用(Interaction)を用いる際の注意点

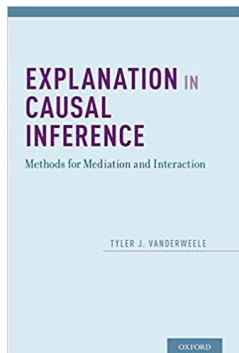
- ・これまで説明された交互作用の定義を誰もが用いているわけではない。
 - 通常、交互作用というと**ロジスティック回帰分析における乗法的交互作用**のことを指す。
 - 交互作用(Interaction)という単語を見た際は、必ずどの定義を使用しているのか確認すること。
 - ・また、本スライドでは説明していないが交互作用は他の重要な性質を有している。
- 例: 指標に依存している、因果関係があることを前提としている、ロジスティック回帰分析でも加法的交互作用を推定できる、など。

交互作用(Interaction)を用いる際の注意点

- ・より正確に理解したい場合は下記図書を参考にする事。



Kenneth J. Rothman, Tyler J. VanderWeele, Timothy L. Lash, Sebastien Haneuse. Modern epidemiology. 4th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2021.



VanderWeele, Tyler. Explanation in causal inference: methods for mediation and interaction. Oxford University Press, 2015.