

## 多重中介因子模型之樣本數計算

戴安順<sup>1</sup> 林詩紋<sup>1</sup> 林聖軒<sup>1,2,†</sup>

<sup>1</sup>國立交通大學統計學研究所

<sup>2</sup>國立交通大學數據科學與工程研究所

### 摘 要

因果中介模型被廣泛應用在管理學、社會心理學與公共衛生等領域的因果機制探索中，且許多估計中介效應的方法已被開發。然而，在實驗設計時，中介分析時所需樣本數的議題尚未被完整的探討。在現有文獻中，僅有針對單一中介因子模型進行討論。因此，本文根據 Lin 在 2019 提出的廣義版多重中介因子模型，探討多重中介因子模型的樣本數推論方式。本文藉由傳統因果中介估計法與 G-computation，提出兩種方法來得出樣本數與檢定力的關係式，分別為廣義 Sobel 法與蒙地卡羅法。廣義 Sobel 法建立在線性迴歸模型設定下，可得出樣本數與檢定力之數學關係式；蒙地卡羅法則可適用於廣義線性模型且可容許交互作用項，全面性探討樣本數與檢定力之關係式。兩方法各有其優缺點。最後，本文藉由模擬資料，在兩有序中介因子羅吉斯迴歸模型之下，提供了因果中介效應的樣本數計算，並討論兩方法間的差異。

關鍵詞：因果推論、因果中介分析、G-computation、檢定力與樣本數分析。

JEL classification: C39, C80.

---

<sup>†</sup>通訊作者：林聖軒  
E-mail: shenglin@stat.nctu.edu.tw

## 1. 緒論

### 1.1 因果中介分析

近幾十年來, 因果分析模型的蓬勃發展, 引起科學界對於因果推論的重視。不同於傳統統計分析著重在探討關聯性, 因果推論理論架構基於反事實結果模型 (counterfactual outcome model) 明確定義了因果效應, 為科學家們提供一套足以推論資料背後因果機制的的方法學 (Pearl, 2009; Robins and Greenland, 1992; Valeri and Vanderweele, 2013)。其中, 因果中介模型能剖析暴露因子如何藉由中介因子的調控以影響反應變數, 釐清變數之間的因果關係。為了清楚定義多重中介因子之中介效應, Avin *et al.* (2005) 首先將因果效應中的總體效應藉由各種中介途徑分解成指定路徑效應 (Avin *et al.*, 2005)。經由指定路徑效應的估計以及比較, 可一窺暴露因子的主要影響途徑。

在現有的方法學發展中, 因果中介分析不但從傳統的線性模型被擴展到廣義線性模型以及存活分析 (Huang and Yang, 2017; Huang and Cai, 2015; Tchetgen Tchetgen, 2011), 同時也從單一中介因子推廣至多個中介因子 (Lin, 2019; Lin and VanderWeele, 2017; Tai *et al.*, 2019; VanderWeele and Vansteelandt, 2014; Vansteelandt and Daniel, 2017)。在多重中介因子模型中, 由於指定路徑效應的個數會隨著中介因子數量的增加而呈現指數型的遞增, 在因果定義以及後續的數理推導上有其難度, 因此文獻中的研究大多被侷限在僅適用於少量中介因子的分析。為了突破此困境, Lin (2019) 和 Tai *et al.* (2019) 分別針對廣義線性模型以及存活分析提出廣義版的多重中介因子模型 (Lin 2019; Tai, *et al.*, 2019), 其研究不僅在藉由遞迴式成功地表示出因果效應定義的一般式, 同時藉由設立適當的假設將廣義版的因果效應識別出。關於估計方法, Tai *et al.* 採用 regression-based approach 求得封閉解 (Tai *et al.*, 2019), 而 Lin 的研究則使用蒙地卡羅演算法求得指定路徑效應估計式的逼近值 (Lin, 2019), 此方法亦被稱之為 G-computation。雖然 G-computation 所得的估計值為逼近之結果, 但其不受限模型假設的特性, 為廣義版的多重中介因子模型提供一套極為便利的估計手法。

### 1.2 樣本數與檢定力

雖然不管在單中介因子抑或是多重中介因子的設定下, 已有諸多文獻在探討其定義式以及發展對應的估計方法, 但在反事實結果模型基礎上針對樣本數議題的而探討的研究卻是僅有少數。在傳統假設檢定的理論中, 檢定力的大小與樣本數息息相關。當檢定力未達標準時, 可藉由透過提高樣本數來解決檢定力不足的問題, 然而在公共衛生等醫學相關領域, 蒐集樣本需要付

出較高的成本,因此在進行研究設計時,衡量所需的樣本數以達到足夠的檢定力是相當重要的問題 (Suresh and Chandrashekar, 2012)。在因果推論的相關模型中,已有文獻分別針對單工具變量的孟德爾隨機化法、傳統單中介因子模型以及長期資料中介因子模型推論樣本數與檢定力的關聯性 (Burgess, 2014; Fritz and MacKinnon, 2007; Pan *et al.*, 2018; Schoemann *et al.*, 2017; Wang and Xue, 2016)。其理論方法可歸納為聯合顯著性檢定 (Joint significance test)、常態逼近法 (Normal approximation method) 以及拔靴法 (Bootstrap method)。在 Wang 和 Xue (2016) 的模擬研究中顯示,聯合顯著性檢定的檢定力通常較大,但常態逼近法通常有較低的型一錯誤機率。

### 1.3 多重中介因子分析之樣本數推論

如同上述文獻回顧,廣義版的多重中介因子模型已有研究提出指定路徑效應的估計式。然而,目前尚未有任何文獻提供多重中介因子設定下的樣本數估算。因此,本研究根據 Lin (2019) 針對多重中介因子所提出的廣義版介入指定路徑效應 (generalized interventional path-specific effect) 來探討多重中介因子下的樣本數與檢定力。雖然在 Lin (2019) 的研究中給出廣義版介入指定路徑效應估計式,但就算在迴歸模型設定下,廣義版介入指定路徑效應之參數結構極其複雜。因此,即便在所有中介變數具有常態假設下,亦無法順利推論得出指定路徑效應之分佈。此限制大大地增加了在制定樣本數研究時的困難度。為了突破此困境,本研究延伸 Sobel (1982) 在結構方程下對於間接效應的漸進分配 (Sobel, 1982),同時配合 G-computation 以推得不同檢定力下的所需樣本數。Sobel 法可對應於上述的常態逼近法,其概念著重在探討漸進的變異數結構,以此求得間接效應之分配。

根據 Lin (2019) 的研究指出,在線性迴歸模型的設定且同時不存在時序干擾因子時,廣義版介入指定路徑效應的估計式可對應於傳統結構方程的估計結果。由於在此設定下估計式存在公式解或是近似公式解,根據此結論,因此本文提出廣義 Sobel 法以推論針對介入指定路徑效應之樣本數與檢定力。廣義 Sobel 法具有快速計算樣本數的特性,然而需滿足所要之假設。因此,我們另外提出蒙地卡羅法直接將 G-computation 套用於樣本數的探討,蒙地卡羅法不受限於模型假設。相對應地,蒙地卡羅法的缺點在於計算樣本數時效率不彰。本文利用模擬資料,針對兩中介因子羅吉斯迴歸模型,同時利用廣義 Sobel 法與蒙地卡羅法,計算並得出檢定力與樣本數關係圖。本文對於多重中介因子下的樣本數探討,期望能提供學者或專家更有效率地進行研究。

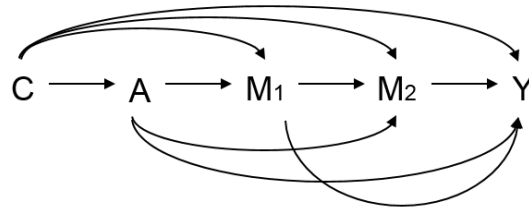


圖 1: 有序中介因子模型: 暴露因子 A、第一中介因子  $M_1$ 、第二中介因子  $M_2$ 、結果 Y、與干擾因子 C 的有向無環圖。

## 1.4 本文結構

除了第一章的文獻回顧以及緒論，其餘的文章內容如下：第二章給出所探討之因果中介模型以及對應之估計式；第三章提出廣義 Sobel 法與蒙地卡羅法以計算樣本數；第四章利用模擬資料給出兩中介因子羅吉斯迴歸模型所需之樣本數；最後第五章總結。

## 2. 因果中介模型

為了得到因果中介模型下的樣本數推論，本章節首先提供了在多重中介因子下因果中介模型的介紹與估計。依照 Lin (2019) 的研究設定，本文主要探討的因果結構為有序中介因子，如圖一所示。其他中介因子結構，如無序中介因子，已有對應的模型可用於推論因果效應 (Steen *et al.*, 2017; Taguri *et al.*, 2015; VanderWeele and Vansteelandt, 2014)。由於有序中介因子為最複雜的結構設定，因此本研究亦可以套用在其餘的因果結構。雖然 Lin (2019) 提出了對於任何中介因子個數都可適用的介入指定路徑效應一般式，但為了說明方便，本文章主要針對兩個有序中介因子進行討論。

### 2.1 符號、假設與識別

#### 2.1.1 符號與指定路徑效應之傳統定義

令 A 表示暴露因子，為影響結果的主要變數；令  $M_1$  代表第一個中介因子， $M_2$  代表第二個中介因子，中介因子會受暴露因子影響，且為潛在影響結果的變數；Y 表示結果變項；C 表示干擾因子，可能影響暴露因子、中介因子與結果變項。而 A、 $M_1$ 、 $M_2$ 、Y 和 C 的關係如下圖 1 所示。本研究中分析的暴露因子皆為二元變數。然而，連續型的暴露因子亦可適用於因果推論分析中。例如，VanderWeele and Tchetgen Tchetgen (2017) 在探討了時變系統下的單

因子中介分析時，同時也拓展到了連續型暴露因子上。傳統上，在連續暴露因子下，感興趣之因果效應會因為隨著不同暴露因子之數值而有變化。由於在醫學領域中，暴露因子多為二元變數，且二元暴露因子的模型為連續型因子模型的基礎，故此處以二元暴露因子為主。

在實務上，兩個有序中介因子模型已有被運用於肝癌的研究 (Huang and Yang, 2017)。在此研究中，主要研究 C 型肝炎對於肝癌的影響途徑。由於研究指出在肝癌的形成機制中，B 型肝炎病毒對於 C 型肝炎病毒有潛在的拮抗作用，因此為了徹底地瞭解該機制，Huang 和 Yang (2017) 將有序中介因子模型運用在台灣肝癌資料庫，同時將初次測量的 B 型肝炎病毒量視為第一中介因子，後續追蹤的 B 型肝炎病毒量則令為第二中介因子，最後結果變項用來紀錄個體是否患有肝癌。此研究中，將性別、年齡，以及是否抽菸等變數視為干擾因子。此研究確實成功的發現在 B 型肝炎病毒的中介效果為負向的。

根據上述的因果中介架構，本章節開始套用反事實架構以說明指定路徑效應。首先在反事實架構下，令  $M_1(a)$  代表  $A = a$  時，第一中介因子的反事實值 (counterfactual value);  $M_2(a, m_1)$  代表  $A = a$  且  $M_1 = m_1$  時，第二中介因子的反事實值;  $Y(a, m_1, m_2)$  代表  $A = a, M_1 = m_1$  且  $M_2 = m_2$  時，結果變量的反事實值。因此，我們可以將兩有序中介因子下的四個指定路徑效應 (簡稱 PSE) 定義如下：

$$\begin{aligned} PSE_0 &= E(Y(a_1, M_1(a_0), M_2(a_0, M_1(a_0)))) - E(Y(a_0, M_1(a_0), M_2(a_0, M_1(a_0))))), \\ PSE_1 &= E(Y(a_1, M_1(a_1), M_2(a_0, M_1(a_0)))) - E(Y(a_1, M_1(a_0), M_2(a_0, M_1(a_0))))), \\ PSE_2 &= E(Y(a_1, M_1(a_1), M_2(a_1, M_1(a_0)))) - E(Y(a_1, M_1(a_1), M_2(a_0, M_1(a_0))))), \text{ 和} \\ PSE_{12} &= E(Y(a_1, M_1(a_1), M_2(a_1, M_1(a_1)))) - E(Y(a_1, M_1(a_1), M_2(a_1, M_1(a_0))))). \end{aligned}$$

$a_0$  與  $a_1$  為暴露因子的兩個狀態。在假設暴露因子為二元變量時， $a_0$  可設為 0 表示該個體無接受到暴露因子的影響;  $a_1$  則設為 1 表示該個體有接受到暴露因子的影響。此四條路徑效應可解釋為:  $PSE_0$  為 A 直接影響 Y 的效應;  $PSE_1$  為僅透過  $M_1$  而影響 Y 的效應;  $PSE_2$  為 A 排除  $M_1$  僅透過  $M_2$  的機制而影響 Y 的效應;  $PSE_{12}$  為 A 先通過  $M_1$  再透過  $M_2$  而影響 Y 的效應。

然而，為了獲得 PSE 的估計值，必須識別中介參數  $\psi(a, a', a'', a''') = E(a, M_1(a'), M_2(a'', M_1(a''')))$ 。但不幸的是，在多重中介因子的狀況下，中介參數無法在傳統的假設下識別 (Lin, 2019; Tai *et al.*, 2019; Vanderweele *et al.*, 2014)，須提出其他相對應的識別假設與識別方法。其中介入法 (interventional approach) 已被廣泛的運用在多重中介因子模型的探討 (Lin, 2019; Lin and VanderWeele, 2017; Tai *et al.*, 2019; Vansteelandt and Daniel, 2017)。本

篇研究也採用介入法所識別的中介效應來探討樣本數議題。詳細的介入法以及根據其定義的介入指定路徑效應描述在 2.1.2 章節。

### 2.1.2 介入法

首先介入法需要先根據反事實值的分佈進行抽樣: 令  $G_1(a')$  代表在  $M_1(a')$  的分佈中隨機抽樣;  $G_2(a'', a''')$  代表在  $M_2(a'', M_1(a'''))$  的分佈中隨機抽樣。此時, 我們可重新定義四條介入指定路徑效應 (簡稱 iPSE) 如下:

$$\begin{aligned} \text{iPSE}_0 &= E(Y(a_1, G_1(a_0), G_2(a_0, G_1(a_0)))) - E(Y(a_0, G_1(a_0), G_2(a_0, G_1(a_0))))), \\ \text{iPSE}_1 &= E(Y(a_1, G_1(a_1), G_2(a_0, G_1(a_0)))) - E(Y(a_1, G_1(a_0), G_2(a_0, G_1(a_0))))), \\ \text{iPSE}_2 &= E(Y(a_1, G_1(a_1), G_2(a_1, G_1(a_0)))) - E(Y(a_1, G_1(a_1), G_2(a_0, G_1(a_0))))), \text{ 和} \\ \text{iPSE}_{12} &= E(Y(a_1, G_1(a_1), G_2(a_1, G_1(a_1)))) - E(Y(a_1, G_1(a_1), G_2(a_1, G_1(a_0)))). \end{aligned}$$

爲了將此中介參數  $\phi(a, a', a'', a''') = E(a, G_1(a'), G_2(a'', G_1(a''')))$  識別成與觀測值相關之變量, 需要四個假設如下:

(假設一) 在 Y 和 A 之間, 無其他不可測量之干擾因子

$$Y(a, m_1, m_2) \perp\!\!\!\perp A | C$$

(假設二) 在 Y 和 M 之間, 無其他不可測量之干擾因子

$$\begin{aligned} Y(a, m_1, m_2) &\perp\!\!\!\perp M_1 | A, C \\ Y(a, m_1, m_2) &\perp\!\!\!\perp M_2 | A, C, M_1 \end{aligned}$$

(假設三) 在 A 和 M 之間, 無其他不可測量之干擾因子

$$\begin{aligned} M_1(a) &\perp\!\!\!\perp A | C \\ M_2(a, m_1) &\perp\!\!\!\perp A | C \end{aligned}$$

(假設四) 在  $M_1$  和  $M_2$  之間, 無其他不可測量之干擾因子

$$M_2(a, m_1) \perp\!\!\!\perp M_1 | A, C$$

除了上述之假設, 對 Y 與 M 分別需要具有傳統因果分析中的一致性假設 (Avin *et al.*, 2005;

Robins and Greenland, 1992)。經此上述之假設，我們即可將  $\phi(a, a', a'', a''')$  識別出如下

$$\int_c \int_{m_1, m_2} E[Y|a, m_1, m_2, c] dF_{M_1|A, C}(m_1|a', c) \\ \times \left( \int_{m'_1} dF_{M_2|A, C, M_1}(m_2|a'', c, m'_1) dF_{M_1|A, C}(m'_1|a''', c) \right) dF_c(c)。$$

詳細的識別過程可參考 Lin (2019) 和 Lin (2017) 的相關研究 (Lin, 2019; Lin and Vander-Weele, 2017)。

## 2.2 估計式

### 2.2.1 無交互作用項之迴歸模型

根據前面章節所識別出的中介參數，本章節提供了相關的估計式。首先，我們依照 G-computation 的模型需求，先給定  $Y$ 、 $M_1$  和  $M_2$  的模型假設如下：

$$g_y(E[Y|c, a, m_1, m_2]) = \theta_0^y + \theta_c^y c + \theta_a^y a + \theta_1^y m_1 + \theta_2^y m_2, \\ g_1(E[M_1|c, a]) = \theta_0^1 + \theta_c^1 c + \theta_a^1 a \text{ 和} \\ g_2(E[M_2|c, a, m_1]) = \theta_0^2 + \theta_c^2 c + \theta_a^2 a + \theta_1^2 m_1。$$

其中， $g_y(\cdot)$ 、 $g_1(\cdot)$  和  $g_2(\cdot)$  為任意之連結函數 (Link function)。我們假設轉換過後的變數之期望值為其餘變數之線性組合，並且假設不存在任何交互作用項。本文考慮  $g_1(\cdot)$  和  $g_2(\cdot)$  都為對等 (Identity) 連結函數。值得一提的是，G-computation 估計方法不會受限於連結函數的形式，因此在任意之連結函數設定下皆可適用於此方法估計。在此，僅討論不同  $g_y(\cdot)$  之估計結果。

當結果變量  $Y$  為連續變量時，我們使用對等連結函數，亦即  $g_y(x) = x$ 。此時，我們可以推得四條介入指定路徑效應的估計式如下 (Lin, 2019)：

$$\text{iPSE}_0 \equiv \phi(1, 0, 0, 0) - \phi(0, 0, 0, 0) = \theta_a^y, \\ \text{iPSE}_1 \equiv \phi(1, 1, 0, 0) - \phi(1, 0, 0, 0) = \theta_1^y \theta_a^1, \\ \text{iPSE}_2 \equiv \phi(1, 1, 1, 0) - \phi(1, 1, 0, 0) = \theta_2^y \theta_a^2 \text{ 和} \\ \text{iPSE}_{12} \equiv \phi(1, 1, 1, 1) - \phi(1, 1, 1, 0) = \theta_2^y \theta_1^2 \theta_a^1。$$

在醫學領域中，所感興趣之結果變量常為二元變數，例如疾病的有無、存活與否等。因此，討論

二元結果變量亦是即為重要之議題。當結果變量  $Y$  為二元變量時，羅吉斯迴歸為實務上最常被用來描述結果變量之模型。在羅吉斯迴歸模型假設下，對應的連結函數為 logit 函數，亦即  $g_y(x) = \log\left(\frac{x}{1-x}\right)$ 。然而，不同於連續變量，當  $Y$  為二元變量時，無法直接推得介入指定路徑效應的封閉解。此時，除了使用蒙地卡羅法的 G-computation 直接取得逼近值外，當感興趣之結果變量為相對罕見之疾病時，亦可取得逼近估計式。根據文獻 (Huang and Yang, 2017; Lin, 2019; VanderWeele and Vansteelandt, 2010)，我們可假設  $Y$  的發生率小於 0.1，即：

$$P(Y = 1|c, a, m_1, m_2) \leq 0.1。$$

根據罕見疾病之假設，我們可以得出下列關係式：

$$\text{logit}(P(Y = 1|c, a, m_1, m_2)) = \text{logit}(Y) \approx \log(Y)。$$

根據上述逼近式，我們可推算介入指定路徑效應之近似封閉解。在二元結果變量中，衡量差異的單位為對數勝算比 (log odds ratio)，因此我們採用勝算比來定義介入指定路徑效應，其定義式以及估計式結果如下：

$$\begin{aligned} \log(\text{OR}^{\text{iPSE}_0}) &\equiv \log\left(\frac{\phi(1, 0, 0, 0)}{\phi(0, 0, 0, 0)}\right) \approx \theta_a^y, \\ \log(\text{OR}^{\text{iPSE}_1}) &\equiv \log\left(\frac{\phi(1, 1, 0, 0)}{\phi(1, 0, 0, 0)}\right) \approx \theta_1^y \theta_a^1, \\ \log(\text{OR}^{\text{iPSE}_2}) &\equiv \log\left(\frac{\phi(1, 1, 1, 0)}{\phi(1, 1, 0, 0)}\right) \approx \theta_2^y \theta_a^2 \text{ 和} \\ \log(\text{OR}^{\text{iPSE}_{12}}) &\equiv \log\left(\frac{\phi(1, 1, 1, 1)}{\phi(1, 1, 1, 0)}\right) \approx \theta_2^y \theta_1^2 \theta_a^1。 \end{aligned}$$

詳細推導內容可詳見 Huang and Yang (2017)、VanderWeele and Vansteelandt (2010) 和 Lin (2019)。

## 2.2.2 交互作用項

當假設交互作用效應存在時，上述之估計式形式皆會因此改變。假設迴歸模型具有交互作用項，則 2.1.1 節的模型可修改成下列形式：

$$\begin{aligned} g_y(E[Y|c, a, m_1, m_2]) &= \theta_0^y + \theta_c^y c + \theta_a^y a + \theta_1^y m_1 + \theta_2^y m_2 + \theta_{a_1}^y a m_1 + \theta_{a_2}^y a m_2, \\ g_1(E[M_1|c, a]) &= \theta_0^1 + \theta_c^1 c + \theta_a^1 a \text{ 和} \\ g_2(E[M_2|c, a, m_1]) &= \theta_0^2 + \theta_c^2 c + \theta_a^2 a + \theta_1^2 m_1 + \theta_{a_1}^2 m_1。 \end{aligned}$$



同樣考慮  $g_1(\cdot)$  和  $g_2(\cdot)$  都為對等連結函數。在交互作用項存在下，當  $g_y(\cdot)$  為對等連結函數時，四條介入指定路徑效應 (Lin, 2019) 可修改成

$$\begin{aligned} \text{iPSE}_0 &\equiv \phi(1, 0, 0, 0) - \phi(0, 0, 0, 0) \\ &= \theta_a^y + \theta_{a_1}^y(\theta_0^1 + \theta_c^1 E(C)) + \theta_{a_2}^y(\theta_0^2 + \theta_c^2 E(C) + \theta_1^2 \theta_0^1 + \theta_1^2 \theta_c^1 E(C)) \\ \text{iPSE}_1 &\equiv \phi(1, 1, 0, 0) - \phi(1, 0, 0, 0) = (\theta_1^y + \theta_{a_1}^y) \theta_a^1, \\ \text{iPSE}_2 &\equiv \phi(1, 1, 1, 0) - \phi(1, 1, 0, 0) = (\theta_2^y + \theta_{a_2}^y)(\theta_a^2 + \theta_{a_1}^2(\theta_0^1 + \theta_c^1 E(C))) \text{ 和} \\ \text{iPSE}_{12} &\equiv \phi(1, 1, 1, 1) - \phi(1, 1, 1, 0) = (\theta_2^y + \theta_{a_2}^y)(\theta_1^2 + \theta_{a_1}^2) \theta_a^1. \end{aligned}$$

當  $g_y(\cdot)$  為 logit 函數時，則在對數勝算比下定義的四條介入指定路徑效應 (Huang and Yang, 2017; Lin, 2019; VanderWeele and Vansteelandt, 2010) 則為

$$\begin{aligned} \log(\text{OR}^{\text{iPSE}_0}) &\approx \theta_a^y + \theta_{a_1}^y(\theta_0^1 + \theta_c^1 E(C)) + \theta_{a_2}^y(\theta_0^2 E(C) + \theta_1^2 \theta_0^1 + \theta_1^2 \theta_c^1 E(C)), \\ \log(\text{OR}^{\text{iPSE}_1}) &\approx (\theta_1^y + \theta_{a_1}^y) \theta_a^1, \\ \log(\text{OR}^{\text{iPSE}_2}) &\approx (\theta_2^y + \theta_{a_2}^y)(\theta_a^2 + \theta_{a_1}^2(\theta_0^1 + \theta_c^1 E(C))) \text{ 和} \\ \log(\text{OR}^{\text{iPSE}_{12}}) &\approx (\theta_2^y + \theta_{a_2}^y)(\theta_1^2 + \theta_{a_1}^2) \theta_a^1. \end{aligned}$$

### 2.2.3 G-computation

雖然章節 2.2.1 和 2.2.2 提供了介入指定路徑效應的封閉解或近似封閉解，但在大多數的模型設定下，無法順利取得封閉解。因此發展出了運用蒙地卡羅法的演算法，G-computation。G-computation 是一個廣為使用的因果中介估計方法，不僅適用於線性迴歸模型，也可用於廣義線性模型，如羅吉斯迴歸模型、卜瓦松迴歸模型等。同時，若模型中存在暴露因子與中介因子，或是中介因子之間的交互作用，則也可使用 G-computation 進行中介分析。

在 2010 年，Imai 等人發展了在單中介因子下的 G-computation (Imai, *et al.*, 2010)，並且發展了 R 語言「mediation」套件。隨後 Lin and VanderWeele 在 2017 年將介入法運用在有序雙中介因子下的因果中介推論，同時運用 G-computation 發展了對應的演算法 (Lin and VanderWeele, 2017)。近期，Lin 將發展了在多重中介因子下的指定路徑效應一般式 (Lin, 2019)，同樣提出了在多重中介因子下的 G-computation 版本。本文主要根據 Lin 所提出的多重中介因子 G-computation 進行估計，因此本章節回顧該文章中之演算法，如下：

---

### 演算法: 多重中介因子之 G-computation

---

#### 步驟 1: 對各個變數建模

- 1a. 得到中介因子與結果變量的分配。
- 1b. 在給定暴露因子與干擾因子的情況下, 對有序中介因子配適模型: 先對第一中介因子配適 ( $f_{M_1}(M_1|A, C, \theta_{M_1})$ ,  $\theta_{M_1}$  為模型參數), 再配適第二中介因子 ( $f_{M_2}(M_2|A, C, M_1, \theta_{M_2})$ ,  $\theta_{M_2}$  為模型參數)。
- 1c. 在給定暴露因子、干擾因子與中介因子的情況下, 對結果變量配適模型 ( $f_Y(Y|A, C, M_1, M_2, \theta_Y)$ ,  $\theta_Y$  為模型參數)。

#### 步驟 2: 對模型中的參數重抽樣

- 2a. 令步驟 1 的模型參數 ( $\theta_{M_1}, \theta_{M_2}, \theta_Y$ ) 為多變量常態分配, 然後根據  $\theta_{M_1}^* \sim MN(\hat{\theta}_{M_1}, \hat{\Sigma}_{\theta_{M_1}})$ 、 $\theta_{M_2}^* \sim MN(\hat{\theta}_{M_2}, \hat{\Sigma}_{\theta_{M_2}})$ 、 $\theta_Y^* \sim MN(\hat{\theta}_Y, \hat{\Sigma}_{\theta_Y})$  並分別抽 J 組參數 ( $\theta_{M_1}^*, \theta_{M_2}^*, \theta_Y^*$ )。其中, 多變量常態中的參數估計值 ( $\hat{\theta}_{M_1}, \hat{\theta}_{M_2}, \hat{\theta}_Y$ ) 與共變異數矩陣 ( $\hat{\Sigma}_{\theta_{M_1}}, \hat{\Sigma}_{\theta_{M_2}}, \hat{\Sigma}_{\theta_Y}$ ) 可由步驟 1 之模型中計算而得。

#### 步驟 3: 計算中介因子與結果變量的反事實值

- 3a. 將抽出的 J 組  $M_1$  參數 ( $\theta_{M_1}^*$ ) 帶入原  $M_1$  模型中, 取代原本  $M_1$  參數 ( $\theta_{M_1}$ ) 並計算新的  $M_1$  估計值, 即  $M_1^* = \hat{E}_{M_1}(M_1|A, C, \theta_{M_1}^*)$ 。
- 3b. 將新的  $M_1$  估計值與抽出的 J 組  $M_2$  參數 ( $M_1^*, \theta_{M_2}^*$ ) 帶入原  $M_2$  模型中, 取代原本  $M_1$  與  $M_2$  參數 ( $\theta_{M_1}$ ) 並計算新的  $M_2$  估計值, 即  $M_2^* = \hat{E}_{M_2}(M_2|A, C, M_1^*, \theta_{M_2}^*)$ 。
- 3c. 將新的  $M_1$ 、 $M_2$  估計值與抽出的 J 組 Y 參數 ( $M_1^*, M_2^*, \theta_Y^*$ ) 帶入原 Y 模型中, 取代原本  $M_1$ 、 $M_2$  與 Y 參數 ( $\theta_Y$ ) 並計算新的 Y 估計值, 即  $Y^* = \hat{E}_Y(Y|A, C, M_1^*, M_2^*, \theta_Y^*)$ 。

#### 步驟 4: 指定路徑效應

- 4a. 估計出的 Y 值 ( $Y^*$ ) 可用來計算各個指定路徑效應。
  - 4b. 可使用有母數拔靴法 (parametric bootstrap method) 得到標準誤差與信賴區間。
-

### 3. 檢定力與樣本數之推論

本章節根據第二章對於介入指定路徑效應的估計式，提出多重中介因子下檢定力與樣本數之推論。本文章針對此議題提出了兩套做法，廣義 Sobel 法以及蒙地卡羅法。廣義 Sobel 法延伸了單因子下的 Sobel 法，運用常態漸進分配的性質來推論樣本數與檢定力的關聯性。蒙地卡羅法則直接採用 G-computation 進行全面性地分析，得出不同樣本數下的檢定力。兩種方法各有優缺點，詳細的方法介紹如以下章節。

#### 3.1 廣義 Sobel 法

在多重中介因子下，如同第二章所說明，路徑效應的結構複雜。幸運的是，在線性迴歸模型的設定下，路徑效應存在封閉解或近似封閉解，故可以利用 Sobel 法中的常態逼近法來計算樣本數 (Sobel, 1982)。常態逼近法也被廣泛地使用在不同設定下的因果推論 (Burgess, 2014; Fritz and MacKinnon, 2007; Pan, *et al.*, 2018; Schoemann, *et al.*, 2017; Wang and Xue, 2016)。在常態逼近法的架構下，需要推導路徑效應的變異數。2007年 MacKinnon 等人證明了在單中介分析裡的回歸係數估計式具有漸進獨立的性質 (MacKinnon, *et al.*, 2007)。我們採用其性質，推導出在大樣本下的路徑效應的變異數，雖然部分數值仍須仰賴估計值，但藉由常態逼近法以及路徑效應的變異數估計值，我們可以提出在多重中介因子下樣本數與檢定力的計算公式。

當我們對參數進行雙尾的假設檢定時，計算檢定力是很重要的步驟，檢定力越大，代表在對立假設為真的情況下，接受虛無假設的機率越小，簡而言之，犯型二錯誤的機率越低。在中介模型的基本假設 (參見第二章) 與模型參數互相獨立的假設皆成立，且路徑效應漸進常態分佈的情況下，令假設檢定為

$$H_0 : PSE = 0$$

$$H_a : PSE = PSE^*$$

其中 PSE 為指定路徑效應。如第二章所描述，當反應變數為連續型資料時 PSE 可為  $iPSE$ ；當反應變數為類別型資料時 PSE 則為  $\log(OR^{iPSE})$ 。為了符號簡單起見，此處以 PSE 表示。PSE\* 為其感興趣之路徑效應大小，且  $\sigma_{PSE}^2$  為指定路徑效應估計值之變異數。則在給定型一錯誤機率為  $\alpha$  的情況下，檢定力的計算公式為

$$\text{檢定力} = \Phi^{-1} \left\{ \frac{\sqrt{n} \times \text{PSE}^*}{\sigma_{\text{PSE}}} - z_{1-\alpha/2} \right\} + \Phi^{-1} \left\{ -\frac{\sqrt{n} \times \text{PSE}^*}{\sigma_{\text{PSE}}} - z_{1-\alpha/2} \right\}$$

其中  $\Phi^{-1}$  為標準常態累積機率函數的反函數 (inverse cumulative distribution function for a standard normal random variable),  $n$  為資料的樣本數,  $z_{1-\alpha/2}$  代表標準常態分配的第  $1 - \alpha/2$  分位數。若希望檢定力達到一定的水準, 可以在開始蒐集數據之前, 給定型一錯誤機率為  $\alpha$ , 型二錯誤機率為  $\beta (= 1 - \text{power})$ , 則樣本數計算公式為

$$n = \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{\text{PSE}^{*2}} \sigma_{\text{PSE}}^2$$

其中  $z_{1-\alpha/2}$ 、 $z_{1-\beta}$  分別代表標準常態分配的第  $1 - \alpha/2$  分位數與第  $1 - \beta$  分位數。由此公式可推估達到該檢定力所需的樣本數, 作為研究的參考。

在單中介因子假設下, 其中之一的 PSE 可對應到間接效應 (indirect effect)。如果反應變數與中介因子的模型為  $E[Y|a, m_1] = \theta_0^y + \theta_a^y a + \theta_1^y m_1$ ,  $E[M_1|a] = \theta_0^1 + \theta_a^1 a$  時, 則間接效應的估計式為  $\theta_a^1 \theta_1^y$ 。根據 Wang 和 Xue (2016) 的文章, 上述的樣本數計算公式可以化簡為

$$n = \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{(\theta_a^1 \theta_1^y)^2} \times [(\theta_a^1)^2 \text{Var}(\hat{\theta}_1^y) + (\theta_1^y)^2 \text{Var}(\hat{\theta}_a^1) + \text{Var}(\hat{\theta}_1^y) \text{Var}(\hat{\theta}_a^1)]$$

其中,  $\theta_a^1 \theta_1^y$  設定為感興趣之效應大小, 而  $\hat{\theta}_1^y$  與  $\hat{\theta}_a^1$  為估計值, 可在假設迴歸模型下推論得出。

然而, 在多中介因子下, 存在於上述的公式的挑戰之一為推論變異數的結構。因此我們根據第二章得出的中介特定路徑效應之估計式, 提出變異數的推論。為了簡化表示式, 在不失一般性下, 我們假設干擾因子的期望值為 0。首先針對不含交互作用的迴歸模型中, 假設參數之間彼此獨立, 根據變異數基本定義可推導得到上述樣本數公式中的  $\sigma_{\text{PSE}}^2$  與迴歸參數的關係, 詳細關係式呈現在表 1 中。若模型中包含交互作用項, 則  $\sigma_{\text{PSE}}^2$  與迴歸參數的關係列在表 2。

依照表 1 與 2 中得出的關係式, 在計算檢定力的公式中, 特定路徑效應  $\text{PSE}_0$ 、 $\text{PSE}_1$ 、 $\text{PSE}_2$  和  $\text{PSE}_{12}$  以迴歸參數值依照的預設真值代入, 而  $\sigma_p^2$  中的迴歸參數值 (如  $\theta_a^y$ ) 可直接用真值代入。然而, 迴歸參數值的變異數部分 (如  $\text{Var}(\hat{\theta}_a^y)$ ) 因推導困難, 可藉由 G-computation 得出估計值後代入, 此估計值可經由分析資料得到。

### 3.2 蒙地卡羅法

雖然在 3.1 節提出的廣義 Sobel 法能直接在給定檢定力下得出所需之樣本數。然而, 廣義

表 1: 中介效應參數關係式: 不含交互作用。

檢定	參數關係式
<u>檢定 1-1:</u>	
$H_{01} : PSE_0 = 0$	$PSE_0 \equiv \theta_a^y$
$H_{a1} : PSE_0 \neq 0$	$\sigma_{PSE_0}^2 \equiv \text{Var}(\hat{\theta}_a^y)$
<u>檢定 1-2:</u>	
$H_{02} : PSE_1 = 0$	$PSE_1 \equiv \theta_1^y \theta_a^1$
$H_{a2} : PSE_1 \neq 0$	$\sigma_{PSE_1}^2 \equiv \text{Var}(\hat{\theta}_1^y \hat{\theta}_a^1) = \theta_a^{1^2} \text{Var}(\hat{\theta}_1^y) + \theta_1^{y^2} \text{Var}(\hat{\theta}_a^1) + \text{Var}(\hat{\theta}_1^y) \text{Var}(\hat{\theta}_a^1)$
<u>檢定 1-3:</u>	
$H_{03} : PSE_2 = 0$	$PSE_2 \equiv \theta_2^y \theta_a^2$
$H_{a3} : PSE_2 \neq 0$	$\sigma_{PSE_2}^2 \equiv \text{Var}(\hat{\theta}_2^y \hat{\theta}_a^2) = \theta_a^{2^2} \text{Var}(\hat{\theta}_2^y) + \theta_2^{y^2} \text{Var}(\hat{\theta}_a^2) + \text{Var}(\hat{\theta}_2^y) \text{Var}(\hat{\theta}_a^2)$
<u>檢定 1-4:</u>	
$H_{04} : PSE_{12} = 0$	$PSE_{12} \equiv \theta_2^y \theta_1^2 \theta_a^1$
$H_{a4} : PSE_{12} \neq 0$	$\begin{aligned} \sigma_{PSE_{12}}^2 &\equiv \text{Var}(\hat{\theta}_2^y \hat{\theta}_1^2 \hat{\theta}_a^1) \\ &= (\theta_2^y \theta_1^2)^2 \text{Var}(\hat{\theta}_a^1) + (\theta_2^y \theta_a^1)^2 \text{Var}(\hat{\theta}_1^2) + (\theta_1^2 \theta_a^1)^2 \text{Var}(\hat{\theta}_2^y) \\ &\quad + \theta_2^{y^2} \text{Var}(\hat{\theta}_1^2) \text{Var}(\hat{\theta}_a^1) + \theta_1^{2^2} \text{Var}(\hat{\theta}_2^y) \text{Var}(\hat{\theta}_a^1) \\ &\quad + \theta_a^{1^2} \text{Var}(\hat{\theta}_1^2) \text{Var}(\hat{\theta}_2^y) + \text{Var}(\hat{\theta}_2^y) \text{Var}(\hat{\theta}_1^2) \text{Var}(\hat{\theta}_a^1) \end{aligned}$

Sobel 法建構在許多假設之下，當假設可能不符合時，所得出的樣本數推論可能存在誤差。為此，我們同時根據 G-computation 提出第二種計算檢定力與樣本數的方法，命名為蒙地卡羅法。此處提出的蒙地卡羅法為一穩健地為數值分析法。此方法根據檢定力的定義

$$\text{檢定力} = P(\text{reject } H_0 \mid H_a \text{ is true})$$

來計算檢定力。首先，透過設定不同樣本數與參數值大小，以生成相對應的模擬資料並且將模擬資料利用 G-computation 法得出估計值。同時，利用拔靴法建立中介效應的信賴區間，即可結論出該次檢定是否拒絕虛無假設。重複上述模擬多次之後，可得到拒絕虛無假設的次數，而檢定力即為拒絕虛無假設的次數與模擬次數的比值。透過此方法可全面性地計算出在不同的樣本數與參數值設定之下，檢定力的大小，藉以檢視樣本數、檢定力與參數值三者關係。

不同於廣義 Sobel 法，蒙地卡羅法不受限於模型的假設，同時可以得出不偏估計量。然而，

表 2: 中介效應參數關係式: 包含交互作用。

檢定	參數關係式
<u>檢定 2-1:</u>	
$H_{01} : PSE_0 = 0$	$PSE_0 = \theta_a^y + \theta_{a_1}^y \theta_0^1 + \theta_{a_2}^y (\theta_0^2 + \theta_1^2 \theta_0^1)$
$H_{a1} : PSE_0 \neq 0$	$\begin{aligned} \sigma_{PSE_0}^2 = & \text{Var}(\hat{\theta}_a^y) + \theta_{a_1}^y{}^2 \text{Var}(\hat{\theta}_0^1) + \theta_0^2 \text{Var}(\hat{\theta}_{a_1}^y) + \text{Var}(\hat{\theta}_{a_1}^y) \text{Var}(\hat{\theta}_0^1) \\ & + (\theta_0^2 + \theta_1^2 \theta_0^1)^2 \text{Var}(\hat{\theta}_{a_2}^y) \\ & + \theta_{a_2}^y{}^2 + [\text{Var}(\hat{\theta}_0^2) + \theta_1^2 \text{Var}(\hat{\theta}_0^1) + \theta_0^2 \text{Var}(\hat{\theta}_1^2)] \\ & + \text{Var}(\hat{\theta}_1^2) \text{Var}(\hat{\theta}_0^1) + 2\theta_1^2 \theta_{a_1}^y \theta_{a_2}^y \text{Var}(\hat{\theta}_0^1) \end{aligned}$
<u>檢定 2-2:</u>	
$H_{02} : PSE_1 = 0$	$PSE_1 = (\theta_1^y + \theta_{a_1}^y) \theta_a^1$
$H_{a2} : PSE_1 \neq 0$	$\begin{aligned} \sigma_{PSE_1}^2 = & (\theta_1^y + \theta_{a_1}^y)^2 \text{Var}(\hat{\theta}_a^1) + \theta_a^1{}^2 [\text{Var}(\hat{\theta}_1^y) + \text{Var}(\hat{\theta}_{a_1}^y)] \\ & + \text{Var}(\hat{\theta}_a^1) [\text{Var}(\hat{\theta}_1^y) + \text{Var}(\hat{\theta}_{a_1}^y)] \end{aligned}$
<u>檢定 2-3:</u>	
$H_{03} : PSE_2 = 0$	$PSE_2 = (\theta_2^y + \theta_{a_2}^y) (\theta_a^2 + \theta_{a_1}^2 \theta_0^1)$
$H_{a3} : PSE_2 \neq 0$	$\begin{aligned} \sigma_{PSE_2}^2 = & (\theta_2^y + \theta_{a_2}^y)^2 [\text{Var}(\hat{\theta}_a^2) + \theta_{a_1}^2 \text{Var}(\hat{\theta}_0^1) + \theta_0^2 \text{Var}(\hat{\theta}_{a_1}^2) \\ & + \text{Var}(\hat{\theta}_0^1) \text{Var}(\hat{\theta}_{a_1}^2)] + (\theta_a^2 + \theta_{a_1}^2 \theta_0^1)^2 [\text{Var}(\hat{\theta}_2^y) + \text{Var}(\hat{\theta}_{a_2}^y)] \\ & + [\text{Var}(\hat{\theta}_2^y) + \text{Var}(\hat{\theta}_{a_2}^y)] [\text{Var}(\hat{\theta}_a^2) + \theta_{a_1}^2 \text{Var}(\hat{\theta}_0^1) \\ & + \theta_0^2 \text{Var}(\hat{\theta}_{a_1}^2) + \text{Var}(\hat{\theta}_0^1) \text{Var}(\hat{\theta}_{a_1}^2)] \end{aligned}$
<u>檢定 2-4:</u>	
$H_{04} : PSE_{12} = 0$	$PSE_{12} = (\theta_2^y + \theta_{a_2}^y) (\theta_1^2 + \theta_{a_1}^2) \theta_a^1$
$H_{a4} : PSE_{12} \neq 0$	$\begin{aligned} \sigma_{PSE_{12}}^2 = & (\theta_2^y + \theta_{a_2}^y)^2 (\theta_1^2 + \theta_{a_1}^2)^2 \text{Var}(\hat{\theta}_a^1) \\ & + (\theta_a^1{}^2 + \text{Var}(\hat{\theta}_a^1)) (\theta_2^y + \theta_{a_2}^y)^2 [\text{Var}(\hat{\theta}_1^2) + \text{Var}(\hat{\theta}_{a_1}^2)] \\ & + (\theta_1^2 + \text{Var}(\hat{\theta}_1^2)) (\theta_2^y + \theta_{a_2}^y)^2 [\text{Var}(\hat{\theta}_2^y) + \text{Var}(\hat{\theta}_{a_2}^y)] \\ & + (\theta_a^1{}^2 + \text{Var}(\hat{\theta}_a^1)) [\text{Var}(\hat{\theta}_1^2) + \text{Var}(\hat{\theta}_{a_1}^2)] [\text{Var}(\hat{\theta}_2^y) + \text{Var}(\hat{\theta}_{a_2}^y)] \end{aligned}$

蒙地卡羅法無法直接控制檢定力, 僅能在不同樣本數下, 利用模擬資料去推論此時的檢定力。對比於廣義 Sobel 法可直接在給一檢定力下, 得出所需之樣本數, 蒙地卡羅法相對曠日費時。我們將在第 4 章, 利用模擬資料比較其差異。

## 4. 檢定力與樣本數計算

為實際應用於多因子中介模型，我們將討論根據不同的參數值，檢定力與樣本數的關係，本章節使用模擬的資料進行因果中介效應分析，藉此比較蒙地卡羅法與廣義 Sobel 法計算之樣本數。由於線性回歸模型已有許多方法可以應用，因此本文僅討論羅吉斯迴歸模型的應用。

### 4.1 資料模擬

本模擬研究主要使用羅吉斯迴歸模型，進行兩個有序中介因子模型的樣本數探討。本研究中，每筆資料中的變數包含一個暴露因子(A)、兩個中介因子 ( $M_1, M_2$ ) 與結果 (Y)。詳細的模擬分配與模型如下：

$$A \sim \text{bernoulli}(0.5)$$

$$M_1 = \theta_0^1 + \theta_c^1 C + \theta_a^1 A + \varepsilon_1, \varepsilon_1 \sim \text{Normal}(0, 1),$$

$$M_2 = \theta_0^2 + \theta_c^2 C + \theta_a^2 A + \theta_1^2 M_1 + \theta_{a_1}^2 A M_1 + \varepsilon_2, \varepsilon_2 \sim \text{Normal}(0, 1) \text{ 和}$$

$$\text{logit}(P(Y = 1)) = \theta_0^y + \theta_c^y C + \theta_a^y A + \theta_1^y M_1 + \theta_2^y M_2 + \theta_{a_1}^y A M_1 + \theta_{a_2}^y A M_2。$$

在傳統計算檢定力與樣本數的議題時，須先給定對立假設之參數設定。在多重中介因子分析模型中，感興趣的為中介特定路徑效應，而非迴歸模型中的參數。因此，我們必須先給定路徑效應的參數值，同時也必須先給定變異數與型一錯誤 ( $\alpha$ )。由於本節討論含交互作用的羅吉斯迴歸模型，在假設干擾因子的期望值為 0，亦即  $E(C) = 0$ ，第二章節的中介路徑特定效應可改寫成下列式子：

$$\log(\text{OR}^{\text{iPSE}_0}) \approx \theta_a^y + \theta_0^1 + \theta_{a_2}^y (\theta_0^2 + \theta_1^2 \theta_0^1)$$

$$\log(\text{OR}^{\text{iPSE}_1}) \approx (\theta_1^y + \theta_{a_1}^y) \theta_a^1,$$

$$\log(\text{OR}^{\text{iPSE}_2}) \approx (\theta_2^y + \theta_{a_2}^y) (\theta_a^2 + \theta_{a_1}^2 \theta_0^1) \text{ 和}$$

$$\log(\text{OR}^{\text{iPSE}_{12}}) \approx (\theta_2^y + \theta_{a_2}^y) (\theta_1^2 + \theta_{a_1}^2) \theta_a^1。$$

由於並非對於迴歸參數感到興趣，而是路徑效應的大小，因此我們透過控制特定參數  $\theta_a^y$ 、 $\theta_1^y$ 、 $\theta_a^2$ 、 $\theta_1^2$ ，達到控制路徑效應的目的，規則如下：透過控制  $\theta_a^y$  的值來控制  $\text{OR}^{\text{iPSE}_0}$  的值；透過控制  $\theta_1^y$  的值來控制  $\text{OR}^{\text{iPSE}_1}$  的值；透過控制  $\theta_a^2$  的值來控制  $\text{OR}^{\text{iPSE}_2}$  的值；透過控制  $\theta_1^2$  的值來控制  $\text{OR}^{\text{iPSE}_{12}}$  的值。參考 Barfield 等人的模擬研究 (Barfield, *et al.*, 2017)，本文使用的參數值如下：

$$\theta_0^1 = \theta_c^1 = \theta_a^1 = \theta_0^2 = \theta_c^2 = \theta_{a_1}^2 = \theta_0^y = \theta_c^y = \theta_2^y = \theta_{a_1}^y = \theta_{a_2}^y = 0.14$$

$$\theta_a^y = \theta_1^y = \theta_a^2 = \theta_1^2 \in (0.1, 0.5, 1.0)$$

路徑效應的變異數部分, 也可透過表的公式得到公式解, 但仍需得到各個參數的變異數 ( $\sigma_\theta^2$ )。本文將以參數變異數的估計值取代之, 其可透過模型的配適計算而得, 例如:

$$Y = \hat{\theta}_0^y + \hat{\theta}_c^y C + \hat{\theta}_a^y A + \hat{\theta}_1^y M_1 + \hat{\theta}_2^y M_2 + \hat{\theta}_{a_1}^y AM_1 + \hat{\theta}_{a_2}^y AM_2$$

可透過資料模擬與建模, 可計算得到  $\widehat{\text{Var}}(\hat{\theta}_0^y), \dots, \widehat{\text{Var}}(\hat{\theta}_{a_2}^y)$ , 並代入檢定力與樣本數計算公式。

廣義 Sobel 法與蒙地卡羅法採用相同的模型以及參數設定, 以  $\theta_a^y, \theta_1^y, \theta_a^2, \theta_1^2$  四個參數值控制路徑效應大小, 其不同之處為數值分析法不需要推導其路徑效應真值及變異數, 而是直接估計信賴區間並計算檢定力。在本研究中, 將在型一錯誤控制在 0.05 的情況下, 以進行檢定力與樣本數的探討。本文將進行 1000 次模擬, 每次模擬產生 1000 筆資料。為了符號簡潔, 本章節以  $\text{PSE}_0, \text{PSE}_1, \text{PSE}_2$  和  $\text{PSE}_{12}$  代表  $\log(\text{OR}^{\text{iPSE}_0}), \log(\text{OR}^{\text{iPSE}_1}), \log(\text{OR}^{\text{iPSE}_2})$  和  $\log(\text{OR}^{\text{iPSE}_{12}})$ 。

## 4.2 樣本數計算結果

### 4.2.1 蒙地卡羅法

圖 2 為蒙地卡羅法之檢定力與樣本數關係圖, 其關係圖詳細地說明了不同檢定力下所需之樣本數。在實務運用上, 所感興趣之檢定力為 0.8。為此, 表 3 以數值呈現, 在檢定力達 0.8 時, 參數值、路徑效應估計值與樣本數的關係。隨著參數值 ( $\text{par}, \theta_a^y, \theta_1^y, \theta_a^2, \theta_1^2$ ) 遞增, 所需樣本數遞減。我們可得結論, 在兩有序中介因子下, 若欲檢定力落在 0.8 以上, 則檢定  $\text{PSE}_0$  所需的樣本數約為 700; 檢定  $\text{PSE}_1$  所需的樣本數約為 2500; 檢定  $\text{PSE}_2$  所需的樣本數約為 1300; 檢定  $\text{PSE}_{12}$  所需的樣本數大於 4300。

其中值得注意的是, 在圖 2 與表 3 中皆可發現, 在檢定力固定時, 檢定路徑效應所需樣本數最小為  $\text{PSE}_0$ 。表示在此模型下檢定路徑效應時,  $\text{PSE}_0$  的效應最容易被檢定出來; 若固定樣本數, 並聚焦於  $\text{PSE}_0$ , 則可發現參數值越大, 其檢定力越大, 但  $\text{PSE}_2$  與  $\text{PSE}_{12}$  並非如此, 推測可能是因為此模型中的  $\text{PSE}_2$  與  $\text{PSE}_{12}$  在  $\text{par}=0.1$  時的路徑效應估計值較小, 故樣本數的計算容易受到標準差影響, 使得結果與預期不同。



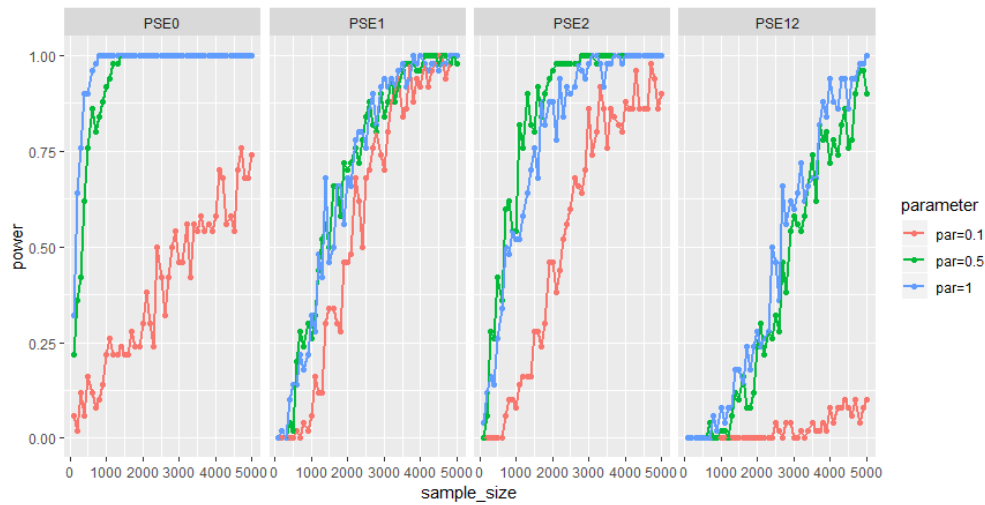


圖 2: 蒙地卡羅法: 檢定力與樣本數之關係圖。

表 3: 蒙地卡羅法: 檢定力為 0.8 時, 參數值與樣本數之關係。

PSE	參數值 (par)								
	0.1			0.5			1.0		
	估計值	標準差	樣本數	估計值	標準差	樣本數	估計值	標準差	樣本數
PSE <sub>0</sub>	0.1362	0.1091	>5000	0.5550	0.1264	700	1.0753	0.1890	400
PSE <sub>1</sub>	0.0342	0.0179	3100	0.0898	0.0374	2500	0.1619	0.0706	2400
PSE <sub>2</sub>	0.0346	<b>0.0192</b>	<b>3200</b>	0.1475	<b>0.0493</b>	<b>1300</b>	0.2889	<b>0.1139</b>	<b>1800</b>
PSE <sub>12</sub>	0.0096	<b>0.0056</b>	<b>&gt;5000</b>	0.0251	<b>0.0130</b>	<b>4300</b>	0.0454	<b>0.0272</b>	<b>3700</b>

#### 4.2.2 廣義 Sobel 法

圖 3 為廣義 Sobel 法之檢定力與樣本數關係圖。同樣, 在給定檢定力達 0.8 時, 表 4 給出了參數值、路徑效應估計值與樣本數的關係。首先, 可觀察到隨著參數值遞增, 所需樣本數遞減。以參數值  $\theta_a^y = \theta_1^y = \theta_a^2 = \theta_1^2 = 0.5$  為例, 若欲達到 0.8 以上的檢定力, 則檢定 PSE<sub>0</sub> 所需的樣本數約為 700; 檢定 PSE<sub>1</sub> 所需的樣本數約為 2500; 檢定 PSE<sub>2</sub> 所需的樣本數約為 3100; 檢定 PSE<sub>12</sub> 所需的樣本數大於 5000。

從表 3 與表 4 的比較, 可以看出廣義 Sobel 法與蒙地卡羅法的差距。首先, PSE<sub>0</sub> 與 PSE<sub>1</sub> 的結果一致, PSE<sub>2</sub> 與 PSE<sub>12</sub> 則有明顯差異 (粗體部分): 對比此兩表可看出, 表 4 中 PSE<sub>2</sub> 與 PSE<sub>12</sub> 的標準差明顯較大, 推測應是估計時, 其變異數估計式較為複雜, 因此產生較大的估計誤差, 導致結果與表 3 不一致。

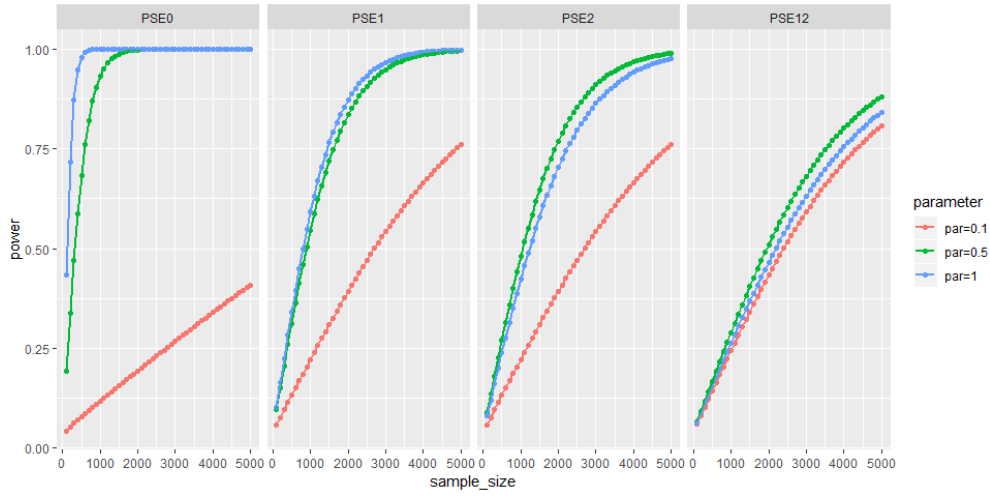


圖 3: 廣義 Sobel 法: 檢定力與樣本數之關係圖。

表 4: 廣義 Sobel 法: 檢定力為 0.8 時, 參數值與樣本數之關係。

PSE	參數值 (par)								
	0.1			0.5			1.0		
	估計值	標準差	樣本數	估計值	標準差	樣本數	估計值	標準差	樣本數
PSE <sub>0</sub>	0.1412	0.1367	>5000	0.5490	0.1594	700	1.0588	0.2104	400
PSE <sub>1</sub>	0.0336	0.0292	>5000	0.0896	0.0516	2500	0.1596	0.0854	2300
PSE <sub>2</sub>	0.0335	<b>0.0283</b>	>5000	0.1455	<b>0.0913</b>	<b>3100</b>	0.2855	<b>0.2046</b>	<b>3800</b>
PSE <sub>12</sub>	0.0094	<b>0.0081</b>	>5000	0.0251	<b>0.0207</b>	>5000	0.0447	<b>0.0401</b>	>5000

## 5. 結論與討論

本文為多重中介因子模型提供了兩套探討樣本數之方法。由於多重中介因子模型下的路徑特定效應估計式具有極其複雜的參數結構，因此需要藉由不同假設來簡化其結構，以提升計算樣本數的可行性。因此，我們提出廣義 Sobel 法，並且根據此方法得出樣本數與檢定力之逼近數學關係式，其關係式可直接適用於實驗設計前的樣本數計算。同時，我們也提出了蒙地卡羅法，同時避免掉了所需之模型假設。在蒙地卡羅法中，我們運用 G-computation 全面地計算樣本數與檢定力之關係。亦即，在不同樣本數的設定下，計算出對應的檢定力。藉此推論出特定檢定力下的所需樣本數。

雖然本文提出了兩套方法，但各存在著限制。首先廣義 Sobel 法受限於線性模型。同時，在高維度的中介因子設定下，廣義 Sobel 法需要有更完備的變異數結構的推論方式。除此之外，廣義 Sobel 法為逼近的樣本數推論，本文僅探討了某些參數設定，未來的研究需要探討更多的

參數設定已確立廣義 Sobel 法可用性。至於蒙地卡羅法存在唯一卻也是最為顯著的缺點—計算效率。由於蒙地卡羅法需要先大量地的計算不同樣本數下的檢定力，才能反推特定檢定力下的所需樣本。因此，在實務運用上，顯得曠日費時。以本研究之模擬實驗為例，計算時間總共歷時兩天。對比於廣義 Sobel 法僅需幾分鐘，實用性上會受到限制。在未來的研究方向上，如何修正目前的廣義 Sobel 法或是優化蒙地卡羅法的程式設計都是極為重要的方向。

## 參考文獻

- [1] Avin, C., Shpitser, I. and Pearl, J. (2005). Identifiability of path-specific effects. Department of Statistics, UCLA.
- [2] Barfield, R., Shen, J., Just, A.C., Vokonas, P.S., Schwartz, J., Baccarelli, A.A., Vanderweele, T.J. and Lin, X. (2017). Testing for the indirect effect under the null for genome-wide mediation analyses. *Genetic epidemiology*, 41(8), pages 824-833.
- [3] Burgess, S. (2014). Sample size and power calculations in Mendelian randomization with a single instrumental variable and a binary outcome. *International journal of epidemiology*, 43(3), pages 922-929.
- [4] Fritz, M.S. and Mackinnon, D.P. (2007). Required sample size to detect the mediated effect. *Psychological science*, 18(3), pages 233-239.
- [5] Huang, Y.-T. and Yang, H.-I. (2017). Causal Mediation Analysis of Survival Outcome with Multiple Mediators. *Epidemiology*, 28(3), pages 370-378.
- [6] Huang, Y.T. and Cai, T. (2015). Mediation analysis for survival data using semi-parametric probit models. *Biometrics*.
- [7] Imai, K., Keele, L., Tingley, D. and Yamamoto, T. (2010). Causal mediation analysis using R. In *Advances in social science research using R*. New York, Springer. pages 129-154.
- [8] Lin, S.-H. (2019). Generalized interventional approach for causal mediation analysis with causally ordered multiple mediators. Harvard University Biostatistics Working Paper Series: Working Paper 217.

- [9] Lin, S.-H. and Vanderweele, T. (2017). Interventional Approach for Path-Specific Effects. *Journal of Causal Inference*, 5(1), pages 1-10 .
- [10] Mackinnon, D.P., Lockwood, C.M., Brown, C.H., Wang, W. and Hoffman, J.M. (2007). The intermediate endpoint effect in logistic and probit regression. *Clinical Trials*, 4(5), pages 499-513.
- [11] Pan, H., Liu, S., Miao, D. and Yuan, Y. (2018). Sample size determination for mediation analysis of longitudinal data. *BMC medical research methodology*, 18(1): 32.
- [12] Pearl, J. (2009). Causal inference in statistics: An overview. *Statistics Surveys*, 3, pages 96-146.
- [13] Robins, J.M. and Greenland, S. (1992). Identifiability and exchangeability for direct and indirect effects. *Epidemiology*, 3, pages 143-155.
- [14] Schoemann, A.M., Boulton, A.J. and Short, S.D. (2017). Determining power and sample size for simple and complex mediation models. *Social Psychological and Personality Science*, 8(4), pages 379-386.
- [15] Sobel, M.E. (1982). Asymptotic confidence intervals for indirect effects in structural equation models. *Sociological methodology*, 13, pages 290-312.
- [16] Steen, J., Loeys, T., Moerkerke, B. and Vansteelandt, S. (2017). Flexible mediation analysis with multiple mediators. *American journal of epidemiology*, 186(2), pages 184-193.
- [17] Suresh, K. and Chandrashekhara, S. (2012). Sample size estimation and power analysis for clinical research studies. *Journal of human reproductive sciences*, 5(1), pages 7-13.
- [18] Taguri, M., Featherstone, J. and Cheng, J. (2015). Causal mediation analysis with multiple causally non-ordered mediators. *Statistical methods in medical research*, 27(1), pages 3-19.

- [19] Tai, A.-S., Lin, P.-H., Huang, Y.-T. and Lin, S.-H. (2019). General approach of causal mediation analysis with causally ordered multiple mediators and survival outcome. Harvard University Biostatistics Working Paper Series:Working Paper 218.
- [20] Tchetgen Tchetgen, E.J. (2011). On causal mediation analysis with a survival outcome. *The international journal of biostatistics*, 7(1), pages 1-38.
- [21] Valeri, L. and Vanderweele, T.J. (2013). Mediation analysis allowing for exposure-mediator interactions and causal interpretation: theoretical assumptions and implementation with SAS and SPSS macros. *Psychol Methods*; 18(2):137-150.
- [22] Vanderweele, T.J. and Tchetgen Tchetgen, E.J. (2017). Mediation analysis with time varying exposures and mediators. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)*, 79(3), pages 917-938.
- [23] Vanderweele, T.J. and Vansteelandt, S. (2010). Odds ratios for mediation analysis for a dichotomous outcome. *American journal of epidemiology*, 172(12), pages 1339-1348.
- [24] Vanderweele, T.J. and Vansteelandt, S. (2014). Mediation Analysis with Multiple Mediators. *Epidemiol Method*, 2(1), pages 95-115.
- [25] Vanderweele, T.J., Vansteelandt, S. and Robins, J.M. (2014). Effect decomposition in the presence of an exposure-induced mediator-outcome confounder. *Epidemiology*, 25(2), pages 300-306.
- [26] Vansteelandt, S. and Daniel, R.M. (2017). Interventional effects for mediation analysis with multiple mediators. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 28(2), pages 258.
- [27] Wang, C. and Xue, X. (2016). Power and sample size calculations for evaluating mediation effects in longitudinal studies. *Statistical methods in medical research*, 25(2), pages 686-705.

# Sample Size Calculations for the Multiple Mediation Model

An-Shun Tai,<sup>1</sup> Shr-Wen Lin<sup>1</sup>, and Sheng-Hsuan Lin<sup>1,2†</sup>

<sup>1</sup>Institute of Statistics, National Chiao Tung University

<sup>2</sup>Institute of Data Science and Engineering, National Chiao Tung University

## ABSTRACT

Causal mediation analysis has been widely used to investigate causal mechanisms in many fields, such as economics, psychology, and epidemiology. Many statistical methodologies have been proposed for the estimation of mediation effects. However, there is a lack of literature on the issue of sample size calculation in causal mediation analysis, especially in the case of multiple mediators. Therefore, this study based on the generalized model for causal mediation analysis with multiple mediators proposed by Lin in 2019 to develop two approaches for sample size determination: generalized Sobel's method and Monte Carlo method. Given a regression model setting, the generalized Sobel's method can be used to derive a mathematical relation between the sample size and the power for multiple mediators. By contrast, the Monte Carlo method refers to G-computation, which is a popular computational approach in causal inference study. The Monte Carlo method directly calculates the powers under different sample sizes comprehensively, and by doing so, we can reveal the relation between sample size and power. We provide a simulation study to compare two proposed methods under a logistic regression model with two ordered mediators. Moreover, the simulation study also helps us in understanding the required sample size to achieve a specific statistical power.

Key words and phrases: Causal inference, Causal mediation analysis, G-computation, Power and sample size calculation.

JEL classification: C39, C80.

---

<sup>†</sup>Corresponding to: Sheng-Hsuan Lin  
E-mail: shenglin@stat.nctu.edu.tw