

この論文のタイトルは「Odds Ratios are far from “portable” — A call to use realistic models for effect variation in meta-analysis.」で、共著者は Mengli Xiaoa, Haitao Chua, *, Stephen Coleb, Yong Chenc, Richard MacLehosed, David Richardsonc, Sander Greenlande です。

論文の内容を以下に要約します。

1. 背景と目的

- 最近、Doiらは臨床研究においてリスク比（RRs）をオッズ比（ORs）に置き換えるべきだと主張しました。
- 本論文の著者らはこれに同意せず、ORsのポータビリティ（携帯可能性、異なる状況での一貫性）の欠如を経験的に記録しました。
- この論文は、Doiらの主張における重要な誤りを浮き彫りにすることを目的としています。
- 著者らは、Cochrane Database of Systematic Reviewsの20,198件のメタ分析を用いて、ORsとRRsのベースラインリスクとの相関関係をさらに検討しています。

2. Doiらの主張に対する反論

- Doiらの「ORsはポータブルである」という主張は無効です。その理由は以下の通りです。
 - 彼らの推論は**循環論的**です。ORが一定であるというモデルを仮定し、そのモデルの下でORがポータブルであることを示しているためです。彼らは議論の結論を仮定しており、その主張を支持する証拠を提示していません。
 - 彼らがORをRRに変換するために推奨する方法は**バイアスがかかっています**。この方法ではRRの推定値にバイアスが生じやすく、一般的なアウトカムでは互換性区間（compatibility interval）のカバレッジが悪くなる可能性があります。
 - 彼らの経験的例は、RRがポータブルであってもORがそうでないメタ分析の**反例によって容易に否定されます**。
 - 彼らはメタ分析の包含基準の**因果的決定要因を考慮していません**。Doiらは、メタ分析における異なるベースラインリスクでのORの変動をコライダーバイアスに起因すると誤って主張していますが、これは間違いです。メタ分析のメンバーシップは、バイアスの原因となるコライダーではありません。

3. ポータビリティに関する主な知見

- ORは、**ベースラインリスクによって変動することが可能であり、しばしば変動するため、ポータブルではありません**。
- ORもRRも普遍的にポータブルではありません**。ORとRRのポータビリティは状況によって異なります。
- Doiらの、ORのポータビリティが真実であるという誤った主張に基づく、RRをORに置き換えるという提案は、臨床研究、メタ分析、および臨床実践にとって**誤解を招くもの**です。
- ポータビリティの欠如に対処するため、ベースラインリスクなどの修飾因子を条件とした効果指標の変動を報告することが重要です。このような変動を理解することは、患者中心の医療に不可欠です。
- メタ分析におけるポータビリティの欠如に対処するため、ベースラインリスクと研究条件に応じた効果指標の変動をモデル化すべきです。

4. ロジスティック回帰と非集合性（Non-collapsibility）

- Doiらは、ORの非集合性（未測定因子を考慮しない場合に、層別化されたORと層別化されていないORが異なる性質）は、他の因子を考慮しないことによるものだと主張しました。
- しかし、著者らは**非集合性はOR固有の問題**であり、RRやリスク差（RD）には見られない欠点であることを強調しています。
- 未測定リスク因子（例：遺伝的、行動的、環境的、臨床的因子）は常に存在し、これらは平均的にOR推定値を誤解させる可能性があります。RRやRD推定値には同じ影響を与えません。
- 非集合性は、層別化されていないORが、特別な状況を除いて層別化されたORの加重平均として表現できないことから生じます。
- 著者らの反例（Table 1Bデータ）では、層別化変数Zが交絡因子でない場合でも、粗ORと層別ORは異なりました。一方、粗RRは層別RRと等しくなりました。
- Doiらは、ORの非集合性が「未測定の独立したリスク因子」から生じると示唆しましたが、これはRRには当てはまりません。単変量ロジスティック回帰からのORは、層別ORの平均に対応しませんが、単変量対数二項回帰からのRRは層別RRの加重平均となります。このORの欠点は、解釈可能性における深刻な欠陥と見なされています。

5. 統計的モデルと経験的証拠

- ロジスティック回帰モデルは二項アウトカムに対して統計的に妥当な選択であり、確率を0から1の間に制約し、統計ソフトウェアで容易にフィットでき、非収束の問題が少なく、ケースコントロール研究にも適用できるという**数学的な利便性**があります。
- しかし、この利便性はORの経験的なポータビリティを保証するものではありません。積項（交互作用項）を含まないロジスティックモデルは、ORをベースラインリスクから独立させる数学的な性質を強制しますが、これは**データ自体の性質や因果メカニズムの性質ではありません**。Doiらはこの数学的性質を経験的なものと誤解しています。
- Doiらは、人工データを用いた例で、層別ORが一定である場合に層別RRが変動することを示しましたが、著者らは実際のデータ（Table 1B）を用いて、**層別RRが一定である場合に層別ORが変動する反例**を示しました [17, Table 1]。
- 実世界における20件の独立した研究を含むメタ分析の例では、ベースラインリスクの増加に伴い、**OR（ログ変換値）が著しく減少したのに対し、RR（ログ変換値）とRDはベースラインリスク全体でポータブルでした**（図1参照）。これは、**実際のデータでRRはポータブルだがORはポータブルでない**ことを示しています。
- 20,198件のメタ分析を用いた大規模な比較では、ORとRRのベースラインリスクとの相関の**大きさは似ている**ことが分かりました。しかし、**無視できる相関を示すメタ分析の割合は、ORと比較してRRの方がわずかに高い**ことが分かりました。

6. 推奨

- Doiらの主張とは逆に、**どの効果指標も一般的にポータブルではありません**。
- RRとRDは、その**分かりやすい解釈と臨床的意思決定への関連性**から、引き続き推奨される指標であるべきです。
- ORは統計的な操作や推定の容易さを提供するだけです。ORは解釈が難しく、非集合性であり、不適切に変換するとバイアスを追加する可能性があります。また、疎データバイアス（sparse-data bias）により敏感です。
- ポータビリティの問題に対処するため、効果指標がベースラインリスクなどの可能な修飾因子とともにどのように変動するかを示すべきです。そのための妥当な選択肢として、二変量一般化線形混合モデル（BGLMM）が提案されています。

結論として、RRをORに置き換えるという提案は、循環論と数学的結果と経験的結果の混同に基づいており、ORのポータビリティの主張は根拠がなく、臨床研究にとって誤解を招くものです。

