

メタアナリシスとシステム ティックレビュー

下川敏雄

医療データサイエンス学
(附属病院臨床研究センター)

システマティックレビューとメタアナリシス(1/2)

システマティックレビュー(Systematic review)

IOM(Institute Of Medicine : 米国医学研究所)の定義

「特定の問題に絞って、類似したしかし別々の個々の問題の知見を見つけ出し、選択し、評価し、まとめるために、明確で計画された科学的方法を用いる科学研究。別々の研究からの結果の定量的統合(メタアナリシスを含むことも含まないこともある)」

システマティックレビューの条件(日本医療機能評価機構, 2017)

1. 参照した研究に漏れがない
2. 採択された研究に偏りがない
3. 中立の立場で一定の基準に基づき各研究を評価
 - ① アウトカムに及ぼす効果の大きさ
 - ② 効果の確実性
4. 結論に評価の結果が反映されている

システマティックレビューとメタアナリシス(2/2)

定量的システマティックレビュー(メタアナリシス)

定量的システマティックレビューでも、いわゆるメタアナリシスの前にバイアスの評価など定性的な評価を行い、定量的に統合できるか異質性(heterogeneity)を検討する必要がある。メタアナリシスとは、効果指標の値を統計学的に統合し、統合値と信頼区間を計算し、定量的統合を行うことである。

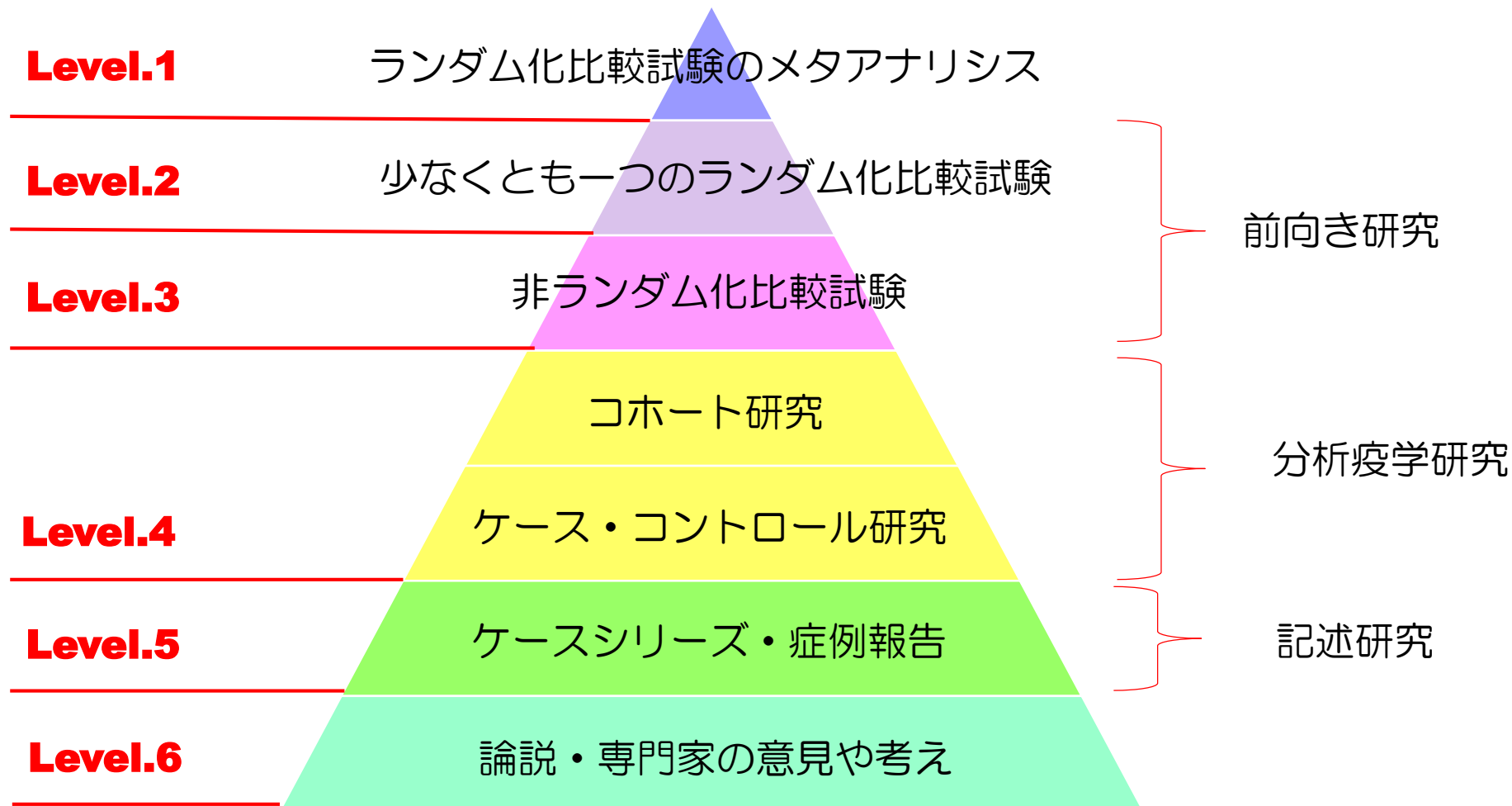
定性的システマティックレビュー

研究や除外された研究の数、対象者の特性と人数、比較と介入の方法、バイアスリスクの評価などを記述し、深い理解を与えるために定性的にまとめたものをいう。定性的システマティックレビューの結果はエビデンスの強さの判定に反映させる。

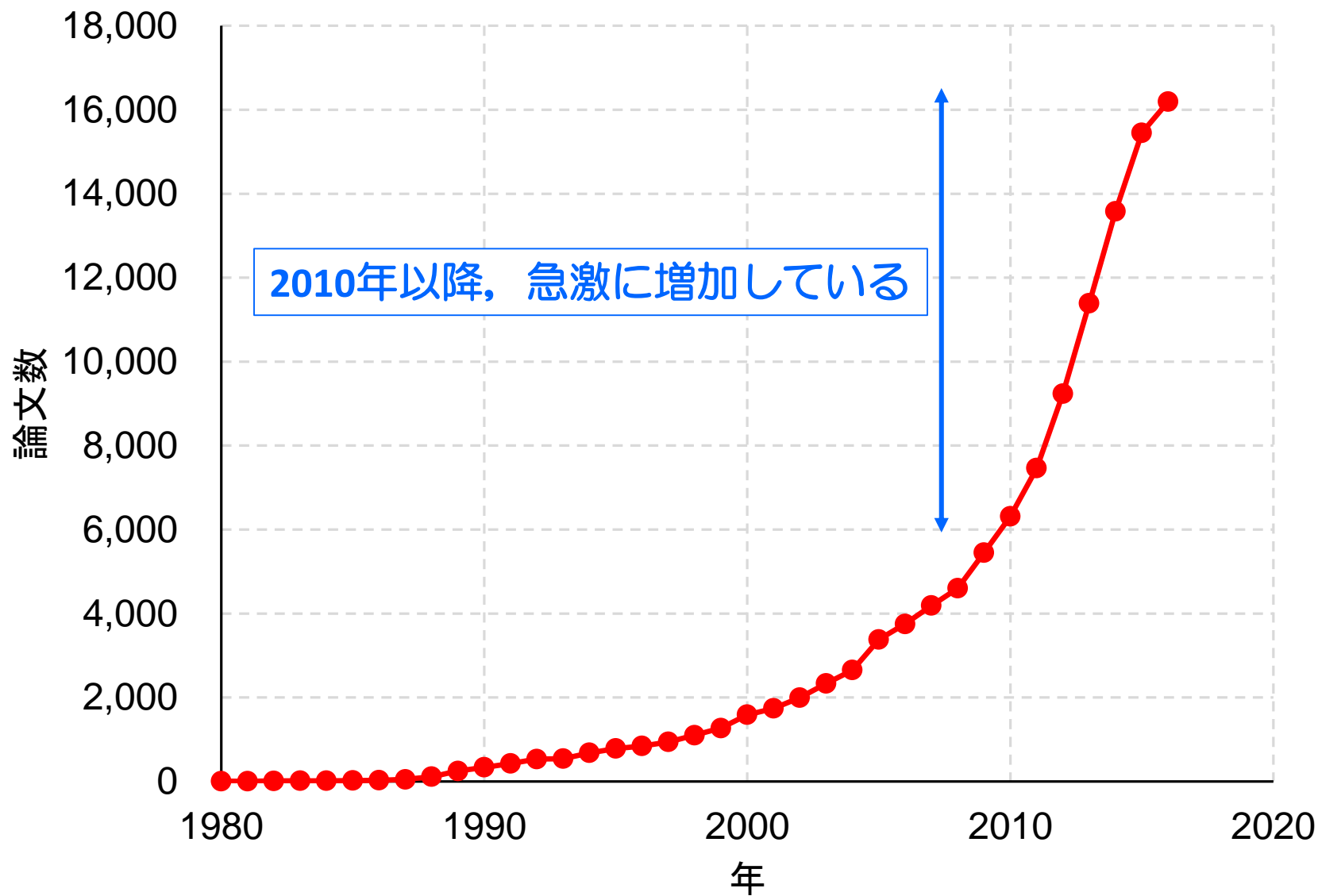
広義には、システマティックレビューもメタアナリシスと同義であるが、狭義には、システマティックレビューの一部、すなわち個々の論文の結果を統合するための統計的方法がメタアナリシスである。

研究デザインとエビデンス

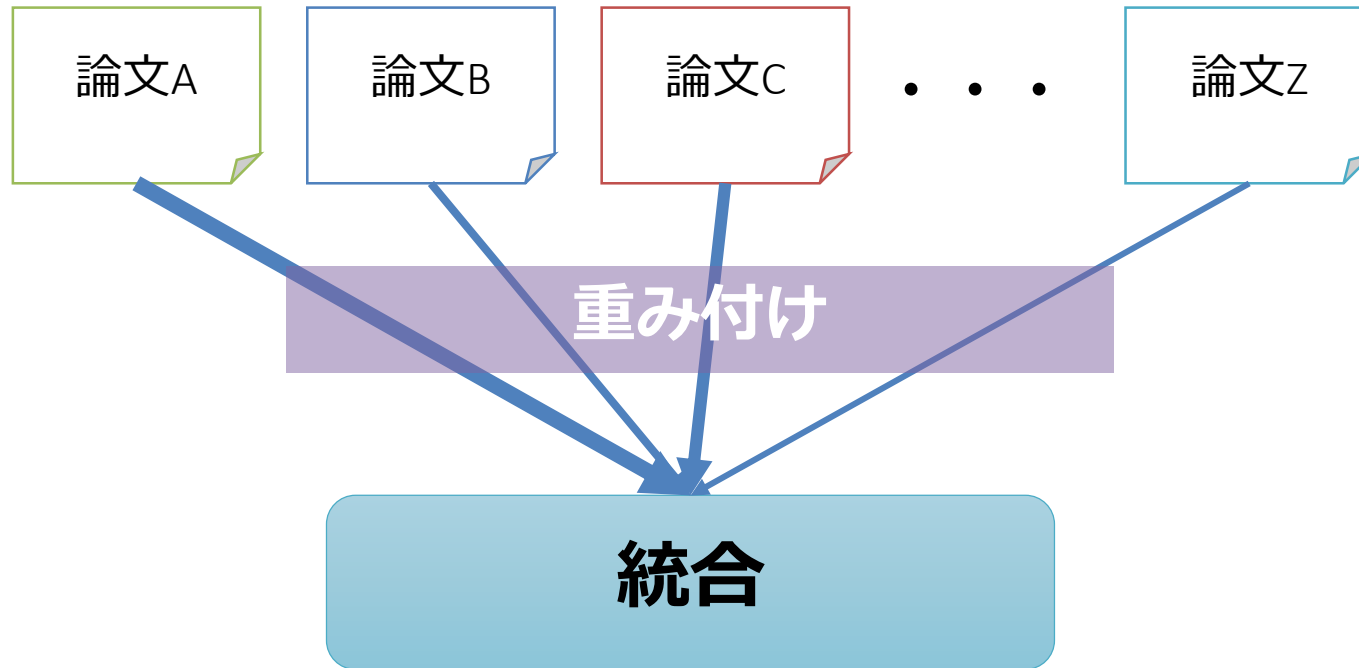
治療に関する論文のエビデンスレベル (AHRQ:米国医療政策研究局)



PubMedに掲載されている論文の推移(1980-2016)

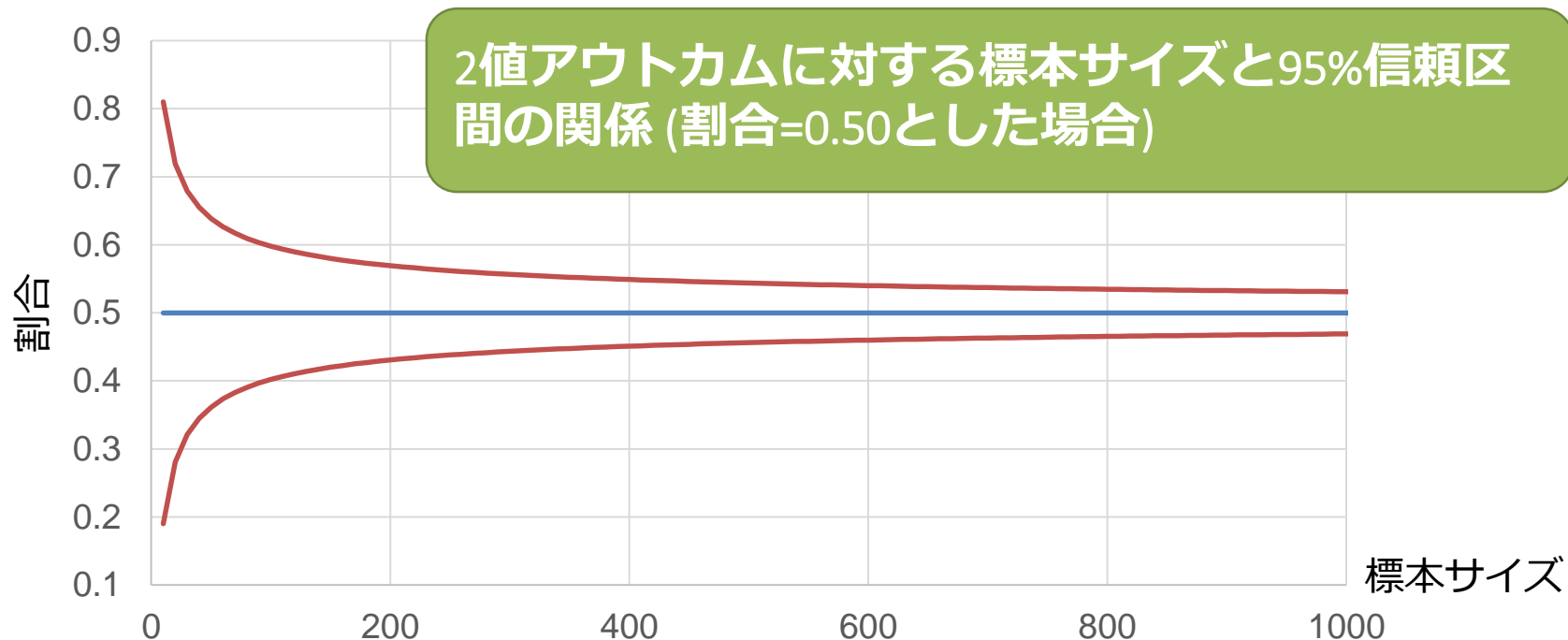


メタアナリシスとは



複数の独立した研究の結果を統計的に統合するための技法が **メタアナリシス** である。

精度の確保と症例数の関係



研究を統合することで、研究全体としての標本サイズが増える
← 精度(いいかえれば推定値に対する標準誤差)が上昇



エビデンスが高い研究結果となり得る

メタアナリシスの手順

1. 試験の存在確認と選択

文献データベースからキーワードを入力して関連する文献を抽出する。

- MEDLINE/Pubmed, The Cochran Library, 医中誌などを検索して、本研究に該当する試験を検索する。

➡ 検索では、PICOのP(Patient), I (Intervention • Exposure), C(Comparison, 場合によって)を用いて網羅的に検索する。また、複数の文献データベースを探索する。

2. データの収集と情報の抽出

文献を精査し、本研究に適合する論文を選別する。

一次スクリーニング：タイトル、アブストラクトからクリニカルクエスチョンにあっていないもの、採用基準に合っていないものを除外する。

二次スクリーニング：フルテキストを読み、選択基準に合った論文を選択する。選択した論文は、一覧表としてまとめる(後述)。

精査した論文は、PRISMA Flow Diagramにまとめる。

3. 解析と報告

統計的方法を利用して、効果量を推定するとともに、異質性(heterogeneity)を評価する(後述)。

論文の検索

■ データベース：MEDLINE/Pubmed, The Cochrane Library, 医中誌Web, EMBASSE 等

- 単一のデータベースだけで実施しない(複数のデータベースで実施する).
- 英語論文だけでなく、日本語論文も対象にすることが推奨(英語バイアス).
- 複数名で検索を実施する.
- 検索のトレーサビリティを確保する.

■ 論文検索整理の例示(診療ガイドライン作成マニュアル2017)

検索情報の記録

タイトル
クリニカルクエスチョン
データベース名
日付
検索者

No	検索式	文献数
1		
2		
3		
...		

定性的レビューの手順

一次スクリーニングでは、以下の作業を行う。

- (1) 重複論文を削除する,
- (2) タイトル及びアブストラクトから、本メタアナリシスに関連しない(本研究の被験者(P), 介入・暴露(I・E), 場合によっては比較対象(C)に一致しない)研究を削除する。なお、これらが不明な論文は、二次スクリーニングで論文本体を精査するため、削除しないほうが良い。
- (3) 論文本体が入手できない場合には削除する,
- (4) 同一研究で異なる論文が投稿された場合(2重投稿ではなく、例えば、癌臨床試験での主論文とサブグループ解析などのように、複数の論文にまたがっているもの)は、本メタアナリシスとの関連が薄いと考えられる論文を削除する。

二次スクリーニング後の一覧表

Mids診療ガイドライン作成マニュアル2017

文献	研究デザイン	P	I (E)	C	O	除外	コメント
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

- クリニカルクエスチョン(CQ)は明確にしなければいけない。
CQが広い → 検索が多くヒットして適切な文献に当たらない。
- 単一のDB(例えば, PubMedのみ)ではなく, 複数のDBを検索しなければならない。
- 検索のキーワードは, 再現可能にするために記録する。
- スクリーニングは, 複数名で実施することが望ましい(主観的になるため)。

メタアナリシスに用いる論文の記載例

非心臓手術前にβ遮断薬を開始した無作為化比較試験を統合したメタアナリシス

例数

研究
方法

被験者背景等
(適格・除外規準など)

介入内容
(手術・投与レジメン)

follow

Study (intervention/control)	Date	Methods	Participants	Type of surgeries	Interventions	Follow-up
Mangano (99/101)	1996	Randomised double-blind placebo-controlled trial	Inclusion: previous myocardial infarction (MI), typical angina or atypical angina with a positive stress test, or at risk of coronary artery disease (CAD) as indicated by two of: age >65, hypertension, current smoking, cholesterol concentration >6.2 mmol/L and diabetes	Major vascular, intra-abdominal, orthopaedic, neurosurgical or other surgery	5–10 mg intravenous (IV) or 50–100 mg oral atenolol 30 min pre surgery and continued until discharge, or a maximum of 7 days post surgery	6-month, 1-year and 2-year outcomes
Bayliff (49/50)	1999	Randomised double-blind placebo-controlled trial	Inclusion: age >18. Exclusion: asthma, congestive heart failure (CHF), second or third degree heart block, history of supraventricular tachyarrhythmias, on a β-blocker, diltiazem, digoxin, quinidine, procainamide, amiodarone, verapamil, or sensitivity to β-blockers	Lobectomies, pneumonectomies, oesophagectomies.	Propranolol 10 mg four times 1 day pre surgery, and continued for 5 days post surgery	Outcomes at hospital discharge
DECREASE I (59/53)	1999	Randomised controlled study	Inclusion: at least one cardiac risk factor (age >70 years, prior MI, CHF, ventricular arrhythmia, diabetes, limited exercise capacity), who had a positive dobutamine echocardiogram (DSE). Exclusion: already on β-blockers, extensive wall motion abnormalities, asthma	Elective vascular surgery	5–10 mg oral bisoprolol from an average of 37 (at least 7) days pre surgery and continued for 30 days post surgery	30-day outcomes
POBBLE (55/48)	2005	Randomised double-blind placebo-controlled trial	Inclusion: all patients not excluded. Exclusion: already taking or intolerant to β-blockers, asthma, aortic stenosis, bradycardia, or on any of the past 2 years, unstable angina or angina with a positive DSE	Vascular surgery	Oral or intravenous metoprolol day before surgery, then 25–50 mg oral metoprolol daily until 7 days after surgery	30-day outcomes
DIPOM (462/459)	2006	Randomised double-blind placebo-controlled trial	Inclusion: age >39 years, with diabetes. Exclusion: on or allergic to β-blockers, NYHA class IV, third degree atrioventricular block, pregnant, breast feeding or in previous DIPOM trial	Orthopedic, intra-abdominal, neurological, vascular, gynaecological or other surgery	50–100 mg oral metoprolol 1 day before surgery and continued until hospital discharge, or a maximum of 8 days post surgery	Median follow-up of 18 months (range 6–30 months)
MaVS (246/250)	2006	Randomised double-blind placebo-controlled trial	Inclusion: ASA class ≤3. Exclusion: current or recent β-blocker use, amiodarone, airflow obstruction requiring treatment, history of CHF or atrioventricular (AV) block, previous adverse reaction, previous participation in MaVS study	Vascular surgery	25–100 mg oral metoprolol within 2 h pre surgery, then oral or IV metoprolol until hospital discharge or 5 days post surgery	30-day and 6-month outcomes
Neary (18/20)	2006	Randomised placebo-controlled trial	Inclusion: one of previous MI or ischaemia on ECG, history of angina, history of stroke or transient ischaemic attack; or two of age >65 years, hypertension, current smoking, cholesterol > 6.2 mmol/L, diabetes. Exclusion: already on or intolerant to β-blockers, bradycardia, COPD or asthma, second or third degree heart block, cardiovascular collapse or hypovolaemia, anaesthetist feels patient not fit for β-blockers	Emergency general or orthopaedic surgery	1.25 mg IV atenolol in the anaesthetic room, then every 30 min during surgery, then oral or IV atenolol daily for 7 days post surgery	Mortality to hospital discharge and at 1 year

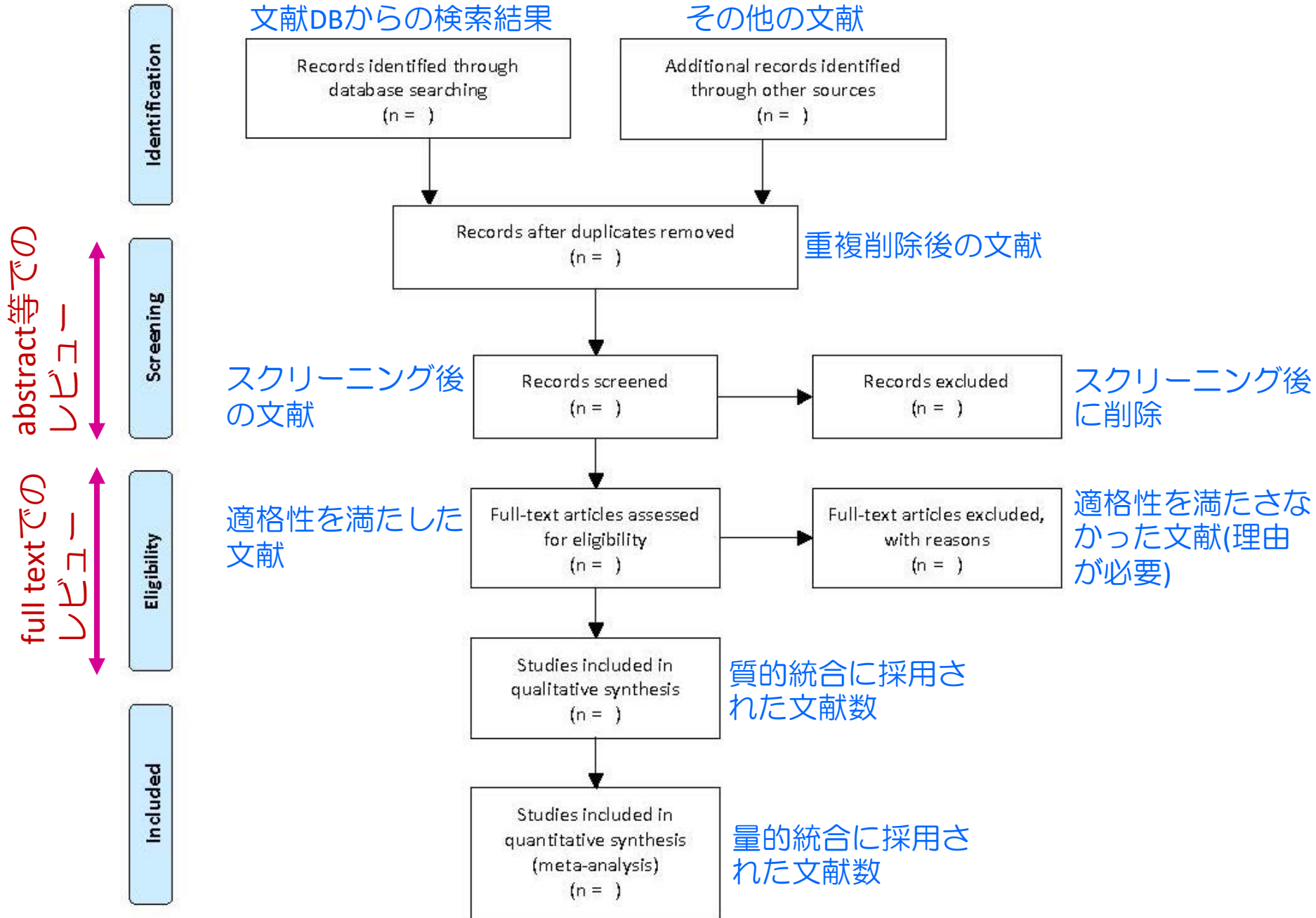
Method

Participants

Intervention

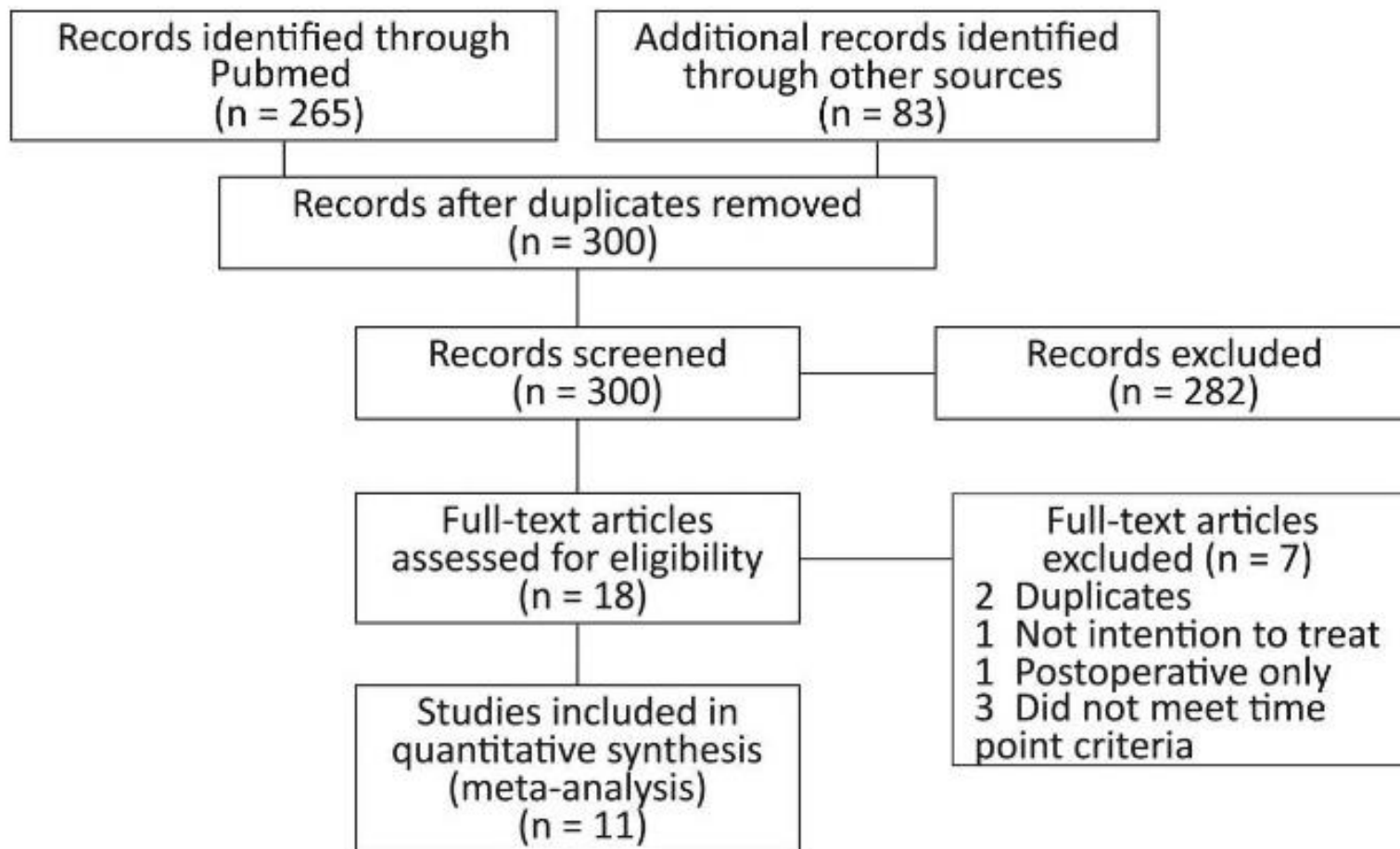
Outcomes

PRISMA Flow diagram



PRISMA Flow diagramの例示

非心臓手術前に β 遮断薬を開始した無作為化比較試験を統合したメタアナリシス



統合解析：単純な意味 (丹後, 2016)

■ 平均値に関する単純な意味

(各研究の測定値) = (共通な真値) + (誤差)

■ 割合に関する単純な意味

(各研究の測定値) = (共通な割合) + (誤差)

最も単純なのは、すべての研究の平均値をとることである

➡ 平均値をとるとは、すべての研究が同じ重みであると考えてることを意味する。

➡ 標準誤差(研究の精度)は標本サイズが大きくなるほど高い。つまり、標本サイズが異なる研究を等しく統合することは、異なる精度の研究結果を同じ結果として扱ってしまうことを意味する。

研究結果を平均で扱うことの危険性

	既存薬			新薬		
	標本サイズ	有効例数	有効割合 (%)	標本サイズ	有効例数	有効割合 (%)
臨床試験A	20	15	75.0	24	6	25.0
臨床試験B	240	50	20.8	230	100	43.5
臨床試験C	120	32	26.7	130	40	30.8

平均値 = 40.8

平均値 = 33.1

単純平均では、既存薬のほうが新薬よりも有効割合が高い

➡ 症例数が最も少ない臨床試験A(既存薬20例, 新薬24例)の試験結果の影響が強い

➡ 精度が最も低い研究結果が多大な影響を及ぼしている。

臨床試験の結果を単純に平均してはいけない

研究結果をまとめて扱うことの危険性

■ Simpsonのパラドックス(丹後,2016)

	新薬		標準薬	
	有効 (%割合)	症例数	有効 (%割合)	症例数
試験 1	25(83.3)	30	44(78.6)	56
試験 2	31(57.4)	54	17(54.8)	31
試験1+2	56 (66.7)	84	61 (70.1)	87

個別の試験では、新薬のほうが標準薬よりも有効割合が高いにも関わらず、まとめて取り扱ってしまうと、結果が逆になってしまう。

➡ 同じ対象，同じ治療法であっても，それぞれの群の患者特性，医師群の特性，診療環境が異なる。

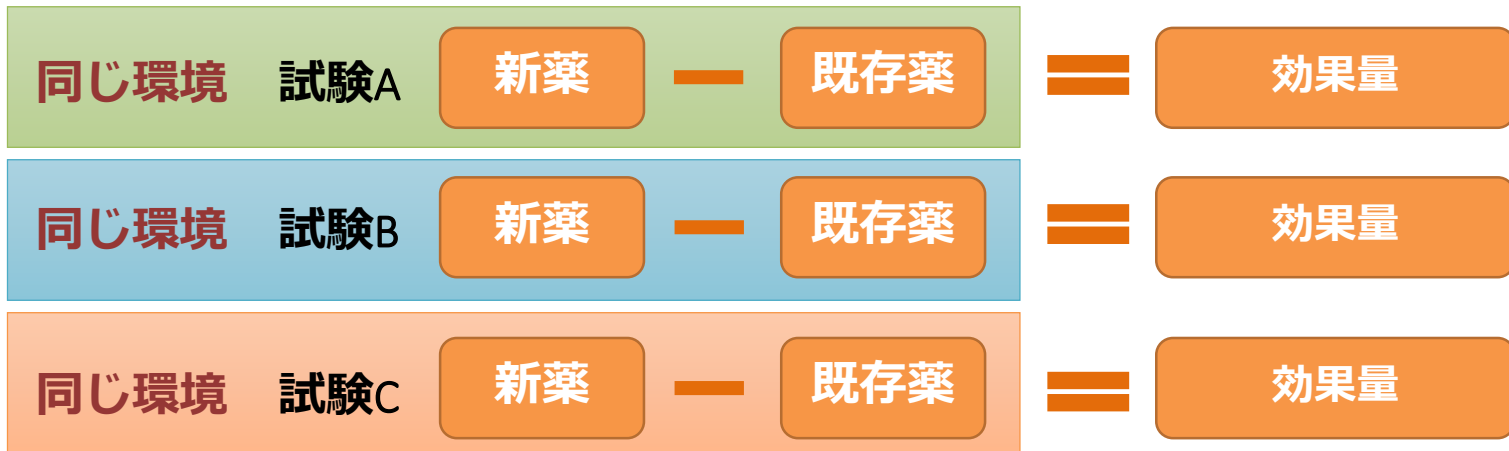
臨床試験単位で取り扱う必要がある

メタアナリシスにおけるキーワード：効果量 (effect size)

Simpsonのパラドックスの例：同じ対象，同じ治療法であっても，それぞれの群の患者特性，医師群の特性，診療環境が異なる。



各試験の群間での違い(例：新薬と既存薬での有効率の違い)は，異なった研究においても，同じであると考えるのが自然である。



そのため，メタアナリシスでは，各試験について，それぞれの群の治療効果ではなく，治療効果の違いを取り扱うことが多い。この治療効果の差のことを，効果量(effect size)という。

効果量の種類

相対尺度

2値	オッズ比 (odds ratio)
	リスク比 (risk ratio)
生存時間	ハザード比 (hazard ratio)

絶対尺度

2値	リスク差 (risk difference)
連続	平均値の差 (mean difference)
	標準化された平均値の差 (standardized mean difference) ^{*1}

*1：標準化された平均値の差は次式で計算できる。

標準化された平均値の差 = (平均値の差) / (各群の標準偏差の平均値)

なお、Cohen's dとも呼ばれる。

Cohen's dは、標本サイズが小さい場合に過大評価になる可能性があるため、自由度で調整したHedges' gもある。

効果量のグラフィカル表現：Forest plot

非心臓手術前にβ遮断薬を開始した無作為化比較試験を統合したメタアナリシスの結果である。

Patient：心血管以外の手術を受ける心血管イベントのリスクが高い患者に対して、

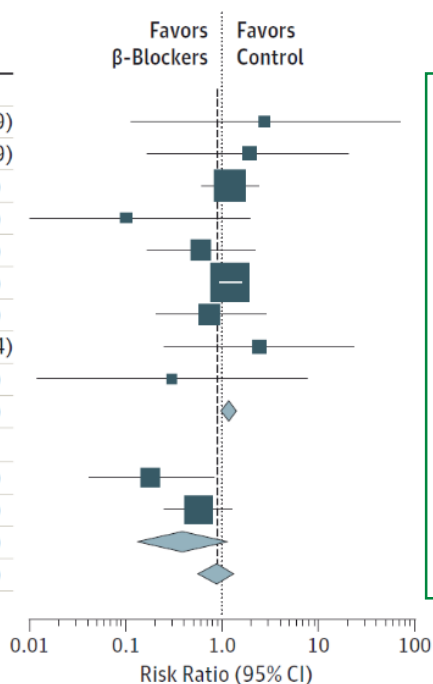
Intervention：β遮断薬の投与が、

Control：β遮断薬を投与しない患者に比べて

Outcome：術後 30 日あるいは退院時全死亡率(副次的評価項目：非致死的心筋梗塞，脳卒中，低血圧)のリスクを低下させる。

Source	β-Blockers		Control		RR (95% CI)
	Events, No.	Total, No.	Events, No.	Total, No.	
Low risk of bias					
BBSA	1	110	0	109	2.97 (0.12-72.19)
Bayliff	2	49	1	50	2.04 (0.19-21.79)
DIPOM	20	462	15	459	1.32 (0.69-2.55)
MaVS	0	246	4	250	0.11 (0.01-2.09)
Neary	3	18	5	20	0.67 (0.19-2.40)
POISE	129	4174	97	4177	1.33 (1.03-1.73)
Mangano	4	99	5	101	0.82 (0.23-2.95)
POBBLE	3	55	1	48	2.62 (0.28-24.34)
Yang	0	51	1	51	0.33 (0.01-8.00)
Subtotal ($I^2=0\%$; $P=.68$)					1.27 (1.01-1.60)
High risk of bias					
Poldermans	2	59	9	53	0.20 (0.05-0.88)
Dunkelgrun	10	533	16	533	0.63 (0.29-1.36)
Subtotal ($I^2=44\%$; $P=.18$)					0.42 (0.15-1.23)
Overall					0.94 (0.63-1.40)

$I^2=30\%$; $P=.16$
Interaction test between groups, $P=.04$



- 個々の研究の効果量及び95%信頼区間
- 個々の群の標本サイズ
- 重み付けした効果量及び95%信頼区間

をグラフとともに表したものが**Forest plot**である。

Forest plotのグラフ説明

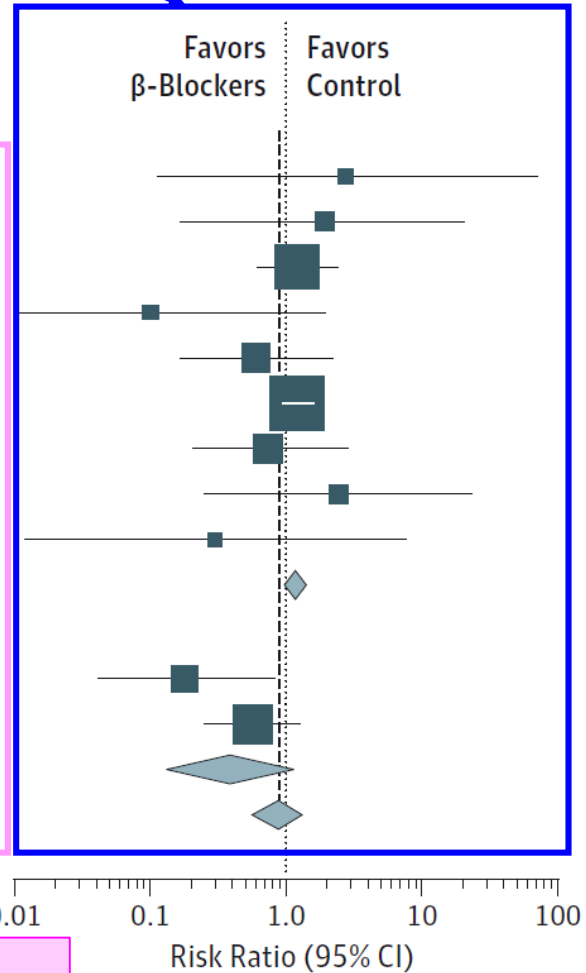
: 髭は95%信頼区間, ■の大きさは標本サイズに対応

 : 頂点は重み付けされた効果量, 横幅は95%信頼区間に対応

Source	β-Blockers		Control		RR (95% CI)
	Events, No.	Total, No.	Events, No.	Total, No.	
Low risk of bias					
BBSA	1	110	0	109	2.97 (0.12-72.19)
Bayliff	2	49	1	50	2.04 (0.19-21.79)
DIPOM	20	462	15	459	1.32 (0.69-2.55)
MaVS	0	246	4	250	0.11 (0.01-2.09)
Neary	3	18	5	20	0.67 (0.19-2.40)
POISE	129	4174	97	4177	1.33 (1.03-1.73)
Mangano	4	99	5	101	0.82 (0.23-2.95)
POBBLE	3	55	1	48	2.62 (0.28-24.34)
Yang	0	51	1	51	0.33 (0.01-8.00)
Subtotal ($I^2=0\%$; $P=.68$)					1.27 (1.01-1.60)
High risk of bias					
Poldermans	2	59	9	53	0.20 (0.05-0.88)
Dunkelgrun	10	533	16	533	0.63 (0.29-1.36)
Subtotal ($I^2=44\%$; $P=.18$)					0.42 (0.15-1.23)
Overall					0.94 (0.63-1.40)

$I^2 = 30\%$; $P = .16$

Interaction test between groups, $P = .04$



効果量(Relative Risk)
 濃い部分は重み付けされた効果量

代表的な統計的モデル

■ 固定効果モデル (Fixed-effect model)

$$\text{各研究の効果量} = \text{共通の効果量} + \text{(偶然) 誤差}$$

効果量は、統合する研究に抛らず同一であると仮定したモデルであり、各試験による効果の違いは(偶然)誤差のみが原因であると考ええる。

■ 変量効果モデル (Random-effect model)

$$\text{各研究の効果量} = \text{共通の効果量} + \text{各研究の偏り} + \text{(偶然) 誤差}$$

誤差の部分

各試験による効果の違いを(偶然)誤差だけでなく、試験によって生じるバラツキにも原因があると考ええる。

各研究の偏りは、**研究の違いによるバラツキ**を持つ。これを**異質性(heterogeneity)**という。

統合解析における効果量の推定

■ 固定効果

連続値(平均値の差)：個々の試験の効果量の標準誤差を用いて重み付けを行う

2値(オッズ比, リスク比, リスク差)：Mantel-Haenszel法, Peto法などがある。

Peto法は, RCTの結果に基づく統合解析以外に用いるべきでない。

異質性がほとんどない場合には, 統合された効果量の信頼区間が小さくなる。一方で, 異質性が著しい場合には, 固定効果モデルの利用は推奨されない。

■ 変量効果

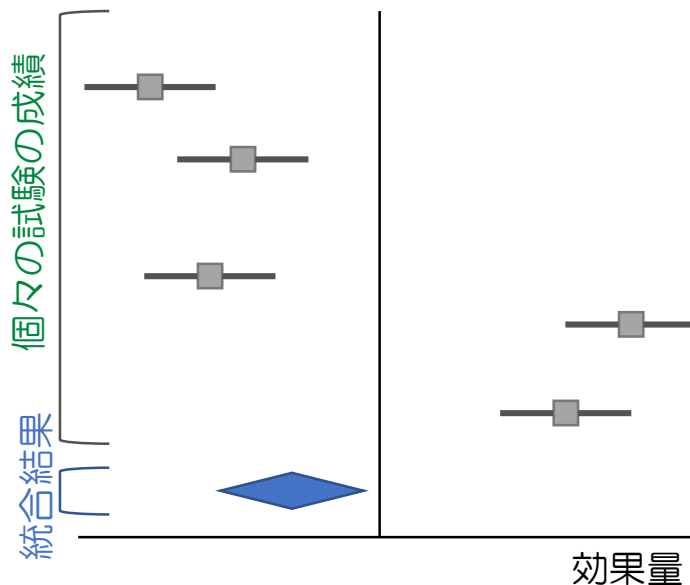
DerSimonian-Laird法が一般的に用いられるが, 最近では, Bayes流接近法も増えている。

異質性が崩れている場合でも, 統合解析が可能。ただし, 信頼区間は固定効果モデルよりも広くなる。

異質性を見てしているか否かを精査したうえで, 固定効果を用いるか変量効果を用いるかを選択しなければならない。

メタアナリシスの異質性の検討

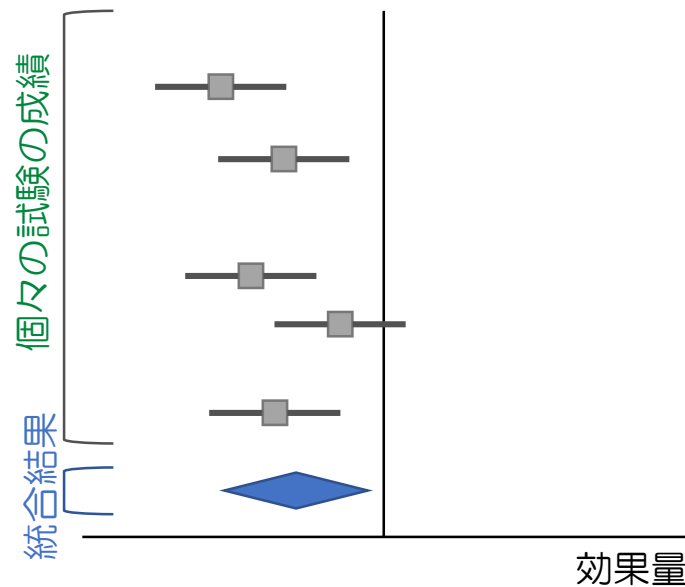
異質性が大きい場合



試験によって効果量が異なる

← 試験毎でのバラツキが大きい

異質性が小さい場合



試験によって効果量に大差がない

← 試験毎でのバラツキが小さい

■ フォレストプロットを視覚的に省察する

個々の試験の効果量の類似性, 信頼区間の重なり具合

■ 統計的方法の利用

CochranのQ検定, 異質性尺度 I^2 の利用

異質性の評価

■ CochranのQ検定

$$Q = \left[(\text{重み}) \times \{ (\text{試験での効果量}) - (\text{統合した効果量}) \}^2 \right] \text{の合計}$$

Q を利用して検定する。有意な場合には、異質性があると判断し、0.1未満で疑義を持つ必要がある。

CochranのQ検定は試験数に左右されるため注意が必要(試験数が増えるほど有意になりやすい傾向にある)。

■ 異質性尺度 I^2 の利用

$$I^2 = \frac{Q - (\text{試験数} - 1)}{Q} \times 100 (\%)$$

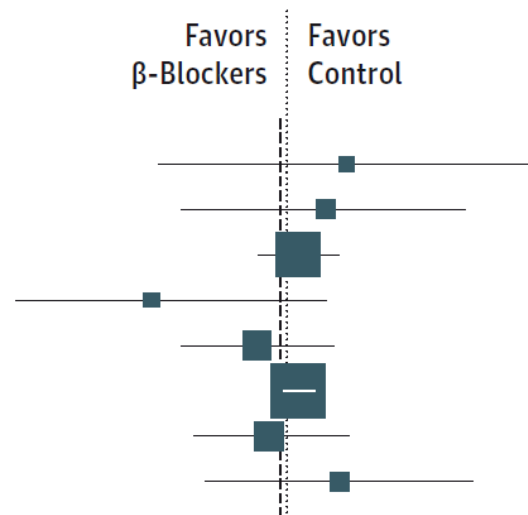
0(%)から100(%)までの範囲をとる。 Q に対して、試験数で調整を行うため、試験数に左右されない。

Cochran Handbookによる解釈

0~40%(重要でない異質性), 30~60%(中程度の異質性)
50~90%(大きな異質性), 75~100%(高度の異質性)

β遮断薬の例示

Source	β-Blockers		Control		RR (95% CI)
	Events, No.	Total, No.	Events, No.	Total, No.	
Low risk of bias					
BBSA	1	110	0	109	2.97 (0.12-72.19)
Bayliff	2	49	1	50	2.04 (0.19-21.79)
DIPOM	20	462	15	459	1.32 (0.69-2.55)
MaVS	0	246	4	250	0.11 (0.01-2.09)
Neary	3	18	5	20	0.67 (0.19-2.40)
POISE	129	4174	97	4177	1.33 (1.03-1.73)
Mangano	4	99	5	101	0.82 (0.23-2.95)
POBBLE	3	55	1	48	2.62 (0.28-24.34)
Yang	0	51	1	51	0.22 (0.01-2.99)



Subtotal ($I^2=0\%$; $P=.68$)

有意でないことから異質性は認められない

High risk of bias

Poldermans 2 59 9 53 0.20 (0.05-0.88)

Dunkelgrun 10 533 16 533 0.62 (0.29-1.36)

Subtotal ($I^2=44\%$; $P=.18$)

有意でないものの I^2 は高い(有意でないのは、試験数が少ないことに依存するため)

Overall

$I^2=30\%$; $P=.16$

Interaction test between groups, $P=.04$

全体では異質性が有意である。

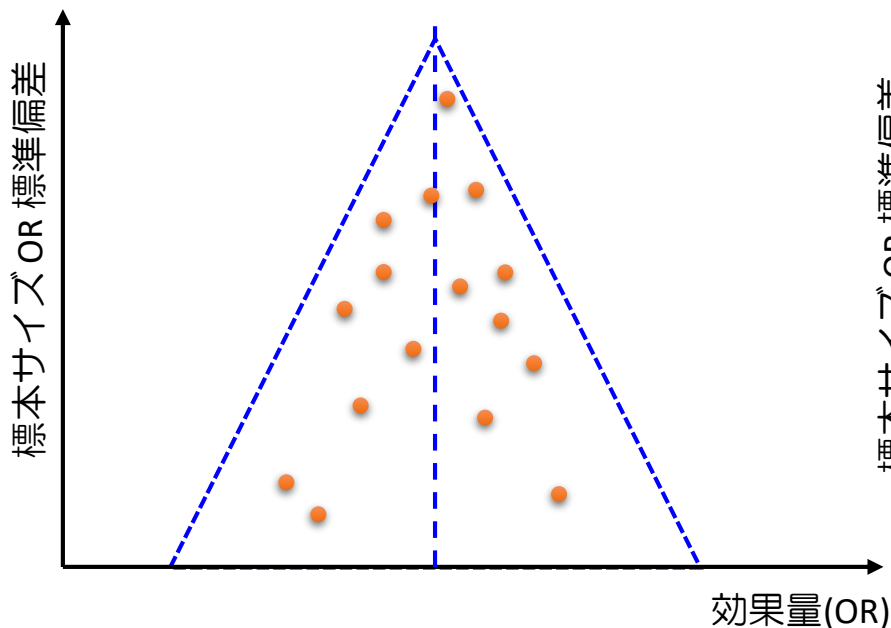
Risk Ratio (95% CI)

異質性が認められた場合には、サブセットに分けることで原因を探索することが考えられ、異質な試験のみで評価することが求められる。

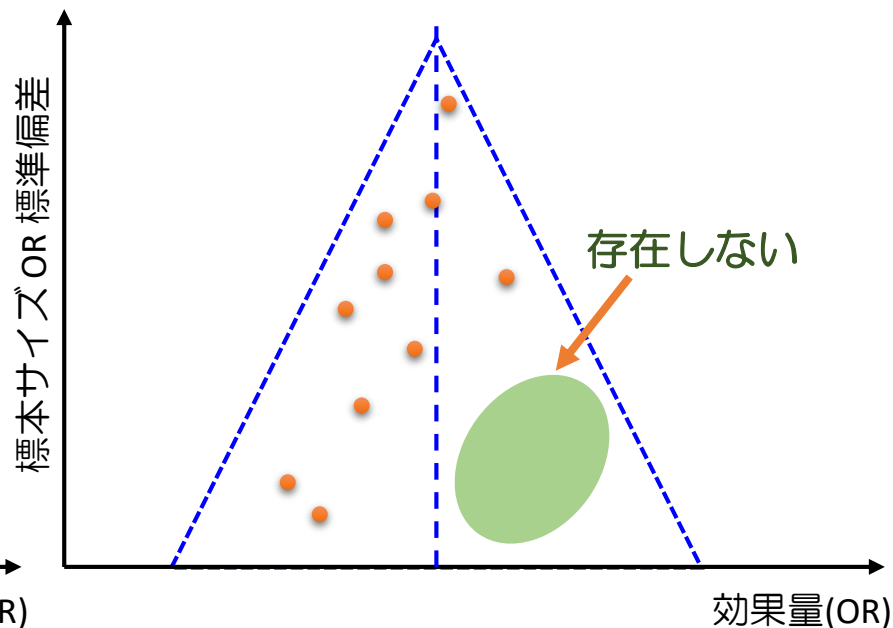
公表(出版)バイアスの検討：funnel plot

臨床試験では、結果が有意でない(negative study)のときに論文誌に掲載されない傾向がある(とくに少数例の試験の場合には生じやすい)。このような状況下でのメタアナリシスでは、統合結果にバイアス(偏り)を生じさせる恐れがある。公表バイアスを評価するためのグラフがfunnel plotである。

公表バイアスがない状況



公表バイアスがない状況



すなわち、funnel plotにおいて対称な場合には、公表バイアスがないと判断され、非対称な場合には、公表バイアスがあると判断される。

EZRによるメタアナリシス

下川敏雄

医療データサイエンス学
(附属病院臨床研究センター)

EZRとは

自治医科大学附属さいたま医療センター
血液科のホームページへようこそ。

自治医科大学附属さいたま医療センター
Jichi Medical University Saitama Medical Center

***** Click here for English version *****

EZR

(2012年6月11日のページ改訂後のアクセス数です。)

2017年9月1日 EZR version 1.36公開
傾向スコア変数を自動的に作成するオプションを追加！

2014年11月初心者向けマニュアル刊行
2015年4月EZ Rマニュアル第2版刊行
(クリックすると立ち読みすることができます)

2016年10月みんなのEBMと臨床研究刊行
(EBMの基礎、新倫理指針に適合した臨床研究の進め方、論文の書き方をまとめています)
1,234サンプルの背景データのサマリー表(Table 1)を自動作成する新機能を搭載！
動作確認OS Windows XP~10, Mac OS X Snow Leopard~El Captain, Ubuntu 11.10~15.10

EZRを使用した学術論文を発表される場合は
New Metrics Translations 2013, 48, 432-433
を参考文献として引用ください。またよろしくお願ひいたします。
(EZ Rの使い方、変更履歴)を参照。2017年4月の時点で英文論文での引用回数が1000回を超えました！

国際的に有名な Software software databaseに
"100% CLEAN" Software awardで掲載されました。

EBMと臨床研究の解説書
amazon.co.jp

ゼロから始めて
一冊でわかる。
¥ 3,888 Prime

EZRと統計解析の解説書
amazon.co.jp

初心者でもすぐ
にできるフリ。
¥ 4,104 Prime

初級~中級者用
amazon.co.jp

自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科の神田善伸教授が統計解析環境RのGUI環境であるRコマンダーをカスタマイズしたものがEZ Rである。

EZRでは、医学統計学における諸種の統計的方法をマウスのみで実行できる。

ダウンロードは、ブラウザで「EZ R」と入力すれば、左図のホームページがトップにくる。

<http://www.jichi.ac.jp/saitama-sct/SaitamaHP.files/statmed.html>

Warning!!

MacOSでは、EZ RのもととなるRcommanderを動かすために、x11というプラグインが必要になる。そのため、EZ Rをインストールする前に、

<https://www.xquartz.org/>

から、x11をダウンロードおよびインストールする必要がある。

EZRのインストール方法：Windowsを例に説明

The screenshot shows the EZR website with a sidebar on the left containing download links. A red box highlights the 'ダウンロード (Windows標準版)' link. A red arrow points from a text box labeled 'STEP.1: 希望のOSを選択' to this link. The main content area lists various publications and updates, including '2017年9月1日 EZR version 1.36公開' and '2016年10月 みんなのEBMと臨床研究刊行'.

STEP.1: 希望のOSを選択

右側の画面が表示される

The screenshot shows the 'Windows版のインストール' section. A red box highlights the link: 'Windows版はここをクリックしてダウンロードしてください (Ver. 1.36 2017/9/1)'. A red arrow points from a text box labeled 'STEP.2: 「〇〇はここをクリックしてダウンロード...」をクリック' to this link. The text above explains that there are two methods for installation: one for simple setup and one for CRAN registration.

STEP.2: 「〇〇はここをクリックしてダウンロード...」をクリック

EZRの実行ファイルがダウンロードされる

The screenshot shows the 'EZRをインストールします' dialog box. The 'デスチネーションフォルダ' (Destination folder) is set to 'C:\Program Files\EZR'. The dialog indicates that 481.23MB of space is required and 326.19GB is available. The '次へ >' (Next) button is highlighted.

http://www.jichi.ac.jp/saitamasct/SaitamaHP.files/statmed.html
「EZR」を検索エンジンで調べると最初に出てくる

実行ファイルを実行するとインストールされる


EZRの起動方法

Windowsの場合

EZRインストール後に作成されるEZRのアイコンをダブルクリックするか、メニューからEZRを選択すればよい(通常のアプリケーションと同じ)。

MacOSの場合

MacOSの場合には、Rを起動したうえで、EZRのプラグインを読み込む必要がある。

[STEP.1] Rを起動する(のアイコン)。

[STEP.2] 次のように入力する

```
> library(Rcmdr)
```

[STEP.3] Rcommanderが起動するので、

「ツール」→「Rcmdrプラグインのロード」

としてRcmdrPlugin.EZRを選択し、「再起動しますか?」という問いに「はい」を選ぶとEZRが起動する。

Rコマンドーの動作が遅くなる場合には、「ツール」→「R.appのためのMac OS Xのapp.napの管理」でapp.napの設定をオフに変更する。

EZRのアウトプットと解釈の留意点

出力結果の一例

The screenshot shows the R Commander window with the following content:

```
##### 1標本の t 検定#####  
res <- NULL  
(res <- t.test(Dataset$血清クレアチニン濃度, alternative='two.sided', mu=4.3, conf.level=0.95))  
cat(gettextRcmdr("mean"), "=", res$estimate, "=", gettextRcmdr("95% CI"), "=", res$conf.int[1], "-", res$conf.int[2], "=",  
    gettextRcmdr("p.value"), "=", signif(res$p.value, digits=3),  
    "+", sep="")  
平均 = 4.083333, 95%信頼区間 3.81441-4.352257, P値 = 0.0931
```

Output (EZR style):

```
One Sample t-test  
data: Dataset$血清クレアチニン濃度  
t = -2.0711, df = 5, p-value = 0.09311  
alternative hypothesis: true mean is not equal to 4.3  
95 percent confidence interval:  
 3.814410 4.352257  
sample estimates:  
mean of x  
4.083333
```

Rスクリプト
EZRではメニューで選ばれた解析方法をRに変換して実行している。ここは、そのRでの実行コマンドが表示されている。

Rでの結果

出力
EZRでの結果の出力

Rでの実行コマンド
(無視してよい)

Rでの結果

Rでの実行コマンド
(無視してよい)

EZRでの結果
(Rでの結果の要約)

これらを解釈する

EZRの結果は日本語で表示される

データの概要(1)

■ ニコチンガムと禁煙の関係のデータ(Silagy, 2003)

Silagy(2003)は、ニコチンガムによる禁煙効果をメタアナリシスするために、26個のこのような研究を調査した。以下はその結果である(禁煙者数は、少なくとも6カ月以上禁煙した被験者数)。

Studyname	治療群		対照群	
	禁煙者数	被験者数	禁煙者数	被験者数
Studyname	qt	tt	qc	tc
Blondal89	37	92	24	90
Campbell91	21	107	21	105
Fagerstrom82	30	50	23	50
Fee82	23	180	15	172
Garcia89	21	68	5	38
Garvey00	75	405	17	203
Gross95	37	131	6	46
Hall85	18	41	10	36
Hall87	30	71	14	68
Hall96	24	98	28	103
Hjalmarson84	31	106	16	100
Huber88	31	54	11	60
Jarvis82	22	58	9	58
Jensen91	90	211	28	82
Killen84	16	44	6	20
Killen90	129	600	112	617
Malcolm80	6	73	3	121
McGovern92	51	146	40	127
Nakamura90	13	30	5	30
Niaura94	5	84	4	89
Pirie92	75	206	50	211
Puska79	29	116	21	113
Schneider85	9	30	6	30
Tonnesen88	23	60	12	53
Villa99	11	21	10	26
Zelman92	23	58	18	58

EZRによるデータの入力

Smoking.csv

最初の列は変数名

	A	B	C	D	E
1	Studyname	qt	tt	qc	tc
2	Blondal89	37	92	24	90
3	Campbell91	21	107	21	105
4	Fagerstrom82	30	50	23	50
5	Fee82	23	180	15	172
6	Garcia89	21	68	5	38

- 新しいデータセットを作成する(直接入力)
- 既存のデータセットを読み込む
- データのインポート**
- パッケージに含まれるデータを読み込む
- データセットを複製する
- データセットの名前を変更する
- 2つのデータセットを結合する
- アクティブデータセットを保存する

- スクリプトファイルを開く
- スクリプトを上書き保存する
- スクリプトを名前を付けて保存する

- 出力を上書き保存する
- 出力を名前を付けて保存する

- マークダウンファイルを開く
- マークダウンファイルを上書き保存する
- マークダウンファイルを名前を付けて保存する

- Rワークスペースを読み込む
- Rワークスペースを上書き保存
- Rワークスペースを名前を付けて保存

- 作業フォルダを変更する

終了

ファイルまたはクリップボード、URL からテキストデータを読み込む

- SPSSのデータセットをインポート
- Minitabのデータをインポート
- Stataのデータをインポート
- Excelのデータをインポート

最初の列が変数名ならば、チェックを入れる。

Dataset

ファイル内に変数名あり:

列数があわない場合に調整する:

文字列の場合にも空欄は欠損値(NA)として読み込む:

空欄以外に欠損値として読み込むべき記号:

データファイルの場所

- ローカルファイルシステム
- クリップボード
- インターネットの URL

フィールドの区切り記号

- 空白
- カンマ
- タブ

その他 指定:

小数点の記号

- ドリオド[.]
- カンマ[,]

ヘルプ OK キャンセル

NAは欠測

CSVファイルはカンマ区切り、その他のテキストファイルは notepadなどで確認する。

あとは、「Smoking.csv」を読み込めばよい。

EZRによるメタアナリシスの実行

R コマンドー

ファイル 編集 アクティブデータセット 統計解析 グラフと表 ツール ヘルプ 標準メニュー

データセット: Dataset

統計解析

- 名義変数の解析
- 連続変数の解析
- ノ/パラメトリック検定
- 生存期間の解析
- 検査の正確度の評価
- マ/チドバ解析
- メタアナリシスとメタ回帰
- 必要サンプルサイズの計算

```
#####テキストファイルからデータを読み込む
Dataset <- read.table("C:/Users/Toshio Shimokawa/Desktop/衛生学・公衆衛生学演習/Smoking.csv",
header=TRUE, sep=",", na.strings=c("", "NA"), dec=".", fill=TRUE,
quote="\"", strip.white=TRUE)
Dataset <- read.table("C:/Users/Toshio Shimokawa/Desktop/衛生学・公衆衛生学演習/Smoking.csv",
header=TRUE, sep=",", na.strings=c("", "NA"), dec=".", fill=TRUE, quote="\"", strip.white=TRUE)
```

出力

```
> #####テキストファイルからデータを読み込む
> Dataset <-
+ read.table("C:/Users/Toshio Shimokawa/Desktop/衛生学・公衆衛生学演習/Smoking.csv",
+ header=TRUE, sep=",", na.strings=c("", "NA"), dec=".", fill=TRUE,
+ quote="\"", strip.white=TRUE)
> Dataset <- read.table("C:/Users/Toshio Shimokawa/Desktop/衛生学・公衆衛生学演習/Smoking.csv",
+ header=TRUE, sep=",", na.strings=c("", "NA"), dec=".", fill=TRUE, quote="\"", strip.white=TRUE)
```

メッセージ

```
[1] メモ: Rコマンドーのバージョン 2.4-0: Thu Jun 21 12:58:31 2018
[2] メモ: データセット Dataset には 26 行、5 列あります。
```

比率の比較のメタアナリシスとメタ回帰
 平均値の比較のメタアナリシスとメタ回帰
 ハザード比のメタアナリシスとメタ回帰

比率の比較のメタアナリシスとメタ回帰

研究の名前を示す変数(0~1つ選択)

qc
qt
Studyname
tc
tt

Studyname

テスト群のイベント発生数を示す変数(1つ選択)

qc
qt
Studyname
tc
tt

qt

テスト群の総サンプル数を示す変数(1つ選択)

qc
qt
Studyname
tc
tt

tt

コントロール群のイベント発生数を示す変数(1つ選択)

qc
qt
Studyname
tc
tt

qc

コントロール群の総サンプル数を示す変数(1つ選択)

qc
qt
Studyname
tc
tt

tc

複数の選択はCtrlキーを押しながらクリック。↓

群別する変数(0~1つ選択)

qc
qt
Studyname
tc
tt

メタ回帰に用いる変数(0~複数選択、ただし1つずつ解析)

qc
qt
Studyname
tc
tt

fixed effect modelに加えてrandom effect modelでも統合する

forest plotに詳細なデータを記載する

出版バイアスをfunnel plotで検証する

全てにチェックを入れる

統合する項目を選択する

- オッズ比
- 相対危険度
- リスク差

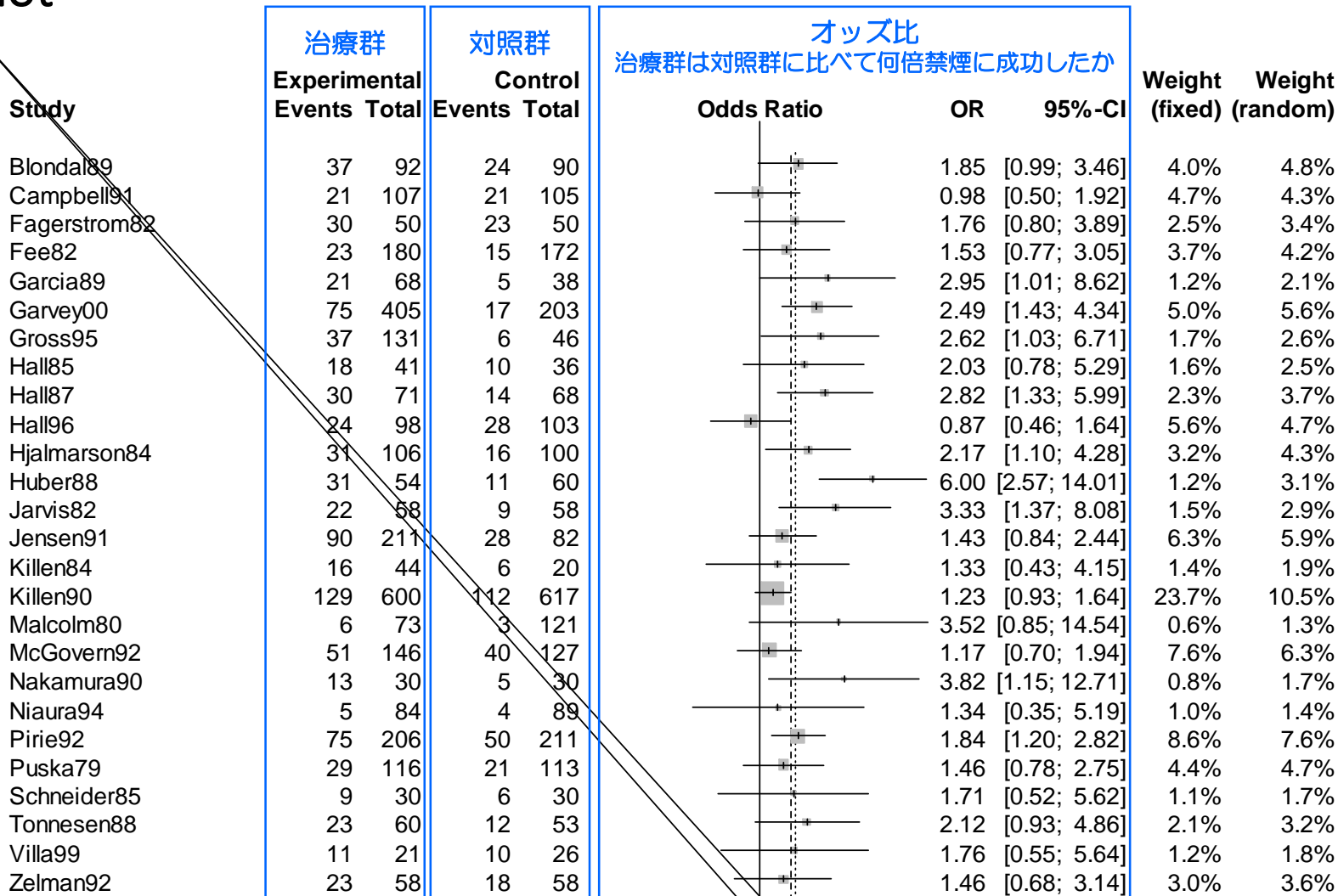
↓一部のサンプルだけを解析対象にする場合の条件式。例: age > 50 & Sex == 0 や age < 50 | Sex == 1

<全ての有効なケース>

ヘルプ リセット OK キャンセル 適用

「統計解析」
 → 「メタアナリシスとメタ回帰」
 → 「比率の比較のメタアナリシスとメタ回帰」

Forest plot



固定効果モデル Fixed effect model 3140 2706 1.67 [1.47; 1.90] 100.0% --
 変量効果モデル Random effects model 1.75 [1.48; 2.07] -- 100.0%

Heterogeneity: $I^2 = 28\%$, $\tau^2 = 0.0475$, $p = 0.09$

異質性尺度

変量モデルにおける研究間分散

CochranのQ検定

0.1 0.5 1 2 10

Forest plotに対応するEZRの出力

```
出力
実行

OR          95%-CI  %W(fixed) %W(random)
Blondal89   1.8500 [0.9892; 3.4599] 4.0 4.8
Campbell191 0.9767 [0.4971; 1.9193] 4.7 4.3
Fagerstrom82 1.7609 [0.7965; 3.8929] 2.5 3.4
Fee82       1.5333 [0.7713; 3.0481] 3.7 4.2
Garcia89    2.9489 [1.0094; 8.6152] 1.2 2.1
Garvey00    2.4866 [1.4256; 4.3372] 5.0 5.6
Gross95     2.6241 [1.0265; 6.7083] 1.7 2.6
Hall185     2.0348 [0.7829; 5.2886] 1.6 2.5
Hall187     2.8223 [1.3289; 5.9938] 2.3 3.7
Hall196     0.8687 [0.4614; 1.6356] 5.6 4.7
Hjalmarson84 2.1700 [1.1005; 4.2788] 3.2 4.3
Huber88     6.0040 [2.5721; 14.0146] 1.2 3.1
Jarvis82    3.3272 [1.3706; 8.0768] 1.5 2.9
Jensen91    1.4345 [0.8429; 2.4414] 6.3 5.9
Killen84    1.3333 [0.4279; 4.1550] 1.4 1.9
Killen90    1.2349 [0.9310; 1.6382] 23.7 10.5
Malcolm80   3.5224 [0.8531; 14.5429] 0.6 1.3
McGovern92  1.1676 [0.7040; 1.9365] 7.6 6.3
Nakamura90  3.8235 [1.1500; 12.7126] 0.8 1.7
Niaura94    1.3449 [0.3487; 5.1879] 1.0 1.4
Pirie92     1.8435 [1.2044; 2.8218] 8.6 7.6
Puska79     1.4603 [0.7750; 2.7515] 4.4 4.7
Schneider85 1.7143 [0.5228; 5.6207] 1.1 1.7
Tonnesen88  2.1239 [0.9285; 4.8583] 2.1 3.2
Villa99     1.7600 [0.5489; 5.6433] 1.2 1.8
Zelman92    1.4603 [0.6791; 3.1403] 3.0 3.6

Number of studies combined: k = 26

OR          95%-CI  z  p-value
Fixed effect model  1.6698 [1.4684; 1.8988] 7.82 < 0.0001
Random effects model 1.7516 [1.4831; 2.0686] 6.60 < 0.0001

Quantifying heterogeneity:
tau^2 = 0.0475; I^2 = 28.4% [0.0%; 55.8%]

Test of heterogeneity:
Q d.f. p-value
34.90 25 0.0900

CochranのQ検定

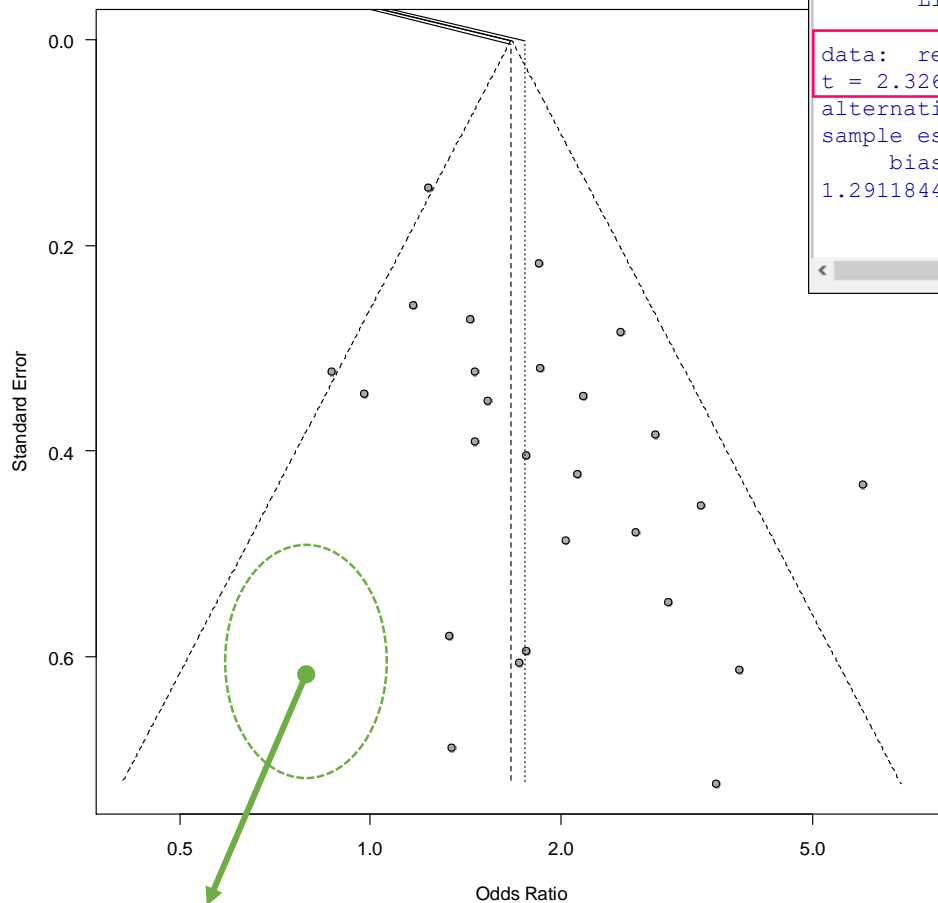
Details on meta-analytical method:
- Mantel-Haenszel method
- DerSimonian-Laird estimator for tau^2
```

各試験での結果(Forest plotのもとになる結果)

固定効果モデル(fixed effect model), 変量効果モデル(mixed effect model)でのp値 (Forest plotには表示されない)

異質性の評価結果

Funnel plot



```
出力  
Linear regression test of funnel plot asymmetry (efficient score)  
data:  res  
t = 2.3261, df = 24, p-value = 0.02878  
alternative hypothesis: asymmetry in funnel plot  
sample estimates:  
      bias  se.bias  slope  
1.2911844 0.5550812 0.1126996
```

**Funnel plotの非対称性の検定
(有意ならば非対称)**

小規模なStudyではNegativeな論文が少ない
(publication biasの可能性)

データの概要(2)

■ 2種類の歯磨き粉のデータ(Everitt and Pickles, 2000)

Everitt(2000)は、虫歯進展予防に関する二つの異なる歯磨き粉を比較した9個のランダム化比較試験を示している。ここでのアウトカムは、虫歯経験歯面数に試験開始前からの変化である。

Study	歯磨き粉A			歯磨き粉B		
	被験者数	平均値	標準偏差	被験者数	平均値	標準偏差
Study	nA	meanA	sdA	nB	meanB	sdB
1	134	5.96	4.24	113	4.72	4.72
2	175	4.74	4.64	151	5.07	5.38
3	137	2.04	2.59	140	2.51	3.22
4	184	2.70	2.32	179	3.20	2.46
5	174	6.09	4.86	169	5.81	5.14
6	754	4.72	5.33	736	4.76	5.29
7	209	10.10	8.10	209	10.90	7.90
8	1151	2.82	3.05	1122	3.01	3.32
9	679	3.88	4.85	673	4.37	5.37

EZRによるデータの入力

toothpaste.csv

最初の列は変数名

	A	B	C	D	E
1	Studyname	qt	tt	qc	tc
2	Blondal89	37	92	24	90
3	Campbell91	21	107	21	105
4	Fagerstrom82	30	50	23	50
5	Fee82	23	180	15	172
6	Garcia89	21	68	5	38

- 新しいデータセットを作成する(直接入力)
- 既存のデータセットを読み込む
- データのインポート**
- パッケージに含まれるデータを読み込む
- データセットを複製する
- データセットの名前を変更する
- 2つのデータセットを結合する
- アクティブデータセットを保存する

- スクリプトファイルを開く
- スクリプトを上書き保存する
- スクリプトを名前を付けて保存する

- 出力を上書き保存する
- 出力を名前を付けて保存する

- マークダウンファイルを開く
- マークダウンファイルを上書き保存する
- マークダウンファイルを名前を付けて保存する

- Rワークスペースを読み込む
- Rワークスペースを上書き保存
- Rワークスペースを名前を付けて保存

- 作業フォルダを変更する

終了

ファイルまたはクリップボード、URL からテキストデータを読み込む

- SPSSのデータセットをインポート
- Minitabのデータをインポート
- Stataのデータをインポート
- Excelのデータをインポート

最初の列が変数名ならば、チェックを入れる。

Dataset

データセット名を入力:

ファイル内に変数名あり:

列数があわない場合に調整する:

文字列の場合にも空欄は欠損値(NA)として読み込む:

空欄以外に欠損値として読み込むべき記号: NA

データファイルの場所

- ローカルファイルシステム
- クリップボード
- インターネットの URL

フィールドの区切り記号

- 空白
- カンマ
- タブ

その他 指定:

小数点の記号

- ドリオド[.]
- カンマ[,]

ヘルプ OK キャンセル

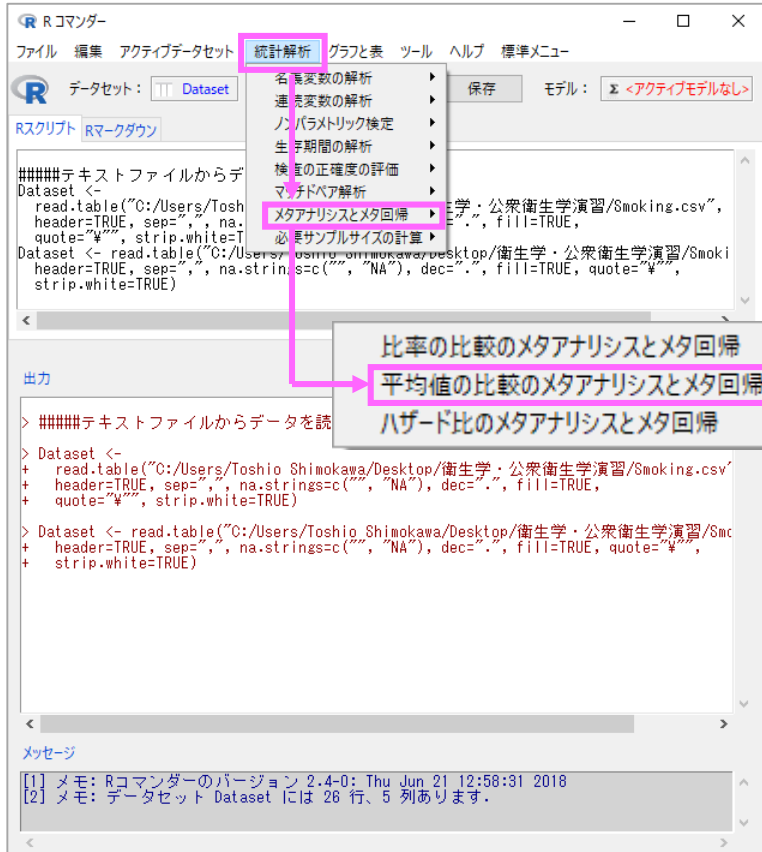
NAは欠測

CSVファイルはカンマ区切り、その他のテキストファイルはnotepadなどで確認する。

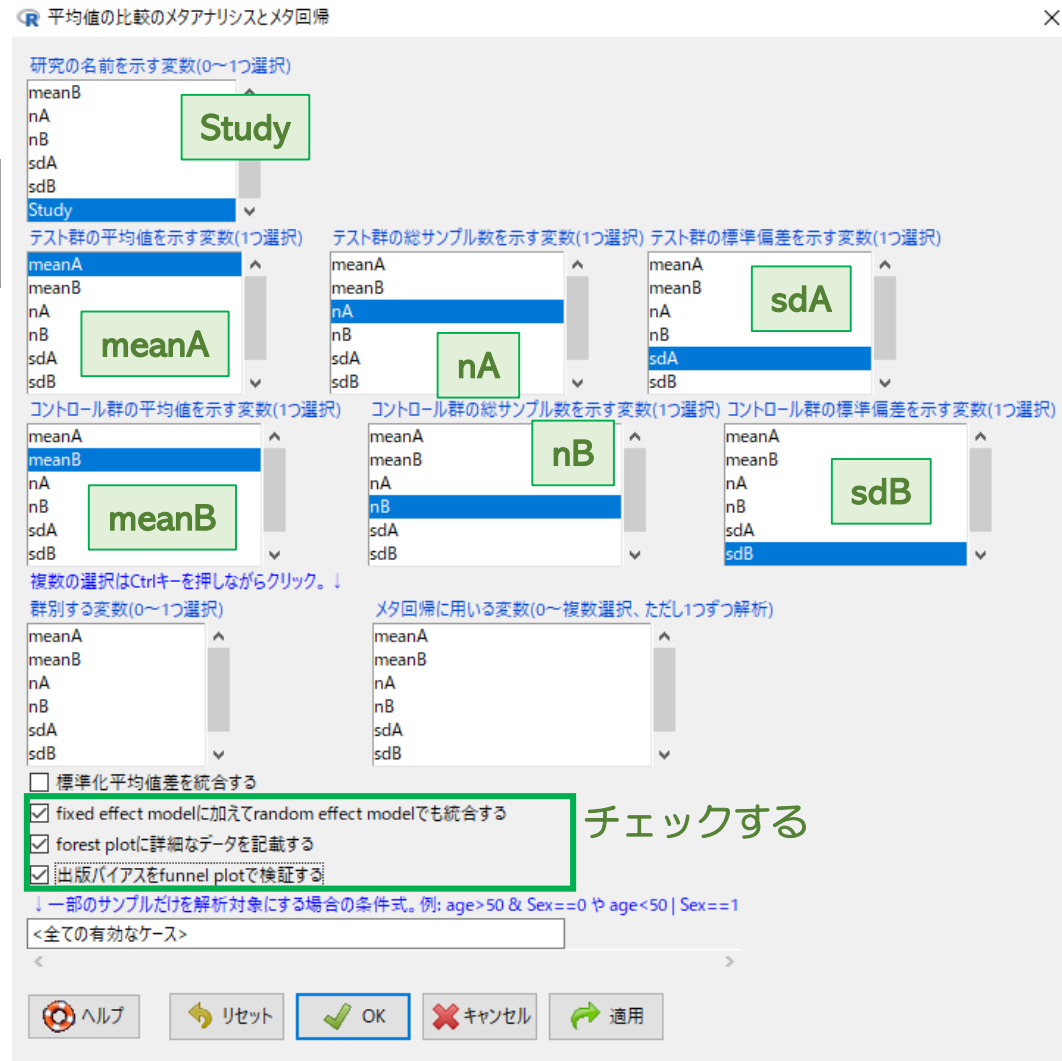
あとは、「toothpaste.csv」を読み込めばよい。

EZRによるメタアナリシスの実行

今回は、歯磨き粉Aをテスト群，歯磨き粉Bをコントロール群とする。



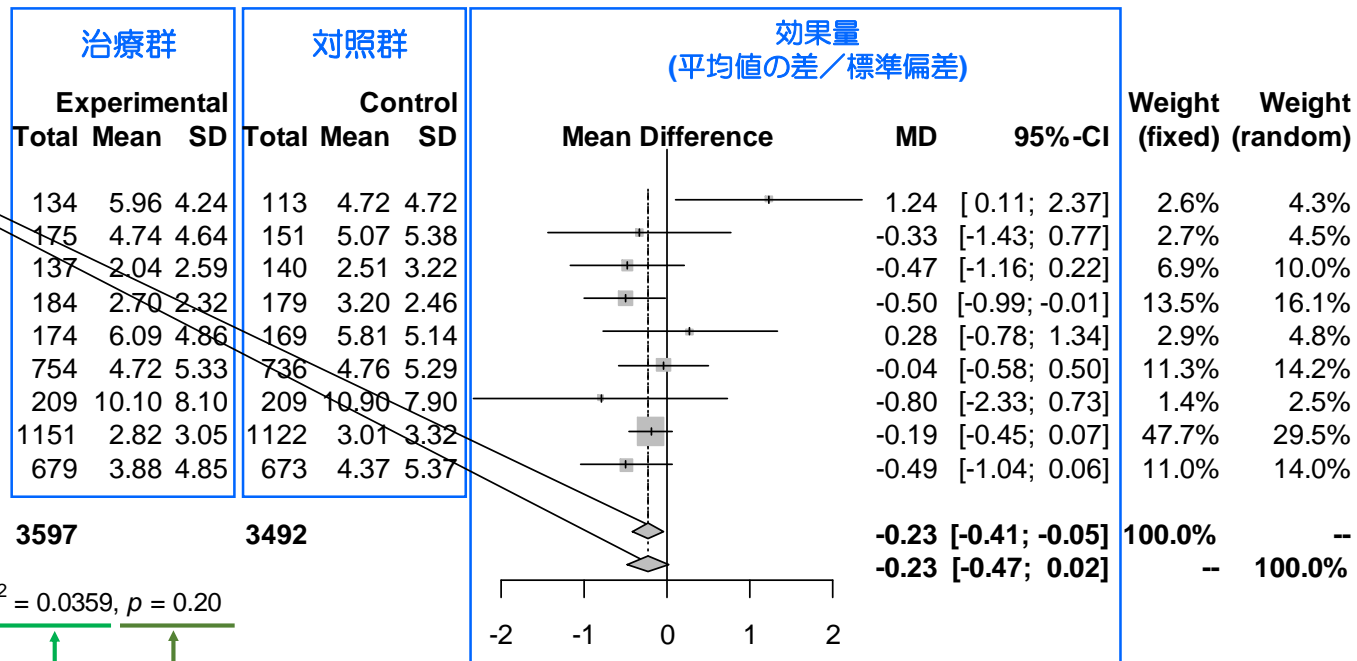
比率の比較のメタアナリシスとメタ回帰
平均値の比較のメタアナリシスとメタ回帰
ハザード比のメタアナリシスとメタ回帰



「統計解析」
→ 「メタアナリシスとメタ回帰」
→ 「平均値の比較のメタアナリシスとメタ回帰」

チェックする

Forest plot



固定効果モデル Fixed effect model 3597 3492
 変量効果モデル Random effects model
 Heterogeneity: $I^2 = 28\%$, $\tau^2 = 0.0359$, $p = 0.20$

異質性尺度

変量モデルにおける研究間分散

CochranのQ検定

Forest plotに対応するEZRの出力

出力 実行

MD	95%-CI	%W(fixed)	%W(random)
1 1.2400	[0.1118; 2.3682]	2.6	4.3
2 -0.3300	[-1.4295; 0.7695]	2.7	4.5
3 -0.4700	[-1.1575; 0.2175]	6.9	10.0
4 -0.5000	[-0.9922; -0.0078]	13.5	16.1
5 0.2800	[-0.7792; 1.3392]	2.9	4.8
6 -0.0400	[-0.5793; 0.4993]	11.3	14.2
7 -0.8000	[-2.3340; 0.7340]	1.4	2.5
8 -0.1900	[-0.4523; 0.0723]	47.7	29.5
9 -0.4900	[-1.0356; 0.0556]	11.0	14.0

Number of studies combined: k = 9

	MD	95%-CI	z	p-value
Fixed effect model	-0.2292	[-0.4103; -0.0482]	-2.48	0.0131
Random effects model	-0.2251	[-0.4721; 0.0219]	-1.79	0.0741

Quantifying heterogeneity:
tau^2 = 0.0359; H = 1.17 [1.00; 1.72]; I^2 = 27.5% [0.0%; 66.2%]

Test of heterogeneity: **CochranのQ検定**

Q	d.f.	p-value
11.04	8	0.1996

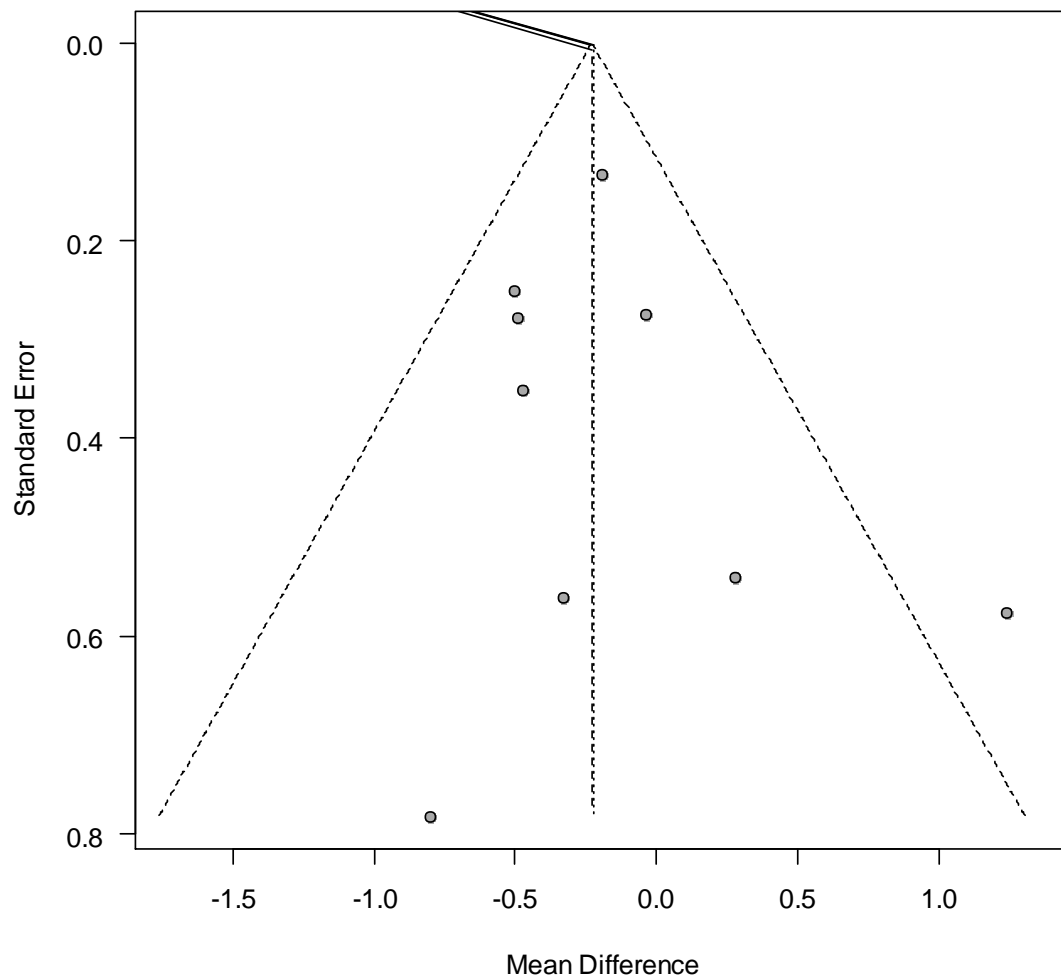
Details on meta-analytical method:
- Inverse variance method
- DerSimonian-Laird estimator for tau^2

各試験での結果(Forest plotのもとになる結果)

固定効果モデル(fixed effect model), 変量効果モデル(mixed effect model)でのp値 (Forest plotには表示されない)

異質性の評価結果

Funnel plot



試験数が10未満の場合には、Funnel plotの非対称性の検定(有意ならば非対称)が表示されない