

2018年度 医学統計セミナー 第5回

- メタアナリシス -

下川敏雄

和歌山県立医科大学附属病院 臨床研究センター

医学系研究における3つの目標

■ 精度の確保

精度を高めることで、明白な結論が出るように工夫する
＝ 症例数(N)を増やす(臨床試験では統計的に設定)

メタアナリシス

複数の試験を統合するのでNが増加

■ 比較可能性の保証

無作為化比較試験(RCT)では、ランダム割付を実施することで内的妥当性(internal validity)を担保している。

複数のRCTを統合しているので担保されている

■ 一般可能性(外的妥当性)の検討

単一の試験では、限られた対象患者のみになるため、一般可能性は、推測の域を脱し得ない。また、適格基準(eligibility criteria)に依存して、一般化可能性の範囲が変化する。

一貫性・交互作用の枠組みで統計学的に評価される。

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。

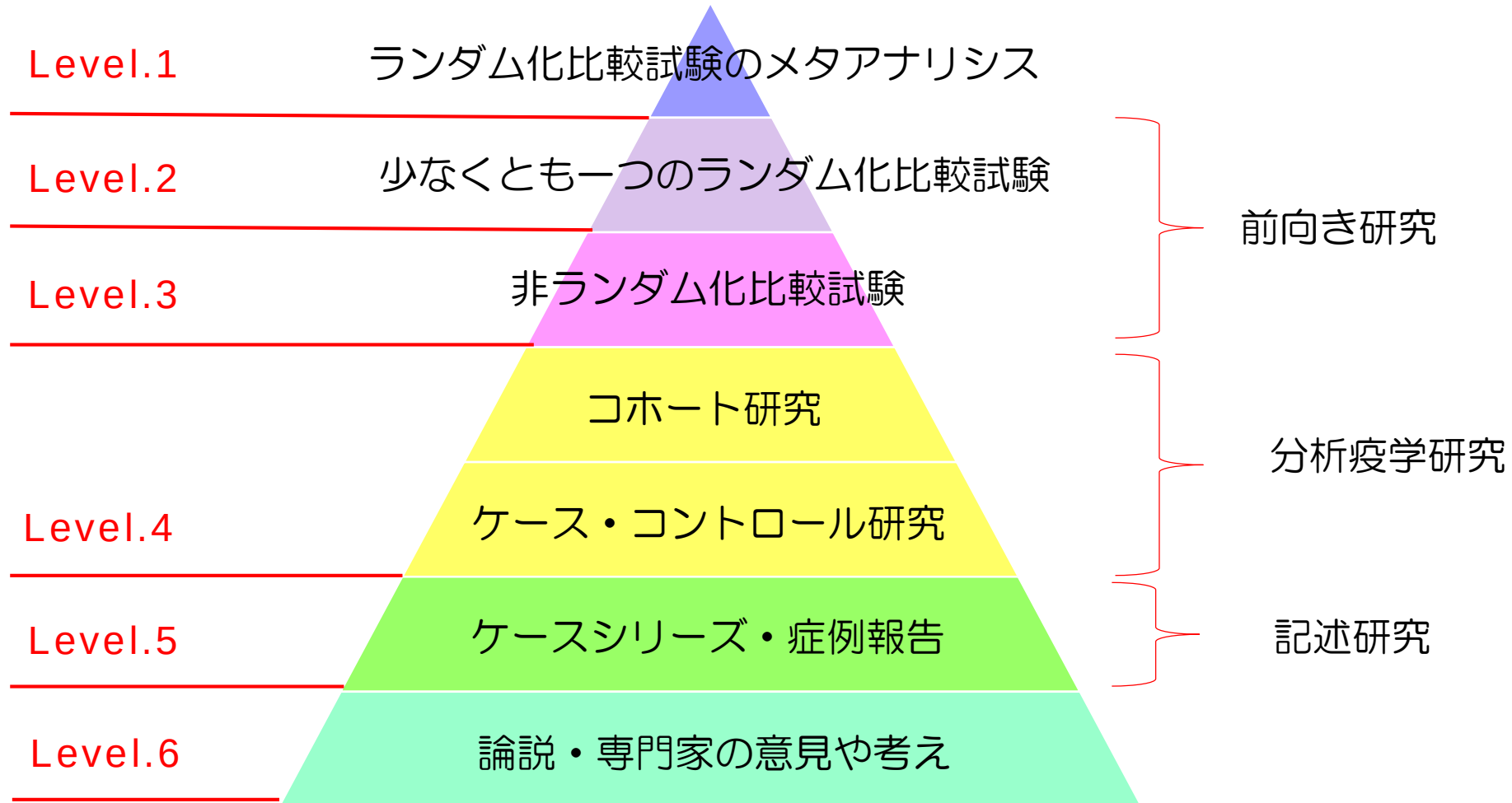
定性的システマティックレビュー

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。

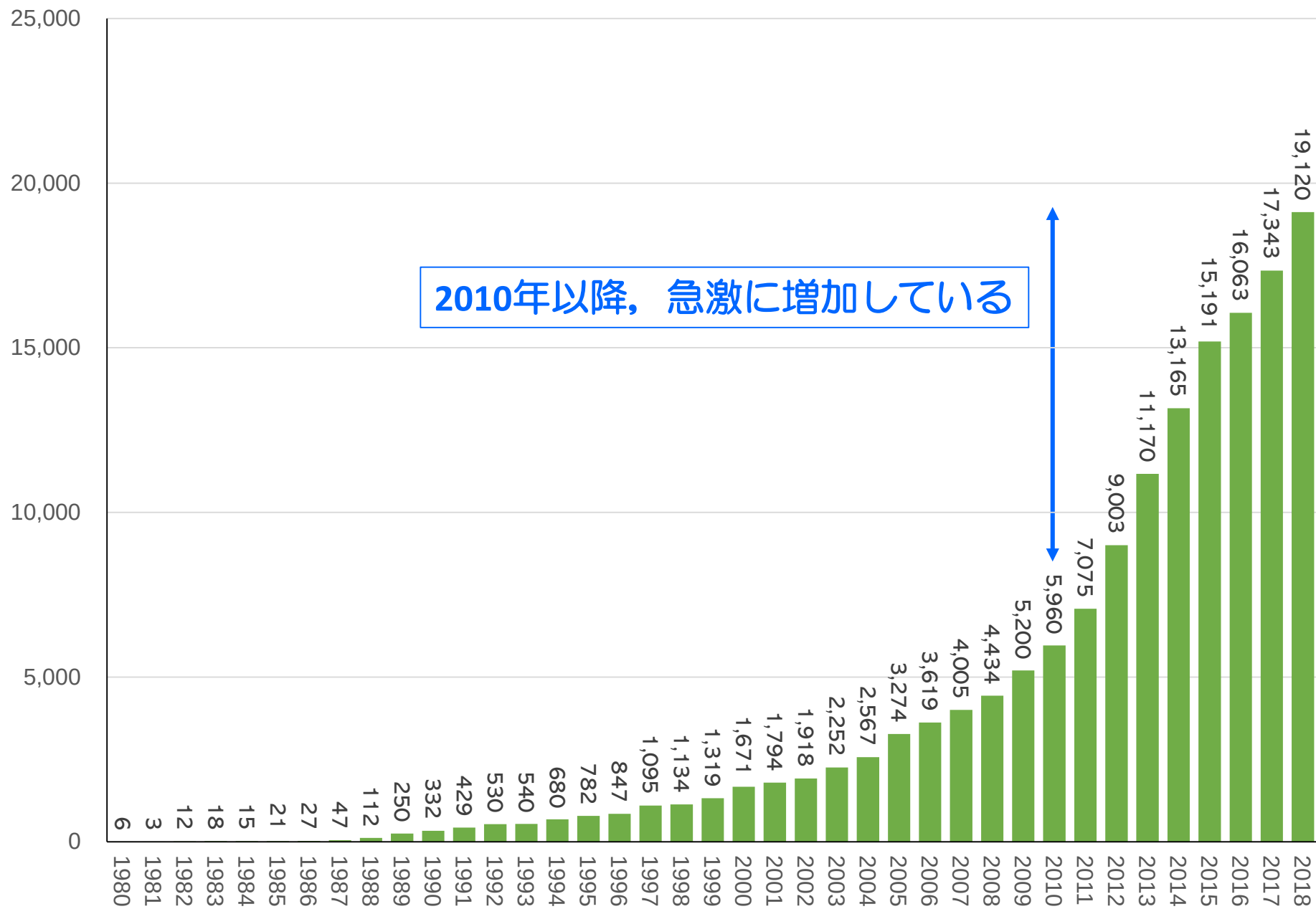
広義には、システマティックレビューもメタアナリシスと同義であるが、狭義には、システマティックレビューの一部、すなわち個々の論文の結果を統合するための統計的方法がメタアナリシスである。

研究デザインとエビデンス

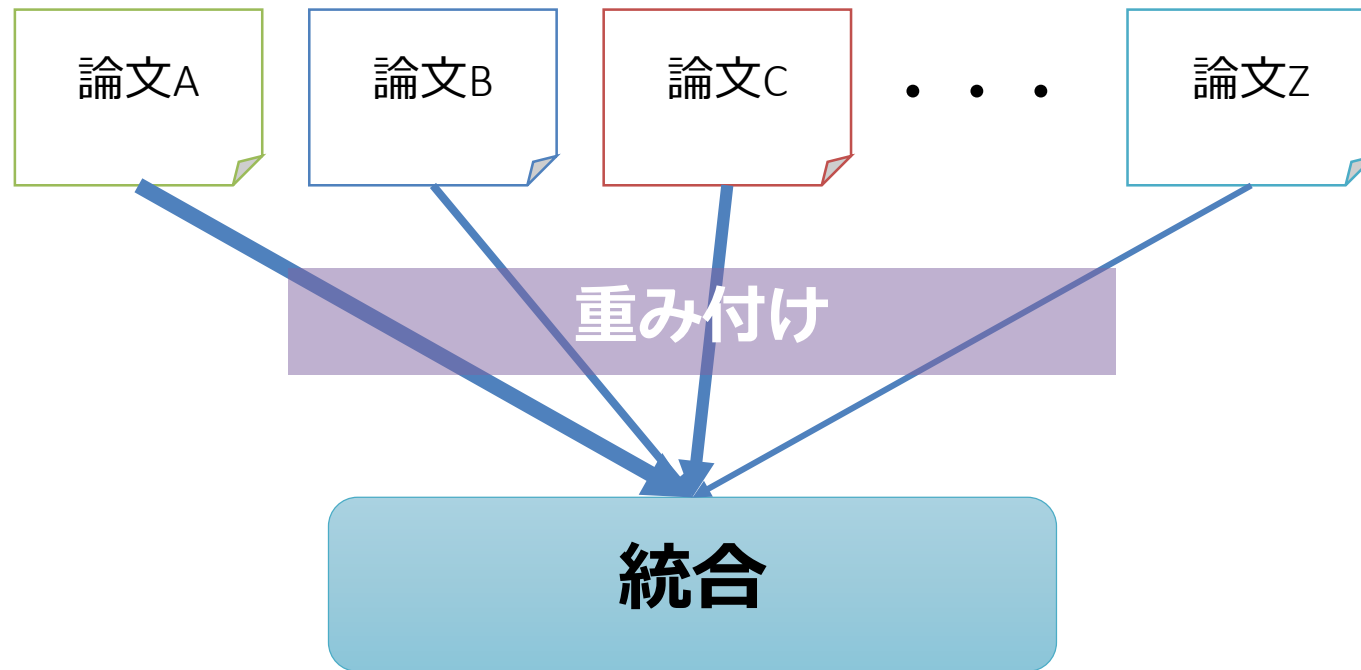
治療に関する論文のエビデンスレベル (AHRQ:米国医療政策研究局)



PubMedに掲載されている論文の推移(1980-2018)

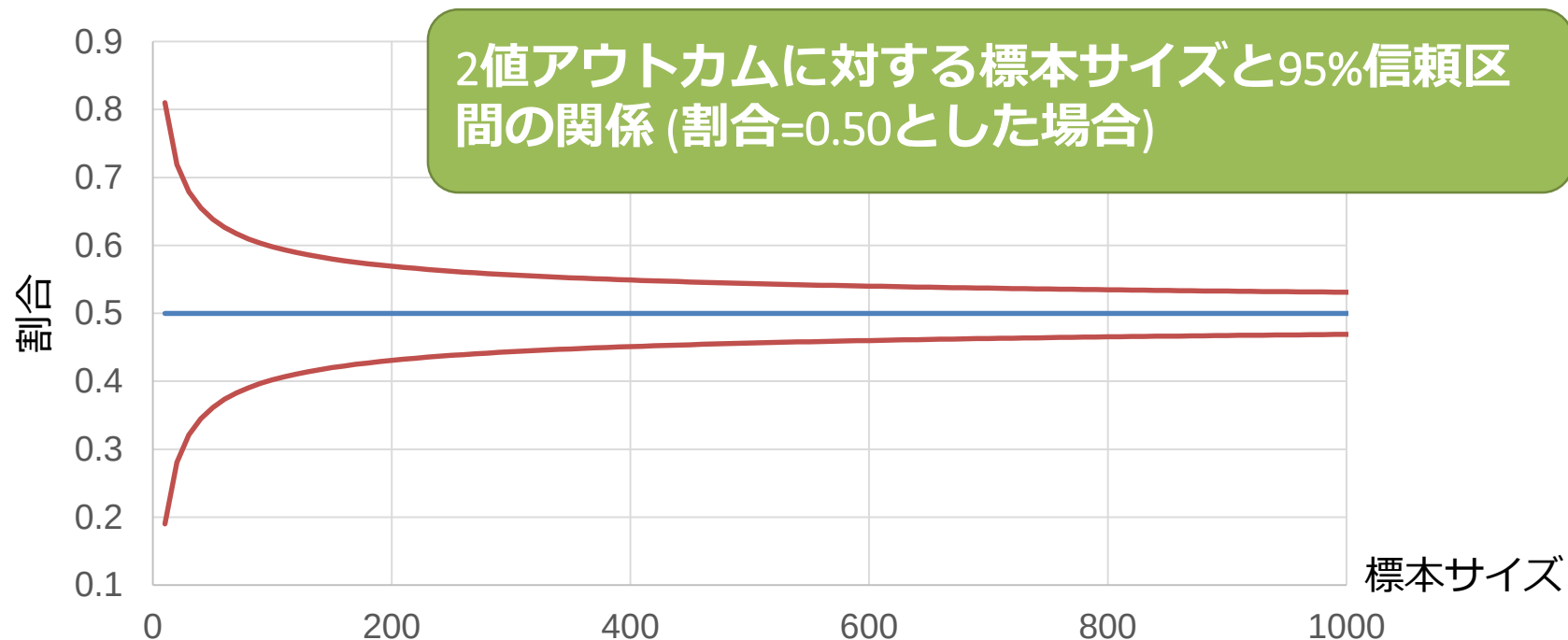


メタアナリシスとは



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シ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ならない。
 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)。

論文の定性的評価

(1)選択バイアス(selection bias)

割付の順序(Random sequence generation)：ランダムな割付の順序(シーケンス)がどのように行われたかについて明記されていることを確認する。

割付の隠蔽(Allocation concealment)：割付のシーケンスについて、被験者や研究者にわからないようにすること(割付の順番が分からないようにすること)。

(2)施行バイアス(preference bias)

被験者や研究者に対して盲検化が行われたか(Blinding of participants and personnel)に関するバイアス。

(3)検出バイアス(detection bias)

アウトカム評価に関する盲検化(Blinding of outcome assessment)に関連するバイアス。評価時点で、アウトカム評価がオープン化されているか(オープンラベル試験では評価についてバイアスが入る可能性があるため注意)。

(4)症例減少バイアス(attribution bias)

不完全データ (Incomplete outcome data)に関連するバイアス。不適格のために解析から除外される症例数あるいは除外理由がアンバランスであった場合には、恣意的に被験者選別が行われている恐れがあるため注意が必要

(5)報告バイアス(reporting bias)

選択的な報告 (Selective reporting)に関連するバイアス。プロトコルに記載された実施、解析通りに解析されているか否かなど、有利な結果のみを報告していないかが評価される。

(6)その他のバイアス

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, hypotension in 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

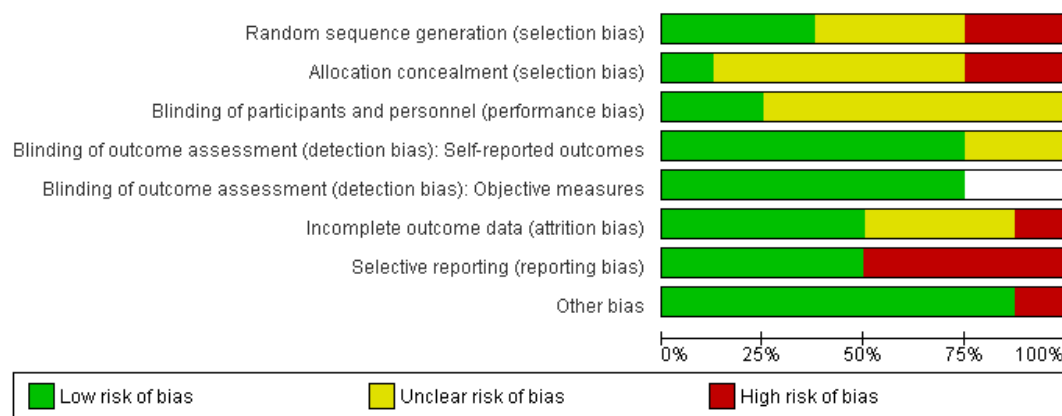
CochraneのRisk of bias要約テーブル・Risk of biasグラフ

各試験は、項目ごとにlow risk of bias(バイアスのリスクは低い), unclear risk of bias(バイアスのリスクは不明), High risk of bias(バイアスのリスクは高い)

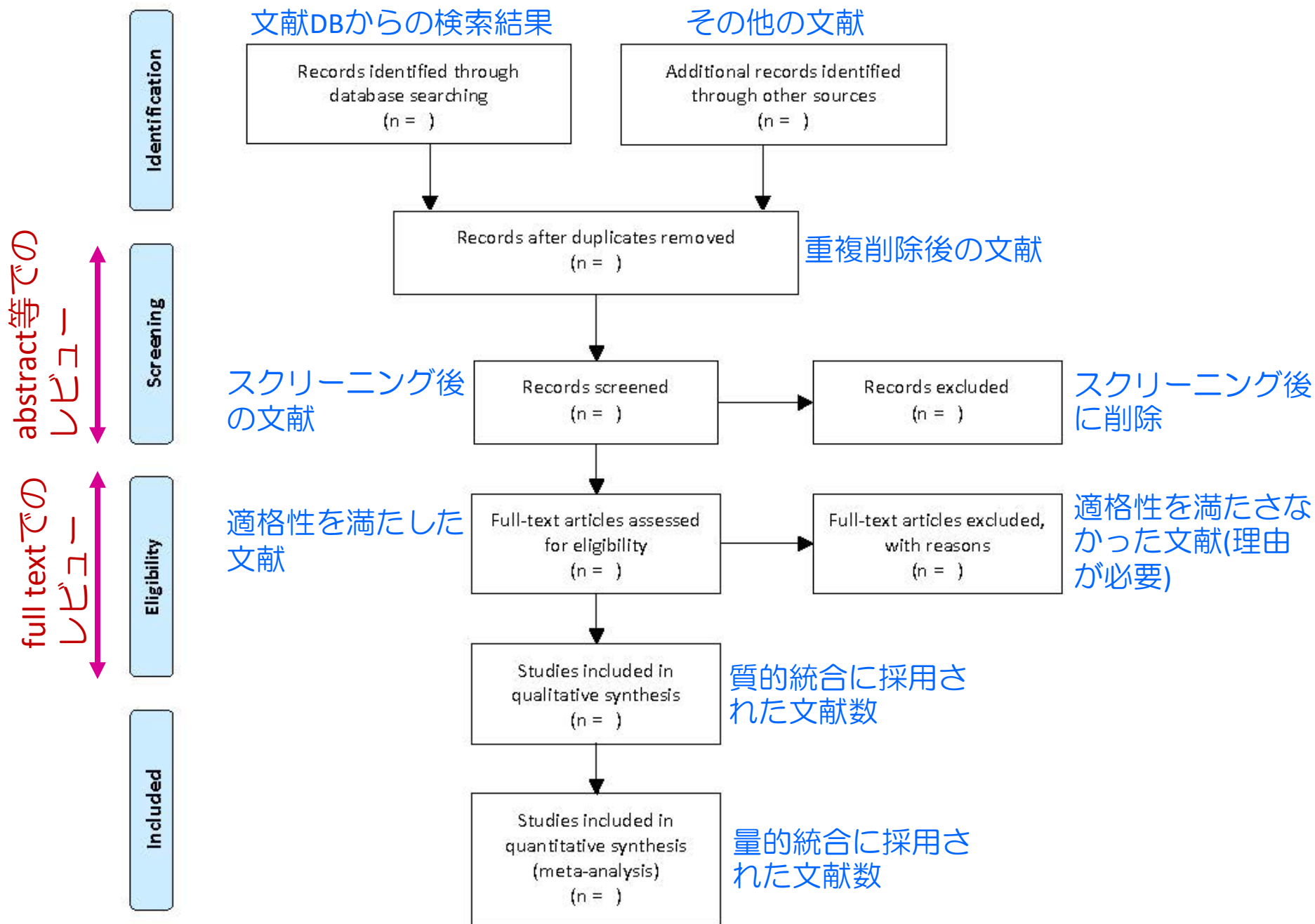
試験毎の評価 Risk of bias要約テーブル

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Amore-Coffea 2000	?	?	?	+		?	-	+
Deliciozza 2004	+	?	?	?	+	?	-	+
Kahve-Paradiso 2002	-	-	?	+	+	+	+	+
Mama-Kaffa 1999	-	-	?	+	+	-	-	+
Morrocona 1998	+	?	?	+	+	+	+	+
Norscafe 1998	?	?	+	+	+	?	-	-
Oohlahlazza 1998	+	+	+	+		+	+	+
Piazza-Allerta 2003	?	?	?	?	+	+	+	+

評価の要約 Risk of biasグラフ

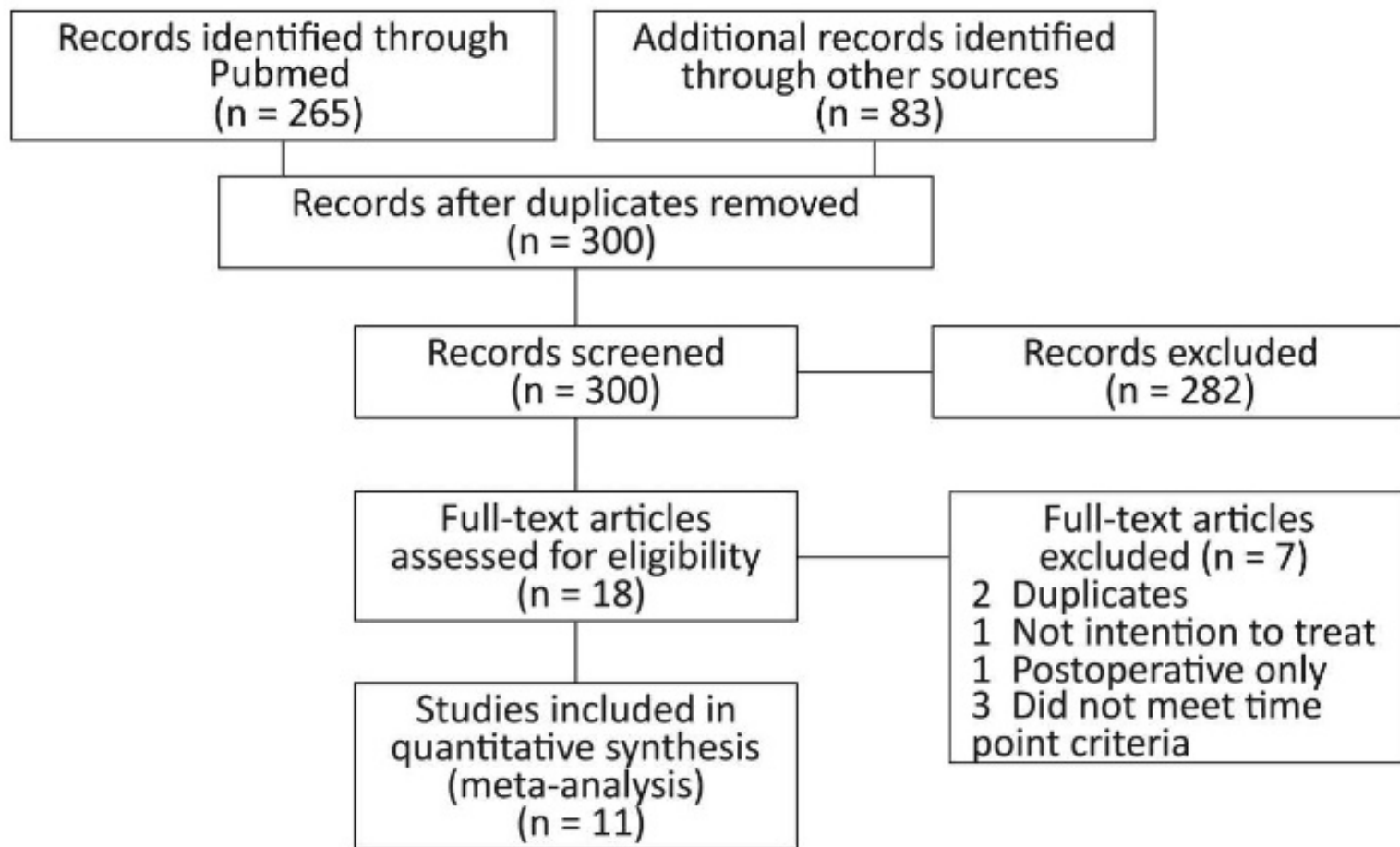


PRISMA Flow diagram



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

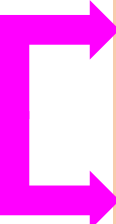
➡ 症例数が最も少ない臨床試験A(既存薬20例, 新薬24例)の試験結果の影響が強い

➡ 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。

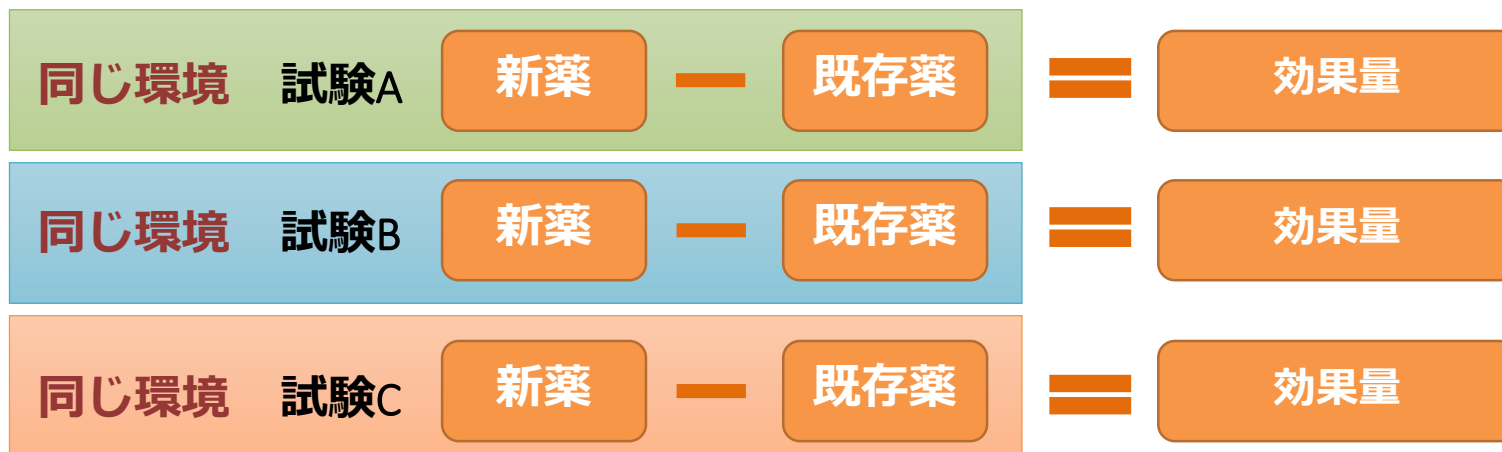
臨床試験単位で取り扱う必要がある

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。

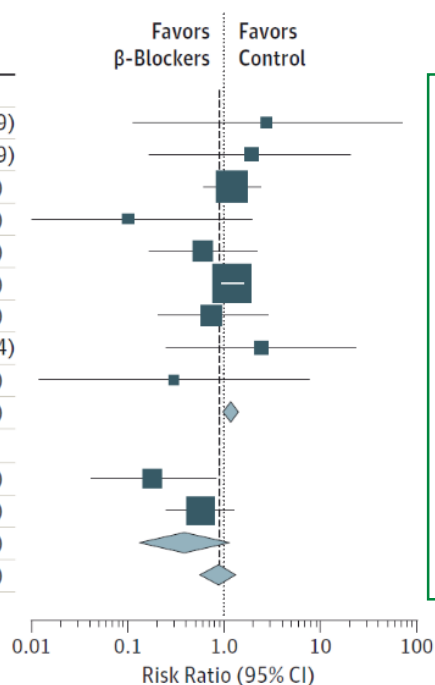
Patient：心血管以外の手術を受ける心血管イベントのリスクが高い患者に対して、

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。

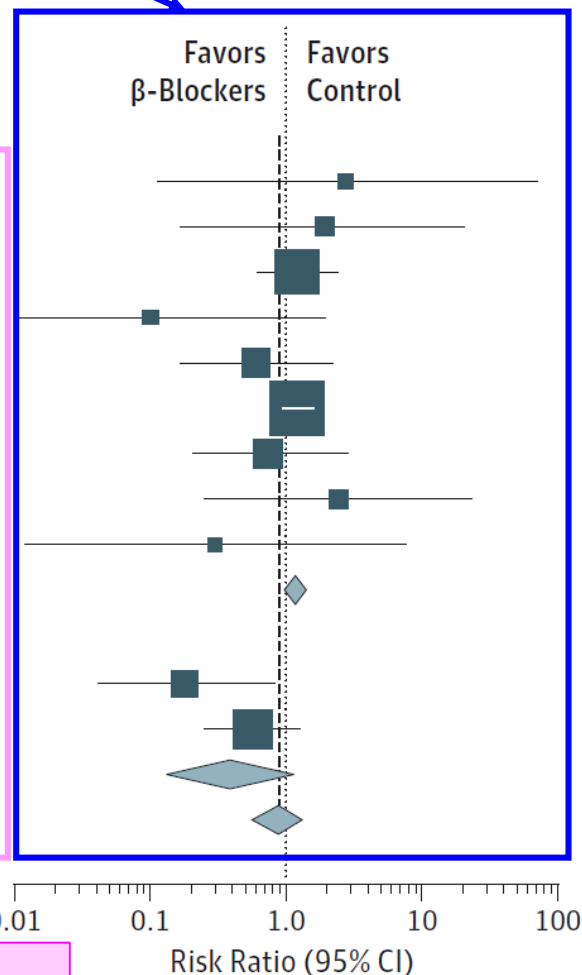
Forest plotのグラフ説明

 : 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、統合する研究に拠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。

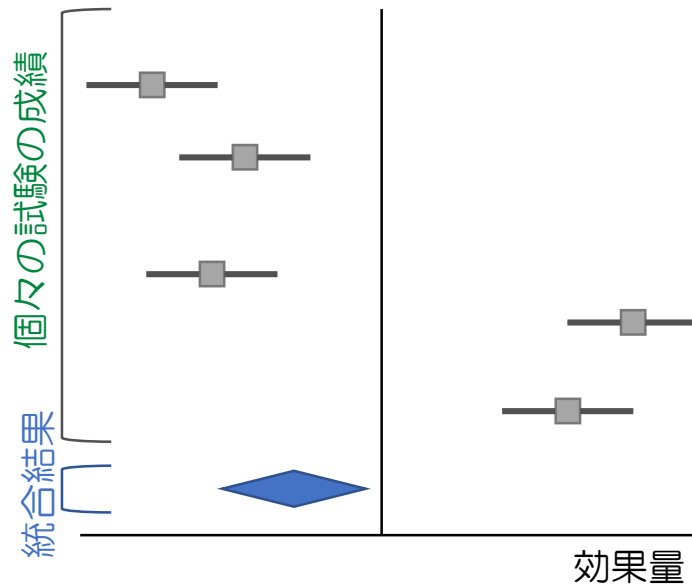
異質性を見てしているか否かを精査したうえで, 固定効果を用いるか変量効果を用いるかを選択しなければならない。

モデル毎の特徴

	固定効果モデル (Fixed effect model)	変量効果モデル (Random effect model)
概念	偶然の影響はあるが、母集団は同一なので根底にはただ一つの介入効果を想定	偶然の影響と、母集団が異なることによる介入効果の違いがあると想定
結果のバラツキ	偶然誤差	偶然誤差 + 研究毎の偏り
解析の適正	収集した研究で介入(治療など)の効果があったか？	将来、介入(治療など)の効果があるのか？
統合データ	研究内分散のみ	研究内 + 研究間分散
研究間の均質性	均質性があれば可	異質性がある場合に望ましい
信頼区間	小さくなりやすい	幅広くなりやすい

メタアナリシスの異質性の検討

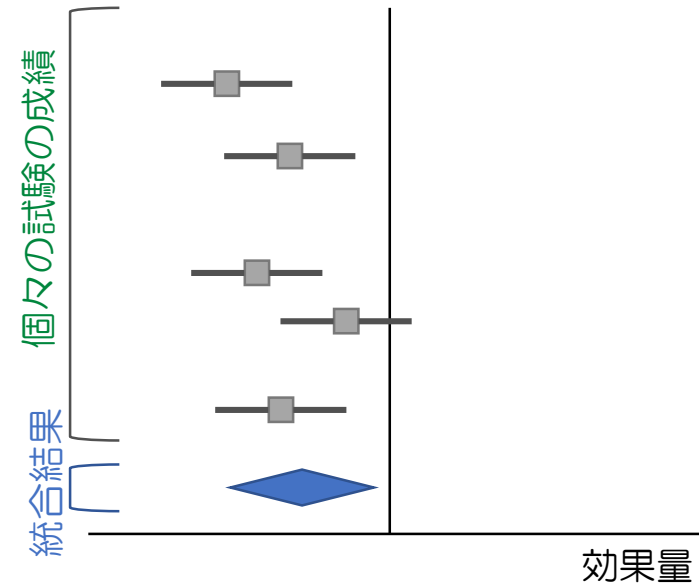
異質性が大きい場合



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

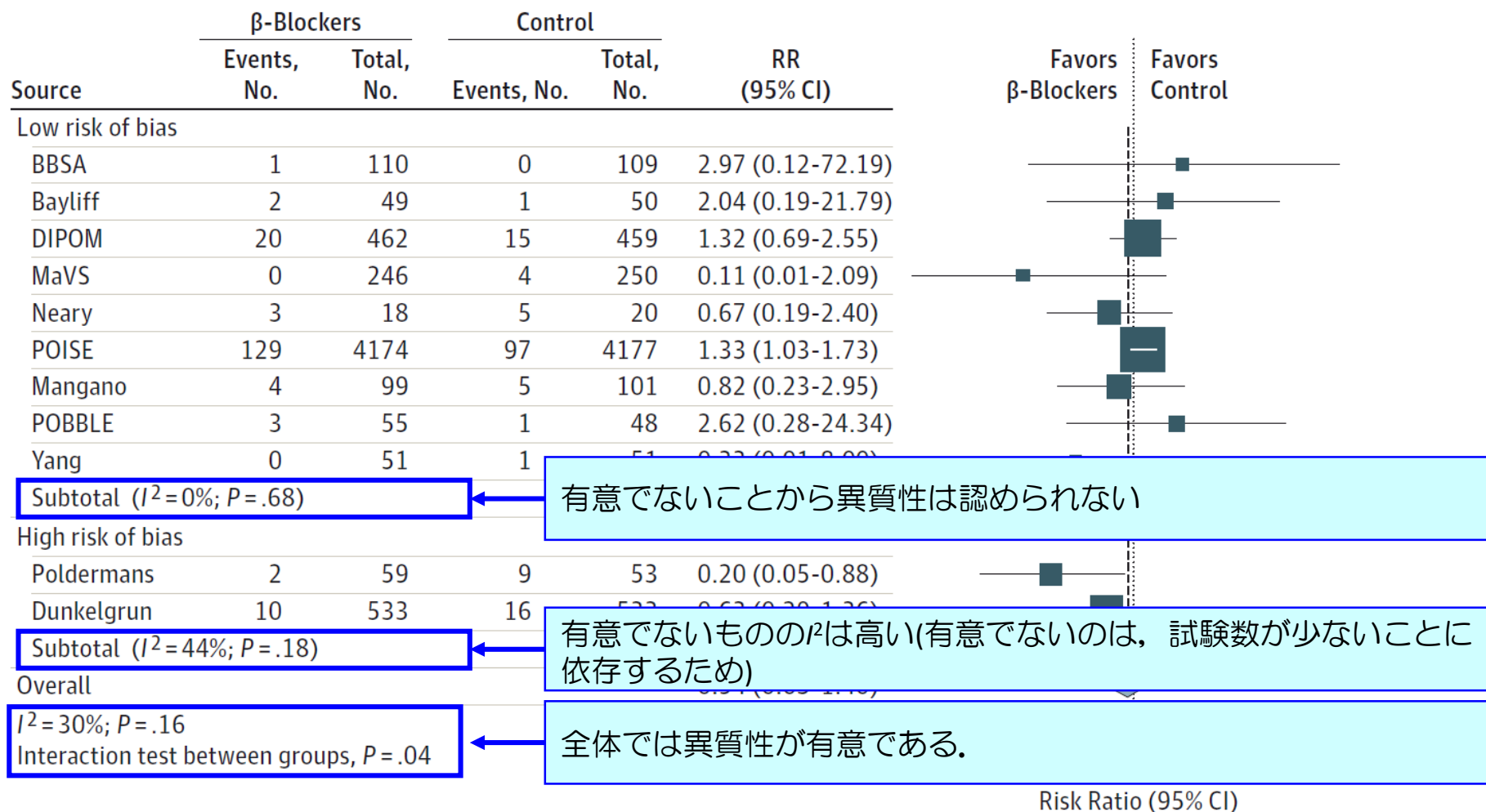
$$I^2 = \frac{Q - (\text{試験数} - 1)}{Q} \times 100 (\%)$$

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

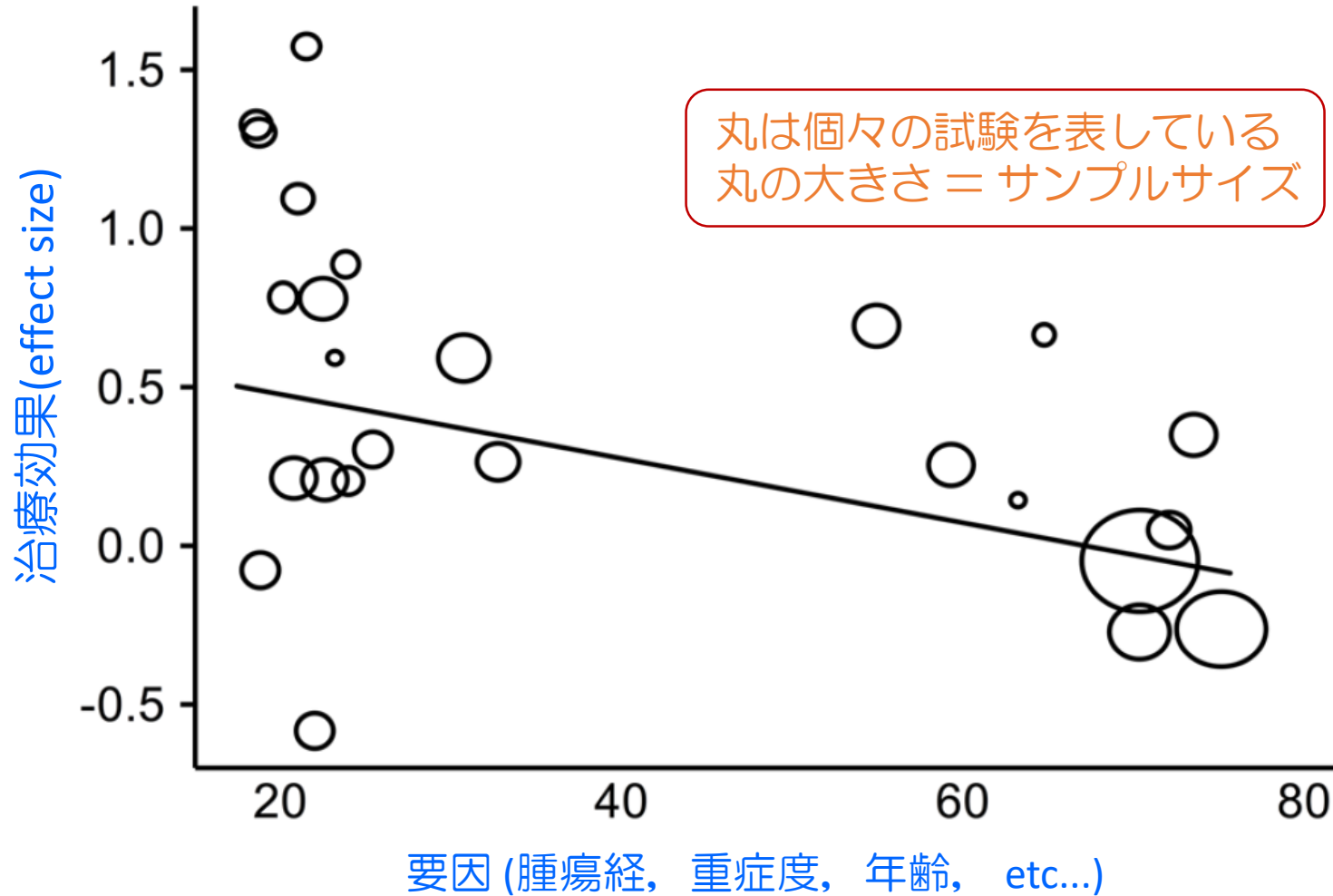


異質性が認められた場合には、サブセットに分けることで原因を探索することが考えられ、異質な試験のみで評価することが求められる。

試験間の異質性が大きい＝変量効果モデルで終わらせない!!

- 異質性を起こしがちな要因の検討
 - － 介入方法（薬剤，用量，投与スケジュール），試験実施地域，年代の違いなど
 - － 年齢，重症度，性別など
- 感度分析による検討
 - － どの部分集団で結果が変化するかを検討するサブグループ解析の実施
- メタ回帰による検討
 - － 要因を横軸に，効果を縦軸にとって回帰分析

メタ回帰の例示

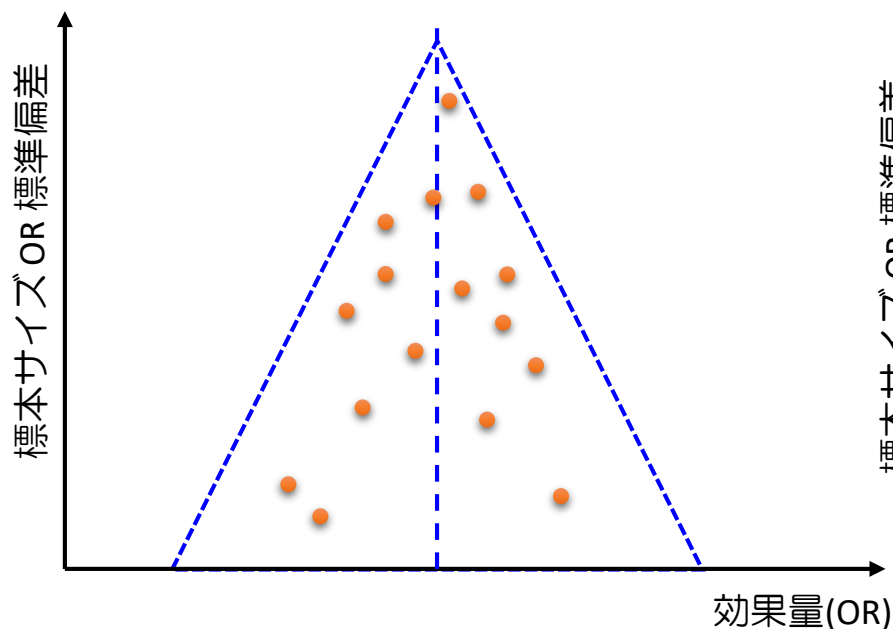


要因による治療効果の傾向変化を評価するのに用いることができる。この例の場合には、要因が高くなるほど、治療効果が小さくなっていることがわかる。

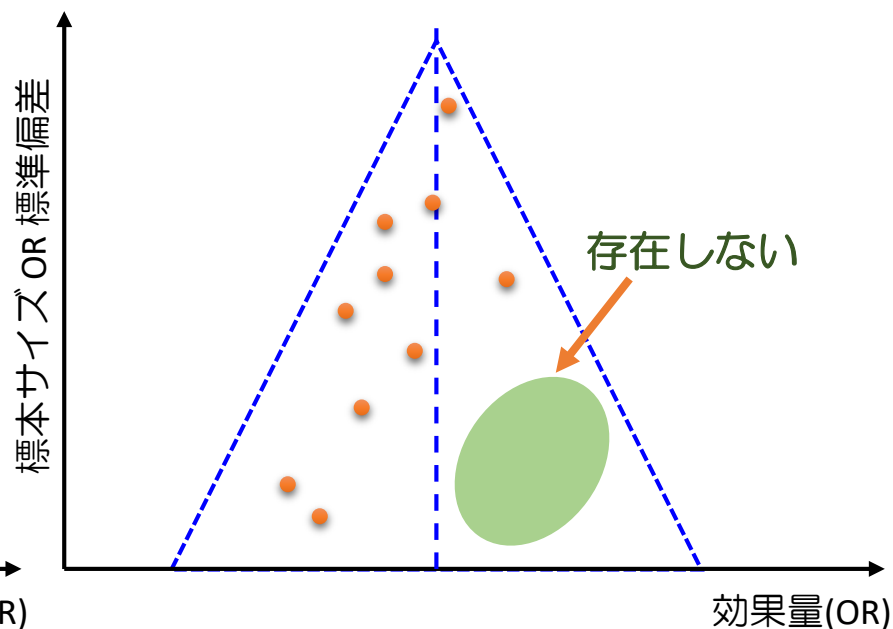
公表(出版)バイアスの検討：funnel plot

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



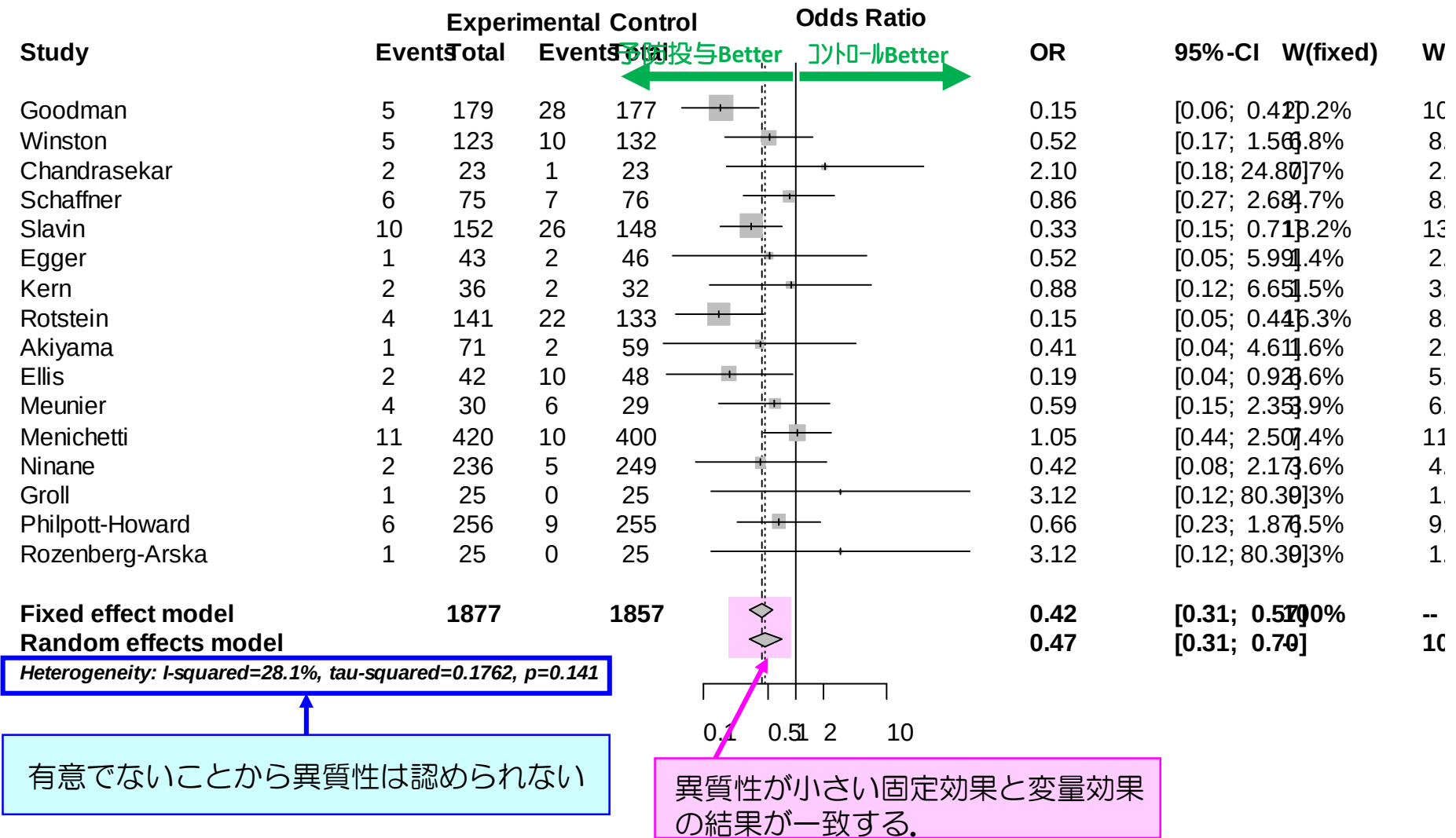
すなわち、funnel plotにおいて対称な場合には、公表バイアスがないと判断され、非対称な場合には、公表バイアスがあると判断される。

メタアナリシスの例示：2値データの場合

抗がん剤治療中の抗真菌剤フルコナゾールの予防投与が全身性真菌症発症の予防に繋がるかどうかのメタアナリシスのデータ(神田,2015)

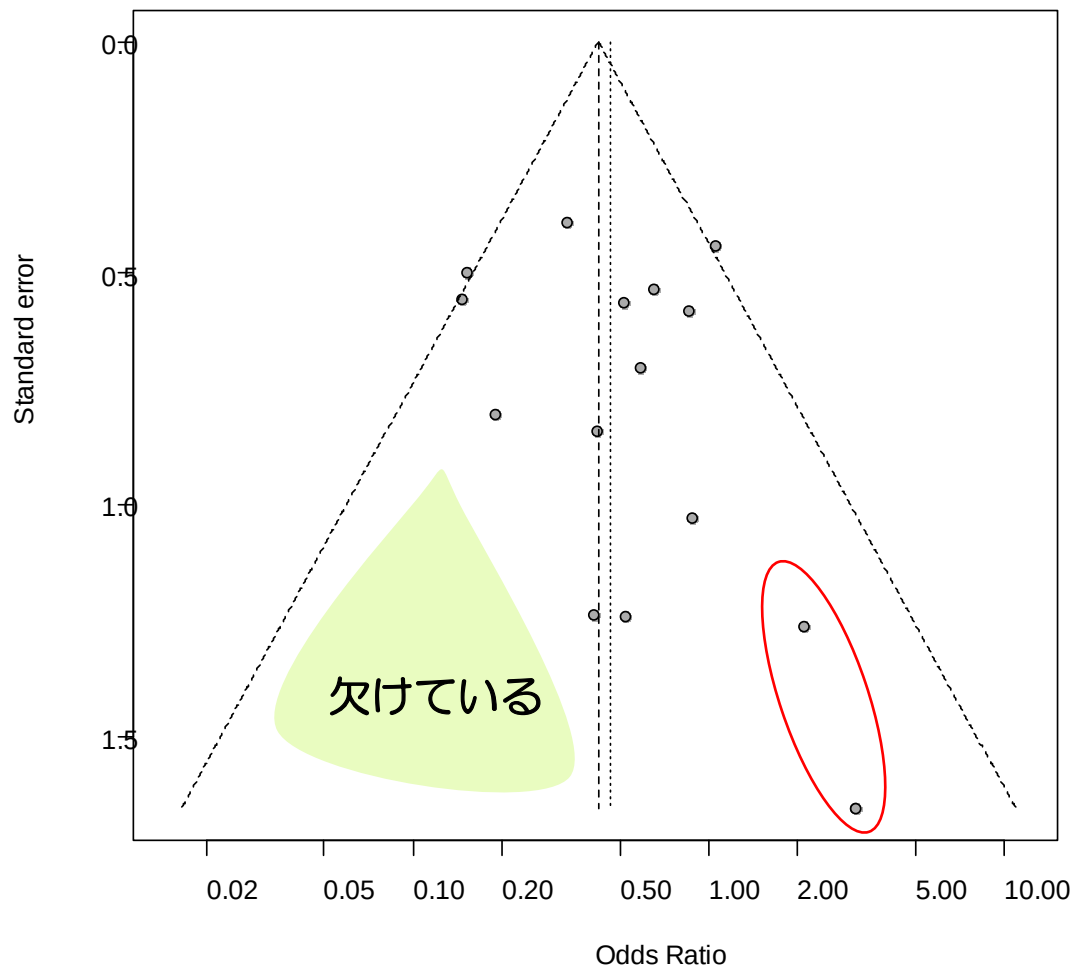
研究名	投与群			非投与群		
	陽性	陰性	例数	陽性	陰性	例数
Goodman	5	174	179	28	149	177
Winston	5	118	123	10	122	132
Chandrasekar	2	21	23	1	22	23
Schaffner	6	69	75	7	69	76
Slavin	10	142	152	26	122	148
Egger	1	42	43	2	44	46
Kern	2	34	36	2	30	32
Rotstein	4	137	141	22	111	133
Akiyama	1	70	71	2	57	59
Ellis	2	40	42	10	38	48
Meunier	4	26	30	6	23	29
Menichetti	11	409	420	10	390	400
Ninane	2	234	236	5	244	249
Groll	1	24	25	0	25	25
Philpott-Howard	6	250	256	9	246	255
Rozenberg-Arska	1	24	25	0	25	25

Forest plot



いずれのモデルでも統合結果(菱形)が1.0を下回っており、かつ、95%信頼区間が1をまたいでいないことから、抗真菌剤フルコナゾールの予防投与が全身性真菌症発症の予防に繋がることが認められる。

Funnel plot

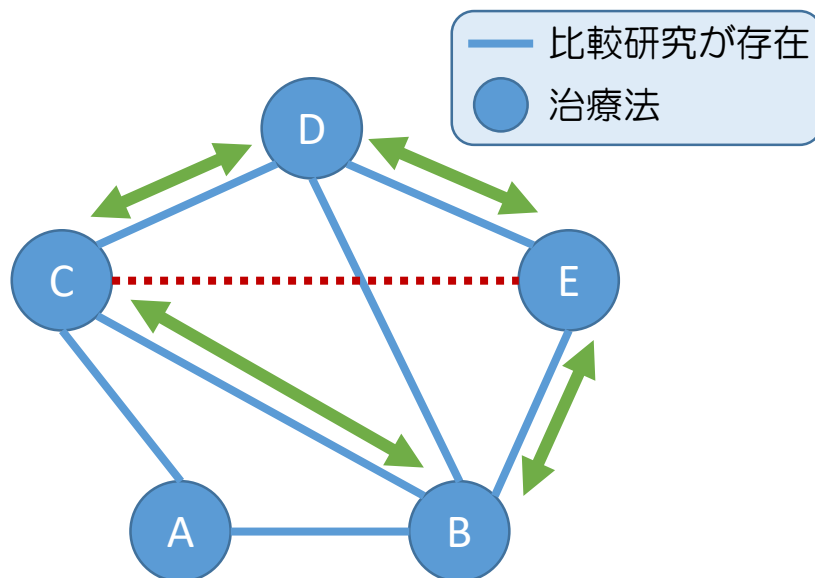


左下が欠けているため、非対称でない傾向を示しているが、ネガティブスタディの小規模な臨床試験が2試験(Groll, Rozenberg-Arska)存在する。これらの試験の95%信頼区間は広く、信頼性が認められない。これらは、統合解析上重みが小さいため、結果にはほとんど影響せず、仮に外した場合には、対称に近くなるかもしれない。

最近のトレンド：ネットワーク・メタアナリシス(NMA)

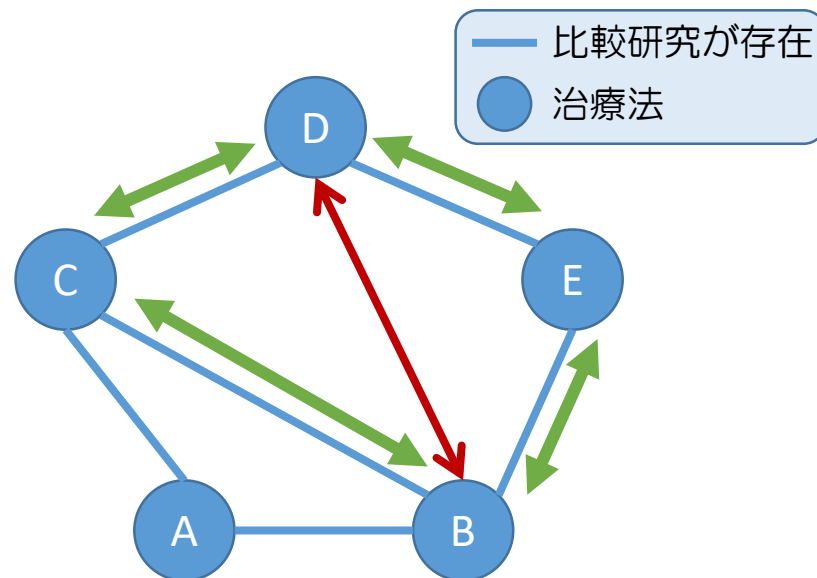
- 有効性についてのエビデンスが確立された複数の治療法の効果比較 (Comparative Effectiveness) を評価するために新たに開発されたエビデンス統合のための方法論
- 2種類の治療の対比較に限らず、利用可能な複数（3種類以上）の治療法を、過去の臨床試験から得られたエビデンスを統合し、系統的に比較するためのメタアナリシスの方法論

間接比較



既存の比較研究の結果(緑色の矢印)から、薬剤Cと薬剤EのComparative effectivenessを評価する(茶色の点線)

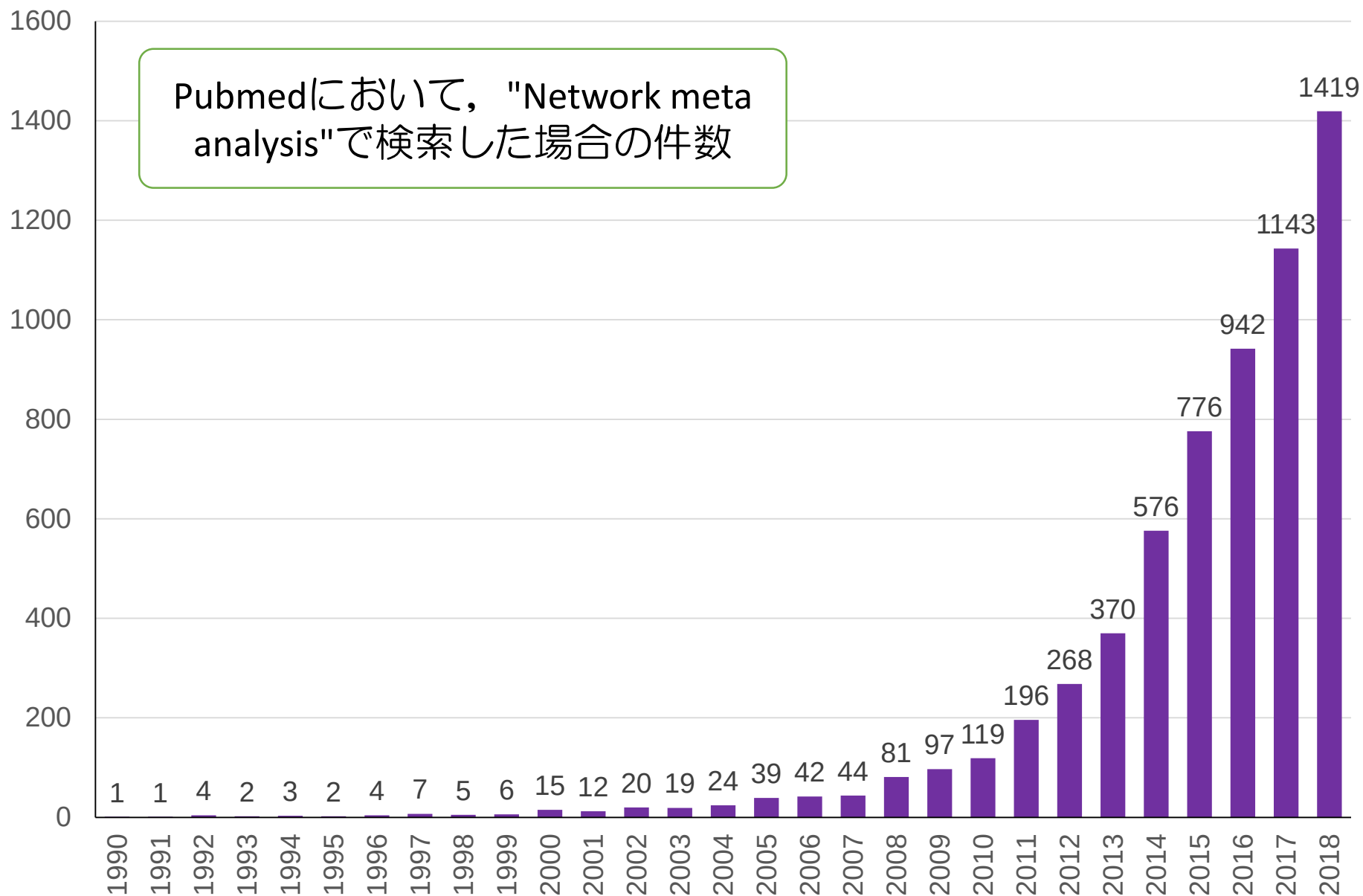
推定精度の向上



間接比較のエヴィデンス(緑色の矢印)を加えることにより、直接比較(茶色の矢印)の精度を増加させることができる。

NMAの論文が急増中

Pubmedにおいて、"Network meta analysis"で検索した場合の件数

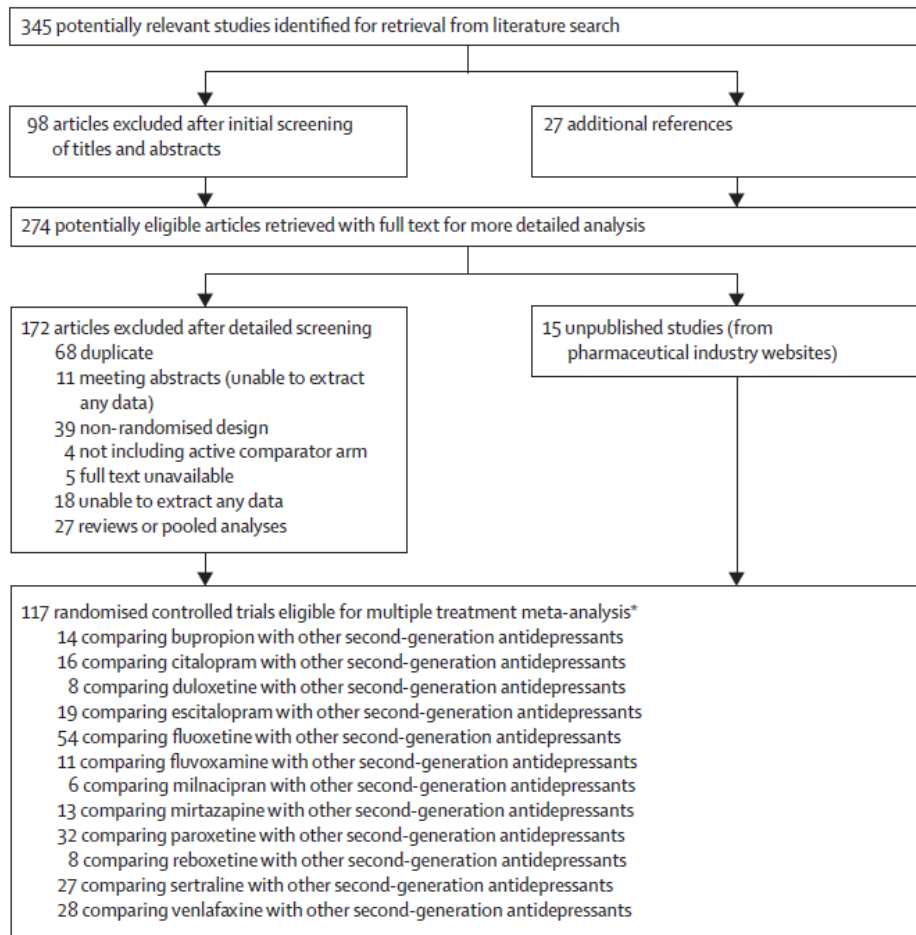


NMAの例示

Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis

Andrea Cipriani, Toshiaki A Furukawa, Georgia Salanti, John R Geddes, Julian PT Higgins, Rachel Churchill, Norio Watanabe, Atsuo Nakagawa, Ichiro M Omori, Hugh McGuire, Michele Tansella, Corrado Barbui

The Lancet, 373, 746-758, 2009

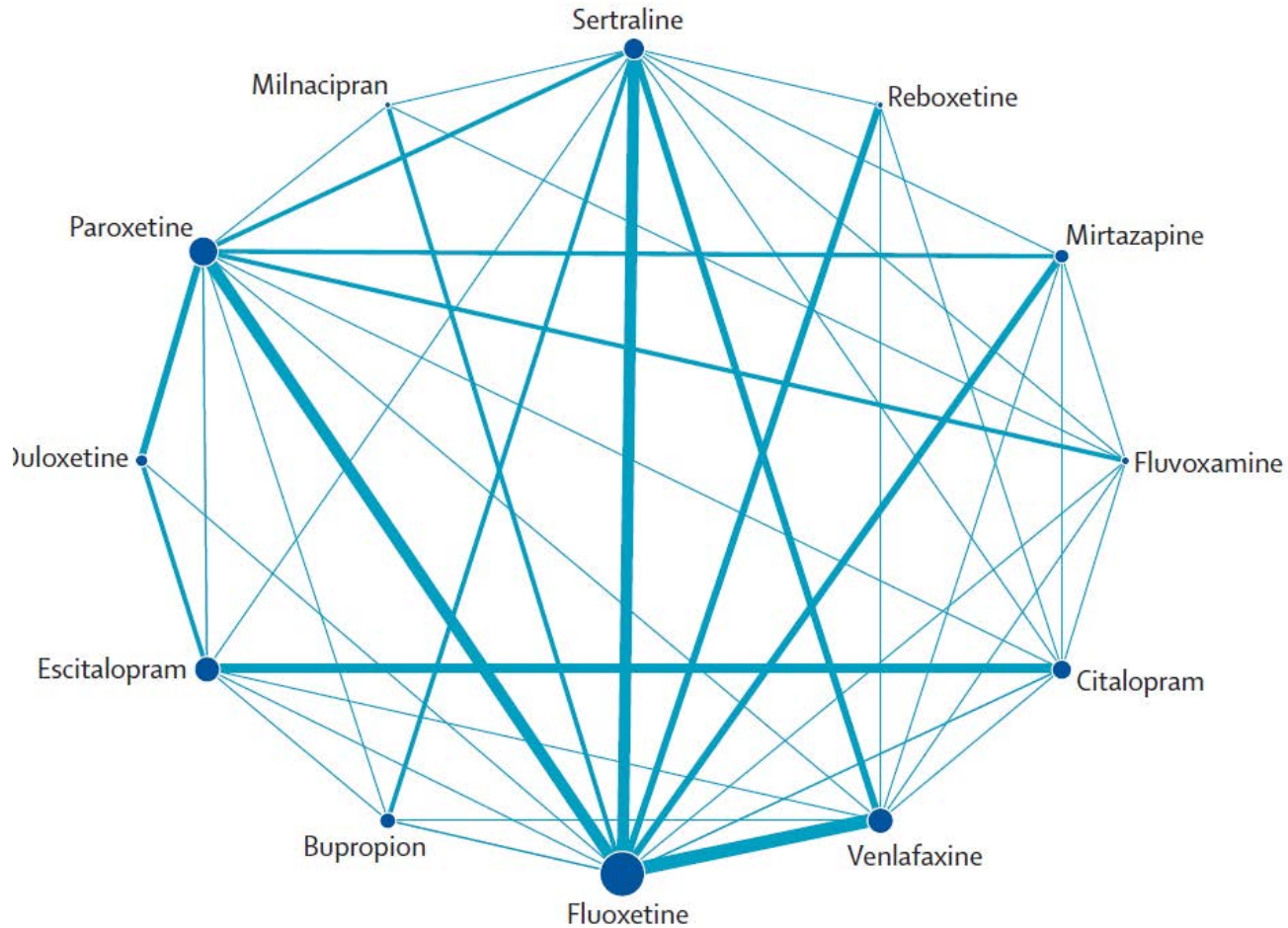


1991年から2007年に実施された12種類の
新世代抗うつ剤に対するランダム化
比較試験(117試験)に基づくNMAの結果

抗うつ剤の種類

bupropion	(14試験)
citalopram	(16試験)
duloxetine	(8試験)
escitalopram	(19試験)
fluoxetine	(54試験)
fluvoxamine	(11試験)
milnacipran	(6試験)
mirtazapine	(13試験)
paroxetine	(32試験)
reboxetine	(8試験)
sertraline	(27試験)
venlafaxine	(28試験)

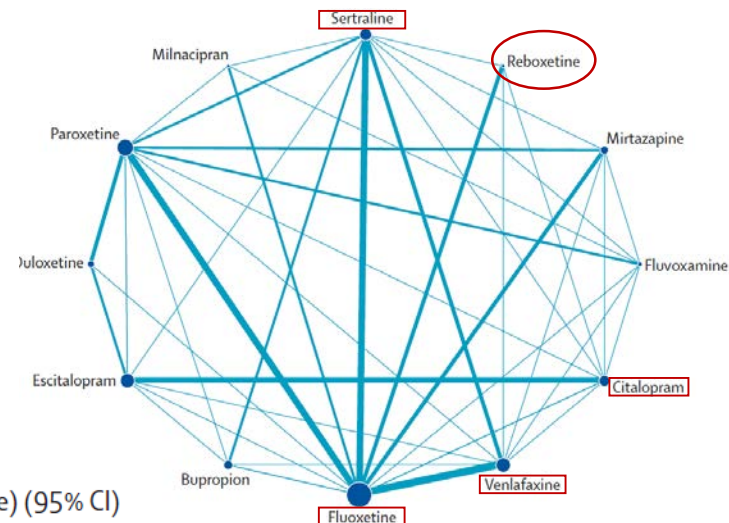
NMAの基本：Network plot



- エビデンスのネットワークの構造を視覚的に表すグラフ
- ノードの大きさは、個々の治療群のサンプルサイズの総数に比例
- 線の太さは、個々の対比較（直接比較）のサンプルサイズの総数に比例

対比較の結果

Reboxetineは、4剤との直接比較しかないが、間接比較に基づいて、すべての薬剤との検討を行うことができる。



■ Efficacy (response rate) (95% CI)

■ Comparison

□ Acceptability (dropout rate) (95% CI)

BUP	1.00 (0.78-1.28)	0.75 (0.55-1.01)	1.06 (0.86-1.32)	0.89 (0.74-1.08)	0.73 (0.53-1.00)	0.87 (0.58-1.24)	0.87 (0.66-1.14)	0.81 (0.65-1.00)	<u>0.62</u> (0.45-0.86)	1.01 (0.82-1.27)	0.84 (0.68-1.02)
0.98 (0.78-1.23)	CIT	0.75 (0.55-1.02)	1.07 (0.86-1.31)	0.90 (0.73-1.09)	<u>0.73</u> (0.54-0.99)	0.87 (0.60-1.24)	0.87 (0.66-1.15)	0.81 (0.65-1.01)	<u>0.62</u> (0.45-0.84)	1.02 (0.81-1.28)	0.84 (0.67-1.06)
1.09 (0.83-1.43)	1.12 (0.87-1.44)	DUL	<u>1.43</u> (1.09-1.85)	1.19 (0.91-1.57)	0.98 (0.67-1.41)	1.16 (0.77-1.73)	1.16 (0.83-1.61)	1.08 (0.84-1.40)	0.83 (0.57-1.22)	<u>1.36</u> (1.01-1.83)	1.12 (0.84-1.50)
0.82 (0.67-1.01)	0.84 (0.70-1.01)	<u>0.75</u> (0.60-0.93)	ESC	0.84 (0.70-1.01)	<u>0.69</u> (0.50-0.94)	0.81 (0.55-1.15)	0.81 (0.62-1.07)	<u>0.76</u> (0.62-0.93)	<u>0.58</u> (0.43-0.81)	0.95 (0.77-1.19)	<u>0.78</u> (0.64-0.97)
1.08 (0.90-1.29)	1.10 (0.93-1.31)	0.99 (0.79-1.24)	<u>1.32</u> (1.12-1.55)	FLU	0.82 (0.62-1.07)	0.97 (0.69-1.32)	0.97 (0.77-1.21)	0.91 (0.79-1.05)	<u>0.70</u> (0.53-0.92)	1.14 (0.96-1.36)	0.94 (0.81-1.09)
1.10 (0.83-1.47)	1.13 (0.86-1.47)	1.01 (0.74-1.38)	<u>1.35</u> (1.02-1.76)	1.02 (0.81-1.30)	FVX	1.18 (0.76-1.75)	1.18 (0.87-1.61)	1.10 (0.84-1.47)	0.85 (0.57-1.26)	<u>1.38</u> (1.03-1.89)	1.14 (0.86-1.54)
1.07 (0.77-1.48)	1.09 (0.78-1.50)	0.97 (0.69-1.38)	1.30 (0.95-1.78)	0.99 (0.74-1.31)	0.97 (0.68-1.37)	MIL	0.99 (0.69-1.53)	0.94 (0.68-1.31)	0.72 (0.48-1.10)	1.17 (0.84-1.72)	0.97 (0.69-1.40)
0.79 (0.72-1.00)	0.80 (0.63-1.01)	<u>0.72</u> (0.54-0.94)	0.96 (0.76-1.19)	<u>0.73</u> (0.60-0.88)	<u>0.71</u> (0.55-0.92)	0.74 (0.53-1.01)	MIR	0.93 (0.75-1.17)	0.72 (0.51-1.03)	1.17 (0.91-1.51)	0.97 (0.76-1.23)
1.06 (0.87-1.30)	1.08 (0.90-1.30)	0.97 (0.78-1.20)	<u>1.30</u> (1.10-1.53)	0.98 (0.86-1.12)	0.96 (0.76-1.23)	1.00 (0.74-1.33)	<u>1.35</u> (1.11-1.64)	PAR	0.77 (0.56-1.05)	<u>1.25</u> (1.04-1.52)	1.03 (0.86-1.24)
<u>1.60</u> (1.20-2.16)	<u>1.63</u> (1.25-2.14)	<u>1.46</u> (1.05-2.02)	<u>1.95</u> (1.47-2.59)	<u>1.48</u> (1.16-1.90)	<u>1.45</u> (1.03-2.02)	<u>1.50</u> (1.03-2.18)	<u>2.03</u> (1.52-2.78)	<u>1.50</u> (1.16-1.98)	REB	<u>1.63</u> (1.19-2.24)	1.34 (0.99-1.83)
0.87 (0.72-1.05)	0.88 (0.72-1.07)	0.79 (0.62-1.01)	1.06 (0.88-1.27)	<u>0.80</u> (0.69-0.93)	0.79 (0.61-1.01)	0.81 (0.60-1.11)	1.10 (0.90-1.36)	<u>0.82</u> (0.69-0.96)	<u>0.54</u> (0.41-0.71)	SER	0.82 (0.67-1.00)
0.85 (0.70-1.01)	0.86 (0.71-1.05)	<u>0.77</u> (0.60-0.99)	1.03 (0.86-1.24)	<u>0.78</u> (0.68-0.90)	<u>0.77</u> (0.59-0.99)	0.79 (0.58-1.08)	1.08 (0.87-1.33)	<u>0.79</u> (0.67-0.94)	<u>0.53</u> (0.40-0.69)	0.98 (0.82-1.16)	VEN

Thank you for your kind attention



システマティックレビュー及びメタアナリシスのチェックリスト：PRISMA

タイトル		
タイトル	1	その報告がシステマティック・レビューなのか，メタアナリシスなのか，あるいはその両方なのかを特定すること。
抄録		
構造化抄録	2	背景，目的，データの情報源，研究の適格基準や参加者や介入，研究の評価および統合方法，結果，限界，結論ならびに主要結果の意味，システマティック・レビュー登録番号などの情報を適宜含んだ，構造化された要約を提供すること。
はじめに		
論拠	3	既知の事項と照らし合わせてレビューの理論的根拠を説明すること。
目的	4	参加者，介入，比較対照，アウトカム，研究デザイン(study design)と関連付けて(PICOS)，取り扱う疑問に関する明確なステートメントを提供すること。
方法		
研究計画書と登録	5	レビューの研究計画書の有無や，そのアクセス可能性とアクセス可能な場所（例：ウェブアドレス）を示し，また入手可能であれば登録番号を含む登録情報を提供すること。
適格基準	6	適格基準として採用された研究特性（例：PICOS, 追跡期間の長さ）や報告特性（例：検討した年数，言語，出版状況）について，理論的根拠を示しながら明示すること。

システマティックレビュー及びメタアナリシスのチェックリスト：PRISMA

情報源	7	検索における全情報源（例：データベースと対象期間，追加的な研究を特定するための著者への連絡）ならびに最終検索日を示すこと。
検索	8	少なくとも1つのデータベースの電子検索式について，使用されたあらゆる“limits”を含め，再現できるくらいに詳細に示すこと。
研究の選択	9	研究の選択過程（すなわち，スクリーニング，適格性，システマティック・レビューへの組み入れ，また，該当する場合はメタアナリシスへの組み入れ）を提示すること
データの抽出過程	10	報告からのデータ抽出方法（例：見本用書式，独立して抽出，2重に抽出），ならびに研究者からデータを入手し，確認するためのあらゆるプロセスについて説明すること。
データ項目	11	取得されたすべてのデータ項目（例：PICOS, 資金提供者），ならびにあらゆる仮定や単純化を列挙，定義すること。
個々の研究のrisk of bias	12	個々の研究のrisk of biasを評価するために用いられた方法（これが研究レベルで行われたのか，アウトカムレベルで行われたかの明示を含む），そしてこの情報があらゆるデータ統合においてどのように使用されるのかを説明すること。
要約指標	13	主な要約指標（例：リスク比，平均差）を提示すること。
結果の統合	14	データの取り扱い方法，そして実施されていれば各メタアナリシスにおける一貫性（例：I ² ）の指標も含め，研究結果の統合方法について説明すること。

システマティックレビュー及びメタアナリシスのチェックリスト：PRISMA

研究全般に関するバイアスのリスク	15	累積エビデンスに影響するかもしれないあらゆるバイアスのリスク評価（例：出版バイアス、研究内での選択的報告）について明示すること。
追加的な分析	16	追加的な分析（例：感度分析またはサブグループ解析，メタ回帰分析）が実施されていれば，その方法を説明し，そのうちのいずれが事前に規定されていたのかを示すこと。
結果		
研究の選択	17	スクリーニングされた研究，適格性が評価された研究，レビューに加えられた研究の件数を示し，各段階での除外の理由について，理想的にはフローチャートを用いて述べること。
研究の特性	18	各研究について，データ抽出が行われる手がかりとなった特性（例：研究の規模，PICOS, 追跡期間）を示し，引用を提示すること。
研究内のrisk of bias	19	各研究のrisk of bias に関するデータ，そして入手可能であれば，アウトカムレベルのあらゆる評価を提示すること（項目12 参照）
個々の研究の結果	20	検討対象となったすべてのアウトカム（利益や害）について，研究別に (a) 各介入群に関する簡単な要約データ， (b) 効果推定値と信頼区間を，できればフォレストプロットを付けて提示すること。
結果の統合	21	実施された各メタアナリシスの結果を信頼区間や一貫性の指標を含めて提示すること。
研究全般に関するバイアスのリスク	22	研究全般に関するあらゆるバイアスのリスクの評価の結果を提示すること（項目15 参照）。

システマティックレビュー及びメタアナリシスのチェックリスト：PRISMA

追加的な分析	23	追加的な分析〔例：感度分析またはサブグループ解析，メタ回帰分析（項目16 参照）〕が実施されていれば，その結果を示すこと。
考察		
エビデンスの要約	24	各主要アウトカムに関して，エビデンスの強さを含め，主な結果について要約すること。またそれらが主要な集団（例：医療提供者，利用者，政策決定者）とどう関係しているか検討すること。
限界	25	研究レベルおよびアウトカムレベルにおける限界（例：バイアスのリスク），およびレビューレベルにおける限界（例：特定された研究が完全に検索されていない，報告バイアス）について議論すること。
結論	26	結果の一般的解釈を他のエビデンスと関連付けて提示し，今後の研究への影響を示すこと。
資金		
資金	27	システマティック・レビューの資金提供者，ならびにその他の支援（例：データの提供），そしてシステマティック・レビューにおける資金提供者の役割について説明すること。

バックアップ

EZRによるメタアナリシス

メタアナリシスのためのソフトウェア

ソフト名	URL	入手	備考
Comprehensive Meta-Analysis	https://www.meta-analysis.com/	有料	
DistillerSR	https://www.evidencepartners.com/	有料	
JBI SUMARI	https://www.jbisumari.org/	有料	
Meta-DiSc	http://www.hrc.es/investigacion/metadisc_en.htm	無料	検査値に対するメタアナリシス
MetaXL	https://www.epigear.com/index_files/metaxl.html	無料	Excelで動作するプラグイン
MIX	https://www.meta-analysis-made-easy.com/	有料	Excelで動作するプラグイン
OpenMetaAnalyst	https://www.brown.edu/academics/public-health/research/evidence-synthesis-in-health/open-meta-analyst-tool	無料	
ReviewManeager(RevMan)	http://community.cochrane.org/tools/review-production-tools/revman-5	無料	Cochrane Communityが提供
SAS	https://www.sas.com/ja_jp/home.html	有料	統計解析ソフト
Stata	https://www.lightstone.co.jp/stata/	有料	統計解析ソフト
R	https://www.r-project.org/	無料	統計解析ソフト
EZR	https://www.r-project.org/	無料	Rのプラグイン

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EZR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「EZR」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、EZR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、EZR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 homepage of the Jichi Medical University Saitama Medical Center. A red box highlights the 'ダウンロード (Windows標準版)' link under the 'フリー統計ソフトEZ(R)' section. A red arrow points from the text 'STEP.1: 希望のOSを選択' to this link. Other links include 'ダウンロード (Mac OS X版)' and 'ダウンロード (LINUX版)'. The main content area lists various publications and manuals, including 'EZ(R) version 1.36公開' and 'EZ(R)と統計解析の解説書'.

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

右側の画面が表示される

The screenshot shows the 'Windows版のインストール' page. A red box highlights the text '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 the text '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 page also contains text about the installation process and a link to the download page.

EZRの実行ファイルがダウンロードされる

The screenshot shows the 'EZ(R)をインストールします' window. It prompts the user to select a destination folder. The 'デストネーションフォルダ' field is set to 'C:\Program Files\EZR'. The window also displays the required space (481.23MB) and available space (326.19GB). Buttons for '次へ >' and 'キャンセル' are at the bottom.

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 napp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

R コマンド

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 編集 表示 保存 モデル: <アクティブモデルなし>

Rスクリプト Rマークダウン

```
##### 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
```

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。

出力

```
> ##### 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))  
  
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  
  
> 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
```

実行

メッセージ

```
[1] メモ: Rコマンドのバージョン 2.4.0. Web Feb 26 12:05:06 2016  
[2] メモ: データセット Dataset には 888 行、10 列あります。  
[3] メモ: データセット Dataset には 6 行、1 列あります。
```

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

作業フォルダーを変更する

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。

R ファイルまたはクリップボード

データセット名を入力: 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: 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

☒ ピリオド[.]

☐ カンマ[,]

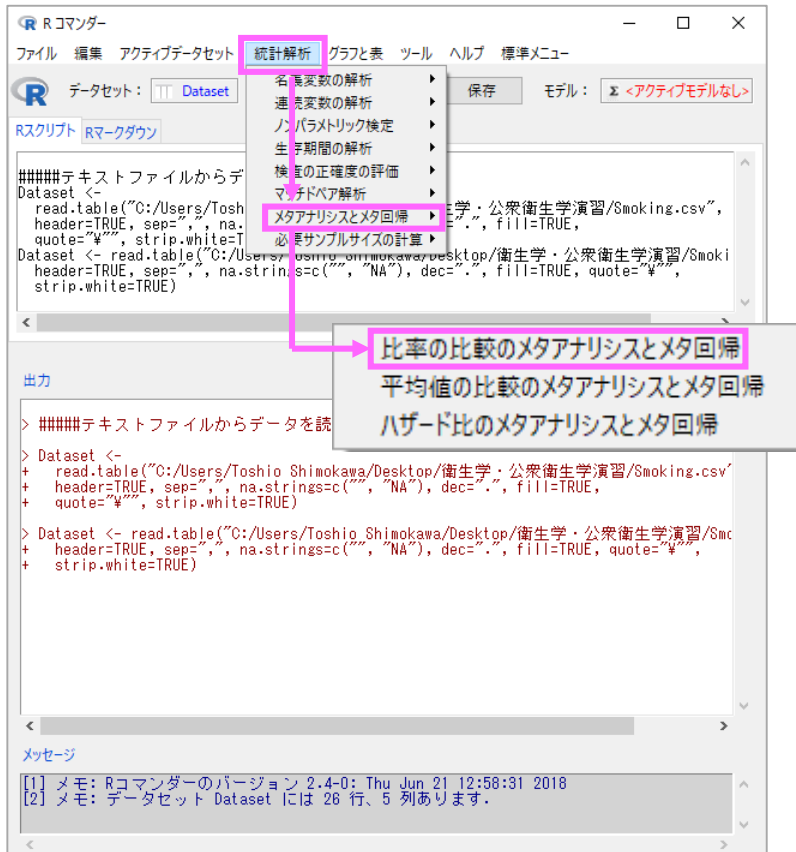
ヘルプ OK キャンセル

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。

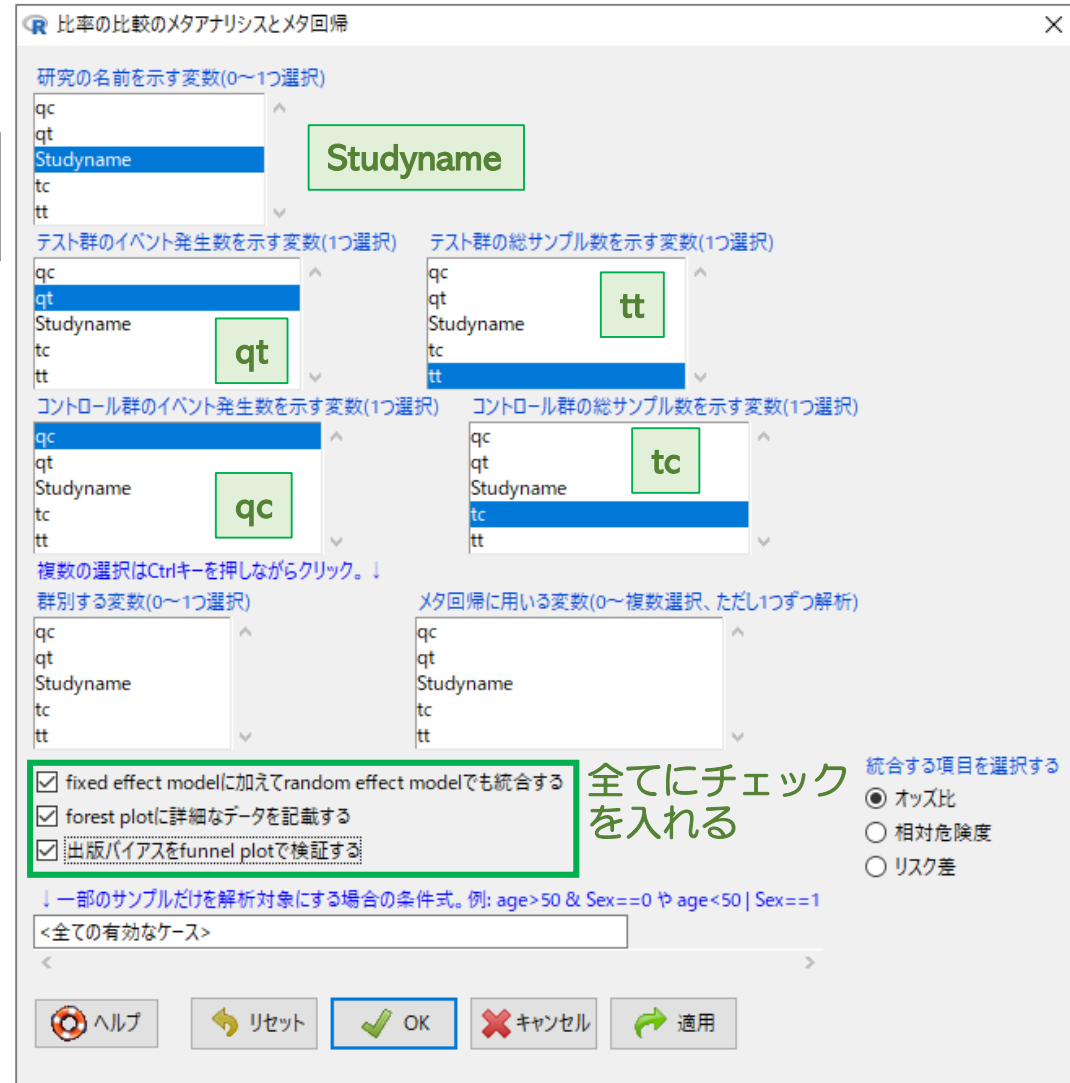
EZRによるメタアナリシスの実行



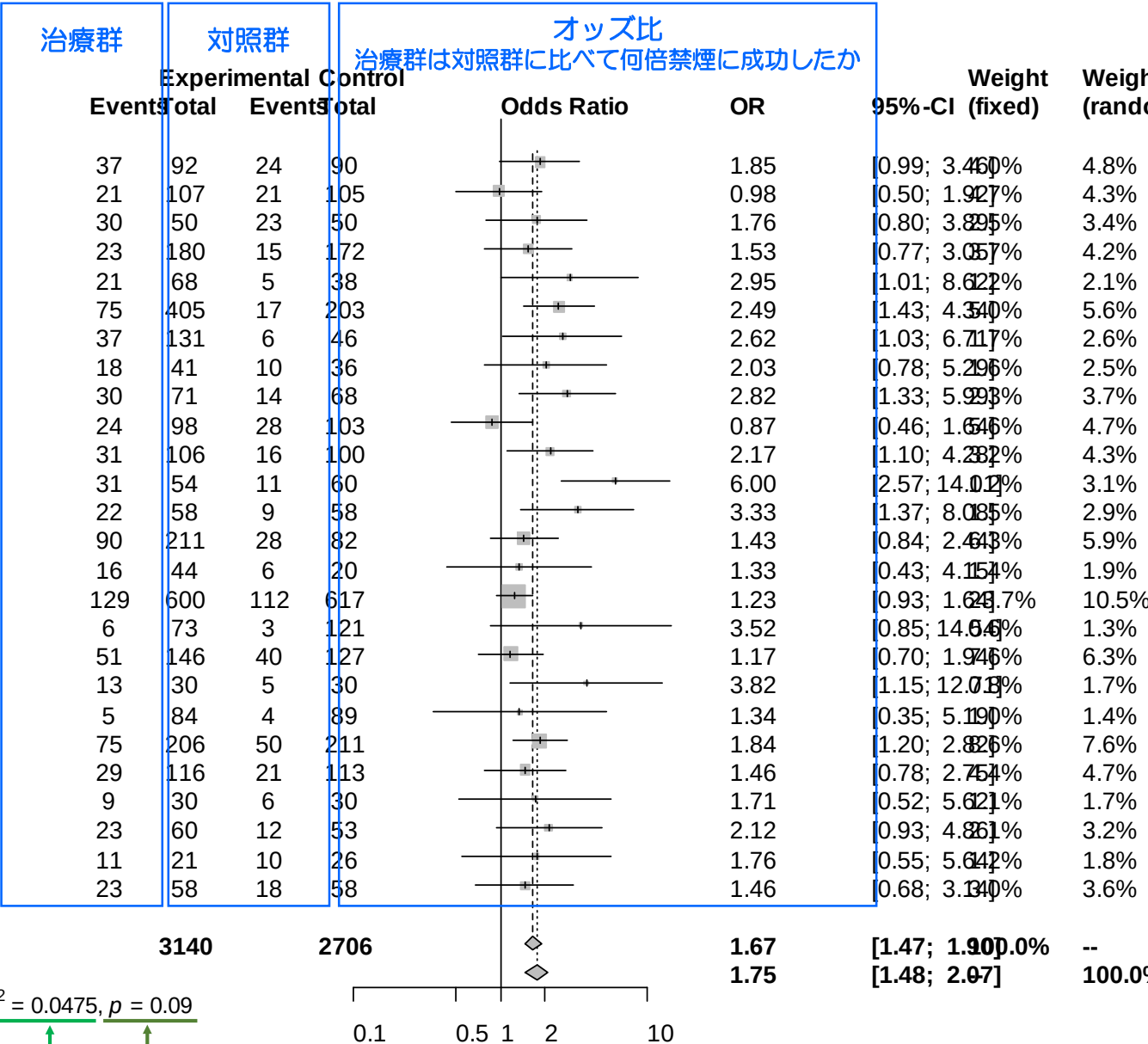
「統計解析」

→「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
変量効果モデル

Fixed effect model
Random effects model
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

Forest plotに対応するEZRの出力

実行

出力

各試験での

	OR	95%-CI	%W(fixed)	%W(random)
Blondal89	1.8500	[0.9892; 3.4599]	4.0	4.8
Campbell91	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
Hall85	2.0348	[0.7829; 5.2886]	1.6	2.5
Hall87	2.8223	[1.3289; 5.9938]	2.3	3.7
Hall96	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

固定効果モデル
effect model

Quantifying heterogeneity:

$\tau^2 = 0.0475$; $H = 1.18$ [1.00; 1.50]; $I^2 = 28.4\%$ [0.0%; 55.8%]

異質

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 τ^2

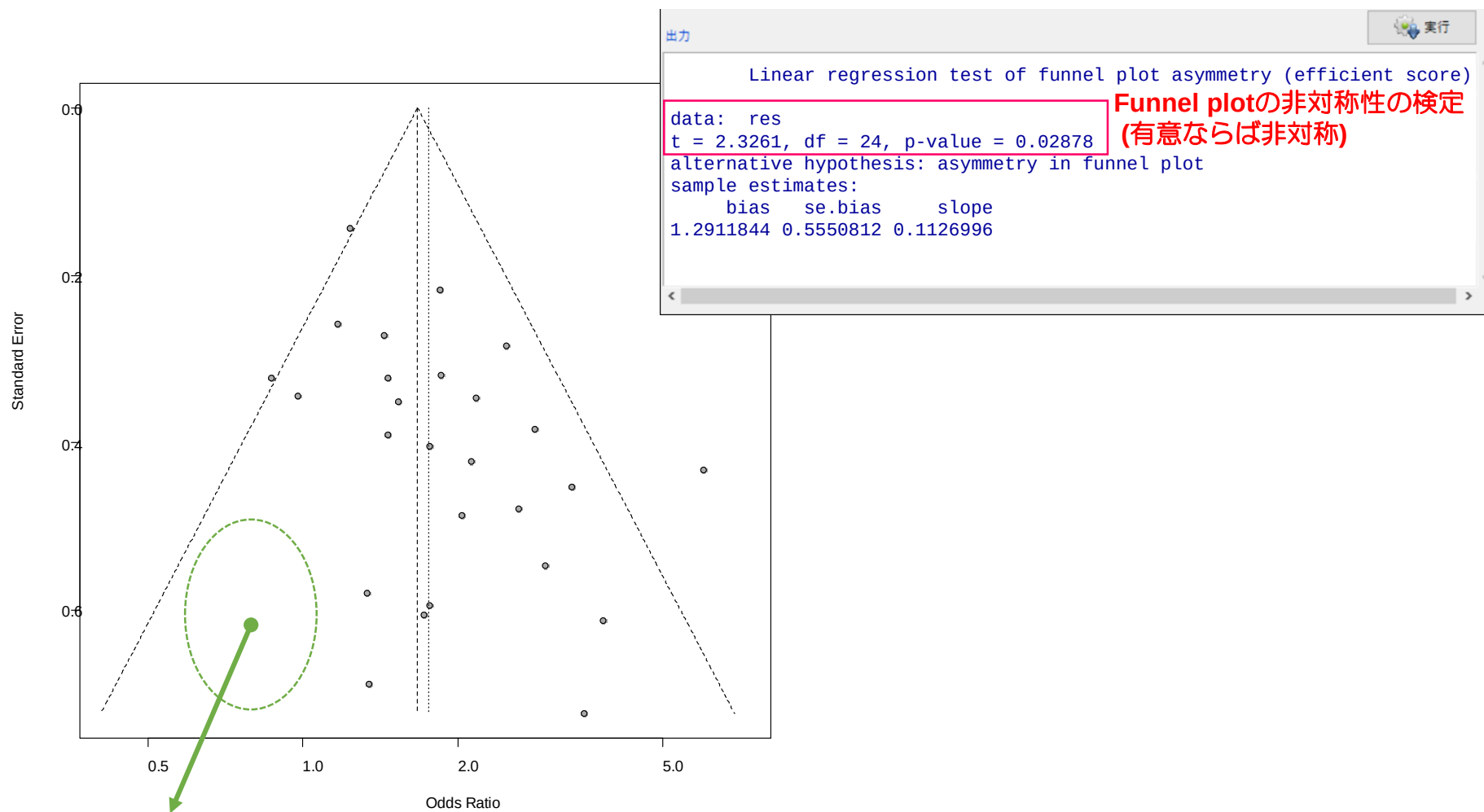
各試験での結果(Forest plotのもとになる結果)

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

CochranのQ検定

Funnel plot



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

作業フォルダーを変更する

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。

R ファイルまたはクリップボード

データセット名を入力: 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: 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

☒ ピリオド[.]

☐ カンマ[,]

ヘルプ OK キャンセル

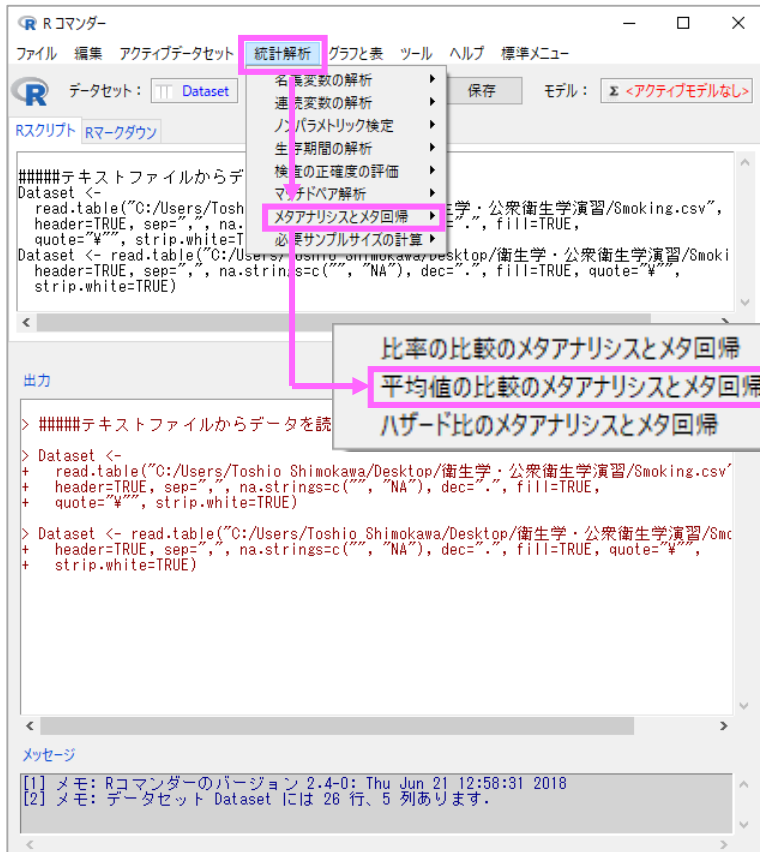
NAは欠測

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。

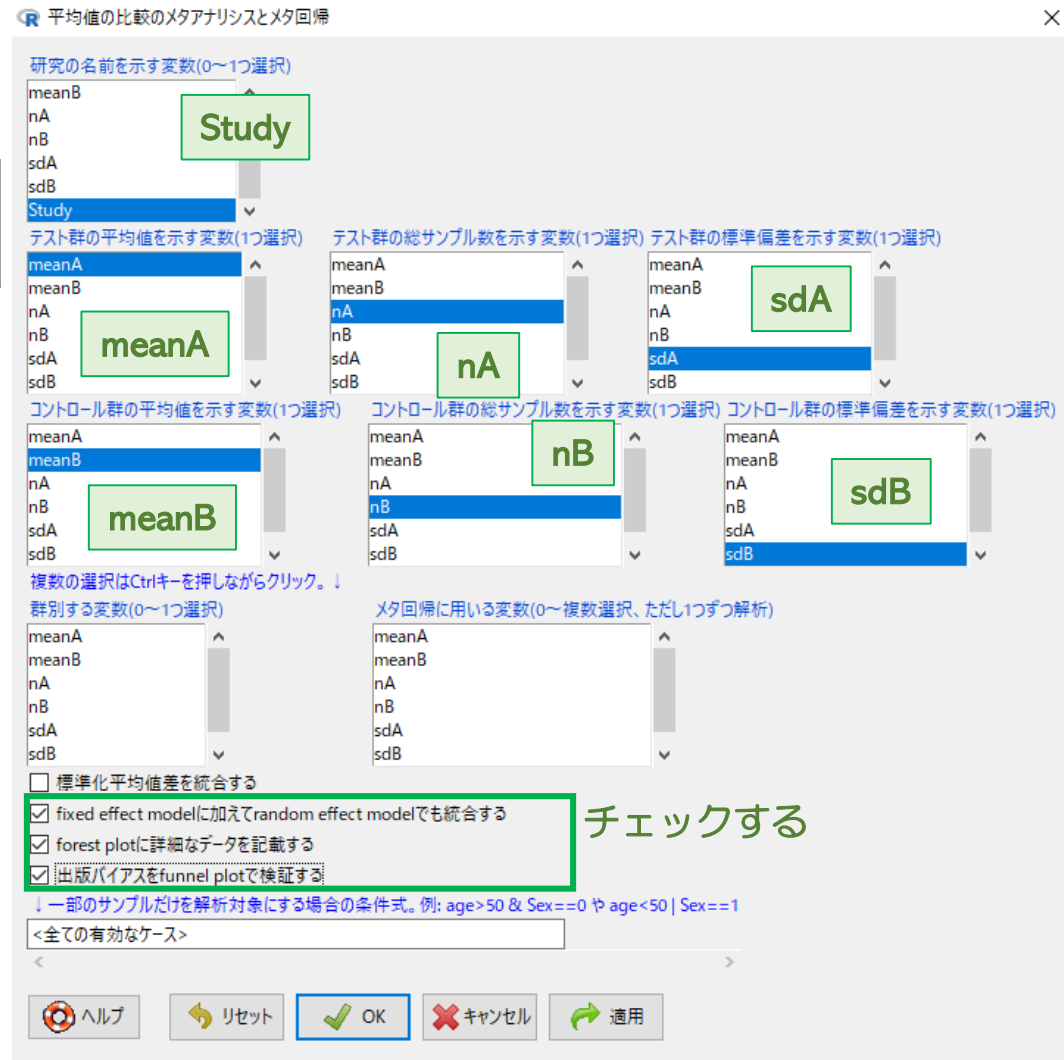
あとは、「toothpaste.csv」を読み込めばよい。

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。



比率的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



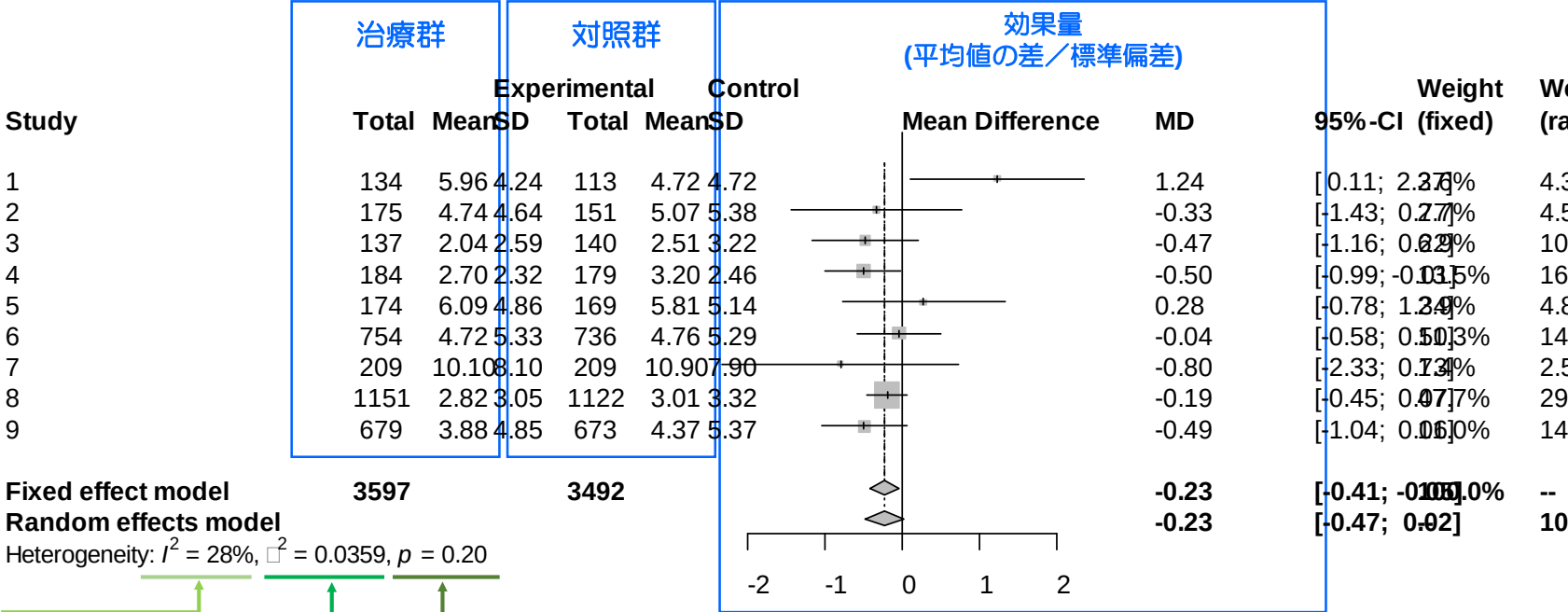
「統計解析」

→「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
変量効果モデル

Fixed effect model
Random effects model

3597 3492

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

各試験での結果(For

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	

固定効果モデルの結果は表示

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	

異質

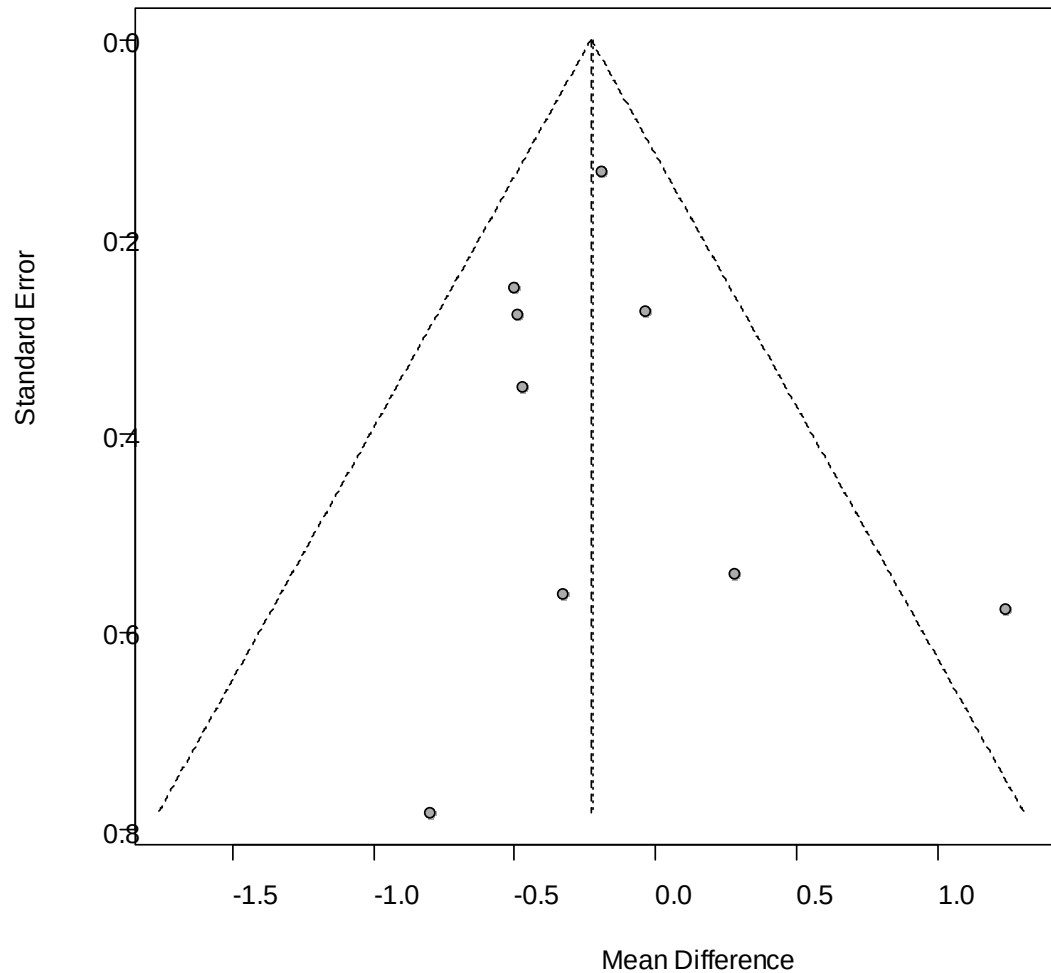
Details on meta-analytical method:
- Inverse variance method
- DerSimonian-Laird estimator for tau^2

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