

メタアナリシス

2019/12/16版

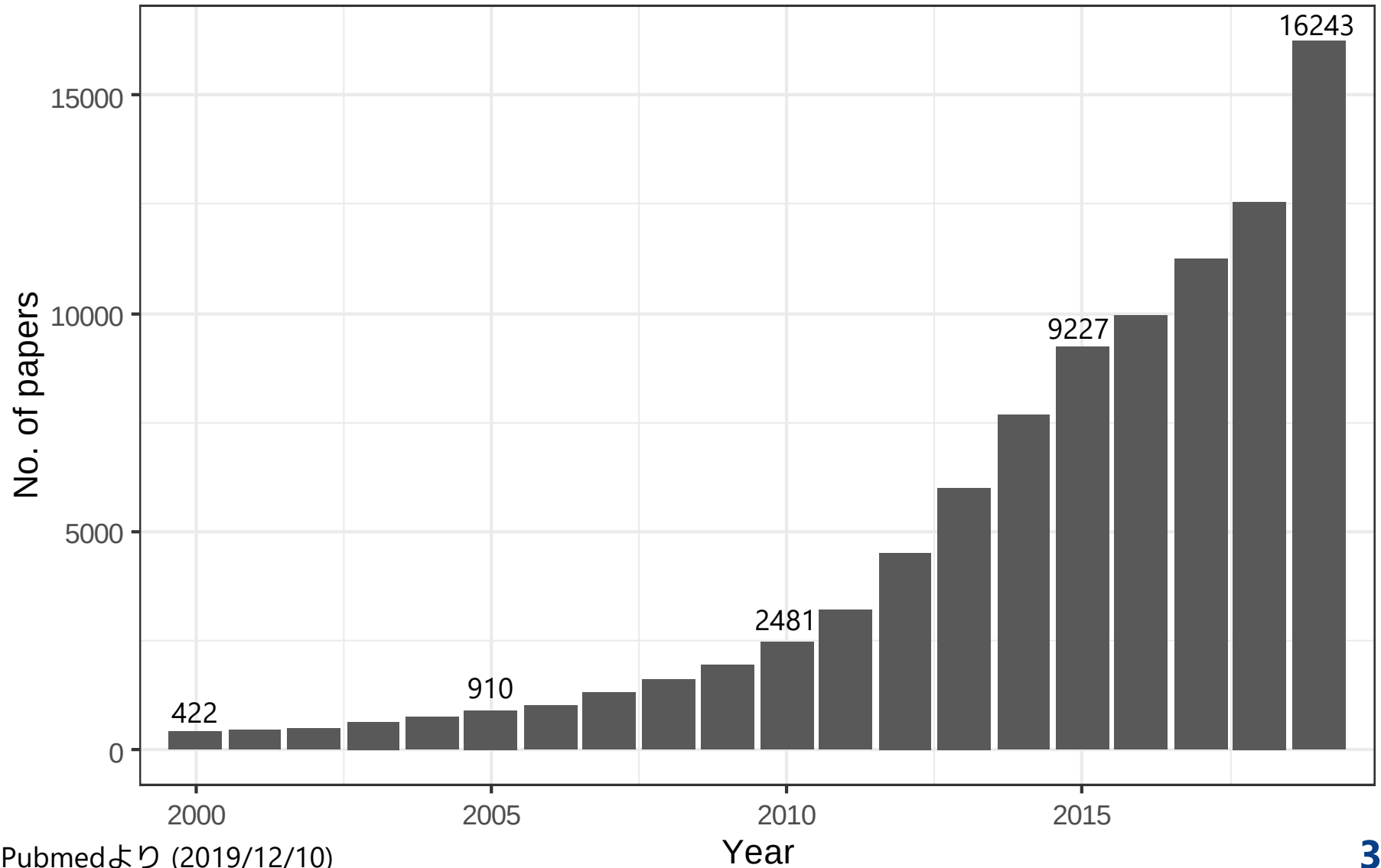
統計数理研究所

長島 健悟 (<https://nshi.jp/>)

メタアナリシス

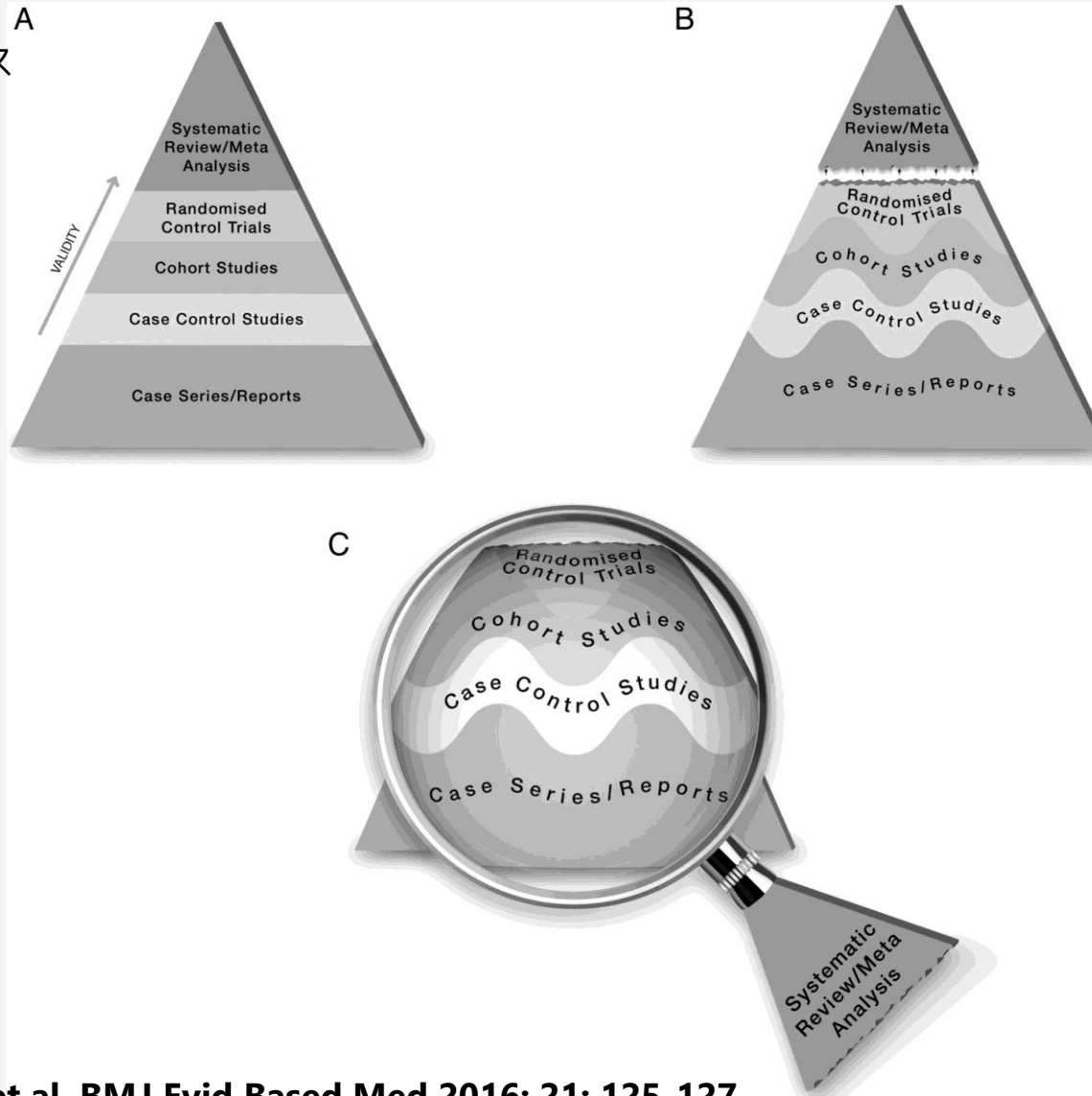
- 複数の臨床試験結果の統合を目的とした統計解析手法
 - Meta-analysis：メタ的な解析＝解析の解析
- 非常によく用いられるように
 - 重要性の認知
 - 臨床試験数の増加・蓄積

メタアナリシス論文の増加傾向



エビデンスレベルピラミッド

よく見るエビデンス
レベルピラミッド



最も信頼性が高いのか？

- メタアナリシスの結果と後続の大規模RCTの結果はしばしば乖離

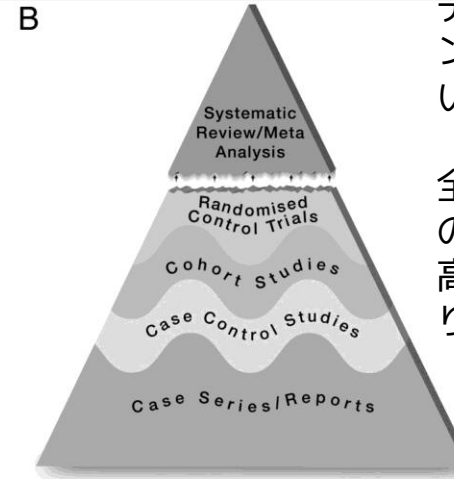
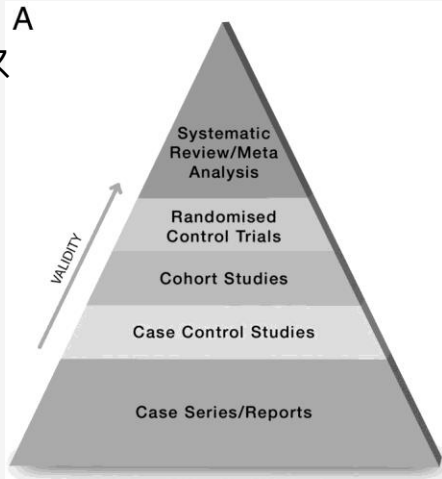
(LeLorier et al, N Engl J Med 1997; 337:536-542)

- メタアナリシスの問題？
 - 出版バイアス？ネガティブな結果は公表されにくい
- RCTの問題？

両方懸念がある

エビデンスレベルピラミッド

よく見るエビデンス
レベルピラミッド



デザインだけでエビデンスレベルは定まらない（曲線）

全てのメタアナリシスのエビデンスレベルが高いわけではない（切り離し）

C



新しいエビデンスレベルピラミッド：メタアナリシスはエビデンスを見るためのレンズ

エビデンスを
読む側も正しい
知識が必要

講義の目的

- 臨床試験結果の体系的読解知識が必要
 - メタアナリシスの実施
 - メタアナリシスの統計手法

メタアナリシスの位置づけ

- メタアナリシスは統合解析

単純に試験を集めて統合解析をすれば
よいのか？

むかし

- Narrative review：叙事的レビュー
 - 研究者の知る範囲で複数の研究結果を集め、その分野の知識をまとめたもの
 - 特定の学説を説明するようなまとめ
 - プロトコルなし、文献の選択基準もなし：恣意性が残る
 - 現代では時にmisleadingと認知されている

もう少し客観的にできないのか？

- Systematic review：系統的レビュー, システマティック・レビュー
 - 事前に目的を設定
 - 事前に客観的な文献選択基準を設定
 - 事前に結果の評価基準を設定
 - 事前に定めた方法に従って, 収集・選択・要約

事前にプロトコル（計画書）を作成

メタアナリシス

- 系統的レビュー：同じ目的の臨床試験の結果を系統的・定量的にレビューし全体的な傾向を考察
- 全体的な傾向を考察する際に、結果を一つにまとめて解釈できないのか？

統合解析：メタアナリシス

系統的レビューとメタアナリシス

- 系統的レビューを実施した上で
 - “適切”な場合に結果を統合し, より質の高い結果を得る

系統的レビューとメタアナリシス

- 系統的レビューが適切でないと, よいメタアナリシスも成立しない
 - 系統的レビューの方法論も重要

メリット

- 叙述的レビューで起こりうる恣意性の低減
- 現在の知見の網羅的フォローに有用
 - 臨床研究（試験）は極めて沢山
- 統合することでより正確な結論が得られる可能性

3つのタイプのレビュー

タイプ	説明
叙述的レビュー	単純なレビュー
系統的レビュー	基準等を定めて実施される メタアナリシスを伴わない 系統的レビュー
系統的レビューと メタアナリシス	系統的レビューの方法で収 集した試験をメタアナリシ スにより統合

メタアナリシスの種類

- 一つのアウトカムの二群比較 (試験・対照治療) の統合をペアワイズメタアナリシスという

単にメタアナリシスと呼ぶ時はこれ

- 群が二つ以上が含まれる場合やアウトカムが複数になった拡張は多変量メタアナリシス (multivariate meta-analysis)

**ネットワーク・メタアナリシス
診断研究のメタアナリシスなど**

実施方法学習に有用な情報源

- コクラン・ハンドブック (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions)
- Cochrane Collaborationによる非常に有名な解説書 (コクラン・レビュー実施ガイド)
- PRISMA声明 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)
- 報告のためのガイドライン (CONSORTのメタアナリシス版)

実施方法学習に有用な情報源

- PROSPERO (International prospective register of systematic reviews)
- 系統的レビューの事前登録サイト
(Clinivaltrials.govやUMINのメタアナリシス版)

コクラン・ハンドブック



Trusted evidence.
Informed decisions.
Better health.

[English](#)

[简体中文](#)

[Español](#)

[Contact](#)

[Cochrane.org](#)

[Cochrane Community](#)



[Online learning](#)

[Learning events](#)

[Guides and handbooks](#)

[Trainers' Network](#)

[Log in](#)

[Home](#) › [Guides and handbooks](#) › *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*

Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions



- [Access the *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*](#)
- [About the *Handbook*](#)
- [Methodological Expectations for Cochrane Intervention Reviews \(MECIR\)](#)
- [Glossary of Cochrane terms](#)
- [Contact the Editors](#)
- [How to cite the *Handbook*](#)
- [Permission to re-use material from the *Handbook*](#)
- [Previous versions](#)

コクラン・ハンドブック

- Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analysis
 - Section 10.1: Do not start here!

メタアナリシスのみ行っても意味はない！

PRISMA



PRISMA

TRANSPARENT REPORTING OF SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES

HOME

PRISMA
STATEMENT

EXTENSIONS

TRANSLATIONS

PROTOCOLS

ENDORSEMENT

News

Welcome to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) website!

PRISMA is an evidence-based minimum set of items for reporting in systematic reviews and meta-analyses. PRISMA focuses on the reporting of reviews evaluating randomized trials, but can also be used as a basis for reporting systematic reviews of other types of research, particularly evaluations of interventions.

Who should use PRISMA?

- Authors: PRISMA aims to help

Key Documents

- [PRISMA Checklist](#)
- [PRISMA flow diagram](#)
- [PRISMA Statement](#)
- [PRISMA E&E](#)



PROSPERO

International prospective register of systematic reviews



equator
network

Tweets by [@PRISMAstatement](#)



PRISMAチェックリスト

セクション/ 項目	#	チェックリスト項目	報告頁
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。	
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手入れ、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。	

PRISMAチェックリスト

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	主要な要約指標(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。	
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)。	
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。	

PRISMAチェックリスト

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。	

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: www.prisma-statement.org. Page 2 of 2

<http://www.prisma-statement.org/Translations/Translations>

より転載

PROSPERO

NIHR | National Institute
for Health Research

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

[Home](#) | [About PROSPERO](#) | [How to register](#)

[Search](#) | [Log in](#) | [Join](#)

Welcome to PROSPERO

International prospective register of systematic
reviews

Register a review

Registering a review is quick and easy. Just follow these simple steps to register your review in PROSPERO

[Register your review now](#)

Search PROSPERO

Search for PROSPERO registrations by entering words in the record or the registration number below

[Go](#)

[Accessing and completing the registration form](#)

<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>

大まかな実施手順：全体

プロトコル作成
PRISMA：3～16



研究登録
PROSPERO (必須
ではないが)



プロトコルに基づ
く研究実施
PRISMA：17～23



報告

大まかな実施手順：プロトコル

明確な研究目的・
何を解決するのか
事前に定める



対象・介入・比較
対照・アウトカム
再現性が重要
明確な適格基準



検索方法：データ
ベース・期間・検
索語と検索式

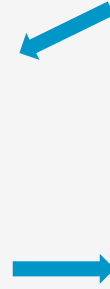


データ抽出方法
何名・確認箇所・
不一致チェック・
問い合わせ



大まかな実施手順：プロトコル

Risk of bias評価
文献の批判的吟
味・各試験の質情
報のまとめ



メタアナリシス
統合手法・一貫性
評価・出版バイア
ス評価・感度分析

Risk of Bias 2 (RoB 2) tool



Trusted evidence.
Informed decisions.
Better health.

Search...



Home

About us

Resources and training

Methods in Cochrane

Methods Groups



Risk of Bias 2 (RoB 2) tool

- ◆ Process for proposing changes to methods or tools used in Cochrane
- ◆ Scientific Committee recommendations
 - ◆ Clinical study reports and other regulatory documents
 - ◆ Data-based predictive distributions for between-study heterogeneity
 - ◆ Repeated meta-analyses
 - ◆ Risk of Bias 2 (RoB 2) tool
 - ◆ ROBINS-I tool

Implementation statement

CSC members are not

The Risk of Bias 2 (RoB 2) tool is an update to the original risk of bias tool that launched in 2008. The relevant chapter in the *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Chapter 8, titled '**Assessing risk of bias in a randomized trial**'. The Methodological Expectations for Cochrane Intervention Reviews (MECIR) Manual includes standards for assessing risk of bias in included studies; **C52-60**. Up-to-date information from the developers on RoB 2 is available via the Risk of Bias tools website: <https://www.riskofbias.info/>

Cochrane Scientific Committee recommendation (Full statement, July 2017):

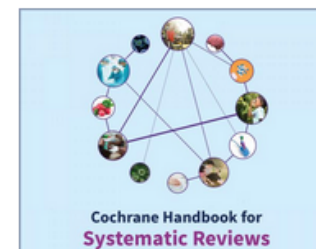
When officially released the RoB 2 tool will become mandatory for new reviews. It will not need to be applied retrospectively in updated reviews. The tool is currently undergoing some final refinement and implementation within Cochrane is underway. Please await further announcements for the official roll-out. This recommendation has Editor-in-Chief approval.

November 2019 update: Cochrane Reviews teams can use RoB 2 but there is no mandate to yet. Built-in RoB 2 functionality is only available in RevMan Web (not RevMan 5). Development of guidance, training, tools and support

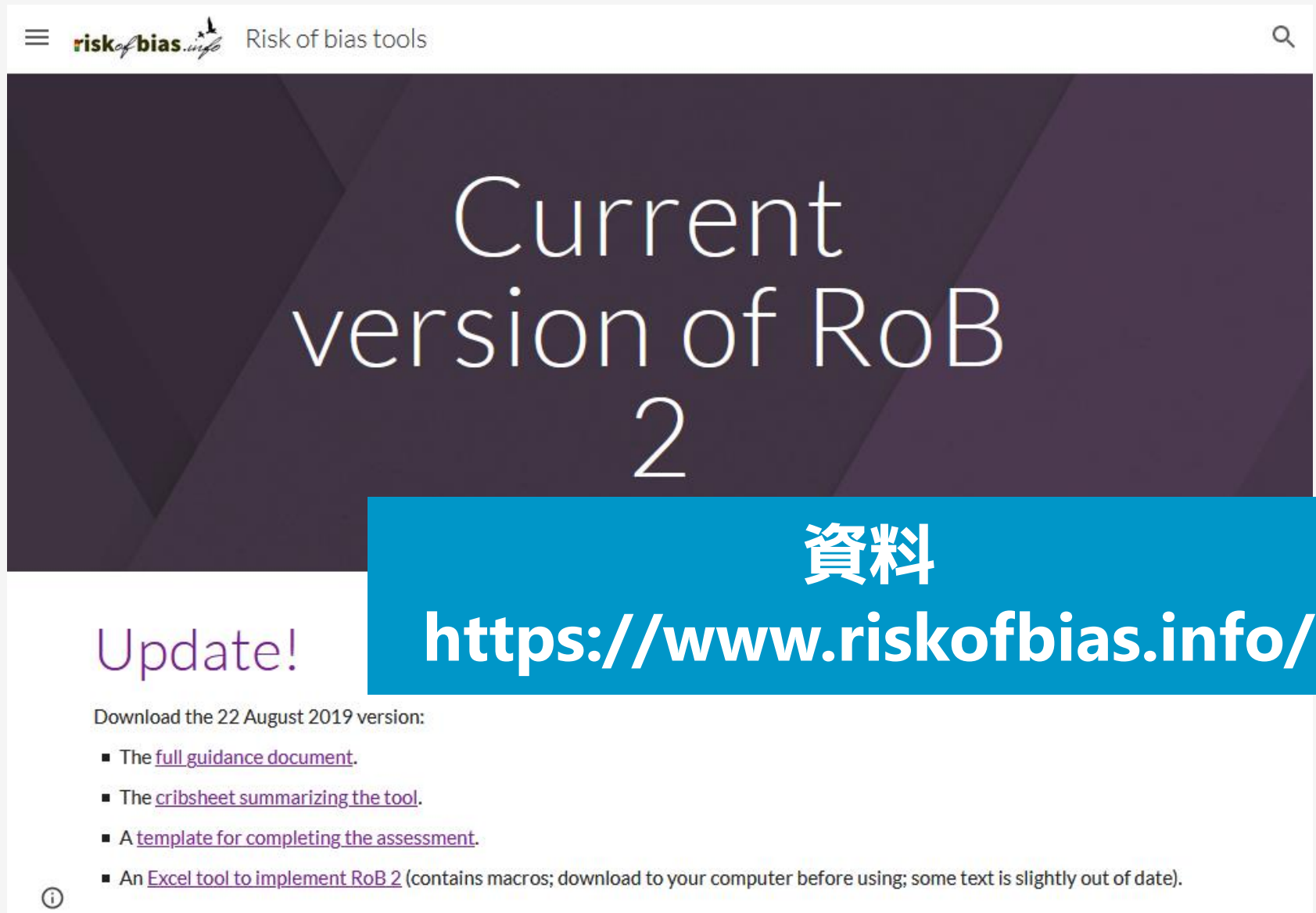


How to propose changes to methods or tools used in Cochrane

CLICK HERE



Risk of Bias 2 (RoB 2) tool



Current version of RoB 2

資料

<https://www.riskofbias.info/>

Update!

Download the 22 August 2019 version:

- The [full guidance document](#).
- The [cribsheet summarizing the tool](#).
- A [template for completing the assessment](#).
- An [Excel tool to implement RoB 2](#) (contains macros; download to your computer before using; some text is slightly out of date).

i

Risk of Bias 2 (RoB 2) tool

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Elaboration	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	Answer 'Yes' if a random component was used in the sequence generation process. Examples include computer-generated random numbers; reference to a random number table; coin tossing; shuffling cards or envelopes; throwing dice; or drawing lots. Minimization is generally implemented with a random element (at least when the scores are equal), so an allocation sequence that is generated using minimization should generally be considered to be random. Answer 'No' if no random element was used in generating the allocation sequence or the sequence is predictable. Examples include alternation; methods based on dates (of birth or admission); patient record numbers; allocation decisions made by clinicians or participants; allocation based on the availability of the intervention; or any other systematic or haphazard method. Answer 'No information' if the only information about randomization methods is a statement that the study is randomized. In some situations a judgement may be made to answer 'Probably no' or 'Probably yes'. For example, , in the context of a large trial run by an experienced clinical trials unit, absence of specific information about generation of the randomization sequence, in a paper published in a journal with rigorously enforced word count limits, is likely to result in a response of 'Probably yes' rather than 'No information'. Alternatively, if other (contemporary) trials by the same investigator team have clearly used non-random sequences, it might be reasonable to assume that the current study was done using similar methods.	Y/PY/PN/N/NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Answer 'Yes' if the trial used any form of remote or centrally administered method to allocate interventions to participants, where the process of allocation is controlled by an external unit or organization, independent of the enrolment personnel (e.g. independent central pharmacy, telephone or internet-based randomization service providers). Answer 'Yes' if envelopes or drug containers were used appropriately. Envelopes should be opaque, sequentially numbered, sealed with a tamper-proof seal and opened only after the participant has been irreversibly assigned to the participant. Drug containers should be sequentially numbered, have an identical appearance, and dispensed or administered only after the participant has been assigned to the intervention.	Y/PY/PN/N/NI

Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2): SHORT VERSION (CRIBSHEET)より転載

5つのドメインに
チェック項目

Traffic light plot

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Study 1						
	Study 2						
	Study 3						
	Study 4						
	Study 5						
	Study 6						
	Study 7						
	Study 8						
	Study 9						

Domains:

D1: Bias due to randomisation.

D2: Bias due to deviations from intended intervention.

D3: Bias due to missing data.

D4: Bias due to outcome measurement.

D5: Bias due to selection of reported result.

Judgement



High



Some concerns



Low

メタアナリシスの統計手法

- 統合手法
 - (固定効果モデルによる統合)
 - 変量効果モデルによる統合
- 異質性の評価手法
 - 異質性評価尺度 (I^2, τ^2)
 - 平均治療効果の予測区間
- 出版バイアスの評価や感度分析など

統合に必要な情報

- 各試験で群間比較の結果
 - 「点推定値 (効果の大きさ)」：対照治療に対する試験治療の効果の指標
 - 「標準誤差 (精度)」
- サンプルサイズが大きい試験の方が精度が高く、ばらつきの影響を受けにくい

情報の精度に応じて
重みを付けた平均を取る

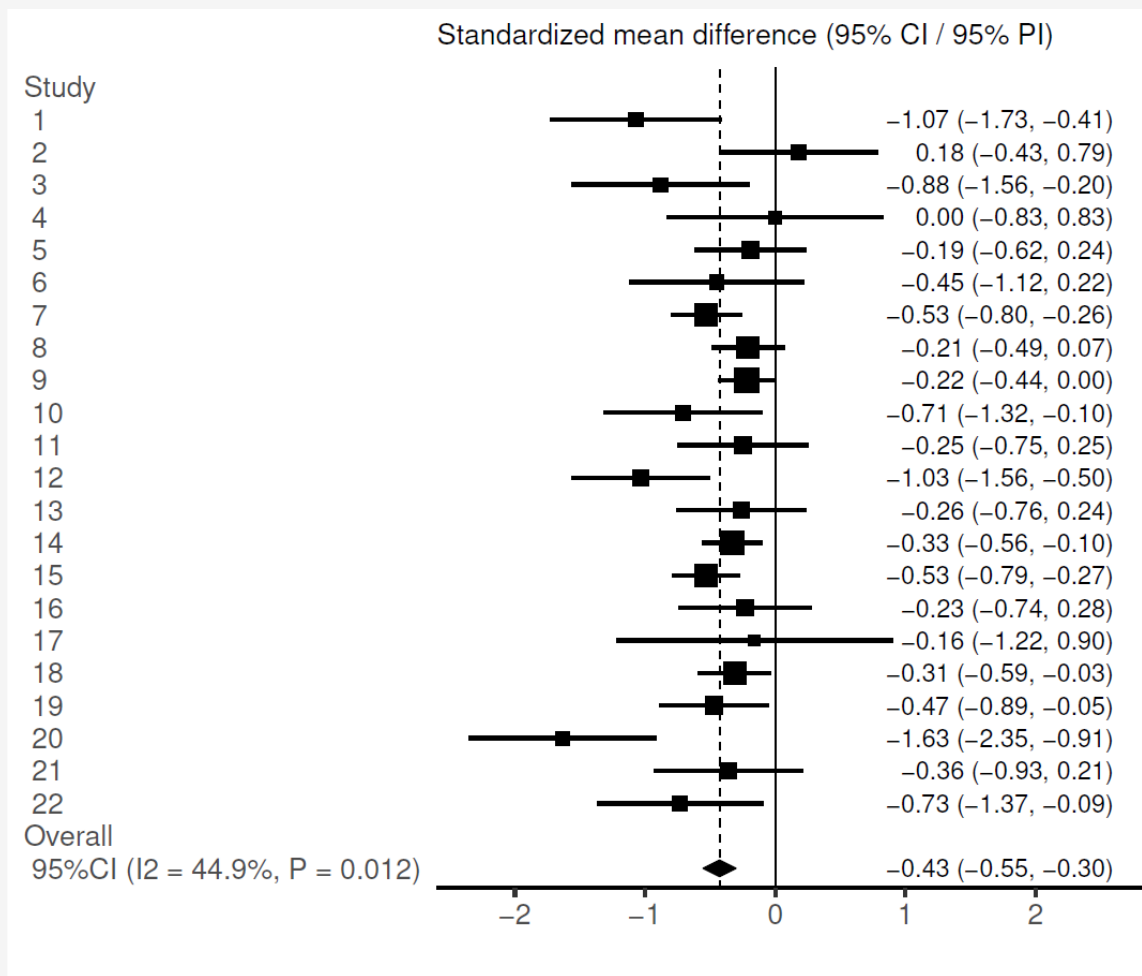
アウトカムタイプと点推定値

タイプ	点推定値
連続値	平均値の群間差 平均変化率の群間差 平均変化量の群間差など
二値	リスク差 対数リスク比 対数オッズ比 (あまり使わず)
生存時間	対数ハザード比

統合時はタイプを統一すること

データのイメージ

- 線維筋痛症を対象にプラセボに対する抗うつ薬の痛みの低減効果を評価 (Häuser et al., *JAMA* 2009)



情報欠損時の対応

- 点推定値と標準誤差の組み合わせが必要
- 標準誤差等が算出可能なケースもある
 - 点推定値とP値
 - 点推定値と95%信頼区間
 - 二値データそのもの
 - Kaplan-Meierプロット (生存時間)

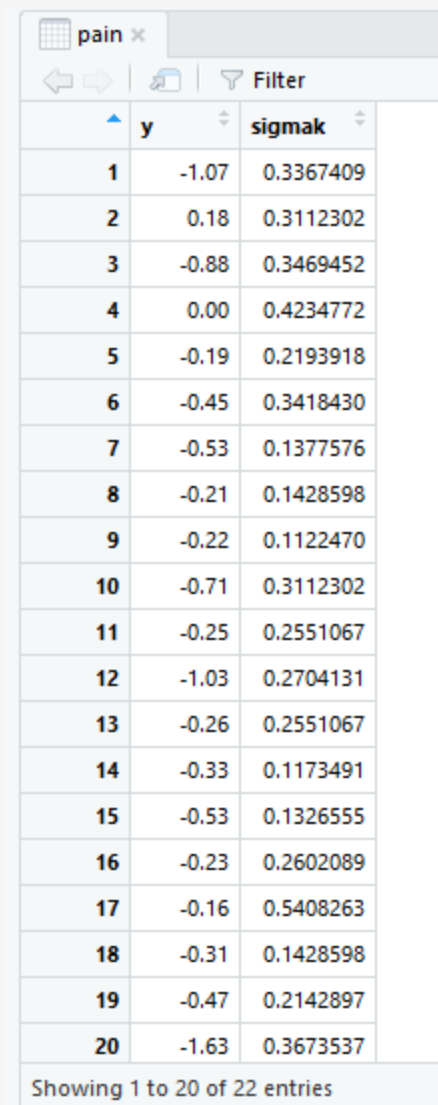
最後は著者へ問い合わせ

データ構造

- 文献中データを変換
 - Y_k ($k = 1, \dots, K$) : 点推定値
 - σ_k ($k = 1, \dots, K$) : 標準誤差
 - K : 統合試験数

※二値データは変換

※二値データをそのまま使う方法もある



	y	sigmak
1	-1.07	0.3367409
2	0.18	0.3112302
3	-0.88	0.3469452
4	0.00	0.4234772
5	-0.19	0.2193918
6	-0.45	0.3418430
7	-0.53	0.1377576
8	-0.21	0.1428598
9	-0.22	0.1122470
10	-0.71	0.3112302
11	-0.25	0.2551067
12	-1.03	0.2704131
13	-0.26	0.2551067
14	-0.33	0.1173491
15	-0.53	0.1326555
16	-0.23	0.2602089
17	-0.16	0.5408263
18	-0.31	0.1428598
19	-0.47	0.2142897
20	-1.63	0.3673537

Showing 1 to 20 of 22 entries

二値データの変換式

- 対数リスク比： $\log \frac{(m_1+0.5)}{(n_1+0.5)} \frac{(m_2+0.5)}{(n_2+0.5)}$
- 分散： $\frac{1}{m_1+0.5} - \frac{1}{n_1+0.5} + \frac{1}{m_2+0.5} - \frac{1}{n_2+0.5}$
- 対数オッズ比： $\log \frac{(m_1+0.5)}{(n_1-m_1+0.5)} \frac{(n_2-m_2+0.5)}{(m_2+0.5)}$
- 分散： $\frac{1}{m_1+0.5} + \frac{1}{n_1-m_1+0.5} + \frac{1}{m_2+0.5} + \frac{1}{n_2-m_2+0.5}$

Hartung & Knapp (*Stat Med* 2001)

- m_1, n_1 : 試験治療群のイベント数と n 数
- m_2, n_2 : 対照群のイベント数と n 数

固定効果・変量効果モデル

モデル	仮定	モデル
固定効果	全試験の真の治療効果が等しい	$Y_k = \mu + \epsilon_k$ $\epsilon_k \sim N(0, \sigma_k^2)$
変量効果	各試験の真の治療効果は異なる	$Y_k = \theta_k + \epsilon_k$ $\epsilon_k \sim N(0, \sigma_k^2)$ $\theta_k \sim N(\mu, \tau^2)$

未知の μ を推定
推定誤差があるため信頼区間も推定

固定効果モデルによる統合

- 共通治療効果 μ の点推定量と標準誤差

$$\hat{\mu} = \frac{\sum_k^K w_k Y_k}{\sum_k^K w_k}, w_k = \frac{1}{\sigma_k^2}$$

$$SE\{\hat{\mu}\} = \sqrt{1/w_+}, w_+ = \sum_k^K w_k$$

- 信頼区間

$$[\hat{\mu} \pm \Phi^{-1}(1 - \alpha/2)SE\{\hat{\mu}\}]$$

注意点

- 固定効果モデルでは「全ての試験の真の治療効果は等しい」仮定を置く
- データから検証不能 (検定等は無意味)
- 特に K が小さい時に判断困難
- 誤って固定効果モデルを仮定すると, 信頼区間幅を過小評価...

**変量効果モデルの解析結果も
検討しておくべき**

変量効果モデルによる統合

- 「各試験の真の治療効果は異なる事」を仮定
- 共通治療効果の推定ではなく平均治療効果の推定が目的

$$Y_k = \theta_k + \epsilon_k$$
$$\theta_k \sim N(\mu, \tau^2)$$

固定効果モデルとの推定対象の違いを
理解しておく

変量効果モデルによる統合

- 異質性についても検討が必須

$$\theta_k \sim N(\mu, \tau^2)$$

- 異質性：各試験の真の治療効果の違い
- 異質性パラメータ (I^2, τ^2) などを検討

$$\hat{I}^2 = \frac{\hat{\tau}^2}{\bar{\sigma}^2 + \hat{\tau}^2} \times 100, \bar{\sigma}^2 : \text{平均的な } \sigma_k^2$$

全分散 ($\bar{\sigma}^2 + \tau^2$) のうち τ^2 の占める割合の
推定値

変量効果モデルによる統合

- 平均治療効果 μ の点推定量

$$\hat{\mu} = \frac{\sum_k^K w_k Y_k}{\sum_k^K w_k}, w_k = \frac{1}{\sigma_k^2 + \hat{\tau}^2}$$

固定効果モデルとは重みが異なる

$\hat{\tau}^2$ の推定が必要

$\hat{\tau}^2$ の推定量

- ・ 沢山の手法 (以下以外にも)

手法	文献
<u>DerSimonian–Laird</u>	DerSimonian & Laird (1986)
Variance component	Hedges (1983)
Paule–Mandel	Paule & Mandel (1982)
<u>REML (制限付き最尤法)</u>	DerSimonian & Laird (1986)
Hartung–Makambi	Hartung & Makambi (2003)
Sidik–Jonkman	Sidik & Jonkman (2005)
Empirical Bayes	Morris (1983)

$\hat{\mu}$ の標準誤差推定量

- これも複数存在 (以下以外にも)

手法	説明 or 文献
近似法	$SE\{\hat{\mu}\} = \sqrt{1/w_+}$
Hartung–Knapp ($SE_H\{\hat{\mu}\}$)	Hartung (1999) Hartung & Knapp (2001)
Sidik–Jonkman ($SE_S\{\hat{\mu}\}$)	Sidik & Jonkman (2006)

平均治療効果の信頼区間

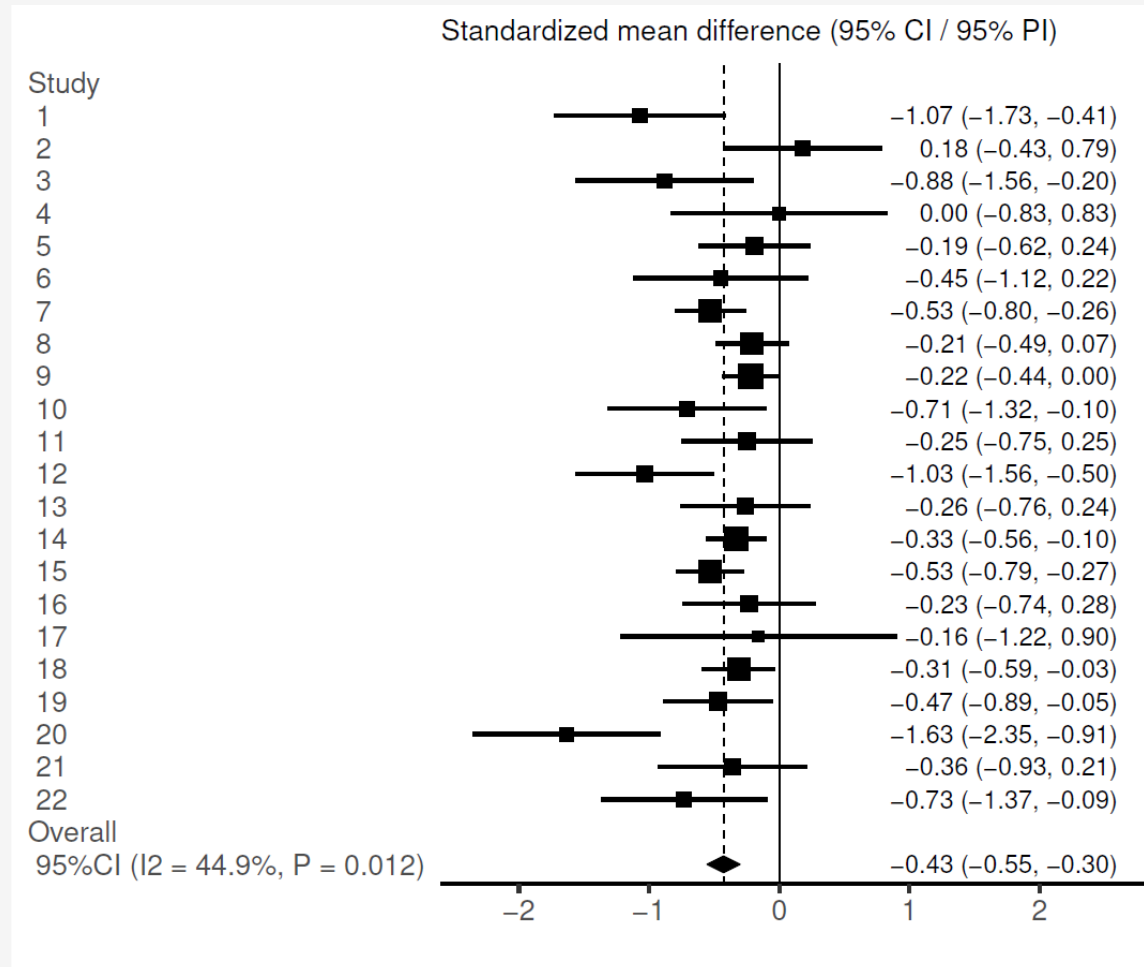
- 信頼区間の構成法 (以下以外も多数)

手法	説明
Wald	$\hat{\mu} \pm \Phi^{-1}(1 - \alpha/2)SE\{\hat{\mu}\}$
<u>Wald-t</u>	$\hat{\mu} \pm t_{K-1}(1 - \alpha/2)SE\{\hat{\mu}\}$
Quantile approximation	%点の数値的推定法
<u>Hartung-Knapp</u>	$\hat{\mu} \pm t_{K-1}(1 - \alpha/2)SE\{\hat{\mu}\}$
Sidik-Jonkman	$\hat{\mu} \pm t_{K-1}(1 - \alpha/2)SE\{\hat{\mu}\}$
Profile likelihood	プロファイル尤度推定法
高次漸近理論最尤法	上の改良法

組み合わせが異常に沢山ある...

各試験の結果の統合

- 線維筋痛症を対象にプラセボに対する抗うつ薬の痛みの低減効果を評価 (Häuser et al., *JAMA* 2009)



変量効果メタアナリシスの誤用問題

- Riley et al. (*J Clin Epidemiol* 2011)
- 44のCochraneレビューを調査

治療効果の推定結果を正しく解釈：0件

平均治療効果の信頼区間が0をまたぐか？
だけで効果の有無を判断

異質性は無視

誤用の原因と対策

- 評価指標は別々に提示
 - 平均治療効果： -0.43 [$-0.55, -0.30$]
 - 異質性の評価： $I^2 = 44.9\%$
- 極めてわかりにくい

統合したような指標として予測区間の活用が提案された (Riley, *BMJ* 2011)

平均治療効果の予測区間

- Higgins et al. (2009)の予測区間

$$\hat{\mu} \pm t_{K-2}(1 - \alpha/2)\sqrt{\text{SE}\{\hat{\mu}\}^2 + \hat{\tau}^2}$$

- 同じ母集団で仮に新たに試験をもう1回行った時に治療効果が含まれるうる範囲を推定

予測区間が0を含まなければ、異質性の大きさを加味しても多くの場合に有効性等が見込めると解釈できる

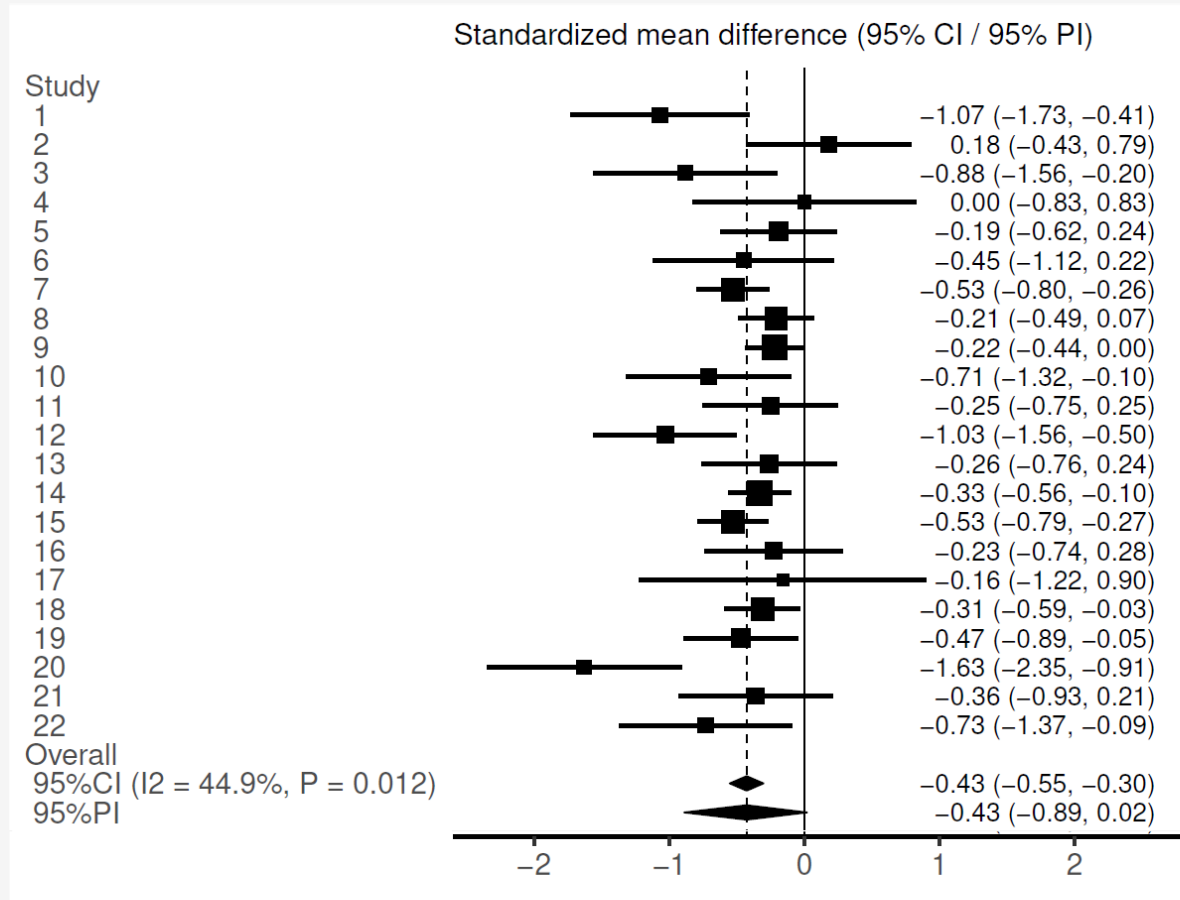
平均治療効果の予測区間

- 近年研究が進んでいる

手法	説明
Higgins et al. (2009)	経験的近似法
Partlett & Riley (2017)	上をREML法とHartung-Knapp法により改良
Nagashima et al. (2019)	$\hat{\tau}^2$ の正確な分布による方法
Wang & Lee (2019)	ノンパラメトリック推定

統合結果の表示

- Forest plotの提示が一般的



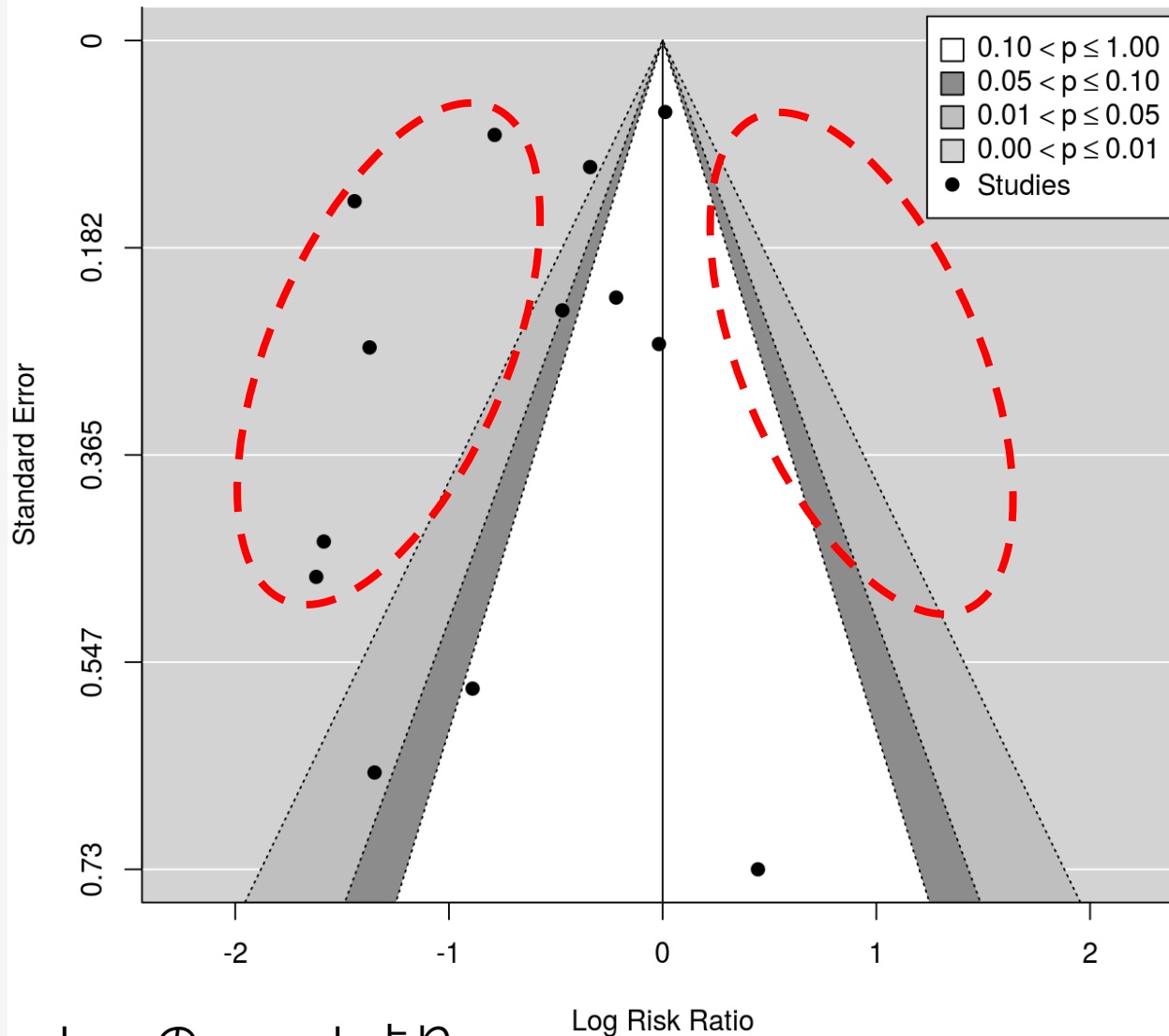
出版バイアスの評価

- ネガティブデータは公表されにくい傾向
- 無効な試験結果の報告なし

**メタアナリシスの結果は効果を過大評価
する可能性**

- 出版バイアスは必ず評価すべき
- Funnel plot
- 出版バイアスの検定はKが小さい時には
検出困難

Funnel plot



感度分析

- 条件や手法を変えた時の結果の頑健性なども検討する
- 試験参加者の特性：年齢・地域
- 介入方法・デザイン：他と違いが大きい試験を除くなど
- データの取り扱い：解析対象集団・欠測
- 解析方法：Fixed effect vs. Random effects

メタ回帰

- 異質性の原因探索などにも用いられる

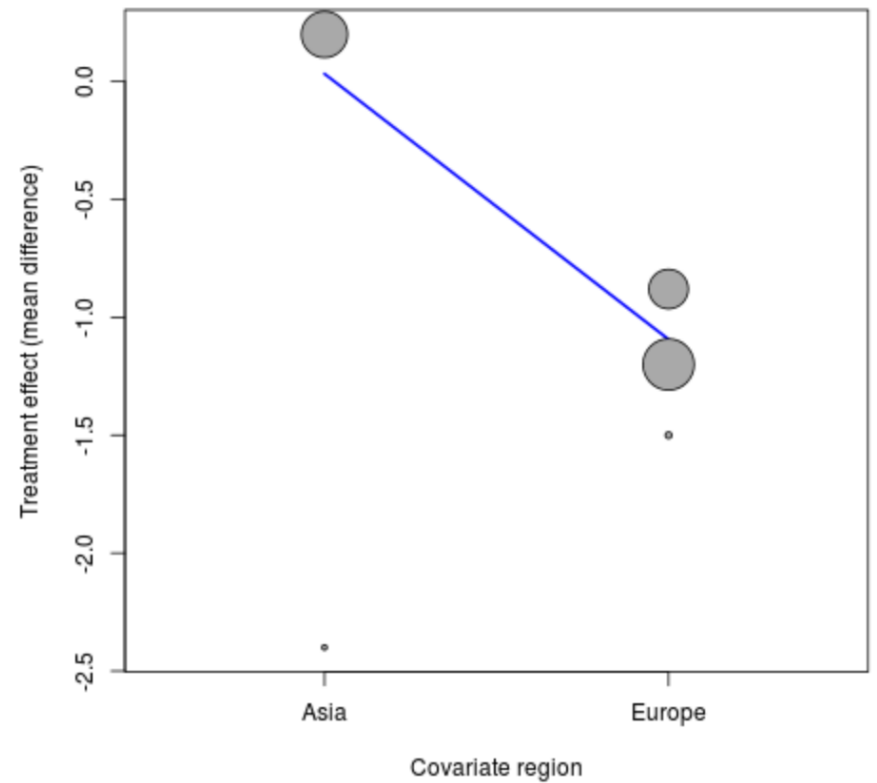
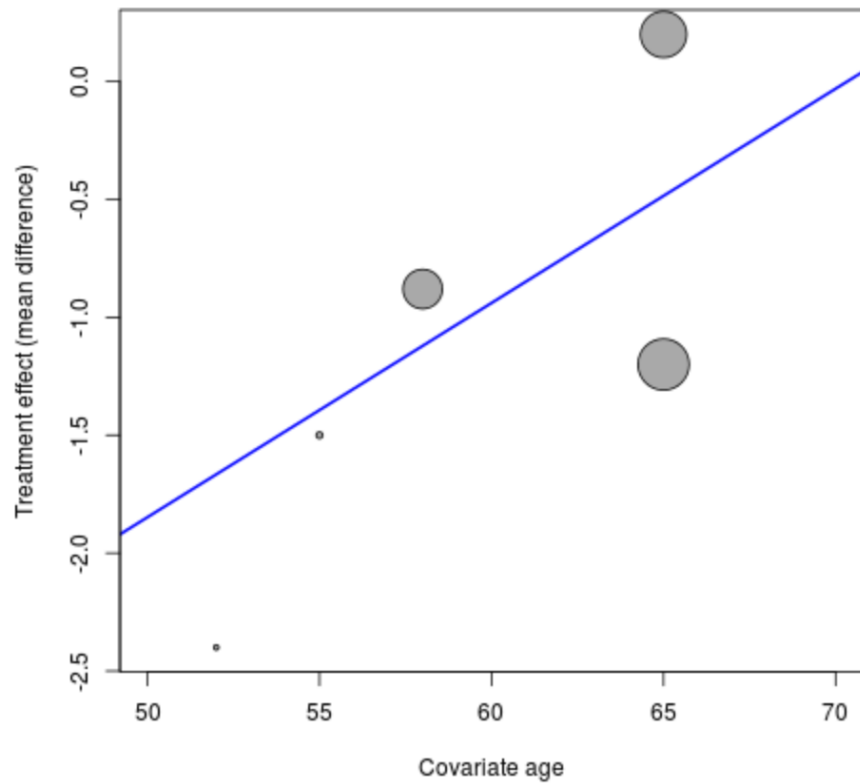
$$Y_k = \theta_k + \epsilon_k$$

$$\epsilon_k \sim N(0, \sigma_k^2)$$

$$\theta_k \sim N(\alpha + \beta x_k, \tau^2)$$

- x_k (共変量) の値で効果の違いを表現
- 例：年齢・地域・試験期間・脱落率・
用量・出版年

メタ回帰

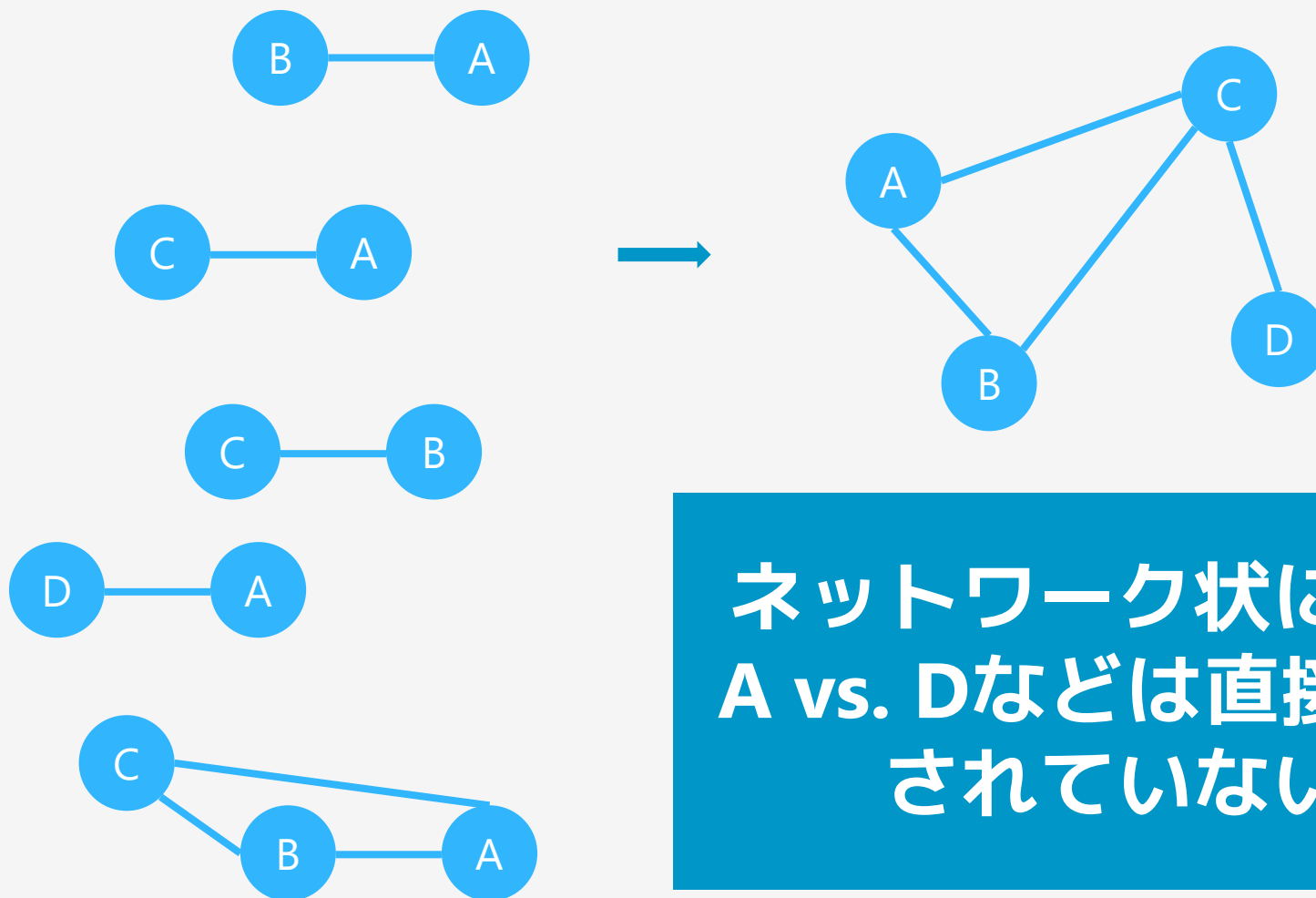


ネットワーク・メタアナリシス

- ペアワイズメタアナリシス
 - 二群比較の場合
- ネットワーク・メタアナリシス
 - 二群以上の場合等への拡張
 - Multiple treatment meta-analysis, Mixed-treatment comparisonとも
 - 注意点や特徴について簡単に紹介

ネットワーク

- RCTは対比較が多い (たまたま3アーム)



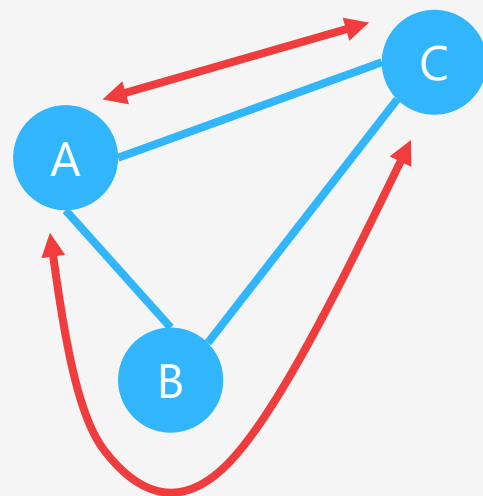
ネットワーク状に接続
A vs. Dなどは直接比較
されていない

間接比較の妥当性評価

- 仮定：直接比較と間接比較の結果が一致している (Consistency) 必要あり
- $d_{AC} = \mu_A - \mu_C, d_{CB} = \mu_C - \mu_D$
- $d_{AB} = \mu_A - \mu_B = d_{AC} - d_{CB}$



ここの成立チェック =
Inconsistencyの評価が必須
※複数の評価方法がある



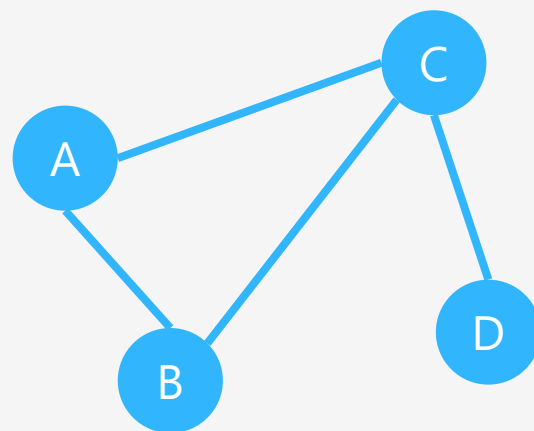
Inconsistencyの評価方法

- 異なる観点の手法が存在

手法	文献 or 説明
Inconsistency factor	Jansen et al. (2011) 対比較ごとの評価
DIC	Inconsistencyモデルと Consistencyモデルの適合度 比較 (ベイズモデル) 全体の評価
Overall estimator & test	Noma et al. (2017) 全体の評価

間接比較

- 直接比較結果がA vs Dの比較も一応行うことができる
- 間接的な見積もり
- $d_{AC} = \mu_A - \mu_C, d_{CD} = \mu_C - \mu_D$
- $d_{AD} = d_{AC} - d_{CD}$



順序ランキング

- 群が複数あるため, 治療効果の大きさなどのランキングが可
- SUCRA (Salanti et al., 2011)

注意点

- 通常のメタアナリシスより注意が必要
 - 異質性評価・公表バイアス評価・感度分析・メタ回帰＋Inconsistency評価・Inconsistency用の感度分析やメタ回帰等による追加の評価
- 結果も複雑

**PRISMA for Network Meta-Analyses
(PRISMA-NMA)**

ソフトウェア

- RevMan5 (Cochraneのソフトウェア)
- Rのパッケージ
 - “metaphor” package (メタアナリシス全般)
 - “pimeta” package (予測区間)
 - “robvis” package (risk of bias tool)
 - “netmeta” package (ネットワークメタアナリシス)
- Stata 16
 - “meta” commands
 - “mvmeta” package (ネットワークメタアナリシス) など

参考文献1

- Murad MH, Asi N, Alsawas M, et al. BMJ Evid Based Med 2016; 21: 125-127.
- LeLorier J, Grégoire G, Benhaddad A, et al. Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. N Engl J Med 1997; 337: 536-542.
- Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097.

参考文献2

- Stewart L, Moher D, Shekelle P. Why prospective registration of systematic reviews makes sense. *Systematic Reviews* 2012; 1: 7.
- Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- Häuser W, Bernardy K, Üçeyler N, et al. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis. *JAMA* 2009; 301: 198–209.
- Riley RD, Gates SG, Neilson J, et al. Statistical methods can be improved within Cochrane pregnancy and childbirth reviews. *J Clin Epidemiol* 2011a; 64: 608–618.
- Riley RD, Higgins JPT, Deeks JJ. Interpretation of random effects meta-analyses. *BMJ* 2011b; 342: d549.

文献 (メタアナリシス全般)

- Cochran WG. Problems arising in the analysis of a series of similar experiments. J R Stat Soc 1937; (Supplment) 4:102–118.
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986; 7: 177–188.
- Kontopantelis E, Springate DA, Reeves D. A re-analysis of the Cochrane library data: the dangers of unobserved heterogeneity in meta-analyses. PLoS One 2013; 8: e69930.

文献 (信頼区間1)

- Harville DA. Maximum likelihood approaches to variance component estimation and to related problems. J Am Stat Assoc 1977; 72: 320–339.
- Hardy RJ, Thompson SG. A likelihood approach to meta-analysis with random effects. Stat Med 1996; 15: 619–629.
- Hartung J. An alternative method for meta-analysis. Biom J 1999; 41: 901–916.
- Follmann DA, Proschan MA. Valid inference in random effects meta-analysis. Biometrics 1999; 55: 732–737.
- Hartung J, Knapp G. On tests of the overall treatment effect in meta-analysis with normally distributed responses. Stat Med 2001; 20: 1771–1782.

文献 (信頼区間2)

- Turner RM, Omar RZ, Yang M, Goldstein H, Thompson SG. A multilevel model framework for meta-analysis of clinical trials with binary outcomes. *Stat Med* 2000; 19: 3417–3432.
- Hartung J, Knapp G. A refined method for the meta-analysis of controlled clinical trials with binary outcome. *Stat Med* 2001; 20: 3875–3889.
- Brockwell SE, Gordon IR. A comparison of statistical methods for meta-analysis. *Stat Med* 2001; 20: 825–840.
- Sidik K, Jonkman JN. A simple confidence interval for meta-analysis. *Stat Med* 2002; 21: 3153–3159.
- Sidik K, Jonkman JN. Robust variance estimation for random effects meta-analysis. *Comput Stat Data Anal* 2006; 50: 3681–3701.

文献 (信頼区間3)

- Brockwell SE, Gordon IR. A simple method for inference on an overall effect in meta-analysis. *Stat Med* 2007; 26: 4531–4543.
- Biggerstaff BJ, Jackson D. The exact distribution of Cochran's heterogeneity statistic in one-way random effects meta-analysis. *Stat Med* 2008; 27: 6093–6110.
- Henmi M, Copas JB. Confidence intervals for random effects meta-analysis and robustness to publication bias. *Stat Med* 2010; 29: 2969–2983.
- Noma H. Confidence intervals for a random-effects meta-analysis based on Bartlett-type corrections. *Stat Med* 2011; 30: 3304–3312.
- Jackson D. Confidence intervals for the between study variance in random effects meta-analysis using generalized Cochran heterogeneity statistics. *Res Synth Methods* 2013; 4: 220–229. **72**

文献 (信頼区間4)

- Zeng D, Lin DY. On random-effects meta-analysis. *Biometrika* 2015; 102: 281–294.
- Liu S, Tian L, Lee S, et al. Exact inference on meta-analysis with generalized fixed-effects and random-effects models. *Biostat & Epidemiol* 2018; 2: 1–22.
- Veroniki AA, Jackson D, Bender R, et al. Methods to calculate uncertainty in the estimated overall effect size from a random-effects meta-analysis. *Res Synth Methods* 2019; 10: 23–43.

文献 (異質性評価1)

- Paule RC, Mandel J. Consensus values and weighting factors. J Res Natl Bur Stand 1982; 87: 377–385.
- Hedges LV. A random effects model for effect sizes. Psychol Bull 1983; 93: 388–395.
- Morris CN. Parametric empirical Bayes inference: theory and applications. J Am Stat Assoc 1983; 78: 47–55.
- Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003; 327: 557–560.
- Hartung J, Makambi KH. Reducing the number of unjustified significant results in meta-analysis. Commun Stat Simul Comput 2003; 32: 1179–1190.
- Sidik K, Jonkman JN. Simple heterogeneity variance estimation for meta-analysis. J R Stat Soc Ser C Appl Stat 2005; 54: 367–384.

文献 (異質性評価2)

- Sidik K, Jonkman JN. A comparison of heterogeneity variance estimators in combining results of studies. *Stat Med* 2007; 26: 1964–1981.
- Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, et al. Methods to estimate the between-study variance and its uncertainty in meta-analysis. *Res Synth Methods* 2016; 7: 55–79.
- Petropoulou M, Mavridis D. A comparison of 20 heterogeneity variance estimators in statistical synthesis of results from studies: a simulation study. *Stat Med* 2017; 36: 4266–4280.
- Langan D, Higgins JPT, Jackson D, et al. A comparison of heterogeneity variance estimators in simulated random-effects meta-analyses. *Res Syn Meth* 2019; 10:83–98.

文献 (変量効果分布誤特定)

- Rubio-Aparicio M, Marín-Martínez F, Sánchez-Meca J, López-López JA. A methodological review of meta-analyses about the effectiveness of clinical psychology treatments. Behav Res Methods 2018a; 50: 2057–2073.
- Rubio-Aparicio M, López-López JA, Sánchez-Meca J, Marín-Martínez F, Viechtbauer W, Van den Noortgate W. Estimation of an overall standardized mean difference in random-effects meta-analysis if the distribution of random effects departs from normal. Res Syn Meth 2018b; 9: 489–503.
- Fleishman AI. A method for simulating non-normal distributions. Psychometrika 1978; 43: 521–532.

文献 (予測区間)

- Higgins JPT, Thompson SG, Spiegelhalter DJ. A re-evaluation of random-effects meta-analysis. J R Stat Soc Ser A Stat Soc 2009; 172: 137–159.
- Partlett C, Riley RD. Random effects meta-analysis: Coverage performance of 95% confidence and prediction intervals following REML estimation. Stat Med 2017; 6: 301–317.
- Nagashima K, Noma H, Furukawa TA. Prediction intervals for random-effects meta-analysis: a confidence distribution approach. Stat Methods Med Res 2019; 28: 1689–1702.
- Wang C-C, Lee W-C. A simple method to estimate prediction intervals and predictive distributions: Summarizing meta-analyses beyond means and confidence intervals. Res Synth Methods 2019; 10: 255–266.

文献 (NMAのごく一部)

- Jansen JP, Trikalinos T, Cappelleri JC, et al. Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. Value Health 2014; 17: 157-173.
- Noma H, Tanaka S, Matsui S, et al. Quantifying indirect evidence in network meta-analysis. Stat Med 2017; 36: 917-927.
- Salanti G, Ades AE, Ioannidis JPA. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. J Clin Epidemiol 2011; 64: 163–171.