離散形データ研究におけるメタ解析

梁祐誠

2014年6月27

各研究から得られた結果が出来事の比率(event rate)のような離散形データの場合も多くのメタ解析法が提案されている。最もよく知られた方法は Peto法(Yusuf et. al., 1985)と DerSimonian-Laird法(DerSimonian and Laird, 1986)がある。Peto法は各分割表のデータを合わせる Mental-Haenzel法を拡張し、各研究から得られたオッツ比(odds ratio)の推定値とその推定値の標準偏差を結合する方法である。DSL(DerSimonian-Laird)法は各研究の処理群と対照群の出来事の比率の差に基づく。２つの方法の最も大きい違いは、各研究の割り当てる重みを求めるときに、Peto方は研究内の変動(within-study variation)だけを考慮するが、DSL方は研究間の変動(among-study variation)も考慮することである。

## Peto法

Peto法は複数の分割表からデータを結合するための Mentel-Haenzel法を修正したものである。番目の研究()から名の患者さんがあり、各研究では処理群と対照群があるとする。また、処理群には名があり、すなわち、対処群には名がいるとする。2つのグルプの全体での出来事(event)があり、処理群ではの出来事(対処群ではの出来事がある)があるとする。処理の効果がないと仮定するとき、処理群でおこる出来事の期待値は である。が与えられるとが超幾何分布( hypergeometric distribution)に従うことを用いて、処理効果がないという帰無仮説のもとでは平均が0、分散がになることを導くことができる。従って、検定統計量である

は近似的に自由度1の分布に従う。個の研究から結合(pooled)されたオッツ比の推定値は

であり、の標準誤差は である。をその標準誤差で割ると上記の-統計量の二乗根に符号をつけたものと同じになり、正規分布に従う。従って、に対する信頼区間は

となる。各研究から求めたオッツ比の等質性検定は検定統計量である

が、近似的に自由度の分布に従うことを利用する。すなわち、検定統計量の値がより大きいと各研究から求めたオッツ比が同じであるという帰無仮説を棄却する。

## DerSimonian-Laird法

番目の研究()からとをそれぞれ、サイズの処理群との対照群でおこる出来事の数とすると、出来事の比率の差は

となり、その分散は二項分布から

と推定することができる。同質性検定のための検定統計量は

となる。ただし、であり、である。とが大きいとき、各研究からの出来事の比率の差が同じであるという帰無仮説のもとでは近似的に自由度の分布に従う。

ここで、各研究から求めた出来事の比率の差を結合する方法について論機する。-番目の研究での処理効果をとし、の平均と分散をそれぞれととする。研究間の分散の推定値は

となり、と定義すると、結合された処理効果は

となり、その標準誤差はとなる。

ただし、メタ解析が客観的かつ記述的情報を提供する有用な統計的方法であることは明らかであるが、確定的な結論を導くのにも用いるより、あくまでもそれまでの研究結果を統合して、新たな研究方向を提示する方法として考慮されるのが望ましい。

## Rのmeta packageを用いたメタ解析

Rでメタ解析をするためには **meta**パッケージを利用すると便利である。この章ではFleiss(1993)の心筋梗塞の後、Aspirinの死亡防止効果に関するデータを用いてメタ解析を行う。データの構成は以下のようである。 まず、メタ解析をするために**meta**パッケージとデータを読み込む。

library(meta)

## Loading required package: grid  
## Loading 'meta' package (version 3.6-0).

data("Fleiss93")  
Fleiss93

## study year event.e n.e event.c n.c  
## 1 MRC-1 1974 49 615 67 624  
## 2 CDP 1976 44 758 64 771  
## 3 MRC-2 1979 102 832 126 850  
## 4 GASP 1979 32 317 38 309  
## 5 PARIS 1980 85 810 52 406  
## 6 AMIS 1980 246 2267 219 2257  
## 7 ISIS-2 1988 1570 8587 1720 8600

次に関数metabinを用いてメタ解析を行う。

m1 <- metabin(event.e, n.e, event.c, n.c, data=Fleiss93, studlab=paste(study,year), sm="OR")  
m1

## OR 95%-CI %W(fixed) %W(random)  
## MRC-1 1974 0.7197 [0.4890; 1.0593] 3.18 8.21  
## CDP 1976 0.6808 [0.4574; 1.0132] 3.10 7.85  
## MRC-2 1979 0.8029 [0.6065; 1.0629] 5.68 13.23  
## GASP 1979 0.8007 [0.4863; 1.3186] 1.80 5.36  
## PARIS 1980 0.7981 [0.5526; 1.1529] 3.22 8.89  
## AMIS 1980 1.1327 [0.9347; 1.3728] 10.15 20.70  
## ISIS-2 1988 0.8950 [0.8294; 0.9657] 72.88 35.77  
##   
## Number of studies combined: k=7  
##   
## OR 95%-CI z p.value  
## Fixed effect model 0.8969 [0.8405; 0.9570] -3.288 0.001   
## Random effects model 0.8763 [0.7743; 0.9917] -2.092 0.0365  
##   
## Quantifying heterogeneity:  
## tau^2 = 0.0096; H = 1.29 [1; 1.99]; I^2 = 39.7% [0%; 74.6%]  
##   
## Test of heterogeneity:  
## Q d.f. p.value  
## 9.95 6 0.1269  
##   
## Details on meta-analytical method:  
## - Mantel-Haenszel method  
## - DerSimonian-Laird estimator for tau^2

上の結果のうち、Fixed effect modelがPetoの方法、Random effects modelがDSL方法によって計算されたオッツ比と信頼区間である。メタ解析では引用された研究の結果が同質であると仮定している。従って、ORを統合する前に各研究の結果に対する同質性検定（Test of Homogeneity）を行う必要がある。Test of heterogeneityの結果をみると有意水準で検定を行った場合、各研究から求めたオッツ比が同質的であるという帰無仮説を棄却することができない。従って、このメタ解析から求められたオッツ比は有意であることが分かる。

特定の条件を満たす研究を分類して結果をみることも可能である。例えば、1980年以前の研究と以後の研究を分類して結果を見るためには

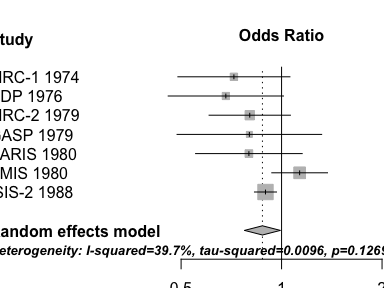
summary(m1, byvar=Fleiss93$year<1980, bylab="year<1980")

## Warning: Argument 'byvar' has been removed from R function summary.meta.  
## This argument can either be used in R function update.meta or metabin.

## Number of studies combined: k=7  
##   
## OR 95%-CI z p.value  
## Fixed effect model 0.897 [0.841; 0.957] -3.288 0.001   
## Random effects model 0.876 [0.774; 0.992] -2.092 0.0365  
##   
## Quantifying heterogeneity:  
## tau^2 = 0.0096; H = 1.29 [1; 1.99]; I^2 = 39.7% [0%; 74.6%]  
##   
## Test of heterogeneity:  
## Q d.f. p.value  
## 9.95 6 0.1269  
##   
## Details on meta-analytical method:  
## - Mantel-Haenszel method  
## - DerSimonian-Laird estimator for tau^2

メタ解析の結果を視覚的に示すためにフォレストプロット(Forest Plot)と呼ばれる方法が多くの研究で使用されている。フォレストプロットは縦軸に各研究結果を並べて、横軸にORをとる手法で、黒い四角の大きさは各研究の重みを相対的に示しており、その四角から左右に延びた直線は信頼区間である。

forest(m1, comb.fixed = FALSE, leftcols = "studlab", rightcol = FALSE)



funnel(m1)

