

メタアナリシスを容易に行うための StatsDirect マニュアル

ver. 2.0 15 May 2006

上島有加里¹⁾、五十嵐中²⁾、津谷喜一郎²⁾

¹⁾ 東京大学大学院・医学系研究科薬剤疫学講座

²⁾ 同・薬学系研究科医薬経済学講座

Meta-Analysis for Beginners by using the StatsDirect

ver. 2.0 15 May 2006

Yukari KAMIJIMA¹⁾, Ataru IGARASHI²⁾, Kiichiro TSUTANI²⁾

1) Department of Pharmacoepidemiology, Faculty of Medicine,
University of Tokyo

2) Department of Pharmacoeconomics, Graduate School of
Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo

はじめに

メタアナリシス (Meta-Analysis: MA) は、コクランレビューを含めて 2002 年末で、世界で約 5,000 件報告されています¹⁾。MA は、近年システマティック・レビュー (Systematic Review: SR) と呼ばれることがあります。日本からの貢献はまだ多くありませんが、薬剤経済学的分析にも重要なツールとなるものです²⁾。

MA の統計学的解析ならびにグラフの作成をサポートするソフトがいくつか開発されており、そのレビューも存在します³⁾ が、日本ではあまり知られていません。

MA を行うためのソフトには大きく 3 種あります。

1) commercial (市販されているもの)

Comprehensive Metaanalysis, DSAT, MetaWin, Metaxis

2) free available (無料で使用できるもの)

Easy MA, Meta, Meta-Analysist, Meta-Test, RevMan

3) 一般的な統計ソフトで MA の機能を備えているもの

Bugs and WinBUGS, SAS, S-Plus, Stata, StatXact, StatsDirect, True Epistat,

このうち、StatsDirect は、メタアナリシスをはじめ、パラメトリック、ノンパラメトリック、Kaplan-Meire の生存曲線分析など医学薬学領域において行われる統計学的解析をひととおり実施できるもので、使い勝手が良く、操作も比較的容易で、値段も手頃なうえ、アップデートも可能です。

そこで、本稿では、Chapter 1: StatsDirect ソフトウェアのセットアップ手順、Chapter 2: メタアナリシスを実施するための StatsDirect 操作方法、Chapter 3: メタアナリシスの結果の表示と解説、を紹介します。

なお、StatsDirect は、すべてのメタアナリシスの統計学的解析をカバーするものではありません。

StatsDirect に含まれていない統計学的解析方法には、

1) Multivariate meta-analysis

2) Cumulative meta-analysis

3) Bayesian meta-analysis

—などがあります。

これらの統計学的解析方法を用いてメタアナリシスを実施する場合には、他の統計ソフトを利用することをお勧めします。

メタアナリシスを容易に行うための StatsDirect マニュアル

目次

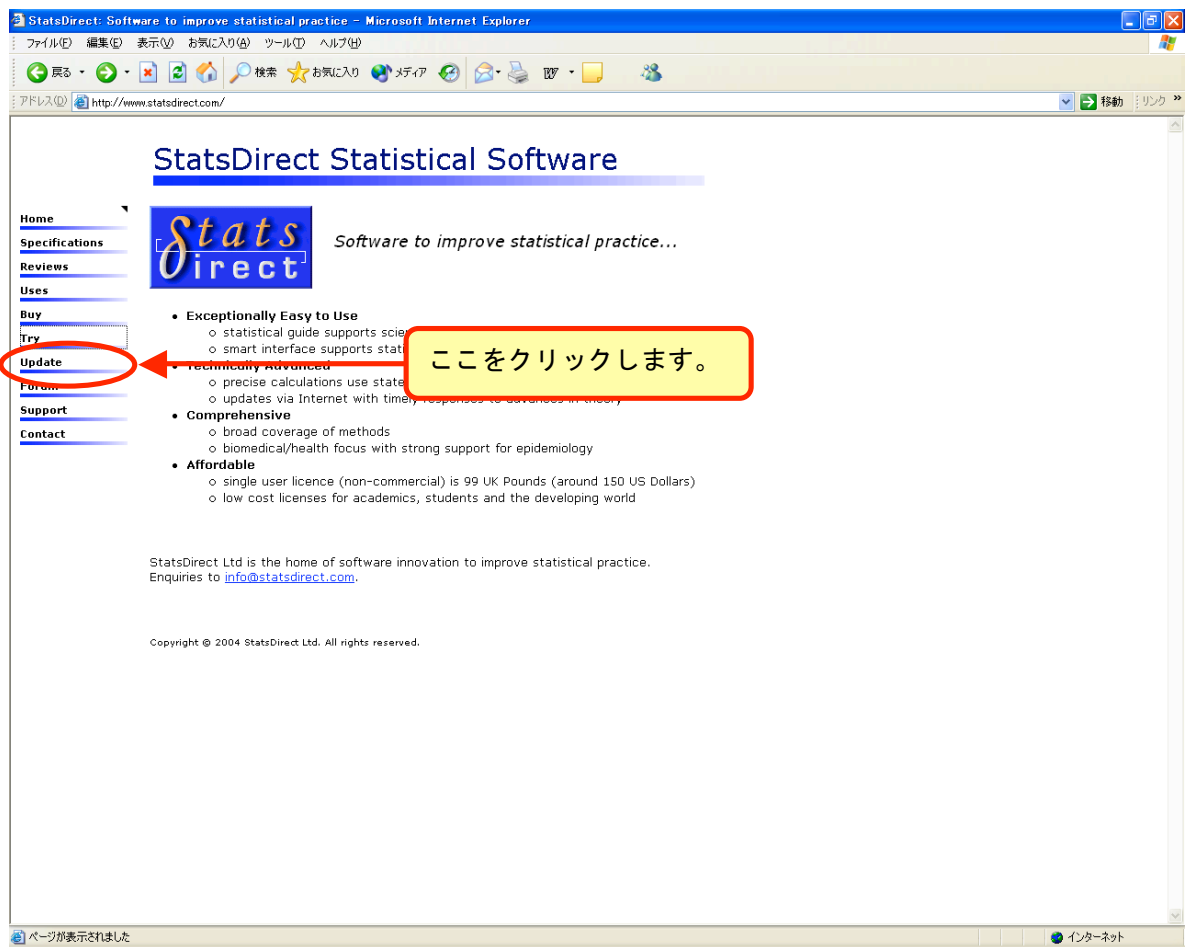
はじめに	．．．．	i
目次	．．．．	iii
Chapter 1: StatsDirect ソフトウェアのセットアップ手順	．．．．	1
Chapter 2: メタアナリシスを実施するための StatsDirect 操作方法	．．．．	13
Chapter 3: メタアナリシスの結果の表示と解説	．．．．	24
おわりに	．．．．	34

Chapter 1: StatsDirect ソフトウェアのセットアップ手順

(1) StatsDirect のホームページ <http://www.statsdirect.com/> にアクセスします。

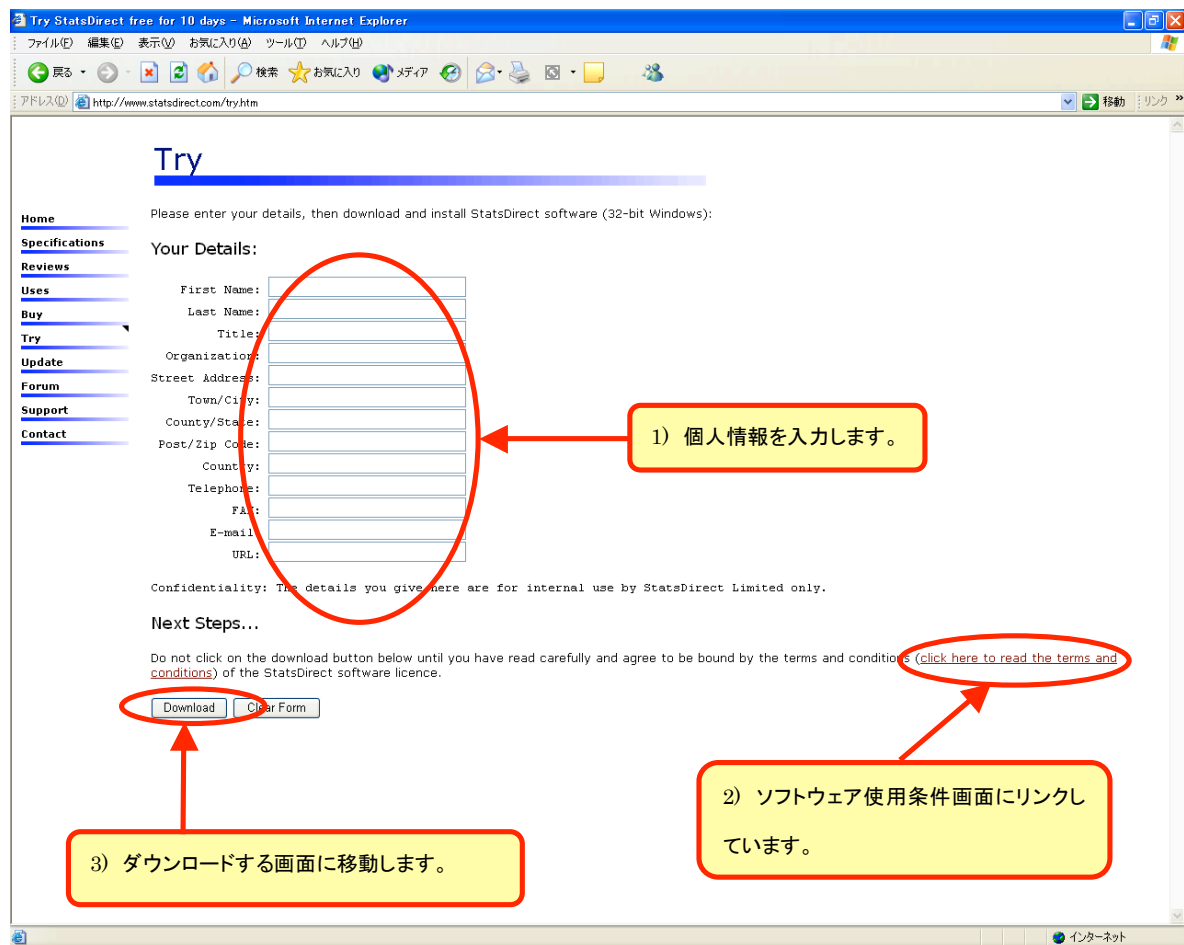
(2) 10 日間の試用期間があります。ホームページの左側にあるメニュータブの Try をクリックします。

画面 1-1



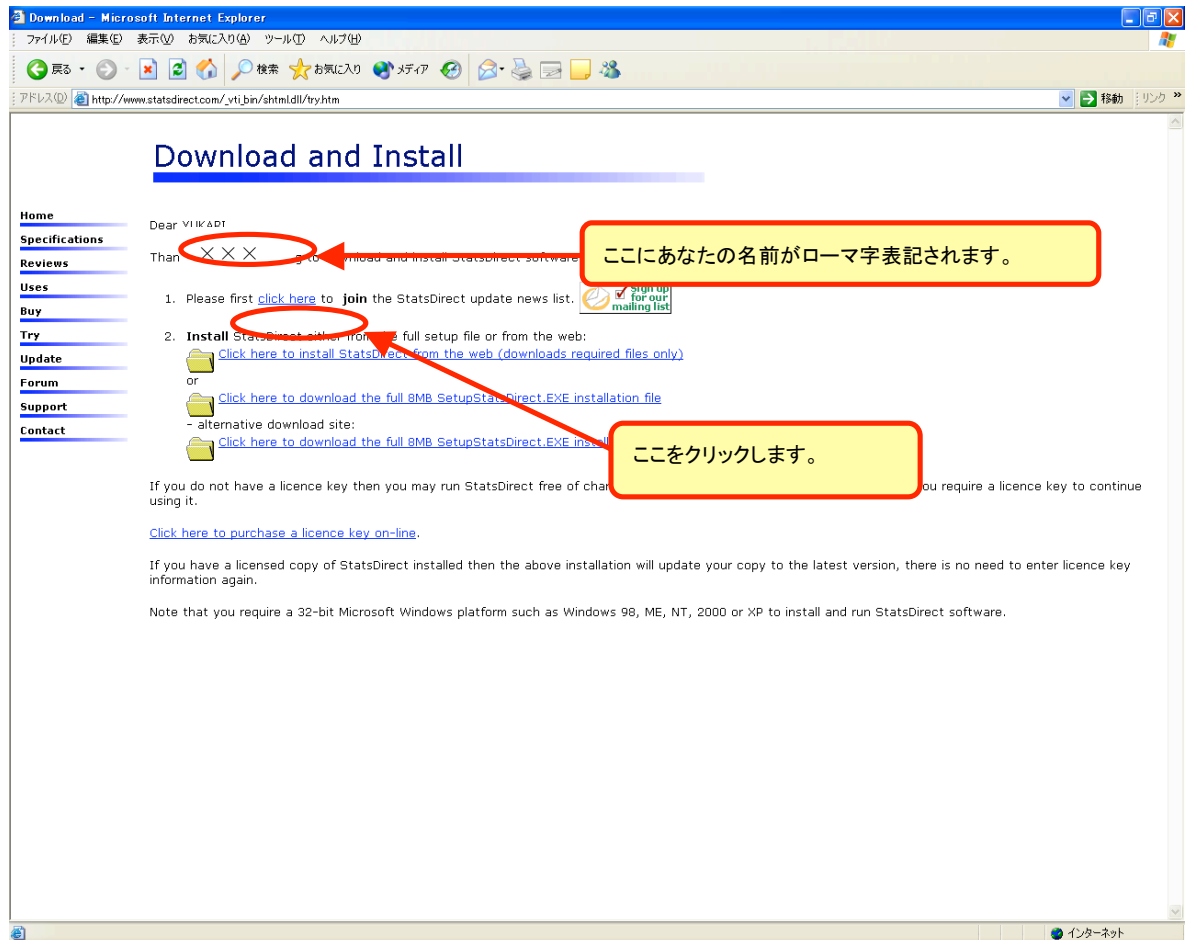
- (3) Try の画面で指示にしたがって、
- 1) 空欄に個人情報を入力します。
 - 2) [[click here to read the terms and conditions](#)]をクリックして、StatsDirect ソフトウェア使用条件に目を通します。
 - 3) ブラウザーを閉じて前の画面に戻り StatsDirect をダウンロードするために、画面下の Download ボタンをクリックします。

画面 1-2



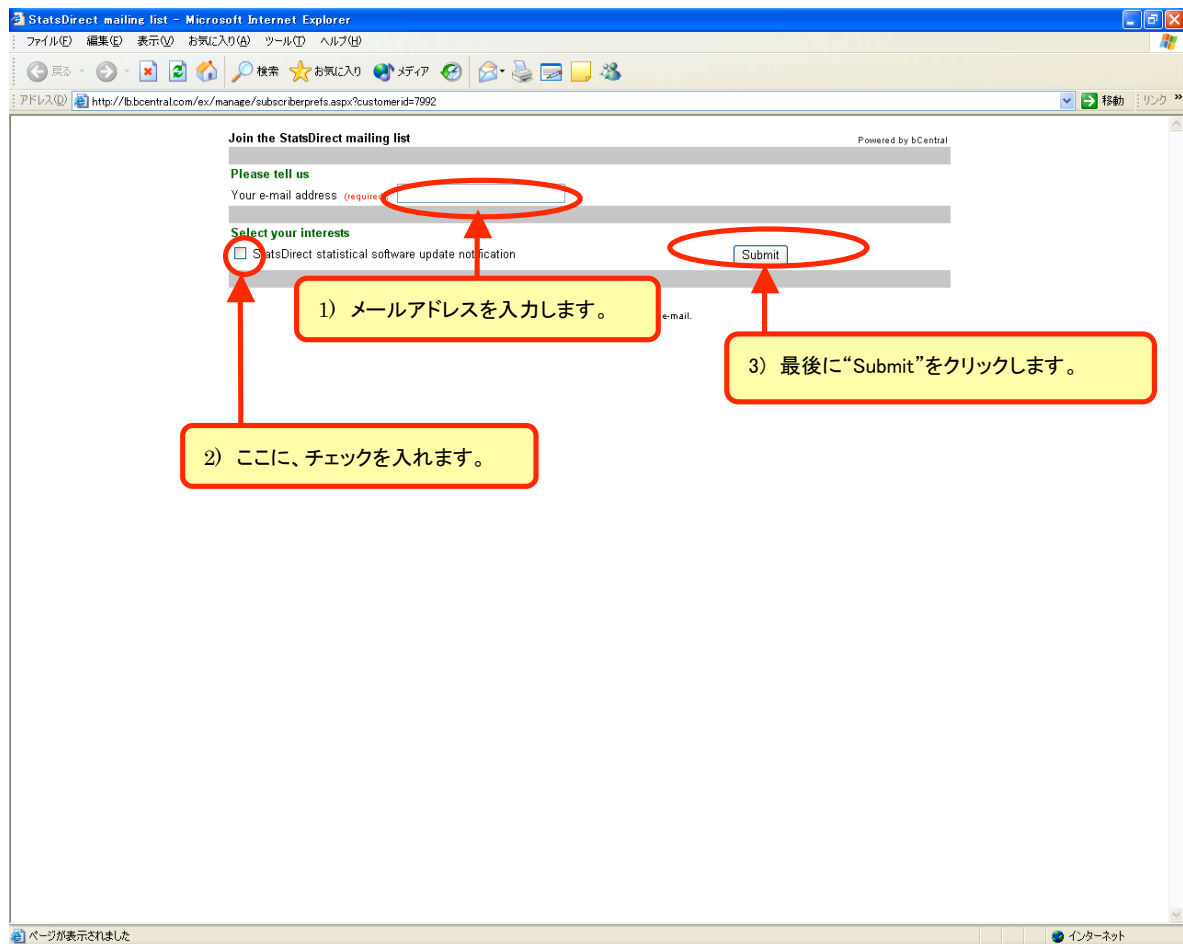
(4) 次に示すダウンロード・インストール画面が表示されます。1はアップデートのためのメーリングリスト登録画面へリンクしています。[click here]にマウスのカーソルを合わせて、クリックします。

画面 1-3



- (5) メーリングリストの登録画面で指示にしたがって、
- 1) メールアドレスを入力し、
 - 2) 空欄にチェックを入れ、
 - 3) Submit ボタンをクリックします。

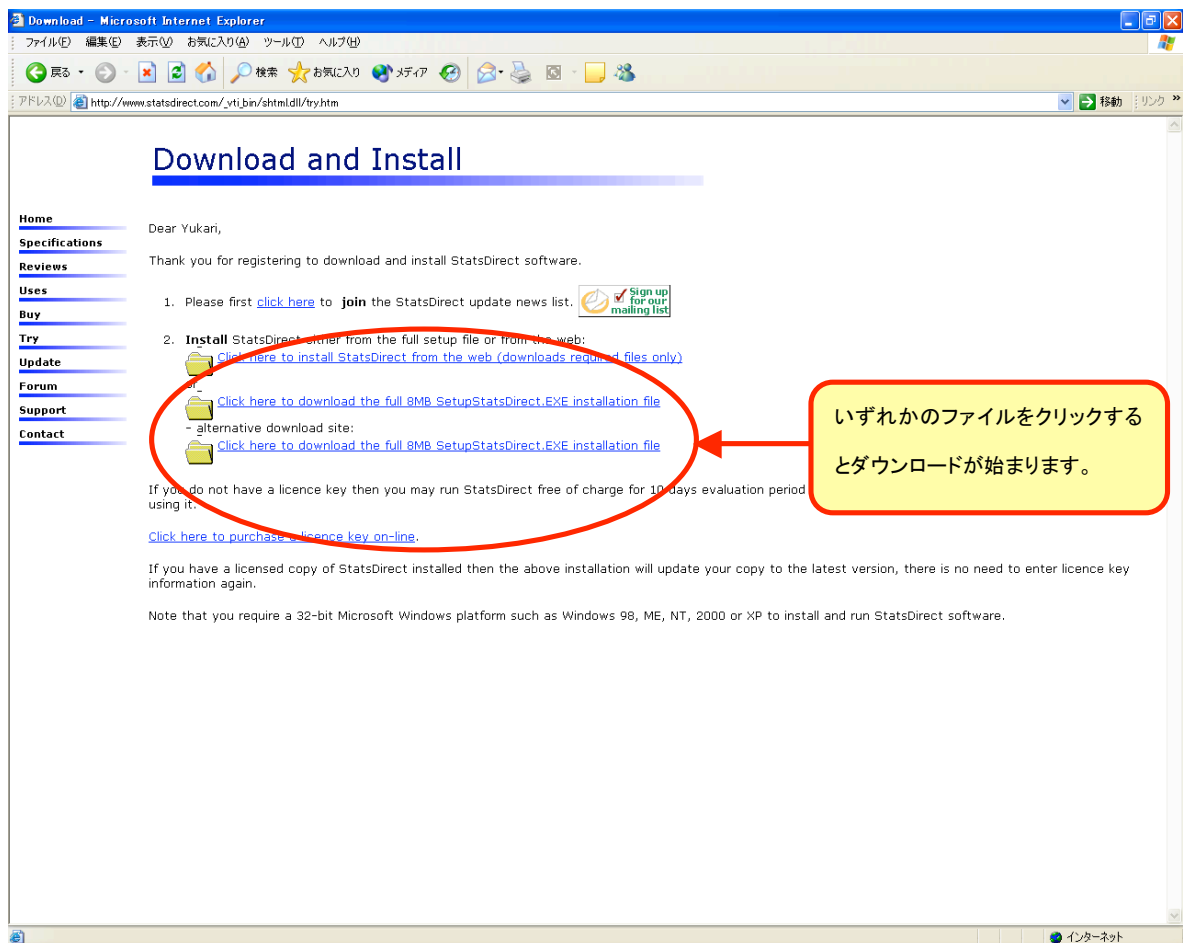
画面 1-4



(6) 2 で、ダウンロードするファイルの種類を選択します。ウェブ上でのインストールを希望する場合には、一番上のファイルを選択します。自分のパソコンにセットアップファイルも含めてダウンロードしたい場合には、2 番目もしくは3 番目のファイルを選択します。一番上のファイルは容量が小さいので、比較的ダウンロードしやすいですが、インストール中はインターネットに接続している必要があります。2 番目3 番目のファイルは、容量が大きいので、ダウンロードするのに時間がかかることがあります。インストール中にインターネットに接続する必要はありません。

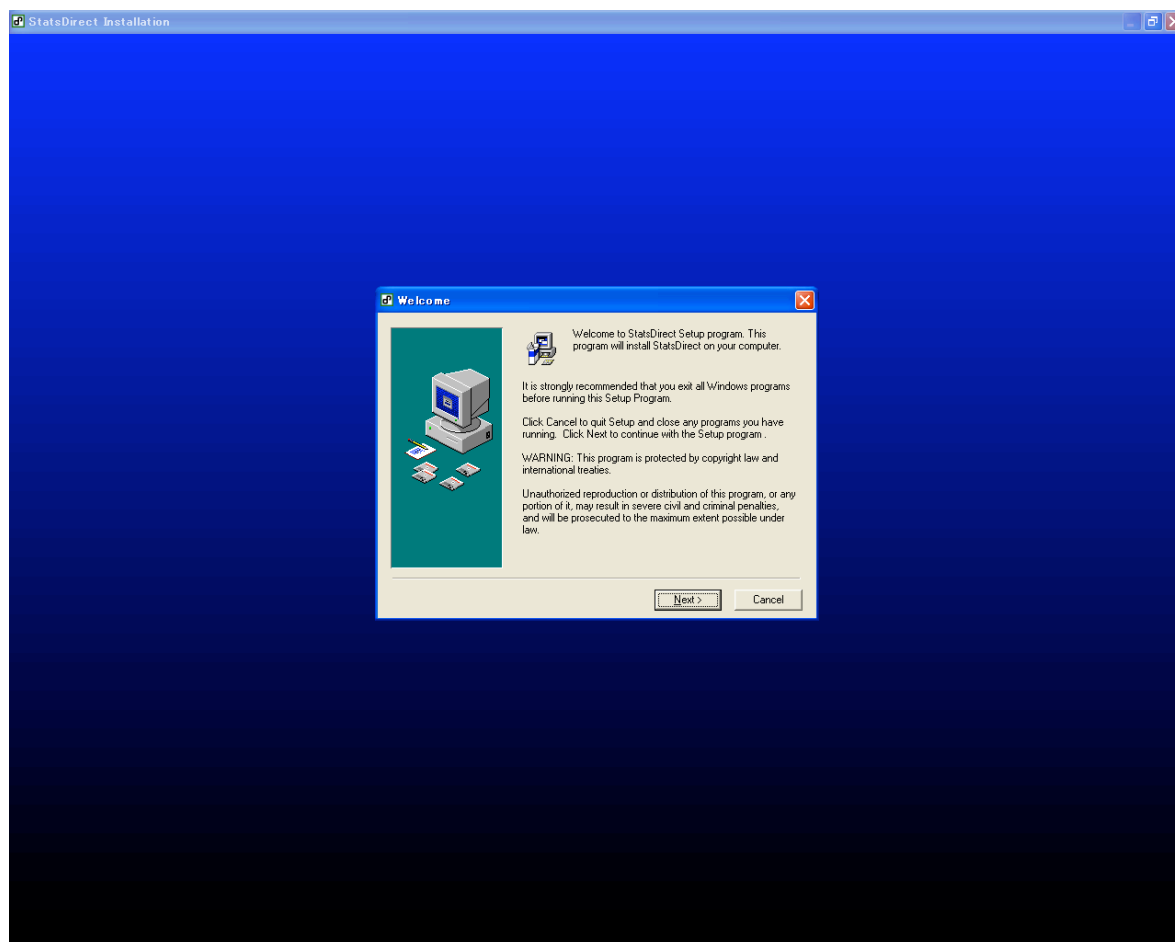
いずれかのファイルをクリックして、表示される指示にしたがいファイルをダウンロードします。

画面 1-5



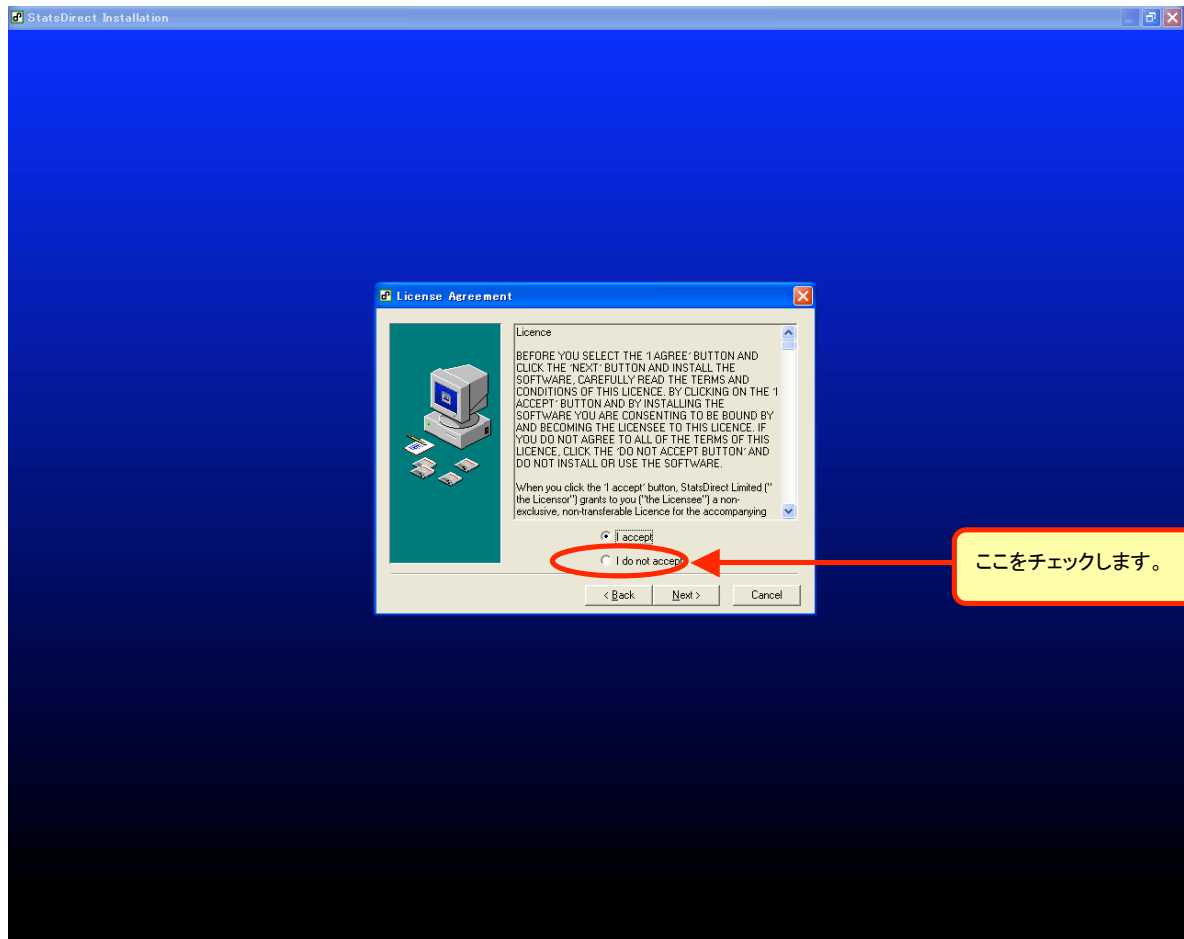
(7) ダウンロードしたフォルダ内にある WSetupStatsDirect.EXE (一番上のファイルを選択した場合) あるいは SetupStatsDirect.EXE (2 番目もしくは 3 番目のファイルを選択した場合) というアプリケーションファイルを開くと、自動的に以下のセットアップ画面になります。[Next]をクリックしてつぎに進みます。

画面 1-6



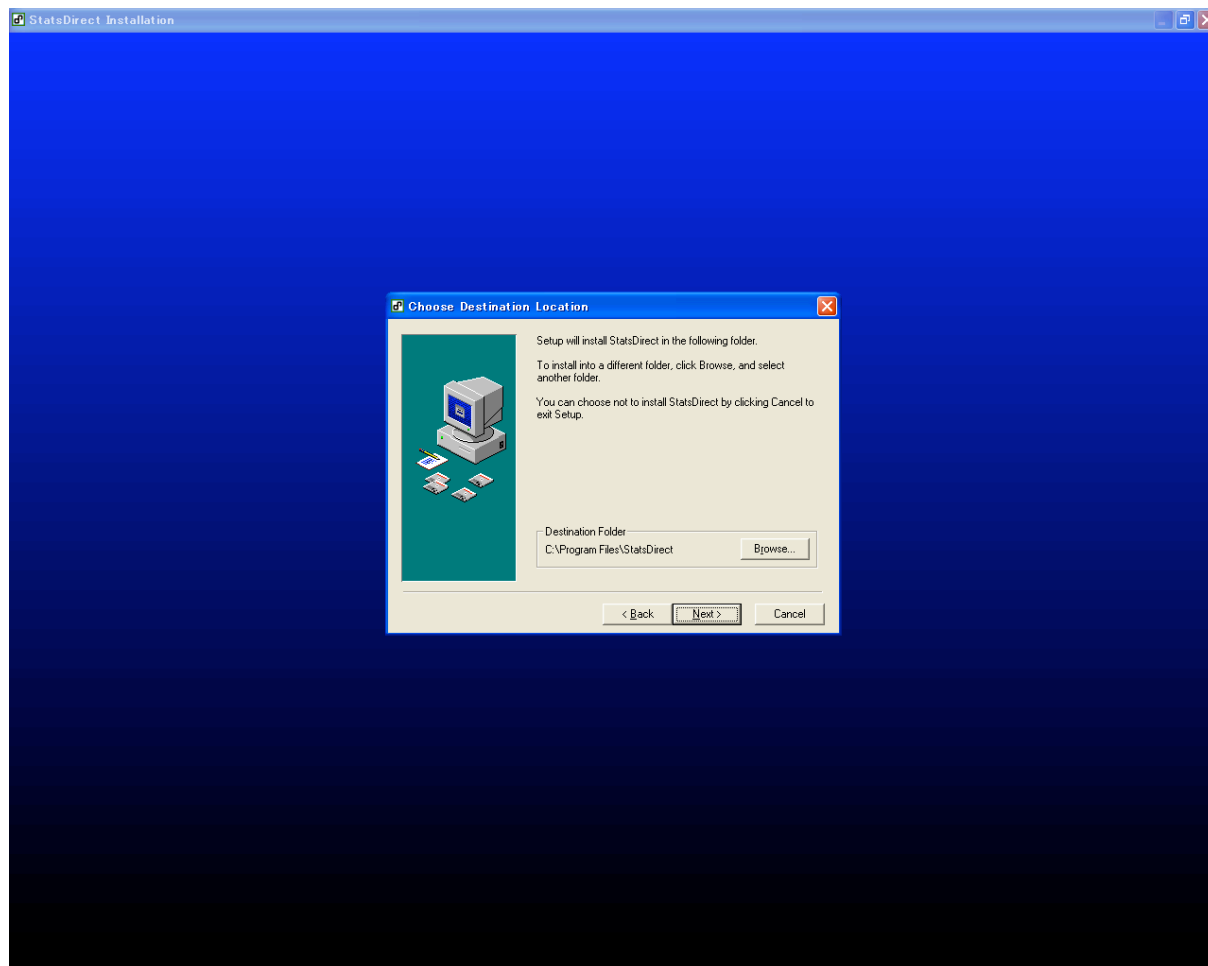
(8) 以下の画面が表示されるので、「ライセンス使用条件を承諾する」[I accept]にチェックを入れて、つぎに進みます。

画面 1-7



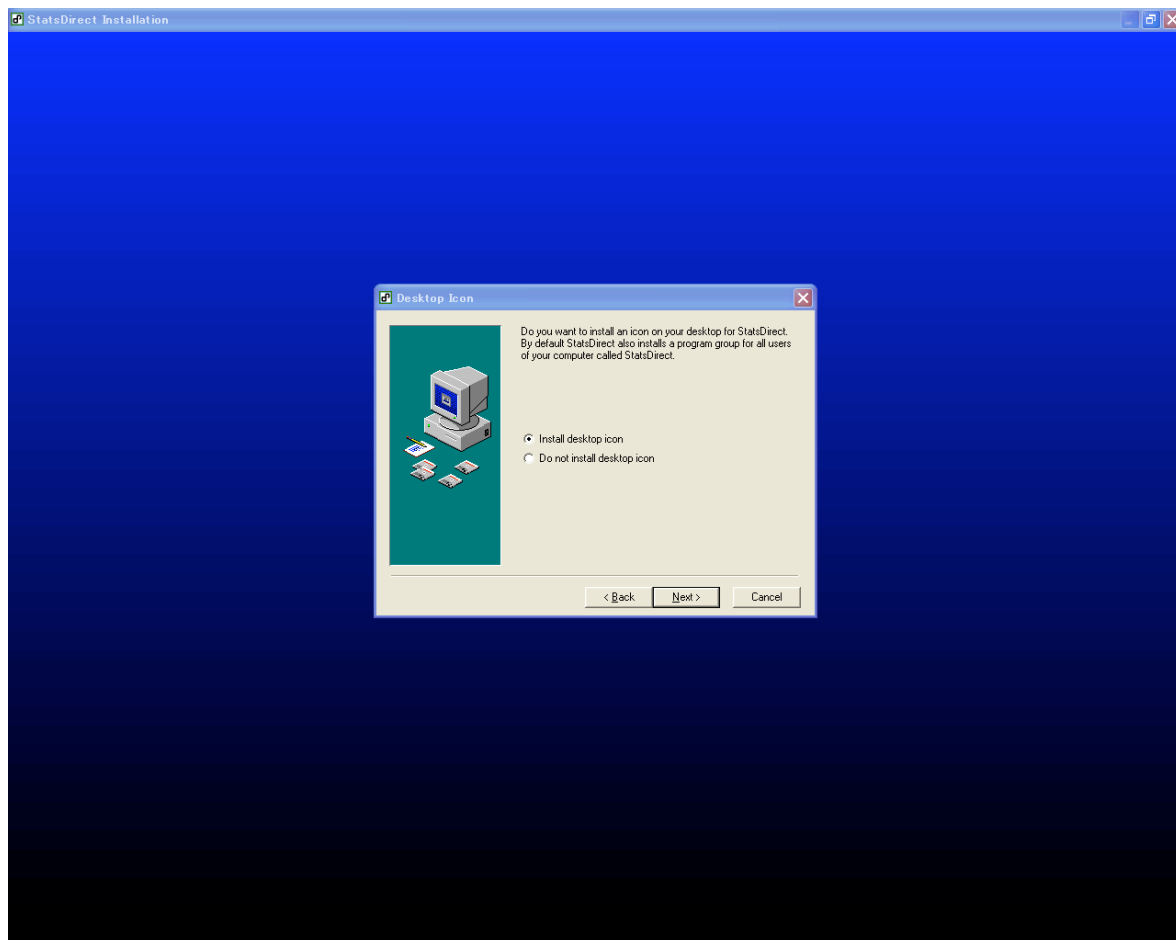
(9) プログラムを保存する場所を指定し、つぎに進みます（特に指定しなければ、自動的に Program Files フォルダに保存されます）。

画面 1-8



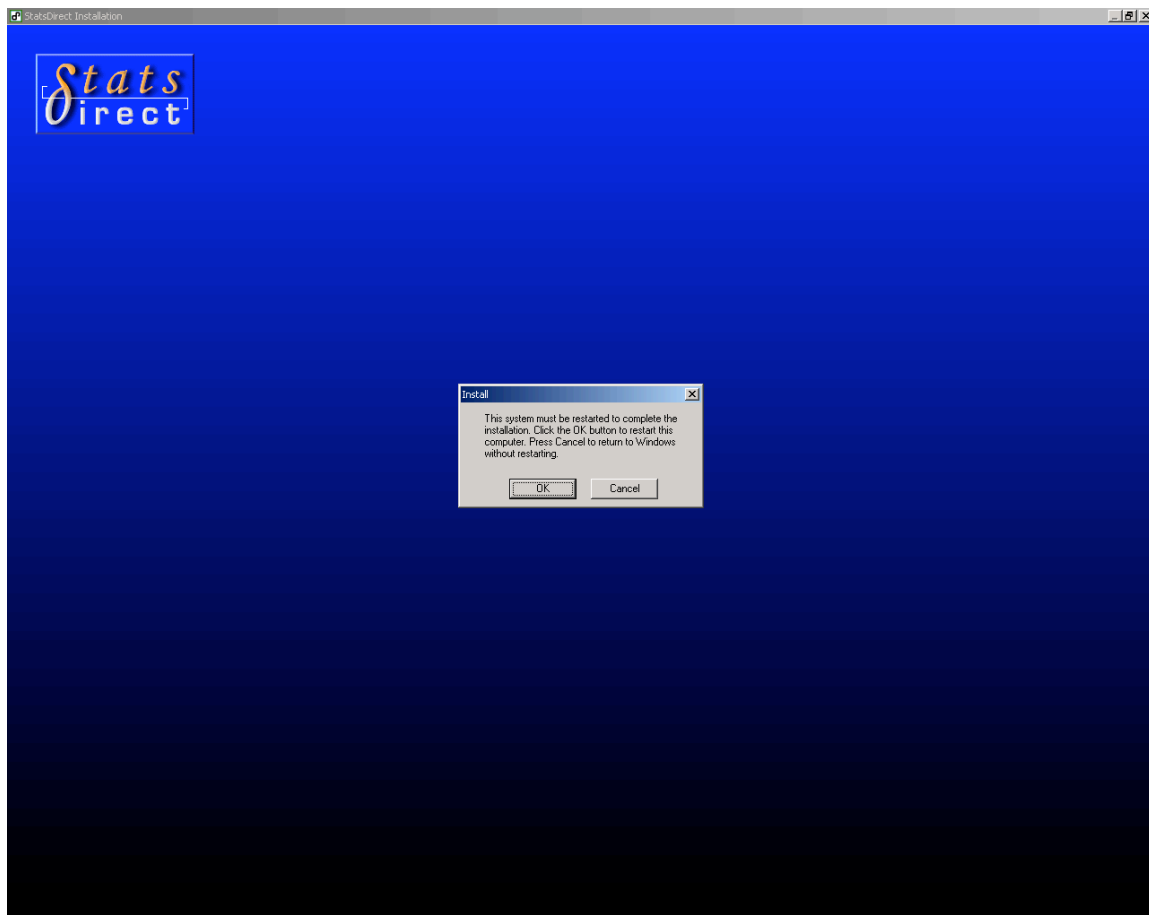
(10) つぎの画面で、デスクトップに StatsDirect のアイコンを置きたい場合には上のボタンを、必要ない場合には下のボタンにチェックを入れて、つぎに進みます。その後は、指示にしたがって先に進みます。

画面 1-9



(11) これでセットアップは終了です。セットアップが終了すると、以下の画面になります。[OK]をクリックすると、自動的にコンピューターが再起動します。デスクトップあるいはスタートメニューから StatsDirect を選択し、起動させます。

画面 1-10



(12) なお、10日間の試用期間終了後も StatsDirect の使用を希望する場合には、ダウンロード・インストール画面（本マニュアル p.5）もしくは10日間の試用期間終了後 StatsDirect 起動時に表示される URL にアクセスすると、ライセンス・キーが購入できます。

StatsDirect ソフトウェアの購入価格（3年間再発行可能ライセンス・キー使用料金、アップデート料を含む：2003年12月24日現在）は、下の価格表の通りです（円建ての価格は、1ドル120円として換算しています）。会社が英国にあるため、支払いは、英ポンド（£）もしくは米ドル（\$）となります。ウェブサイトにはポンド建て・ドル建て双方の価格が示されています。

StatsDirect ソフトウェア価格表

	価格		
	ポンド (£)	ドル (\$)	円 (¥)
大学などの学術機関*あるいは資金提供機関			
ユーザー1人	£ 99	\$ 145	¥17,400
ユーザー5人まで	£ 299	\$ 435	¥52,200
ユーザー10人まで	£ 499	\$ 730	¥87,600
非学術機関			
ユーザー1人	£ 179	\$ 265	¥31,800
ユーザー5人まで	£ 499	\$ 730	¥87,600
ユーザー10人まで	£ 799	\$ 1,165	¥139,800
学生**または発展途上国	£ 49	\$ 1,165	¥8,640

*医療機関を含む、**学生証のコピーを FAX で送付することが必要

日本には代理店がまだないため、公費の研究費として落とすことは困難です。クレジットカード決済の場合、VISA、Master、Amex、JCBなどのカードが利用できます。

ライセンス・キーは、以下のサイトから購入できます。

URL: <http://www.statsdirect.com/buy.htm>

画面 1-11

Buy

Home
Specifications
Reviews
Uses
Buy
Try
Update
Forum
Support
Contact

StatsDirect

[Click here to purchase StatsDirect on-line](#)

The **credit card** section of this on-line system is **secure**.

Prices in GB Pounds (Sterling) with approximate US Dollar price in brackets:

- **Academic (including national health services) or charity-funded**
 - 1 user: **£99** (\$145)
 - Up to 5 users: **£299** (\$435)
 - Up to 10 users: **£499** (\$730)
 - Bulk purchase of licenses for both class/course and home use by students: [POA](#)
 - Other: email sales@statsdirect.com
- **Commercial and other non-academic**
 - 1 user **£179** (\$265)
 - Up to 5 users **£499** (\$730)
 - Up to 10 users **£799** (\$1,165)
 - Other: email sales@statsdirect.com
- **Students and Developing World**
 - 1 user **£49** (\$72)
 - Other: email sales@statsdirect.com

The prices quoted are for three year renewable license keys to use StatsDirect software, including all upgrades in that period.

Enquiries and Postal or Fax Orders by credit card or cheque:

Email: sales@statsdirect.com

StatsDirect Ltd (company number 04399867)
11 Gresham Way
Sale
CHESHIRE M33 3UY
UK

Fax: international code +44 (0)161 973 5205 (0161 973 5205 in the UK)

ページが表示されました インターネット

Chapter 2: メタアナリシスのための StatsDirect 操作手順

以下に、StatsDirect を用いて、メタアナリシスによる各種統計解析を行い、グラフを作成する方法を説明します。

StatsDirect を用いたメタアナリシスでは、効果の評価指標として、

- 1) Odds Ratio (オッズ比)
- 2) Peto Odds Ratio (Peto 法を用いたオッズ比)
- 3) Relative Risk (リスク比)
- 4) Risk Difference (リスク差)
- 5) Summary (信頼区間や標準誤差を用いたオッズ比、リスク比、リスク差)
- 6) Effect Size (効果の大きさ (連続尺度の平均値や差) の要約推定値)
- 7) Incidence Rate (イベント発症頻度の比と差)

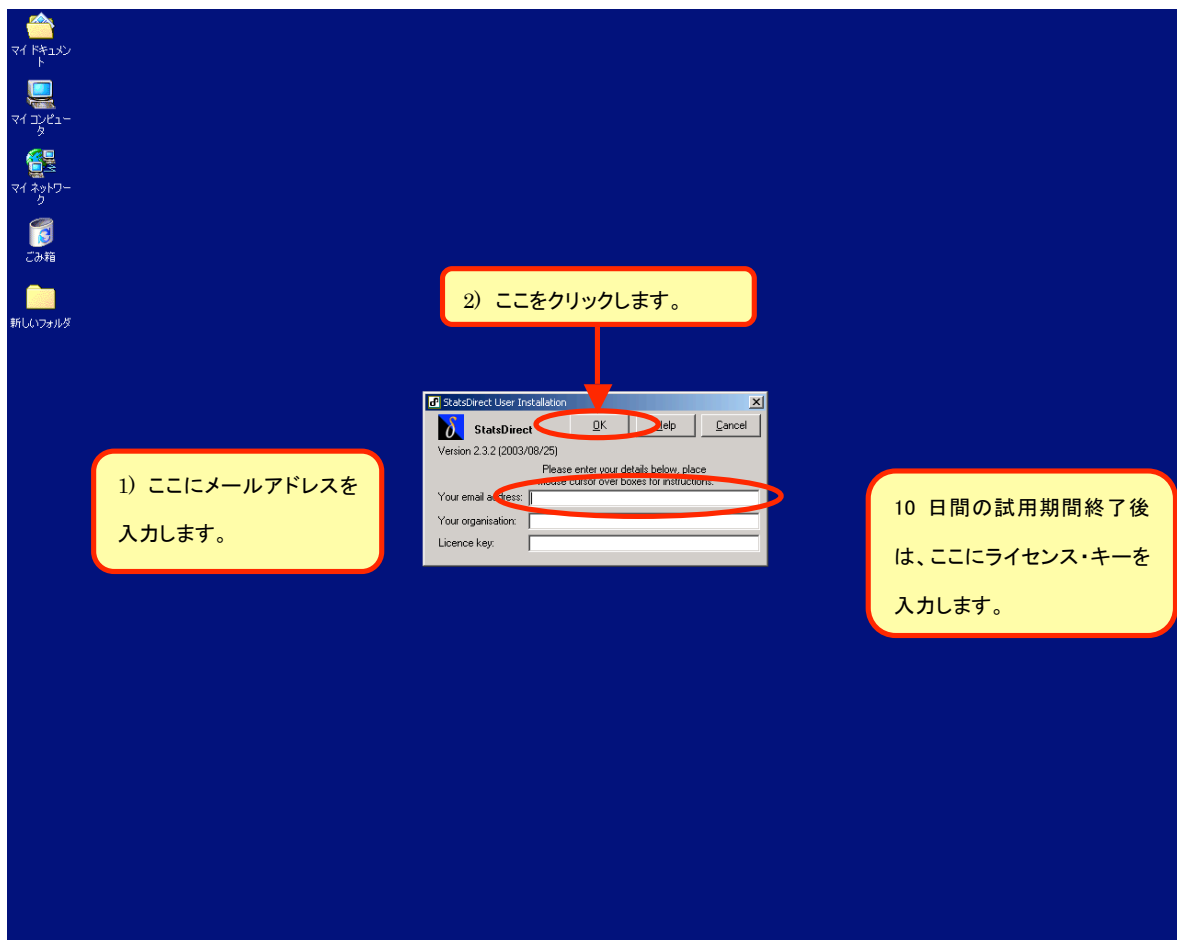
の 7 種を用い、統合した結果を計算することができます (p.20 参照)。

ここでは、効果の評価指標として Odds Ratio (オッズ比) を計算します。

(1) デスクトップあるいはスタートメニューから StatsDirect を選択し、起動させます。起動すると、以下の画面が表示されます。

- 1) メールアドレスを入力し、
- 2) [OK]ボタンをクリックします。10 日間の試用期間中は、ライセンス・キーは必要ありません。

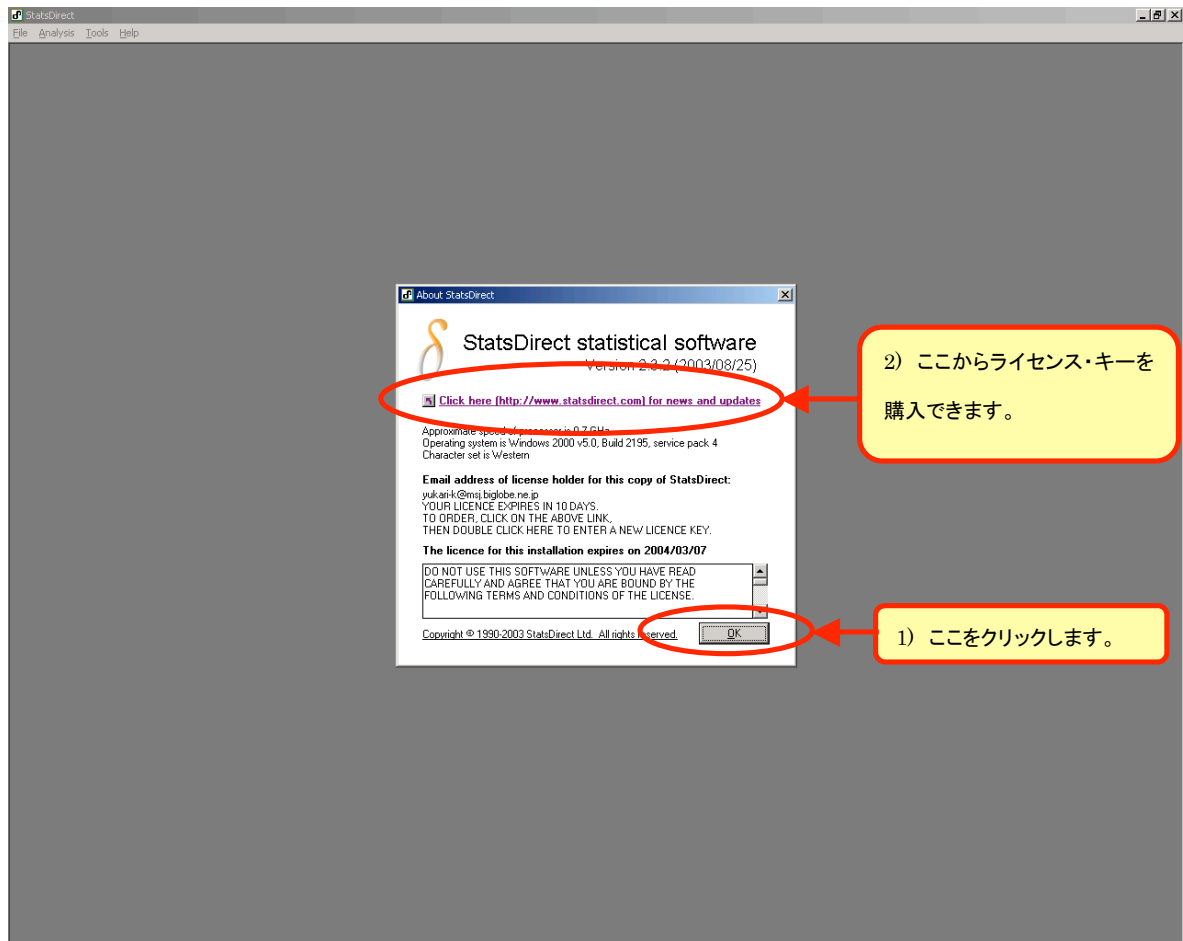
画面 2-1



(2) [OK]ボタンをクリックすると以下の画面が表示されます。

- 1) 10日間の試用期間中は、そのまま[OK]ボタンをクリックすると、(3)で示す画面が表示され、StatsDirectを使用することができます。
- 2) 10日間の試用期間終了後は、画面中のURLをクリックしてStatsDirectのホームページにアクセスし、ライセンス・キーを購入します。

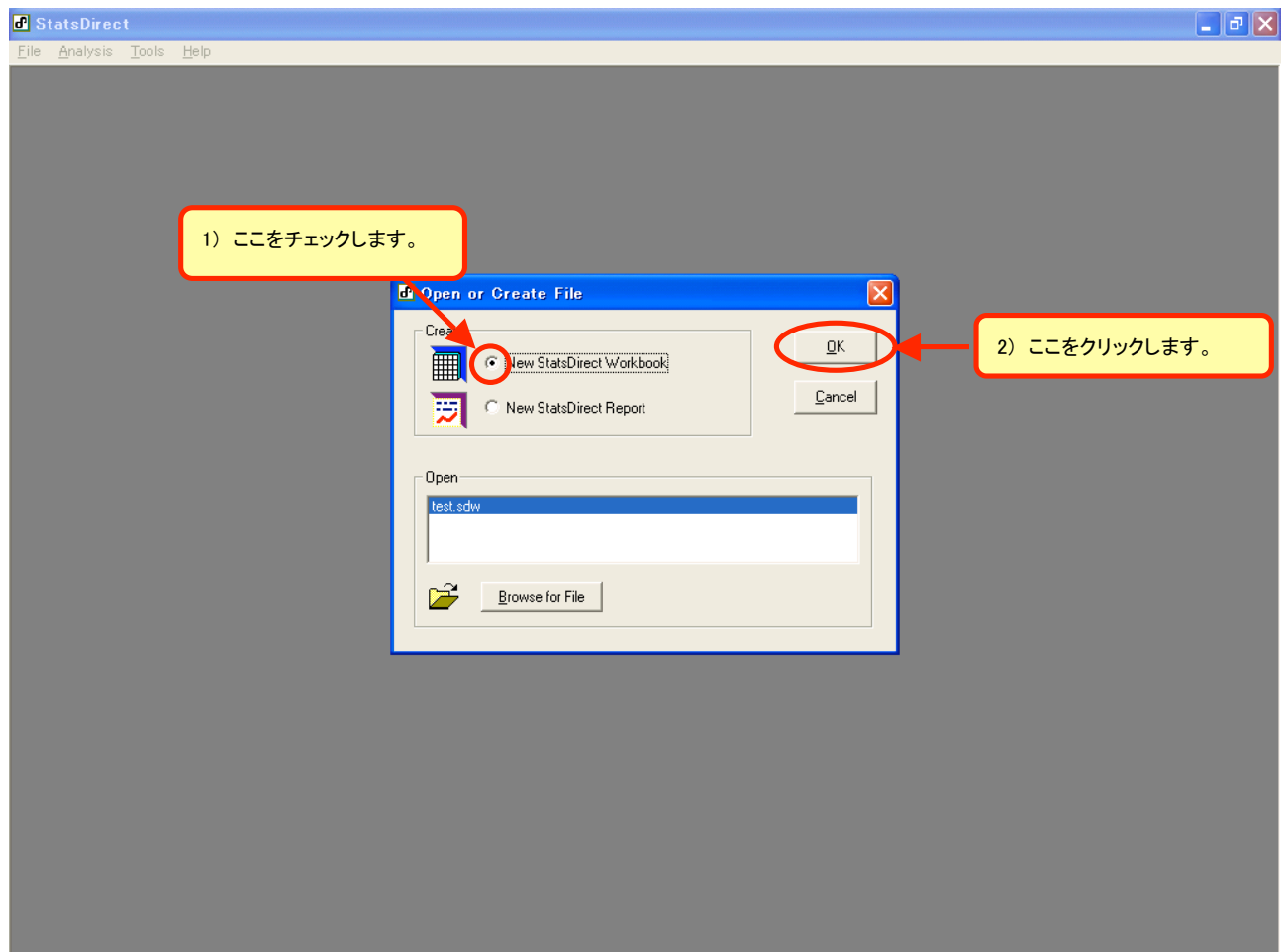
画面 2-2



(3) 以下の画面が表示されます。予めサンプルデータ (test.sdw) がファイルに保存されていますが、今回は実際にデータを入力する段階から操作方法を紹介します。

- 1) [New StatsDirect Work Book]にチェックを入れ、
- 2) [OK]ボタンをクリックします。

画面 2-3



ここでは、例として、aspirin の心筋梗塞予防効果について研究した7つのプラセボ対照ランダム化比較試験に関するメタアナリシスを行うこととします。

データセットを Table 1 に示します。Table1 は、次頁に示す各試験におけるデータ (Table 2-1~7) をまとめたものです。

Table 1

Trial	aspirin group			placebo group		
	event あり	event なし	total	event あり	event なし	total
MRC-1	49	566	615	67	557	624
CDP	44	714	758	64	707	771
MRC-2	102	730	832	126	724	850
GASP	32	285	317	38	271	309
PARIS	85	725	810	52	354	406
AMIS	246	2021	2267	219	2038	2257
ISIS-2	1570	7017	8587	1720	6880	8600

Table 2-1 Trial : MRC-1

	event あり	event なし	total
aspirin	49	566	615
placebo	67	557	624
			1229

Table 2-2 Trial : CDP

	event あり	event なし	total
aspirin	44	714	758
placebo	64	707	771
			1529

Table 2-3 Trial : MRC-2

	event あり	event なし	total
aspirin	102	730	832
placebo	126	724	850
			1682

Table 2-4 Trial : GASP

	event あり	event なし	total
aspirin	32	285	317
placebo	38	271	309
			626

Table 2-5 Trial : PARIS

	event あり	event なし	total
aspirin	85	725	810
placebo	52	354	406
			1216

Table 2-6 Trial : AMIS

	event あり	event なし	total
aspirin	246	2021	2267
placebo	219	2038	2257
			4524

Table 2-7 Trial : ISIS-2

	event あり	event なし	total
aspirin	1570	7017	8587
placebo	1720	6880	8600
			17187

Table 1 のままでも StatsDirect で解析できますが、StatsDirect で実際に使用するデータ要素は、

Stratum Label (臨床試験名)

Total number of patients in EXPERIMENTAL group (治療群の患者総数)

Number of patients with event in EXPERIMENTAL group (治療群の event 発症数)

Total number of patients in CONTROL group (対照群の患者総数)

Number of patients with event in CONTROL group (対照群の event 発症数)

の 5 つなので、ここでは、より操作しやすいようにこれらの 5 つの要素を抜き出して、Table 3 の形に作り替えます。

Table 3

Trial	aspirin group		placebo group	
	total	event あり	total	event あり
MRC-1	615	49	624	67
CDP	758	44	771	64
MRC-2	832	102	850	126
GASP	317	32	309	38
PARIS	810	85	406	52
AMIS	2267	246	2257	219
ISIS-2	8587	1570	8600	1720

(4) StatsDirect で表示される画面は、Excel と同様です。Excel で Table 3 のような表を作り、張り付けて使うことも可能です。ただし、使用可能な言語は英語のみです。

縦 1 列ごとにそれぞれの項目のデータを入力していきます。どの列にどのデータを入力しても構いませんが、ここでは識別しやすいように、

A 列：“Trial”（臨床試験名）

B 列：“Total number of patients in aspirin group”（aspirin 治療群の患者総数）

C 列：“Number of patients with event in aspirin group”
（aspirin 治療群における event 発症数）

D 列：“Total number of patients in placebo group”（placebo 群の患者総数）

E 列：“Number of patients with event in placebo group”
（placebo 群における event 発症数）

—をそれぞれ入力します。

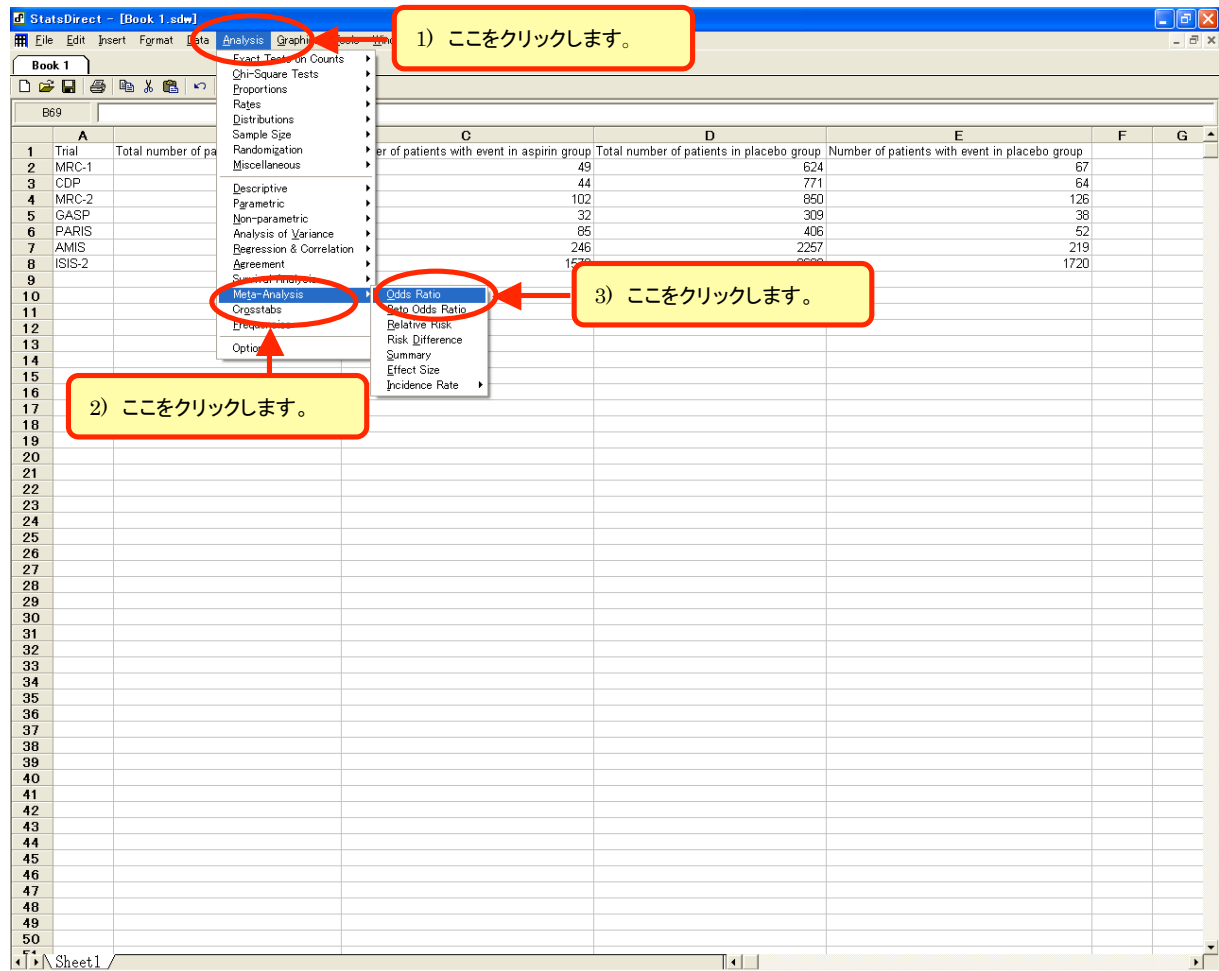
画面 2-4

	A	B	C	D	E	F	G
1	Trial	Total number of patients in aspirin group	Number of patients with event in aspirin group	Total number of patients in placebo group	Number of patients with event in placebo group		
2	MRC-1	615	49	624	67		
3	CDP	758	44	771	64		
4	MRC-2	832	102	850	126		
5	GASP	317	32	309	38		
6	PARIS	810	85	406	52		
7	AMIS	2267	246	2257	219		
8	ISIS-2	8587	1570	8600	1720		
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							
21							
22							
23							
24							
25							
26							
27							
28							
29							
30							
31							
32							
33							
34							
35							
36							
37							
38							
39							
40							
41							
42							
43							
44							
45							
46							
47							
48							
49							
50							

(5) データをすべて入力し終わったら、

- 1) 画面一番上にあるメニューバーにある[Analysis]をクリックし、
- 2) 表示された項目の中から[Meta-Analysis]をクリックし、
- 3) さらに表示された項目の中から、ここでは、[Odds Ratio]をクリックします。

画面 2-5



(6) 以下の画面が示されます。

- 1) メニューバーの下に治療群の患者総数を選択するように指示が出ます (Select TOTAL numbers of subjects in EXPERIMENTAL groups [1 column])。
- 2) B 列にカーソルをあわせてクリックし、B 列全体を黒く反転させます (StatsDirect の操作画面では、マウスのポインターは \oplus で示されます)。
- 3) [OK]ボタンをクリックします。[OK]ボタンをクリックすると、次に治療群の疾患/アウトカム発症数を選択するように指示。(Select numbers of EXPERIMENTAL subjects with DISEASE/OUTCOME [1 column])が出ます。そこで、同様に、C 列全体を黒く反転させて、[OK]ボタンをクリックします。
- 4) 非治療群 (コントロール群) についても同様に指示が出るので、それにしがいます。
- 5) 最後に、臨床試験名を選択するように指示が出るので (Select stratum LABELS [cancel for default [1 column]]、A 列を黒く反転させ、[OK]ボタンをクリックします。

画面 2-6

The screenshot shows the StatsDirect software window with a menu bar and a data table. The table has columns labeled A through G. Column B is highlighted in black. A mouse cursor is positioned over the top of column B. Three red callout boxes with arrows point to specific elements: one points to the menu bar, another points to the mouse cursor over column B, and a third points to the OK button.

	A	B	C	D	E	F	G
1	Trial	Total number of patients in aspirin group	Number of patients with event in aspirin group	Total number of patients in placebo group	Number of patients with event in placebo group		
2	MRC-1	615	49	624	67		
3	CDP	758	44	771	64		
4	MRC-2	832	102	850	126		
5	GASP	317	32	309	38		
6	PARIS	810	85	406	52		
7	AMIS	2267	246	2257	219		
8	ISIS-2	8587	1570	8600	1720		

(7) 以下の画面が示されるので、[はい]をクリックします。

画面 2-7

The screenshot shows the StatsDirect software interface. The main window displays a data table with the following columns: Trial, Total number of patients in aspirin group, Number of patients with event in aspirin group, Total number of patients in placebo group, and Number of patients with event in placebo group. The data is as follows:

Trial	Total number of patients in aspirin group	Number of patients with event in aspirin group	Total number of patients in placebo group	Number of patients with event in placebo group
MRC-1	615	49	624	67
CDP	758	44	771	64
MRC-2	832	102	850	126
GASP	317	32	308	38
PARIS	810	85	406	52
AMIS	2267	246	2257	219
ISIS-2	8587	1570	8600	1720

A dialog box titled "StatsDirect pooled odds ratios" is displayed in the center of the screen. The dialog box contains the following text: "Try exact stratified analysis? This occasionally takes a long time." Below the text are three buttons: "はい" (Yes), "いいえ" (No), and "ヘルプ" (Help).

(8) bias assessment plot (バイアス検定プロット) の vertical axis (縦軸) の単位を選択し、CI (confidence interval : 信頼区間) をグラフに書き込むか書き込まないかを選択します。ここでは、バイアス検定プロットの縦軸を standard error (標準誤差) とし、グラフに信頼区間を書き込むことにします。[standard error]と[include CI interval if relevant]にそれぞれチェックを入れ、[OK]ボタンをクリックします。

画面 2-8

The screenshot shows the StatsDirect software interface. The main window displays an "Odds ratio meta-analysis" report. A dialog box titled "Select vertical axis for bias assessment plot" is open in the foreground, allowing the user to choose the vertical axis unit and whether to include confidence intervals.

Odds ratio meta-analysis

Stratum	Table (a, b, c, d)			
1	49 67 566 557	MRC-1		
2	44 64 714 707	CDP		
3	102 126 730 724	MRC-2		
4	32 38 265 271	GASP		
5	85 52 725 354	PARIS		
6	246 219 2021 2038	AMIS		
7	1570 1720 7017 6880	ISIS-2		

Stratum	Odds ratio	95% CI (exact)	M-H Weight	
1	0.719714	0.47631 1.077371	30.606941	MRC-1
2	0.680076	0.446423 1.030758	29.8862	CDP
3	0.80287	0.589864 1.072965	54.684899	MRC-2
4	0.800739	0.46972 1.358784	17.300319	GASP
5	0.798143	0.545041 1.177753	31.003289	PARIS
6	1.132736	0.930385 1.37967	97.833654	AMIS
7	0.894969	0.826783 0.966411	702.230756	ISIS-2

Fixed effects
Mantel-Haenszel chi-square = 10.710735 P = 0.0011
Mantel-Haenszel pooled estimate of odds ratio = 0.896866
Using the Robins, Breslow and Greenland method:
Approximate 95% CI = 0.840514 to 0.956995

Conditional maximum likelihood estimate of pooled odds ratio = 0.896824
Exact Fisher 95% confidence interval = 0.839992 to 0.957475
Exact Fisher one sided P = 0.0005, two sided P = 0.001
Exact mid-P 95% confidence interval = 0.840446 to 0.956999
Exact mid-P one sided P = 0.0005, two sided P = 0.001

Non-combinability of odds ratios
Breslow-Day = 9.978822 (df = 6) P = 0.1255
Woolf Q = 9.946056 (df = 6) P = 0.1269

Random effects
DerSimonian-Laird pooled odds ratio = 0.876289
Approximate 95% CI = 0.7743 to 0.991712
DerSimonian-Laird chi-square = 4.375584 (df = 1) P = 0.0365

Bias indicators
From regression of normalized effect vs. precision (Egger et al.):
Intercept (0 if unbiased) = -0.671631 (approximate 95% CI = -2.599882 to 1.256621) P = 0.4116
From Kendall's test on standardized effect vs. variance (Begg and Mazumdar):
tau = -0.428571 P = 0.1361 (not robust, small sample)

Select vertical axis for bias assessment plot

- standard error
- precision
- 1/sample size
- sample size
- 1/log(sample size)
- log(sample size)
- 1/MH weight
- include CI if relevant

(9) 以上で操作は終了です。

Chapter 3: メタアナリシスの結果の表示と解説

操作が終了すると、本マニュアルの見開き右頁（奇数頁）に示すような計算結果とグラフが表示されます。以下、見開き右頁に実際の表示画面を、見開き左頁（偶数頁）にそれぞれの表示内容の説明を示します。また、内容説明文中の[]内の数字は、参考文献4)「医学統計学シリーズ4 メタアナリシス入門 エビデンスの統合をめざす統計手法」（丹後俊郎. 2002）中の対応頁を示しています。

- 1) それぞれの臨床試験ごとに、Table 3 (p.17) でまとめたデータが表示されます。ここで Table 3 における各列の要素と解析結果で表示される各列の要素は、順序が異なることに注意してください。解析結果で表示される表の一番左の列には、“Stratum”（層）として各臨床試験に番号が付けられており、左から2番目の列には aspirin group での event 発症数、3番目の列には placebo group での event 発症数、4番目の列には aspirin group の event 非発症数、5番目の列には placebo group の event 非発症数が示されています。一番右の列に各臨床試験名が示されます。
- 2) 各臨床試験の“Odds ratio”（オッズ比）とその“95%CI”（95%信頼区間の下限、上限）、“M-H Weight”（Mantel-Haenszel 法による各臨床試験の weight）が示されています[p.72]。

解析結果は、Fixed effectsモデル（母数効果モデル） [p.49]とRandom effectsモデル（ランダム効果モデル） [p.49]の両方について表示されます。以下、3)、4)、5)はFixed effectsモデルを用いた解析結果、6)はRandom effectsモデルを用いた解析結果が表示されます。

Fixed effects model では、個々の試験は、同一の推定値を持ち、試験間で対象者は異なるが、それ以外の点ではまったく同じであると仮定されます。5)で表示される均一性の検定は、この Fixed effects モデルがあてはまるかどうかの検定とも言えます。

この Fixed effects model は、メタアナリシスの基本モデルですが、現実的には個々の試験は対象者以外のさまざまな要素において異なっていて、一つとして同じものはありません。そこで、これらの差異から生じる影響をランダムであると仮定し、個々の試験はこのランダムな影響を受けそれぞれ異なる推定値をもつと仮定するのが Random effects model です。

画面 3-1

1) **Odds ratio meta-analysis**

StratumTable (a, b, c, d)

1	49	67	566	557	MRC-1
2	44	64	714	707	CDP
3	102	126	730	724	MRC-2
4	32	38	285	271	GASP
5	85	52	725	354	PARIS
6	246	219	2021	2038	AMIS
7	1570	1720	7017	6880	ISIS-2

2) **StratumOdds ratio**

	Odds ratio	95% CI (exact)		M-H Weight	
1	0.719714	0.47831	1.077371	30.606941	MRC-1
2	0.68076	0.446423	1.030758	29.8862	CDP
3	0.80287	0.599864	1.072965	54.684899	MRC-2
4	0.800739	0.46972	1.358784	17.300319	GASP
5	0.798143	0.545041	1.177753	31.003289	PARIS
6	1.132736	0.930385	1.37967	97.833554	AMIS
7	0.894969	0.828783	0.966411	702.230756	ISIS-2

3) **Fixed effects**
Mantel-Haenszel chi-square = 10.710735 P = 0.0011

Mantel-Haenszel pooled estimate of odds ratio = 0.896866
Using the Robins, Breslow and Greenland method:
Approximate 95% CI = 0.840514 to 0.956995

4) Conditional maximum likelihood estimate of pooled odds ratio = 0.896824
Exact Fisher 95% confidence interval = 0.839992 to 0.957475
Exact Fisher one sided P = 0.0005, two sided P = 0.001
Exact mid-P 95% confidence interval = 0.840446 to 0.956959
Exact mid-P one sided P = 0.0005, two sided P = 0.001

5) **Non-combinability of odds ratios**
Breslow-Day = 9.978822 (df = 6) P = 0.1255
Woolf Q = 9.946056 (df = 6) P = 0.1269

2004/01/31 7:35 INS ICAPS INUM

StatsDirect では、Fixed effects モデルにおけるオッズ比は、Mantel-Haenszel 法と条件付き最尤推定法を用いた計算によって与えられています。また、Random effects モデルにおけるオッズ比は、DerSimonian-Laird 法を用いた計算によって与えられています[p.71]。

3) Fixed effectsモデルを用いた解析で、

“Mantel-Haenszel chi-square” (Mantel-Haenszelカイ二乗検定結果)

“Mantel-Haenszel pooled estimate of odds ratio” (統合オッズ比)

“Approximate 95%CI” (95%信頼区間の下限、上限)

ーが示されます。StatsDirectでは、Mantel-Haenszel法を用いた95%信頼区間は、Robins, Breslow and Greenland methodを用いた計算によって与えられています [p.159]。

4) Fixed effectsモデルを用いた解析で、

“Conditional maximum likelihood estimate of pooled odds ratio”

(条件付き最尤推定による統合オッズ比)

“Exact Fisher 95% confidence interval”

(Fisherによる条件付き最尤推定によって求められたオッズ比の95%信頼区間の下限、上限)

“Exact Fisher one sided P” 、 “two sided P”

(それぞれ片側、両側検定でのp値)

ーが示されます。

最尤推定によってパラメータを求めた場合に、そのパラメータは漸近的に正規分布である場合が多く、中央値の95%信頼区間も求めることができることから、4行目、5行目には、

“Exact mid-P 95% confidence interval” (中央値の95%信頼区間)

“Exact Fisher one sided P” 、 “two sided P”

(それぞれ片側、両側検定でのp値)

ーが示されます。

5) 均一性の検定として、

“Non-combinability of odds ratios” (オッズ比の非結合性)

が示されます。ここで、非結合性とは非均一性を意味します。

StatsDirectでは、均一性の検定における統計量は、Breslow-Day法と Woolf法を用いた計算によって与えられていて、それぞれの方法による統計量とp値が示されます。

ここで、“df” (degree of freedom) は、自由度 [(層の数 (k)) - 1] を示

しています。

画面3-1 (再掲)

1) **Odds ratio meta-analysis**

Stratum Table (a, b, c, d)					
1	49	67	566	557	MRC-1
2	44	64	714	707	CDP
3	102	126	730	724	MRC-2
4	32	38	285	271	GASP
5	85	52	725	354	PARIS
6	246	219	2021	2038	AMIS
7	1570	1720	7017	6880	ISIS-2

2)

Stratum	Odds ratio	95% CI (exact)		M-H Weight	
1	0.719714	0.47831	1.077371	30.606941	MRC-1
2	0.68076	0.446423	1.030758	29.8862	CDP
3	0.80287	0.599864	1.072965	54.684899	MRC-2
4	0.800739	0.46972	1.358784	17.300319	GASP
5	0.798143	0.545041	1.177753	31.003289	PARIS
6	1.132736	0.930385	1.37967	97.833554	AMIS
7	0.894969	0.828783	0.966411	702.230756	ISIS-2

3) **Fixed effects**
Mantel-Haenszel chi-square = 10.710735 P = 0.0011
Mantel-Haenszel pooled estimate of odds ratio = 0.896866
Using the Robins, Breslow and Greenland method:
Approximate 95% CI = 0.840514 to 0.956995

4) Conditional maximum likelihood estimate of pooled odds ratio = 0.896824
Exact Fisher 95% confidence interval = 0.839992 to 0.957475
Exact Fisher one sided P = 0.0005, two sided P = 0.001
Exact mid-P 95% confidence interval = 0.840446 to 0.956959
Exact mid-P one sided P = 0.0005, two sided P = 0.001

5) **Non-combinability of odds ratios**
Breslow-Day = 9.978822 (df = 6) P = 0.1255
Woolf Q = 9.946056 (df = 6) P = 0.1269

2004/01/31 7:35 INS CAPS INDM

- 6) Random effectsモデルを用いた解析で、
“DerSimonian-Laird pooled odds ratio” (統合オッズ比)
“Approximate 95% CI” (95%信頼区間の下限、上限)
“DerSimonian-Laird chi-square” (カイ二乗検定結果)
ーが示されます[p.72]。

- 7) 出版バイアスに関する結果が示されます。

StatsDirectでは、メタアナリシスにおけるバイアスの検定方法として、
“From regression of normalized effect vs. precision” (Eggerらの回帰法) と、
“From Kendall's test on standardized effect vs. variance”
(Kendall順位相関係数を利用したBeggとMazumdarの方法)
ーの二つを採用しています[p.121]。

Eggerらの回帰法では、「funnel plotが対称である(出版バイアスがない)時に、
回帰線 [y (エフェクトサイズの標準値) = $\alpha + \beta$ (精密度) $\times x$] は原点 (=0)
を通り、その傾きはメタアナリシスで求めようとしている統合された推定値に
等しい」という性質が利用されます。

StatsDirectでは、“Intercept” (回帰線のy切片の値) と、“approximate 95% CI”
(その95%信頼区間)、p値が示されています(このfunnel plotについては、本
マニュアルp.30参照)。

BeggとMazumdarの方法では、エフェクトサイズの推定値の標準化された値と
分散とのKendall順位相関係数を計算してその有意性を吟味します。Kendall順
位相関係数は、 τ (tau) で示されます。

StatsDirectでは、“tau” (Kendall順位相関係数) と、p値が示されています。
また、“not robust, small sample” は、サンプルサイズが小さいため、検出力が
弱いことを意味しています。

なお、メタアナリシスの対象となる研究の数が一般には少なく、そのため検出
力が弱いので、有意水準は、10%と設定することが薦められています。

画面 3-1 (再掲)

The screenshot shows the StatsDirect software interface with a report titled 'Report 1'. The report contains the following data and statistical results:

1	0.719714	0.47831	1.077371	30.606941	MRC-1
2	0.68076	0.446423	1.030758	29.8862	CDP
3	0.80287	0.599864	1.072965	54.684899	MRC-2
4	0.800739	0.46972	1.358784	17.300319	GASP
5	0.798143	0.545041	1.177753	31.003289	PARIS
6	1.132736	0.930385	1.37967	97.833554	AMIS
7	0.894969	0.828783	0.966411	702.230756	ISIS-2

3) **Fixed effects**
Mantel-Haenszel chi-square = 10.710735 P = 0.0011
Mantel-Haenszel pooled estimate of odds ratio = 0.896866
Using the Robins, Breslow and Greenland method:
Approximate 95% CI = 0.840514 to 0.956995

4) **Conditional maximum likelihood estimate of pooled odds ratio = 0.896824**
Exact Fisher 95% confidence interval = 0.839992 to 0.957475
Exact Fisher one sided P = 0.0005, two sided P = 0.001
Exact mid-P 95% confidence interval = 0.840446 to 0.956959
Exact mid-P one sided P = 0.0005, two sided P = 0.001

5) **Non-combinability of odds ratios**
Breslow-Day = 9.978822 (df = 6) P = 0.1255
Woolf Q = 9.946056 (df = 6) P = 0.1269

6) **Random effects**
DerSimonian-Laird pooled odds ratio = 0.876289
Approximate 95% CI = 0.7743 to 0.991712
DerSimonian-Laird chi-square = 4.375584 (df = 1) P = 0.0365

7) **Bias indicators**
From regression of normalized effect vs. precision (Egger et al.):
Intercept (0 if unbiased) = -0.671631 (approximate 95% CI = -2.599882 to 1.256621) P = 0.4116
From Kendall's test on standardized effect vs. variance (Begg and Mazumdar):
tau = -0.428571 P = 0.1361 (not robust, small sample)

2004/01/31 7:37 INS LEAPS NUM

Fig.1 は、(サンプルサイズによる) 出版バイアスを検出するためのプロットを示しています。これをfunnel plotと呼びます。funnel plotは、横軸にエフェクトサイズの推定値、縦軸に例数(エフェクトサイズの推定値の精度=標準誤差の逆数=例数に比例)をプロットするもので、その対称性で出版バイアスを視覚的に吟味しようとする道具です [p.51]。

StatsDirectでは、横軸にオッズ比の対数をとっています。また、本マニュアルのp.22 (Part 2. (8)) で指定したように、縦軸には標準誤差をとっています。このプロットが、左右対称であればあるほど、バイアスが少ないと評価します。ここで、7)で解説したEggerらの回帰法における回帰直線とは、縦軸と横軸の要素が異なることに注意してください(Eggerらの回帰法における回帰直線は、縦軸にエフェクトサイズの標準値を、横軸に精密度をとっています)。なお、本マニュアルのPart 2. (8) で、縦軸の指定を変更すれば、縦軸に別のカテゴリーをとってプロットする事ができます[p.58、121]。

Fig.2 は、L'Abbe plotと呼ばれるもので、均一性を吟味するためのプロットを示しています⁵⁾。実線の傾線は、治療群 (aspirin group) と対照群 (placebo group) のevent発症率が等しい場合のオッズ比を示しており、点線は、統合オッズ比を示しています。また、各プロットは、各研究におけるオッズ比を示しており、各プロットの大きさは、各研究におけるサンプルサイズに比例しています。

L'Abbe plotも均一性を視覚的に吟味しようとする道具で、各プロットが、点線から離れていればいるほど、均一性を欠いていると評価します。

画面 3-2

Fig.1

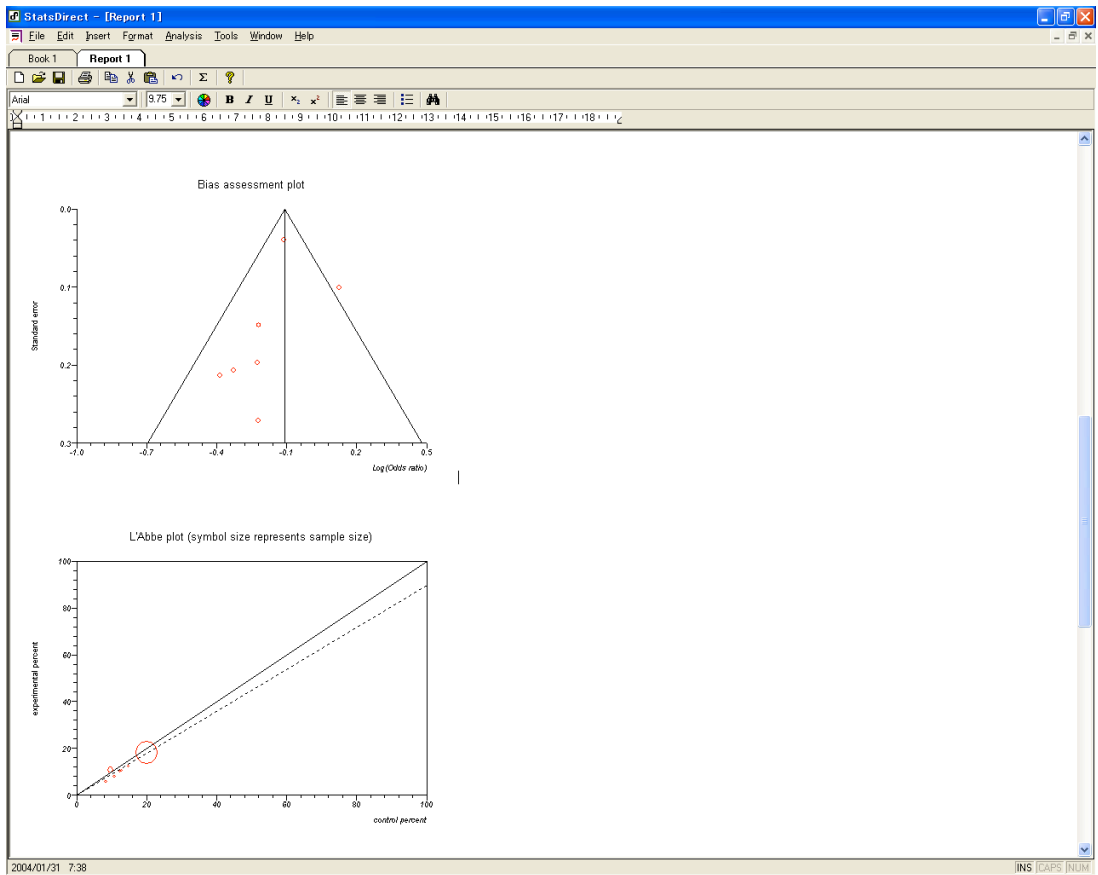


Fig.2

Fig.3 は、Fixed effects モデルを用いた場合の計算結果を示したもので、Fig.4 は、Random effects モデルを用いた場合の計算結果を示したものです。黒塗りの正方形のプロットが各研究のオッズ比を白抜きの菱形のプロットが統合オッズ比を示しています。また、各研究におけるプロットの大きさは、サンプルサイズに比例しています。

画面3-3

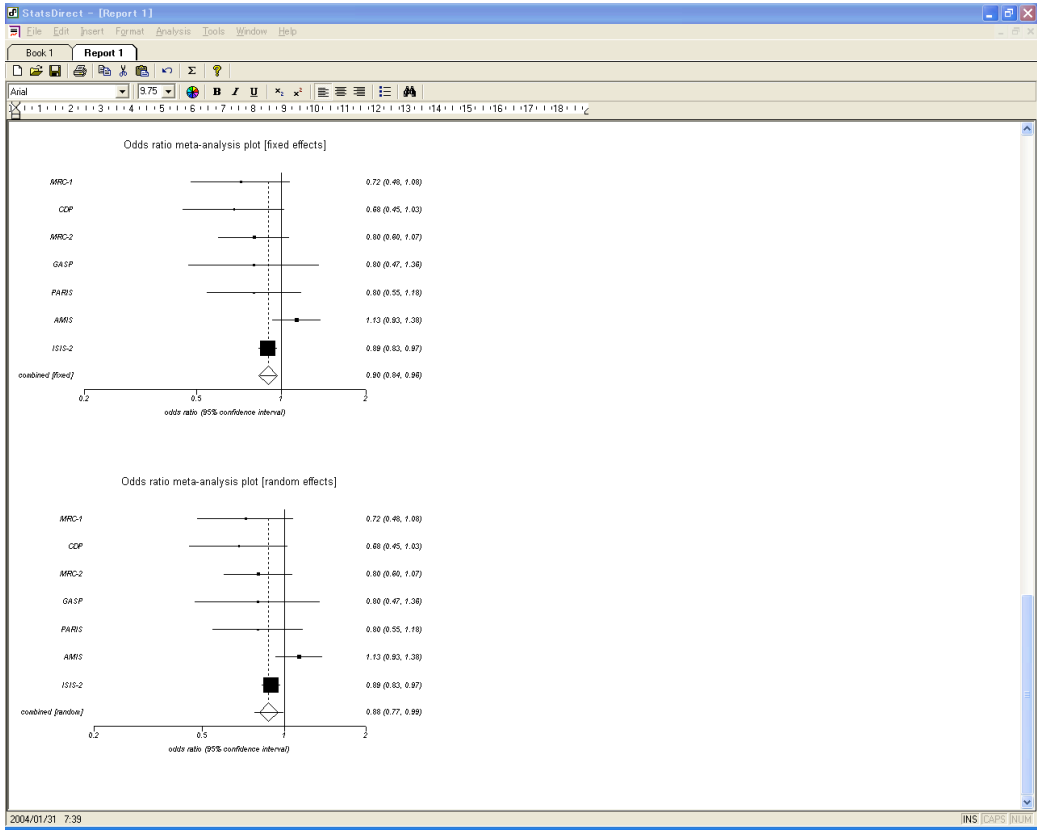


Fig.3

Fig.4

おわりに

StatsDirect は、メタアナリシスにおいて用いられる代表的な効果の評価指標についての統計学的解析ならびにグラフの作成を大変容易に行うことができます。

本マニュアル p.13、20 でも述べましたが、StatsDirect を用いたメタアナリシスで計算可能な効果の評価指標をまとめると、以下のようになります。

- 1) Odds Ratio (Mantel-Haenszel 法や DerSimonian-Laird 法を用いたオッズ比)
- 2) Peto Odds Ratio (Peto 法を用いたオッズ比)
- 3) Relative Risk (Mantel-Haenszel 法や DerSimonian-Laird 法を用いたリスク比)
- 4) Risk Difference (Mantel-Haenszel 法や DerSimonian-Laird 法を用いたリスク差)
- 5) Summary (信頼区間や標準誤差を用いたオッズ比、リスク比、リスク差)
- 6) Effect Size (効果の大きさ (連続尺度の平均値や差) の要約推定値)
- 7) Incidence Rate (イベント発症頻度の比と差)

本マニュアルでは、1) Odds Ratio (Mantel-Haenszel 法や DerSimonian-Laird 法を用いたオッズ比) の計算における StatsDirect の操作方法を紹介し、統計学的解析結果の解説をしました。

2)~7)の評価指標を計算する場合には、本マニュアル p.20 の 3)で、計算したい評価指標を選択します。その後の操作方は、本マニュアルで紹介した操作方とほとんど同じですが、統計学的解析方法の詳しい解説は、StatsDirect 中にある Help を参考にしてください。

なお、本マニュアルに関するご意見、ご質問、お問い合わせは、以下までお願いいたします。

上島有加里
東京大学大学院医学系研究科薬剤疫学講座
kamijima-tky@umin.ac.jp

参考文献

- 1) 津谷喜一郎.エビデンスを調べるーsystematic review の現状ー. *臨床薬理* 2003; 34(4): 210-6
- 2) Sterne JAC, Egger M, Sutton AJ, Meta-analysis software. In: *Systematic reviews in health care: meta-analysis in context. BMJ Books*, 2002 p.236-46
- 3) 津谷喜一郎. メタアナリシスのグラフの容易な書き方と医薬品適応外使用の経済評価へのプレリユード. *臨床医薬* 2003; 19(8) 掲載予定
- 4) 丹後俊郎. *医学統計学シリーズ 4 メタアナリシス入門ーエビデンスの統合をめざす統計手法ー*. 朝倉書店, 2002.
- 5) Song F. Exploring heterogeneity in meta-analysis: Is the L'Abbe plot useful? *J Clin Epidemiology*; 52(8): 725-30, 1999.

謝辞

本マニュアルをまとめるにあたり、ご協力いただいた国立保健医療科学院技術評価部長・丹後俊郎氏に謝意を表します。

なお、本マニュアル作成は、平成 15 年度厚生労働科学研究・医療技術評価総合研究事業研究「エビデンスを適切に統合するメタ・アナリシスの理論、応用と普及に関する調査研究」（主任研究者：丹後俊郎）の分担研究「社会科学と臨床経済評価におけるメタ・アナリシスの調査研究」（分担研究者：津谷喜一郎）の一環としてなされたものである。

本マニュアルに関するご意見、ご質問、お問い合わせは、以下までお願いいたします。

上島有加里
東京大学大学院医学系研究科薬剤疫学講座
kamijima-ky@umin.ac.jp