

第52回日本IVR学会総会 教育講演 EL1

2023.5.20 10:55～11:55

# メタアナリシスについて

公財 日本医療機能評価機構 客員研究主幹  
大船中央病院 消化器・IBDセンター 非常勤  
森實敏夫

本日のスライド  
PDFおよびExcel  
book  
useRsおよびMinds  
他へのリンク



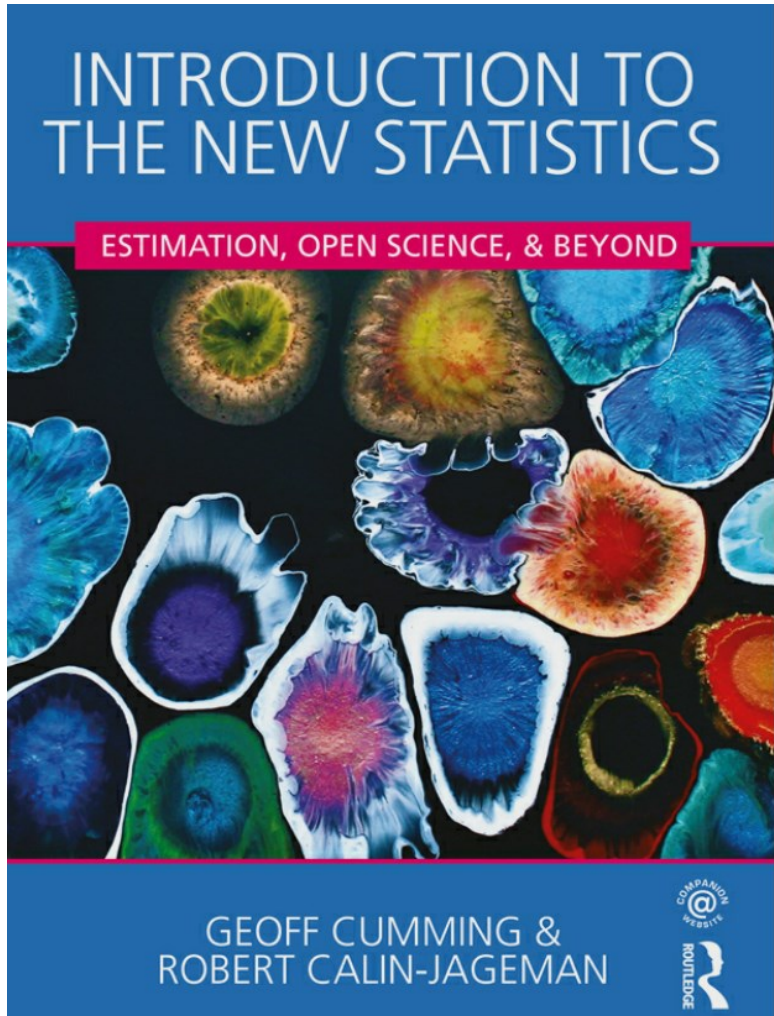
<https://info.zanet.biz/?p=1367> ↓

# COI

本発表の内容に関連する利益相反事項は

ありません

# 入門 新しい統計学 Cumming G and Calin-Jageman R, 2017



NHST (Null Hypothesis  
Significance Testing)



Estimation approach based on

Effect sizes

Confidence intervals

Meta-analysis

# アウトライン

- 原理とモデル・方法
- レビューにおける位置づけ
- 効果推定値
- 益と害の評価へ

Minds診療ガイドライン作  
成マニュアル2020 ver.3.0

[https://minds.jcqhc.or.jp/s/developer\\_manual](https://minds.jcqhc.or.jp/s/developer_manual)

本日のスライド  
PDFおよびExcel  
book  
useRsへのリンク



<https://info.zanet.biz/?p=1367>

# 原理とモデル・方法

# 原理：小さな群のデータから全体の平均値を求めるには？

住民の平均体重と分布は？



個人個人の体重は不明で人数と平均値が分かっている場合

平均体重68Kg (5名)

研究1の効果指標 分散の逆数  
(分散と人数は反比例！)

平均体重が70Kg (10名)

研究2の効果指標 分散の逆数

推定

全員の平均体重は  $(68 \times 5 + 70 \times 10) / (5 + 10) = 69.3$

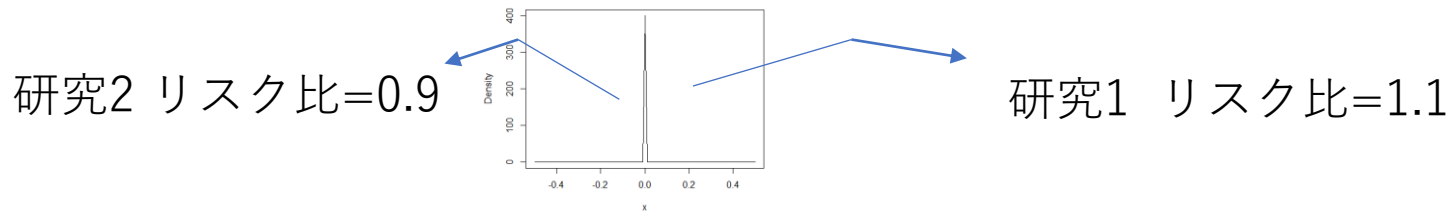
$$\text{効果指標の統合値} = \frac{\text{研究1の効果指標} \times \text{分散の逆数} + \text{研究2の効果指標} \times \text{分散の逆数}}{\text{研究1の分散の逆数} + \text{研究2の分散の逆数}}$$

=精度Precision

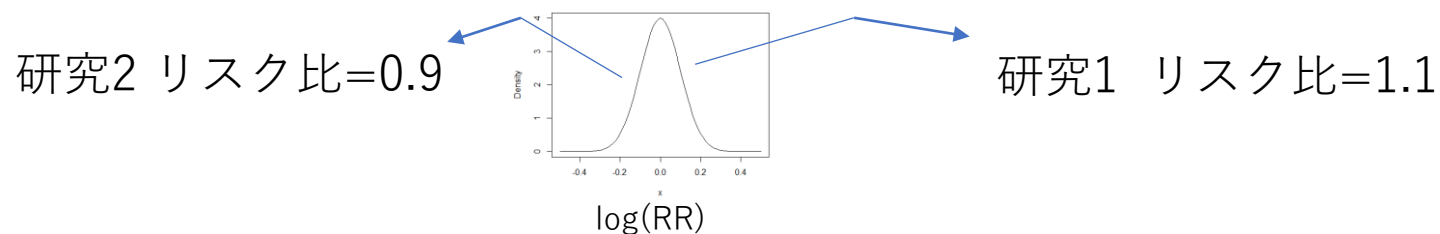
95%信頼区間 ←  
1.96x精度の総和  
の平方根の逆数

# ランダム効果モデルと固定効果モデル

- 固定効果モデル：解析対象は選択された研究だけに固定されており、それ以外の研究は考えない。解析対象の研究だけの平均値を求める。一つの平均値の値が意味を持つ。



- ランダム効果モデル：それぞれの研究で得られる効果指標の値は、ある一定の分布に従っているより大きなサンプル空間からのランダムサンプルで、その中のひとつの値である。平均値以外の値も意味を持つ。



# メタアナリシスの結果を示すForest plot

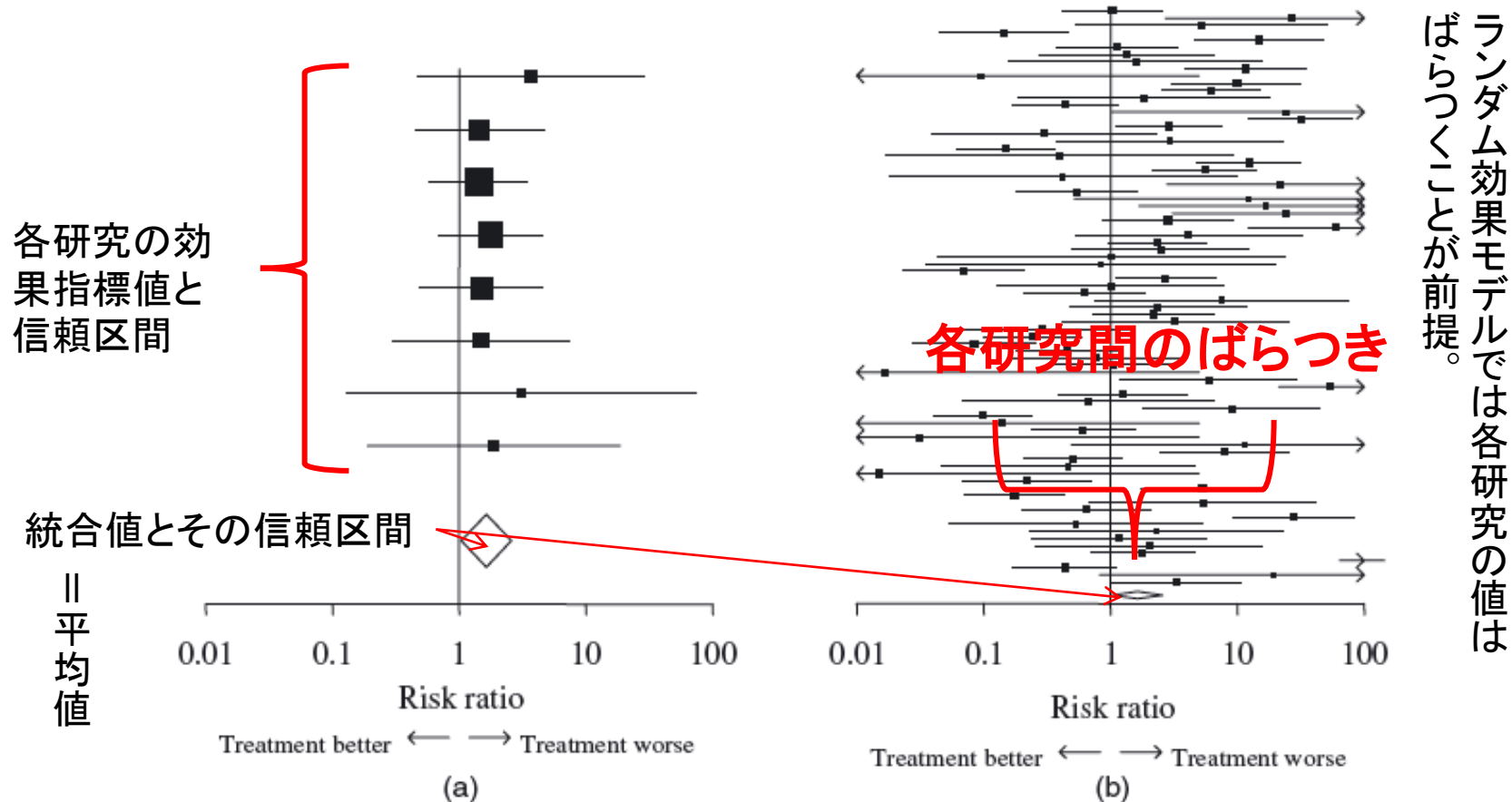


Fig. 1. Estimates with 95% confidence intervals for (a) a genuine meta-analysis and (b) an artificially constructed meta-analysis with identical results for the mean of a random-effects distribution

Higgins JPT, et al: J R Statist Soc A 2009;172:137-59.



# ランダム効果モデル：頻度論派のアプローチによる分散逆数法

$w_i = 1/(s_i^2 + \tau^2)$                       重み=分散と研究間の分散の和の逆数

$\mu = \Sigma(\theta_i \cdot w_i) / \Sigma w_i$                       統合値(平均値)

95%信頼区間  $\mu \pm 1.96 \times SE(\mu)$

$SE(\mu) = \sqrt{1/\Sigma w_i}$                       標準誤差は重みの合計の逆数すなわち分散の平方根

$Q = \Sigma(\theta_i - \mu)^2 / s_i^2$                       Q統計値

$\theta = (\Sigma \theta_i / s_i^2) / \Sigma(1/s_i^2)$                       統合値

$\tau^2 = [Q - (k - 1)] / [\Sigma(1/s_i^2) - \Sigma(1/s_i^4) / \Sigma(1/s_i^2)]$  または0   研究間の分散

(DerSimonian-Laird法)

	Outcome(+)	Outcome(-)	Sum
Treated: Intervention(+)	$r_i^T$ *	$n_i^T - r_i^T$	$n_i^T$
Control: Intervention(-)	$r_i^C$	$n_i^C - r_i^C$	$n_i^C$

リスク比 =  $(r_i^T / n_i^T) / (r_i^C / n_i^C)$

オッズ比 =  $[r_i^T (n_i^C - r_i^C)] / [r_i^C (n_i^T - r_i^T)]$

リスク差 =  $r_i^T / n_i^T - r_i^C / n_i^C$

分散 =  $1/r_i^T + 1/r_i^C - 1/n_i^T - 1/n_i^C$

分散 =  $1/r_i^C + 1/(n_i^C - r_i^C) + 1/r_i^T + 1/(n_i^T - r_i^T)$

分散 =  $[r_i^T (n_i^T - r_i^T) / (n_i^T)^3] + [r_i^C (n_i^C - r_i^C) / (n_i^C)^3]$

リスク比、オッズ比は対数変換して計算。リスク差は変換無し。

# 分散逆数法メタアナリシス統合値の分散

- 各研究の効果推定値  $\theta_i$
- 研究数  $n$
- $i: 1 \sim n$   $j: 1 \sim n$

係数を2乗した値を係数として各研究の分散に掛け算した値の総和が統合値の分散になる

$$\text{統合値 } \Theta = \frac{\sum_{i=1}^n \frac{\theta_i}{v_i}}{\sum_{j=1}^n \frac{1}{v_j}} = \sum_{i=1}^n \left( \frac{\frac{1}{v_i}}{\sum_{j=1}^n \frac{1}{v_j}} \theta_i \right) \left( \frac{\frac{1}{v_i}}{\sum_{j=1}^n \frac{1}{v_j}} \right)^2$$

# ランダム効果モデル：リスク比を効果指標とする ベイジアンアプローチの例

$\mu_i = \ln(\pi_i^C)$       研究  $i$  の  
--- 対照群のイベント率（ベースラインリスク）  
の自然対数

$\ln(\pi_i^T) = \mu_i + \delta_i$       --- 介入群のイベント率の自然対数

$\delta_i = \ln(RR_i) = \ln[r_i^T/n_i^T] - \ln[r_i^C/n_i^C]$       --- リスク比の自然対数

$\delta_i \sim N(\Delta, \tau^2)$       --- 各研究のリスク比の分布 = ランダム効果モデル

$$\ln[r_i^T/n_i^T] = \ln[r_i^C/n_i^C] + \ln(RR_i)$$

$= \ln(\pi_i^T) = \ln(\pi_i^C) + \ln(RR_i)$       --- 介入群のイベント率の自然対数 11

# BUGS code for Bayesian meta- analysis

```
#Bayesian random effects meta-analysis for Risk Ratio
```

```
model
```

```
{
```

```
#Likelihood
```

```
for (i in 1:k)
```

```
{
```

```
rc[i] ~ dbin(pic[i],nc[i])
```

```
rt[i] ~ dbin(pit[i],nt[i])
```

```
mu[i] <- log(pic[i])
```

```
log(pit[i]) <- mu[i] + min(delta[i],-log(pic[i]))
```

```
delta[i] ~ dnorm(delt,precision.tau)
```

```
pic[i] ~ dunif(0,1) #flat prior distribution for pic[i].
```

```
}
```

```
delt ~ dnorm(0,0.1)
```

```
#prior distribution of = ln(RR)
```

```
precision.tau <- 1/tau.squared
```

```
tau.squared <- tau*tau
```

```
tau ~ dunif(0,2)
```

```
RR<-exp(delt)
```

```
#predictive distribution
```

```
delt.new~dnorm(delt,precision.tau) #Predicted delta
```

```
RR.new<-exp(delt.new) #Predicted RR
```

```
#probability of delt more than 0 (RR more than 1)
```

```
pdelt0<-equals(min(delt,0),0)
```

```
#probability of delt.new more than 0 (RR.new more than 1)
```

```
pdelt.new0<-equals(min(delt.new,0),0)
```

```
}
```

```
DATA #k is the number of studies.
```

```
list(k=6, rc=c(4,3,14,1,9,13),nc=c(11,14,19,12,13,47),rt=c(5,1,2,0,7,18),nt=c(13,13,17,13,17,48))
```

# メタアナリシスの手法

- 古典的なメタアナリシス（ペアワイズメタアナリシス）
- Cumulative Meta-analysis → Trial Sequential Analysis
- Individual participants data (IPD) Meta-analysis
- ネットワークメタアナリシス
  - Contrast-based model
  - Arm-based model
- 診断精度(DTA)のメタアナリシス
  - 二項分布を用いる二変量モデル
  - HSROCモデル
- 頻度論派の手法
- ベイジアン手法
- Grey literatureを含まない
- Grey literatureを含む

モデル	方法	効果指標
固定効果モデル	Peto法	オッズ比
	Mantel-Haenszel法	オッズ比、リスク比など
	Inverse variance 法	リスク比、リスク差、オッズ比、 平均値差、標準化平均値差、 相関係数など
ランダム効果モデル	DerSimonian-Laird法	オッズ比、リスク比など
	Inverse variance 法 (Restricted Maximul Likelihood法など)	リスク比、絶対リスク減少、 オッズ比、平均値差、 標準化平均値差、相関など
バイズ(階層)モデル	バイズ統計学的方法	リスク比、絶対リスク減少、 オッズ比、平均値差、 標準化平均値差、相関など

# メタアナリシスのソフトウェア

頻度論派

- Viechtbauer :Conducting Meta-Analyses in R with the **metafor** Package. J Stat Software 2010;36:1-48. (<http://www.jstatsoft.org/v36/i03/paper>) R
- Cochrane **RevMan** (<https://training.cochrane.org/online-learning/core-software/revman> )
- Balduzzi S **netmeta** (<https://cran.r-project.org/web/packages/netmeta/index.html> )
- Doebler P: **mada** (<https://cran.r-project.org/web/packages/mada/index.html> ) R
- Plana MN **MetaDiSc2.0** <https://ciberisciii.shinyapps.io/MetaDiSc2/> Web, R, Shiny
- **OpenBUGS** for Bayesian analyses. (<http://openbugs.net/w/FrontPage> )

DTA

ベイジアン

- Plummer M **JAGS** (<https://mcmc-jags.sourceforge.io/> ) with rjags R
- van Valkenhoef G: **gemtc** (<https://cran.r-project.org/web/packages/gemtc/index.html> ) R, rjags, JAGS
- Lin L: **pcnetmeta** (<https://cran.r-project.org/web/packages/pcnetmeta/index.html> ) R, rjags, JAGS

ネットワークMA

# Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA )

- PRISMA 2020 Statement
- PRISMA 2020 Explanation and Elaboration (E&E)
- PRISMA 2020 checklist
- PRISMA 2020 flow diagram
- History and development of PRISMA 2020

7章 27項目

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

[http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA\\_2020\\_Japanese.pdf](http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA_2020_Japanese.pdf)

# PRISMA Extensions

- PRISMA for Abstracts
- PRISMA for Acupuncture
- PRISMA for Diagnostic Test Accuracy
- PRISMA for EcoEvo
- PRISMA Equity
- PRISMA Harms (for reviews including Harm outcomes)
- PRISMA Individual Patient Data
- PRISMA for Network Meta-Analysis
- PRISMA for Protocols
- PRISMA for Scoping Reviews
- PRISMA for Searching
- Extensions in development



# PROSPERO

- International prospective register of systematic reviews.

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

Prospective register of systematic reviews

PROSPERO | How to register

PROSPERO

Prospective register of systematic reviews

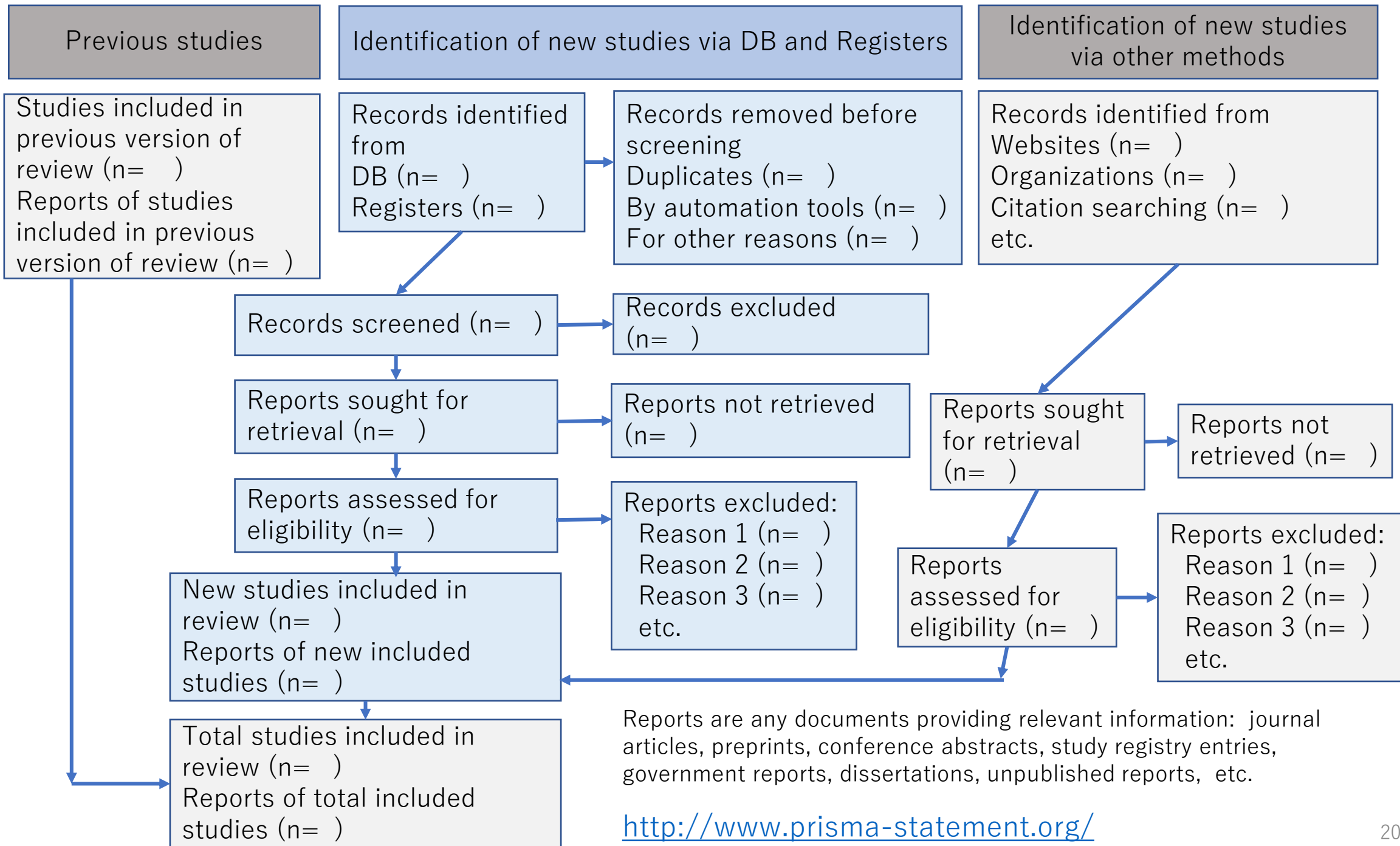
# PRISMA：方法

	項目	番号	
方法	適格基準	5	組み入れ基準；除外基準
	情報源	6	データベース；研究レジストリ；その他；日付
	検索戦略	7	検索フィルター；検索式作成と改善法
	選択プロセス	8	レビューアの数；ツールの詳細；判断の方法
	データ収集プロセス	9	担当者的人数；自動化ツールの有無；収集方法
	データ項目	10	a. アウトカム（測定の一部/全部）；b. その他のデータのリスト（参加者の特徴、研究資金など）
	研究論文のバイアスリスク評価	11	使用した方法・ツール；レビューアの数
	効果尺度	12	リスク比、平均値差、ハザード比、オッズ比など
	研究の統合	13	a. 適格研究の選択プロセス；b. データ補完、変換；c. 統合結果の提示；d. 統合方法（モデル、統計学的異質性の評価法、ソフトウェア）；e. 異質性の原因探索法；f. 感度分析
	報告バイアス	14	評価方法；用いた場合は調整方法
	确实性の評価	15	エビデンス総体のエビデンスの确实性の評価法

# PRISMA：結果

	項目	番号	
結果	研究の選択	16	a. 検索結果、選定プロセス、レコード数、研究数をフローダイアグラムで提示；b. 適格基準を満たしているように見えたが除外に至った研究の書誌情報と除外の理由
	研究の特性	17	採用した研究の書誌情報と特徴
	研究内のバイアスリスク	18	各研究のバイアスリスクの評価結果
	個別研究の結果	19	すべてのアウトカムについて個別研究の各群の要約統計量（適切な場合）、理想的には構造化した表または図で効果推定値とその精度（信頼・確信区間）
	統合結果	20	a. 統合ごとに寄与する研究の特徴とバイアスリスクを簡潔に要約する；b. 実施したすべての統計学的統合の結果を示す。メタアナリシスを実施した場合は、それぞれの要約推定値と精度（信頼・確信区間）および統計学的異質性の指標を提示する；c. 研究結果間の異質性の考えられる原因のすべての調査結果を示す；d. 統合結果の頑健性の評価のため実施したすべての感度分析の結果を示す
	報告バイアス	21	それぞれの統合結果について報告バイアスのため欠損した結果によるバイアスリスク評価を提示する
	エビデンス総体の確実性	22	評価した各アウトカムに対するエビデンス総体の確実性（あるいは確信）の評価結果を提示する

文献  
検索  
フロー  
チャート  
PRISMA  
MA  
2020



# システマティックレビュー/メタアナリシスの評価はAMSTAR 2

- **A Measurement Tool to Assess systematic Reviews**
- <https://amstar.ca/index.php>
- Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008. PMID: 28935701; PMCID: PMC5833365.

レビューにおける位置づけ

# レビューをめぐる用語

- **Evidence synthesis**
- **Systematic review**
- Narrative review
- Qualitative review
- Narrative synthesis
- **Qualitative synthesis**
- **Quantitative synthesis**
- Quantitative statistical analysis
- **Meta-analysis**
- Synthesis of quantitative data
- **Synthesis without meta-analysis (SWiM)**

# Narrative synthesis

- システマティックレビューと複数の研究からの知見の統合の結果を言葉と文章を用いて表すアプローチ。
- 統計学的なデータを扱うこともあるが、含める研究の知見に関する”ストーリー“を文章で述べる。
- システマティックレビューで用いられるプロセスであるが、介入の効果に関連したクエスチョンに限定されない。

Popay, J., et al. : Guidance on the conduct of narrative synthesis in systematic reviews. *A product from the ESRC (Economic and Social Research Council) methods programme Version, 2006.*

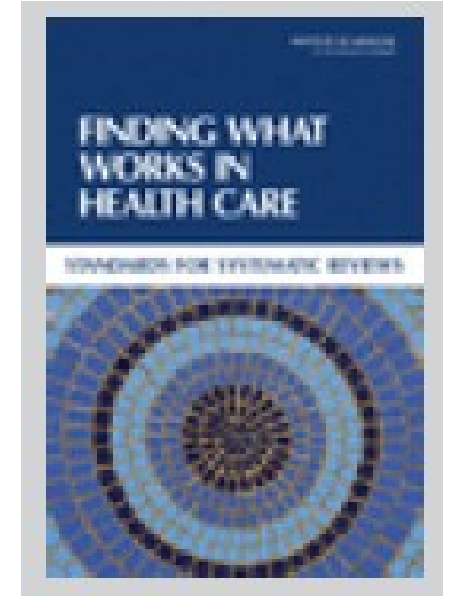


# Evidence synthesis

- システマティックレビューを包含するがそれだけに限定されない。
- ランダム化比較試験、観察研究、質的研究、医療経済評価などすべての必要な研究が用いられる。
- 結合された研究の結果は、広範な介入、政策の有効性、費用効果、適切さ、実行可能性に関する判断に情報を与える。
- 特定の健康状態の原因や社会的問題に関する知識の現状など様々なタイプの多くのクエスチョンを取り扱う。
- 健康サービスの研究、技術開発や都市計画の社会科学など多様な研究分野で行われる。

# システマティックレビュー (SR) の定義 (IOM)

特定の問題に絞って、類似したしかし別々の研究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的研究。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。



- |                                 |                |
|---------------------------------|----------------|
| • <b>Qualitative</b> synthesis  | • <b>定性的SR</b> |
| • <b>Quantitative</b> synthesis | • <b>定量的SR</b> |

Finding What Works in Health Care: Standards for Systematic Reviews. 2011. IOM (currently NAM)

# 重要臨床課題からCQ・HQの構成要素を抽出する

構成要素：PI(E)CO

- **P**opulation
  - 対象者
  - 対象とする問題状況
  - 介入が行なわれる状況 (Timing, Setting)
- **I**ntervention/**C**omparator :
  - Pに対する介入
  - 比較される他の選択肢 (一つまたは複数)
- **E**xposure/**C**omparator : Pに対する要因曝露
- **O**utcome : 結果として起こりうる事象
  - 測定される項目
  - 介入比較のための基準になる

どのような健康状態の者・状況 P に対して、どれ I/C が、  
どのような観点 O から、効果があり、(結論として、推奨されるのか？有用なのか？)

# CQ・HQ：前景疑問と背景疑問

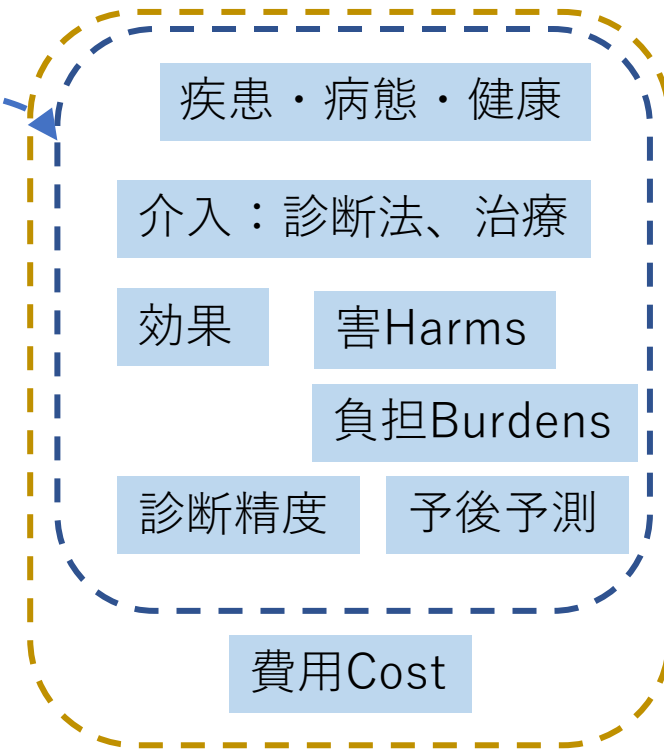
診療ガイドラインの構成要素	作成方法	
	SR	推奨作成
<p>【Foreground Question (FQ)】 前景疑問            重要臨床課題⇒クリニカルクエスチョン(CQ)            重要健康課題⇒ヘルスクエスチョン (HQ)</p>	<p>系統的検索：必須            エビデンス評価・統合：必須</p>	<p>必要</p>
<p>【Background Question (BQ)】 背景疑問            基本的な知識＝疾患トピックの基本的特徴            ・臨床的特徴            ・疫学的特徴            ・診療の全体の流れ など</p>	<p>系統的検索：任意            エビデンス評価・統合：任意</p>	<p>不要</p>

【 Good Practice Statement(GPS) 】 SRは不要 推奨グレードも不要

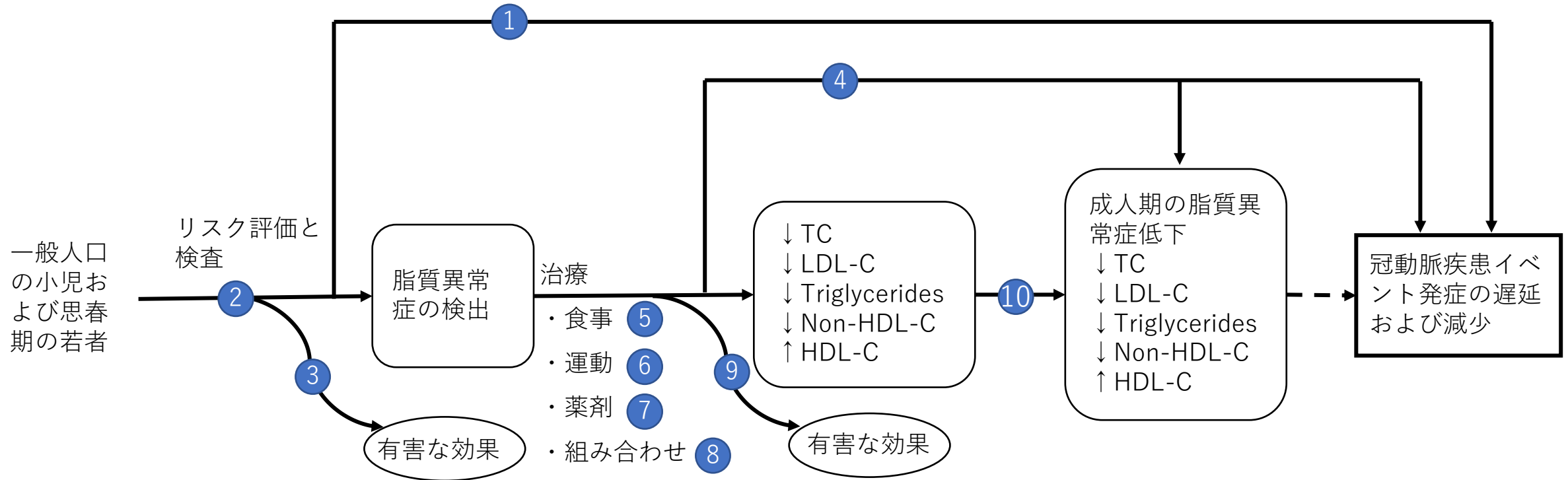
# Analytic framework 分析的枠組みとは？

- ③ • アウトカムと関連付けながら、臨床・健康に関連  
した概念、エビデンスおよび対象集団をリンクし、  
定義づけるエビデンスモデルのひとつ。

- 因果経路Causal pathwaysとも呼ばれる。
- コンセプトの枠組みConceptual frameworks、影響図Influence diagrams、理論的枠組みTheoretical frameworks、論理モデルLogic modelsなどとの関係がある。



# 小児および思春期の若者の脂質スクリーニングに対するAnalytic Framework



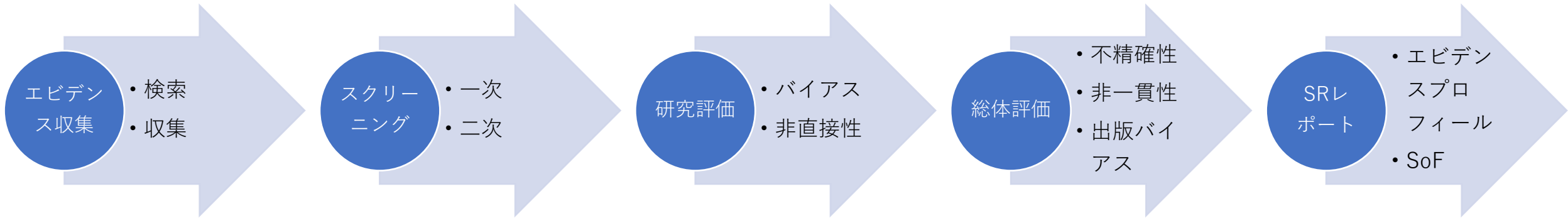
Grossman DC, et al: The anatomy of a US Preventive Services Task Force Recommendation: lipid screening for children and adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med 2011;165:205-10. doi: 10.1001/archpediatrics.2010.299 PMID: 21383269

<https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/384409>

# システマティックレビューのフロー

ステップ	作業	まとめ単位
1 エビデンス収集	文献を検索収集する	CQ
2 スクリーニング	収集された文献をスクリーニング（一次、二次）して、管理する	CQ
3 個々の研究評価	アウトカムごとに、研究の質を評価する	アウトカム
4 エビデンス総体評価	アウトカムごとのエビデンス総体評価をCQ全体でまとめる	CQ
5 SRレポート	ガイドライン作成グループに対してSRの内容をまとめる	CQ

メタアナリシス



メタアナリシスを用いてそのアウトカム  
に対する介入の

効果の大きさ

その確実性

を知る。

効果推定値とその確実性



# データの抽出

リスク比、オッズ比、率差などの場合：

リスク人数(アウトカム率)						効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	RR		

ハザード比などの場合：

リスク人数(イベント数)						効果指標(種類)	効果指標(値)	標準誤差	信頼区間
対照群症例数	イベント数		介入群症例数	イベント数		HR			

連続変数の場合の平均値差などの場合

リスク人数(平均値/標準偏差)						効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
対照群症例数	平均値	標準偏差	介入群症例数	平均値	標準偏差	MD		

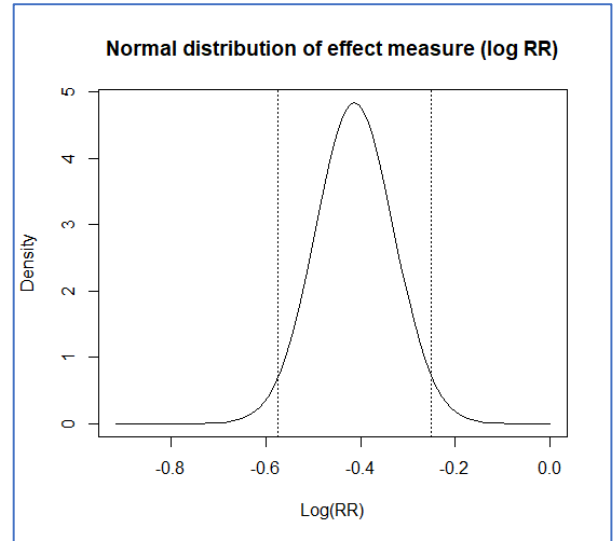
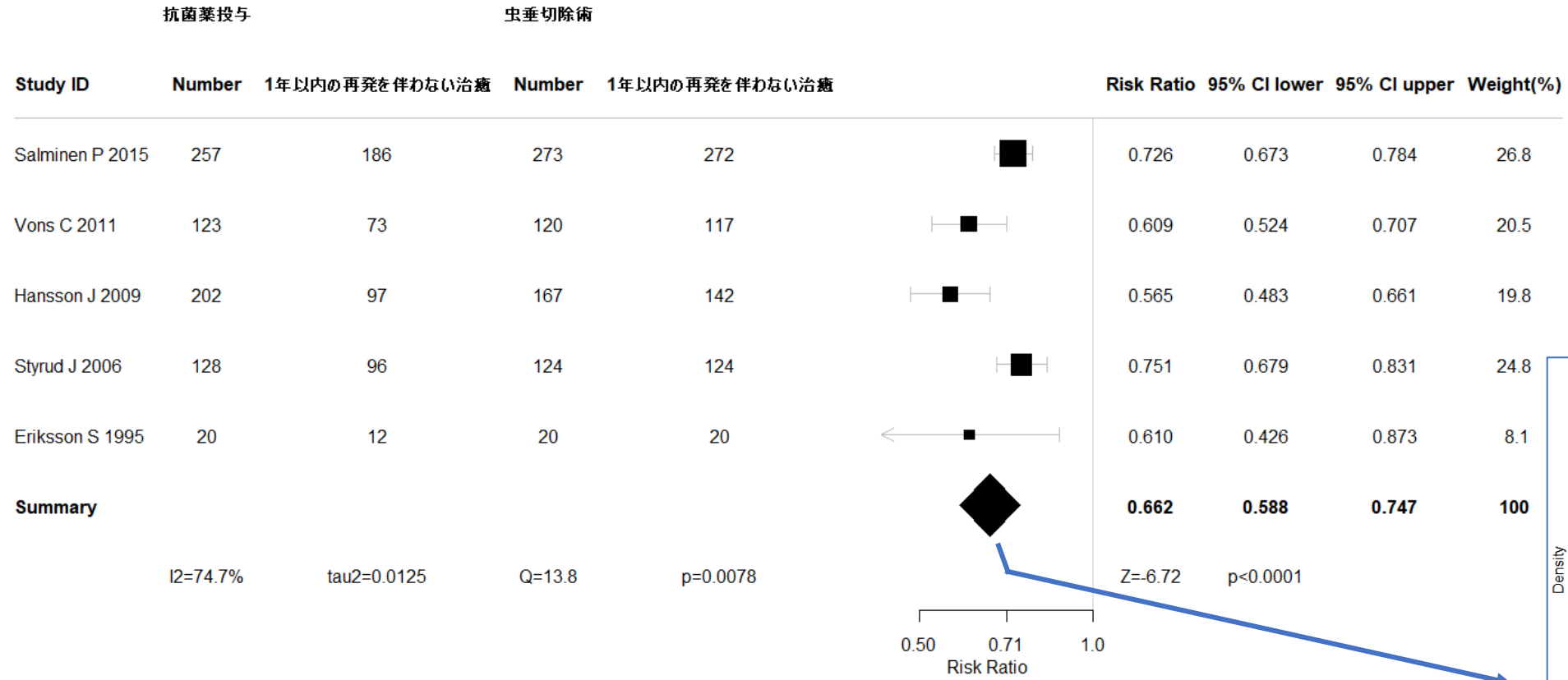
- 論文中に記載されている効果指標の値を抽出する。
- 必要な値が記載されていない場合は、自分で計算が必要な場合もある。
- その効果指標の算出された対象者数（リスク人数）を抽出する。
- 2名で実行する。

【SR-5 RoB2 評価シート 介入研究】		: 二値変数											R script		exdat							
CPG CQ		成人の急性虫垂炎において抗菌薬投与による保存的治療は外科的虫垂切除術と比べ推奨できるか?																				
対象		成人の急性虫垂炎											*各項目の評価は「高(-2)」、「中/疑い(-1)」、「低(0)」の3段階。まとめは「高(-2)」、「中(-1)」、「低(0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる。									
介入		抗菌薬投与											アウトカムごとに別紙にまとめる。									
対照		虫垂切除術																				
アウトカム		1年以内の再発を伴わない治癒																				
個別研究		バイアスリスク					非直接性*					リスク人数 (アウトカム率)										
研究コード	デザイン	ランダム化の過程	治療企図からの乖離	アウトカムデータ欠損	アウトカム測定	報告結果の選択	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標 (種類)	効果指標 (値)	信頼区間	
Salminen P 2015	RCT	-1	-1	-1	0	0	-2	0	-1	0	0	0	273	272	99.6	257	186	72.4	RR	0.726	0.673 - 0.784	
Vons C 2011	RCT	0	-1	-2	-1	0	-1	-1	0	0	0	-1	120	117	97.5	123	73	59.3	RR	0.609	0.524 - 0.707	
Hansson J 2009	RCT	-2	-2	-2	-1	0	-2	-2	-1	0	0	-2	167	142	85.0	202	97	48.0	RR	0.565	0.483 - 0.661	
Styrud J 2006	RCT	-1	-1	0	-1	0	-1	-2	-1	0	0	-2	124	124	100.0	128	96	75.0	RR	0.751	0.679 - 0.831	
Eriksson S 1995	RCT	-1	-1	0	-1	0	-1	-2	-1	0	0	-2	20	20	100.0	20	12	60.0	RR	0.61	0.426 - 0.873	
コメント (該当するセルに記入)																		0.662 0.588 - 0.747				

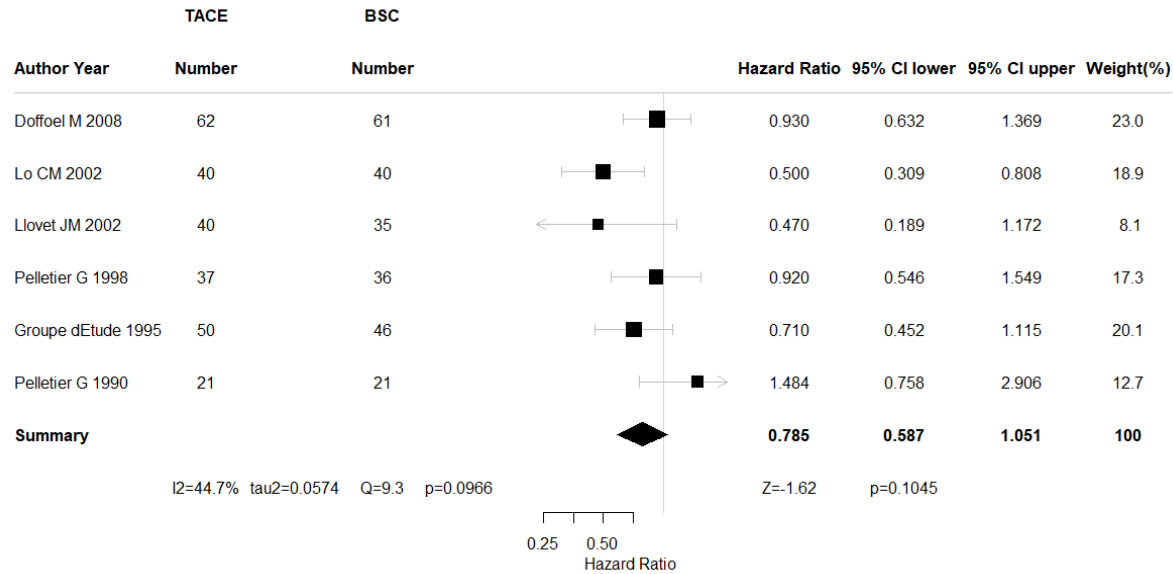
Minds  
評価  
シート  
RoB2  
介入  
研究

# メタアナリシスのアウトプット：Forest plot

## 効果の大きさと信頼区間

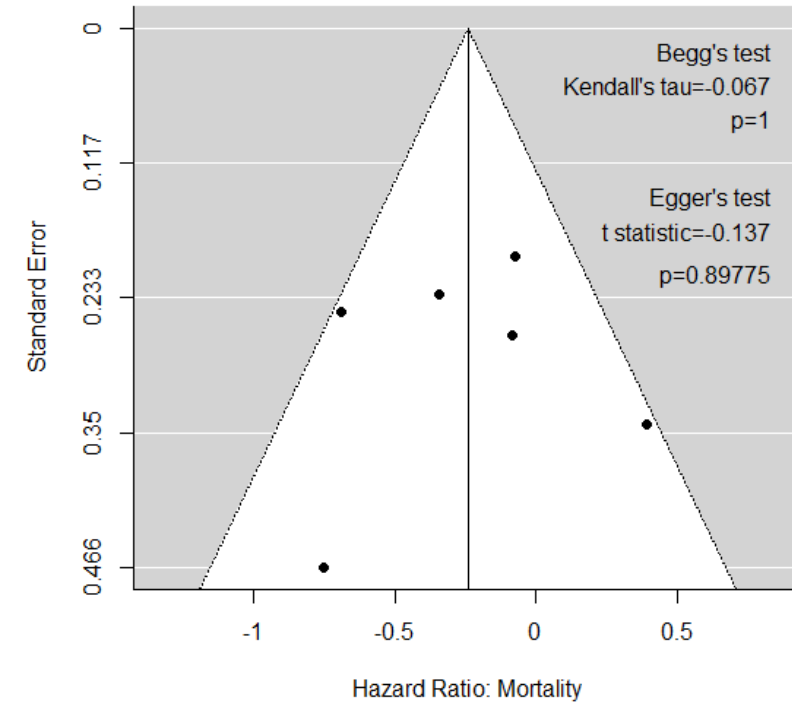


# Forest plot



- 統合値の大きさ、95%信頼区間から効果の大きさと不正確性を評価する。
- 各研究の点推定値のばらつきと信頼区間の重なりから非一貫性を評価する。

# Funnel plot



- 出版バイアスの評価に用いる。  
下部に位置するサンプルサイズの小さい研究の点推定値が左右対称に分布しているかを目視。Beggの検定、Eggerの検定を参考にする。

# エビデンスの確実性の評価：バイアスリスク Risk of Bias

- **バイアス**→系統的誤差を引き起こし、研究結果として得られた効果推定値が真の値から偏り、過大評価または過小評価になる。
- **バイアスリスク**→現在の主流は定性的バイアス評価で、結果の偏りが大きいというリスク（可能性）の高さを3段階で評価している。
- 研究デザインごとの評価ドメイン、項目、評価基準：
  - ランダム化比較試験：Cochrane risk of bias tool v.2.0、Minds
  - 観察研究：GRADE approachとROBINS-I
  - DTA研究：QADAS-2、Minds
- アウトカムごとに分けて：ドメイン、項目の評価→研究ごとのまとめ評価→エビデンス総体の評価

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

\*\*<https://effectivehealthcare.ahrq.gov/products/methods-bias-update/methods>



# 個別研究のバイアスリスクの ドメインと項目: RCT

ドメイン	評価項目	Cochrane RoB v.2.0
選択バイアス	①ランダム化： ランダム配列の生成、ベースラインの不均衡 ②割り付けの隠蔽（コンシールメント）	<b>ランダム化の過程から生じるバイス</b> (AHRQ ・ランダム化の過程あるいは交絡で生じるバイアス ・研究への参加者の選択におけるバイアス)
実行バイアス	③参加者と医療提供者の盲検化	<b>治療企図からの乖離によるバイアス</b>
検出バイアス	④アウトカム測定者の盲検化	<b>アウトカム測定におけるバイアス</b>
症例減少バイアス	⑤ITT解析 ⑥不完全アウトカムデータ	<b>アウトカムデータの欠損のため生じるバイアス</b>
その他のバイアス	⑦選択的アウトカム報告 ⑧早期試験中止 ⑨その他のバイアスの可能性：交差試験のキャリーオーバー、COIによるバイアス、その他	<b>報告結果の選択におけるバイアス</b>

# Cochrane RoB v.2.0: RCT

← ↻ 🏠 [https://stat.zanet.biz/sr/crobt2\\_j.htm](https://stat.zanet.biz/sr/crobt2_j.htm)

Study ID:  Outcome:  Menu ▾

0 0 0 0 0 → Copy to Clipboard 0 0 0 0 0 0 → Copy to Clipboard with Summary

● **ランダム化の過程から生じるバイアスリスク**  NA  FE  FC  TN  AN  UP

1.1 割り付け配列はランダムか? Yes ▾

・コンピュータ生成ランダム配列ならYes  
・封筒法も、最小化法も多くの場合Yes  
・単にランダム化したという記述しかない場合はNo information  
・信頼できる研究グループの場合はProbably yesも可"

1.2 割り付け配列は参加者がエンロールし介入に割り付けられるまで隠蔽(concealment)されていたか? Yes ▾

1.3 介入群間の不均衡はランダム化の過程の問題を示唆するか?  
No ▾ No Probably yes Probably no No information

● **治療企図からの乖離によるバイアスリスク**  NA  FE  FC  TN  AN  UP

● **アウトカムデータの欠損のため生じるバイアスリスク**  NA  FE  FC  TN  AN  UP

● **アウトカム測定におけるバイアスリスク**  NA  FE  FC  TN  AN  UP

● **報告結果の選択におけるバイアスリスク**  NA  FE  FC  TN  AN  UP

コメント

>>>Outlinks to References

- シグナリングクエスチョンに基づく判断とレビュアーの判断が異なる場合、後者を優先する。
- Excelマクロが提供されている。

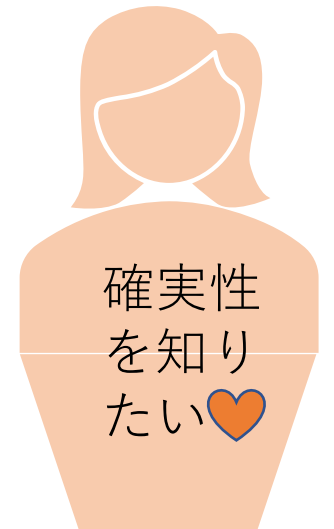
ウェブツール（森實）：  
[https://stat.zanet.biz/sr/crobt2\\_j.htm](https://stat.zanet.biz/sr/crobt2_j.htm)

# エビデンスの確実性の評価：非直接性 Indirectness

- **CQのPICOと評価される研究のPICOのずれ。**“結果がどれくらい偏るか？”
- 外的妥当性、適用可能性とも呼ばれるが、適用可能性は個別患者に対して評価されるので非直接性と適用可能性を分けて評価する方針もある（AHRQ）。
- 疾患専門家でないと評価がむずかしい。
- 適用対象が明確でないと評価できない。例：研究の対象欧米人⇔診療ガイドラインの対象は日本人
- アウトカムごとに分けて：PICOのそれぞれの非直接性→研究ごとのまとめ評価→エビデンス総体の評価。

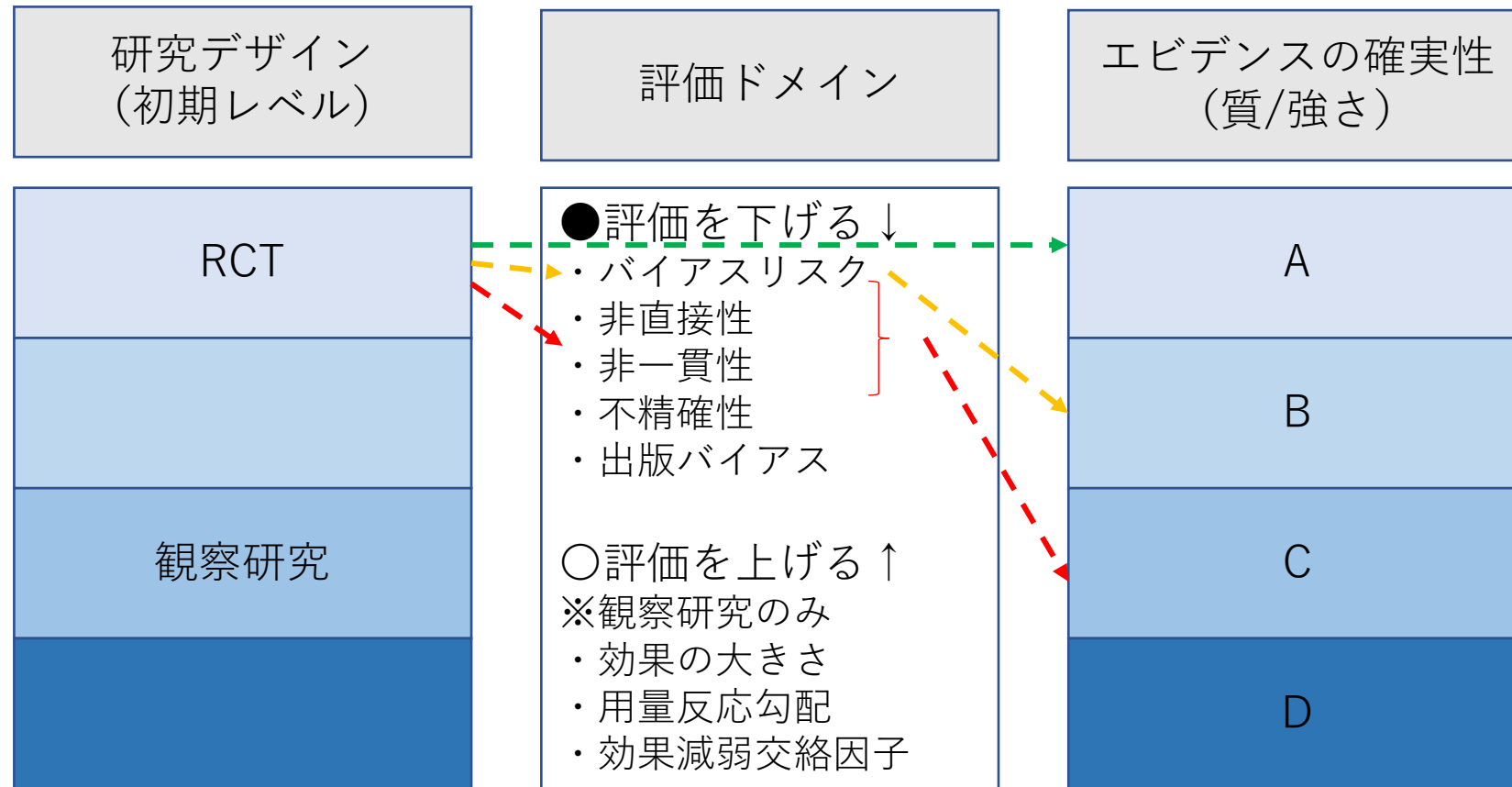
\*<https://www.riskofbias.info/>

\*\*<https://effectivehealthcare.ahrq.gov/products/methods-bias-update/methods>

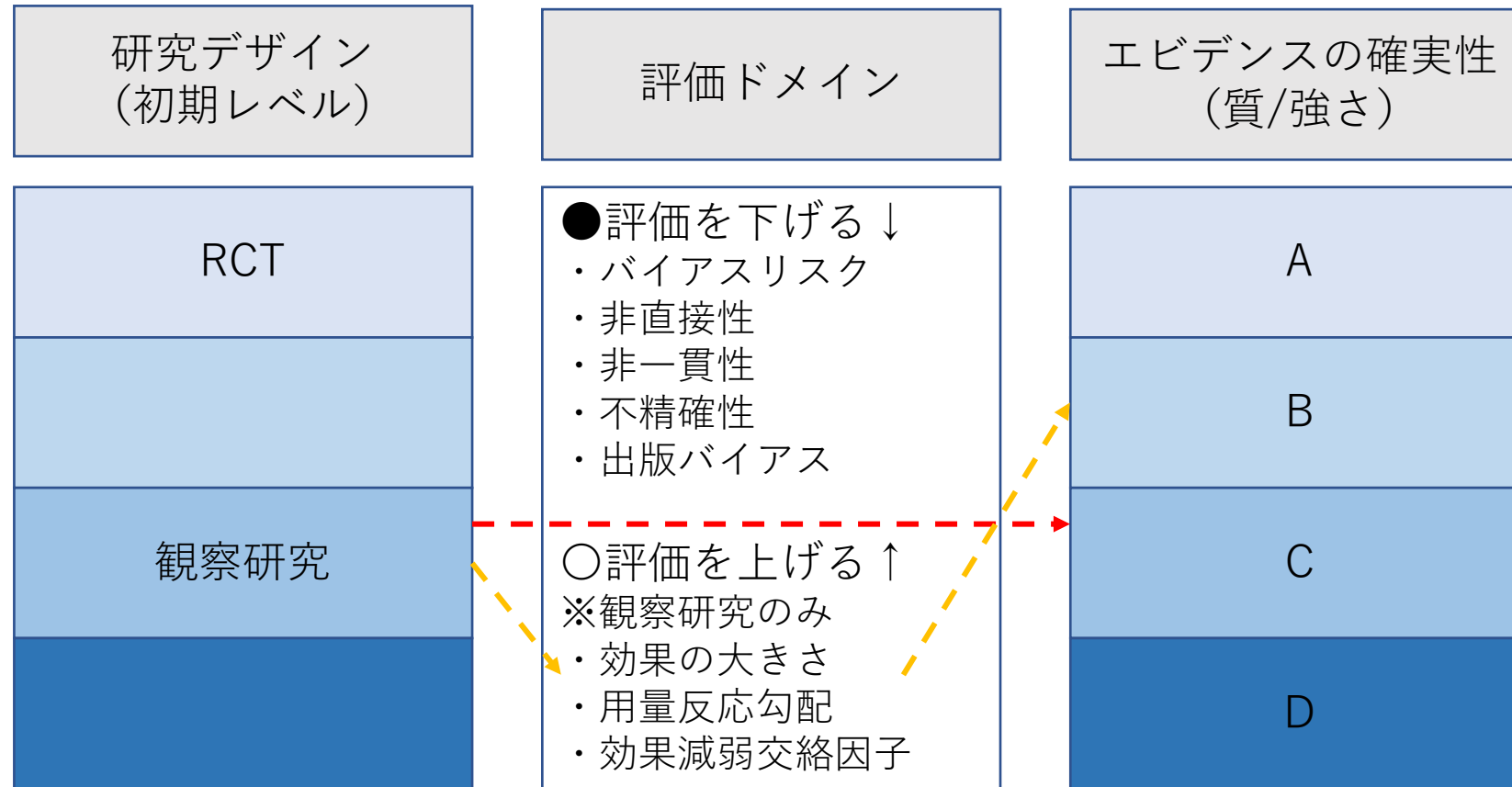




# エビデンス総体のエビデンスの確実性（質/強さ）評価 枠組み（アウトカム毎）



# エビデンス総体のエビデンスの確実性（質/強さ）評価 枠組み（アウトカム毎）

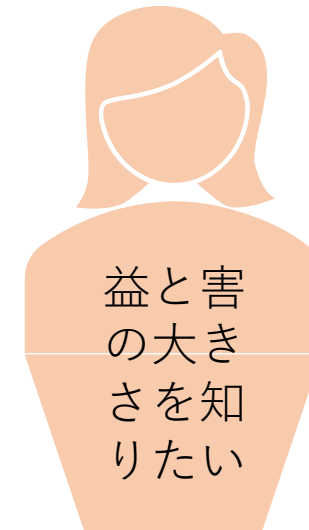


# 効果推定値

# 効果指標：定量的統合

- 相対効果指標
  - リスク比
  - オッズ比
  - ハザード比
- 絶対効果指標
  - リスク差（絶対リスク減少）
  - NNT、NNH
  - 平均値差、標準化平均値差
- 絶対リスク
  - 各群のイベント率/平均値

\*メタアナリシスでリスク比の統合値を算出し、異なるベースラインリスクの亜群に適用を検討する場合、ベースラインリスクのデータを何から得るか？→コホート研究、疾患レジストリの結果を参照し、高・中・低リスクの3群を設定する。



# metaforで解析可能な効果指標のタイプ

- Risk ratio (RR)
- Odds ratio (OR)
- Risk difference (RD)
- Arcsine transformed RD =  $\text{asin}(\sqrt{a_i/n_{1i}}) - \text{asin}(\sqrt{c_i/n_{2i}})$
- PETO (log OR) =  $(a_i - s_i * n_{1i}/n_i) / ((s_i * t_i * n_{1i} * n_{2i}) / n_i^2 * (n_i - 1))$   
 $n_i = n_{1i} + n_{2i}$
- Mean difference (MD)
- Standardized mean difference (SMD)
- Correlation coefficient (COR)
- Unbiased estimate of correlation coefficient (UCOR)
- Fisher's t-to-z transformed correlation coefficient (ZCOR)
- Raw proportions (PR)
- Logit transformed proportions (PLO)
- Arcsine transformed proportions (PAS)
- Freeman-Tukey double arcsine transformed proportions (PFT)

	outcome 1	outcome 2	
group 1	a <sub>i</sub>	b <sub>i</sub>	n <sub>1i</sub>
group 2	c <sub>i</sub>	d <sub>i</sub>	n <sub>2i</sub>

$$s_i = a_i + c_i \quad t_i = b_i + d_i$$

	number of events	total person-time
group 1	x <sub>1i</sub>	t <sub>1i</sub>
group 2	x <sub>2i</sub>	t <sub>2i</sub>

- Incidence rate ratio (IRR)
- Incidence rate difference (IRD)
- Square-root transformed IRD (IRSD)
- Hazard ratio (HR) -> log HR and standard error of log HR

# 効果推定値の不確実性の評価

• ランダムエラー }

⇒ 信頼区間として表される。

• バイアス\* }

• 非直接性 }

⇒ 不確実性分析（定性的）と呼ばれる方法で対処するのが一般的。



異なる研究で同じ値が得られることはまれで、効果推定値には不確実性が伴う。

\*①交絡、②選択バイアス、③情報バイアス（＝測定バイアス、誤分類によるバイアス）。



エビデンス  
の確実性：  
質  
と  
強さ

- GRADE Working Group clarifies that when rating certainty of the evidence for an individual outcome, we are rating **how certain we are** that the **true effect** lies with a particular **range** or on **one side of a threshold**.



無効果Null effect/**臨床的閾値Clinical threshold**

- 真の効果がある範囲にある/閾値の片側にあることに対して我々がどれくらい確かだと思えるか。
- 効果推定値(が正しいこと)にどれくらい確信を持てるか？
- 効果推定値が推奨を支持する適切さにどれくらい確信を持てるか？



セッティング	文脈化の程度	どのように閾値を設定するか？	確実性のレーティングは何を表すか？
--------	--------	----------------	-------------------

主に診療ガイドライン作成	完全文脈化	必要のある決断と関連のある <b>価値と好み</b> （ <b>価値観Values</b> ）を考慮しながらすべての重大なアウトカムについて可能な効果の範囲を考えながら設定する	それぞれのアウトカムについてレーティングは正味の効果の方向性（ポジティブまたはネガティブ）が <b>確実性の範囲の一方の値と反対の値とで変わらないこと</b> に対する我々の <b>確信度</b> を表す
--------------	-------	--	--

• 推奨を支持する適切さにどれくらい確信を持てるか？



【SR-12 結果のまとめ (SoF表) (ペア比較のメタアナリシス)】

臨床的クエスチョン： 成人の急性虫垂炎において抗菌薬投与による保存的治療は外科的虫垂切除術と比べ推奨できるか？

疾患/対象者： 18歳以上の成人で、急性虫垂炎で穿孔、膿瘍形成などの合併症を伴わない者

セッティング： 医療体制の確立した地域

介入： アモキシシリン+クラブラン酸の抗菌薬投与による保存的治療

対照： 外科的虫垂切除（開腹術または腹腔鏡下手術は問わない）

SoF  
表

アウトカム 対象者数 (研究数)	相対効果 (95%信頼区 間)	期待される絶対効果* (95%信頼区間)			エビデンス 確実性	何が 起きるか？
		対照	介入	差		
虫垂炎の再発： 1年  949名 (4件)	リスク比 41.4 (10.3~167)	1000人	778人	221人多い (140人多い ~ 303人 多い) **	⊕⊕⊕⊕  高  バイアスリスク、非直接性が認められるが[1,2]、臨床的閾値をリスク差0.05に設定すると確実性は高い	抗菌薬投与では治癒率が低く、1か月以内に手術を回避できても、1年以内に14~30%が再発する。
虫垂切除 (1ヶ月以内) 1年  1061名 (4件)	リスク比 0.09 (0.061~0.143)	998人	86人	908人多い (856人多い~ 937人多い) ***	⊕⊕⊕○  中  バイアスリスク、非直接性が認められるが[1,2]、臨床的閾値をリスク差0.85に設定し確実性は中等度とした。	抗菌薬投与で1か月は手術を受けないで済む者が90%程度いる。
主要な合併症 1年  949名 (4件)	リスク比 0.58 (0.355~0.955)	80人	50人	34人少ない (4人少ない~ 52人 少ない) ***	⊕⊕○○  低  バイアスリスク、非直接性が認められるが[1,2]、臨床的閾値をリスク差-0.02~0.02に設定すると、範囲から外れる確率がかなり高く、確実性は低いと考えた。	各割り付け群全体で見ると、抗菌薬投与群の方が手術を受けないで済む者が多いので、合併症は少なくなる。

# SoF tableに含めるべき要素

1. すべての<重要+重大な> <望ましい+望ましくないアウトカム  
エビデンス総体の総括は重大なアウトカムで一番確実性の低い  
ものにするのが原則……………
2. これらのアウトカムの**ベースラインリスク**
3. 介入群のリスク（イベント率）あるいは絶対リスク減少（絶対効果指標）
4. リスク比、ハザード比などの相対効果指標
5. 参加者の人数（総数）と研究数
6. アウトカムごとのエビデンス総体の確実性
7. コメント

益と害の評価へ

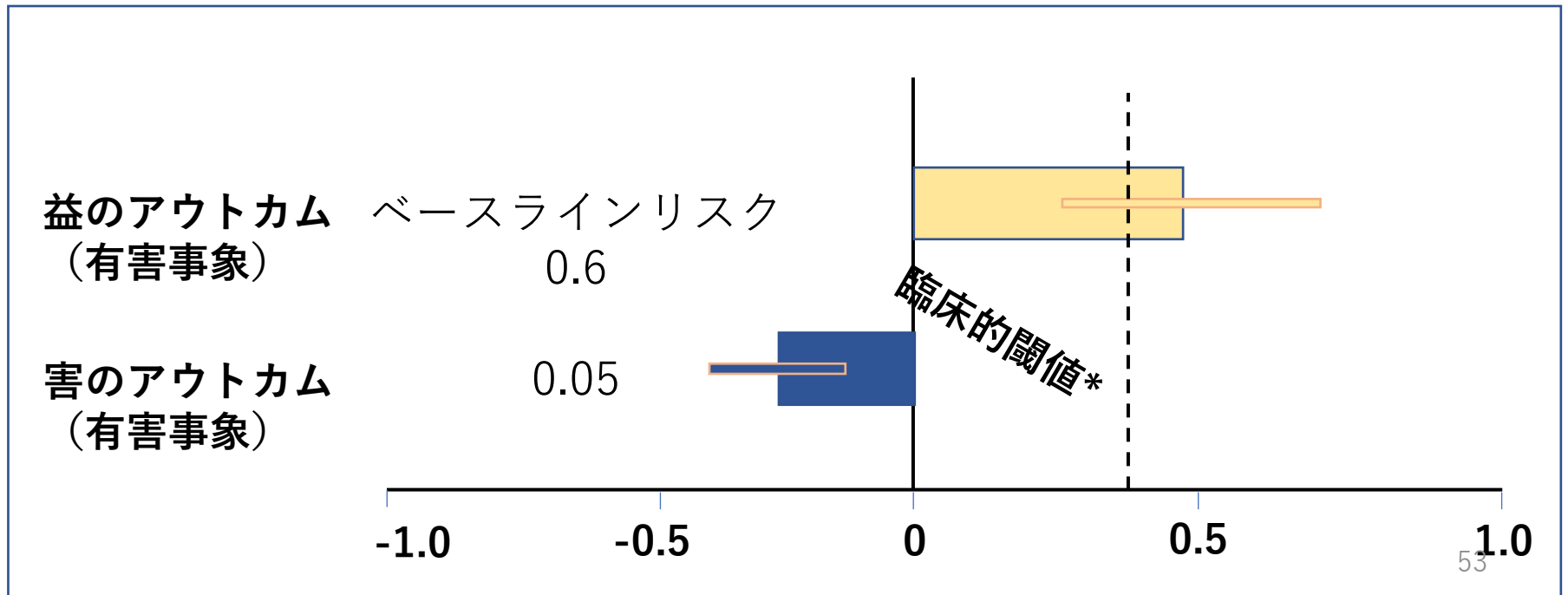
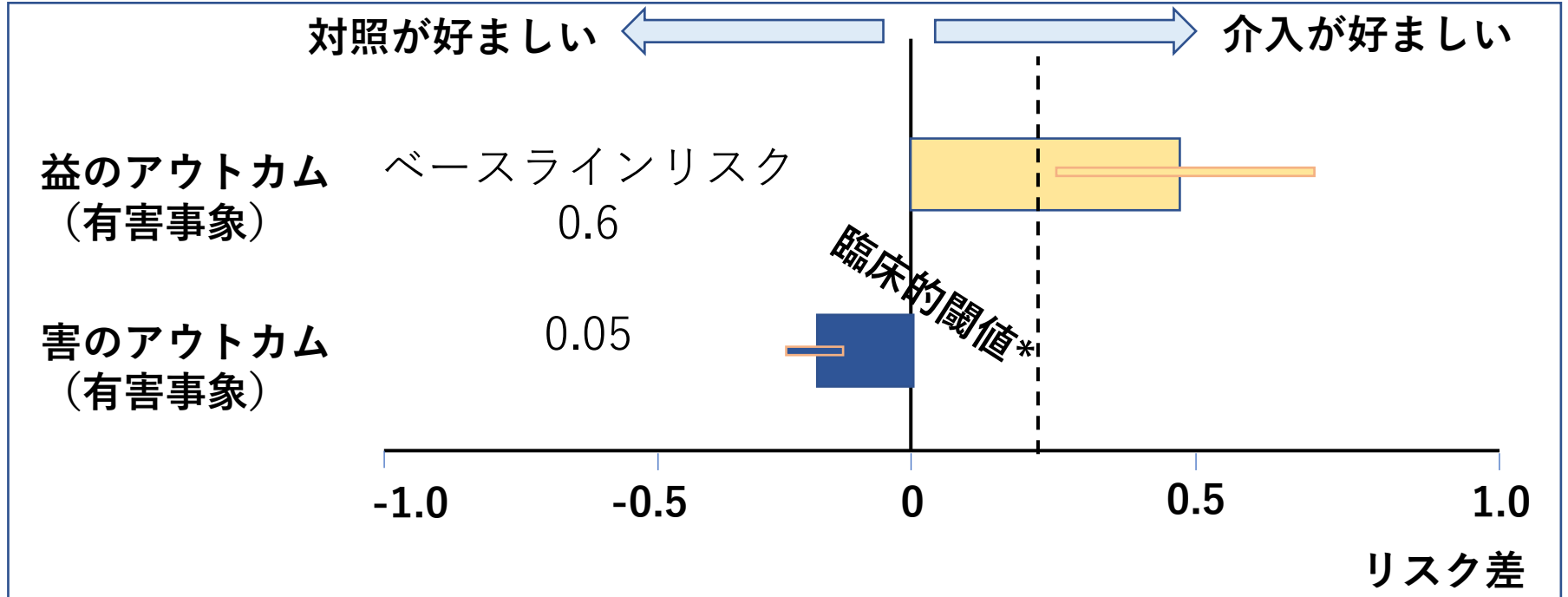
# 相対効果の指標から絶対効果を求める

- 対照群のイベント率：CER
- リスク比:RR
- オッズ比:OR  $\rightarrow$  RR = OR/[1 - CER × (1 - OR)]

$$\text{絶対効果} = [\text{CER} \times (1 - \text{RR})] \times 100 \text{ or } 1000 \text{ or } 10,000$$

- ハザード比:HR  
$$\text{RR} = [1 - e^{\text{HR} \times \ln(1 - \text{CER})}] / \text{CER}$$

複数の益と害のアウトカムに対する効果から正味の益を評価する際はアウトカムの重要性 = アウトカムに置く価値の大きさを設定する必要がある



## Gail/NCIの方法

$$I(W_1, W_2, W_3) = W_1 \sum_{x=1}^a N_x + W_2 \sum_{x=a+1}^b N_x + W_3 \sum_{x=b+1}^c N_x$$

アウトカムの重要性には $W_1, W_2, W_3$ の3つの値を用いる

$N_x = N_{xc} - N_{xi}$  単位人数あたりのイベント数 対照群 - 介入群

$W_1$  Very important outcomes (life-threatening) 1  
 $W_2$  Moderately important outcomes (severe) 0.5  
 $W_3$  Not important outcomes (others) 0

1	1	1
1	1	0.5
1	0	0.25

感度分析用

$$N_{xc} = 10000 \{I_x / (I_x + M_x)\} [1 - \exp\{-5(I_x + M_x)\}]$$

$$N_{xi} = 10000 \{I_x / (R_x I_x + M_x)\} [1 - \exp\{-5(R_x I_x + M_x)\}]$$

対照群のアウトカム $x$  (=疾患 $x$ )の5年間の10000人当たりの累積イベント数をハザード率Hazard Rateから求める式。 $I_x$ はアウトカム $x$ のハザード率、 $M_x$ は他の原因によるハザード率。 $R_x$ はハザード比。

# A stepwise approach to determining the certainty of the net effect estimate

GRADE Working Group

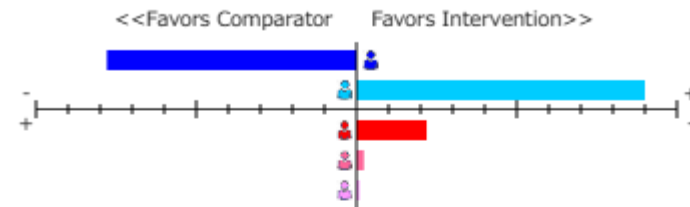
1. Determine the outcomes to be combined.
2. Determine the quantified relative importance for each outcome.
3. Combine the importance-adjusted effect estimates.
4. Classify the precision of the net effect estimate.
5. Consider the certainty of effect estimates for outcomes that are critical to the likelihood of net benefit.
6. Determine if certainty of net benefit changes across a reasonable range of relative importance.

Alper BS, Oettgen P, Kunnamo I, Iorio A, Ansari MT, Murad MH, Meerpohl JJ, Qaseem A, Hultcrantz M, Schünemann HJ, Guyatt G, GRADE Working Group: Defining certainty of net benefit: a GRADE concept paper. *BMJ Open* 2019;9:e027445. PMID: [31167868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31167868/)

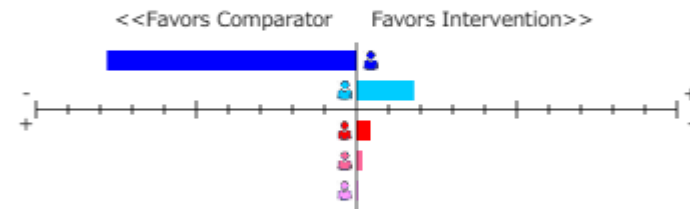
# 急性虫垂炎：抗菌薬による保存的治療vs外科的切除

Benefit Outcomes:	Comparator:	Relative Effect:	Intervention:	Importance:	Judgement:
<input type="checkbox"/> 無再発 <input type="checkbox"/> 1ヶ月以内の手術回避	外科的虫垂切除	<input checked="" type="radio"/> RR <input type="radio"/> OR <input type="radio"/> RD <input type="radio"/> HR	抗菌薬投与による保存的治療 221 902	<input type="checkbox"/> 100 <input type="checkbox"/> 20	Difference in value-adjusted net benefit (Intervention - Comparator) = -531 <b>Comparator &gt; Intervention</b> 外科的虫垂切除 > 抗菌薬投与による保存的治療 Net benefit for value-adjusted cumulative event number in each arm: Comparator (Benefit - Harm) = 654 Intervention (Benefit - Harm) = 123 延べ人数に基づく評価。
<input type="checkbox"/> 手術 <input type="checkbox"/> 主要な合併症 <input type="checkbox"/> その他の合併症	998 84 132	<input checked="" type="radio"/> RR <input type="radio"/> OR <input type="radio"/> RD <input type="radio"/> HR <input checked="" type="radio"/> RR <input type="radio"/> OR <input type="radio"/> RD <input type="radio"/> HR <input checked="" type="radio"/> RR <input type="radio"/> OR <input type="radio"/> RD <input type="radio"/> HR	779 61 123	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> 60	

Unadjusted Difference in Event Number:



Value-adjusted Difference in Event Number:





# まとめ

- メタアナリシスは精度 = 分散の逆数を重みとした平均を統合値として算出する。統合値の分散は重みの総和の逆数になる。
- さまざまなソフトウェアが使用可能で、Rをベースにした頻度論派、ベイジアンのパッケージが用意されている。（ペアワイズメタアナリシス、ネットワークメタアナリシス、診断精度メタアナリシス、他）
- ランダム効果モデルの使用を原則とする
- PRISMAに従って論文執筆に必要な作業を行う。
- GRADEアプローチに沿ったエビデンスの確実性評価も行う。
- 益と害の大きさとバランスの評価を常に念頭に置く。