

メタアナリシスの功罪- MIXEDプロシジャによる メタアナリシスと公表バイアスへの対応

東京理科大学
浜田知久馬

SASユーザー会 学術総会 2007

内容

メタアナリシスとは？

メタアナリシスがEBMで重視される理由

メタアナリシスの数理

MIXED プロシジャによるメタアナリシス

受動喫煙データへの適用結果

公表バイアスとその対応

メタアナリシス(meta-analysis)

- ◆ **meta-analysis** とは Glass(1976) が作った言葉で,
「研究の統合と評価を行うもの」である.
- ◆ **primary analysis**
 - ◆ 元の研究(データ収集, データ処理, 結果の公表)の解析.
- ◆ **secondary analysis**
 - ◆ 別の研究者による原データの再解析.
- ◆ **meta-analysis**
 - ◆ 複数の研究を統合するための統計学的方法論.

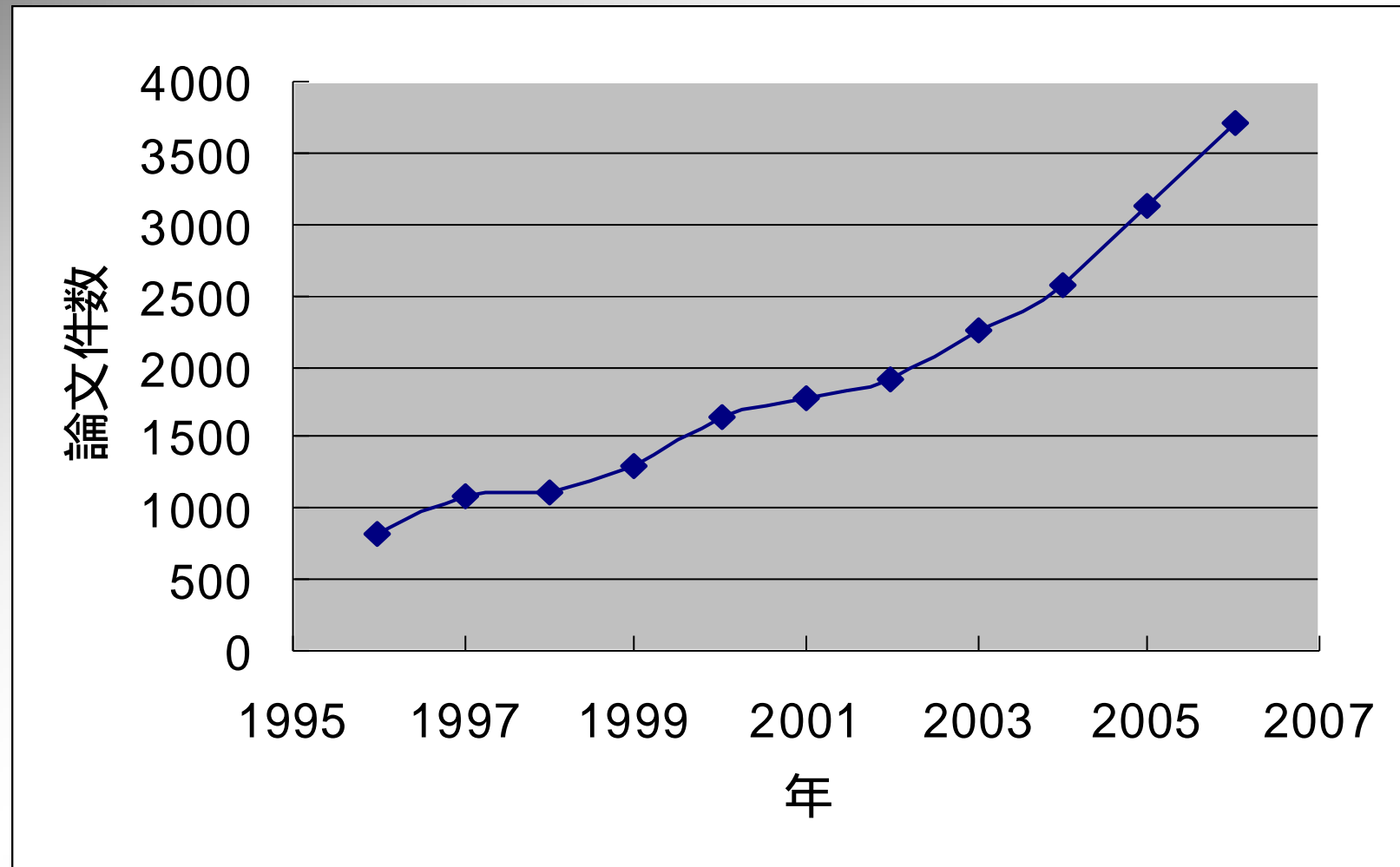
meta: すべての, 全部の, 網羅する

Evidence-based Medicine

- Level of Evidence -

- Ia **Meta-analysis** of RCTs
- Ib Individual RCT(Randomized Controlled Trial)
- IIa Meta-analysis of cohort studies
- IIb Individual cohort study
- IIc Outcomes Research
- IIIa Systematic Review of case-control studies
- IIIb Individual Case-Control Study
- IV Case-series
- V Expert opinion without explicit critical appraisal

MEDLINEでmeta-analysisで検索された論文数



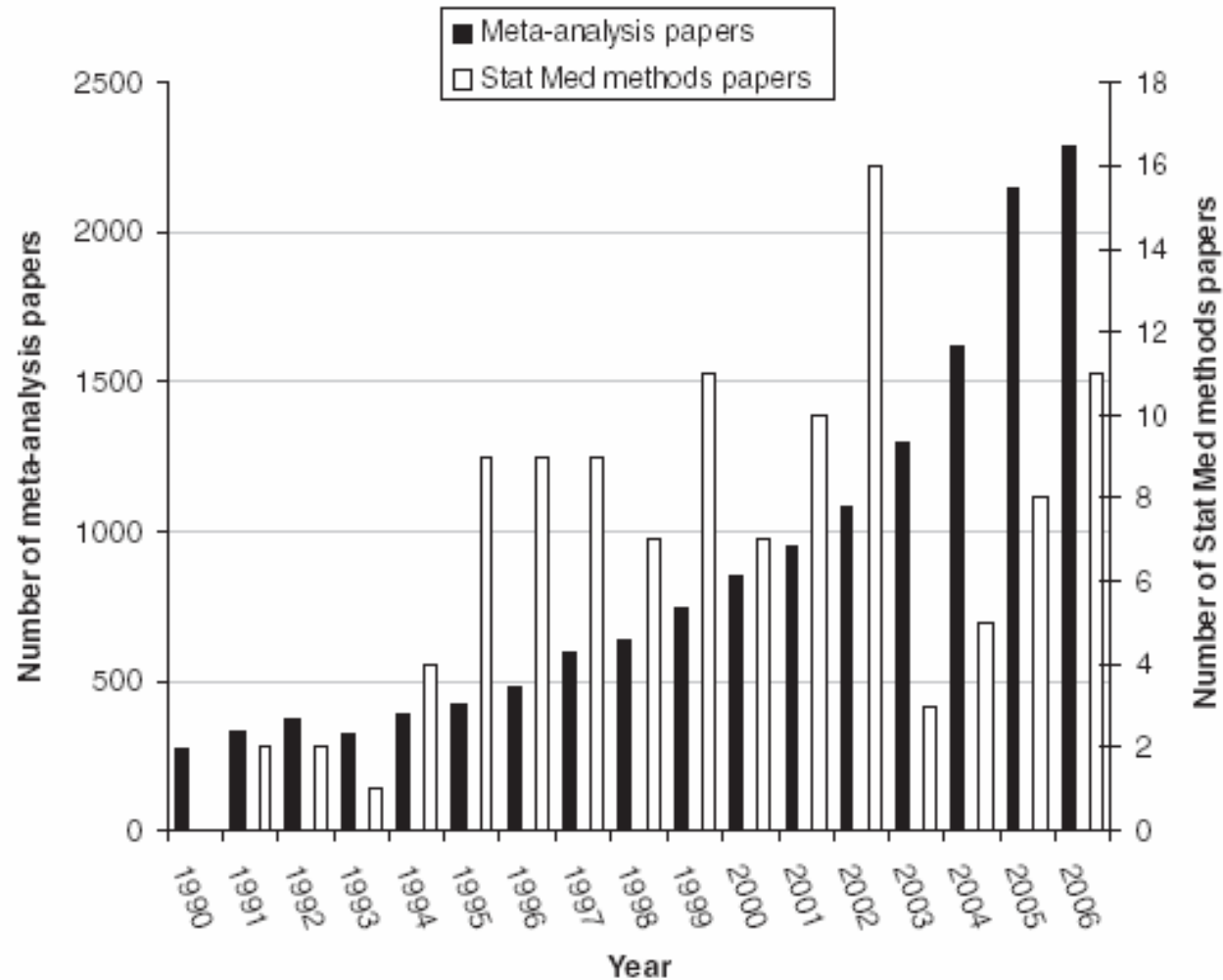
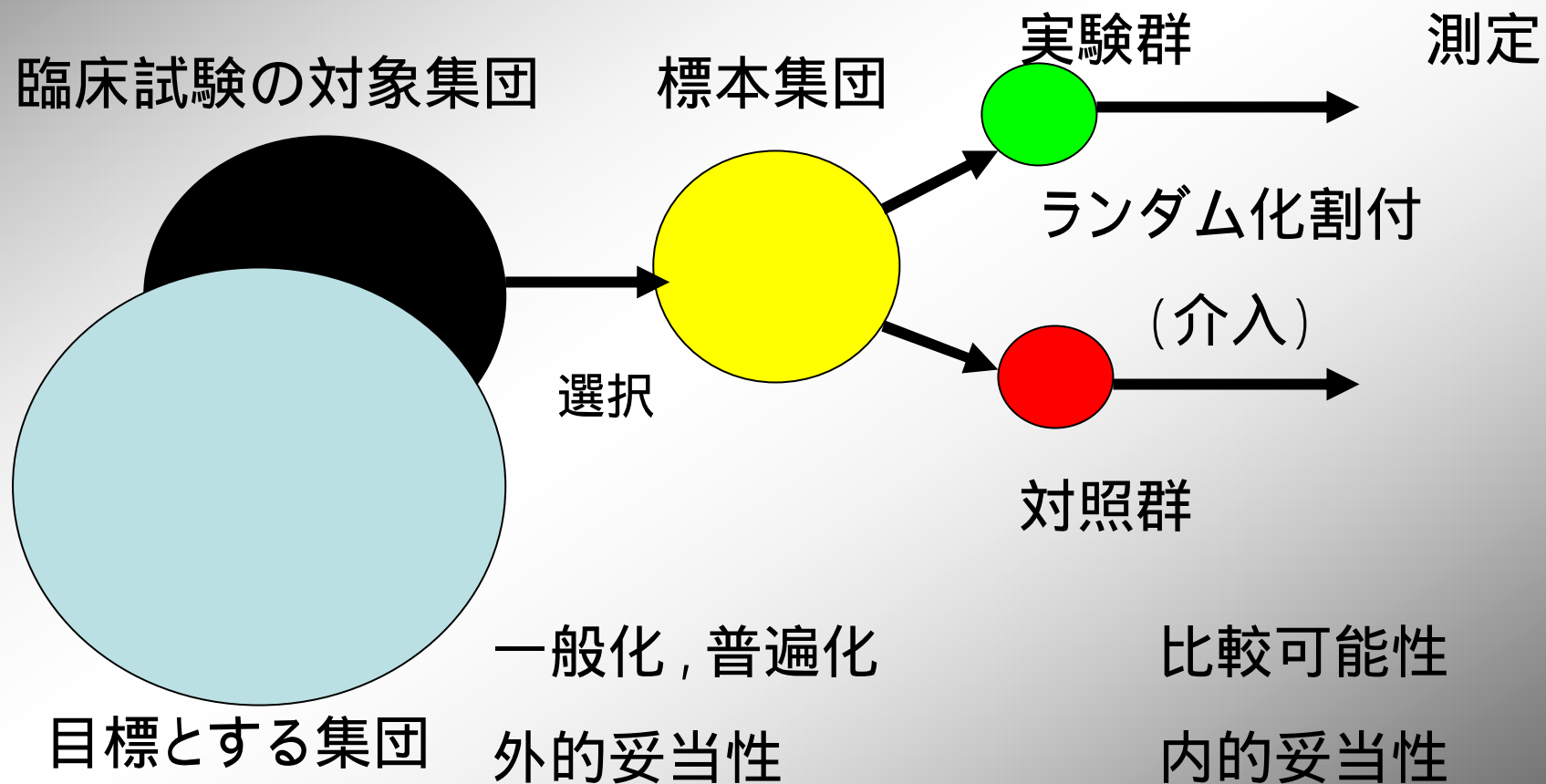


Figure 1. Graph showing crude numbers of meta-analyses as publication types in PubMed, along with numbers of methodological papers in this journal, for years 1990–2006.

臨床研究の模式図



医学研究における3つの目標

- ◆ clarity(精度を高くする)
Nを増やす, 測定誤差を減らす
- ◆ comparability(比較可能性を上げる)
バイアスを減らす(ランダム化, 二重盲検)
- ◆ generalizability(一般化可能性)
適格基準, 除外基準の設定
交互作用解析, サブグループ解析
メタアナリシス

対照群の5年生存率=70%のときに1群で 必要なN(両側 $\alpha=0.05$ $\beta=0.20$)

薬剤群の 5年生存率	ハザード比	Freedman	Shoenfeld
90%	0.30	67	53
85%	0.46	125	113
80%	0.63	296	286
75%	0.81	1245	1236
72.5%	0.90	5100	5091

ハザード比0.81 : メディアン生存時間1/0.81倍

Why meta-analysis(a) > single randomized trial (b)

ランダム化割付: 群間の比較可能性の保証
内的妥当性の担保

結果の一般化可能性

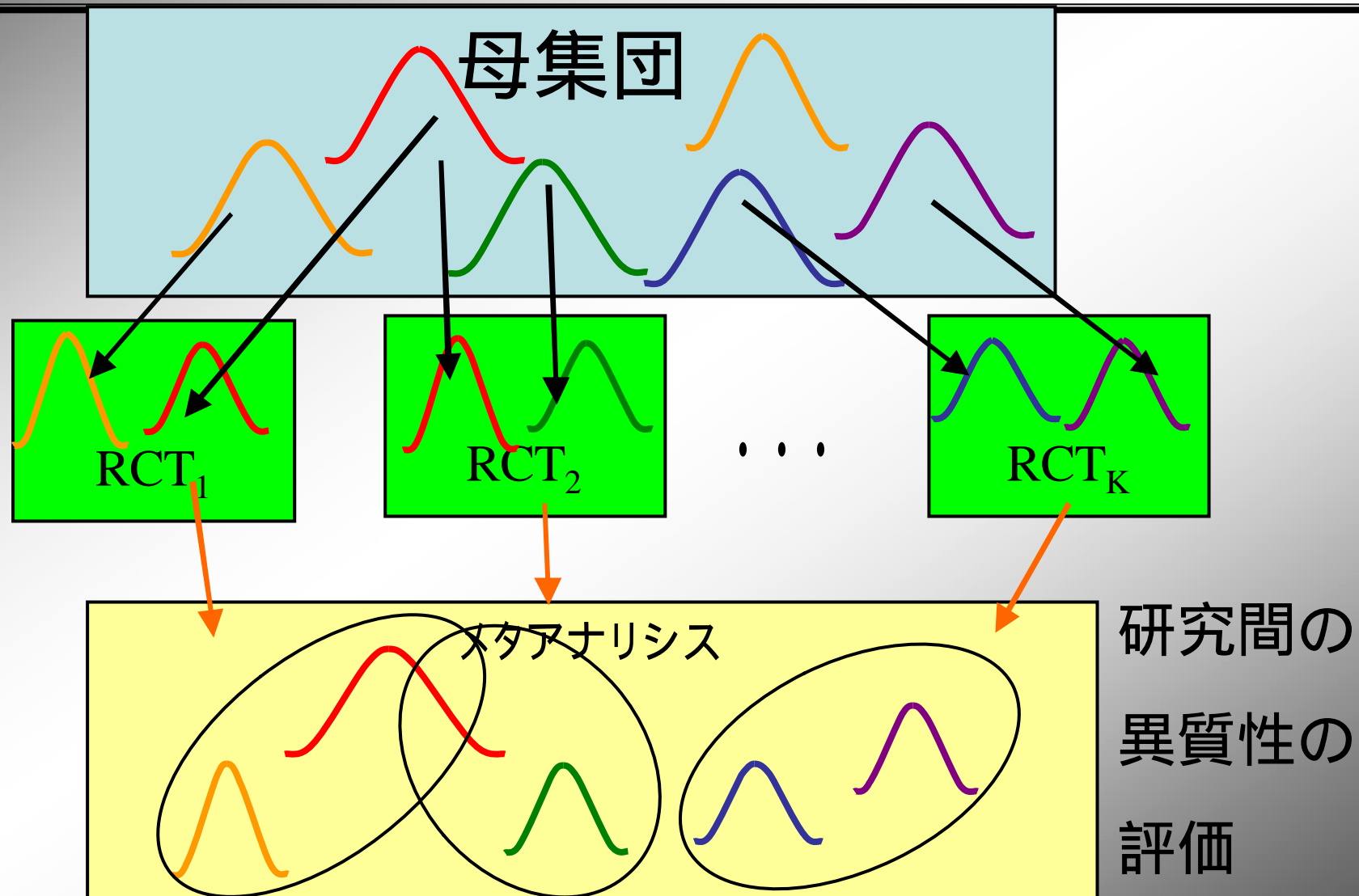
(外的妥当性)は保証しない

メタアナリシス: 複数の研究間の異質性を評価,
一般化可能性の検討

異質性大: 一般化が困難

異質性小: 一般化しやすい

メタアナリシスの模式図



ランダム化臨床試験のメタアナリシス

- ◆ 複数の研究を統合することで症例数が増えるのでclarityが高い。
- ◆ ランダム化臨床試験を対象とするので、comparabilityが保証される。
- ◆ 研究間の効果の異質性を調べることでgeneralizabilityを検討できる。

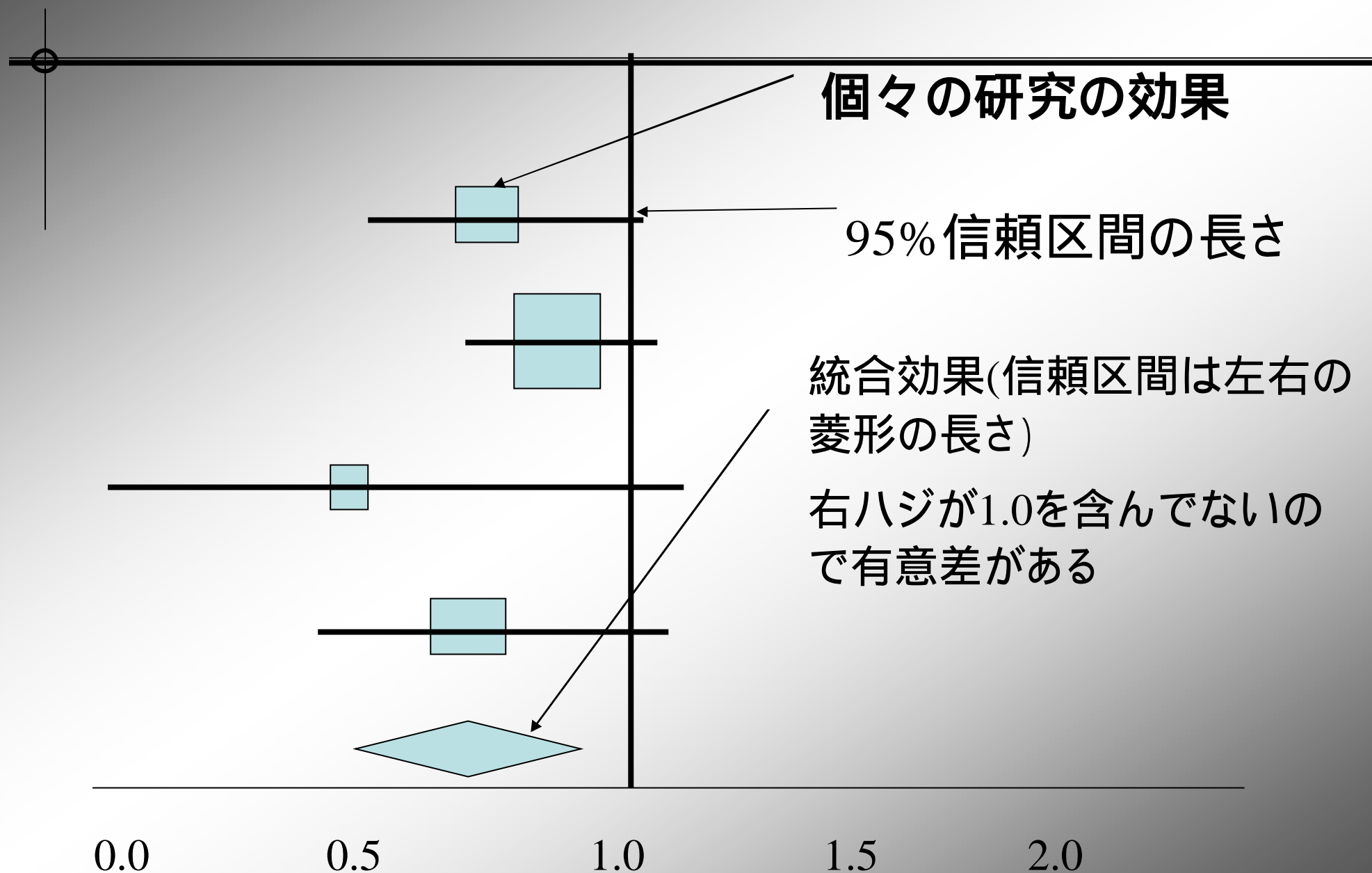
Cochran Collaboration のロゴ

<http://www.update-software.com/ccweb/cochrane/cc-broch.htm>



forest plot

メタアナリシスの結果のグラフ表示 forest plot



統合効果の推定

各研究の効果: E_1, E_2, E_3, E_4

・統合効果 E : 各研究の重み付平均

$$\begin{array}{c} \text{small cube} \\ \text{large cube} \end{array} E_1 + \begin{array}{c} \text{large cube} \\ \text{small cube} \end{array} E_2 + \begin{array}{c} \text{small cube} \\ \text{small cube} \end{array} E_3 + \begin{array}{c} \text{small cube} \\ \text{large cube} \end{array} E_4$$

$E =$

$$\begin{array}{c} \text{small cube} \\ \text{large cube} \end{array} + \begin{array}{c} \text{large cube} \\ \text{small cube} \end{array} + \begin{array}{c} \text{small cube} \\ \text{small cube} \end{array} + \begin{array}{c} \text{small cube} \\ \text{large cube} \end{array}$$

 (重み)としては, E_k の分散 V_k の逆数を用いる
(N が大きい研究は  が大きくなる)

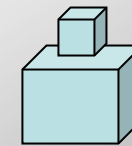
メタアナリシスの数理

E_k : 研究 k の効果 ($k = 1, 2, \dots, K$)

V_k : 効果の分散 ($k = 1, 2, \dots, K$)

$$\text{統合効果} = E = \frac{\sum_{k=1}^K W_k \cdot E_k}{\sum_{k=1}^K W_k}, \quad Z^2 = \frac{E^2}{V[E]} = E^2 \times \sum_{k=1}^K W_k$$

$$W_k = \frac{1}{V_k}, \quad E = \frac{\sum_{k=1}^K \frac{E_k}{V_k}}{\sum_{k=1}^K \frac{1}{V_k}}, \quad V[E] = \frac{1}{\sum_{k=1}^K W_k}$$



W K
 $V[E]$ の減少

平方和の分解公式

$$\sum_{k=1}^K (x_k - \bar{x})^2 = \sum_{k=1}^K x_k^2 - K \bar{x}^2 \Rightarrow \sum_{k=1}^K x_k^2 = \sum_{k=1}^K (x_k - \bar{x})^2 + K \bar{x}^2$$

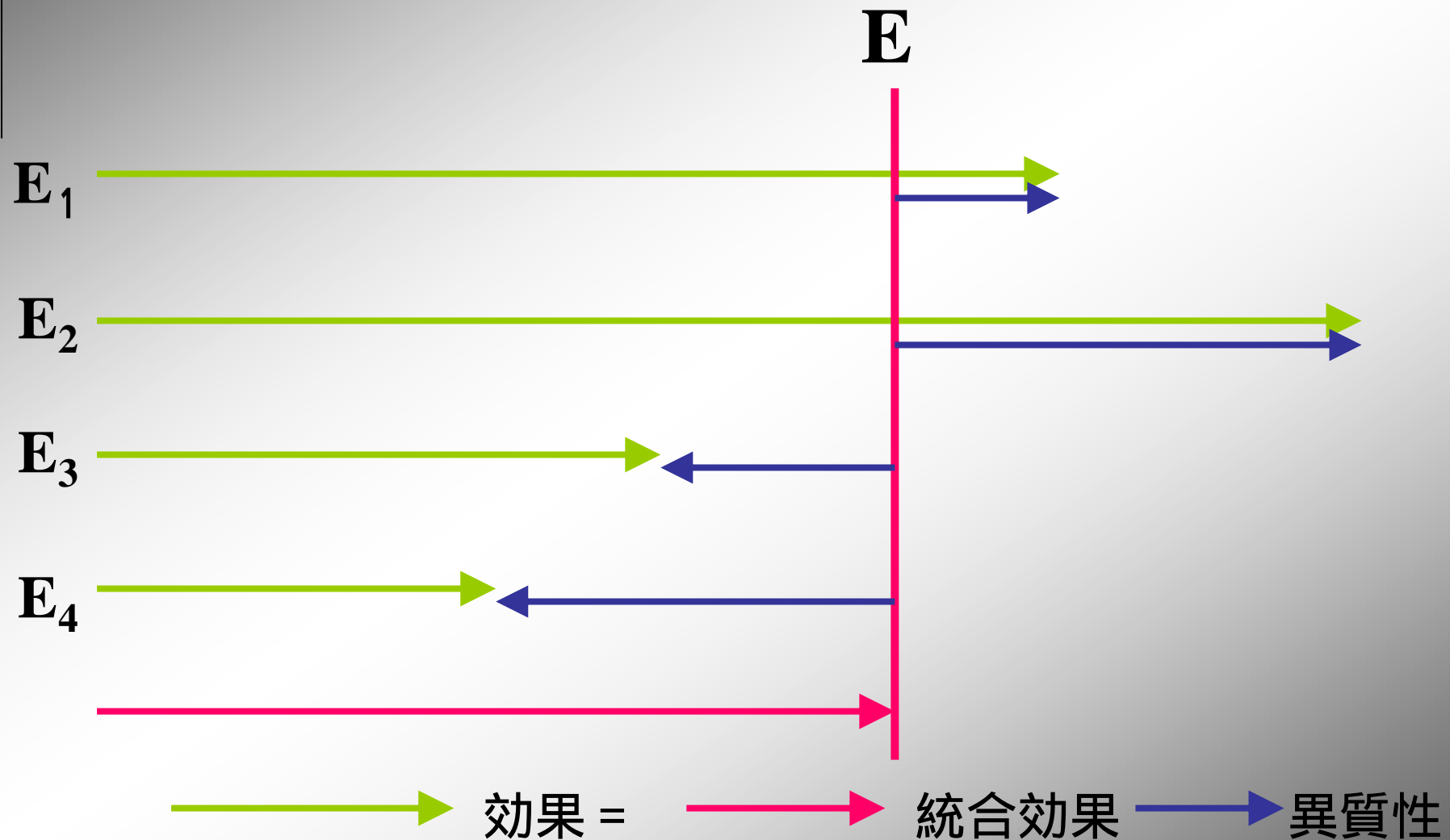
x_k が互いに独立に $N(0,1^2)$ にしたがうとき

$\sum_{k=1}^K x_k^2$: 自由度 K のカイ 2 乗分布

$\sum_{k=1}^K (x_k - \bar{x})^2$: 自由度 $K - 1$ のカイ 2 乗分布

$K \bar{x}^2 = \frac{\bar{x}^2}{1/K} = \frac{\bar{x}^2}{V[x]}$: 自由度 1 のカイ 2 乗分布

メタアナリシスの数理



メタアナリシスの数理

$$X_k = \frac{E_k^2}{V_k}, \quad X^2 = \sum_{k=1}^K X_k^2 = \sum_{k=1}^K \frac{E_k^2}{V_k}$$
$$= \sum_{k=1}^K W_k (E_k - E)^2 + E^2 \sum_{k=1}^K W_k = Q + Z^2$$

X^2 : カイ 2 乗統計量の和

$\chi^2 (DF = K)$

Q : 効果の異質性の統計量

$\chi^2 (DF = K - 1)$

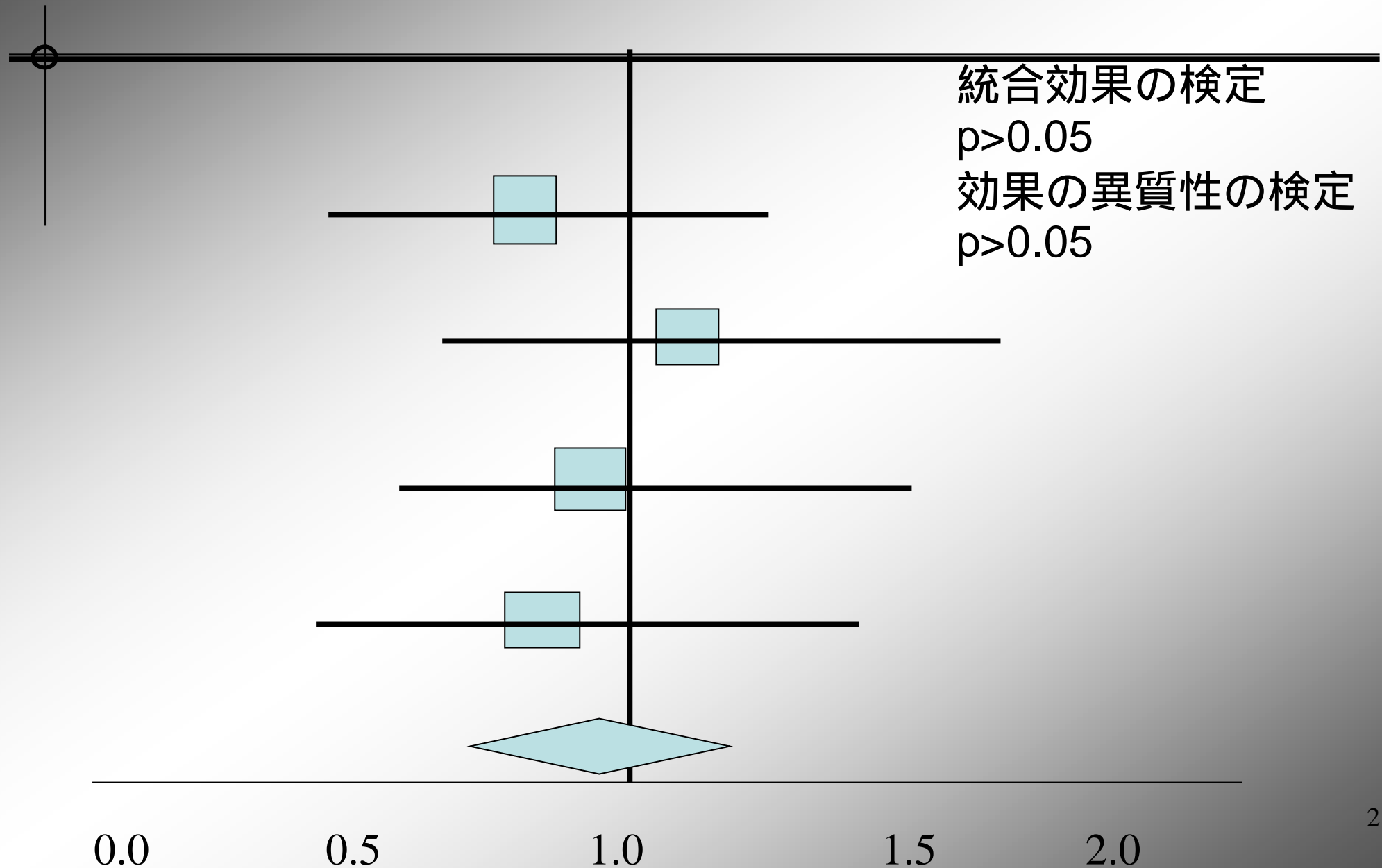
Z^2 : 統合効果の統計量

$\chi^2 (DF = 1)$

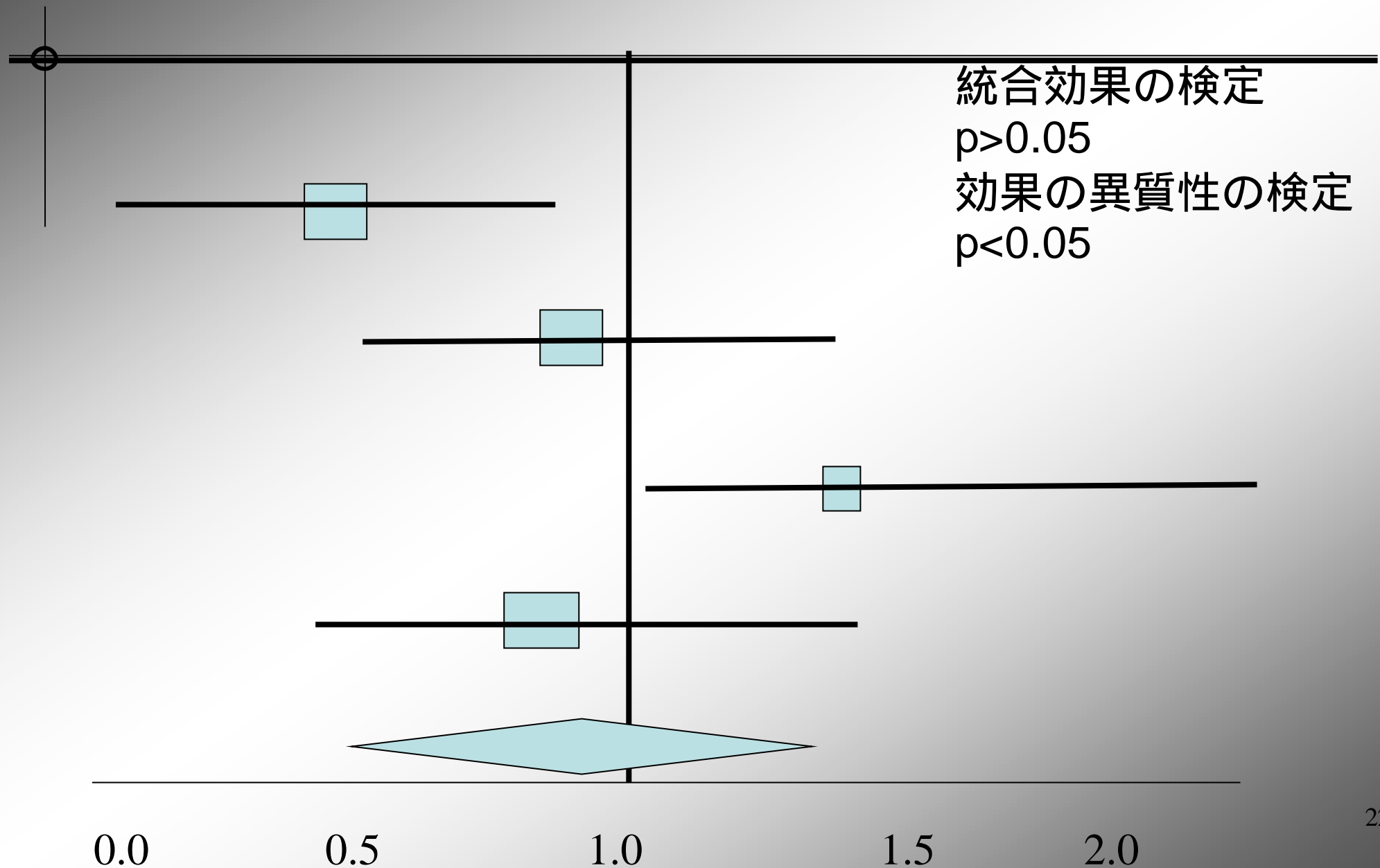
メタアナリシスの結果

	統合効果 Z^2	異質性Q	解釈
1	なし	なし	一般化可能でnegative
2	なし	あり	negativeだが一般化可能とはいえない.
3	あり	なし	一般化可能でpositive
4	あり	あり	positiveだが一般化可能とはいえない.

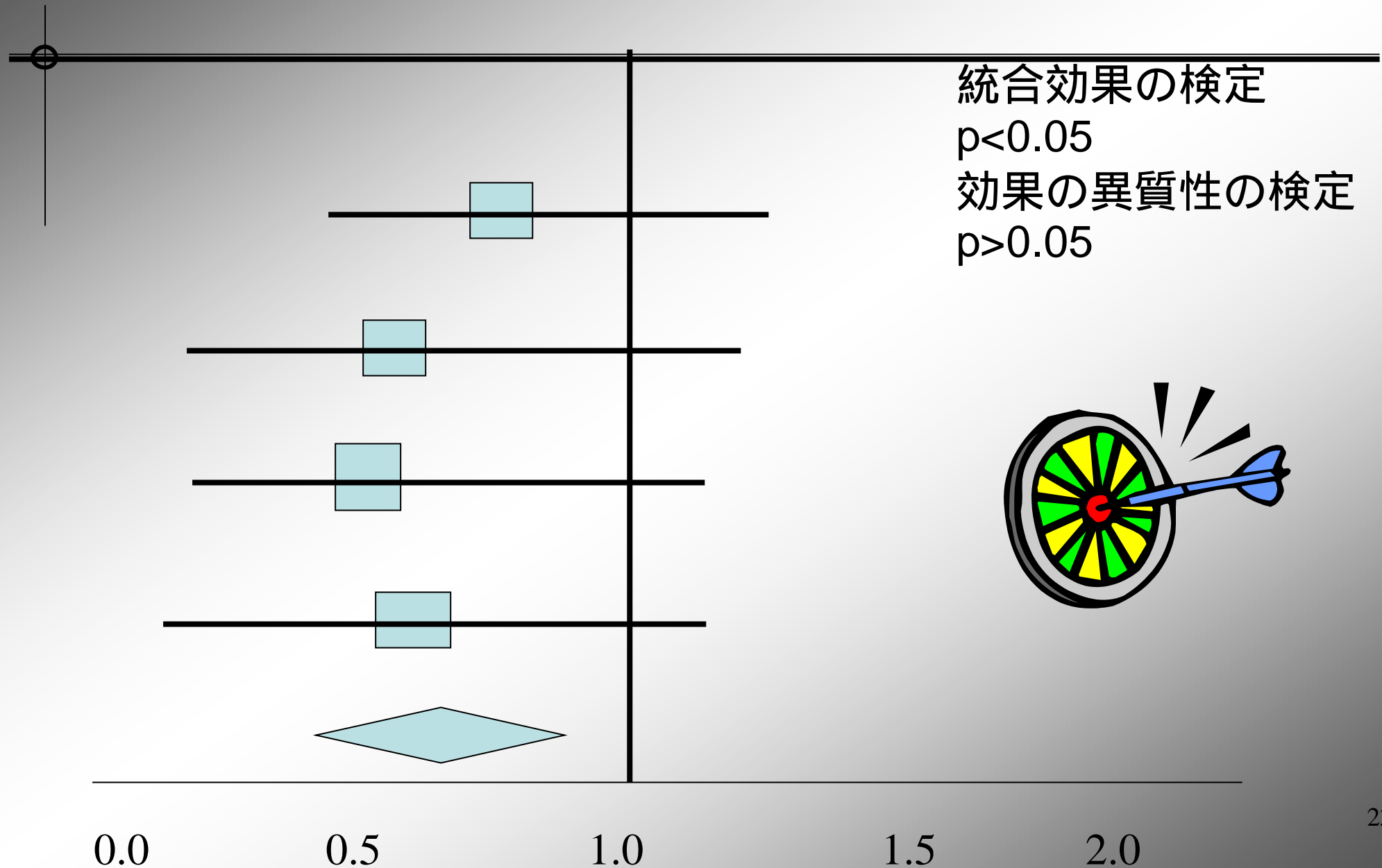
1)統合効果がなく異質性がない場合



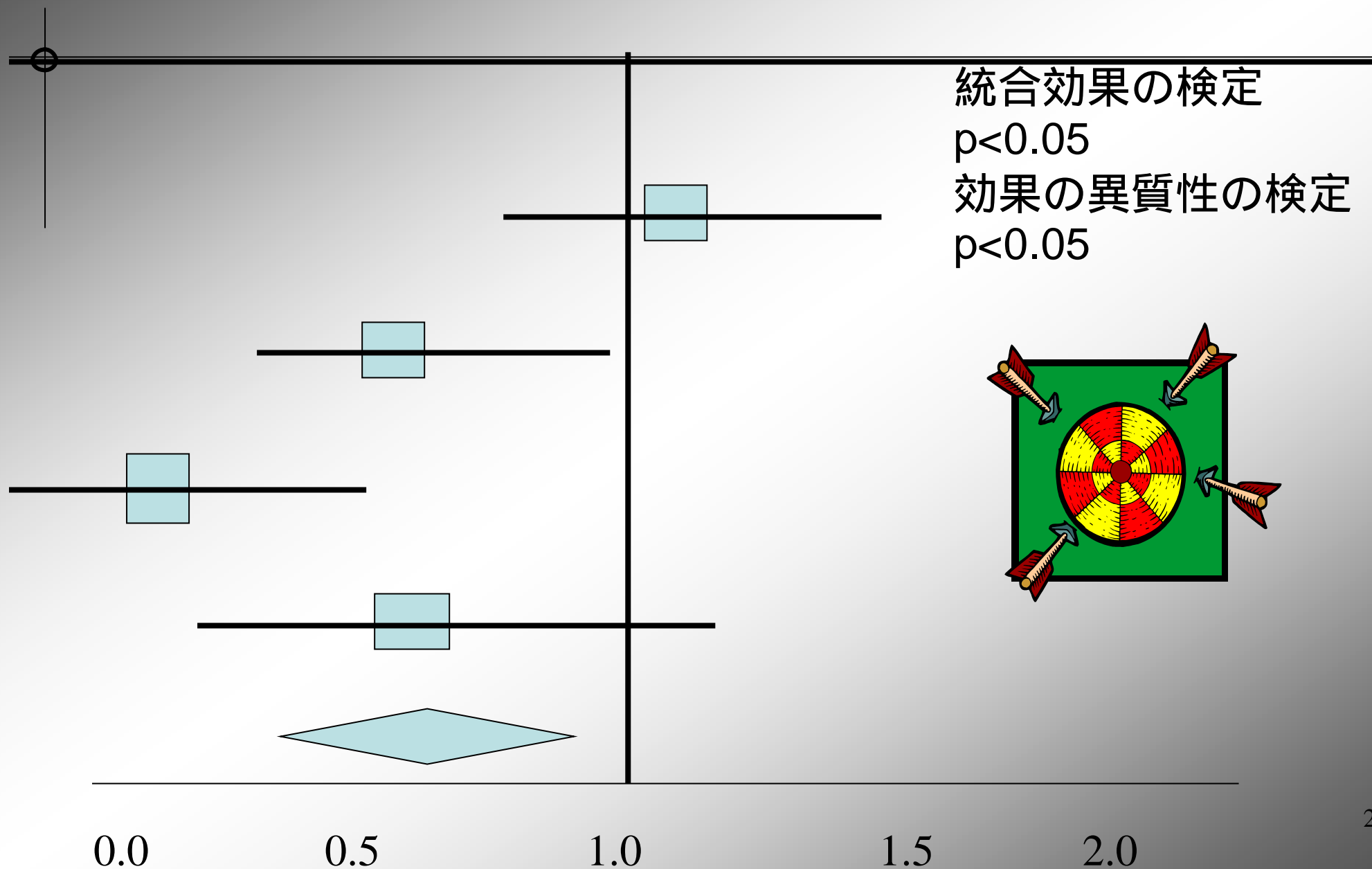
2) 統合効果がなく異質性がある場合



3) 統合効果があり異質性がない場合



4) 統合効果があり異質性がある場合



受動喫煙

<http://www.health-net.or.jp/tobacco/risk/rs370000.html>

喫煙者の周りにいる人が、たばこの煙にさらされて、自分の意思に関係なく健康に影響を受けること。



受動喫煙により、非喫煙者の妻が虚血性心疾患で死亡する割合が、全く吸わない人と比べて1.3倍

肺癌のリスクも1.2倍増加



The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke



A K Hackshaw, M R Law, N J Wald
BMJ 1997;315:980-988

37研究のメタアナリシス

女性を対象として、受動喫煙の肺癌に対する
リスクを検討

37研究(34ケースコントロール, 3コホート)

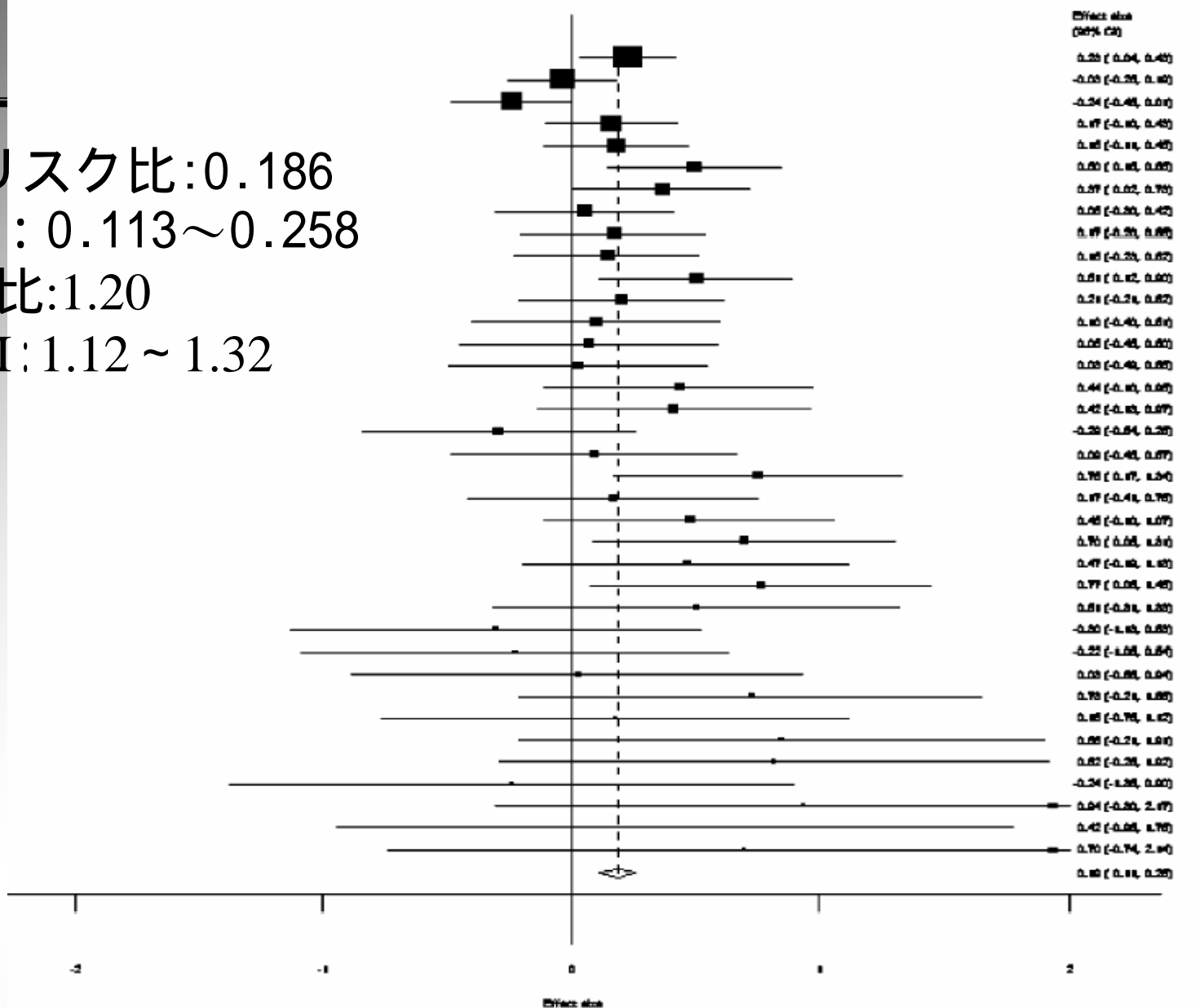
リスク比(オッズ比, 相対リスク)

対数リスク比を統合

リスク比: 0 ~

対数リスク比: - ~

対数リスク比:0.186
 95%CI : 0.113~0.258
 リスク比:1.20
 95%CI:1.12 ~ 1.32



受動喫煙データ

```
data smoking;  
input study e se @@;v=se**2;w=1/v;int=1;  
cards;
```

1	0.2310	0.1000	2	-0.0300	0.1120	3	-0.2360	0.1270	4	0.1660	0.1370
5	0.1820	0.1500	6	0.5010	0.1800	7	0.3720	0.1820	8	0.0580	0.1840
9	0.1740	0.1900	10	0.1480	0.1910	11	0.5070	0.2000	12	0.2070	0.2130
13	0.1040	0.2580	14	0.0770	0.2670	15	0.0300	0.2670	16	0.4380	0.2770
17	0.4190	0.2820	18	-0.2880	0.2820	19	0.0950	0.2940	20	0.7560	0.2980
21	0.1740	0.2990	22	0.4820	0.2990	23	0.6980	0.3130	24	0.4700	0.3370
25	0.7700	0.3520	26	0.5070	0.4190	27	-0.3010	0.4250	28	-0.2230	0.4390
29	0.0300	0.4660	30	0.7280	0.4770	31	0.1820	0.4810	32	0.8500	0.5410
33	0.8200	0.5630	34	-0.2360	0.5820	35	0.9360	0.6310	36	0.4190	0.6960
37	0.7030	0.7350									

study: 研究番号 1 ~ 37 e: 対数相対リスク
se: eの標準誤差 v: 分散 w: 重み int: 1

統合効果の計算プログラム

```
data smoking;set smoking;  
we=w*e;  
proc summary;var we w;  
output out=out sum=;  
data out;set out;  
e=we/w;se=(1/w)**.5;Z2=e**2/se**2;  
le=e-1.96*se;ue=e+1.96*se;  
rr=exp(e);lrr=exp(le);urr=exp(ue);  
proc print;run;
```

$$E = \frac{\sum_{k=1}^K W_k \cdot E_k}{\sum_{k=1}^K W_k}$$

統合効果の計算結果

e	se	Z ²	le	ue	rr	lrr	urr
0.18577	0.036976	25.2421	0.11330	0.25824	1.20415	1.11997	1.29465

対数リスク比: 0.186, 95%CI: 0.113 ~ 0.258

リスク比: 1.20, 95%CI: 1.12 ~ 1.29

$$E = 0.18577$$

$$Z^2 = \frac{E^2}{SE^2} = \frac{0.18577^2}{0.036976^2} = 25.2421$$

WEIGHT文による解析

```
proc means data=smoking mean css;  
var e;  
weight w;
```

css : corrected sum of square(修正平方和)

$$CSS = \sum_{k=1}^K W_k (E_k - E)^2$$

WEIGHT文による解析

平均値

修正平方和

0.1857706

47.5156167

$$E = \frac{\sum_{k=1}^K W_k \cdot E_k}{\sum_{k=1}^K W_k}$$

$$Q = \sum_{k=1}^K \frac{(E_k - E)^2}{V_k} = \sum_{k=1}^K W_k (E_k - E)^2$$

固定効果モデルと変量効果モデル

固定効果モデル

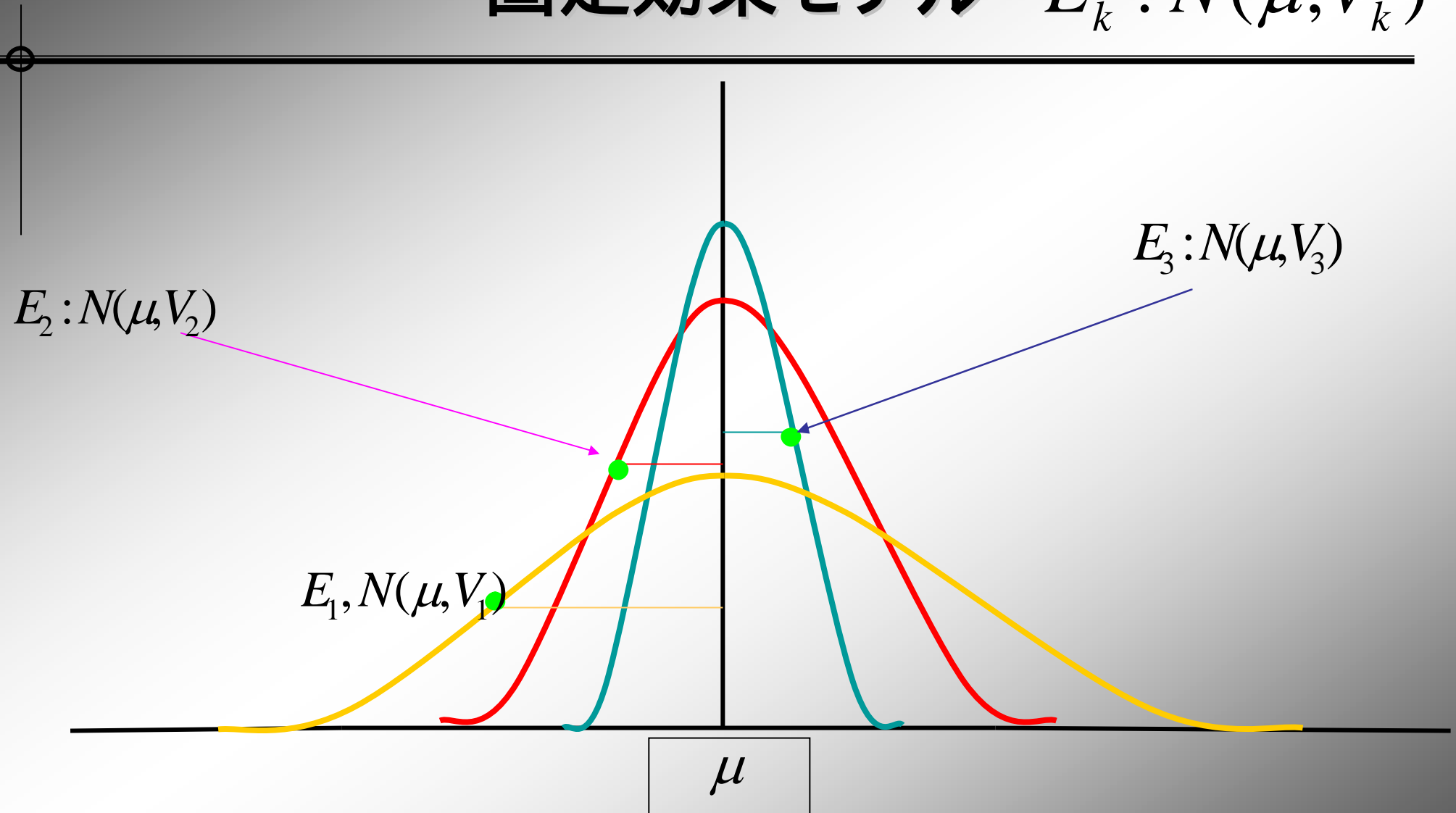
$$E_k : N(\mu, V_k)$$

変量効果モデル

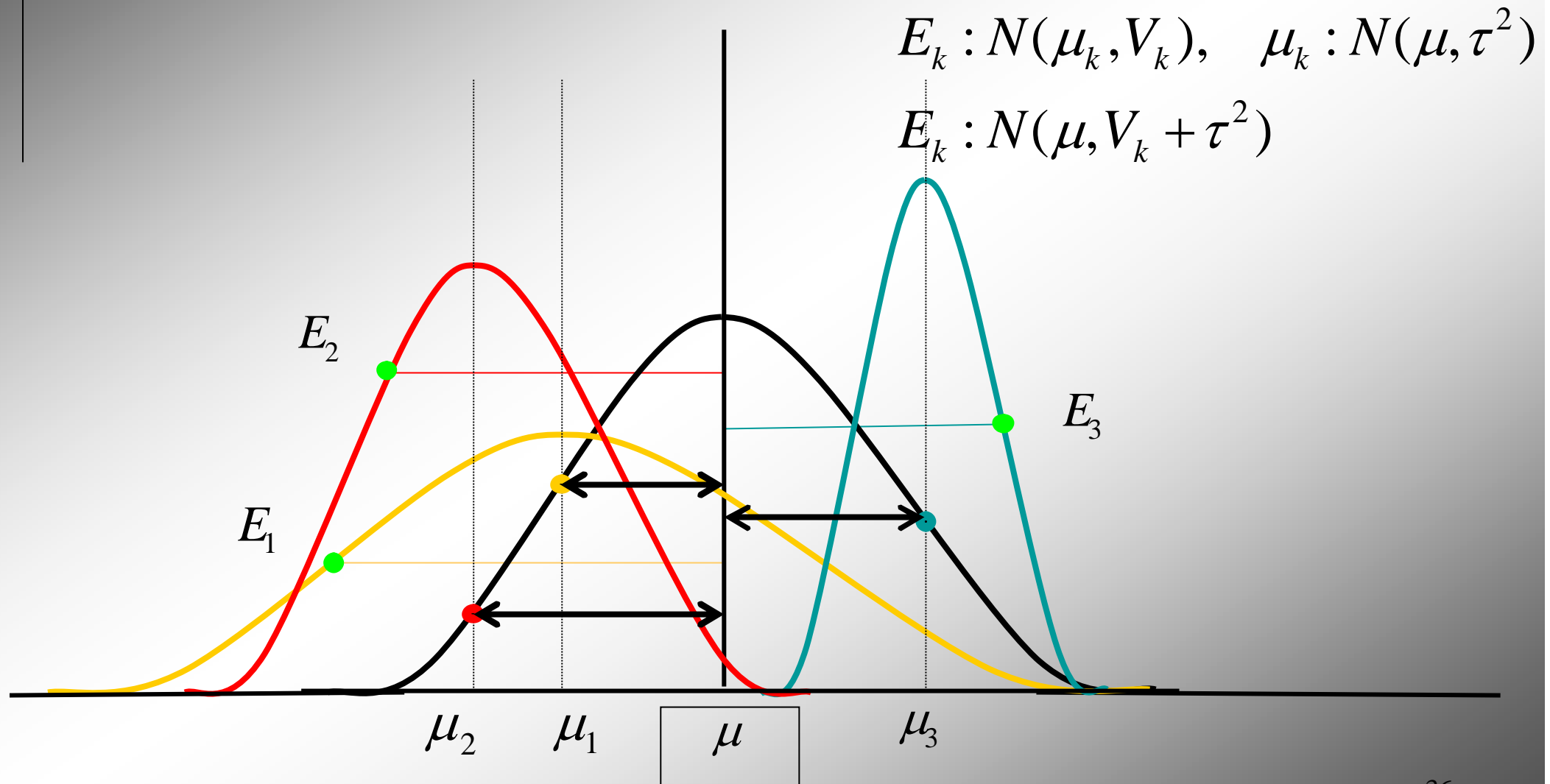
$$E_k : N(\mu_k, V_k), \mu_k : N(\mu, \tau^2)$$

$$E_k : N(\mu, V_k + \tau^2)$$

固定効果モデル $E_k : N(\mu, V_k)$



変量効果モデル



固定効果モデルと変量効果モデル

固定効果 (fixed effect) モデル

$$E_F = \frac{\sum_{k=1}^K W_k E_k}{\sum_{k=1}^K W_k} = \frac{\sum_{k=1}^K \frac{E_k}{V_k}}{\sum_{k=1}^K \frac{1}{V_k}}$$

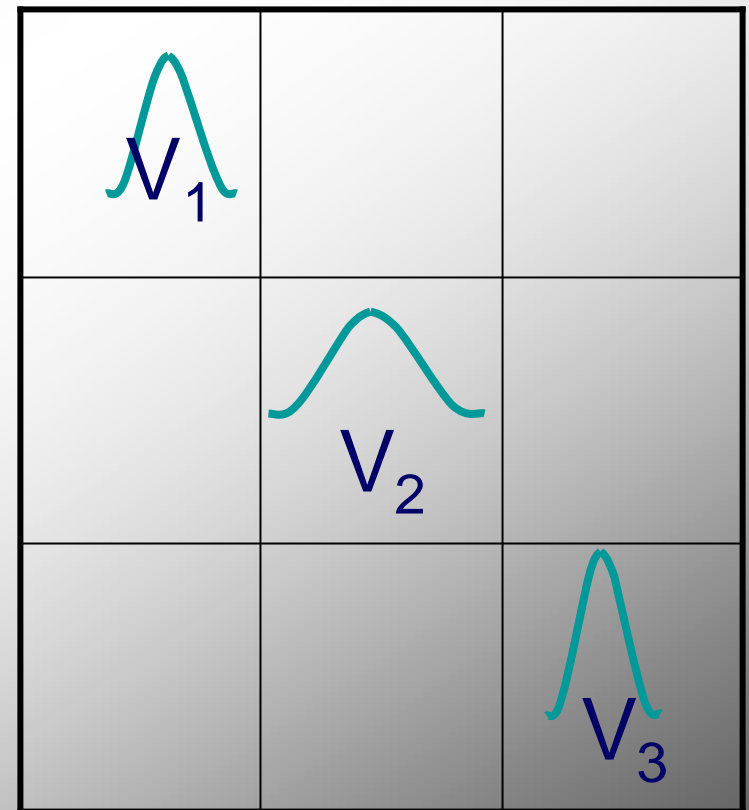
変量効果 (random effect) モデル

$$E_R = \frac{\sum_{k=1}^K W^*_k E_k}{\sum_{k=1}^K W^*_k} = \frac{\sum_{k=1}^K \frac{E_k}{V_k + \tau^2}}{\sum_{k=1}^K \frac{1}{V_k + \tau^2}}$$

MIXEDプロシジャによるメタアナリシス 固定効果モデル

```
proc mixed data=smoking method=ml;  
class study;  
model e=int/ s cl ddf=1000 noint ;  
repeated /group=study;  
parms  
(.01000)(.01254)(.01613)(.01877)(.02250)  
(.03240)(.03312)(.03386)(.03610)(.03648)  
(.04000)(.04537)(.06656)(.07129)(.07129)  
(.07673)(.07952)(.07952)(.08644)(.08880)  
(.08940)(.08940)(.09797)(.11357)(.12390)  
(.17556)(.18063)(.19272)(.21716)(.22753)  
(.23136)(.29268)(.31697)(.33872)(.39816)  
(.48442)(.54023)/eqcons=1 to 37;  
ods output solutionf=out;
```

37研究の分散



MIXEDプロシジャのプログラム

repeated /group=study;

studyごとに分散が異なる

parms/eqcons=1 to 37;

初期値で分散を固定

ddf=1000

誤差の自由度を大きくして正規近似

MIXEDプロシジャによるメタアナリシス

固定効果モデル(統合効果の推定)

Solution for Fixed Effects

Standard

Effect	Estimate	Error	DF	t Value	Pr > t	Alpha	Lower	Upper
int	0.1858	0.03698	1000	5.02	<.0001	0.05	0.1132	0.2583

Type 3 Tests of Fixed Effects

	Num	Den		
Effect	DF	DF	F Value	Pr > F
int	1	1000	25.24	<.0001

$$Z^2 = 25.24 = E^2 \sum_{k=1}^K W_k = F = t^2 = 5.02^2$$

MIXEDプロシジャによるメタアナリシス 固定効果モデル(異質性の検定)

```
proc mixed data=smoking method=ml;  
class study;  
model e=study/ s cl ddf=1000 ;  
repeated /group=study;  
parms  
(.01000)(.01254)(.01613)(.01877)(.02250)  
(.03240)(.03312)(.03386)(.03610)(.03648)  
(.04000)(.04537)(.06656)(.07129)(.07129)  
(.07673)(.07952)(.07952)(.08644)(.08880)  
(.08940)(.08940)(.09797)(.11357)(.12390)  
(.17556)(.18063)(.19272)(.21716)(.22753)  
(.23136)(.29268)(.31697)(.33872)(.39816)  
(.48442)(.54023)/eqcons=1 to 37;
```

MIXEDプロシジャによるメタアナリシス

固定効果モデル(異質性の検定)

Type 3 Tests of Fixed Effects

	Num	Den		
Effect	DF	DF	F Value	Pr > F
study	36	1000	1.32	0.1001

$$Q = \sum_{k=1}^K W_k (E_k - E)^2 = F \times DF$$

$$= 1.32 \times 36 = 47.52$$

MIXEDプロシジャによるメタアナリシス 変量効果モデル

```
proc mixed data=smoking method=ml;  
class study;  
model e=int/ noint s cl ddf=1000 ;  
random int/subject=study s ;  
repeated /group=study ;  
parms (0)  
(.01000)(.01254)(.01613)(.01877)(.02250)  
(.03240)(.03312)(.03386)(.03610)(.03648)  
(.04000)(.04537)(.06656)(.07129)(.07129)  
(.07673)(.07952)(.07952)(.08644)(.08880)  
(.08940)(.08940)(.09797)(.11357)(.12390)  
(.17556)(.18063)(.19272)(.21716)(.22753)  
(.23136)(.29268)(.31697)(.33872)(.39816)  
(.48442)(.54023)/eqcons=2 to 38;  
ods output solutionf=out;
```

$V_1 + 2$		
	$V_2 + 2$	
		$V_3 + 2$

MIXEDプロシジャによるメタアナリシス 変量効果モデル

Covariance Parameter Estimates

Cov Parm	Subject	Group	Estimate	τ^2
Intercept	study		0.01992	V_1
Residual		study 1	0.01000	V_2
Residual		study 2	0.01254	V_3
Residual		study 3	0.01613	
	:			

Solution for Fixed Effects

Standard

Effect	Estimate	Error	DF	t Value	Pr > t	Alpha	Lower	Upper
int	0.2164	0.04814	1000	4.50	<.0001	0.05	0.1220	0.3109

Type 3 Tests of Fixed Effects

	Num	Den		
Effect	DF	DF	F Value	Pr > F
int	1	1000	20.21	<.0001

$$E_R = \frac{\sum_{k=1}^K \frac{E_k}{V_k + \tau^2}}{\sum_{k=1}^K \frac{1}{V_k + \tau^2}}$$

変量効果モデルの結果

対数リスク比: 0.2164(0.1220 ~ 0.3109)

リスク比: 1.24(1.13 ~ 1.36)

研究間分散(σ^2): 0.01992=0.141²

(σ^2 リスク比の変動係数の2乗)

*固定効果モデル リスク比:1.20(1.12 ~ 1.29)

メタ回帰のモデル

$$E_k : N(\mu_k, V_k),$$

$$\mu_k : N(\mathbf{x}_k^T \boldsymbol{\beta}, \tau^2)$$

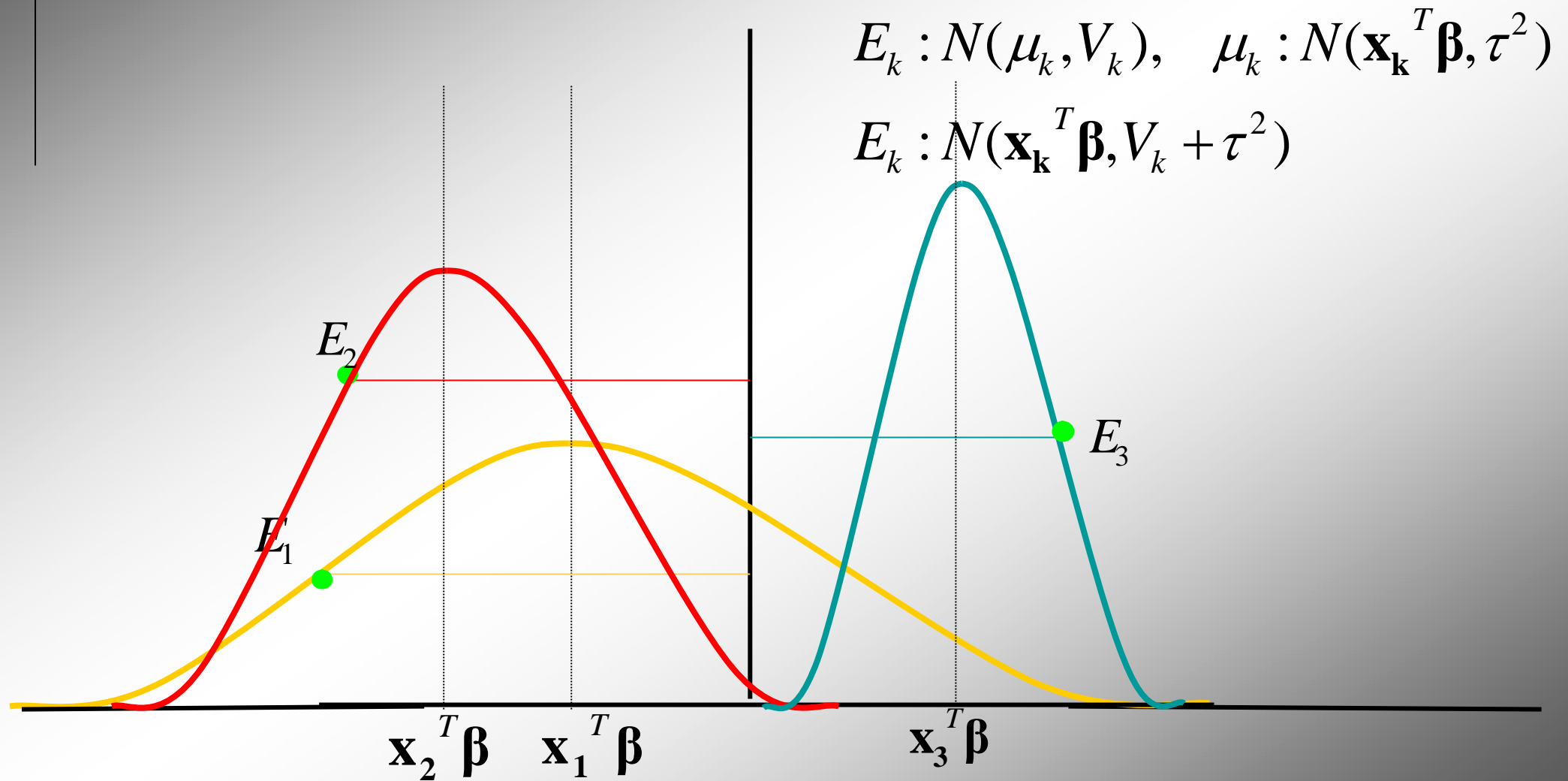
$$E_k : N(\mathbf{x}_k^T \boldsymbol{\beta}, V_k + \tau^2)$$

\mathbf{x}_k : 研究 k の特性ベクトル

(投与方法 , 薬剤 , 試験条件等)

$\boldsymbol{\beta}$: 特性の効果ベクトル

メタ回帰のモデル



MIXEDプロシジャによるメタ回帰

```
proc mixed data=smoking method=ml;  
class study;class japan;  
model e=japan/ noint s cl ddf=1000 ;  
random int/subject=study s ;  
repeated /group=study ;  
parms (0)  
(.01000)(.01254)(.01613)(.01877)(.02250)  
(.03240)(.03312)(.03386)(.03610)(.03648)  
(.04000)(.04537)(.06656)(.07129)(.07129)  
(.07673)(.07952)(.07952)(.08644)(.08880)  
(.08940)(.08940)(.09797)(.11357)(.12390)  
(.17556)(.18063)(.19272)(.21716)(.22753)  
(.23136)(.29268)(.31697)(.33872)(.39816)  
(.48442)(.54023)/eqcons=2 to 38;  
ods output solutionf=out;  
contrast 'dif' japan -1 1;  
run;
```

Japan 0: 日本以外(32)
1: 日本(5)

MIXEDプロシジャによるメタ回帰

Covariance Parameter Estimates

Cov Parm	Subject	Group	Estimate
Intercept	study		0.01946
Residual		study 1	0.01000
Residual		study 2	0.01254
Residual		study 3	0.01613

:

Solution for Fixed Effects

Standard

Effect	japan	Estimate	Error	DF	t Value	Pr > t	Alpha	Lower	Upper
japan	0	0.2100	0.05173	1000	4.06	<.0001	0.05	0.1085	0.3115
japan	1	0.2527	0.1277	1000	1.98	0.0482	0.05	0.001997	0.5033

Contrasts

	Num	Den		
Label	DF	DF	F Value	Pr > F
dif	1	1000	0.10	0.7570

メタ回帰の結果の解釈

元の研究間分散(τ^2): $0.01992=0.141^2$

対数リスク比(O): $0.2100(0.1085 \sim 0.3115)$

リスク比(O): $1.23(1.11 \sim 1.37)$

対数リスク比(J): $0.2527(0.001997 \sim 0.5033)$

リスク比(J): $1.29(1.00 \sim 1.65)$

研究間分散(τ^2): $0.01946=0.139^2$

(τ^2 リスク比の変動係数)

公表バイアス



meta: 全ての 網羅的な

公表バイアス (publication bias)

有意な結果の論文の方が公表 (受理)
されやすい.

公表された論文に基づいて, メタアナリシスを行
うと, 結果はsignificantの方向に偏る.

Diabetologia instructions to authors



"mere confirmation of known facts will be accepted only in exceptional cases; the same applies to reports of experiments and observations **having no positive outcome.**"

公表バイアスの大きさの評価

- ・ Dickersin, 1992

Studies with statistically significant results **3.4**
(2.0-5.8) times more likely to be published.

- ・ Easterbrook, 1991

Studies with statistically significant results **2.3**
(1.3-4.3) times more likely to be published.

- ・ Sterling, 1995 , Song , 2000

最近も傾向は変わらない.

治療効果の過大評価

- ◆ 進行性卵巣がん患者に対する多剤併用療法とアルキル化薬単独療法との比較試験
 - ◆ 公表されている研究のみを収集にしたメタ・アナリシス
P値 = 0.0004 (多剤併用療法の方が生存率が高い)
 - ◆ 国際がんデータベースに登録されている研究を収集したメタ・アナリシス
P値 = 0.17

Simes, Statistics in Medicine, 6, 1987

file-drawer problem



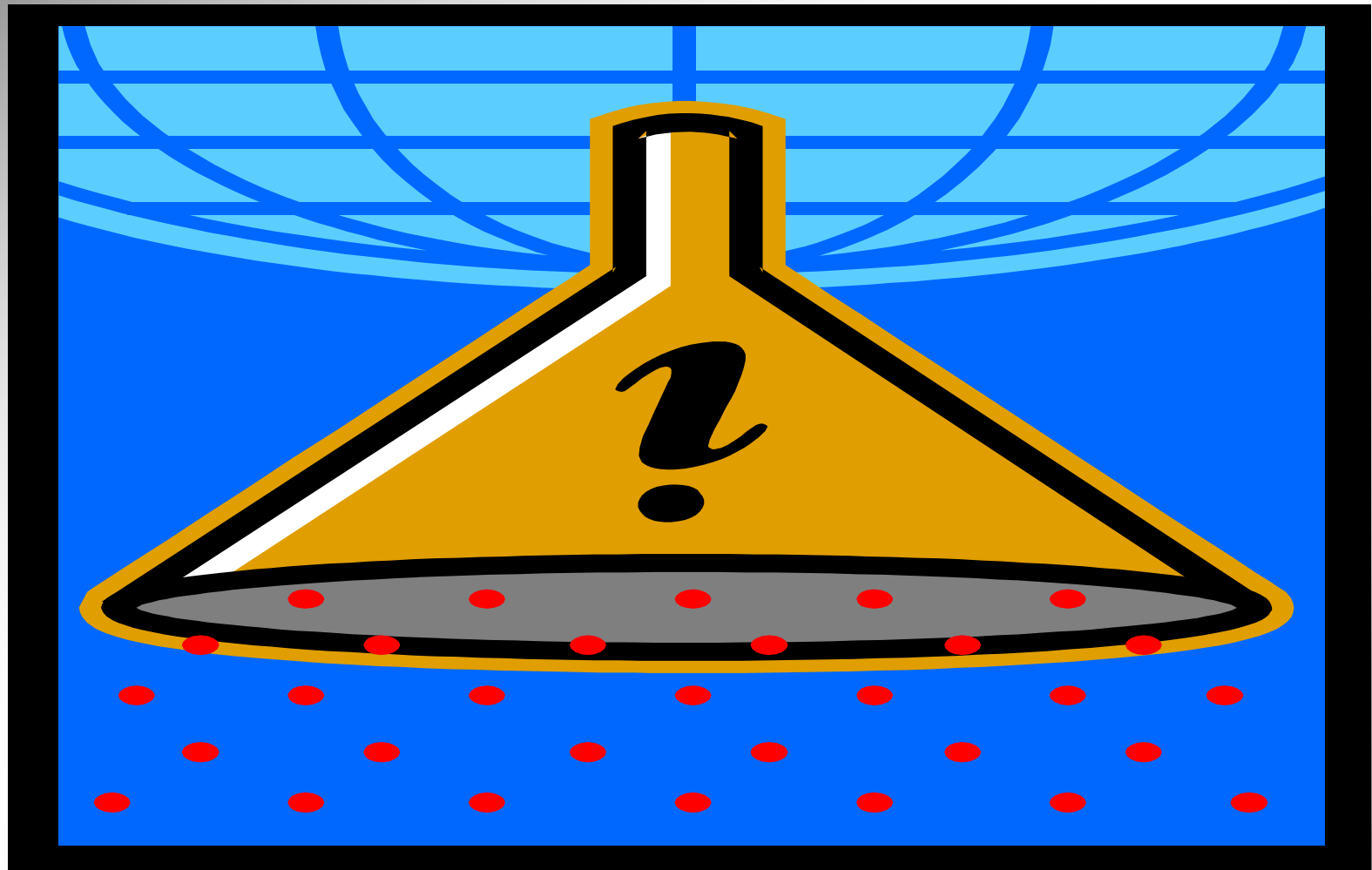
引き出しの中にある公表
されてない論文を引っ張
り出す.

公表バイアスに対する対処

- 1) 視覚的な評価, 統計学的検定による
公表バイアスの検出
- 2) 結論の頑健性を評価するために感度分析
- 3) 公表バイアスを補正した統合効果の推定
trim and fill法
Selection model
松岡法
Copas and Jackson法

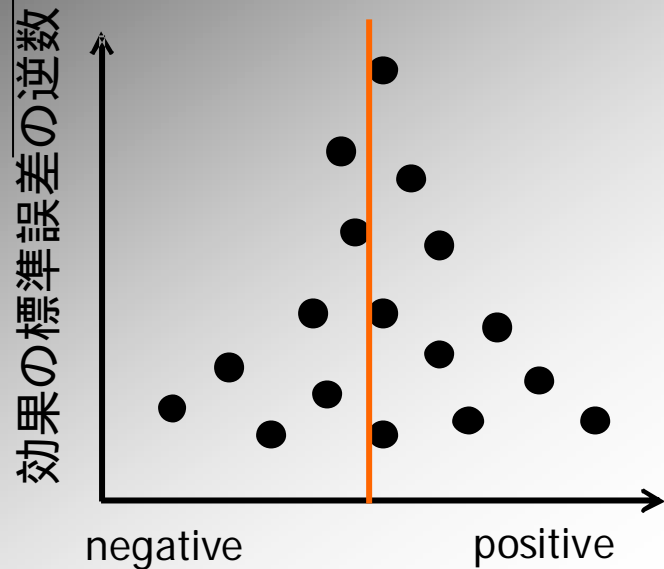
funnel (漏斗)

N
or
SEの
逆数

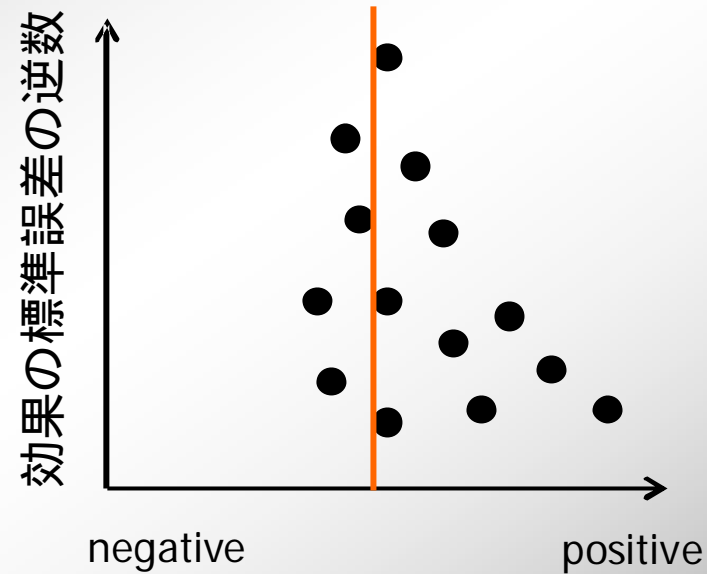


効果の大きさ

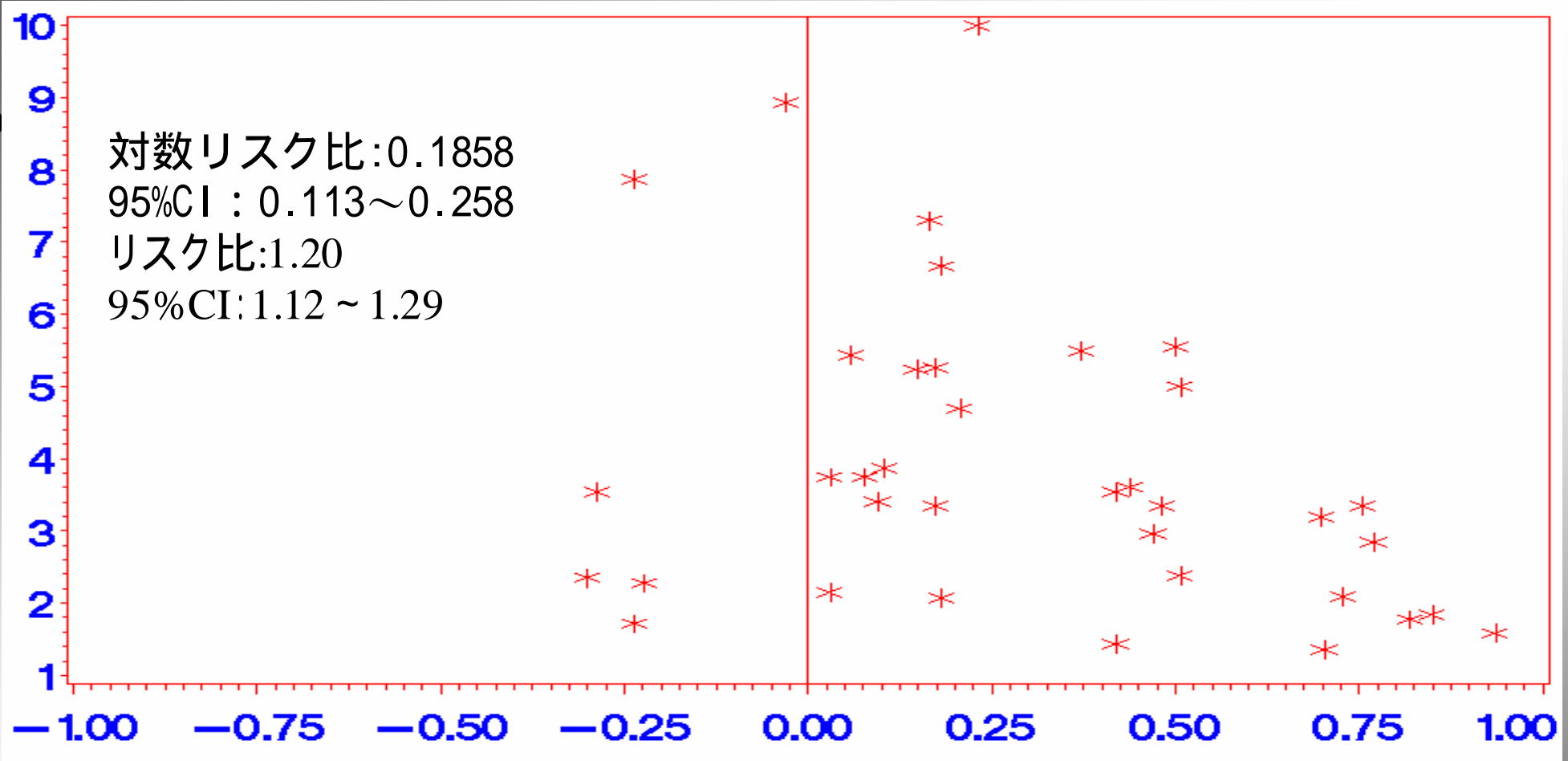
funnelプロットと公表バイアス



効果の大きさ
公表バイアスなし



効果の大きさ
公表バイアスあり

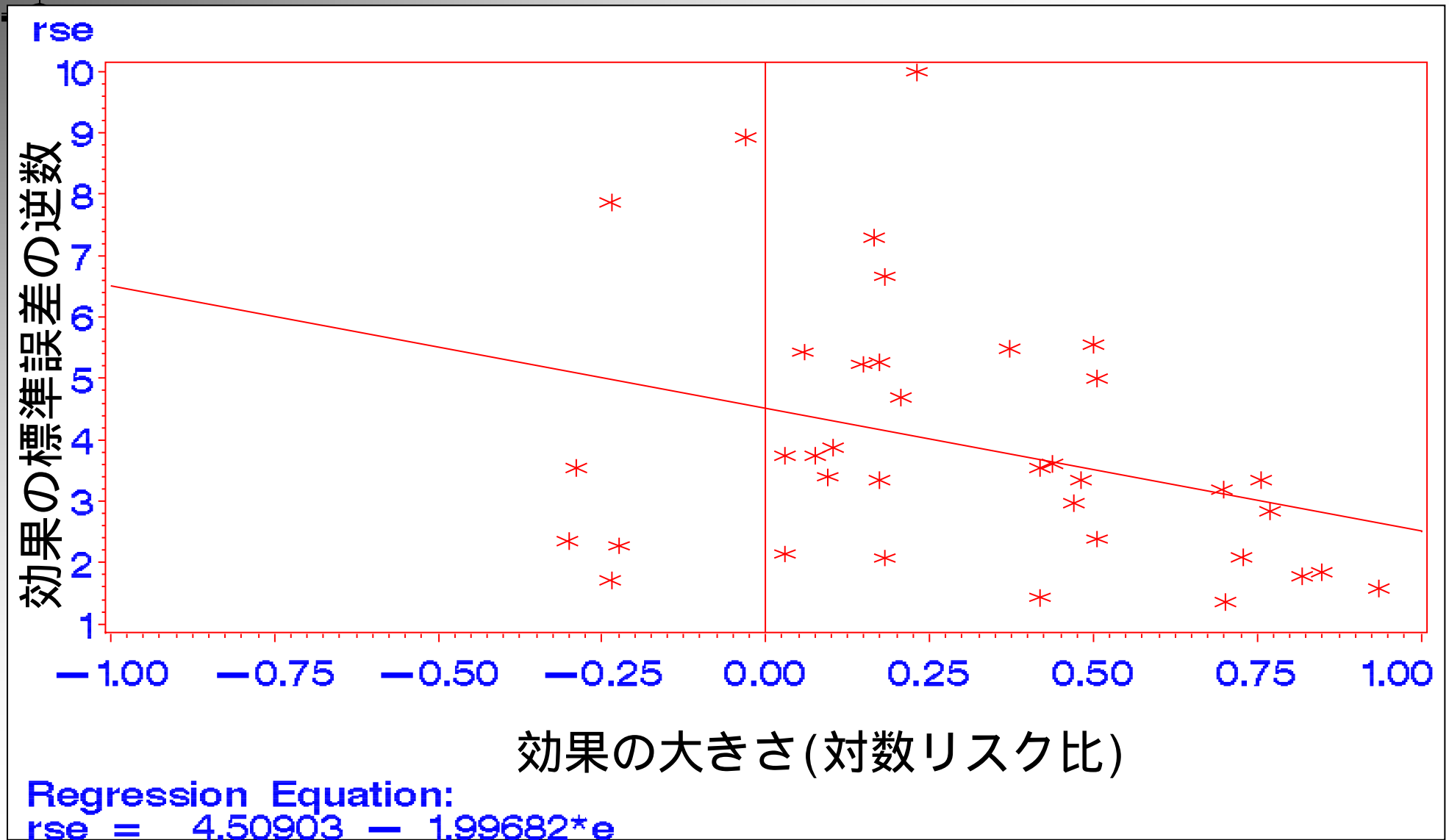


効果の大きさ (対数リスク比)

受動喫煙データのfunnelプロット

回帰分析

$r = -0.323$ $p = 0.05$



trim-and-fill法の模式図

取り除かれた点を統合効果に対して左右対称にfill

効果の標準誤差の逆数

negative

効果の大きさ

positive

左右対称となった
時点での統合効果

左右対称になるように5
研究をtrim

取り除かれた点を元
に戻す

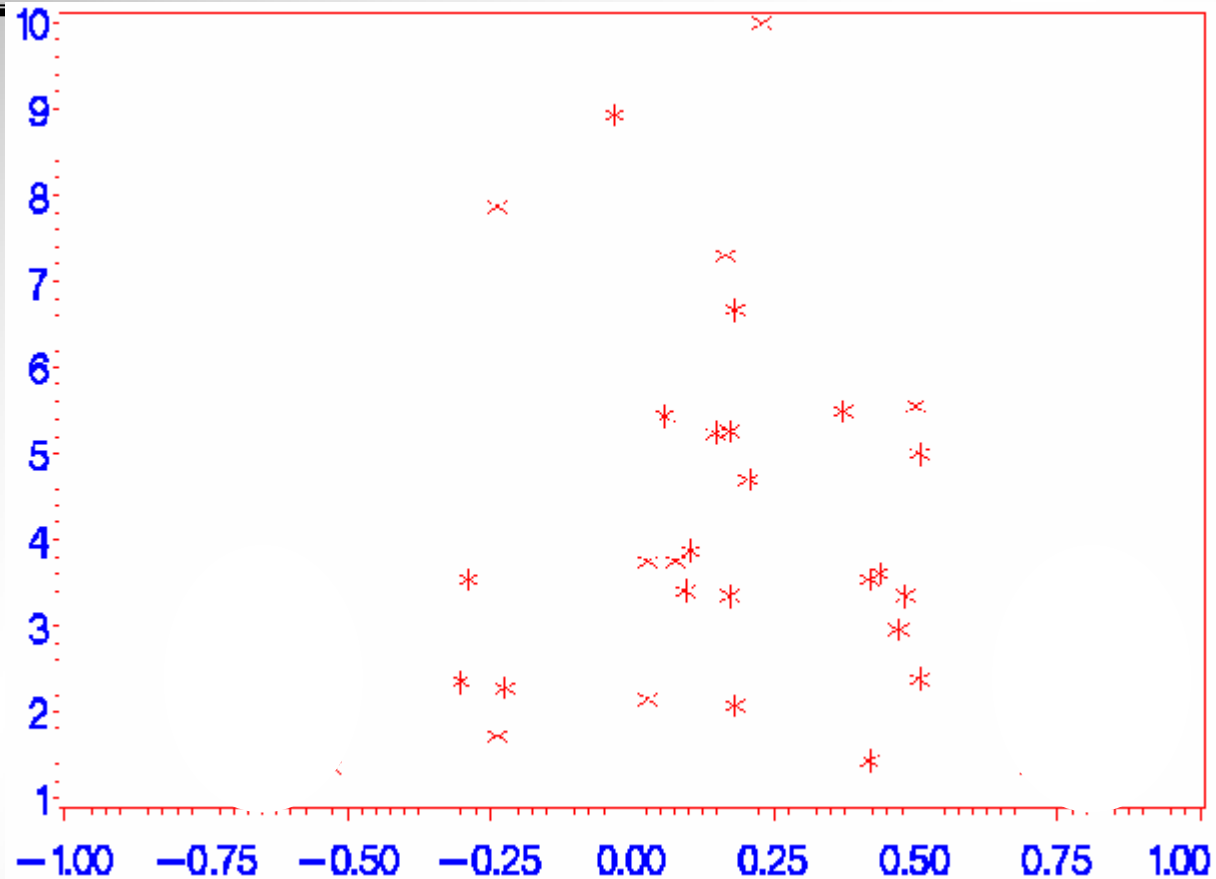
trim-and-fill法の受動喫煙データへの適用

対数リスク比:0.186
(0.113~0.258)



対数リスク比:0.174
(0.077~0.270)

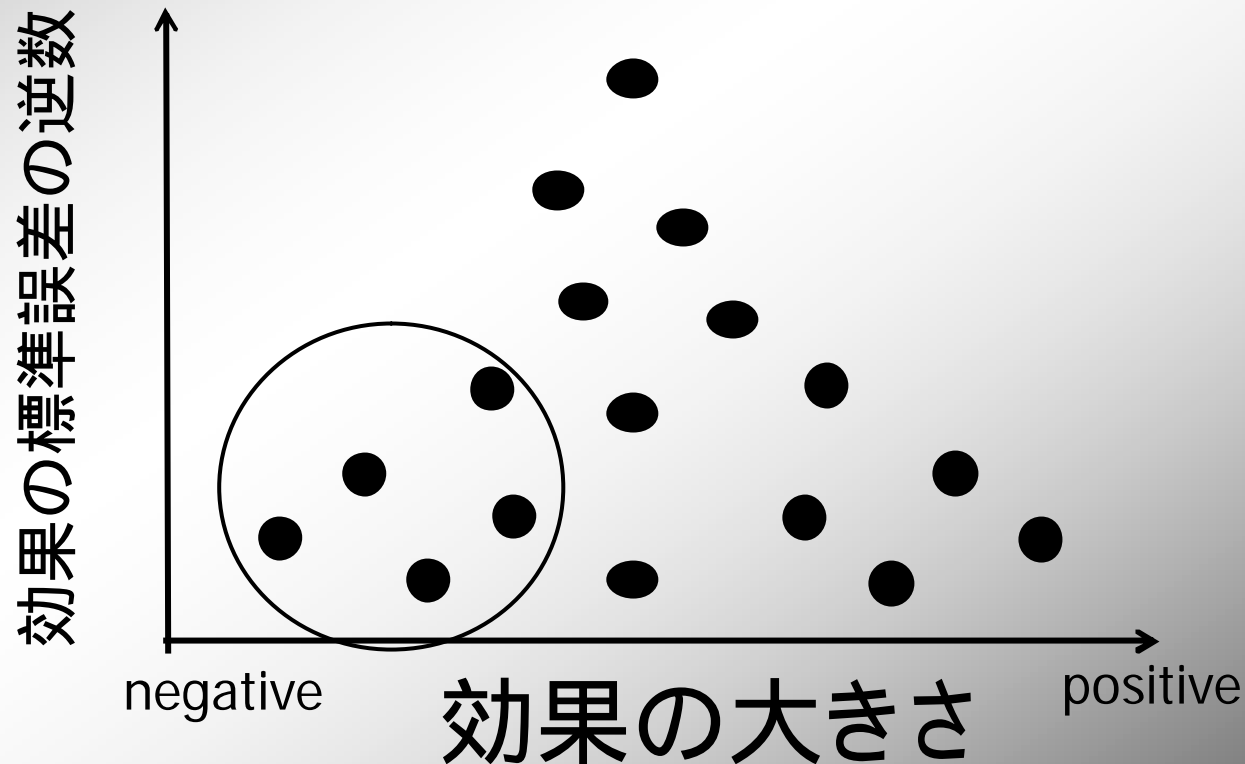
効果の標準誤差の逆数



効果の大きさ(対数リスク比)

trim-and-fill法の問題点

- ◆効果の小さなL研究が未公表
- ◆「効果の大きさ」より「統計的有意性(P値)」が重視される .
- ◆P値に公表確率が依存する場合 , trim-and-fill法では補正しきれない . Matsuoka(2007)



Selection model

公表メカニズム(選択確率)のモデル化
公表確率PP(Publication Probability)が、
(p値)の関数になる

$$X = \frac{E}{SE}$$

$$PP = f(X) = g(p)$$

$$X \uparrow (p \downarrow) \Rightarrow PP \uparrow$$

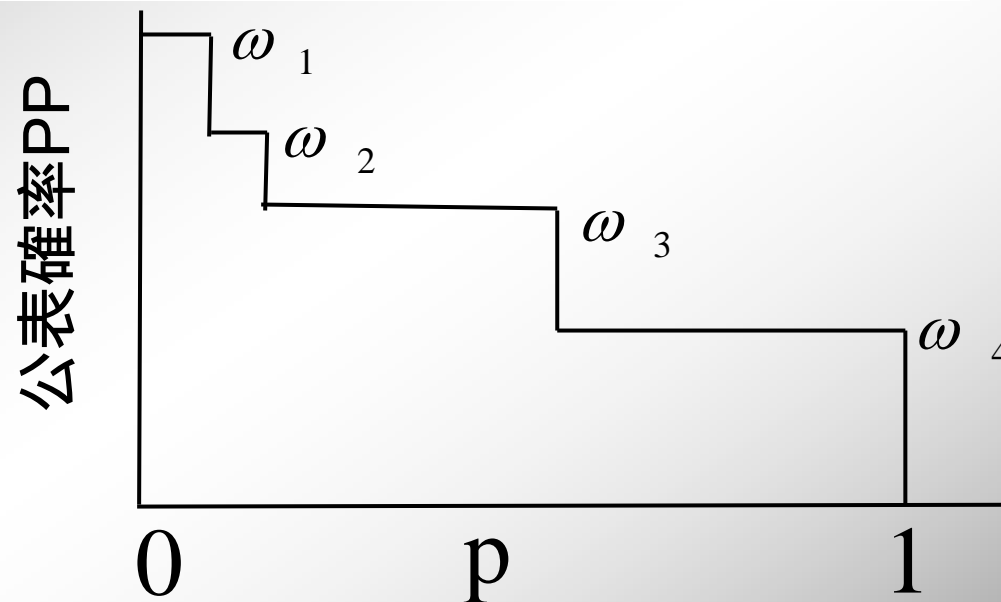
Selection model

$$PP(p) = \begin{cases} \omega_1, & \text{if } 0.00 < p \leq 0.05, \\ \omega_2, & \text{if } 0.05 < p \leq 0.10, \\ \omega_3, & \text{if } 0.10 < p \leq 0.50, \\ \omega_4, & \text{if } 0.50 < p \leq 1.00 \end{cases}$$

対数リスク比: 0.186
95%CI : 0.113 ~ 0.258



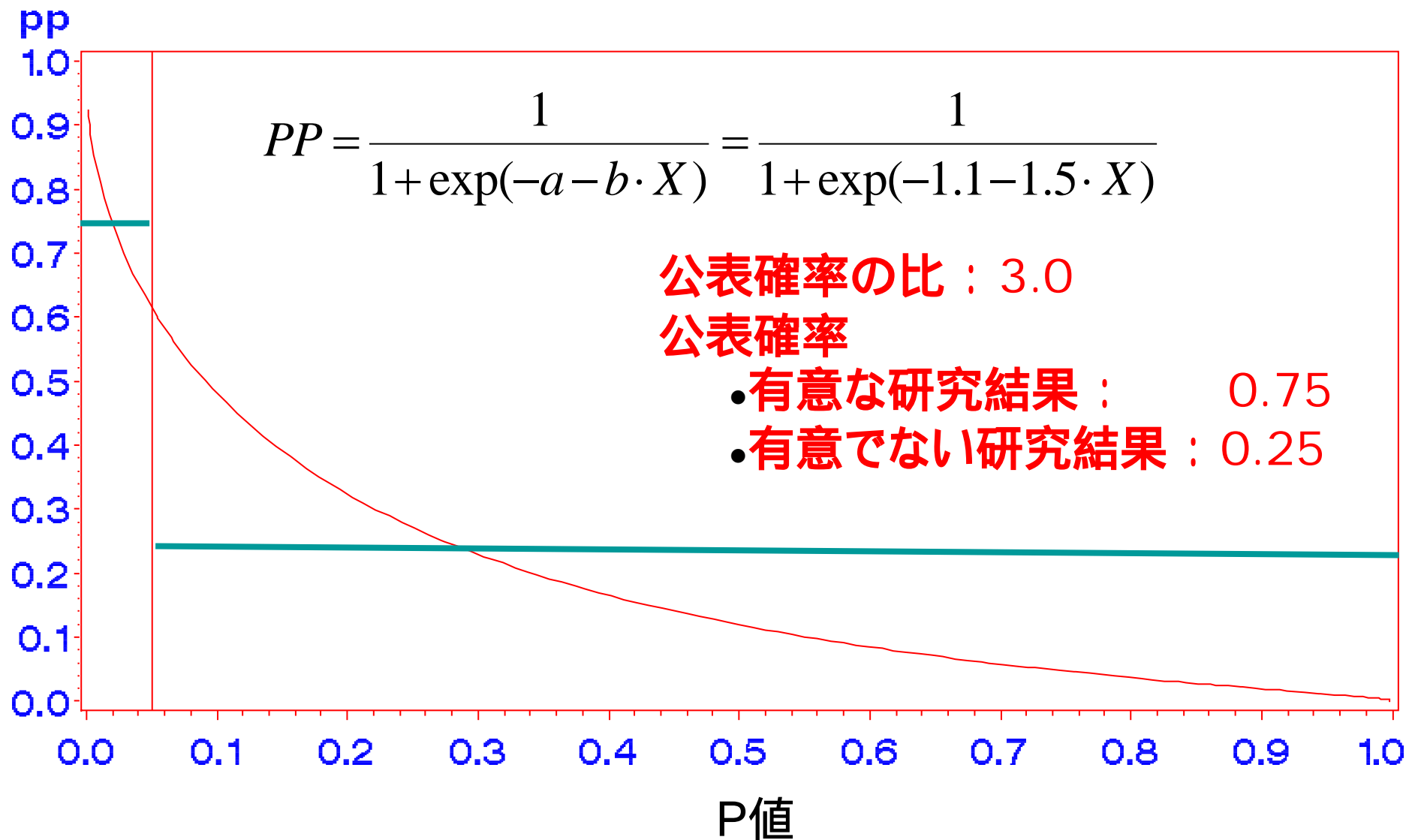
対数リスク比: 0.130
95%CI : -0.123 ~ 0.383



$$\begin{aligned} \hat{\omega}_1 &= 0.40, \hat{\omega}_2 = 1.00, \\ \hat{\omega}_3 &= 0.39, \hat{\omega}_4 = 0.17 \end{aligned}$$

松岡の方法 公表確率モデル

公表確率



松岡の方法

$$A: PP = \frac{1}{1 + \exp(-1.1 - 1.5 \cdot X)}, \quad E[PP] = 0.31$$

$$B: PP = \frac{1}{1 + \exp(-1.4 - 1.0 \cdot X)}, \quad E[PP] = 0.24$$

$$C: PP = \frac{1}{1 + \exp(-1.8 - 0.8 \cdot X)}, \quad E[PP] = 0.17$$

対数リスク比: 0.186
95%CI: 0.113 ~ 0.258



対数リスク比: 0.045
95%CI: -0.053 ~ 0.144

Copas and Jackson法

$$|bias| = \frac{n+l}{n} \phi \left\{ \Phi^{-1} \left(\frac{n}{n+l} \right) \right\} \frac{\sum V_k^{-0.5}}{\sum V_k^{-1}}$$

$|bias|$: 最大のバイアスの絶対値

n : 公表研究数

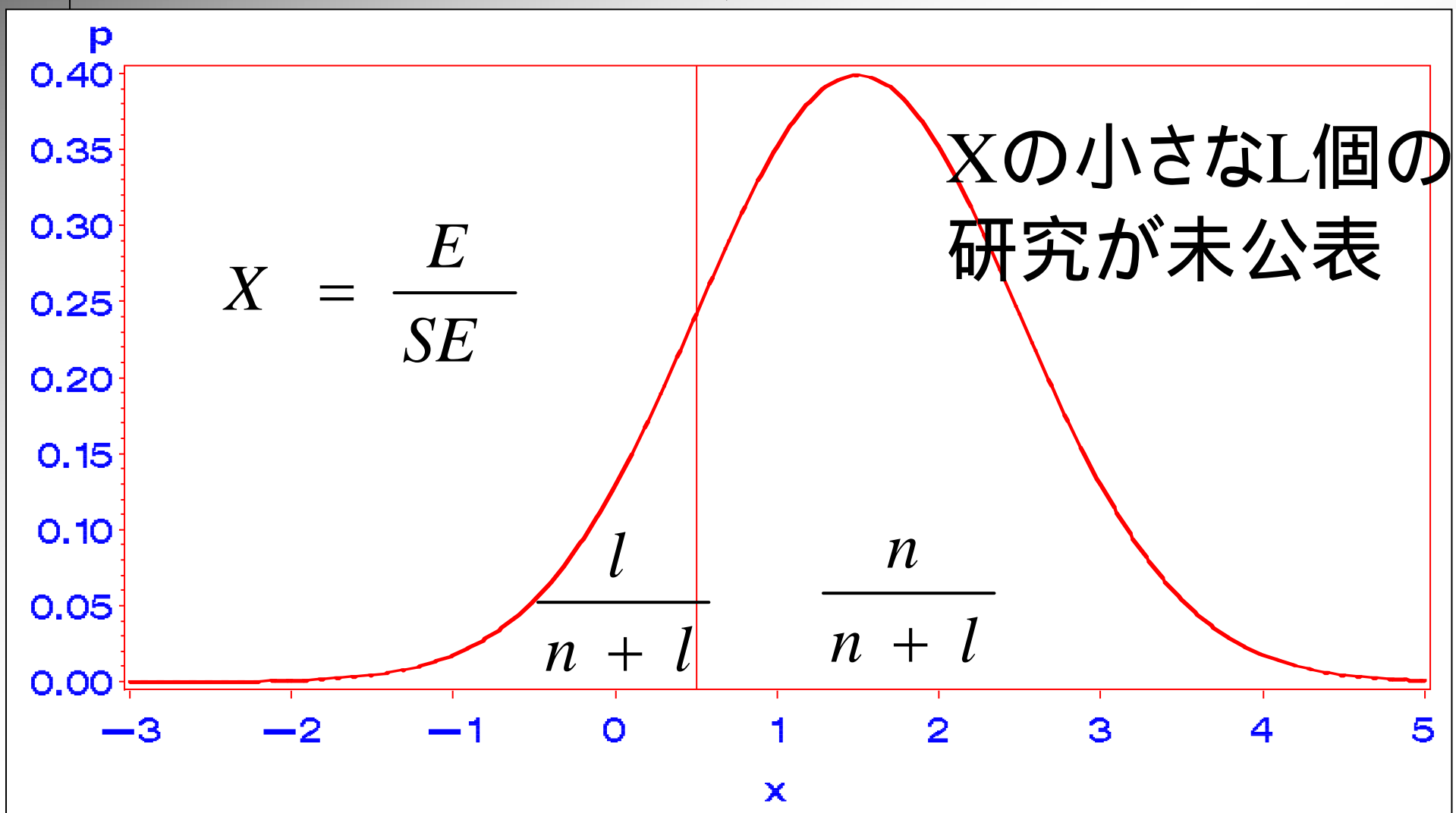
l : 未公表研究数

ϕ : 標準正規分布の確率密度関数

Φ : 標準正規分布の累積分布関数

Copas and Jackson法

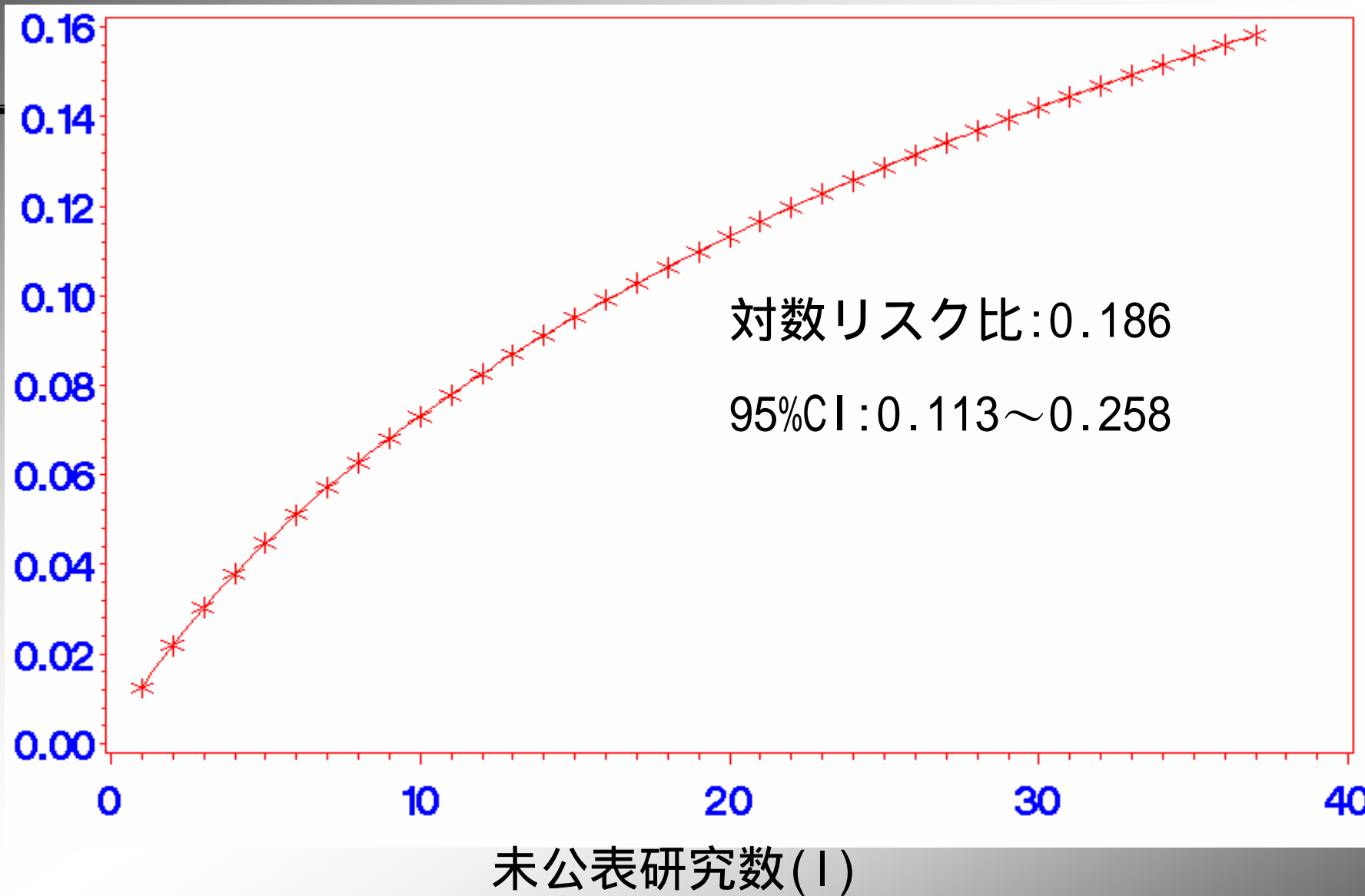
n : 公表研究数 , l : 未公表研究数



Copas and Jackson法のプログラム

```
data smoking;set smoking;  
s1=1/se;s2=1/se**2;z=e/se;  
proc summary data=smoking;var s1 s2;output out=out sum=;  
data out;set out;  
s=s1/s2;n=37;  
do l=1 to 37;  
    percent=n/(l+n);  
    z=pdf('normal',probit(percent));  
    b=z*s/percent;  
    output;  
end;  
proc gplot;  
plot b*l;  
symbol1 i=spline v=star;
```

最大のバイアス(b)



未公表研究数と最大のバイアス

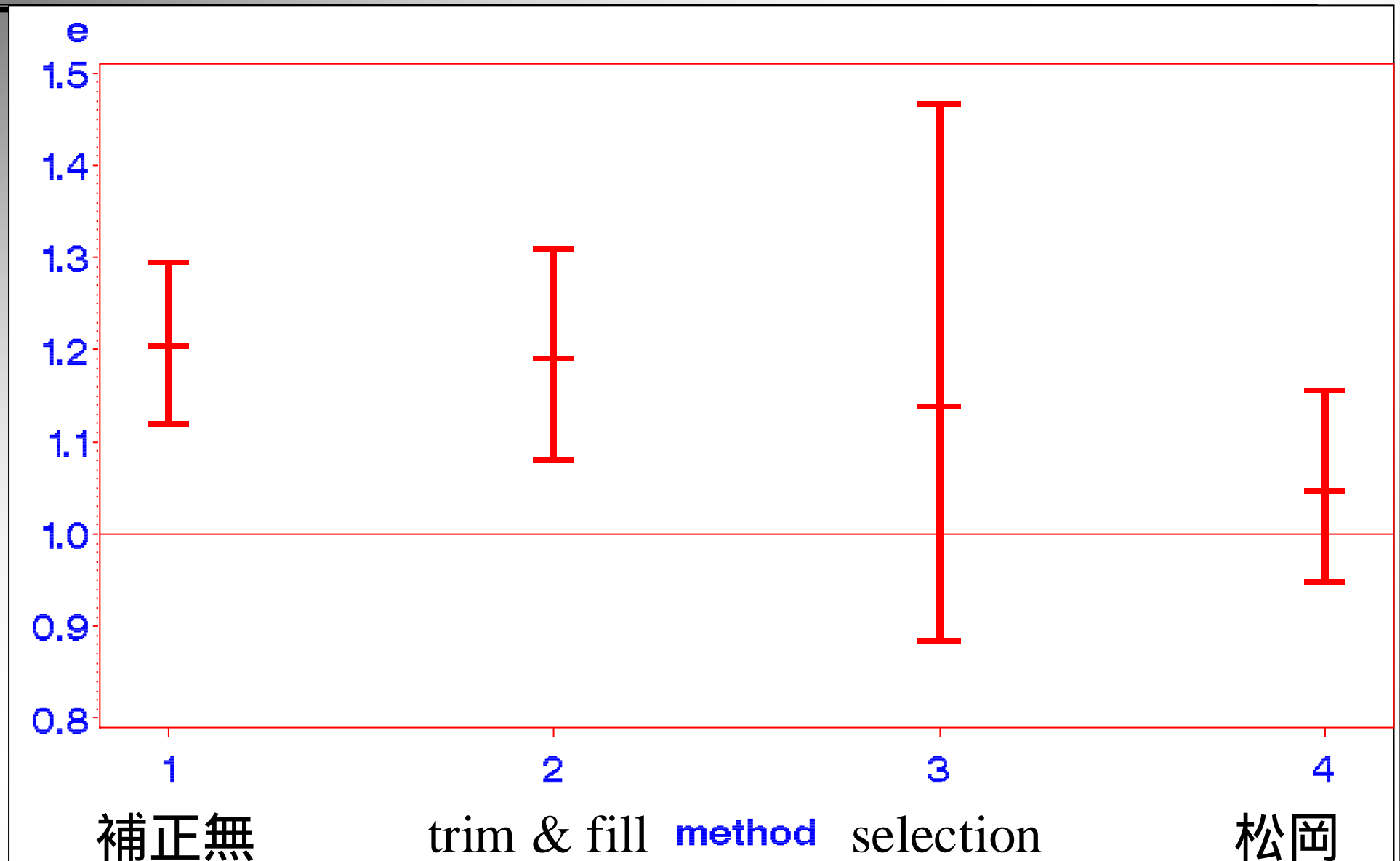
公表バイアスの補正法の比較

方法	公表確率の想定	特徴	受動喫煙の 対数リスク比
trim and fill	効果の大きさに決定論的に依存	funnel plotに左右対称になるように研究を追加	0.174 0.077 ~ 0.270
Selection model	p値の大きさ確率的に依存	データ自身に基づいて、公表確率に関する母数を推定	0.130 -0.123 ~ 0.383
松岡法	p値の大きさに確率的に依存	既存文献に基づいて、公表確率に関する母数を与える	0.045 -0.053 ~ 0.144
Copas and Jackson	p値の大きさに決定論的に依存	未公表研究数を想定して、最大バイアスを推定	10未公表研究で 0.07のバイアス

補正前 対数リスク比:0.186 95%CI:0.113 ~ 0.258

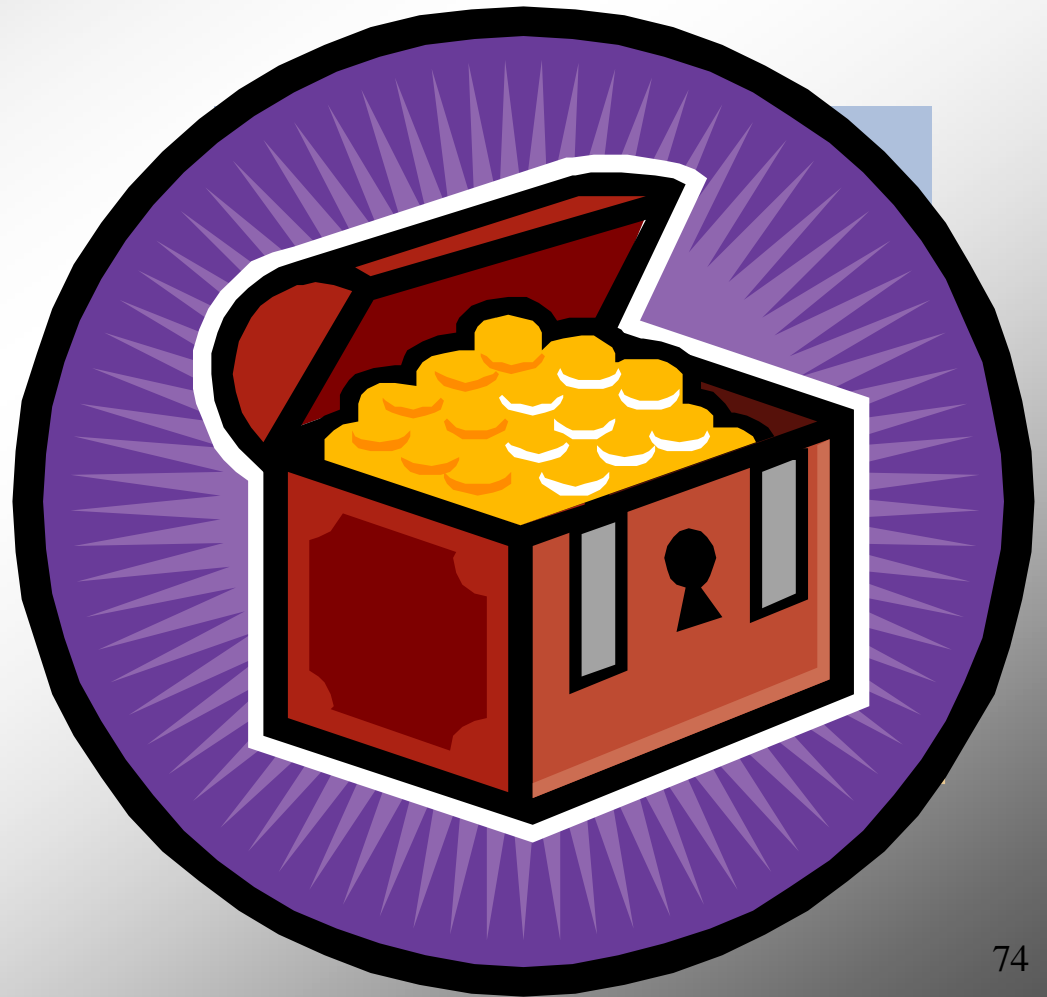
補正の結果

リスク比



“Statistical alchemy for the 21st century”

Feinstein(1995) メタアナリシスへの批判



参考文献

- Copas, J. and Jackson, D. (2004). A bound for publication bias based on the fraction of unpublished studies. *Biometrics* **60**, 146-153.
- Dickersin, K., Min, Y.L. and Meinert, C.L. (1992). Factors influencing publication of research results. Follow-up of applications submitted to two institutional review boards. *The Journal of the American Medical Association* **267**, 374-378.
- Duval, S. and Tweedie, R. (2000). A nonparametric “Trim and Fill” method of accounting for publication bias in meta-analysis. *Journal of American Statistical Association* **95**, 89-98.
- Easterbrook, P.J., Berlin, J.A., Gopalan, R. and Matthews, D.R. (1991). Publication bias in clinical research. *Lancet* **337**, 867-872.
- Feinstein, A.R. (1995). Meta-analysis, statistical alchemy for the 21st century. *Journal of Clinical Epidemiology* **48**, 71-79.
- Hackshaw, A.K., Law, M.R. and Wald, N.J. (1997). The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *British Medical Journal* **315**, 980-988.

参考文献

- 長谷川千尋, 渡部恵, 浜田知久馬(2005) MIXEDプロシジャを用いたメタ回帰. *SAS Forum ユーザー会学術総会 2005*, 381-390
- 浜田知久馬, 中西豊支, 松岡伸篤(2006). 医薬研究におけるメタアナリシスと公表バイアス. *Japanese Journal of Biometrics* **27-2**, 139-157
- 松岡伸篤, 浜田 知久馬 (2003). メタ・アナリシスにおける公表バイアスの評価trim-and-fillのSASマクロの作成. *日本SASユーザー会2003 論文集*, 379-388.
- Matsuoka, N., Hasegawa C. and Hamada, C (2007) A practical method adjusting for publication bias in meta-analysis based on p-value. *Japanese Journal of Biometrics* (in printing)
- Sutton, A.J., Abrams, K.R., Jones, D.R. Sheldon, T.A. and Song, F. (2000). *Methods for Meta-Analysis in Medical Research*. John Wiley and Sons.
- Whitehead, A. (2002). *Meta-analysis of Controlled Clinical Trials*. John Wiley and Sons.