

ATC code	Compound	Formulation	Annual Sales (Million ¥)	Price/Gram	Daily Dose(g) max in Japan	Daily Dose(g) DDD by WHOH	Total consumption measured in DDDs×1000÷365 ÷125570000 (max Daily Dose)	Total consumption measured in DDDs×1000÷365 ÷125570000 (DDD Daily Dose)
J01DH51	Imipenem/ Cilastatin	IV Kit	17,100	5,744	1	2	0.06	0.032
J01DH	Panipenem/ Betamipron	IV	10,500	4,298	1	1	0.05	0.053
J01DH	Faropenem	PO	7,500	523	0.9	0.9	0.35	0.348
J01D	Other Beta-Lactam Antibacterials BTotal						8.53	6.166
J01CA12	Piperacillin	IV Kit	8,500	824	4	14	0.06	0.016
J01CG01	Sulbactam/ Cefoperazone	IV Kit	7,400	2,294	1	4	0.07	0.018
J01CR04	Sultamicillin	PO	6,400	189	1.125	1.5	0.66	0.493
J01C	Beta-Lactam Antibacterials, Penicillins Total	22,300					0.783378613	0.53
J01GB09	Dibekacin	IV	1,100	8,160	0.1	0.14	0.03	0.021
J01GB11	Isepamicin	IV	4,900	3,688	0.4	0.4	0.07	0.072
J01GB	Arbekacin	IV	8,500	67,720	0.2	0.2	0.01	0.014
J01G	Aminoglycoside antibacterials Total		14,500				0.12	0.107
J01FA01	Erythromycin	PO	1,800	138	1.2	1	0.24	0.285
J01FA03	Midecamycin Acetate	PO	1,500	215	0.6	1	0.25	0.152
J01FA06	Roxithromycin	PO	4,000	907	0.3	0.3	0.32	0.321
J01FA07	Josamycin	PO	3,400	120	1.2	2	0.52	0.309
J01FA09	Clarithromycin	PO	41,100	680	0.4	0.5	3.30	2.637
J01FA12	Rokitamycin	PO	1,500	276	0.6	0.6	0.20	0.198
J01FA	Macrolides and Lincosamides Total		53,300				4.82	3.902
J01XA01	Vancomycin	IV	23,300	9,064	2	2	0.03	0.028
J01XA02	Teicoplanin	IV	5,200	45,520	0.4	0.4	0.01	0.006
J01XX01	Fosfomycin	IV	11,500	839	4	8	0.07	0.037
J01X	Other Antibiotics Total		45,800				0.11	0.072
J01MA01	Ofloxacin	PO	5,000	1,098	0.6	0.4	0.17	0.248
J01MA02	Ciprofloxacin	PO	4,000	816	0.6	1	0.18	0.107
J01MA06	Norfloxacin	PO	2,800	496	0.8	0.8	0.15	0.154
J01MA07	Lomefloxacin	PO	2,200	716	0.6	0.6	0.11	0.112
J01MA09	Sparfloxacin	PO	2,000	2,290	0.3	0.2	0.06	0.095
J01MA12	Levofloxacin	PO	42,000	2,289	0.3	0.25	1.33	1.601
J01MA	Tosufloxacin	PO	6,800	1,040	0.45	0.6	0.32	0.238

ATC code	Compound	Formulation	Annual Sales (Million ¥)	Price/Gram	Daily Dose(g) max in Japan	Daily Dose(g) DDD by WHOH	Total consumption measured in DDDs×1000÷365 ÷125570000 (max Daily Dose)	Total consumption measured in DDDs×1000÷365 ÷125570000 (DDD Daily Dose)
J01M	Quinolones Antibacterials Total		64,800				2.01	2.318
J02AA01	Amphotericin B	IV	2,000	23,240	0.5	0.35	0.00	0.005
J02AB01	Miconazole	PO	1,800	13,975	0.4	1	0.01	0.003
J02AC01	Fluconazole	PO	22,500	15,250	0.2	0.2	0.16	0.161
J02AC02	Itraconazole	PO	18,000	13,392	0.2	0.2	0.15	0.147
J02A	Antimycotics For Systemic Total		44,300				0.32	0.316
J01AA08	Minocycline	PO	5,800	736	0.2	0.2	0.86	0.860
J01A	Tetracyclin total						0.86	0.860

12. EBM のためのデータベースと連携したメタアナリシスの ソフトウェアに関する調査研究と開発の試み

丹後 俊郎（国立公衆衛生院附属図書館）

1. 結果の概要

既存の研究情報をシステムティックレビューにより系統的に整理された情報を可能ならば統合する統計手法としてのメタアナリシスの進展は近年目覚ましい。最近の国際統計学会の傾向をみてもメタアナリシスの方法論の発表は年々増加の一途である。しかし、残念ながらそのソフトウェアの開発は方法論の発表の増加ほどは進んでいないようである。Egger et al. (1998) が調査した結果を表1（市販）、表2（Public domain）に引用するが、方法論の種類、データ入力の容易性、などの点で汎用性に向け、最近のWindows 対応のソフトウェアは少ないようである。

分担研究「EBM のためのデータベース・モデル」においても、データベースモデルの一つのコンポーネントとして、メタアナリシス・ソフトウェアの組み込みを検討している。Borenstein and Rothstein が最近開発した Comprehensive Meta-Analysis を入手してその内容、移植性を検討している。

本分担研究では、データベースとの整合性を考慮したメタアナリシスのための基本的な手法に関するソフトウェ

アの開発を試みた。その一部はすでに拙著「メタ・アナリシス入門」の中に収録してあるので、ここではその一部を転載して紹介する。データベースとの連携の部分は現在検討中であるので省略する。

2. 最終目標

プログラムの種類の増加、出力表現、データ・ベースとの連携性、などを検討し、EBM のための最終モデルを試作することにある。

引用文献

- Egger M, Sterne JAC, Smith GD. Meta-Analysis Software. BMJ 316 : 1-7, Education and debate Saturday 17 January 1998.
- Borenstein M and Rothstein H. Comprehensive Meta-Analysis - A computer program for research synthesis, Biostat. Inc. 1999.
- 丹後俊郎. メタ・アナリシス入門—エビデンスの統合を目指す統計手法, 朝倉書店, 2002.

Table 1 Summary of features of five commercial meta-analysis software packages					
	FAST*PRO	STATA	True Epistat	DSTAT	DESCARTES
Version tested	1.0	5.0	5.0	1.10	available in spring 1998
Operating system	MS-DOS	Windows	MS-DOS	MS-DOS	Windows
Distributor	Academic Press 24-28 Oval Road London NW1 7DX UK ₁	Timberlake Consultants 47 Hartfield Crescent West Wickham Kent BR4 9DW UK ₂ www.stata.com	Epistat Services 2011 Cap Rock Circle Richardson Texas 75080-3417 USA	Lawrence Erlbaum Ass. 365 Broadway Hillsdale New Jersey 07642 USA	Update Software Ltd Summertown Pavilion Middle Way Summertown Oxford OX2 7LG UK www.update-software.com
Price	£250	£345	US\$533	US\$99	not yet available
Input data	2×k tables, odds ratios, relative risks, risk difference, difference of means, slopes and others	Any (package has sophisticated data management and modeling facilities). Data are analysed using standard methods and the results used as input for meta analysis commands.	2×2 tables, differences of means, p values, z-, t-, F-, 02- statistics, correlation coefficients	22 tables, means, p values, z-, t-, F-, 02- statistics, correlation coefficients	2×2 tables, means, covariates
Statistical models	Bayesian and classical fixed effects and random effects	Fixed effects and random effects. Empirical Bayes. Regression models.	Fixed effects and random effects	Fixed effects only	Fixed and random effects. Regression models.
Output effect measures	Odds ratio, relative risk, risk difference, difference of means and others	Odds ratio, relative risk, risk difference of means and others	Odds ratio, relative risk, risk difference, standardized difference and others	Standardised difference	Odds ratio, relative risk, risk difference, NNT, weighted mean difference, standardized mean difference
Test for Homogeneity	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Manual	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Formulae given	No	Yes ³	Yes	Yes	Yes
<p>Technical support is available from Dr Vic Hasselblad, Durham, NC, USA (Fax +1 919 286 5601)</p> <p>The meta-analysis macro for use within STATA is free and can be downloaded from http://www.stata.com Sharp SJ, Sterne JAC. Sbe16: Meta-analysis. Stata Technical Bulletin 1997; 38: 9-14</p>					

Table 2 Summary of features of three public domain meta-analysis software packages.			
	Rev Man	Easy MA	Meta-Analyst
Version tested	3.0	97b	0.988
Operating system	Windows	MS-DOS	MS-DOS
Distributor	The Cochrane Collaboration	Dr M Cucherat Dept. of Clinical Pharmacology 162 Av. Lacassagne F-69003 Lyon France	Dr J Lau New England Medical Center, Box 63 750 Washington St Boston, MA 02111 USA
Internet address	hiru.mcmaster.ca/cochrene	www.spc.univ-lyon1.fr/citccf/easyma www.spc.univ-lyon1.fr/mcu/easyma	available from Dr Lau via electronic mail (joseph.lau@es.nemc.org)
Input data	2×2 tables, means	2×2 tables	2×2 tables
Statistical models	Fixed effects and random effects	Fixed effects and random effects	Fixed effects and random effects
Output effect measures	Odds ratio, relative risk, risk difference	Odds ratio, relative risk, risk difference, NNT	Odds ratio, relative risk, risk difference
Test for Homogeneity	Yes	Yes	Yes
Manual	Yes	Yes	No
Formulae given	in preparation	Yes	No

データとプログラムリスト

プログラムはすべて、統計ソフト S-PLUS を利用している。

- beta2.prn : 表3.2のデータ
- normal.prn : 表3.4のデータ
- peto.s : Petoの方法(オッズ比)
- varor.s : 漸近分散法(オッズ比)+DerSimonian-Laird法
- mhor.s : Mantel-Haenszel法(オッズ比)
- varr.s : 漸近分散法(リスク比)+DerSimonian-Laird法
- varrd.s : 漸近分散法(リスク差)+DerSimonian-Laird法
- admean.s : 平均値の差+DerSimonian-Laird法
- stdmean.s : 標準化された平均値の差+DerSimonian-Laird法

S-PLUS: 日本では、データの統計解析のためのソフトとして SAS, SPSS などが有名である。

S-PLUS にも他のソフトに優るとも劣らない統計解析機能が備わっているが、その特徴はなんといっても、統計手法・統計モデルを芸術的な感覚で Visual に創作できる便利なツールと言える。

データ・ファイル名: beta2.prn

3	38	3	39	1
7	114	14	116	2
5	69	11	93	3
102	1533	127	1520	4
28	355	27	365	5
4	59	6	52	6
98	945	152	939	7
60	632	48	471	8
25	278	37	282	9
138	1916	188	1921	10
64	873	52	583	11
45	263	47	266	12
9	291	16	293	13
57	858	45	883	14
25	154	31	147	15
65	1195	62	1200	16
17	298	34	309	17

データ・ファイル名: normal.prn

155	55.0	47.0	156	75.0	64.0
31	27.0	7.0	32	29.0	4.0
75	64.0	17.0	71	119.0	29.0
18	66.0	20.0	18	137.0	48.0
8	14.0	8.0	13	18.0	11.0
57	19.0	7.0	52	18.0	4.0
34	52.0	45.0	33	41.0	34.0
110	21.0	16.0	183	31.0	27.0
60	30.0	27.0	52	23.0	20.0

```
# peto.s: Peto's method
#
dat <-scan("d:/splus/beta2.prn",list(a = 0,n1 = 0,c = 0,n0 = 0,d = 0))
ai <-dat$a
bi <-dat$n1-dat$a
ci <-dat$c
di <-dat$n0-dat$c
tn <-dat$n1+dat$n0
n1 <-dat$n1
n0 <-dat$n0
m1 <-ai+ci
m0 <-bi+di
o <-ai
e <-n1 * m1/tn
v <-n1 * n0 * m1 * m0/tn/(tn-1)
lgor <-(o-e)/v
se <-1/sqrt(v)
w <-1/se/se
low <-exp(lgor-1.96 * se)
upp <-exp(lgor+1.96 * se)
# ----- individual graph -----
k <-length(ai)
id <-k:1
plot(exp(lgor),id, ylim = c(-2.20),pch = 15,
     log = "x", xlim = c(0.1,10), yaxt = "n", pch = " ",
     ylab = "Citation", xlab = "Odds ratio")
title(main = " Peto's method ")
symbols(log10(exp(lgor)),id, squares = sqrt(tn),
        add = T, inches = 0.25, log = "x", ylim = c(0.20),
        xlim = c(log10(0.1), log10(10)))
for (i in 1:k) {
  j <-k-i+1
  x <-c(low [i],upp [i])
  y <-c(j, j)
  lines(x, y, type = "l")
  text(0.1,i, j)
}
# ---- fixed effects ----
sw <-sum(w)
peto <- exp( sum( lgor * w )/sw )
petol <- exp( log(peto)-1.96 * sqrt(1/sw) )
petou <- exp( log(peto)+1.96 * sqrt(1/sw) )
q1 <-sum( w *(lgor-log(peto))2 )
df1 <-k-1
pval1 <- 1-pchisq(q1,df1)
q2 <--(abs( sum(o-e) ) -0.5)2/sum(v)
df2 <-1
pval2 <- 1-pchisq(q2,df2)
# ----- graph -----
x <-c(petol, petou)
y <-c(-1, -1)
lines(x, y, type = "b", lty = 1)
abline(v = c(peto), lty = 2)
```

```

abline(v = 1)
text(0.3,-1, "Combined")
# ----- output variables -----
out <- round( c(peto, petol, petou), 4)
outq1 <- round( c(q1,df1,pval1), 6)
outq2 <- round( c(q2,df2,pval2), 6)

# varor. s : Variance-based method for odds ratio
#
dat <- scan("d:/splus/beta2.prn",list(a = 0,n1 = 0,c = 0,n0 = 0,d = 0))
ai <- dat$a
bi <- dat$n1-dat$a
ci <- dat$c
di <- dat$n0-dat$c
tn <- dat$n1 + dat$n0
lgor <- log(ai * di/bi/ci)
se <- sqrt(1/ai + 1/bi + 1/ci + 1/di)
low <- exp(lgor-1.96 * se)
upp <- exp(lgor+1.96 * se)
k <- length(dat$a)
id <- k:1
plot(exp(lgor),id, ylim = c(-3,20),pch = 15,
     log = "x", xlim = c(0.1,10), yaxt = "n", pch = " ",
     ylab = "Citation", xlab = "Odds ratio")
title(main = " Variance-based method ")
symbols(log10(exp(lgor)),id, squares = sqrt(tn),
        add = T, inches = 0.25, log = "x", ylim = c(0,20),
        xlim = c(log10(0.1), log10(100)) )
for (i in 1:k) {
  j <- k-i+1
  x <- c(low [i] ,upp [i] )
  y <- c(j, j)
  lines(x, y, type = "l")
  text(0.1,i, j)
}
# ----- fixed effects -----
w <- 1/se/se
sw <- sum(w)
varor <- exp( sum(lgor * w)/sw )
varorl <- exp( log(varor)-1.96 * sqrt(1/sw))
varoru <- exp( log(varor)+1.96 * sqrt(1/sw))
q1 <- sum(w * (lgor-log(varor))^2)
df1 <- k-1
pval1 <- 1-pchisq(q1,df1)
q2 <- log(varor)^2 * sw
df2 <- 1
pval2 <- 1-pchisq(q2,df2)
# z2 <- log(varor) * sqrt(sw)
# ----- random-effects -----
tau2 <- (q1-(k-1))/(sw-sum(w * w)/sw)
tau2 <- max(0,tau2)
wx <- 1/(tau2+se * se)
swx <- sum(wx)

varord <- exp( sum(lgor * wx)/swx )
varordl <- exp(log(varord)-1.96 * sqrt(1/swx))
varordu <- exp(log(varord)+1.96 * sqrt(1/swx))
qx2 <- log(varord)^2 * swx
dfx2 <- 1
pvalx2 <- 1-pchisq(qx2,dfx2)
# zx2 <- log(varord) * sqrt(swx)
# ----- graph -----
x <- c(varorl, varoru)
y <- c(-1, -1)
lines(x, y, type = "b")
x <- c(varordl, varordu)
y <- c(-2, -2)
lines(x, y, type = "b",lty = 1)
abline(v = c(varor, varord), lty = 2)
abline(v = 1)
text(0.2,-1, "Combined:fixed")
text(0.2,-2, "Combined:random")
# ----- output variables -----
out <- round( c(varor, varorl, varoru), 4)
outq1 <- round( c(q1,df1,pval1), 6)
outq2 <- round( c(q2,df2,pval2), 6)
outR <- round( c(varord, varordl, varordu), 4)
outq2R <- round( c(qx2,dfx2,pvalx2), 6)

# mhor. s : Mantel-Haenszel method for odds ratio
#
dat <- scan("d:/splus/beta2.prn",list(a = 0,n1 = 0,c = 0,n0 = 0,d = 0))
ai <- dat$a
bi <- dat$n1-dat$a
ci <- dat$c
di <- dat$n0-dat$c
tn <- dat$n1 + dat$n0
n0 <- dat$n0
n1 <- dat$n1
m1 <- ai+ci
or <- ai * di/bi/ci
#--- variance -----
p <- (ai+di)/tn
qq <- (bi+ci)/tn
r <- ai * di/tn
s <- bi * ci/tn
mhv0 <- sum(p * r)/sum(r)^2 + sum(p * s+qq * r)/sum(r)/sum(s)
mhv1 <- mhv0 + sum(qq * s)/sum(s)^2
mhv <- mhv1/2
o <- ai
e <- (ai+bi) * (ai+ci)/tn
v <- (ai+bi) * (ci+di) * (ai+ci) * (bi+di)/tn/tn/(tn-1)
#
lgor <- log(or)
se <- sqrt(1/ai+1/bi+1/ci+1/di)
w2 <- 1/se/se
sse <- sqrt(tn/bi/ci)

```

```

low <-exp(lgor-1.96 * se)
upp <-exp(lgor+1.96 * se)
# ----- individual graph -----
k <-length(dat$a)
id <-k:1
plot(exp(lgor),id, ylim = c(-2,20),pch = 15,
     log = "x", xlim = c(0.1,10),yaxt = "n",pch = " ",
     ylab = "Citation",xlab = "Odds ratio")
title(main = " Mantel-Haenszel method ")
symbols(log10(exp(lgor)),id, squares = sqrt(tn),
        add = T, inches = 0.25,log = "x", ylim = c(0,20),
        xlim = c(log10(0.1), log10(100)) )
for (i in 1:k) {
  j <-k-i+1
  x <-c(low [i] ,upp [i] )
  y <-c(j, j)
  lines(x, y, type = "l")
  text(0.1,i, j)
}
# ----- fixed effects -----
w <-1/sse/sse
sw <-sum(w)
mhor <- sum( or * w )/sw
mhorl <- exp( log(mhor)-1.96 * sqrt(mhv) )
mhoru <- exp( log(mhor)+1.96 * sqrt(mhv) )
q1 <-sum( w2 *(lgor-log(mhor))2 )
df1 <-k-1
pval1 <- 1-pchisq(q1,df1)
q2 <-((abs( sum(o-e) ) -0.5)2)/sum(v)
df2 <-1
pval2 <- 1-pchisq(q2,df2)
# ----- graph -----
aa <-1-mhor
bb <-n0-m1+mhor *(n1 ÷ m1)
cc <-mhor * n1 * m1
e <- (-bb+sqrt(bb * bb - 4 * aa * cc))/2/aa
var <-1/(1/e ÷ 1/(n1-e)+1/(m1-e)+1/(n0-m1-e))
qlbd <- sum( (ai-e)2/var )
df1 <-k-1
pval1bd <- 1-pchisq(qlbd, df1)
# -----
x <-c(mhorl, mhoru)
y <-c(-1, -1)
lines(x, y, type = "b", lty = 1)
abline(v = c(mhor),lty = 2)
abline(v = 1)
text(0.3,-1, "Combined")
# ----- output variables -----
out <- round( c(mhor, mhorl, mhoru), 4)
outq1 <- round( c(q1,df1,pval1), 6)
outq2 <- round( c(q2,df2,pval2), 6)
outq1BD <- round( c(qlbd, df1,pval1bd), 6)

```

```

# varrr. s : Variance- based method for risk ratio
#
dat <-scan("d:/splus/beta2.prn",list(a = 0,n1 = 0,c = 0,n0 = 0,d = 0))
ai <-dat$a
bi <-dat$n1-dat$a
ci <-dat$c
di <-dat$n0-dat$c
tn <-dat$n1 + dat$n0
n1 <-dat$n1
n0 <-dat$n0
lgrr <-log( (ai/n1)/(ci/n0) )
se <-sqrt((bi/ai/n1 + di/ci/n0) )
low <-exp(lgrr-1.96 * se)
upp <-exp(lgrr+1.96 * se)
# ----- individual graph -----
k <-length(dat$a)
id <-k:1
plot(exp(lgrr),id, ylim = c(-3,20),pch = 15,
     log = "x", xlim = c(0.1,10),yaxt = "n",pch = " ",
     ylab = "Citation",xlab = "Risk ratio")
title(main = " Variance-based method")
symbols(log10(exp(lgor)),id, squares = sqrt(tn),
        add = T, inches = 0.25,log = "x", ylim = c(0,20),
        xlim = c(log10(0.1), log10(100)) )
for (i in 1:k) {
  j <-k-i+1
  x <-c(low [i] ,upp [i] )
  y <-c(j, j)
  lines(x, y, type = "l")
  text(0.1,i, j)
}
# ----- fixed effects -----
w <-1/se/se
sw <-sum(w)
varrr <-exp( sum(lgrr * w)/sw )
varrrl <-exp( log(varrr)-1.96 * sqrt(1/sw))
varrru <-exp( log(varrr)+1.96 * sqrt(1/sw))
q1 <-sum(w *(lgrr-log(varrr))2)
df1 <-k-1
pval1 <- 1-pchisq(q1,df1)
q2 <-log(varrr)2 * sw
df2 <-1
pval2 <- 1-pchisq(q2,df2)
# ----- random-effects -----
tau2 <-((q1-(k-1))/(sw-sum(w * w)/sw) )
tau2 <-max(0,tau2)
wx <-1/(tau2+se * se)
swx <-sum(wx)
varrrd <-exp( sum(lgrr * wx)/swx )
varrrdl <-exp(log(varrrd)-1.96 * sqrt(1/swx))
varrrdu <-exp(log(varrrd)+1.96 * sqrt(1/swx))
qx2 <-log(varrrd)2 * swx
dfx2 <-1

```



```

pvalx2 <- 1-pchisq(qx2,dfx2)
# ----- graph -----
x <-c(varrri, varrru)
y <-c(-1, -1)
lines(x, y, type="b")
x <-c(varrrdl, varrrdu)
y <-c(-2, -2)
lines(x, y, type="b")
abline(v = c(varrri, varrrd),lty = 2)
abline(v = 1)
text(0.2,-1, "Combined:fixed")
text(0.2,-2, "Combined:random")
# ----- output variables -----
out <- round( c(varrri, varrrl, varrru), 4)
outq1 <- round( c(q1,df1,pval1), 6)
outq2 <- round( c(q2,df2,pval2), 6)
outR <- round( c(varrrd, varrrdl, varrrdu), 4)
outq2R <- round( c(qx2,dfx2,pvalx2), 6)

# varrrd. s : Variance- based method for risk difference
#
dat <-scan("d:/splus/beta2.prn",list(a = 0,n1 = 0,c = 0,n0 = 0,d = 0))
ai <-dat$a
bi <-dat$n1-dat$a
ci <-dat$c
di <-dat$n0-dat$c
tn <-dat$n1+dat$n0
n1 <-dat$n1
n0 <-dat$n0
rd <- (ai/n1) - (ci/n0)
se <-sqrt(ai * bi/n13 + ci * di/n03)
low <-rd-1.96 * se
upp <-rd+1.96 * se
# ----- individual graph -----
k <-length(dat$a)
id <-k:1
plot(rd, id, ylim = c(-3,20),pch = 15,
      xlim = c(-0.2, 0.2),yaxt = "n",pch = " ",
      ylab = "Citation",xlab = "Risk difference")
title(main = " Variance-based method ")
symbols(rd, id, squares = sqrt(tn),
        add = T, inches = 0.25)
abline(v = 0)
for (i in 1:k) {
  j <-k-i+1
  x <-c(low [i] ,upp [i] )
  y <-c(j, j)
  lines(x, y, type="l")
  text(-0.2 ,i, j)
}
# ----- fixed effects ----
w <-1/se/se
sw <-sum(w)

```

```

varrrd <- sum(rd * w)/sw
varrrdl <- varrrd -1.96 * sqrt(1/sw)
varrrdu <- varrrd +1.96 * sqrt(1/sw)
q1 <-sum( w *(rd-varrrd)2 )
df1 <-k-1
pval1 <- 1-pchisq(q1,df1)
q2 <-varrrd2 * sw
df2 <-1
pval2 <- 1-pchisq(q2,df2)
# ----- random-effects ----
tau2 <-((q1-(k-1))/(sw-sum(w * w)/sw)
tau2 <-max(0,tau2)
wx <-1/(tau2+se * se)
swx <-sum(wx)
varrrdd <-sum(rd * wx)/swx
varrrddl <- varrrdd-1.96 * sqrt(1/swx)
varrrddu <- varrrdd+1.96 * sqrt(1/swx)
qx2 <-varrrdd2 * swx
pvalx2 <- 1-pchisq(qx2,df2)
# ----- graph -----
x <-c(varrdl, varrru)
y <-c(-1,-1)
lines(x, y, type="b")
x <-c(varrddl, varrrdu)
y <-c(-2,-2)
lines(x, y, type="b")
abline(v = c(varrdd, varrrd), lty = 2)
text(-0.12,-1, "Combined:fixed")
text(-0.12,-2, "Combined:random")
# ----- output variables -----
out <- round( c(varrdd, varrrdl, varrrdu), 4)
outq1 <- round( c(q1,df1,pval1), 6)
outq2 <- round( c(q2,df2,pval2), 6)
outR <- round( c(varrdd, varrrddl, varrrdu), 4)
outq2R <- round( c(qx2,df2,pvalx2), 6)

# admean. s : difference in means
#
d <-scan("d:/splus/normal. prn",list(n1 = 0,m1 = 0,s1 = 0,n0 = 0,m0 = 0,s0 = 0))
ad <-d$m1-d$m0
s <-(( d$n1-1) * d$s12 + (d$n0-1) * d$s02 )/(d$n1 + d$n0-2)
se <-sqrt((1/d$n1+1/d$n0) * s)
tn <-d$n1 + d$n0
low <-ad-1.96 * se
upp <-ad+1.96 * se
# ----- individual graph -----
k <-length(d$n1)
id <-k:1
plot(ad, id, ylim = c(-3,10),pch = 15,
      xlim = c(-100,100),yaxt = "n",pch = " ",
      ylab = "Citation",xlab = "Difference in means")
title(main = " Mean difference model ")
symbols(ad, id, squares = sqrt(tn),

```

```

    add = T, inches = 0.25)
abline(v = 0)
for (i in 1:k) {
  j <-k-i+1
  x <-c(low [i] ,upp [i] )
  y <-c(j, j)
  lines(x, y, type="l")
  text(50 ,i, j)
}
# ---- fixed effects ----
w <-1/se/se
sw <-sum(w)
adm <-sum(ad * w)/sw
adl <-adm-1.96 * sqrt(1/sw)
adu <- adm+1.96 * sqrt(1/sw)
q1 <-sum(w *(ad-adm)2)
df1 <-k-1
pval1 <- 1-pchisq(q1,df1)
q2 <-adl2 * sw
df2 <-1
pval2 <- 1-pchisq(q2,df2)
# ---- random-effects ----
tau2 <-((q1-(k-1))/(sw-sum(w * w)/sw)
tau2 <-max(0,tau2)
wx <-1/(tau2+se * se)
swx <-sum(wx)
admx <-sum(ad * wx)/swx
adxl <- admx-1.96 * sqrt(1/swx)
adxu <- admx+1.96 * sqrt(1/swx)
qx2 <-admx2 * swx
pvalx2 <- 1-pchisq(qx2,df2)
# ----- graph -----
x <-c(adl, adu)
y <-c(-1, -1)
lines(x, y, type="b")
x <-c(adxl, adxu)
y <-c(-2, -2)
lines(x, y, type="b")
abline(v = c(adm, admx), lty = 2)
text(60,-1, "Combined:fixed")
text(60,-2, "Combined:random")
# ----- output variables -----
out <- round( c(adm, adl, adu), 4)
outq1 <- round( c(q1,df1,pval1), 6)
outq2 <- round( c(q2,df2,pval2), 6)
outR <- round( c(admx, adxl, adxu), 4)
outq2R <- round( c(qx2,df2,pvalx2), 6)

# stdmean. s: standardized mean difference model
#
d <-scan("d:/splus/normal. prn",list(n1 = 0,m1 = 0,s1 = 0,n0 = 0,m0 = 0,s0 = 0))
ad <-d$m1-d$m0
s <-(( d$m1-1)* d$s12 + (d$m0-1)* d$s02)/(d$m1+d$m0-2)

```

```

s <-sqrt((1/d$m1+1/d$m0) * s)
std <-ad/s
se <-sqrt(1/d$m1+1/d$m0+std2/2/(d$m1+d$m0) )
low <-std-1.96 * se
upp <-std+1.96 * se
tn <-d$m1+d$m0
# ----- individual graph -----
k <-length(d$m1)
id <-k:1
plot(std, id, ylim = c(-3,10),pch = 15,
      xlim = c(-15,15),yaxt = "n",pch = " ",
      ylab = "Citation",xlab = "Standardized difference in means")
title(main = " Standardized mean difference model")
symbols(std, id, squares = sqrt(tn),
        add = T, inches = 0.25)
abline(v = 0)
for (i in 1:k) {
  j <-k-i+1
  x <-c(low [i] ,upp [i] )
  y <-c(j, j)
  lines(x, y, type="l")
  text(11,i, j)
}
# ---- fixed effects ----
w <-1/se/se
sw <-sum(w)
stdm <-sum(std * w)/sw
stdl <-stdm-1.96 * sqrt(1/sw)
stdu <- stdm+1.96 * sqrt(1/sw)
q1 <-sum(w *(std-stdm)2)
df1 <-k-1
pval1 <- 1-pchisq(q1,df1)
q2 <-stdl2 * sw
df2 <-1
pval2 <- 1-pchisq(q2,df2)
# ---- random-effects ----
tau2 <-((q1-(k-1))/(sw-sum(w * w)/sw)
tau2 <-max(0,tau2)
wx <-1/(tau2+se * se)
swx <-sum(wx)
stdmx <-sum(std * wx)/swx
stdxl <- stdmx-1.96 * sqrt(1/swx)
stdxu <- stdmx+1.96 * sqrt(1/swx)
qx2 <-stdmx2 * swx
pvalx2 <- 1-pchisq(qx2,df2)
# ----- graph -----
x <-c(stdl, stdu)
y <-c(-1, -1)
lines(x, y, type="b")
x <-c(stdxl, stdxu)
y <-c(-2, -2)
lines(x, y, type="b")
abline(v = c(stdm, stdmx), lty = 2)

```

```
text(12,-1,"Combined:fixed")
text(12,-2,"Combined:random")
# ----- output variables -----
out <- round( c(stdm, stdl, stdu), 4)
outq1 <- round( c(q1,df1,pval1), 6)
outq2 <- round( c(q2,df2,pval2), 6)
outR <- round( c(stdmx, stdxl, stdxu), 4)
outq2R <- round( c(qx2,df2,pvalx2), 6)
```

次ページ以降は、「丹後著：メタアナリシス入門，第3章：メタアナリシスの代表的な方法，朝倉書店，2002」からの転載である。

3

メタ・アナリシスの代表的な方法

本章では、無作為割り付けを基本とした研究デザインで交絡因子 (confounding factors) の影響をデザイン段階で確率的に調整している研究分野におけるメタ・アナリシスで代表的でかつ計算が容易な統計手法を紹介する。実際の計算は付録 B に記載されている S-Plus プログラムを利用しているので参考にしていただきたい。またその理論は第 9 章を参照されたい。

3.1 2 × 2 分割表

本節では 2 × 2 分割表のデータが個々の研究から抽出できる場合のメタ・アナリシスの計算を考える。基本的なデータは表 3.1 に示されている 2 × 2 分割表のデータを利用する。歴史的な順序でまず Peto の方法から解説しよう。

3.1.1 Peto の方法—オッズ比

Peto の方法は臨床試験 RCT の effect size としてオッズ比を用いてメタ・アナリシスを行うために提案された方法であり、それぞれの RCT の結果の

表 3.1 臨床試験 or 閉じた前向き追跡調査集団 (closed cohort) における原因と結果の K 個の研究結果の 2 × 2 分割表 ($i = 1, \dots, K$)

原因	結果		計
	事象の発生 あり	なし	
治療群 (曝露群)	a_i	b_i	n_{1i}
対照群 (非曝露群)	c_i	d_i	n_{0i}
計	m_{1i}	m_{0i}	n_i

解釈を容易にする統計量で構成されている。この方法は各試験毎に、治療群における観測イベント数から治療効果がない場合に期待されるイベント数を引いた数、つまり、その試験でイベントの発生を予防できた患者の数を表す

$$O_i - E_i, \quad i = 1, 2, \dots, K$$

とその分散 V_i から近似的に推定されるオッズ比

$$\hat{OR}_i = \frac{a_i d_i}{b_i c_i} = \exp\left(\frac{O_i - E_i}{V_i}\right) \quad (3.1)$$

を利用して計算するものである。その計算のプロセスはアルゴリズム 3.1 に示す。

アルゴリズム 3.1. 母数モデル：Peto の方法

1. 各研究での対数オッズ比の近似値を計算する。

$$\log OR_i = \frac{O_i - E_i}{V_i} = \left(a_i - \frac{n_{11}n_{00}}{n_i}\right) / \left(\frac{n_{11}n_{00}n_{10}n_{01}}{n_i^2(a_i - 1)}\right)$$

2. 対数オッズ比の標準誤差を計算する。

$$SE_i = \frac{1}{\sqrt{V_i}}$$

各研究の 95%信頼区間は $\exp(\log OR_i \pm 1.96SE_i)$ で計算する。

3. 各研究の重みを計算する。

$$w_i = \frac{1}{SE_i^2} = V_i$$

4. 統合オッズ比の推定：重み付き平均を計算し指数変換でもとに戻す。

$$OR_p = \exp\left(\frac{\sum_{i=1}^K (O_i - E_i)}{\sum_{i=1}^K V_i}\right) \quad (3.2)$$

5. 統合オッズ比の 95%信頼区間を計算する。

$$\exp\left(\frac{\sum_{i=1}^K (O_i - E_i)}{\sum_{i=1}^K V_i} \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{\sum_{i=1}^K V_i}}\right) \quad (3.3)$$

6. 均質性の検定を行う。

$$Q_1 = \frac{\sum_{i=1}^K (O_i - E_i)^2}{V_i} = \frac{\sum_{i=1}^K (O_i - E_i)^2}{\sum_{i=1}^K V_i} \sim \chi_{K-1}^2 \quad (8.4)$$

7. 有意性の検定を行う。(Mantel-Haenszel 検定)

$$Q_2 = \frac{\left\{ \left| \sum_{i=1}^K (O_i - E_i) \right| - 0.5 \right\}^2}{\sum_{i=1}^K V_i} \sim \chi_1^2 \quad (8.5)$$

[例題]：心筋梗塞後の2次予防—βブロッカーの長期投与

第1章の図1.1の17のRCTのメタ・アナリシスを再現してみよう。データは表3.2に掲載してある。計算の概略は次のようになる。まず各試験毎の計算は

$$\begin{aligned}
 5.1 \text{ Reynolds} \quad & O_1 - E_1 = 3 - \frac{38 \times 6}{77} = 0.0390 \\
 & V_1 = \frac{38 \times 39 \times 6 \times 71}{77 \times 77 \times 76} = 1.401 \\
 5.2 \text{ Wilhelmsson} \quad & O_2 - E_2 = 7 - \frac{114 \times 21}{230} = -3.4087 \\
 & V_2 = \frac{114 \times 116 \times 21 \times 209}{230 \times 230 \times 229} = 4.7911 \\
 & \vdots \\
 5.17 \text{ Boissel} \quad & O_{17} - E_{17} = 17 - \frac{298 \times 51}{607} = -8.0379 \\
 & V_{17} = \frac{298 \times 309 \times 51 \times 556}{607 \times 607 \times 606} = 11.6942
 \end{aligned}$$

となる。最後に必要な統計量の計算を行う。

$$\begin{aligned}
 \hat{O}R_p &= \exp \left\{ \frac{0.0390 - 3.408 + \dots - 8.0379}{1.401 + 4.7911 + \dots + 11.6942} \right\} \\
 &= 0.7820 \\
 95\%CI &: 0.7820 \times \exp \left\{ \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{1.401 + 4.7911 + \dots + 11.6942}} \right\}
 \end{aligned}$$

表 3.2 心筋梗塞後 2 次予防への β ブロッカーの長期投与の治療効果（死亡率リスク減少）に関する 17 の RCT のメタ・アナリシスのデータ。表 1.3 の 15 の試験に最後の二つの試験を追加したもの。

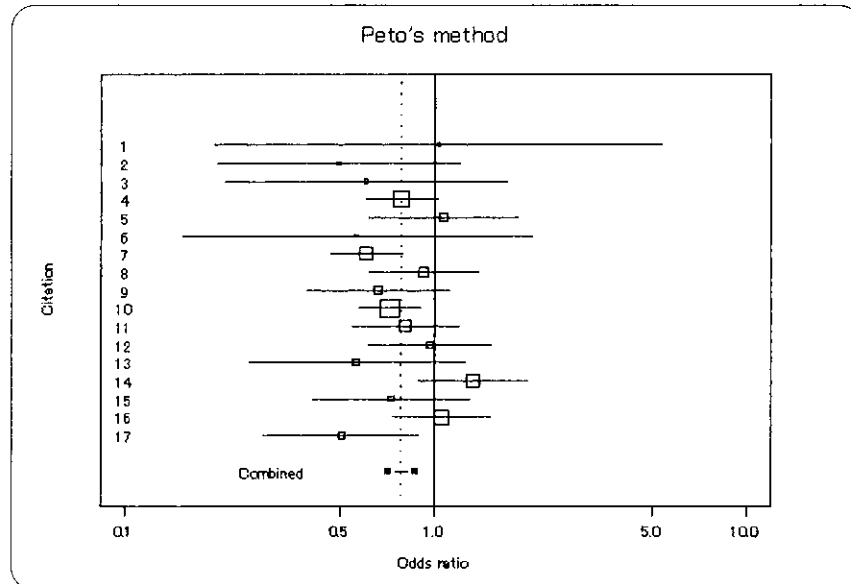
Source Trial	Beta blockade		Control	
	Event	Total	Event	Total
5.1 Reynolds (1 y)	3	38	3	39
5.2 Wilhelmsson (2 y)	7	114	14	116
5.3 Ahlmark (2 y)	5	69	11	93
5.4 Multicentre Int.	102	1533	127	1520
5.5 Baber (3-9 mo)	28	355	27	365
5.6 Rehnqvist	4	59	6	52
5.7 Norwegian	98	945	152	939
5.8 Taylor (mean 4 y)	60	632	48	471
5.9 Hansteen (1 y)	25	278	37	282
5.10 BHAT (median 2 y)	138	1916	188	1921
5.11 Jutian (1 y)	64	873	52	583
5.12 Australian/Swedis	45	263	47	266
5.13 Manger Cats (1 y)	9	291	16	293
5.14 EIS (1 y)	57	858	45	883
5.15 Rehnqvist (3 y)	25	154	31	147
5.16 LIT	65	1195	62	1200
5.17 Boissel	17	298	34	309

$$= 0.7064 \sim 0.8656$$

$$\begin{aligned}
 Q_1 &= 1.401 \times \left(\frac{0.0390}{1.401} - \log 0.7820 \right)^2 \\
 &\quad + 4.7911 \times \left(\frac{-3.408}{4.7911} - \log 0.7820 \right)^2 \\
 &\quad + \dots + 11.6942 \times \left(\frac{-8.0379}{11.6942} - \log 0.7820 \right)^2 = 21.38 \\
 Q_2 &= \frac{(|0.0390 - 3.408 + \dots - 8.0379| - 0.5)^2}{1.401 + 4.7911 + \dots + 11.6942} = 22.27
 \end{aligned}$$

結局, $\hat{OR}_p = 0.782$, 95%CI : 0.706 ~ 0.866, $Q_1 = 21.38$ ($df = 16$, $p = 0.164$), $Q_2 = 22.27$ ($df = 1$, $p < 0.0001$) となる。図 3.1 には S-Plus を利用して解析した結果を示す。付録 B.3 のプログラム「peto.s」を利用したもので、変数 out で推定値, 95%信頼区間, outq1 で Q_1 に関する χ^2 値, 自由度, p 値, outq2 で Q_2 に関する χ^2 値, 自由度, p 値が出力されている。

注意 Peto の方法は、あくまで無作為割り付けに基づく臨床試験のデータに適用するものである。疫学研究のデータには適用すべきではない (unbalanced data によるバイアスが生じる)。また、単純な 2×2 分割表によ



```

> source("d:/splus/peto.s")
> out
[1] 0.7819 0.7064 0.8656
> outa1
[1] 21.381614 16.000000 0.164304
> outa2
[1] 22.266703 1.000000 0.000002
> |

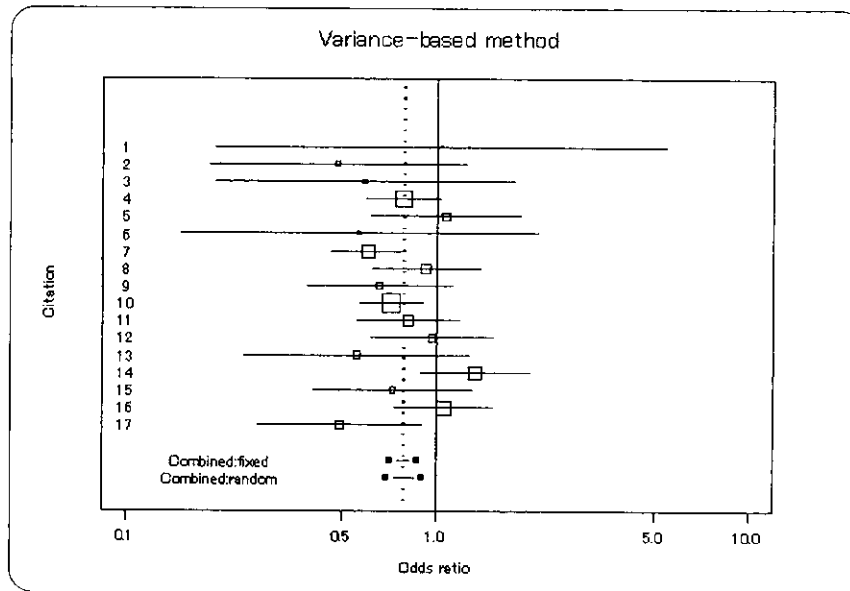
```

図 3.1 心筋梗塞後の 2 次予防— β ブロッカーの長期投与の治療効果（死亡率リスク減少）の Peto の方法（オッズ比）によるメタ・アナリシス：付録 B.3 の S-Plus プログラム「peto.s」の出力結果

る比較であるので交絡因子の調整はできないことに注意したい。

3.1.2 漸近分散法—オッズ比

母数モデルのオッズ比の推定については、ほとんどの場合、Peto 法や、後で紹介する Mantel-Haenszel 法が利用されているが、 β ブロッカーのメタ・アナリシスのように各研究の症例数が大きい場合にはオッズ比の対数が漸近



```

> source("d:/splus/varor.s")
> out
[1] 0.7831 0.7067 0.8677
> outa1
[1] 21.479776 16.000000 0.160797
> outa2
[1] 21.806340 1.000000 0.000003
> # --- random-effects model ---
>
> outR
[1] 0.7908 0.6949 0.8998
> outa2R
[1] 12.67940 1.00000 0.00037
> tau2
[1] 0.01686299

```

図 3.2 心筋梗塞後の 2 次予防 β ブロッカーの長期投与の治療効果 (死亡率リスク減少) の漸近分散法 (オッズ比) によるメタ・アナリシス: 付録 B.4 の S-Plus プログラム「varor.s」の出力結果

的に正規近似できることから漸近的な意味での最尤推定量を計算することができる。この方法を漸近分散法 (variance-based method) という。その計算法はアルゴリズム 3.2 に示す通りである。表 3.2 の β ブロッカーのデータ

に適用してみると,

$$\begin{aligned} \hat{OR}_V &= 0.7831 \\ 95\%CI &: 0.7067 \sim 0.8677 \\ Q_1 &= 21.48 \text{ (} df = 16, p = 0.1608 \text{)} \\ Q_2 &= 21.81 \text{ (} df = 1, p < 0.0001 \text{)} \end{aligned}$$

となり, 漸近分散法の結果は Peto の方法の結果とほとんど同じであった. なお, S-Plus を利用して解析した結果を図 3.2 に示す. 付録 B.4 のプログラム「varor.s」を利用したもので, 変数 out で推定値, 95%信頼区間, outq1 で Q_1 に関する χ^2 値, 自由度, p 値, outq2 で Q_2 に関する χ^2 値, 自由度, p 値が出力されている. このプログラムには, 後で紹介する変量モデルの DerSimonian-Laird 法での解析結果も含まれているので, 変量モデルでの統合オッズ比の推定値と信頼区間が一緒に表示されている.

注意 Peto の方法と同様に単純な 2×2 分割表による比較であるので交絡因子の調整はできないことに注意したい.

アルゴリズム 3.2. 母数モデル：漸近分散法—オッズ比

1. 各研究での対数オッズ比を計算する.

$$\log OR_i = \log \frac{a_i d_i}{b_i c_i}$$
2. 対数オッズ比の標準誤差を計算する.

$$SE_i = \sqrt{\frac{1}{a_i} + \frac{1}{b_i} + \frac{1}{c_i} + \frac{1}{d_i}}$$

各研究の 95%信頼区間は $\exp(\log OR_i \pm 1.96SE_i)$ で計算する.

3. 各研究の重みを計算する.

$$w_i = \frac{1}{SE_i^2} = \left(\frac{1}{a_i} + \frac{1}{b_i} + \frac{1}{c_i} + \frac{1}{d_i} \right)^{-1}$$

4. 統合オッズ比の推定: 重み付き平均を計算し指数変換でもとに戻す.

$$OR_V = \exp \left(\frac{\sum_{i=1}^K w_i \log OR_i}{\sum_{i=1}^K w_i} \right) \quad (3.6)$$

5. 統合オッズ比の 95% 信頼区間を計算する.

$$\exp \left(\log OR_V \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{\sum_{i=1}^K w_i}} \right) \quad (3.7)$$

6. 均質性の検定を行う.

$$Q_1 = \sum_{i=1}^K w_i (\log OR_i - \log OR_V)^2 \sim \chi_{k-1}^2 \quad (3.8)$$

7. 有意性の検定を行う.

$$Q_2 = (\log OR_V)^2 \sum_{i=1}^K w_i \sim \chi_1^2 \quad (3.9)$$

3.1.3 Mantel-Haenszel の方法—オッズ比

疫学研究での交絡因子の調整, 層別解析の方法としてよく知られている. 実は, Peto の方法は最尤推定量, あるいは Mantel-Haenszel 法の近似法である (9.2 節参照). 特に, 層毎の標本数が小さいときに性質が良いのでよく利用される. 計算式は通常の重み付き計算の式とは少々異なり, Mantel-Haenszel 独自の方法であり, アルゴリズム 3.3 に示す通りである. ただ, そこでの均質性の検定は漸近分散法と同様の方法であるが, 理論的根拠が希薄である. むしろ次の Breslow-Day 検定 (1980) の方が薦められる方法である.

$$Q_{1,BD} = \sum_{i=1}^K w_i (a_i - e_i)^2 \sim \chi_{K-1}^2 \quad (3.10)$$

ここで

$$\begin{aligned} e_i &= E(a_i | \hat{O}R_{MH}) \\ w_i &= \text{Var}(a_i | \hat{O}R_{MH})^{-1} \\ &= \left(\frac{1}{e_i} + \frac{1}{n_{1i} - e_i} + \frac{1}{m_{1i} - e_i} + \frac{1}{n_{0i} - m_{1i} - e_i} \right)^{-1} \end{aligned}$$

e_i は次の 2 次方程式の解である.

$$e_i(n_{0i} - m_{1i} - e_i) = \hat{O}R_{MH}(n_{1i} - e_i)(m_{1i} - e_i)$$

Mantel-Haenszel の方法は共通オッズ比の推定以外は, Peto の方法より計算が複雑で, 計算プログラムが必要であろう. 表 3.2 の β ブロッカーの臨床試験データへの適用結果は以下の通りである.

$$\begin{aligned} \hat{O}R_{MH} &= \frac{3 \times 36/77 + 7 \times 102/230 + \dots + 17 \times 275/607}{3 \times 35/77 + 14 \times 107/230 + \dots + 34 \times 281/607} = 0.7816 \\ 95\%CI &: 0.7058 \sim 0.8655 \\ Q_1 &= 21.48 \quad (df = 16, p = 0.161) \\ Q_{1,BD} &= 21.96 \quad (df = 16, p = 0.144) \\ Q_2 &= 22.27 \quad (df = 1, p < 0.0001) \end{aligned}$$

バランスされた十分な標本サイズであるため, Mantel-Haenszel の方法の結果は Peto の方法, 漸近分散法の結果とほとんど同じであったのでここでは省略する. なお, S-Plus プログラムは付録 B.5 の「mhor.s」にある. 「peto.s」と同様に変数 out で推定値, 95%信頼区間, outq1 で Q_1 に関する χ^2 値, 自由度, p 値, outq1BD で Breslow-Day の Q_1 に関する χ^2 値, 自由度, p 値, outq2 で Q_2 に関する χ^2 値, 自由度, p 値が出力される.

注意 Mantel-Haenszel の方法はもともと疫学データの交絡因子の調整のための方法として導入されたものであるが, その小標本に対する性質の良さから臨床試験のメタ・アナリシスにおいても Peto の方法に代わって利用さ