

## メタ分析

- メタ分析とは、過去に報告されたいくつもの研究を統合して、研究全体の推定値を得る解析方法です。

### この例題集でできること

例 1	Stata にメタ分析のデータを設定する .....	1
例 2	メタ分析のサマリー .....	3
例 3	フォレストプロット .....	4
例 4	サブグループメタ分析 .....	5
例 5	オッズ比を <code>meta esize</code> コマンドで計算する .....	9
例 6	累積メタ分析 .....	11
例 7	対数リスク比を <code>meta esize</code> コマンドで計算する .....	15
例 8	メタ回帰 .....	16
例 9	バブルプロット .....	17
例 10	ファンネルプロット .....	18

## データの準備

- まず、メタ分析に必要な効果量や標準誤差を指定して Stata にメタデータを宣言します。`meta set` や `meta esize` などの `meta` コマンドを使用します。
- 必要があれば、メタ分析の過程で `meta update` コマンドを使い、初期設定を更新することができます。詳細は `meta data` をご参照ください。

### 例1 Stata にメタ分析のデータを設定する

- 先生の期待が生徒の IQ に及ぼす影響のデータを入手し、生徒の IQ について考察します。下記のコマンドを入力してデータをダウンロードし、内容を確認します。

```
. use https://www.stata-press.com/data/r16/pupiliq
. describe study1b1 stdmdiff se week1
```

variable name	storage type	display format	value label	variable label
studylbl	str26	%26s		Study label
stdmdiff	double	%9.0g		Standardized difference in means
se	double	%10.0g		Standard error of stdmdiff
week1	byte	%9.0g	catweek1	Prior teacher-student contact > 1 week

- データセットには、効果量 `stdmdiff` と、その標準誤差 `se` が含まれています。これらを `meta set` で指定し、さらに表示オプションの `studylabel` に「`studylbl`」、`eslabel` に「`Std. Mean Diff.`」を入力します。

```
. meta set stdmdiff se, studylabel(studylbl) eslabel(Std. Mean Diff.)
```

```
Meta-analysis setting information

Study information
  No. of studies: 19
  Study label: studylbl
  Study size: N/A

Effect size
  Type: Generic
  Label: Std. Mean Diff.
  Variable: stdmdiff

Precision
  Std. Err.: se
  CI: [_meta_cil, _meta_ciu]
  CI level: 95%

Model and method
  Model: Random-effects
  Method: REML
```

- このメタ分析には、K=19の研究（研究ID、効果量、標準誤差）が含まれています。
- 「**Method: REML**」は変量モデル（random-effects model）が適用されていることを意味します。適用するモデルは、`meta` コマンドのオプションで変更することができます。
- `meta` コマンドは、`_meta_cil`（効果量の信頼区間の最小値）と `_meta_ciu`（効果量の

信頼区間の最大値)などのシステム変数を自動生成します。

## 例2 メタ分析のサマリー

- `meta summarize` コマンドを使って例1の研究を統合し、全体の効果量を推定しましょう。

```
. meta summarize
```

```

Effect-size label: Std. Mean Diff.
Effect size: stdmdiff
Std. Err.: se
Study label: studylbl

Meta-analysis summary
Random-effects model
Method: REML
Number of studies = 19
Heterogeneity:
tau2 = 0.0188
I2 (%) = 41.84
H2 = 1.72

Effect Size: Std. Mean Diff.

```

Study	Effect Size	[95% Conf. Interval]		% Weight
Rosenthal et al., 1974	0.030	-0.215	0.275	7.74
Conn et al., 1968	0.120	-0.168	0.408	6.60
Jose & Cody, 1971	-0.140	-0.467	0.187	5.71
Pellegrini & Hicks, 1972	1.180	0.449	1.911	1.69
Pellegrini & Hicks, 1972	0.260	-0.463	0.983	1.72
Evans & Rosenthal, 1969	-0.060	-0.262	0.142	9.06
Fielder et al., 1971	-0.020	-0.222	0.182	9.06
Claiborn, 1969	-0.320	-0.751	0.111	3.97
Kester, 1969	0.270	-0.051	0.591	5.84
Maxwell, 1970	0.800	0.308	1.292	3.26
Carter, 1970	0.540	-0.052	1.132	2.42
Flowers, 1966	0.180	-0.257	0.617	3.89
Keshock, 1970	-0.020	-0.586	0.546	2.61
Henrikson, 1970	0.230	-0.338	0.798	2.59
Fine, 1972	-0.180	-0.492	0.132	6.05
Grieger, 1970	-0.060	-0.387	0.267	5.71
Rosenthal & Jacobson, 1968	0.300	0.028	0.572	6.99
Fleming & Anttonen, 1971	0.070	-0.114	0.254	9.64
Ginsburg, 1970	-0.070	-0.411	0.271	5.43
theta	0.084	-0.018	0.185	

```

Test of theta = 0: z = 1.62
Test of homogeneity: Q = chi2(18) = 35.83
Prob > |z| = 0.1052
Prob > Q = 0.0074

```

- メタ分析のサマリーには、異質性 (heterogeneity)、各研究と全体の効果量などが表

示されます。

- 全体の効果量  $\theta$  (**theta**) は、各研究の効果量の加重平均です。例 1 での推定値 0.084 は、95%信頼区間 [-0.018, 0.185] の範囲内です。
- 有意性検定  $H_0: \theta = 0$  は P 値が 0.1052 なので、全体の効果量と個別の研究の効果量の有意差はほぼ 0 です。
- $\theta$  は、 $H_0: \theta_1 = \theta_2 \cdots \theta_{19} = 0$  が帰無仮説となります。
- コクランの Q 統計量は 35.83 で、P 値が 0.0074 です。これは、「統合した効果量に異質性はない」という帰無仮説を棄却します。
- 異質性は **I<sup>2</sup>** でも確認できます。異質性の尺度  $I^2 = 41.84$  なので、効果量の推定の異質性の 42% が研究の差異によるものとなります。
- 研究間の異質性は、最終的なメタ分析を行う前に処理する必要があります。

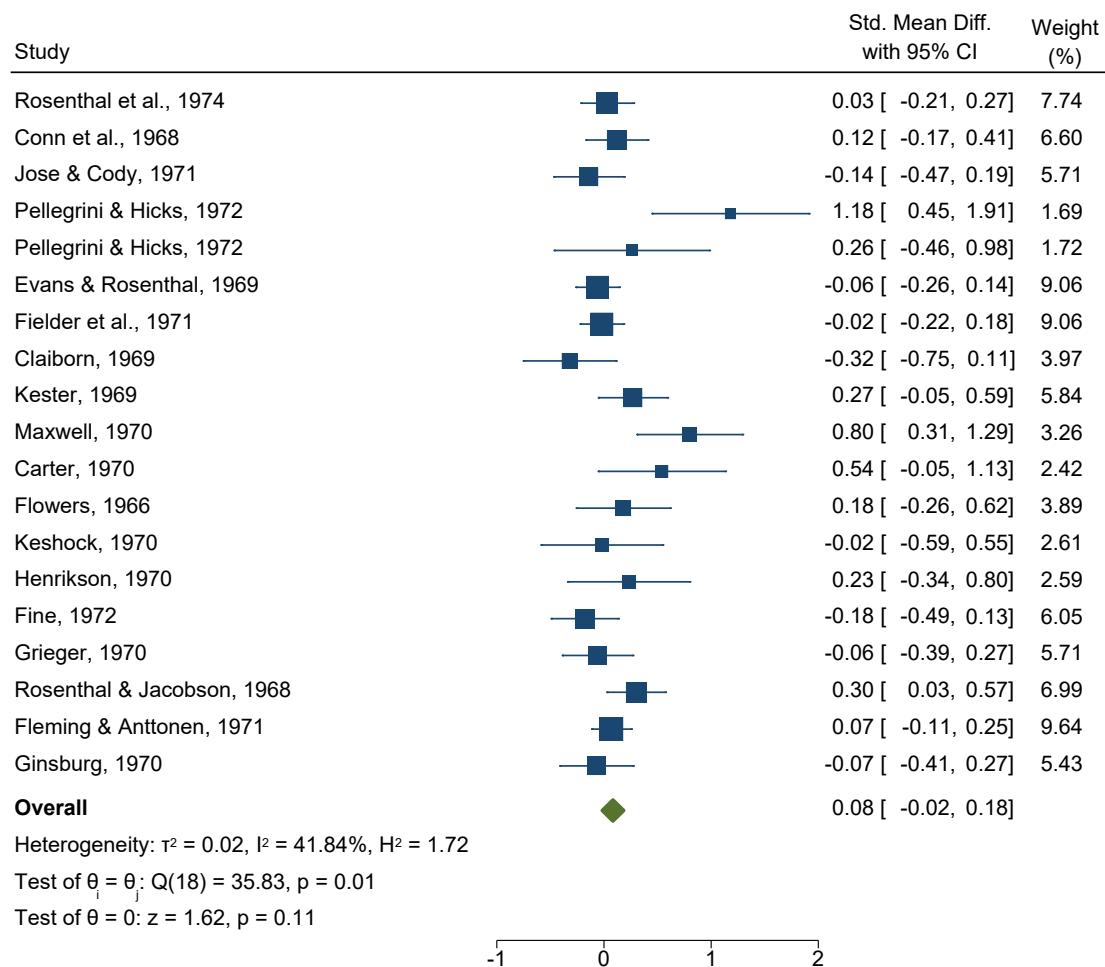
### 例3 フォレストプロット

- メタ分析の結果は、一般的にフォレストプロットで図示します。以下のコマンドで、例 2 の結果からフォレストプロットを作成します。
- フォレストプロットは、個々の研究の効果量を容易に比較でき、統合結果の効果量とどのくらいの類似性があるかを見ることができます。

```
. meta forestplot
```

```
. meta forestplot

Effect-size label: Std. Mean Diff.
Effect size: stdmdiff
Std. Err.: se
Study label: studylbl
```



Random-effects REML model

- 例2の結果が図示されます。青の■のプロットは効果量で、その大きさはWeightに応じます。横線で95%信頼区間を示しています。全体の効果量は緑の◆です。◆の横幅が95%信頼区間を示しています。
- この例では、いくつかの研究の効果量が全体の効果量と、大きく異なっていて、95%信頼区間が重なっていない研究もあります。したがって、個々の研究に異質性があるといえます。

#### 例4 サブグループメタ分析

- ここまでの例題では、先生の期待が生徒のIQに及ぼす影響について分析してきました。Raudenbush(1984)は、ピグマリオン効果（先生が過剰にコミュニケーションを取るとマイナスの効果が生じる）を疑いました。

- 引き続き、これまでの例題を扱います。このデータには、**week1** という変数があり、先生と生徒の接触量を表しています。1週間より長い時間コミュニケーションを取るグループを高接触グループ、1週間以下のグループを低接触グループとします。

	study	author	year	nexper	ncontrol	stdmdiff	weeks	catweek	week1
1	1	Rosenthal et al.	1974	77	339	.03	2	2 weeks	> 1 week
2	2	Conn et al.	1968	60	198	.12	21	> 2 weeks	> 1 week
3	3	Jose & Cody	1971	72	72	-.14	19	> 2 weeks	> 1 week
4	4	Pellegrini & Hicks	1972	11	22	1.18	0	< 1 week	<= 1 week
5	5	Pellegrini & Hicks	1972	11	22	.26	0	< 1 week	<= 1 week
6	6	Evans & Rosenthal	1969	129	348	-.06	3	> 2 weeks	> 1 week
7	7	Fielder et al.	1971	110	636	-.02	17	> 2 weeks	> 1 week
8	8	Claiborn	1969	26	99	-.32	24	> 2 weeks	> 1 week
9	9	Kester	1969	75	74	.27	0	< 1 week	<= 1 week

- 各研究を、この2つのグループに分けてメタ分析を行います。Raudenbushの仮説では、低接触グループで効果が大きくなり、高接触グループで効果が小さくなるはずです。
- 下記のコマンドを実行して、**week1** でグループ分けしたメタ分析を行います。

```
. meta summarize, subgroup(week1)
```

Effect-size label: Std. Mean Diff.  
 Effect size: `stdmdiff`  
 Std. Err.: `se`  
 Study label: `studylbl`

Subgroup meta-analysis summary Number of studies = 19  
 Random-effects model  
 Method: REML  
 Group: `week1`

Effect Size: Std. Mean Diff.

Study	Effect Size	[95% Conf. Interval]		% Weight	
<b>Group: &lt;= 1 week</b>					
Pellegrini & Hicks, 1972	1.180	0.449	1.911	1.69	
Pellegrini & Hicks, 1972	0.260	-0.463	0.983	1.72	
Kester, 1969	0.270	-0.051	0.591	5.84	
Maxwell, 1970	0.800	0.308	1.292	3.26	
Carter, 1970	0.540	-0.052	1.132	2.42	
Flowers, 1966	0.180	-0.257	0.617	3.89	
Keshock, 1970	-0.020	-0.586	0.546	2.61	
Rosenthal & Jacobson, 1968	0.300	0.028	0.572	6.99	
theta	0.373	0.189	0.557		
<b>Group: &gt; 1 week</b>					
Rosenthal et al., 1974	0.030	-0.215	0.275	7.74	
Conn et al., 1968	0.120	-0.168	0.408	6.60	
Jose & Cody, 1971	-0.140	-0.467	0.187	5.71	
Evans & Rosenthal, 1969	-0.060	-0.262	0.142	9.06	
Fielder et al., 1971	-0.020	-0.222	0.182	9.06	
Claiborn, 1969	-0.320	-0.751	0.111	3.97	
Henrikson, 1970	0.230	-0.338	0.798	2.59	
Fine, 1972	-0.180	-0.492	0.132	6.05	
Grieger, 1970	-0.060	-0.387	0.267	5.71	
Fleming & Anttonen, 1971	0.070	-0.114	0.254	9.64	
Ginsburg, 1970	-0.070	-0.411	0.271	5.43	
theta	-0.021	-0.102	0.059		
<b>Overall</b>	theta	0.084	-0.018	0.185	

Heterogeneity summary

Group	df	Q	P > Q	tau2	% I2	H2
<= 1 week	7	11.20	0.130	0.015	22.40	1.29
> 1 week	10	6.40	0.780	0.000	0.00	1.00
Overall	18	35.83	0.007	0.019	41.84	1.72

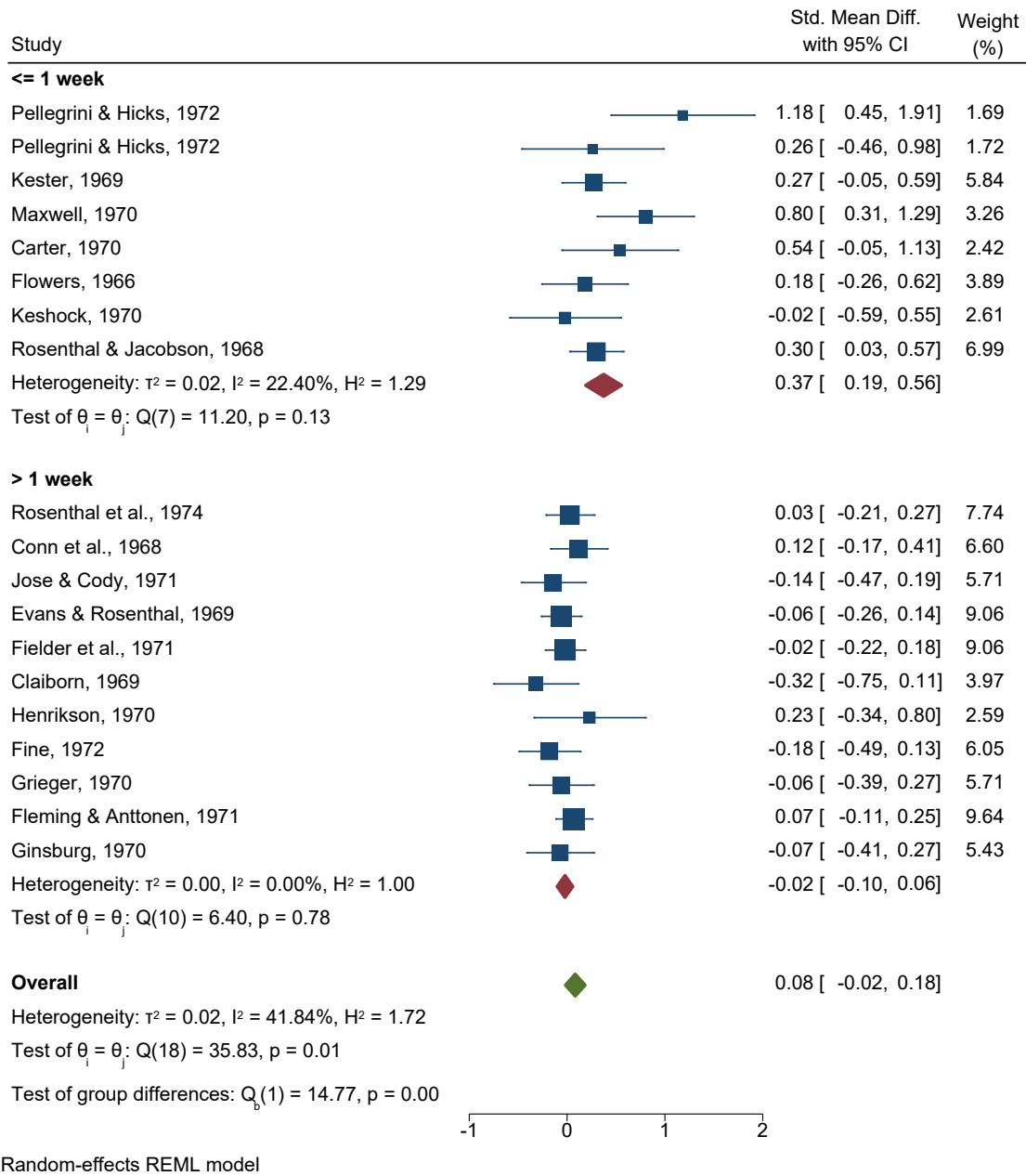
Test of group differences: `Q_b = chi2(1) = 14.77` `Prob > Q_b = 0.000`

- グループを分けると、低接触グループでは効果量が 0.373 (95%信頼区間[0.189, 0.557]) と推定され、統計的に有為な結果になります。一方、高接触グループでは効果量は-0.021 (95%信頼区間[-0.102, 0.059]) で、5%有意水準で 0 と変わらない結果になります。先生のコミュニケーションの有無が、生徒の成績に影響を与えているといえます。
- グループ内での各研究の異質性は、グループ分けする前に比べて小さくなっています。全体の研究では  $I^2 = 41.84$  ですが、低接触グループの中では  $I^2 = 22.40$  です。高接触グループでは、異質性がありません。
- コ克蘭の Q は、グループ間の差を検定しています。Q = 14.77、P 値 = 0.000 なので、高接触グループと低接触グループの効果量に差があることを示しています。
- フォレストプロットでも効果量を確認します。

```
. meta forestplot, subgroup(week1)
```

```
Effect-size label: Std. Mean Diff.  
Effect size: stdmdiff  
Std. Err.: se  
Study label: studylbl
```





Random-effects REML model

- コミュニケーション量によってデータを分けることで、高接触グループでは特に効果量の異質性が小さくなり、異質性を説明することができました。
- ただし、データを分けることによってサンプル数が少なくなってしまうため、不十分な分析になってしまう可能性があることに注意してください。

#### 例5 オッズ比を meta esize コマンドで計算する

- 心筋梗塞を発症した患者に対するストレプトキナーゼ（血栓溶解薬）の効果についての

データを使用します。

```
. use https://www.stata-press.com/data/r16/strepto, clear
. describe
```

```
Contains data from https://www.stata-press.com/data/r16/strepto.dta
  obs:          33          Effect of streptokinase after a myocardial
                             infarction
  vars:          7          14 May 2019 18:24
                             (_dta has notes)
```

variable name	storage type	display format	value label	variable label
study	str12	%12s		Study name
year	int	%10.0g		Publication year
ndeadt	int	%10.0g		Number of deaths in treatment group
nsurvt	int	%9.0g		Number of survivors in treatment group
ndeadc	int	%10.0g		Number of deaths in control group
nsurvc	int	%9.0g		Number of survivors in control group
studyplus	str13	%13s		Study label for cumulative MA

Sorted by:

- まず、**meta** コマンドを使用するための準備をします。このデータセットには、各研究に **ndeadt** (治療群の死亡数)、**nsurvt** (治療群の生存数)、**ndeadc** (コントロール群の死亡数)、**nsurvc** (コントロール群の生存数) のデータがあります。このデータは、下記のように 2 行 2 列で表すことができます。

	死亡数	生存数
治療群	<b>ndeadt</b>	<b>nsurvt</b>
コントロール群	<b>ndeadc</b>	<b>nsurvc</b>

$$OR = \left( \frac{ndeadt}{nsurvt} \right) \div \left( \frac{ndeadc}{nsurvc} \right)$$

- Lau et al.(1992)は、効果量の大きさとしてオッズ比が使用できるのではなかと考えました。メタ分析では、オッズ比を対数として扱います。
- Stata では、**meta esize** コマンドで対数オッズ比を計算してメタ分析を実行することができます。**meta esize** コマンドにオッズ比を計算する 4 つの変数を指定し、例 1 と同様に **studylabel** オプションを入力します。

```
. meta esize ndeadt nsurvt ndeadc nsurvc, studylabel(studyplus) common
```

```

Meta-analysis setting information

Study information
  No. of studies: 33
  Study label: studyplus
  Study size: _meta_studysize
  Summary data: ndeadt nsurvt ndeadc nsurvc

Effect size
  Type: lnoratio
  Label: Log Odds-Ratio
  Variable: _meta_es
  Zero-cells adj.: 0.5, only0

Precision
  Std. Err.: _meta_se
  CI: [_meta_cil, _meta_ciu]
  CI level: 95%

Model and method
  Model: Common-effect
  Method: Mantel-Haenszel

```

- 33 の研究が分析に使用されていて、対数オッズ比を効果量としています。
- `esize()` オプションを使用すると、対数リスク比、リスク差、Peto の対数オッズ比などを効果量として指定することができます。
- `meta update` コマンドを使用すると、効果量の種類を簡単に変更することができます。

## 例6 累積メタ分析

- Lau et al.(1992)は、長期間蓄積された様々な研究データを使用して、ストレプトキナーゼの効果についての累積メタ分析を行いました。この研究で使われた方法を再現してみます。
- `cumulative(year)` オプションを使用してフォレストプロットを作成します。このオプションを使用すると、対数オッズ比ではなくオッズ比でグラフを作成することができます。
- Lau et al.(1992)のグラフと同じようなグラフにするために、`crop(0.5 .)` オプションを指定します。このオプションは信頼区間の下限をトリミングし、0.5 以下のオッズ比を対数にします。

```
. meta forestplot, cumulative(year) or crop(0.5 .)
```

Effect-size label: Log Odds-Ratio  
 Effect size: `_meta_es`  
 Std. Err.: `_meta_se`  
 Study label: `studyplus`

Study		Odds Ratio with 95% CI	P-value	year
Fletcher	←—————	0.16 [ 0.01, 1.73]	0.131	1959
+Dewar	←————	0.35 [ 0.10, 1.14]	0.081	1963
+European 1	—————●—————	0.95 [ 0.51, 1.76]	0.874	1969
+European 2	—————●—————	0.70 [ 0.52, 0.95]	0.023	1971
+Heikinheimo	—————●—————	0.78 [ 0.59, 1.02]	0.072	1971
+Italian	—————●—————	0.81 [ 0.62, 1.04]	0.097	1971
+Australian 1	—————●—————	0.80 [ 0.63, 1.00]	0.054	1973
+Frankfurt 2	—————●—————	0.74 [ 0.59, 0.92]	0.007	1973
+NHLBI SMIT	—————●—————	0.77 [ 0.62, 0.95]	0.015	1974
+Frank	—————●—————	0.77 [ 0.62, 0.95]	0.016	1975
+Valere	—————●—————	0.78 [ 0.63, 0.96]	0.020	1975
+Klein	—————●—————	0.79 [ 0.64, 0.97]	0.027	1976
+UK-Collab	—————●—————	0.81 [ 0.67, 0.98]	0.029	1976
+Austrian	—————●—————	0.76 [ 0.64, 0.91]	0.002	1977
+Australian 2	—————●—————	0.75 [ 0.64, 0.89]	0.001	1977
+Lasierra	—————●—————	0.75 [ 0.63, 0.88]	0.001	1977
+N Ger Collab	—————●—————	0.80 [ 0.68, 0.93]	0.004	1977
+Witchitz	—————●—————	0.80 [ 0.68, 0.93]	0.004	1977
+European 3	—————●—————	0.78 [ 0.67, 0.91]	0.001	1979
+ISAM	—————●—————	0.79 [ 0.69, 0.91]	0.001	1986
+GISSI-1	—————●—————	0.80 [ 0.73, 0.87]	0.000	1986
+Olson	—————●—————	0.80 [ 0.73, 0.87]	0.000	1986
+Baroffio	—————●—————	0.80 [ 0.73, 0.87]	0.000	1986
+Schreiber	—————●—————	0.79 [ 0.73, 0.87]	0.000	1986
+Cribier	—————●—————	0.80 [ 0.73, 0.87]	0.000	1986
+Sainsous	—————●—————	0.79 [ 0.73, 0.87]	0.000	1986
+Durand	—————●—————	0.79 [ 0.73, 0.86]	0.000	1987
+White	—————●—————	0.79 [ 0.72, 0.86]	0.000	1987
+Bassand	—————●—————	0.79 [ 0.72, 0.86]	0.000	1987
+Vlay	—————●—————	0.78 [ 0.72, 0.86]	0.000	1988
+Kennedy	—————●—————	0.78 [ 0.72, 0.85]	0.000	1988
+ISIS-2	—————●—————	0.77 [ 0.72, 0.82]	0.000	1988
+Wisenberg	—————●—————	0.76 [ 0.72, 0.82]	0.000	1988

1/2                      1

Common-effect Mantel-Haenszel model

- このフォレストプロットは、1つめの研究、1つめの研究と2つめの研究、1～3つめの研究……と、累積した推定値と信頼区間をプロットします。個々の研究の値はプロットされません。
- **Study** の+の記号は、その研究が分析に加えられたことを意味します。全体の研究の効果量を検定するP値も表示されます。
- 例えば、4つ目の**+European 2** はオッズ比の推定が0.7、95%信頼区間が[0.52, 0.95]、P値が0.023です。したがって、上4つの研究を統合すると、ストレプトキナーゼを投与された群はプラセボ群に比べて、23%死亡のオッズ比が低いことがわかります。
- **meta summarize** コマンドを使うと、この結果を表形式で出力することもできます。

```
. meta summarize, cumulative(year) or
```

Effect-size label: Log Odds-Ratio  
 Effect size: `_meta_es`  
 Std. Err.: `_meta_se`  
 Study label: `studyplus`

Cumulative meta-analysis summary                      Number of studies =    33  
 Common-effect model  
 Method: Mantel-Haenszel  
 Order variable: year

Study	Odds Ratio	[95% Conf. Interval]	P-value	year	
Fletcher	0.159	0.015	1.732	0.131	1959
+Dewar	0.345	0.104	1.141	0.081	1963
+European 1	0.952	0.514	1.760	0.874	1969
+European 2	0.702	0.517	0.951	0.023	1971
+Heikinheimo	0.776	0.589	1.023	0.072	1971
+Italian	0.806	0.624	1.040	0.097	1971
+Australian 1	0.796	0.632	1.004	0.054	1973
+Frankfurt 2	0.740	0.594	0.921	0.007	1973
+NHLBI SMIT	0.765	0.616	0.950	0.015	1974
+Frank	0.770	0.623	0.953	0.016	1975
+Valere	0.781	0.635	0.962	0.020	1975
+Klein	0.792	0.644	0.974	0.027	1976
+UK-Collab	0.809	0.670	0.979	0.029	1976
+Austrian	0.762	0.641	0.906	0.002	1977
+Australian 2	0.751	0.636	0.887	0.001	1977
+Lasierra	0.746	0.632	0.881	0.001	1977
+N Ger Collab	0.797	0.683	0.930	0.004	1977
+Witchitz	0.797	0.683	0.928	0.004	1977
+European 3	0.781	0.673	0.906	0.001	1979
+ISAM	0.793	0.690	0.910	0.001	1986
+GISSI-1	0.801	0.734	0.874	0.000	1986
+Olson	0.800	0.733	0.873	0.000	1986
+Baroffio	0.796	0.730	0.869	0.000	1986
+Schreiber	0.795	0.729	0.867	0.000	1986
+Cribier	0.795	0.729	0.868	0.000	1986
+Sainsous	0.794	0.728	0.866	0.000	1986
+Durand	0.793	0.727	0.865	0.000	1987
+White	0.787	0.721	0.858	0.000	1987
+Bassand	0.785	0.721	0.856	0.000	1987
+Vlay	0.785	0.720	0.856	0.000	1988
+Kennedy	0.783	0.718	0.853	0.000	1988
+ISIS-2	0.766	0.718	0.817	0.000	1988
+Wisenberg	0.765	0.717	0.816	0.000	1988

- サブグループメタ分析では、効果量が大きく異なる場合に、研究をグループに分けて異質性を説明しました。薬の投与量のように、2つのグループを分ける変数に連続性がある場合は、メタ回帰を行います。

#### 例7 対数リスク比を meta esize コマンドで計算する

- 結核に対する BCG ワクチンの効果についてのデータセットを入手します。

```
. use https://www.stata-press.com/data/r16/bcg, clear
. describe studylbl npost nnegt npsc nnegc latitude
```

variable name	storage type	display format	value label	variable label
studylbl	str27	%27s		Study label
npost	int	%9.0g		Number of TB positive cases in treated group
nnegt	long	%9.0g		Number of TB negative cases in treated group
npsc	int	%9.0g		Number of TB positive cases in control group
nnegc	long	%9.0g		Number of TB negative cases in control group
latitude	byte	%9.0g		Absolute latitude of the study location (in degrees)

- 例5のデータと同じ形式で、結核陽性の人数（BCG ワクチン接種群）、結核陰性の人数（BCG ワクチン接種群）、結核陽性の人数（コントロール群）、結核陰性の人数（コントロール群）が入力されています。
- **meta esize** コマンドを使います。この例では、リスク比が効果量として使われています。オッズ比と同様に、メタ分析では対数リスク比を計算します。
- デフォルト設定ではオッズ比が計算されるので、**esize(lnratio)** オプションを使用します。

```
. meta esize npost nnegt npsc nnegc , esize(lnratio) studylabel(studylbl)
```

```

Meta-analysis setting information

Study information
  No. of studies: 13
  Study label: studylbl
  Study size: _meta_studysize
  Summary data: npost nnegt nposc nnegc

Effect size
  Type: Inrratio
  Label: Log Risk-Ratio
  Variable: _meta_es
  Zero-cells adj.: None; no zero cells

Precision
  Std. Err.: _meta_se
  CI: [_meta_cil, _meta_ciu]
  CI level: 95%

Model and method
  Model: Random-effects
  Method: REML

```

- 13 の研究データがあり、デフォルト設定のランダムエフェクト推定モデルが適用されています。

#### 例8 メタ回帰

- Berkery (1995)は、環境バクテリアの存在が BCG の効果を妨げていると推測しました。そして、環境バクテリアの棲息は緯度に依存するとししました。そこで、緯度を使用してメタ回帰を行い、Berkery の説を検証します。
- まず、緯度の平均を 0 として、平均から何度離れているかを表す変数 `latitude_c` を作成します。平均は 33.46 度でした。アメリカのアトランタや、レバノンのベイルートがこの緯度に該当します。

```

. summarize latitude, meanonly
. generate double latitude_c = latitude - r(mean)
. label variable latitude_c "Mean-centered latitude"

```

- 変数の設定を行ったら、`latitude_c` にメタ回帰します。

```

. meta regress latitude_c

```



```

Effect-size label:  Log Risk-Ratio
Effect size:      _meta_es
Std. Err.:       _meta_se

Random-effects meta-regression
Method: REML

Number of obs =      13
Residual heterogeneity:
    tau2 = .07635
    I2 (%) = 68.39
    H2 = 3.16
    R-squared (%) = 75.63
Wald chi2(1) =      16.36
Prob > chi2 =      0.0001

```

_meta_es	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
latitude_c	-.0291017	.0071953	-4.04	0.000	-.0432043	-.0149991
_cons	-.7223204	.1076535	-6.71	0.000	-.9333174	-.5113234

```

Test of residual homogeneity: Q_res = chi2(11) = 30.73  Prob > Q_res = 0.0012

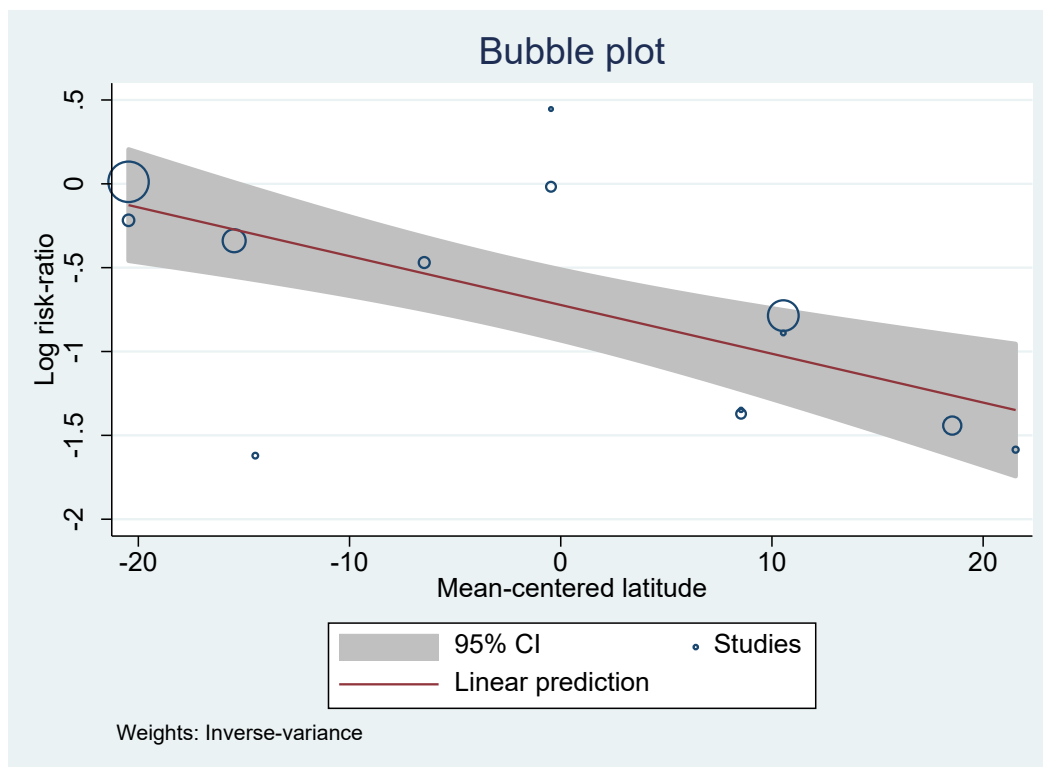
```

- latitude\_c の回帰係数は-0.0291 で、緯度が1度増えるごとに対数リスク比が0.0291単位小さくなることを示しています。つまり、ワクチンは寒冷地ほど効果があるといえます。
- 研究間の共変量による分散は、 $R^2$ で評価することができます。研究間の異質性の75.63%は、共変量 latitude\_c で説明できます。
- $I^2$ の値から、残りの分散の約68%が異質性によるもので、他の共変量で説明されるものであることが分かります。残りの32%はサンプルの異質性によるものです。
- $Q_{res}$ は30.73で、そのP値は0.0012なので、異質性がないという帰無仮説は却下されます。これは、残差の異質性があることを示唆する $I^2$ の値と矛盾しません。

#### 例9 バブルプロット

- メタ回帰に連続する共変量がある場合、効果量と共変量の関係をバブルプロットで調べることができます。
- 下記のコマンドを実行し、対数リスク比と緯度の平均からの距離 (latitude\_c) の関係をバブルプロットにします。

```
. estat bubbleplot
```



- バブルプロットは、効果量と共変量の値を記した散布図です。円は各研究を表し、効果量の有為性が高いほど大きい円になります。フィット関数も表示されます。
- 対数リスク比は緯度が高くなる程小さくなるため、高緯度地域ほど BCG ワクチンの効果が高いといえます。
- ただし、いくつかの研究は相関から値が外れているため、検証が必要です。

#### 例10 ファンネルプロット

- ファンネルプロット (Light and Pillemer 1984) は、各研究の精度 (標準誤差など) に対して、研究固有の効果量をプロットします。
- 出版バイアスのような、研究が小規模であることが原因で起こるバイアスを調べます。小規模研究によるバイアスがないと、プロットは左右対称の逆漏斗型になります。
- 良い結果が出なかった小規模な研究がデータから排除されていると出版バイアスが生じ、ファンネルプロットが非対称になります。また、研究の間に異質性がある場合も同様です。
- 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) の効果についてのデータセットを入手し、ファンネルプロットを作成します。

```
. use https://www.stata-press.com/data/r16/nsaids, clear
. describe
```

Contains data from <https://www.stata-press.com/data/r16/nsaids.dta>

obs:	37	Effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drugs		
vars:	5	24 Apr 2019 17:09 (_dta has notes)		

variable name	storage type	display format	value label	variable label
study	byte	%8.0g		Study ID
nstreat	byte	%8.0g		Number of successes in the treatment arm
nftreat	byte	%9.0g		Number of failures in the treatment arm
nscontrol	byte	%8.0g		Number of successes in the control arm
nfcontrol	byte	%9.0g		Number of failures in the control arm

Sorted by:

- 痛みを緩和する治療効果があった数（NSAIDs 投与群）、治療効果がなかった数（NSAIDs 投与群）、治療効果があった数（コントロール群）、治療効果がなかった数（コントロール群）のデータが含まれています。
- まず、例 5 や例 7 と同様に `meta esize` コマンドでデータの形式を宣言します。デフォルト設定のオッズ比を使用します。
- 4 つの変数を指定する代わりに、省略形式で指定できます。`meta esize` コマンドに指定する順番と同じ順番で変数リストが並んでいる場合のみ、この省略形式を使うことができます。

```
. meta esize nstreat-nfcontrol
```

```
Meta-analysis setting information

Study information
  No. of studies: 37
  Study label: Generic
  Study size: _meta_studysize
  Summary data: nstreat nftreat nscontrol nfcontrol

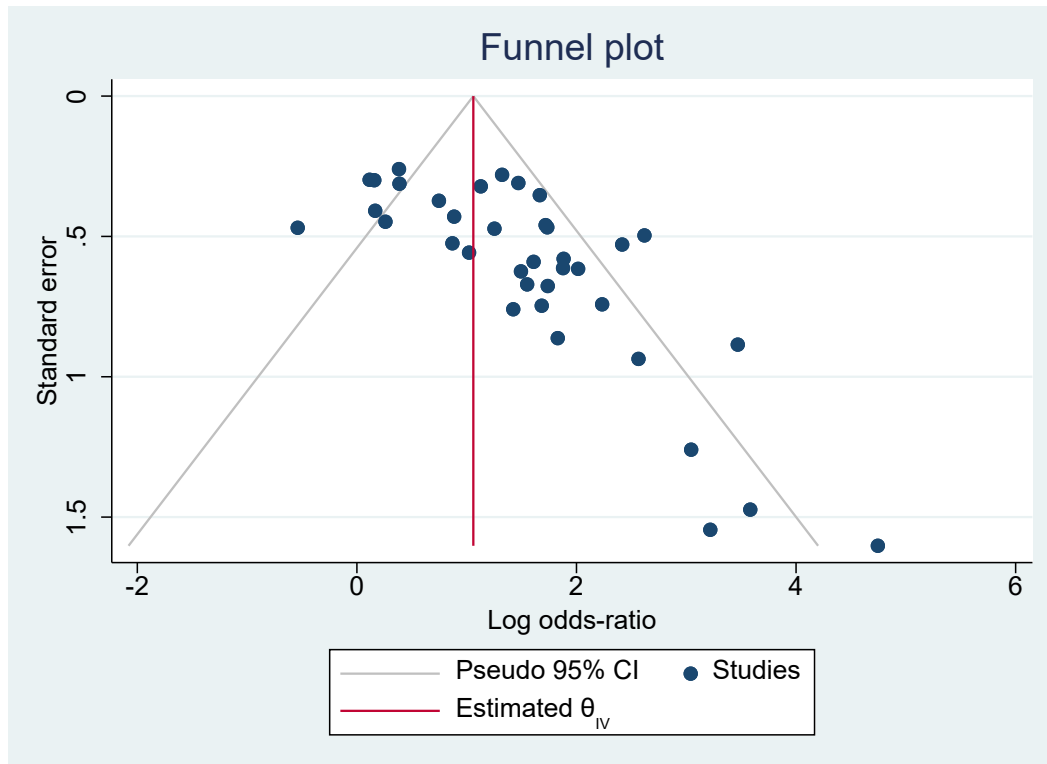
Effect size
  Type: lnoratio
  Label: Log Odds-Ratio
  Variable: _meta_es
  Zero-cells adj.: 0.5, only0

Precision
  Std. Err.: _meta_se
  CI: [_meta_cil, _meta_ciu]
  CI level: 95%

Model and method
  Model: Random-effects
  Method: REML
```

- 37 の研究データが含まれています。また、デフォルト設定のランダムエフェクト推定モデルが適用されています。
- `meta funnelplot` コマンドで、ファンネルプロットを作成します。

```
. meta funnelplot
```



- ファンネルプロットでは、標準誤差の小さな研究がグラフの上方に、標準誤差の大きな研究が下方にプロットされます。
- 中央の赤い線は、全体の研究から推定された影響の大きさ（この例の場合は対数オッズ比）です。標準誤差の小さな研究は赤い線の付近で異質性が見られ、標準誤差が大きくなるにつれて赤い線から遠いプロットも生じると考えられます。
- この例では、左下にプロットがありません。標準誤差が大きく、対数オッズ比が 0 に近い研究が報告されていないと推測されます。