メタアナリシスと系統的レビューに関する最近の話題 + α

国立精神・神経医療研究センター
トランスレーショナル・メディカルセンター
渡辺 範雄

1. Purgato M, Papola D, Gastaldon C, Trespidi C, Magni LR, Rizzo C, Furukawa TA, Watanabe N, Cipriani A, Barbui C. Paroxetine versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2014;4:CD006531.
2. Cipriani A, Purgato M, Furukawa TA, Trespidi C, Imperadore G, Signoretti A, Churchill R, Watanabe N, Barbui C. Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2012;7:CD006534.
3. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, Churchill R, Furukawa TA. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2011;12:CD006528.
4. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA. Safety reporting and adverse-event profile of mirtazapine described in randomized controlled trials in comparison with other classes of antidepressants in the acute-phase treatment of adults with depression: systematic review and meta-analysis. CNS Drugs. 2010;24(1):35-53.
5. Omori IM, Watanabe N, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA. Fluvoxamine versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2010;3:CD006114.
6. Watanabe N, Churchill R, Furukawa TA. Combined psychotherapy plus benzodiazepines for panic disorder. Cochrane Database Syst Rev. 2009(1):CD005335.
7. Omori IM, Watanabe N, Nakagawa A, Akechi T, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA. Efficacy, tolerability and side-effect profile of fluvoxamine for major depression: meta-analysis. J Psychopharmacol. 2009;23(5):539-550.
8. Nakagawa A, Watanabe N, Omori IM, Barbui C, Cipriani A, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA. Milnacipran versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2009(3):CD006529.
9. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, Watanabe N, Nakagawa A, Omori IM, McGuire H, Tansella M, Barbui C. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2009;373(9665):746-758.
10. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA. Mirtazapine versus other antidepressants in the acute-phase treatment of adults with major depression: Systematic review and meta-analysis. J Clin Psychiatry. 2008;69(9):1404-1415.
11. Nakagawa A, Watanabe N, Omori IM, Barbui C, Cipriani A, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA. Efficacy and Tolerability of Milnacipran in the Treatment of Major Depression in Comparison with Other Antidepressants : A Systematic Review and Meta-Analysis. CNS Drugs. 2008;22(7):587-602.
12. Watanabe N, Hunot V, Omori IM, Churchill R, Furukawa TA. Psychotherapy for depression among children and adolescents: a systematic review. Acta Psychiatr Scand. 2007;116(2):84-95.
13. Watanabe N, Churchill R, Furukawa TA. Combination of psychotherapy and benzodiazepines versus either therapy alone for panic disorder: a systematic review. BMC Psychiatry. 2007;7:18.
14. Furukawa TA, Watanabe N, Omori IM, Churchill R. Can pill placebo augment cognitive-behavior therapy for panic disorder? BMC Psychiatry. 2007;7(1):73.
15. Furukawa TA, Watanabe N, Churchill R. Combined psychotherapy plus antidepressants for panic disorder with or without agoraphobia. Cochrane Database Syst Rev. 2007(1):CD004364.
16. Furukawa TA, Watanabe N, Churchill R. Psychotherapy plus antidepressant for panic disorder with or without agoraphobia: systematic review. Br J Psychiatry. 2006;188:305-312.

営利目的での使用はご遠慮ください。

1. ルーツ

2. その重要性

3.知っておくべきミニマム・エッセンス

4. 限界点

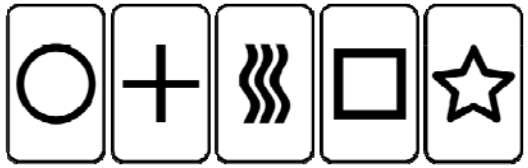
5.最近のトレンド

3

営利目的での使用はご遠慮ください。

ルーツ

- 17世紀、天文学で量的データを統合するアイデア[1]
- 医学領域でも研究が小サンプルだと結論が出ないので複数の研究を統合しようというアイデア[2]
- 最初のメタアナリシスはDuke大学心理のESP研究[3]



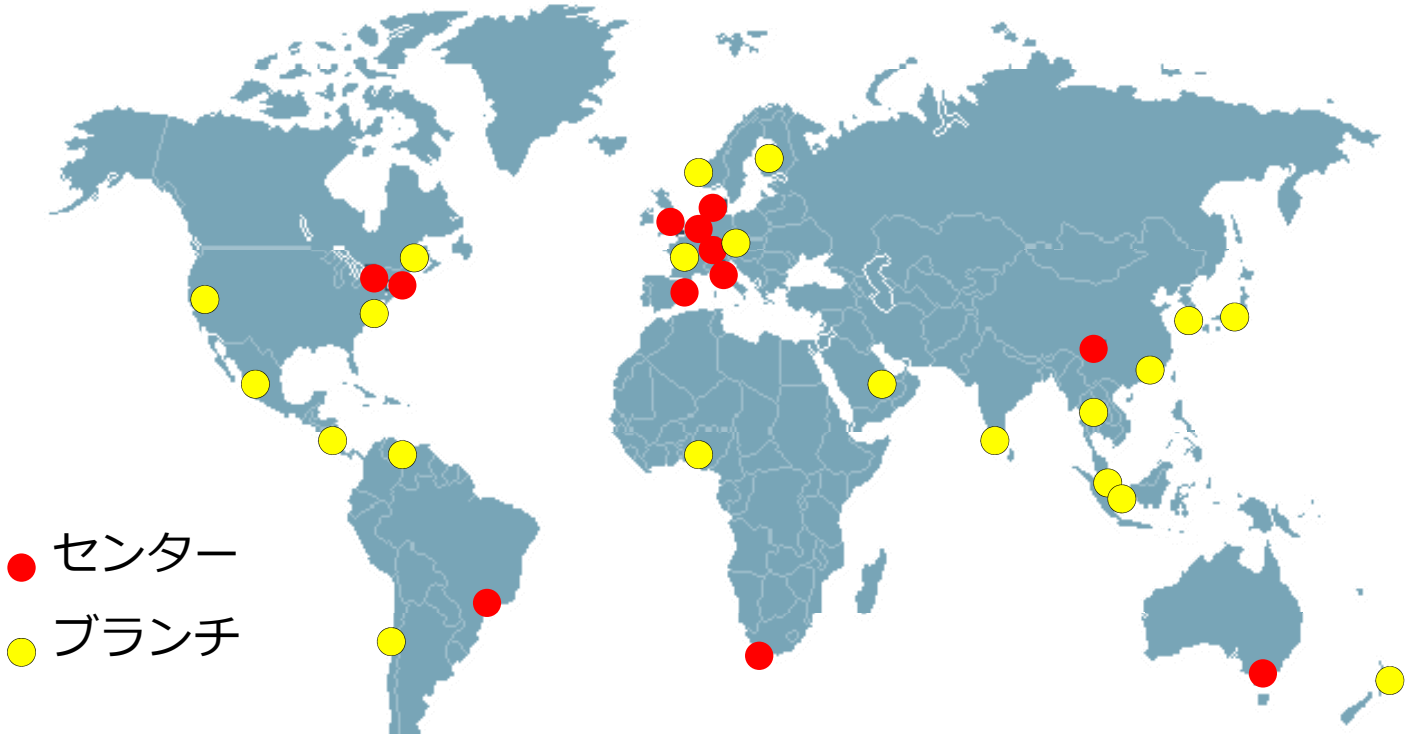
1. Nordmann et al. Swiss Med Wkly. 2012;142:w13518
2. Pearson et al. BMJ. 1904;3:1243.6.
3. Bosch H. Proceedings of the 47th Annual Convention of the Parapsychological Association, University of Vienna, 2004

営利目的での使用はご遠慮ください。

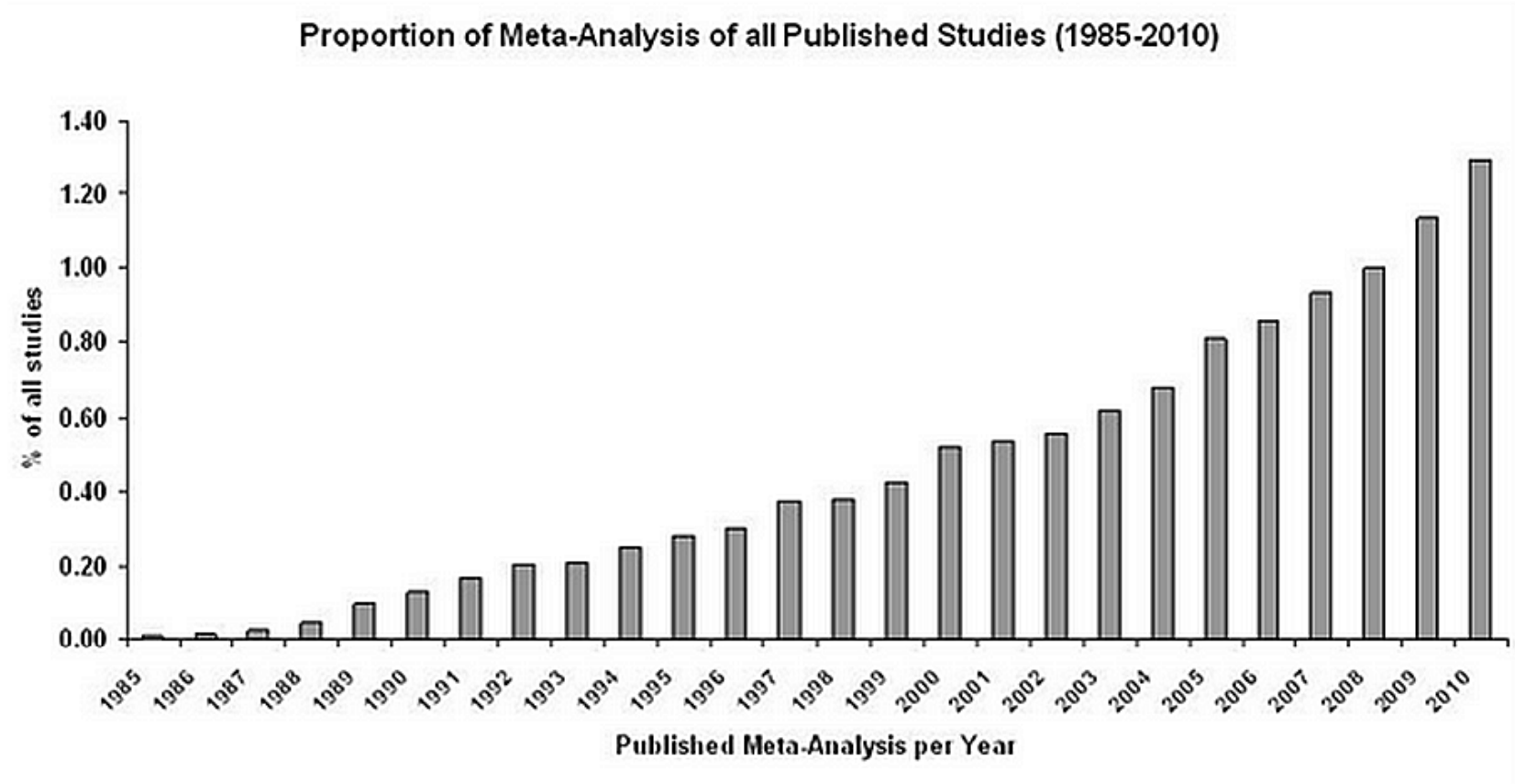
「メタアナリシス」

- 1970年代、教育学分野で方法論が洗練
- 米国の統計学者Gene V. Glass
  "The term is a bit grand, but it is precise and apt ...
  Meta-analysis refers to the analysis of analyses"
- 1980年には Johns Hopkins 大学
  雑誌で精神療法のメタアナリシス
- 1993年コクラン共同計画設立

世界のコクラン センター/ブランチ



6



Nordmann et al. Swiss Med Wkly. 2012;142:w13518

営利目的での使用はご遠慮ください。

メタアナリシス：その重要性

営利目的での使用はご遠慮ください。

臨床：エビデンス

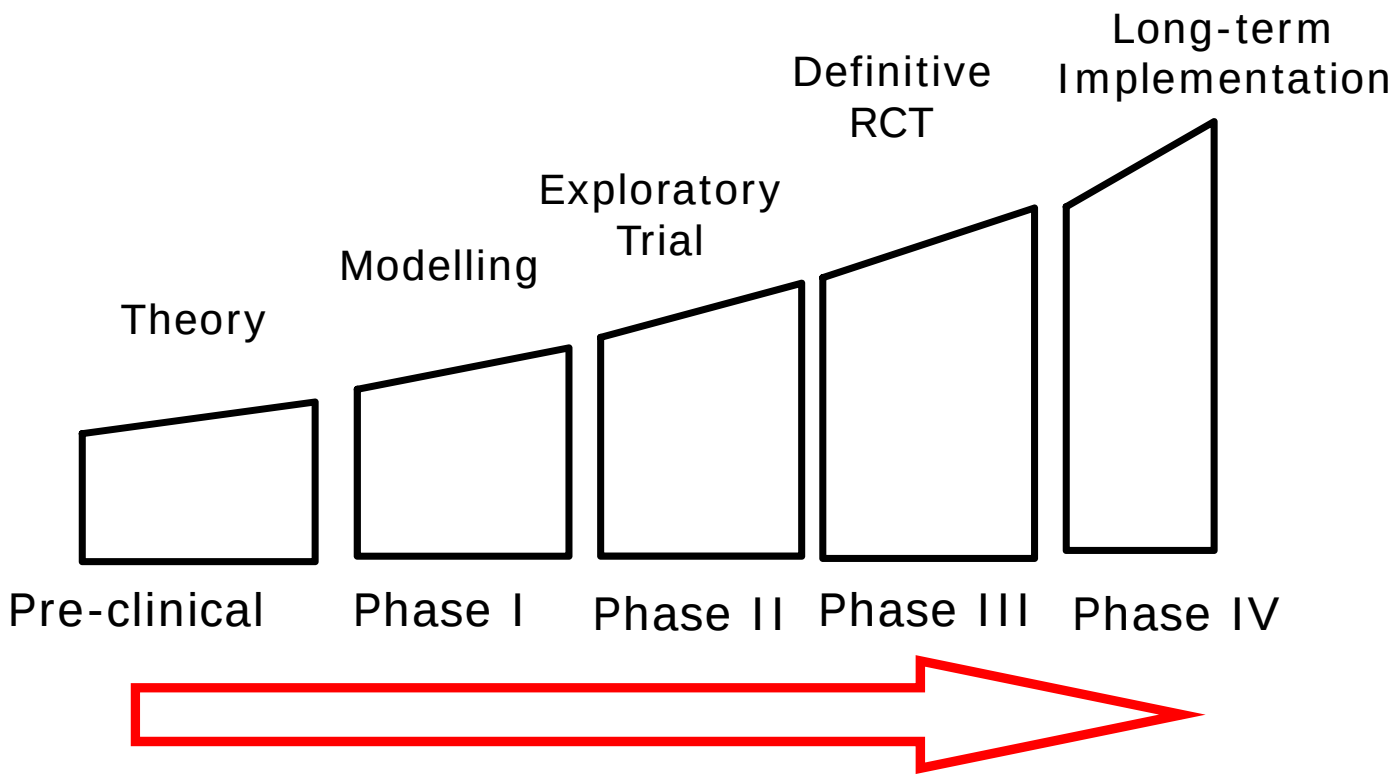
- 「あるかないか」ではなく，「どのぐらい強いか」というように強弱を持っている
- 臨床ではなるべく強いエビデンスを選択すべし
- エビデンスの強さを決めるのは，次の2つ
  1. 研究デザイン
  2. 研究の妥当性(確からしさ)

営利目的での使用はご遠慮ください。

研究デザインによるエビデンス強度

営利目的での使用はご遠慮ください。

研究：フレームワーク



Campbell M et al. BMJ. 2000:16;321(7262):694-6.

営利目的での使用はご遠慮ください。

ミニマム・エッセンス

営利目的での使用はご遠慮ください。

ソフトウェア

COCHRANE IMS

StatsDirect
StatsDirect Statistical Software

COMPREHENSIVE META-ANALYSIS
A computer program for meta-analysis
Version 2

R

STATA®

13

アウトカムの表現

二値データ: 反応/非反応、再発/再発なし、生/死。。

- リスク比 (Relative risk: RR)
- オッズ比 (Odds ratio: OR)
- リスク差 (Risk difference: RD)

連続データ: 血圧、検査値、評価尺度。。

- 加重平均差 (Weighted mean difference: WMD)
- 標準化平均差 (Standardized mean difference: SMD)

営利目的での使用はご遠慮ください。

リスク比 (相対リスク)

- 治療群のリスク

  = **50/100 = 0.5**

- 対照群のリスク

  = **25/100 = 0.25**

	改善あり	改善なし	Total
治療群	**50**	50	**100**
対照群	**25**	75	**100**
総計	75	125	200

- リスク比 $= \dfrac{50/100}{25/100} = \dfrac{0.50}{0.25} = 2.0$

営利目的での使用はご遠慮ください。

オッズ比

- 治療群のオッズ

  = **50/50 = 1.0**

- 対照群のオッズ

  = **25/75 = 1/3**

	改善あり	改善なし	Total
治療群	**50**	**50**	100
対照群	**25**	**75**	100
総計	75	125	200

- オッズ比 $= \dfrac{50/50}{25/75} = \dfrac{1.0}{1/3} = 3.0$

営利目的での使用はご遠慮ください。

加重平均差: WMD

- 測定尺度の単位が同じ場合に使う
- 介入群と対照群の平均値の差

標準化平均差: SMD

- 測定尺度の単位が異なる場合に使う
- 平均の差を標準偏差で除したものを統合する

営利目的での使用はご遠慮ください。

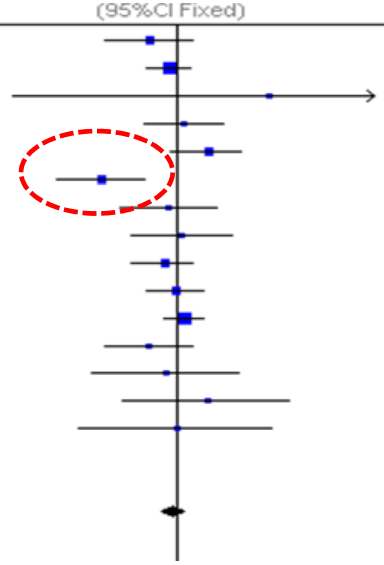
メタアナリシスの限界点

営利目的での使用はご遠慮ください。

Comparison: Any steroid administered in any dose against no steroid
Outcome: Death at end of follow up period

Study	Expt n/N	Ctrl n/N	Weight %	RR (95%CI Fixed)
Alexander 1972	16 / 55	22 / 55	6.6	0.73 [0.43,1.23]
Braakman 1983	44 / 81	47 / 80	14.2	0.92 [0.70,1.21]
Chacon 1987	1 / 5	0 / 5	0.2	3.00 [0.15,59.89]
Cooper 1979	26 / 49	13 / 27	5.0	1.10 [0.69,1.77]
Dearden 1986	33 / 68	21 / 62	6.6	1.43 [0.94,2.19]
Faupel 1976	16 / 67	16 / 28	6.8	0.42 [0.24,0.71]
Gaab 1994	19 / 133	21 / 136	6.2	0.93 [0.52,1.64]
Giannotta 1984	34 / 72	7 / 16	3.4	1.08 [0.59,1.98]
Grumme 1995	38 / 175	49 / 195	13.9	0.86 [0.60,1.25]
Hernesniemi 1979	35 / 81	36 / 83	10.7	1.00 [0.70,1.41]
Pitts 1980	114 / 201	38 / 74	16.7	1.10 [0.86,1.42]
Ransohoff 1972	9 / 17	13 / 18	3.8	0.73 [0.43,1.25]
Saul 1981	8 / 50	9 / 50	2.7	0.89 [0.37,2.12]
Stubbs 1989	13 / 98	5 / 54	1.9	1.43 [0.54,3.80]
Zagara 1987	4 / 12	4 / 12	1.2	1.00 [0.32,3.10]
×Zarate 1995	0 / 30	0 / 30	0.0	Not Estimable
Total (95%CI)	410 / 1194	301 / 925	100.0	0.96 [0.85,1.08]

Chi-square 18.11 (df=14) Z=0.68



異質性 (heterogeneity)

- 患者や疾患群
- 介入のタイミングや強度
- 共介入 アウトカム測定とタイミング

19

$$I^2 = 100 \times \frac{Q - df}{Q}$$

Q ＝ 異質性検定 χ^2

I^2 ：

全体の結果の変動のうち，異質性の寄与量を数値化したもの

I^2	異質性
25%	低い
50%	中程度
75%	高い

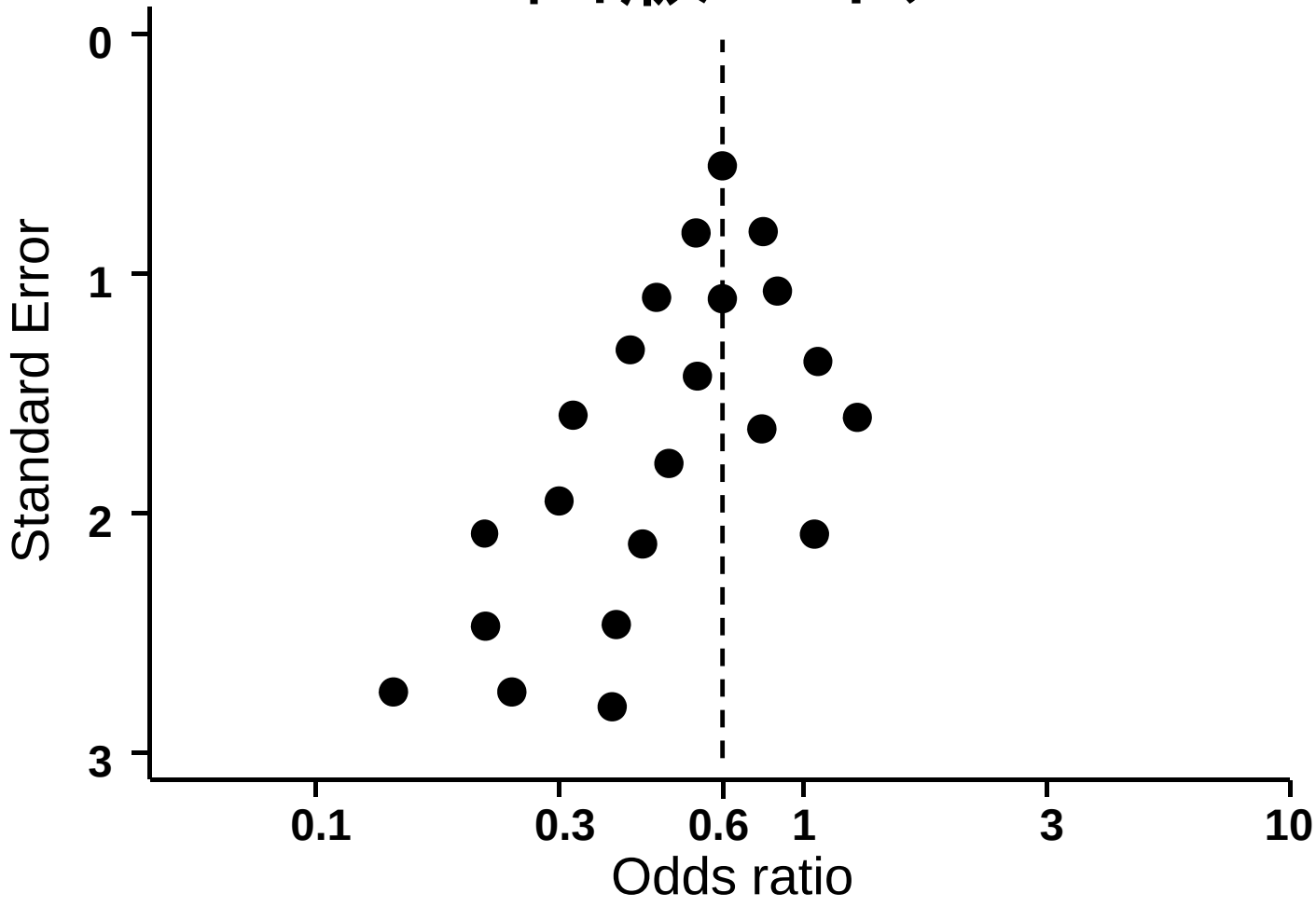
Higgins et al. *BMJ* 2003;**327**:557-60.

20

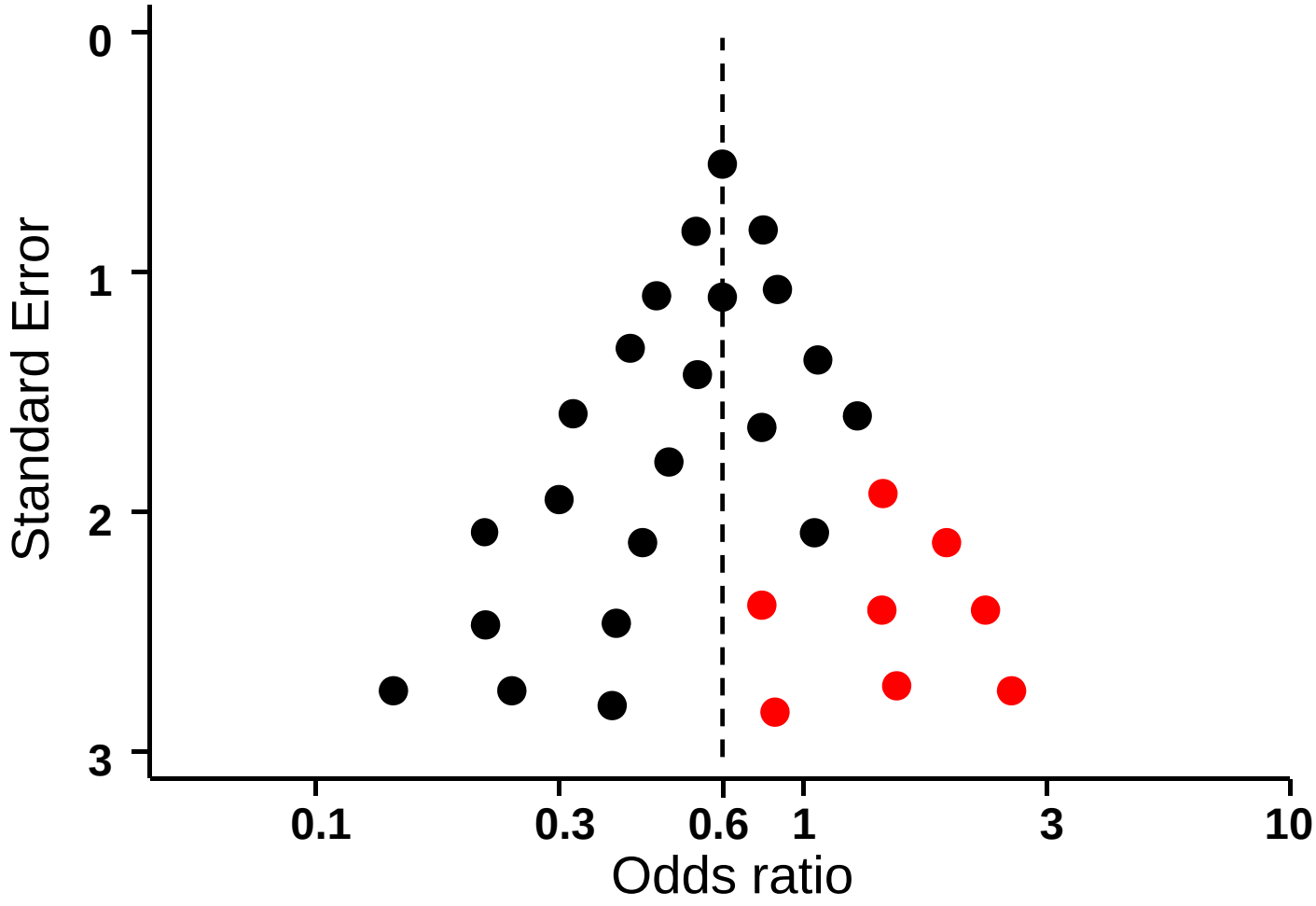
	固定効果モデル (fixed-effect model)	変量効果モデル (random-effect model)
概念	偶然の影響はあるが，母集団は同一なので根底にはただひとつの介入効果と想定	偶然の影響と、母集団が異なることによる介入効果の違いがあると想定
結果のばらつき	偶然誤差のみ	偶然誤差と研究ごとの偏り
分析の適正	収集した研究で介入（治療など）の効果があったか?	将来、介入（治療など）の効果があるのか?
統合データ	研究内分散のみ	研究内と研究間分散の両者
研究間の均質性	均質性があれば可	異質性がある場合望ましい
信頼区間	小さくなりやすい	幅広くなりやすい

営利目的での使用はご遠慮ください。

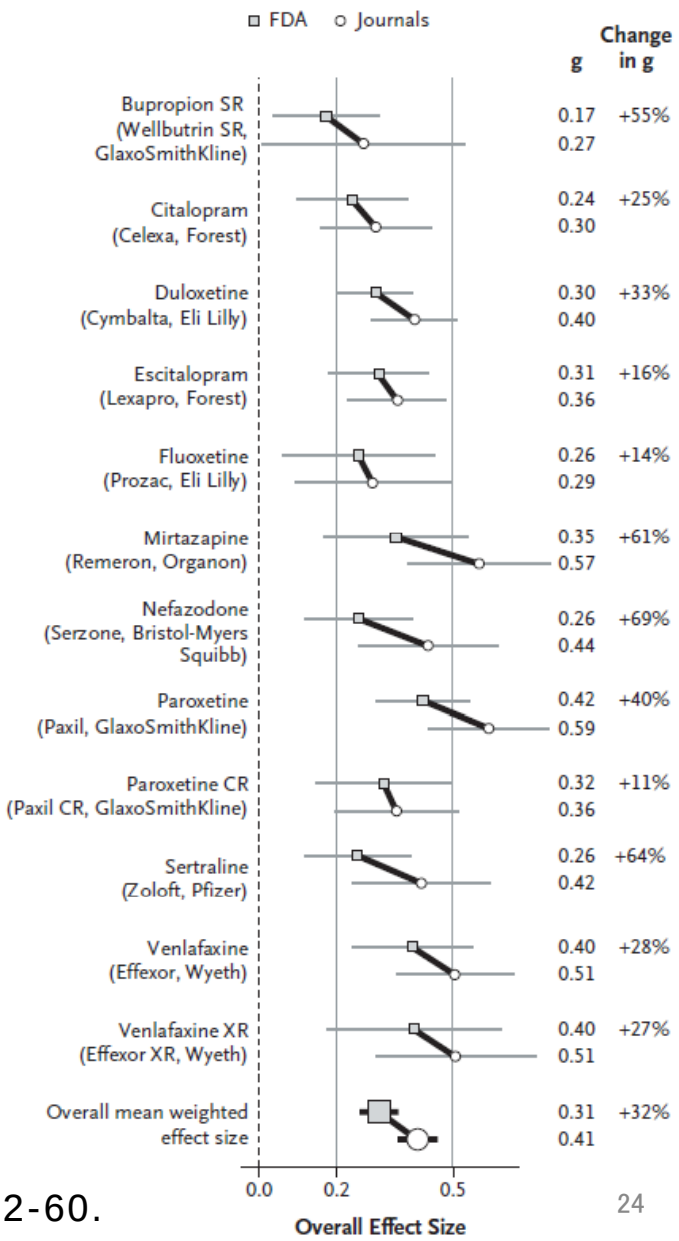
出版バイアス



22



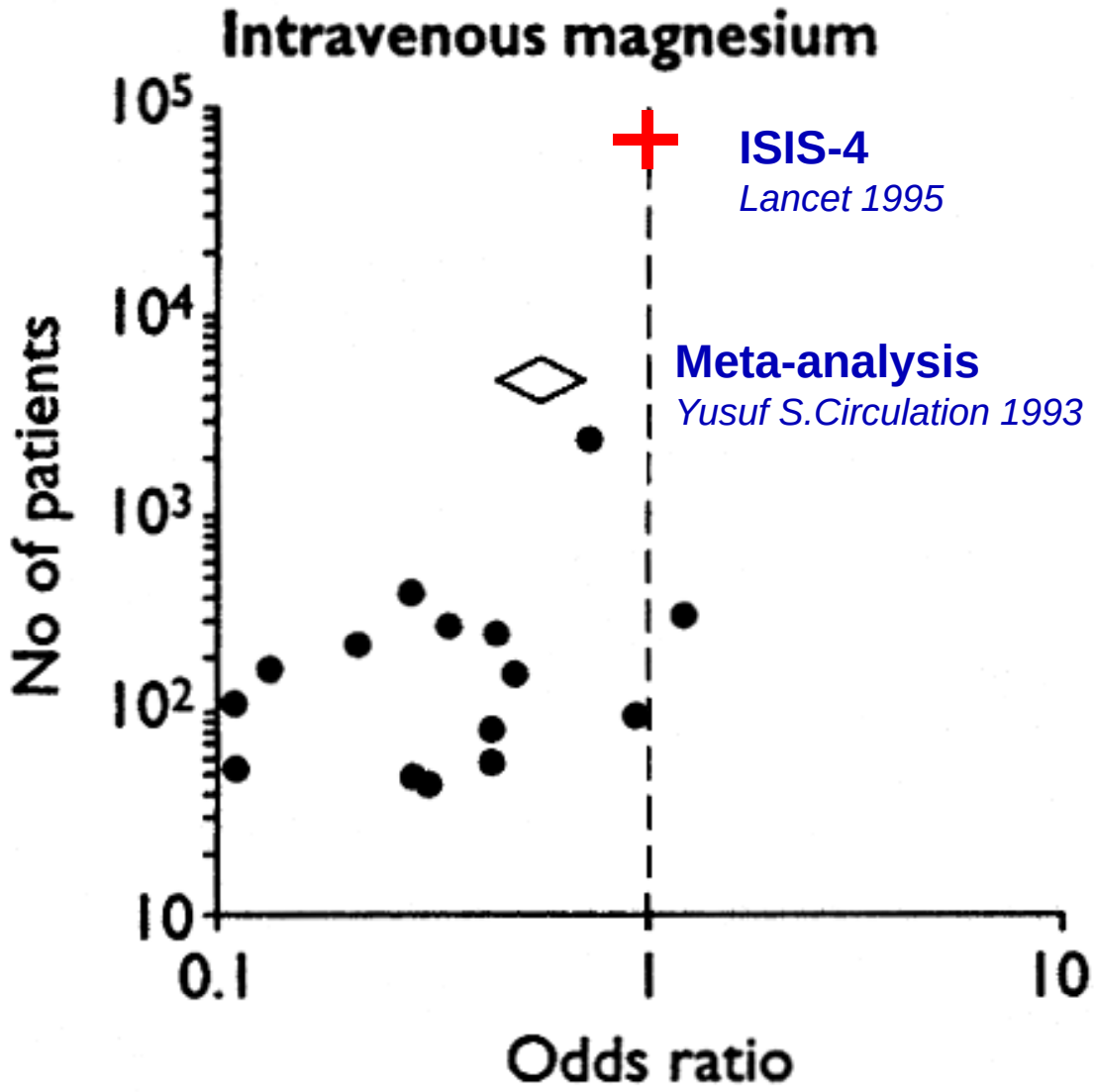
23



Turner et al. **N Engl J Med**. 2008.17;358(3):252-60.

営利目的での使用はご遠慮ください。

エビデンスの序列再考



急性心筋梗塞のMg静注

営利目的での使用はご遠慮ください。

強

1 – β	R	u	Practical Example	PPV
0.80	1:1	0.10	Adequately powered RCT with little bias and 1:1 pre-study odds	0.85
0.95	2:1	0.30	Confirmatory meta-analysis of good-quality RCTs	0.85
0.80	1:3	0.40	Meta-analysis of small inconclusive studies	0.41
0.20	1:5	0.20	Underpowered, but well-performed phase I/II RCT	0.23
0.20	1:5	0.80	Underpowered, poorly performed phase I/II RCT	0.17
0.80	1:10	0.30	Adequately powered exploratory epidemiological study	0.20
0.20	1:10	0.30	Underpowered exploratory epidemiological study	0.12
0.20	1:1,000	0.80	Discovery-oriented exploratory research with massive testing	0.0010
0.20	1:1,000	0.20	As in previous example, but with more limited bias (more standardized)	0.0015

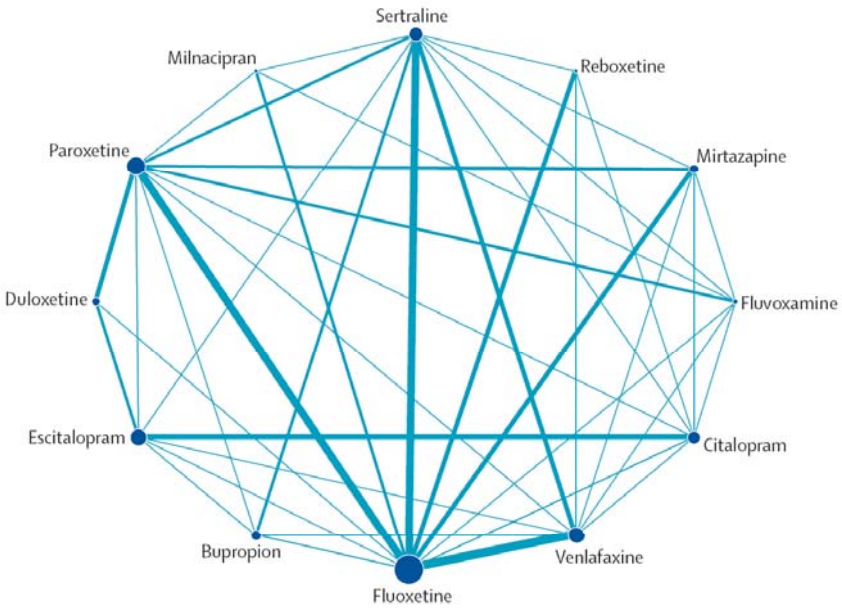
Ioannidis JP. PLoS Med. 2005;2(8):e124.

営利目的での使用はご遠慮ください。

最近のトレンド

営利目的での使用はご遠慮ください。

ネットワークメタアナリシス

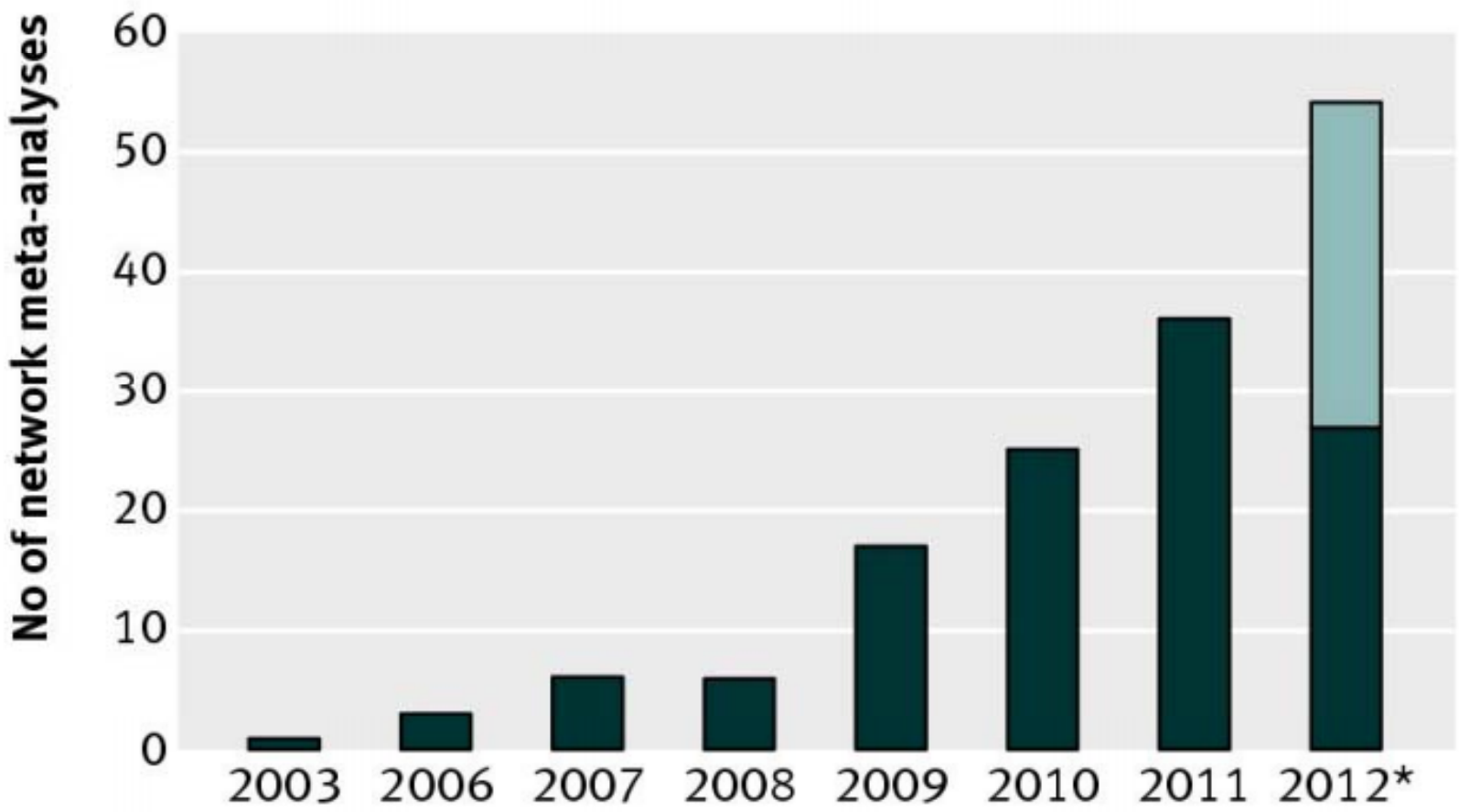


抗うつ薬

Cipriani et al. Lancet. 2009; 373: 746-758

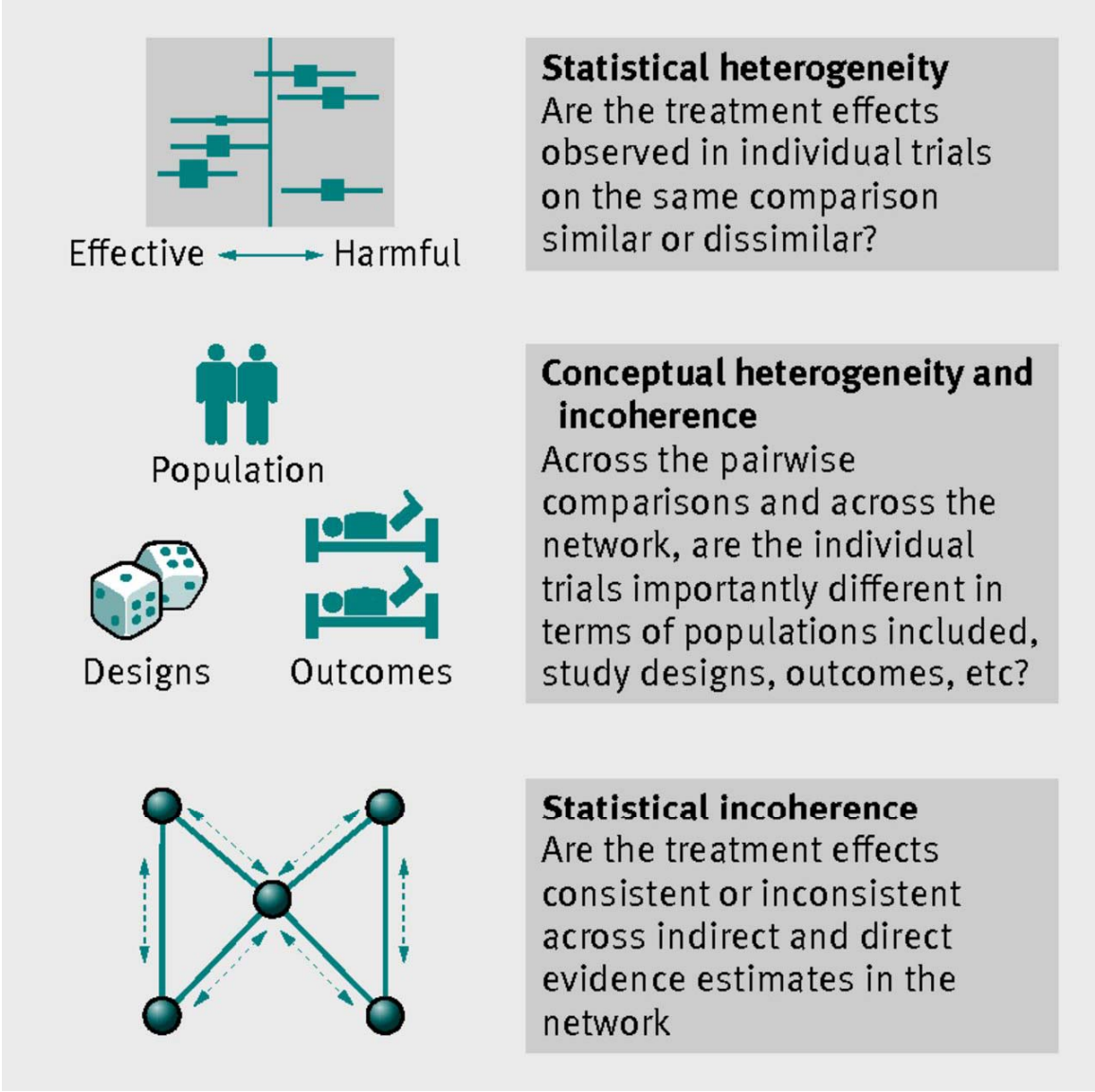
- 直接比較がない治療群間の比較が可能
- 推定される効果の分散が小さくなる
- スポンサーシップバイアスをキャンセルアウト(?)

営利目的での使用はご遠慮ください。



Bafeta et al. BMJ 2013;347:f3675

29



Mills E J et al. BMJ 2013;346:bmj.f2914

営利目的での使用はご遠慮ください。

診断検査のメタアナリシス

覚えてますか?

	疾患（＋）	疾患（－）
検査（＋）	a	b
検査（－）	c	d

感度 (真陽性率)

= a / (a+c)

特異度 (真陰性率)

= **d / (b+d)**

31

Moses & Littenberg Approach

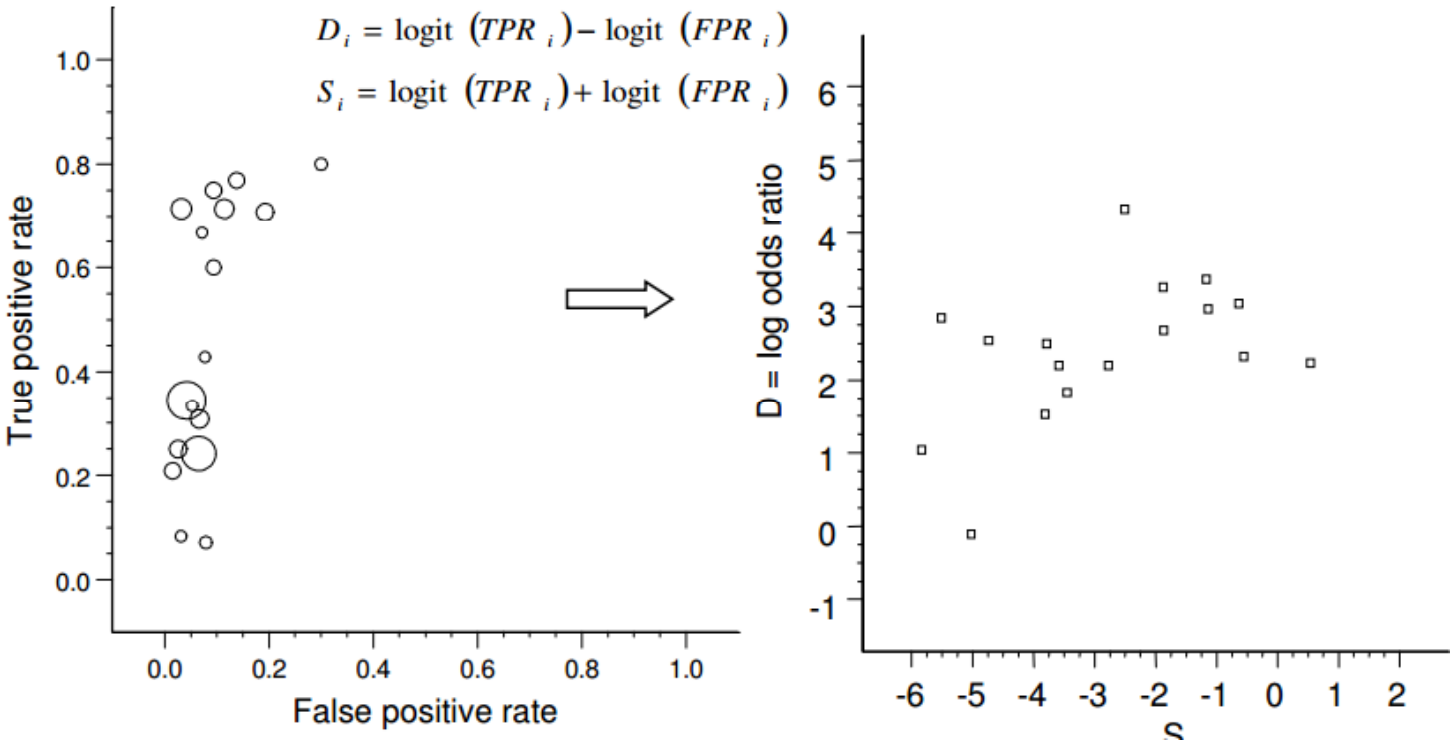
$$\text{logit}\ (TPR_i) = \ln\left(\frac{TPR_i}{1 - TPR_i}\right)$$

$$\text{logit}\ (FPR_i) = \ln\left(\frac{FPR_i}{1 - FPR_i}\right)$$

$$D_i = \text{logit}\ (TPR_i) - \text{logit}\ (FPR_i)$$

$$S_i = \text{logit}\ (TPR_i) + \text{logit}\ (FPR_i)$$

ROC →直線モデル

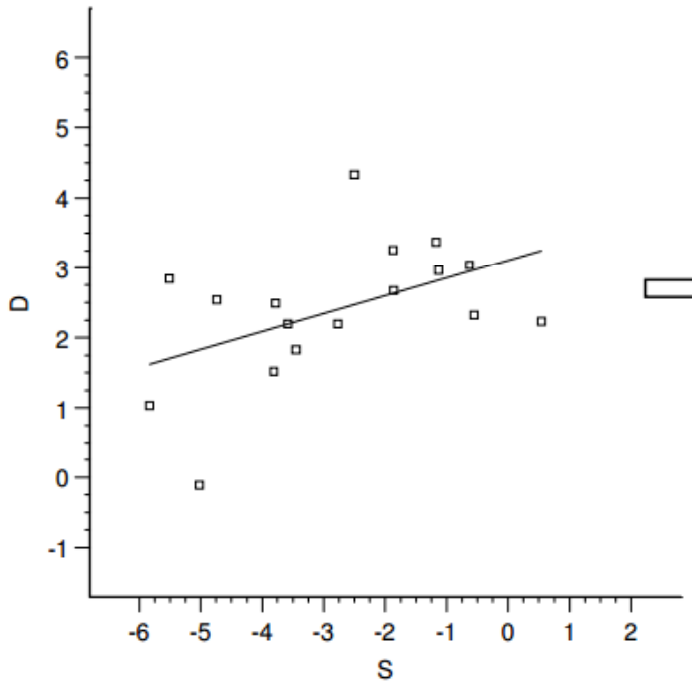


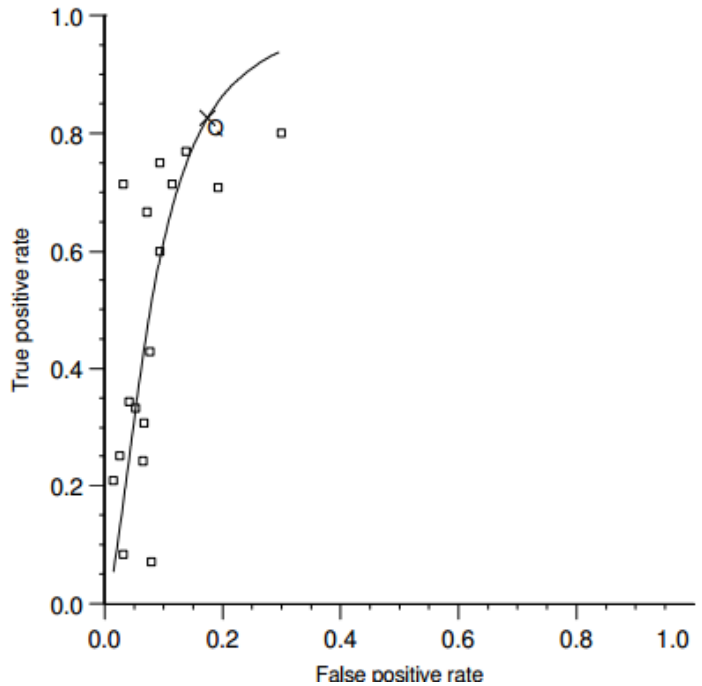
営利目的での使用はご遠慮ください。

直線モデル → ROC

$$D_i = a + bS_i$$

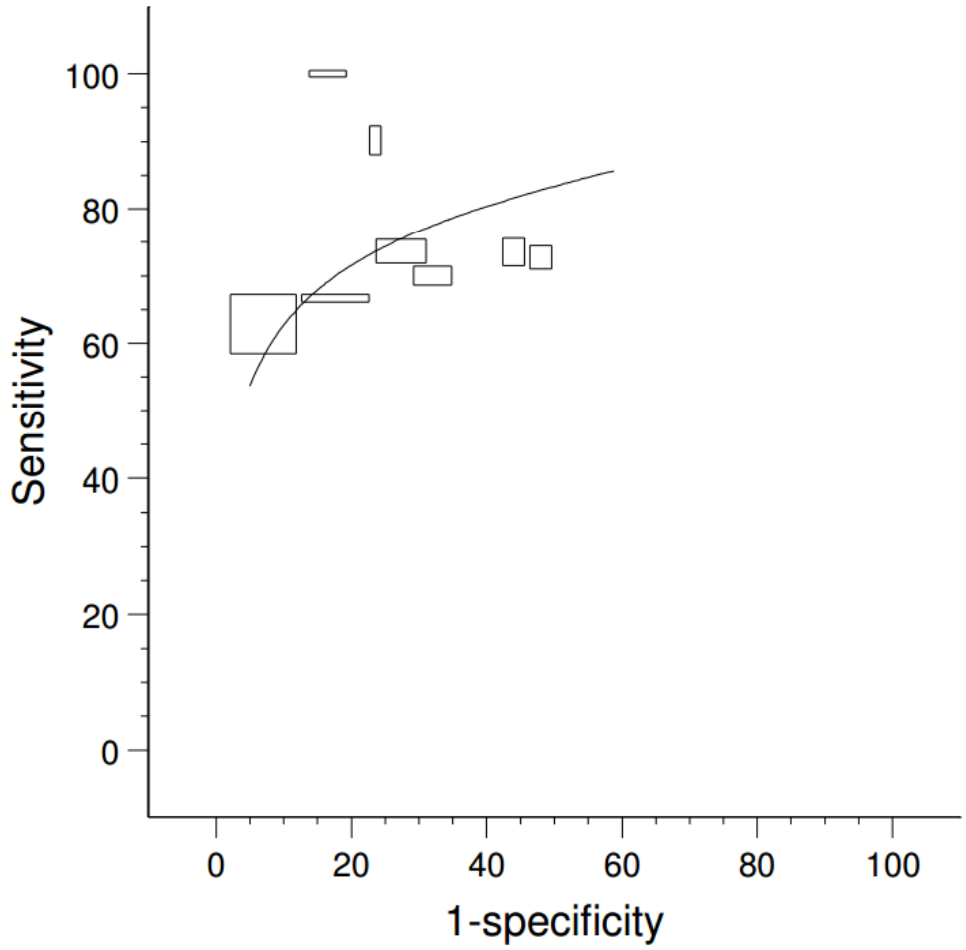
$$TPR = \left[1 + e^{-a/(1-b)} * \left(\frac{1-FPR}{FPR}\right)^{(1+b)/(1-b)}\right]^{-1}$$





営利目的での使用はご遠慮ください。

Bivariate Meta-regression of Pairs of Sensitivity & Specificity



営利目的での使用はご遠慮ください。

Take-Home メッセージ

- メタアナリシスに慣れよう
- メタアナリシスをやってみよう
- 特に精神科領域は教えますので、気楽にご相談ください

営利目的での使用はご遠慮ください。

ご清聴ありがとうございました。