
10. Meta-analysis I

부산대학교 약학대학
서혜선

M.Pharm., M.A.,
Ph.D. in Pharmaceutical Economics & Policy

Meta-analysis I

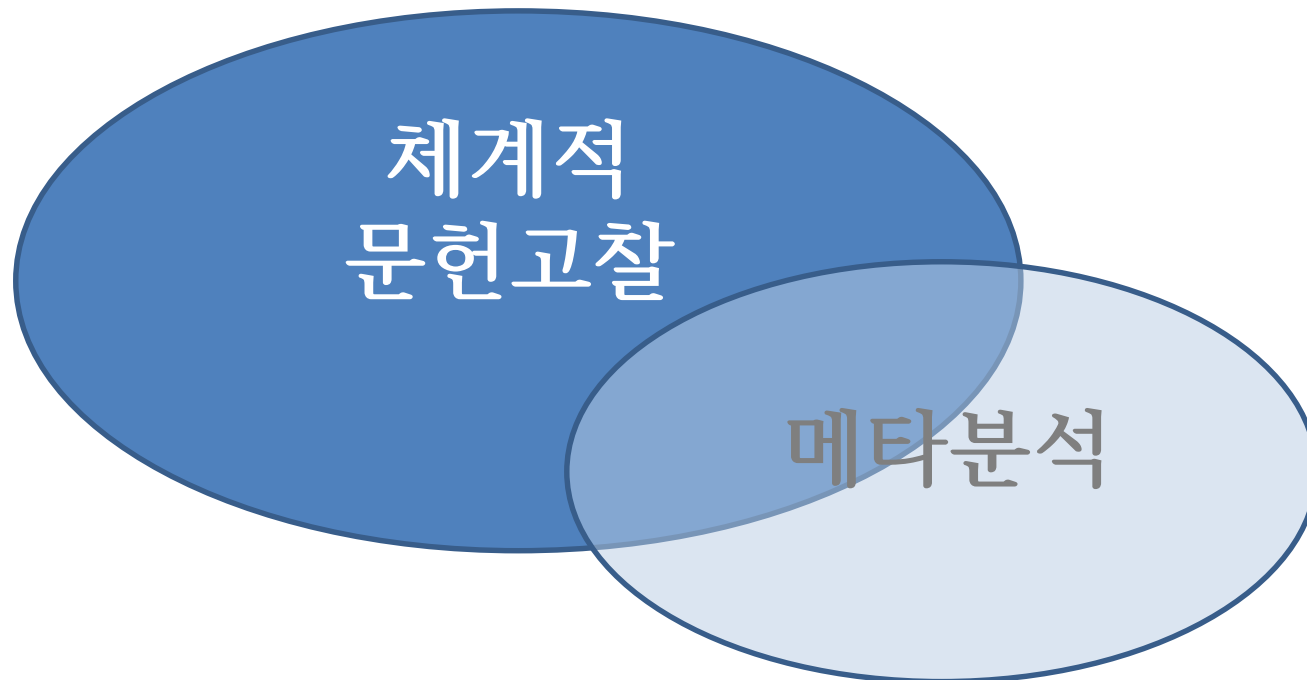
(메타분석의 개념)

메타분석이란?

- 2개 이상의 개별 연구 결과들을 통합하여 특정 중재법의 효과에 대한 종합적인 효과를 산출하는 통계학적인 정량 평가 방법
-
1. 효과의 방향
 2. 효과의 크기
 3. 연구들간 효과의 일관성

메타분석 vs. 체계적 문헌고찰

- 메타분석은 체계적 문헌고찰의 optional part



메타분석을 왜 시행하나?

1. Power ↑
2. Precision ↑
3. To answer questions not posed by the individual studies (factors that differ across studies)
4. To settle controversies arising from conflicting studies
5. To generate new hypotheses

메타분석을 언제 시행하나?

1. 두 개 이상의 개별 연구들에서 효과 추정치가 있을 때
2. 개별 연구들이 같은 주제에 대해 답할 때
3. 개별 연구들의 특징이 충분히 비슷하여 효과를 통합해도 무리가 없다고 판단될 때
4. 개별 연구들의 자료가 통합 가능할 때

메타분석을 시행하면 안될 때는?

1. 개별 연구들이 clinically diverse할 때
 - Mix apples with oranges

2. Garbage in, garbage out
 - 개별 연구들이 심각한 bias를 가지고 있을 때

메타분석의 단계

1. 치료군과 비교군의 결정
2. 성과변수(outcomes)의 결정
3. 연구요약 및 자료추출
4. 자료입력 및 자료합산
5. 이질성(heterogeneity) 검토 및 처리
6. 연구 질이 메타분석 결과에 미치는 영향 평가
7. Publication bias 검토

연구요약

- 표로 다음에 대하여 개별 연구들 요약
 - 1저자 및 연도
 - 디자인
 - 환자군
 - 중재법: 치료군과 비교군
 - 성과변수
 - 기타
 - Risk of bias
- 자료에 대한 전반적인 파악이 가능
- 연구의 질이나 이질성에 대한 대략적 평가 가능

성과변수의 종류

- 성과변수의 종류에 따라 메타분석의 효과추정치가 결정된다.
1. 이분적 자료 (dichotomous data)
 - 사망/생존, 성공/실패
 2. 연속적 자료 (continuous data)
 - 혈압 강하
 3. 순차적 자료 (ordinal data)
 - Mild/moderate/severe
 4. 생존 자료 (survival data)
 - Time-to-event

이분적 자료 (Dichotomous Data)

이분적 자료: risk (위험)

- 68명이 스텐트 시술을 받고 17명이 사망
- 스텐트 시술 후 사망할 risk (위험)
= $17/68 = 0.25 = 25\%$

$$\text{Risk} = \frac{\text{number of events of interest}}{\text{total number of observations}}$$

- 해석: 4명 중 1명은 스텐트 시술을 받고 사망 (25%)

이분적 자료: odds (오즈)

- 68명이 스텐트 시술을 받고 17명이 사망
- 스텐트 시술 후 사망할 odds
= $17/51 = 1/3 = 0.33$ (%로 표현하지 않음)

$$\text{Odds} = \frac{\text{number of events of interest}}{\text{number without the event}}$$

- 해석:
 - 스텐트 시술을 받은 후 3명 생존했을 때 1명은 사망
 - 스텐트 시술을 받은 후 사망할 경우는 생존하는 경우의 $1/3$

이분적 성과변수의 효과 측정치

- $RR = \text{risk ratio} = \text{relative risk}$
- $OR = \text{odds ratio}$
- $RD = \text{risk difference} = \text{absolute risk difference}$
- $NNT = \text{number needed to treat}$

Risk Ratio

- 해석이 용이
- 예: $RR=1.5$
 - 약물방출스텐트 (DES) 시술을 받은 후 사망할 확률은 비약물스텐트 (BMS) 시술을 받을 후 사망할 확률의 150%이다.
 - DES 시술 후 사망할 위험은 BMS 시술 후 사망할 위험보다 50% 높았다.
- $RR=1$: 두 군간 사망에 대한 효과 차이가 없음

Odds Ratio

- Better mathematical properties (log)
- 예: $OR=1.5$
 - DES는 BMS에 비하여 사망할 오즈가 1.5배였다.
 - DES는 BMS에 비하여 사망할 오즈가 50% 높았다.
 - DES 시술 후 사망할 오즈(odds)는 BMS 시술 후 사망할 오즈(odds)보다 50% 높았다.
- $OR=1$: 두 군간 사망에 대한 효과 차이가 없음
- $RR \approx OR$: when the event is rare

Risk Difference and NNT

- Risk Difference
 - 예: $RD=0.11$
 - 해석: DES는 BMS에 비하여 사망할 확률이 11% 높았다.
 - $RD=0$: 두 군간 사망에 대한 효과 차이가 없음
- Number Needed to Treat
 - $NNT=1/RD$
 - 하나의 사망 event를 줄이기 위해 몇 명의 환자를 치료해야 하는지
 - RR과 control risk, OR과 control risk로부터 NNT 계산

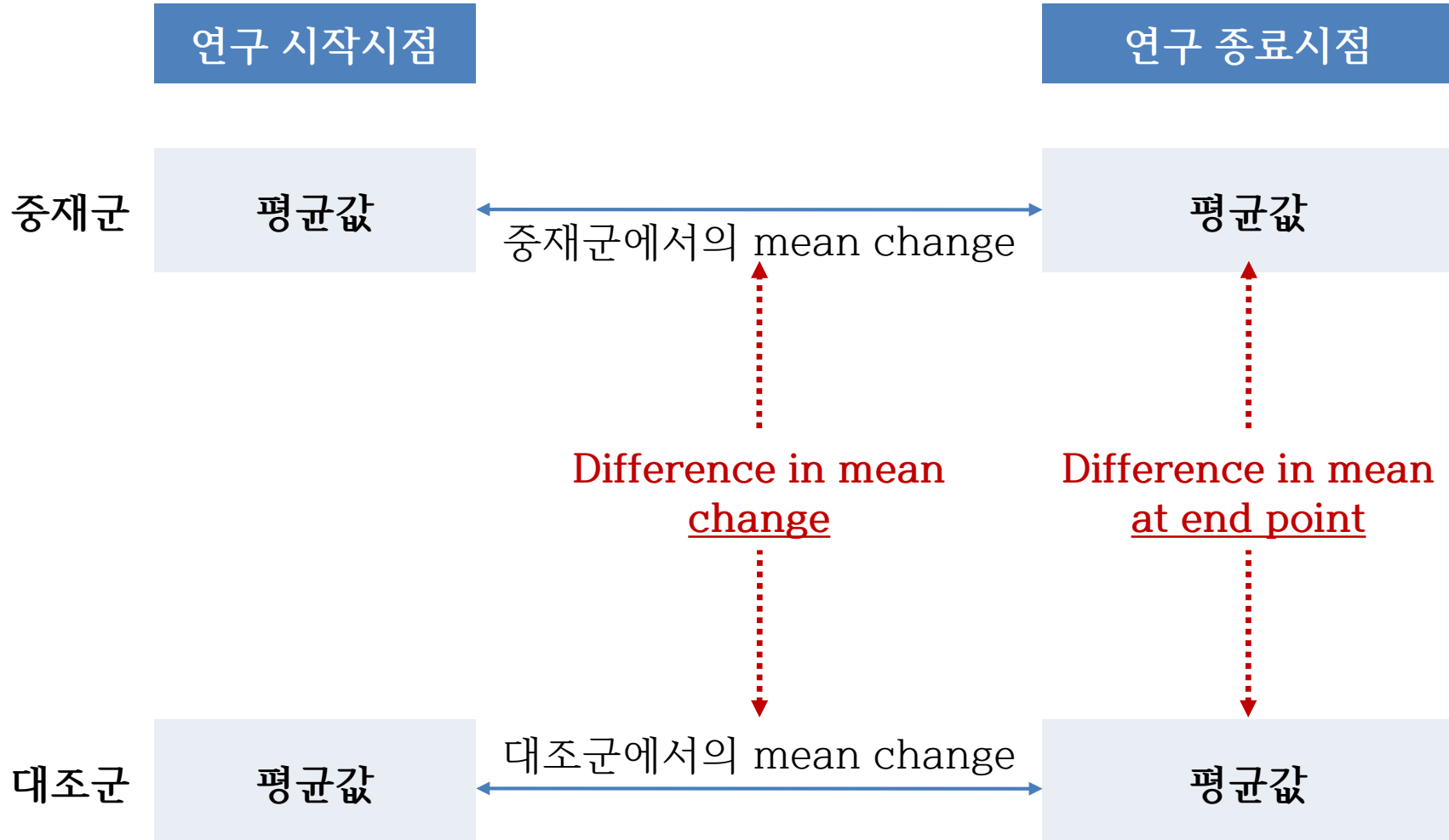
연속적 자료 (Continuous Data)

연속적 자료: 필요한 자료

	평균	표준편차	N수
중재군 (intervention)	m_i	sd_i	n_i
대조군 (control)	m_c	sd_c	n_c

- 연속적 자료의 메타분석은 평균값을 이용하기 때문에 skewed data에는 부적합

Change vs. end point measures



Change vs. end point measures

- Change scores가 개체 간의 변이성을 최소화할 수 있음
- 메타분석 시 change score나 endpoint score 둘 다 사용할 수 있음
- Change score를 사용하려면 change에 대한 표준편차가 필요하나 이는 연구들에서 보통 보고가 안되는 경향이 있음

변이성 척도

- 연속적 자료의 메타분석에서는 표준편차 (standard deviation [SD])가 필요
- 각 연구들에서 변이성 척도를 보고할 때 다양하므로 이분적 자료의 추출 시 상당한 주의를 요함
- 변이성 척도의 종류: 표준오차(standard error [SE]), 신뢰구간(confidence interval), 범위(range) 등 → **SD로 변환시켜야 함!!**

표준편차(SD) 구하기: from SE

- 표준오차 (standard error [SE]): 평균 추정치의 정확도
- 자료추출 시 가장 크게 하는 실수: SD와 SE의 혼동

$$SE = \frac{SD}{\sqrt{n}}$$

$$SD = \sqrt{n} \times SE$$

표준편차(SD) 구하기: from CI

- 신뢰구간 (confidence interval [CI]): 평균이 놓일 가능한 범위

$$95\% \text{ CI} = \text{mean} \pm 1.96 \times \frac{\text{SD}}{\sqrt{n}}$$

$$\text{SD} = \sqrt{n} \times \frac{(\text{UL} - \text{LL})}{2 \times 1.96}$$

- UL=upper limit, LL=lower limit
- 99%: 2.58, 90%: 1.64

연속적 결과변수의 효과 측정치

- MD = mean difference
- SMD = standardized mean difference

Mean Difference (MD)

- 성과변수가 같은 단위와 척도로 같은 시점에서 측정되었을 때 사용 (예: 혈당화색소 mg/dL)
- 단위: natural unit
- $MD = \text{중재군의 평균} - \text{대조군의 평균}$

Standardized Mean Difference (SMD)

- 다른 척도로 측정된 같은 의미의 성과변수 일 때 사용
- 측정치가 SD를 이용하여 같은 척도로 변환되어 사용되어짐
- 단위: SD

$$\text{SMD} = \frac{\text{Difference in means between groups}}{\text{Standard Deviation}}$$

Standardized Mean Difference (SMD)

- SD: 여러 가지 값 사용 가능
 - 대조군의 SD
 - 양군의 pooled SD (일반적으로 사용)

$$SD_{\text{pooled}} = \sqrt{\frac{SD_i^2 + SD_c^2}{2}}$$

$$SD_{\text{pooled}} = \sqrt{\frac{(n_i - 1)SD_i^2 + (n_c - 1)SD_c^2}{n_i + n_c - 2}}$$

Standardized Mean Difference (SMD)

- SMD의 해석이 어려울 수 있기 때문에 natural unit으로 역변환 가능
- SMD의 해석: Cohen이 제시한 기준
 - $SMD < 0.40$: small effect
 - $0.40 \leq SMD \leq 0.70$: moderate effect
 - $SMD > 0.70$: large effect

메타 분석

- Three-stage process
 1. 각 연구들의 summary statistic 계산 (i.e., RR)
 - 이분적 자료의 경우는 Log로 전환
 2. 1번의 variance를 이용하여 가중치 계산
 3. 중재효과의 가중평균 계산

$$\text{Weighted average} = \frac{\text{sum of (estimate} \times \text{weight)}}{\text{sum of weights}} = \frac{\sum Y_i W_i}{\sum W_i}$$

(Y_i : i번째 연구의 중재효과 (natural log of RR, OR)
(W_i : i번째 연구의 가중치)

Pooled RR

$$RR_i = \frac{S_{E_i}/N_{E_i}}{S_{C_i}/N_{C_i}} \quad \text{Var}(\ln RR_i) = \left(\frac{1}{S_{E_i}} - \frac{1}{N_{E_i}}\right) + \left(\frac{1}{S_{C_i}} - \frac{1}{N_{C_i}}\right)$$

$$W_i = \frac{1}{\text{Var}(\ln RR_i)}$$

$$\text{가중 평균}(\bar{Y}) = \frac{\sum_{i=1}^k \ln RR_i \times W_i}{\sum_{i=1}^k W_i} \quad \text{se}(\bar{Y}) = \frac{1}{\sqrt{\sum_{i=1}^k W_i}}$$

$$\exp[\bar{Y} - 1.96\text{se}(\bar{Y})] \leq RR \leq \exp[\bar{Y} + 1.96\text{se}(\bar{Y})]$$

메타 분석 - 가중치 (weight) [이분적자료]

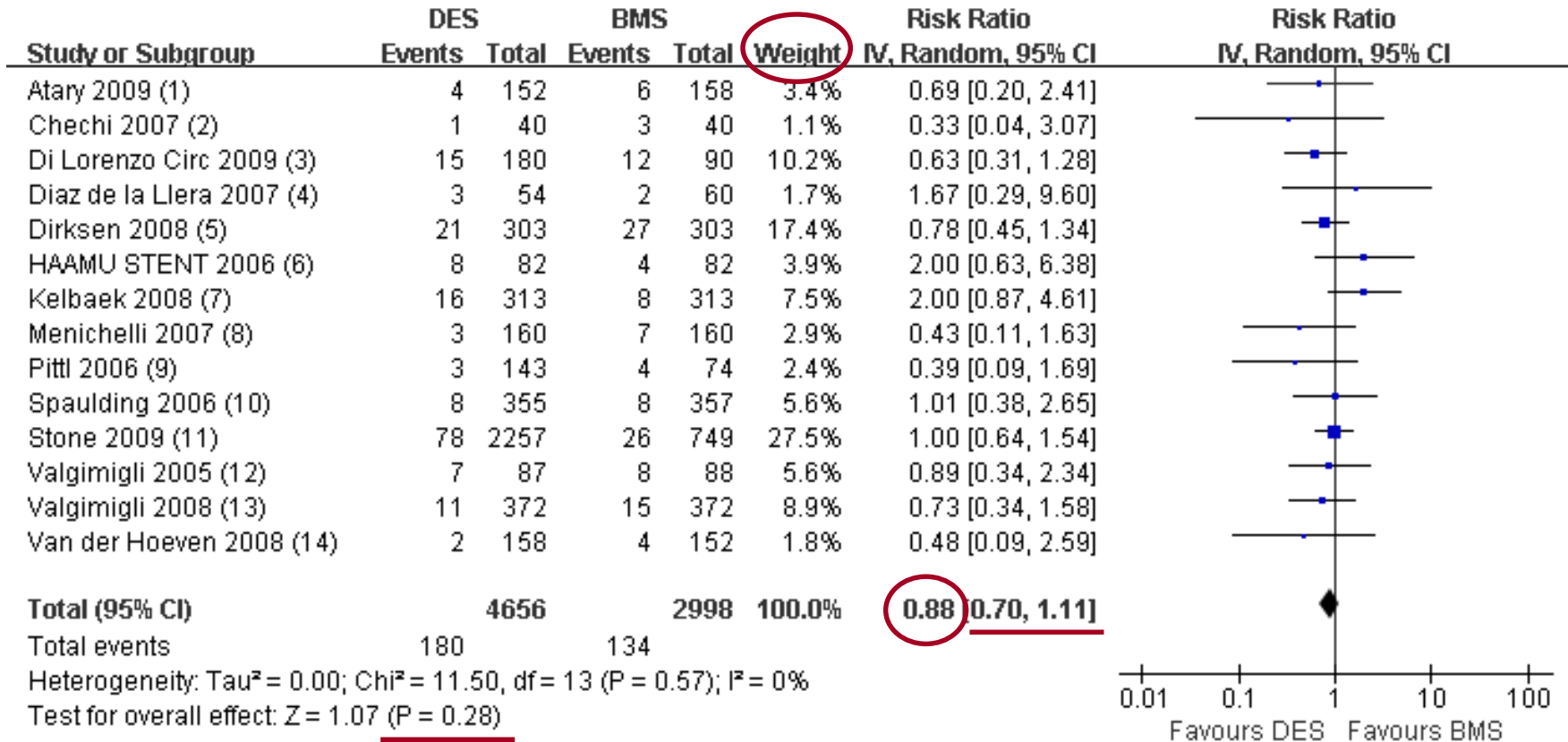
- $\text{Var}(\ln \text{OR}) = \left(\frac{1}{S_E} + \frac{1}{F_E}\right) + \left(\frac{1}{S_C} + \frac{1}{F_C}\right)$
- $\text{Var}(\ln \text{RR}) = \left(\frac{1}{S_E} - \frac{1}{N_E}\right) + \left(\frac{1}{S_C} - \frac{1}{N_C}\right)$
- $\text{Var}(\text{RD}) = \frac{S_E F_E}{(S_E + F_E)^3} + \frac{S_C F_C}{(S_C + F_C)^3}$

☞ $\text{Weight} = 1 / \text{Variance}$

메타 분석 - 가중치 (weight) [연속적자료]

- $\text{Var}(\text{MD}) = \frac{SD_i^2}{n_i} + \frac{SD_c^2}{n_c}$
- $\text{Var}(\text{SMD}) \approx \frac{1}{n_i} + \frac{1}{n_c}$

☞ $\text{Weight} = 1 / \text{Variance}$



Forest Plot. 사망에 대한 메타분석 결과 (in RCT)

메타 분석 - Models

- 종류: fixed-effects (FE), random-effects (RE)
 1. FE: 각 연구들은 모두 똑같은 중재효과를 추정
 - 가정: One true effect size
 - Differences in observed effects are due to sampling error
 2. RE: 각 연구들은 모두 똑같은 중재효과를 추정하는 것이 아니라, 모두 다른 중재효과를 추정하는 것이고, 이 다른 중재효과는 연구들간의 분포를 따름
 - 가정: different effect sizes where the true effects are normally distributed

Random-effects model

- 앞의 가중평균 구하는 식에서 가중치만 달라진다.

$$W_i^* = \frac{1}{V_{Y_i}^*}$$

$$V_{Y_i}^* = V_{Y_i} + T^2$$

= within-study variance for study i + between-studies variance

Fixed-effects vs. Random-effects models

1. FE는 하나의 true effect를 추정하나 RE는 effects 분포의 평균을 추정한다.
2. RE는 FE보다 표본 수가 큰 연구들에 가중치를 덜 부여하고, 작은 연구들에 가중치를 더 부여 (study weights are more balanced under RE than FE)
3. 일반적으로 RE의 신뢰구간이 FE보다 더 넓다.

이분적 자료의 메타분석 - FE

- 종류: Mantel-Haenszel(M-H), Peto, IV
 1. M-H: default in RevMan
 - 장점: $N \downarrow$, events $\downarrow$ 일때 IV보다 better statistical properties
 - 특징: 효과추정치(RR, OR, RD)에 따라 다른 가중치 사용
 2. Peto: OR만 통합
 - 특징: logOR 추정 시 근사법을 사용하고 다른 가중치 사용
 - 'O-E' statistics: O (관찰된 사건 수), E (중재군의 기대 사건 수)
 - 장점: 중재효과 $\downarrow$, events $\downarrow$, 두 군간의 N수가 비슷할 때 좋음
 - 단점: 위의 상황이 아닐 때 biased results

이분적 자료의 메타분석 - RE

- 종류: Mantel-Haenszel, IV
 1. M-H: between study variance를 각 연구 결과와 M-H FE meta 결과를 비교하여 추정
 2. IV approach: between study variance를 각 연구 결과와 IV FE meta 결과를 비교하여 추정