

後設分析之介紹

*李宛柔 **林怡君 ***于耀華 ****賴玉玲

許多錯誤的醫學資訊，在實證醫學提供的證據下被導正。而系統性文獻回顧即是針對臨床一個主題，透過詳盡的全球搜尋，再經由嚴謹的評讀來統合結果，以提供臨床醫師實證資訊與解決問題的方法。後設分析是一種量化的系統性文獻回顧，從檢索、選擇、並利用統計方式整合各篇相關但獨立的研究結果。後設分析針對一個介入的問題去定量評估所有相關研究的整體效應，可以呈現比任何單篇研究結果更有力的結論。本文將介紹後設分析在臨床上的意義和主要步驟。臨床醫師藉由後設分析，可以在實證過程中獲得客觀資訊做為臨床診治的方針。

關鍵詞：後設分析、系統性文獻回顧、實證醫學。

前言

現代醫學在臨床診治上越來越重視根據客觀的實證資訊(evidence-based information)，不同的研究提供了不同等級的證據，大致可歸納如圖一。由證據金字塔(evidence pyramid)顯示一篇好的系統性文獻回顧(systematic review)整合了多篇這類高品質的文章，提供更高層次的證據。在系統性文獻回顧中進一步以生物統計學合併各研究結果，形成後設分析(meta-analysis)，更可以將多篇有價質研究的結果統整定量分析。¹⁻³目前之實證醫學(evidence-based medicine, EBM)主要由系統性文獻回顧所架構，針對多篇原始研究(primary study)進行嚴謹的評讀，內文中詳細交代了研究的主題與實驗方法，最後呈現出濃縮的結果。

這種統整資料可分為：質性回顧(qualitative overviews)與量化統整(quantitative review)，量化的統整也就是後設分析。後設分析由 Glass⁴在 1976 年首先提出，一開始被運用在心理治療的評價上。主要目標是整合相關領域曾經做過有相同目的且相互獨立的多個研究結果。學者們認為，許多小型研究因為樣本數較少而無法顯現出統計學上的重要性，透過後設分析的統合，大大提升研究的影響力(power)，在統合分析中也可探究各研究間的變異性，讓我們進一步了解目前資訊有哪些不足，以提供了未來研究的方向。

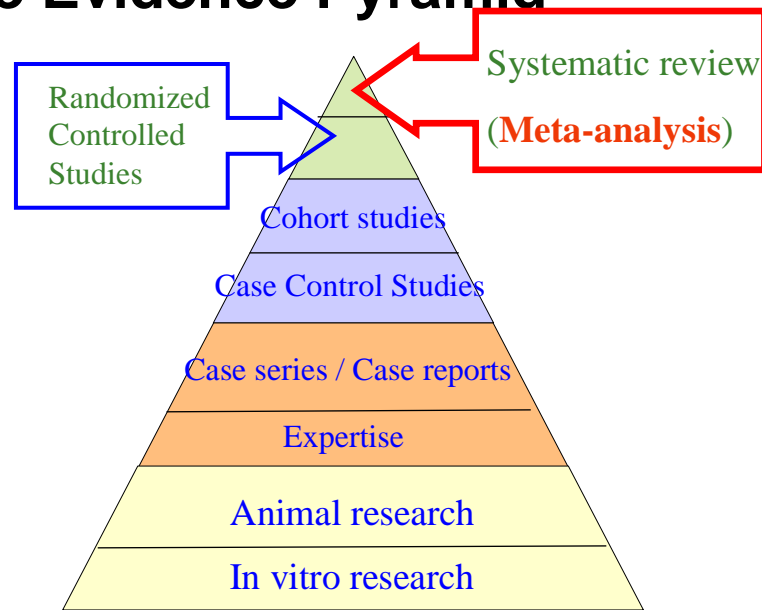
*台北榮民總醫院口腔醫學部住院醫師

**台北榮民總醫院口腔醫學部主治醫師 國立陽明大學牙醫學院兼任教師

***國立陽明大學牙醫學院助理教授

****台北榮民總醫院口腔醫學部牙周病科主任 國立陽明大學牙醫學院兼任副教授

The Evidence Pyramid



圖一：證據金字塔。由下而上是層級越高的文獻類型，在隨機對照試驗之上更有系統性文獻回顧、後設分析提供更高層次的臨床依據。(源自 <http://library.downstate.edu/EBM2/2100.htm>)

後設分析的基本流程包括六大步驟，⁵⁻¹¹ 以下分別敘述之：

第一步驟：系統性文獻搜尋

系統性文獻搜尋有下列要點：

一. 建構一個清晰的臨床問題，問題的陳列可透過臨床問題(problem)、治療的方式(intervention)、對照分析(compare)、預分析的結果(outcome)，四項流程(簡稱 PICO)，將臨床問題轉成可回答的問題，例如”引導組織再生術對於骨內缺損的療效”。²

二. 搜尋實證，搜尋相關資料時須列舉搜尋的策略，包括電子搜尋(electronic search)及手搜尋(hand search)，並清楚列出選取文獻的納入與排除條件(inclusion and exclusion criteria)，例如有些回顧性文獻嚴格要求只收入隨機對照試驗，此外，年份、語言、受試者類別，是人體或是動物試驗(human/animal study)、治療方式、追蹤時間的長短以及所要分析的標的等都要清楚的規範。分析的標的上最主要的分析項目為初級評量(primary assessment)，例如：引導組織再生術的骨質充填量(bone fill)。以外還可以涵蓋次要的分析項目，其為次級評量(secondary assessment)，例如：引導組織再生術導致之探測深度的下降。²⁻⁹ 電子搜尋文獻時可利用各大資料庫的醫學專有名詞(medical subject headings, MeSH)、關鍵字做廣泛的收尋。為了避免有些研究因為無統計學上重要性而被遺漏的情形發生，還須透過手工檢索一些重要文獻，必要時要去尋找未發表的文章(unpublished papers)，甚

至進一步與原作者聯繫以取得更完整的原始數據，以免出現文章發表的偏頗 (publication bias)。

三. 評估所搜尋到之資料，資料備齊後，至少由兩位相關之專家進行嚴格評讀與挑選，還要透過卡帕分析(Kappa analysis)來檢定不同評估學者間的一致性。一般被選入的文章基本要有設計完善的實驗組與對照組，如果是隨機的而且雙盲的試驗更好。其中，退出的資料(drop out data)也要進一步統計分析，因為試驗途中退出的人數越多，將影響此篇文章的貢獻度。

第二步驟：單位換算

由於各個研究測量數據單位不同，必須先進行格式的轉換才能合併分析。在後設分析中，關於共同單位(common metric)有個專有名詞稱做“效應大小”(effect size, ES)，它可以顯示出實驗組與對照組間的差異性，以及治療介入的影響程度和方向。而效應大小有許多指數，例如實驗組與對照組測量平均數的差(mean difference, MD)，一般是直接將實驗組數值減去對照組的。有些會進一步標準化，將平均數差÷標準差來減少背景的影響。另外還有勝算比(odds ratio, OR)、卡方值(Chi-square, X^2)等等。^{7,13}一般進行分析的資料可以分為兩大類。^{10,11}一種是二元資料(dichotomous data)，例如：陽性或陰性；通過或失敗。常用的單位有相對危險度(relative risk 或稱 risk ratio, RR)、率差(risk difference ,RD)、勝算比等。另一種是連續性資料(continuous data)，常用平均數的差來表示結果。

第三步驟：同質性檢定

在後設分析中，要合併各個研究的數據，各個研究的“同質性”(homogeneity)很重要，研究彼此間一致性高，合併數據的可信度才較高。當轉換為統一單位後的數據合併。在後設分析中，會加權與檢定一致性。因為各研究的樣本數、實驗設計及架構的品質不一，所以影響力不同，倘若簡單的進行效應大小的加減會造成誤導。所以，賦予一定的權重做貢獻調整，稱作加權值賦予(weighting)。加權值就是變異數的倒數，而變異數就是標準差除以樣本數，因此樣本數越大，或是標準差越小就會有越大的加權值(公式一)。

公式一：權重公式

$$W = \frac{1}{\text{variance}} = \frac{1}{SE^2} = \frac{N}{S.D}$$

($v = \frac{S.D}{N}$)

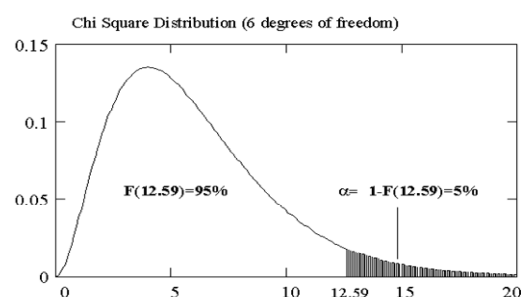
此外，同質性分析方法有以下兩種，一為卡方檢定(Chi-Square test)⁶，計算實

驗間的考克蘭 Q 值(Cochrane Q test)，另一種是 I^2 檢測⁶。Q 值計算前必須先提出虛無假設，假定各研究都表現出相同的結果。簡單來說就是計算各別研究的效應與平均效應的差值，再賦予權重(公式二)。¹³

公式二：考克蘭Q值計算法及卡方分佈

$$Q = \sum_{i=1}^k W_i (Y_i - \bar{Y})^2, \quad \bar{Y} = \frac{\sum W_i Y_i}{\sum W_i}$$

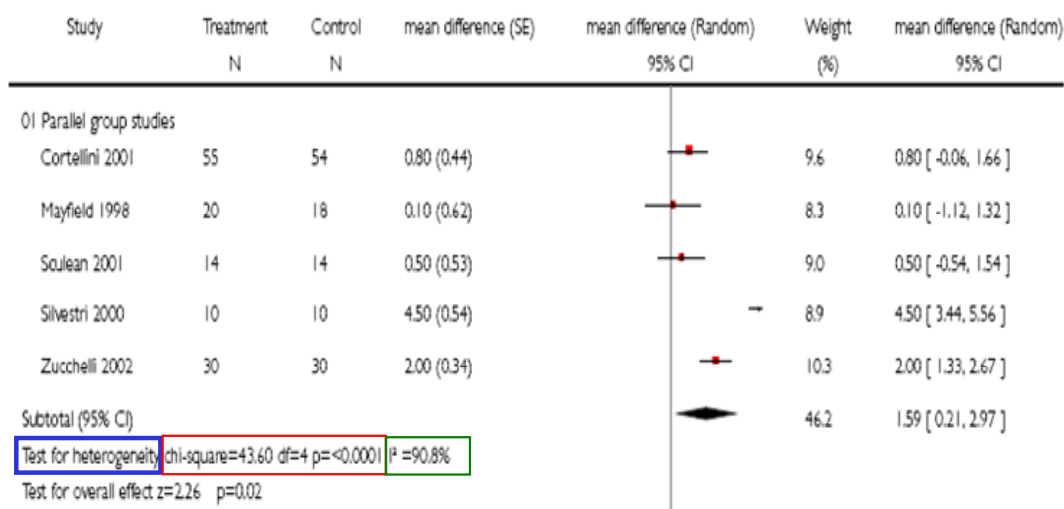
■ Chi-square distribution



W_i ：各篇文獻的加權值； Y_i ：各篇文獻的效應大小； Y ：平均效應大小。

一般考克蘭 Q 值呈現卡方分佈。倘若計算得到的 Q 值大於查表的結果，也就是落在常態分佈曲線的尾端，機率就會小於 0.05，而推翻虛無假設，表示研究間有異質性存在。

而異質性的大小可以由 I^2 檢測得知。⁶以每 25% 為區隔，等於 0 表示有極佳的一致性，小於等於 25% 表示低度異質性，大於 50% 表示異質性太高，不適合進行統合分析，或是須利用其他的方式進行數據調整，而且要保守的解讀整合的結論。舉例來說，在後設分析的總結圖表中(圖二)，左下角會說明同質性檢定的結果。在自由度為 4，就是有 5 篇文章的情況下，計算得到 Q 值等於 43.60，經查表發現大於 95% 的卡方分佈，所以研究間存在有異質性，而根據 $I^2=90.8\%$ 的結果，異質性非常高，因此要小心的解讀這個結果。



圖二：森林圖。左下角說明同質性檢定的結果：Q值為43.60，大於95%的卡方分佈，因此研究間存在有異質性。而I²檢測為90.8%，異質性非常高。

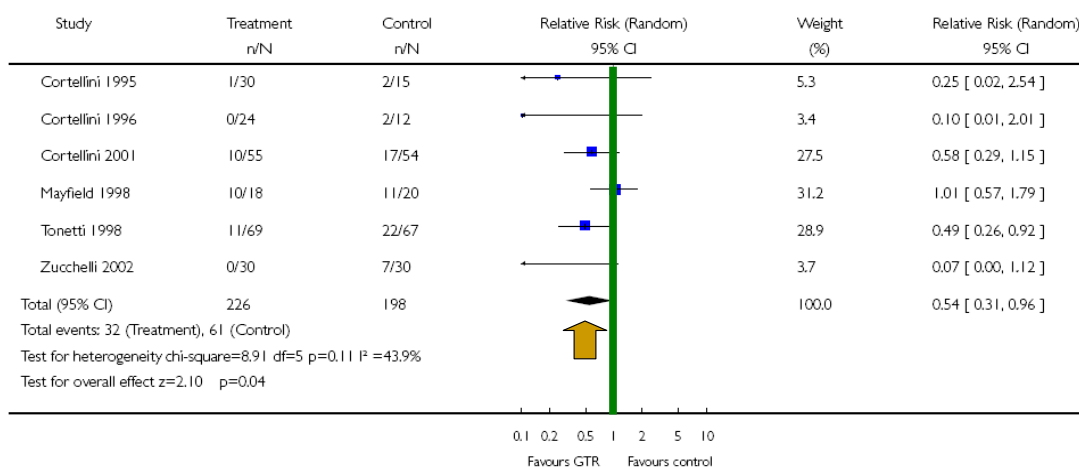
第四步驟：數據運算與合併

完成重要的兩大步驟後就可以挑選合用的公式合併數據。一般常用的公式有兩種，固定效應模組(fixed effect model)和隨機效應模組(random effect model)^{2,13}。當同質性高時可套用固定效應模組，只考慮組內差異來給予加權值。有文獻提到，I²小於等於 25%的情況可套用固定效應模組。當異質性太高則改用隨機效應模組，加入組間的差異調整權重，所以組間差異越大，佔的份量越輕。

最後的結果，一般除了表示出標準化的效應值，還會計算 95%信賴區間，其計算方式為(平均值±1.96 x 標準差)，而且區間範圍表示估計值的精確程度，讓我們了解真實的測量值所分佈的範圍。

第五步驟：概括結果呈現

後設分析常以圖表做總結，稱為森林圖(forest plot)^{2,9,14} (圖三)。

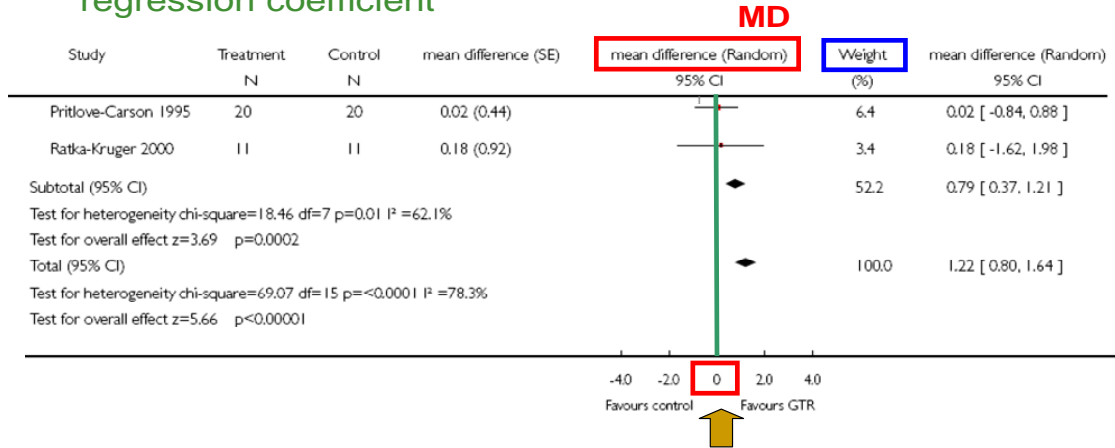


圖三：森林圖。垂直線上的方框和橫線(箭頭所指)表示標準化後的平均效應值和95%信賴區間。方框的大小與樣本數成正比，也受研究設計影響。菱形圖是統合的結果。橫線與無效垂線比較可得知效應的影響。

這個概括統計量有幾個閱讀的重點：首先表的左側會列出收錄的文章以及其實驗組、對照組的狀況。舉例來說(圖三)，⁹第一篇 1995 年的文獻，實驗組有 30 個實例，其中陽性反應有 1 例；對照組則有 15 個實例，陽性反應則有 2 例。接著根據樣本數大小、實驗設計嚴謹度給予加權值，並檢定同質性。由於 I^2 大於 25%，所以採用隨機效應模組來運算，並以方框和橫線表示標準化後的平均效應值和 95% 信賴區間。方框的大小基本上與樣本數成正比，但也受研究設計的影響。菱形圖則是統合的結果；此外，橫線須與無效垂線(zero vertical line)比較，其橫軸刻度有 0 和 1 兩種。舉例來說，當橫軸跨過無效垂線為 0，表示實驗組和對照組為平均值或平均值差、絕對風險差(absolute risk difference, ARD)、回歸係數(regression coefficient)之 95%CI 的差值橫跨 0 值，所以實驗組和對照組的差值並無差異性(圖四)。另外，橫軸跨過無效垂線為 1 表示實驗組與對照組為優勢比、相對危險度。當實驗組與對照組的 95%CI 比值橫跨 1 值，表示實驗組與對照組的比值並無差異性(圖五)。

Zero vertical line = 0

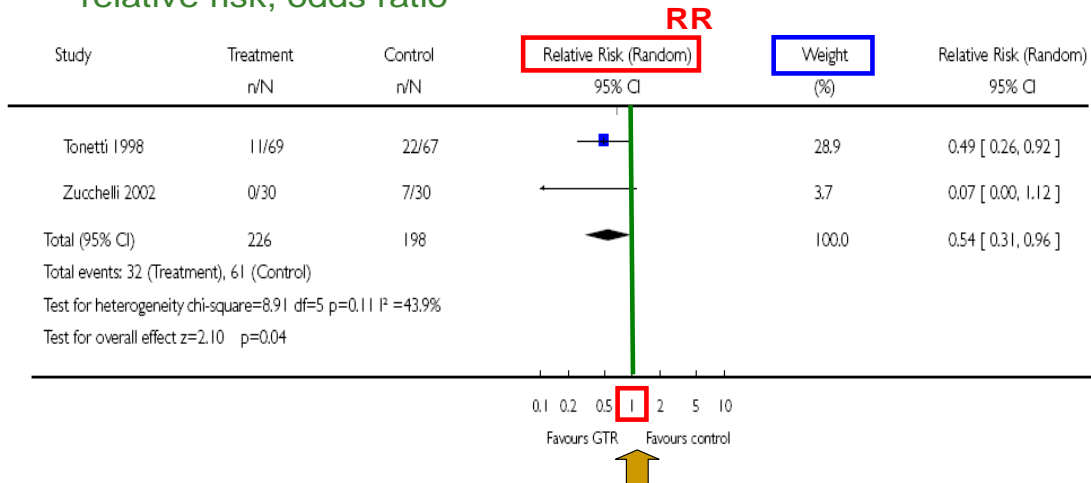
Mean or median difference, absolute risk difference, regression coefficient



圖四：垂直中線(箭頭所指)為”0”的森林圖(例如：平均值或平均值差、絕對風險差、回歸係數)。

Zero vertical line = 1

relative risk, odds ratio



圖五：垂直中線(箭頭所指)為”1”的森林圖(例如：優勢比、相對危險度)。

此外，後設分析還要進行敏感度分析⁷ (sensitivity test)，就是將各種可能的調整值各進行一次後設分析，以瞭解該變因調整後的效應。例如，將某一干擾的變因抽掉，以了解如果不對此變因進行調整，對整個後設分析的影響會有多大。

如果差異不大，表示該干擾效應在後設分析中並不敏感，則我們可以對此後設分析的結果更有信心。

第六步驟：形成結論幫助臨床解讀與運用

最後下個結論以供訂定治療計畫或醫療決策的參考。不過，當異質性較高時，則必須保守的解讀。透過上述的各個步驟，因為統合而有大量的樣本數以增加治療介入的影響度，也讓我們了解了研究間的變化性。

結語

後設分析是以統計學的方式統合分析許多相關的個別研究，以獲得定量的系統性文獻回顧。不僅增強了各篇獨立研究的力量，更提供強大的證據，也可從中了解資訊間的差異性，提供未來研究的方向。然而後設分析的品質取決於各篇原始研究，要收集設計完善且研究具有均一性實在不容易，且誤導的資料會比缺乏資料更糟糕。而完成一篇好的後設分析，更需結合臨床醫師、研究學者、生物統計學家及搜尋文庫專家的參與，所以這個領域還有待進一步的發展。

參考資料

1. Sutherland SE: An Introduction to Systematic Reviews. *J Evid Base Dent Pract* 4:47-51, 2004.
2. Newman MG, Caton JG and Gunsolley JC: The Use of the Evidence-Based Approach in a Periodontal Therapy Contemporary Science Workshop. *Ann Periodontol* 8:1-11, 2003.
3. Mckibbon A, Eady A and Marks S：第六章 第二級出版物—系統性回顧。實證醫學原理與應用快速入門。初版，楊宗翰，合記圖書出版社，台北，121-151，2008。
4. Glass, GV: Primary, secondary, and meta-analysis of research. *Educational Researcher* 5:3-8, 1976.
5. Paterson BL, Thorne SE, Canam C, Jillings Carol: Chapter 4: Meta-data-analysis. *Mea-study of qualitative health research: a practical guide to meta-analysis and meta-synthesis*. Sage Publications, Thousand Oaks, Calif. pp.55-69, 2001.
6. 曹龍彥：Meta-analysis (統合分析)。中華民國新生兒科醫學會會刊, 15(3): 6-11, 2006.
7. 馬信行：後設分析之方法論問題之探討。 *Journal of Quantitative Research*, 1(1): 175-189, 2007.
8. 蘇勳璧：實學醫學(Evidence Based Medicine, EBM)的認識與應用。 *醫檢論壇* 48-56.
9. Needleman IG, Worthington HV, Giedrys-Leeper E, Tucker RJ: Guided tissue regeneration for periodontal infra-bony defects (Review). *JohnWiley & Sons, Ltd., The Cochrane Collaboration*, 2:1-27, 2008.
10. 劉建平: *Meta-Analysis: The science and art of quantitative synthesis of evidence*.

2008-05-24.

11. 張玉坤: 統合分析 (Meta-Analysis). 2006-09-16.
12. McGinn T, Wyer PC, Newman TB, Keitz S, Leipzig R, Guyatt G: Tips for learners of evidence-based medicine: 3. Measures of observer variability (kappa statistic). CMAJ 171(11): 1369-1373, 2004.
13. Stangl DK, Berry DA, Marcel Dekker: Meta-analysis in medicine and health policy. NewYork Basel, pp.207-209, 2000.
14. Petrie Aviva, Sabin Caroline: ch.43: Systemic reviews and meta-analysis. In: Textbook of Medical statistic at a glance. 2nd ed., Moore Karen, Blackwell, India, pp.116-118, 2005.

Introduction of Meta-analysis

Wan-Jou Lee, Yi-Chun Lin, Yau-Hua Yu, Yu-Lin Lai
Stomatology department, Taipei Veterans General Hospital.
School of Dentistry, National Yang-Ming University

Following the development of evidence-based medicine, many of the previous myths and misconceptions have been dispelled. By using explicit methods to systematically search, critically appraise and synthesize the result, systematic reviews can summarize the world literature on a specific topic and provide the clinicians instant access to the evidence and solve the clinical problems. Meta-analysis, a quantitative systematic review, is the process of synthesizing research results by using various statistical methods to retrieve, select, and combine results from previous separate but related studies. Meta-analysis makes a quantitative estimate of the overall effect of a particular intervention which can produce a stronger conclusion than can be provided by any individual study. This article will introduce the clinical significance and main procedures of meta-analysis. With the knowledge of meta-analysis, clinicians are able to obtain the objective information for practice guidelines through the evidence-based process.

Key words: meta-analysis, systematic review, evidence-based medicine.