

## STATA によるネットワークメタアナリシスの解析方法

野間 久史

統計数理研究所

e-mail: noma[at]ism.ac.jp

URL: <http://www.ism.ac.jp/~noma/>

平成 28 年 11 月 24 日

ネットワークメタアナリシスは、ベイズ流の枠組みのもとで、マルコフ連鎖モンテカルロ法 (Markov Chain Monte Carlo) などの複雑な計算技法を利用した解析が一般的であったが、近年では、多変量メタアナリシスの枠組みのもとでの頻度論的な解析方法も徐々に普及しつつある。特に、STATA では、Ian White 博士による network モジュールを使用することによって、簡単なコマンドでネットワークメタアナリシスの計算が実行できるようになっている。また、Chaimani et al. (2013) で紹介されている種々のグラフィックツールも、network graph パッケージで使用できるようになった。本稿では、Elliott and Meyer (2007) の降圧薬の使用と糖尿病の発症に関するネットワークメタアナリシスを事例として、解析コマンドの事例を紹介する。network や個々の関数の詳細については、White (2009, 2011, 2015), Chaimani and Salanti (2015) をご参照いただきたい<sup>1</sup>。

### 関連モジュールのインストール

以下のコマンドで、STATA のメタアナリシス関連のモジュールと mvmeta, network などをインストールする。初回使用時のみでよい。

```
net install sbe24_3,from(http://www.stata-journal.com/software/sj9-2) replace
net install sbe23_1,from(http://www.stata-journal.com/software/sj8-4) replace
net install mvmeta,from(http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/IW\_Stata/meta) replace
net install network,from(http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/IW\_Stata/meta) replace
net install StataNMA,from("http://www.mtm.uoi.gr/images/Vienna2015") replace
```

### データセットの読み込み

Elliott and Meyer (2007) のネットワークメタアナリシスのデータセットを、次の URL からダウンロードする (<http://www.ism.ac.jp/~noma/diabetes.csv>)。STATA は、CSV 形式のファイルをそのままでは扱えないので、以下のコマンドで、DTA 形式に変換して読み込み直す。

---

<sup>1</sup> また、グラフィカルツールについては、23rd Cochrane Colloquium でのワークショップ “Graphs to enhance understanding & improve interpretability of the evidence from network meta-analysis: a hands-on tutorial in Stata” の資料も、<http://www.mtm.uoi.gr/images/Vienna2015.zip> からダウンロードすることができる。

```

cd d:/network
insheet using diabetes.csv
save diabetes.dta, replace
use diabetes.dta, clear
list if study<=5, noo clean

```

```

      study      trt      d      n
      1      Diuretic    43   1081
      1      Placebo    34   2213
      1  Beta blocker    37   1102
      2      Diuretic    29    416
      2      Placebo    20    424
      3      Diuretic   140   1631
      3      Placebo   118   1578
      4      Diuretic    75   3272
      4  Beta blocker    86   3297
      5      Diuretic   302   6766
      5          CCB   154   3954
      5  ACE inhibitor   119   4096

```

## データセットの整形と記述

network setup を使って、mvmeta による解析ができるように、データセットを整形することができる。Reference の治療をいずれにするかは、ref によって設定することができる。また、効果の指標についても、以下ではリスク比を用いているが、任意の指標を用いることができる。例えば、オッズ比を指標に用いたい場合には、行末の “rr” を “or” に変更すればよい。

```
network setup d n, studyvar(study) trtvar(trt) ref(Placebo) rr
```

### Treatments used

```

A:          ACE inhibitor
B:          ARB
C:          Beta blocker
D:          CCB
E:          Diuretic
F (reference):  Placebo

```

```
Measure          Log risk ratio
```

### Studies

```

ID variable:      study
Number used:      22
IDs with zero cells:  [none]

```

```

IDs with augmented reference arm:  4 5 6 7 8 15 16 17 18 19 20 21 22
- observations added:              0.001
- mean in augmented observations:  study-specific mean

```

Network information

```

Components:              1 (connected)
D.f. for inconsistency:  13
D.f. for heterogeneity:  8

```

Current data

```

Data format:             augmented
Design variable:         _design
Estimate variables:      _y*
Variance variables:      _S*
Command to list the data: list study _y* _S*, noo sepby(_design)

```

network table によって, 試験ごとのデータの要約を表形式で出力することができる.

network table

```

-----
      |
      |               Treatment and Statistic
      | - ACE in -   --- ARB --- - Beta b -   --- CCB --- - Diuret -   - Placeb -
study |  d   n     d   n     d   n     d   n     d   n     d   n
-----+-----
  1 |           37 1102           43 1081     34 2213
  2 |           29  416     20  424
  3 |           140 1631     118 1578
  4 |           86 3297           75 3272
  5 | 119 4096           154 3954     302 6766
  6 |           136 2508     176 2511
  7 | 138 2800           200 2826
  8 |           1  196           8  196
  9 |           177 4841           154 4870
 10 | 449 2623           489 2646
 11 | 102 2837           155 2883
 12 | 335 3432           399 3472
 13 |           163 2715           202 2721
 14 |           93 2167           115 2175
 15 | 45  410           70  405     32  202
 16 | 93 1970           97 1960     95 1965
 17 |           799 7040     567 7072
 18 |           251 5059     216 5095

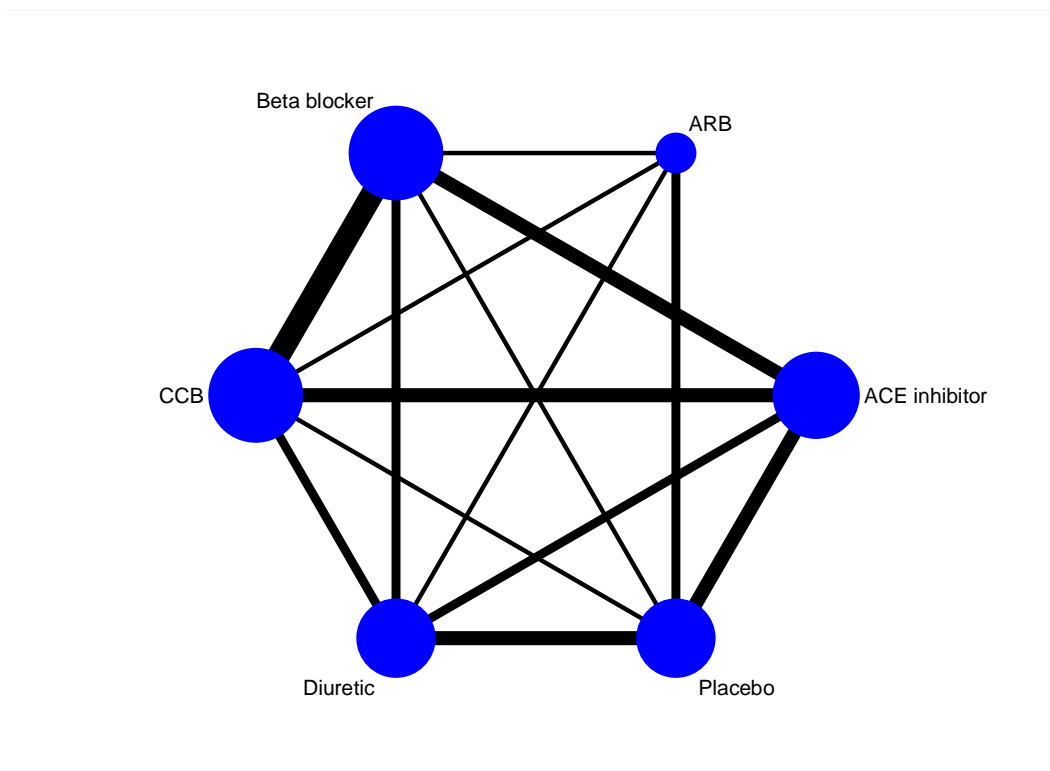
```

19		665	8078	569	8098
20	337	5183	380	5230	
21		242	4020	320	3979
22		690	5087	845	5074

---

network map で、ネットワークプロットを作成することができる。

network map



### mvmeta による解析

mvmeta による解析は、network meta で実行することができる。デフォルトでは、変量効果モデル、REML 法による推定が行われる。試験間共分散行列の構造は、オプションとして指定することができるが、デフォルトでは交換可能 (exchangeable) とされている<sup>2</sup>。

<sup>2</sup> ただし、相関係数行列の非対角成分が 0.50 と固定されている行列となっている。交換可能性と Consistency の仮定が正しいもとで相関係数は 0.50 となる (Higgins and Whitehead, 1996)。他には、無構造 (unstructured) などのオプションもあるが、この場合には、比較される治療の数に比例して、推定するパラメータが増加するため、注意が必要である。ネットワーク上の Consistency を保証するために、相関構造には一定の制約が必要となる。詳細については、Lu and Ades (2009) をご参照いただきたい。

以下では、まず、Consistency の仮定を置いたもとの解析コマンドと結果を示す。

```
network meta consistency, eform

Command is: mvmeta _y _S , eform bscovariance(exch 0.5) longparm suppress(uv mm)
vars(_y_A _y_B _y_C _y_D _y_E)
Note: using method reml
Note: using variables _y_A _y_B _y_C _y_D _y_E
Note: 22 observations on 5 variables
Note: variance-covariance matrix is proportional to .5*I(5)+.5*J(5,5,1)

initial:      log likelihood = -99.591901
rescale:      log likelihood = -83.136815
rescale eq:   log likelihood = -75.720162
Iteration 0:  log likelihood = -75.720162
Iteration 1:  log likelihood = -75.271504 (not concave)
Iteration 2:  log likelihood = -74.969571 (not concave)
Iteration 3:  log likelihood = -74.952587
Iteration 4:  log likelihood = -74.926246
Iteration 5:  log likelihood = -74.926188
Iteration 6:  log likelihood = -74.926188

Multivariate meta-analysis
Variance-covariance matrix = proportional .5*I(5)+.5*J(5,5,1)
Method = reml                      Number of dimensions = 5
Restricted log likelihood = -74.926188      Number of observations = 22
-----
      | exp(Coef)  Std. Err.   z   P>|z|   [95% Conf. Interval]
-----+-----
_y_A   |
   _cons |   .8922365   .0550374   -1.85  0.065   .7906309   1.0069
-----+-----
_y_B   |
   _cons |   .841197    .0674252   -2.16  0.031   .7189034   .984294
-----+-----
_y_C   |
   _cons |   1.214073   .0902986    2.61  0.009   1.049386   1.404605
-----+-----
_y_D   |
   _cons |   1.035141   .0749977    0.48  0.634   .8981084   1.193083
-----+-----
_y_E   |
   _cons |   1.299829   .1010935    3.37  0.001   1.116052   1.513868
-----
```

Estimated between-studies SDs and correlation matrix:

	SD	_y_A	_y_B	_y_C	_y_D	_y_E
_y_A	.10517721	1	.	.	.	.
_y_B	.10517721	.5	1	.	.	.
_y_C	.10517721	.5	.5	1	.	.
_y_D	.10517721	.5	.5	.5	1	.
_y_E	.10517721	.5	.5	.5	.5	1

mvmeta command stored as F9

得られた結果に対して、すべての対比較（Pairwise な比較）についての効果の指標の推定値・信頼区間を表の形にまとめて出力することができる。結果は、データセット中の右端に出力されるため、edit 関数などを用いて確認をすればよい。

```
netleague, lab(ACE ARB BET CCB DIU PLA) sort(ACE ARB BET CCB DIU PLA) eform
```

Warning: The existing dataset is stored as a temporary file

Warning: To save any changes applied at this temporary file in a specific directory you need to use the 'Save as' menu

The league table has been stored at the end of the dataset

	_ACE_	_ARB_	_BET_	_CCB_	_DIU_	_PLA_
1	ACE	0.89 (0.79,1.01)	0.84 (0.72,0.98)	1.21 (1.05,1.40)	1.04 (0.90,1.19)	1.30 (1.12,1.51)
2	1.12 (0.99,1.26)	ARB	0.94 (0.80,1.12)	1.36 (1.19,1.55)	1.16 (1.01,1.33)	1.46 (1.26,1.69)
3	1.19 (1.02,1.39)	1.06 (0.90,1.26)	BET	1.44 (1.23,1.69)	1.23 (1.06,1.43)	1.55 (1.28,1.86)
4	0.82 (0.71,0.95)	0.73 (0.64,0.84)	0.69 (0.59,0.81)	CCB	0.85 (0.77,0.95)	1.07 (0.92,1.24)
5	0.97 (0.84,1.11)	0.86 (0.75,0.99)	0.81 (0.70,0.95)	1.17 (1.05,1.30)	DIU	1.26 (1.09,1.45)
6	0.77 (0.66,0.90)	0.69 (0.59,0.79)	0.65 (0.54,0.78)	0.93 (0.80,1.08)	0.80 (0.69,0.92)	PLA

パラメトリックブートストラップ法を用いて、それぞれの治療が何番目に位置するかについての「順位の確率」を推定することができる。同様に、SUCRA (surface under the cumulative ranking curve) も計算することができる。デフォルトではリサンプリングの回数は、1000 回とされているが、モンテカルロ推定を行う上ではやや少ないように思われるため、ここでは 5000 回としている。リサンプリングの回数を多くとると、計算に時間がかかるため、注意が必要である。

```
network rank min, line cumulative meanrank xlabel(1/4) seed(37195) reps(5000)
```

```
Command is: mvmeta, noest pbest(min in 1, zero id(study) line cumulative meanrank
xlabel(1/4) seed(37195) reps(5000) stripprefix(_y_) zeroname(F) rename(A = ACE inhibitor,
B = ARB, C = Beta blocker, D = CCB, E = Diureti
> c, F = Placebo))
```

```
Option line specified -> option all assumed
```

```
Estimated probabilities (%) of each treatment being the best (and other ranks)
```

```
- assuming the minimum parameter is the best
```

```
- using 5000 draws
```

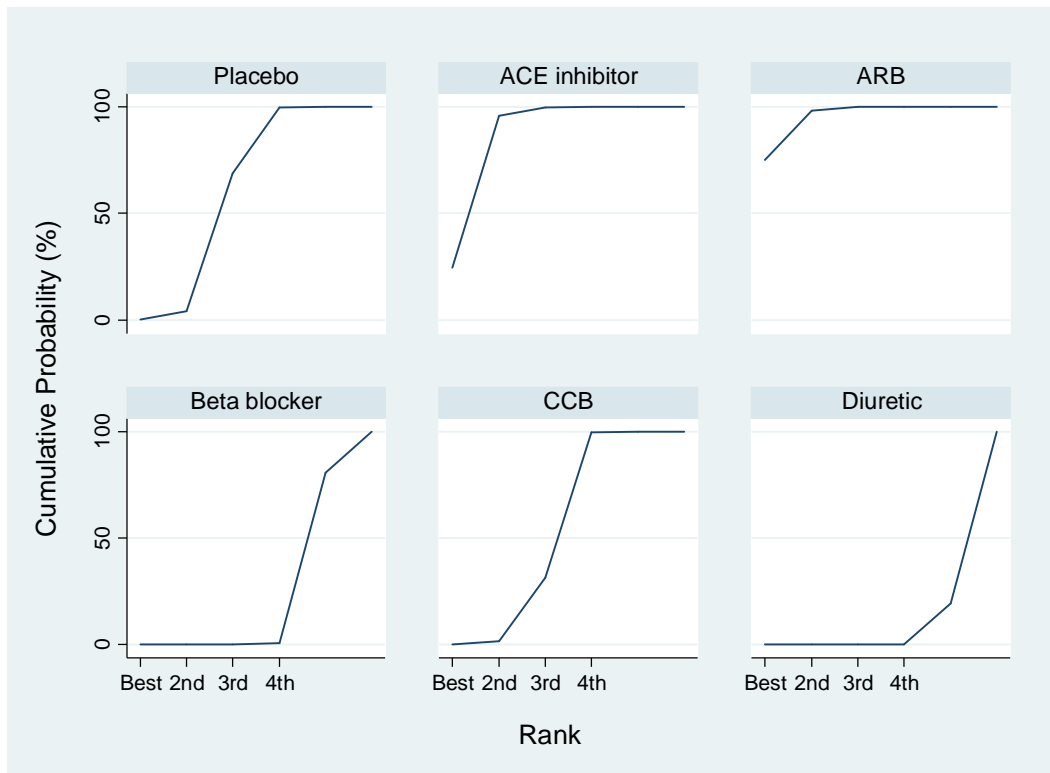
```
- allowing for parameter uncertainty
```

```
-----
```

study and	Treatment					
	Placebo	ACE inhibitor	ARB	Beta blocker	CCB	Diuretic
Rank						
Best	0.2	24.7	75.0	0.0	0.0	0.0
2nd	4.0	71.2	23.3	0.0	1.5	0.0
3rd	64.7	3.9	1.6	0.0	29.8	0.0
4th	30.8	0.2	0.1	0.6	68.2	0.1
5th	0.3	0.0	0.0	80.1	0.4	19.2
Worst	0.0	0.0	0.0	19.3	0.0	80.7
MEAN RANK	3.3	1.8	1.3	5.2	3.7	5.8
SUCRA	0.5	0.8	0.9	0.2	0.5	0.0

```
-----
```

```
mvmeta command is stored in F9
```



ネットワーク全体の Consistency の仮定を評価するための Global Inconsistency の検定も、network meta で実行することができる。デフォルトでは、Higgins et al. (2012) の design-by-treatment inconsistency モデルに基づく Global Inconsistency の検定の P 値が計算される。

```
network meta inconsistency, eform
```

```
Command is: mvmeta _y _S , eform bscovariance(exch 0.5) longparm suppress(uv mm) eq(_y_B:
des_BD des_BE des_BF, _y_C: des_ACD des_CEF, _y_D: des_ADE des_CD des_DF, _y_E: des_AE
des_CE des_CEF des_DE des_EF) vars(_y_A _
> y_B _y_C _y_D _y_E)
Note: using method reml
Note: regressing _y_A on (nothing)
Note: regressing _y_B on des_BD des_BE des_BF
Note: regressing _y_C on des_ACD des_CEF
Note: regressing _y_D on des_ADE des_CD des_DF
Note: regressing _y_E on des_AE des_CE des_CEF des_DE des_EF
Note: 22 observations on 5 variables
Note: variance-covariance matrix is proportional to .5*I(5)+.5*J(5,5,1)

initial:      log likelihood = -84.483086
```





Estimated between-studies SDs and correlation matrix:

	SD	_y_A	_y_B	_y_C	_y_D	_y_E
_y_A	.09459044	1	.	.	.	.
_y_B	.09459044	.5	1	.	.	.
_y_C	.09459044	.5	.5	1	.	.
_y_D	.09459044	.5	.5	.5	1	.
_y_E	.09459044	.5	.5	.5	.5	1

Testing for inconsistency:

( 1) [\_y\_C]des\_ACD = 0  
( 2) [\_y\_D]des\_ADE = 0  
( 3) [\_y\_E]des\_AE = 0  
( 4) [\_y\_B]des\_BD = 0  
( 5) [\_y\_B]des\_BE = 0  
( 6) [\_y\_B]des\_BF = 0  
( 7) [\_y\_D]des\_CD = 0  
( 8) [\_y\_E]des\_CE = 0  
( 9) [\_y\_C]des\_CEF = 0  
(10) [\_y\_E]des\_CEF = 0  
(11) [\_y\_E]des\_DE = 0  
(12) [\_y\_D]des\_DF = 0  
(13) [\_y\_E]des\_EF = 0

chi2( 13) = 20.08

Prob > chi2 = 0.0931

mvmeta command stored as F9; test command stored as F8

最後に表示された「Prob > chi2 = 0.0931」が、Global Inconsistency 検定の P 値である。5%水準の検定で有意にはならないが、ここでは、やや小さめの P 値が得られているため、結果の解釈には注意が必要かもしれない。

一方、ネットワーク全体の **Inconsistency** だけではなく、「ネットワーク上のどのペアに直接エビデンス、間接エビデンスの不一致性が疑われるか」ということも、結果の解釈上、重要となる（不一致性が疑われる箇所が見当たるのであれば、その理由を考察したり、感度解析を行ったりすることができる）。この **Inconsistency** の評価については、Dias et al. (2010) による **node-splitting** 法や、Noma et al. (2016) による複合尤度法などの方法が開発されているが、**network** には、前者をもとにしたメタ回帰による方法が実装されている。すべてのペアについての **Inconsistency** について、**network sidesplit** で結果を出力することができる。

```
network sidesplit all
```

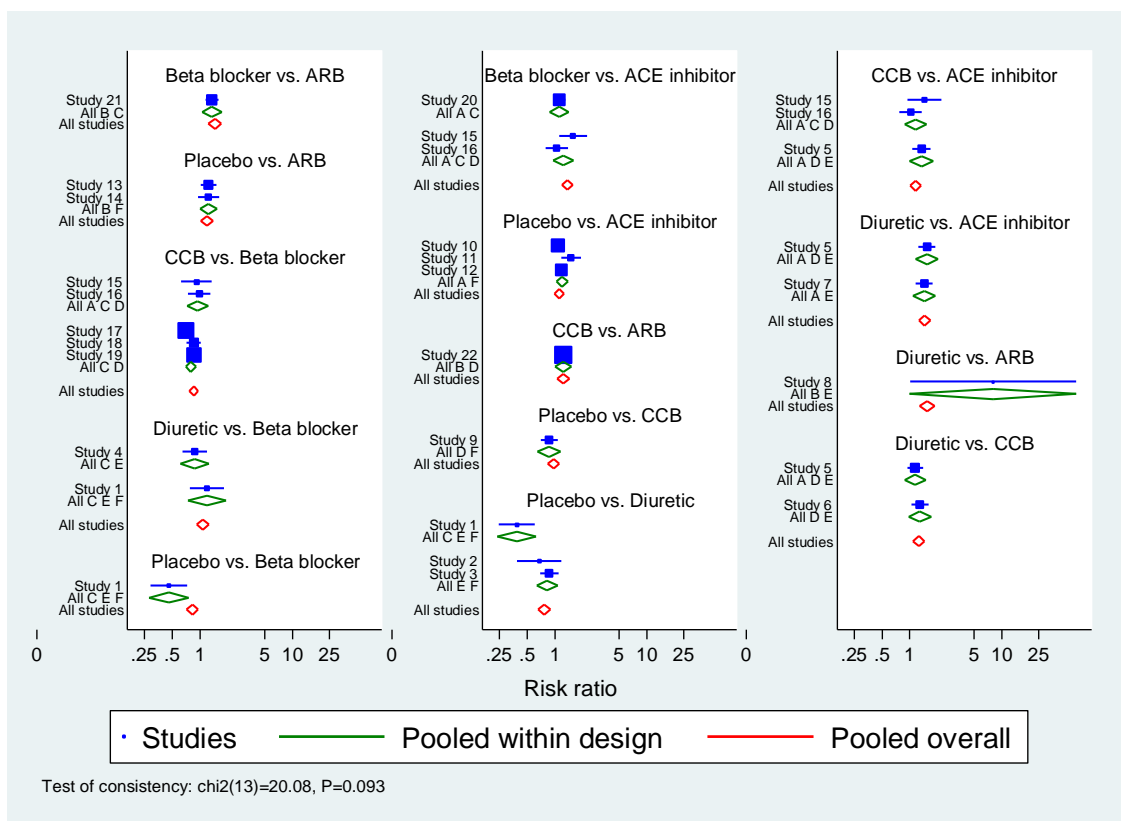
Side	Direct		Indirect		Difference		
	Coef.	Std. Err.	Coef.	Std. Err.	Coef.	Std. Err.	P> z
A F	.1813452	.0780005	-.0064712	.103432	.1878164	.1302274	0.149
A C	.1513204	.0791164	.4577628	.0822366	-.3064425	.1129921	0.007
A D	.212802	.1055911	.1045301	.0884521	.1082719	.1377931	0.432
A E	.3879942	.1084953	.3693753	.1067656	.0186188	.1521513	0.903
B F	.2107558	.1149284	.1300889	.1205917	.0806669	.1665788	0.628
B C	.2896346	.1384078	.4112536	.1033414	-.121619	.1727315	0.481
B D	.2052038	.1242378	.2149158	.1101001	-.009712	.1660032	0.953
B E	2.079436	1.061005	.4220981	.0941393	1.657338	1.065173	0.120
C F	-.768696	.2534753	-.1431706	.07303	-.6255254	.2637964	0.018
C D	-.1962854	.0605229	-.0656189	.0991703	-.1306665	.1183602	0.270
C E	-.0081028	.1502878	.0962753	.0906343	-.1043781	.1752656	0.551
D F	-.1451698	.1496263	-.0026388	.0818946	-.142531	.1705718	0.403
D E	.1965023	.1067613	.256962	.1040179	-.0604597	.1493121	0.686
E F	-.3766222	.1274141	-.1925192	.1000045	-.184103	.162119	0.256

2つのペア（A-C, C-F）について、有意差が認められている。結果の解釈の際には、注意が必要となるだろう。

## 全体の結果の要約

network forest によって、全体の結果を、Forest Plot の形式で要約することができる。個々の試験の直接比較の結果と全体の結果が対応付けられてまとめられているため、全体の結果を俯瞰する意味でも有用である。

```
network forest, msize(*0.15) diamond name(diabetes_forest, replace) eform xlabel(0 0.25 0.5 1 5 10 25)
```



## データセットの変換 (Chaimani-Salanti のグラフィカルツール使用の下準備)

以下の `netweight`, `ifplot`, `netfunnel` などのグラフィカルツールは, 作成者が異なるため, 以下のコマンドで, あらかじめデータセットの変換が必要となる.

```
network convert pairs
```

## Contribution Plot の作成

それぞれの治療の直接比較のエビデンスが, 全体の結果における対比較の推定値に, どの程度寄与しているかを表す, Contribution Plot を `netweight` で作成することができる.

```
netweight _y _stderr _t1 _t2, asp(0.7)
```

Direct comparisons and number of included studies:

1.	AvsC	3
2.	AvsD	3
3.	AvsE	2
4.	AvsF	3
5.	BvsC	1
6.	BvsD	1
7.	BvsE	1
8.	BvsF	2
9.	CvsD	5
10.	CvsE	2
11.	CvsF	1
12.	DvsE	2
13.	DvsF	1
14.	EvsF	3

Indirect comparisons:

1.	AvsB
----	------

Direct relative effects:

	c1
r1	0.165
r2	0.210
r3	0.396
r4	0.182
r5	0.290
r6	0.205
r7	2.079

```

r8  0.211
r9 -0.191
r10 -0.020
r11 -0.782
r12  0.189
r13 -0.145
r14 -0.474

```

Variances of direct relative effects:

	c1	c2	c3	c4	c5	c6	c7	c8	c9	c10	c11	c12	c13	c14
c14														
r1	.00952	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
r2	0	.0103	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
r3	0	0	.00571	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
r4	0	0	0	.00601	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
r5	0	0	0	0	.00676	0	0	0	0	0	0	0	0	0
r6	0	0	0	0	0	.00224	0	0	0	0	0	0	0	0
r7	0	0	0	0	0	0	1.11	0	0	0	0	0	0	0
r8	0	0	0	0	0	0	0	.00664	0	0	0	0	0	0
r9	0	0	0	0	0	0	0	0	.00379	0	0	0	0	0
r10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	.0207	0	0	0	0
r11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	.0551	0	0	0
r12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	.00532	0	0
r13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	.0117	0
r14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	.0707

Basic contrasts:

```

AvsC  AvsD  AvsE  AvsF  BvsC

```

Design matrix:

	c1	c2	c3	c4	c5
r1	1	0	0	0	0
r2	0	1	0	0	0
r3	0	0	1	0	0
r4	0	0	0	1	0
r5	0	0	0	0	1
r6	-1	1	0	0	1
r7	-1	0	1	0	1
r8	-1	0	0	1	1
r9	-1	1	0	0	0
r10	-1	0	1	0	0
r11	-1	0	0	1	0
r12	0	-1	1	0	0
r13	0	-1	0	1	0
r14	0	0	-1	1	0
r15	1	0	0	0	-1

Contribution of each direct comparison in each pairwise summary effect:

	r1	r2	r3	r4	r5	r6	r7	r8	r9	r10	r11	r12	r13	r14
r1	0.350	0.197	0.232	0.221	0.175	-0.050	-0.001	-0.124	-0.341	-0.097	-0.036	-0.134	-0.061	0.000
r2	0.214	0.270	0.265	0.251	-0.051	0.183	-0.001	-0.132	0.198	-0.025	-0.010	-0.239	-0.109	-0.000
r3	0.139	0.147	0.560	0.155	-0.005	0.069	0.002	-0.065	0.050	0.091	-0.007	0.316	-0.050	-0.032
r4	0.139	0.146	0.163	0.552	-0.075	-0.147	-0.001	0.223	0.047	-0.019	0.036	-0.109	0.155	0.034
r5	0.124	-0.033	-0.006	-0.085	0.384	0.478	0.001	0.136	-0.402	-0.059	-0.031	0.057	-0.014	-0.007
r6	-0.012	0.040	0.027	-0.055	0.158	0.712	0.001	0.129	0.138	0.013	-0.004	-0.048	-0.063	-0.007
r7	-0.087	-0.084	0.321	-0.151	0.204	0.598	0.004	0.195	-0.010	0.129	-0.001	0.508	-0.004	-0.039
r8	-0.086	-0.085	-0.076	0.247	0.134	0.381	0.001	0.483	-0.013	0.019	0.042	0.083	0.201	0.027
r9	-0.136	0.073	0.033	0.030	-0.226	0.233	-0.000	-0.008	0.540	0.072	0.027	-0.105	-0.049	-0.000
r10	-0.211	-0.050	0.328	-0.066	-0.180	0.119	0.002	0.059	0.392	0.188	0.029	0.450	0.010	-0.032
r11	-0.211	-0.051	-0.069	0.331	-0.250	-0.097	-0.000	0.347	0.389	0.078	0.073	0.025	0.215	0.034
r12	-0.075	-0.123	0.294	-0.096	0.045	-0.114	0.002	0.066	-0.148	0.116	0.002	0.556	0.059	-0.032
r13	-0.075	-0.124	-0.103	0.302	-0.025	-0.330	-0.000	0.355	-0.151	0.006	0.046	0.131	0.264	0.034
r14	0.000	-0.001	-0.397	0.398	-0.070	-0.216	-0.002	0.289	-0.003	-0.110	0.043	-0.425	0.205	0.066
r15	0.226	0.230	0.238	0.305	-0.209	-0.529	-0.002	-0.260	0.060	-0.038	-0.006	-0.191	-0.046	0.007

		Direct comparisons in the network														
		AvsC	AvsD	AvsE	AvsF	BvsC	BvsD	BvsE	BvsF	CvsD	CvsE	CvsF	DvsE	DvsF	EvsF	
Network meta-analysis estimates	Mixed estimates															
	AvsC	17.3	9.8	11.5	10.9	8.7	2.5	·	6.1	16.9	4.8	1.8	6.6	3.0	·	
	AvsD	11.0	13.9	13.6	12.9	2.6	9.4	·	6.8	10.2	1.3	0.5	12.3	5.6	·	
	AvsE	8.2	8.7	33.2	9.2	0.3	4.1	0.1	3.9	3.0	5.4	0.4	18.7	3.0	1.9	
	AvsF	7.6	7.9	8.8	29.9	4.1	8.0	·	12.1	2.6	1.0	2.0	5.9	8.4	1.8	
	BvsC	6.8	1.8	0.4	4.7	21.1	26.3	0.1	7.5	22.1	3.2	1.7	3.2	0.8	0.4	
	BvsD	0.8	2.8	1.9	3.9	11.3	50.6	0.1	9.2	9.8	0.9	0.3	3.4	4.5	0.5	
	BvsE	3.7	3.6	13.8	6.5	8.7	25.6	0.2	8.4	0.4	5.5	0.1	21.8	0.2	1.7	
	BvsF	4.6	4.5	4.0	13.1	7.1	20.3	0.1	25.7	0.7	1.0	2.2	4.4	10.7	1.4	
	CvsD	8.9	4.8	2.2	1.9	14.7	15.2	·	0.5	35.2	4.7	1.7	6.9	3.2	·	
	CvsE	10.0	2.4	15.5	3.1	8.5	5.6	0.1	2.8	18.5	8.9	1.4	21.3	0.5	1.5	
	CvsF	9.7	2.4	3.2	15.3	11.5	4.5	·	16.0	17.9	3.6	3.3	1.2	9.9	1.6	
	DvsE	4.3	7.1	17.0	5.6	2.6	6.6	0.1	3.8	8.5	6.7	0.1	32.1	3.4	1.8	
	DvsF	3.8	6.4	5.3	15.5	1.3	17.0	·	18.3	7.8	0.3	2.4	6.7	13.6	1.7	
EvsF	·	·	17.8	17.9	3.1	9.7	0.1	13.0	0.1	4.9	1.9	19.1	9.2	3.0		
Indirect estimates																
AvsB	9.6	9.8	10.1	13.0	8.9	22.5	0.1	11.1	2.6	1.6	0.2	8.2	2.0	0.3		
Entire network	7.2	5.7	10.7	11.2	7.6	14.7	0.1	9.9	9.9	3.6	1.4	11.6	5.2	1.2		
Included studies	3	3	2	3	1	1	1	2	5	2	1	2	1	3		

## Inconsistency Plot の作成

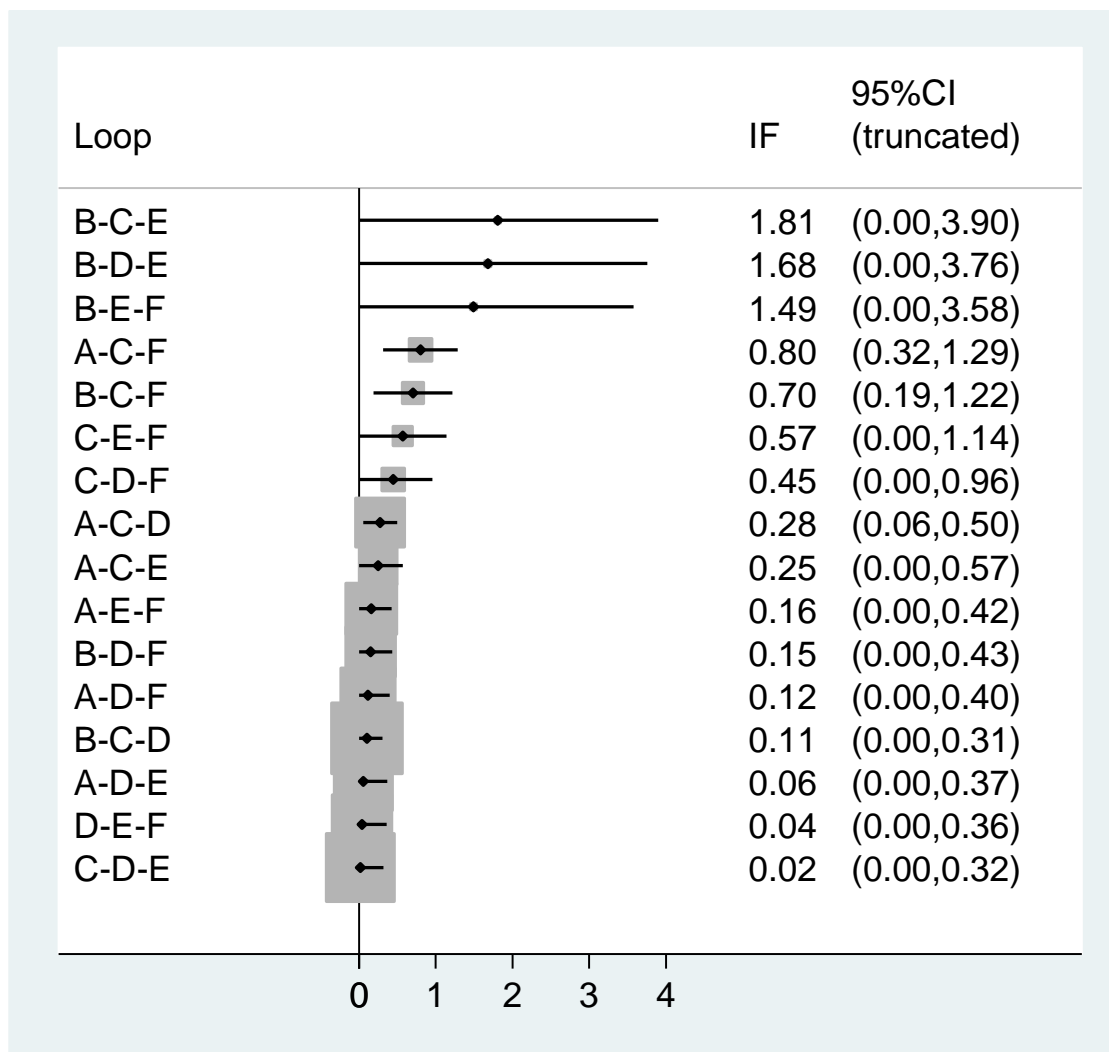
ifplot によって、ネットワーク上のすべての三角形のループに対して、Local Inconsistency 検定を一括して実施することができる。

```
ifplot _y _stderr _t1 _t2 study, tau2(0.011)
```

```
* 16 triangular loops found
```

```
+-----+
| Loop | IF | seIF | z_value | p_value | CI_95 |
+-----+-----+-----+-----+-----+
| B-C-E | 1.808 | 1.067 | 1.695 | 0.090 | (0.00,3.90) |
| B-D-E | 1.682 | 1.059 | 1.587 | 0.112 | (0.00,3.76) |
| B-E-F | 1.492 | 1.064 | 1.403 | 0.161 | (0.00,3.58) |
| A-C-F | 0.801 | 0.248 | 3.234 | 0.001 | (0.32,1.29) |
| B-C-F | 0.703 | 0.262 | 2.684 | 0.007 | (0.19,1.22) |
| C-E-F | 0.571 | 0.290 | 1.970 | 0.049 | (0.00,1.14) |
| C-D-F | 0.447 | 0.261 | 1.709 | 0.087 | (0.00,0.96) |
| A-C-D | 0.277 | 0.113 | 2.447 | 0.014 | (0.06,0.50) |
| A-C-E | 0.251 | 0.162 | 1.552 | 0.121 | (0.00,0.57) |
| A-E-F | 0.162 | 0.134 | 1.205 | 0.228 | (0.00,0.42) |
| B-D-F | 0.151 | 0.144 | 1.047 | 0.295 | (0.00,0.43) |
| A-D-F | 0.116 | 0.145 | 0.798 | 0.425 | (0.00,0.40) |
| B-C-D | 0.106 | 0.102 | 1.034 | 0.301 | (0.00,0.31) |
| A-D-E | 0.058 | 0.159 | 0.365 | 0.715 | (0.00,0.37) |
| D-E-F | 0.038 | 0.165 | 0.233 | 0.816 | (0.00,0.36) |
| C-D-E | 0.020 | 0.152 | 0.134 | 0.893 | (0.00,0.32) |
+-----+
```





4つのループに関して、Local Inconsistency 検定が有意になっている。多重性を考慮すれば、1つも Inconsistent Loops がなくても、全体の5%程度は、Type-1 Error として有意になる可能性がある。しかし、この結果では、それを超える頻度で有意な結果が認められるため、解釈には注意が必要であると思われる。

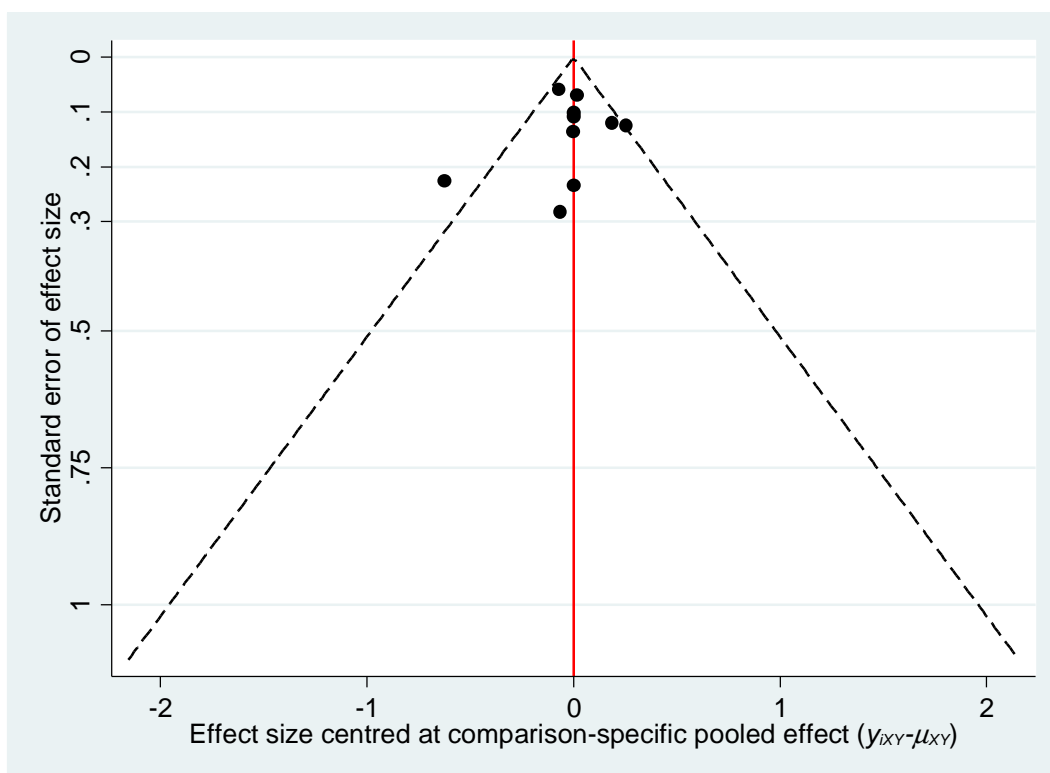
## Comparison-Adjusted Funnel Plot の作成

`netfunnel` で、Comparison-Adjusted Funnel Plot を作成することができる。以下は、コントロール群がプラセボの試験について、中心を揃えた Comparison-Adjusted Funnel Plot を作成したものである。

```
netfunnel _y _stderr _t2 _t1 if _t2=="F", ylabel(0 0.1 0.2 0.3 0.5 0.75 1) noalpha
```

Comparisons in the plot:

1. F vs E
2. F vs D
3. F vs C
4. F vs B
5. F vs A



以上の解説のコマンド部分をまとめた DO ファイルは、以下の URL からダウンロードすることができる (<http://www.ism.ac.jp/~noma/diabetes.do>) .

## 参考文献

- Chaimani, A., J. P. T. Higgins, D. Mavridis, P. Spyridonos, G. Salanti. 2013. Graphical tools for network meta-analysis in STATA. *PLoS One* 8: e76654.
- Chaimani, A., G. Salanti. 2015. Visualizing assumptions and results in network meta-analysis: the network graphs package. *Stata Journal* 15: 905–950.
- Dias, S., Welton, N. J., Caldwell, D. M., and Ades, A. E. 2010. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Statistics in Medicine* 29: 932-944.
- Elliott, W. J., P. M. Meyer. 2007. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 369: 201–207.
- Higgins, J. P. T., D. Jackson, J. K. Barrett, G. Lu, A. E. Ades, and I. R. White. 2012. Consistency and inconsistency in network meta-analysis: Concepts and models for multi-arm studies. *Research Synthesis Methods* 3: 98–110.
- Higgins, J. P., A. Whitehead. 1996. Borrowing strength from external trials in a meta-analysis. *Statistics in Medicine* 15: 2733-2749.
- Lu, G. and A. E. Ades. 2009. Modeling between-trial variance structure in mixed treatment comparisons. *Biostatistics* 10: 792-805.
- Noma, H., Tanaka, S., Matsui, S., Cipriani, A., and Furukawa, T. A. 2016. Quantifying indirect evidence in network meta-analysis. *Statistics in Medicine*, DOI: 10.1002/sim.7187.
- White, I. R. 2009. Multivariate random-effects meta-analysis. *Stata Journal* 9: 40–56.
- White, I. R. 2011. Multivariate random-effects meta-regression: Updates to mvmeta. *Stata Journal* 11: 255–270.
- White, I. R. 2015. Network meta-analysis. *Stata Journal* 15: 951–985.